Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Jakub Ostapko

Synteza, spektroskopia i fotofizyka hemiporficenu i jego tlenowych analogów

Promotor: prof. dr hab. Jacek Waluk

Praca doktorska wykonana w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk, ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa, w ramach Międzynarodowych Studiów Doktoranckich Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Biblioteka Instytutu Chemii Fizycznej PAN
F-B.504/19
30000000132566

Warszawa, październik 2018

htttp://rcin.org.pl

Instytut Chemii Fizycznej PAN
BIBLIOTEKA
B. 504 | 19

htttp://rcin.org.pl

Pragnę serdecznie podziękować:

prof. dr. hab. **Jackowi Walukowi** za możliwość sześcioletniej współpracy, daną mi w tym czasie niezależność, możliwość popełniania błędów i dyskusje uczące wyciągania wniosków.

dr. **Arkowi Listkowskiemu** za pokazanie mi chemii pirolu, możliwość uczenia się i dowcip niezwykłego rodzaju.

mgr **Ani Kelm** za przeprowadzenie pomiarów spektroskopowych otrzymanych przez mnie związków.

mgr. **Krzyśkowi Górskiemu** za nieocenione komentarze i nieskrępowane dyskusje o chemii.

mgr. **Michałowi Kijakowi** za wykonanie obliczeń kwantowo-mechanicznych umieszczonych w niniejszej pracy.

htttp://rcin.org.pl

Spis treści

1. Wstęp i cel pracy. 8

2. Część literaturowa 9

2.1 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_0. 11

2.2 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_1. 25

2.3 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_2. 30

2.4 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_3. 39

3. Właściwości spektroskopowe wybranych układów 43

3.1 Właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne porfiryny, porficenu i hemiporficenu. 44

3.2 Właściwości kompleksujące porfiryny, hemiporficenu i porficenu. 50

3.3 Właściwości sensoryczne wybranych układów makrocyklicznych. 56

3.4 Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu. 59

3.5 Podsumowanie części literaturowej. 71

4. Wyniki własne i dyskusja. 72

4.1 Synteza niepodstawionego hemiporficenu. 74

4.2 Synteza 21-oksahemiporficenu. 96

4.3 Synteza 23-oksahemiporficenu. 106

4.4 Synteza 22-oksahemiporficenu. 111

4.5 Synteza 24-oksahemiporficenu. 114

5. Część spektroskopowa. 118

5.1 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia hemiporficenu. 122

5.2 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia oksahemiporficenów. 126

5.3 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia 5-formylo-21-oksakorolu. 131

5.4 Struktura krystalograficzna hemiporficenu i 23-oksahemiporficenu. 137

6. Podsumowanie 142

7. Część Eksperymentalna 146

Bibliografia 167

http://rcin.org.pl

htttp://rcin.org.pl

Niniejszą pracę dedykuję moim rodzicom

Monice i **Januszowi Ostapkom**

htttp://rcin.org.pl

Wykaz skrótów

21-OKor	5-formylo-21-oksakorol
ACN	acetonitryl
AIBN	azobis(izobutyronitryl)
Boc	grupa *tert*-butoksybarbonylowa
COD	1,5-cyklooktadien
COSY	COrrelation SpectroscopY
CPMAS	Cross Polarization Magic Angle Spinnining
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	dichlorometan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DIPEA	N,N,N-diizopropyloetyloamina
DMAA	3-(N,N-dimetyloamino)akroleina
DMAc	N,N-dimetyloacetamid
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMF	dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
HOMO	najwyższy obsadzony orbital
HPc	hemiporficen
k_{nrad}	suma stałych bezpromienistych dezaktywacji stanu S_1
k_{rad}	stała promienista dezaktywacji stanu S_1
LDA	diizopropyloamidek litu
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital
mezo	pozycje 9, 10, 19, 20 porficenu pozycje 5, 10, 15, 20 porfiryny
Ms	grupa mesylowa
NBS	N-bromosukcynoimid
NOE	Jądrowy efekt Overhausera
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
OEt	pochodna oktaetylowa
OEtHPc	oktaetylohemiporficen
OHPc	oksahemiporficen
OTf	grupa trifluorometylosulfonowa
Pc	porficen
PIFA	[bis(trifluoroacetoksy)jodo]benzen
pin	pinakolan
Pr	porfiryna
Py	pirydyna
rf	czas retencji
ROESY	Rotation Frame Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
S_n	n-ty stan singletowy
STM	skaningowy mikroskop tunelowy
t.t.	temperatura topnienia
TBACl	chlorek tetra-*n*-butyloamoniowy
TFA	kwas trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMP	2,2,6,6-tetrametylopiperydyna
TMSBr	bromotrimetylosilan
Ts	grupa tosylowa
T_{wrz}	temperatura wrzenia
UV	zakres ultrafioletowy widma
Vis	zakres widzialny widma
β	pozycje 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 i 18 porfiryny pozycje 2, 7, 12, 17 porficenu
ε	molowy współczynnik absorpcji
λ_{em}	długość fali emisji
τ	czas zaniku emisji
Φ	wydajność kwantowa emisji
Φ_T	wydajność kwantowa generowania stanu trypletowego
Φ_Δ	wydajność kwantowa generowania tlenu singletowego

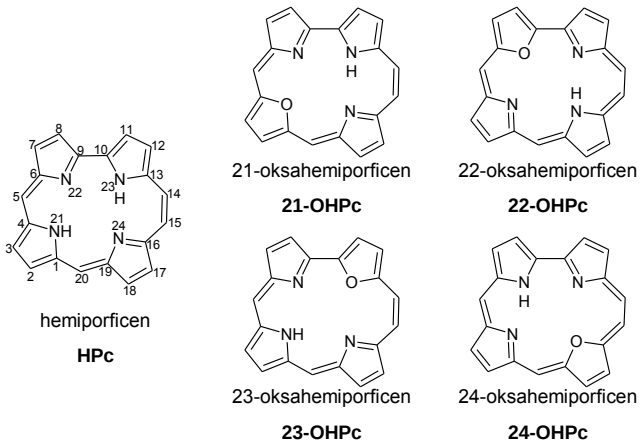
http://rcin.org.pl

1. Wstęp i cel pracy.

Powołanie się na publikację Battersby'ego z 1980 roku[1], której autorzy nazywają porfiryny „barwnikami życia", jest często stosowanym odniesieniem (239 cytowań) otwierającym prace związane z chemią porfiryn. Określenie „barwniki życia" odwołuje się do funkcji pełnionych przez pirolowe układy makrocykliczne w przyrodzie i tym samym określa motywacje do prowadzenia prac z ich udziałem. Próby naśladowania przyrody z wykorzystaniem porfiryn realizowane były poprzez układy konwertujące energię słoneczną w energię elektryczną, czy wykorzystanie katalitycznych właściwości porfirynoidów. Praktyczne i komercyjne zastosowania porfiryn w sztucznej fotosyntezie, rozszczepieniu wody, czy reakcjach katalitycznych pozostają jednak do tej pory poza zasięgiem. Znamiennym jest fakt, że w obszernym przeglądzie Chemical Reviews: Expanded, Contracted and Isomeric Porphyrins[2] z 2017, na który składa się 25 prac przeglądowych poświęconych porfirynoidom, tylko jedna dotyczyła reakcji redoks inspirowanych naturą – reakcji rozszczepienia wody na wodór i tlen.[3] Pozostałe prace pokrywają szerokie spektrum zagadnień. Wśród nich można wymienić zagadnienia związane z syntezą i funkcjonalizacją nowych układów makrocyklicznych opartych na podjednostkach pirolowych (15 opracowań), wykorzystanie porfirynoidów jako modelowych układów w badaniach nad aromatycznością (3 opracowania), wiązaniem wodorowym (jedno opracowanie), właściwości sensoryczne (2 opracowania), czy ich potencjalną rolę jako fotouczulaczy w przeciwnowotworowej terapii fotodynamicznej (jedno opracowanie). Od ukazania się publikacji Battersby'ego porfirynoidy przeszły ewolucję rozszerzającą obszar ich potencjalnych zastosowań. Obecnie postrzegane są nie tylko jako cząsteczki mogące służyć do naśladowania przyrody, ale także jako doskonałe modele w badaniach nad właściwościami materii.

Cel prowadzonych przeze mnie prac był odległy od bezpośrednich inspiracji naturą. Polegał on na otrzymaniu nowych, opartych na niespotykanym w świecie przyrody szkielecie węglowym cząsteczek: niepodstawionego hemiporficenu **HPc** i jego czterech tlenowych analogów **OHPc** (Rysunek 1). Cząsteczki te miały posłużyć jako modelowe układy w badaniach wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych NH···N i spowinowaconego z nimi wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia atomu wodoru.

http://rcin.org.pl



Rysunek 1 Hemiporficen **HPc**, numeracja pozycji szkieletu oraz jego tlenowe analogi **OHPc**.

W przeciwieństwie do większości znanych układów makrocyklicznych, docelowe struktury hemiporficenu i oksahemiporficenów nie zawierają podstawników ani alkilowych ani arylowych. Podyktowane było to planowanym zastosowaniem tych makrocykli w badaniach podstawowych. Brak podstawników znacząco ułatwia interpretację widm oscylacyjnych. Ponadto, brak podstawników istotny jest w kontekście badań pojedynczych cząsteczek. W przypadku pochodnych podstawionych obserwacja różnych struktur rotamerycznych znacząco utrudniałaby interpretację wyników. Brak dużych objętościowo grup ma także wpływ na właściwości adhezyjne względem powierzchni metalicznych. Jest to istotne z punktu widzenia planowanych eksperymentów polegających na depozycji (oksa)hemiporficenów na powierzchniach przewodników.

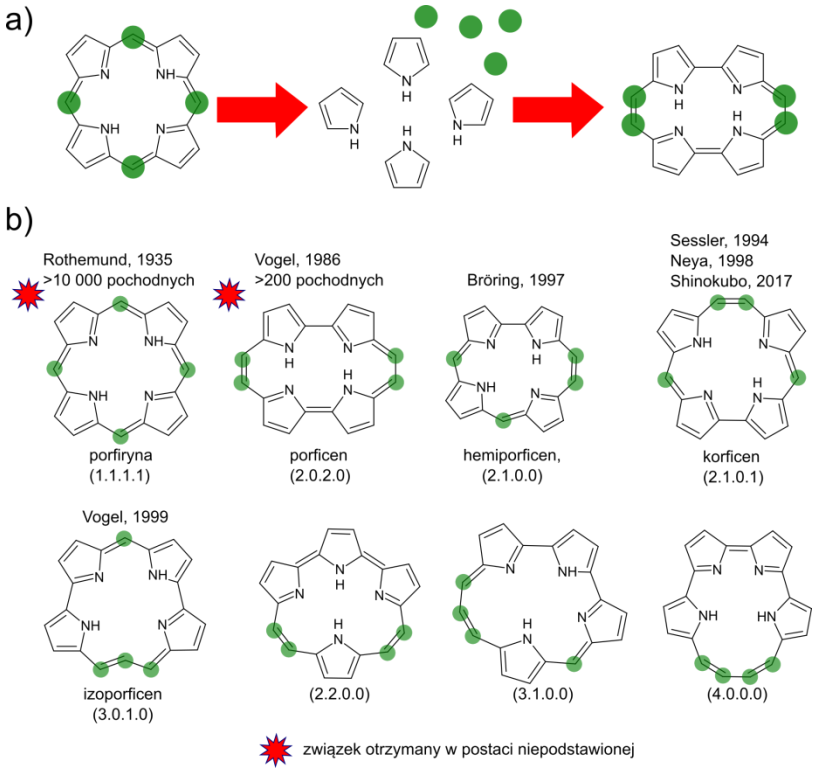
2. Część literaturowa

Punktem wyjściowym w dyskusji nad strukturą hemiporficenu jest porfiryna. Ten podstawowy porfirynoid jest makrocyklicznym układem aromatycznym spełniającym regułę Hückla. Zbudowany jest z czterech podjednostek pirolowych połączonych mostkami metinowymi.

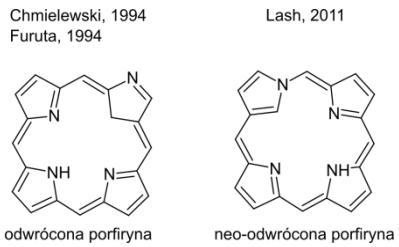
Formalna rearanżacja pirolowych i mostkowych elementów strukturalnych (Rysunek 2a) prowadzi do siedmiu możliwych produktów będących izomerami konstytucyjnymi porfiryny (Rysunek 2b). Izomery strukturalne porfiryny, a także struktury rozszerzone i zmniejszone względem niej, nazywane są w sposób zwyczajowy lub bardziej systematyczny, bazujący na liczbie elektronów π zaangażowanych w ścieżkę koniugacji i liczbie atomów węgla

http://rcin.org.pl

łączących poszczególne podjednostki pirolowe. W ten sposób hemiporficen może być określany jako [18]tetrafiryna(2.1.1.0), a szafiryna jako [22]pentafiryna(1.1.1.1.0).



Rysunek 2 a) Rearanżacja elementów strukturalnych porfiryny prowadząca do struktury izomerycznej; b) Otrzymane (z podaniem roku pierwszej syntezy lub późniejszych istotnych syntez) i teoretyczne struktury izomeryczne porfiryny.



Rysunek 3 Struktury izomeryczne porfiryny będące jej formami N-odwróconymi.

Osobną kategorię izomerów konstytucyjnych porfiryny stanowią jej tak zwane formy N-odwrócone. Posiadają one podjednostkę pirolową wbudowaną w układ makrocykliczny z wytworzeniem wiązań w pozycjach 2,4 w przypadku odwróconej porfiryny[4][5] i pozycji 1,3 w przypadku neo-odwróconej porfiryny[6][7] (Rysunek 3).

Hemiporficen i jego tlenowe analogi są docelowymi produktami przeprowadzonych przeze mnie i opisanych w niniejszej pracy syntez. Układy te oparte są na szkielecie o niskiej

http://rcin.org.pl

symetrii, złożonym z podjednostek furanowych i/lub pirolowych połączonych między sobą na trzy możliwe sposoby: w sposób bezpośredni, tworząc mostek C_0, za pomocą mostka jednowęglowego C_1 oraz za pomocą mostka dwuwęglowego C_2.

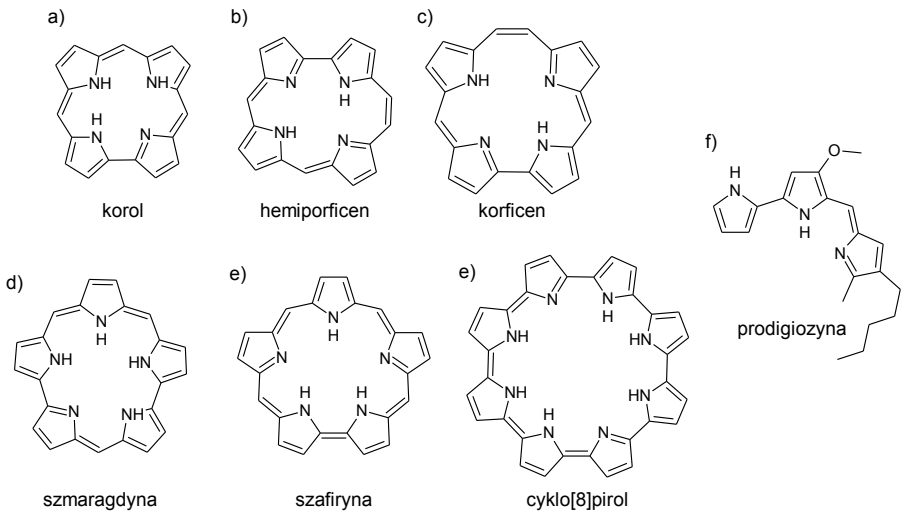
Przegląd literaturowy postanowiłem podzielić na dwie części. W pierwszej skupię się na metodach syntezy układów porfirynowych. Posłużę się przy tym systematyką porządkującą układy makrocykliczne ze względu na sposób połączenia jednostek pirolowych. W pierwszej kolejności omówię układy posiadające bezpośrednie połączenia heterocykl-heterocykl, czyli element strukturalny C_0. Przykładami takich związków są porficeny, korole, czy korficen. Następnie skupię się na układach, w których powstawaniu kluczowe znaczenie posiada tworzenie mostka jednowęglowego C_1 między podjednostkami heterocyklicznymi. Tutaj najznamienitszym przykładem będzie porfiryna. W następnej kolejności omówię sposoby syntezy dużej rodziny związków posiadających w swojej strukturze mostki dwuwęglowe C_2. Głównymi reprezentantami tej grupy związków są porficeny, hemiporficeny i szereg układów makrocyklicznych o dłuższej niż w przypadku porfiryny ścieżce koniugacji elektronów π - tak zwane rozszerzone porfirynoidy. Pomimo tego, że znane są układy zawierające bardziej rozbudowane połączenia między podjednostkami heterolowymi niż trójwęglowe C_3, to przegląd metod syntezy zakończę na tej grupie związków.

Druga cześć przeglądu literaturowego dotyczyć będzie porównania właściwości spektroskopowych wybranych układów makrocyklicznych. W obrębie izomerów konstytucyjnych porfiryny porównam jak symetria układu wpływa na jego właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne. Następnie rozszerzę to zestawienie na układy zawierające heteroatom inny od azotu we wnęce układu makrocyklicznego. Ze względu na wyniki opisane w części pracy poświęconej badaniom własnym, odniosę się także do koroli i ich odpowiednich heteroanalogów.

2.1 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_0.

Naturalnie występujące układy zawierające podjednostkę 2,2'-bipirolową, będącą przykładem połączenia C_0 między dwoma pierścieniami pirolowymi, należą do nielicznych. Jednymi z nich, zawierającymi bezpośrednie wiązanie pirol-pirol, są prodigiozyny (Rysunek 4f). Innym, chociaż bardziej zawoalowanym przykładem z grupy związków makrocyklicznych, jest witamina B_{12}. Jej niearomatyczna struktura oparta jest na szkielecie korolu (Rysunek 4a).

http://rcin.org.pl



Rysunek 4 Prodigiozyna (f) jako przykład naturalnego produktu zawierającego bezpośrednie wiązanie pirol-pirol oraz przykłady syntetycznych układów makrocyklicznych także zawierających ten motyw strukturalny.

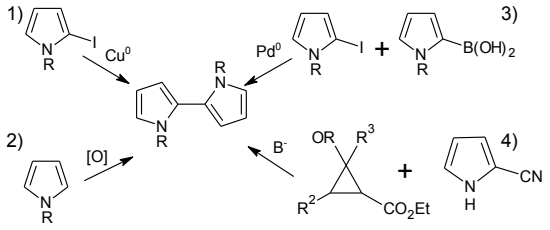
Wraz z pojawieniem się w 1983 roku pracy Woodwarda opisującej syntezę szafiryny[8] i trzy lata później przełomowego doniesienia Vogla o syntezie porficenu,[9] zainteresowanie układami zawierającymi podjednostkę bipirolową, a tym samym połączenie C_0, znacząco wzrosło. W przeciągu następnych dziesięciu lat, motyw bipirolowy został z powodzeniem wykorzystany do syntezy izomerów konstytucyjnych porfiryny, czy układów o rozszerzonym układzie π-elektronowym. Równolegle następował progres w metodologii syntezy korolu, której kluczowym etapem jest tetrameryzacja pirolu w reakcji z odpowiednim aldehydem i następcze oksydatywne utworzenie wiązania pirol-pirol.[10] Dzięki opracowaniu dogodnej metodologii syntezy korolu pod koniec lat dziewięćdziesiątych zwiększyło się zainteresowanie tą grupą związków, zarówno w kontekście syntezy nowych pochodnych, jak i badań nad właściwościami.[11][12][13]

Obecnie znane metodologie pozwalają na wydajną syntezę podjednostek bipirolowych, także takich, w których dwa pierścienie pirolowe zawierają różne podstawniki. Wybór odpowiedniej należy do chemika syntetyka i w oczywisty sposób podyktowany powinien być chemią dalszych przekształceń z zastosowaniem otrzymanego układu bipirolowego.[14]

Metody syntezy bipirolu można podzielić na cztery grupy, przedstawione na Schemacie 1: Pierwszą z nich są reakcje reduktywnego sprzęgania, wykorzystujące reakcje typu Ullmana odpowiednich 2-halogenopochodnych pirolu; Druga metoda syntetyczna opiera się na oksydatywnym sprzęganiu podjednostek pirolowych, nieposiadających podstawnika

http://rcin.org.pl

w pozycji 2; Trzecia strategia syntezy układów bipirolowych wykorzystuje reakcje sprzęgania katalizowane kompleksami metali przejściowych (np. reakcja Suzukiego). Umożliwia ona przeprowadzenie przekształceń z użyciem szerokiego spektrum reagentów a także może być zastosowana do syntezy niesymetrycznie podstawionych jednostek 2,2'-bipirolowych; Ostatnia z metod opiera się na wytworzeniu pierścienia pirolowego na drodze reakcji dipolarnej cykloaddycji, w której jednym z reagentów jest pochodna pirolu. Przykładami takich reakcji są modyfikacje reakcji Bartona-Zarda, syntezy Leusena, czy reakcje wykorzystujące dipolarną cykloaddycję generowanych *in situ* ylidów azometinowych.

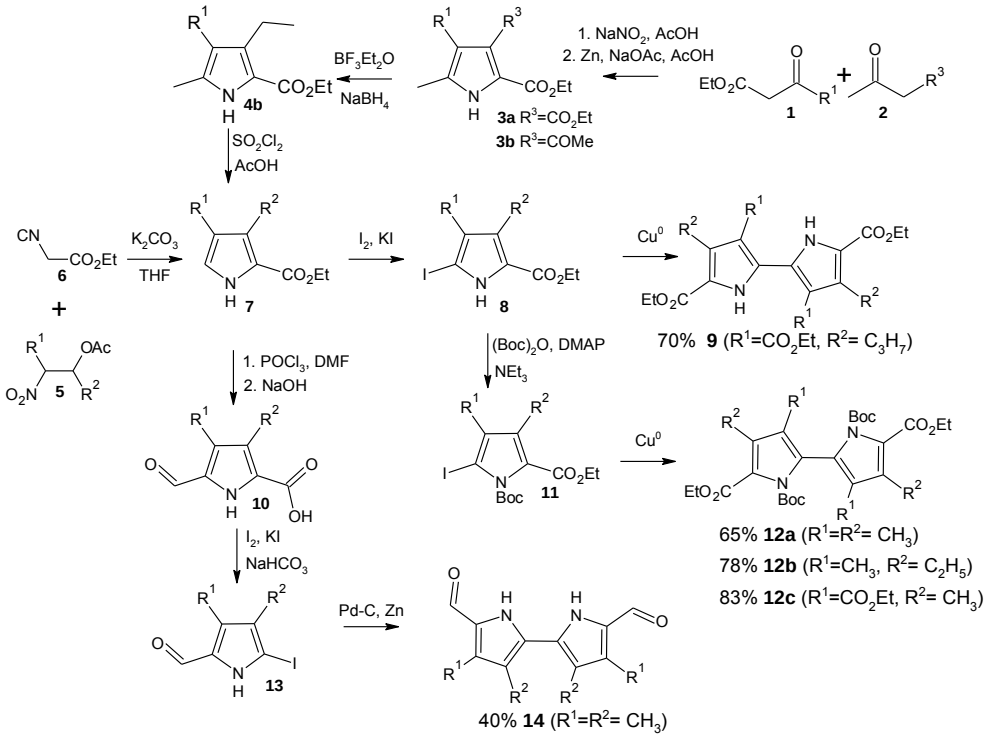


Schemat 1 Schematyczne przedstawienie metod otrzymywania jednostki bipirolowej: 1) reakcje typu Ullmana; 2) reakcje oksydatywnego sprzęgania; 3) reakcje katalizowane metalami przejściowymi; 4) reakcje cykloaddycji.

Pierwszym układem makrocyklicznym, w którego syntezie wykorzystano jednostkę 2,2'-bipirolową jest szafiryna. Praca opisująca tę syntezę ukazała się w 1983 roku.[8] Opisuje ona tworzenie się bezpośredniego wiązania pirol-pirol na drodze reakcji Ullmana pomiędzy 2-jodo-3,4-dimetylo-5-karboksyetylopirolami. 2-Jodopochodne estrów pirolowych są związkami łatwo dostępnymi, a ich prekursory mogą być otrzymane na drodze kondensacji Knorra lub reakcji Bartona-Zarda (Schemat 2).

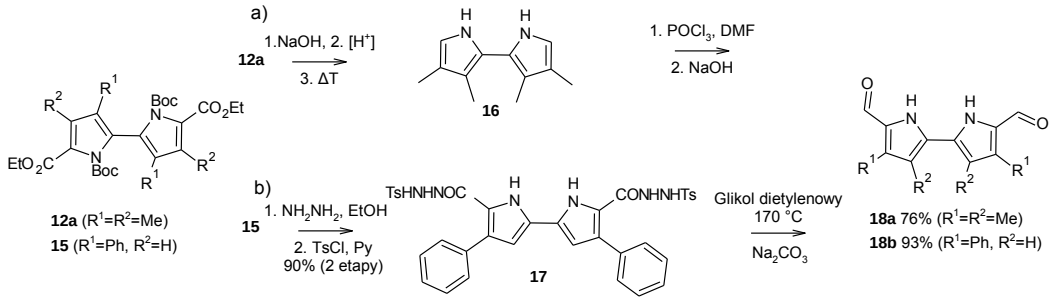
Reakcje typu Ullmana wykorzystywane są do syntezy układów bipirolowych w ich klasycznej formie, a także w wersjach modyfikowanych. Obecność grup karboksyalkilowych, czy formylowych, o charakterze elektronoakceptorowym, zwiększa reaktywność układów pirolowych w reakcjach reduktywnego sprzęgania. Dodatkowo, reaktywność tych układów, a co za tym idzie wydajność prowadzonych przekształceń, może zostać poprawiona poprzez wprowadzenie grupy *t*-butoksykarbonylowej *Boc* jako grupy zabezpieczającej.[16] Modyfikacje warunków reakcji sprzęgania polegają na zamianie miedzi na bardziej reaktywny metal – pallad(0). Ze względu na ekonomikę procesów, reakcje z udziałem Pd(0) prowadzone są z zastosowaniem katalitycznych ilości tego metalu i w obecności reduktora - cynku, odpowiedzialnego za regenerację katalizatora.

http://rcin.org.pl



Schemat 2 Ogólny schemat przedstawiający trzy podstawowe strategie syntezy pochodnych 2,2'-bipirolu na drodze reakcji Ullmana (**9**[15]) lub reduktywnego sprzęgania halogenopochodnych pirolu (**12a**,[16] **12b**,[16] **12c,**[16] **14**[17]).

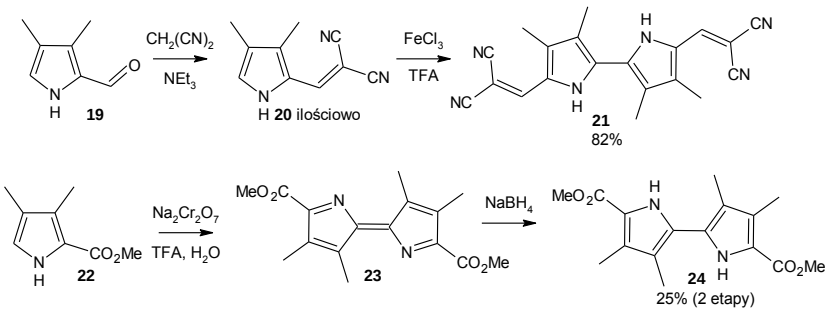
Otrzymane na drodze reakcji sprzęgania 5-jodo-2-karboksyetylopiroli estry bipirolowe mogą zostać przekształcone w stosowane w syntezie szafiryny i porficenów 5,5'-dialdehydy na drodze hydrolizy grup estrowych, dekarboksylacji i reakcji formylowania Vilsmeiera-Haacka (Schemat 3a).[8] Inny sposób przekształcenia grup estrowych jednostki bipirolowej w grupy formylowe polega na reakcji amonolizy estrów w reakcji z hydrazyną, tosylowaniu grup -NH_2 i termicznym rozkładzie tosylanu (Schemat 3b).[18]



Schemat 3 Literaturowe sposoby przekształcania estrów etylowych 2,2'-bipirolu w pochodne zawierające grupy formylowe.

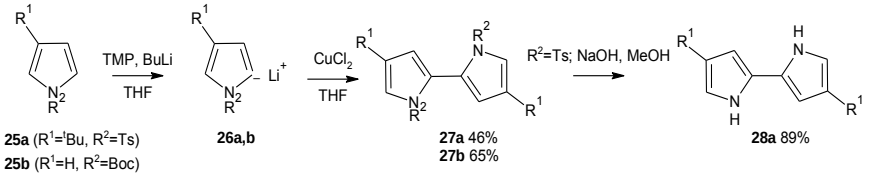
http://rcin.org.pl

Pirol i jego pochodne są układami bogatymi w elektrony i przez to podatnymi na atak czynnika elektrofilowego i reakcje z czynnikami utleniającymi. W związku z wysoką reaktywnością pirolu w reakcjach oksydatywnego sprzęgania, często prowadzonych w warunkach kwaśnych, konieczne jest wprowadzenie podstawników w inne niż biorące udział w reakcji pozycje pierścienia pirolowego. Brak odpowiednich zabezpieczeń skutkuje brakiem selektywności i konwersją produktu na drodze reakcji nieregioselektywnych, następczych i rozkładu. Grupy zabezpieczające wprowadzane są we wszystkie pozycje pierścienia pirolowego, oprócz pozycji 5 lub 2, z udziałem których zachodzi reakcja oksydatywnego sprzęgania. Przykładami reakcji oksydatywnego sprzęgania jednostek pirolowych są dimeryzacja 2-(dinitrylowinylo)-3,4-dimetylopirolu **20** z użyciem bezwodnego chlorku żelaza (III) i kwasu trifluorooctowego jako rozpuszczalnika oraz dimeryzacja estru etylowego 3,4-dimetylopirolu **22** i następcza redukcja (Schemat 4).[19]



Schemat 4 Reakcje oksydatywnego sprzęgania pochodnych pirolu prowadzone w warunkach kwaśnych.

Przykładem dimeryzacji jednostek pirolowych w łagodniejszych warunkach oksydatywnego sprzęgania jest reakcja dimeryzacji form anionowych odpowiednio N-zabezpieczonych pochodnych pirolu **26a** i **26b** (Schemat 5).[20][21]



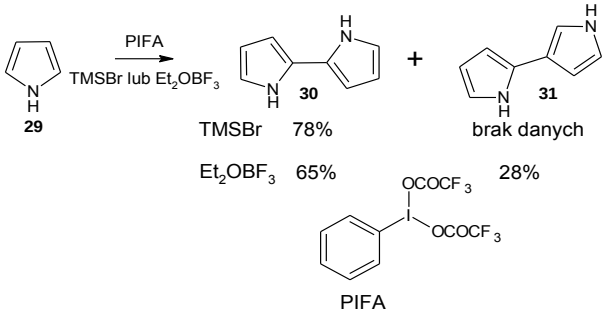
Schemat 5 Otrzymywanie pochodnych 2,2'-bipirolu na drodze oksydatywnego sprzęgania anionowych form N-zabezpieczonego pirolu.

Stosowana grupa zabezpieczająca, tosylowa *Ts* lub *t*-butoksykarbonylowa *Boc*, ma charakter elektronoakceptorowy. Zwiększa charakter kwasowy protonu pirolowego w pozycji

http://rcin.org.pl

2 i stabilizuje generowaną litopochodną zgodnie z mechanizmem reakcjo orto-litowania. Etap oksydatywnego sprzęgania odbywa się z udziałem chlorku miedzi (II) jako utleniacza. Reakcja prowadzi do selektywnego wytworzenia wiązania 2-2' i jest wolna od reakcji ubocznych, przebiegających z udziałem niepodstawionych pozycji 3 i 4 pirolu. Otrzymany w ten sposób N,N'-ditosylo-2,2'-bipirol poddawany jest reakcji hydrolizy w warunkach zasadowych z wytworzeniem niepodstawionego 2,2'-bipirolu. W przypadku zastosowania grupy zabezpieczającej *Boc*, możliwe jest jej usunięcie na drodze termolizy.[21] Niepodstawiony 2,2'-bipirol znalazł zastosowanie w syntezie szeregu *mezo*-podstawionych pochodnych porficenu.[22] Jego zastosowanie w konstrukcji bardziej złożonych układów niearomatycznych jest ograniczone ze względu na wyjątkowo niską stabilność motywu 2,2'-bipirolowego niepodstawionego grupami alkilowymi.

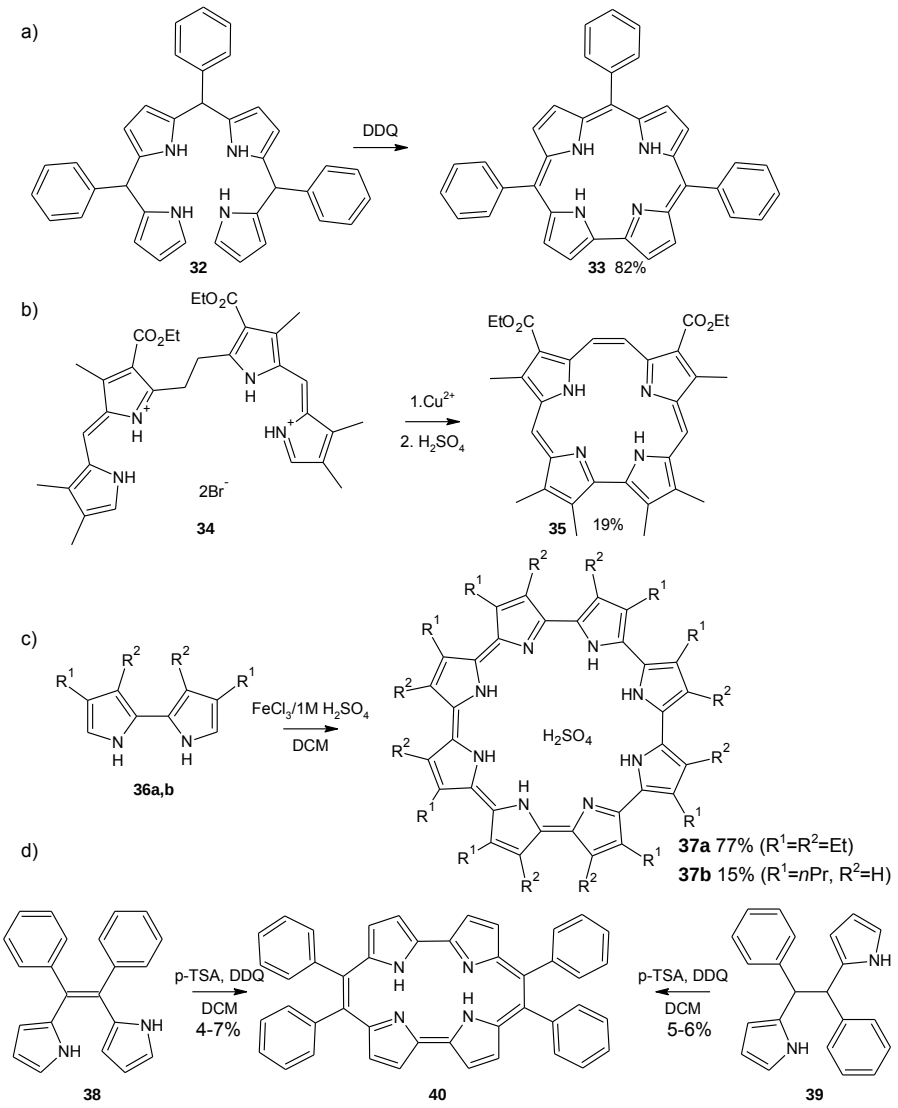
Kolejny przykład oksydatywnego sprzęgania jednostek pirolowych w łagodnych warunkach został przedstawiony przez Kitę i in. w 2006 roku.[23] Autorzy przedstawiają metodologię wykorzystującą układ reakcyjny PIFA/TMSBr[23] lub $BF_3 \cdot Et_2O$[24], w którym związek hiperwalencyjnego jodu (PIFA) pełni rolę utleniacza (Schemat 6). Rola TMSBr nie jest do końca jasna. Postuluje się, że pełni on rolę kwasowego aktywatora PIFA.



Schemat 6 Bezpośrednia synteza 2,2'-bipirolu **30** z pirolu z wykorzystaniem związku hiperwalencyjnego jodu PIFA.

Reakcje oksydatywnego sprzęgania stosowane są także na ostatnim etapie syntezy układów makrocyklicznych. W tych przypadkach stosuje się nadmiar utleniacza, dzięki czemu po wytworzeniu się wiązania pirol-pirol i cyklizacji układu następuje jego aromatyzacja. Przykładami układów makrocyklicznych, które otrzymane zostały w wyniku bezpośredniego wytworzenia wiązania pirol-pirol i następczej aromatyzacji, są korole **33**[10][25], korficen **35**[26], cyklo[8]pirol **37a i 37b**[27] i tetrafenyloporficen **40**[28][29] (Schemat 7).

http://rcin.org.pl



Schemat 7 Oksydatywne sprzęganie i aromatyzacja prekursorów: a) korolu; b) korficenu; c) cyklo[8]pirolu; d) porficenu.

Warunki przedstawionych na schemacie 7 syntez korolu, korficenu i porficenu są warunkami klasycznymi. Wykorzystują one powszechnie stosowane utleniacze, a reakcja przebiega jednofazowo. W przypadku syntezy etylowych pochodnych cyklo[8]pirolu (Schemat 7c), oprócz doboru odpowiedniego utleniacza, kluczową rolę odgrywa prowadzenie reakcji w dwóch niemieszających się rozpuszczalnikach: w chlorku metylenu i 1M H_2SO_4 w wodzie. Autorzy publikacji podkreślają, że na wydajność reakcji mają wpływ czynniki na ogół ignorowane, takie jak prędkość mieszania. Szybkość dyfuzji reagentów pomiędzy fazami determinuje kinetykę generowania kationorodników bipirolowych i tym samym selektywność reakcji następczych: oligomeryzacji przy udziale templatowania anionem SO_4^{2-} i ostatecznej cyklizacji do formy aromatycznej. Optymalizacja warunków oksydatywnego sprzęgania

Instytut Chemii Fizycznej PAN BIBLIOTEKA
http://rcin.org.pl

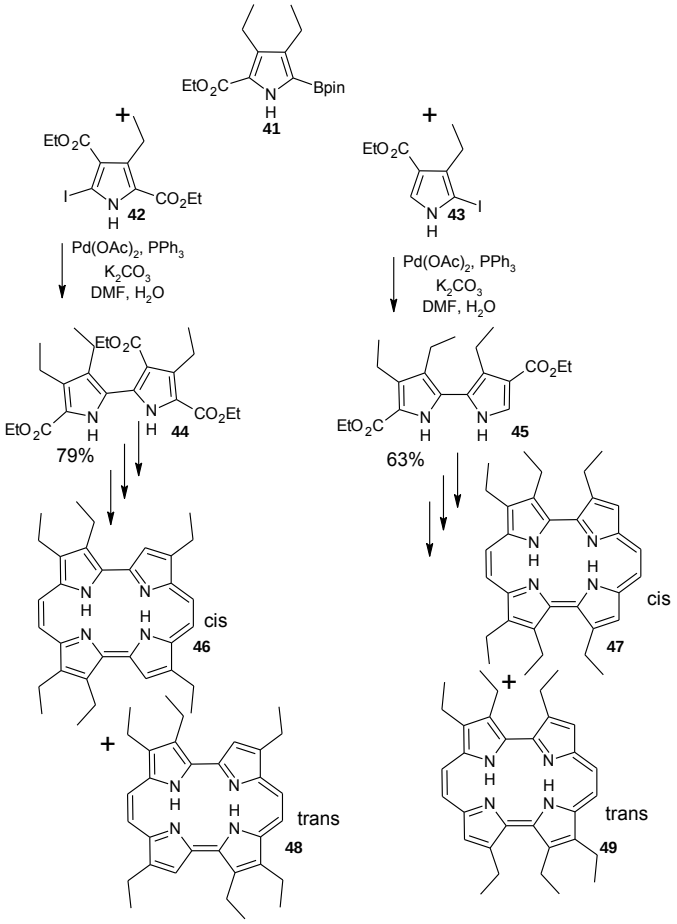
w reakcji dwufazowej umożliwiła otrzymanie produktów z bardzo wysokimi wydajnościami >70% w przypadku zastosowania substratów podstawionych grupami alkilowymi (R^1=R^2=alkil). Brak obecności podstawników alkilowych w substracie skutkował spadkiem wydajności reakcji do 15% - świadczy to możliwości zachodzenia reakcji ubocznych i następczych z udziałem pozycji 3 i 3' 2,2'-bipirolu.

Układy bipirolowe mogą zostać otrzymane także na drodze krzyżowych reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych. Podejście to wykorzystywane jest w syntezie asymetrycznych pochodnych bipirolu na drodze reakcji Suzukiego. W szczególności, reakcje te, ze względu na asymetrię docelowej struktury, szeroko stosowane są w syntezie prodigiozyny. W kontekście chemii układów makrocyklicznych, umiejscowienie różnych podstawników na sąsiednich pierścieniach pirolowych jest warunkiem rzadko wymaganym i reakcje sprzęgania stosowane są sporadycznie. Przykładem wykorzystania asymetrycznych jednostek bipirolowych w syntezie układów makrocyklicznych są pochodne heksaetylowe porficenu **46-49**, otrzymane i opublikowane przez Pandę i in. w 2017 roku (Schemat 8).[30]

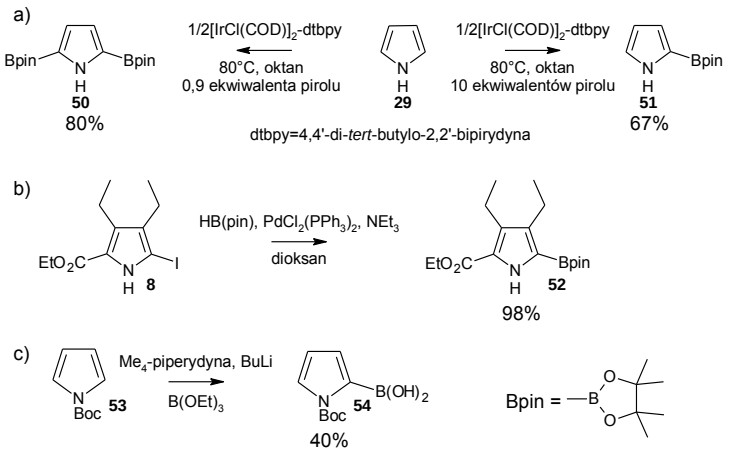
Otrzymane przez Pandę jednostki bipirolowe poddane zostały hydrolizie, dekarboksylacji i reakcji formylowania, w wyniku czego otrzymano zestaw dwóch dialdehydów bipirolowych. Posłużyły one jako substraty w reakcji McMurry'ego. Zgodnie z oczekiwaniami, autorzy publikacji obserwowali, w przypadku każdej z dwóch reakcji McMurry'ego, powstawanie par produktów *cis* i *trans* kondensacji, z sumarycznymi wydajnościami (produkty *cis* i *trans*) 8-15%. Rozdział chromatograficzny produktów *cis* i *trans* nie był możliwy ze względu na zbliżoną polarność pochodnych heksaetylowych porficenu. Autorzy zdołali jednak, w obu przypadkach, wyizolować czysty izomer *trans* na drodze krystalizacji.

Pochodne 2,2'-bipirolu mogą być otrzymane na drodze reakcji Suzukiego w wyniku sprzęgania odpowiedniej pochodnej kwasu pirolo-2-boronowego i 2-halogenopochodnej pirolu. Każdy z tych reagentów może zostać otrzymany na kilka różnych sposobów. Podstawowe strategie syntezy kwasów boronowych pirolu przedstawiłem na Schemacie 9.

http://rcin.org.pl



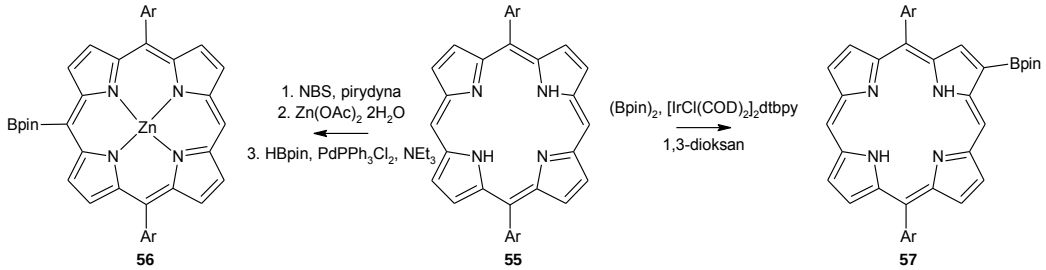
Schemat 8 Przykład syntezy asymetrycznych jednostek bipirolowych i ich wykorzystania w syntezie pochodnych porficenu.



Schemat 9 Synteza kwasów boronowych pirolu: a) bezpośrednie borylowanie; b) borylowanie w warunkach Miyaury; b) borylowanie generowanej *in situ* soli litowej układu aromatycznego.

htttp://rcin.org.pl

Pierwsza z tych metod (Schemat 9a) wykorzystuje C-H aktywację pierścienia pirolowego za pomocą kompleksu irydu (I).[31] Analogicznie, może ona zostać także zastosowana do syntezy piroli 2,5-podstawionych grupą –B(pin) **50**. Reakcja ta znalazła zastosowanie w szczególności w funkcjonalizacji grupą –B(pin) bardziej złożonych układów niż sam pirol. Za przykład może służyć reakcja regioselektywnego borylowania porfiryny w pozycjach *β* (Schemat 10).[32]



Schemat 10 Strategie selektywnego borylowania pochodnych porfiryny w pozycjach *mezo* i *β*.

Z kolei wprowadzenie atomu boru w pozycję *mezo* porfiryny może zostać przeprowadzone na drodze bromowania pozycji *mezo* i reakcji substytucji bromu grupą B(pin) w obecności katalizatora palladowego[33]. Przekształcenie halogenoarylowej pochodnej w borylową pochodną z udziałem katalizatora palladowego jest podejściem szeroko stosowanym w chemii związków aromatycznych. Wykorzystane zostało także do funkcjonalizacji pochodnych 2-jodopirolu (Schemat 9b).[34]

Pochodne pirolu N-zabezpieczone grupą elektronoakceptorową mogą być przeprowadzone w odpowiednie kwasy boronowe na drodze litowania i reakcji tak wytworzonego anionu z estrami kwasu boronowego (Schemat 9c).[35] W celu jonizacji N-zabezpieczonej pochodnej pirolu stosowane są zasady o niskiej nukleofilowości jak LiTMP, czy LDA.

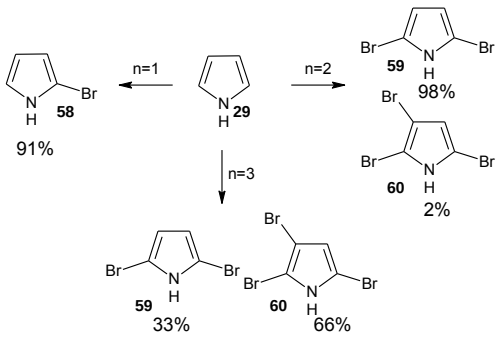
Otrzymywanie odpowiednich halogenopochodnych pirolu jako substratu do reakcji Suzukiego, może być zrealizowane także na kilka sposobów. Jednym z nich są reakcje bezpośredniego halogenowania. Takie podejście ma szereg ograniczeń. Wynikają one przede wszystkim z nietrwałości halogenopochodnych pirolu nieposiadających grup elekronoakceptorowych jak i problemów wynikających z kontroli stechiometrii reakcji. W ogólności, próby przekształcenia pirolu w jego halogenopochodne prowadzą do uzyskania mieszaniny kilku produktów podstawienia, które muszą być bezpośrednio użyte w następnej reakcji.

http://rcin.org.pl

Sposób selektywnego otrzymywania halogenopochodnych pirolu przedstawiony został przez Gilowa i Burtona w 1981.[36] Zmiana rozpuszczalnika z czterochlorku węgla, powszechnie stosowanego wtedy w reakcjach halogenowania związków aromatycznych, na tetrahydrofuran pozwoliła autorom przeprowadzić selektywnie i z wysokim stopniem konwersji reakcje 2-halogenowania i 2,5-dihalogenowania pochodnych pirolu. Produkty dalszych podstawień także zostały otrzymane (Tabela 1).

Tabela 1 Porównanie wydajności bromowania pirolu w dwóch różnych układach reakcyjnych.

	Warunki reakcji i wydajności produktów podstawienia.					
	Br_2/CCl_4 (Br_2/pirol=1)			NBS/THF (NBS/pirol=1)		
substrat	2	3	2,5	2	3	2,5
Pirol	bd	bd	bd	91%	-	<1%
1-metylopirol	19%	8%	24%	99%	<1%	<1%
	39% inne					

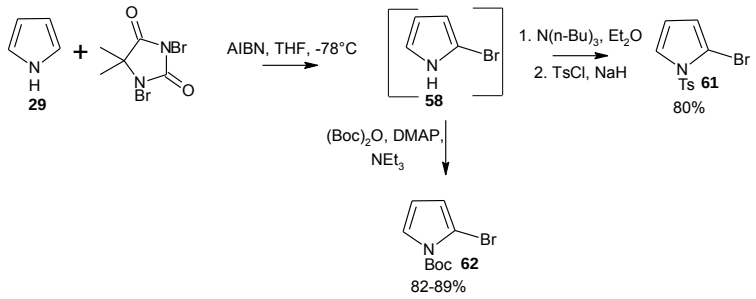


Schemat 11 Produkty bromowania pirolu przy zastosowaniu różnych stosunków stechiometrycznych n=[NBS]/[pirol]. Reakcje prowadzone w THF.

Autorzy wspomnianej publikacji wyniki eksperymentów oparli na analizie materiału przeprowadzonej z użyciem chromatografii gazowej. Produkty reakcji nie zostały wyizolowane w postaci czystej. Zbliżona polarność różnych halogenopochodnych pirolu utrudniająca ich chromatograficzny rozdział w skali preparatywnej, a także niska stabilność pochodnych niepodstawionych w pozycji 1, były zapewne powodem tego, że opisana w 1981 roku procedura bezpośredniego halogenowania pochodnych pirolu nie była wykorzystywana w późniejszych latach. W syntezie prostych pochodnych pirolu stosowana była natomiast modyfikacja tej metody polegająca na przeprowadzeniu reakcji halogenowania pirolu

http://rcin.org.pl

z zastosowaniem prekursora elektrofilowego bromu i następczej reakcji funkcjonalizacji pirolu w pozycji 1. Grupami wprowadzanymi w drugim etapie syntezy są grupy zabezpieczające o charakterze elektronoakceptorowym. Ich zadaniem jest stabilizacja pochodnej halogenowej pirolu i tym samym umożliwienie jej izolacji (Schemat 12).

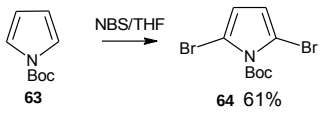


Schemat 12 Halogenowanie pirolu i następcza funkcjonalizacja grupą elektronoakceptorową w pozycji 1.

Według tej metodologii otrzymano z wysokimi wydajnościami pochodną tosylową **61** (80%)[37] i N-*Boc*-2-bromopirol **62** (82-89%).[38] Wykorzystanie grupy tosylowej wydaje się wyjątkowo atrakcyjne ze względu na stosunkowo wysoką temperaturę topnienia produktu i możliwość jego izolacji na drodze krystalizacji, z pominięciem chromatografii kolumnowej. Pochodna *Boc*-zabezpieczona 2-bromopirolu wyizolowana została z użyciem chromatografii kolumnowej w postaci oleju.

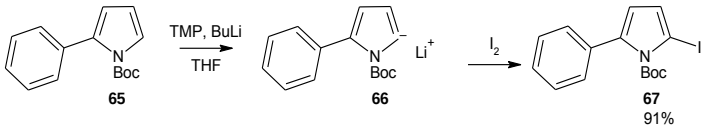
N-*Boc* zabezpieczone pochodne pirolu zostały wykorzystane także jako materiał wyjściowy w syntezie 2- i 2,5-halogenopochodnych pirolu. W przypadku, kiedy pierścień pirolowy jest dezaktywowany względem niepodstawionego pirolu, możliwe są dwa sposoby jego funkcjonalizacji. Pierwszy z nich polega na reakcji N-*Boc* zabezpieczonego pirolu z generowanym *in situ* elektrofilowym bromem (NBS). Zastosowanie 2-krotnego nadmiaru molowego NBS prowadzi do utworzenia 2,5-dibromo pochodnej pirolu z wydajnością ok. 60% (Schemat 13).[35] Produkt ten izolowany jest na drodze krystalizacji. Opisana procedura nie znalazła zastosowania w bezpośredniej syntezie monopodstawionych 2-bromopochodnych pirolu. Wiąże się to prawdopodobnie z brakiem kontroli nad stechiometrią procesu - zastosowanie 1 ekwiwalentu prekursora bromu prowadzi do otrzymania mieszaniny substratu, pochodnej mono- i dibromowej.

http://rcin.org.pl



Schemat 13 Otrzymywanie N-*t*-butoksykarbonylo-2,5-dibromopirolu **64**.

Mechanistycznie odmienna strategia otrzymywania halogenopochodnych pirolu wykorzystuje elektronoakceptorowy charakter grupy *t*-butoksykarbonylowej (*Boc*) i jej zdolność do koordynacji kationu w reakcjach metalacji. Dzięki tym właściwościom grupy *Boc* możliwe jest przeprowadzenie *Boc*-zabezpieczonej pochodnej pirolu w odpowiednią sól, najczęściej litową, w reakcji z odpowiednią zasadą (sole litowe tetrametylopiperydyny lub diizopropyloaminy). Tak wygenerowana metalopochodna pirolu jest uniwersalnym substratem w reakcjach z wieloma czynnikami elektrofilowymi. Wśród nich, obok jodu, który w reakcji z solą litową pirolu tworzy jego pochodną 2-jodo[39], można wymienić estry kwasu borowego.



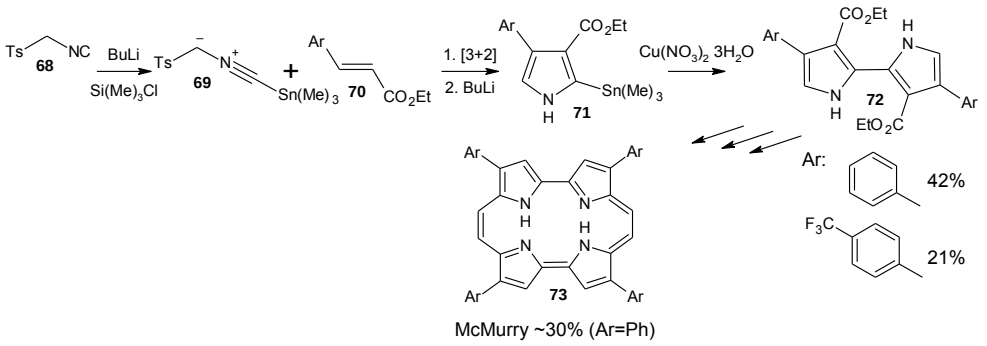
Schemat 14 Otrzymywanie pochodnych 2-jodopirolu na drodze reakcji soli litowej pirolu z jodem.

Kolejny sposób otrzymywania układów bipirolowych wykorzystuje tworzenie przynajmniej jednego z dwóch pierścieni pirolowych z reagentów niearomatycznych i niecyklicznych na drodze reakcji cykloaddycji.

Reakcje dipolarnej cykloaddycji [3+2] są kluczowymi etapami w syntezach pirolu Bartona-Zarda oraz van Leusena, a ich modyfikacje znalazły zastosowanie w syntezie pochodnych 2,2'-bipirolu. Prekursorami 1,3-dipoli są odpowiednie izonitryle i α-imino estry zawierające grupę elektronoakceptorową oraz pochodne cyklopropanu zawierające grupy donorowe i akceptorowe.

Synteza piroli van Leusena została zaadoptowana przez Sáncheza-Garcíę do syntezy odpowiednich bipirolowych bloków budulcowych (Schemat 15).[40]

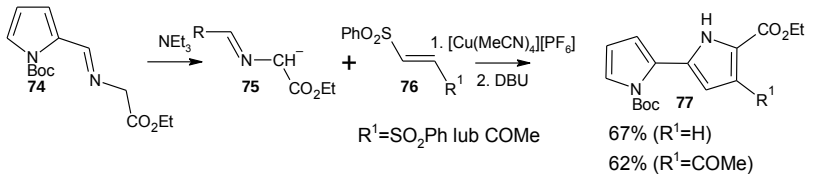
http://rcin.org.pl



Schemat 15 Synteza układu pirolowego metodą Leusena i jej zastosowanie do otrzymywania pochodnych bipirolu **72** i porficenu **73**.

Otrzymane według literaturowego sposobu pochodne pirolu **71**[41] poddane zostały oksydatywnej dimeryzacji z użyciem uwodnionego azotanu miedzi (II). Przedstawiona synteza jest syntezą dwuetapową (cykloaddycja i oksydatywne sprzęganie) i może być przeprowadzona bez izolacji produktów pośrednich. Otrzymany układ 2,2'-bipirolowy, dzięki obecności grup karboksyetylowych w pozycjach 3 i 3' **72**, okazał się być trwałym. Następnie, na drodze 4-etapowej syntezy polegającej na hydrolizie grup estrowych, dekarboksylacji, reakcji formylowania Vilsmeiera-Haacka i reakcji olefinacji, autorzy otrzymali tetraarylową pochodną porficenu **73**. Uniwersalność metody otrzymywania pochodnej bipirolu pozwala na otrzymanie szeregu *β*-podstawionych pochodnych porficenu o różnej strukturze podstawników arylowych. Procedura ta jest atrakcyjna także ze względu na wysoką, wynoszącą ok. 30%, wydajność otrzymywania *β*-arylowych pochodnych porficenu w reakcji McMurry'ego.[42]

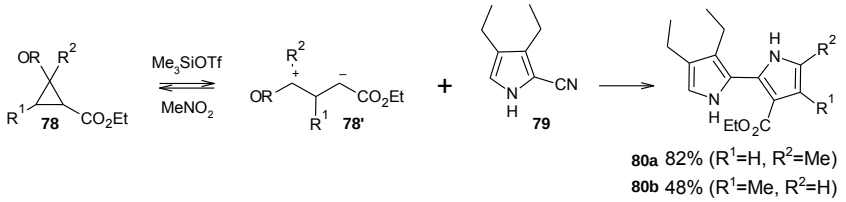
Kolejne z opisanych metod syntez pochodnych 2,2'-bipirolu na drodze reakcji cykloaddycji nie zostały zastosowane w syntezie porfirynoidów. Reakcja przedstawiona na Schemacie 16 wykorzystuje dostępność ylidów azometinowych **75**, generowanych *in situ* z odpowiednich α-iminoestrów **74**, i ich cykloaddycję [3+2] do disulfonyloalkenów lub *β*-sulfonylenoketonów **76**. Produkt cykloaddycji następnie ulega aromatyzacji w obecności silnej zasady - DBU. [43]



Schemat 16 Reakcja cykloaddycji ylidów azometinowych do silnie akceptorowych sulfonoalkenów z wytworzeniem układu 2,2-bipirolowego.

http://rcin.org.pl

Kolejna strategia syntezy pochodnych bipirolu wykorzystuje reakcje pochodnych cyklopropanu sfunkcjonalizowanych grupami donorowymi i akceptorowymi **78** z pirolonitrylami **79** (Schemat 17). Zastosowanie rozpuszczalnika o dużej polarności i odpowiedni dobór kwasu zapewniły stabilność przejściowego kationu oksokarbonylowego **78'** i uniemożliwiły przegrupowanie pochodnej cyklopropanu do odpowiedniego związku 1,3-dikarbonylowgo.[44] Bipirolowe produkty **80a** i **80b** cykloaddycji zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami 40-80%.[45]



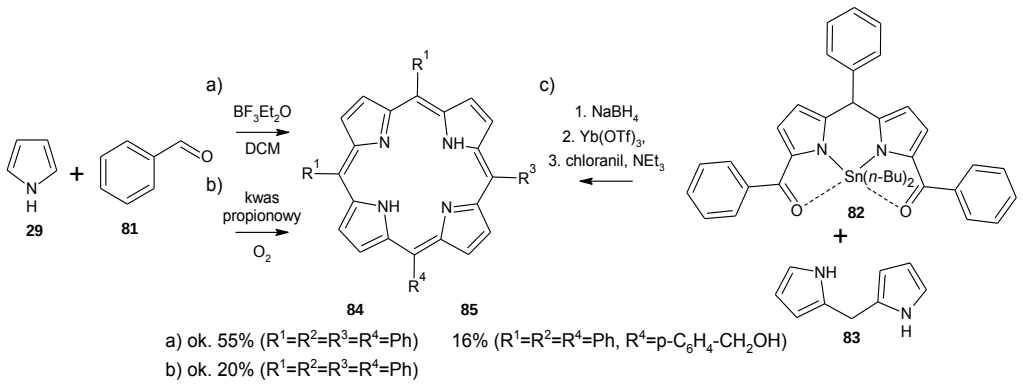
Schemat 17 Reakcje pochodnych cyklopropanu z pochodną 2-cyjanopirolu prowadzące do otrzymania pochodnych 2,2'-bipirolu.

2.2 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_1.

U podstaw syntezy porfiryn, strukturalnie najprostszych pirolowych układów makrocyklicznych, leży wytwarzanie połączeń jednowęglowych pomiędzy pierścieniami pirolowymi. W ogólności, porfiryny posiadające cztery mostki jednowęglowe i cztery podjednostki pirolowe, mogą zostać otrzymane na drodze oligokondensacji pirolu i związków karbonylowych jako prekursorów mostków C_1. Podejście to zostało wykorzystane przez Rothemunda w drugiej połowie lat trzydziestych.[46] Produktami są porfiryny o symetrycznym rozmieszczeniu podstawników, określane jako A_4. W bardziej złożonych przypadkach, kiedy docelowy produkt powinien posiadać różne podstawniki, konieczne jest konstruowanie odpowiednich prekursorów liniowych układów makrocyklicznych na drodze reakcji alkilowania i następczego utlenienia lub za pomocą reakcji MacDonalda. Przykłady syntez symetrycznie[47][48] **84** i niesymetrycznie **85**[49] podstawionych porfiryn przedstawione zostały na Schemacie 18.

Warunki syntezy porfiryn typu A_4 w ogólności są uniwersalne i wymagają zastosowania katalizatora kwasowego i utleniacza. Często stosowanymi katalizatorami są kwasy karboksylowe (np. kwas propionowy, stosowany także jako rozpuszczalnik), kwas *p*-tolueonosulfonowy i $BF_3 \cdot Et_2O$. Utleniaczami typowymi dla chemii porfiryn są pochodne 1,4-benzochinonu (chloranil, DDQ) lub tlen atmosferyczny.[50]

http://rcin.org.pl



Schemat 18 Przykład otrzymywania porfiryny **84** o symetrii A_4, wykorzystujący kondensację MacDonalda prostych prekursorów według procedury a) Linsdeya[47] i b) Aldera[46] oraz c) synteza porfiryny o symetrii A_3B **85** na drodze alkilowania z wykorzystaniem linowych bloków budulcowych[48].

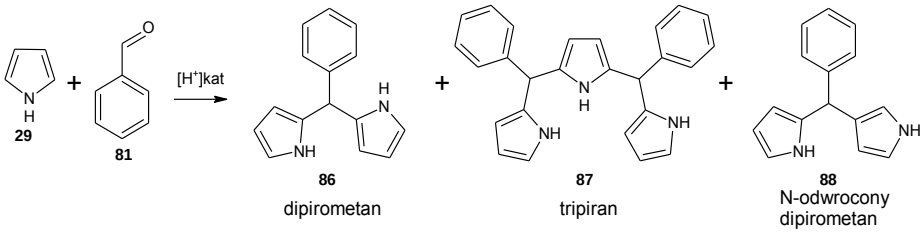
Synteza porfiryn i wielu rozszerzonych porfiryn polega na przeprowadzeniu reakcji kondensacji kwasowych typu MacDonalda odpowiednich aldehydów i podjednostek pirolowych lub reakcji alkilowania podjednostek pirolowych odpowiednimi karbinolami. Zarówno wspomniane podjednostki pirolowe jak i karbinolowe mogą zawierać jeden pierścień pirolowy lub stanowić ich formy oligomeryczne, oparte na szkielecie dipirometanu, tripiranu, tetrapiranu itd.[50] Struktura makrocyklicznego produktu reakcji kondensacji lub alkilowania zależna jest od warunków prowadzenie syntezy, a także od rodzaju podstawników w pozycjach *mezo* oligopiroli. Zastosowanie pirolu i aldehydu pentafluorobenzoesowego w klasycznych warunkach otrzymywania porfiryny doprowadziło do powstania szeregu układów makrocyklicznych o różnej liczbie podjednostek pirolowych, form N-odwróconych i pochodnych „N-fused".[51][52]

Synteza porfiryn i ich rozszerzonych form była przedmiotem wielu prac przeglądowych.[53][50][52] W tej części pracy literaturowej przedstawię metody syntezy podstawowych bloków budulcowych tych układów makrocyklicznych: dipirometanu, tripiranu i tetrapiranu. Ich wspólną cechą strukturalną jest mostek jednowęglowy C_1.

Otrzymywanie dipirometanu często wiąże się z prowadzeniem syntezy na większą skalę. Wynika to uniwersalności tego bloku budulcowego, konieczności przeprowadzenia wielu dalszych syntez z jego udziałem jak i stosunkowo niskich wydajności ostatniego etapu syntezy układu makrocyklicznego – cyklizacji i aromatyzacji. Podstawowa metoda otrzymywania pochodnych dipirometanu wykorzystuje prostą kondensację pirolu

http://rcin.org.pl

i odpowiedniego aldehydu. Reakcja prowadzona jest w warunkach kwaśnych. Jej głównymi mankamentami jest powstawanie bardziej złożonych produktów kondensacji, tj. tripiranu i wyższych oligomerów, tworzenie się pochodnych podstawionych w pozycję 3 pierścienia pirolowego oraz rozkład materiału (Schemat 19).[54]



Schemat 19 Dipirometan **86** jako produkt kondensacji aldehydu i pirolu oraz produkty uboczne reakcji: oligomery (tripiran) **87** i N-odwrócony dipirometan **88**. W warunkach niezoptymalizowanych w reakcji powstają także znaczne ilości produktów rozkładu.

Opisane w literaturze procedury selektywnej syntezy dipirometanu opierają się na dwóch strategiach: pierwsza polega na doborze odpowiedniego układu polarnych rozpuszczalników, w którym tworzący się dipirometan, będący związkiem bardziej lipofilowym od substratów, rozpuszcza się słabo i wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej (Tabela 2, pkt 4 i 6). Takie usuwanie produktu z układu reakcyjnego zapobiega reakcjom następczym z jego udziałem oraz znacząco ułatwia jego izolację. Druga strategia wykorzystuje stechiometryczną kontrolę reakcji. Stosowany jest w tym przypadku duży (50-100 ekwiwalentów molowych) nadmiar pirolu względem aldehydu, co ogranicza tworzenie się produktów oligomerycznych (Tabela 2, pkt 2, 3 i 5).

Wydajność otrzymywania produktu nie jest jedynym parametrem świadczącym o atrakcyjności metody. Istotna jest także liczba oraz rodzaj produktów ubocznych, co z kolei ma wpływ na sposób izolacji produktu. Ze względu na skalę prowadzonych syntez, preferowane są sposoby preparatyki niewymagające chromatograficznej izolacji produktu.[54]

Metody literaturowe syntezy dipirometanów wykorzystują różne układy kwas-rozpuszczalnik: $BF_3 \cdot Et_2O$/DCM,[55] AcOH/DMF lub THF,[56] $SnCl_4$/DCM,[57] *p*-TsOH/MeOH[58] lub toluen[59] i niewielki nadmiar stechiometryczny pirolu. Wydajności otrzymywania produktu w tych warunkach wynoszą 20-60% i wymagają chromatograficznej, często uciążliwej, izolacji produktu.

http://rcin.org.pl

Optymalizacje wyżej wymienionych metod skupiały się na ograniczeniu powstawania produktów rozkładu oraz doborze optymalnej techniki rozdziału dipirometanu od produktów oligomerycznych i N-odwróconych (Tabela 2).

Tabela 2 Różne warunki otrzymywania pochodnych dipirometanu.

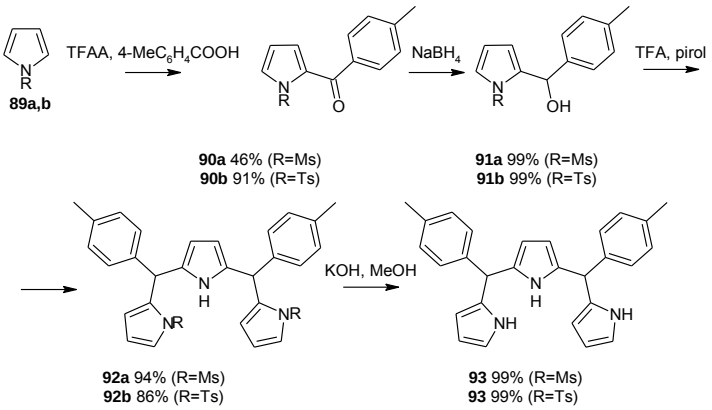
	n	rozpuszczalnik	Kwas, [M]	Izolacja	Wydajność
1[56]	2	THF/ AcOH		Chromatografia	20%
2[60]	25	pirol	TFA, 0.1	destylacja/ krystalizacja	53%
3[61]	36	pirol	TFA, M	chromatografia/ sublimacja	63%
4[62]	2	H_2O	HCl(kat)	Krystalizacja	75%
5[54]	100	pirol	$InCl_3$, 0,1	Krystalizacja	71%
6[63]	3	0,18M HCl w H_2O	HCl, 0,18	surowy produkt wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej	86%
n=[pirol]/[aldehyd]					

W przypadku metod syntezy dipirometanu wykorzystujących oczyszczanie na drodze destylacji i krystalizacji stwierdzono, że pozostałość po destylacji zawiera znaczące ilości tripiranu. Obserwacja ta wykorzystana została do jego otrzymywania. Powstające równolegle z tym związkiem na drodze kondensacji aldehydu i pirolu dipirometany są oddestylowywane, a pozostały, surowy tripiran jest oczyszczany na drodze krystalizacji.[64] Procedura taka pozwala uzyskać, w zależności od rodzaju użytego aldehydu, pochodne tripiranu z wydajnościami nieprzekraczającymi 40%. Wyjątkiem jest synteza z zastosowaniem *p*-karboksybenzaldehydu, w wyniku której odpowiedni tripiran uzyskano z wysoką wydajnością 75%. Wydajność otrzymywania pochodnych tripiranu udało się zwiększyć manipulując kolejnością dodawania reagentów do układu reakcyjnego. Standardowa procedura, skutkująca otrzymywaniem produktu z wydajnościami mniejszymi niż 40%, polegała na dodaniu do mieszaniny aldehydu i pirolu katalizatora kwasowego. Zmiana kolejności dodawania reagentów, polegająca na połączeniu aldehydu i katalizatora kwasowego i dodanie pirolu do tak otrzymanej mieszaniny, pozwoliła zwiększyć wydajność otrzymywania tripiranów o 10-30%. Według zoptymalizowanej procedury tripiran

http://rcin.org.pl

podstawiony grupą fenylową otrzymywany jest z wydajnością 40%, a pentafluorofenylową z wydajnością 44%.[64]

Inne podejście, polegające na wieloetapowej syntezie tripiranów, zaproponował Gryko (Schemat 20).[65] Opisana wieloetapowa synteza układu tripiranowego polegała na: 1) acylowaniu w pozycji drugiej 1-mesylopirolu lub 1-tosylopirolu; 2) redukcji do alkoholu utworzonego na drodze arcylowania ketonu; 3) alkilowania pirolu w pozycjach 2 i 5 otrzymanym alkoholem.



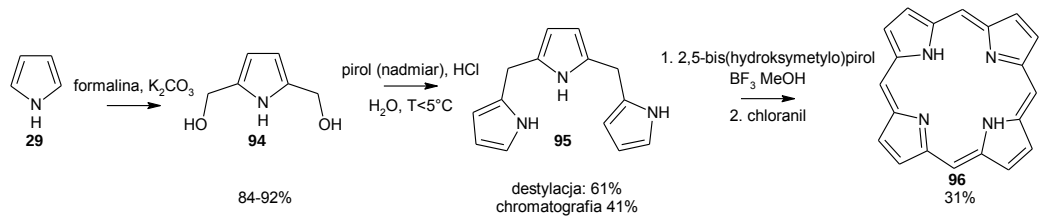
Schemat 20 Wieloetapowa i wydajna synteza układu tripiranowego **93**.

Zwiększenie ilości etapów syntezy zrekompensowane zostało selektywnością prowadzonych procesów. Czynnikiem alkilującym pirol jest alkohol posiadający w pozycji N pierścienia pirolowego grupę elektronoakceptorową. Uniemożliwia ona zachodzenie następczych reakcji alkilowania zabezpieczonego grupą mesylową lub tosylową pierścienia pirolowego i tworzenia większych niż tripiranowe układów. Hydroliza grup zabezpieczających pozwoliła otrzymać pochodną tripiranu z całkowitą wydajnością 34% w przypadku syntezy z zastosowaniem pochodnej mesylowej i 77% w przypadku pochodnej tosylowej. Ponadto, manipulacja warunkami reakcji acylowania zabezpieczonej formy pirolu w początkowym etapie syntezy, pozwoliła autorom uzyskać selektywnie i z wysoką wydajnością całkowitą 30% N-odwrócony tripiran.

Podobną strategię otrzymywania układów tripiranowych, polegającą na zwiększeniu kontroli nad reakcją kosztem liczby etapów, przedstawił Taniguchi w 1998 roku.[66] Zwiększenie ilości etapów syntezy niepodstawionego tripiranu pozwoliło zwiększyć wydajność jego otrzymywania z 16[64] do 61%.[66] Synteza przeprowadzona została na drodze zasadowej kondensacji formaldehydu i pirolu z utworzeniem 2,5-bis(dihydroksymetylo)pirolu **94** i następczej reakcji alkilowania pirolu w warunkach wodnych. Otrzymany tripiran **95**

http://rcin.org.pl

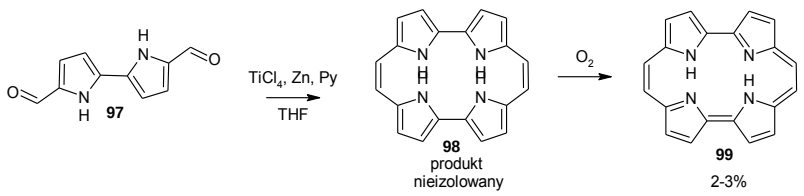
zastosowany został do syntezy porfiryny **96**. Jest to jeden z niewielu przykładów otrzymania tego makrocyklu w formie niepodstawionej z wysoką wydajnością 31% (Schemat 21).



Schemat 21 Wieloetapowa i wydajna synteza niepodstawionego tripiranu **95** i porfiryny **96**.

2.3 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_2.

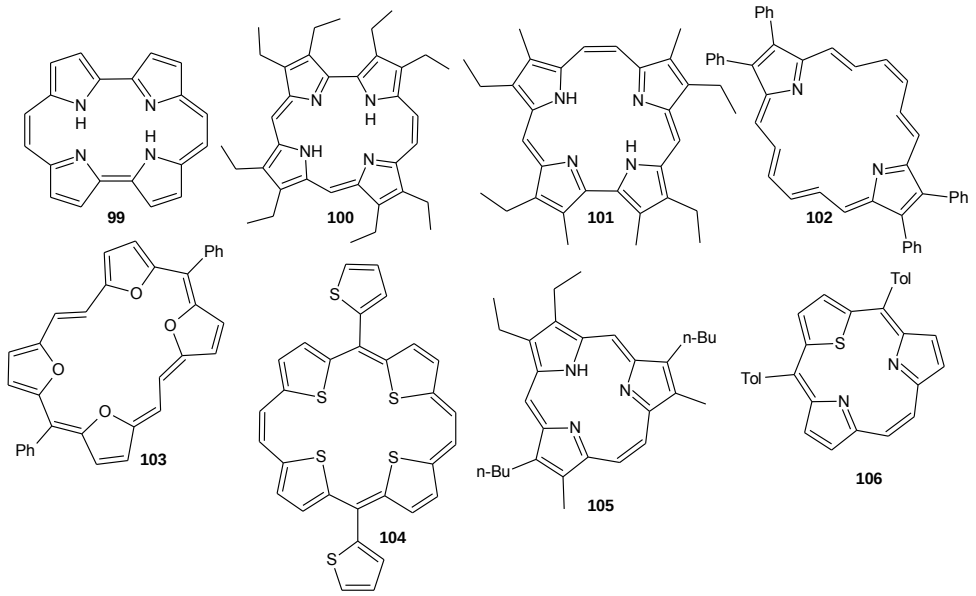
Mostki dwuwęglowe o hybrydyzacji atomów węgla sp^2 są ostatnim z trzech typów połączeń między pierścieniami pirolowymi występującymi w szkielecie hemiporficenu. Pierwszym otrzymanym makrocyklicznym układem tetrapirolowym, zawierającym mostek dwuwęglowy C_2, był porficen **99**. Został on otrzymany w 1986 roku na drodze reduktywnej homo-olefinacji 5,5'-diformylo-2,2'-bipirolu w warunkach reakcji McMurry'ego **97** (Schemat 22).[9]



Schemat 22 Synteza porficenu na drodze reduktywnej olefinacji McMurry'ego i następczego utleniania do formy aromatycznej.

Od tej pory reakcja McMurry'ego stanowi podstawowe narzędzie w konstruowaniu układów makrocyklicznych zawierających element C_2. W następnych dwóch dziesięcioleciach po otrzymaniu porficenu, reakcja McMurry'ego z sukcesem została zastosowana jako ostatni - lub licząc etap utleniania układu cyklicznego do formy aromatycznej - przedostatni etap w syntezie tlenowych[67] i niearomatycznych siarkowych analogów porficenu[68], rozszerzonych porficenów,[69] hemiporficenu **100,**[70] korficenu **101**[71] oraz rozszerzonych i zmniejszonych tlenowych i siarkowych analogów porfiryny (Rysunek 5).[72][73] Warunki otrzymywania wymienionych układów makrocyklicznych przedstawiłem w Tabeli 4.

http://rcin.org.pl



Rysunek 5 Przykładowe struktury związków zawierających mostek dwuwęglowy C_2 i otrzymanych na drodze reakcji McMurry'ego. Porficen **99**, hemiporficen **100**, korficen **101**, 21,23-dideazaporfiryna **102**, tetraoksa[22]porfiryna(2.1.2.1) **103**, tetratia[22]annulen(2.1.2.1) **104**, [14]trifiryna(2.1.1) **105**, tia[14]trifiryna(2.1.1) **106**.

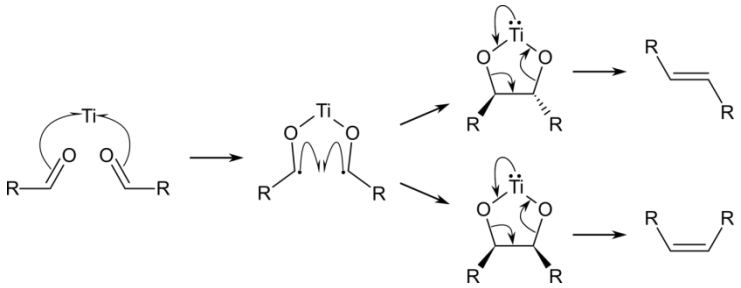
Tabela 3 Warunki i wydajności reakcji otrzymywania struktur **99**-**106** z Rysunku 5.

związek	układ reagentów	[Ti]/[CHO]	[Ti]	T [^{o}C]	t [h]	wyd. [%]
99[9]	$TiCl_4$, Zn, Py	5	0.125 M	t. wrz.	4	2,5
100[70]	$TiCl_4$, Zn, CuCl	50	0.285 M	t. pok.		20
101[74]	$TiCl_4$, Zn, CuCl	35	0.155 M	0^{o}C		3
102[75]	$TiCl_4$, Zn, CuCl	10	0.2 M	t. wrz.	1	23
103[76][77]	$TiCl_4$, Zn, Py	5	0.056 M	t. wrz.	18	11*
104[78]	$TiCl_4$, Zn, Py	5	0.24 M	t. wrz.	16	15
105[72]	$TiCl_4$, Zn, CuCl	12	0.246 M	t. wrz	1	16
106[73]	$TiCl_4$, Zn, CuCl	12	0.246 M	t. wrz	1	50
Py=pirydyna; *forma nieutleniona; T wrz. – THF, 66^{o}C						

Przykładowe struktury zawierające mostek dwuwęglowy i otrzymane na drodze reakcji McMurry'ego przedstawiłem na Rysunku 5. Obecnie uważa się, że mechanizm reakcji McMurry'ego zależny jest od warunków prowadzenia syntezy i od struktury substratu.[79][80] Jeden z ogólnie akceptowalnych jego wariantów (Schemat 23) polega na przeniesieniu

http://rcin.org.pl

elektronu z grupy karbonylowej do niskowalencyjnego tytanu (III, II lub I) i dimeryzacji tak wytworzonych rodników karbonylowych. Ten etap reakcji tożsamy jest ze sprzęganiem pinakolinowym. Tak dokoordynowany jon tytanu poddawany jest kolejnej redukcji w reakcji z obecnym w układzie reduktorem (najczęściej pyłem cynkowym). Następny etap reakcji napędzany jest oksofilowością tytanu i polega na reduktywnej deoksygenacji pinakolanu tytanu z utworzeniem olefiny i tlenku tytanu. Etap deoksygenacji inicjowany jest termicznie. W przypadku prowadzenia reakcji McMurry'ego w niskich temperaturach możliwe jest, po wcześniejszej hydrolizie przez dodanie do układu reakcyjnego wody, wyizolowanie przejściowych dioli.



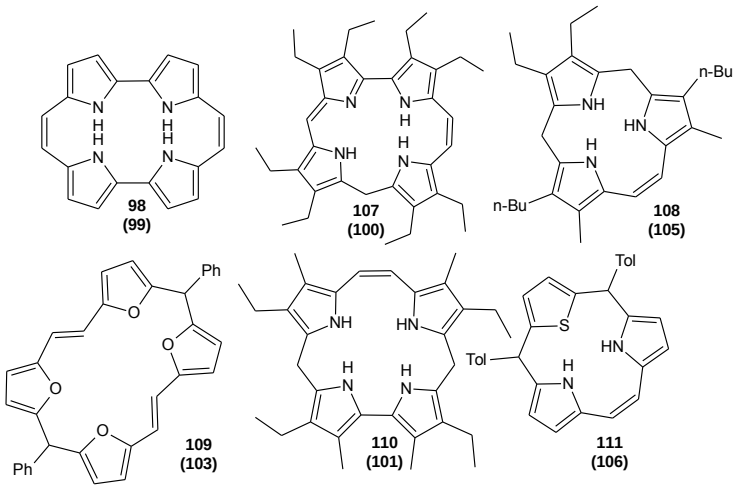
Schemat 23 Uproszczony schemat mechanizmu reakcji McMurry'ego.

W reakcji McMurry'ego jeden jon niskowalencyjnego tytanu reaguje z dwiema grupami karbonylowymi. Taki stosunek reagentów wykorzystywany jest w reakcjach olefinacji prostych aldehydów i zazwyczaj prowadzi do otrzymania produktów z wysokimi wydajnościami. W przypadku chemii układów makrocyklicznych, zawierających podjednostki pirolowe, stosuje się duży nadmiar tytanu względem reaktywnych grup karbonylowych. Przykładowe stosunki [Ti]/[CHO] przedstawiłem w Tabeli 3.

O ile nie występują dodatkowe czynniki solwatacyjne i koordynacyjne, ze względu na różnicę energii stereoizomerów przejściowego pinakolanu tytanu, głównym produktem reakcji McMurry'ego jest olefina o konfiguracji wiązania podwójnego E. Preferowana w reakcji McMurry'ego konfiguracja E olefinowego produktu rzutuje na niską wydajność otrzymywania produktów makrocyklicznych, zazwyczaj posiadających konfigurację Z. Stereoseleketywność reakcji McMurry'ego ma szczególne znaczenie w przypadku reduktywnej dimeryzacji dwóch dialdehydów z udziałem czterech grup karbonylowych. Utworzenie wiązania podwójnego o niewłaściwej konfiguracji z udziałem dwóch z czterech grup karbonylowych uniemożliwia cyklizację i prowadzi w dalszym etapie reakcji do produktów oligomerycznych.

http://rcin.org.pl

Przykładowe warunki prowadzenia reakcji McMurry'ego różnią się w zakresie stosowanych nadmiarów tytanu, temperatury prowadzenia etapu deoksygenacji i czasu reakcji. Zróżnicowanie literaturowych warunków prowadzenia reakcji McMurry'ego świadczy o specyficzności tej reakcji i jej wrażliwości na geometrię substratu. Uwidacznia się to w różnicach wydajności otrzymywania związków **99** i **103**, **100** i **101** oraz **105** i **106** (Rysunek 5). Układy **99** i **103** otrzymane zostały na drodze dimeryzacji odpowiednich dialdehydów. W przypadku układu **99**, jego prekursor, tj. niearomatyczny i bezpośredni produkt reakcji McMurry'ego **98** (Rysunek 6) posiada cztery grupy NH z atomami wodoru skierowanymi do wnęki układu makrocyklicznego. Takie ułożenie grup NH i jednocześnie obecność dwóch mostków etinowych o hybrydyzacji atomów węgla sp^2 jest przyczyną dużego naprężenia struktury. W przypadku prekursora związku **103**, tj. **109** brak jest atomów wodoru skierowanych bezpośrednio do wnęki układu makrocyklicznego i powodujących zatłoczenie steryczne.



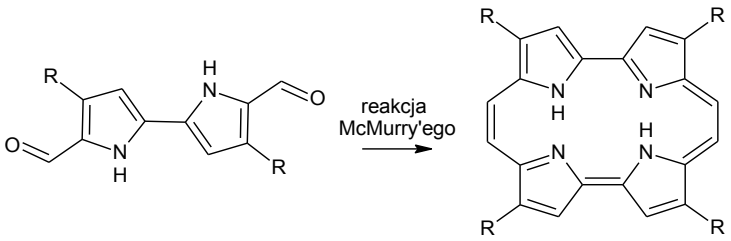
Rysunek 6 Niearomatyczne analogi związków przedstawionych na Rysunku 5, otrzymywane bezpośrednio w reakcji McMurry'ego. W nawiasach podano numery odpowiadających związków aromatycznych.

Brak zawady sterycznej w związku **109** jest prawdopodobnie przyczyną jego powstawania z większą wydajnością niż **98**. Podobne wydajności reakcji cyklizacji jak w przypadku związku **109** obserwowano w przypadku siarkowych analogów dihydroporficenu (11%).[68] Również w przypadku układów **108** i **111** przejściowe układy niearomatyczne różnią się ilością grup NH skierowanych do wnętrza wnęki przejściowego produktu. W przypadku związku **111**, jedna z grup NH zastąpiona została atomem siarki. Skutkowało to wzrostem wydajności syntez układu cyklicznego z 16% w przypadku analogu potrójnie azotowego **105**

http://rcin.org.pl

do 50% w przypadku jego monosiarkowego analogu **106**. Kolejną parą strukturalnie zbliżonych układów makrocyklicznych powstających ze znacząco różnymi wydajnościami na drodze reakcji McMurry'ego jest oktaetylohemiporficen **100** i etiokorficen **101**, otrzymane z wydajnościami odpowiednio 20%[70] i 3%.[74] W tym przypadku różnica w wydajnościach otrzymywania produktów może wynikać z naprężeń szkieletów. Obliczenia dotyczące energii niearomatycznych prekursorów hemiporficenu i korficenu nie są dostępne w literaturze, jednak różnica energii pomiędzy ich aromatycznymi formami (odpowiednio: 5 i 12 kcal/mol względem porfiryny)[81] świadczy o większych naprężeniach szkieletu w przypadku korficenu, co rzutuje na jego niższą wydajność powstawania na drodze reakcji McMurry'ego i następczego utlenienia.

Wpływ subtelnych różnic strukturalnych reagentów na wydajność olefinacji McMurry'ego uwidacznia się na przykładzie porficenu **99** i jego pochodnych podstawionych grupami alkilowymi **73** i **112-115** (Schemat 24).



Schemat 24 Otrzymywanie *β*-podstawionych porficenów w reakcji McMurry'ego.

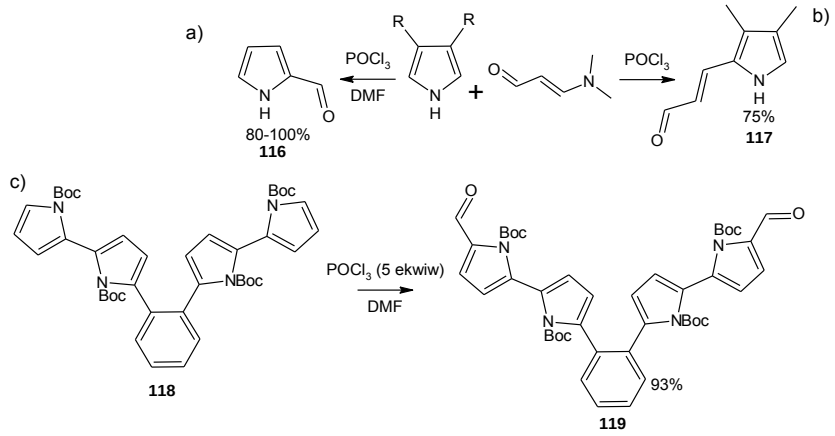
W Tabeli 4 przedstawiłem wydajności otrzymywania porficenowego produktu w zależności od rodzaju podstawnika w pozycjach 3 i 3' 2,2'-bipirolu (odpowiadające pozycjom *β* porficenu). Uwidaczniająca się zależność polegająca na wzroście wydajności reakcji wraz ze wzrostem objętości podstawnika jest nieintuicyjna i nie była dyskutowana w literaturze.

Tabela 4 Wydajności otrzymywania *β*-podstawionych porficenów w reakcji McMurry'ego w zależności od objętości podstawnika.

	R	wydajność
99	H	2.5%[9]
112	Me	2%[15]
113	Et	4%[15]
114	*n*-C_3	10%[15]
115	*t*-Bu	20%[20]
73	Ph	30%[42]

http://rcin.org.pl

Substratami w reakcji McMurry'ego są aldehydy, ketony i – niespotykane w chemii układów makrocyklicznych – niektóre amidy.[82] Ze względu na wysoką nukleofilowość pierścienia pirolowego i jego heteroanalogów, reakcją powszechnie stosowaną do wprowadzania grup karbonylowych jest reakcja Vilsmeiera-Haacka (Schemat 25). Polega ona na substytucji elektrofilowej z udziałem układu aromatycznego, w której rolę elektrofila pełni kation chloroiminiowy. Ten czynnik elektrofilowy generowany jest *in situ* na drodze reakcji odpowiedniego amidu z tlenochlorkiem fosforu. Wytworzona w wyniku reakcji substytucji chloroamina, będąca w równowadze z solą iminową, poddawana jest następczej hydrolizie do aldehydu lub ketonu. W przypadku niestabilizowanych kationów chloroiminowych reakcja Vilsmeiera-Haacka przebiega na ogół z wysokimi wydajnościami, także w przypadku dezaktywacji pierścienia pirolowego elektronoakceptorową grupą zabezpieczającą *Boc*.[21] Wydajności reakcji Vilsmeiera-Haacka z udziałem stabilizowanych kationów iminowych, np. generowanych z bogatych w elektrony pochodnych benzamidu, z mniej nukleofilowymi od pirolu heteroarenami są niższe i często wymagają prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze i w obecności dużego nadmiaru stechiometrycznego odczynnika Vilsmeiera.



Schemat 25 Funkcjonalizacja pochodnych pirolu na drodze reakcji Vilsmeiera-Haacka. a) formylowanie pirolu[83]; b) synteza 2-akroleinopirolu[84]; c) przykład formylowania układu dezaktywowanego.[21]

W klasycznym ujęciu, reakcja Vilsmeiera-Haacka pozwala na funkcjonalizację bogatego w elektrony układu aromatycznego grupą karbonylową i przebiega z wysokimi wydajnościami (Schemat 25a). Zastosowanie w reakcji Vilsmeiera-Haacka N,N-dimetyloakroleiny pozwala rozszerzyć ten układ i otrzymać produkt posiadający grupę formylową oddaloną o dwa atomy węgla od pierścienia aromatycznego (Schemat 25b). Tego typu przedłużone układy wykorzystane zostały do syntezy rozszerzonych porfiryn

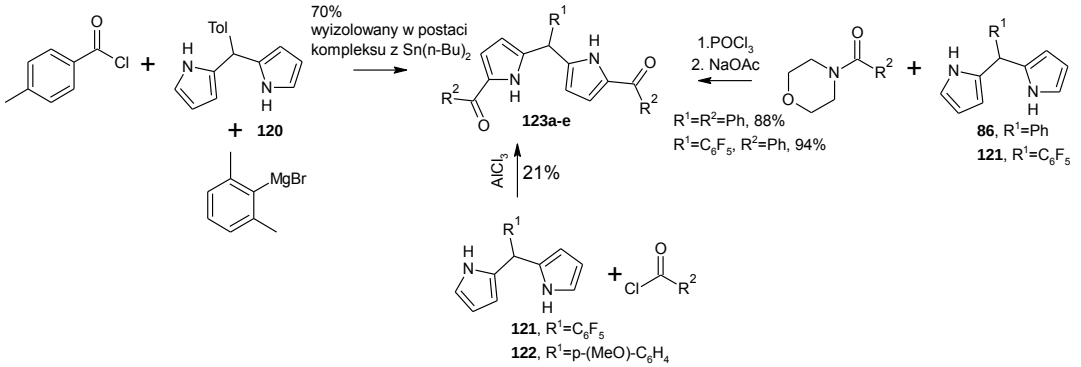
http://rcin.org.pl

i porficenów.[69] Dzięki zastosowaniu nadmiaru odczynnika formylującego możliwe jest także wprowadzenie grupy formylowej do dezaktywowanych układów aromatycznych (Schemat 25c).[21]

Wprowadzenie elektronoakcpetorowej grupy formylowej do pierścienia aromatycznego wpływa także na stabilizację układu poprzez obniżenie lokalnej gęstości elektronowej zlokalizowanej na pierścieniu pirolowym. Pochodne formylowe pirolu, dipirometanu, czy bipirolu mogą być przechowywane na powietrzu bez oznak rozkładu materiału, w przeciwieństwie do ich odpowiedników niepodstawionych grupami formylowymi.

Alternatywne względem reakcji Vilsmeiera -Haacka i opisane w literaturze procedury syntezy aldehydowych lub ketonowych pochodnych pirolu i jego heteroanalogów są nieliczne. Jedną z nich jest selektywna redukcja diestrowej pochodnej bipirolu do odpowiedniego dialdehydu. Przeprowadzona została ona na drodze aminolizy estru hydrazyną, przeprowadzeniu produktu w tosylan i następczego rozkładu do aldehydu (Schemat 3).

Kolejne przykłady wprowadzenia grup formylowych do pochodnych pirolu dostarczają syntezy dibenzoilowych pochodnych dipirometanu, stosowanych w syntezie porfiryn. Dane literaturowe wskazują, że wprowadzenie grupy benzoilowej na drodze reakcji acylowania Friedela-Craftsa,[85] czy reakcji Vilsmeiera-Haacka[86] do układu dipirometanowego jest możliwe i przebiega z wysokimi wydajnościami, odpowiednio 21% i ok. 90% (Schemat 26).



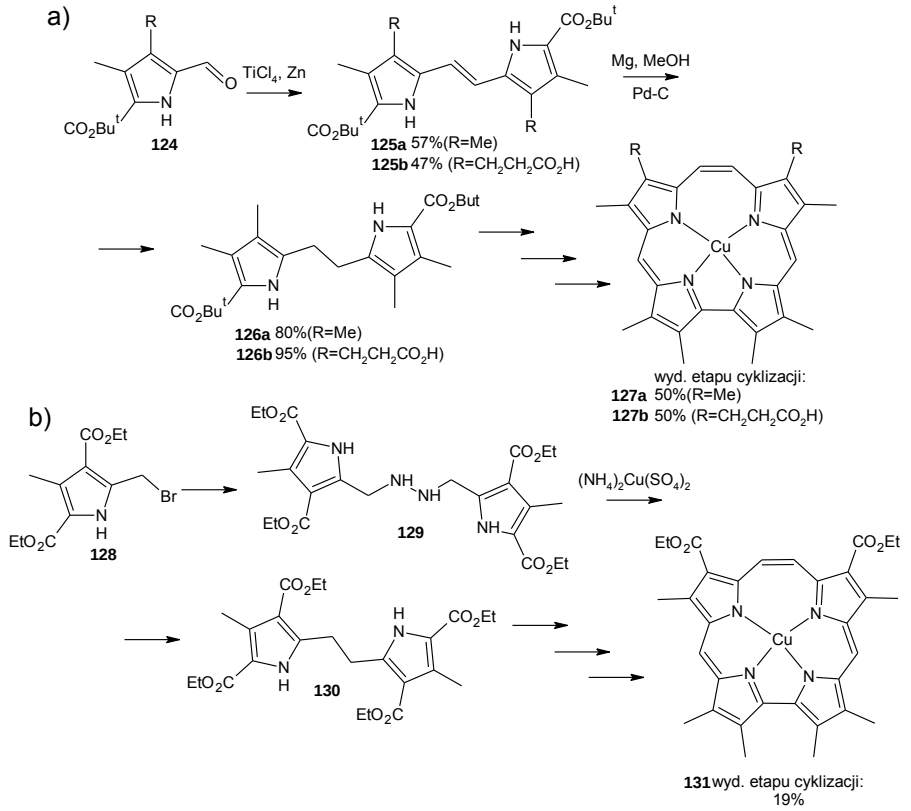
Schemat 26 Otrzymywanie benzoilowych pochodnych pirolu.

Inną, opracowaną w grupie Lindseya i równie często stosowaną strategią wprowadzania grup benzoilowych jest jonizacja NH-niezabepieczonej podjednostki pirolowej za pomocą odczynnika Grignarda.[49] Przejściowa pochodna 1-bromomagnezopirolu, ze względu na większą energię wiązania węgiel-magnez niż azot-magnez, w niepolarnym środowisku ulega przegrupowaniu do pochodnej 2-bromomagnezopirolu. Do tak wygenerowanej soli

http://rcin.org.pl

magnezowej pirolu dodawany jest następnie odpowiedni chlorek kwasowy lub ester 2-tiopirydylowy, w wyniku czego powstaje pochodna bezoilowa pirolu (Schemat 26). W ten sposób otrzymane dibenzoilowe pochodne dipirometanu są szeroko stosowanymi substratami w syntezie porfiryn.

Przykłady utworzenia mostka dwuwęglowego układu makrocyklicznego w inny sposób niż na drodze reakcji McMurry'ego są nieliczne i występują na wczesnych etapach syntezy. Przykładem takiego sposobu realizacji syntez jest otrzymywanie pochodnych korficenu **131** (Schemat 27).



Schemat 27 Dwie alternatywne ścieżki syntezy korficenu. Ostatni etap cyklizacji opiera się na a) reakcji Ullmana, b) oksydatywnym sprzęganiu w reakcji z Cu^{2+}.

Syntezami wykorzystującymi motyw strukturalny dwóch pierścieni pirolowych połączonych mostkiem dwuwęglowym są syntezy korficenu. W dwa lata po ukazaniu się publikacji Sesslera, donoszącej po raz pierwszy o syntezie korficenu na drodze reakcji McMurry'ego,[71] Chen i Falk przedstawili alternatywne podejście do syntezy tego układu makrocyklicznego (Schemat 27a).[87][88] Opierało się ono na syntezie bis-piroloetanu **126** na drodze reduktywnej olefininacji w warunkach McMurry'ego formylowych pochodnych pirolu **124** i następczej redukcji mostkowego wiązania podwójnego do wiązania pojedynczego. Autorzy publikacji

http://rcin.org.pl

podkreślają niską reaktywność mostkowego wiązania C=C w reakcji ze standardowymi czynnikami redukującymi, takimi jak $NaBH_4$ lub $LiAlH_4$/Pd-C. Dopiero zastosowanie układu Mg-metanol/Pd-C pozwoliło uzyskać produkt z wysokimi wydajnościami 85-90%.[88] Otrzymana pochodna bis-piroloetanu **126** posłużyła jako substrat w dalszych przekształceniach. Ostatnim etapem syntezy była reakcja Ullmana, w wyniku której pochodne korficenu **127** otrzymane zostały z bardzo wysokimi wydajnościami 50%.

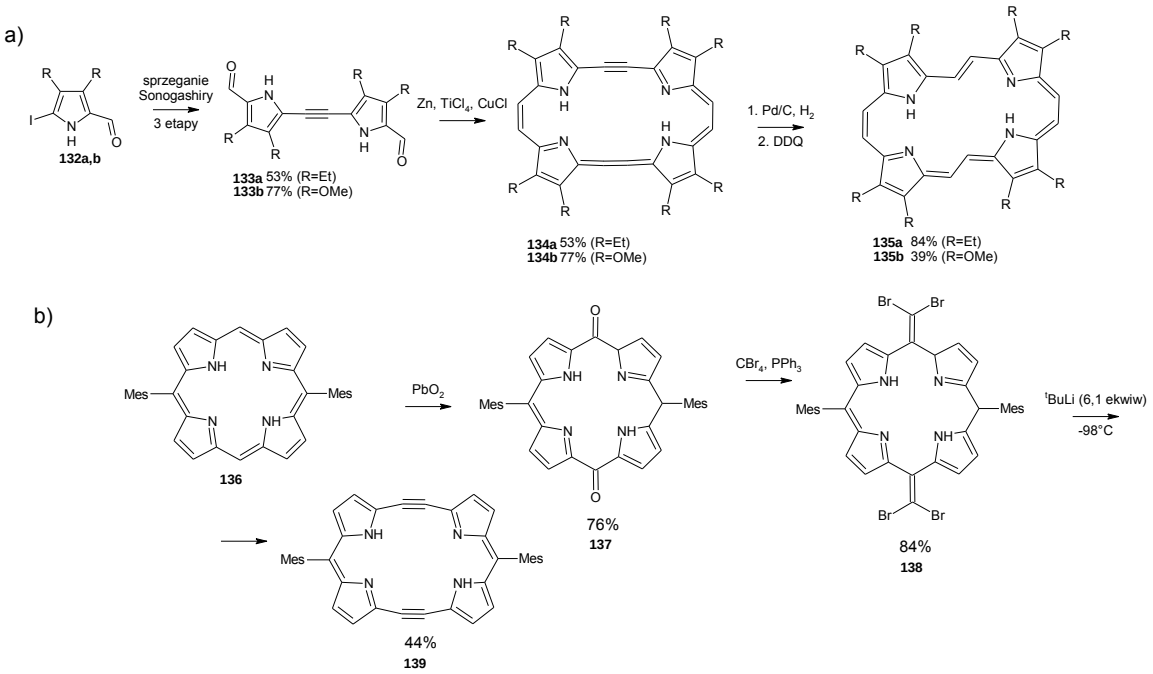
W bazującej na oksydatywnej cyklizacji syntezie korficenu Neya i in. zastosowali inną metodologię syntezy układu bis-piroloetanowego **130** (Schemat 127b).[26] Opierali się oni na preparatyce tego związku opisanej w 1924 roku przez Hansa Fischera[89] i wykorzystującej rozkład pochodnej hydrazyny **129** w warunkach utleniających z wytworzeniem pochodnej bis-etanipirolu **130**. Otrzymany związek, zawierający mostek dwuwęglowy, posłużył autorom do syntezy układu oligopirolowego, który następnie został poddany oksydatywnej cyklizacji z udziałem soli Cu^{2+} z wydajnością 19%.

W literaturze obecne są także przykłady układów makrocyklicznych, w których pierścienie pirolowe połączone zostały między sobą za pomocą mostków dwuwęglowych o hybrydyzacji atomów węgla sp. W 2015 roku Panda opisał syntezę rozszerzonych porficenów **134**,[90] posiadających dodatkowe atomy węgla w miejscu połączenia C_0 porficenu (Schemat 28a). Rozszerzone porficeny zostały otrzymane w sposób klasyczny, tzn. na drodze olefinacji odpowiedniego dialdehydu **133** w reakcji McMurry'ego. Dialdehyd, posiadający wbudowane wiązanie potrójne, otrzymany został na drodze reakcji sprzęgania Sonogashiry. Otrzymany rozszerzony porficen, posiadający cztery dodatkowe atomy o hybrydyzacji sp, jest 22π elektronowym układem aromatycznym. W wyniku jego redukcji autorzy otrzymali inną pochodną rozszerzonego porficenu **135**, posiadającą cztery dodatkowe atomy węgla o hybrydyzacji sp^2. Makrocykl ten posiada 26 elektronów π i również wykazuje charakter aromatyczny.

Innym przykładem układów zawierających mostki dwuwęglowe C_2 o hybrydyzacji atomów węgla sp są rozszerzone porfiryny **139**, których synteza i opis właściwości opublikowane zostały w roku 2016 przez Osukę i in. (Schemat 28b).[91] Przedstawiona przez autorów transformacja porfiryny, na drodze utlenienia pozycji *mezo*, reakcji Coreya-Fuchsa i przegrupowania Fritscha-Buttenberga-Wiechella, jest syntezą celową – w przeciwieństwie do innych literaturowych przykładów ekspansji i kontrakcji układów makrocyklicznych.

http://rcin.org.pl

Otrzymana rozszerzona porfiryna jest antyaromatycznym układem 20π elektronowym, co znajduje swoje odzwierciedlenie w widmach elektronowych i NMR.



Schemat 28 Układy makrocykliczne zawierające motyw mostka dwuwęglowego: a) synteza aromatycznych i rozszerzonych porficenów. b) ekspansja porfiryny do układu antyaromatycznego.

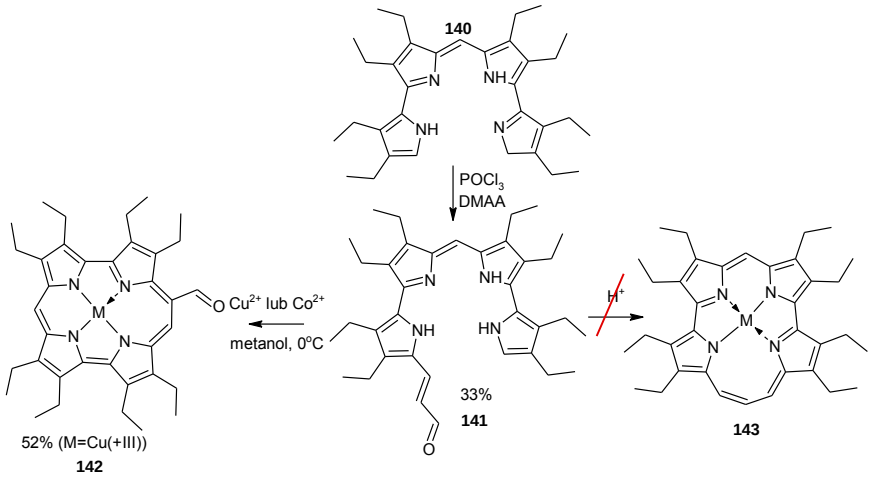
2.4 Otrzymywanie układów zawierających mostek C_3.

Jedynym otrzymanym izomerem porfiryny, zawierającym motyw mostka trójwęglowego, jest izoporficen, formalnie nazywany [18]porfiryną(3.0.1.0). Jest on najmniej stabilnym, posiadającym energię wyższą o 23,6 kcal/mol względem porfiryny, znanym jej izomerem. Synteza tego związku, w formie kompleksu z Pd(II) **143a**, przedstawiona została w 1997 roku przez Vogla,[92] a dwa lata później ta sama grupa opublikowała pracę opisująca syntezę i właściwości formy H_2-izoporficenu **146**.[93]

Początkowe próby syntetyczne, opisane przez autorów w publikacji z 1997 roku, skupiały się na cyklizacji w warunkach reakcji MacDonalda odpowiedniego aldehydu allilowego **141**, zawierającego układ tetrapirolowy (Schemat 29). Został on otrzymany na drodze reakcji Vilsmeiera-Haacka tetrapirolu **140** z N,N-dimetyloakroleiną w obecności $POCl_3$. Wykorzystanie na etapie próbnej cyklizacji kwasów protycznych nie doprowadziło do otrzymania układu makrocyklicznego. Autorzy, posiłkując się chemią porfiryn, przeprowadzili także próbę cyklizacji w obecności octanu miedzi (II) i octanu kobaltu (II). W

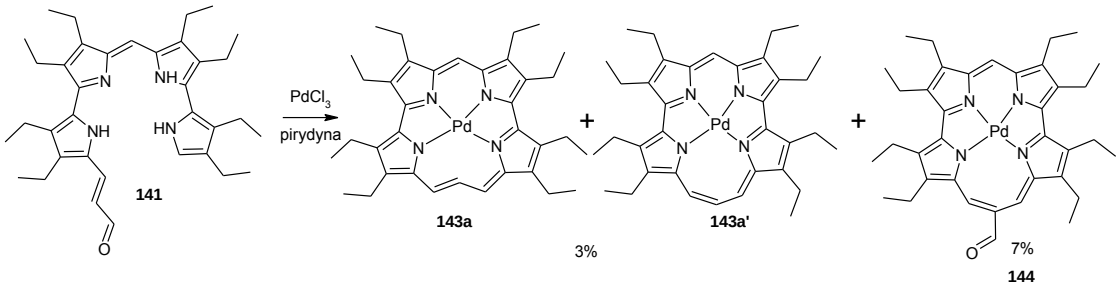
http://rcin.org.pl

tym przypadku wyizolowanymi produktami były formylowe pochodne metalokompleksów izokoroli **142**. Jon miedzi lub kobaltu, kompleksowany przez ligand izokorolowy, posiadał formalny stopień utlenienia (+III).



Schemat 29 Próba syntezy izoporficenu z aldehydu allilowego tetrapirolu na drodze reakcji MacDonalda i kondensacji w obecności soli Cu^{2+} i Co^{2+}.

Przełom w syntezie izoporficenu nastąpił w wyniku zastosowania soli palladu (II) jako centrum kwasowego i jak później zapostulowano, templatującego. Reakcję przeprowadzono we wrzącej pirydynie, w obecności nadmiaru chlorku palladu(II). Doprowadziła ona do otrzymania trzech produktów cyklizacji aldehydu allilowego **141**: mieszaniny interkonwertujących pod wpływem światła izomerów Z i E kompleksów palladowych izoporficenu **143a** i **a'** (3%) oraz pochodnej formylowej kompleksu palladowego Z-izoporficenu **144** (7%) (Schemat 30).

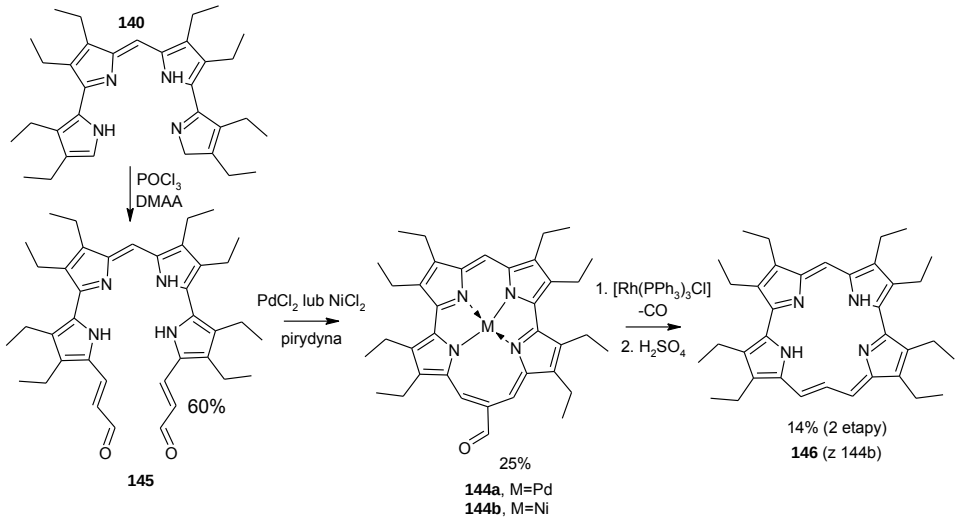


Schemat 30 Cyklizacja aldehydu allilowego tetrapirolu **141** w obecności soli Pd^{2+} w pirydynie.

http://rcin.org.pl

Zastosowanie pochodnej dialliloaldehydowej **145** tetrapirolu w reakcji cyklizacji pozwoliło podnieść wydajność otrzymywania formylowej pochodnej izoporficenu **144** do 25% (Schemat 31).

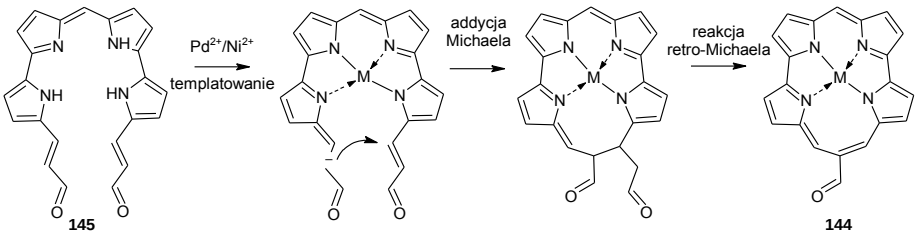
W celu otrzymania formy „free-base" oktaetylowej pochodnej izoporficenu **146** autorzy poddali kompleks niklowy jego pochodnej formylowej reakcji dekarbonylacji w obecności katalizatora Wilkinsona i następczej demetalacji pod wpływem działania stężonego kwasu siarkowego (Schemat 31). Analiza NMR i rentgenowska analiza strukturalna otrzymanego materiału wykazała, że otrzymana forma „free-base" izoporficenu jest jego izomerem E, przy czym w eksperymencie ^{1}H NMR obserwowano ok. 2% innego indywiduum chemicznego, prawdopodobnie izomeru Z.



Schemat 31 Zoptymalizowane warunki cyklizacji dialdehydu allilowego **145** do formylowej pochodnej izoporficenu **144** oraz dekarbonylacja (60%) i demetalacja (23%) produktu z wytworzeniem formy „free-base" izoporficenu **146**.

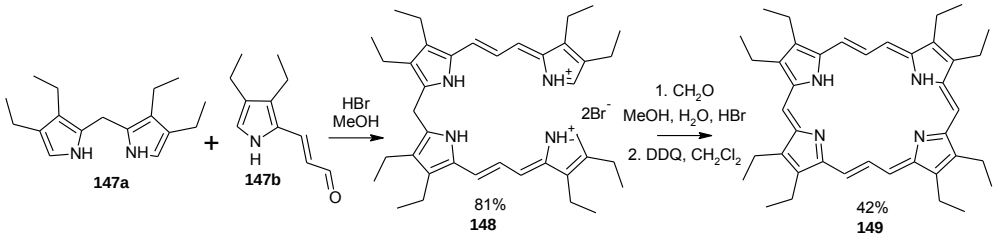
Ostatecznie izoporficen otrzymano w inny niż pierwotnie zakładany, polegający na kondensacji MacDonalda, sposób. Postulowany mechanizm kondensacji dwóch grup alliloaldehydowych, prowadzący do produktu makrocyklicznego, polega na addycji typu Michaela odpowiednio aktywowanych przez wytworzenie kompleksu z Pd^{2+} lub Ni^{2+} grupy alliloaldehydowej i następczej reakcji retro-addycji Michaela. Wytworzenie przejściowego kompleksu z metalem nie tylko wpływa na reaktywność grup alliloaldehydowych, ale i zapewnia ich optymalną orientację. W przytaczanej reakcji cyklizacji występuje efekt templatowania (Schemat 32).

http://rcin.org.pl



Schemat 32 Powstawanie formylowej pochodnej izoporficenu **144** na drodze reakcji addycji i retro-addycji Michaela.

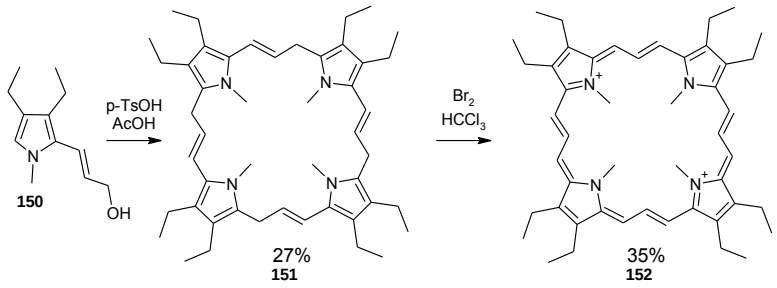
Podobna do syntezy izoporficenu strategia tworzenia mostka trójwęglowego C_3 w warunkach templatujących, na drodze reakcji addycji Michaela i reakcji retro-Michaela, nie została zastosowana do syntezy innych układów makrocyklicznych. Układy porfirynoidowe zawierające motyw C_3 łączący podjednostki pirolowe otrzymane zostały w bardziej bezpośredni i przewidywalny sposób. Przykładem układu otrzymanego na drodze kondensacji aldehydów allilowych jest [22]porfiryna(3.1.3.1) **149** (Schemat 33).[94] Utworzony na drodze kondensacji dipirometanu **147a** i aldehydu allilowego pirolu **147b** oligopirol **148** poddano cyklizacji w reakcji kondensacji z formaldehydem. Synteza tego układu jest przykładem wykorzystania aldehydu allilowego jako prekursora połączenia C_3.



Schemat 33 Synteza [22]porfiryny(3.1.3.1) **149** wykorzystująca motyw aldehydu allilowego jako prekursora połączenia C_3.

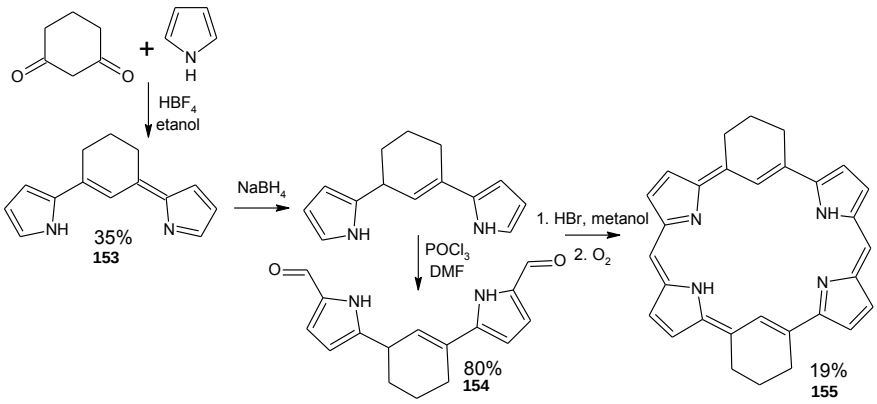
Kolejny przykład syntezy makrocyklicznego związku zawierającego motyw C_3 polega na reakcji autokondensacji pochodnej pirolu podstawionej w pozycji 2 alkoholem allilowym. Po następczym utlenieniu produktu kondensacji otrzymano rozbudowany układ aromatyczny [26]porfiryny(3.3.3.3) **152** (Schemat 34).[95]

http://rcin.org.pl



Schemat 34 Synteza [26]porfiryny(3.3.3.3) **152** wykorzystująca motyw alkoholu allilowego jako prekursora połączenia C_3.

Strategia wprowadzenia ugrupowania C_3, nie opierająca się na grupie allilowej wykorzystana została w syntezie platyryny **155**, tj. [22]porfiryny(3.1.3.1).[96] Do konstrukcji połączenia C_3 wykorzystano 1,3-cykloheksadion, który w wyniku podwójnej kondensacji MacDonalda z pirolem utworzył docelowy motyw strukturalny. Syntezę platyryny przedstawiłem na Schemacie 35.



Schemat 35 Otrzymywanie [22]porfiryny(3.1.3.1) **155** z wykorzystaniem 1,3-cykloheksanodionu jako prekursora połączenia C_3.

3. Właściwości spektroskopowe wybranych układów

Zainteresowanie porfirynoidami, zarówno w kontekście nauk podstawowych jak i aplikacyjnych wynika z właściwości tych związków. Do najważniejszych z nich, wokół których skupia się większość poświęconych porfirynoidom badań, należą: 1) zdolność do oddziaływania z promieniowaniem widzialnym i podczerwonym; 2) specyficzne oddziaływania z kationami i anionami i wynikające z nich właściwości koordynacyjne

http://rcin.org.pl

i kompleksujące; 3) występowanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego i spowinowaconego z nim przeniesienia protonu.

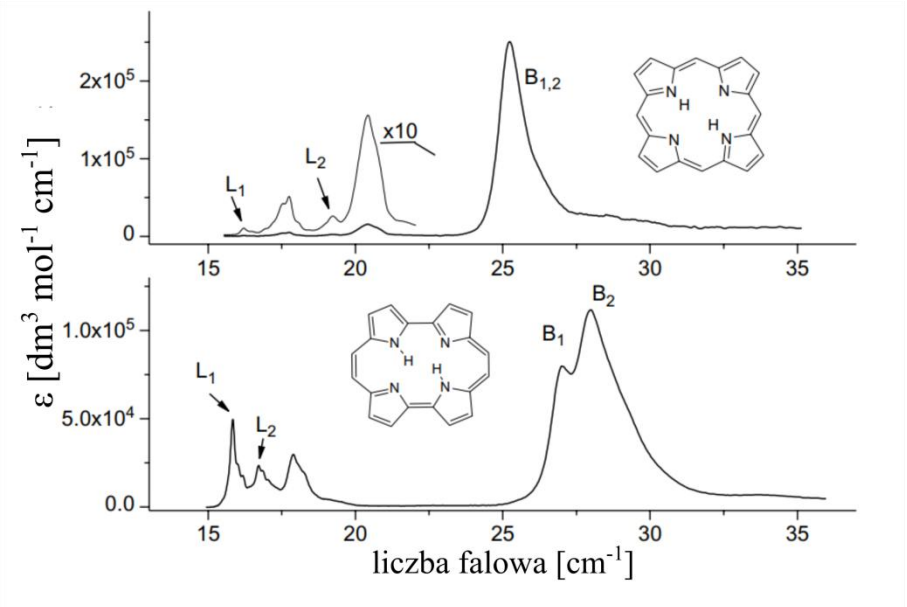
W tej części pracy na wybranych przykładach omówię każde z wymienionych zagadnień dotyczących właściwości układów makrocyklicznych opartych na podjednostce pirolowej.

3.1 Właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne porfiryny, porficenu i hemiporficenu.

Hemiporficen **HPc** jest cząsteczką strukturalnie zbliżoną jednocześnie do porfiryny **Pr** i porficenu **Pc**. Zawiera elementy strukturalne wspólne z tymi układami makrocyklicznymi, co w pełni uzasadnia występowanie łacińskiego przedrostka hemi-, czyli 'pół', w jego nazwie. Określenie [18]tetrafiryny(2.1.0.1) pół-porficenem jest tym bardziej uzasadnione, że cząsteczka ta wykazuje szereg właściwości pośrednich względem właściwości charakterystycznych porfiryny i porficenu. Dzięki temu wygodnym podejściem wydaje się przedstawienie wybranych właściwości porfiryny i porficenu jako dwóch przypadków stanowiących ekstrema i skontrastowanie z nimi właściwości hemiporficenu.

Cechą wspólną omawianych układów makrocyklicznych jest ich klasyczna, spełniająca regułę Hückla, aromatyczność. Jest ona odpowiedzialna za stabilizację układów, a także stanowi punkt wyjściowy do opisu ich właściwości. Jedną z podstawowych charakterystyk elektronowych układów aromatycznych są energie przejść pomiędzy poszczególnymi stanami. Struktura elektronowo-wibracyjna cząsteczki, ukazująca przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami elektronowymi i oscylacyjnymi przedstawiana jest w postaci widm absorpcji promieniowania z zakresu UV-Vis (lub szerszego). Widma absorpcyjne porfiryny, porficenu, hemiporficenu, ich heteroanalogów jak i wielu innych porfirynoidów, wykazują wspólne cechy. Najbardziej elementarną z tych cech jest obecność pasm Q, odpowiadających przejściom elektronowym do stanów S_1 i S_2 i pasm Soreta, odpowiadających przejściom elektronowych do stanów S_3 i wyższych. Przejściom elektronowym do stanów S_1 i S_2 zazwyczaj towarzyszy dobrze widoczna struktura oscylacyjna (w przypadku porfiryn pasma odpowiadające przejściom $S_1(0\text{-}0)$ mają niższą intensywność niż następująca po nich struktura oscylacyjna). Pasma Q uwidaczniają się w postaci szeregu sygnałów w widzialnym zakresie widma. Najwyżej energetyczne pasma Q układów tetrapirolowych wstępują przy ok. 510 nm, a najniżej energetyczne przy ok. 630 nm. Pasma Soreta, o znacznie wyższej niż pasma Q intensywności, występują przy ok. 400 nm.[97]

http://rcin.org.pl



Rysunek 7 Porównanie widma absorpcji porfiryny (w toluenie) i porficenu (w heksanie). Rysunek zaadoptowany z Handbook of Porphyrin Science, Jacek Waluk (2010).[97]

Widma absorpcji porfiryny i porficenu są podobne względem siebie ze względu na obecność tego samego rodzaju przejść elektronowych o zbliżonych wartościach energii (Rysunek 7). Różnią się one jednak zasadniczo ze względu na intensywność tych przejść. Bezpośrednie porównanie wartości współczynników ekstynkcji pasm Q porfiryny i porficenu pozwala oszacować, że pasma Q_1 porfiryny posiadają ok. 60-krotnie, a pasma Q_2 ok. 13-krotnie mniejszą intensywność niż odpowiednie pasma porficenu. Intensywność pasm Soreta jest natomiast ok. 2-krotnie większa w przypadku porfiryny.[97] Duża wartość molowych współczynników absorpcji w rejonie światła czerwonego (pasma Q_1) ma szczególnie duże znaczenie w kontekście biologicznych zastosowań barwników o potencjalnych właściwościach fotouczulających. Wiąże się to z koniecznością wzbudzania barwnika w rejonie czerwonym, o długościach fal promieniowania stosunkowo słabo absorbowanego przez tkanki organizmu.

Różnicę w intensywnościach pasm Q porfiryny i porficenu tłumaczy opracowany przez Goutermana i Michla model obwodowy.[98][99][100] Punktem wyjściowym w opisie właściwości cząsteczki w modelu obwodowym jest π-skoniugowany, w pełni symetryczny obwód (w przypadku porfirynoidów jest nim annulen $C_{20}H_{20}^{2+}$). Wysoka symetria takiego układu jest powodem degeneracji energii orbitali. Wprowadzenie zaburzenia symetrii, którym w przypadku makrocykli pirolowych jest obecność dwóch atomów azotu i dwóch grup NH, znosi degenerację orbitali i powoduje rozszczepienie ich poziomów energetycznych. Model

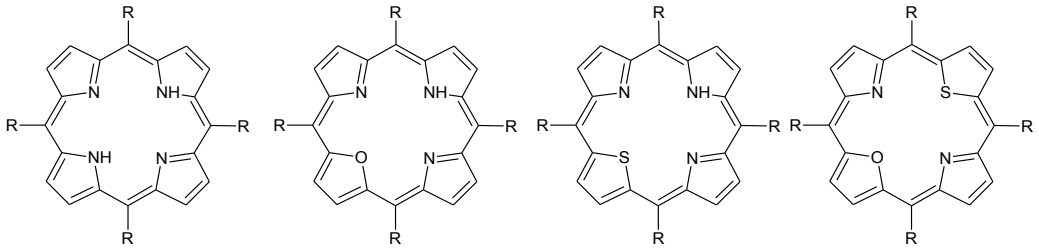
http://rcin.org.pl

obwodowy rozpatruje oddziaływania pomiędzy czterema konfiguracjami elektronowymi wynikającymi z jednoelektronowych przejść pomiędzy dwoma najwyżej energetycznymi orbitalami HOMO i dwoma najniżej energetycznymi orbitalami LUMO. Intensywności przejść elektronowych zależą od różnicy kwadratów wartości rozszczepień $\Delta LUMO^2$-$\Delta HOMO^2$. W przypadku porfiryny, rozszczepienia orbitali są zbliżone względem siebie: $\Delta HOMO \approx \Delta LUMO$. Chromofory o takiej relacji rozszczepień orbitali nazywane są miękkimi chromoforami. W przypadku porficenu relacja rozszczepień orbitali przedstawia się jak $\Delta HOMO << \Delta LUMO$, co określane jest jako ujemnie twardy typ chromoforu. Taka relacja wartości rozszczepień orbitali HOMO i LUMO tłumaczy większą intensywność pasm Q w widmach absorpcji porficenu niż w przypadku porfiryny. W przypadku hemiporficenu różnica pomiędzy dwoma orbitalami LUMO jest mniejsza niż w przypadku porficenu i większa niż w przypadku porfiryny, natomiast wartość rozszczepienia orbitali HOMO jest porównywalna z wartościami odpowiednimi dla dwóch pozostałych dyskutowanych układów makrocyklicznych. Wobec tego, co potwierdzają widma eksperymentalne, intensywności pasm Q hemiporficenu powinny być pośrednie względem intensywności pasm porficenu i porfiryny.[97]

Przyporządkowanie do grupy twardych lub miękkich chromoformów znajduje swoje odzwierciedlenie w spektroskopii pochodnych porficenu (twardy chromofor) i porfiryn (miękki chromofor). W przypadku miękkich chromoforów, wprowadzenie podstawników, czy niewielka zmiana geometrii cząsteczki jest w stanie zaburzyć relację $\Delta HOMO \approx \Delta LUMO$. Konsekwencją tego zaburzenia struktury jest silny wpływ podstawników na widmo absorpcji. Sytuacja jest odwrotna w przypadku porficenu. Modyfikacje struktury nie powinny mieć dużego wpływu na przebieg widma absorpcji. Ponownie, hemiporficen jest przypadkiem pośrednim, jednak ilość dostępnych danych literaturowych odnoszących się do spektroskopii pochodnych hemiporficenu jest zbyt uboga, aby przypuszczenia te móc weryfikować eksperymentalnie.

Podstawowe parametry spektroskopowe i fizykochemiczne porfiryny i porficenu przedstawiłem w Tabelach 5 (porfiryna) i 6 (porficen). W przypadku pochodnych porfiryny nie obserwuje się dużych zmian parametrów fizykochemicznych w zależności od sposobu podstawienia grupami alkilowymi, czy arylowymi. Porfiryny wykazują typowy, wynoszący ok. 10 ns, czas życia fluorescencji i wydajność kwantową fluorescencji ok. 10%. Wartości tych parametrów tylko w niewielkim stopniu zależą od lepkości i polarności środowiska.

http://rcin.org.pl



Rysunek 8 Pochodne porfiryny, których właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe zestawione zostały w Tabeli 5.

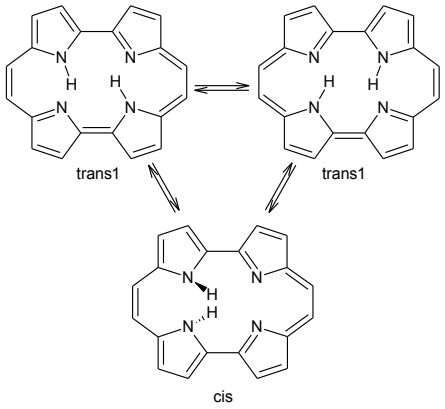
Tabela 5 Podstawowe właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe wybranych porfiryn i ich heteroanalogów.

R/ nr zw.	Pasmo Soreta [nm]	S_1(0-0) [nm]	λ_{em} [nm]	τ [ns]	Φ
H/**98**	396[a)]	616 [a)]	618 [a)]	15,5 [a)]	0,07 [a)]
CH_3/**98b**	418 [a)]	666 [a)]	668,5 [a)]	11,0 [a)]	0,08 [a)]
n-C_5H_{11}/**98c**	418 [a)]	662 [a)]	651,0 [a)]	10,8 [a)]	0,08 [a)]
Ph	418 [a)]	648 [a)] (0,35)	652,5 [a)]	12,3 [a)] 13,6[b)]	0,13[a)], 0,11[b)]
1-naftalen/**98d**	420 [a)]	646 [a)]	651,0 [a)]	14,0 [a)]	0,11 [a)]
OTPPH/**156**		673[b)]	674 [b)]	11,7[b)] (9,52 [b)])	0,088[b)]
STPPH/**157**		677 [b)]	679 [b)]	1,75[b)] (1,70 [b)])	0,016[b)]
OSTPP/**158**		701 [b)]	703 [b)]	1,07[b)] (1,04[b)])	0,0071[b)]
odn.:a,[101]; b[102]					

Zamiana jednego z atomów azotu porfiryny na inny heteroatom jest kolejnym, obok wprowadzenia podstawników w pozycje peryferyjne, sposobem modyfikacji cząsteczki. Podstawowe właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe trzech heteroanalogów porfiryny (Rysunek 8) także zamieściłem w Tabeli 5. Wprowadzenie atomu tlenu skutkuje przesunięciem widma absorpcji i emisji w stronę czerwoną, poza tym nie wpływa znacząco na parametry spektroskopowe układu. Obecność atomu siarki ma natomiast duży wpływ na właściwości emisyjne porfiryny. Wprowadzenie tego atomu skutkuje wygaszeniem fluorescencji, co tłumaczyć można efektem ciężkiego atomu i zwiększeniem wydajności przejścia międzysystemowego do stanu trypletowego.

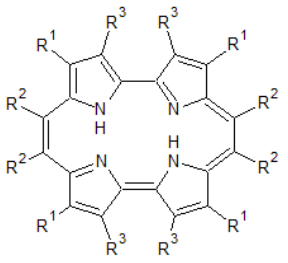
http://rcin.org.pl

W przypadku pochodnych porficenu, zarówno czasy życia fluorescencji jak i jej kwantowe wydajności bardzo mocno zależą od lepkości środowiska (Tabela 6). Najbardziej uwidacznia się to w przypadku pochodnych porficenu podstawionych grupami alkilowymi w pozycjach *mezo* (Rysunek 9, R^2). Wyjaśnienie tej zależności zakłada istnienie dodatkowego kanału dezaktywacji stanu wzbudzonego porficenu, związanego z oscylacją o dużej amplitudzie (Schemat 36).[103]



Schemat 36 Tautomery *trans* porficenu **99** i jeden z tautomerów *cis* nieposiadający płaszczyzny symetrii.

Zaproponowany mechanizm zakłada istnienie przejściowej formy *cis* porficenu w stanie wzbudzonym (Schemat 36). Cząsteczka przechodząc w ten stan tautomeryczny traci planarność, co tłumaczyłoby zmniejszenie wydajności emisji i jej czasu życia w środowisku o niskiej lepkości. Dodatkowo, obecność podstawników alkilowych miałaby mieć wpływ na obniżenie energii przejściowej formy *cis*, a co za tym idzie, na efektywność jej populowania.



	R^1	R^2	R^3
99	H	H	H
99b	H	CH_3	H
99c	H	*n*-C_3	H
99d	Et	H	Et
99e	Ph	H	H
99f	H	Ph	H

Rysunek 8 Wybrane pochodne porficenu. Właściwości związków **99-99f** przedstawiono w Tabeli 6.

http://rcin.org.pl

Tabela 6 Podstawowe właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne wybranych pochodnych porficenu

nr zw.	Pasmo Soreta [nm]; (ε) *	S_1(0-0) [nm]	λ_{em} [nm]	τ [ns]**	Φ
99	360 (10,6)[a)]	633 (4,23) [a)]	635 [a)]	10,2 [a)]	0,36 [a)] 0,44[b)]
99b	369 (14,1)[c)]	657 (4.25)[c)]		0,03(THF) 0,5(PVB)[d)]	$1.5\cdot10^{-3}$(DMSO) $2.9\cdot10^{-4}$ (heksan) [d)]
99c	373 (16,11) [c)]	659 (4,60)[c)]		0,005(THF) 1,2 (PVB)[d)]	$3,5\cdot10^{-3}$ (DMSO) $5,4\cdot10^{-4}$ (heksan) [d)]
99d	385 (10,2)[i]	664 (2.2)[i)]		5,0[i)]	0,02[i)]
99e	378 (11,78)[f]	656 (4,17)[e)]	664 [e)]	4,1 [e)]	0,14 [e)]
99f	381 (12,59)[h)]	653 (2,51) [h)]	665 [h)]	3,91 [h)]	0,25 [h)]
odn.: a,[104] b,[105] c,[22] d,[106] e,[107] f,[42] g,[108] h,[108] i[109]; *10^{-4} [dm^3 mol^{-1} cm^{-1}]; **próbki odtlenione					

W Tabeli 7 przedstawiłem podstawowe parametry spektroskopowe i fotofizyczne oktaetylowych pochodnych znanych izomerów konstytucyjnych porfiryny (tylko w przypadku tych pochodnych zestawienie było możliwe). Związki te, oprócz pochodnej porficenu, wykazują podobne charakterystyki. Ponownie, należy to tłumaczyć obecnością niskoenergetycznego stanu o geometrii tautomeru *cis*, umożliwiającego bezpromienistą dezaktywację oktaetylowej pochodnej porficenu.

Tabela 7 Porównanie właściwości spektroskopowych i fotofizycznych oktaetylowych OEt pochodnych porfiryny **Pr**, jej izomerów strukturalnych hemiporficenu **HPc**, porficenu **Pc**, korficenu **Corr** i propylowej pochodnej porficenu **161**.[70]

	S_1(0-0) [nm]	λ_{em} [nm]	Φ	$\lambda_{T\text{-}S}$ [nm]	Φ_T	Φ_Δ
OEtHPc **100**	633	635	0,09	880	0,6	0,58
OEtPr **159**	619	625	0,085	790	0,8	0,62
OEtPc **99d**	665	684	0,017	-	<0,1	0,06
OEtCorr **160**	632	635	0,03	805	0,9	0,48
β-tetra-*n*-C_3-Pc **161**	637	639	0,38	980	0,4	0,36

http://rcin.org.pl

Obecność podstawników alkilowych w szkielecie porficenu ma nie tylko wpływ na jego właściwości spektroskopowe, ale także, poprzez modulację kształtu i wielkości wnęki utworzonej przez cztery atomy azotu, na właściwości kompleksujące.[22]

3.2 Właściwości kompleksujące porfiryny, hemiporficenu i porficenu.

Obecne we wnęce porfiryny, porficenu i hemiporficenu dwa atomy wodoru NH mogą zostać wymienione na kationy metali. Tworzenie związków kompleksowych z metalami jest wspólną właściwością pirolowych układów makrocyklicznych. Ze względu na różnice strukturalne, kształt wnęki wyznaczonej przez cztery atomy azotu, czy energie wewnątrzcząsteczkowch wiązań wodorowych, właściwości kompleksujących porfiryny, porficenu i hemiporficenu są zróżnicowane. W celach porównawczych, przebadano właściwości kompleksujące oktaetylowych pochodnych porfiryny, porficenu, hemiporficenu i korficenu (nie dyskutowanego w tym rozdziale) z wybranymi kationami (Zn^{2+}, Mg^{2+}, Ni^{2+} i Co^{2+}).[110] Jakościowe porównanie trwałości kompleksów wykazuje, że najtrwalszymi spośród omawianych trzech układów makrocyklicznych związkami kompleksowymi są związki porfiryny, w dalszej kolejności hemiporficenu, a najmniej stabilnymi związki porficenu. Szereg trwałości kompleksów z metalami **Pr > HPc** > **Pc** odzwierciedla relacje pomiędzy rozmiarami wnęk omawianych układów i jednocześnie, w odwrotnej kolejności, relację pomiędzy energiami wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.

Tabela 8 Wybrane parametry geometryczne oktaetylowych pochodnych porfiryny OEPr, porficenu OEPc i hemiporficenu OEHPc.[110]

Izomer	OEPr **159**	OEPc **99d**	OEHPc **100**
Grupa symetrii	D_{4h}	D_{2h}	C_s
Kształt wnęki	kwadrat	prostokąt	nieregularny czworokąt
Powierzchnia wnęki/ $Å^2$	8,50	7,647	8,231
Długości wiązań N-N/ Å	2,916	2,799; 2,732	3,129; 2,709; 2,627; 3,045

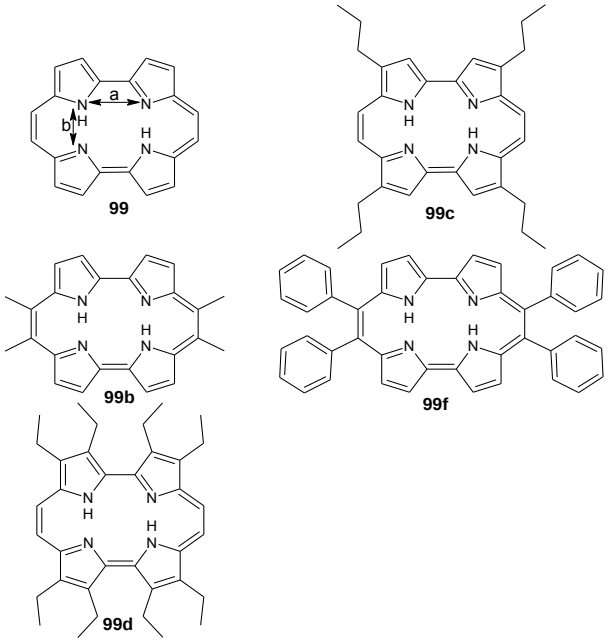
Wpływ rozmiaru wnęki i energii wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych na zdolności kompleksujące ligandów porfirynoidowych dobrze uwidacznia się na przykładzie szeregu pochodnych porficenu. W przypadku tego izomeru konstytucyjnego porfiryny, obecność podstawników w pozycjach *β'* prowadzi do zwiększenia odległości pomiędzy atomami azotu zaangażowanych w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, co poprzez zwiększenie

http://rcin.org.pl

rozmiarów wnęki i jednoczesne osłabienie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych prowadzi do polepszenia właściwości kompleksujących porficenowego ligandu. Obecność podstawników w pozycjach *mezo* deformuje strukturę wnęki według odwrotnej tendencji - zmniejsza odległości między atomami azotu i utrudnia tworzenie związków kompleksowych.[22][110] W przypadku niepodstawionego porficenu i pochodnych posiadających podstawniki w pozycjach *β*, literatura donosi o otrzymaniu kompleksów z Ni^{2+}, $Co^{2+/3+}$, Sn^{4+}, Ru^{2+}, Cu^{2+}. Liczba znanych kompleksów porficenu posiadającego podstawniki w pozycji *mezo* ogranicza się do Ni^{2+} i Pd^{2+}. Pochodne porficenu posiadające podstawniki w pozycjach *β*' tworzą kompleksy z Zn^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pd^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, Ru^{3+}, Ir^{3+}, Fe^{3+}, $Sn^{4+/2+}$, MoO^{+}.

Tabela 9 Wymiary wnęki porficenów przedstawionych na Rysunku 9.

	a [pm]	b [pm]
99[9]	283	263
99c[15]	283	262
99b[22]	290	253
99f[29]	287	255
99d[111]	273	280



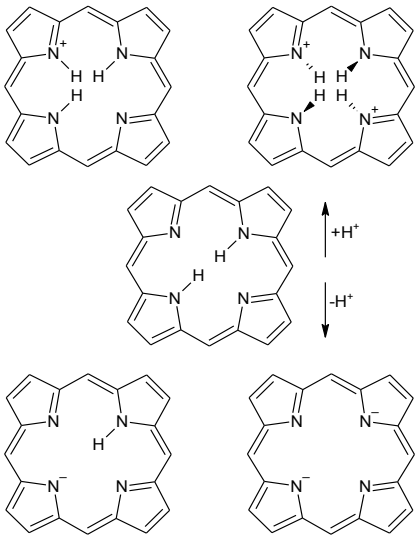
Rysunek 9 Wybrane pochodne porficenu o zróżnicowanych wymiarach wnęki.

Wprowadzenie dwudodatniego jonu metalu do wnęki porfiryny i porficenu ma wypływ na zmianę symetrię tych układów z, odpowiednio, D_{2h} na D_{4h} i C_{2h} na D_{2h}. Zmiana symetrii na wyższą znajduje odpowiedź w widmach absorpcji. W przypadku metalokompleksów porfiryny złożona struktura pasm Q upraszcza się do dwóch pasm ze względu na degenerację stanów elektronowych.

http://rcin.org.pl

Właściwości kompleksujące heteroanalogów porfiryn badane były jedynie w przypadku szkieletu porfirynowego. Otrzymano szereg kompleksów oksa-,[112][113] tia-,[114] selena-,[113] tellura- i karbaporfiryny. Ciekawe właściwości, podyktowane zarówno formalnym ładunkiem ligandu porfirynowego jak i geometrią wnęki, posiadają niklowe kompleksy monoheteroanalogów porfiryny. W zależności od geometrii pola ligandu, poziomy d niklu mogą ulec rozszczepieniu z utworzeniem kompleksu o właściwościach para- lub diamagnetycznych. Przykładem kompleksów o różnych właściwościach magnetycznych są wysokospinowe i paramagnetyczne kompleksy Ni^{2+} oksa[112][113], tia-[114] i selenaporfiryny[113] oraz niskospinowy, diamagnetyczny kompleks niklowy(II) oksakorolu.[115]

Innym, obok reakcji tworzenia kompleksów z metalami, procesem przebiegającym w obrębie wnęki makrocyklicznej porfirynoidów jest oddanie protonów NH partnerowi zasadowemu. Obecność dwóch aminowych i dwóch iminowych atomów azotu pozwala postulować struktury powstałe poprzez odjęcie jednego lub dwóch kationów wodorowych z utworzeniem, odpowiednio mono- i dianionowej formy wyjściowego układu makrocyklicznego (Schemat 37).



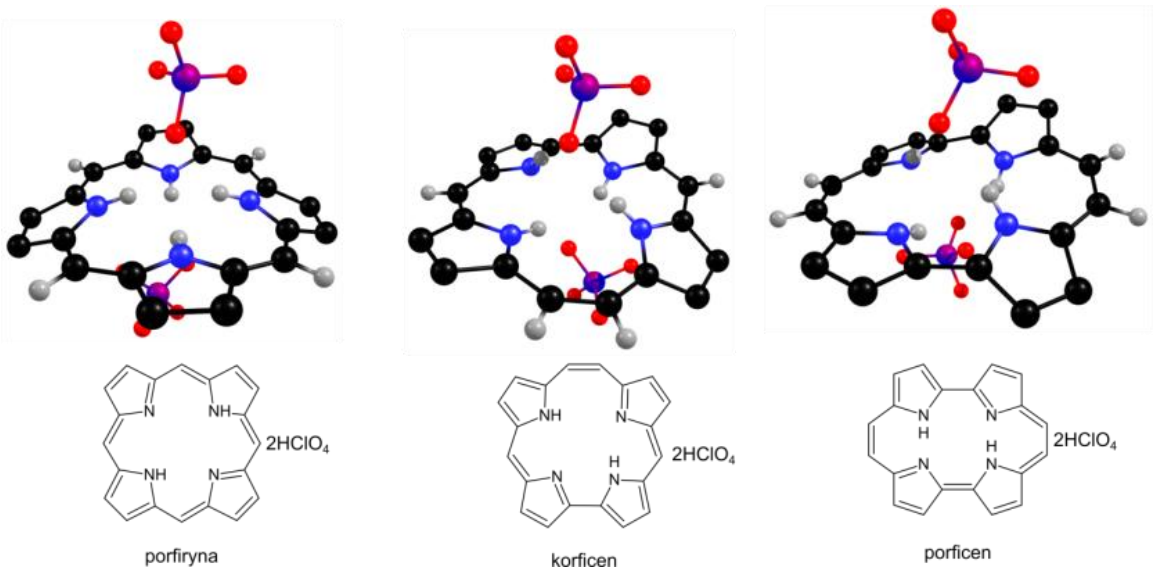
Schemat 37 Możliwe produkty przyłączenia lub oddania protonu przez porfirynę.

Możliwy do zrealizowania jest także proces odwrotny, polegający na dołączeniu jednego lub dwóch kationów wodorowych na drodze protonowania iminowych atomów azotu. Realizując stopniowo ten proces, można otrzymać formę kationową lub dikationową związku makrocyklicznego. Formy kationowe porfirynoidów, ze względu na znaczenie biologiczne nieplanarnych porfirynoidów, rolę w reakcjach tworzenia kompleksów z metalami oraz

http://rcin.org.pl

wysoką – w większości – trwałość, zostały o wiele szerzej przebadane niż formy anionowe.[116][117][118]

Dyskusja nad procesem protonowania wnęki układów porfirynowych pozwala uwidocznić najważniejsze różnice wynikające z właściwości poszczególnych typów układów. Pytanie często stawiane w kontekście protonacji porfirynoidów dotyczy ustalających się równowag, a w szczególności tego, czy proces ten przebiega jedno-, czy dwustopniowo. Wczesne prace badawcze, przeprowadzone w latach 40-tych i 50-tych XX-tego wieku opierały się na miareczkowaniach porfiryn kwasami i monitorowaniu zmian zachodzących w widmach absorpcji porfiryny.[119] W przypadku niektórych pochodnych porfiryny miareczkowania wykazywały istnienie przejściowej formy, przypisywanej jako forma monoprotonowana. W przypadku innych pochodnych porfiryny wyniki eksperymentów pozostawały niejednoznaczne lub jednoznacznie wskazywały, że protonowanie porfiryny przebiega jednostopniowo. W późniejszym czasie ukazały się doniesienia opisujące strukturę krystalograficzną monoprotonowanych form oktaetyloporfiryny[120][121]. W 1996 roku ukazała się publikacja J. L. Sesslera opisująca strukturę krystalograficzną dikationowych form etio- pochodnych porfiryny, porficenu i korficenu.[122]

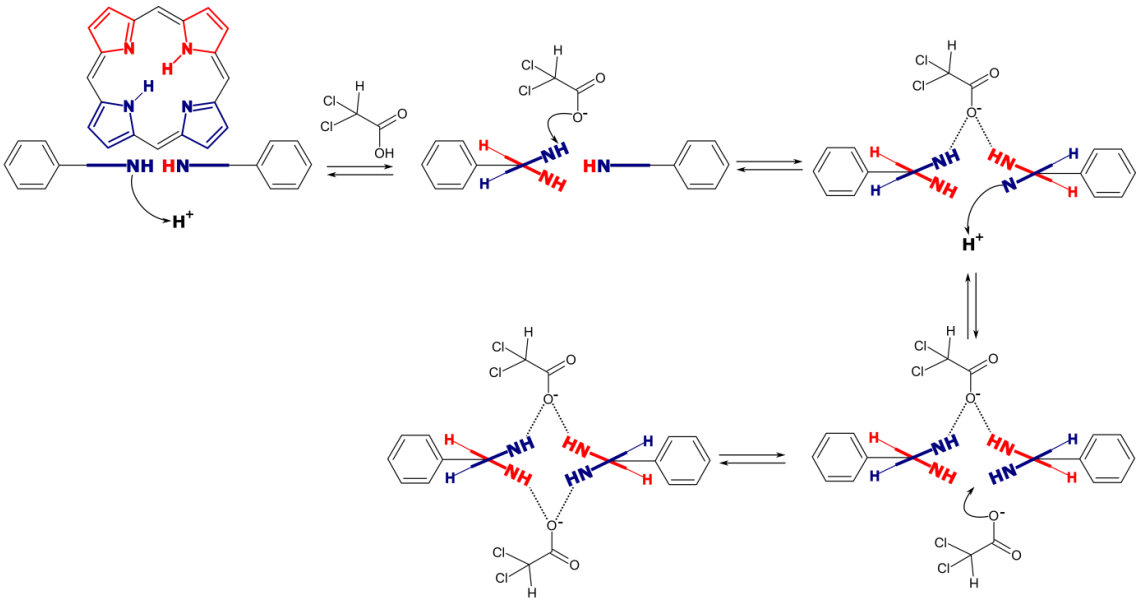


Rysunek 10 Struktury diprotonowanych form etiporfiryny, oktaetyloporficenu i etiokorficenu, wyznaczone na podstawie analizy krystalograficznej.[122] Podstawniki alkilowe nie są pokazane na rysunkach.

W przytaczanej pracy Sesslera opisano także miareczkowanie kwasowe wspomnianych układów makrocyklicznych z wykorzystaniem kwasu nadchlorowego. Na podstawie widm

http://rcin.org.pl

absorpcji uzyskanych w wyniku miareczkowań autorzy publikacji stwierdzają, że etio-pochodna porfiryny i korficenu ulega dwustopniowej protonacji, natomiast oktaetyloporficen przyłącza dwa protony w jednym etapie. Różne sposoby protonacji porfiryny i jej izomerów konstytucyjnych tłumaczone są wysoką energią wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w przypadku etylowej pochodnej porficenu i o wiele słabszych wiązań wodorowych w przypadku dwóch pozostałych związków. Przyłączenie pierwszego kationu wodorowego przez cząsteczkę porficenu powoduje odkształcenie płaskiego układu aromatycznego i tym samym osłabienie energii drugiego wiązania wodorowego. Ułatwia to tym samym protonację pozostałego iminowego atomu azotu. Bardziej szczegółowo mechanizm przyłączania dwóch protonów do cząsteczki czteropirolowego układu makrocyklicznego przedstawili Webb i Bampos w 2012 roku (Schemat 38).[118] Zaproponowali oni modelowy proces, polegający na protonowaniu pochodnej tetrafenyloporfiryny kwasem dichlorooctowym. Proton grupy dichlorometylowej reszty kwasowej α-H posłużył jako sonda pozwalająca na podstawie widm korelacyjnych określić sposób oddziaływania cząsteczki kwasu lub formy zdysocjowanej kwasu z cząsteczką porfiryny.



Schemat 38 Proponowany mechanizm protonowania pochodnej tetrafenyloporfiryny.[118]

Widma ^{1}H NMR mieszaniny kwasu dichlorooctowego i porfiryny w stosunku molowym 1:1 pozwoliły stwierdzić, że w mieszaninie obecna jest forma „free-base" porfiryny oraz jej kompleks z kwasem o stechiometrii porfiryna:kwas 1:2. Eksperyment NOE, polegający na selektywnym wzbudzeniu sygnału pochodzącego od reszty kwasowej α-H (sygnał przesunięty

http://rcin.org.pl

w dół pola w wyniku koordynacji do cząsteczki porfiryny) i obserwowana odpowiedź protonów porfirynowych wykazały, że cząsteczka kwasu znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie pierścienia porfirynowego. W mieszaninie kwasu i porfiryny w stosunku 1:1 nie stwierdzono obecności formy monoprotonowanej. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów autorzy stwierdzili, że proces protonowania modelowej porfiryny przebiega bez wytworzenia stabilnej formy monoprotonowanej. Jest jednak ona produktem przejściowym reakcji. Forma monoprotonowana powstaje w wyniku przyłączenia pierwszego protonu do cząsteczki porfiryny, zerwania wewnątrzczasteczkowych wiązań wodorowych i wytworzenia wiązań międzycząsteczkowych z anionem kwasu. Procesowi temu towarzyszy odkształcenie układu od pierwotnej płaszczyzny i wyeksponowanie iminowego atomu azotu. Cząsteczka o tak zmienionej geometrii szybko przyłącza kolejny proton i jest stabilizowana przez wytworzenie kolejnej pary międzycząsteczkowych wiązań wodorowych z drugim anionem kwasu trifluorooctowego.

Porfiryną zastosowaną w eksperymencie przeprowadzonym przez Webba i Bamposa była *mezo*-tetra(*p*-^{t}Bu)fenyloporfiryna. W przeciwieństwie do pochodnych *β*-alkilowych, w literaturze nie ma danych krystalograficznych dotyczących struktury form monoprotonowanych *mezo*-tetraaryloporfiryn.

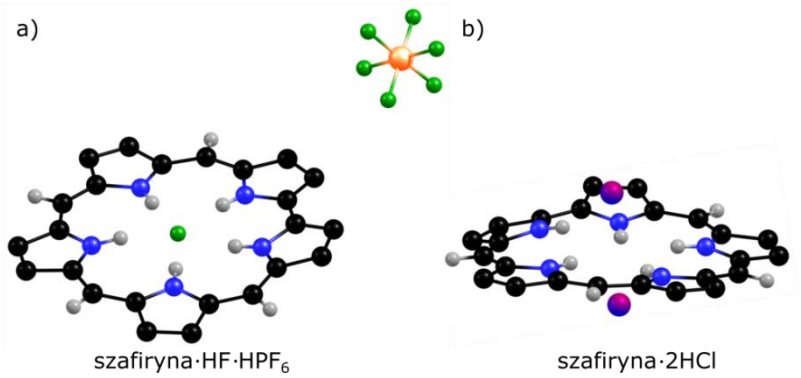
Kompleksy porfirynoidów z kationami, dzięki obecności centrów o charakterze kwasowym, posiadają zdolność do oddziaływania z anionami. Można je rozpatrywać pod kątem dwóch typów, wykazujących specyficzne wiązanie centrum kwasowe - anion. W pierwszym z nich rolę centrum kwasowego pełnią grupy NH wnęki makrocyklicznej, a anion wiązany jest poprzez wytworzenie wiązania wodorowego. W drugim przypadku rolę centrum kwasowego pełni kation metalu obecny we wnęce układu makrocyklicznego, a anion lub zasada wiązane są przez bezpośrednią koordynację do jonu metalu.[123]

W niektórych przypadkach tworzeniu się złożonych oddziaływań kwasowo-zasadowych z udziałem układu porfirynowego towarzyszy swoista odpowiedź spektroskopowa. Zazwyczaj polega ona na zmianie w widmie absorpcji adduktu kwasowo-zasadowego względem widma absorpcji porfirynowego substratu, zmianie intensywności emisji, czy odpowiedzi obserwowanej za pomocą spektroskopii NMR.

http://rcin.org.pl

3.3 Właściwości sensoryczne wybranych układów makrocyklicznych.

Historycznie pierwszymi układami porfirynoidowymi rozpatrywanymi pod kątem właściwości kompleksujących z anionami, były diprotonowane pochodne szafiryny.[124][125] Punktem wyjścia do badań nad protonowanymi formami szafiryny była jej struktura krystalograficzna. Analiza kryształów otrzymanych z zakwaszonego roztworu szafiryny i zawierającego jony PF_6^- wykazała, że otrzymany układ ma charakter jonowy. Część kationowa zbudowana jest z diprotonowanej podjednostki szafiryny, posiadającej umieszczony w centrum cząsteczki i koplanarny z atomami azotu jon F^-. Przeciwjon stanowił anion PF_6^- (Rysunek 10a). W przypadku protonowania szafiryny kwasami posiadającymi anion halogenkowy o promieniu większym niż F^-, otrzymano układy nieplanarne, stabilizowane przez dwa układy wiązań wodorowych: trzech grup NH i anionu oraz przeciwległych względem płaszczyzny układu dwóch grup NH i anionu (Rysunek 10b).



Rysunek 10 Kompleksy protonowanej formy szafiryny z a) anionem fluorkowym; b) anionem chlorkowym.

Specyficzna geometria kompleksu szafiryny·$2H^+$ i anionu F^-, wynikająca z planarności układu, znajduje swoje odzwierciedlenie we właściwościach fizykochemicznych. Kompleks szafiryny z F^- w DCM posiada około 6-krotnie wyższą wydajność kwantową emisji w stosunku do kompleksu z przeciwjonem Cl^- i 20-krotnie wyższą wydajność w stosunku do kompleksu z Br^-. Tłumaczone jest to silną relaksacją bezpromienistą poprzez oscylacje niepłaskich kompleksów z Br^- i Cl^-. Wyznaczona stała kompleksowania dikationowej formy szafiryny i jonu F^- była większa niż 10^8. Odpowiednie stałe kompleksowania Br^- i Cl^- są ok. 1000 razy niższe.[125]

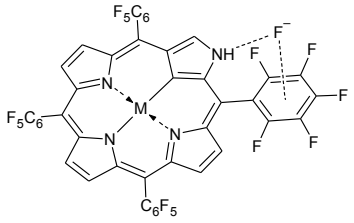
Podobnie jak diprotonowana forma szafiryny, protonowane formy porfiryny silnie oddziałują z anionami. W przypadku pochodnych porfiryny zawierających w pozycjach *mezo* grupy

http://rcin.org.pl

arylowe stwierdzono, że formy protonowane występują wyłącznie w postaci dikationu[126][127][118], natomiast w przypadku oktaetylowej pochodnej porfiryny obserwowano stopniową protonację układu z możliwością wyróżnienia formy monoprotonowanej i diprotonowanej.[128][122][129] Struktury krystalograficzne diprotonowanych form porfirny ukazują silne odchylenie od planarności pierścienia aromatycznego. Pary naprzeciwległych grup NH skierowane są pod i nad płaszczyznę wyjściowej struktury. Grupy NH oddziałują z anionem tworząc dwie pary bifurkujących wiązań wodorowych.[128]

Taka struktura obecna jest także w przypadku, w którym anionem jest reszta kwasu karboksylowego. Grupa karboksylowa koordynuje wtedy do dwóch grup NH z udziałem tylko jednego atomu tlenu.[127] Odpowiedź spektroskopowa pochodząca od układu porfirynowego wiążącego anion może być rejestrowana za pomocą spektroskopii absorpcyjnej.[129][130]

Odmienny sposób koordynacji anionu przez grupę NH układu porfirynoidowego ujawnia się w przypadku kompleksów pentafluorofenylo pochodnej N-odwróconej porfiryny.[131] Taki układ posiada jedną grupę NH skierowaną na zewnątrz pierścienia aromatycznego. Mareda, Osuka i Furuta wykazali, że posiada on zdolność do selektywnego koordynowania anionu fluorkowego. Powstający kompleks stabilizowany jest przez wiązanie wodorowe N-H···F oraz oddziaływanie halogenek-π anionu fluorkowego z grupą C_6F_5 kompleksu odwróconej porfiryny (Rysunek 11).



Rysunek 11 Proponowana struktura kompleksu odwróconej porfiryny z anionem fluorkowym.[131]

Odpowiedź układu rejestrowana była za pomocą spektroskopii absorpcyjnej UV-Vis i spektroskopii NMR. Wyznaczone stałe kompleksowania anionu fluorkowego są o rząd wielkości wyższe niż w przypadku Br^- i I^-.

Korol jest kolejnym, obok diprotonowanej porfiryny, przykładem aromatycznego układu makrocyklicznego, w którym wewnętrzne atomy wodoru NH nie leżą w jednej

http://rcin.org.pl

płaszczyźnie.[132] Brak wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych i odkształcenie od płaszczyzny destabilizują cząsteczkę i są jednymi z przyczyn niskiej stabilności form „free-base" koroli.

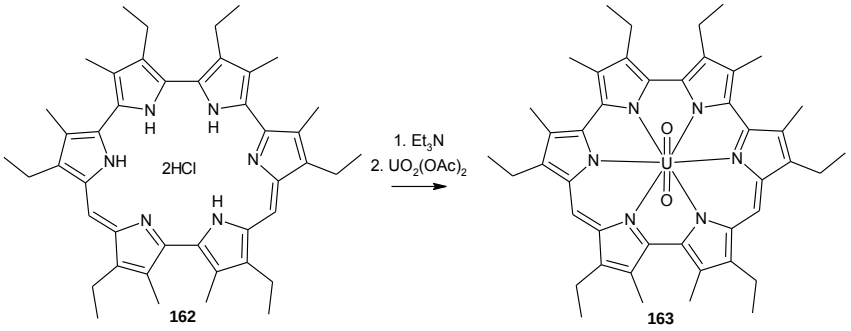
Na podstawie dokonanej charakterystyki spektroskopowej i fizykochemicznej form „free-base" koroli w rozpuszczalniku polarnym i niepolarnym Ding zapostulował,[133] że w przypadku rozpuszczalnika polarnego grupy NH korolu angażowane są w wytworzenie międzycząsteczkowch wiązań wodorowych N-H···rozpuszczalnik. Ma to znaczący wpływ na fizykochemię korolu i może być łatwo obserwowane za pomocą spektroskopii absorpcyjnej UV-Vis. W przypadku rozpuszczalników niepolarnych międzycząsteczkowe wiązania wodorowe z udziałem grup NH korolu nie występują.

Obecność grup pentafluorofenylowych C_6F_5 w pozycjach *mezo* korolu dodatkowo zwiększa kwasowość grup NH. Kwasowe grupy NH, zorientowane poza płaszczyznę cząsteczki, są dobrymi donorami wiązania wodorowego. Santos i in. wykazali,[134] że pochodne pentafluorofenylowe korolu tworzą silne wiązania wodorowe z szeregiem anionów, w tym sferycznym anionem fluorkowym F^-, liniowym anionem CN^- i dużymi objętościowo anionami $H_2PO_4^-$ oraz CH_3COO^-. Aniony te tworzą kompleksy z korolem o stechiometrii 2:1. W wyniku przyłączenia anionu ulega znaczącej zmianie zarówno widmo absorpcji jak i emisji korolu, a także zwiększa się o ok. 90% wydajność kwantowa emisji.

Przykładu realizacji układu w którym rolę centrum kwasowego pełni kation dokoordynowany do wnęki porfirynoidu, a odpowiedź spektroskopowa wynika z oddziaływania tego kationu z anionem, dostarczają lipofilowe pochodne witaminy B_{12}, bazującej na szkielecie korolu. W opublikowanej w 1985 roku pracy wykazano wysoką jonoselektywność względem anionów NO_2^- ciekłomembranowej elektrody domieszkowanej lipofilową pochodną witaminy B_{12}. Obserwowana odpowiedź, zarówno w funkcji SEM ogniwa jak i monitorowana za pomocą spektroskopii UV-Vis, była selektywna względem anionów NO_2^- w obecności NO_3^-.[135]

Ciekawym przykładem odpowiedzi kolorymetrycznej jest zmiana barwy roztworów heksafiryny(1.0.1.0.0.0) **162** w wyniku kompleksowania kationów UO_2^{2+}, PuO_2^{2+} i NpO_2^{2+}.

http://rcin.org.pl



Schemat 39 Tworzenie kompleksu heksafiryny(1.0.1.0.0.0) **162** z kationem uranylowym.

W wyniku kompleksowania kationów UO_2^{2+} roztwór formy „free-base" izoamerytyny zmienia barwę z żółtej na czerwoną, natomiast w przypadku dodania do roztworu izoamerytyny soli metali przejściowych nie obserwowano zmiany barwy roztworu, co świadczy o dużej selektywności względem kationów uranylowych.

3.4 Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu.

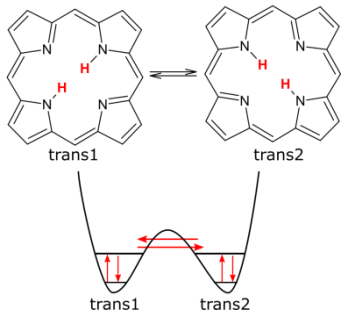
Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe determinują właściwości kompleksujące układów porfirynoidowych,[22][110] a także są kluczowym elementem w procesie wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu. Przeniesienie protonu należy, obok transferu elektronu, do najbardziej elementarnych aktów reakcji chemicznych. Z punktu widzenia procesów biologicznych, chemii prowadzonej w warunkach laboratoryjnych, czy procesów wielkotonażowych, transfer protonu ma znaczenie podstawowe.

Międzycząsteczkowa reakcja przeniesienia protonu wiąże się ze zmianą ładunku obu reagentów. W przypadku reakcji wewnątrzcząsteczkowej ładunek reagującej molekuły pozostaje bez zmiany, a produkt i substrat reakcji różnią się rozkładem gęstości elektronowej. Jednoczesne przeniesienie protonu i zmiana gęstości elektronowej formalnie prowadzą do tych samych produktów, co reakcja przeniesienia atomu wodoru. To, która z reakcji - przeniesienie protonu, czy przeniesienie atomu wodoru - zachodzi rzeczywiście, zależy od aspektów mechanistycznych. Rozróżnienie tych dwóch procesów w wielu przypadkach, w tym tautomeryzacji porfirynoidów, było obiektem dyskusji.[136]

Wraz z rozwojem technik NMR porfiryny zaczęły być postrzegane jako dogodne modele do badań nad elementarną reakcją przeniesienia protonu. Ich głównymi zaletami są dobrze zdefiniowany układ osadzony w sztywnym i aromatycznym szkielecie porfirynoidowym oraz izolacja wewnętrznych dwóch układów donor-akceptor wiązania wodorowego od środowiska.

http://rcin.org.pl

Jedne z pierwszych badań z zastosowaniem porfiryn, prowadzone przez Limbacha pod koniec lat 70-tych,[137] miały na celu wyjaśnienie podstawowych kwestii dotyczących wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu. Jedno z dyskutowanych zagadnienia dotyczyło kinetyki reakcji tożsamościowej polegającej na przekształceniu tautomeru porfiryny *trans1* w tautomer *trans2* i opis mechanizmu tej reakcji. Limbach i Henning w jednej z pierwszych prac[137] przedstawili rezultaty szeregu eksperymentów NMR z wykorzystaniem $^{1}H_2$TPP i jej izotopologów $^{2}H_2$TPP i $^{1}H_2{}^{15}$NTPP, zakładając model reakcji o podwójnym i symetrycznym minimum energetycznym (Schemat 40).



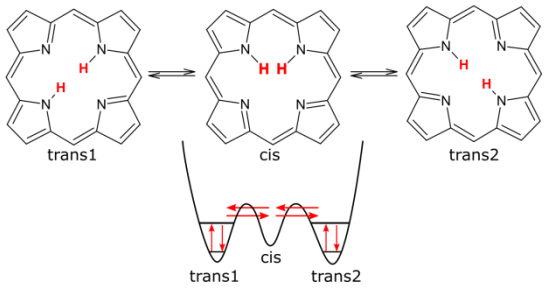
Schemat 40 Transfer protonu w potencjalne o podwójnym i symetrycznym minimum. Mechanizm zaproponowany przez Limbacha w 1978 roku, zakładający udział termicznie aktywowanego tunelowania przez barierę potencjału.[137]

Na podstawie wyników eksperymentalnych autorzy publikacji wykazali, że zależność temperaturowa kinetyki reakcji tautomeryzacji nie jest typu arrheniusowskiego, a mechanizm samej reakcji nie może być przybliżony teorią kompleks aktywnego. Wobec tych rozbieżności z klasycznym modelem, autorzy zaproponowali, że znaczący wkład do mechanizmu transferu protonów porfirynowych posiada mechanizm tunelowania przez barierę energetyczną oddzielającą dwa symetryczne minima *trans1* i *trans2* (Schemat 40).

Kolejne prace[138][139] z zastosowaniem mieszanych izotopologów $^{1}H_2{}^{15}$NTPP, $^{1}H^{2}H^{15}$NTPP i $^{2}H_2{}^{15}$NTPP wykazały, że zastąpienie jednego protonu porfirynowego deuterem ma niewielki wpływ na kinetykę reakcji wewnątrzczasteczkowego transferu protonów, natomiast w przypadku izotopologu $^{2}H_2$TPP reakcja ulega znaczącemu spowolnieniu. Ponadto, obserwowane za pomocą technik NMR kinetyki transferu protonu, zarówno w ciele stałym jak i w roztworze, wykazywały niearhheniusowską zależność stałej szybkości reakcji od temperatury. Krzywa ln(k)=f(1/T) miała przebieg nieliniowy i z dobrą dokładnością została przybliżona funkcją bieksponencjalną. Na podstawie tej obserwacji autorzy publikacji

http://rcin.org.pl

przedstawili zweryfikowany mechanizm transferu protonów w porfirynie, zakładający obecność etapu przejściowego. Zaproponowali oni dwustopniowy proces transferu protonu z udziałem wysokoenergetycznej formy przejściowej porfiryny *cis* (Schemat 41).



Schemat 41 Transfer protonu w potencjalne o potrójnym minimum energetycznym.

Według proponowanej ścieżki reakcji, w pierwszej kolejności cząsteczka wzbudzana jest termicznie do odpowiedniego stanu oscylacyjnego tautomeru *trans1* i następnie następuje tunelowanie protonu przez barierę energetyczną *trans1*/*cis* z utworzeniem tautomeru *cis*. Kolejnym etapem jest transfer protonu z formy *cis*, ponownie przez barierę energetyczną i na drodze tunelowania, z utworzeniem tautomeru *trans2*.

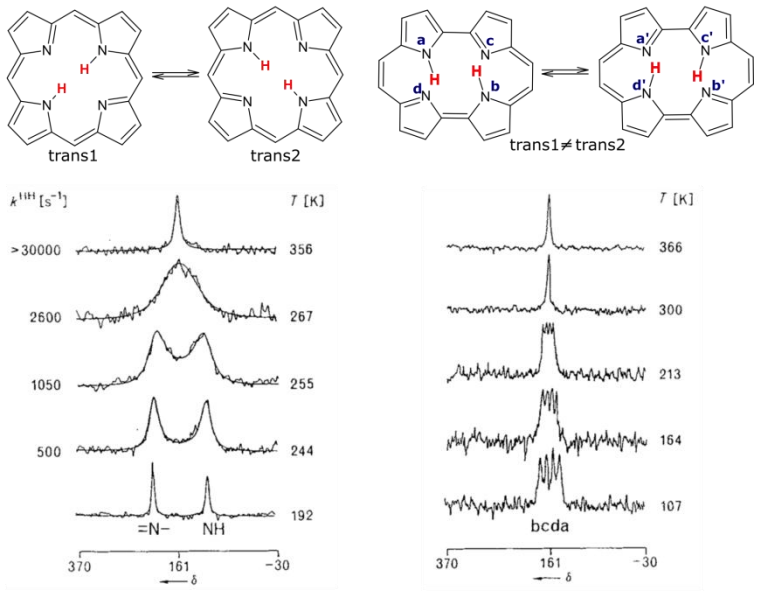
Analogiczne badania nad kinetyką i termodynamiką wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w porficenie z wykorzystaniem technik NMR przeprowadzone zostały już rok po syntezie tego izomeru porfiryny.[140] Opublikowane wraz z syntezą porficenu dane krystalograficzne i widma NMR[9] pozwalały przypuszczać, że ze względu na mniejsze odległości pomiędzy przeciwległymi atomami azotu, wiązanie wodorowe w porficenie będzie posiadało większą energię niż wiązanie w porfirynie. Dodatkowo, energię wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego korelowano z przesunięciem chemicznym sygnałów pochodzących do protonów NH w widmie ^{1}H NMR. Sygnał NH w widmie porficenu występuje w rejonie niższego pola (3.15 ppm, $CDCl_3$) niż odpowiednie sygnały porfiryny (ok. -3 ppm).

W celu wyznaczenia kinetyk reakcji wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w porficenie za pomocą analizy kształtu linii widma, Wehrle i in.[140] zsyntezowali jego izotopolog ^{15}N i przeprowadzili serię eksperymentów ^{15}N-CPMAS-NMR w różnych temperaturach z użyciem stałej próbki materiału. Wyniki eksperymentów ujawniły odmienną w stosunku do ^{15}N-porfiryny odpowiedź spektroskopową ^{15}N-porficenu. W przypadku porfiryny seria pomiarów ^{15}N-CPMAS-NMR wykazała odmienny kształt widma w wysokich i niskich temperaturach. W zakresie wysokich temperatur obserwowano występowanie tylko

http://rcin.org.pl

jednej linii widmowej ^{15}N, co wynikało z szybkiej kinetyki wymiany protonów pomiędzy atomami azotu i uśrednienia sygnałów ^{15}N NMR pochodzących od pirolowych i iminowych atomów azotu. W miarę obniżania temperatury obserwowano koalescencję sygnałów i, następnie, ich rozseparowania na zestaw dwóch singletów odpowiadających zahamowanej dynamice wymiany protonów.

W przypadku widm ^{15}N NMR stałej próbki ^{15}N-porficenu, odpowiedź spektroskopowa była znacząco inna. W wysokiej temperaturze obserwowano jeden sygnał ^{15}N, podobnie jak w przypadku porfiryny, będący uśrednionym sygnałem w warunkach szybkiej kinetyki wymiany. Obniżenie temperatury nie skutkowało jednak koalescencją sygnałów i ich ostatecznym rozseparowaniem na zestaw dwóch singletów, a rozszczepieniem, bez widocznego etapu koalescencji, singletu na zestaw czterech singletów (Rysunek 12).



Rysunek 12 Temperaturowe widma ^{15}N-CPMAS-NMR ^{15}N-wzbogacanych (95%) porfiryny (po lewej) i porficenu (po prawej). Kopia widm NMR z B. Wehrle, H. H. Limbach, M. Köcher, O. Ermer, E. Vogel (1987).[140]

W związku z szybką kinetyką reakcji tautomeryzacji w całym zakresie temperatur, wyznaczenie kinetyki i termodynamiki tautomeryzacji z zastosowaniem analizy kształtu linii widma nie było możliwe. Autorzy publikacji tłumaczą obecność czterech sygnałów w widmie ^{15}N porficenu w niskiej temperaturze dwoma alternatywnymi mechanizmami. Pierwszy z nich zakłada zniesienie degeneracji tautomerów porficenu poprzez anizotropię upakowania cząsteczek porficenu w sieci krystalicznej, powodowanej przez obecność defektów. Niejednorodność otoczenia cząsteczek porficenu skutkowałaby zróżnicowaną odpowiedzią

http://rcin.org.pl

spektroskopową każdego z czterech wewnętrznych atomów azotu porficenu. Drugi z proponowanych mechanizmów zakłada występowanie, obok tautomerów *trans1* i *trans2*, dwóch niemalże izoenergetycznych względem tautomerów *trans*, tautomerów *cis*. Proces tautomeryzacji miałby zachodzić z ich udziałem jako form przejściowych pomiędzy formami *trans1* i *trans2*. Obecność tautomerów *cis* wprowadzałaby do układu kolejne dwa magnetycznie nierównocenne atomy azotu.

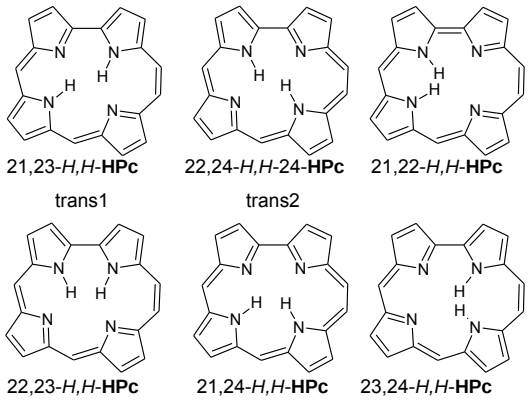
Charakterystyka kinetyki oraz termodynamiki reakcji transferu protonu w porficenie za pomocą spektroskopii NMR przeprowadzona została dopiero w roku 2000 przez Limbacha i in.[141] Autorzy publikacji, podobnie jak w przypadku wcześniejszych badań[140], zastosowali spektroskopię ^{15}N-CPMAS-NMR i wzbogacony ^{15}N porficen. Odpowiednie dane kinetyczne jak i energia aktywacji procesu transferu protonu zostały wyznaczone na podstawie pomiarów czasu relaksacji T_1. W późniejszej publikacji, Lopez del Amo i in.[142] zaproponowali wyjaśnienie obecności czterech sygnałów w niskotemperaturowym widmie ^{15}N NMR porficenu (Rysunek 12) przejściem fazowym stałej próbki. Według autorów publikacji, w przypadku fazy wysokotemperaturowej, oddziaływanie z otoczeniem znosi degenerację energii tautomerów porficenu, a transfer protonu odbywa się według mechanizmu uwzględniającego przejściową formę *cis*. Ponadto, autorzy wykazali, że w przypadku niskotemperaturowej fazy próbki, energia bariery tautomeryzacji jest znacznie niższa niż w przypadku fazy wysokotemperaturowej (powyżej 225 K), a poszczególne stany tautomeryczne są zdegenerowane. W przypadku fazy niskotemperaturowej stwierdzono duży udział tunelowania w mechanizmie transferu protonów oraz mechanizm przeniesienia polegający na jednoczesnym transferze obu protonów, z pominięciem przejściowej formy *cis* (mechanizm odmienny niż w przypadku porfiryny).

W przeciągu następnych kilkudziesięciu lat tautomeryzacja i wiązania wodorowe porficenu badane były za pomocą szeregu różnych technik spektroskopii optycznej. Właściwości porficenu przeanalizowane zostały także pod względem środowiska w którym znajduje się cząsteczka. Właściwości absorpcyjne i emisyjne, ze szczególnym uwzględnieniem anizotropii emisji, badane były w foliach polimerowych. Przeprowadzone badania pozwoliły na wyznaczenie kinetyk procesu transferu protonu porficenu i jego pochodnych.[143][144][145][146][147] Matryce polimerowe posłużyły także do badań nad tautomeryzacją porficenu w reżimie pojedynczych cząsteczek.[148][149] W tym kontekście istotnym wnioskiem płynącym z przeprowadzonych prac jest wpływ matrycy polimerowej na

http://rcin.org.pl

fotofizykę porficenu. Ujawnia się on drastycznym, do rzędu minut, spowolnieniem kinetyki tautomeryzacji części populacji cząsteczek i jest tłumaczony oddziaływaniem z wolno relaksującą matrycą polimerową.[149] Badania nad odizolowanymi od wpływu otoczenia cząsteczkami porficenu prowadzone były z wykorzystaniem matryc kriogenicznych z gazu szlachetnego[150] oraz w warunkach zimnej fazy gazowej uzyskanej dzięki technikom wiązek naddźwiękowych.[151][152] Techniki te pozwoliły na uzyskanie wysokorozdzielczych widm absorpcji i emisji porficenu i jego pochodnych. Obserwowano także rozszczepienie linii widm odpowiadających modom oscylacyjnym promującym reakcję przeniesienia atomu wodoru. Rozszczepienie odpowiednich linii w widmach wzbudzenia jest dowodem na udział tunelowania w mechanizmie transferu protonu.[152]

Pozostałe, dotychczas zsyntezowane, izomery porfiryny – hemiporficen, korficen i izoporficen – nie zostały tak dogłębnie przebadane pod kątem kinetyki i termodynamiki reakcji tautomeryzacji jak porfiryna i porficen. Spośród wymienionych związków hemiporficen posiada najniższą symetrię (C_s), znoszącą degenerację tautomerów (Rysunek 13).

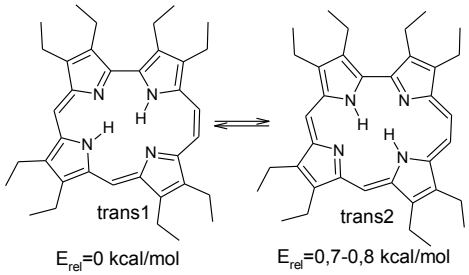


Rysunek 13 Możliwe formy tautomeryczne hemiporficenu.

Analiza krystalograficzna oktaetylowej pochodnej hemiporficenu nie pozwoliła na przypisanie położenia wewnętrznych atomów wodoru.[70] Autorzy publikacji przedstawiającej syntezę i charakterystykę strukturalną hemiporficenu twierdzą, że przyczyną takiego stanu rzeczy jest delokalizacja dwóch wewnętrznych protonów pomiędzy wszystkimi czterema atomami azotu. Przypisania dominującej formy tautomerycznej hemiporficenu dokonano na podstawie widm ^{1}H NMR i eksperymentów dwuwymiarowych. Widma ^{1}H NMR oktaetylowej pochodnej porficenu w temperaturze pokojowej wykazują obecność dwóch sygnałów w rejonie wysokiego pola. Na podstawie eksperymentów dwuwymiarowych

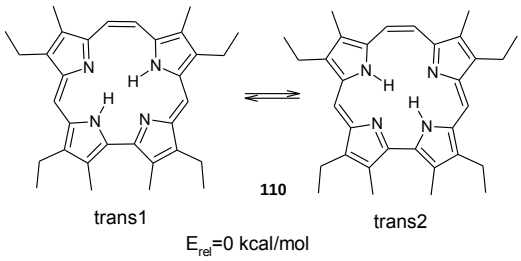
http://rcin.org.pl

NMR wykazano, że sygnały te odpowiadają dwóm nierównocennym protonom NH tautomeru *trans1*. W wyniku obniżenia temperatury obserwowano rozszczepienie dwóch singletów na dwie pary sygnałów o stosunku intensywności 1:7. Pojawienie się dodatkowego zestawu sygnałów w obniżonej temperaturze autorzy publikacji tłumaczą spowolnieniem dynamiki wymiany pomiędzy dwoma współistniejącymi w temperaturze pokojowej tautomeriami hemiporficenu. Obliczenia kwantowo mechaniczne wykazały, że tautomerem posiadającym energię najbardziej zbliżoną do energii tautomeru *trans1* i wyższą o ok. 1 kcal/mol jest tautomer *trans2*. Na tej podstawie dokonano przypisania struktury nieznanego i obserwowanego w obniżonej temperaturze tautomeru jako *trans2*.[70]



Schemat 43 Zaproponowane przez Bröringa i in. formy tautomeryczne oktaetylohemiporficenu **100** będące w równowadze termodynamicznej w temperaturze pokojowej.[70]

Widma ^{1}H NMR etiokorficenu **110** wykonane w temperaturze pokojowej wykazują obecność jednego singletu w rejonie wysokiego pola odpowiadającego dwóm protonom NH. Obniżenie temperatury pomiaru prowadzi do rozszczepienia singletu na zestaw dwóch singletów (Rysunek 14a). Na tej podstawie stwierdzono, że w temperaturze pokojowej korficen występuje w postaci dwóch zdegenerowanych i interkonwertujących tautomerów *trans1* i *trans2* (Schemat 44), z których każdy posiada dwa nierównocenne protony NH, a rejestrowane widmo jest widmem uśrednionym.

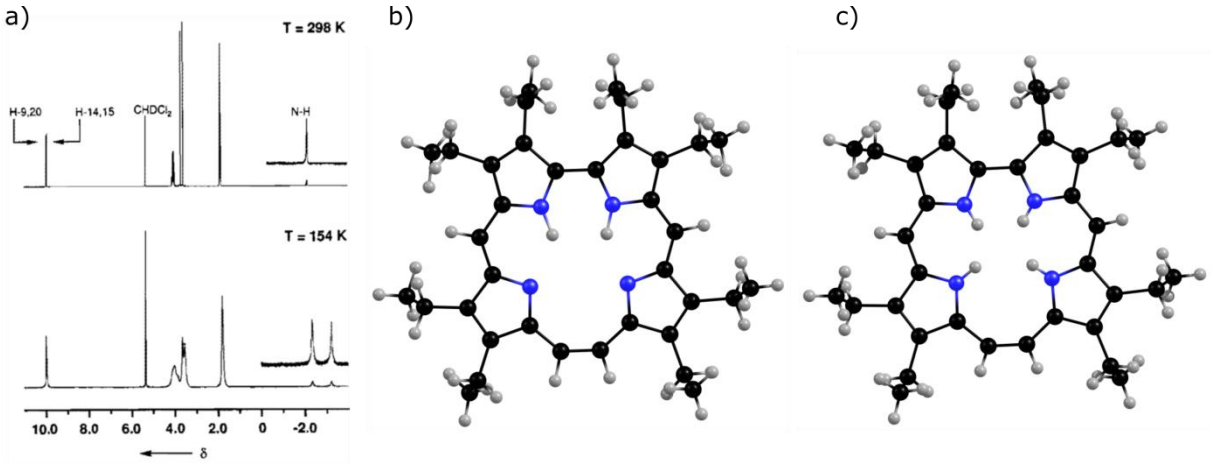


Schemat 44 Równowaga tautomeryczna etiokorficenu **110** w temperaturze pokojowej.

http://rcin.org.pl

Obniżenie temperatury powoduje zahamowanie kinetyki tautomeryzacji i pozwala na rejestrację dwóch sygnałów pochodzących od magnetycznie różnych grup NH.[74]

Przypisane formy tautomeryczne korficenu w roztworze za pomocą eksperymentów NMR różnią się od struktur obserwowanych w ciele stałym za pomocą analizy rentgenograficznej. Uzyskane dane krystalograficzne pozwoliły przypisać położenie wewnętrznych atomów wodoru w konfiguracji *cis1*.[74] Przedstawione wyniki są w sprzeczności z wynikami zaprezentowanymi przez Gorskiego i in.[153] Dowodzą one, że wynik polegający na obserwacji dwóch wewnętrznych protonów korficenu zlokalizowanych na podjednostce bipirolowej jest skutkiem uśrednienia położenia, wynikającego z dynamiki tautomeryzacji dwóch form *trans*. Przypisanie struktury krystalograficznej korficenu jako dwóch interkonwertujących tautomerów *trans*, zostało potwierdzone za pomocą widm oscylacyjnych przy wsparciu metod obliczeniowych, w tym optymalizacji geometrii poszczególnych tautomerów i symulacji ich struktur oscylacyjnych.

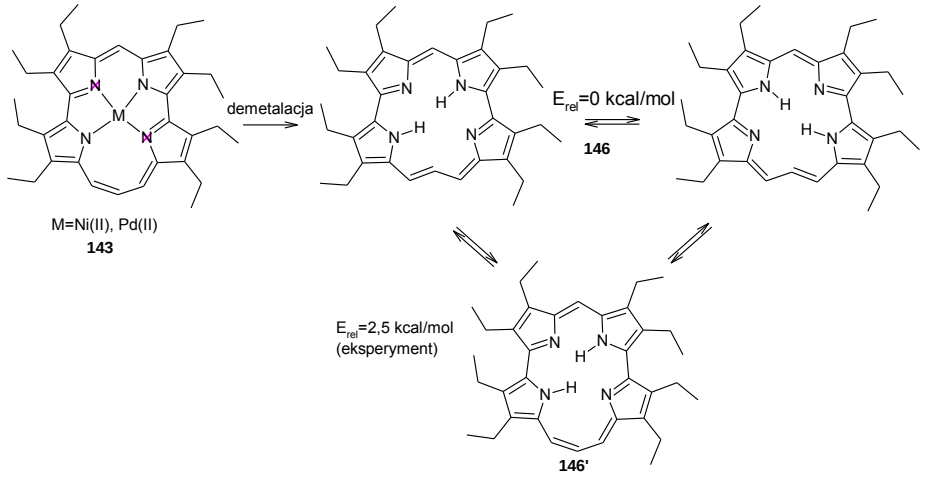


Rysunek 14 a) Widma ^{1}H NMR etiokorficenu **110** (300 MHz, CD_2Cl_2, CF_2Br_2, dodatek Al_2O_3) zarejestrowane w 298 K (góra) i w 154 K (dół); b) wyznaczona krystalograficznie przez Sesslera i in. struktura tautomeryczna *cis* oktaetyloporficenu; c) struktura krystalograficzna oktaetylokorficenu wyznaczona przez Gorskiego i in.

Ze względu na symetrię wnęki i, podobnie jak w przypadku korficenu, degenerację dwóch tautomerów *trans*, odpowiedź spektroskopowa oktaetylowej pochodnej izoporficenu **146** jest podobna do odpowiedzi korficenu.[93] W wyższych temperaturach w rejonie wysokiego pola obserwowany jest singlet wynikający z koalescencji dwóch sygnałów. W wyniku obniżenia temperatury obserwuje się dwa singlety, dopowiadające sygnałom pochodzącym od protonów NH. Podobnie jak w przypadku korficenu, oznacza to współistnienie w temperaturze

http://rcin.org.pl

pokojowej dwóch tautomerów *trans* i zahamowanie dynamiki tautomeryzacji w niskich temperaturach. Analiza widm ^{1}H NMR izoporficenu wykazała obecność w materiale innego niż interkonwertujące tautomery *trans* indiwiduum chemicznego, w ilości ok. 2%. Próby rozdzielenia tych dwóch związków zakończyły się niepowodzeniem. Autorzy publikacji sugerują, że najtrwalsza forma E-izoporficenu jest w równowadze z ok. 2.5 kcal/mol wyżej energetyczną formą Z (Schemat 45). Wpływ dynamiki izomeryzacji E/Z na tautomeryzację nie został omówiony.

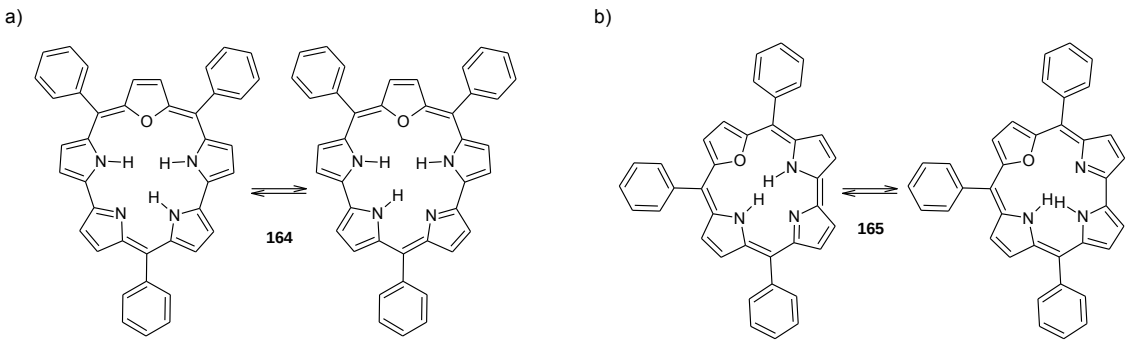


Schemat 45 Stabilna forma kompleksu oktaetylowej pochodnej Z-izokorficenu z metalami **143**, tautomery formy „free-base" oktaetyloizokorficenu **146** oraz postulowana, wysokoenergetyczna forma Z-izokorficenu **146'**.

Proces wewnątrzcząsteczkowego transferu protonów obserwowany był także w przypadku porfirynoidów z innych grup niż izomery porfiryny. Tautomeryzacja w tych układach obserwowana była zazwyczaj za pomocą technik spektroskopii NMR i dostarcza przykładów przeniesienia protonu w układach, które mogą być przybliżone modelem studni potencjału o podwójnym minimum energetycznym.

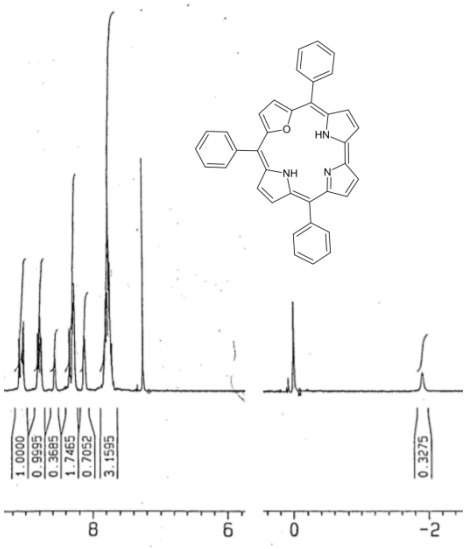
Przykładów tautomeryzacji w podwójnym i niesymetrycznym minimum potencjału dostarcza publikacja Chandrashekara i in. z 1999 roku. Autorzy opisują syntezę tlenowego **164** i siarkowego analogu szmaragdyryny i tlenowego analogu korolu **165**.[154] Zarówno w przypadku pochodnej szmaragdyryny **164** jak i pochodnej korolu obserwowana jest szybka tautomeryzacja (Schemat 46).

http://rcin.org.pl



Schemat 46 Postulowane przez Chandrashekara i in. współistniejące w temperaturze pokojowej formy tautomeryczne a) oksaszmaragdyryny **164** i b) 22-oksakorolu **165**.

Autorzy stwierdzają, że w przypadku pochodnej szmaragdyryny **164**, wewnętrzne trzy atomy wodoru zdelokalizowane są pomiędzy czterema wewnętrznymi atomami azotu. W przypadku pochodnej korolu **165**, postulują delokalizację jednego atomu wodoru między dwoma atomami azotu podjednostki bipirolowej. Warto dodać, że umieszczone w części eksperymentalnej widma ^{1}H NMR oraz H-H COSY nie wspierają tez przedstawionych przez autorów. W przypadku obu układów makrocyklicznych widoczny jest tylko jeden sygnał w zakresie wysokiego pola, a znormalizowane wartości całek (względem całki z pola powierzchni jednego z protonów aromatycznych równej 1) z pól powierzchni tych sygnałów wynoszą odpowiednio 0,5 w przypadku szmaragdyryny i 0,3 w przypadku korolu (Rysunek 15).



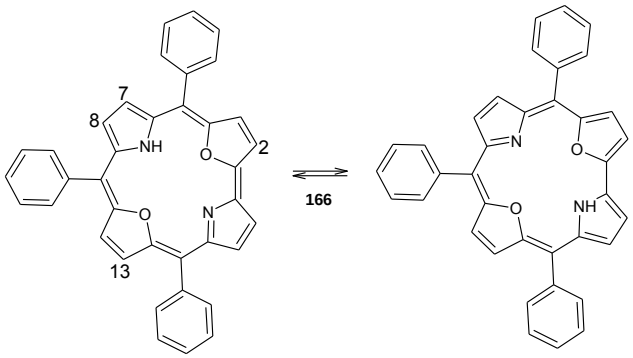
Rysunek 15 Fragment widma ^{1}H NMR 22-oksakorolu **165**.

htttp://rcin.org.pl

Przyczyną takiego stanu rzeczy może być wymiana wewnętrznych protonów z wodą obecną w próbce. Dodatkowo, przedstawione struktury krystalograficzne przedstawiają układy o zlokalizowanych wewnętrznych protonach. W publikacji brakuje informacji, czy położenia protonów określone zostały bezpośrednio za pomocą analizy krystalograficznej, czy zostały przypisane na podstawie założonych długości wiązań.

Ta sama grupa przedstawiła syntezę 5,10-difenylo-22-oksakorolu.[155] Ponownie, w widmie ^{1}H NMR produktu obserwowany jest tylko jeden sygnał w rejonie wysokiego pola. Widma niskotemperaturowe (-40^{o}C) nie pozwoliły na obserwację drugiego sygnału NH. Brak sygnału pochodzącego od drugiej grupy NH autorzy tłumaczą szybką tautomeryzacją i delokalizacją protonu na podjednostce bipirolowej.

Kolejnym przykładem układu wykazującego dynamikę tautomeryczną jest 21,23-dioksakorol **166**. Synteza i właściwości tego związku opublikowane zostały przez M. Pawlickiego i in. w 2002 roku.[156]

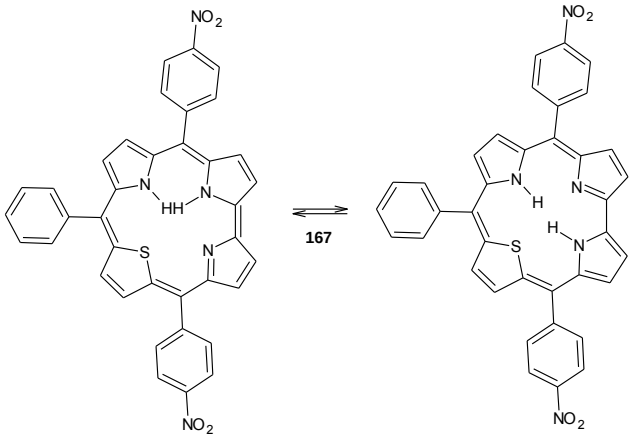


Schemat 47 Równowaga tautomeryczna 21,23-dioksakorolu **166**. Ponumerowane pozycje odpowiadają protonom, których sygnały w widmie ^{1}H NMR ulegały poszerzeniu w wyniku obniżenia temperatury pomiaru.

Pomiary ^{1}H NMR w różnych temperaturach ujawniły odpowiedź temperaturową układu polegającą na poszerzeniu sygnałów przypisanych jako H2 H13 H7 H8 w warunkach pomiaru niskotemperaturowego (233 K) (Schemat 47). Najniższa, uzyskana podczas eksperymentu temperatura wynosiła 188 K i była wyższa niż temperatura koalescencji wymienionych sygnałów. Oznacza to, że proces tautomeryzacji nie został zahamowany lub wystarczająco spowolniony w tej temperaturze. Wyznaczona na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych różnica energii pomiędzy formami tautomerycznymi 21,23-dioksakorolu wynosi 1,4 kcal/mol.

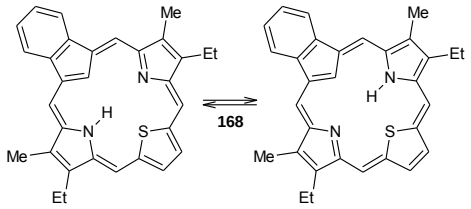
http://rcin.org.pl

Kolejnym przykładem układu wykazującego tautomeryzację w niesymetrycznym podwójnym minimum jest 22-tiakorol **167** (Schemat 48).[157] Widmo ^{1}H NMR pochodnej tiakorolu zarejestrowane w temperaturze pokojowej wykazało obecność jedynie jednego z oczekiwanych dwóch sygnałów pochodzących od wewnętrznych protonów NH. Obniżenie temperatury pomiaru ^{1}H NMR do -40^{o}C także nie pozwoliło na obserwację zestawu dwóch sygnałów. Jedyną istotną zmianą było rozszczepienie dubletów pochodzących od protonów β protonowanej podjednostki pirolowej na dwa dublety dubletów. Brak sygnału pochodzącego od drugiego z wewnętrznych protonów NH autorzy publikacji tłumaczą szybkim w skali NMR procesem tautomeryzacji.



Schemat 48 Postulowana równowaga tautomeryczna 22-tiakorolu **167**.

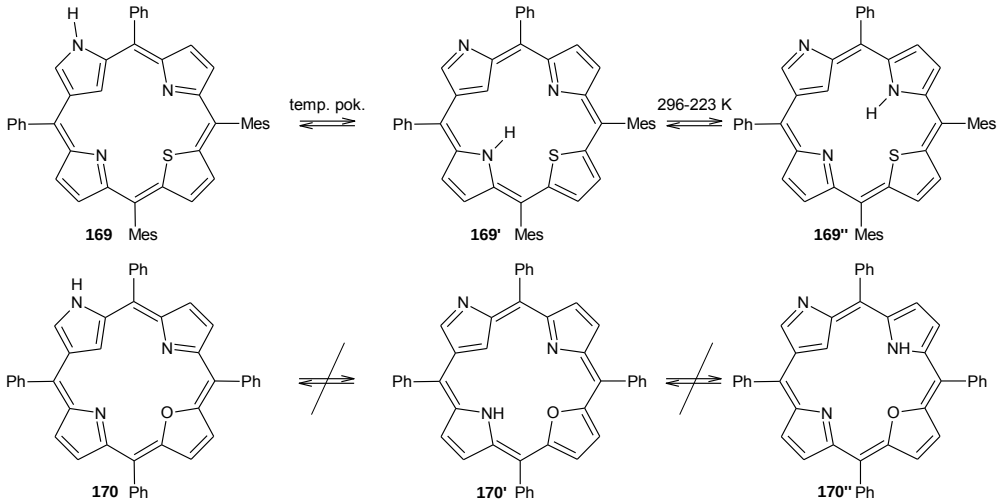
Proces tautomeryzacji został także zapostulowany przez Lasha w kontekście badań nad właściwościami serii benzokarbaheteroporfiryn i oksybenziporfiryn.[158] W przypadku tiakarbaporfiryny **168** liczba sygnałów w widmie ^{1}H NMR była niższa niż wynikająca ze struktury cząsteczki. Sugerowała ona, że układ posiada efektywną symetrię C_2. Autorzy sugerują, że magnetyczna równocenność sygnałów uzyskana została dzięki szybkiej tautomeryzacji i delokalizacji wewnętrznego atomu wodoru (Schemat 49).



Schemat 49 Postulowana równowaga tautomeryczna tiakarbaporfiryny **168**.

htttp://rcin.org.pl

Ciekawych wyników dostarczają badania nad syntezą i właściwościami heteroanalogów odwróconej porfiryny. Chang-Hee Lee i in. przedstawili w 1999 roku syntezę i charakterystykę NMR tlenowych i siarkowych pochodnych odwróconej porfiryny.[159] Widma ^{1}H NMR wykazały, że siarkowy analog tego związku występuje w temperaturze pokojowej w postaci mieszaniny dwóch tautomerów **169** i **169'** (Schemat 50). Obniżenie temperatury pomiaru do 223 K pozwoliło autorom obserwować trzeci tautomer **169''**. W przypadku tlenowego analogu **170** sytuacja jest odmienna i we wszystkich reżimach temperaturowych obserwowany jest tylko jeden tautomer.



Schemat 50 U góry: równowagi tautomeryczne 21-tio-23-karba-12-aza-porfiryny **169**; na dole: 21-oksa-23-karba-12-aza-porfiryna **170**, nie wykazująca tautomerii.

3.5 Podsumowanie części literaturowej.

Hemiporficen jest trzecim w szeregu stabilności, po porficenie i porfirynie, tetrapirolowym 18π elektronowym układem makrocyklicznym. W przeciwieństwie do porfiryny i porficenu, cząsteczka hemiporficenu posiada niesymetryczny kształt, cechujący się jedynie płaszczyzną symetrii. Niska symetria hemiporficenu wynika z różnorodności występujących w jego strukturze sposobów połączenia podjednostek pirolowych. Wśród nich występują elementy wspólne, zarówno względem porfiryny jak i porficenu: bezpośrednie wiązanie pirol-pirol C_0, mostki metinowe C_1 i mostki etinowe C_2. Sposoby syntez każdego z tych elementów strukturalnych były szeroko dyskutowane w literaturze. Możliwe jest także przytoczenie szeregu przykładów struktur cząsteczek makrocyklicznych, zawierających przynajmniej jeden z elementów C_0, C_1 lub C_2. Synteza niepodstawionego hemiporficenu i jego oksaanalogów, będąca głównym celem niniejszej pracy, powinna być oparta w dużej mierze na procedurach

http://rcin.org.pl

literaturowych. Należy przy tym podkreślić, że omówione w części literaturowej sposoby syntezy układów makrocyklicznych w znakomitej większości odnosiły się do pochodnych posiadających podstawniki alkilowe lub arylowe. Można zatem przypuszczać, że potencjalne problemy syntetyczne mogą być związane z brakiem uniwersalności omawianych metod syntetycznych względem mniej stabilnych, bo nieposiadających podstawników, pochodnych pirolu.

Niska symetria hemiporficenu ma także wpływ na jego właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne. Rozważania teoretyczne sugerują, że właściwości spektroskopowe niepodstawionego hemiporficenu powinny być właściwościami pośrednimi względem niepodstawionej porfiryny i porficenu. Podobne wnioski wynikają z badań teoretycznych i eksperymentalnych nad oktaetylowymi pochodnymi porfiryny, porficenu i hemiporficenu. Stwierdzają one, że ze względu na kształt czteroazotowej wnęki energie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych oraz zdolności kompleksujące hemiporficenu powinny plasować się między właściwościami porfiryny i porficenu.

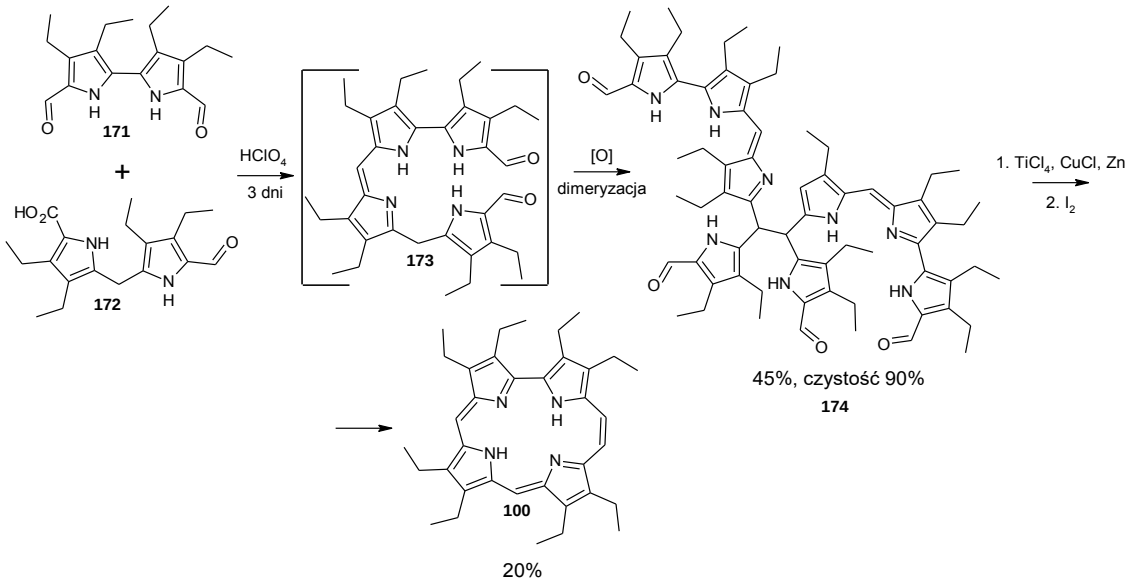
Synteza czterech tlenowych analogów hemiporficenu powinna bazować na opracowanej metodologii syntezy niepodstawionego hemiporficenu. Motywacją do wprowadzenia atomu tlenu w miejsce jednego atomów azotu wnęki makrocyklicznej jest otrzymanie szeregu czterech możliwych struktur oksahemiporficenów o zbliżonych do wyjściowej struktury właściwościach elektronowych, ale o odmiennych właściwościach wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, kompleksujących (i tym samym sensorycznych) i charakteryzujących się całkowicie odmienną równowagą tautomeryczną.

4. Wyniki własne i dyskusja.

W momencie rozpoczęcia przeze mnie prac nad syntezą niepodstawionego hemiporficenu **HPc** w literaturze opisane były jedynie trzy przykłady otrzymania tego izomeru konstytucyjnego porfiryny. Druga w kolejności ukazywania się prac, opublikowana przez Bröringa w 1997 roku[70], opisywała racjonalną metodę syntezy oktaetylowej pochodnej hemiporficenu **OEtHPc** na drodze reduktywnej olefinacji odpowiedniego dialdehydu **174** i następczego utlenienia analogu porfirynogenu (dihydrohemiporficenu) do formy aromatycznej **OEtHPc** (Schemat 51). W przedstawionej ścieżce syntezy dialdehyd **173**, będący prekursorem hemiporficenu, otrzymany został na drodze reakcji MacDonalda w formie dimerycznej **174** jako mieszanina diastereoizomerów. Nieoczekiwana dimeryzacja

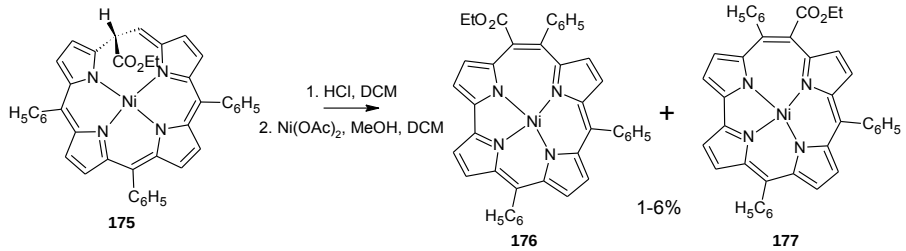
http://rcin.org.pl

substratu do reakcji McMurry'ego nie przeszkodziła autorom w otrzymaniu monomerycznej formy oktaetylohemiporficenu **OEtHPc** z wysoką wydajnością 20%.



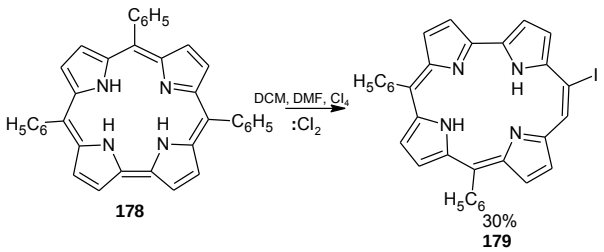
Schemat 51 Synteza oktaetylowej pochodnej hemiporficenu **OEtHPc** opublikowana w 1997 roku przez M. Bröringa, opierająca się na kondensacji MacDonalda i reduktywnej olefinacji McMurry'ego.

Pozostałe dwa literaturowe przykłady otrzymania pochodnej hemiporficenu odnoszą się do reakcji kontrakcji pochodnej homoporfiryny[160] **175** (Schemat 52) i ekspansji odpowiedniej pochodnej korolu **178** (Schemat 53).[161] W obu przypadkach hemiporficen został otrzymany niespodziewanie, a chemię tworzenia samego makrocyklu należy rozpatrywać w kategorii reakcji specyficznych wobec substratu. Oznacza to duże ryzyko niepowodzenia analogicznych przekształceń z wykorzystaniem innej - a w szczególności niepodstawionej - pochodnej homoporfiryny i korolu.



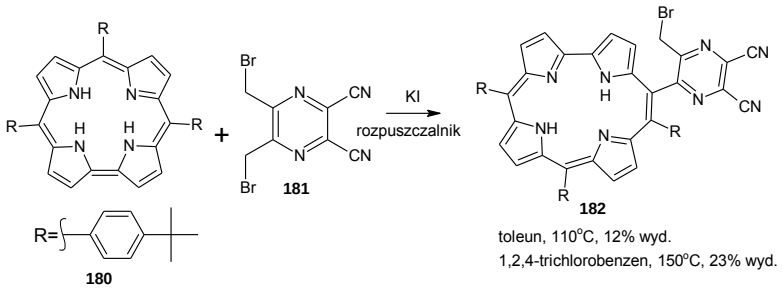
Schemat 52 Synteza pochodnej hemiporficenu na drodze spontanicznej kontrakcji formy „free-base" homoporfiryny.

http://rcin.org.pl



Schemat 53 Ekspansja układu korolowego do pochodnej hemiporficenu wykorzystująca insercję karbenu :CI_2.

W 2015 roku, w trakcie prowadzenia przeze mnie prac nad syntezą niepodstawionego hemiporficenu, ukazała się kolejna publikacja przedstawiająca specyficzną ekspansję pochodnej korolu **180** do pochodnej hemiporficenu **182** (Schemat 54).[162]



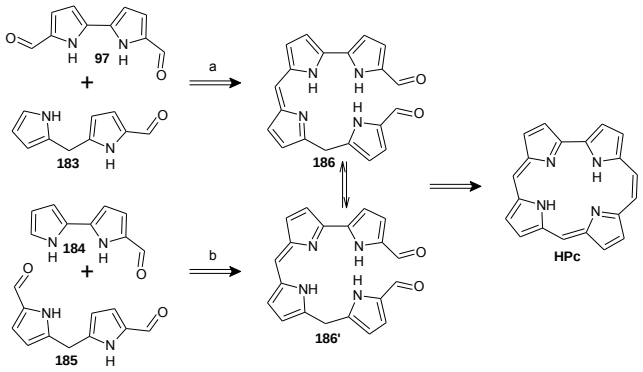
Schemat 54 Ekspansja układu korolowego z wytworzeniem pochodnej hemiporficenu.

4.1 Synteza niepodstawionego hemiporficenu.

Plan syntezy niepodstawionego hemiporficenu postanowiłem oprzeć na racjonalnej strategii syntetycznej przedstawionej przez Bröringa,[70] tj. kondensacji MacDonalda dwóch bloków budulcowych zawierających po dwie podjednostki pirolowe i olefinacji otrzymanego w ten sposób dialdehydu **186** złożonego z czterech podjednostek pirolowych. Według analizy retrosyntetycznej dialdehyd **186** może być otrzymany na dwa sposoby w reakcji MacDonalda **(**Schemat 55a i b).

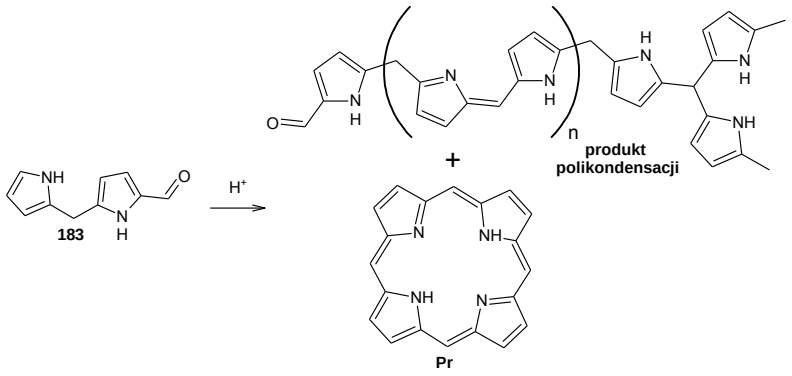
W pierwszym z nich (Schemat 55a) w roli prekursora czynnika elektrofilowego w reakcji MacDonalda występuje 5,5'-diformylo-2,2'-bipirol **97**, a w roli czynnika elektrofilowego 5-formylo-2,2'-dipirometan **183**. Oba bloki budulcowe są związkami znanymi i opisanymi w literaturze.[163][164][165] Wadą takiego podejścia jest brak selektywności reakcji MacDonalda.

http://rcin.org.pl



Schemat 55 Możliwe sposoby syntezy niepodstawionego hemiporficenu z wykorzystaniem kondensacji MacDonalda.

5-Formylo-2,2'-dipirometan **183** posiada zarówno centrum elektrofilowe w postaci grupy formylowej jak i centrum nukleofilowe w postaci pierścienia pirolowego podstawionego tylko w pozycji 2. Umożliwia to zachodzenie reakcji autokondensacji w warunkach reakcji MacDonalda. Jej możliwymi produktami są polarne związki oligomeryczne, a także niepodstawiona porfiryna jako produkt autokondensacji 5-formylo-2,2'-dipirometanu **183** i następczego utlenienia (Schemat 56). Ze względu na oczekiwaną zbliżoną polarność porfiryny i hemiporficenu, tworzenie się porfiryny mogłoby znacząco utrudnić izolację hemiporficenu za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 56 Możliwe produkty autokondensacji 5-formylo-2,2'-dipirometanu **183**: nietrwałe produkty oligomeryczne i porfiryna **Pr**.

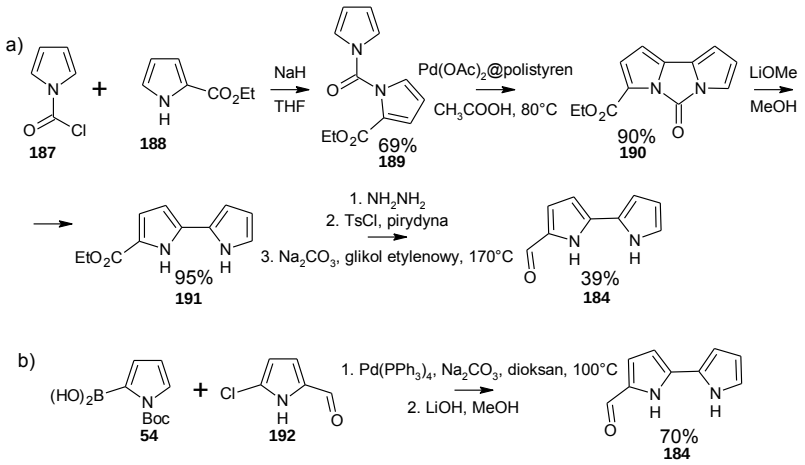
Drugi z możliwych sposobów otrzymania dialdehydu **186** na drodze reakcji MacDonalda, (Schemat 55b), polega na przeprowadzeniu reakcji kondesacji 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** i 5,5'-diformylo-2,2'-dipirometanu **185**. W tym przypadku także możliwe do uzyskania są produkty autokondensacji jednego z reagentów, tj. 5-formylo-2,2'-bipirolu **184**, jednak

http://rcin.org.pl

powstawanie porfiryny lub innego układu makrocyklicznego o polarności zbliżonej do hemiporficenu wydaje się być mało prawdopodobne.

Przeprowadziłem syntezę czterech bloków budulcowych **97**, **183**-**185** w celu określenia użyteczności proponowanych ścieżek syntezy. 5,5'-Diformylo-2,2'-dipirometan **97** i 5,5'-diformylo-2,2'-bipirol **185** są związkami znanymi i zostały otrzymane według procedur opisanych w literaturze.[165][9][8]

Doniesienia literaturowe dotyczące syntezy 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** opisują wieloetapową syntezę tego bloku budulcowego bazującą na oksydatywnym sprzęganiu karboksyetylowej pochodnej N,N'-karbonylobipirolu **189**, następczej hydrolizie i redukcji grupy karboksyetylowej do formylowej (Schemat 57a).[166] Inna z opisanych metod wykorzystuje rekcję Suzukiego pomiędzy 5-chloro-2-formylopirolem **192** i kwasem N-*t*-butoksykarbonylo-2-piroloboronowym **54** (Schemat 57b).[167]

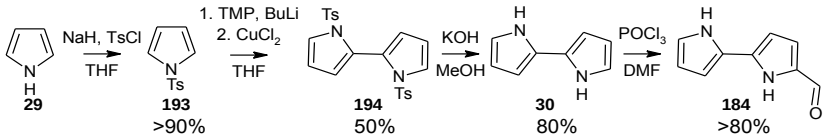


Schemat 57 Literaturowe metody otrzymywania 5-formylo-2,2'-bipirolu **184**.

W związku z dostępnością 2,2'-bipirolu **30**, który wykorzystywałem w innych, nie związanych z niniejszą pracą syntezach, postanowiłem sprawdzić, czy prostsze podejście, wykorzystujące jego monoformylowanie w reakcji Vilsmeiera-Haacka jest możliwe. W tym celu przeprowadziłem reakcję próbną, stosując 1 ekwiwalent molowy tlenochlorku fosforu względem 2,2-bipirolu **30**. Analiza TLC materiału otrzymanego po standardowym przerobie reakcji Vilsmeiera-Haacka wykazała obecność dwóch dominujących produktów, z których głównym był produkt o mniejszej polarności. Produkt ten wyizolowałem na drodze chromatografii kolumnowej, po czym potwierdziłem strukturę 5-formylo-2,2'-bipirolu **184**

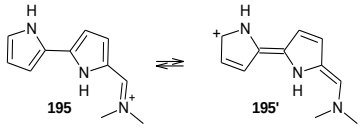
http://rcin.org.pl

za pomocą spektroskopii NMR i spektrometrii mas. W toku dalszych optymalizacji reakcji Vilsmeiera-Haacka zauważyłem, że zastosowanie bipirolu **30** o odpowiedniej czystości (związek ten jest nietrwały) i wygenerowanie odczynnika Vilsmeiera-Haacka przy niedomiarze tlenochlorku fosforu (0.99 ekwiwalentu tlenochlorku fosforu względem bipirolu) pozwala na otrzymanie 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** niezanieczyszczonego 5,5'-diformylo-2,2'-bipirolem **97** (Schemat 58). Monoaldehyd bipirolu wytrąca się na etapie hydrolizy reakcji Vilsmeiera-Haacka i po jego odsączeniu i osuszeniu posiada zadowalającą czystość.



Schemat 58 Synteza 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** według opracowanej procedury.

Selektywność monoformylowania bipirolu **30** w reakcji Vilsmeiera-Haacka można tłumaczyć delokalizacją ładunku dodatniego przejściowej soli iminowej na sąsiednim pierścieniu pirolowym (Schemat 59). Obniża to jego nukleofilowość, co w połączeniu ze stosunkowo niską elektrofilowością odczynnika Vilsmeiera-Haacka, silnie polarnym środowiskiem reakcji (DMF jako rozpuszczalnik) i kontrolą stechiometryczną uniemożliwia atak czynnika elektrofilowego. Zmniejszenie gęstości elektronowej na sąsiednim pierścieniu pirolowym nie jest jednak na tyle silne, aby przy nadmiarze czynnika formylującego powstawanie 5,5'-diformylowej pochodnej bipirolu **97** było niemożliwe. W analogicznych warunkach (temperatury, stężeń i czasu reakcji), przy zastosowaniu 2.2 ekwiwalentu tlenochlorku fosforu diformylobipirol **97** powstaje z dobrą wydajnością (>80%).

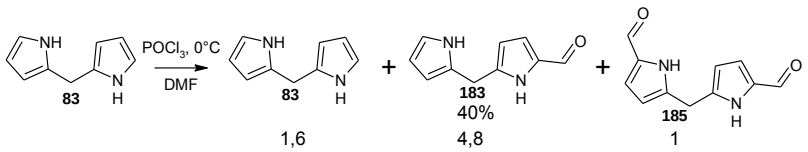


Schemat 59 Struktury rezonansowe kationu iminowego bipirolu.

Opracowana metoda syntezy 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** posiada mniej etapów niż alternatywne syntezy według procedur literaturowych. Ponadto, nie zakłada ona konieczności przeprowadzania chromatografii kolumnowej, a produkt końcowy jak i produkty pośrednie mogą być łatwo wydzielone z mieszanin poreakcyjnych poprzez ich wytrącenie i odsączenie.

http://rcin.org.pl

Strategię syntezy 5-formylo-2,2'-dipirometanu **183** polegającą na kontroli stechiometrycznej reakcji Vilsmeiera-Haacka podpowiadają doniesienia literaturowe.[168] W przypadku monoadduktu odczynnika Vilsmeiera-Haacka do 2,2'-dipirometanu **83** powstającego podczas reakcji formylowania nie należy oczekiwać delokalizacji ładunku na obu pierścieniach pirolowych, ze względu na ich separację mostkiem metylenowym. Wprowadzenie jednego podstawnika elektronoakceptorowego nie powoduje więc zmiany gęstości elektronowej i tym samym reaktywności w reakcji substytucji elektrofilowej drugiego pierścienia. Literaturowe wydajności otrzymywania produktów monoformylowania 2,2'-dipirometanu wynoszą, zgodnie z oczekiwaniem, około 50%. Powstający produkt jest produktem statystycznym. Wyznaczony na podstawie widma ^{1}H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej stosunek molowy produktu monoformylowania **183**, diformylowania **185** i substratu **83** wynosi 4,8:1,6:1, jednak sam produkt wyizolowany został chromatograficznie z wydajnością 40%.[168] Obserwowano także powstawanie niezidentyfikowanego, czwartego składnika mieszaniny. Autorzy sugerują, że produktem tym jest 4-formylo-2,2'-dipirometan (Schemat 60).

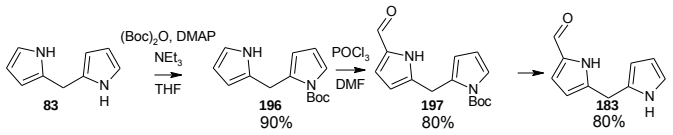


Schemat 60 Reakcja formylowania dipirometanu **83** z zastosowaniem 1 ekwiwalentu odczynnika Vilsmeiera-Haacka. Podane liczby określają stosunek molowy składników mieszaniny poreakcyjnej.

W celu przeprowadzenia selektywnego monoformylowania 2,2'-dipirometanu **83** postanowiłem podstawić jeden z pierścieni pirolowych grupą elektronoakceptorową, dezaktywującą pierścień i uniemożliwiającą atak odczynnika Vilsmeiera-Haacka. Ze względu na doświadczenie z wprowadzaniem i usuwaniem tej grupy jak i dostępność jej prekursora w laboratorium, zdecydowałem się na wprowadzenie grupy *tert*-butoksykarbonylowej *Boc*. Wprowadzanie elektronoakceptorowej grupy zabezpieczającej nie czyniłoby syntezy pochodnej monoformylowej **183** selektywną, gdyby sama reakcja zabezpieczania z udziałem 1 ekwiwalentu diwęglanu-di-*tert*-butylu $(Boc)_2O$ prowadziła do mieszaniny dwóch możliwych produktów i substratu w stosunku statystycznym. Analiza TLC przeprowadzonej reakcji próbnej sugerowała jednak, że oczekiwany produkt monozabezpieczenia **196** powstaje z większą niż 50% wydajnością. Izolacja na drodze chromatograficznej produktu o pośredniej

http://rcin.org.pl

polarności i potwierdzenie jego struktury metodami spektroskopowymi wykazały, że produkt monopodstawienia N-*Boc*-2,2'-dipirometan **196** powstaje z wydajnością ok. 90%.



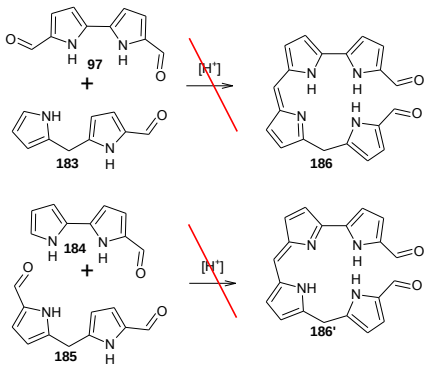
Schemat 61 Otrzymywanie 5-formylo-2,2'-dipirylometanu **183**.

Selektywności zabezpieczania pierścieni pirolowych nie można tłumaczyć efektami elektronowymi ze względu na separację tych dwóch podukładów cząsteczki. Pewien wpływ może natomiast posiadać zatłoczenie steryczne, spowodowane obecnością dużej objętościowo grupy zabezpieczającej. Ponadto, reakcja zabezpieczania katalizowana była 4-dimetyloaminopirydyną DMAP i to na jej sól acylową następuje atak zjonizowanej ujemnie podjednostki pirolowej. Powstawanie produktu zawierającego dwie grupy zabezpieczające jest więc aktem reakcyjnym, w którym biorą udział dwa objętościowo duże indywidua chemiczne o stosunkowo zatłoczonych centrach reakcyjnych.

Kolejne etapy syntezy 5-formylo-2,2'-dipirylometanu **183**, tj. formylowanie niezabezpieczonego pierścienia pirolowego i usunięcie grupy zabezpieczającej, przebiegły z wysokimi wydajnościami (Schemat 61).

Otrzymawszy wszystkie cztery bloki budulcowe przeprowadziłem serię reakcji próbnych polegających na kwasowej kondensacji grupy formylowej jednej podjednostki i pierścienia pirolowego drugiej. Reakcje próbne prowadzone były w pierwszej kolejności w warunkach zbliżonych do literaturowych i zastosowanych przy syntezie oktaetylowej pochodnej hemiporficenu (Tabela 10).

Tabela 10 Schemat i warunki prowadzonych kondensacji MacDonalda.

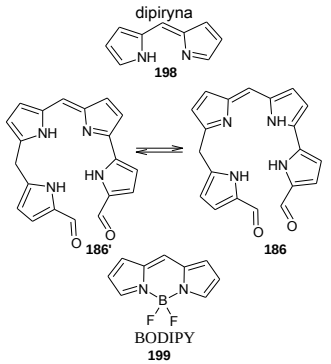


kwas	Rozpuszczalnik/Temperatura
HBr	THF/ temp. wrzenia
HBr	THF, etanol (5:1)/ temp. wrzenia
$HClO_4$	THF, metanol (1:1), temp. pokojowa
$HClO_4$	THF, metanol (1:1), 0^oC
$HClO_4$	THF, metanol (1:1), 0^oC

http://rcin.org.pl

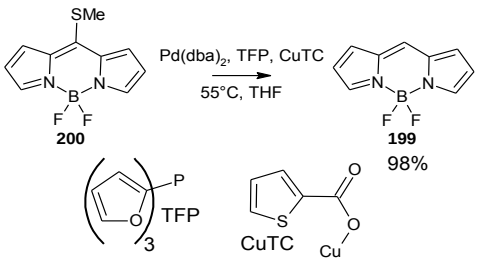
Niestety, analizy TLC składu mieszanin poreakcyjnych nie pozwalały na stwierdzenie, że powstaje jeden produkt lub mieszanina diastereoizomerów jego form dimerycznych – podobnie jak przypadku syntezy oktaetylowej pochodnej hemiporficenu. Obserwowałem natomiast powstawanie szeregu różnych produktów z których żaden nie był dominujący i które wraz z trwaniem reakcji ulegały rozkładowi.

Warunki kolejnych reakcji próbnych zaczerpnąłem z chemii BODIPY. Podstawowym elementem strukturalnym tej grupy związków, podobnie jak w przypadku porfiryny, jest dipiryna **198**. Analogiczny motyw strukturalny zawiera się także w docelowym dialdehydzie **186** i może zostać wytworzony na drodze kondensacji MacDonalda lub utlenienia układu dipirometanowego (Rysunek 15).



Rysunek 15 Dipiryna **198** jako wspólny motyw strukturalny dialdehydu **186** i BODIPY **199**.

Na uwagę zasługuje fakt, że pochodne BODIPY znane są od roku 1968[169], natomiast cząsteczka bazowa tej grupy związków, tj. niepodstawione BODIPY **199**, otrzymane zostało dopiero w roku 2009.[170][170] Autorzy publikacji opisującej syntezę niepodstawionego BODIPY podkreślają, że problemy syntetyczne powodowane były dużą podatnością niepodstawionej cząsteczki dipiryny na atak czynnika nukleofilowego, w wyniku czego następował rozkład cząsteczki.

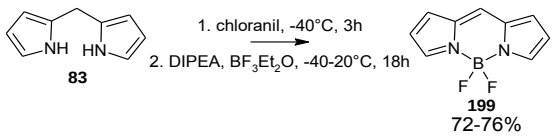


Schemat 62 Otrzymywanie niepodstawionego BODIPY **199** na drodze usunięcia grupy tioalkilowej. Warunki inspirowane reakcją Fukuyamy.

http://rcin.org.pl

Utworzenie kompleksu z BF_3, i tym samym docelowego BODIPY **199**, stabilizowało układ. Ostatecznie, niepodstawiona cząsteczka BODIPY otrzymana została po raz pierwszy poprzez usunięcie grupy tioalkilowej w warunkach zaadoptowanych z reakcji sprzęgania Fukuyamy (Schemat 62).

Odmienna preparatyka niepodstawionego BODIPY **199** przedstawiona została w 2013 roku.[171] Bazowała ona na optymalizacji standardowej procedury syntezy pochodnych BODIPY polegającej na utlenieniu odpowiedniej pochodnej dipirometanu do dipiryny i wytworzeniu kompleksu z borem (Schemat 40). Ze względu na niską stabilność przejściowej niepodstawionej dipiryny **198** w temperaturze powyżej -40^{o}C[172] kluczowym czynnikiem poddanym optymalizacji była temperatura. Dobór odpowiednich warunków pozwolił podnieść wydajność otrzymywania niepodstawionego BODIPY **199** z kilkunastu do ponad 70%.



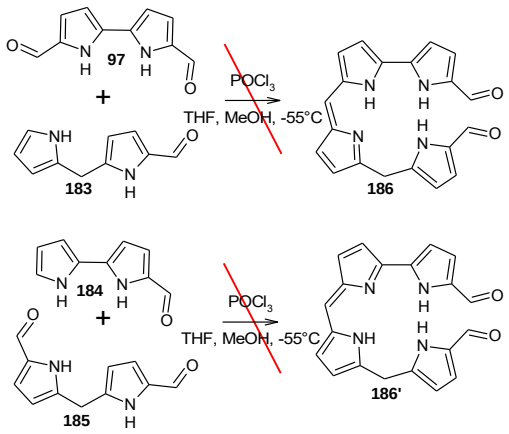
Schemat 63 Otrzymywanie niepodstawionego BODIPY **199** na drodze utlenienia dipirometanu do dipiryny i kompleksowania BF_2^+. W przypadku pochodnych podstawionych reakcja prowadzona jest w temperaturze pokojowej.

Na podstawie wyżej przedstawionych niskotemperaturowych (T < -40^{o}C) warunków syntezy niepodstawionego BODIPY, zaproponowałem warunki otrzymywania dialdehydu **186**. Docelowy układ miałem zamiar otrzymać na drodze reakcji MacDonalda prowadzonej w niskiej temperaturze, stosując jako kwas tlenochlorek fosforu, powszechnie wykorzystywany w syntezie dipiryn z odpowiednich aldehydów.[173]

Reakcje w powyżej opisanych warunkach prowadziłem z użyciem dwóch par dostępnych substratów **97** i **183** oraz **184** i **185** (Schemat 64). Analizy TLC reakcji próbnych wykazały, że w porównaniu ze wcześniej stosowanymi warunkami znacznie ograniczona została ilość materiału rozłożonego (materiał nierozpuszczalny, o rf = 0). Widoczny był zanik substratów w trakcie trwania reakcji, jednak nadal obserwowałem powstawanie wielu produktów. Jakiekolwiek próby rozdzielenia składników mieszaniny poreakcyjnej, w tym metody chromatograficzne na złożach o różnej aktywności, czy próby wytrącania produktów słabo rozpuszczalnych, skutkowały uwidocznioną za pomocą analizy TLC zmianą składu

http://rcin.org.pl

mieszaniny reakcyjnej. Przypuszczalnie wynikała ona z rozkładu związków wytworzonych i stabilnych tylko w obniżonej temperaturze.



Schemat 64 Próba syntezy dialdehydu **186** w warunkach zaczerpniętych z chemii BODIPY.

Problemy z wydzieleniem i identyfikacją jakiegokolwiek produktu prowadzonych kondensacji MacDonalda skłoniły mnie od przeprowadzenia próbnej reakcji McMurry'ego z wykorzystaniem surowego materiału uzyskanego według warunków przedstawionych na Schemacie 64. Mieszaninę poreakcyjną reakcji MacDonalda poddałem tylko wstępnemu przerobowi polegającemu na neutralizacji kwasu, osuszeniu rozpuszczalnika i jego odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymaną mieszaninę rozpuszczoną w THF wkropliłem do THFu zawierającego wcześniej wygenerowany niskowalencyjny tytan. Analiza TLC produktów olefinacji McMurry'ego i następczego utlenienia wykazała obecność jednego produktu o stosunkowo niskiej polarności i wykazującego emisję o czerwonej barwie w wyniku wzbudzenia promieniowaniem UV o długości fali 366 nm. Ilość uzyskanego materiału była śladowa i wystarczyła jedynie na przeprowadzenie analizy masowej i wykonanie widma absorpcji UV-Vis. Analiza masowa potwierdziła, że wyizolowany produkt posiada masę dopowiadającą oczekiwanej, natomiast widmo absorpcji było różne od widma absorpcji porfiryny.

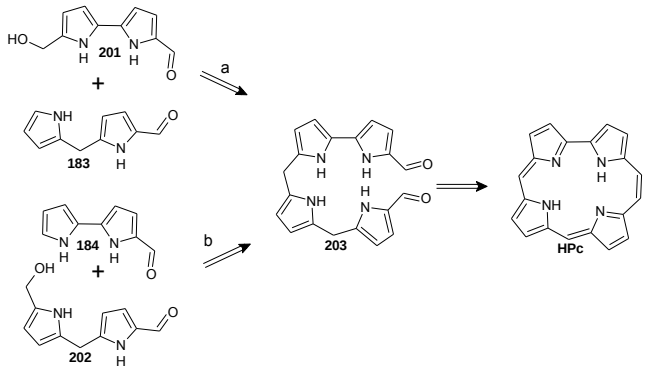
Wyniku tego nie można uznać ani za jednoznaczny, ani za elegancki. Otrzymanie dobrze zdefiniowanego substratu do reakcji McMurry'ego i synteza samego układu makrocyklicznego nadal były problemem. Trudności syntetyczne wynikały prawdopodobnie, analogicznie jak w przypadku syntezy niepodstawionego BODIPY **199**, z nietrwałości podjednostki dipirynowej dialdehydu **186**. Potencjalnym rozwiązaniem problemu nietrwałości substratu do reakcji McMurry'ego mogłoby być przeprowadzenie go w odpowiedni

http://rcin.org.pl

kompleks, generowany *in situ* w niskiej temperaturze po etapie kondensacji MacDonalda. Wzorując się na wyjściowej pracy opisującej syntezę niepodstawionego BODIPY jak i na literaturowych procedurach otrzymywania kompleksów dipiryny z niklem (II) i cynkiem, przeprowadziłem szereg prób mających na celu wytworzenie stabilnego kompleksu dialdehydu **186** z (BF^{2+}), Ni^{2+} i Zn^{2+}. Próby kompleksowania produktów reakcji MacDonalda nie przyniosły jednak oczekiwanych rezultatów. We wszystkich przypadkach obserwowałem powstawanie złożonej mieszaniny produktów o zbliżonej polarności, co wykluczało możliwość uzyskania oczekiwanego produktu z zadowalającą wydajnością.

W toku dalszych prac postanowiłem zaniechać rozdziałów skomplikowanych mieszanin produktów kompleksowania dialdehydu **186** i zmodyfikować podejście syntezy hemiporficenu zaproponowane przez Bröringa. Podjednostkę dipirynową w opisanym przez niego substracie do reakcji McMurry'ego **173** postanowiłem zastąpić podjednostką dipirometanową (Schemat 65). Zbudowana ona jest z dwóch pierścieni 1-*H*-pirolowych połączonych ze sobą mostkiem metylenowym. Chociaż sam dipirometan rozkłada się powoli w kontakcie z powietrzem, a także w wyniku naświetlania, układy zawierające wspomnianą podjednostkę w formie niepodstawionej powinny być trwalsze niż ich analogi z motywem dipirynowym.

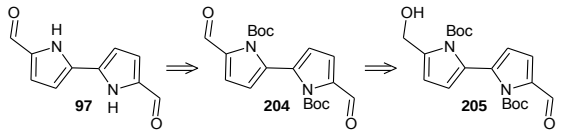
Literatura sugeruje dwie ogólne ścieżki syntezy układów zawierających podjednostkę dipirometanową. Jedna z nich polega na kondesacji katalizowanej kwasem odpowiedniego aldehydu (formaldehydu w przypadku prekursora grupy metylenowej) i pirolu. Drugie podejście polega na przeprowadzeniu reakcji alkilowania pirolu pochodną 2-hydroksymetylenową pirolu. Ze względu na asymetrię docelowego dialdehydu **203** zdecydowałem się na próbę jego otrzymania na drodze reakcji alkilowania (Schemat 65).



Schemat 65 Analiza retrosyntetyczna otrzymywania hemiporficenu z wykorzystaniem reakcji alkilowania w konstrukcji układu dialdehydowego **203**.

http://rcin.org.pl

Plan retrosyntezy także tym razem przewidywał dwie pary możliwych substratów (Schemat 65a i b). Jedną z możliwości było zastosowanie jako czynnika alkilującego 5-(hydroksymetylo)-5'-formylo-2,2'-bipirolu **201** i jako czynnika nukleofilowego 5-formylo-2,2'-dipirometanu **183** (Schemat 65a). Drugą parę reagentów stanowiły 5-formylo-2,2'-bipirol **184** jako czynnik elektrofilowy i 5-formylo-5'-hydroksymetylo-2,2'-dipirylometan **202** (Schemat 65b). Struktury tych reagentów nasuwają przypuszczenie, że problemem syntetycznym w reakcji alkilowania może być konkurencyjna i także zachodząca w warunkach kwaśnych reakcja kondensacji MacDonalda z udziałem grupy formylowej i niepodstawionego w pozycji 2 pierścienia pirolowego. Dwa z czterech wymienionych związków (**183** i **184**) wyjściowych otrzymałem wcześniej jako substraty do reakcji kondensacji MacDonalda. Syntezę dwóch pozostałych rozpocząłem od próby otrzymania N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5,5'-diformylo-2,2'-bipirolu **204** jako bezpośredniego prekursora **201**. Zakładana ścieżka syntezy polegała na redukcji jednej z dwóch grup formylowych z zastosowaniem 0,25 ekwiwalentu borowodorku sodu (Schemat 66). W związku z tym, że obie grupy formylowe w związku **204** są chemicznie równocenne, oczekiwałem, że w wyniku redukcji otrzymam statystyczną mieszaninę produktów.

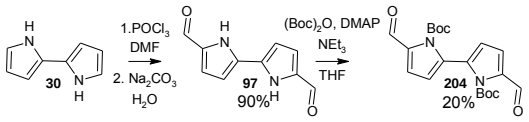


Schemat 66 Propozycja otrzymania hydroksymetylo-5'-formylo-2,2'-bipirolu **205** na drodze statystycznej redukcji jednej z dwóch grup formylowych N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5,5'-diformylo-2,2'-bipirolu **204**.

Sposób ten był mało wydajny, jednak powinien był pozwolić na dosyć szybkie otrzymanie docelowego związku i przeprowadzenie reakcji próbnej z jego udziałem. Alternatywnymi, ale potencjalnie bardziej czasochłonnymi sposobami syntezy związku **205**, które w przypadku powodzenia reakcji próbnej planowałem przetestować, była reakcja Suzukiego pomiędzy odpowiednia 2-halogenową pochodną formylopirolu i kwasem [5-(hydroksymetylo)pirolo]boronowym. Obecność grup *Boc* na tym etapie prac nie była podyktowana chemią planowanych procesów, a zwiększeniem rozpuszczalności słabo rozpuszczalnej jednostki formylobipirolowej. Jest to istotne ze względu na planowane przeprowadzenie wydzielania produktu redukcji na drodze chromatograficznej.

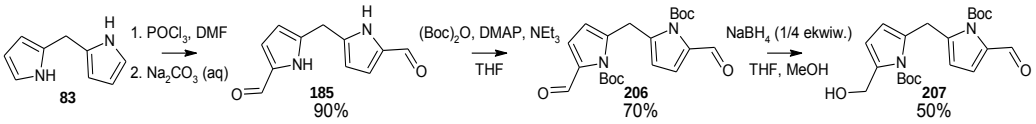
http://rcin.org.pl

5,5’-Diformylo-2,2’-bipirol **97** otrzymałem według standardowej procedury opisanej w literaturze.[20] Niespodziewanie, już następny etap syntezy, tj. wprowadzenie grup zabezpieczających nastręczył problemów. Reakcję wprowadzania grupy *Boc* w pozycję NH prowadziłem w standardowych warunkach (Schemat 67). Wykonując analizę TLC mieszaniny reakcyjnej obserwowałem powstawanie barwnych produktów o znacznej polarności (wykazujących rf = 0). Ostatecznie, docelowy produkt **204** wyizolowałem z niską wydajnością ok. 20% (Schemat 45).



Schemat 67 Synteza N,N’-di-*t*-butoksykarbonylo-5,5’-diformylo-2,2’-bipirol **204**.

W związku z niską wydajnością otrzymywania produktu **204** postanowiłem przeprowadzić syntezę dialdehydu według drugiej proponowanej ścieżki, opierającej się na reakcji alkilowania 5-formylo-2,2’-bipirolu **184** (Schemat 65b). W tym celu przeprowadziłem syntezę 5-formylo-5’-(hydroksymetylo)-2,2’-dipirometanu **207**, podobnie jak w przypadku **204** bazując na statystycznej redukcji grup formylowych przy zastosowaniu 0.25 ekwiwalentu borowodorku sodu (Schemat 68).

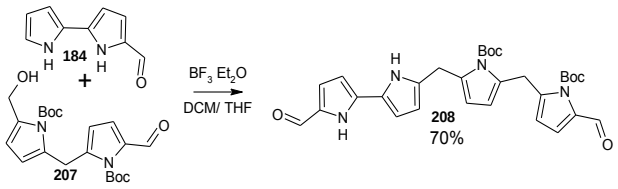


Schemat 68 Otrzymywanie 5-formylo-5’-(hydroksymetylo)-2,2’-dipirometanu **207**.

N,N’-di-*Boc*-5,5’-diformylo-2,2’-dipirometan **206** otrzymałem z dobrą wydajnością 70%. Redukcja jednej z jego grup formylowych przebiegła z oczekiwaną wydajnością ok. 50%. Nieprzereagowany w reakcji redukcji substrat izolowałem na drodze chromatografii i zawracałem do następnego cyklu redukcji. Produkt **207** postanowiłem użyć do reakcji otrzymywania dialdehydu w formie zabezpieczonej, posiadającej dwie grupy *Boc*. Miało to na celu dwa aspekty: 1) ograniczenie następczych reakcji alkilowania jednostki dipirometanowej poprzez dezaktywujący wpływ podstawników *t*-butoksykarbonylowych; 2) zwiększenie rozpuszczalności i stabilności oczekiwanej di-*Boc* pochodnej dialdehydu **208**, co mogło być istotne, jeżeli konieczna byłaby chromatograficzna izolacja produktu.

http://rcin.org.pl

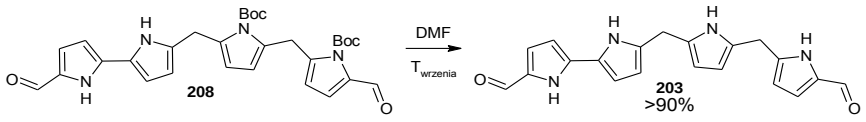
Próbną reakcję alkilowania **184** związkiem **207** początkowo postanowiłem przeprowadzić w chlorku metylenu i z użyciem stechiometrycznej ilości kwasu $BF_3 \cdot Et_2O$. W związku ze słabą rozpuszczalnością 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** konieczne było dodanie 10% objętościowych THF do układu reakcyjnego w celu zapewnienia całkowitej rozpuszczalności substratu. Analiza technikami NMR i MS wydzielonego produktu reakcji potwierdziła strukturę otrzymanego związku. Dialdehyd **208** zabezpieczony dwiema grupami *Boc* otrzymałem z wysoką wydajnością 70% (Schemat 69). Próby optymalizacji reakcji były nieliczne i polegały na zastosowaniu niedomiaru stechiometrycznego kwasu. Zmniejszenie ilości kwasu skutkowało niskim stopniem konwersji substratów w stosunku do reakcji prowadzonej przez taki sam czas w warunkach wyjściowych. Dodanie THF do układu reakcyjnego, początkowo podyktowane rozpuszczalnością jednego z reagentów, miało także wpływ na obniżenie kwasowości środowiska.



Schemat 69 Synteza dialdehydu **208** na drodze alkilowania **184** związkiem **207**.

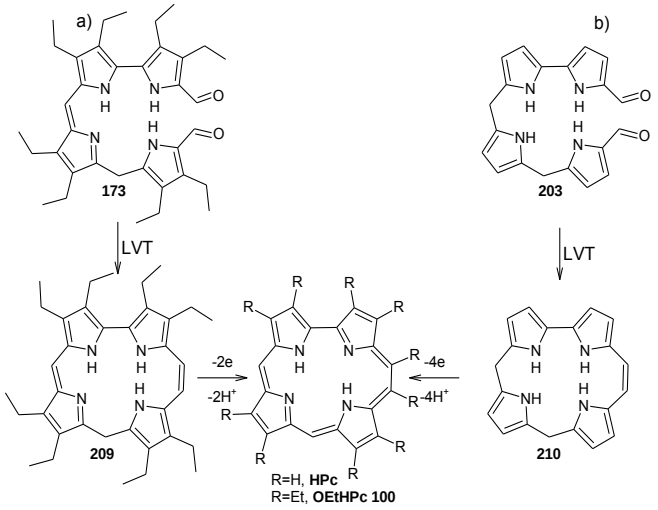
Grupy zabezpieczające dialdehyd **208** usunąłem na drodze termolizy. Początkowo stosowane warunki zaczerpnięte zostały z przykładów literaturowych i wykorzystywały glikol etylenowy jako rozpuszczalnik. Temperaturę termicznego rozkładu **208** do niezabezpieczonego dialdehydu **203** i produktów gazowych (CO_2 i izobuten) oszacowałem za pomocą aparatu do pomiaru temperatury topnienia. Obserwowałem rozkład materiału i intensywne wydzielanie się gazu w zakresie temperatur 140-150^oC. Reakcję próbną w glikolu prowadziłem w T = 150^oC w atmosferze argonu. Po ok 15 min, za pomocą analizy TLC, stwierdziłem brak substratu w mieszaninie reakcyjnej i obecność tylko jednego produktu oraz polarnych zanieczyszczeń. Mieszaninę poreakcyjną poddałem standardowemu przerobowi. Produkt **203** uzyskałem z wydajnością 70-80%. Wydajność tę udało mi się podnieść prowadząc reakcję termolizy w DMF w temperaturze wrzenia. Wykorzystałem ten rozpuszczalnik ze względu na jego właściwości redukujące, mając na uwadze wrażliwość substratu i produktu na warunki utleniające. Zmiana rozpuszczalnika pozwoliła na ograniczenie ilości produktów rozkładu i otrzymanie niezabezpieczonego dialdehydu **203** z wydajnością >90% (Schemat 70).

http://rcin.org.pl



Schemat 70 Deprotekcja grup NH dialdehydu **208** na drodze termolizy z wytworzeniem dialdehydu **203**.

Reakcję olefinacji otrzymanego dialdehydu **203** przeprowadziłem według warunków literaturowych.[70] Jej bezpośrednim produktem jest niearomatyczny tetrahydrohemiporficen **210** (Schemat 71b). Jego aromatyzacja na drodze utlenienia jest procesem czteroelektronowym, wymagającym transferu o 2 elektrony więcej niż w przypadku syntezy oktaetylowej pochodnej hemiporficenu (Schemat 71a).

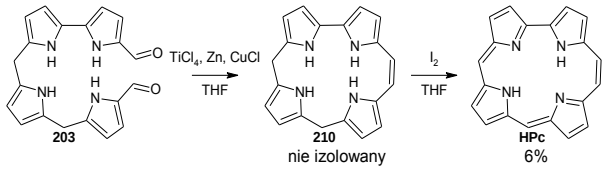


Schemat 71 Różne stopnie utlenienia hydroporficenów uzyskanych na drodze olefinacji a) dialdehydu **173** i b) dialdehydu **203**

Oba hydrohemiporficeny **209** i **210** (Schemat 70), w przeciwieństwie do wielu pochodnych dihydroporficenu, nie ulegają spontanicznemu utlenieniu pod działaniem tlenu atmosferycznego i muszą być przeprowadzone w formę aromatyczną za pomocą dodawanego do mieszaniny poreakcyjnej utleniacza. Przeprowadzając wielokrotnie reakcję McMurry'ego z użyciem dialdehydu zauważyłem, że odpowiedni przerób reakcji przed dodaniem utleniacza oraz rodzaj utleniacza wpływają istotnie na wydajność otrzymywania hemiporficenu. W kontekście przerobu kluczowa jest neutralizacja alkalicznego roztworu mieszaniny poreakcyjnej reakcji McMurry'ego (odczyn zasadowy pochodzi od amoniaku dodawanego w celu neutralizacji kwaśnych chlorków tytanu i cynku i ich wytrącenia). W przypadku utleniaczy z powodzeniem stosowałem azotan srebra i jod. Próby użycia utleniaczy typowych

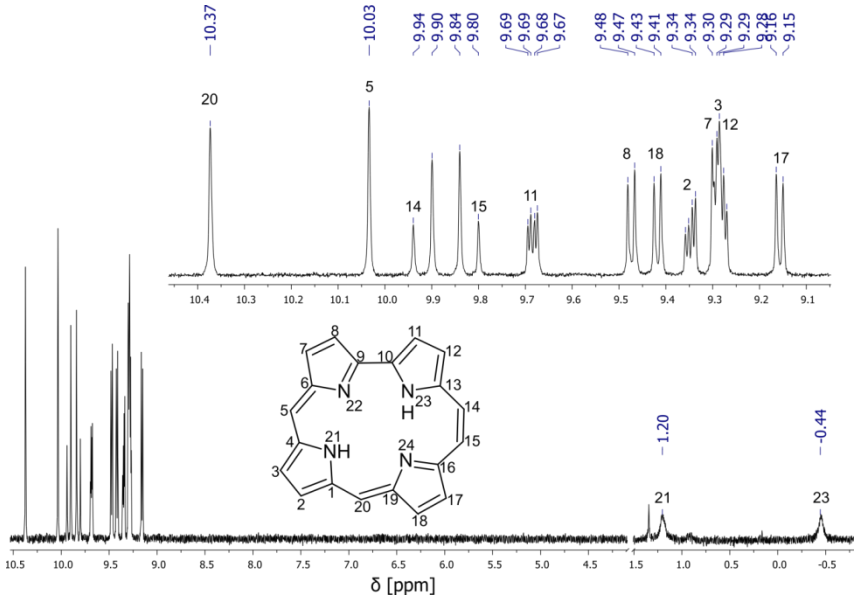
http://rcin.org.pl

dla chemii porfiryn, tj, 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinonu (DDQ) i tetrachloro-1,4-benzochinonu (chloranilu) skutkowały powstawaniem złożonej mieszaniny związków wykazujących czerwoną emisję w wyniku naświetlania promieniowaniem UV. Próby optymalizacji reakcji McMurry'ego i następczego utleniania nie przyniosły wzrostu wydajności otrzymywania produktu względem warunków literaturowych. Ostatecznie hemiporficen **HPc** otrzymałem z wydajnością 6% (Schemat 72) jako jedyny produkt o niskiej polarności. Strukturę produktu potwierdziłem technikami NMR, w tym za pomocą dwuwymiarowych widm korelacyjnych ^{1}H-^{1}H wykonanych przez dr Mariusza Pietrzaka (ICHF PAN), spektrometrii mas i za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej.



Schemat 72 Olefinacja dialdehydu **203** i następcze utlenienie hydrohemiporficenu **210** do formy aromatycznej **HPc**.

Otrzymany hemiporficen **HPc**, w związku z brakiem podstawników i niską symetrią cząsteczki, posiada bogate widmo ^{1}H NMR w zakresie aromatycznym. Na podstawie eksperymentu NOESY dokonano pełnego przypisania sygnałów widma ^{1}H NMR do odpowiednich protonów cząsteczki hemiporficenu (Rysunek 16).



Rysunek 16 Widmo ^{1}H NMR (300 MHz, THF-[d]$_8$, 298 K) hemiporficenu **HPc**, numeracja pozycji i przypisanie sygnałów do odpowiednich protonów cząsteczki.

http://rcin.org.pl

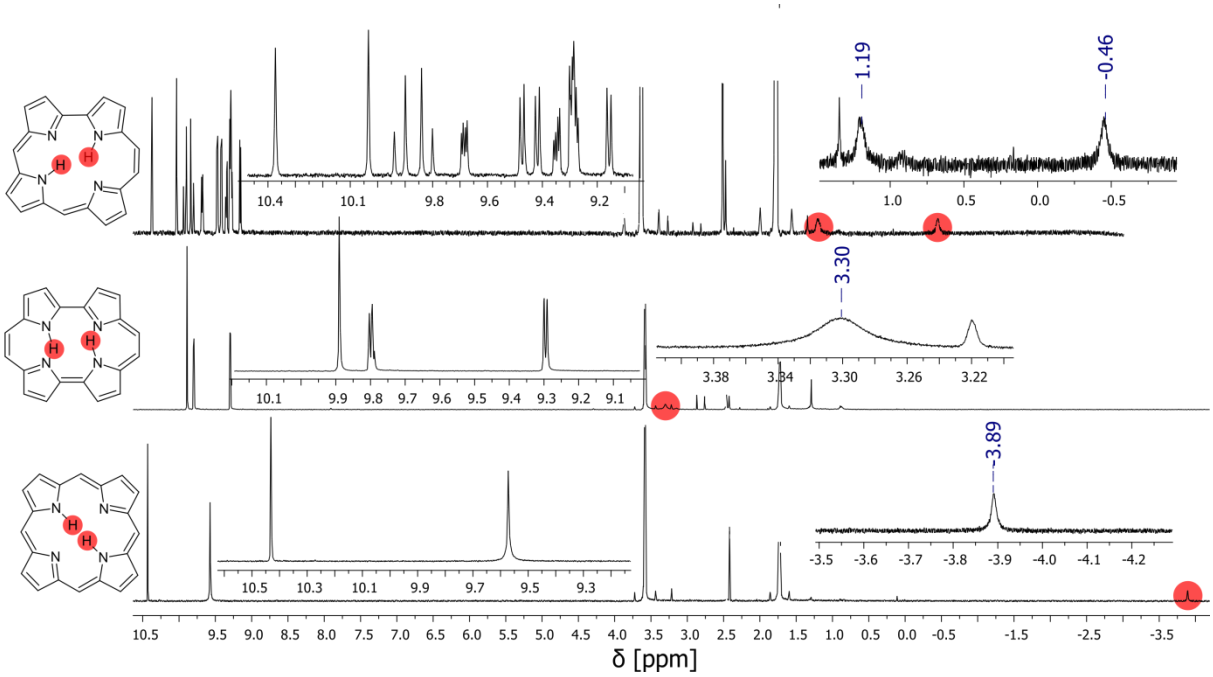
Widmo ^{1}H NMR hemiporficenu wykonane zostało w THF-[d]$_6$ z powodu dobrej separacji sygnałów w tym rozpuszczalniku. W celach porównawczych wykonano także widma ^{1}H NMR niepodstawionej porfiryny i porficenu (także w THF-[d]$_6$).

Protony zlokalizowane na mostkach jednowęglowych H5 i H20 odpowiadają sygnałom w widmie ^{1}H NMR w rejonie niskiego pola przy odpowiednio δ = 9,98 i 10,32 ppm. Protony porfiryny odpowiadające analogicznym pozycjom mostków jednowęglowych (pozycje *mezo*) odpowiadają sygnałowi ^{1}H NMR przy δ = 10.43 ppm. Protony przypisane do pozycji mostków dwuwęglowych, tj. H14 i H15 odpowiadają dobrze rozseparowanym dubletom (J = 12 Hz) o przesunięciach chemicznych odpowiednio δ = 9,86 i 9,76 ppm. Protony przypisane do analogicznych pozycji porficenu (pozycje *mezo*) odpowiadają singletowi występującemu przy δ = 9,86 ppm. Protony bezpośrednio związane z podjednostkami pirolowymi odpowiadają sygnałom występującym w rejonie widma δ = 9,6-9,0 ppm. Sygnały pochodzące od protonów H7, H8, H17 i H18 występują jako dublety (J = 4.2 Hz), natomiast sygnały H2, H3, H11 i H12 jako dublety dubletów (J_1=4,2 Hz, J_2 = 1,8). Obecność mniejszej stałej sprzężenia J = 1,8 Hz wynika z oddziaływania spinów protonów związanych bezpośrednio z podjednostkami pirolowymi i spinów protonów NH, tj. H21 i H23. Sygnały H21 i H23 obserwowane były w rejonie wysokiego pola przy odpowiednio δ=1,14 i -0,51 ppm. Są to wartości pośrednie względem przesunięć chemicznych protonów NH porfiryny δ = -3,90 ppm i porficenu δ=3,30 ppm. Przeprowadzony eksperyment selektywnego odsprzęgania potwierdził, że sprzężenie dalekiego zasięgu protonów NH i pirolowych jest przyczyną występowania stałej sprzężenia J_2.

Zestawienie widm ^{1}H NMR porfiryny, porficenu i hemiporficenu (Rysunek 17) ukazuje najważniejsze różnice strukturalne, a także odzwierciedla niektóre z ich istotnych właściwości fizykochemicznych. Najbardziej eksponowaną różnicą w widmach NMR tych trzech izomerów porfiryny jest liczba sygnałów w rejonie aromatycznym. Związana jest ona ściśle z symetrią cząsteczki. W przypadku porfiryny, związku o symetrii D_{2h}, obserwowane są dwa singlety pochodzące od pozycji *mezo* i *β*. Cząsteczka porficenu, o niższej niż **Pr** symetrii - C_{2h} - posiada zestaw trzech sygnałów: singletu pochodzącego od protonu związanego z pozycją *mezo* i dwóch dubletów dubletów pochodzących od dwóch różnocennych pozycji *β*. Widmo hemiporficenu, cząsteczki o najniższej symetrii C_s, ze względu na różnocenność wszystkich atomów wodoru posiada w rejonie aromatycznym zestaw 12 sygnałów. Ich przypisanie do odpowiednich pozycji przedstawione zostało na Rysunku 16. Liczba sygnałów w przedstawionych widmach ^{1}H NMR **Pr** i **Pc** jest niższa niż teoretyczna liczba

http://rcin.org.pl

wynikająca z symetrii układu. Przyczyną tego jest dynamika związana z wewnątrzcząsteczkowym transferem protonów.

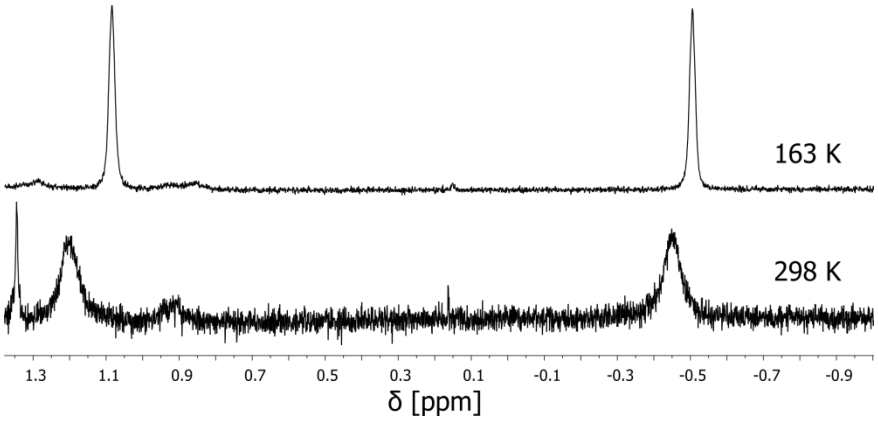


Rysunek 17 Od góry: porównanie widm ^{1}H NMR (THF-[d]$_8$, 500 MHz, 298 K) hemiporficenu **HPc**, porficenu **Pc** i porfiryny **Pr**.

Transfer protonu w temperaturze pomiaru widm (298 K) jest procesem szybkim w skali NMR, co prowadzi do uśrednienia widma i osiągnięcia efektywnych symetrii porfiryny i porficenu, odpowiednio, D_{4h} i D_{2h}. Istotną różnicą pomiędzy **Pr** i **Pc** jest odpowiedź temperaturowa dynamiki transferu protonów. W przypadku niskotemperaturowych pomiarów widm NMR **Pr**, ze względu na barierę energetyczną procesu transferu protonów, możliwe jest zahamowanie dynamiki tautomeryzacji. Prowadzi to do zróżnicowania sygnałów pozycji *β*, w zależności od tego, czy podjednostka pirolowa do której przynależą występuje w postaci aminowej, czy iminowej. Odpowiedź temperaturowa dynamiki transferu protonów w porficenie jest zupełnie inna. W toku prac nad mechanizmem transferu protonu w tym izomerze porfiryny wykazano, że transfer protonów między przeciwległymi atomami azotu zachodzi ze znaczącym udziałem tunelowania.[142] Szybkość wymiany protonów **Pc** początkowo maleje wraz ze spadkiem temperatury ze względu na depopulację stanów oscylacyjnych promujących ich transfer, po czym ustala się na stałym poziomie i jest niezależna od temperatury. W tym reżimie temperaturowym transfer protonów jest niezależny od bariery energetycznej, a więc i od temperatury.[174] Skutkiem tego nie obserwuje się zahamowania dynamiki tautomeryzacji w eksperymentach NMR.

http://rcin.org.pl

W przypadku **HPc**, już w temperaturze pokojowej stosunek obsadzeń dwóch najniżej energetycznych tautomerów, szacowany na podstawie ich względnych energii, wynosi ok. 10:1, wobec czego stwierdzenie, że widmo ^{1}H NMR rejestrowane w temperaturze pokojowej jest widmem niżej energetycznie formy *trans1* jest dobrym przybliżeniem. Zarejestrowane widma ^{1}H NMR **HPc** w funkcji temperatury nie wykazały zmian w rejonie sygnałów aromatycznych. Obserwowano natomiast zwężanie się sygnałów pochodzących od protonów NH (Rysunek 18). Obserwacja czterech sygnałów NH pochodzących od dwóch tautomerów hemiporficenu nie była możliwa ze względu na zachodzenie dwóch, zależnych od temperatury, procesów w temperaturowo zależnych eksperymentach NMR. Pierwszym z nich jest spowolnienie kinetyki tautomeryzacji. Wystarczająco wolna kinetyka w skali NMR powinna pozwolić na obserwację rozseparowanych par sygnałów NH. Równocześnie, wraz ze spadkiem temperatury i spowolnieniem reakcji, zmniejsza się ilość cząsteczek występujących w wyżej energetycznie formie tautomerycznej, na rzecz formy niżej energetycznie. W rezultacie, nawet pomimo osiągnięcia temperatury koalescencji i późniejszej separacji sygnałów, wyżej energetyczny tautomer może nie być obserwowany ze względu na jego termiczną depopulację, aż do niskiego stężenia w próbce, nie pozwalającego na rejestrację sygnału.

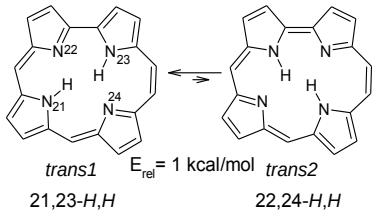


Rysunek 18 Widma ^{1}H NMR hemiporficenu (THF-[d]$_8$, 300 MHz). Odpowiedź temperaturowa sygnałów pochodzących od grup NH hemiporficenu.

Kolejną istotną różnicą uwidocznioną przez porównanie widm ^{1}H NMR **Pr**, **Pc** i **HPc** są wartości przesunięć chemicznych protonów NH (Rysunek 17). Wartości te zależą od natężenia pola magnetycznego indukowanego przez prądy układu aromatycznego. To, w jak silnym polu magnetycznym znajdzie się proton NH jest natomiast zależne od długości wiązania N-H i lokalnej gęstości elektronowej na układzie aromatycznym. Przy zaniechaniu

http://rcin.org.pl

tego drugiego wkładu, przesunięcie chemiczne protonów NH układów porfirynoidowych jest często stosowane jako parametr pozwalający na korelację z długością wiązania N-H, a tym samym energią wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N-H···H.[175] Przesunięcia chemiczne sygnałów NH **Pr**, **Pc** i **HPc** są znacząco różne. Sygnały NH porfiryny występują w rejonie wysokiego pola przy ok. -3.9 ppm, co wskazuje na silne oddziaływanie z indukowanym polem magnetycznym i tym samym na dużą energię wiązania N-H i stosunkowo małą energię wiązania wodorowego. W przypadku porficenu **Pc** sygnały pochodzące od protonów NH obserwowane są przy 3.30 ppm. Tak wysoka wartość wskazuje na to, że protony NH porficenu zlokalizowane są dalej od obwodu aromatycznego cząsteczki i słabiej niż w przypadku porfiryny odczuwają indukowane pole magnetyczne. Zwiększenie długości wiązania N-H związane jest z silniejszym niż w porfirynie wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym. W przypadku hemiporficenu obserwowane są dwa sygnały pochodzące od różnocennych pozycji NH. Występują one przy δ = 1,2 i -0,46 ppm. Wartości te lokują się pomiędzy wartościami przesunięć chemicznych obserwowanych w przypadku protonów NH porfiryny i porficenu. Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe hemiporficenu posiadają więc energie pośrednie względem słabych wiązań porfiryny i silnych porficenu, co potwierdzone zostało za pomocą widm absorpcji w podczerwieni i porównania częstości drgań NH.[176]



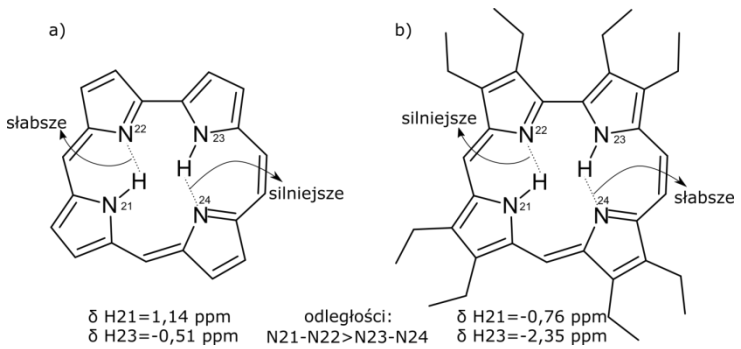
Schemat 73 Równowaga termodynamiczna form tautomerycznych hemiporficenu w temperaturze pokojowej. Tautomer 21,23-H,H został jednoznacznie zidentyfikowany za pomocą technik NMR[176] oraz eksperymentów w wiązkach naddźwiękowych.[177] Tautomer 22,24-H,H był obserwowany za pomocą technik spektroskopii absorpcyjnej i emisyjnej.

Widma protonowe NMR hemiporficenu pozwoliły na przypisanie jego formy tautomerycznej jako 21,23-*H,H*-hemiporficen, nazywanej zamiennie *trans1* (Schemat 73), co jest zgodne z obliczonymi względnymi energiami poszczególnych form tautomerycznych. Wyniki obliczeń i pomiarów temperaturowo zależnych wskazują, że energie dwóch najniżej energetycznych form tautomerycznych hemiporficenu - odpowiednio *trans1* i *trans2* - różnią

http://rcin.org.pl

się o około 1 kcal/mol. Wartość ta jest wystarczająco niska, aby obserwować obie formy tautomeryczne w równowadze w temperaturze pokojowej i efektywnie populować tautomer wyżej energetyczny *trans2* w temperaturach wyższych. Techniki NMR nie pozwoliły na obserwację tautomeru *trans2* ze względu na przesunięcie równowagi tautomerycznej w stronę *trans1* w temperaturze pomiaru i efektywną termiczną depopulację tautomeru *trans2* w temperaturach niższych.

Względne wartości energii poszczególnych form tautomerycznych sugerują, że tautomery *trans1* i *trans2* są jedynymi, współistniejącymi w temperaturze pokojowej. W przypadku oktaetylowej pochodnej hemiporficenu równowaga tautomeryczna przedstawia się podobnie.[70] Autorzy pracy poświęconej syntezie i właściwościom tej pochodnej hemiporficenu obserwowali w widmie ^{1}H NMR zestaw dwóch sygnałów w rejonie wysokiego pola δ (300 MHz, CD_2Cl_2, CF_2Br_2) = (-0,76) i (-2,35) ppm. Sygnał odpowiadający rezonansowi w niższym polu δ = (-0,76) ppm został przypisany jako sygnał pochodzący od rezonansu protonu H21 (1 wg oryginalnej numeracji). Przypisanie zostało dokonane na podstawie dedukcji zakładającej zależność przesunięcia chemicznego protonu NH od energii wiązania wodorowego. W myśl autorów publikacji, odległość między atomami azotu N22-N21 jest mniejsza niż odległość N23-N24, zatem wiązanie wodorowe N22-HN21 powinno mieć większą energię, a zaangażowany w nie proton powinien znajdować się w silniejszym polu niż w przypadku słabszego wiązania wodorowego N23-HN24 (Rysunek 19).

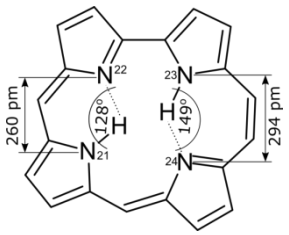


Rysunek 19 Przypisanie sygnałów ^{1}H NMR protonów NH a) hemiporficenu i b) jego oktaetylowej pochodnej oraz przypisanie relacji wartości energii wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.

Przeprowadzona przeze mnie synteza niepodstawionego hemiporficenu oraz badania wykonane przez współautorów publikacji[176] pozwoliły zrewidować sposób przypisania sygnałów NH w hemiporficenie. Podobnie jak w przypadku oktaetylohemiporficenu, widmo

http://rcin.org.pl

^{1}H NMR hemiporficenu ujawniło obecność dwóch sygnałów w rejonie wysokiego pola δ (d_8-THF, 500 MHz)= 1,14 i (-0,51) ppm. Dwuwymiarowe eksperymenty NMR COSY i NOESY pozwoliły na jednoznaczne przypisanie sygnału δ = 1,14 ppm jako pochodzącego od protonu zaangażowanego w wiązanie wodorowe N22-HN21. Sygnał przy δ = (-0,51) przypisany został jako pochodzący od protonu H23. Dokonane przypisanie, przy zaniedbaniu względnych różnic w przesunięciach chemicznych, jest zgodne z przypisaniem dokonanym przez Bröringa i in w 1997 roku. Charakterystyka oscylacyjna hemiporficenu, a w szczególności przypisanie położenia sygnałów drgań rozciągających NH w widmie IR, uwidoczniły, że dedukcja przeprowadzona przez autorów publikacji z 1997 roku, pomimo tego, że prowadzi do słusznych wniosków, to opiera się na mylnych założeniach. Obliczone częstości drgań NH tautomeru *trans1* hemiporficenu wynoszą 3312 cm^{-1} w przypadku drgania NH23 i 3366 cm^{-1} w przypadku drgania NH21. Oznacza to, że wiązania wodorowe występujące pomiędzy bliżej leżącymi atomami azotu N21 i N22 jest wiązaniem słabszym, co z stoi w sprzeczności z założeniami Bröringa i in. odnośnie natury wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych oktaetylohemiporficenu. Występowanie dwóch wiązań wodorowych, z których to o mniejszej odległości pomiędzy ciężkimi jądrami jest wiązaniem słabszym na pozór stoi w sprzeczności z intuicją i może być zracjonalizowane przy uwzględnieniu geometrii tych dwóch wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych (Rysunek 20). Otóż, w przypadku krótszego i słabszego wiązania, wyznaczona na podstawie obliczeń wartość kąta między atomami N-H···H wynosi 128^o, a odległość N22-N21 260 pm. W przypadku drugiego wiązania wodorowego, wartość kąta N-H···H wynosi 149^o, a odległość N23-N24 294 pm. Oznacza to, że w tym przypadku czynnikiem determinującym energię wiązania wodorowego jest także kąt wiązania. Wiązanie jest silniejsze w przypadku geometrii bardziej zbliżonej do optymalnej geometrii liniowej.



Rysunek 20 Wybrane parametry geometryczne wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych hemiporficenu.

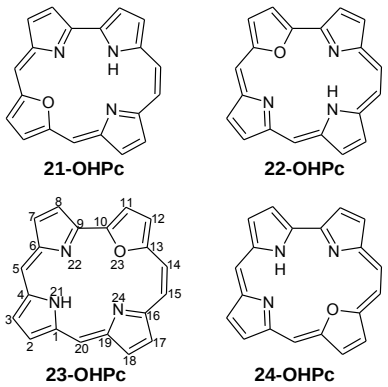
Kolejna rozbieżność w wynikach badań nad oktaetylową pochodną hemiporficenu i niepodstawionym hemiporficenem wynika z odpowiedzi temperaturowej widm ^{1}H NMR.

http://rcin.org.pl

W temperaturze pokojowej, w przypadku obu związków, obserwuje się zestaw dwóch poszerzonych sygnałów w rejonie wysokiego pola, odpowiadający sygnałom pochodzących od protonów NH. Obniżenie temperatury pomiaru ^{1}H NMR oktaetyloporficenu skutkuje rozszczepieniem dwóch singletów na zestaw dwóch par sygnałów o stosunku intensywności 1:7. Niestety, autorzy artykułu nie podają dokładnej temperatury pomiaru. W przypadku obniżenia temperatury pomiaru widma ^{1}H NMR hemiporficenu z 298 K do 165 K obserwowane było jedynie zwężenie szerokości sygnałów. Rozbieżność ta może być tłumaczona na kilka różnych sposobów: 1) znacząco niższą energią aktywacji procesu przeniesienia protonu w przypadku **HPc** niż jego oktaetylowej pochodnej **OEtHPc**. W przypadku niskiej energii aktywacji, i tym samym szybkiej kinetyki reakcji, układ mógłby nie osiągnąć temperatury koalescencji oraz, w wyniku dalszego obniżania temperatury, reżimu kinetyki, w którym proces zachodzi wolno w skali NMR. Wyższa energia aktywacji w przypadku tautomeryzacji **OEtHPc** mogłaby także tłumaczyć sytuację, w której układ, w wyniku szybkiego ochłodzenia, doprowadzany jest do stanu metastabilnego, nie będącego stanem równowagi termodynamicznej, a populacje cząsteczek w stanie *trans1* i *trans2* zostały zamrożone w stosunku odpowiadającym temperaturze wyższej; 2) mniejszą różnicą energii pomiędzy tautomerami *trans1-trans2* w przypadku **OEtHPc** niż w przypadku **HPc**. Wyżej energetyczny tautomer **HPc** mógłby być efektywnie depopulowany w wyniku obniżenia temperatury próbki i przed osiągnięciem przez nią temperatury koalescencji.

Hemiporficen jest jedynym znanym izomerem konstytucyjnym porfiryny posiadającym dwa rozróżnialne i współistniejące w temperaturze pokojowej tautomery. Jego niska symetria nie tylko znosi degenerację stanów tautomerycznych, ale także ma wpływ na właściwości wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Jedną z nich jest silna zależność energii wiązania od kąta tworzonego przez dwa atomy azotu i atom wodoru, czego manifestacją jest wyższa energia wiązania posiadającego większą odległość pomiędzy atomami azotu. Niesymetryczny motyw strukturalny hemiporficenu wydawał mi się ciekawym w kontekście badań nad właściwościami wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych i spowinowaconym z nimi procesem wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu. Postanowiłem wykorzystać ten motyw proponując serię czterech struktur makrocyklicznych opartych na szkielecie hemiporficenu i posiadających po jednym atomie tlenu w miejscu atomu azotu (Rysunek 21).

http://rcin.org.pl



Rysunek 21 Struktury czterech możliwych jednotlenowych analogów hemiporficenu i numeracja pozycji szkieletu. **OHPc**-oksahemiporficen.

Każda z czterech struktur przedstawionych na Rysunku 21 realizuje inną geometrię wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, co czyni tlenowe analogi hemiporficenu atrakcyjnymi modelami w badaniach nad energią wiązań wodorowych o zaburzonej i nieliniowej geometrii.

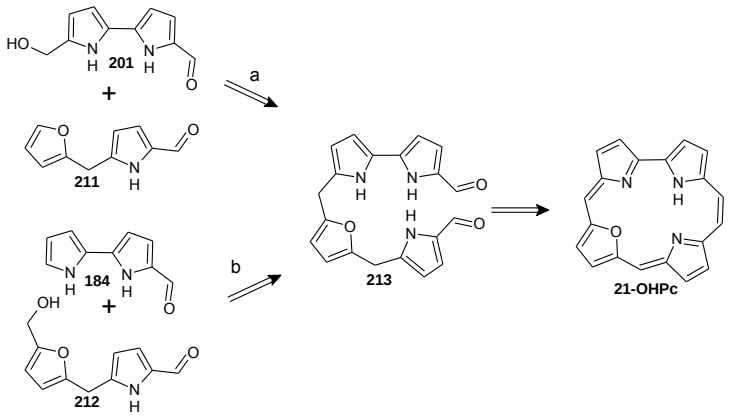
Struktury oksahemiporficenów, sposób ich syntezy i ich możliwe wykorzystania w badaniach nad wiązaniem wodorowym przedstawiłem w formie projektu naukowego, który uzyskał finansowanie w ramach grantu Preludium 9 z środków Narodowego Centrum Nauki. Umożliwiło mi to przeprowadzenie syntezy związków przedstawionych na Rysunku 21. W następnej części pracy przedstawię sposób opracowania i wykorzystanie metodologii syntetycznej.

4.2 Synteza 21-oksahemiporficenu.

Strategię otrzymywania hemiporficenu postanowiłem zaadoptować do syntezy jego tlenowych analogów. Pierwszym z serii czterech układów makrocyklicznych z wprowadzonym atomem tlenu w miejsce jednego z atomów azotu (pozycje 21, 22, 23 i 24), którego syntezę przeprowadziłem, był 21-oksahemiporficen **21-OHPc** (Schemat 74).

Plan retrosyntezy zakładał otrzymanie **21-OHPc** na drodze olefinacji dialdehydu posiadającego jedną podjednostkę furanową i trzy pirolowe. Podobnie jak w przypadku hemiporficenu, należało rozważyć dwie możliwe ścieżki syntezy dialdehydu (Schemat 74a i b).

http://rcin.org.pl

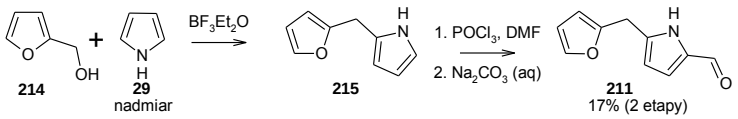


Schemat 74 Plan retrosyntetyczny. Możliwe sposoby syntezy **21-OHPc**.

Obie z nich opierały się na reakcji alkilowania. Pierwsza z nich, Schemat 74a, zakładała, że czynnikiem alkilującym będzie 5-formylo-5'-hydroksymetylo-2,2'-bipirol **201**, a rolę nukleofila pełnić będzie podjednostka furanowa 5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211**. Druga z możliwych ścieżek (Schemat 74b) zakładała ulokowanie centrum nukleofilowego na pierścieniu pirolowym 5-formylo-2,2'-bipirolu **184** i centrum elektrofilowego na 5-[(5-(hydroksymetylo)furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **212**. Taki dobór wyjściowych par reagentów nie eliminował ryzyka reakcji ubocznych, takich jak reakcje kondensacji grup formylowych i pierścieni pirolowych lub furanowych, a także reakcji alkilowania przebiegających w pozycjach 3 i 4 podjednostek aromatycznych. Planowałem zapewnić selektywność procesów wprowadzając elektronoakceptorowe grupy zabezpieczające na niektóre z podjednostek pirolowych, a także manipulując kwasowością środowiska reakcji alkilowania.

Syntezę **21-OHPc** rozpocząłem od otrzymania 5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211**, nie opisanego do tej pory w literaturze. Synteza tego bloku budulcowego polegała na otrzymaniu 5-[(furan-2-ylo)metylo]pirolu **215** na drodze reakcji alkilowania pirolu alkoholem furfurylowym **214** i reakcji formylowania pierścienia pirolowego w warunkach Vilsmeiera-Haacka (Schemat 75). W związku z mniejszą gęstością elektronową zlokalizowaną na podjednostce furanowej niż pirolowej 5-[(furan-2-ylo)metylo]pirolu **215**, a tym samym większą reaktywnością w reakcjach substytucji elektrofilowej podjednostki pirolowej, założyłem, że wprowadzenie grupy formylowej przebiegnie selektywnie tylko z udziałem pierścienia pirolowego.

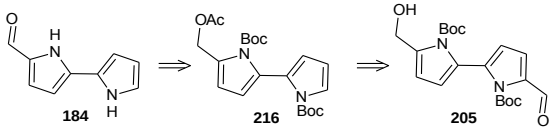
http://rcin.org.pl



Schemat 75 Otrzymywanie 5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211**.

Reakcję alkilowania pirolu alkoholem furfurylowym przeprowadziłem w standardowych warunkach stosując 30-krotny nadmiar molowy pirolu i $BF_3 \cdot Et_2O$ jako kwas. W wyniku standardowego przerobu mieszaniny poreakcyjnej otrzymałem gęsty olej. Analiza ^1H NMR tego materiału wykazała, że zawiera on ok. 70% molowych oczekiwanego produktu **215**, a także śladowe ilości produktów oligomerycznych. Wobec zadowalającej czystości surowego 5-[(furan-2-ylo)metylo]pirolu **215** przeprowadziłem reakcję formylowania na nieoczyszczonym materiale. Produkt tej reakcji po wstępnym przerobie mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałem na drodze krystalizacji z heksanu z całkowitą wydajnością 17% (2 etapy). Literaturowa wydajność otrzymywania 5-[(furan-2-ylo)metylo]pirolu **215** z pirolu z alkoholu furfurylowego wynosi 21%.[178]

Plan syntezy drugiego bloku budulcowego - 5-(hydroksymetylo)-5'-formylo-2,2'-bipirolu **205** - postanowiłem oprzeć o dość nietypową reakcję formylowania w warunkach reakcji Vilsmeiera-Haacka podjednostki pirolowej zabezpieczonej grupą *Boc* (Schemat 76). Odczynnik Vilsmeiera-Haacka jest słabym elektrofilem i stosuje się go do formylowania układów bogatych w elektrony. W toku prac nad niepodstawionym korficenem, pracujący w tym samym laboratorium, co ja, dr Arkadiusz Listkowski wykazał, że przy użyciu nadmiaru odczynnika formylującego wprowadzenie grupy formylowej do dezaktywowanego poprzez obecność grupy *Boc* pirolu jest także możliwe. W tym czasie ukazała się publikacja opisująca syntezę benzoporficenu, wykorzystująca formylowanie dezaktywowanych grupą *Boc* jednostek bipirolowych.[179]

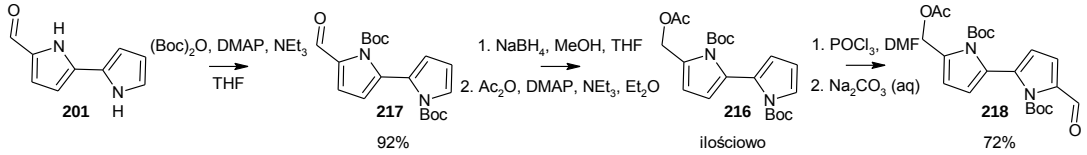


Schemat 76 Plan syntezy 5-(hydroksymetylo)-5'-formylo-2,2'-bipirolu **205** wykorzystujący reakcję formylowanie dezaktywowanego pierścienia pirolowego.

Wyjściowy związek - 5-formylo-2,2'-bipirol **184** - otrzymałem zgodnie z procedurą wcześniej stosowaną podczas syntezy hemiporficenu. Prace rozpocząłem od zabezpieczenia grup NH 5-formylo-2,2'-bipirol **184** grupami *Boc*. Miało to na celu stabilizację przejściowych

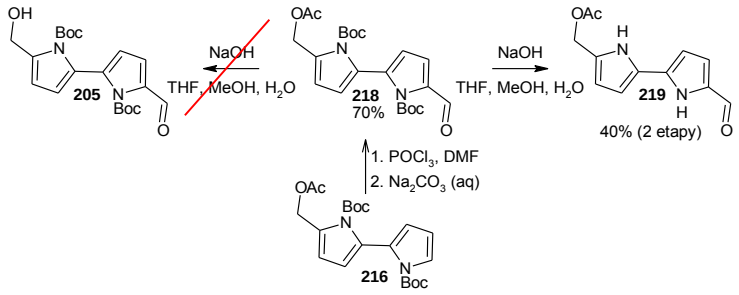
http://rcin.org.pl

pochodnych nieposiadających innych grup elektronoakceptorowych. W przeciwieństwie do wcześniejszych doświadczeń z zabezpieczaniem grupą *Boc* 5,5'-diformylo-2,2'-bipirolu **74**, etap ten przebiegł z ilościową wydajnością. Następnie przeprowadziłem redukcję grupy formylowej do hydroksymetylowej i jej acylowanie w celu zabezpieczenia przed etapem formylowania. Oba etapy przebiegły z wysokimi wydajnościami > 90% (Schemat 77). Etap formylowania zabezpieczonej jednostki bipirolowej prowadziłem w obecności nadmiaru odczynnika formylującego i w podwyższonej temperaturze przez ok. 4 h. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą TLC, obserwując konwersję substratu w produkt o większej polarności i częściową dekompozycję materiału. Reakcję Vilsmeiera-Haacka poddałem standardowemu przerobowi. Strukturę produktu N-zabezpieczonego **218** otrzymanego z wydajnością 72% (Schemat 77) potwierdziłem technikami analitycznymi.



Schemat 77 Synteza N,N'-di*Boc*-5-(hydroksymetylo)-5'-formylo-2,2'-bipirolu **218**.

Próbę hydrolizy grupy acetoksylowej przeprowadziłem w mieszaninie metanolu i THF, stosując NaOH jako zasadę. Reakcję monitorowałem za pomocą TLC. Po około 15 min stwierdziłem całkowitą konwersję substratu do produktu o wyższej polarności. Widmo ^{1}H NMR wykazało, że otrzymanym związkiem nie jest produkt hydrolizy grupy acetoksylowej **205**, a odbezpieczania grup *NBoc* **219** (Schemat 78).



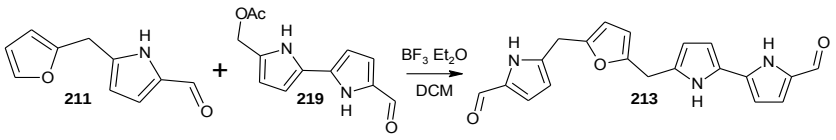
Schemat 78 Usuwanie grup *Boc* z jednostki bipirolowej w obecności grupy acetoksylowej.

Prowadząc inne przekształcenia na układach zawierających zabezpieczoną grupami *Boc* podjednostkę bipirolową, zauważyłem, że grupy te wykazują dużą labilność nawet w obecności katalitycznych ilości NaOH. Grupy *Boc* dołączone do podjednostki bipirolowej

http://rcin.org.pl

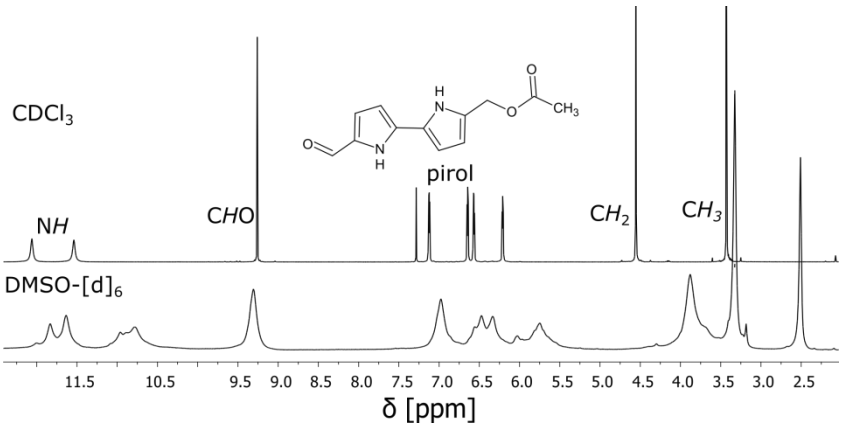
mogą być w ten sposób selektywnie odbezpieczone w obecności grup *Boc* dołączonych do pierścieni pirolowych połączonych mostkami metylenowymi.

Otrzymawszy parę reagentów do syntezy dialdehydu **213**, przeprowadziłem próbną reakcję alkilowania 5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211** 5-formylo-5'-(acetoksymetylo)2,2'-bipirolem **219** (Schemat 79).



Schemat 79 Próbna reakcja otrzymywania dialdehydu **213** z zastosowaniem niezabezpieczonych reagentów.

W związku z dobrą rozpuszczalnością obu substratów w chlorku metylenu reakcję prowadziłem bez dodatku THFu, w obecności stechiometrycznej ilości kwasu $BF_3 \cdot Et_2O$. W momencie rozpoczęcia wkraplania kwasu do roztworu obu bloków budulcowych obserwowałem natychmiastowe powstawanie jasnożółtego osadu. Analiza TLC mieszaniny reakcyjnej wykazała całkowitą konwersję 5-formylo-5'-(hydroksymetylo)-2,2'-bipirolu **219**, obecność nieprzereagowanego [(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211**, a także obecność polarnych produktów. Wytworzony podczas reakcji osad okazał się być materiałem nierozpuszczalnym w chloroformie, w związku z czym jego widmo ^{1}H NMR wykonałem w DMSO-[d]$_6$ (Rysunek 22).



Rysunek 22 Porównanie widm ^{1}H NMR 5-formylo-5'-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirolu **219** i trudno rozpuszczalnego produktu reakcji alkilowania (na dole).

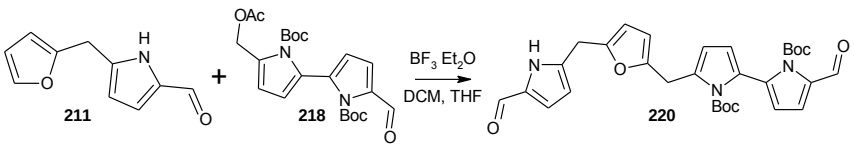
http://rcin.org.pl

Struktura widma odwzorowuje widmo ^{1}H NMR 5-formylo-5'-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirolu **219**, przy czym wszystkie sygnały są poszerzone, a także brak jest sygnału CH_3, który można by przypisać protonom CH_3 grupy acetoksylowej.

Na podstawie obserwacji poczynionych podczas syntezy jak i widma ^{1}H NMR założyłem, że otrzymany materiał to produkty oligomeryzacji 5-formylo-5'-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirolu **219**. W zastosowanych warunkach reakcji alkilowania i w przypadku braku zabezpieczających grup elektronoakceptorowych w pozycjach NH reakcje alkilowania z udziałem pozycji 3 i 4 pierścienia pirolowego są faworyzowane względem alkilowania furanu w niepodstawionej pozycji 2.

Próby optymalizacji warunków reakcji polegające na zastosowaniu mieszaniny rozpuszczalników DCM i THF, zamiany ilości i rodzaju katalizatora kwasowego jak i obniżeniu temperatury nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

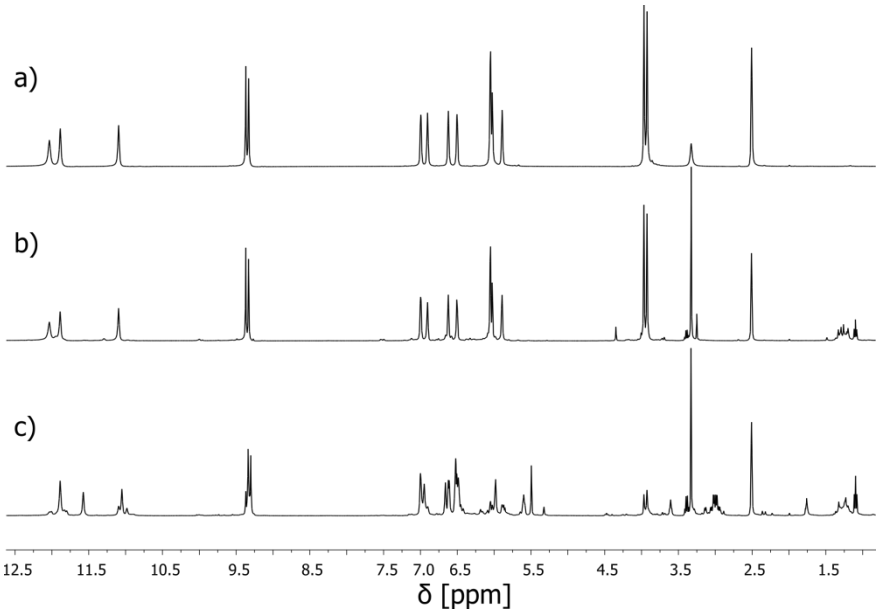
W celu ograniczenia reakcji ubocznych, takich jak alkilowanie 5-formylo-5'-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirolu **219** w pozycjach 3 i 4 jednostki pirolowej, postanowiłem zastosować w reakcji alkilowania substrat **219** w postaci *NBoc*-zabezpieczonej **218**. Próbną reakcję alkilowania [(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211** poprzednio uzyskanym N,N'-di*Boc*-5-formylo-5'-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirolem **218** przeprowadziłem w mieszaninie chlorku metylenu i tetrahydrofuranu (Schemat 80).



Schemat 80 Próbna reakcja otrzymywania dialdehydu **220** z zastosowaniem N-*Boc* zabezpieczonej jednostki bipirolowej **218**.

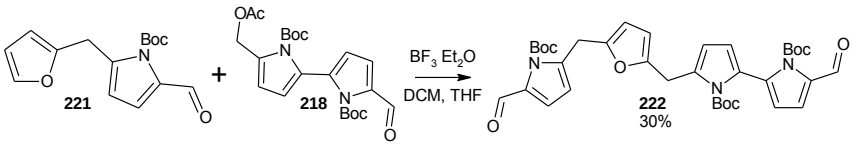
Po dodaniu stechiometrycznej ilości $BF_3 \cdot Et_2O$ po krótkim czasie analiza TLC wykazała całkowitą konwersję obu substratów i obecność kilku produktów. Składniki mieszaniny rozdzieliłem metodą chromatografii kolumnowej. Analiza materiału metodą ^{1}H NMR wykazała, że jednym z produktów, powstającym z niską wydajnością 13%, jest dialdehyd z odbezpieczonymi grupami NH **213** (Rysunek 23b). Kolejne, bardziej polarne frakcje materiału wyizolowanego chromatograficznie zawierały produkty o bardziej złożonej budowie, będące prawdopodobnie produktami następczych reakcji alkilowania i kondensacji grup formylowych (Rysunek 23c).

http://rcin.org.pl



Rysunek 23 Porównanie widm ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-[d]$_6$, 303 K) a) docelowego dialdehydu nieposiadającego grup *Boc* **213**; b) wyizolowanego produktu reakcji alkilowania; c) wyizolowanych produktów oligomerycznych.

Wydajność otrzymywania dialdehydu udało mi się zwiększyć wprowadzając grupę zabezpieczającą *Boc* w pozycję NH [(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirolu **211** i stosując tak otrzymany związek **221** w reakcji alkilowania (Schemat 81).



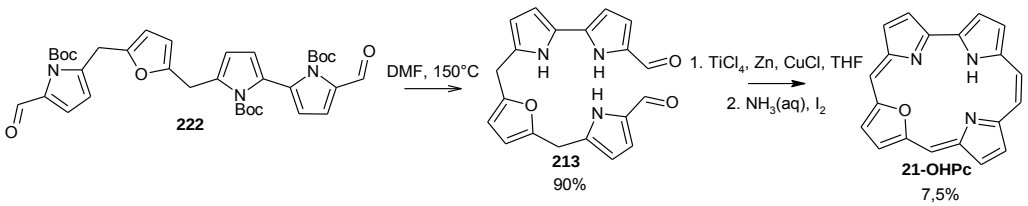
Schemat 81 Próbna reakcja otrzymywania dialdehydu **222** z zastosowaniem N-*Boc* zabezpieczonych substratów.

Przeprowadzenie reakcji alkilowania z udziałem reagentów posiadających zabezpieczone wszystkie grupy NH pozwoliło mi uzyskać docelowy *NBoc* zabezpieczony produkt **222** z wydajnością 30%. W przeciwieństwie do wcześniejszych prób, nie obserwowałem powstawania produktu z odbezpieczonymi grupami NH.

Usunięcia grup zabezpieczających dialdehyd, podobnie jak w przypadku hemiporficenu, dokonałem na drodze termolizy we wrzącym DMF. Produkt otrzymałem z dobrą wydajnością ok. 90% (Schemat 82).

http://rcin.org.pl

Otrzymany dialdehyd **213** poddałem reakcji olefinacji McMurry'ego według procedury zastosowanej do syntezy hemiporficenu (Schemat 82).



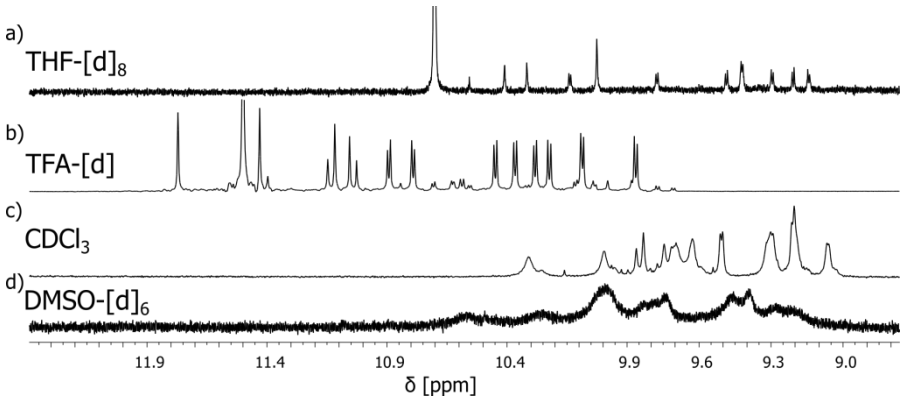
Schemat 82 Otrzymywanie **21-OHPc**. Usuwanie grup *Boc* dialdehydu, jego olefinacja w warunkach McMurry'ego i następcze utlenienie produktu olefinacji do formy aromatycznej **21-OHPc**.

Przed dodaniem utleniacza do produktów reakcji olefinacji McMurry'ego wykonałem analizę TLC mieszaniny. Wykazała ona obecność produktu, który po ogrzaniu płytki TLC gorącym powietrzem zaczynał wykazywać czerwoną fluorescencję w wyniku wzbudzenia promieniowaniem UV. Było to zgodne z oczekiwaniami. Bezpośrednim produktem reakcji McMurry'ego jest tetrahydrooksahemiporficen, który w wyniku ogrzania na płytce TLC utlenia się do formy aromatycznej **21-OHPc**. Po dodaniu utleniacza (jodu) do wstępnie oczyszczonej mieszaniny poreakcyjnej zawierającej nieutleniony produkt obserwowałem powstawanie nierozpuszczalnego w tetrahydrofuranie materiału. Materiał ten odsączyłem i ponownie wykonałem analizę TLC przesączu. Ilość materiału wykazującego czerwoną fluorescencję wydała mi się znacząco niższa niż oczekiwana na podstawie analizy TLC materiału przed dodaniem jodu. Na tej podstawie wysunąłem przypuszczenie, że **21-OHPc** jest związkiem na tyle słabo rozpuszczalnym w THF, że wytrąca się z roztworu. Przemywanie stałego materiału wyizolowanego po etapie utleniania i analiza TLC przesączy potwierdziły moje przypuszczenia. W materiale znajdowała się znaczna ilość surowego produktu. Wobec tego, że wymycie produktu ze stałego materiału za pomocą różnych rozpuszczalników było nieefektywne i w kolejnych porcjach przesączu cały czas obecny był produkt wykazujący czerwoną luminescencję, materiał umieściłem w aparacie Soxhleta stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę dichloroetanu ($T_{wrz} = 83,5^oC$) i kwasu trifluorooctowego ($T_{wrz} = 72,5^oC$). Zakwaszenie środowiska spowodowało protonowanie produktu i tym samym zwiększyło jego rozpuszczalność. Dzięki temu możliwe było efektywne wyizolowanie protonowanej formy produktu z mieszaniny zawierającej nierozpuszczalne zanieczyszczenia. Ostatecznie, produkt został oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej przez elucję jego protonowanej formy układem chlorek metylenu, 10% metanolu, zobojętnienie jego

http://rcin.org.pl

metanolowego roztworu przez dodanie roztworu wody amoniakalnej i odsączenie powstałego osadu. Struktura produktu otrzymanego z wydajnością 7,5% potwierdzona została na podstawie widm NMR i spektrometrii mas.

Syntezę **21-OHPc** powtarzałem kilkukrotnie, próbując dobrać dogodne i nie powodujące strat materiału metody przerobu. Jedną z istotnych obserwacji była degradacja materiału w kontakcie z roztworami zasadowymi. Częściową degradację produktu i tworzenie się innych, wykazujących czerwoną luminescencję produktów, obserwowałem w przypadku niewystarczającego odmycia wody amoniakalnej przed etapem utleniania, podczas prób neutralizacji jodu na drodze przemywania fazy organicznej roztworami siarczynu lub tiosiarczanu sodu i zastosowania dezaktywowanego poprzez dodatek trietyloaminy złoża do chromatografii kolumnowej. Wrażliwość tlenowych analogów porfiryny na środowisko zasadowe była już obserwowana wcześniej w przypadku dioksaporfiryny. Proponowany przez Pawlickiego i in. mechanizm degradacji opiera się na reakcji przegrupowania Achmatowicza prowadzącego do utworzenia układu makrocyklicznego z wbudowaną podjednostką 4-piranonową.[180] W przypadku **21-OHPc** nie obserwowałem jednak powstawania jednego, dominującego produktu w środowisku zasadowym. Ponadto, sygnały pochodzące od zanieczyszczeń występowały w tym samym rejonie widma, co sygnały od **21-OHPc** (Rysunek 24b). Wykluczało to możliwość tworzenia się niearomatycznych produktów, takich jak w przypadku przegrupowania dioksaporfiryny. Zaniechałem więc prób rozdziału składników mieszanin.



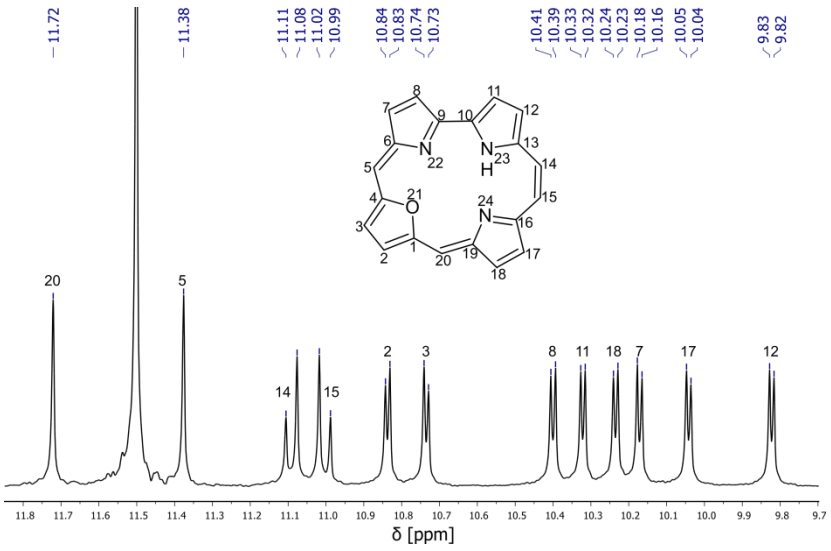
Rysunek 24 Widma ^{1}H NMR (400 MHz, 303 K) **21-OHPc**. W przypadku widma w TFA-[d] widoczne są sygnały pochodzące od obecnych w próbce zanieczyszczeń.

Niska rozpuszczalność **21-OHPc** uniemożliwiła wykonanie widm NMR formy „free-base" tego związku. Widma próbek w chloroformie i DMSO-[d]$_6$ (Rysunek 24c i d) uwidoczniły

http://rcin.org.pl

szereg poszerzonych sygnałów pochodzących prawdopodobnie od agregatów związku. Widmo ^{1}H NMR wykonane w THF-[d]$_8$ (Rysunek 24a) wykazało obecność sygnałów o małej szerokości połówkowej, jednak stężenie rozpuszczonego związku było niewystarczające do przeprowadzenia innych, bardziej czasochłonnych eksperymentów (widm ^{13}C NMR i widm korelacyjnych). Zamieszczone na Rysunku 24 widmo sporządzone w TFA-[d] (Rysunek 24b) wykazuje się dobrą separacją sygnałów jak i odpowiednio dużym stężeniem próbki, wynikającym z dobrej rozpuszczalności związku w tym rozpuszczalniku. Widoczne zanieczyszczenia obserwowane były w przypadku wcześniejszej ekspozycji materiału na środowisko zasadowe.

Sygnały pochodzące od grup NH nie były widoczne w żadnym z wymienionych wyżej przypadków. Ostatecznie zdecydowałem się wykonać widma NMR w deuterowanym kwasie trifluorooctowym, przeprowadzając tym samym **21-OHPc** w dobrze rozpuszczalną formę protonowaną. Zastosowanie tego rozpuszczalnika umożliwiło uzyskanie próbek o wystarczającym do dalszych eksperymentów stężeniu związku. Ponadto, sygnały widma ^{1}H NMR zarejestrowanego w TFA-[d] wykazują dobrą separację, co umożliwiło ich przypisanie do poszczególnych pozycji cząsteczki na podstawie eksperymentów dwuwymiarowych. Rozpuszczenie **21-OHPc** w deuterowanym kwasie trifluorooctowym skutkowało deuteracją wnęki **21-OHPc** i tym samym wymianą proton-deuter, wobec czego obserwacja sygnałów pochodzących od grupy NH była niemożliwa.



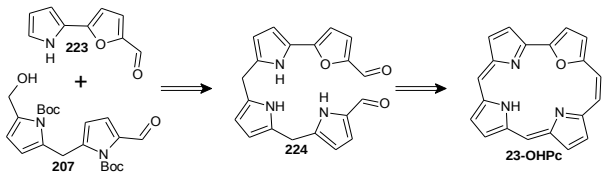
Rysunek 25 Widmo ^{1}H NMR 2**1-OHPc** w TFA-[d] (400 MHz, 303 K) z przypisaniem sygnałów odpowiednim protonom cząsteczki.

http://rcin.org.pl

Podobnie jak w przypadku hemiporficenu **HPc**, sygnały pochodzące od protonów **21-OHPc** występują w wąskim zakresie widma - ok. 2 ppm. Pomimo protonacji cząsteczki, która często prowadzi do odkształcenia od płaszczyzny struktury makrocyklicznej[118], układ wykazuje szereg dobrze rozseparowanych sygnałów w rejonie niskiego pola. Wskazuje to na zachowanie charakteru aromatycznego **21-OHPc** w formie protonowanej. Przypisania sygnałów widma ^{1}H NMR do odpowiednich pozycji cząsteczki **21-OHPc** dokonałem na podstawie widma H-H NOESY. Na widmie ^{1}H NMR występuje charakterystyczny zestaw sygnałów: dwóch singletów przypisanych jako pozycje *mezo* H20 i H5 przy odpowiednio 11,72 i 11,38 ppm oraz dwóch dobrze rozseparowanych dubletów (J = 11.75 Hz) przy δ = 11,09 i 11,00 ppm, przypisanych jako pozycje *mezo* H15 i H14. Pozostałe sygnały, pochodzące od protonów związanych z pozycjami *β*, występują jako dublety. Przypisanie tych sygnałów do odpowiednich pozycji przedstawia Rysunek 25.

4.3 Synteza 23-oksahemiporficenu.

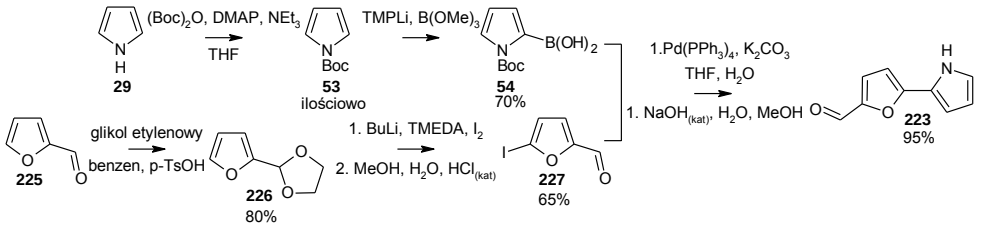
Ze względu na dostępność jednego z potencjalnych substratów, tj. związku **207**, otrzymanego podczas prac nad hemiporficenem i 21-oksahemiporficenem jak i stosunkowo prostą strukturę jego partnera w reakcji alkilowania - związku **223**, następnym izomerem oksahemiporficenu, którego syntezy się podjąłem był 23-oksahemiporficen **23-OHPc** (Schemat 83).



Schemat 83 Plan retrosyntezy 23-OHPc wykorzystujący wcześniej otrzymany blok budulcowy **207**.

Plan retrosyntetyczny opierał się na identycznych założeniach jak w przypadku **HPc** i **21-OHPc**, tj. syntezy układu makrocyklicznego **23-OHPc** na drodze reduktywnej olefinacji dialdehydu **224**. Zakładana ścieżka syntezy dialdehydu **224** opierała się na reakcji alkilowania 5-(piro-2-ylo)-2-formylofuranu **223** 5-formylo-5'-hydroksymetylo-2,2'-dipirometanem **207**. Mając na uwadze doświadczenia z poprzednich syntez postanowiłem wprowadzić grupy zabezpieczające we wszystkie pozycje NH pierścieni pirolowych, które nie powinny ulegać reakcji alkilowania. Posiadając zsyntezowany poprzednio związek **207**, prace rozpocząłem od syntezy 5-(piro-2-ylo)-2-formylofuranu **223**. Synteza **223** nie była opisana w literaturze.

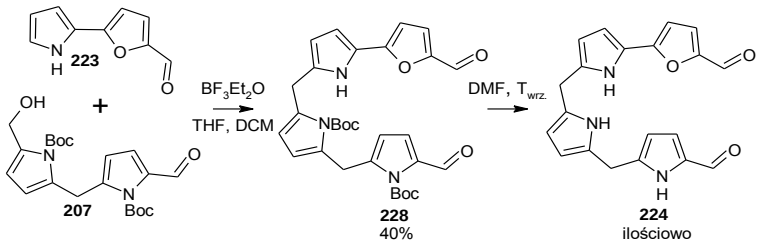
http://rcin.org.pl



Schemat 84 Synteza 5-(piro-2-ylo)-2-formylofuranu **223**.

Związek ten otrzymałem na drodze sprzęgania w reakcji Suzukiego kwasu boronowego N-zabezpieczonego pirolu **54** i 5-jodo-2-formylofuranu **227** według Schematu 84. Produkty surowej mieszaniny poreakcyjnej reakcji Suzukiego poddałem hydrolizie zasadowej w układzie MeOH, THF i H_2O stosując wodorotlenek sodu jako zasadę. Po odparowaniu rozpuszczalników organicznych i odsączeniu stałego materiału produkt **223** uzyskałem z wysoką wydajnością 95%.

Warunki reakcji otrzymywania N-zabezpieczonej postaci dialdehydu **224**, tj. związku **228** zaadoptowałem z syntezy prekursora **21-OHPc**. Produkt **228** na drodze reakcji alkilowania otrzymałem z wydajnością 40%, a następnie ilościowo przeprowadziłem w formę niezabezpieczoną **224**, usuwając grupy *Boc* na drodze termolizy (Schemat 85).

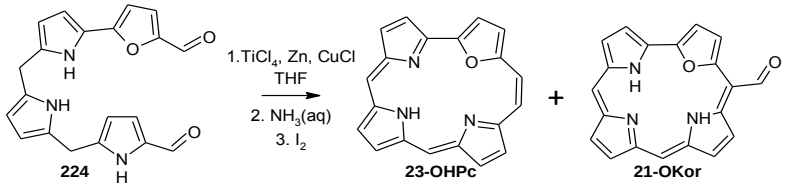


Schemat 85 Synteza dialdehydu **224** na drodze reakcji alkilowania i usunięcia grup zabezpieczających dialdehydu **228**.

Otrzymany dialdehyd **224** poddałem reakcji olefinacji McMurry'ego w standardowych warunkach (Schemat 86). Niespodziewanie, po etapie utleniania produktów olefinacji, analiza TLC mieszaniny wykazała obecność dwóch produktów wykazujących typową dla porfirynoidów czerwoną luminescencję w wyniku wzbudzenia promieniowaniem UV. Analogicznie jak w przypadku izolacji **21-OHPc**, wyizolowany surowy materiał zakwasiłem kwasem trifluorooctowym i zaabsorbowałem na żelu krzemionkowym. Produkt o mniejszej polarności izolowałem stosując jako eluent chlorek metylenu. Zebrawszy frakcje zawierające

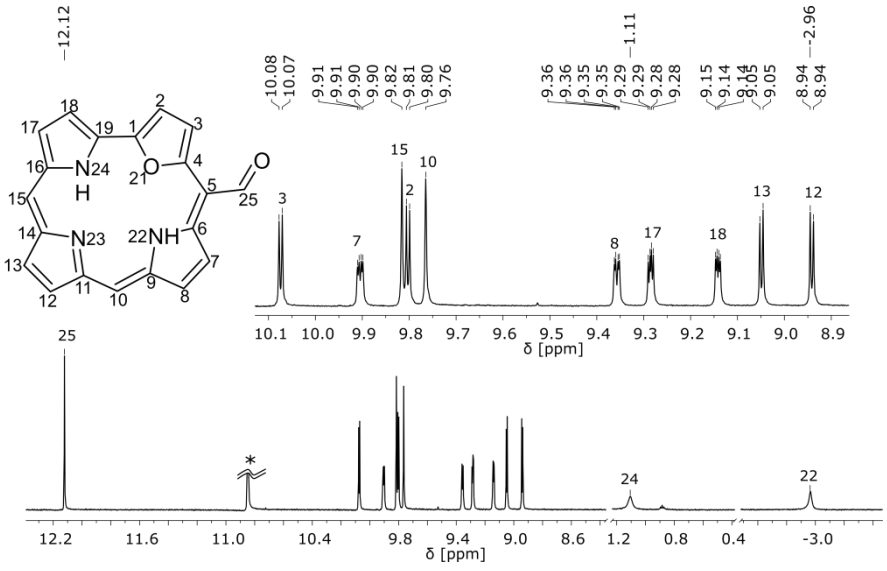
http://rcin.org.pl

pierwszy produkt, zmieniłem eluent na mieszaninę 5% MeOH w DCM i wyizolowałem bardziej polarny produkt.



Schemat 86 Produkty reakcji olefinacji i następczego utlenienia dialdehydu **224**: 23-oksahemiporficen **23-OHPc** i 5-formylo-21-oksakorol **21-OKor**.

Widmo ^{1}H NMR produktu mniej polarnego (Rysunek 26), wykonane w THF-[d_8] ze względu na stosunkowo dobrą separację sygnałów w tym rozpuszczalniku, wykazało obecność dwóch poszerzonych sygnałów w zakresie wysokiego pola δ = 1.11 i -2.96 ppm i jednego, ostrego sygnału w rejonie niskiego pola δ = 12.12 ppm. Sygnały w rejonie aromatycznym 8,9-10,1 ppm wskazywały na niską symetrię cząsteczki. W tym rejonie obserwowałem występowanie dwóch singletów, czterech dubletów dubletów i czterech dubletów o równych wartościach całek z pól powierzchni sygnałów.



Rysunek 26 Widmo ^{1}H NMR (THF-[d]$_8$, 600 MHz, 303 K) produktu reakcji McMurry'ego zidentyfikowanego jako pochodna 21-oksakorolu **21-OKor** i przypisanie sygnałów widma do odpowiednich protonów cząsteczki.

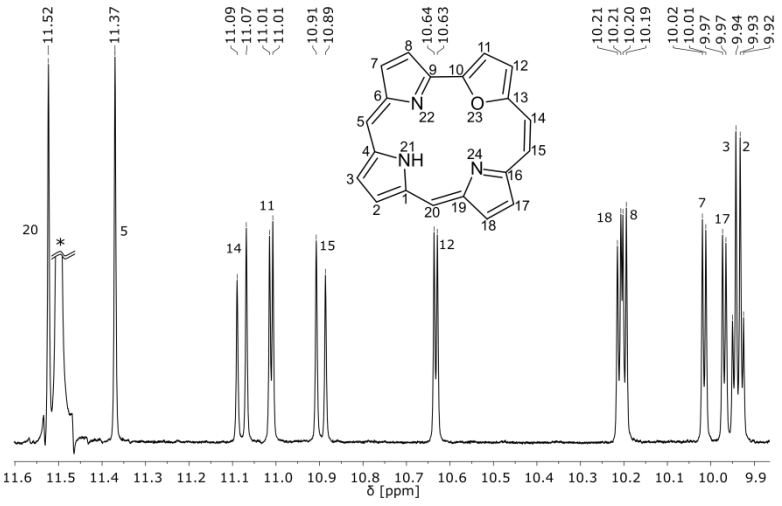
Pomiar masy cząsteczkowej metodą spektrometrii mas (EI+ HR) wykazał obecność sygnału 327.1007 m/z. Odpowiada on masie molekuły o wzorze sumarycznym $C_{20}H_{13}N_3O_2^{\cdot+}$.

http://rcin.org.pl

Zaproponowana na podstawie analiz ^{1}H NMR i MS struktura związku jest strukturą oksakorolu podstawionego w jednej z pozycji *mezo* grupą formylową.

Postulowaną strukturę związku potwierdziłem za pomocą widm korelacyjnych ^{1}H-^{1}H NMR COSY i NOESY. Eksperyment NOESY pozwolił na obserwację sprzężenia protonu grupy formylowej H25 z protonami podjednostki pirolowej H7 i furanowej H3. Obserwowałem także sprzężenia protonów *mezo* H10 i H15 z protonami jednostek pirolowych, odpowiednio H12, H8 i H13, H17. Zależności te pozwoliły na przypisanie sygnałów widma ^{1}H NMR zewnętrznym protonom cząsteczki. Obserwowane rozszczepienie sygnałów H7, H8, H17 i H18 na dublety dubletów i ich odpowiednie korelacje obserwowane w eksperymencie COSY pozwoliły na jednoznaczne przypisanie położenia protonów znajdujących się we wnęce cząsteczki w pozycjach 22 i 24.

Analizy NMR i MS produktu o wyższej polarności potwierdziły, że jest nim 23-oksahemiporficen **23-OHPc**. Podobnie jak w przypadku **21-OHPc**, **23-OHPc** jest związkiem bardzo słabo rozpuszczalnym, dlatego też w celach analitycznych konieczne było przeprowadzenie go w dobrze rozpuszczalną formę protonowaną. Widmo ^{1}H NMR, wykonane w deuterowanym kwasie trifluorooctowym, wykazało charakterystyczną dla hemiporficenowego szkieletu sekwencję sygnałów. Widma korelacyjne ^{1}H-^{1}H COSY i NOESY pozwoliły na jednoznaczne przypisanie sygnałów widma ^{1}H NMR odpowiednim protonom cząsteczki (Rysunek 27).



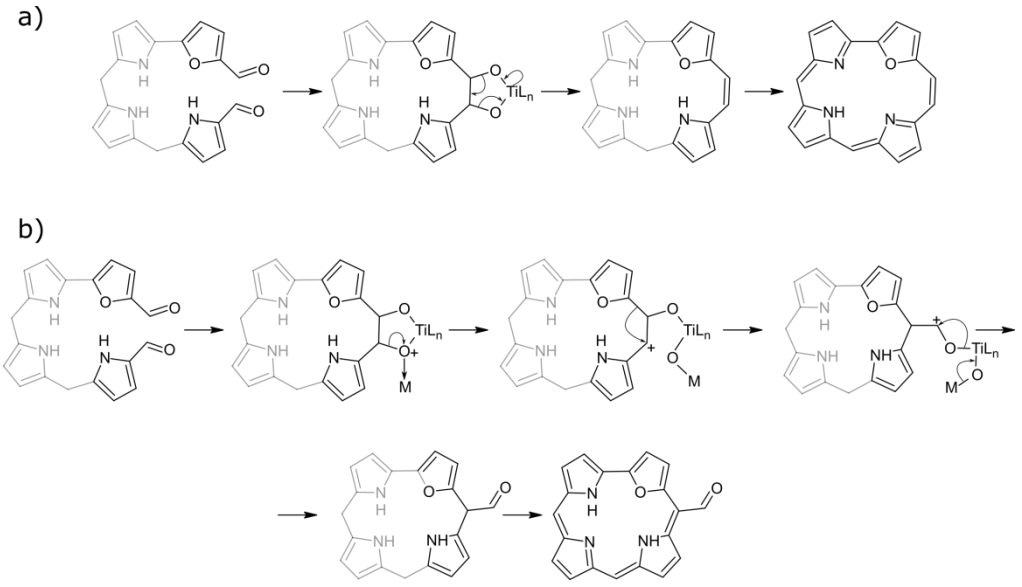
Rysunek 27 Widmo ^{1}H NMR **23-OHPc** w TFA-[d] (400 MHz, 303 K) z przypisaniem sygnałów odpowiednim protonom cząsteczki.

http://rcin.org.pl

Na widmie ^{1}H NMR obserwowałem obecność dwóch singletów przy δ = 11.37 i 11.52 ppm, odpowiadających protonom *mezo* H5 i H20. Pozostałe dwa sygnały pochodzące od protonów pozycji *mezo* mostka dwuwęglowego H15 i H14 zostały zidentyfikowane jako sygnały odpowiednio przy δ = 11.08 i 10.90 ppm.

Kontrakcja przejściowego produktu w reakcji McMurry'ego prowadząca do powstania 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** była dla mnie zaskoczeniem. Literaturowe przykłady otrzymania w warunkach reakcji McMurry'ego układów zawierających łącznikową grupę C(CHO) są precedensami i odnoszą się do tworzenia układów niecyklicznych.[181][182][183] Ponadto, nie obserwowałem powstawania analogicznych pochodnych korolu i oksakorolu podczas syntezy hemiporficenu **HPc** i 21-oksahemiporficenu **21-OHPc**.

Jeden z postulowanych mechanizmów reakcji McMurry'ego polega na sprzęganiu pinakolinowym grup karbonylowych z wytworzeniem przejściowego pinakolanu tytanu i następczej eliminacji TiO_2. Powstawanie formylooksakorolu w warunkach McMurry'ego można wyjaśnić przegrupowaniem pinakolinowym pinakolanu tytanu, będącego produktem przejściowym w reakcji McMurry'ego i jednocześnie prekursorem **23-OHPc**.



Schemat 87 a) Mechanizm reakcji McMurry'ego – sprzęganie pinakolinowe grup karbonylowych i reduktywna deoksygenacja z wytworzeniem olefiny, będącej bezpośrednim prekursorem **23-OHPc**. b) Mechanizm powstawania korolu – przegrupowanie pinakolinowe pinakolanu tytanu. M – kation cynku lub tytanu. L – ligand.

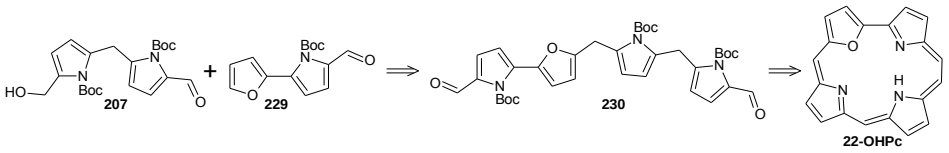
http://rcin.org.pl

Przegrupowanie jest konkurencyjnym procesem względem deoksygenacji, prowadzącej do klasycznego, nienasyconego produktu. Proponowane mechanizmy tworzenia się oczekiwanego produktu jak i produktu przegrupowania przedstawiłem na Schemacie 87.

Określenie położenia protonu we wnęce **23-OHPc** za pomocą technik NMR nie było możliwe ze względu na niską rozpuszczalność formy „free-base" i konieczność zastosowania protycznego rozpuszczalnika. Próby otrzymania kryształu **23-OHPc** i określenie położenia protonu NH metodami krystalograficznymi także zakończyły się niepowodzeniem ze względu na problemy z otrzymaniem związku w formie krystalicznej. Ostatecznie, przypisania położenia protonu NH dokonałem na podstawie obliczeń kwantowo mechanicznych (wykonanych przez Michała Kijaka, IChF PAN), porównując względne energie możliwych form tautomerycznych **23-OHPc**.

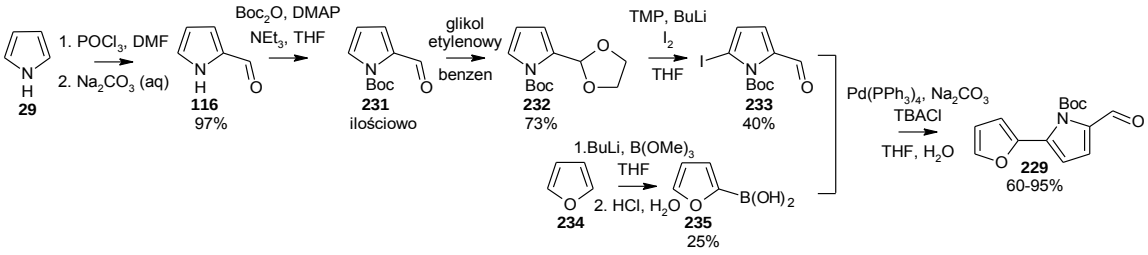
4.4 Synteza 22-oksahemiporficenu.

Kolejnym izomerem oksahemiporficenu, którego syntezę przeprowadziłem, był 22-oksahemiporficen **22-OHPc**. Postanowiłem wykorzystać wcześniej zsyntezowane bloki budulcowe i zastosować je do otrzymania odpowiedniego dialdehydu. Plan syntezy dialdehydu przedstawiłem na Schemacie 88.



Schemat 88 Plan retrosyntetyczny otrzymywania dialdehydu.

5-(furan-2-ylo)-2-formylo-N-*Boc*-pirol **229** postanowiłem otrzymać na drodze reakcji Suzukiego. W tym celu przeprowadziłem syntezę 5-jodo-2-formylo-N-*Boc*-pirolu **233** i kwasu furan-2-yloboronowego **235** według Schematu 89.

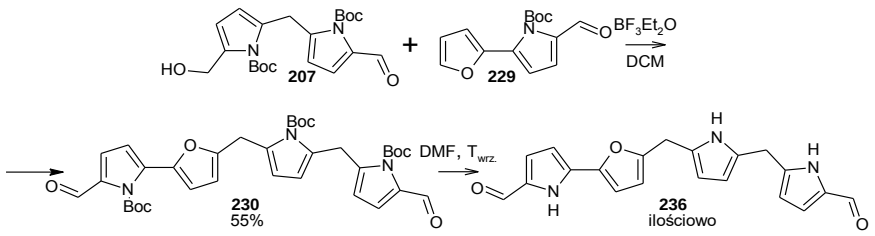


Schemat 89 Otrzymywanie 5-(furan-2-ylo)-2-formylo-N-*t*-butoksykarbonylopirolu **229**.

http://rcin.org.pl

Pierwsze próby syntezy **229** na drodze reakcji Suzukiego zakończyły się niepowodzeniem. Reakcję prowadziłem w warunkach stosowanych wcześniej, w syntezie związku **223**. W przypadku prowadzenia reakcji z **233** i **235**, na podstawie analizy TLC, stwierdziłem powstawanie niezabezpieczonego 5-jodo-2-formylopirolu, który nie ulegał konwersji do 5-(furan-2-ylo)-2-formylopirolu. W celu zmniejszenia szybkości zasadowej hydrolizy grupy *Boc* znacząco zmniejszyłem ilość wody w mieszaninie reakcyjnej (z 10% do 3%) jako zasadę zastosowałem węglan sodu zamiast węglanu potasu (ze względu na jego mniejszą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych) oraz dodałem do układu chlorek tetrabutyloamoniowy (TBACl). Miało to na celu zwiększenie powinowactwa formy anionowej kwasu boronowego do fazy organicznej.

Taki dobór warunków reakcji pozwolił mi otrzymać N-zabezpieczony produkt **229** z wydajnością 65%. Prowadząc reakcję Suzukiego z użyciem nadmiaru kwasu (furan-2-ylo)boronowego **235** udało mi się podnieść wydajność otrzymywania produktu do 95%. Otrzymany związek **229** poddałem reakcji alkilowania z **207** według Schematu 90. Reakcję alkilowania przeprowadziłem w warunkach wcześniej stosowanych w syntezie **21-OHPc**. Produkt wyizolowałem chromatograficznie, a następnie usunąłem grupy zabezpieczające na drodze termolizy.

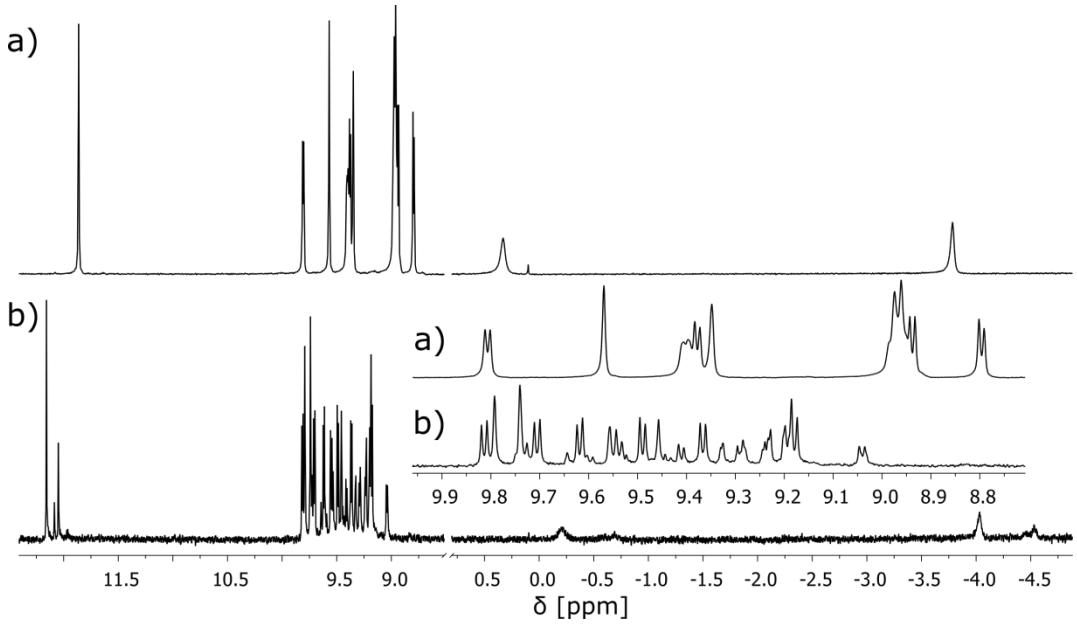


Schemat 90 Otrzymywanie dialdehydu **236** na drodze alkilowania i deprotekcja grup NH.

W celu syntezy **22-OHPc** otrzymany dialdehyd **236** poddałem reakcji McMurry'ego. Reakcję prowadziłem według wcześniej stosowanej procedury, wkraplając w temperaturze pokojowej roztwór dialdehydu w THF do wcześniej wygenerowanego niskowalencyjego tytanu. Po standardowym przerobie mieszaniny poreakcyjnej i utlenieniu produktów za pomocą jodu, obserwowałem za pomocą analizy TLC obecność co najmniej dwóch produktów. Duża różnica polarności między nimi sugerowała, że podobnie jak w przypadku syntezy **23-OHPc**, przejściowy pinakolan tytanu uległ reakcji przegrupowania z ostatecznym wytworzeniem pochodnej oksakorolu. Produkty reakcji rozdzieliłem chromatograficznie. Analiza ^{1}H NMR

http://rcin.org.pl

wyizolowanego materiału o mniejszej polarności wykazała, że jest to mieszanina kilku związków (Rysunek 28b).

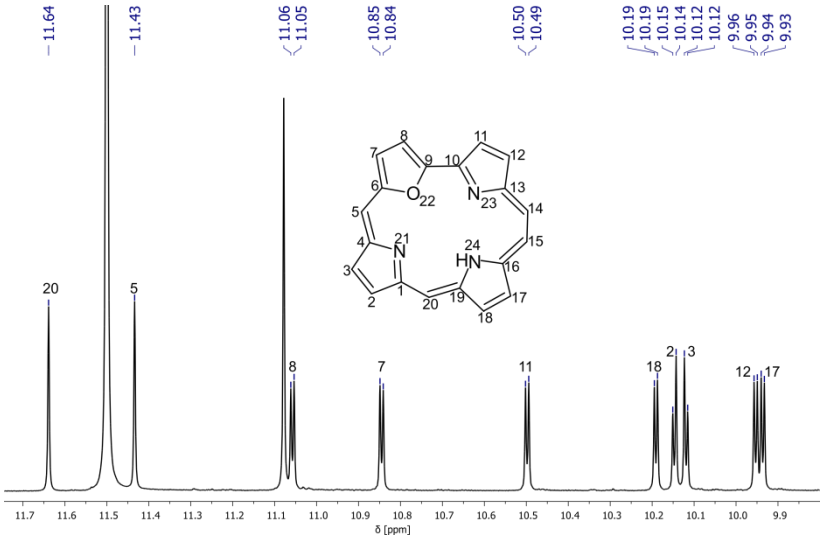


Rysunek 28 Porównanie widm ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 303 K) a) **21-OKor** i b) niepolarnego materiału wyizolowanego z reakcji McMurry'ego.

Porównanie widm ^{1}H NMR wyizolowanego materiału i 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** pozwala założyć, że podczas syntezy **22-OHPc** także zachodzi do kontrakcji przejściowego pinakolanu tytanu z wytworzeniem formylowych pochodnych korolu. Świadczy o tym występowanie szeregu sygnałów w rejonie niskiego pola, o przesunięciach chemicznych zbliżonych do przesunięcia chemicznego grupy formylowej **21-OKor**. Kolejnym argumentem przemawiającym za kontrakcją pierścienia jest szereg par poszerzonych sygnałów występujących w rejonie wysokiego pola, przypisywanych jako sygnał pochodzący od grup NH. Złożoność widma polegająca na dużej liczbie sygnałów o różnych intensywnościach i pochodzących od protonów o podobnym otoczeniu magnetycznym sugeruje, że w próbce znajduje się mieszanina kilku związków o bardzo podobnej strukturze. Próby rozdziału mieszaniny zakończyły się niepowodzeniem.

Produkt o wyższej polarności, 22-oksahemiporficen **22-OHPc**, wyizolowałem i oczyściłem według wcześniej stosowanych procedur. Jego strukturę potwierdziłem na podstawie widm NMR (Rysunek 29) i spektrometrii mas.

http://rcin.org.pl



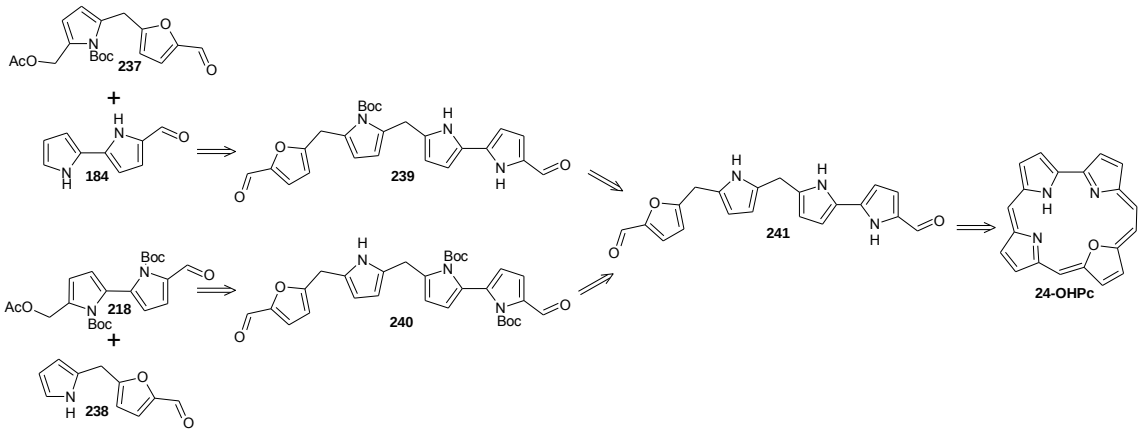
Rysunek 29 Widmo ^{1}H NMR (TFA-[d], 600 MHz, 298 K) 22-oksahemiporficenu **22-OHPc** oraz przypisanie sygnałów do odpowiednich pozycji cząsteczki.

Przypisania sygnałów widma ^{1}H NMR do odpowiednich pozycji cząsteczki **22-OHPc** dokonałem na podstawie widma korelacyjnego H-H NOESY. W przeciwieństwie do widm ^{1}H NMR hemiporficenu i pozostałych izomerów oksahemiporficenu, na widmie ^{1}H NMR **22-OHPc** sygnały pochodzące od protonów związanych z pozycjami *mezo* H14 i H15 występują jako singlet przy δ = 11,43 ppm. Sygnały przy δ = 11.64 i 11.43 ppm przypisane zostały do protonów pozycji *mezo* znajdujących się przy mostkach jednowęglowych; odpowiednio jako H20 i H5. Przypisanie pozostałych 8 sygnałów pozycji *β* przedstawione zostało na Rysunku 29.

4.5 Synteza 24-oksahemiporficenu.

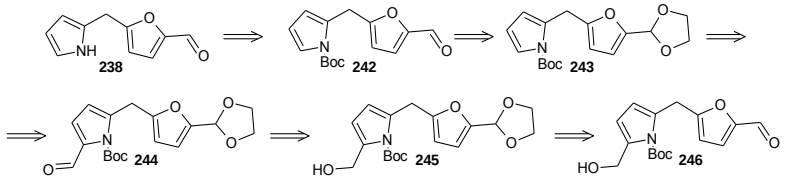
Ostatnim z serii czterech izomerów oksahemiporficenu którego syntezę przeprowadziłem był **24-oksahemiporficen 24-OHPc**. Według analizy retrosyntetycznej, analogicznie jak we wcześniejszych przypadkach, wyjściowymi substratami do syntezy **24-OHPc** są dwie pary związków: czynnik alkilujący i nukleofil. Jeden z bloków budulcowych z każdej pary został już wcześniej otrzymany podczas pracy nad pozostałymi oksahemiporficenami. Wobec tego wybór substancji wyjściowych sprowadzał się do rozważenia możliwości syntezy substratów: (5-(5'-(acetoksymetylo)-N-*t*-butoksykarbonylo-pirol-2-ylo)metylo)-2-formylofuranu **237** i (5-(pirol-2-ylo)metylo)-2-formylofuranu **238** (Schemat 91).

http://rcin.org.pl



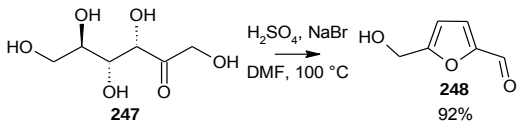
Schemat 91 Plan retrosyntezy 24-oksahemiporficenu **24-OHPc**.

Ze względu na możliwość konwersji **238** w **237**/**246** (Schemat 92) prace rozpocząłem od próby syntezy związku **238**.



Schemat 92 Plan syntezy związku **246** ze związku **238**.

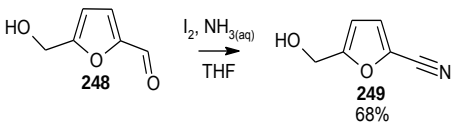
W reakcji substytucji elektrofilowej reaktywniejszy od pierścienia furanowego jest pierścień pirolowy, dlatego też bezpośrednia synteza **237**/**246** z 5-[(furan-2-ylo)metylo]pirolu **215** nie jest możliwa. Postanowiłem sprawdzić alternatywne i nie opierające się na reakcji formylowania ścieżki dojścia do układu **237**/**246**. W celu syntezy związku **238** podjąłem próby jego otrzymania na drodze alkilowania pirolu pochodnymi 2-hydroksymetylofuranu posiadającymi w pozycji 5 niereaktywny w warunkach kwaśnych prekursor grupy formylowej. Materiałem wyjściowym planowanych przekształceń był 5-(hydroksymetylo)-furfural **248**, który otrzymałem na drodze dehydratacji fruktozy w obecności kwasu siarkowego i NaBr z wysoką wydajnością 92% (Schemat 93).[184]



Schemat 93 Synteza 5-(hydroksymetylo)-furfuralu **248** z fruktozy.

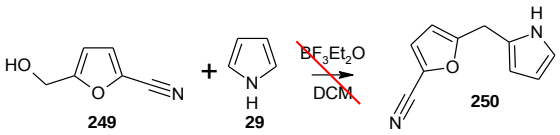
Następnie przekształciłem grupę formylową w grupę nitrylową wykorzystując procedurę opisaną w literaturze i otrzymując pochodną **249** (Schemat 94).[185]

http://rcin.org.pl



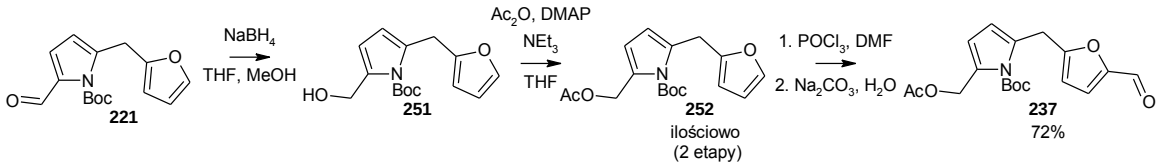
Schemat 94 Transformacja 5-(hydroksymetylo)-furfuralu **248** do 5-(hydroksymetylo)-2-cyjanofuranu **249**.

Tak otrzymany produkt zastosowałem w pilotażowej reakcji alkilowania pirolu (Schemat 95). Niestety, przeprowadziwszy analizę TLC mieszaniny reakcyjnej obserwowałem powstawanie wielu produktów z których żaden nie był dominujący. Szereg innych prób, w tym próby z zastosowaniem pochodnej 2-metylohydroksyfuranu posiadającej w pozycji 5 grupę dicyjanowinylową, nie pozwoliły na wydajne przeprowadzenie reakcji alkilowania pirolu, wobec czego zarzuciłem ścieżkę syntetyczną wykorzystującą pochodną 2-hydroksymetylofurfuralu.



Schemat 95 Nieudana próba przeprowadzenia reakcji alkilowania pirolu 5-(hydroksymetylo)-2-cyjanofuranem **249**.

Problemy z doborem odpowiedniej grupy zabezpieczającej skłoniły mnie do przeprowadzenia próby syntezy w oparciu o reakcję Vilsmeiera-Haacka (Schemat 96). W tym celu wykorzystałem wcześniej zsyntezowany blok budulcowy i analogicznie jak w przypadku syntezy związku **218**, przekształciłem grupę formylową znajdującą się w pozycji 2 pirolu w grupę acetoksymetylową. Następnie przeprowadziłem formylowanie Vilsmeiera-Haacka zgodnie ze Schematem 96.



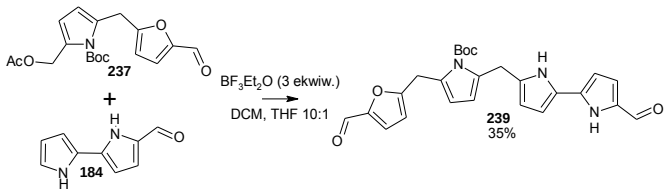
Schemat 96 Synteza **237** wykorzystująca formylowanie pierścienia furanowego.

Analiza TLC składu mieszaniny poreakcyjnej reakcji formylowania wykazała obecność jednego dominującego produktu. Po standardowym przerobie mieszaniny główny produkt wyizolowałem chromatograficznie. Na podstawie wykonanych analiz został

http://rcin.org.pl

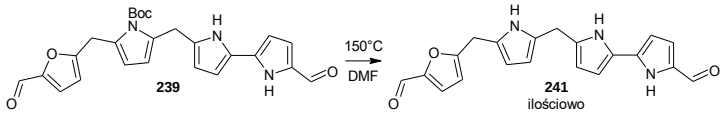
on zidentyfikowany jako oczekiwany produkt reakcji formylowania **237**. Produkt otrzymałem z wydajnością 72%.

Następnym etapem syntezy była reakcja alkilowania **184** związkiem **237** w celu otrzymania *Boc*-zabezpieczonej formy dialdehydu **239**. Prowadząc reakcje próbne w czystym chlorku metylenu obserwowałem powstawanie złożonej mieszaniny produktów. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu rzeczy mogły być reakcje autokondensacji i kondensacji następczych. Podobnie jak w przypadku syntezy innych dialdehydów, w celu zapewnienia selektywności reakcji, postanowiłem zastosować jako rozpuszczalnik mieszaninę chlorku metylenu i THF. Analiza TLC składu mieszaniny poreakcyjnej reakcji próbnej przeprowadzonej w mieszaninie rozpuszczalników THF/DCM sugerowała powstawanie jednego, głównego produktu. Mimo to, po godzinie prowadzenia reakcji, w mieszaninie nadal obecne były oba substraty. Zwiększenie stężenia kwasu do 3 ekwiwalentów pozwoliło uzyskać zadowalający stopień konwersji reagentów. Prowadząc reakcję alkilowania na większą skalę, w zoptymalizowanych warunkach, uzyskałem docelowy dialdehyd **239** z wydajnością 35% (Schemat 97).



Schemat 97 Otrzymywanie *Boc*-zabezpieczonej pochodnej dialdehydu **239**.

Postępując analogicznie jak w poprzednich przypadkach przeprowadziłem termolizę grupy zabezpieczającej uzyskując ilościowo odbezpieczony dialdehyd **241** (Schemat 98).

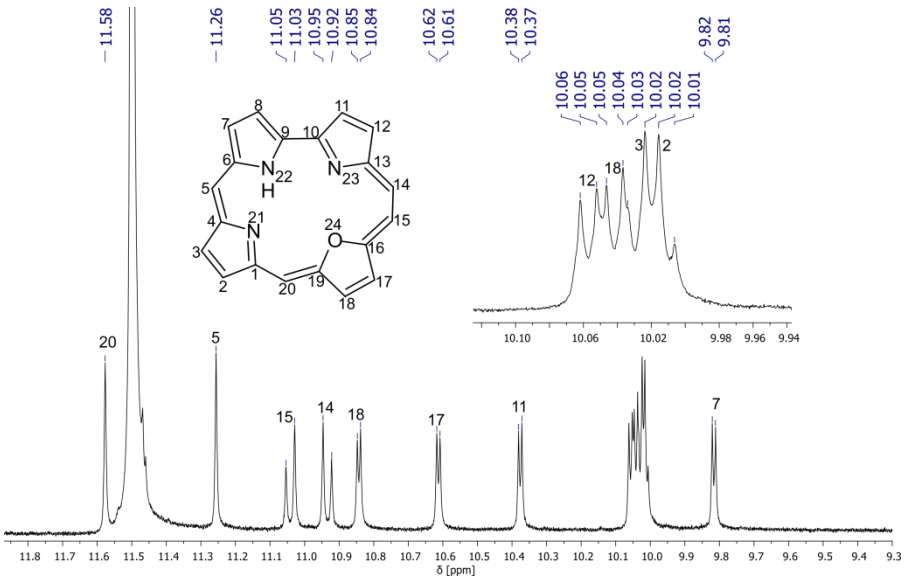


Schemat 98 Otrzymywanie dialdehydu **241** w formie niezabezpieczonej.

W celu otrzymania **24-OHPc** dialdehyd **241** poddałem reakcji olefinacji w warunkach McMurry'ego. Postępowałem według standardowej procedury, generując związki niskowalencyjnego tytanu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a następnie wkraplając zawiesinę dialdehydu do mieszaniny w temperaturze pokojowej. W wyniku standardowego przerobu mieszaniny poreakcyjnej i utlenienia produktów jodem obserwowałem za pomocą

http://rcin.org.pl

analizy TLC obecność w mieszaninie tylko jednego polarnego produktu wykazującego czerwoną luminescencję w wyniku wzbudzenia promieniowaniem UV. Produkt ten wyizolowałem i za pomocą analiz MS i NMR (Rysunek 30) zidentyfikowałem jako 24-oksahemiporficen **24-OHPc**. Produkt został otrzymany z niską wydajnością ok. 1%. Pomimo podobieństwa strukturalnego do **23-OHPc**, polegającego na obecności podjednostki furanowej w bezpośrednim sąsiedztwie mostka etinowego nie obserwowałem powstawania pochodnych korolu.



Rysunek 30 Widmo ^{1}H NMR (TFA-[d], 600 MHz, 298 K) 24-oksahemiporficenu **24-OHPc** oraz przypisanie sygnałów do odpowiednich pozycji cząsteczki.

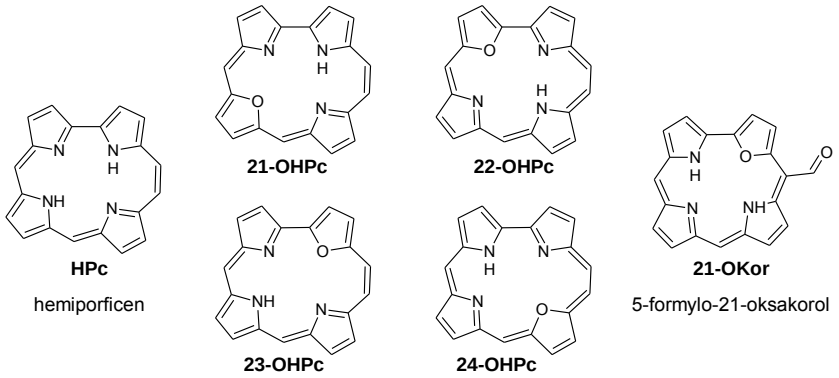
Przypisania sygnałów widma ^{1}H NMR **24-OHPc** do odpowiednich pozycji cząsteczki dokonałem na podstawie widma korelacyjnego H-H NOESY (Rysunek 30). Na widmie ^{1}H NMR występuje typowy zestaw sygnałów: dwóch singletów przy δ = 11,58 i 11,26 ppm, przypisanych jako sygnały pochodzące od protonów związanych z pozycjami *mezo* H20 i H5 oraz dwa dublety (J = 12.4 Hz) przy δ = 10,04 i 10,93 ppm zidentyfikowane jako sygnały pochodzące od protonów H15 i H14. Przypisanie sygnałów pozostałych protonów *β* zostało przedstawione na Rysunku 30.

5. Część spektroskopowa.

W wyniku przeprowadzonych prac syntetycznych otrzymałem serię nowych związków makrocyklicznych, składającą się z niepodstawionego hemiporficenu oraz jego czterech

http://rcin.org.pl

jednotlenowych analogów. Szóstym, otrzymanym niespodziewanie związkiem, jest formylowa pochodna 21-oksakorolu (Rysunek 31).



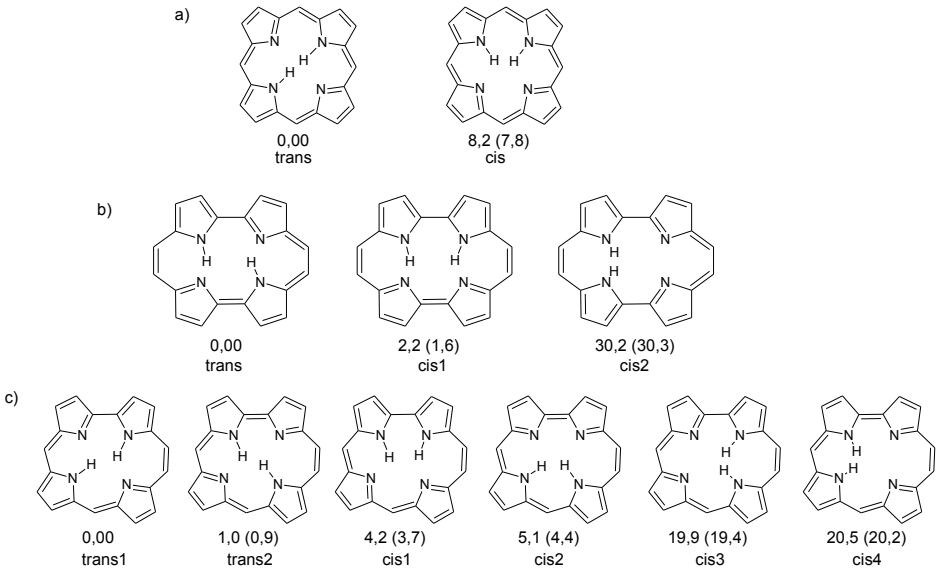
Rysunek 31 Struktury układów makrocyklicznych otrzymanych w wyniku przeprowadzonych prac syntetycznych.

Każdy z otrzymanych związków może zostać przedstawiony w postaci kilku tautomerów. Ich liczba w przypadku hemiporficenu wynosi 6, w przypadku każdego z tlenowych analogów hemiporficenu 3, i 3 w przypadku pochodnej oksakorolu. W tej części pracy przeprowadzę dyskusję nad trwałością poszczególnych form tautomerycznych starając się odpowiedzieć na pytania, czy i w którym z omawianych przypadków można spodziewać się procesu tautomeryzacji w temperaturze pokojowej. Charakterystyka spektroskopowa i fizykochemiczna form tautomerycznych hemiporficenu ukazała się w formie publikacji naukowej, której jestem współautorem.[186] W przypadku hemiporficenu przytoczę wyniki badań eksperymentalnych i teoretycznych zawartych w tej publikacji, natomiast w przypadku pozostałych związków posiłkować będę się jedynie danymi obliczeniowymi. Następnie, po zdefiniowaniu struktur tautomerycznych otrzymanych związków, dokonam porównania właściwości hemiporficenu i jego tlenowych analogów i przeprowadzę dyskusję nad wpływem zastąpienia atomu azotu atomem tlenu. Będę bazował przy tym na zebranych danych fizykochemicznych jak i danych opublikowanych w literaturze. Właściwości oksakorolu omówię osobno, porównując jego właściwości spektroskopowe z właściwościami innych pochodnych korolu i oksakoroli.

Dwie grupy NH, obecne w strukturze porfiryny i jej izomerów strukturalnych, mogą formalnie zostać zorientowane względem siebie na dwa różne sposoby. Każdy z nich odpowiada innej strukturze tautomerycznej. Jedna z przyjętych konwencji nazewnictwa tautomerów porfirynoidów określa tautomerem *trans* ułożenie atomów wodoru na

http://rcin.org.pl

niesąsiadujących atomach azotu. W przypadku umieszczenia dwóch atomów wodoru na sąsiadujących atomach azotu mówi się o tautomerze *cis*.



Rysunek 32 Struktura i względne energie form tautomerycznych (B3LYP/6-31G**): a) porfiryny; b) porficenu; c) hemiporficenu. W nawiasach wartości skorygowane o energię punktu zerowego.[97]

Na Rysunku 32 przedstawiłem możliwe formy tautomeryczne trzech wybranych układów makrocyklicznych: porfiryny, porficenu i hemiporficenu. Liczba możliwych różnocennych konfiguracji wewnętrznych atomów wodoru zależy od symetrii szkieletu węglowego związku i rośnie wraz z jej spadkiem. W przypadku układów o wysokich symetriach (porfiryna, porficen, korficen i izoporficen) występują pary energetycznie zdegenerowanych tautomerów. Wliczając pary zdegenerowanych form tautomerycznych, każdy z tetrapirolowych porfirynoidów może być przedstawiony za pomocą sześciu struktur, o odmiennej konstytucji grup NH.

Proces tautomeryzacji układu o wysokiej symetrii, prowadzący do tożsamościowo identycznego produktu, może być obserwowany w anizotropowym środowisku, np. w przypadku orientacji cząsteczek w matrycy polimerowej[143], czy na poziomie pojedynczej cząsteczki.[148] Spośród wszystkich możliwych izomerów porfiryny jak i w przypadku samej porfiryny, najniżej energetycznymi tautomeriami są tautomery *trans*. W przypadku układów o niskiej symetrii, takich jak hemiporficen, [3,1,0,0]porfiryna, [4,0,0,0]porfiryna i [2,2,0,0]porfiryna różnice energii pomiędzy dwoma najniżej energetycznymi tautomerami *trans* są małe i wynoszą, odpowiednio, 0,7 kcal/mol,

http://rcin.org.pl

0,9 kcal/mol, 0,7 kcal/mol i 1,7 kcal/mol.[187] Wartości różnicy energii w przytoczonych granicach, tj. 0,7-1,7 kcal/mol, odpowiadają stosunkowi obsadzeń w temperaturze pokojowej form niżej energetycznie n_i do formy wyżej energetycznie n_j w zakresie n_i/n_j = 3-18. Taki stosunek obsadzeń pozwala zakładać możliwość obserwacji dwóch form tautomerycznych w temperaturze pokojowej. Niestety, dane eksperymentalne dostępne literaturowo odnoszą się jedynie do hemiporficenu. Pozostałe wymienione izomery porfiryny nie zostały jak dotąd zsyntezowane.

Tautomery *cis* porfirynoidów posiadają wyższe energie niż tautomery *trans*. W przypadku porfiryny można wyróżnić jedną strukturę tautomeryczną *cis*, a w przypadku porficenu - dwie. Układy o niższej symetrii szkieletu posiadają zestaw czterech nierównocennych tautomerów *cis*. Względne energie najniżej energetycznych tautomerów *cis* są wyższe o 2-8 kcal/mol od najstabilniejszego tautomeru *trans*.[81] Jest to powodowane szeregiem czynników. Do najważniejszych z nich należy zaliczyć elektrostatyczne odpychanie pomiędzy protonami grup NH i podwyższenie energii układu spowodowane osłabieniem wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Bezpośrednie obserwacje tautomerów *cis* należą do rzadkości i przeprowadzone zostały w specyficznych środowiskach. Tautomery *cis* porficenu obserwowane były w wyniku osadzenia cząsteczki niepodstawionego porficenu na podłożu Cu(110).[188] W tym przypadku możliwa była kontrola reakcji *cis1-cis1* poprzez obecność defektów powierzchni w postaci pojedynczych atomów miedzi lub poprzez zbliżenie ostrza STM. Kolejnym egzotycznym przykładem układu o trwałej formie tautomerycznej *cis* jest *mezo*-dibenzoporficen.[179] W tym przypadku za stabilność form *cis* odpowiadają podjednostki benzenowe. Przyjęcie przez układ ułożenia wewnętrznych atomów w relacji *trans* powodowałoby zaburzenie lokalnej aromatyczności pierścieni benzenowych. Egzotyczny tautomer *cis* obserwowany został także w przypadku pochodnej heptakistrifluorometyloporfiryny i jej kompleksu z dwiema cząsteczkami wody.[189] Analiza krystalograficzna pojedynczego kryształu wykazała, że kompleks formy *cis* porfiryny z wodą stabilizowany jest przez wytworzenie dwóch układów wiązań wodorowych NH···OH_2···N. Część porfirynowa kompleksu wykazuje znaczne odchylenie od płaszczyzny.

Ponadto, tautomery *cis* porfiryny i, w niektórych przypadkach, porficenu[103] postulowane są jako formy przejściowe w reakcji wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu. Według tych założeń transformacja *trans-trans* przebiega dwustopniowo, poprzez – w pierwszym etapie - termiczne wzbudzenie oscylacji promującej transfer jednego atomu wodoru na sąsiedni atom azotu i przeniesienie tego protonu na drodze tunelowania przez barierę

http://rcin.org.pl

potencjału z wytworzeniem wysokoenergetycznego tautomeru *cis* i – w drugim etapie – transfer na drodze tunelowania protonu na sąsiedni atom azotu.[139]

5.1 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia hemiporficenu.

Hemiporficen jest jedynym z syntezowanych izomerów konstytucyjnych porfiryny posiadającym dwa rozróżnialne tautomery *trans* i cztery tautomery *cis*. Obliczone metodami kwantowo-mechanicznymi względne energie poszczególnych form tautomerycznych zestawiłem w Tabeli 11.[176]

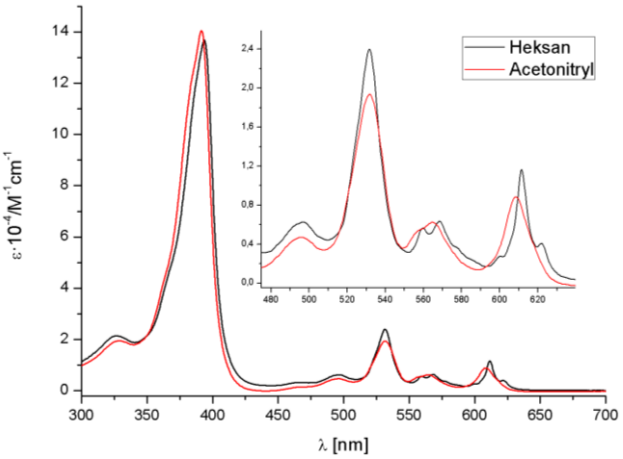
Tabela 11 Względne energie i momenty dipolowe poszczególnych form tautomerycznych hemiporficenu (B3LYP/6-311++G(d,p); wartości w nawiasach są skorygowane o energię punktu zerowego).

tautomer		Energia [kcal/mol]	Moment dipolowy [D]
21,23-*H,H*	*trans1*	0,0 (0,0)	0,57
22,24-*H,H*	*trans2*	1,00 (0,88)	0,47
22,23-*H,H*	*cis1*	4,50 (4,04)	1,73
21,24-*H,H*	*cis2*	5,14 (4,49)	2,12
23,24-*H,H*	*cis3*	19,39 (18,90)	1,94
21,22-*H,H*	*cis4*	20,09 (19,57)	2,75

Przedstawione dane obliczeniowe pozwalają przypuszczać, że formy hemiporficenu *trans1* i *trans2* mogą znajdować się w równowadze termodynamicznej w temperaturze pokojowej. Wyznaczona na podstawie rozkładu Boltzmanna stała równowagi w temperaturze pokojowej wynosi K = [*trans1*]/[*trans2*] = 5,4.

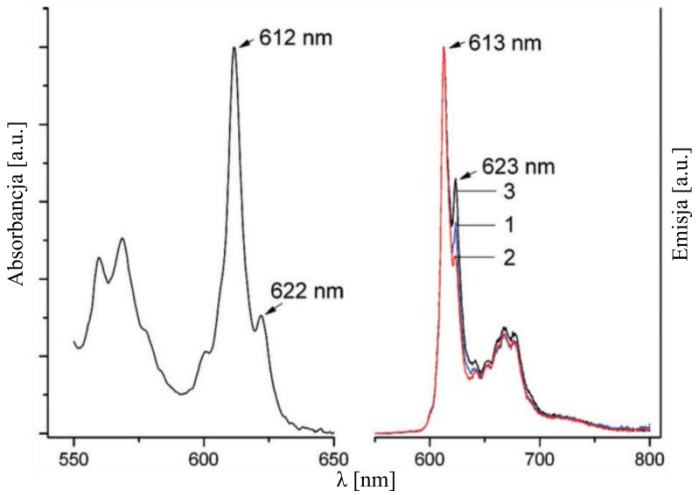
Widma UV-Vis hemiporficenu (Rysunek 33) potwierdzają współistnienie dwóch form tautomerycznych tego związku w roztworach. Hemiporficen posiada typowe porfirynowe widmo absorpcji z intensywnym pasmem Soreta przy 390 nm odpowiadającym przejściom elektronowym do stanów S_3 i wyższych. W niżej energetycznym, widzialnym zakresie widma, występuje szereg pasm o niższej niż pasmo Soreta intensywności. Pasma te, nazywane pasmami Q, odpowiadają przejściom elektronowym do stanów S_1 i S_2.

http://rcin.org.pl



Rysunek 33 Widma absorpcji hemiporficenu w polarnym (acetonitryl) i niepolarnym (heksan) rozpuszczalniku.

Widma absorpcji oraz emisji niepodstawionego hemiporficenu, podobnie jak jego oktaetylowej pochodnej, ujawniają zestaw sygnałów pochodzących od dwóch indywiduów chemicznych. W niepolarnych rozpuszczalnikach obserwuje się odpowiedź temperaturową niskoenergetycznych pasm posiadających maksima przy 612 i 622 nm, polegającą na zmianie stosunku intensywności. Pasma te zostały przypisane jako pasma odpowiadające przejściom do stanów S_1(0-0) tautomeru *trans1* i *trans2* hemiporficenu.[176] Analogicznie, dwa maksima występują także w widmie emisji hemiporficenu przy 613 i 623 nm. Także w tym przypadku obserwowana jest zależność intensywności poszczególnych pasm od temperatury i od długości fali wzbudzającej (Rysunek 34).

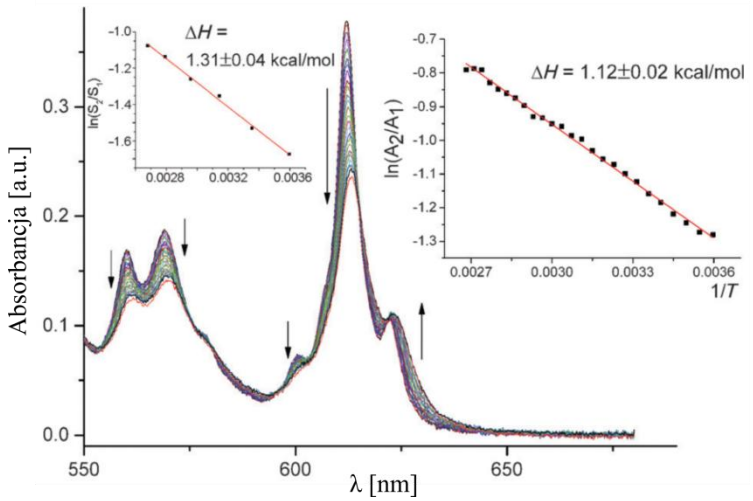


Rysunek 34 Widmo absorpcji i emisji hemiporficenu **HPc** w heksanie w T = 293 K. Widma emisji rejestrowane były przy różnych długościach fali wzbudzenia: 1) 568 nm, 2) 532 nm i 3) 394 nm.

http://rcin.org.pl

Rejestrując zależności temperaturowe widm wyznaczono wartość entalpii reakcji tautomeryzacji. Odpowiednie wykresy van't Hoffa sporządzone zostały dla pomiarów przeprowadzonych w różnych rozpuszczalnikach i w różnych reżimach temperaturowych, rejestrując zarówno odpowiedź temperaturową widm absorpcji jak i emisji (Rysunek 35).

Wyznaczone wartości entalpii reakcji tautomeryzacji wynoszą 1,12-1,31 kcal/mol. Są one zbliżone do wartości obliczonych metodami DFT (1,00 kcal/mol). Wyznaczony na tej podstawie stosunek obsadzeń stanów tautomerycznych w temperaturze pokojowej wynosi K = [*trans1*]/[*trans2*] = 6,7.



Rysunek 35 Widma absorpcji hemiporficenu w dodekanie zarejestrowane w funkcji temperatury 278-373 K. Strzałkami oznaczono zmiany w przebiegu widma podczas ogrzewania roztworu. Wykresy van't Hoffa sporządzone zostały na podstawie stosunku intensywności A_1/A_2 i pól powierzchni S_1/S_2 pasm absorpcji posiadających maksima przy 622 i 612 nm.

Stosunek intensywności maksimów widma emisji zależy także od długości fali wzbudzającej. Oznacza to, że w stanie wzbudzonym hemiporficenu S_1 proces tautomeryzacji jest znacznie wolniejszy niż kinetyka relaksacji stanu wzbudzonego i układ nie osiąga stanu równowagi.

Teoretyczne rozważania nad fizykochemią porfirynoidów pozwalają oszacować relacje wartości wydajności kwantowych porfiryny, porficenu i hemiporficenu na podstawie wartości $|\Delta LUMO^2-\Delta HOMO^2|$, która zmienia się w podobny sposób jak stosunek intensywności pasm absorpcji Q i Soreta. Ze względu na zbliżone wartości czasów zaniku **Pr**, **Pc** i **HPc**, przyczyny różnicy w wydajnościach kwantowych tych makrocykli, podobnie jak w przypadku intensywności odpowiednich pasm widm absorpcji, można upatrywać w

http://rcin.org.pl

wartościach stałych promienistych, bezpośrednio zależnych od różnicy energii rozszczepień orbitali HOMO i LUMO. Porównanie wydajności kwantowych, czasów życia fluorescencji i obliczonych na ich podstawie kinetyk dezaktywacji stanu wzbudzonego porfiryny, porficenu i hemiporficenu przedstawiłem w Tabeli 12.

Tabela 12 Wydajności kwantowe fluorescencji Φ, czasy życia fluorescencji τ, stała promienista k_{rad} i suma stałych bezpromienistych k_{nr} porfiryny **Pr**, tautomerów *trans1* i *trans2* hemiporficenu **HPc** i porficenu **Pc**.

związek	Φ	τ [ns]	$k_{rad}[10^7 s^{-1}]$	$k_{nr}[10^7 s^{-1}]$
Pr	0,043[176]	9,6	0,45	9,97
	0,054[190]	15,3	0,35	6,25
HPc *trans1*	0,12	7,7	1,6	11,4
HPc *trans2*	0,18	8,9	2	9,2
Pc	0,36[104]	10,2	3,5	6,3

Charakterystyka spektroskopowa hemiporficenu przeprowadzona została w szeregu różnych rozpuszczalników. W przypadku rozpuszczalników o dużej lepkości, takich jak dodekan i tetradekan, obserwowano wydłużenie czasów życia fluorescencji (9-12 ns) i zwiększenie wydajności kwantowych emisji w stosunku do wartości uzyskanych w heksanie. Taka zależność fizykochemii hemiporficenu od lepkości środowiska sugeruje, że jeden z kanałów odpowiedzialnych za dezaktywację stanu S_1 prowadzi przez stan przejściowy, w którym cząsteczka znajduje się w formie tautomerycznej *cis*. W przypadku populowania formy *cis* bliskość dwóch wewnętrznych protonów wymusza odkształcenie szkieletu od płaszczyzny i pozwala na szybką relaksację oscylacyjną. Duża lepkość środowiska wpływa na podniesienie energii aktywacji reakcji tautomeryzacji *trans-cis*, a także destabilizuje stan *cis*, w związku z czym kanał relaksacji bezpromienistej biegnący przez przejściową formę *cis* posiada w lepkim środowisku mniejszy udział w procesach dezaktywacji stanu wzbudzonego.

Hemiporficen występuje w temperaturze pokojowej w postaci dwóch tautomerów, stosunkowo łatwo rozróżnialnych z zastosowaniem technik spektroskopii stacjonarnej. Podobnej odpowiedzi, składającej się z dwóch komponentów pochodzących od poszczególnych tautomerów, należało się także spodziewać w przypadku pomiarów czasów zaników emisji. Bezpośredni pomiar czasów życia, przy wzbudzeniu długością fali absorbowaną przez oba tautomery, nie pozwala na rozróżnienie tych dwóch indywiduów,

http://rcin.org.pl

a otrzymany wynik z dobrym przybliżeniem można opisać równaniem monoeksponencjalnym. Selektywne wzbudzenie formy *trans2* w heksanie (293 K) pozwoliło wyznaczyć czas życia emisji tego tautomeru t = 8,9+/-0,2 ns. W wyniku wzbudzenia hemiporficenu promieniowaniem absorbowanym przez obie formy, *trans1* i *trans2*, obserwowano monoeksponencjalny, ale krótszy czas zaniku fluorescencji t = 7.7-8 ns. Różnica w czasach życia tautomerów *trans1* i *trans2* tłumaczona jest względami geometrycznymi: większym podobieństwem tautomeru *trans1* do wysokoenergetycznego tautomeru *cis4*. W przypadku przekształcenia *trans1→cis4* odległość, którą powinien pokonać proton wynosi 251 pm, natomiast w przypadku tautomeru *trans2* i przekształcenia *trans2→cis4* odległość ta wynosi 275 pm.

Przypisanie dłuższego czasu życia i mniejszej stałej bezpromienistej tautomerowi *trans2* oznacza, że sposób dezaktywacji polegający na populowaniu w stanie wzbudzonym tautomeru *trans1* przez *trans2* jest z punktu widzenia procesów dezaktywacji formy *trans2* mało istotny. Niemniej, rejestrując widma emisji przy wzbudzeniu odpowiadającym absorpcji jedynie formy *trans2* obserwowano emisję form *trans1* i *trans2*. Oszacowano, że w temperaturze pokojowej ok. 10% wzbudzonego tautomeru *trans2* jest przekształcane w tautomer *trans1* i emituje. W temperaturze 373 K populacja tak interkonwertujacych molekuł wynosiła już 50%.[176]

5.2 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia oksahemiporficenów.

Na podstawie wcześniejszych doniesień dotyczących tlenowych analogów porfiryny (Tabela 13) i rozważań teoretycznych[102] należało spodziewać się, że zastąpienie jednego z atomów azotu atomem tlenu nie będzie miało znaczącego wpływu na właściwości spektroskopowe i fizykochemiczne także w przypadku pochodnych hemiporficenu.

Tabela 13. Porównanie podstawowych właściwości fizykochemicznych tetrafenyloporfiryny $TPPH_2$ i jej monotlenowego analogu OTPPH. Roztwory w toluenie.[102]

	Φ	τ [ns]	k_r [10^7 s^{-1}]	k_{nr} [10^7 s^{-1}]	S_1(0-0) [nm]	λ_{em} [nm]	ΔS_1(0-0) [cm^{-1}]	Przes. Stokesa [cm^{-1}]
$TPPH_2$	0.11	13.9	0.8	6.4	647	651	-	95
OTPPH	0.09	11.9	0.8	7.6	673	674	597	22

http://rcin.org.pl

Widma absorpcji oksahemiporficenów posiadają zbliżoną strukturę do widma absorpcji hemiporficenu i są jednocześnie typowymi widmami porfirynowymi. Położenia wyróżnionych pasm zestawiłem w Tabeli 14.

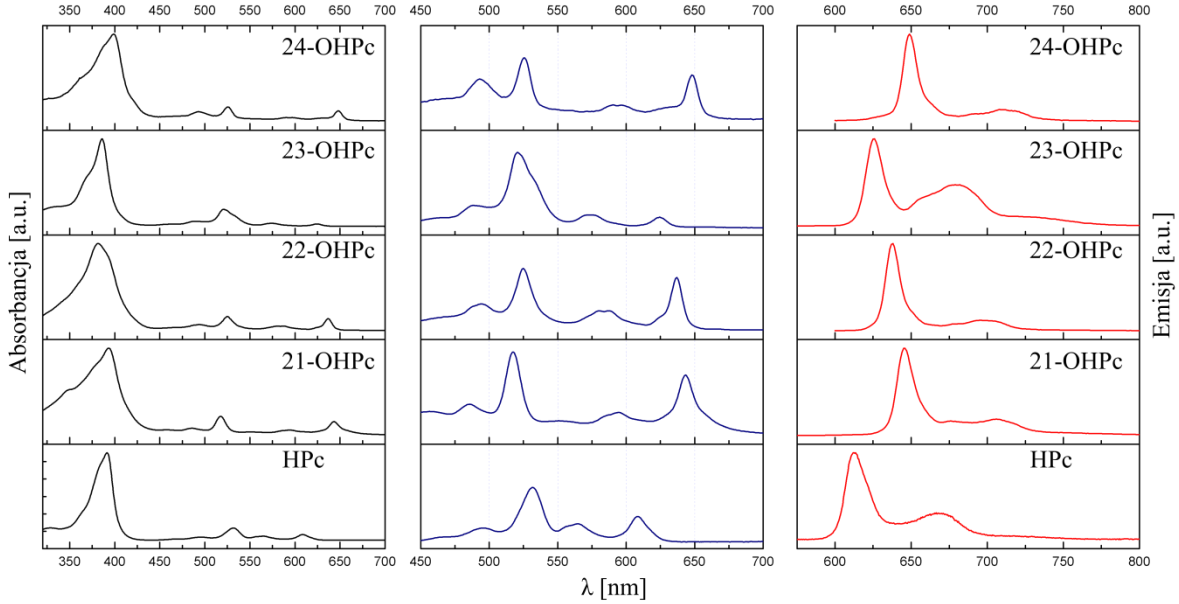
Tabela 14. Położenia wybranych pasm widm absorpcji i emisji hemiporficenu i serii oksahemiporficenów, wartość przesunięcia pasma oksahemiporficenów $S_1(0\text{-}0)$ względem hemiporficenu $\Delta S_1(0\text{-}0)$ oraz przesunięcia Stokesa. Pomiary w acetonitrylu w 293 K.

HPc/OHPc	Pasmo Soreta [nm]	$S_1(0\text{-}0)$ [nm]	$S_2(0\text{-}0)$ [nm]	λ_{em}[nm]	$\Delta S_1(0\text{-}0)$ [cm^{-1}]	Przesunięcie Stokesa [cm^{-1}]
21	393	643	517	645,5	895	60
22	382	637	525	637,5	748	12
23	386	624	521	626	421	51
24	399	648	525,5	649	1015	24
HPc	391	608	531	612,5	-	121

Widma absorpcji hemiporficenu i jego tlenowych analogów (Rysunek 36) wykazują wiele podobieństw, m.in. obecność intensywnych pasm Soreta przy 380-400 nm. W czerwonej części widma występują pasma odpowiadające przejściom do stanów S_1 i S_2. Najniżej energetyczne pasmo absorpcji oksahemiporficenów, przypisywane przejściu $S_1(0\text{-}0)$, znajduje się przy 625-650 nm. Jest to zakres widma przesunięty w stronę czerwoną w stosunku do hemiporficenu, posiadającego pasmo odpowiadające przejściu $S_1(0\text{-}0)$ przy 612,5 nm. Wartości przesunięć przejść $S_1(0\text{-}0)$ **21-OHPc**, **22-OHPc** i **24-OHPc** względem analogicznego przejścia **HPc** są większe niż w przypadku **TPP** i jej tlenowego analogu (600 cm^{-1}) i mniejsze w przypadku **23-OHPc** (Tabela 14). Widma emisji są także typowo porfirynowe. Występuje w nich intensywne, najwyżej energetyczne pasmo, przypisywane przejściu 0-0 oraz niżej energetyczna złożona struktura oscylacyjna. Przesunięcia Stokesa posiadają wartości niższe niż 60 cm^{-1}, co pozwala sądzić o braku procesów w stanie wzbudzonym wpływających na moment dipolowy. Widmo emisji **23-OHPc** przedstawia odmienną proporcję intensywności przejścia 0-0 i przejść oscylacyjnych ze względu na zwiększenie intensywności tych drugich. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w widmie

http://rcin.org.pl

absorpcji, w którym przejście do stanu $S_1(0\text{-}0)$ posiada stosunkowo niską intensywność względem postępującej za nim struktury oscylacyjnej.



Rysunek 36 Od lewej: zakres UV-Vis i zakres widzialny widm absorpcji oksahemiporficenów i hemiporficenu. Po prawej: widma emisji hemiporficenu i jego tlenowych analogów. Widma emisji i absorpcji zarejestrowano w acetonitrylu.

Charakterystyka fotofizyczna hemiporficenu **HPc** i jego tlenowych analogów **OHPc** przedstawiona została w Tabeli 15. **Tabela 15** Podstawowe właściwości fizykochemiczne oksahemiporficenów.

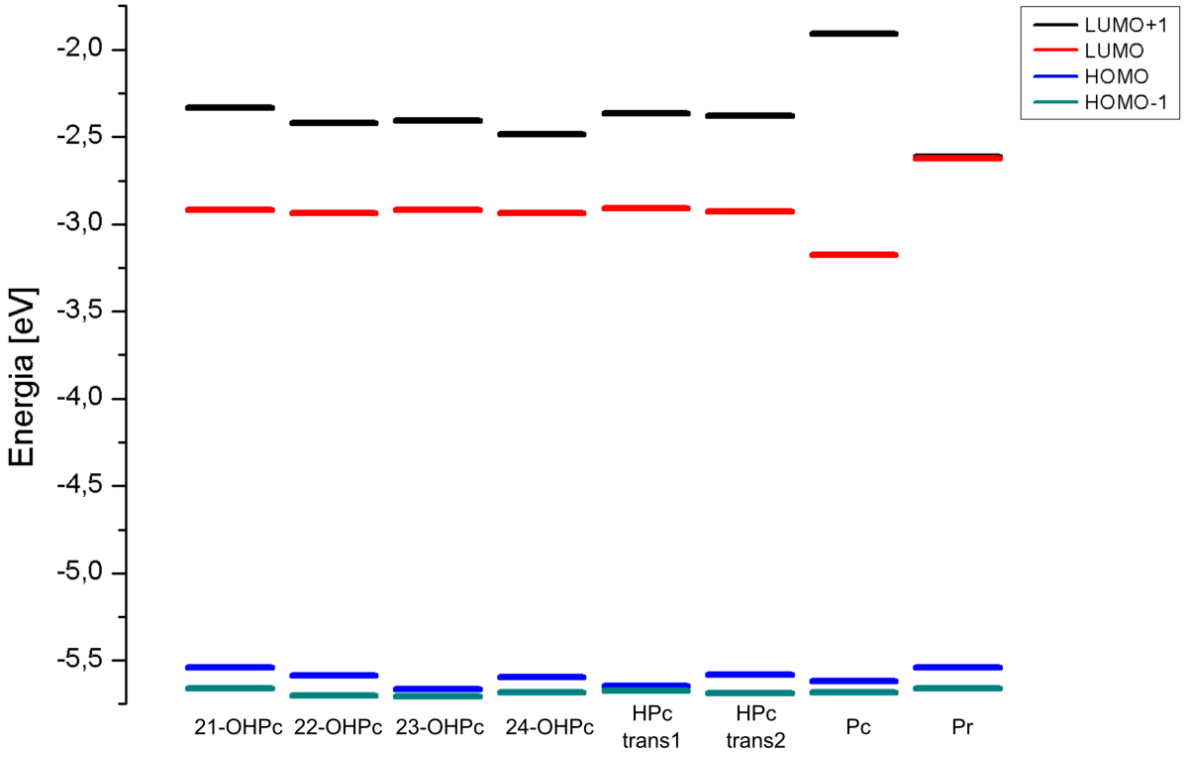
związek	rozp.	Φ	τ [ns]	$k_{rad}[10^7 s^{-1}]$	$k_{nr}[10^7 s^{-1}]$
21-OHPc	ACN	0,08	7,25	1,05	12,70
22-OHPc	ACN	0,10	10,57	0,91	8,55
23-OHPc	ACN	0,06	8,84	0,65	10,70
24-OHPc	ACN	0,05	9,45	0,49	10,10
HPc *trans1*	heksan	0,12	7,70	1,60	11,40
HPc *trans2*	heksan	0,18	8,90	2,00	9,20

W przypadku podstawienia **TPP** jednym atomem tlenu zmiana parametrów fotofizycznych cząsteczki jest niewielka (Tabela 13) i mieści się w granicach błędu wyznaczania poszczególnych wartości. Odpowiedź na analogiczne zaburzenie układu w przypadku

http://rcin.org.pl

hemiporficenu jest większa. Wszystkie monotlenowe analogi hemiporficenu wykazują niższą wydajność kwantową emisji w stosunku do hemiporficenu. Wynika to ze spadku wartości stałej promienistej. Maleje ona 2-4 krotnie w stosunku do stałej promienistej hemiporficenu.

Obliczone metodami kwantowo-mechanicznymi wartości energii orbitali i wyznaczona na tej podstawie wartość wyrażenia $|\Delta LUMO^2-\Delta HOMO^2|$ w przypadku oksahemiporficenów nie różni się znacząco od wartości wyznaczonej dla **HPc** i podobnie jak w przypadku **HPc** stanowi przypadek pośredni względem porfiryny **Pr** i porficenu **Pc** (Rysunek 37).



Rysunek 37 Obliczone metodami DFT (B3L 6-311++G(d,p)) wartości energii orbitali granicznych oksahemiporficenów **OHPc**, dwóch form tautomerycznych hemiporficenu **HPc** *trans1* i *trans2*, porficenu **Pc** i porfiryny **Pr**.

Przeprowadzone badania spektroskopowe oksahemiporficenów, polegające na rejestracji serii widm wzbudzenia przy zmiennej długości fali wiązki wzbudzającej, nie uwidoczniły obecności dwóch lub więcej form związku w jednej próbce.

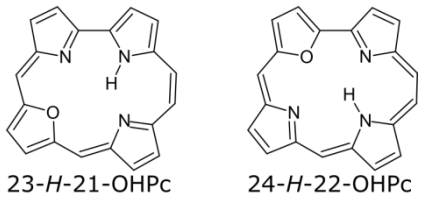
Dodatkowy dowód na występowanie oksahemiporficenów w postaci tylko jednej formy tautomerycznej wynika z przeprowadzonych obliczeń kwantowo-mechaninczych i obliczonych względnych energii poszczególnych form tautomerycznych (Tabela 16).

http://rcin.org.pl

Tabela 16 Obliczone metodami DFT (B3L 6-311++G(d,p)) względne energie form tautomerycznych oksahemiporficenów.

względne energie [kcal/mol]				
	oksahemiporficen			
H	21	22	23	24
21	-	6,3	**0**	4,04
22	7,34	-	3,9	**0**
23	**0**	3,7	-	9,4
24	3,36	**0**	7,2	-

Różnice energii pomiędzy najstabilniejszymi, a kolejnymi w szeregu stabilności formami tautomerycznymi OHPc są wyższe niż 3-4 kcal/mol. Oznacza to, że udział form najbardziej stabilnych (Rysunek 38) jest ponad 200-krotnie wyższy niż pozostałych tautomerów. Założenie, że oksahemiporficeny w roztworach w temperaturze pokojowej występują tylko w jednej formie tautomerycznej, może być więc stosowane z bardzo dobrym przybliżeniem.



Rysunek 38 Najstabilniejsze formy tautomeryczne oksahemiporficenów.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne sugerują ponadto, że dominujące formy tautomeryczne oksahemiporficenów nie są tautomerami o najniższych częstościach drgania N-H i tym samym największych energiach wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Obliczone częstości drgań wiązania N-H przedstawiłem w Tabeli 17.

http://rcin.org.pl

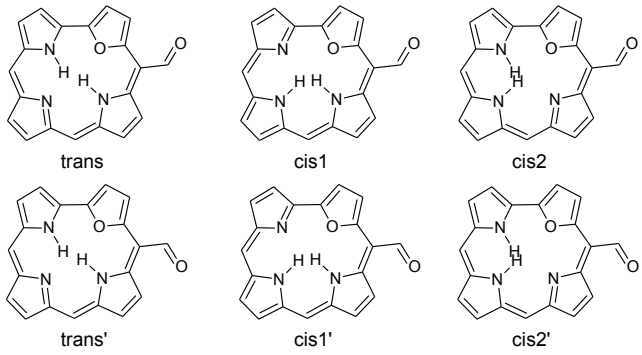
Tabela 17 Obliczone metodami DFT (B3L 6-311++G(d,p), wartości nieskalowane) częstości drgań N-H. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości odpowiadające najstabilniejszym tautomerom.

częstości drgań NH [cm^{-1}]				
	H-21	H-22	H-23	H-24
O-21	-	3479	**3369**	3203
O-22	3523	-	3222	**3328**
O-23	**3285**	3197	-	3500
O-24	3265	**3369**	3462	-

Warto jednak zauważyć, że najtrwalsze formy tautomeryczne oksahemiporficenów (Rysunek 38) są jedynymi możliwymi układami w których akceptorami wiązania wodorowego są dwa atomy azotu.

5.3 Formy tautomeryczne, spektroskopia i fizykochemia 5-formylo-21-oksakorolu.

Oprócz docelowych hemiporficenów w wyniku przeprowadzonych syntez otrzymałem także pochodną formylową 21-oksakorolu **21-OKor**. Cząsteczka ta posiada dwa atomy wodoru NH we wnęce i może być formalnie przedstawiona w postaci trzech różnych tautomerów. Dodatkowo, obecna w pozycji 5 grupa formylowa może zostać zorientowana na różne sposoby względem płaszczyzny korolu, co zwiększa liczbę możliwych struktur równowagowych o struktury rotametryczne (Rysunek 39).



Rysunek 39 Możliwe struktury tautomeryczne 5-formylo-21-oksakorolu w postaci dwóch form rotamerycznych.

http://rcin.org.pl

Określenia dominującej formy tautomerycznej i form rotametrycznych korolu dokonałem za pomocą eksperymentów ^{1}H NMR, H-H COSY i H-H NOESY. Widma NMR zarejestrowane zostały w THF-[d]$_8$ z dwóch powodów. Pierwszym jest dobra separacja sygnałów ^{1}H NMR w tym rozpuszczalniku. Drugim powodem była powtarzalność widm ze względu na obecność dwóch sygnałów pochodzących od grup NH. W innych rozpuszczalnikach, takich jak chloroform, czy benzen jeden z sygnałów NH był nie zawsze obserwowany, pomimo powtarzalności struktury pozostałej części widma. Prawdopodobną przyczyną zaniku sygnału NH w niepolarnych rozpuszczalnikach jest szybka wymiana z wodą protonu niezaangażowanego w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Prawidłowa struktura widma i obecność dwóch sygnałów NH mogło być uzależnione od obecności śladowych ilości wody w próbce.

Jako punkt wyjściowy w przypisaniu sygnałów ^{1}H NMR do odpowiednich pozycji cząsteczki wybrałem korelacje protonów pozycji *mezo* z pozycjami *β*-piroli i tychże z grupą formylową. Na podstawie widm korelacyjnych dokonałem przypisania formy tautomerycznej korolu jako 22,24-*H*,*H*-5-formylo-21-oksakorolu. Tautomer ten jest jedynym możliwym tautomerem *trans* oksakorolu.

W widmie ^{1}H NMR obserwowałem obecność dwóch sygnałów w rejonie wysokiego pola przy δ=1.11 i -2.96 ppm. Sygnały te zostały przypisane jako pochodzące od protonów H24 i H22. Obecność dwóch sygnałów pochodzących od grup NH nie była wcześniej obserwowana w przypadku pochodnych 21-[191] i 22-oksa[154][155][191] oraz 22-tia korolu[157]. Autorzy publikacji opisujących syntezy tych związków tłumaczą obecność tylko jednego sygnału szybką tautomeryzacją, zachodzącą nawet w obniżonej temperaturze.

Widma korelacyjne H-H NOESY wykazały obecność korelacji pomiędzy protonem grupy formylowej i dwóch protonów pirolowych, znajdujących się na sąsiednich pierścieniach względem pozycji 5. Wynik doświadczenia NMR jak i wynik obliczeniowy, stwierdzający, że oba rotamery różnią się energią o 1 kcal/mol, potwierdzają występowanie 5-formylo-21-oksakorolu w różnych formach rotametrycznych w temperaturze pokojowej.

Przypisanie struktury tautomerycznej i stwierdzenie, że w temperaturze pokojowej zachodzi dynamika związana z rotacją grupy formylowej, znalazło potwierdzenie w wynikach obliczeniowych. Energie poszczególnych struktur obliczone zostały za pomocą metod DFT. Obliczona energia drugiego w szeregu stabilności tautomeru 21-oksakorolu jest wyższa o-2.50 kcal/mol od formy najstabilniejszej (Tabela 18). Jest to wartość zbyt wysoka aby móc

http://rcin.org.pl

obserwować proces tautomeryzacji w temperaturze pokojowej. Jej obniżenie o ok. 1-1,5-kcal/mol byłoby jednak wystarczające, aby umożliwić detekcję innej formy tautomerycznej. Obliczenia energii poszczególnych form tautomerycznych przeprowadzono także dla stanów wzbudzonych S_1 cząsteczek. Różnice energii poszczególnych form tautomerycznych są różne w stanie S_0 i S_1. Przeprowadzone obliczenia miały na celu określenie, czy w stanie wzbudzonym różnica energii pomiędzy poszczególnymi tautomeriami nie zmniejsza się na tyle, że możliwe byłoby populowanie tautomeru o wyższej energii.

Tabela 18 Obliczone względne energie trzech form tautomerycznych oksakorolu i odpowiadających im form rotametrycznych, zarówno w stanie podstawowym S_0 jak i w pierwszym stanie wzbudzonym S_1. (B3LYP 6-311++G(d,p))

-5-formylo-21-oksakorol		S_0 [kcal/ mol]	S_1 [kcal/ mol]
trans	22,24-*H,H*	0.00	0.00
cis1	22,23-*H,H*	2.50	1.94
cis2	23,24-*H,H*	11.76	10.98
trans'	22,24-*H,H*	1.18	1.06
cis1'	22,23-*H,H*	3.27	2.49
cis2'	23,24-*H,H*	14.04	13.03

Najniżej energetycznym tautomerem oksakorolu jest tautomer 22,24-*H,H*, co jest zgodne z przypisaniem formy tautomerycznej dokonanym na postawie eksperymentów NMR. Drugi co do trwałości tautomer posiada energię wyższą o ok. 2,5 kcal/mol względem formy najstabilniejszej. Wartość ta jest zbyt wysoka, aby móc postulować jego występowanie w temperaturze pokojowej. Uzyskane wyniki obliczeniowe sugerują, że 21-oksakorol występuje w tylko jednej formie tautomerycznej w temperaturze pokojowej i w dwóch formach rotametrycznych, odseparowanych od siebie o ok. 1 kcal/mol.

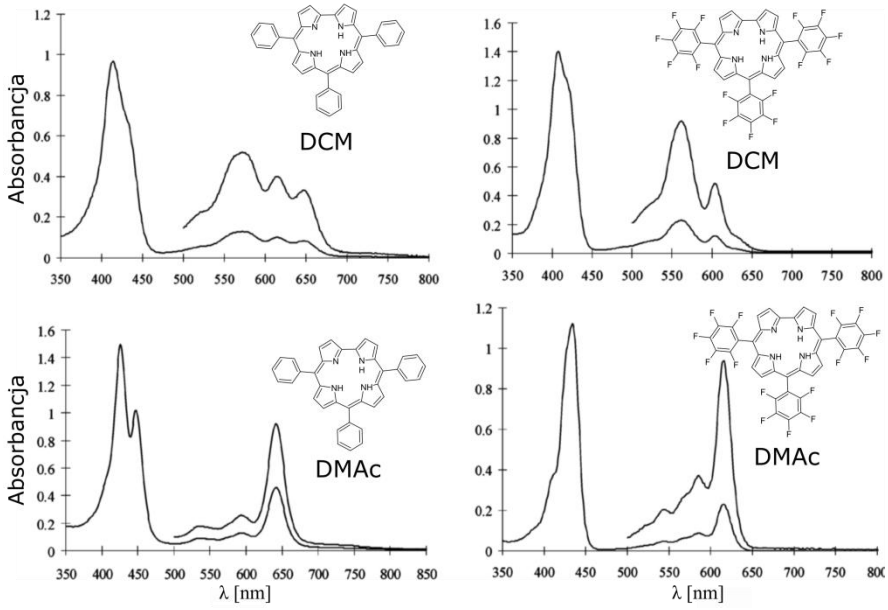
Różnica energii pomiędzy dwoma najniżej energetycznymi tautomerami zmniejsza się w stanie wzbudzonym z 2,5 kcal/mol w stanie S_0 do 1,94 kcal/mol w stanie S_1. Wydaje się, że wartość ta jest nadal zbyt wysoka, aby możliwe było efektywne populowanie tautomeru *cis2* w stanie S_1.

Syntezy podstawionych - alkilowych lub arylowych - pochodnych 21-oksakoroli zostały przedstawione w literaturze. Brak jest natomiast doniesień na temat charakterystyki

http://rcin.org.pl

spektroskopowej tych związków, w związku z czym porównanie otrzymanego przeze mnie 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** ze znanymi strukturami i przeprowadzenie dyskusji nad wpływem podstawników alkilowych i grupy formylowej oksakoroli nie jest możliwe.

Bezpośrednie porównanie widm absorpcji 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** i fenylowych pochodnych korolu **253** i **254** uwidacznia wpływ wprowadzenia atomu tlenu w miejsce atomu azotu na spektroskopię. W 2005 roku Ding i in. przedstawili pracę opisującą spektroskopię form „free-base" koroli w polarnych i niepolarnych rozpuszczalnikach.[133] Przedstawione przez autorów widma absorpcji serii pochodnych trifenylokorolu są znacząco różne w dichlorometanie - niepolarnym rozpuszczalniku - i w N,N-dimetyloacetamidzie - medium polarnym - (Rysunek 40).



Rysunek 40 Widma absorpcji trifenylokorolu **253** i tripentafluorofenylokorolu **254** w niepolarnym (DCM) i polarnym (DMAc) środowisku. Kopia ilustracji z Ding i in., 2005.[133]

Przedstawione tłumaczenie wpływu polarności środowiska na strukturę elektronową koroli zakłada oddziaływanie lub jego brak między cząsteczkami rozpuszczalnika, a grupami NH korolu. Formy „free-base" koroli, ze względu na odpychanie wewnętrznych atomów wodoru, są strukturami niepłaskimi, posiadającymi grupy NH skierowane poza główną płaszczyznę cząsteczki. W środowisku rozpuszczalnika posiadającego ugrupowanie mogące być akceptorem wiązania wodorowego grupy NH oddziałują z cząsteczkami rozpuszczalnika tworząc międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. W przypadku niepolarnych

http://rcin.org.pl

rozpuszczalników nie będących akceptorami wiązania wodorowego, takie oddziaływania nie występują.

Ponadto jak twierdzą autorzy, utworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych z rozpuszczalnikiem usztywnia układ, co skutkuje spadkiem wartości stałych bezpromienistych, wzrostem stałej promienistej i, co za tym idzie, wzrostem wydajności kwantowej emisji.

Na podstawie struktury 5-formylo-21-oksakorolu można przypuszczać, że związek ten, posiadający tylko dwa protony we wnęce, będzie wykazywał odmienną odpowiedź na zmianę polarności rozpuszczalnika niż wyjściowe korole **253** i **254** w formie „free-base". Charakterystyki spektroskopowej i fizykochemicznej 5-formylo-21-oksakorolu dokonano w rozpuszczalniku polarnym (acetonitryl) i niepolarnym (toluen).

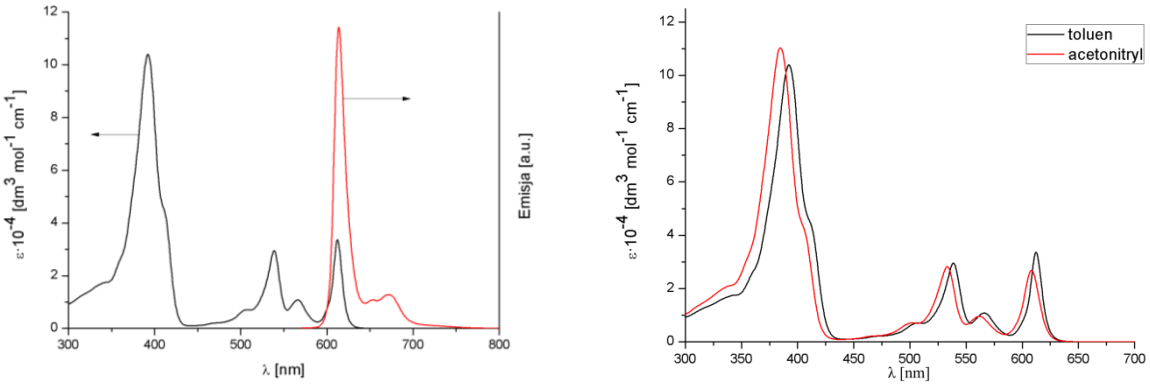
Widma absorpcji i emisji 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** posiadają typową strukturę widm porfirynoidów. Charakteryzują się one intensywnym pasmem Soreta posiadającym maksimum przy ok. 390 nm i szeregiem pasm Q o niższej intensywności. Najniżej energetyczne z pasm Q, przypisane jako odpowiadające przejściu $S_1(0\text{-}0)$ posiada maksimum przy ok. 610 nm. Dokładne położenia maksimów poszczególnych pasm widm absorpcji i emisji zestawiono w Tabeli 19. Zarówno położenia pasm jak i ich intensywności nie zależą od polarności rozpuszczalnika. Widma zarejestrowane w toluenie są przesunięte w stronę czerwoną o kilka nm względem widm zarejestrowanych w acetonitrylu (Rysunek 41). Obserwowane przesunięcia Stokesa mają stosunkowo małą wartość, ok. 25 cm^{-1}, co świadczy o zachowaniu geometrii stanu podstawowego cząsteczki w stanie wzbudzonym.

Tabela 19 Porównanie położenia i intensywności poszczególnych pasm widm absorpcji i emisji 5-formylo-21-oksahemiporficenu w niepolarnym (toluen) i polarnym (acetonitryl) rozpuszczalniku.

Rozpuszczalnik	Absorpcja [nm] ($\log_{10}\varepsilon$)	Emisja [nm] (a.u.)
Toluen	392.5 (5.02), 507.0 (3.85), 538.5 (4.47), 566.5 (4.03), 612.0 (4.53)	613.5 (1.000), 654.0 (0.094), 672.0 (0.112)
acetonitryl	384.5 (5.04), 501.0 (3.85), 533.5 (4.45), 562.0 (3.98), 608.5 (4.43)	612.0 (1.000), 665.5 (0.113)

http://rcin.org.pl

Brak odpowiedzi spektroskopowej na zmianę polarności środowiska świadczy o innym charakterze oddziaływania oksakorolu z polarnym rozpuszczalnikiem niż ma to miejsce w przypadku form „free-base" korolu.[133] Tę odmienną odpowiedź można tłumaczyć geometrią obu cząsteczek. Cząsteczka korolu jest nieplanarna i posiada grupy NH skierowane poza główną płaszczyznę. Mogą one oddziaływać z polarnym rozpuszczalnikiem tworząc międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. W przypadku oksakorolu brak jednej z grup NH pozwala cząsteczce osiągnąć geometrię planarną, w której grupy NH odseparowane są od środowiska i zaangażowane są w tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.



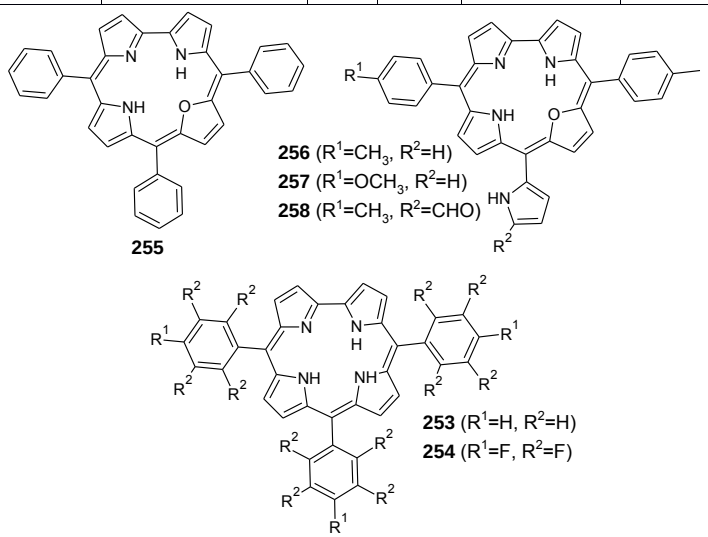
Rysunek 41 Po lewej: widmo absorpcji i emisji 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** w toluenie. Po prawej: porównanie widm absorpcji 21-oksakorolu w toluenie i acetonitrylu.

Również charakterystyka fotofizyczna 5-formylo-21-oksakorolu przedstawia się podobnie w polarnym i niepolarnym rozpuszczalniku (Tabela 20). **21-OKor** posiada nieznacznie większą wydajność kwantową fluorescencji w rozpuszczalniku polarnym niż niepolarnym, co jest sprzeczne z tendencją obserwowaną w przypadku pochodnych korolu. Obliczone wartości stałej promienistej oksakorolu są mniejsze niż w przypadku pochodnych 22-oksakorolu i formy „free-base" korolu. Stała bezpromienista przyjmuje podobne wartości jak w przypadku pochodnych 22-oksakorolu i jest znacznie niższa niż w przypadku koroli. Tę zależność także można odnieść do różnej geometrii nieplanarnego korolu i jego oksaanalogów posiadających płaszczyznę symetrii.

http://rcin.org.pl

Tabela 20 Porównanie podstawowych właściwości fotofizycznych 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** i wybranych oksakoroli **255**-**258** i koroli **253**, **254**. Struktury związków **253**-**258** przedstawia Rysunek 42.

Nr związku	rozpuszczalnik	Φ	τ [ns]	k_{rad} [$10^7 s^{-1}$]	k_{nr}[$10^7 s^{-1}$]
21-OKor	Toluen	0.27	8.02	3.37	9.10
21-OKor	ACN	0.22	8.06	2.73	9.68
255[115]	DCM	0,88	6,04	14,5	2,0
256[192]	DCM	0,46	5,3	8,68	10,19
257	DCM	0,36	5,1	7,06	12,55
258	DCM	0,42	5,6	7,5	10,36
253	DMAc	0,30	3,98	7,54	17,59
253	DCM	0,19	3,8	5,00	21,32
254	DMAc	0,41	3,99	10,28	14,79
254	DCM	0,14	3,7	3,78	23,24



Rysunek 42 Struktury związków omawianych w Tabeli 20.

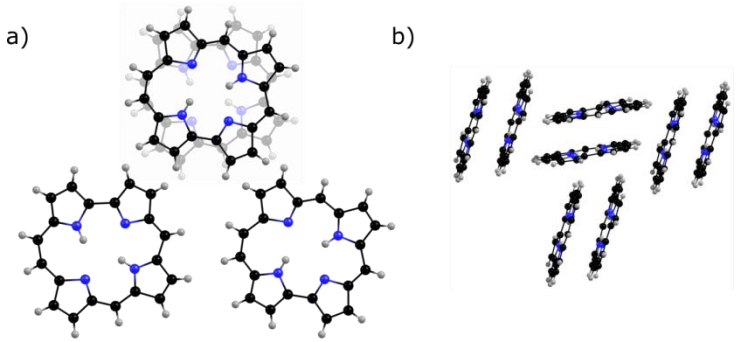
5.4 Struktura krystalograficzna hemiporficenu i 23-oksahemiporficenu.

Przypisanie struktury, w tym określenie formy tautomerycznej otrzymanych związków, dokonane zostało na podstawie widm NMR w przypadku hemiporficenu **HPc** i 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor** i metod obliczeniowych DFT. W przypadku serii

http://rcin.org.pl

czterech oksahemiporficenów **OHPc**, ze względu na ich bardzo złą rozpuszczalność, przypisanie formy tautomerycznej dokonane zostało jedynie na podstawie wyników obliczeniowych. Dalsza analiza otrzymanych związków za pomocą technik eksperymentalnych mogłaby pomóc w weryfikacji wniosków dotyczących struktur tautomerycznych, w szczególności tych opartych jedynie na danych obliczeniowych. Ze względu na stosunkowo dużą gęstość elektronową wiązania N-H porfirynoidów techniką pozwalającą wyznaczyć położenie wewnętrznych atomów wodoru jest rentgenografia strukturalna.

Kryształ hemiporficenu otrzymany został na drodze powolnego odparowania roztworu tego związku w THF. Analiza rentgenograficzna otrzymanego materiału wykazała nieporządek ułożenia cząsteczek w sieci krystalicznej. Dwie różne orientacje cząsteczek, będące przyczyną nieporządku, występowały z udziałami 0,62 i 0,38. Wartości te były niezależne od temperatury pomiary, co wyklucza dynamiczną naturę nieporządku (Rysunek 43).



Rysunek 43 a) Wzajemna orientacja przestrzenna cząsteczek należących do dwóch różnych populacji składających się na nieporządek. b) sposób ułożenia cząsteczek w sieci krystalicznej.

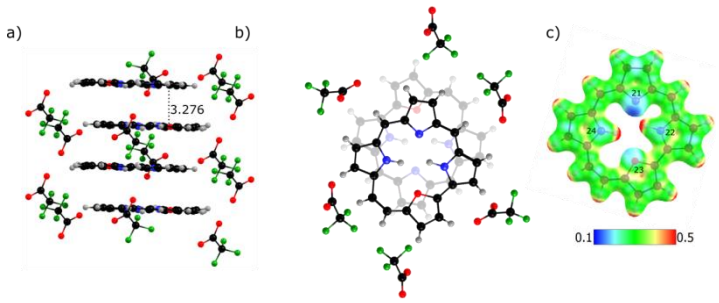
Podobna orientacja przestrzenna dwóch komponentów nieporządku była przyczyną trudności w dokładnym określeniu położenia ciężkich atomów (Rysunek 43a). Tym bardziej niemożliwe okazało się dokładne określenie położenia wewnętrznych atomów wodoru. Występowanie nieporządku w krysztale hemiporficenu znacząco utrudniło interpretację wyników. Zatracona została w ten sposób informacja o strukturze tautomerycznej oraz dokładne długości wiązań i tym samym geometria cząsteczki. Uzyskane informacje pozwoliły określić sposób wzajemnej orientacji cząsteczek, ujawniający występowanie oddziaływań typu π- π pomiędzy parami równolegle zorientowanych molekuł (Rysunek 43b).

http://rcin.org.pl

Próby otrzymania kryształów form „free-base” oksahemiporficenów odpowiednich do pomiarów krystalograficznych nie zostały przeprowadzone ze względu na trudność z doborem rozpuszczalnika zapewniającego dobrą rozpuszczalność tych związków. Podobnie jak w przypadku pomiarów NMR, problem z niską rozpuszczalnością oksahemiporficenów rozwiązany został poprzez przeprowadzenie ich form „free-base” w formy protonowane za pomocą kwasu trifluorooctowego TFA.

Przeprowadziłem szereg prób krystalizacji protonowanych form oksahemiporficenów. Pojedyncze kryształy, odpowiednie do badań strukturalnych otrzymałem tylko w przypadku 23-oksahemiporficenu **23-OHPc** na drodze powolnej dyfuzji eteru dietylowego do metanolowego roztworu jego protonowanej formy (2% TFA w MeOH). Niestety, w pozostałych przypadkach próby krystalizacji prowadziły do otrzymania materiału amorficznego.

Analiza rentgenograficzna otrzymanego kryształu 23-oksahemiporficenu·TFA ujawniła częściowy nieporządek ułożenia molekuł w sieci krystalicznej. Cząsteczki protonowanej formy **23-OHPc** są niemalże płaskie. Maksymalne odchylenie od płaszczyzny wykazuje proton 22H (0,124 Å). Dwa wewnętrzne protony zostały jednoznacznie zlokalizowane na mapie różnicy gęstości elektronowych, co wskazuje na obecność monoprotonowanej, kationowej formy oksahemiporficenu w sieci krystalicznej. Kolejnym dowodem na obecność form jonowych w krysztale są krótkie i niemalże równe długości wiązań C-O (1,229 i 1,251 Å) grupy karboksylowej kwasu trifluorooctowego. Równocenność i mała długość wiązań jest typowa w przypadku anionów kwasów karboksylowych. Ponadto, nie obserwowano wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami kwasu, czego należałoby się spodziewać w przypadku występowania jego form protonowanych.



Rysunek 44 Struktura krystalograficzna protonowanej formy **23-OHPc**: a) kolumnowe ułożenie π-π oddziałujących, dodatnio naładowanych, cząsteczek hemiporficenu wraz z przeciwjonami – anionami trifluorooctanowymi. Odległość między płaszczyznami cząsteczek

http://rcin.org.pl

jest wyrażona w Å; b) ułożenie kolumnowe cząsteczek, widok z góry kolumny i orientacja anionów kwasu trifluorooctowego względem kolumny; c) obliczona metodami DFT mapa powierzchniowych potencjałów elektrostatycznych protonowanej formy **23-OHPc**.

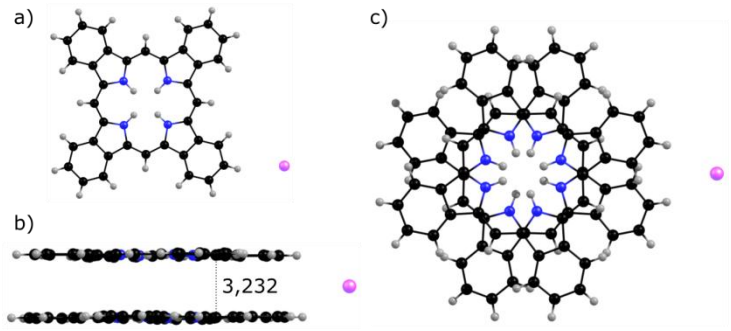
Protonowane formy oksahemiporficenu wykazują ułożenie kolumnowe wzdłuż osi *a* sieci krystalicznej (Rysunek 44). Odległość między płaszczyznami w których leżą dodatnio naładowane układy makrocykliczne wynosi 3,276 Å. Odległość ta jest mniejsza niż w przypadku upakowania cząsteczek nienaładowanej porfiryny (3,300 Å)[193], porficenu (3,296 Å)[9] i hemiporficenu (3,308 Å)[176], co wskazuje na silne oddziaływania typu π-π. Mapa powierzchniowych potencjałów elektrostatycznych kationowej formy oksahemiporficenu (Rysunek 44c) wskazuje na delokalizację dodatniego ładunku w obrębie całego układu makrocyklicznego. Potencjały o najwyższej dodatniej wartości zlokalizowane są na protonach H22 i H24, natomiast najniższy potencjał występuje na atomie azotu N21. Znajduje to swoje odzwierciedlenie we wzajemnej orientacji dodatnio naładowanych jednostek oksahemiporficenu. Kationy leżące w tej samej kolumnie, w równoległych i sąsiadujących płaszczyznach, zorientowane są wobec siebie w ten sposób, że rejon wysokiego potencjału zlokalizowany na H22 i H24 oddziałuje z rejonami niskiego potencjału N21 cząsteczek znajdujących się w płaszczyznach sąsiednich (Rysunek 44b).

Rysunek 45 Reprezentacyjny przykład struktury kompleksu porfiryna-kwas trifluorooctowy. Obecny w cząsteczce podstawnik fenylowy został usunięty w celu zapewnienia przejrzystości rysunku.[127]

http://rcin.org.pl

Protonowanie układu makrocyklicznego i wytworzenie sieci krystalicznej o naturze jonowej nie jest typowym sposobem realizacji oddziaływania porfirynoid-kwas. Struktury krystalograficzne protonowanych form porfiryn wykazują, że oddziaływania kwasu i wnęki porfirynowej mają naturę międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, a para kwas-porfiryna tworzy kompleks niekowalencyjny, a nie jak to jest w przypadku oksahemiporficenu, parę jonową (Rysunek 45). W przypadku kompleksów porfiryn z kwasami (zarówno organicznymi jak i nieorganicznymi), naprzeciwległe i protonowane pierścienie pirolowe ulegają skręceniu w tym samym kierunku od głównej płaszczyzny cząsteczki. W ten sposób wyeksponowane, dwie pary grup NH tworzą monodentyczne wiązania wodorowe z jednym z atomów tlenu reszty kwasowej lub innym anionem. Reprezentacyjny przykład kompleksu porfiryna·2 kwas przedstawiłem na Rysunku 45.

Kolumnowe ułożenie dodatnio naładowanych cząsteczek jest rzadkością. Zazwyczaj układy kationów stabilizowanych oddziaływaniami π-π i oddziaływaniem z przeciwjonami tworzą motyw dimeryczny.[194][195] W literaturze nie znalazłem precedensu opisującego samoorganizowanie się protonowanch form porfirynoidów w struktury kolumnowe. Tworzenie się podobnych struktur zostało jednak zaobserwowane w przypadku uzyskania przez układ makrocykliczny ładunku dodatniego, nie w wyniku protonowania, a reakcji redoks i wytworzenia kationorodników. Przykładem kationorodników formy „free-base" porfiryny ułożonych w sposób kolumnowy są utlenione formy tetrabenzyloporfiryny$^{+\cdot}$, których przeciwjonem jest anion jodkowy.[196]



Rysunek 46 Upakowanie przestrzenne tetrabenzyloporfiryny$^{+\cdot}$ I$^-$ a) struktura tetrabenzyloporfiryny$^{+\cdot}$ I$^-$; b) Widok perspektywiczny. Odległość między układami

http://rcin.org.pl

makrocyklicznymi wyrażona w Å; c) Widok wzdłuż osi c. Wzajemna orientacja tetrabenzoporfiryn$^{+\cdot}$ w kolumnie. Przypisania położenia atomów wodoru dokonano zakładając stałą długość wiązań 0,95 Å.

Układ taki został otrzymany w wyniku krystalizacji tetrabenzoporfiryny w podwyższonej temperaturze (200^{o}C) i w obecności jodu jako utleniacza. Strukturę określono jednoznacznie za pomocą technik krystalografii rentgenowskiej. Odległości pomiędzy płaszczyznami, w których leżą kationorodniki tetrabenzoporfiryny, wynosi 3,232 Å, co świadczy o silnych oddziaływania π-π pomiędzy dodatnio naładowanymi układami makrocyklicznymi.

6. Podsumowanie.

Niepodstawiony hemiporficen **HPc** otrzymano modyfikując literaturową metodę syntezy jego oktaetylowej pochodnej **OEtHPc**. Wspólnym elementem obu syntez jest cyklizacja dialdehydu, liniowego prekursora makrocyklu, na drodze reakcji McMurry'ego. Istotnie różne są jednak sposoby syntezy wyjściowego substratu. Literaturowa metoda syntezy dialdehydu wykorzystywała kondensację MacDonalda odpowiednich bloków budulcowych z wytworzeniem układu polipirolowego zawierającego motyw dipirynowy. Analogiczne przekształcenia z udziałem niepodstawionych pochodnych pirolu okazały się nieefektywne z powodu niestabilność produktów. W związku z tym odpowiedni liniowy prekursor niepodstawionego hemiporficenu otrzymany został bezpośrednio na drodze reakcji alkilowania, pozwalającej uniknąć powstawania motywu dipirynowego.

Opracowana strategia syntezy hemiporficenu zaadaptowana została do syntezy jego czterech analogów monotlenowych. Wszystkie możliwe oksahemiporficeny **OHPc** zostały otrzymane. Zarówno synteza samego hemiporficenu jak i jego tlenowych analogów wymagała wprowadzenia labilnych grup elektronoakceptorowych. Warunkowały one reaktywność poszczególnych pozycji pirolowych i furanowych w warunkach reakcji alkilowania.

Nieoczekiwanym rezultatem prac syntetycznych było otrzymanie 5-formylo-21-oksakorolu **21-OKor**. Związek ten wyizolowano jako produkt uboczny otrzymywania 23-oksahemiporficenu. Zaproponowano mechanizm powstawania tej pochodnej korolu, polegający na przegrupowaniu pinakolinowym powstającego w warunkach reakcji McMurry'ego pinakolanu tytanu.

http://rcin.org.pl

Synteza i charakterystyka spektroskopowa hemiporficenu, 23-oksahemiporficenu i 5-formylo-21-oksakorolu zostały opublikowane w czasopisamch naukowych.[176][186]

Badania nad tautomerią hemiporficenu przeprowadzone zostały przez współautorów publikacji opisującej syntezę i właściwości tego porfirynoidu.[176] Polegały one na rejestracji temperaturowo zależnych widm absorpcji, emisji i wzbudzenia w rozpuszczalnikach o różnej polarności i lepkości. Pomiary te pozwoliły obserwować za pomocą technik spektroskopii stacjonarnej obecność dwóch form tautomerycznych hemiporficenu w roztworze: *trans1* i *trans2* i oszacować różnicę energię obu form, wynoszącą ok. 1 kcal/mol. Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniej wzmiankowanymi w literaturze wynikami obliczeniowymi oraz spójne z charakterystyką oktaetylowej pochodnej hemiporficenu.[70] Dodatkowo, oszacowano wydajności kwantowe i czasy życia fluorescencji obu form tautomerycznych hemiporficenu.

Badania nad tautomerią otrzymanych oksahemiporficenów, ze względu na bardzo złą rozpuszczalność tych związków, ograniczyły się do pomiarów widm absorpcji UV-Vis, emisji i widm wzbudzenia. Pomiary te nie wykazały występowania różnych form tautomerycznych oksahemiporficenów. Jest to zgodne z obliczeniami kwantowo-mechanicznymi, przewidującymi stosunkowo dużą różnicę (ok. 2 kcal/mol) energii pomiędzy najstabilniejszym i kolejnym w szeregu stabilności tautomerem każdego z czterech oksahemiporficenów.

Biorąc pod uwagę niskie wydajności otrzymywania struktur bazujących na niepodstawionym szkielecie hemiporficenu i ich niską rozpuszczalność, dalsze prace syntetyczne z wykorzystaniem otrzymanego materiału wydają się skrajnie niepraktyczne. Brak podstawników, będący główną przyczyną takiego stanu rzeczy, czyni jednocześnie hemiporficen i jego oksaanalogi atrakcyjnymi modelami z punktu widzenia fizykochemicznych badań podstawowych.

Otrzymane przez mnie związki znalazły zastosowanie w badaniach nad stabilizacją nietypowych form tautomerycznych. Badania hemiporficenu przeprowadzone zostały z wykorzystaniem mikroskopu konfokalnego, pozwalającego na rejestrację emisji pojedynczych cząsteczek hemiporficenu zatopionych w cienkiej warstwie filmu polimerowego. Badania hemiporficenu na poziomie pojedynczych cząsteczek pozwoliły

http://rcin.org.pl

obserwować nietypowe procesy, które w skali makro są uśredniane i w ten sposób zatracane. Jednym z takich nietypowych zachowań hemiporficenu jest znaczne spowolnienie procesu tautomeryzacji przez część populacji cząsteczek **HPc**. Tłumaczone jest to podniesieniem energii aktywacji reakcji przeniesienia protonu w wyniku nieefektywnego sprzężenia oscylacji cząsteczki **HPc** odpowiedzialnych za transfer protonu z wolnymi procesami relaksacji matrycy polimerowej.[197]

Otrzymany przeze mnie hemiporficen badany był także w warunkach zimnej (5 K) fazy gazowej (wiązki naddźwiękowe). Dogłębna charakterystyka przejść wibronowych izolowanego hemiporficenu w niskiej temperaturze i porównanie otrzymanych wysokorozdzielczych widm absorpcji i emisji z symulacjami, wykazała obecność tylko jednej formy tautomerycznej – *trans1*. Ciekawym wynikiem są zmiany widm hemiporficenu w wyniku domieszkowania helu, pełniącego rolę nośnika w eksperymencie, wodą. Obserwowana zmiany struktury oscylacyjnej hemiporficenu tłumaczona jest powstawaniem kompleksów tego makrocyklu z cząsteczkami wody. Ponadto, uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że kompleks hemiporficen-$(H_2O)_n$ występuje w formie tautomerycznej *trans2,* co oznaczałoby stabilizację wyżej energetycznie formy tautomerycznej przez cząsteczkę lub cząsteczki wody. Wyniki prac opisane zostały w publikacji naukowej.[177]

Badania z wykorzystaniem hemiporficenu i 22-oksahemiporficenu prowadzone są obecnie przez prof. Leonarda Grilla z Uniwersytetu w Grazu w ramach projektu Harmonia. Polegają one na depozycji oksa-i hemi- porficenów na dobrze zdefiniowanych powierzchniach metalicznych i obserwacji ich orientacji i mapowaniu lokalnych gęstości elektronowych na poziomie pojedynczych cząsteczek za pomocą mikroskopii STM. Analogiczne badania, przeprowadzone z udziałem porficenu wykazały, że w takich warunkach możliwe jest wymuszenie przyjęcia przez cząsteczki wysokoenergetycznej formy tautomerycznej, a także, co bardziej spektakularne, zmianę formy tautomerycznej przez oddziaływanie z ostrzem mikroskopu lub pojedynczymi atomami metalu obecnymi na powierzchni.[198]

Z punktu widzenia syntezy układów makrocyklicznych, otrzymane bloki budulcowe mogą zostać zastosowane w syntezie innych, dotąd nieotrzymanych izomerów konstytucyjnych porfiryny, a także nowych układów makrocyklicznych i poliheteroaromatycznych o niskiej symetrii. Ponadto, atrakcyjna wydaje się perspektywa syntezy pochodnych

http://rcin.org.pl

oksahemiporficenów, posiadających podstawniki zapewniające dobrą rozpuszczalność, i badania nad ich właściwościami koordynacyjnymi.

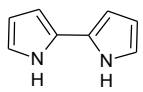
htttp://rcin.org.pl

7. Część Eksperymentalna

Informacje ogólne

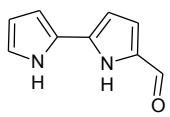
Rozpuszczalniki używane w trakcje wykonywanie tej pracy pochodziły z formy POCH. Pozostałe odczynniki zakupiono w firmach Sigma-Aldrich, Acros, Lancaster oraz ABCR. Były one używane bez dodatkowego oczyszczania. Chromatografie kolumnowe prowadzono na żalu krzemionkowym Silica Gel 60 0.04-0.063 mm firmy Roth, bądź na obojętnym tlenku glinu Merck 90. Do analizy chromatograficznej używano płytek chromatograficznych Merck KG60 F254. Do celów chromatograficznych stosowano mieszaninę węglowodorów wrzącą w zakresie 65-68^{o}C. Widma NMR wykonano na aparatach Bruker 400 MHz oraz Varian Mercury 600 MHz. Widma masowe wykonano metodami FD lub ESI w Instytucie Chemii Organicznej PAN, odpowiednio na aparatach: GCT Premier firmy Waters oraz Mariner firmy PerSeptive Biosystems. Pomiarów widm absorpcji dokonano przy użyciu spektrofotometru Shimadzu UV-3100 UV-VIS-NIR. Widma luorescencji zarejestrowano na aparacie Fluorolog®-3 firmy HORIBA Scientific. Pomiarów czasów życia fluorescencji dokonano przy użyciu spektrofluorymetru FL 900 firmy Edinburgh Analytical Instruments stosując procedurę dekonwolucji. Próbki nie były odtlenione. Pomiary widm absorpcji i emisji wykonano w kuwetach fluorescencyjnych o długości drogi optycznej 10 mm.

2,2'-bipirol (30)



2,2'-bipirol otrzymano według procedury literaturowej.[20] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05–6.19 (m, 4H), 6.70–6.72 (m, 2H), 8.23 (br s, 2H) ppm. Widmo NMR jest zgodne z widmem literaturowym.[24]

5-formylo-2,2'-bipirol (184)

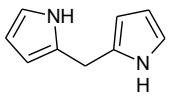


Do roztworu 2,2'-bipirolu **30** (1,0 g, 7,57 mmol) w DMF (50 ml) ochłodzonego do 0^{o}C dodano powoli $POCl_3$ (706 µl, 7,57 mmol). Reakcję prowadzono przez 1h i w tym czasie pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Następnie mieszaninę ostrożnie wylano do wodnego nasyconego roztworu Na_2CO_3 (250 ml), ogrzano do ok. 70^{o}C, po czym wyłączono grzanie i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Podczas chłodzenia obserwowano wytrącanie

http://rcin.org.pl

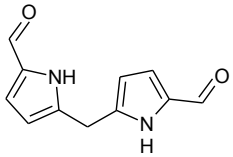
się ciemnozielonego osadu. Wytrącony osad został odsączony na lejku Schotta, przemyty wodą, zimnym metanolem, eterem dietylowym i pentanem. Produkt został otrzymany w postaci mikrokrystalicznego zielono-żółtego ciała stałego (790 mg, 65%). t.t. 238^{o}C (rozkład), ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), ^{13}C NMR 177.79, 135.00, 132.43, 123.92, 120.33, 109.62, 107.97, 106.69; Widma ^{1}H MMR i ^{13}C NMR są zgodne z widmami literaturowymi.[2]

2,2'-dipirometan (83)



Związek otrzymano według procedury literaturowej.[54] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.48 (s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 6.15-6.18 (m, 2 H), 6.70 (m, 2 H), 7.21-7.33 (m, 5 H), 7.92 (br s, 2 H); Widmo NMR jest zgodne z widmem literaturowym.[60]

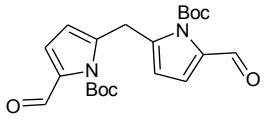
5,5'-diformylo-2,2'-dipirometan (185)



Do roztworu dipirometanu **83** (5.31 g, 36.37 mmol) w DMF (150 ml) ochłodzonego do 0^{o}C dodano powoli $POCl_3$ (11,86 ml; 127,30 mmol). Reakcję prowadzono przez 1h i w tym czasie pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Następnie mieszaninę ostrożnie wylano do wodnego nasyconego roztworu Na_2CO_3 (500 ml), ogrzano do ok. 70^{o}C, po czym wyłączono grzanie i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Podczas chłodzenia obserwowano wytrącanie się brązowożółtego osadu. Wytrącony osad został odsączony na lejku Schotta, przemyty wodą, zimnym metanolem, eterem dietylowym i pentanem. Produkt został otrzymany w postaci mikrokrystalicznego brązowożółtego ciała stałego (6,25 g, 30,91 mmol) z wydajnością 85%. t.t. 227-230^{o}C, ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 2H), 9.36 (s, 2H), 6.90 (d, J=3.67 Hz, 2H), 6.07 (d, J=3.67 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H) ^{13}C NMR δ 178.87, 139.08, 132.74, 122.11, 110.03, 26.10.

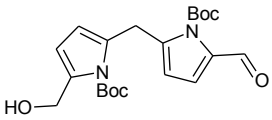
http://rcin.org.pl

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5,5'-diformylo-2,2'- dipirometan (206)



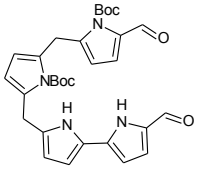
5,5'-diformylo-2,2'-dipirometan **185** (7,10 g; 35,15 mmol) rozpuszczono w THF (500 ml) i dodano diwęglan-di-*t*-butylu (18,4 g; 84,40 mmol), DMAP (625 mg; 5,12 mmol) i trietyloaminę (24,5 ml; 175,70 mmol). Reakcję prowadzono przez 1h i następnie do kolby reakcyjnej dodano wody (ok. 500 ml), odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahowano surowy produkt octanem etylu. Produkt wydzielono chromatograficznie (SiO_2, heksan/octan etylu 4:1). Po izolacji chromatograficznej produkt rozpuszczono w minimalnej ilości octanu etylu i wytrącono dodając heksan. Produkt otrzymano z wydajnością 72% (10,23 g; 25,43 mmol). t.t. 111-115^oC, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 2H), 7.04 (d, J=3.77, 2H), 5.93 (d, J=3.77, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.54 (s, 18H) ^{13}C NMR δ 180.64, 148.79, 139.10, 135.17, 121.15, 112.69, 86.20, 29.32, 27.68; MS (TOF MS ES+) 425.1689 $[M+Na]^+$

5-formylo-5'-(hydroksymetylo)-N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-2,2'-dipirometan (207)



Dialdehyd **206** (10,24 g; 25,5 mmol) rozpuszczono w mieszaninie THF (150 ml) i metanolu (150 ml) i, w jednej porcji, dodano borowodorek sodu (230 mg; 6,4 mmol). Po godzinie odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i wyizolowano produkt chromatograficznie (SiO_2, octan etylu/heksan 1:5) w postaci białego amorficznego proszku (5,04 g; 12,47 mmol) z wydajnością 49%. t.t. 132-135^oC (rozkład), ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 7.03 (d, J=3.75Hz, 1H), 6.12 (d, J=3.25, 1H), 5.81 (d, J=3.25, 1H), 5.79 (d, J=3.75, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.48 (s, br, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)) ^{13}C NMR δ 180.68, 150.56, 148.97, 141.46, 136.29, 134.93, 131.65, 121.37, 112.59, 112.49, 112.14, 85.99, 85.23, 58.37, 30.62, 27.74, 27.73; (TOF MS ES+) 427.1842 $[M+Na]^+$

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-dialdehyd (208)

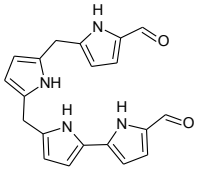


Pochodna dipirometanu **207** (2,44 g; 6,03 mmol) i 5-formylo-2,2'-bipirol **184** (960 mg; 6,03 mmol) rozpuszczono w mieszaninie THF (40 ml) i dichlorometanu (380 ml) w atmosferze argonu. Następnie, do tego roztworu dodano $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,3 ml; 10,5 mmol) i mieszano przez 1h. Po

http://rcin.org.pl

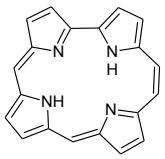
tym czasie roztwór przeniesiono do rozdzielacza, a faza organiczna została przemyta nasyconym roztworem Na_2CO_3 (3x100 ml). Fazy zostały rozdzielone, a fazę organiczną osuszono nad $MgSO_4$, odparowano, a pozostałość rozpuszczono w gorącej mieszaninie heksanu i octanu etylu (v:v 1:10). Gorący roztwór zlano znad nierozpuszczonej oleistej pozostałości i ochłodzono do 0^oC. Wytrącony w wyniku ochłodzenia osad odsączono i przemyto pentanem, otrzymując produkt w postaci jasnożółtego ciała stałego z wydajnością 76% (2.50 g; 4,58 mmol). t.t. 154^oC (rozkład). ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 12.01 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.97 (m,m, 1H, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR δ 180.72, 175.34, 149.78, 148.99, 141.70, 138.27, 134.88, 133.93, 133.16, 131.42, 130.84, 127.19, 122.13, 121.30, 112.14, 111.51, 111.37, 111.01, 108.79, 108.61, 85.86, 84.22, 30.21, 28.61, 27.71, 27.64; MS (TOF MS ES+) 569,2375 $[M+Na]^+$

dialdehyd (203)



Roztwór związku **208** (2,25 g; 4,13 mmol) w DMF (50 ml) został odgazowany w systemie argon/próżnia i następnie doprowadzony do wrzenia. Mieszaninę ogrzewano w atmosferze argonu przez ok. 10 min, monitorując przebieg reakcji za pomocą TLC (octan etylu: heksan 1:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano do wody (250 ml) i mieszano przez ok 45 min. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i pozostawiono do osuszenia. Produkt otrzymano z wydajnością 90% (1,28 g; 3,7 mmol). t.t. 190^oC (rozkład), ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 11.89 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 2H) ^{13}C NMR δ 178.52, 177.42, 141.37, 135.21, 133.06, 132.31, 132.21, 128.90, 127.58, 122.85, 109.69, 108.28, 107.92, 106.40, 105.92, 105.73, 26.55, 26.33; MS (TOF MS ES+) 369.1324 $[M+Na]^+$

Hemiporficen (HPc)

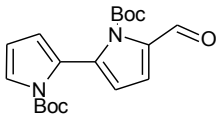


Chlorek tytanu (IV) (19,2 ml; 174,9 mmol) został dodany do zawiesiny pyłu cynkowego (22,7 g; 349,2 mmol) i CuCl (3,46 g; 35,0 mmol) w ochłodzonym do 0^oC THF (650 ml). Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1h i po tym czasie ochłodzono do temperatury pokojowej. Do tak wygenerowanego niskowalencyjnego tytanu powoli

http://rcin.org.pl

wkroplono zawiesinę dialdehydu **203** (605 mg; 1,75 mmol) w THF (20 ml). Reakcję prowadzono przez 1h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do 0^oC i powoli, utrzymując temperaturę poniżej 10^oC, dodano wodny roztwór amoniaku (25%, około 50 ml). Po dodaniu roztworu amoniaku obserwowano wytrącanie się z mieszaniny nieorganicznego materiału. Pozostały, żółtozielony klarowny roztwór został zlany znad wytrąconego materiału i przefiltrowany przez bawełnianą watę. Filtrat przeniesiono do rozdzielacza i przemywano kilkukrotnie solanką, aż do uzyskania neutralnego pH fazy wodnej. Fazę organiczną oddzielono od wodnej i dodano do niej jodu (1,33 g; 5,25 mmol) i mieszano przez ok. 30 min. Po tym czasie mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości ok. 100 ml, dodano chlorku metylenu (ok. 500 ml) i przemyto wodnym roztworem Na_2SO_3, a następnie solanką. Fazę organiczną osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i zatężono do objętości ok 30 ml. Tak otrzymany roztwór surowego produktu naniesiono na krótką kolumną chromatograficzną (20 x 4,5 cm, SiO_2). Produkt wyizolowano stosując jako eluent chlorek metylenu. Frakcje zawierające produkt połączono i zatężono, a otrzymany materiał zawieszono w metanolu i odsączono. Otrzymano produkt w postaci ciemnofioletowego, mikrokrystalicznego i błyszczącego ciała stałego z wydajnością 6% (32 mg; 0,105 mmol). t.t. > 250^oC (sublimacja), ^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.86 (d, J=12 Hz, 1H), 9.76 (d, J= 12 Hz, 1H), 9.63 (dd, $J_{1,2}$=4.2 Hz, $J_{1,3}$=1.8 Hz, 1H), 9.42 (d, J= 4.2Hz, 1H), 9.37 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.29 (dd, $J_{1,2}$=4.2 Hz, $J_{1,3}$=2.0 Hz, 1H), 9.23 (m, 3H), 9.11 (d, J=4.2 Hz, 1H), 1.14 (br, s, 1H), -0.51 (br, s, 1H) ^{13}C NMR δ 156.90, 148.94, 148.72, 145.61, 140.45, 137.96, 136.30, 135.62, 134.70, 134.22, 130.52, 127.38, 125.93, 125.68, 125.46, 120.73, 115.71, 114.56, 110.90, 108.49; MS (EI+) 310.1219$[M]^+$ UV/VIS ($CHCl_3$): λ_{max}, nm (logε) 611.5 (3.95), 568.5 (3.83), 536 (4.28), 499 (3.72), 397 (5.12), 329.5 (4.25), UV/VIS (HEX): λ_{max}, nm (logε) 622 (3.61), 612 (4.06), 568.5 (3.80, 560 (3.75), 532 (4.38), 496.5 (3.80), 394 (5.14), 327 (4.33), UV/VIS (MeCN): λ_{max}, nm (logε) 608.5 (3.94), 565 (3.79), 557 (3.73), 531.5 (4.29), 495.5 (3.67), 391.5 (5.15), 325.5 (4.29) .

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5-formylo-2,2'-bipirol (217)

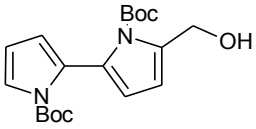


5-formylo-2,2'-bipirol **184** (2,21g; 13,81 mmol) rozpuszczono w THF (250 ml) i dodano diwęglan-di-*t*-butylu (8,82 g; 38,68 mmol), DMAP (670 mg; 5,5 mmol) i trietyloaminę (20 ml). Reakcję prowadzono przez 1h i następnie do kolby reakcyjnej dodano wody (ok. 50 ml) i kontynuowano mieszanie przez ok. 30 min. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahowano surowy produkt octanem etylu. Produkt wydzielono

http://rcin.org.pl

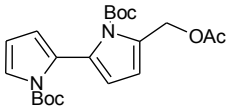
chromatograficznie (SiO_2, heksan/octan etylu 5:1). Produkt otrzymano w postaci bezbarwnego lepkiego oleju. Produkt otrzymano z wydajnością 80% (4,00 g; 11,11 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.27 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.39 (s, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.14, 148.73, 148.65, 135.95, 132.80, 124.54, 122.54, 119.62, 116.31, 115.22, 110.62, 85.06, 83.98, 27.72, 27.58.

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5-(hydroksymetylo)-2,2'-bipirol (216b)



217 (4,00 g; 11,11 mmol) rozpuszczono w mieszaninie THF i metanolu (100 ml, 100 ml) i dodano w jednej porcji borowodorek sodu (420 mg; 11,0 mmol). Reakcję prowadzono przez 30 min. Po tym czasie do kolby reakcyjnej powoli dodano nasyconego roztworu chlorku amonu (20 ml) i usunięto rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt ekstrahowano eterem dietylowym (250 ml), fazę organiczną przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym $MgSO_4$. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym cieśnieniem, otrzymując produkt w postaci lepkiego oleju, który został bezpośrednio użyty do następnego etapu reakcji (4,0 g; 11,0 mmol, ilościowo) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H) 1.38 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.59, 149.16, 149.12, 130.53, 128.24, 126.30, 121.95, 115.50, 113.80, 113.47, 110.31, 83.48, 83.39, 60.30, 27.70, 27.62, 20.95. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 385.1732, obliczona: $C_{19}H_{26}N_2O_5Na^+$ 385.1739.

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5-(acetoksymetylo)-2,2'-bipirol (216)

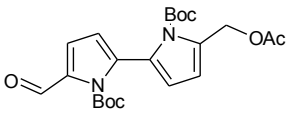


216b (4,0 g; 11,0 mmol) rozpuszczono w THF (100 ml) i dodano trietyloaminę (6 ml), bezwodnik kwasu octowego (2 ml; 22 mmol) i DMAP (260 mg; 2,2 mmol). Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (heksan/octan etylu 1:4). Po osiągnięciu całkowitej konwersji substratu, do kolby dodano metanol (10 ml) i kontynuowano mieszanie przez 45 min. Po tym czasie rozpuszczalnik organiczny odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt ekstrahowano eterem dietylowym (100 ml). Fazę organiczną przemyto solanką, a następnie przepuszczono przez złoże żelu krzemionkowego (3 cm x 7 cm), stosując jako eluent eter dietylowy. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci lepkiego oleju, który zestalił się po nocy. Produkt otrzymano ilościowo w postaci

http://rcin.org.pl

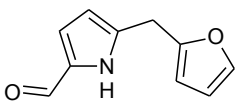
szarego ciała stałego (4,5 g; 11,0 mmol), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, *J* = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.59, 149.16, 130.53, 128.24, 126.30, 121.95, 115.50, 113.80, 113.47, 110.31, 83.48, 83.39, 60.30, 27.70, 27.62, 20.95. (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 427.1832, obliczona: $C_{21}H_{28}N_2O_6Na^+$ 427.1845.

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-5-(acetoksymetylo)-5'-formylo-2,2'-bipirol (218)



Do roztworu **216** (4,5 g, 11,0 mmol) w DMF (100 ml) powoli wkroplono $POCl_3$ (5,2 ml, 55,0 mmol), utrzymując temperaturę poniżej 50^{o}C. Następnie mieszaninę termostatowano w 50^{o}C i monitorowano postęp reakcji za pomocą TLC (octan etylu: heksan 1:4). Po około 45 min nie obserwowano już obecności substratu i mieszaninę ostrożnie wylano do mieszaniny roztworu Na_2CO_3 (400 ml), po czym powoli dodano octan etylu (ok. 200 ml). Tak otrzymany układ dwufazowy intensywnie mieszano przez ok. 30 min, a następnie przeprowadzono ekstrakcję produktu octanem etylu, przemywając kilkukrotnie fazę organiczną wodą i, na końcu, solanką. Produkt wyizolowano chromatograficznie (octan etylu/heksan 1:8→1:4). Po zatężeniu frakcji zawierających produkt, uzyskany stały materiał przemyto pentanem. Produkt otrzymano w postaci białego, amorficznego ciała stałego z wydajnością 70% (3,33g; 7,7 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.39 (s, 8H), 1.35 (s, 7H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.15, 170.49, 148.72, 135.99, 133.00, 131.42, 126.68, 119.68, 115.21, 114.72, 113.70, 85.36, 84.46, 60.13, 27.58, 27.50, 20.90. **HR-MS** (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 455.1784, obliczona: $C_{22}H_{28}N_2O_7Na^+$ 455.1794.

5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylopirol (211)

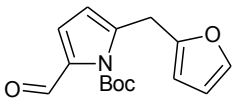


2-(hydroksymetylo)furan (10,5 ml; 105,8 mmol) dodano do świeżo destylowanego pirolu (220 ml; 3,175 mol), a następnie wkroplono $BF_3 \cdot Et_2O$ (16 ml 116,4 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 80 min i po tym czasie dodano do kolby reakcyjnej wodorotlenek potasu (19,5 g; 350 mmol) i kontynuowano mieszanie przez 30 min. Po tym czasie roztwór przesączono przez bawełnianą watę, a przesącz zatężono pod zmniejszonym

http://rcin.org.pl

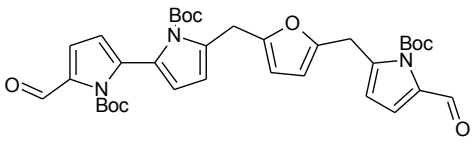
ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i kilkukrotnie przemyto fazę organiczną roztworem węglanu sodu i, ostatecznie, solanką. Fazę organiczną zatężono i przesączono przez złoże żelu krzemionkowego (4 cm x 7 cm) stosując jako eluent mieszaninę heksanu i octanu etylu (4:1). Przesącz zatężono, otrzymując surowy produkt (8,14 g). Całość otrzymanego materiał rozpuszczono w DMF (100 ml), ochłodzono roztwór do 0^{o}C i powoli wkroplono $POCl_3$ (6,2 ml; 66,5 mmol). Reakcję prowadzono przez 30 min w 0^{o}C, a następnie pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Reakcję poddano standardowemu przerobowi, izolując produkt chromatograficznie (SiO_2, heksan/octan etylu 4:1). Produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 17% (3,57 g; 20,36 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.21 – 6.16 (m, 1H), 6.15 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.58, 150.98, 142.04, 138.23, 132.39, 122.60, 110.47, 110.22, 106.94, 26.98. **HR-MS** (ESI+) *m/z* $[M+H]^+$ 176,0708, obliczona: $C_{10}H_{10}NO_2^+$ 176,0712.

5-[(furan-2-ylo)metylo]-2-formylo-N-*t*-butoksykarbonylopirol (221)



211 (3,57 g; 20,36 mmol) rozpuszczono w THF (50 ml) i dodano trietyloaminę (8,5 ml,; 61 mmol), diwęglan-di-*t*-butylu (6,5 g; 28,5 mmol) i DMAP (0,45 g; 4,07 mmol). Reakcję prowadzono przez 40 min. Następnie do kolby reakcyjnej dodano wodę (ok. 10 ml) i mieszano przez 10 min. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahowano produkt eterem dietylowym (100 ml). Fazę organiczną przesączono przez złoże żelu krzemionkowego, stosując jako eluent eter dietylowy i odparowano rozpuszczalnik. Produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością ilościową (5,60 g; 20,36 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.58 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 180.64, 151.56, 148.92, 141.52, 138.72, 135.21, 121.14, 112.86, 110.47, 106.77, 86.08, 28.16, 27.68. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 298.1043, obliczona: $C_{15}H_{17}NO_4Na^+$ 298.1055.

diadehyd (222)

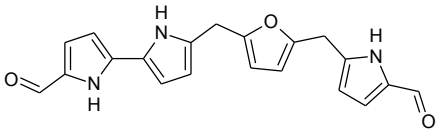


Pochodną bipirolu **218** (2,92 g; 6,75 mmol) i związek **211** (1,86 g; 6,75 mmol) rozpuszczono w chlorku metylu (300 ml) w atmosferze argonu. Następnie, do

http://rcin.org.pl

mieszaniny dodano $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,92 ml, 7,42 mmol) i mieszano przez 1 h. Analiza TLC składu mieszaniny reakcyjnej wykazała pojawianie się substratu o polarności bardzo zbliżonej do 1 (TLC, SiO_2, octan etylu/heksan 1:4) po upływie 1 h zawartość kolby reakcyjnej przeniesiono do rozdzielacza i kilkukrotnie przemyto roztworem węglanu sodu. Następnie postępowano według standardowej procedury wyizolowano produkt chromatograficznie (octan etylu/heksan 1:8) z wydajnością 41% (1,82 g; 2,81 mmol) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.98 – 5.91 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 1.59 (s, 10H), 1.39 (s, 10H), 1.29 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 181.94, 180.58, 151.94, 150.06, 149.27, 148.93, 148.61, 139.15, 135.74, 135.13, 134.24, 134.01, 125.08, 121.19, 120.05, 114.93, 114.77, 112.77, 111.46, 107.63, 107.48, 86.04, 85.39, 83.88, 28.67, 28.26, 27.72, 27.56, 27.52. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 670.2734, obliczona: $C_{35}H_{41}N_3O_9Na^+$ 670.2740.

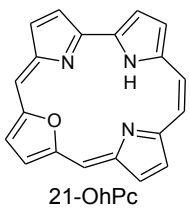
dialdehydu (213)



Otrzymano analogicznie jak **203**, rozpuszczając związek **222** (1,82 g; 2,8 mmol) w DMF (50 ml). Produkt otrzymano z wydajnością 94% w postaci jasnożółtego ciała stałego (913 mg; 2,63 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.69 – 6.58 (m, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 6.11 – 5.97 (m, *J* = 8.9 Hz, 3H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.93 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 178.78, 177.58, 152.45, 151.11, 138.60, 135.01, 132.53, 132.32, 130.47, 123.24, 109.95, 108.35, 107.63, 107.28, 106.54, 26.90, 26.72. . HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 370.1168, obliczona: $C_{20}H_{17}N_3O_3Na^+$ 370.1168.

21-oksahemiporficen (21-OHPc)

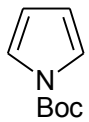


W atmosferze argonu, do zawiesiny pyłu cynkowego (4,55 g; 70 mmol) i chlorku miedzi (I) (0,35 g; 3,5 mmol) w THF (250 ml) chłodzonej łaźnią z lodem, powoli dodano chlorek tytanu (IV) (3,85 ml; 35 mml). Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 h. Następnie mieszaninę ochłodzono i do tak wygenerowanego niskowalencyjnego

http://rcin.org.pl

tytanu powoli wkroplono zawiesinę **213** (243 mg; 0,7 mmol) w THF (20 ml). Reakcję prowadzono przez ok. 10 min. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0^{o}C i powoli wkroplono wodny roztwór amoniaku (25%, 25 ml) utrzymując przy tym temperaturę poniżej 10^{o}C. Po wkropleniu roztworu amoniaku obserwowano wytrącenie materiału nieorganicznego z żółto-zielonego roztworu. Klarowny roztwór zlano znad osadu przesączając go przez watę bawełnianą, przeniesiono do rozdzielacza i wielokrotnie przemywano solanką, aż do neutralizacji odczynu zasadowego. Następnie do zneutralizowanego roztworu dodano jodu (1,43 g; 5,65 mmol), mieszano przez ok. 15 min i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość zawieszono w eterze dietylowym i przesączono przez watę bawełnianą. Osad kilkukrotnie przemywano eterem dietylowym, aż do wymycia jodu. Stały materiał zgromadzony na wacie przemyto następnie kwasem trifluorooctowym otrzymując fioletowy roztwór surowego produktu. Do tego roztworu dodano żelu krzemionkowego i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Protonowaną formę produktu wyizolowano chromatograficznie stosując mieszaninę chlorku metylenu i metanolu jako eluent (v:v 10:1). Frakcje zawierające produkt ZZ zostały połączone i zatężone. Pozostałość rozpuszczono w metanolu (ok 20 ml) i powoli dodawano wodnego roztworu amoniaku (10%) obserwując wytrącanie się materiału. Wytrącony produkt został odfiltrowany na lejku Schotta, przemyty wodą o pozostawiony do osuszenia na powietrzu. Suchy produkt przemyto pentanem i osuszono otrzymując ciemnofioletowe ciało stałe. Produkt otrzymano z wydajnością 7,5%. ^{1}H NMR (600 MHz, TFA-d) δ 11.76 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 11.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 11.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 10.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 10.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 10.07 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.41, 163.98, 159.14, 155.72, 150.56, 148.54, 143.89, 142.44, 139.60, 138.04, 137.94, 137.88, 137.15, 136.81, 135.54, 133.76, 130.04, 129.86, 123.81, 120.03, 109.07, 108.60. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+H]^+$ 312.1126, obliczona: $C_{20}H_{14}N_3O_3^+$ 370.1168.

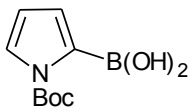
N-*Boc* pirol (53)



Związek został otrzymany według procedury literaturowej[199]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.26 – 6.20 (m, 1H), 1.62 (s, 4H).

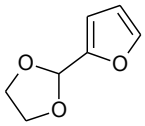
http://rcin.org.pl

Kwas N-*Boc*-2-piroloboronowy (54)



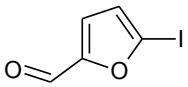
Związek został otrzymany według procedury literaturowej [35]. t.t. 95-100^{o}C (rozkład). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 1.62 (s, 9H).

2-(furan-2-ylo)-1,3-dioksolan (226)



Związek został otrzymany według procedury literaturowej [200].^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 2H).

5-jodo-2-furfural (227)



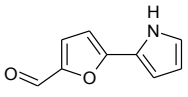
Do roztworu **226** (12 g; 85.63 mmol) i TMEDA (13.57 ml; 89,9 mmol) w bezwodnym THF (100 ml), w atmosferze argonu, dodano roztwór BuLi w heksanie (36 ml; 2,5 M; 89,9 mmol) w temperaturze -78^{o}C.

Następnie, usuwając łaźnię suchy lód/aceton, pozwolono mieszaninie reakcyjnej osiągnąć temperaturę -20^{o}C, po czym ponownie ochłodzono do -78^{o}C. W tej temperaturze dodano do mieszaniny reakcyjnej w jednym i szybkim nastrzyku roztwór jodu w THF (29,16 g; 102,75 mmol w 40 ml THF). Po dodaniu roztworu jodu pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową, zawartość kolby reakcyjnej przeniesiono do rozdzielacza, dodano octan etylu (300 ml) i przemywano fazę organiczną wodnym roztworem Na_2SO_3, aż do całkowitej neutralizacji jodu. Fazę organiczną oddzielono i odparowano rozpuszczalniki organiczne pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczono w metanolu (200 ml) i dodano minimalną ilość wody potrzebną do zmętnienia mieszaniny. Po zaobserwowaniu zmętnienia, dodano minimalną ilość metanolu potrzebą do ponownego rozpuszczenia składników mieszaniny i otrzymania roztworu jednorodnego. Tak otrzymany roztwór doprowadzono do pH ≈ 2 dodając roztwór kwasu solnego. Po kilku minutach od zakwaszenia środowiska obserwowano wytrącanie się materiału. Mieszaninę mieszano przez ok. 1h, ochłodzono do 0^{o}C, a wytrącony surowy produkt odsączono na lejku Schotta, przemyto wodą i pozostawiono na powietrzu do osuszenia. Otrzymano produkt w postaci jasnożółtego, mikrokrystalicznego (t.t. 127^{o}C) ciała stałego (12,5 g; 56,3 mmol) z wydajnością 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

http://rcin.org.pl

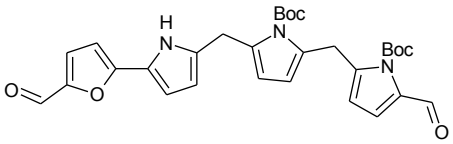
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.14, 158.00, 123.20, 122.30, 99.09. Widmo zgodne z widmem literaturowym.

5-(piro-2-ylo)furano-2-formylofuran (223).



W THF (500 ml) rozpuszczono **227** (10,09 g; 45,45 mmol) i **54** (10,56 g; 50 mmol), a następnie dodano wody (100 ml), tetrakis(trifenylofosfiny)palladu (0) (2,62 g; 2,27 mmol) i węglan potasu (25 g; 181 mmol). Mieszaninę odgazowano w systemie próżnia/argon, i doprowadzono wrzenia. Reakcję prowadzono przez 4 h. Po tym czasie analiza TLC składu mieszaniny (heksan/octan etylu 4:1) wykazała całkowitą konwersję substratów. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym. Do pozostałości dodano octan etylu (300 ml) i przemyto wodą (100 ml). Fazę organiczną oddzielono, przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w gorącej mieszaninie octanu etylu i heksanu (v:v 1:10). Żółty roztwór oddzielono od nierozpuszczonej ciemnej pozostałości i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w THF (ok. 250 ml), dodano wody (ok. 10 ml) i wodorotlenku sodu (ok. 0,5 g). Następnie do mieszaniny dodano metanolu, aż do uzyskania jednorodnego roztworu. Postęp reakcji monitorowano TLC (octan etylu/heksan 1:2) i po ok. 1 h, obserwując całkowitą konwersję substratu, dodano do mieszaniny ok 200 ml wody i odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony, jasnożółty osad odsączono na lejku Schotta, przemyto wodą i pozostawiono do osuszenia. Produkt otrzymano w postaci jasnożółtego, amorficznego ciało stałego z wydajnością 70% (5,12 g, 31,8 mmol) t.t. 125-128^{o}C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (m, 1H).^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 176.71, 154.54, 150.63, 122.61, 121.98, 110.33, 109.78, 105.49. HR-MS (EI+) *m/z* $[M]^{\cdot+}$ 161.0475, obliczona: $C_9H_7NO_2^{\cdot+}$ 161.0477.

N,N'-di-*t*-butoksykarbonylo-α,ω-dialdehyd (228).

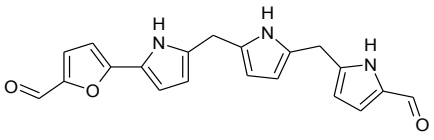


Pochodną dipirometanu **207** (1.,472 g; 3,642 mmol) i **223** (590 mg; 3,66 mmol) rozpuszczono w mieszaninie THF (20 ml) i dichlorometanu (200 ml) w atmosferze argonu. Następnie, do roztworu dodano $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,54 ml; 4,2 mmol) w temperaturze pokojowej. Reakcję prowadzono przez 10 min, po czym dodano wodnego roztworu Na_2CO_3 (nasycony, ok. 100 ml). Mieszaninę przeniesiono do

http://rcin.org.pl

rozdzielacza i fazę organiczną dokładnie przemyto wodnym roztworem Na_2CO_3 energicznie wytrząsając zawartość rozdzielacza i obserwując zmianę barwy fazy organicznej z ciemnobrązowej na jasnożółtą. Fazę organiczną oddzielono od wodnej, przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym $MgSO_4$. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wyizolowano chromatograficznie (SiO_2, octan etylu/heksan 1:4) z wydajnością 40% (800 mg, 1.46 mmol). t.t. 130^{o}C (rozkład). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.66 – 6.54 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.08 – 5.98 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 180.71, 154.23, 150.25, 149.00, 141.46, 134.98, 134.36, 133.26, 131.35, 121.31, 120.78, 112.23, 111.98, 111.67, 110.41, 109.18, 104.18, 85.90, 84.79, 77.33, 77.01, 76.69, 30.49, 28.12, 27.76, 27.68. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 570.2215, obliczona $C_{30}H_{33}N_3O_7Na^+$ 570.2216.

dialdehyd (224).

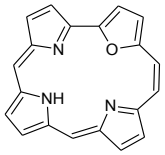
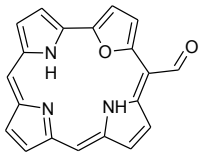


Boc-zabezpieczony dialdehyd **228** (800 mg; 1,46 mmol) rozpuszczono w DMF (25 ml), odgazowano w systemie próżnia/argon i, w atmosferze argonu, doprowadzono do wrzenia. Reakcję prowadzono przez ok. 15 min.

Po tym czasie analiza TLC (octan etylu: heksan 1:2) wykazała całkowitą konwersję substratu do tylko jednego produktu. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i wylano do wody (200 ml). Produkt ekstrahowano octanem etylu (2 x 100 ml), fazę organiczną przemyto kilkukrotnie wodą, solanką i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ciemnobrązowy olej, który po pozostawieniu na noc zestalił się. Produkt otrzymano w postaci ciemnożółtego ciała stałego z wydajnością 90% (450 mg; 1,30 mmol) t.t. 175^{o}C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 1H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 5.94 – 5.83 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.82 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 178.54, 176.30, 154.76, 150.37, 141.34, 135.86, 132.35, 128.71, 127.64, 120.83, 110.24, 109.69, 108.78, 105.96, 105.78, 104.88, 26.41, 26.35. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 370.1153, obliczona $C_{20}H_{17}N_3O_3Na^+$ 370.1168.

http://rcin.org.pl

23-oksahemiporficen (23-OHPc) i 5-formylo-21-oksakorol (21-OKor)

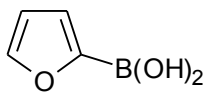



Do bezwodnego THF (500 ml) w atmosferze argonu dodano pył cynkowy (12,25 g; 188,5 mmol) i chlorek miedzi (I) (0,93 g; 9,42 mmol). Następnie mieszaninę ochłodzono do 0^oC i dodano pod powierzchnię cieczy, jednym wolnym nastrzykiem, chlorek tytanu (IV) (10,35 ml; 94,25 mmol). Po dodaniu chlorku tytanu, mieszaninę doprowadzono do wrzenia i ogrzewano przez 1 h. Po tym czasie mieszanina została ochłodzona do 0^oC i wkroplono roztwór dialdehydu **224** (655 mg; 1,885 mmol) w THF (20 ml). Następnie kontynuowano mieszanie przez 30 min w temperaturze 0^oC i zgaszono reakcję powoli dodając wodny roztwór amoniaku (25%, 30 ml) utrzymując przy tym temperaturę poniżej 10^oC. Po wkropleniu roztworu amoniaku obserwowano wytrącenie materiału nieorganicznego z żółto-zielonego roztworu. Klarowny roztwór zlano znad osadu przesączając przez watę bawełnianą, przeniesiono do rozdzielacza i wielokrotnie przemywano solanką, aż do neutralizacji odczynu zasadowego. Następnie do zneutralizowanego roztworu dodano jodu (1,43 g; 5,65 mmol), mieszano przez ok. 15 min i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość zawieszono w eterze dietylowym i przesączono przez watę bawełnianą. Osad kilkukrotnie przemywano eterem dietylowym, aż do wymycia jodu. Stały materiał zgromadzony na wacie przemyto następnie kwasem trifluorooctowym, otrzymując fioletowy roztwór surowego produktu. Fazę eterową przemyto nasyconym roztworem Na_2SO_3 w celu neutralizacji jodu, fazy rozdzielono, fazę organiczną osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w kwasie trifluorooctowym. Roztwory w kwasie trifluorooctowym połączono, dodano żelu krzemionkowego i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Frakcje zawierające produkt mniej polarny zbierano stosując jako eluent chlorek metylenu. Następnie zmieniono eluent na mieszaninę chlorku metylenu i metanolu (5:1) i zebrano frakcje zawierające drugi produkt. Roztwory zawierające produkt o mniejszej polarności połączono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość zawieszono w pentanie i odsączono otrzymując produkt **21-OKor** z wydajnością 1,3% (8.0 mg, 0.0245 mmol) w postaci ciemnofioletowego ciała stałego. W przypadku niewystarczającego usunięcia kwasu trifluorooctowego przed rozpoczęciem chromatografii kolumnowej, produkt **21-OKor** otrzymywany jest bezpośrednio w formie protonowanej i powinien zostać oczyszczony w taki sam sposób jak produkt **23-OHPc**. Frakcje zawierające produkt **23-OHPc** zostały połączone i zatężone. Następnie pozostałość rozpuszczono w metanolu (ok 20 ml) i powoli dodawano

http://rcin.org.pl

wodnego roztworu amoniaku (10%) obserwując wytrącanie się materiału. Wytrącony produkt został odfiltrowany na lejku Schotta, przemyty wodą i pozostawiony do osuszenia na powietrzu. Suchy produkt przemyto pentanem i osuszono otrzymując ciemnofioletowe ciało stałe (21,1 mg; 0,067 mmol) z wydajnością 3,6%. **23-OHPc**: M.p. > 300^{o}C. ^{1}H NMR (600 MHz, TFA-d) δ 11.37 (s, 1H), 11.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 11.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 10.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 10.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 10.21 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.02 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, TFA-d) δ 156.22, 149.98, 148.79, 148.02, 145.27, 145.13, 143.42, 139.60, 138.72, 137.10, 136.70, 135.35, 134.69, 133.36, 129.67, 128.48, 119.05, 116.55, 116.53, 115.43. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+H]^+$ 312.1135, obliczona: $C_{20}H_{14}N_3O^+$ 312.1137. **21-OKor:** t.t. > 300^{o}C. ^{1}H NMR (600 MHz, thf) δ 12.12 (s, 1H), 10.07 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 9.90 (dd, *J* = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.28 (dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 9.14 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 1H), -2.96 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, TFA-d)) δ 196.68, 152.21, 145.18, 143.35, 142.80, 142.65, 138.84, 138.79, 134.80, 134.21, 131.22, 130.91, 129.73, 126.56, 125.01, 123.00, 122.74, 109.93, 105.19, 104.29. HR-MS (EI+) *m/z* $[M+H]^+$ 312.1135, obliczona $C20H14N3O2^+$ 312.1137.

Kwas 2-furanoboronowy (235)

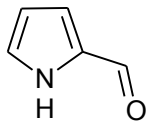


Do roztworu świeżo destylowanego furanu (5,1 g; 74,92 mmol) w suchym THF (50 ml) pod atmosferą argonu i ochłodzonego do temperatury 0^{o}C dodano roztwór BuLi w heksanie (30 ml, 78,6 mmol, 2,5 M) utrzymując przy tym temperaturę poniżej 5^{o}C. Po dodaniu BuLi utrzymywano temperaturę mieszaniny równą 0^{o}C przez 30 min i następnie ochłodzono mieszaninę do -78^{o}C. W tej temperaturze dodano boran trimetylu (16,5 ml; 150 mmol) za jednym szybkim nastrzykiem i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Mieszaninę poreakcyjną wlano do roztworu chlorku amonu i mieszano. Analiza TLC wykazała obecność trzech – dwóch niepolarnych i jednego polarnego produktu. Do mieszaniny poreakcyjnej dodano octanu etylu i rozdzielono fazy. Następnie surowy produkt przeprowadzono do fazy wodnej ekstrahując roztworem wodorotlenku sodu. Na tym etapie w fazie organicznej, według analizy TLC, znajdowały się dwa niepolarne produkty. Fazę organiczną usunięto, a fazę wodą zakwaszono dodając kwas solny i ponownie ekstrahowano octanem etylu. Po tym etapie analiza TLC wykazała obecność w fazie organicznej tylko jednego, polarnego produktu. Fazę organiczną osuszono $MgSO_4$, zatężono, a uzyskane ciało stałe przemyto pentanem. Produkt otrzymano z wydajnością 25%

http://rcin.org.pl

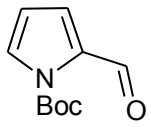
(2,13 g; 19,03 mmol). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (dd, J = 1.5, 0.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H) Widmo ^{1}H NMR zgodne z widmem literaturowym.[201]

2-formylopirol (116)



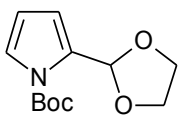
Do roztworu pirolu (10 ml; 144,3 mmol) w DMF (150 ml), ochłodzonego do 0^{o}C, powoli dodano $POCl_3$ (16 ml; 173,2 mmol) i mieszano w tej temperaturze przez ok. 30 min. Po tym czasie pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową i wylano mieszaninę do roztworu Na_2CO_3 (500 ml). Fazę organiczną ekstrahowano octanem etylu (4 x 150 ml), a następnie przemyto dwukrotnie wodą i solanką. Fazę organiczną oddzielono od wodnej, osuszono i odparowano. Otrzymano brązowy olej, który z czasem krystalizował. Surowy produkt krystalizowano z gorącego heksanu. Produkt otrzymano w postaci bezbarwnych kryształów (14,44 g; 140 mmol) z wydajnością 97%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,18(s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H). Widmo H NMR jest zgodne z widmem literaturowym.[202]

2-formylo-N-t-butoksykarbonylopirol (231)



Otrzymano według standardowej procedury. 2-formylopirol **116** (5 g; 52,5 mmol) rozpuszczono w THF (100 ml) i dodano trietyloaminę (30 ml; 0,2 mol), DMAP (1,28 g; 10 mmol) i (*Boc*)$_2$O (14,5 g; 63,1 mmol). Reakcję prowadzono przez 1h. Po tym czasie dodano wody (20 ml), mieszano przez 30 min i odparowano rozpuszczalnik organiczny. Surowy produkt ekstrahowano eterem dietylowym. Fazę organiczną przesączono przez złoże żelu krzemionkowego stosując eter dietylowy jako eluent. Przesącz odparowano otrzymując produkt w postaci jasnego oleju z wydajnością ilościową (10,2 g; 52,5 mmol) ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.29 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 1.61 (s, 9H). Widmo NMR jest zgodne z widmem literaturowym.[203]

2-(1,3-dioksolan-2-ylo)-N-*t*-butoksykarbonylopirol (232)

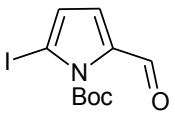


231 (8 g, 41 mmol) rozpuszczono w benzenie (150 ml), do mieszaniny dodano glikol etylenowy (8 ml; 143 mmol) i katalityczną ilość kwasu *p*-toluenosulfonowego. Ogrzewano w temperaturze wrzenia odbierając

http://rcin.org.pl

azeotrop benzen/woda za pomocą aparatury Deana-Starka. Reakcję monitorowano za pomocą TLC (octan etylu/heksan 1:10). Po zakończeniu reakcji dodano octan etylu (200 ml) i przemyto fazę wodną wodnym roztworem węglanu sodu. Produkt oczyszczono nad drodze krótkiej chromatografii kolumnowej (octan etylu/heksan 1:10). Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt otrzymano w postaci ciemnożółtego oleju (7,8 g; 32,8 mmol) z wydajnością 80%.[1] H NMR δ 1.60 (s, 9H), 3.97−4.06 (m, 4H), 6.13 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.41−6.43 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 3.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H); Widmo NMR jest zgodne z widmem literaturowym.[204]

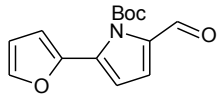
5-jodo-2-formylo-N-t-butoksykarbonylopirol (233)



W atmosferze argonu, do roztworu TMP (12,6 ml; 71,05 mmol) w bezwodnym THF (100 ml) ochłodzonego do temperatury -78^{o}C, dodano BuLi (31,5 ml, 74,02 mmol, 2,5 M w heksanie). Następnie usunięto łaźnię aceton/suchy lód, pozwolono mieszaninie osiągnąć -20^{o}C i powtórnie ochłodzono do -78^{o}C. Do tak wygenerowanej soli litowej TMP wkraplano powoli, w temperaturze poniżej -55^{o}C, roztwór acetalu **232** (17,00 g; 71,05 mmol) w THF (50 ml). Po wkropleniu substratu roztwór mieszano w T=-78^{o}C przez 2h, a następnie jednym nastrzykiem dodano roztwór jodu (22 g; 85,26 mmol) w bezwodnym THF (50 ml) i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza, nieprzereagowany jod zneutralizowano wodnym roztworem Na_2SO_3, a produkt ekstrahowano octanem etylu. Wyizolowany, surowy produkt w postaci zabezpieczonej acetalem oczyszczono przeprowadzając chromatografię kolumnową (octan etylu/heksan 1:15). Następnie, zabezpieczony produkt rozpuszczono w jednofazowej mieszaninie THF, metanolu i wody i zakwaszono kwasem solnym. Przebieg reakcji odbezpieczania grupy formylowej monitorowano za pomocą TLC (octan etylu/heksan 1:10). Po zakończeniu reakcji do roztworu dodano Na_2CO_3 w celu neutralizacji kwasu i odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano octanu etylu, rozdzielono fazy i osuszono i odparowano pod zmniejszony ciśnieniem fazę organiczną. Produkt otrzymano w postaci brązowego oleju, który po nocy w temperaturze pokojowej zestalił się. Produkt otrzymano z wydajnością 40% (9,00 g; 28,93 mmol), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 9H). HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 343.9740, obliczona: $C_{10}H_{12}NO_3INa^+$ 343.9760.

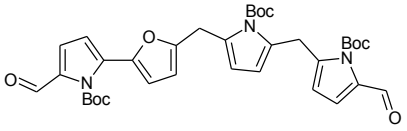
http://rcin.org.pl

5-(furan-2-ylo)-2-formylo-N-*t*-butoksykarbonylopirol (229)



Do mieszaniny THF (100 ml) i wody (3 ml) dodano **233** (3,7 g; 11,9 mmol), **235** (1,73 g; 15,46 mmol), tetrakistrifenylofosfinę palladu (0) (0,7 g; 0,6 mmol), węglan sodu (3,78 g;35,7 mmol) i chlorek tetra-*n*-butyloamoniowy (1,3 g; 11,9 mmol). Następnie mieszaninę odgazowano w systemie próżnia/argon i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez ok. 4 h, monitorując postęp reakcji za pomocą TLC (ocat etylu/heksan 1:10). Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a do pozostałości dodano octanu etylu. Rozdzielono fazy, fazę organiczną przemyto wodą, solanką, osuszono nad bezwodnym $MgSO_4$ i odparowano. Otrzymany materiał rozpuszczono w THF (100 ml) i dodano diwęglanu-*t*-butylu (2,73 g; 11,9 mmol), DMAP (0,3 g; 2,4 mmol) i trietyloaminę (10 ml) i mieszano przez 30 min. Po tym czasie do mieszaniny dodano wodę (ok. 10 ml) i kontynuowano mieszanie przez następne 30 min. Następnie przeprowadzono standardowy przerób reakcji, izolując produkt chromatograficznie (heksan/octan etylu 20:1→10:1). Produkt otrzymano z wydajnością 65% w postaci lepkiego oleju o lekko żółtym zabarwieniu (2,021 g; 7,73 mmol). Związek został użyty w następnym etapie bezpośrednio po jego otrzymaniu.

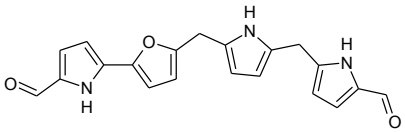
dialdehyd (230)



W chlorku metylu (150 ml), w atmosferze argonu, rozpuszczono **229** (1,77 g; 6,77 mmol) i **207** (2,74 g; 6,77 mmol) i następnie dodano $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,00 ml; 8,12 mmol). Reakcję prowadzono przez 5 min, a następnie przeniesiono do rozdzielacza, dodano roztwór węglanu sodu i intensywnie wytrząsano w celu neutralizacji fazy organicznej. Następnie mieszaninę poddano standardowemu przerobowi, izolując produkt chromatograficznie (heksan/octan etylu 1:5). Produkt otrzymano w postaci lekko żółtego ciała stałego z wydajnością 55% (2,41 g; 3,72 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.57 (s, 8H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 180.64, 179.00, 154.97, 149.65, 149.16, 149.02, 143.53, 141.63, 134.92, 133.95, 131.88, 131.71, 130.79, 121.77, 121.27, 112.13, 111.92, 111.57, 111.25, 111.06, 108.17, 86.06, 85.81, 84.29, 30.08, 29.07, 27.73, 27.65, 27.42. MS (EI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 670,27, obliczona $C_{35}H_{41}N_3NaO_9^+$670.2729

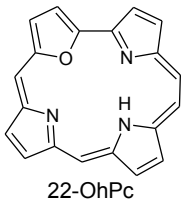
http://rcin.org.pl

Dialdehyd (236)



Reakcję odbezpieczania grup NH przeprowadzono w standardowych warunkach (patrz **203**), rozpuszczając **230** (1,34 g; 2,067 mmol) w DMF (35 ml). Produkt uzyskano w postaci beżowego ciała stałego z wydajnością 92% (0,658 g; 1,90 mmol) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 179.04, 178.57, 154.70, 145.47, 141.28, 133.50, 132.35, 131.78, 127.94, 126.55, 109.73, 108.61, 108.54, 107.76, 106.21, 106.13, 26.95, 26.33. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 370.1158, obliczona $C_{20}H_{17}N_3O_3Na^+$ 370.1168.

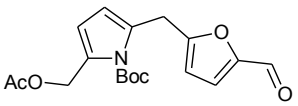
22-oksahemiporficen (22-OHPc)



11. W atmosferze argonu, do zawiesiny pyłu cynkowego (9,035 g; 139 mmol) i chlorku miedzi (I) (0,6 g; 6,0 mmol) w THF (200 ml) chłodzonej łaźnią z lodem, powoli dodano chlorek tytanu (IV) (7,63 ml; 69,5 mmol). Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1h. Następnie mieszaninę ochłodzono i do tak wygenerowanego niskowalencyjnego tytanu powoli wkroplono zawiesinę **236** (483 mg; 1,39 mmol) w THF (20 ml). Reakcję prowadzono przez ok. 10 min. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0^{o}C i powoli wkroplono wodny roztwór amoniaku (25%, 25 ml) utrzymując przy tym temperaturę poniżej 10^{o}C. Dalszy przerób i reakcja utleniania z użyciem jodu (1,06 g; 4 mmol) analogiczny jak w przypadku 21-oksahemiporficenu **21-OHPc**. Produkt otrzymano w postaci ciemnofioletowego ciała stałego z wydajnością 11,5% (50 mg; 0,16 mmol). ^{1}H NMR (600 MHz, TFA-d) δ 11.64 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 11.08 (s, 2H), 11.06 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.50 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 10.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 10.12 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.94 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, TFA-d) δ 153.69, 149.29, 148.67, 144.11, 143.96, 141.73, 141.56, 135.72, 135.29, 133.90, 133.56, 133.08, 132.67, 131.74, 127.76, 127.46, 120.68, 117.63, 111.85, 107.07. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+H]^+$ 312.1124, obliczona $C_{20}H_{14}N_3O^+$ 312.1137.

http://rcin.org.pl

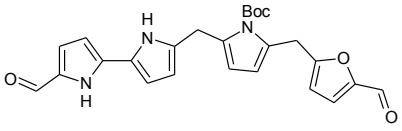
5-[(5-formylo-furan-2-ylo)metylo]-2-(acetoksymetylo)-N-*t*-butoksykarbonylopirol (237)



W mieszaninie THF (100 ml) i metanolu (20 ml) rozpuszczono **221** (3,9 g; 14,17 mmol) i dodano borowodorku sodu (0,5 g; 13,2 mmol) w jednej porcji. Reakcję prowadzono przez ok. 30 min. Po tym czasie analiza TLC (octan etylu/heksan 1:4) mieszaniny reakcyjnej wykazała brak obecności substratu i obecność tylko jednego produktu. Do mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór chlorku amonu, odparowano rozpuszczalnik organiczny i dodano eter dietylowy (100 ml) do pozostałości. Fazę organiczną oddzielono od wodnej, przemyto solanką, osuszono i dodano THF (100 ml), bezwodnik octowy (2,7 ml; 28,3 mmol), DMAP (0,35 g; 2,83 mmol) i trietyloaminę (8 ml; 56,7 mmol). Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC (octan etylu/heksan 1:4). Po całkowitej konwersji substratu w produkt, dodano do kolby reakcyjnej metanol (20 ml) i mieszano przez 1h. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszczono w eterze dietylowym (150 ml) i przemyto roztwór roztworem węglanu sodu i solanką. Fazę organiczną przesączono przez złoże żelu krzemionkowego (3 cm x 7 cm), przesącz zatężono, a otrzymany oleisty materiał użyto do następnego etapu reakcji. Materiał rozpuszczono w DMF (75 ml), ochłodzono mieszaninę do 0^oC i powoli wkroplono $POCl_3$ (2,62 ml; 28,34 mmol) i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC (octan etylu/heksan 1:4). Po ok. 2h zawartość kolby wylano do roztworu węglanu sodu (300 ml) i bezpośrednio po tym ostrożnie dodano octanu etylu. Mieszano przez ok. 15 min, a następnie mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i intensywnie wytrząsano. W dalszej kolejności przeprowadzono standardowy przerób mieszaniny poreakcyjnej, izolując produkt za pomocą chromatografii kolumnowej (octan etylu/heksan 1:4). Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego z wydajności 70% (3,44 g; 9,92 mmol), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.12, 170.55, 160.88, 151.94, 149.24, 131.03, 129.98, 122.83, 113.98, 112.41, 109.59, 84.86, 60.35, 29.18, 27.73, 20.98. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 370.1260, obliczona $C_{18}H_{21}NO_6Na^+$ 370.1267.

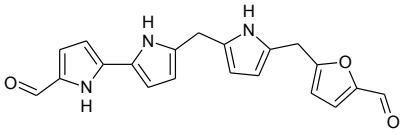
http://rcin.org.pl

dialdehyd (239)



W mieszaninie chlorku metylenu (500 ml) i THF (50 ml), w atmosferze argonu, rozpuszczono **237** (2,76 g; 7,95 mmol), **184** (1,274 g; 7,95 mmol) i dodano $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,2 ml; 9,54 mmol). Reakcję prowadzono przez ok. 45 min, monitorując jej postęp za pomocą TLC (octan etylu/heksan 1:2). Mieszaninę poreakcyjną poddano standardowemu przerobowi, izolując produkt chromatograficznie (octan etylu/heksan 1:4). Produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego z wydajnością 35% (1,23 g; 2,75 mmol) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.03 – 5.97 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.09, 176.18, 161.44, 151.85, 149.75, 137.68, 133.62, 133.48, 131.05, 129.05, 126.69, 122.27, 112.32, 111.47, 110.58, 109.43, 108.72, 108.23, 84.66, 29.44, 28.67, 27.65. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 470.1682, obliczona $C_{25}H_{25}N_3O_5Na^+$ 470.1692.

dialdehyd (240)



Reakcję przeprowadzono w standardowych warunkach, ogrzewając substrat (1,23 g; 2,75 mmol) w DMF (50 ml). Po zakończeniu reakcji i wylaniu zawartości kolby do wody, produkt nie wytrącił się w postaci ciała stałego, ale utworzył oleisty materiał. Produkt wyizolowano na drodze ekstrakcji z fazy wodnej z wydajnością ilościową (0,955 g; 2,75 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 24.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.54 – 6.46 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.84 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 177.94, 177.44, 161.74, 151.95, 135.22, 132.97, 132.24, 129.32, 125.13, 122.90, 110.03, 108.30, 107.98, 106.56, 106.42, 106.07, 27.17, 26.53. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+Na]^+$ 370.1159, obliczona $C_{20}H_{17}N_3O_3Na^+$ 370.1168.

http://rcin.org.pl

24-oksahemiporficen (24-OHPc)

24-OhPc

Produkt otrzymano i wyizolowano w analogiczny sposób jak 21- i 22-oksahemiporficen. Produkt otrzymano z wydajnością 1% (9,7 mg, 31,2 μmol). ^{1}H NMR (500 MHz, TFA-d) δ 11.70 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 11.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 11.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 10.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 10.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 10.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 10.14 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, TFA-d) δ 154.62, 150.60, 150.21, 149.83, 149.44, 145.62, 140.15, 139.94, 135.60, 134.73, 133.66, 133.51, 131.88, 131.68, 127.13, 126.67, 124.83, 118.24, 114.20, 111.93, 106.30. HR-MS (ESI+) *m/z* $[M+H]^+$ 312,1122 calcd for $C_{20}H_{14}N_3O^+$ 312.1137.

Bibliografia

[1] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, W. J. Matcham, George, E. McDonald, *Nature* **1980**, *285*, 17–21.

[2] J. L. Sessler, Z. Gross, H. Furuta, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2201–2202.

[3] W. Zhang, W. Lai, R. Cao, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3717–3797.

[4] P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, T. Głowiak, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *1*, 779–781.

[5] H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 4707–4708.

[6] R. Li, A. D. Lammer, G. M. Ferrence, T. D. Lash, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4078–4093.

[7] T. D. Lash, A. D. Lammer, G. M. Ferrence, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 9718–9721.

[8] V. J. Bauer, D. L. J. Clive, M. M. King, D. Dolphin, F. L. Harris, J. Loder, S. W. C. Wang, J. B. Paine, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6429–6436.

[9] E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 257–259.

[10] R. Orłowski, D. Gryko, D. T. Gryko, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3102–3137.

[11] Z. Gross, N. Galili, I. Saltsman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1427–1429.

[12] R. Paolesse, L. Jaquinod, D. J. Nurco, S. Mini, F. Sagone, K. M. Smith, T. Chimiche, R. Tor, *Chem. Commun.* **1999**, 1307–1308.

[13] B. Koszarna, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3707–3717.

[14] J. I. Setsune, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3044–3101.

http://rcin.org.pl

[15] V. E. Vogel, M. Balci, K. Pramod, P. Koch, J. Lex, O. Ermer, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 909–912.

[16] J. L. Sessler, M. C. Hoehner, *Synlett* **1994**, *3*, 211–212.

[17] L. Jiao, E. Hao, M. Grac, H. Vicente, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8119–8122.

[18] O. Arad, J. Morros, X. Batllori, J. Teixidó, S. Nonell, J. I. Borrell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 847–850.

[19] H. Falk, H. Flodl, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 247–252.

[20] M. Lausmann, I. Zimmer, J. Lex, H. Lueken, K. Wieghardt, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 736–739.

[21] K. Oohora, A. Ogawa, T. Fukuda, A. Onoda, J. Y. Hasegawa, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 6227–6230.

[22] E. Vogel, M. Köcher, J. Lex, O. Ermer, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 257–266.

[23] T. Dohi, K. Morimoto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007–2010.

[24] T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797–10815.

[25] G. Aydin, B. Temelli, C. Unaleroglu, *European J. Org. Chem.* **2015**, 7583–7593.

[26] S. Neya, K. Nishinaga, K. Ohyama, N. Funasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5217–5220.

[27] D. Seidel, V. Lynch, J. L. Sessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1422–1425.

[28] E. Ganapathi, T. Chatterjee, M. Ravikanth, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6701–6706.

[29] K. S. Anju, S. Ramakrishnan, A. P. Thomas, E. Suresh, A. Srinivasan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5545–8.

[30] N. N. Pati, B. S. Kumar, P. K. Panda, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 17–20.

[31] J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649–5651.

[32] H. Hata, H. Shinokubo, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8264–8265.

[33] L. L. Chng, C. J. Chang, D. G. Nocera, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4075–4078.

[34] J. Setsune, M. Toda, K. Watanabe, P. K. Panda, T. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7541–7544.

[35] S. Martina, V. Enkelmann, G. Wegner, A.-D. Schlüter, *Synthesis (Stuttg).* **1991**, *8*, 613–615.

[36] H. M. Gilow, D. E. Burton, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221–2225.

[37] L. W. Knight, J. W. Huffman, M. L. Isherwood, *Synlett* **2003**, *13*, 1993–1996.

http://rcin.org.pl

[38] W. Chen, E. K. Stephenson, M. P. Cava and Y. A. Jackson, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 151–154.

[39] F. Beaumard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Synthesis (Stuttg).* **2010**, *23*, 4033–4042.

[40] D. Sánchez-García, J. I. Borrell, S. Nonell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77–79.

[41] H. P. Dijkstra, R. Have, A. M. Van Leusen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5332–5338.

[42] S. Nonell, J. I. Borrell, J. Teixid, A. Villanueva, A. Jurranz, M. Canete, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3405–3408.

[43] R. Robles-Machín, A. López-Pérez, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864–9873.

[44] M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099–5101.

[45] M. Yu, G. D. Pantos, J. L. Sessler, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057–1059.

[46] P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625–627.

[47] A. I. Adler, F. Longo, J. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.

[48] J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836.

[49] S. H. H. Zaidi, R. S. Loewe, B. A. Clark, M. J. Jacob, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 304–314.

[50] J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300–311.

[51] J. Shin, H. Furuta, K. Yoza, S. Igarashi, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7190–7191.

[52] T. Tanaka, A. Osuka, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2584–2640.

[53] R. P. Evstigneeva, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1129–1140.

[54] J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 799–812.

[55] D. Hammel, P. Erk, B. Schuler, J. Heinze, K. Müllen, *Adv. Mater.* **1994**, *11*, 737–739.

[56] S. J. Vigmond, M. C. Chang, K. M. R. Kallury, M. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2455–2458.

[57] G. Casiraghi, M. Cornia, F. Zanardi, G. Rassu, E. Ragg, R. Bortolini, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1801–1808.

[58] T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240–4250.

[59] G. Shipps, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6823–6826.

[60] B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S.

http://rcin.org.pl

Lindsey, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391–1396.

[61] R. W. Boyle, C. Bruckner, J. Posakony, B. James, D. Dolphin, I. Okamoto, R. L. Danheiser, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 287.

[62] A. J. F. N. Sobral, N. G. C. L. Rebanda, M. Da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos Silva, A. Matos Beja, J. A. Paixão, A. M. D. A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3971–3973.

[63] T. Rohand, E. Dolusic, T. H. Ngo, W. Maes, W. Dehaen, *Arkivoc* **2007**, 307–324.

[64] J. W. Ka, C. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4609–4613.

[65] M. Gałęzowski, J. Jaźwiński, J. P. Lewatak, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5610–5613.

[66] S. Taniguchi, H. Hasegawa, M. Nishimura, M. Takahashi, *Synlett* **1998**, *1*, 73–74.

[67] E. Vogel, M. Sicken, P. Rohring, H. Schmickler, J. Lex, O. Ermer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *34*, 411–414.

[68] Z. Hu, J. L. Atwood, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1994**, 8071–8075.

[69] E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 143–152.

[70] E. Vogel, M. Bröring, S. Weghorn, P. Scholz, R. Deponte, J. Lex, H. Schmickler, K. Schaffner, S. E. Braslavsky, M. Müller, et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *26*, 1651–1654.

[71] J. L. Sessler, E. A. Brucker, S. J. Weghorn, M. Kisters, M. Schäfer, J. Lex, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2402–2406.

[72] D. Kuzuhara, H. Yamada, Z. Xue, T. Okujima, S. Mori, Z. Shen, H. Uno, *Chem. Commun. (Camb).* **2011**, *47*, 722–724.

[73] D. Kuzuhara, Y. Sakakibara, S. Mori, T. Okujima, H. Uno, H. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 3360–3363.

[74] J. L. Sessler, E. A. Brucker, S. J. Weghorn, M. Kisters, M. Schäfer, J. Lex, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2308–2312.

[75] T. D. Lash, S. A. Jones, G. M. Ferrence, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12786–12787.

[76] K. Makhal, S. Arora, P. Kaur, D. Goswami, K. Singh, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 9445–9453.

[77] K. Singh, T. S. Virk, J. Zhang, W. Xu, D. Zhu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 121–123.

[78] H. Liu, Y. Qin, D. Huang, W. Xu, D. Zhu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1872–1879.

[79] M. Ephritikhine, *Chem. Commun.* **1998**, 2549–2554.

[80] M. Stahl, U. Pidun, G. Frenking, *Chem. Commun.* **1997**, *36*, 2234–2237.

[81] Y. Wu, K. W. K. Chan, C. Yip, E. Vogel, D. A. Plattner, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*

http://rcin.org.pl

1997, *62*, 9240–9250.

[82] A. Furstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468–4475.

[83] M. Silverstein, Robert, E. Ryskiewicz, C. Willard, M. Tichler, G. Purdue, *Org. Synth.* **1956**, *36*, 74–76.

[84] M. Gosmann, A. Vogt, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 163–168.

[85] Y. Ding, X. Li, T. Li, W. Zhu, Y. Xie, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5328–5338.

[86] D. T. Gryko, M. Tasior, B. Koszarna, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2003**, 239–248.

[87] H. Falk, Q. Chen, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 69–75.

[88] Q. Chen, H. Falk, R. Micura, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 473–479.

[89] H. Fischer, H. Scheyer, *Liebigs Ann* **1924**, *439*, 185–195.

[90] A. Rana, S. Lee, D. Kim, P. K. Panda, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12129–12135.

[91] M. Umetani, T. Tanaka, T. Kim, D. Kim, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 8095–8099.

[92] E. Vogel, M. Broring, C. Erben, R. Demuth, J. Lex, M. Nendel, N. H. Kendall, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 353–357.

[93] E. Vogel, P. Scholz, R. Demuth, C. Erben, M. Bröring, H. Schmickler, J. Lex, G. Hohlneicher, D. Bremm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2919–2923.

[94] H. König, C. Eickmeier, M. Möller, U. Rodewald, F. Burchard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1393–1395.

[95] M. Gosmann, F. Burchard, *Angew. Chem. Chem* **1986**, *86*, 1107–1108.

[96] R. A. Berger, E. Legoff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4225–4228.

[97] J. Waluk, *Handb. Porphyr. Sci.* **2010**, 359–435.

[98] J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6801–6811.

[99] J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6819–6824.

[100] J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6812–6818.

[101] H. N. Fonda, J. V. Gilbert, R. A. Cormier, J. R. Sprague, K. Kamioka, J. S. Connolly, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 7024–7033.

[102] J. Ha, S. Ko, C. Lee, W. Lee, Y. Kim, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *349*, 271–278.

[103] A. L. Sobolewski, M. Gil, J. Dobkowski, J. Waluk, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 7714–7716.

[104] P. F. Aramendia, R. W. Redmond, S. E. Braslavsky, K. Schaffnerlf, E. Voge, *Photochem. Photobiol.* **1986**, *44*, 555–559.

[105] S. Nonell, P. F. Aramendia, K. Heihoff, R. M. Negri, S. E. B. J, *J. Phys. Chem.* **1990**, 5879–5883.

http://rcin.org.pl

[106] M. Gil, J. Dobkowski, G. Wiosna-Sałyga, N. Urban, P. Fita, C. Radzewicz, M. Pietraszkiewicz, P. Borowicz, D. Marks, M. Glasbeek, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13472–13485.

[107] W. Brenner, J. Malig, C. Oelsner, D. M. Guldi, N. Jux, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2012**, *16*, 651–662.

[108] N. Rubio, F. Prat, N. Bou, J. I. Borrell, J. Teixidó, A. Villanueva, A. Juarranz, M. Cañete, J. C. Stockert, S. Nonell, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 378–384.

[109] A. Berman, A. Michaeli, J. Feitelson, M. K. Bowman, J. R. Norris, E. Vogel, P. Koch, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 3041–3047.

[110] C. J. Fowler, J. L. Sessler, V. M. Lynch, J. Waluk, A. Gebauer, J. Lex, A. Heger, F. Zuniga-Y-Rivero, E. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3485–96.

[111] V. E. Vogel, P. Koch, X.-L. Hou, J. Lex, M. Lausmann, M. Kisters, M. Aukauloo, P. Richard, R. Guilard, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1670–1673.

[112] P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, M. M. Olmstead, A. L. Balch, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 268–278.

[113] E. Pacholska, P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, *Inorganica Chim. Acta* **1998**, *273*, 184–190.

[114] L. Latos-Grażyński, J. Lisowski, M. M. Olmstead, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1183–1188.

[115] B. Sridevi, S. J. Narayanan, T. K. Chandrashekar, U. Englich, K. Ruhlandt-Senge, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2554–2563.

[116] A. Forman, M. W. Renner, E. Fujita, K. M. Barkigia, M. C. W. Evans, K. M. Smith, J. Fajer, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 57–64.

[117] M. O. Senge, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **1992**, *16*, 3–36.

[118] M. J. Webb, N. Bampos, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9358.

[119] S. Aronoff, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 428–431.

[120] W. Farneth, G. Flynn, R. Slater, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7878–7880.

[121] N. Hirayama, A. Takenaka, Y. Sasada, *J. C. S. Chem. Comm.* **1974**, *52*, 9–10.

[122] J. L. Sessler, E. A. Brucker, V. Lynch, M. Choe, S. Sorey, E. Vogel, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1527–1532.

[123] Y. Ding, W. Zhu, Y. Xie, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2203–2256.

[124] J. L. Sessler, J. Cyr, Michael, V. Lynch, E. McGhee, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810–2813.

[125] M. Shionoya, H. Furuta, V. Lynch, A. Hamiman, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**,

http://rcin.org.pl

114, 5714–5722.

[126] A. Stone, B. Fleisher, Everyl, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2735–2748.

[127] S. Juillard, Y. Ferrand, G. Simonneaux, L. Toupet, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3489–3495.

[128] H. Ogoshi, E. Watanabe, Z. Yoshida, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3241–3245.

[129] M. M. Kruk, A. S. Starukhin, N. Z. Mamardashvili, G. M. Mamardashvili, Y. B. Ivanova, O. V. Maltseva, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2009**, *13*, 1148–1158.

[130] V. B. Sheinin, E. L. Ratkova, N. Z. Mamardashvili, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2008**, *12*, 1211–1219.

[131] H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *49*, 33–36.

[132] T. Ding, J. D. Harvey, C. J. Ziegler, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2005**, *9*, 22–27.

[133] T. Ding, E. A. Alemán, D. A. Modarelli, C. J. Ziegler, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7411–7417.

[134] C. I. M. Santos, El. Oliveira, J. F. B. Barata, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, C. Lodeiro, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 13811–13819.

[135] P. Schulthess, D. Ammann, B. Kráutler, C. Caderas, R. Stepánek, W. Simon, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 1397–1401.

[136] J. Waluk, *Polish J. Chem.* **2008**, *82*, 947–962.

[137] J. Hennig, H.-H. Limbach, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1979**, 752–766.

[138] M. Schlabach, B. Wehrle, H. Rumpe, J. Braun, G. Scherer, H.-H. Limbach, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 821–833.

[139] J. Braun, M. Schlabach, B. Wehrle, M. Köcher, E. Vogel, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6593–6604.

[140] B. Wehrle, H. Limbach, M. Köcher, O. Ermer, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *14*, 934–936.

[141] U. Langer, C. Hoelger, B. Wehrle, L. Latanowicz, E. Vogel, H.-H. Limbach, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 23–34.

[142] J. Miguel, U. Langer, V. Torres, M. Pietrzak, G. Buntkowsky, H.-M. Vieth, M. F. Shibl, O. Kühn, M. Bröring, H.-H. Limbach, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2193–2206.

[143] J. Waluk, M. Müller, P. Swiderek, M. Köcher, E. Vogel, G. Hohlneicher, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5511–5527.

[144] J. Waluk, E. Vogel, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 4530–4535.

[145] J. Waluk, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 945–952.

[146] M. Gil, J. Waluk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1335–1341.

[147] P. Fita, N. Urbańska, C. Radzewicz, J. Waluk, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4851–4856.

http://rcin.org.pl

[148] A. Hartschuh, N. Urban, M. Pietraszkiewicz, J. Sepioł, A. J. Meixner, J. Waluk, *J. Phys. Chem.* **2009**, *113*, 11514–11519.

[149] J. Waluk, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2447–2480.

[150] A. Vdovin, J. Waluk, B. Dick, A. Slenczka, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 761–765.

[151] A. Vdovin, J. Sepioł, N. Urbańska, M. Pietraszkiewicz, A. Mordziński, J. Waluk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2577–2586.

[152] J. Sepioł, Y. Stepanenko, A. Vdovin, A. Mordziński, V. E. Vogel, J. Waluk, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *296*, 549–556.

[153] A. Gorski, B. Leśniewska, G. Orzanowska, J. Waluk, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2016**, *20*, 1–11.

[154] S. J. Narayanan, B. Sridevi, T. K. Chandrashekar, U. Englich, K. Ruhlandt-Senge, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 587–590.

[155] J. Sankar, V. G. Anand, S. Venkatraman, H. Rath, T. K. Chandrashekar, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4233–4235.

[156] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5644–5653.

[157] V. S. Shetti, U. R. Prabhu, M. Ravikanth, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4172–4182.

[158] D. Liu, G. M. Ferrence, T. D. Lash, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6079–6093.

[159] C. H. Lee, H.-J. Kim, D.-W. Yoon, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 276–280.

[160] H. J. Callot, A. Rohrer, T. Tshamber, B. Metz, *New J. Chem.* **1995**, *19*, 155–159.

[161] R. Paolesse, S. Nardis, M. Stefanelli, F. R. Fronczek, M. G. H. Vicente, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3047–50.

[162] Y. Fang, F. Mandoj, S. Nardis, G. Pomarico, M. Stefanelli, D. O. Cicero, S. Lentini, A. Vecchi, Y. Cui, L. Zeng, et al., *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 7404–15.

[163] V. J. Bauer, D. L. J. Clive, D. Dolphin, J. B. Paine, F. L. Harris, M. M. King, J. Loder, S. W. C. Wang, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6429–6436.

[164] M. Ptaszek, B. E. McDowell, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4328–4331.

[165] D. K. Dogutan, M. Ptaszek, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5008–5011.

[166] D. L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405–1415.

[167] P. Kancharla, J. X. Kelly, K. A. Reynolds, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7286–7309.

[168] D. K. Dogutan, M. Ptaszek, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5008–5011.

[169] A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.

[170] I. J. Arroyo, R. Hu, G. Merino, B. Z. Tang, E. Pena-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719–5722.

[171] B. R. Groves, S. M. Crawford, T. Lundrigan, C. F. Matta, S. Hashjin-Sowlati, A.

http://rcin.org.pl

Thompson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 816–818.

[172] J. A. van Koeveringe, J. Lugtenburg, *Recueil, J. R. Netherlands Chem. Soc.* **1977**, *96*, 55–57.

[173] T. E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.

[174] P. Ciąćka, P. Fita, A. Listkowski, C. Radzewicz, J. Waluk, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 283–288.

[175] P. Fita, A. Listkowski, M. Kijak, S. Nonell, D. Kuzuhara, H. Yamada, J. Waluk, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 2292–2301.

[176] J. Ostapko, K. Nawara, M. Kijak, J. Buczyńska, B. Leśniewska, M. Pietrzak, G. Orzanowska, J. Waluk, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17311–17320.

[177] S. Peukert, M. Kijak, J. Ostapko, J. Sepioł, C. Le Bris, A. Zehnacker-Rentien, M. Gil, J. Waluk, *J. Chem. Phys.* **2018**, *149*, 134307.

[178] K.-T. Oh, J.-W. Ka, J.-Y. Park, C.-H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, *18*, 222–224.

[179] K. Oohora, A. Ogawa, T. Fukuda, A. Onoda, J.-Y. Hasegawa, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 6227–30.

[180] M. Pawlicki, D. Bykowski, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 2500–2504.

[181] E. V. Sergeeva, V. I. Rozenberg, D. Y. Antonov, E. V. Vorontsov, Z. A. Starikova, I. V. Fedyanin, H. Hopf, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6944–6961.

[182] Y. Ortin, J. Grealis, C. Scully, H. Müller-Bunz, A. R. Manning, M. J. McGlinchey, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4683–4690.

[183] P. Pigeon, M. Görmen, K. Kowalski, H. Müller-Bunz, M. J. Mcglinchey, S. Top, G. Jaouen, *Molecules* **2014**, *19*, 10350–10369.

[184] J. B. Binder, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1979–1985.

[185] A. Baliani, G. J. Bueno, M. L. Stewart, V. Yardley, R. Brun, M. P. Barrett, I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5570–5579.

[186] J. Ostapko, A. Kelm, M. Kijak, B. Leśniewska, J. Waluk, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9884–9891.

[187] Y. Wu, K. W. K. Chan, C. Yip, E. Vogel, D. A. Plattner, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9240–9250.

[188] T. Kumagai, F. Hanke, S. Gawinkowski, J. Sharp, K. Kotsis, J. Waluk, M. Persson, L. Grill, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 41–6.

[189] K. E. Thomas, L. J. McCormick, H. Vazquez-Lima, A. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.*

http://rcin.org.pl

Engl. **2017**, *56*, 10088–10092.

[190] O. Ohno, Y. Kaizu, H. Kobayashi, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 1779–1787.

[191] C. H. Lee, W. S. Cho, J. W. Ka, H. J. Kim, Phil Ho Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 429–433.

[192] H. Kalita, D. Kalita, W. Z. Lee, J. Bellare, M. Ravikanth, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10404–10413.

[193] I. Saltsman, I. Goldberg, Y. Balasz, Z. Gross, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 239–244.

[194] H. Li, J. A. Boatz, M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 392–393.

[195] W. Gao, Y. Tian, X. Xuan, *J. Mol. Graph. Model.* **2015**, *60*, 118–123.

[196] K. Murata, K. Liou, J. A. Thompson, E. M. Mcghee, D. E. Rende, D. E. Ellis, R. L. Musselman, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3363–3369.

[197] V. Kim, L. Piątkowski, M. Pszona, R. Jäger, J. Ostapko, J. Sepioł, A. J. Meixner, J. Waluk, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, DOI: 10.1039/C8CP05836A.

[198] T. Kumagai, F. Hanke, S. Gawinkowski, J. Sharp, K. Kotsis, J. Waluk, M. Persson, L. Grill, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 41–6.

[199] M. Sansoni, P. Chini, E. L. Muetterties, D. Strumolo, D. Braga, G. Ciani, A. Sironi, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 291–292.

[200] L. Ta-Jung, Y. Jyh-Ferng, S. Lij-Jyi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2931–2934.

[201] D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.

[202] Y. He, M. Lin, Z. Li, X. Liang, G. Li, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4490–4493.

[203] B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 11693–11712.

[204] C. Chen, D. F. Bocian, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1001–1016.

Biblioteka Instytutu Chemii Fizycznej PAN
F-B.504/19
30000000132566

htttp://rcin.org.pl