

Justyna Śniechowska

## **Synteza i badania strukturalne modyfikowanych porfirynoidów**

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk

Porfirynoidy, ze względu na swoje szerokie możliwości zastosowania, są ważną klasą związków chemicznych. Wobec tego niezwykle istotna jest wiedza o ich reaktywności, aktywności biologicznej i strukturze. W prezentowanej rozprawie badania przeprowadziłam na trzech poziomach: syntetycznym, strukturalnym i biologicznym. Głównym celem moich prac badawczych były synteza i badania strukturalne modyfikowanych porfirynoidów, takich jak korol, chloryny i oksospirochloryny.

Oprócz syntezy związków modelowych, bardzo ważną częścią mojej pracy było opracowanie metodologii i udoskonalenie procedur stosowanych w spektroskopii NMR do badań strukturalnych porfirynoidów. Spektroskopia NMR w fazie stałej (SS NMR – ang. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*) jest szczególnie ważnym narzędziem stosowanym w moich badaniach, ponieważ nie wymaga uzyskania wysokiej jakości kryształu, tak jak ma to miejsce w przypadku dyfrakcji rentgenowskiej. Jest to nie tylko kwestia wygody i skrócenia procedur doświadczalnych, ale także, w niektórych przypadkach, jedyny sposób określenia struktury tych związków w stanie stałym, ponieważ krystalizacja wielu porfirynoidów jest bardzo trudna. Kolejnym etapem mojej pracy była analiza procesów dynamicznych zachodzących w roztworze. Dzięki zastosowaniu jedno- (1D) i dwuwymiarowych (2D) eksperymentów NMR, możliwe było nie tylko pełne przypisanie przesunięć chemicznych sygnałów NMR dla poszczególnych atomów cząsteczki, ale także zbadanie procesów dynamicznych zachodzących wewnątrz pierścienia makrocyclicznego oraz rotacji pierścieni arylowych w pozycji *mezo*. Aby zapewnić poprawność przypisań, uzyskane dane eksperymentalne porównałam z parametrami ekranowania NMR otrzymanymi z obliczeń teoretycznych.

Pierwsza część mojej pracy dotyczy tworzenia kompleksów inkluzyjnych 5,10,15-tris(pentafluorofenylo)korolu z rozpuszczalnikiem – dichlorometanem. Badania wykazały, że tworzenie kompleksów supramolekularnych typu gość-gospodarz jest skuteczną metodą otrzymywania chiralnych kryształów, nawet dla związków tetrapirolowych o wyjątkowo niskiej wartości energii bariery racemizacji. Dodatkowo pokazałam, że technika oparta na wirowaniu próbki pod kątem magicznym (MAS – ang. *Magic Angle Spinning*)

z szybkością rotacji próbki powyżej 40 kHz, może być z łatwością wykorzystana do przeszukiwania i selekcji kryształów odpowiednich do badań dyfrakcji rentgenowskiej. Otrzymane chiralne kryształy w pełni scharakteryzowałam, a chiralność potwierdziłam za pomocą dichroizmu kołowego.

W drugiej części pracy skoncentrowałam się na syntezie, szczegółowej charakterystyce strukturalnej i analizie dynamiki molekularnej w niesymetrycznych fluorowanych chlorynach z dobudowanym pierścieniem N-metylopirolidyny. Głównym celem tych badań było zrozumienie i wyjaśnienie wpływu modyfikacji chemicznych na procesy dynamiczne. Badania wykazały, że nawet małe modyfikacje wprowadzane w pierścieniach arylowych znajdujących się w pozycji *mezo*, wpływają na ich rotację. Udowodniłam również, że za pomocą temperatury można kontrolować dynamikę pierścieni arylowych.

Trzecia część mojej rozprawy doktorskiej prezentuje badania fotochemiczne (właściwości spektroskopowe, stabilność fotochemiczną, generowanie tlenu singletowego) i biologiczne fluorowanych chloryn z dobudowanym pierścieniem N-metylopirolidyny. Otrzymane związki tetrapirolowe wprowadzone zostały do pęcherzyków lipidowych i oceniona została ich fotodynamiczna aktywność przeciwbakteryjna. Wyniki pokazują, że badane chloryny wykazują wysokie właściwości fotodynamiczne wobec *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* oraz niską aktywność wobec *Escherichia coli*. Nie wykazują natomiast aktywności wobec *Pseudomonas aeruginosa* i grzybów: *Candida albicans* i *Trichophyton mentagrophytes*.

Ostatnia część niniejszej pracy doktorskiej przedstawia całkowicie nowe podejście syntetyczne, w którym można otrzymać pochodne spirochloryn. Oparte jest na wykorzystaniu związku przejściowego – iminoketochloryny, tworzonego *in situ* z 2-amino-5,10,15,20-tetraaryloporfiryn, w reakcji Dielsa-Aldera o odwróconych wymaganiach elektronowych iEDDA (ang. *inverse electron demand Diels–Alder reaction*). Produktem reakcji jest seria nowych oksospirochloryn, które otrzymałam z dobrymi wydajnościami. Wykazałam również, że wydajność reakcji zależy od struktury substratów oraz pozycji i charakteru elektronowego podstawników w pierścieniu przy mostku *mezo*. W ramach prowadzonych badań zaproponowałam mechanizm reakcji cykloaddycji zachodzącej pomiędzy porfiryną a tetrazyną. Otrzymane nowe związki w pełni scharakteryzowałam za pomocą wielu technik m. in. wysokorozdzielczej spektrometrii mas HR-MS (ang. *High Resolution Mass Spectrometry*), spektroskopii NMR w cieczy i stałym stanie oraz krystalografii rentgenowskiej.

Przeprowadzone syntezy i wnikliwe badania otrzymanych porfirynoidów mogą być pomocne w projektowaniu nowych, skutecznych fotouczulaczy, związków o pożądanych właściwościach spektroskopowych, receptorów, nośników leków lub maszyn molekularnych.