

Michał Kryjewski

Streszczenie pracy doktorskiej pt. „Synteza, badania strukturalne i fotochemiczne koniugatów porfirazyn i ftalocyjanin z adamantanem”

Część teoretyczna pracy dotyczy przeglądu piśmiennictwa na temat dotychczas uzyskanych koniugatów ftalocyjanin i porfirazyn z adamantanem, przedstawiono stosowane klinicznie leki zawierające w cząsteczce ugrupowanie adamantylowe oraz opisano kompleksy i koniugaty cyklodekstryn z porfirynoidami jako fotouczulacze i biomimetyki.

W części eksperymentalnej przeprowadzono syntezę i charakterystykę nowych porfirynoidów ftalocyjanino-adamantylowych i porfirazyno-adamantylowych. Program badań przewidywał otrzymanie nowych pochodnych maleonitrylu oraz ftalonitrylu, które posłużyły jako substraty w reakcjach makrocyclizacji, prowadzących do docelowych makrocycli.

Zsyntezowano i podano pełną charakterystykę właściwości fizykochemicznych i fotochemicznych siedmiu związków:

- a. 3-[2-(1-adamantylo)etoksy]-1,2-dicyjanobenzen (**3**)
- b. magnez(II) [1-(1-adamantylosulfanylo)ftalocyjanina] (**10**)
- c. 4,5-di(1-adamantylosulfanylo)-1,2-dicyjanobenzen (**13**)
- d. magnez(II) [2,3-bis(1-adamantylosulfanylo)ftalocyjanina] (**14**)
- e. 2-[2-(1-adamantylo)-5-fenylo-1*H*-pirolilo]-3-amino-(2*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**20**)
- f. 2-[2-(1-adamantylo)-5-fenylo-1*H*-pirolilo]-3-dimetyloamino-(2*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**21**)
- g. magnez(II) {2,7,12,17-tetrakis[2-(1-adamantylo)-5-fenylo-1*H*-pirolilo]-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino) porfirazyna} (**22**)

Otrzymano cztery nowe ftalocyjaniny zawierające w centrum koordynacyjnym jony cynku(II) lub magnezu(II), które scharakteryzowano przy wykorzystaniu spektrometrii mas MS MALDI:

- a. cynk(II) {1(4),8(11),15(18),22(25)-tetrakis[2-(1-adamantylo)etoksy]ftalocyjanina} (**4**)
- b. magnez(II) {1-[2-(1-adamantylo)etoksy]ftalocyjanina} (**6**)

- c. cynk(II) {1-[2-(1-adamantylo)etoksy]ftalocyjanina} (**7**)
- d. cynk(II) [1-(1-adamantylosulfanylo)ftalocyjanina] (**11**)

Zsyntezowano wg zmodyfikowanych metod literaturowych trzy substraty wykorzystane następnie do otrzymania makrocycyli:

- a. 3-(1-adamantylosulfanylo)-1,2-dicyjanobenzen (**8**)
- b. 2-benzoilo-4-(1-adamantylo)-4-oksobutylan etylu (**17**)
- c. 1-(1-adamantylo)-4-fenylo-1,4-butanodion (**18**)

Identyfikację nowosyntezowanych związków przeprowadzono stosując metody spektrometrii mas MS ES i MALDI, spektroskopię ^1H i ^{13}C NMR, w tym również techniki dwuwymiarowego NMR - $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC i widma temperaturowe.

W następnym etapie pracy przeprowadzono analizę właściwości spektroskopowych, która obejmowała charakterystykę widm elektronowych w rozpuszczalnikach organicznych o właściwościach protycznych i aprotycznych. W przebiegu widm wszystkich związków makrocyclicznych, obserwowano obecność dwóch charakterystycznych pasm, Soreta oraz pasma Q. Ftalocyjaninę (**14**) poddano studiom solwatochromowym, polegającym na ocenie właściwości spektroskopowych w różnych rozpuszczalnikach. Wykazano, że zmiany w przebiegu widm elektronowych ftalocyjaniny (**14**) są skutkiem procesu solwatacji, a właściwości koordynacyjne rozpuszczalnika nie mają istotnego wpływu na wartość λ_{max} pasma Q. Jednym z celów pracy było określenie właściwości emisyjnych porfirazyny (**22**), które analizowano w DMF i THF. Przeprowadzono ocenę jakościową widm fluorescencji, obliczono wartości przesunięć Stokes'a oraz wyznaczono kwantową wydajność procesów emisji.

Kolejny etap badań dotyczył analizy właściwości fotochemicznych i obejmował m.in. wyznaczenie wydajności kwantowych generowania tlenu singletowego ($\Phi\Delta$). Proces oceniono w DMF. W celu monitorowania szybkości tworzenia tlenu singletowego, wykorzystano reakcję oksydacji 1,3-difenyloizobenzofuranu (DPBF). Jako wzorzec do obliczenia wydajności kwantowych wykorzystano niepodstawioną cynk(II) ftalocyjaninę (ZnPc). Testy trwałości fotochemicznej porfirazyny (**22**) przeprowadzono po ekspozycji na promieniowanie z zakresu pasma Q, stosując jako rozpuszczalnik DMF. Badanie przeprowadzono w warunkach tlenowych, jak również po odtlenowaniu azotem. Obserwowano zjawisko „photobleachingu”, któremu towarzyszył zanik pasma Soreta oraz

pasma Q. Wykazano, że proces fotodegradacji porfirazyny (**22**) zachodzi w II etapach, zgodnie z reakcją kinetyczną I-rzędu. Program badań obejmował także określenie właściwości emisyjnych porfirazyny (**22**), które analizowano w DMF i THF. Przeprowadzono ocenę jakościową widm fluorescencji, zmierzono wartości przesunięć Stokes'a oraz wyznaczono kwantową wydajność procesów emisji. W odniesieniu do porfirazyny (**22**) analizowano również właściwości oksydacyjno-redukcyjne z wykorzystaniem techniki cyklicznej woltamperometrii (CV) i różnicowej pulsowej woltamperometrii (DPV).

Dla związków będących substratami w procesie makrocyklizacji, tj. pochodnych maleonitrylowych (**20**) i (**21**) uzyskano monokryształy, które oceniono metodą analizy rentgenostrukturalnej.

Porfirazynę (**22**) wbudowano w liposomy i poddano badaniom biologicznym z wykorzystaniem bakterii *S. aureus* i *P. aeruginosa*, we współpracy z Katedrą i Zakładem Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej. W ocenie aktywności biologicznej ftalocyjaniny (**14**) wykorzystano także linie komórkowe HeLa, CEM i SK-MEL-5, we współpracy z Rega Institute for Medical Research i stwierdzono aktywność fotodynamiczną związku na niskim poziomie. Ponadto, oceniono oddziaływania ftalocyjaniny (**14**) z β -cyklodekstryną, sprawdzając możliwość uzyskania kompleksów, umożliwiających opracowanie fotosensybilizatora rozpuszczalnego w wodzie, co jest bardzo istotne ze względu na sposób aplikacji gotowej postaci leku.

Stwierdzono, że w odniesieniu do wszystkich zsyntezowanych i analizowanych związków makrocyklicznych, maksimum absorpcji pasma Q znajdowało się w przedziale 600-800 nm, co pozwala rozpatrywać je jako potencjalne fotosensybilizatory w terapii fotodynamicznej.

Autor był stypendystą w ramach projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej. Uzyskał także środki finansowe na przygotowanie rozprawy doktorskiej z NCN w ramach finansowania stypendium doktorskiego.

Część wyników została opublikowana w pracy „*Synthesis and photochemical properties of unsymmetrical phthalocyanine bearing two 1-adamantylsulfanyl groups at adjacent peripheral positions*”. Inorg. Chem. Commun. 2013, 27, 56-59 (IF = 2,016). Wyniki zostały również przedstawione na konferencjach krajowych i zagranicznych m.in. prezentacja posteru pt. „*Synthesis and photochemical properties of novel porphyrine bearing 2-adamantyl-5-phenylpyrrolyl substituents*” została wyróżniona nagrodą za najlepszy poster na 7th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences w Gdańsku w maju 2013 r.