

Autoreferat

Rozbudowane porfirynoidy –

makrocykliczne przełączniki i elementy
konstrukcyjne układów supramolekularnych

dr Bartosz Szyszko

Wydział Chemii

Uniwersytet Wrocławski

1. SPIS TREŚCI

1. Spis treści	2
2. Imię i nazwisko, dane osobowe	3
3. Posiadane dyplomy	3
4. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu	3
5. Wskazanie osiągnięcia naukowego.....	4
5.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	4
5.2 Cykl publikacji powiązanych tematycznie składających się na osiągnięcie naukowe.....	4
5.3 Analiza bibliometryczna	6
5.4 Omówienie celu naukowego prac oraz osiągniętych wyników	7
6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej	29
7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	29
8. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	30

2. IMIĘ I NAZWISKO, DANE OSOBOWE

Imię:	Bartosz	Data urodzenia:	19.08.1986
Nazwisko:	Szysko	Miejsce urodzenia:	Koszalin

3. POSIADANE DYPLOMY

2014	Doktor nauk chemicznych Acenoporfirynoidy – synteza, struktura i właściwości koordynacyjne Specjalność: chemia organiczna; praca wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii
2010 – 2014	Studia doktoranckie , Uniwersytet Wrocławski
2010	Magister chemii
2005 – 2010	Studia magisterskie , Uniwersytet Wrocławski Indywidualny tok studiów , w ramach którego zrealizowano program specjalności chemia organiczna oraz chemia biologiczna

4. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

2017 – obecnie	Kierownik Pracowni Zaawansowanych Metod Syntezy, Uniwersytet Wrocławski
2015 – obecnie	Adiunkt w Zakładzie Chemii Organicznej, Uniwersytet Wrocławski
2015	Post-doc , Department of Chemistry, Cambridge University
2014 – 2015	Asystent w Zakładzie Chemii Organicznej, Uniwersytet Wrocławski
2010 – 2014	Operator spektrometru NMR , Uniwersytet Wrocławski

5. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

5.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Rozbudowane porfirynoidy – makrocycliczne przełączniki i elementy konstrukcyjne układów supramolekularnych

5.2 CYKL PUBLIKACJI POWIĄZANYCH TEMATYCZNIE SKŁADAJĄCYCH SIĘ NA OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

H1 Mosquera Jesús, **Szyszko Bartosz**, Ho Sarah K. Y., Nitschke Jonathan R.*

Sequence-selective encapsulation and protection of long peptides by a self-assembled Fe^{II}₈L₆ cubic cage.

Nature Communications, **2017**, 8, 14882/1-14882/6

IF: **12.3** [10.1038/ncomms14882](https://doi.org/10.1038/ncomms14882)

cytowania niezależne 30

H2 **Szyszko Bartosz**, Białek Michał J., Pacholska-Dudziak Ewa, Latos-Grażyński Lechosław*

Flexible porphyrinoids

Chemical Reviews, **2017**, 117, 2839-2909

IF: **52.6** [10.1021/acs.chemrev.6b00423](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00423)

cytowania niezależne 70

H3 **Szyszko, B.**,* Drózdź, D., Sarwa, A., Mucha, S. G., Białońska, A., Białek, M. J., Matczyszyn, K., Latos-Grażyński, L.*

Exocyclic π -System Extension of Phenanthriporphyrin Framework: Towards Azaaceneporphyrinoids

Organic Chemistry Frontiers, **2020**, doi.org/10.1039/D0QO00436G

IF: **5.1** [10.1039/D0QO00436G](https://doi.org/10.1039/D0QO00436G)

cytowania niezależne 0

Praca została wyróżniona główną okładką czasopisma.

H4 **Szyszko Bartosz**,* Matviyishyn Maksym, Hirka Serhii, Pacholska-Dudziak Ewa, Białońska Agata, Latos-Grażyński Lechosław*

28-Hetero-2,7-naphthiporphyrins: horizontal expansion of the *m*-benziporphyrin macrocycle.

Organic Letters, **2019**, 21, 7009-7014

IF: **6.5** [10.1021/acs.orglett.9b02587](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02587)

cytowania niezależne 2

H5 **Szyszko Bartosz**,* Przewoźnik Monika, Białek Michał J., Białońska Agata, Chmielewski Piotr J., Cichos Jakub, Latos-Grażyński Lechosław*

Helicenophyrins: expanded carbaporphyrins incorporating aza-[5]helicene and heptacyclic S-shaped aza[5]helicene motifs.

Angewandte Chemie International Edition, **2018**, 57, 4030-4034

IF: **12.3** [10.1002/anie.201800879](https://doi.org/10.1002/anie.201800879)

cytowania niezależne 4

H6 Szyszko Bartosz,* Chmielewski Piotr J., Przewoźnik Monika, Białek Michał J., Kupietz Kamil, Białońska Agata, Latos-Grażyński Lechosław*

Diphenanthriooctaphyrin(1.1.1.0.1.1.1.0): conformational switching controls the stereochemical dynamics of the topologically chiral system.

Journal of the American Chemical Society, **2019**, 141, 6060-6072

IF: **14.7** [10.1021/jacs.9b01357](https://doi.org/10.1021/jacs.9b01357)

cytowania niezależne 7

H7 Szyszko Bartosz,* Przewoźnik Monika, Białek Michał J., Białońska Agata, Chmielewski Piotr J., Latos-Grażyński Lechosław*

Conformation-Dependent Response to Protonation of Diphenanthriooctaphyrin(1.1.1.0.1.1.1.0) - A Route to Pseudorotaxane-like Structures

Chemistry – A European Journal, **2020**, praca w druku

IF: **5.2** [10.1002/chem.202000940](https://doi.org/10.1002/chem.202000940)

cytowania niezależne 0

H8 Szyszko Bartosz,* Rymut Paweł, Matviyishyn Maksym, Białońska Agata, Latos-Grażyński Lechosław*
Kinetic vs. Thermodynamic Control Over Multiple Conformations of Di-2,7-naphthihexaphyrins@
praca wysłana do recenzji

IF:

cytowania niezależne 0

H9 Szyszko Bartosz,* Latos-Grażyński Lechosław*

Expanded Carbaporphyrinoids

Angewandte Chemie International Edition, **2020**, artykuł w druku

IF: **12.3** [10.1002/anie.201914840](https://doi.org/10.1002/anie.201914840)

cytowania niezależne 2

5.3 ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Informacje na podstawie Web of Science, podane na dzień 12.06.2020

liczba prac w cyklu	9
liczba publikacji jako autor korespondencyjny	7
liczba publikacji jako pierwszy autor	8
sumaryczny Impact Factor (IF) dla 9 publikacji	121,0
liczba cytowań prac stanowiących cykl	115
liczba cytowań wszystkich prac (w tym tych nieuwzględnionych w cyklu)	629
- bez autocytowań	517
indeks Hirscha	13

5.4 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO PRAC ORAZ OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW

5.4.1 Wprowadzenie

Makrocykle oligopirołowe, w tym porfiryny, są grupą najpowszechniej występujących naturalnie barwników organicznych. Kompleksy metali przejściowych porfiryn stanowią grupę prostetyczną szeregu chromoprotein, w tym hemoglobiny odpowiedzialnej za proces odwracalnego wiązania tlenu w organizmach kręgowców, występującej w mięśniach mioglobiny, jak również cytochromów, katalaz czy peroksydaz pełniących szereg różnorodnych funkcji biochemicznych.¹ W końcu chlorofile – zielone barwniki występujące w chloroplastach – pełniące zasadniczą rolę w procesie fotosyntezy – stanowią związki o fundamentalnym znaczeniu dla istnienia życia na Ziemi.

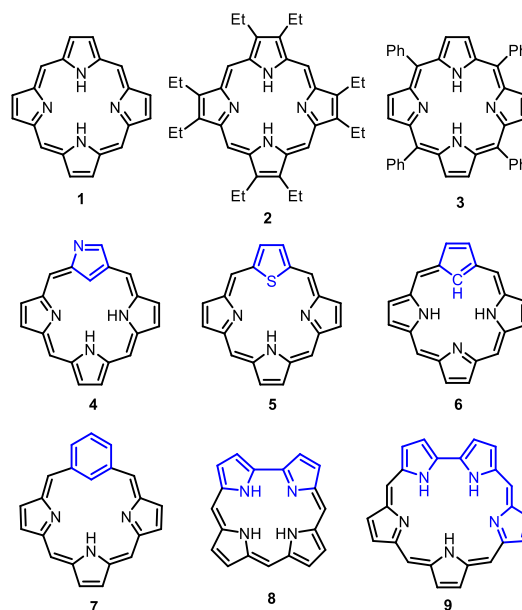
To właśnie niezwykle właściwości makrocykli z grupy oligopiroli, kluczowe dla ich rozpowszechnienia w przyrodzie, stanowiły początkowo zachętę skłaniającą badaczy do eksploracji tej klasy związków. Wraz z rozwojem wiedzy na temat właściwości oraz reaktywności porfiryn, w tym ich wyjątkowej zdolności do tworzenia związków koordynacyjnych z metalami przejściowymi, punkt ciężkości zainteresowania tą grupą makrocykli stopniowo przesunął się w kierunku zagadnień związanych z ich zastosowaniami. Podejmowane są liczne próby wykorzystywania porfiryn do konstrukcji materiałów funkcjonalnych o rozmaitych zastosowaniach, np. jako absorbery promieniowania podczerwonego,² elementy ogniw słonecznych bazujących na barwnikach organicznych³ czy półprzewodniki organiczne.⁴ Porphiryny znajdują także zastosowanie w medycynie, między innymi w terapii fotodynamicznej nowotworów i w fotodiagnostyce.⁵

Obecnie chemia porfiryn stanowi niezwykle prężnie rozwijający się obszar badawczy pozostający na styku różnych gałęzi nauk chemicznych – syntezy organicznej, fizykochemii i spektroskopii molekularnej, chemii koordynacyjnej i metaloorganicznej, katalizy, czy biochemii i chemii bionieorganicznej.

Wraz z ewolucją metod syntezy i opracowaniem wysokowydajnych reakcji kondensacji dostęp do porfiryn o niemal dowolnym stopniu sfunkcjonalizowania, stał się praktycznie nieograniczony. Z upływem czasu w polu zainteresowania wielu grup badawczych znalazły się układy nawiązujące swoją architekturą do cząsteczki **1**, których szkielety zostały jednak w fundamentalny sposób zmodyfikowane – porfirynoidy (Schemat 1). Do grupy tej, wciąż nieprecyzyjnie zdefiniowanej, zalicza się makrocykle, w których cząsteczkach znaleźć można pokrewieństwo z tak archetypicznymi molekułami jak porfina **1**, czy jej β - i *mezo*-sfunkcjonalizowane pochodne, tj. oktaetyloporfiryne (OEP, **2**) czy *mezo*-tetrafenyloporfiryne (TPP, **3**).

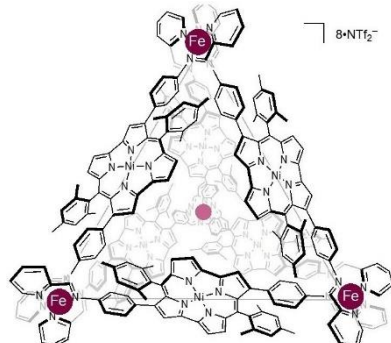
Zwyczajowo, analogi porfiryn dzieli się na kilka klas, zależnie od formalnego procesu modyfikacji, wymaganego dla przeprowadzenia **1** w odpowiedni porfirynoid. Wyróżnia się między innymi grupy izomerów porfiryny (np. porficen czy N-odwrócona porfiryne **4**), heteroporfiryny (np. 21-tiaporfiryne **5**) jak również tzw. skurczone (korol **8**) i rozszerzone porfiryny (szafiryna **9**).⁶

Interesującą grupę porfirynoidów stanowią karbaporfirynoidy, czyli porfirynoidy cechujące się obecnością atomów węgla w rdzeniu makrocyklicznym.⁷ Do grupy tej zalicza się zarówno N-odwróconą porfiryne **4**, 21-karbaporfiryne **6** jak również makrocykle, w których co najmniej jeden z pierścieni pirolowych



Schemat 1. Porphiryny i porfirynoidy.

zastąpiony został ugrupowaniem karbocyklicznym, np. pierścieniem fenylenowym (*meta*-benzyporfiryny **7** i *para*-benzyporfiryny) czy podjednostką indenu, azulenu, naftalenu, antracenu, itp. Karbaporfirynoidy cieszą się zainteresowaniem wielu grup badawczych ze względu na szereg swoich unikalnych właściwości, które pozwoliły na eksplorację tak różnych tematów jak chemia metaloorganiczna w otoczeniu *quasi*-porfiryńowym,⁸ aromatyczność Möbiusa,⁹ czy kontrakcja benzenu.⁶



Rysunek 1. Klatka otrzymana z subkomponentów norkorkorolowych.

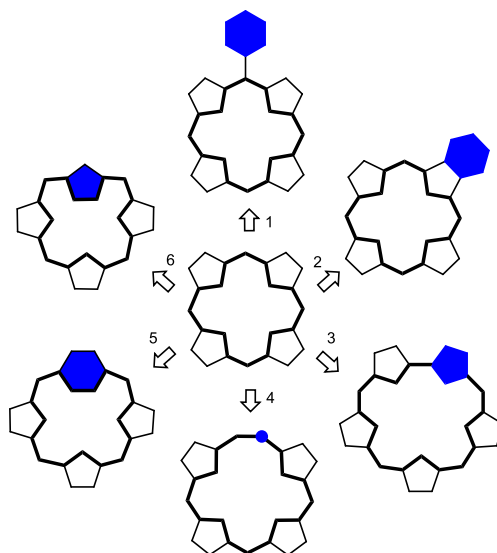
Porfiryryny cieszą się także dużym zainteresowaniem w obszarze chemii supramolekularnej, gdzie wykorzystuje się je w charakterze elementów konstrukcyjnych układów zablokowanych mechanicznie – katenanów i rotaksanów¹⁰ – czy klatek opartych na komponentach organicznych lub organiczno-nieorganicznych.¹¹ Zdolność ligacji związanych w rdzeniu metaloporfiryn kationów metali służy często do intencjonalnej rozbudowy układu, przy wykorzystaniu wiązań koordynacyjnych z aksjalnie związanymi ligandami. Jest to także cecha pozwalająca na enkapsulację cząsteczek gości wewnątrz receptorów skonstruowanych na bazie makrocykli porfiryńowych. W ostatnich latach obserwuje się coraz śmielsze próby wykorzystywania porfiryńoidów do konstrukcji różnorodnych architektur supramolekularnych. Dla przykładu – Pantos wraz ze współpracownikami otrzymał [2]rotaksany, w których kompleksy boru subftalocyjanin pełnią funkcję grup blokujących (ang. *stoppers*).¹² Wykorzystanie porfiryńoidów pozwala niekiedy na osiągnięcie właściwości niedostępnych przy wykorzystaniu bloków budulcowych bazujących na prostych porfiryinach, np. efektu antyaromatyczności makrocyklicznej. Spektakularnym przykładem może być tetraedryczna klatka zbudowana z paneli antyaromatycznego norkorolu, opublikowana w 2019 roku przez grupę Nitschke w czasopiśmie *Nature* (Rysunek 1).¹³

5.4.2 Rozbudowa porfiryńoidów

Jedną z metod modyfikacji makrocyklu porfiryryny jest jego rozbudowa, czyli intencjonalne zwiększanie rozmiaru. Modyfikacja taka może być prowadzona w różnych obszarach cząsteczki oraz na szereg różnych sposobów prowadzących do makrocykli o właściwościach znacząco odbiegających od obserwowanych dla związku macierzystego.

Rozbudowa porfiryńoidów (Schemat 2) może obejmować:

- 1) funkcjonalizację pozycji *mezo*, np. poprzez przyłączenie grup różniących się wielkością, elastycznością czy też wprowadzających pożądaną funkcjonalność do cząsteczki makrocyklu,
- 2) wprowadzenie określonych podstawników w pozycje β , w tym rozszerzenie układu π -elektronowego poprzez przyłączenie pierścieni aromatycznych,
- 3) zwiększenie rozmiaru makrocyklu na drodze wprowadzenia dodatkowych podjednostek pirolowych (heterolowych),
- 4) wydłużenie mostków oddzielających poszczególne pierścienie,



Schemat 2. Rozbudowa porfiryryn i porfiryryńoidów.

- 5) zamianę podjednostki na taką, która zwiększa liczbę atomów w rdzeniu,
- 6) inwersję podjednostki heterocyklicznej – przemianą konformacyjną w obrębie cząsteczki makrocyklu.

Jeżeli w efekcie dowolnego procesu zmiany architektury makrocyklu liczba atomów w jego wnętrzu wzrasta z 16 do co najmniej 17, to taki zabieg przekształca porfirynoid w rozszerzony porfirynoid.¹⁴

Niniejsze opracowanie stanowi przewodnik po opublikowanych przeze mnie artykułach poświęconych wykorzystaniu różnych metod rozbudowy cząsteczek porfiryń oraz porfirynoidów, jako dróg prowadzących do układów o kontrolowanych właściwościach, zebranych w cykl zatytułowany:

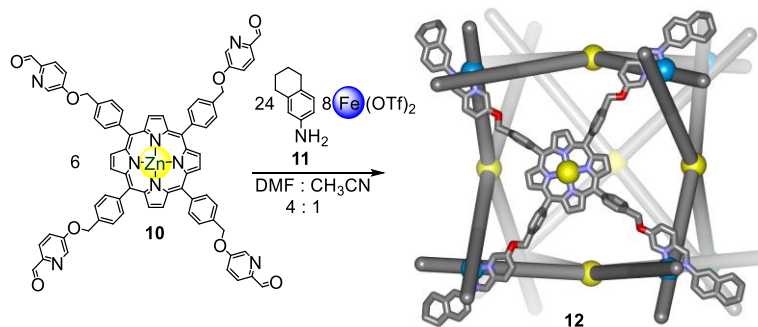
Rozbudowane porfirynoidy – makrocykliczne przełączniki i elementy konstrukcyjne układów supramolekularnych.

5.4.3 Elastyczna klatka porfiryńowa (praca H1)

Metoda samoasocjacji z subkomponentów (ang. *subcomponents self-assembly*) stanowi potężne narzędzie do konstrukcji rozmaitych typów architektur, tj. makrocykle, helikaty, polimery czy układy typu klatek.¹⁵ Ta strategia syntetyczna bazuje na kooperatywnym tworzeniu wiązań koordynacyjnych $N \rightarrow M$ oraz kowalencyjnych $N=C$, prowadzącemu do skokowego wzrostu stopnia złożoności układu i tworzenia struktur o wysokiej symetrii, a niekiedy także o masach, które uprawomocniają porównania w ten sposób utworzonych układów z cząsteczkami biologicznymi, tj. receptory białkowe czy enzymy.

W trakcie swojego stażu doktorskiego w grupie prof. Jonathana Nitschke na Wydziale Chemii *Cambridge University* zajmowałem się wykorzystywaniem metody samoasocjacji z komponentów do tworzenia kapsuł organiczno-nieorganicznych bazujących na panelach porfiryńowych.

W pracy H1 pokazano, że odpowiednio sfunkcjonalizowane, rozbudowane porfiryny podstawione w pozycjach *mezo* elastycznym podstawnikiem zawierającym motyw aldehydu pikolinowego mogą pełnić rolę substratów do syntezy klatek przy wykorzystaniu strategii samoasocjacji z subkomponentów. Formalnie, metoda rozbudowy makrocyklu tetrafenyloporfiryny bazowała na przyłączeniu, poprzez elastyczny mostek ($-OCH_2-$) aldehydu pikolinowego w pozycjach *para*, czterech podstawników fenylowych tetrafenyloporfiryny cynku(II).



Schemat 3. Synteza klatki 12.

Reakcja subkomponentu – tetrakis(formylopirydylo)porfiryny 10 z 5,6,7,8-tetrahydronaftaleno-2-aminą i trifluorometanosulfonianem żelaza(II) prowadzona przy stechiometrii reagentów 6/24/8 pozwoliła na otrzymanie kompleksu M_8L_6 – sześciennej klatki 12 (Schemat 3). Strukturę kompleksu potwierdzono zarówno metodą wysokorozdzielczej spektrometrii masowej, jak również spektroskopią NMR. Klatka 12

wykazywała stabilność nawet w obecności dużego nadmiaru 1-metyloimidazolu, liganda o wysokim powinowactwie do jonów żelaza(II).

Architektura kapsuły **12** cechuje się szczególną kombinacją cech niezwykle korzystnych w kontekście zdolności enkapsulacji cząsteczek organicznych. Znaczne rozmiary wnęki kapsuły **12** oraz obecność elastycznych podstawników w panelach porfiryńowych, pozwalają na zmiany konformacji samej klatki, umożliwiając jej dopasowanie do geometrii i rozmiarów enkapsulanta. Co więcej, jon centralny cynkoporfiryny budującej ściany kapsuły zachowuje zdolność do aksjalnej koordynacji ligandów.

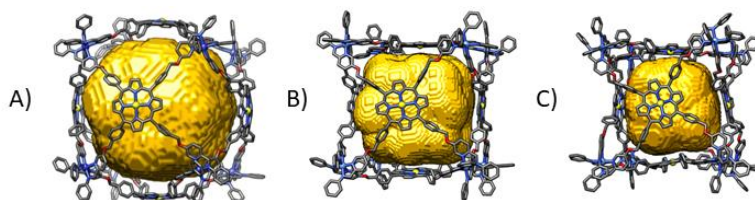
Modele klatki **12**, zoptymalizowane metodą mechaniki molekularnej (MM2)

wskazują, że jej objętość może zmieniać się w zakresie ok. 10 000 (Å) – do 3 000 Å³ (C) (Rysunek 2). Promień hydrodynamiczny **12**, wyznaczony metodą DOSY NMR, oszacowano na 19,7 Å. Te obserwacje, pozwoliły ustalić, że przestrzeń dostępna do wiązania cząsteczek gościa (lub gości) jest zmienna i zależy od konformacji klatki w roztworze. Duża objętość wnętrza **12** i jej dynamiczna struktura, umożliwiają adaptację **12** do rozmiarów i geometrii cząsteczki (lub cząsteczek) gościa.

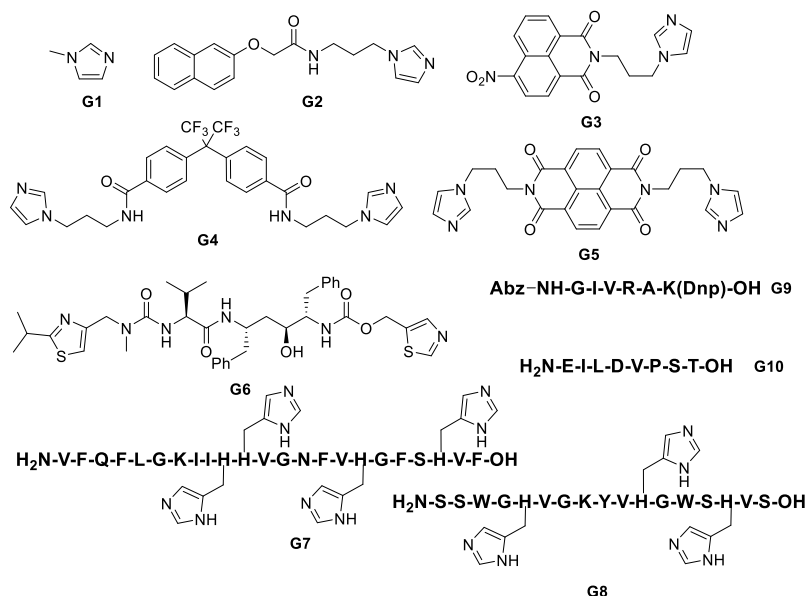
Obecność w **12** motywu cynkoporfiryny stanowiła podstawę do badania enkapsulacji cząsteczek organicznych zawierających pierścień imidazolu. Istotnie, dowiedziono, że klatka **12** wykazywała zdolność do koordynacji imidazolu, a także prostych cząsteczek organicznych zawierających podobne, zdolne do koordynacji ugrupowania (Schemat 4). Wiązanie obserwowano między innymi dla związków **G2** i **G3**, zawierających pierścienie aromatyczne połączone elastycznym łącznikiem z pierścieniem imidazolu. W

przypadku ditopowych ligandów **G4** i **G5** wyższe stałe trwałości kompleksów wykazano dla **G5** zawierającego fragment diimidu kwasu naftalenotetrakarboksylowego, zdolnego do udziału w oddziaływaniach typu stakingowego.

Klatka **12** wykazała także zdolność do wiązania biologicznie aktywnych związków zawierających zdolne do koordynacji ugrupowania heterocykliczne, w tym Ritonawiru® **G6** – zawierającego dwie grupy tiazolowe leku stosowanego w terapii wirusa HIV i



Rysunek 2. Wybrane konformacje klatki **12**.



Schemat 4. Cząsteczki goście dla klatki **12**.

chorobie AIDS. Klatka **12** jest również zdolna do enkapsulacji antybiotyku peptydowego *Clavanin A* **G7** zawierającego reszty histydynowe, oraz strukturalnie zbliżonego peptydu **G8**. Peptydy **G9** oraz **G10** o podobnej długości łańcucha, jednak nie zawierające reszt histydyny, nie były wiązane.

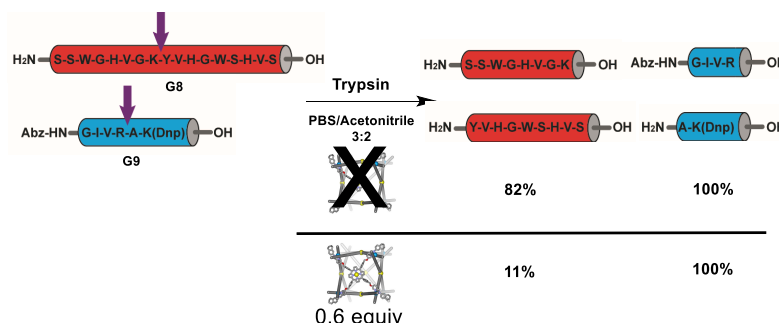
Dowiedziono, że klatka **12** może grać rolę bardzo nietypowej „przestrzeni ochronnej” dla wybranych peptydów, uniemożliwiającej ich enzymatyczną degradację (Rysunek 3). Peptyd **G8** poddany działaniu

trypsyny, enzymu rozszczepiającego wiązanie peptydowe przy C-końcu lizyny i argininy, pod nieobecność klatki **12** ulegał degradacji z wydajnością 76%. Gdy eksperyment prowadzono dla roztworu zawierającego **12**, wydajność degradacji wynosiła zaledwie 9%. Kapsuła **12** cechuje się także selektywnością wobec sekwencji peptydowej – kiedy degradacji enzymatycznej poddawano mieszaninę 1:1 peptydów **G8** i **G9**, obserwowano 11% wydajność dla produktów degradacji **G8**, podczas gdy peptyd **G9** ulegał hydrolizie ilościowo.

Podsumowując,

wykorzystanie rozbudowanej w pozycjach *mezo* porfiryny zawierającej motywy aldehydu pikolinowego pozwoliło na

otrzymanie sześcienniej kapsuły M_8L_6 cechującej się elastycznością konformacyjną oraz zdolnością do enkapsulacji dużych, złożonych cząsteczek organicznych, w tym leków i peptydów. Klatka może także odgrywać rolę szczególnego typu przestrzeni ochronnej, uniemożliwiającej degradację enzymatyczną peptydów o odpowiedniej sekwencji aminokwasowej.



Rysunek 3. Przebieg degradacji enzymatycznej peptydów **G8** i **G9** zależnie od obecności klatki **12**.

5.4.4 Elastyczne porfirynoidy (praca H2)

Moje dalsze zainteresowania badawcze skoncentrowały się na projektowaniu i syntezie makrocykli o charakterze π -rozbudowanych oraz rozszerzonych karbaporfirynoidów. Staż podoktorski i tematyka podczas niego realizowana stanowiły impuls dla wykształcenia nowego spojrzenia na problem badawczy. W trakcie dalszych badań, chociaż w nieco odmiennym obszarze, starałem się wcielać ideę wykorzystania prostych bloków budulcowych (komponentów) do konstrukcji złożonych architektur porfirynoidowych. Zaproponowany temat wpisywał się także w szerszy kontekst programu badawczego realizowanego przez Zespół Chemii Porfiryn na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Pierwszym etapem badań, poprzedzającym realizację nowego projektu, było przeprowadzenie systematycznej analizy literatury poświęconej zagadnieniom wpływu budowy cząsteczki porfirynoidu na jego geometrię oraz właściwości w roztworze. Analiza ta zaowocowała powstaniem artykułu przeglądowego poświęconego, w głównej mierze, dynamice konformacyjnej porfiryn i rozszerzonych porfirynoidów (praca H2) obejmującego dyskusję wyników opisanych w ponad 300 pozycjach literaturowych. W artykule szczególną uwagę poświęcono tzw. rozszerzonym porfirynom oraz heteroporfirynom, które pod kątem dynamiki konformacyjnej, a także potencjalnych właściwości receptorowych, wydały się z mojej perspektywy układami szczególnie interesującymi.

W pracy, podzielonej na osiem podrozdziałów, dokonano szczegółowej analizy wpływu modyfikacji szkieletu cząsteczki makrocyklu na jego geometrię. Określono podstawowe typy deformacji i ich uwarunkowanie będące konsekwencją obecności heteroatomów, podstawienia peryferii cząsteczki, inwersją podjednostek, obecnością giętkich mostków pomiędzy podjednostkami heterocyklicznymi czy w końcu wprowadzeniem ugrupowania narzucającego trójwymiarową strukturę makrocyklu. W kolejnych rozdziałach przeprowadzono szczegółową dyskusję konformacji i dynamiki porfirynoidów, klasyfikując je pod kątem

wielkości pierścienia na tetrafiryny, pentafriryny, heksafiryny, heptafiryny i oktafriryny, kończąc ją omówieniem grupy nonafiryn i większych makrocycli. W obrębie każdej klasy porfirynoidów, narrację prowadzono według podziału na związki różniące się liczbą mostków *mezo* – parametru, o bardzo istotnym wpływie na konformację oraz dynamikę związku w roztworze.

Z perspektywy ewolucji moich zainteresowań badawczych, systematyczna analiza literatury pozwoliła mi zidentyfikować szczególnie intrygujący i słabo wyeksplorowany obszar tematyczny. Mimo, że właściwości, aromatyczność, dynamika i chemia koordynacyjna rozszerzonych porfiryn zbudowanych z pierścieni heterocyklicznych (pirolu, tiofenu, etc.) jest niezwykle bogata, niewiele prac poświęcono rozszerzonym porfirynoidom zawierającym podjednostki karbocykliczne. Przyczyn takiego stanu rzeczy można było upatrywać w wysokiej trudności syntetycznej, antycypowanej małej trwałości makrocycli, niskim wydajnościom syntez, a w końcu potencjalnie złożonemu obrazowi spektroskopowemu.

Za punkt wyjścia dla konstrukcji rozbudowanych karbaporfirynoidów zdecydowałem się obrać szkielet fenantriporfiryny **13** – makrocyclu otrzymanego i opisanego przeze mnie w artykule w *Angewandte Chemie International Edition* w 2015 roku (Schemat 5).¹⁶

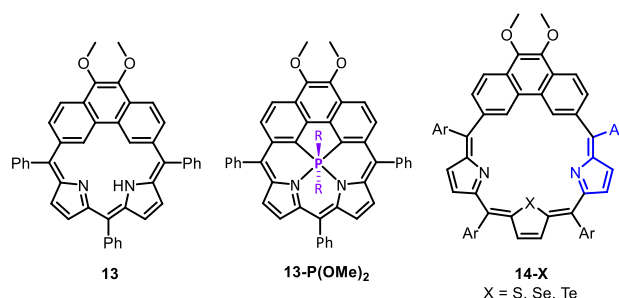
Fenantriporfiryna (lub fenantrikorol) **13**, jest karbaporfirynoidem o architekturze inspirowanej

cząsteczką korolu **8**, w której podjednostka bipirolowa zastąpiona została pierścieniem 9,10-dimetoksyfenantrenu połączonego z obejmą heterocykliczną pozycjami 3,6. Fenantriporfiryna cechuje się wyraźną makrocycliczną antyaromatycznością. Może ona również odgrywać rolę liganda zarówno dla jonów metali, np. miedzi(III),¹⁷ jak również niemetalu, np. fosforu(V).¹⁶

Wykorzystanie motywu fenantrenu dla konstrukcji rozszerzonych karbaporfirynoidów miało dodatkową korzyść – podjednostka ta ma znacząco większe rozmiary niż inne karbocykle zwykle wykorzystywane do otrzymywania karbaporfirynoidów, najczęściej izosteryczne z tiofeniem czy tellurofenem. Antycypowano, że ze względów geometrycznych blok budulcowy wprowadzający do cząsteczki pierścień fenantrenowy, będzie kierował reakcje makrocyclizacji w stronę układów o większych pierścieniach. Zachęcające wyniki badań wstępnych nad wykorzystaniem fenantritripiranu – analogu tripiranu w którym centralny pierścień pirolu zastąpiono dimetoksyfenantrenem – do konstrukcji rozszerzonych karbaporfirynoidów zostały opisane w pracy poświęconej badaniom nad 32-heterofenantriszafirynami **14-X** (Schemat 5), opublikowanej w *Chemistry – A European Journal* w 2016 roku.¹⁸

5.4.5 Egzocykliczna rozbudowa fenantriporfiryny (praca H3)

Jednym ze sposobów rozbudowy szkieletu fenantriporfiryny jest, opisana w **pracy H3**, systematyczna funkcjonalizacja podjednostki węglowodorowej makrocyclu. Strategia ta pozwoliła na otrzymywanie karbaporfirynoidów zawierających wbudowane podjednostki azaacenowe. Zagadnienie jest o tyle istotne, że do tej pory w literaturze nie opisano żadnej racjonalnej metody modyfikacji fragmentu węglowodorowego karbaporfirynoidów, która prowadziłaby do systematycznej i zaplanowanej rozbudowy jego układu π -elektronowego. Synteza niemal wszystkich, opisanych dotychczas karbaporfirynoidów wymagała, każdorazowo otrzymania odpowiedniego niemakrocyclicznego prekursora wprowadzającego pożądaną



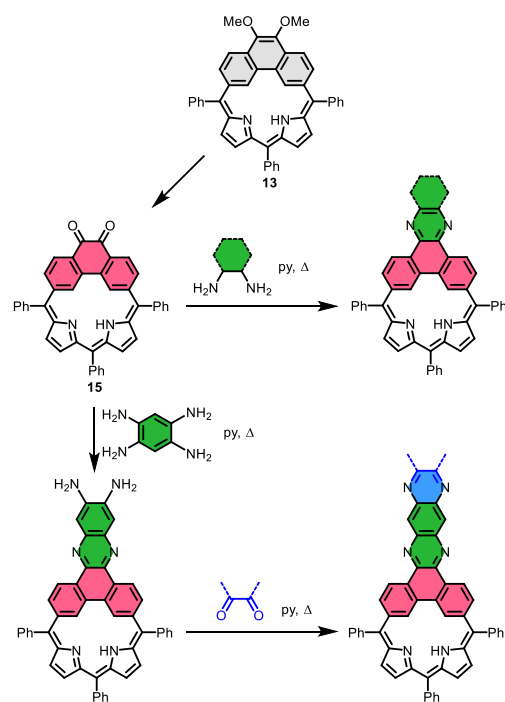
Schemat 5. Fenantriporfirynoidy.

podjednostkę karbocykliczną już na etapie makrocyklizacji. Zaproponowane przeze mnie podejście bazuje natomiast na post-syntetycznej funkcjonalizacji makrocyklu na jego peryferiach.

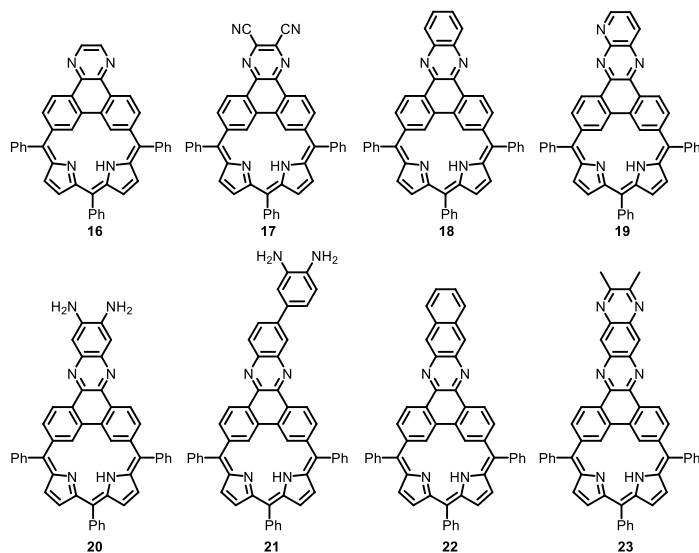
Opracowana metoda egzocyklicznej rozbudowy była inspirowana pracami zespołu Crossleya, który zapoczątkował i konsekwentnie rozwijał strategię modyfikacji porfiryń bazującą na reaktywności podjednostek pirolowych.¹⁹ W podejściu tym prowadzi się sekwencyjną modyfikację porfiryń do odpowiedniej dioksochloriny (lub poliooksochloriny), stanowiącej makrocykl – prekursor, którego dalsze przekształcenia pozwalają otrzymywać gamę związków skondensowanych z pierścieniami heterocyklicznymi.

Prosta adaptacja metody Crossleya pozwoliła mi na modyfikację i rozbudowę układu π -elektronowego fenantriporfiryń **13** (Schemat 6). W charakterze makrocyklicznego prekursora dla azaacenoporfirynoidów wykorzystałem 5,6-dioksofenantriporfiryne **15**, która może być w jednym etapie otrzymana z **13**.²⁰ Kondensacja **15** z aminami alifatycznymi i aromatycznymi pozwoliła na otrzymanie rodziny π -rozbudowanych karbaporfirynoidów zawierających podjednostki azaacenu (Schemat 7).

Otrzymanie makrocyklu **20** zawierającego dwie grupy aminowe pozwoliło rozszerzyć zakres dostępnych substratów dla reakcji rozbudowy o diketony. Cząsteczki azaacenoporfirynoidów cechują się na ogół planarnością, choć w przypadku związku **16** makrocykl ulega niewielkiej deformacji prowadzącej do konformacji typu miskowego, a w **18**



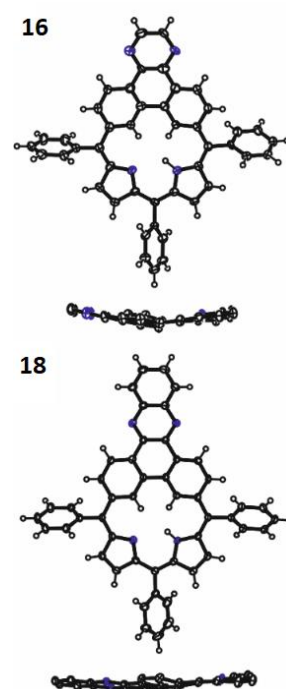
Schemat 6. Strategia egzocyklicznej π -rozbudowy fenantriporfiryń.



Schemat 7. Azaacenoporfirynoidy.

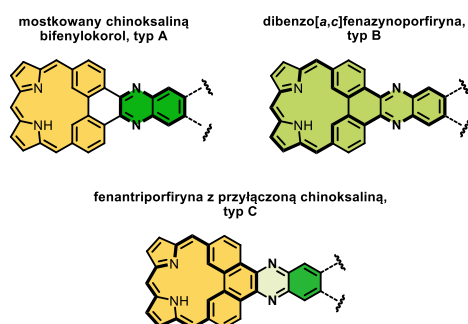
podjednostka azaacenu jest o niewielki kąt skrzyśniona względm segmentu dipirynowego (Rysunek 4).

Skoniugowany układ wiązań podwójnych i pojedynczych w cząsteczkach azaacenoporfirynoidów pozwala (formalnie) na występowanie delokalizacji π -elektronowej. Dla zobrazowania możliwych wariantów komunikacji pomiędzy karbaporfirynoidem oraz skondensowaną podjednostką heterocykliczną można posłużyć się trzema typami struktur określającymi możliwe warianty koniugacji (Schemat 8). Typ A) obrazuje sytuację charakterystyczną dla makrocyklicznie



Rysunek 4. Struktury krystaliczne **16** i **18**.

niearomatycznego bifenylkorolu.²¹ Przypadek B) ilustruje układ, w którym heterocykl jest włączony w globalną delokalizację π -elektronową makrocyklu, prowadząc do efektu



Schemat 8. Możliwe warianty koniugacji w cząsteczkach azaacenoporfirynoidów.

antyaromatyczności. Podobnego zachowania można oczekiwać dla wariantu C) typowego dla fenantriporfiryny, przy założeniu minimalnego wkładu w delokalizację skondensowanego heterocyklu.

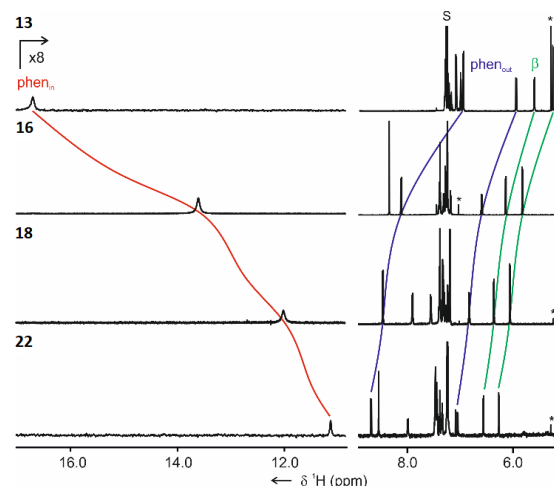
Do ciekawych wniosków doprowadziło porównanie widm ^1H NMR fenantriporfiryny **13**, oraz jej trzech liniowo rozbudowanych analogów **16**, **18** i **22**. Wraz z rozbudową obserwowano redukcję paratropowego prądu pierścieniowego, czego ilustracją była zmiana przesunięcia chemicznego sygnałów pochodzących od zlokalizowanych we wnęce makrocyklicznej protonów H(22,25) podjednostki fenantrenu (Rysunek 5). Ich sygnał, w przypadku wyraźnie antyaromatycznej fenantriporfiryny, występuje przy 16,70 ppm, jednak wraz z rozbudową podjednostki węglowodorowej ulega systematycznemu górnopolowemu przesunięciu aż do 11,14 ppm w przypadku związku **22**. W pracy wykazano także, że obecność podstawników dostarczających lub wyciągających elektrony, przyłączonych do pierścienia heterocyklicznego, ma bardzo niewielki wpływ na właściwości magnetyczne. Podobnie marginalny jest wpływ liczby atomów azotu w podjednostce heterocyklicznej.

Obserwowany eksperymentalnie efekt został odtworzony metodami obliczeniowymi. Na redukcję antyaromatyczności wskazują systematycznie malejące wartości NICS(0) wyznaczone w centrum wnęki koordynacyjnej makrocyklu, zmieniające się w zakresie +11 (**13**) do +3,7 ppm (**22**) - wartości zbliżonej do wyznaczonej dla makrocyklicznie niearomatycznego bifenylkorolu (+2,7 ppm).

π -Rozbudowa podjednostki fenantrenowej znacząco wpływa na właściwości optyczne. O ile w przypadku azaacenoporfirynoidów zawierających podjednostkę pirazynową skondensowaną z fenantrenem widma elektronowe przypominają te charakteryzujące fenantriporfirynę, o tyle przyłączanie kolejnych pierścieni powoduje drastyczną modyfikację chromoforu, nie powodując jednocześnie oczekiwanego efektu przesunięcia długości fali absorpcji w stronę podczerwieni.

Systematycznej rozbudowie podjednostki węglowodorowej towarzyszy również niewielkie anodowe przesunięcie pierwszego potencjału utleniania oraz wzrost wielkości wyznaczonej elektrochemicznie przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO ($\Delta_{\text{HOMO-LUMO}}$), która w przypadku fenantriporfiryny osiąga wartość 1,52 eV i rośnie do 1,69 eV dla **22**.

Podsumowując, zaproponowana metoda stanowi pierwsze systematyczne podejście do post-makrocyclizacyjnej π -rozbudowy karbaporfirynoidów, oparte na racjonalnej funkcjonalizacji podjednostki węglowodorowej wbudowanej w makrocykl. Opracowanie wskazanej drogi syntezy pozwoliło mi otrzymać nową grupę makrocycli – azaacenoporfirynoidów. Można oczekiwać, że dalsze prace w tym obszarze pozwolą na znalezienie metod przyłączania karbaporfirynoidów do większych i bardziej złożonych struktur,



Rysunek 5. Widma ^1H NMR związków **13** - **22** (CDCl_3 , 300 K).

a także umożliwią ich modyfikacje pozwalające na precyzyjną kontrolę właściwości magnetycznych i optycznych.

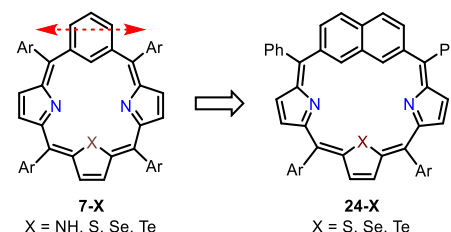
Wyniki przedstawione w pracy **H3** opublikowanej w *Organic Chemistry Frontiers* zostały wyróżnione poprzez ich prezentację na okładce czasopisma.

5.4.6 Horyzontalna rozbudowa *m*-benziporfiryny (praca H4)

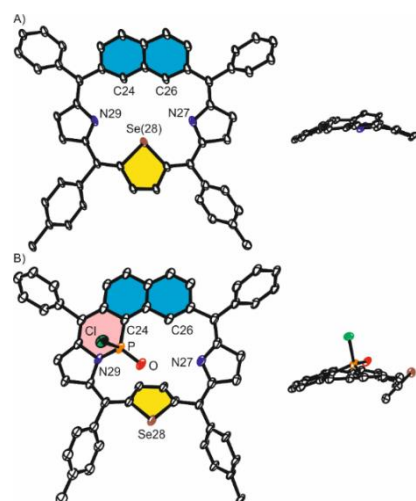
W podobnym nurcie tematycznym pozostaje praca **H4**, w której zaprezentowałem metodę konstrukcji rozszerzonych 2,7-naftiporfiryn na drodze formalnego procesu horyzontalnej rozbudowy szkieletu *m*-benziporfiryny (Schemat 9).

m-Benziporfiryna **7-X** jest karbaporfiryroidem, którego wnęka makrocykliczna jest zbudowana, podobnie jak rdzeń porfiry, z 16 atomów. Jednym ze sposobów na otrzymywanie układów o zbliżonej do **7** architekturze, ale znacząco różnych właściwościach, jest jej horyzontalna rozbudowa. Może ona zostać osiągnięta na drodze zastąpienia podjednostki *m*-fenylenowej podjednostką naftalenu połączoną z obejmą tripirynową (heterotripirynową) pozycjami 2,7-umożliwiającego zachowanie typu połączenia „*meta*” pomiędzy karbocyklem, a resztą cząsteczki. Modyfikacja taka zwiększa rozmiary wnęki makrocyklu, która w przypadku 2,7-naftiporfiryn **24-X**, jest zbudowana z 18 atomów, pozwalając, w oparciu o „kryterium Sesslera”,²² zaklasyfikować **24-X** do grupy rozszerzonych karbaporfiryroidów.

Makrocykle **24-X** otrzymano na drodze syntezy, której kluczowy etap stanowi katalizowana kwasem Lewisa makrocyklizacja 2,7-naftitripiranu oraz odpowiednio sfunkcjonalizowanego prekursora wprowadzającego do makrocyklu pierścień heterolu oraz następcze utlenienie pośrednich naftiporfirynogenów przy użyciu DDQ.



Schemat 9. Horyzontalna rozbudowa *m*-benziporfiryny.



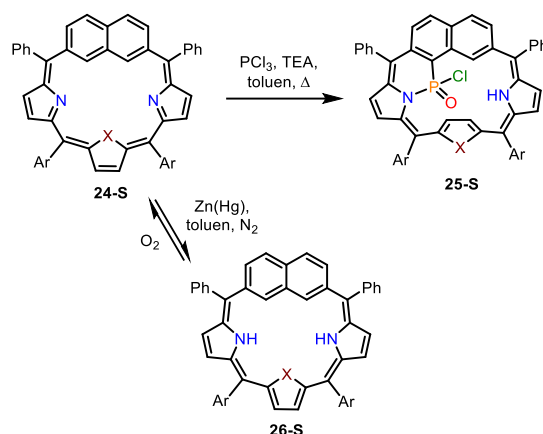
Rysunek 6. Struktura krystaliczna **24-Se** i **25-Se**.

28-Hetero-2,7-naftiporfiryny **24-X** zachowują wiele cech charakterystycznych dla *m*-benziporfiryny – podobnie jak one, ze względu na wariant połączenia pomiędzy częścią węglowodorową oraz obejmą makrocykliczną, cechują się makrocykliczną niearomatycznością. Widma elektronowe 2,7-naftiporfiryn mają cechy charakterystyczne dla nieskoniugowanych porfiryroidów – zawierają dwa umiarkowanie intensywne, szerokie pasma absorpcyjne w zakresie 347 – 363 nm oraz 443 – 454 nm.

Makrocykle **24-X** przyjmują w roztworze tzw. konformację wypukłą, w której atomy azotu oraz heteroatomy skierowane są w stronę centrum wnęki makrocyklicznej. Konformacja ta zostaje zachowana dla form uprotonowanych.

W ciele stałym 2,7-naftiporfiryny wykazują istotny stopień pofałdowania cząsteczki, której konformację można przybliżyć do siodłowej (Rysunek 6A). W przypadku **24-Se** podjednostka naftalenu tworzy z płaszczyzną atomów *mezo* kąt dwuścienny 29,3°, który wzrasta do 44,0° w przypadku analogu zawierającego pierścień tellurofenowy.

Architektura cząsteczki **24-X**, w szczególności obecność we wnętrzu makrocyklu kilku różnych atomów donorowych, sprawia, że związki te mogą pełnić funkcję ligandów w chemii koordynacyjnej. Można oczekiwać, że geometryczne rozmieszczenie donorów w rdzeniu makrocyklu pozwoli na wiązanie jonów metali, metaloidów czy niemetalu, prowadząc do oryginalnych motywów koordynacyjnych. Około 20% większe rozmiary wnęki koordynacyjnej **24-X**, w porównaniu z **7-X**, znacząco modyfikują geometrię cząsteczki, a także istotnie wpływają na jej elastyczność konformacyjną. Ułożenie atomów donorowych we wnętrzu jest zbliżone do pięciokątnego (w konformacji wypukłej) lub sześciokątnego (w konformacji wklęsłej). Zastąpienie *m*-fenylenu podjednostką 2,7-naftalenylenu zmienia także możliwy ładunek wnęki po pełnej deprotonacji z -1 (**7-X**) na -2 w przypadku **24-X** (w konformacji wypukłej) do nawet -4 , przy założeniu inwersji tylko jednej podjednostki heterocyklicznej.



Schemat 10. Reaktywność **24-S**.

Hipoteza o zdolności **24-X** do pełnienia funkcji liganda została pozytywnie zweryfikowana w wyniku otrzymania kompleksów fosforu(V) **25-X** (Schemat 10). Atom fosforu w **25-S** i **25-Se** związany jest przez jeden atom azotu oraz atom węgla podjednostki naftalenowej i cechuje się tetraedryczną geometrią koordynacyjną (Rysunek 6B). Otrzymanie kompleksu z wykorzystaniem **24-Te** okazało się w opracowanych warunkach niemożliwe, mimo, że wyznaczony elektrochemicznie potencjał redukcji tego makrocyklu nie odbiegał znacząco od wartości wyznaczonych dla pozostałych dwóch ligandów. Insercji atomu centralnego towarzyszy drastyczna modyfikacja liganda, który w trakcie reakcji ulega redukcji, a także przemianie konformacyjnej. Związanie fosforu(V) jest stowarzyszone z inwersją pierścienia tiofenu (selenofenu), umożliwiającą dogodne dopasowanie atomu centralnego do wnęki, przy zachowaniu optymalnej geometrii centrum P(V). W niezależnych eksperymentach dowiedziono, że przemiana konformacyjna jest wynikiem koordynacji, a nie redukcji makrocyklu, ponieważ zredukowana 28-tia-2,7-naftiporfiryna **26-S** zachowuje konformację wypukłą (Schemat 10).

Podsumowując, pokazano, że horyzontalna rozbudowa podjednostki węglowodorowej *m*-benziporfiryny pozwala na otrzymanie nowych karbaporfirynoidów wykazujących cechy typowe dla rozszerzonych porfiryn, w tym plastyczność redoksową i elastyczność konformacyjną.

Podsumowując, pokazano, że horyzontalna rozbudowa podjednostki węglowodorowej *m*-benziporfiryny pozwala na otrzymanie nowych karbaporfirynoidów wykazujących cechy typowe dla rozszerzonych porfiryn, w tym plastyczność redoksową i elastyczność konformacyjną.

5.4.7 Helicenofiryny (praca H5)

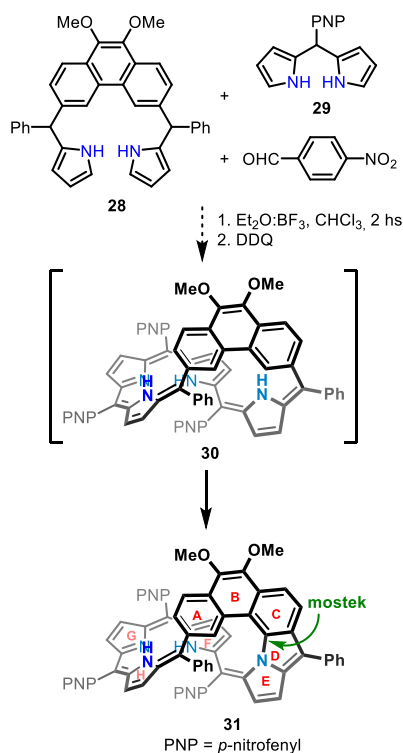
Szczególnie intrygujące rezultaty uzyskałem wykorzystując do konstrukcji rozszerzonych karbaporfirynoidów strategię polegającą na stopniowym powiększaniu pierścienia makrocyklicznego na drodze wbudowywania kolejnych podjednostek hetero- i karbocyklicznych w szkielet fenantriporfiryny **13**. Jej rozbudowa o jedną podjednostkę heterocykliczną pozwoliła otrzymać 32-heterofenantriszafiryny **14-X** (Schemat 11). W kolejnym etapie projektu planowano otrzymać fenantriheksafirynę(1.1.1.1.1.0) **27**.

W celu syntezy **27** przeprowadzono makrocyklizację z wykorzystaniem stechiometrycznych ilości fenantritripiranu **28**, dipirometanu **29** oraz aldehydu *p*-nitrobenzoesowego, a powstające nieskoniugowane produkty pośrednie utleniano DDQ (Schemat 12).

Rozbudowane porfirynoidy – molekularne przełączniki i elementy konstrukcyjne układów supramolekularnych

Ponieważ kluczowe dla otrzymania rozszerzonych makrocykli jest wykorzystanie do reakcji substratu zawierającego grupy elektronoakceptorowe²³ syntezę przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch reagentów podstawionych grupami *p*-nitrofenylowymi.

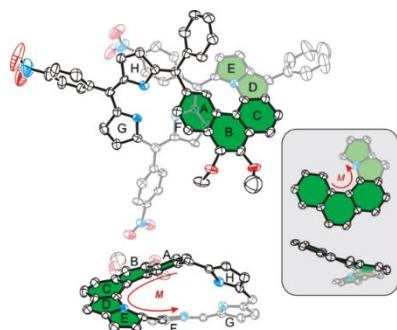
Nieoczekiwanie, izolowanym w reakcji produktem makrocyklicznym okazała się być nie fenantriheksafiryna **30**, a produkt jej wewnątrzcząsteczkowego odwodornienia –



Schemat 12. Synteza **31**.

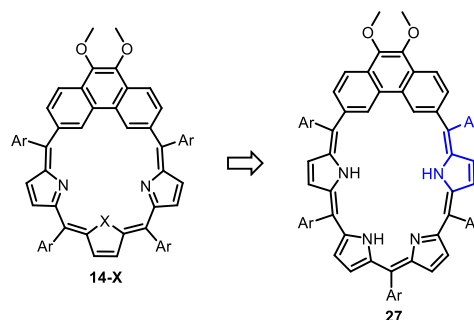
fragmentu skoniugowanego układu pięciu pierścieni budujących motyw aza[5]helicenu (Rysunek 8).

Co ciekawe, **31** zachowuje wiele cech typowych dla porfirynoidów – ulega protonacji na jednym z iminowych atomów azotu, a także reakcji deprotonacji (pod wpływem fluorku tetrabutylammoniumowego), której towarzyszy pojawienie się absorpcji w zakresie bliskiej podczerwieni (ok. 1150 nm).



Rysunek 8. Struktura krystaliczna **31**.

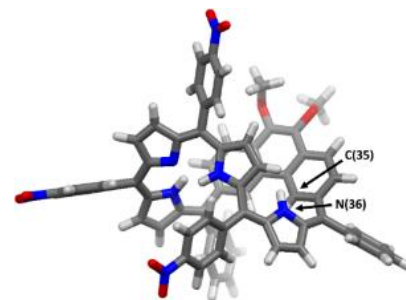
Przebieg reakcji skutkuje rozbudową układu π -elektronowego aza[5]helicenu i prowadzi do powstania makrocyklu zawierającego motyw siedmioczłonowego S-kształtnego aza[5]helicenu – skondensowanej helicenofiryny **32** (Schemat 13). Ta ostatnia, podobnie jak substrat, z którego powstaje, przyjmuje zarówno w roztworze, jak i w ciele stałym konformację ósemkową, stabilizowaną obecnością dużego skoniugowanego układu siedmiu pierścieni aromatycznych (Rysunek 9).



Schemat 11. Formalna rozbudowa fenantriszafiryny.

helicenofiryna **31** –

makrocykl zawierający podjednostkę aza[5]helicenu. Wynik ten wyjaśniono dzięki analizie modelu geometrii fenantriheksafiryny **30** – prawdopodobnego produktu pośredniego w syntezie **31**. Model DFT **30** wskazał, że jej cząsteczka przyjmuje wysoce pofałdowaną konformację, określaną w literaturze jako „ósemkowa” (ang. *figure-eight*) (Rysunek 7). Taki kształt makrocyklu prowadzi do przestrzennego zbliżenia atomów C(35) oraz N(36) na odległość 2,87 Å, co umożliwia przebieg wewnątrzcząsteczkowej reakcji odwodornienia prowadzącej do utworzenia mostka C–N pomiędzy pierścieniami C i E.



Rysunek 7. Model DFT **30**.

Konformacja produktu pośredniego przekłada się na kształt cząsteczki helicenofiryny **31** – związek występuje w roztworze i ciele stałym w konformacji ósemkowej stabilizowanej obecnością sztywnego fragmentu skoniugowanego układu pięciu pierścieni budujących motyw aza[5]helicenu (Rysunek 8).

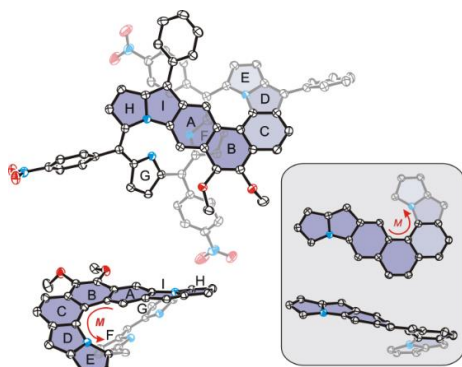
Związek **32** można uprotonować, a powstaniu monokationu towarzyszy wyraźna modyfikacja właściwości optycznych łącznie z pojawieniem się absorpcji przy 930 nm. Podobnie jak **31** skondensowana helicenofiryna **32** jest podatna na deprotonację prowadzącą do powstania monoanionu.



Schemat 13. Synteza **32**.

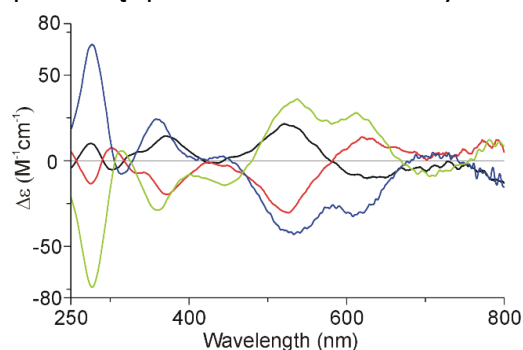
Zarówno **31** jak i **32** są makrocyclami chiralnymi. Ich mieszaniny racemiczne rozdzielono na enancjomery, których czynność optyczną potwierdzono pomiarami spektroskopii dichroizmu kołowego (Rysunek 10). Dzięki porównaniu eksperymentalnych oraz symulowanych metodami TD-DFT widm CD, rozdzielonym enancjomom przypisano konfiguracje absolutne.

Podsumowując, rozszerzenie szkieletu fenantriszafiryny o dodatkową podjednostkę pirolową pozwoliło mi na otrzymanie helicenofiryny



Rysunek 9. Struktura krystaliczna **32**.

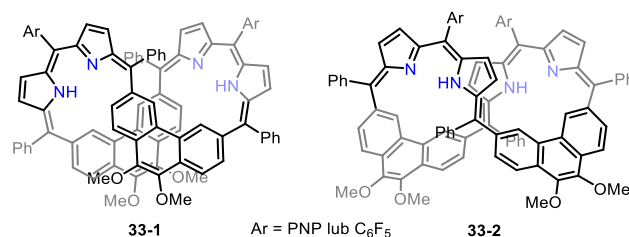
makrocycli łączących cechy strukturalne porfiryń i helicenów, charakteryzujących się obecnością bezprecedensowych motywów aza[5]helicenu oraz siedmioczłonowego S-kształtnego aza[5]helicenu. Helicenofiryny są makrocyclami chiralnymi, a ich właściwości optyczne można modyfikować przy wykorzystaniu prostej chemii kwasowo-zasadowej typowej dla prostych porfiryń, otrzymując układy wykazujące absorpcję w zakresie bliskiej podczerwieni.



Rysunek 10. Struktura krystaliczna **31**.

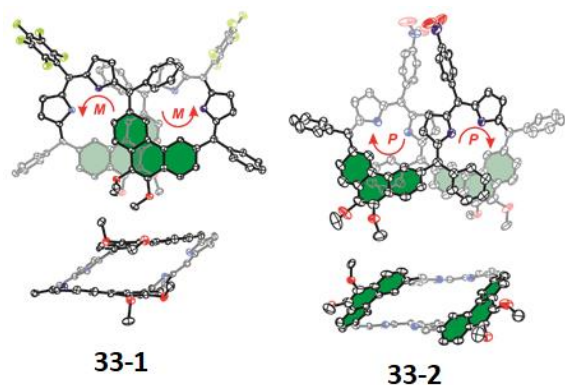
5.4.8 Difenantrioktafiryna(1.1.1.0.1.1.1.0) – zablokowane konformery o odmiennych właściwościach stereodynamicznych (praca H6)

W kolejnym kroku podjąłem się dalszej rozbudowy szkieletu makrocyclicznego fenantriporfiryń, tym razem zmierzającej do wbudowania dwóch podjednostek fenantrenowych w szkielet oktafiryny(1.1.1.0.1.1.1.0). Prosta modyfikacja wcześniej przedstawionych syntez pozwoliła na otrzymanie difenantrioktafiryny(1.1.1.0.1.1.1.0) **33** (Schemat 14).



Schemat 14. Stereoizomery **33**.

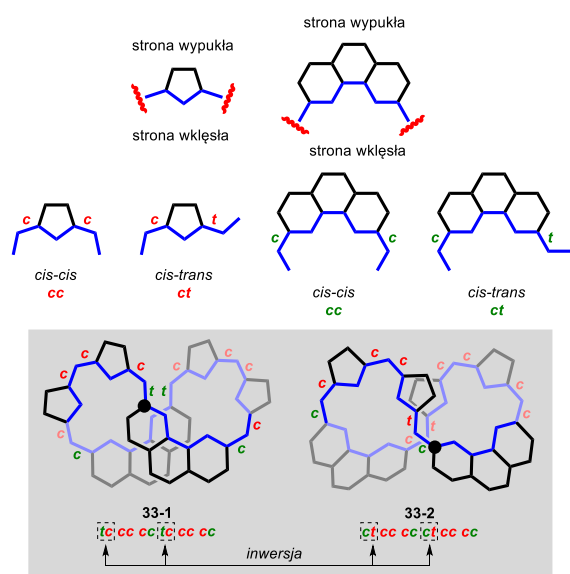
Makrocycl **33** wyizolowano w postaci dwóch zablokowanych konformacyjnie stereoizomerów **33-1** i **33-2**, różniących się przestrzennym rozmieszczeniem poszczególnych podjednostek w obrębie cząsteczek o konformacjach ósemkowych. W **33-1** na przecięciu znajdują się dwie podjednostki fenantrenowe, podczas gdy w przypadku izomeru **33-2** to samo miejsce zajmuje para pierścieni pirolowych, wraz z sąsiadującymi z nimi grupami *mezo*-fenyłowymi (Rysunek 11). Znaczna różnica polarności między **33-1** i **33-2** pozwala na ich efektywny rozdział prostymi metodami chromatograficznymi.



Rysunek 11. Struktura krystaliczna **33-1** i **33-2**.

Dla opisu różnic pomiędzy konformerami, a także aby w sposób możliwie precyzyjny identyfikować przemiany konformacyjne, które pomiędzy nimi zachodzą, wykorzystywano system opracowany dla anulenów, a później rozszerzony na potrzeby opisu konformacji porfirynoidów.²⁴ Wymaga on zidentyfikowania tzw.

wypukłej oraz wklęsłej strony każdej z podjednostek hetero- i karbocyklicznych tworzących makrocykl, a

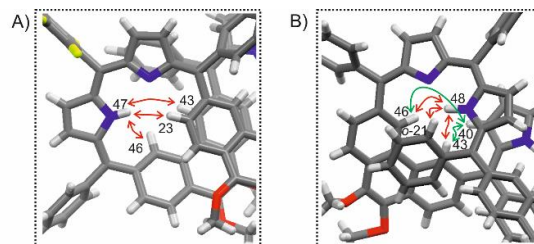


Schemat 15. Określenie deskryptorów konformacyjnych dla **33**.

Oba stereoizomery **33-1** i **33-2** poddane reakcji z eteratem trifluorku boru w obecności aminy, tworzą ten sam dwurdzeniowy kompleks **33-2-(BF₂)₂** przyjmujący konformację **33-2** (Schemat 16).

Zasługującymi na szczególne podkreślenie są bezprecedensowe, w chemii porfirynoidów, właściwości stereochemiczne **33-1** i **33-2**. Oba stereoizomery, jak i otrzymany z nich kompleks **33-2-(BF₂)₂**, są związkami chiralnymi (Rysunek 14), których mieszaniny racemiczne można rozdzielić na enancjomery z wykorzystaniem techniki HPLC na chiralnej fazie stacjonarnej. Wszystkie układy różnią się bardzo wyraźnie

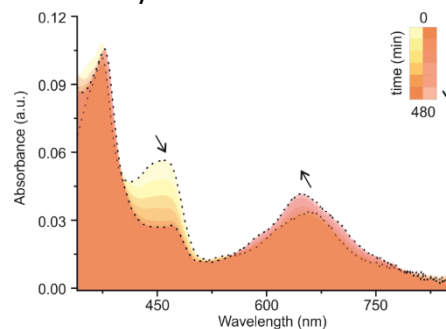
Oba stereoizomery zachowują w roztworze konformacje obserwowane w ciele stałym. Ich widma elektronowe mają podobny pokrój, jednak różnice między nimi wskazują na wyraźny wpływ konformacji makrocyklu na jego właściwości optyczne. Stereoizomery **33-1** i **33-2** charakteryzują się specyficznymi zestawami sygnałów korelacyjnych NOE obserwowanych w dwuwymiarowych widmach NOESY i ROESY (Rysunek 12).



Rysunek 12. Charakterystyczne dla **33** kontakty NOE.

następnie, określenia geometrii wszystkich, formalnie pojedynczych wiązań, stanowiących mostki pomiędzy nimi (Schemat 15). W ten sposób określony zestaw geometrii wiązań służył jako swoisty „odcisk palca” danej konformacji i pozwalał w prosty sposób identyfikować zmiany geometrii.

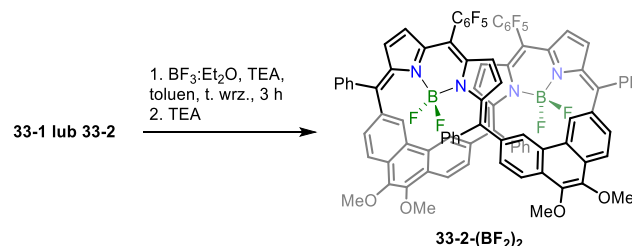
Obliczenia DFT wskazały, że energia **33-1** jest o 6,6 kcal/mol wyższa niż **33-2**. Stereoizomery można w siebie wzajemnie przekształcać ogrzewając ich roztwory w wysokowrzących rozpuszczalnikach (toluen, DMF, DMSO). Przebieg konwersji, którą można monitorować między innymi pomiarami widm elektronowych (Rysunek 13), przyspiesza dodatek zasady.



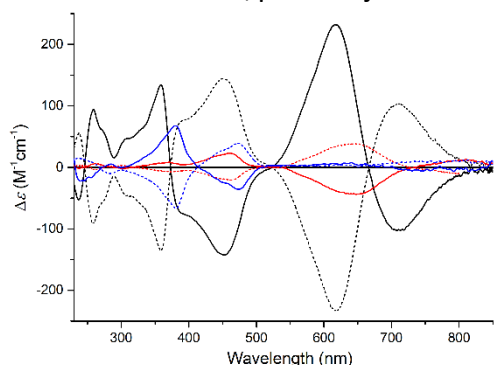
Rysunek 13. Widma UV-vis zmierzone podczas konwersji **33-1** do **33-2**.

pod kątem swoich właściwości stereodynamicznych, wyrażonych trwałością konfiguracji absolutnej enancjomerów.

Właściwości stereodynamiczne trzech układów określono na podstawie pomiarów szybkości zaniku sygnału CD w różnej temperaturze. Rozdzielone enancjomery **33-1** racemizują bardzo szybko nawet w temperaturze pokojowej ($k_{295,5K} = 0,131 \text{ min}^{-1}$), a ich czas połowicznego zaniku wynosi ok. 5 minut. Z kolei **33-2** nie ulega racemizacji nawet w podwyższonej temperaturze, tzn. cechuje się stabilnością konfiguracyjną. Wprowadzenie do stereoizomeru **33-2**



Schemat 16. Reaktywność **33**.



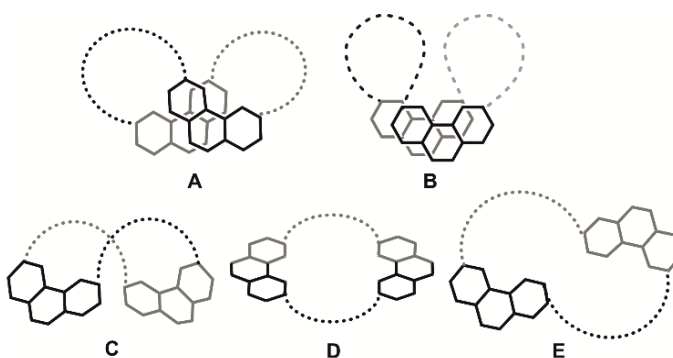
Rysunek 14. Widma CD **33-1** (czerwona linia), **33-2** (niebieska) i **33-2-(BF₂)₂** (czarna).

dwóch centrów BF₂, powoduje osłabienie oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych pomiędzy podjednostkami makrocyklu i sprawia, że jego enancjomery ulegają racemizacji, choć proces jest bardzo wolny ($k_{343K} = 0,0146 \text{ min}^{-1}$) z okresem półtrwania wynoszącym w temperaturze 343 K około 1 tygodnia.

Podsumowując, wbudowanie dwóch podjednostek fenantrenowych w szkielet oktafiryry(1.1.1.0.1.1.1.0) zaowocowało powstaniem makrocyklu występującego w dwóch stabilnych konformacjach. Stereoizomery można w siebie wzajemnie przekształcać, a ich reakcje z trifluorkiem boru prowadzą do tego samego, dwurdzeniowego kompleksu o konformacji jednego ze stereoizomerów. Właściwości stereodynamiczne konformerów oraz kompleksu są wyraźnie odmienne, co sprawia, że stereoizomery **33-1** i **33-2** stanowią szczególny typ układu, w którym informacja stereochemiczna może być przechowywana lub szybko wymazywana na drodze prostej i kontrolowanej przemiany konformacyjnej pomiędzy stereoizomerami.

5.4.9 Difenantrioktafiryryna(1.1.1.0.1.1.1.0) – reaktywność zależna od konformacji (praca H7)

Difenantrioktafiryryna(1.1.1.0.1.1.1.0) **33** jest makrocyklem znacznie bardziej elastycznym, niż wskazują na to tylko dwie zidentyfikowane dla niej konformacje **33-1** i **33-2**. W pracy H7 pokazałem, że dalsze przemiany konformacyjne można wymusić wykorzystując proste reakcje kwasowo-zasadowe. Analiza potencjalnych, dostępnych dla makrocyklu geometrii wskazuje na możliwość występowania szeregu konformerów, cechujących się różnym względnym rozmieszczeniem podjednostek w obrębie makrocyklu (Rysunek 15). W toku badań dowiedziono, że dostępność tych geometrii jest ściśle zależna od początkowej konformacji wolnej zasady.

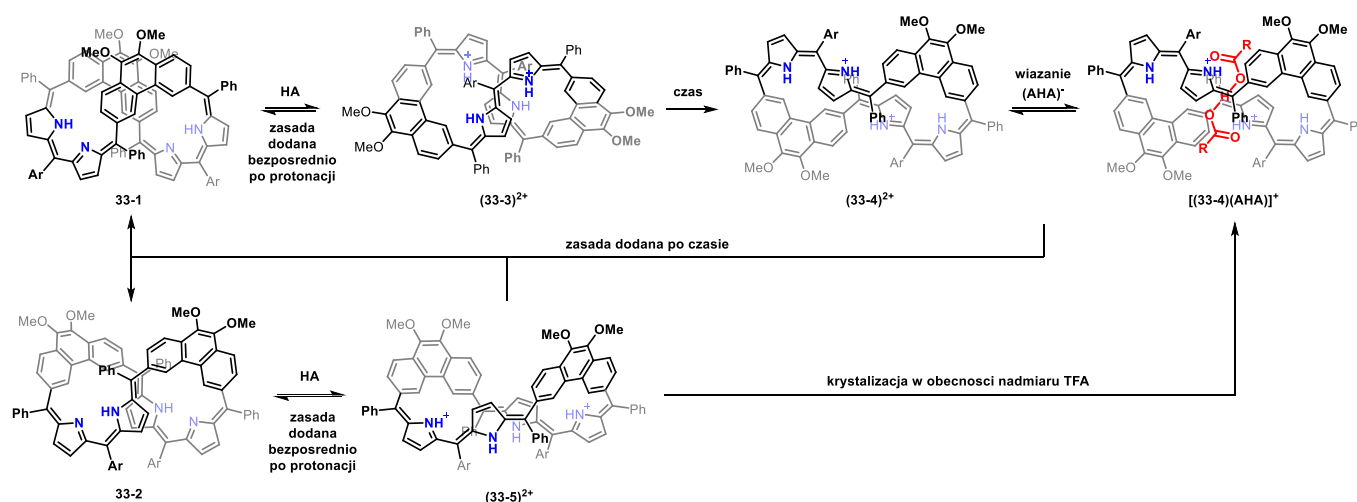


Rysunek 15. Wybrane geometrie szkieletu **33**.

Identyfikacja poszczególnych form powstających w trakcie protonacji **33-1** oraz **33-2** wymagała specyficznego podejścia eksperymentalnego obejmującego prowadzenie miareczkowania pod kontrolą spektroskopii NMR, w odpowiednim rozpuszczalniku i w temperaturze dobranej w taki sposób, aby wystarczająco spowolnić następcze przegrupowania konformacyjne. Po identyfikacji zestawu warunków

Rozbudowane porfirynoidy – molekularne przełączniki i elementy konstrukcyjne układów supramolekularnych

pozwalających na stabilizację określonej formy była ona charakteryzowana przy wykorzystaniu dwuwymiarowych technik NMR: COSY, NOESY i ROESY. Ze względu na często występujący problem nakładania się sygnałów, koniecznym było przeprowadzenie pomiarów dla **33-1** i **33-2** w dwóch wariantach podstawienia w pozycjach 16,37-*mezo* (grupy *p*-nitrofenylowe vs. perfluorofenylowe). Zebrane na podstawie pomiarów informacje strukturalne służyły do konstrukcji modelu geometrycznego, którego energię optymalizowano metodami DFT. Porównanie widma NMR obliczonego dla danego modelu o zoptymalizowanej geometrii z widmem eksperymentalnym umożliwiało weryfikację poprawności modelu. Obserwowane podczas protonacji stereoizomerów **33-1** oraz **33-2** przemiany konformacyjne podsumowano na schemacie 17.



Schemat 17. Przemiany konformacyjne **33**.

Protonacja izomeru **33-1** prowadzi, w pierwszym etapie, do metastabilnego dikationu **(33-3)²⁺** charakteryzującego się ósemkową konformacją, w której dwa pierścienie pirolowe, wraz z dwoma podstawnikami *mezo*-16,37 znajdują się w centrum cząsteczki, a podjednostki fenantrenowe lokują się na jej dwóch biegunach. W każdym segmencie dipirynowym jeden z pierścieni pirolowych jest odwrócony w taki sposób, że jego atomy węgla β są skierowane do wewnątrz wnęki.

Forma **(33-3)²⁺** jest trwała tylko w niskiej temperaturze, a w 300 K ulega trwającej około tygodnia konwersji do **(33-4)²⁺**, w której makrocykl przyjmuje geometrię typu „skręconego krzesła” (ang. *twist-chair*), w której podjednostki fenantrenowe zlokalizowane są po obu stronach umownej płaszczyzny sześciu atomów węgla *mezo*. Forma **(33-4)²⁺** charakteryzuje się wnęką o znacznych rozmiarach 7,4 x 8,3 Å, definiowanych przez odległości pomiędzy parami pozycji *mezo* sąsiadujących z pierścieniami fenantrenowymi (Rysunek 16).

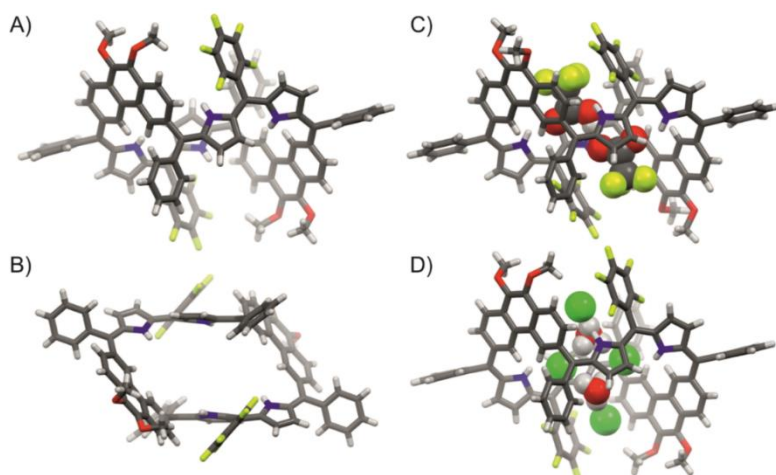
Makrocykl w konformacji **(33-4)²⁺** działa jak receptor dla złożonych anionów. W przypadku gdy sól była otrzymana na drodze reakcji z kwasem trifluorooctowym lub dichlorooctowym, tak w roztworze jak i w ciele stałym, obecne były kompleksy gość-gospodarz. Anion zbudowany z podjednostki karboksylanu (dichlorooctanu lub trifluorooctanu) związanego z cząsteczką kwasu wiązaniem wodorowym, przewleczony jest w nich przez wnękę makrocyklu, prowadząc do struktury typu pseudorotaksanu (Rysunek 16C).

Jednoznacznych dowodów na obecność takich kompleksów w roztworze dostarczyły widma NOESY i ROESY.

Gdy forma **(33-4)²⁺** była generowana z użyciem kwasu solnego, we wnętrzu makrocyklu znajdowały się cztery aniony chlorkowe wraz z towarzyszącymi im dwoma kationami hydroniowymi (Rysunek 16D).

Oba typy kompleksów są stabilizowane poprzez sieć wiązań wodorowych pomiędzy protonami NH oraz anionami we wnętrzu.

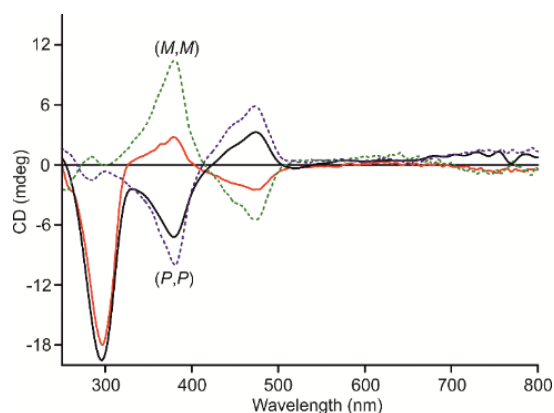
Inny przebieg ma protonacja **33-2**, dla którego jedynym obserwowanym produktem jest dikation o konformacji typu „skręconej wanny” (ang. *twist tub*) **(33-5)²⁺** (Schemat 17). Jest ona zbliżona kształtem do **(33-4)²⁺**, jednak w tym przypadku podjednostki fenantrenu znajdują się po tej samej stronie umownej płaszczyzny atomów *mezo*.



Rysunek 16. Struktura krystaliczna **(33-4)²⁺**. W projekcjach A) i B) aniony zostały sztucznie usunięte, C) kompleks z (TFA-TFAH)⁻, D) kompleks z anionami Cl⁻ i kationami (H₃O)⁺.

Deprotonacja formy **(33-4)²⁺**, jak również **(33-5)²⁺** prowadzi do mieszaniny konformerów wolnej zasady **33-1** i **33-2**. Tę właściwość układu wykorzystano budując cykl przemian konformacyjnych owocujący modyfikacją wprowadzonej do układu informacji stereochemicznej. Wcześniej pokazano, że właściwości stereodynamiczne **33-1** i **33-2** pozwalają postrzegać tę parę jako układ zdolny do przechowywania informacji stereochemicznej (stabilny konfiguracyjnie **33-2**), która może zostać usunięta na drodze przemiany konformacyjnej do **33-1**, tracącej tę informację w wyniku bardzo szybkiej racemizacji.

Koncepcję tę rozwinęto wykorzystując reaktywność obu konformerów wobec chiralnego kwasu (1*R*)-10-kamforosulfonowego (1*R*)-CPSA. O ile obraz spektroskopowy ¹H NMR roztworu **33-1** zakwaszonego chiralnym kwasem jest skomplikowany, o tyle diprotonacja stereoizomeru **33-2** prowadzi do dobrze zdefiniowanej mieszaniny diastereoizomerów **[(P,P)-(33-5)²⁺][(1R)-CPSA]** oraz **[(M,M)-(33-5)²⁺][(1R)-CPSA]**. Widmo ¹H NMR mieszaniny w ten sposób uzyskanej pokazało, że roztwór zawiera niewielki nadmiar jednego z diastereoizomerów. Neutralizacja zakwaszonego chiralnym kwasem roztworu konformeru **33-1** pozwoliła



Rysunek 17. Widma CD enancjomerów **33-2** otrzymanych przez rozdział HPLC (przerywana linia) oraz uzyskanych w wyniku zakwaszenia (1*R*)-CPSA i neutralizacji **33-2** (czerwona linia) i **33-1** (czarna linia).

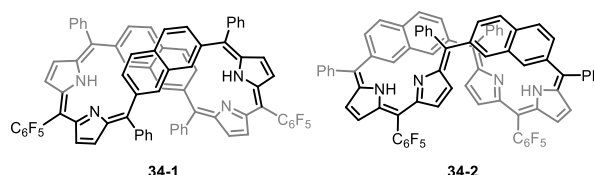
na obserwację widma CD odpowiadającego enancjomerowi (*P,P*)-**33-2**, podczas gdy użycie do reakcji kwasu o konfiguracji *S* prowadziło do obserwacji lustrzanego widma CD enancjomeru (*M,M*)-**33-2** (Rysunek 17). Efekt ten jest spowodowany utworzeniem w wyniku neutralizacji, mieszaniny **33-1** i **33-2**, z których trwałą czynność optyczną wykazuje tylko **33-2**. Co ciekawe, neutralizacja zakwaszonego kwasem (1*R*)-CPSA roztworu **33-2** prowadziła do utworzenia nadmiaru enancjomerycznego (*M,M*)-**33-2**. A zatem parę makrocycli **33-1** i **33-2** można uważać nie tylko za układ pozwalający przechowywać i wymazywać informację stereochemiczną, ale także odpowiednio ją modyfikować.

Podsumowując, wykorzystanie prostych reakcji protonacji pozwoliło na wykazanie, że reaktywność makrocyklu jest determinowana jego początkową

konformacją **33-1** lub **33-2**. Udowodniono, że oba stereoizomery ulegają reakcjom protonacji prowadzącym do strukturalnie odmiennych dikationów. W przypadku jednego z nich makrocykl odgrywa rolę receptora anionów, zdolnego do wiązania asocjatów anion-kwas, a geometria tak utworzonych kompleksów gość-gospodarz przypomina architekturę pseudorotaksanów.

5.4.10 Di-2,7-naftiheksafiryna(1.1.1.1.1.1) – kinetyczna i termodynamiczna kontrola nad konformacją makrocyklu (praca H8)

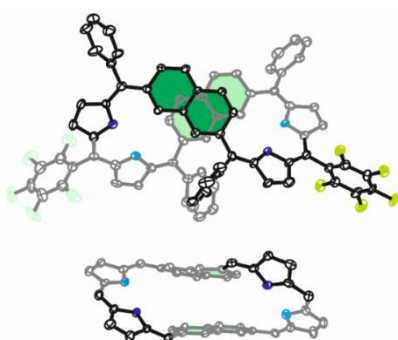
Niezwykłe właściwości difenantrioktafiryny **33** skłoniły mnie do poszukiwań podobnych układów. Analizując parametry geometryczne rozmaitych motywów makrocyklicznych zawierających wbudowane podjednostki wielopierścieniowych węglowodorów



Schemat 18. Stereoizomery **34**.

aromatycznych ustaliłem, że podobnego do **33** zachowania można oczekiwać dla analogów heksafiryny(1.1.1.1.1.1) zawierających dwa pierścienie 2,7-naftalenylenowe.

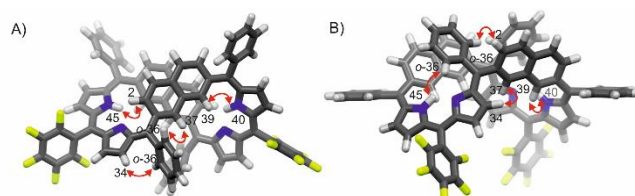
W pracy **H8** pokazałem, że w wyniku syntezy nakierowanej na di-2,7-naftiheksafirynę **34**, podobnie jak w przypadku związku **33**, makrocykl otrzymuje się w postaci dwóch zablokowanych konformacyjnie stereoizomerów (Schemat 18). Izomery **34-1** i **34-2** przyjmują konformacje ósemkowe, w których na przecięciu cyfry osiem znajdują się



Rysunek 18. Struktura krystaliczna **34-1**.

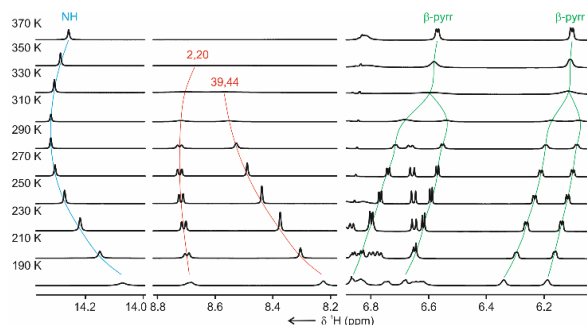
pierścienie
naftalenowe

(**34-1**) (Rysunek 18) lub mostki *mezo*-Ph (**34-2**). Identyfikacji poszczególnych konformerów dokonywano w oparciu o charakterystyczne dla nich zestawy wiązków NOE (Rysunek 19). **34-1** oraz **34-2** wyraźnie różnią się właściwościami fizykochemicznymi, w tym optycznymi.



Rysunek 19. Zestawy kontaktów NOE **34-1** i **34-2**.

Interesującym zachowaniem w roztworze cechuje się konformer **34-1**. Jego widmo ^1H NMR



Rysunek 20. Widma ^1H NMR **34-1** w toluenie- d_8 w zakresie temperatury 190 – 370 K.

zmierzone w deuterowanym toluenie wykazało wyraźną zależność temperaturową (Rysunek 20). Taki obraz spektralny NMR jest konsekwencją dwóch niezależnych procesów. Pierwszy z nich, wyjaśniający poszerzenie linii obserwowane w niskiej temperaturze, to równowaga pomiędzy tautomerami w roztworze. Drugi proces, którego konsekwencją jest redukcja liczby sygnałów towarzysząca wzrostowi temperatury, to inwersję konfiguracji makrocyklu (Schemat 19). Identyfikacja

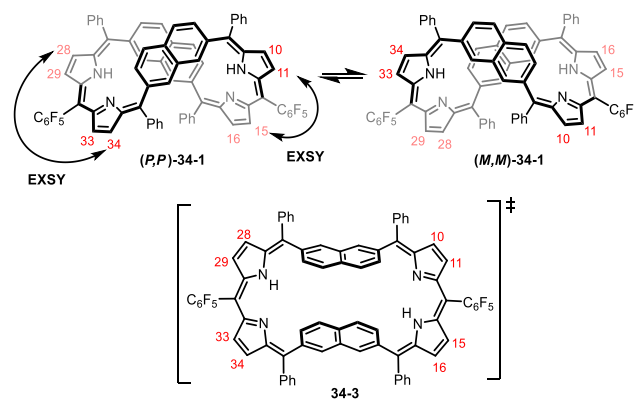
charakterystycznych sygnałów EXSY dla niezwiązanych symetrią pozycji β -pirolowych, pozwoliła na zaproponowanie możliwego mechanizmu racemizacji przebiegającej z udziałem stanu przejściowego [**34-3**][#],

Autoreferat

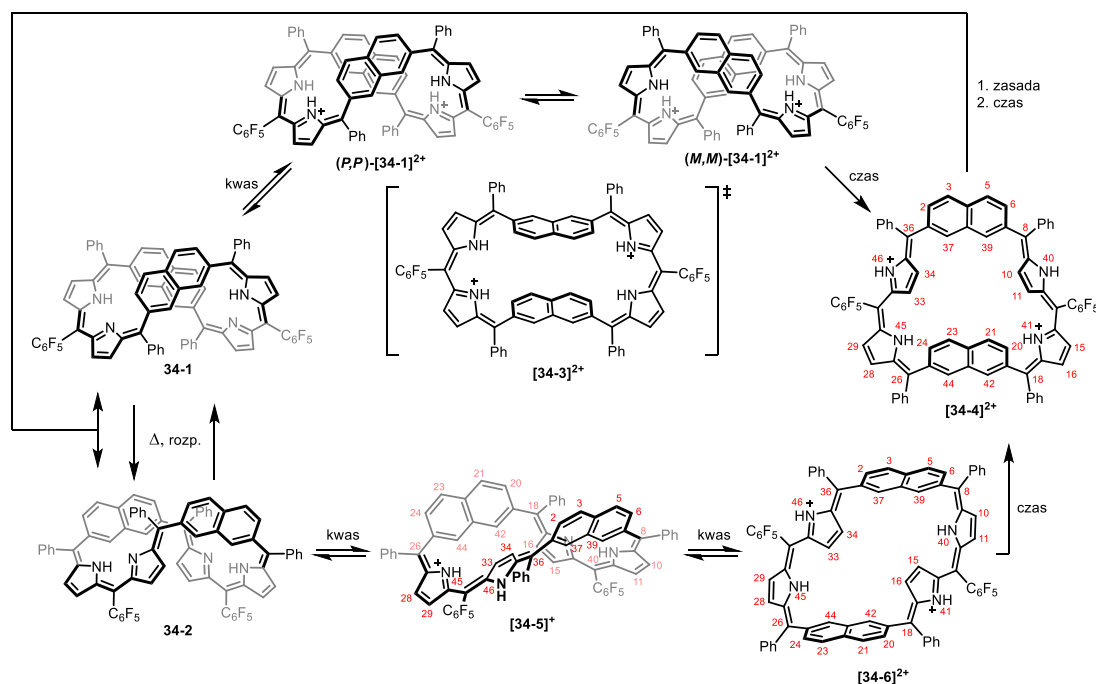
którego geometria odpowiada symetrii widma obserwowanej dla **34-1** w reżimie szybkiej wymiany między enancjomerami (*M,M*) i (*P,P*).

Podobnie jak w przypadku difenantrioktafiryny **33**, protonowanie związku **34** przebiega odmiennie dla obu wyjściowych konformacji **34-1** i **34-2** (Schemat 20). W przypadku **34-1** przyłączenie dwóch protonów wiąże się, początkowo, z zachowaniem konformacji wolnej zasady, jednak znacząco zwiększa szybkość racemizacji.

Dikation (**34-1**)²⁺ jest produktem kinetycznym protonacji, który z czasem ulega konwersji do formy (**34-4**)²⁺, charakteryzującej się bezprecedensową w chemii rozszerzonych porfiryn, trapezoidalną konformacją makrocyklu. Najbardziej zbliżoną do niej, trójkątną konformację opisano dla dikationu [28]heksafiryny(1.1.1.1.1.1).²⁵ Pełną konwersję (**34-1**)²⁺ do (**34-4**)²⁺ obserwowano po upływie dwóch tygodni. Kiedy protonowanie **34-1** prowadzono w warunkach kontroli termodynamicznej (we wrzącym dichlorometanie) forma (**34-4**)²⁺ obserwowana była już po 2 h.



Schemat 19. Racemizacja 34.



Schemat 20. Przemiany konformacyjne 34.

Odmienne przebiega protonacja stereoizomeru **34-2** (Schemat 20). W jego przypadku pierwszym etapem reakcji z kwasem było utworzenie monokationu (**34-5**)⁺. Monoprotonacja wiąże się z inwersją jednego z pierścieni pirolowych i prowadzi do konformacji typu wstęgi Möbiusa. Przyłączenie kolejnego protonu do (**34-5**)⁺ prowadzi do jego konwersji w dikation (**34-6**)²⁺. Makrocykl w tej postaci przyjmuje skręconą, prostokątną konformację, w której jedna para pierścieni pirolowych jest skierowana atomami azotu do wnętrza makrocyklu, a druga na zewnątrz. W oparciu o zidentyfikowane kontakty NOE w widmie NOESY formy (**34-6**)²⁺, oraz analizę energii szeregu zoptymalizowanych metodami DFT modeli konformerów, pokazano, że najbardziej prawdopodobna orientacja pierścieni naftalenowych odpowiada geometrii *syn/out/out*.

Dikation **(34-6)²⁺** pozostawiony w roztworze, z upływem czasu przekształca się do **(34-4)²⁺**, który stanowi wspólny dla obu początkowych geometrii wolnej zasady, ostateczny produkt protonacji. Formę tę można także otrzymać ze stereoizomeru **34-2** w warunkach kontroli termodynamicznej – ogrzewając zakwaszoną próbkę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez dwie godziny.

Odkwaszenie próbki **(34-4)²⁺** prowadzi do mieszaniny stereoizomerów **34-1** i **34-2**, zamykając cykl przemian konformacyjnych obejmujących sześć strukturalnie odmiennych geometrii di-2,7-naftiheksafiryny **34**.

Podsumowując, wprowadzenie w szkielet archetypicznej heksafiryny(1.1.1.1.1.1) dwóch podjednostek naftalenowych prowadzi do nowego rozszerzonego karbaporfirynoidu – di-2,7-naftiheksafiryny. Makrocykl powstaje w postaci dwóch konformacyjnie zablokowanych stereoizomerów, które można w prosty sposób rozdzielić i niezależnie badać. Wykorzystanie chemii kwasowo-zasadowej pozwala na kinetyczną lub termodynamiczną stabilizację szeregu strukturalnie odmiennych form kationowych makrocyklu.

5.4.11 Rozszerzone karbaporfirynoidy – możliwości i perspektywy (praca H9)

Praca **H9** – przegląd literaturowy opublikowany w 2020 roku w *Angewandte Chemie International Edition* stanowi podsumowanie stanu wiedzy na temat rozszerzonych karbaporfirynoidów do końca roku 2019. Nacelnym celem, przyświecającym mi podczas pisania artykułu było wskazanie możliwości wykorzystania rozszerzonych karbaporfirynoidów w badaniach z różnych obszarów nauk chemicznych.

Praca podzielona jest na trzy zasadnicze części, w których podjęto się omówienia podstawowych zagadnień związanych z syntezą, aromatycznością, czy dynamiką rozszerzonych karbaporfirynoidów w roztworze. W pracy po raz pierwszy wyróżniono podgrupę tzw. nieewidentnych rozszerzonych karbaporfirynoidów – makrocykli, których budowa cząsteczki nie pozwala włączyć do tej grupy wprost, a mimo tego wykazujących cechy typowe dla tej klasy makrocykli. Charakterystyczne właściwości unaocniają się na drodze przemian konformacyjnych wywoływanych przy pomocy różnych czynników tj. protonacja czy koordynacja metali.

Główną część artykułu poświęcono systematycznemu przeglądowi różnych grup rozszerzonych karbaporfirynoidów sklasyfikowanych ze względu na obecność charakterystycznego motywu strukturalnego wprowadzającego do wnęki makrocyklicznej atomy węgla. Omówiono w tej części między innymi platyriny – związki, które można uznać za pierwsze opisane rozszerzone karbaporfirynoidy i pierwsze karbaporfirynoidy w ogóle. W kolejnych podrozdziałach przedyskutowano makrocykle cechujące się obecnością motywów N-odwrotnego i *neo*-odwrotnego pirolu oraz szeregu podjednostek karbocyklicznych tj. cyklopentadien, azulen, inden, benzen oraz inne wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne.

W ostatniej części pracy podjęto próbę identyfikacji możliwych obszarów eksploracji, w których wykorzystanie rozszerzonych karbaporfirynoidów może przynieść ciekawe rezultaty. Do pól takich niewątpliwie zalicza się między innymi chemia koordynacyjna tych związków, która w sposób systematyczny praktycznie nie była dotychczas eksplorowana. Intrygującą perspektywą wydaje się wykorzystanie rozszerzonych karbaporfirynoidów w charakterze przełączników makrocyklicznych, a nieliczne, ukazujące się

artykuły wskazują, że niezwykle ciekawym może się także okazać ich użycie do konstrukcji klatek oraz układów z wiązaniem mechanicznym.

5.4.12 Podsumowanie i wskazanie najistotniejszych osiągnięć

Badania prowadzone przeze mnie podczas stażu podoktorskiego pozwoliły mi na otrzymanie porfiryny – subkomponentu – który z powodzeniem wykorzystano do konstrukcji elastycznej klatki supramolekularnej metodą samoasocjacji z subkomponentów (*Nat. Commun.* **2017**, 14882; praca **H1**). Praca nad wykorzystaniem porfiryn do konstrukcji układów supramolekularnych stanowiła impuls dla dalszych poszukiwań tematu.

W trakcie badań w jednostce macierzystej moje zainteresowania skoncentrowały się na projektowaniu i syntezie makrocycli o charakterze rozbudowanych karbaporfirynoidów i ich wykorzystaniu w charakterze przełączników oraz receptorów. Zaproponowanie oryginalnego tematu badawczego, wymagało gruntownej analizy literatury, która zaowocowała powstaniem artykułu przeglądowego poświęconego, w głównej mierze, dynamice konformacyjnej rozszerzonych porfiryn. Praca ta stanowi swoiste wprowadzenie dla przedstawionego cyklu artykułów, a przedstawione w niej zagadnienia okazały się kluczowymi dla zrozumienia i wytłumaczenia chemii rozszerzonych karbaporfirynoidów (*Chem. Rev.* **2017**, 2839; praca **H2**).

Eksploracja różnych metod rozbudowy cząsteczek karbaporfirynoidów pozwoliła mi na opracowanie pierwszego systematycznego podejścia do post-syntetycznej funkcjonalizacji karbaporfirynoidu – fenantriporfiryny – prowadzącego do makrocycli zawierających motyw azaacenów, oraz umożliwiającego „regulację” ich właściwości magnetycznych (*Org. Chem. Front.* **2020**, doi.org/10.1039/D0QO00436G; praca **H3**). Wykazano także, że „horyzontalne rozszerzenie” podjednostki węglowodorowej innego karbaporfirynoidów – *m*-benziporfiryny – prowadzi do 2,7-naftiporfiryn, czyli makrocycli o znacznie większej elastyczności konformacyjnej niż macierzysty związek. Cecha ta manifestuje się szczególnie wyraźnie podczas tworzenia kompleksów z fosforem(V) (*Org. Lett.* **2019**, 7009; praca **H4**).

Trzy kolejne prace poświęcone są zagadnieniu konstruowania rozszerzonych karbaporfirynoidów zawierających motyw dimetoksyfenantrenu, jako podejściu umożliwiającemu otrzymanie układów o interesujących właściwościach stereochemicznych i nietrywialnej dynamice konformacyjnej. W tej części opracowania omówiono między innymi syntezę i właściwości helicenofiryn (*ACIE* **2018**, 4030-4034; praca **H5**), a także difenantrioktafiryny – makrocyclu występującego w postaci dwóch konformacyjnie zablokowanych stereoizomerów o uderzająco odmiennych właściwościach stereodynamicznych (*JACS* **2019**, 6060-6072; praca **H6**), których reaktywność bezpośrednio zależy od wyjściowej geometrii i prowadzi do receptorów tworzących szczególny typ kompleksów gość-gospodarz o architekturze nawiązującej do pseudorotaksanów (*CEJ* **2020**, doi: 10.1002/chem.202000940; praca **H7**). Poszukiwania układów makrocyclicznych o właściwościach zbliżonych do difenantrioktafiryn, zdolnych do występowania w kilku konformacjach wystarczająco stabilizowanych aby umożliwić ich rozdział i niezależne badanie, zaowocowały syntezą di-2,7-naftiheksafiryny, związku, którego szereg konformacji można stabilizować wykorzystując kontrolę kinetyczną i termodynamiczną (@, **2020**, doi: @@@, praca **H8**).

Swoistą puentą dla przedstawionego cyklu prac jest drugi artykuł przeglądowy dokumentujący stan wiedzy na temat tzw. rozszerzonych karbaporfirynoidów. W pracy tej uwagę poświęcono przede wszystkim wykorzystaniu tej grupy porfirynoidów do badań w różnych obszarach chemii, tj. chemii koordynacyjnej i metaloorganicznej, makrocyclicznej aromatyczności, konstrukcji sensorów, czy w końcu chemii

supramolekularnej, a także podjęto się próby zaproponowania potencjalnie interesujących wątków do eksploracji i pokazano perspektywy rozwoju tematyki (*ACIE*, **2020**, doi.: 2020, doi.: 10.1002/anie.201914840, praca **H9**).

Do swoich najważniejszych osiągnięć, opisanych w cyklu spójnych tematycznie artykułów zaliczam:

1. wykorzystanie porfiryny zawierającej motyw aldehydu pikolinowego do **konstrukcji elastycznej klatki typu M_8L_6** metodą samoasocjacji z subkomponentów oraz określenie, że może ona pełnić funkcję kapsuły zdolnej do wiązania rozmaitych związków organicznych, w tym takich o aktywności biologicznej jak peptydy i leki, a także chronić wybrane peptydy przed degradacją enzymatyczną,
2. **opracowanie pierwszej, racjonalnej metody post-syntetycznej rozbudowy fragmentu węglowodorowego** wbudowanego w szkielet fenantriporfiryny i **odkrycie**, że zmiana taka wpływa na właściwości magnetyczne prowadzące do **redukcji efektu antyaromatyczności** macierzystego makrocyklu,
3. pokazanie, że **metoda „horyzontalnej rozbudowy”** podjednostki węglowodorowej pozwala na otrzymanie nowych rozszerzonych karbaporfirynoidów – 2,7-naftiporfiryn – charakteryzujących się elastycznością konformacyjną i redoksową oraz zdolnych do koordynacji fosforu(V),
4. **otrzymanie helicenofiryn** – pierwszych porfirynoidów zawierających wbudowane w szkielet makrocykliczny bezprecedensowe motywy aza[5]helicenu oraz siedmioczłonowego S-kształtnego aza[5]helicenu,
5. **otrzymanie difenantrioktafiryny(1.1.1.0.1.1.1.0)** powstającej w postaci **dwóch zablokowanych konformacyjnie stereoizomerów o odmiennych właściwościach stereodynamicznych**,
6. pokazanie **zależnej od konformacji reaktywności difenantrioktafiryny(1.1.1.0.1.1.1.0)** wobec kwasów, a także wykazanie, że jeden z dikationów stabilizuje oryginalne architektury typu pseudorotaksanów,
7. **otrzymanie zablokowanych konformacyjnie stereoizomerów di-2,7-naftiheksafiryny(1.1.1.1.1.1.1) i wykazanie, że ich **konformacją można sterować poprzez kinetyczną lub termodynamiczną kontrolę reakcji**.**

5.4.13 Bibliografia

- (1) Kołodziejczyk, A. *Naturalne Związki Organiczne*; Warszawa, 2003.
- (2) Fukuoka, T.; Uchida, K.; Sung, Y. M.; Shin, J.-Y.; Ishida, S.; Lim, J. M.; Hiroto, S.; Furukawa, K.; Kim, D.; Iwamoto, T.; et al. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 1506–1509.
- (3) Imahori, H.; Kurotobi, K.; Walter, M. G.; Rudine, A. B.; Wamser, C. C. 80 Porphyrin- and Phthalocyanine-Based Solar Cells. In *Handbook of Porphyrin Science*; Handbook of Porphyrin Science; World Scientific Publishing Company, 2012; Vol. 18, 57–121.
- (4) Park, W. J.; Chae, S. H.; Shin, J.; Choi, D. H.; Lee, S. J. *Synth. Met.* **2015**, *205*, 206–211.
- (5) Pushpan, S. K.; Venkatraman, S.; Anand, V. G.; Sankar, J.; Parmeswaran, D.; Ganesan, S.; Chandrashekar, T. K. *Curr Med Chem Anticancer Agents* **2002**, *2*, 187–207.
- (6) Szyszko, B.; Latos-Grażyński, L. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3588–3616.
- (7) Lash, T. D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2313–2446.
- (8) Stępień, M.; Latos-Grażyński, L. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 88–98.

Autoreferat

- (9) Stępień, M.; Sprutta, N.; Latos-Grażyński, L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 4288–4340.
- (10) Faiz, J. A.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422–442.
- (11) Durot, S.; Taesch, J.; Heitz, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8542–8578.
- (12) Kage, Y.; Shimizu, S.; Kociok-Köhn, G.; Furuta, H.; Pantoş, G. D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1096–1101.
- (13) Yamashina, M.; Tanaka, Y.; Lavendomme, R.; Ronson, T. K.; Pittelkow, M.; Nitschke, J. R. *Nature* **2019**, *574*, 511–515.
- (14) Szyszko, B.; Latos-Grazynski, L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, DOI: 10.1002/anie.201914840.
- (15) Zhang, D.; Ronson, T. K.; Nitschke, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2423–2436.
- (16) Szyszko, B.; Białońska, A.; Szterenber, L.; Latos-Grażyński, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4932–4936.
- (17) Kupietz, K.; Białek, M. J.; Białońska, A.; Szyszko, B.; Latos-Grażyński, L. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 1451–1461.
- (18) Szyszko, B.; Małeck, M.; Berlicka, A.; Białek, M. J.; Białońska, A.; Kupietz, K.; Pacholska-Dudziak, E.; Latos-Grażyński, L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7602–7608.
- (19) Crossley, M. J.; Burn, P. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, *1*, 39–40.
- (20) Kupietz, K.; Białek, M. J.; Białońska, A.; Szyszko, B.; Latos-Grażyński, L. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3068–3076.
- (21) Adinarayana, B.; Thomas, A. P.; Suresh, C. H.; Srinivasan, A. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10624–10628.
- (22) Sessler, J. L.; Seidel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5134–5175.
- (23) Shin, J.-Y.; Furuta, H.; Yoza, K.; Igarashi, S.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7190.
- (24) Stępień, M.; Sprutta, N.; Latos-Grażyński, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4288.
- (25) Ishida, S. I.; Higashino, T.; Mori, S.; Mori, H.; Aratani, N.; Tanaka, T.; Lim, J. M.; Kim, D.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3427–3431.

6. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

W 2015 roku odbyłem staż podoktorski w zespole prof. Jonathana Nitschke na Wydziale Chemii Uniwersytetu Cambridge. Grupa prof. Nitschke od wielu lat rozwija tematykę związaną z syntezą oraz badaniem struktury i reaktywności układów klatkowych otrzymywanych metodą samoasocjacji z subkomponentów. Metoda ta pozwala na tworzenie złożonych architektur molekularnych przy wykorzystaniu relatywnie prostych bloków budulcowych – subkomponentów tj. aminy, formylopirydyny oraz soli metali.

Celem jednego z projektów, w realizację których byłem zaangażowany, było utworzenie elastycznej, sześcienniej klatki o panelach zbudowanych z odpowiednio rozbudowanej porfiryryny. Klatka ta okazała się zdolna do enkapsulacji małych cząsteczek organicznych, a także peptydów, dla których stanowiła swego rodzaju grupę osłonową, chroniącą przed enzymatyczną hydrolizą wiązań peptydowych. Owocem pracy był artykuł opublikowany w czasopiśmie *Nature Communications* (praca H1).

7. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ

Od początku mojego zatrudnienia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego jestem związany z Zakładem Dydaktycznym Chemii Organicznej. W tym okresie prowadziłem zajęcia seminaryjne z podstawowej chemii organicznej (I stopień studiów chemicznych), seminaria dla studentów specjalizacji chemia organiczna (II stopień), a także zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej (I stopień) dla studentów chemii, biotechnologii oraz ochrony środowiska. Kilukrotnie, w odpowiedzi na prośby nauczycieli chemii XIV LO im. Polonii Belgijskiej we Wrocławiu prowadziłem nieregularne zajęcia z zaawansowanej chemii organicznej dla licealistów przygotowujących się do Olimpiady Chemicznej.

Od 2015 roku pełnię funkcję koordynatora zajęć laboratoryjnych dla specjalizacji chemia organiczna (studia magisterskie). Z tymi obowiązkami związane jest moje najważniejsze osiągnięcie dydaktyczne, za które uważam opracowanie autorskiego programu zajęć laboratoryjnych: „Współczesna chemia organiczna” oraz „Zaawansowana synteza i analiza związków organicznych” prowadzonych dla studentów specjalizacji chemia organiczna na studiach magisterskich (zarówno polsko- jak i anglojęzycznych). Opracowałem także program wykładu „Chemia organiczna szlaków metabolicznych”, który prowadzę dla studentów II stopnia studiów o kierunku Chemia i Toksykologia sądowa. Jestem również autorem skryptów do przedmiotu „Współczesna chemia organiczna” w języku polskim i angielskim oraz współautorem instrukcji do ćwiczeń laboratoryjnych z chemii organicznej dla kierunku ochrona środowiska (w języku polskim) oraz biotechnologia (w języku angielskim).

Z moją pracą dydaktyczną ściśle wiąże się jedno z moich najważniejszych osiągnięć organizacyjnych – stworzenie koncepcji, zaprojektowanie oraz organizacja pracy nowej pracowni dydaktycznej na Wydziale Chemii UWr – Pracowni Zaawansowanych Metod Syntezy, której kierownikiem jestem od 2017 roku. Ideą

przyświecającą mi podczas realizacji tego projektu było stworzenie przestrzeni laboratoryjnej dla studentów II stopnia studiów magisterskich, zainteresowanych problematyką syntezy chemicznej. Laboratorium zostało zaprojektowane w taki sposób, aby mogli w nim pracować zarówno studenci zainteresowani chemią organiczną jak i nieorganiczną. Mój wkład w utworzenie pracowni obejmował zaprojektowanie przestrzeni, umeblowania, wybór aparatury do zakupu i przygotowanie dokumentacji przetargowej. Obecnie w laboratorium kształcą się studenci niemal wszystkich specjalności II stopnia studiów chemicznych prowadzonych na Wydziale Chemii.

Dotychczas byłem promotorem czterech prac licencjackich oraz pięciu magisterskich (dwóch w języku angielskim). Cztery prace magisterskie, nad którymi sprawowałem opiekę merytoryczną zostały wskazane przez Radę Wydziału jako wyróżniające się, a jeden z moich magistrantów zwyciężył w konkursie na Najlepszy Dyplom Roku. Pierwszy z moich studentów obronił doktorat, troje innych jest obecnie słuchaczami studiów doktoranckich (dwoje na WCh UWr, jeden na McGill University). Ponieważ wierzę, że ambitni studenci powinni być angażowani w pracę naukową na jak najwcześniejszym etapie ich edukacji, współpracowałem (i współpracuję) z wyróżniającymi się studentami, niekiedy już od 1 roku ich studiów. Pełnię także funkcję opiekuna dla uzdolnionych w obszarze chemii licealistów z XIV LO im. Polonii Belgijskiej we Wrocławiu. W trakcie stażu podoktorskiego opiekowałem się studentem uczestniczącym w szkole letniej na Uniwersytecie Cambridge.

W ramach działalności popularyzującej naukę aktywnie uczestniczyłem w Dolnośląskim Festiwalu Nauki współprowadząc warsztaty laboratoryjne dla dzieci. Jestem także administratorem strony Zespołu Chemii Porfiryń i Metaloporfiryń w serwisie Facebook: <https://www.facebook.com/porphyrins/>.

Ponieważ prowadzenie ambitnych badań w obszarze chemii syntetycznej wymaga znacznych środków finansowych w zasadzie od początku swojej pracy naukowej aktywnie pozyskiwałem fundusze na badania. Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora kierowałem projektem NCN – Preludium (I) (2011/01/N/ST5/0255), oraz dwoma wewnętrznymi grantami UWr z dotacji celowej. W tym okresie byłem także wykonawcą w projekcie Maestro profesora Latos-Grażyńskiego. Po doktoracie byłem zatrudniony w charakterze wykonawcy w grantzie Opus prof. Latos-Grażyńskiego, a w trakcie stażu podoktorskiego, w projekcie ERC prof. Nitschke. Dla sfinansowania badań poświęconych rozbudowanym karbaporfirynoidom uzyskałem finansowanie z NCN w ramach grantu Sonata 13 (2017/26/D/ST5/00184).

8. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego jestem związany od 2005 roku, kiedy to podjąłem studia na kierunku chemia biologiczna. Podczas drugiego roku studiów dołączyłem do Zespołu Chemii Porfiryń i Metaloporfiryń kierowanego przez prof. Lechosława Latos-Grażyńskiego i pod jego opieką, oraz bezpośrednim nadzorem merytorycznym sprawowanym przez dr. Marcina Stępnia, realizowałem zajęcia wg indywidualnego toku studiów. Taka organizacja kształcenia umożliwiła mi realizację moich zainteresowań skoncentrowanych na chemii organicznej i umożliwiła ukończenie niezależnie dwóch specjalności studiów – chemii biologicznej oraz organicznej. W 2010 roku obroniłem z wyróżnieniem pracę magisterską, której promotorem był dr Marcin Stępień, a której temat był związany z syntezą i badaniami właściwości rozszerzonych *p*-benziporfiryń, z których niektóre cechowały się tzw. aromatycznością Möbiusa. Projekty,

nad którymi w tamtym okresie pracowałem zaowocowały dwoma artykułami naukowymi opublikowanymi w *Organic Letters* (**2009**, 11, 3930) oraz w *Journal of the American Chemical Society* (**2010**, 132, 3140), których jestem współautorem. Moje zaangażowanie w pracę badawczą w tamtym okresie zostało zauważone i nagrodzone Stypendium Ministra Nauki dla Studentów.

W 2010 roku rozpocząłem studia doktoranckie pod opieką prof. Lechosława Latos-Grażyńskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Projekt, którym się zajmowałem poświęcony był projektowaniu, syntezie i badaniach reaktywności oraz właściwości koordynacyjnych acenoporfirynoidów – makrocykli łączących cechy strukturalne porfiryn oraz wielopięścieniowych węglowodorów aromatycznych. Na realizację projektu uzyskałem finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach grantu Preludium I *Acenoporfirynoidy – porfirynowa funkcjonalizacja molekularnych grafenów*. Badania realizowane przeze mnie w trakcie studiów doktoranckich zaowocowały otrzymaniem grupy interesujących makrocykli, jednak moim najważniejszym osiągnięciem badawczym w tamtym okresie było niewątpliwie odkrycie bezprecedensowej reakcji kontrakcji pierścienia benzenowego wbudowanego w szkielet *p*-benziporfiryny. Uzyskane przeze mnie wyniki zostały opublikowane w serii sześciu artykułów, z których dwa – praca na temat kontrakcji kompleksów palladu(II) oraz złota(III) *p*-benziporfiryny – zostały uhonorowane okładkami czasopism *Angewandte Chemie International Edition (ACIE)*, (**2011**, 50, 6587) oraz *Chemistry – A European Journal (CEJ)*, (**2014**, 20, 1376). Wyniki badań, które prowadziłem w trakcie studiów doktoranckich zostały dostrzeżone, czego wyrazem były przyznane stypendia – m.in. stypendium START FNP oraz stypendium im. Maksy Borna dla najlepszych doktorantów w dziedzinie fizyki i chemii (Prezydent Miasta Wrocławia). Moja praca doktorska „Acenoporfirynoidy – struktura, reaktywność i właściwości koordynacyjne” została wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii.

W 2014 roku podjąłem etat asystenta w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W roku 2015 odbyłem staż podoktorski w grupie prof. Jonathana Nitschke na Wydziale Chemii Cambridge University w Wielkiej Brytanii. W trakcie stażu zajmowałem się między innymi projektem skoncentrowanym na otrzymywaniu metodą samoasocjacji z subkomponentów kapsuł organicznie-nieorganicznych zbudowanych z paneli porfirynowych (praca **H1** cyklu habilitacyjnego).

Po powrocie ze stażu zostałem zatrudniony na etacie adiunkta w Zakładzie Chemii Organicznej. W okresie tym, kontynuowałem prace nad syntezą i właściwościami porfirynoidów zawierających motyw fenantrenowy – fenantriporfiryną oraz heterofenantriszafirynami. Badania te zaowocowały dwoma artykułami opublikowanymi w *Angewandte Chemie International Edition* (**2015**, 54, 4932) oraz *Chemistry – A European Journal* (**2016**, 22, 7602). Byłem także zaangażowany w projekt poświęcony reaktywności i właściwościom koordynacyjnym fenantriporfiryny realizowanym przez jednego z doktorantów pracującym w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn, którego wyniki zostały opublikowane w dwóch artykułach, których jestem współautorem (Kupietz et al., *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3068 oraz Kupietz et al., *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 1451). Byłem także zatrudniony w charakterze wykonawcy w projektach Maestro oraz Opus kierowanymi przez prof. Latos-Grażyńskiego. W okresie tym rozpocząłem także badania nad projektem poświęconym rozszerzonym i rozbudowanym karbaporfirynoidom, który zaowocował serią artykułów stanowiących cykl habilitacyjny. Na finansowanie projektu poświęconego badaniom rozbudowanych karbaporfirynoidów uzyskałem finansowanie w ramach grantu Sonata 13 NCN (*Rozbudowane acenoporfirynoidy - politopowe ligandy o dostrajalnych właściwościach koordynacyjnych*).

Po uzyskaniu stopnia doktora opublikowałem 15 artykułów naukowych. Swoje wyniki prezentowałem podczas wystąpień konferencyjnych oraz posterów na kilku konferencjach naukowych, w tym *International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry* (Cambridge, Wielka Brytania, VII 2017) oraz *ICPP-7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines* (Jeju, Korea Płd., IX 2012). Wygłosiłem także wykład na zaproszenie w serii *Hot Topics in Chemistry* dla doktorantów Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Moja praca badawcza została zauważona i doceniona – zostałem wyróżniony Stypendium dla Młodych Naukowców (2016-2019, MNiSW) i nagrodami zespołowymi Rektora UWr za działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną.

9. PLANY BADAWCZE

Prowadzone przeze mnie obecnie linie tematyczne koncentrują się na projektowaniu, syntezie i badaniu właściwości makrocykli należących do klasy rozszerzonych porfirynoidów oraz acenoporfirynoidów.

Warsztat badawczy zbudowany przeze mnie w trakcie pracy w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn, a także doświadczenie zdobyte w trakcie stażu podoktorskiego chciałbym wykorzystać proponując nowy temat badawczy z obszaru organicznej chemii supramolekularnej. Wiedza na temat chemii makrocyklicznej, a także chemii koordynacyjnej w otoczeniu makrocyklicznym stanowi dobrą podstawę do rozpoczęcia oryginalnego programu badawczego skoncentrowanego na opracowywaniu nowych metod syntezy układów zablokowanych mechanicznie oraz kapsuł organicznych i organiczno-nieorganicznych oraz poszukiwaniu platform makrocyklicznych do ich konstrukcji.

Realizacja moich planów wymaga rozbudowania infrastruktury badawczej, którą mam do dyspozycji, dlatego planuję aktywnie starać się o środki na badania, w tym granty finansowane z różnych źródeł.