



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AMFOSDRU



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI,
CERCETĂRII,
TINERETULUI
ȘI SPORTULUI
OIPOSDRU



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
CLUJ-NAPOCA

Investește în oameni!

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI”, CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie

Rezumatul tezei de doctorat

*Studii de sinteză și activitate biologică a unor serii de
noi compuși heteroaromatici funcționalizați cu unități
fenotiazinice*

Conducător științific:

Prof. Dr. Luminița SILAGHI-DUMITRESCU

Doctorand:

Balázs BRÉM

Cluj-Napoca, 2015



Parteneri
:



UNIVERSITATEA
„ALEXANDRU IOAN CUZA”
din IAȘI



Universität Regensburg



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AMFOSDRU



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI,
CERCETĂRII,
TINERETULUI
ȘI SPORTULUI
OIPOSDRU



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
CLUJ-NAPOCA

Investește în oameni!

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI”, CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie

Balázs Brém

***Studii de sinteză și activitate biologică a unor serii de noi compuși
heteroaromatici funcționalizați cu unități fenotiazinice***

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. *Luminița Silaghi-Dumitrescu*

COMISIE

PREȘEDINTE

Prof. Dr. Liana Maria Mureșan, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, România

REFERENȚI

Prof. Dr. Bruno Therrien, Universitatea Neuchâtel, Neuchâtel, Elveția

Conf. Dr. Ing. Luminița-Camelia David, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, România

Prof. Dr. Ionel Mangalagiu, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România

Data susținerii publice: 17 Iulie, 2015

Cluj-Napoca, 2015



Parteneri
:



UNIVERSITATEA
„ALEXANDRU IOAN CUZA”
din IAȘI



Cuprins

1. Derivați fenotiazinici	6
1.1. Introducere	6
1.2. Formilarea compușilor aromatici	7
1.3. Formilarea fenotiazinelor	10
1.3.1. 10-formil-fenotiazina	10
1.3.2. 1-formil-fenotiazina	11
1.3.3. 2-formil-fenotiazina	14
1.3.4. 3-formil-fenotiazina	15
1.3.5. 3,7-di-formil-fenotiazina	16
1.3.6. 4-formil-fenotiazina	18
1.4. Contribuții personale: Sinteza regioizomerilor 10-alchil-formilfenotiazinici	20
1.4.1. N-alchil-fenotiazine	21
1.4.2. Seria de regioizomeri a 10-alchil-10H-formil-fenotiazinei	24
2. Derivați ai heteroarilmetanilor cu unități fenotiazinice	36
2.1. Derivați ai dipirometanilor	36
2.2. Derivați ai bis-indolilmetanilor	44
2.3. Contribuții personale: Sinteza unor tris-heteroarilmetani fenotiazinici	47
2.3.1. Derivați ai dipirometanilor cu unități fenotiazinice	47
2.3.2. Derivați ai bis-indolilmetanilor cu unități fenotiazinice	59
3. Derivați ai tiazolului	64
3.1. Derivați ai benzotiazolului	64
3.2. Contribuții personale: Derivați ai tiazolului funcționalizați cu unități fenotiazinice	66
3.2.1. Regioizomeri ai benzotiazolil-fenotiazinelor	66
3.2.2. Derivați ai fenotiazinil-tiazolilor	69
3.2.3. Evaluarea <i>in vitro</i> a fenotiazinil-tiazolilor, capacitatea inhibitoare împotriva proliferării celulelor leucemice	74
4. Derivați porfirinici	80
4.1. Porfirine	80
4.2. Complecși ai porfirinelor cu metale	88
4.3. Contribuții personale: derivați de porfirină funcționalizați cu unități de fenotiazină	91
4.3.1. Mezo-fenotiazinil-porfirine (MPP)	92
4.3.2. Complecși metalici ai mezo-fenotiazinil-porfirinelor	101
4.3.3. MPP ca sensibilizatori în terapia fotodinamică	113
5. Concluzii generale	118
6. Partea experimentală	120
6.1. Sinteza generală a N-alchil-fenotiazinelor	121

6.2. Sinteza unor 10-Alchil-10H-formil-fenotiazine	124
6.2.1. Sinteza de N-alchil-3-formil-fenotiazine (Vilsmeier-Haack)	128
6.2.2. Sinteza fenotiazinelor poli-funcționalizate	131
6.3. Sinteza (hetero)aril-dipirometanilor	132
6.3.1 Sinteza generală a (hetero)aril -dipirometanilor (11a-p)	132
6.3.2. Sinteza generală a complexșilor metalici	144
6.3.3. Complexarea cu staniu a 1,9-diacildipirometanilor	149
6.4. Sinteza (hetero)aril-bis(indolil)metanilor	153
6.5. Sinteza amino-fenotiazinelor	158
6.6. Sinteza amido- și tioamido-fenotiazinelor	160
6.6.1. Sinteza generală a amido-fenotiazinelor (8a-f)	160
6.6.2. Sinteza generală a tioamido-fenotiazinelor (9a-f)	163
6.7. Sinteza tiazolil-fenotiazinelor	167
6.7.1. Sinteza generală a tiazolil-fenotiazinelor (10a-f)	167
6.7.2. Sinteza generală a 2-fenotiazinil-1,3-benzotiazolilor	171
6.8. Sinteza <i>mezo</i> -fenotiazinil-porfirinelor	176
6.8.1. Metode generale de sinteză a fenotiazinil-porfirinelor	176
6.9. Sinteza complexșilor <i>mezo</i> -fenotiazinil-porfirinici	193
6.9.1. Procedura general pentru complexare cu metale	193
Lista de publicații	199
Mulțumiri	200
Lista de abrevieri	201
7. Bibliografie selectată	203

KEYWORDS: Fenotiazină, alchilare, formilare regioselectivă, dipirometani-, bis-(indolil)metani-, benzotiazoli-, porfirine- și metaloporfirine cu unități fenotiazinice, analiza structurală prin RMN, FT-IR, UV-Vis, fluorescență, citotoxicitate împotriva leucemiei, fototoxicitate.

1. Derivați fenotiazinici

1.1. Introducere

Teza este un studiu cu privire la sinteza și caracteristicile a unor compuși heterociclici cu activitate biologică. În acest scop, au fost aleși trei heterocicluri esențiale, fenotiazina, benzotiazolul și porfirina, s-au ales diferite metode de sinteză pentru obținerea moleculelor țintă.

Fenotiazina are o structură triciclică, în care două inele benzenice sunt unite prin două punți, una este o punte de sulfură iar cealaltă o punte amino (*Figura 1*). Este utilizată ca materie de pornire în sinteza produșilor farmaceutici. Sinteza compușilor fenotiazinici se bazează pe reacția de rearanjare a 2-aminobenzotiolilor catalizată de Cu, în prezența unor compuși aromatici *orto*-dihalogenați³.

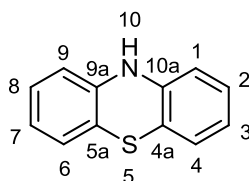


Figura 1. (10H-fenotiazină) sistemul de numerotare ai atomilor

Teza prezintă rezultate originale în sinteza de derivați fenotiazinici mono-, polisubstituiți și utilizarea acestora ca intermediari în sinteza: dipirometanilor, bis(indolil)metanilor, benzotiazolilor și a porfirinelor. Prima parte a tezei include formilarea fenotiazinei. Sinteza și caracterizarea unor noi heteroarilmetani fenotiazinici constituie partea a doua a tezei. Sinteza și evaluarea biologică ai benzotiazol-fenotiazinelor este prezentată în partea a treia. Ultimul capitol propune elucidarea structurii a noi *mezo*-fenotiazinil-porfirinelor (MPP) și a complexilor acestora prin metode spectroscopice, interpretarea reactivității și a problemelor de selectivitate observate prin modelare moleculară, rezultatele obținute constituie baza unei cercetări în domeniul aplicabilitate al acestor compuși.

1.2. Formilarea compușilor aromatici

Dezvoltarea de noi metode de sinteză ai acestori compuși prin procesul de formare a legăturii C-C, a fost și încă este o provocare pentru chimiștii din sinteza organică. Spre deosebire de acilarea compușilor aromatici, care poate fi realizată prin reacția Friedel-Crafts, utilizând clorura de acil, în prezența catalizatorilor de acizi Lewis, în cazul formilării nu există

o procedură similară pentru compuși aromatici, deoarece compușii formil-halogenati nu sunt cunoscuți. În trecut chimiștii au încercat rezolvarea acestei problemei prin următoarele două strategii:

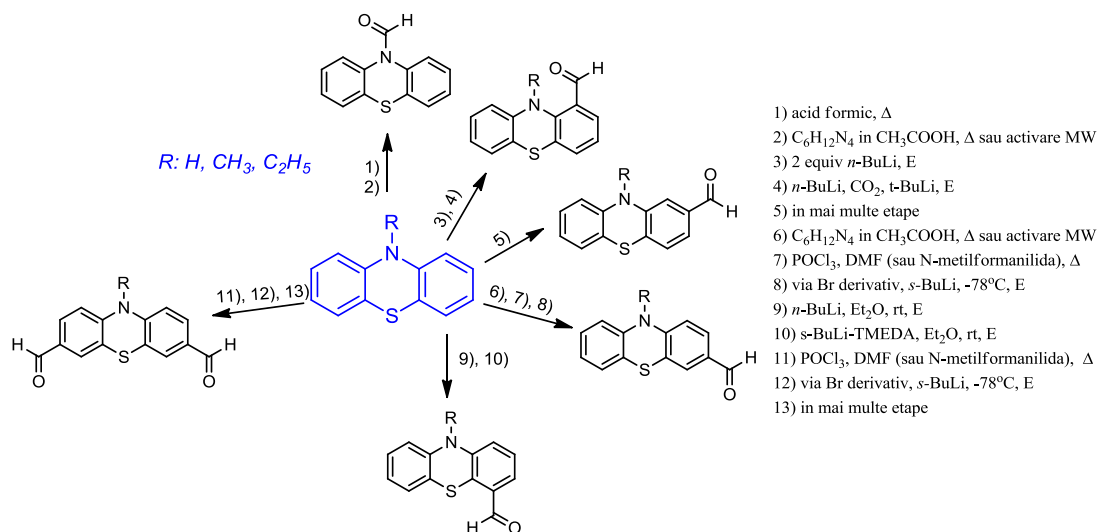
- formarea legăturii C-C se poate realiza prin reacțiile cu compuși intermediari aromatici hidroximetil sau halo-metil substituiți, iar aceștia prin oxidare duc la formarea aldehydelor aromatice. Duff și Casiraghi au utilizat acest tip de reacții în experimentele lor¹³.

- pe de altă parte, s-a încercat să se găsească reactivi de formilare a sistemului aromatic, ca înlocuitori pentru clorura de formil instabilă, cu scopul de a permite introducerea directă a grupării formilice.

Toate metodele clasice de formilare prezintă o serie de dezavantaje. În unele cazuri se folosesc compuși extrem de toxici sau corozivi (monoxid de carbon, acid cianhidric, fosgen, s-triazină, fluorură de formil, acid clorhidric, oxiclorigura de fosfor, etc.). Unii dintre acest compuși sunt gazoși, nu sunt destul de stabili pentru a fi depozitați (fluorură de formil), nu sunt ușor de manipulat și sunt dificil de dozat. În toate cazurile enumerat mai sus, hidroliza este ultima etapă care poate să ridice probleme cu apa reziduală. Această problemă este importantă dacă reacția Vilsmeier-Haack se desfășoară în prezența DMF/ POCl_3 , datorită faptului că amestecul de reacție hidrolizat conține acid fosforic, care este dăunător mediului înconjurător.

Litierea directă și subsecvent formilarea cu DMF este o metodă ușoară, regioselectivă și care decurge cu randamente bune, pentru prepararea aldehydelor aromatice având gruparea formil învecinată cu un heteroatom. De exemplu, litierea la furani/benzofuran²⁰ și benzotiofeni²¹ decurge todeauna în poziția α liberă.

1.3. Formilarea fenotiazinelor



Schema 3. Formilarea fenotiazinei

Formilarea fenotiazinelor poate decurge direct prin metoda Vilsmeier-Haack, sau indirect utilizând derivații organi-litiu care după adăugarea DMF sunt convertiți în aldehide.

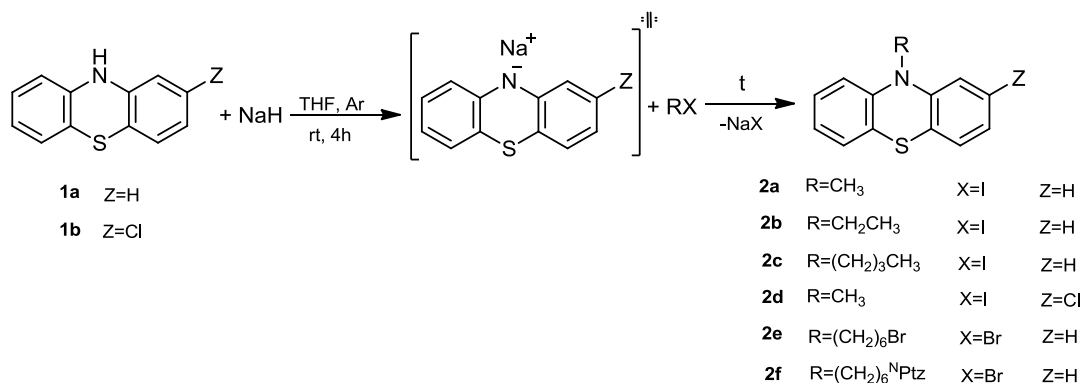
În plus, fenotiazinele substituie la C₁ sau C₃ se pot obține prin ciclizarea a diferitelor difenil-amine substituie în poziția orto sau para prin reacția de ciclizare cu sulf în prezența iodului. Difenil aminele specificate se obțin în două etape din acid-2-cloro-benzoic și amino benzen substituit corespunzător. Când difenil-aminele substituie în poziția *meta* intră în reacția de ciclizare utilizând sulf și iod se formează fenotiazinele substituie la C₂ și C₄, izomerii predominanți depinzând de materia primă²².

1.4. Contribuții personale: Sinteza regioizomerilor 10-alkil-formil-fenotiazinici

Analiza retrosintetică pentru regioizomerii carbaldehidelor 10-alkil-phenothiazine a arătat ca aceștia sunt precursori versatili pentru sinteza unor sisteme aromatice diverse cum ar fi dipirometani, bis(indolil)metani respectiv porfirine, care sunt subiectul acestui studiu. Sinteza implică o reacție în două etape: prima etapă o reprezintă N-alkilarea cu scopul de a reduce nucleofilitatea azotului heterociclic, urmată de formilarea regioselectivă a unității fenotiazinice. O modificare proprietăților compușilor țintă se poate realiza prin modificarea a doi parametri: lungimea lanțului alchil (implicând impedimentele sterice, hidrofobicitatea și solubilitatea) și poziția substituentului formil (având influențe majore asupra sistemului π conjugat extins).

1.4.1. N-alchil-fenotiazine

Pentru a N alchila inelul fenotiazinic cu halogeno alchili este recomandabil ca reacția să aibă loc în mediu alcalin, acest lucru fiind posibil utilizând KOH, NaNH₂ sau NaH. Randamentul reacției de alchilare, în prezența KOH în DMF a fost unul scăzut (sub 20%), din acest motiv am utilizat NaNH₂ sau NaH în THF. Reacția a fost făcută în atmosferă inertă prin tratarea fenotiazinelor (**1a**, **1b**) cu hidrură de sodiu în THF pentru a obține 10-Na-fenotiazină (portocaliu) care ulterior a reacționat cu o iodură sau bromură de alchil pentru a forma, cu randamente bune, alchil fenotiazinele corespunzătoare (Schema 10). Utilizând această procedură s-au sintetizat 10-Me-, 10-Et-, 10-butil-fenotiazine, 2-cloro-10-metil-fenotiazine, 10-(6-bromohexil)-fenotiazină, 1,6-bisfenotiazinil-hexan (**2a-f**).



Schema 10. Etapele de sinteză pentru prepararea alchil fenotiazinelor

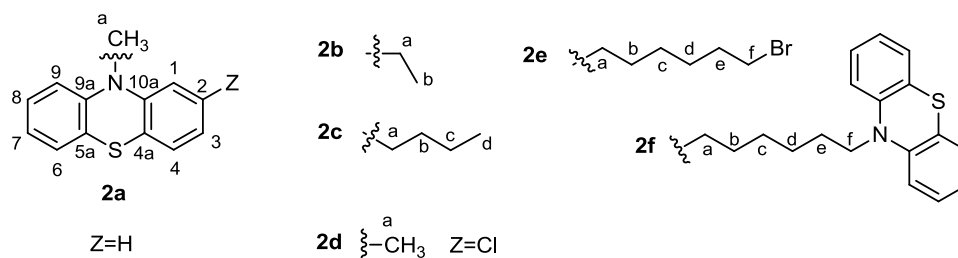
Purificarea N-alchil-fenotiazinelor s-a realizat prin recristalizare din etanol (**2a**, **2b**, **2f**), prin distilare la vid (**2c**) sau prin coloană cromatografică (**2e**). În Tabelul 1 sunt prezentați agenții de alchilare, timpii de reacție, randamentele obținute, punctele de topire pentru reacția de alchilare.

Tabelul 1: Parametrii de reacție de obținere a compușilor **2a-f**

Cp.	Agentul de alchilare	t (h)	Randament (%)	p. t. (°C)
2a	CH ₃ -I	4rt	95	99
2b	CH ₃ -CH ₂ -I	4rt	87	104
2c	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -I	12rt	76	<25
2d	CH ₃ -I	4(50°C)+12(rt)	94	88
2e	Br-(CH ₂) ₆ -Br	12rt	50	<25
2f	Br-(CH ₂) ₆ -Br	12rt	44	151

Structurile compușilor sintetizați au fost investigate prin metode spectroscopice: FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN și spectrometrie de masă (MS).

Spectrele RMN mono- și bidimensionale înregistrate în cloroform deuterat au confirmat structurile fenotiazinelor alchilate **2a-f**, deplasările chimice corespunzătoare protonilor alifatici și aromatici fiind în bună concordanță cu datele de literatură.



Schema 11. Structurile fenotiazinelor alchilate

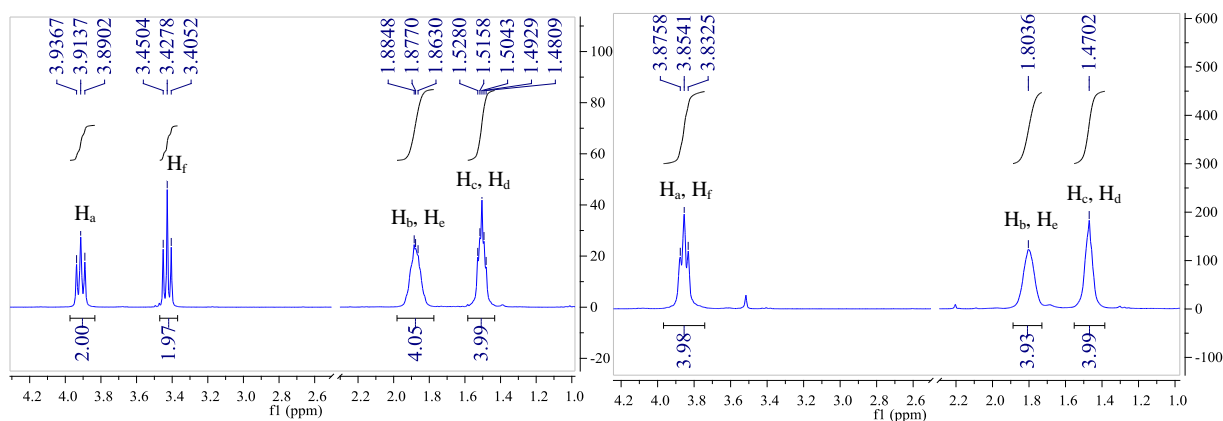


Figura 2. ¹H-RMN detaliu zona alifatică a compusului **2e** (stânga) și respectiv **2f** (dreapta) în CDCl₃ la 300 MHz

Datorită simetriei moleculei de fenotiazină, cele două inele benzenice sunt identice observându-se reducerea numărului de semnale pentru compușii **2a**, **2b**, **2c**, **2e** chiar și pentru compusul **2f** (Figura 2, dreapta). Excepția o reprezintă compusul **2d**, unde atomul de clor din poziția 2 rupe simetria moleculei (Figura 3, dreapta).

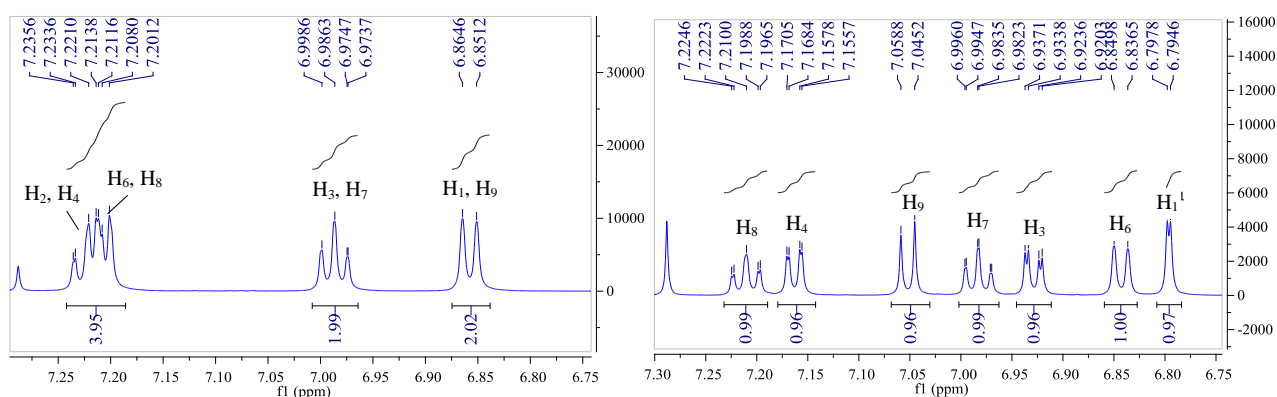
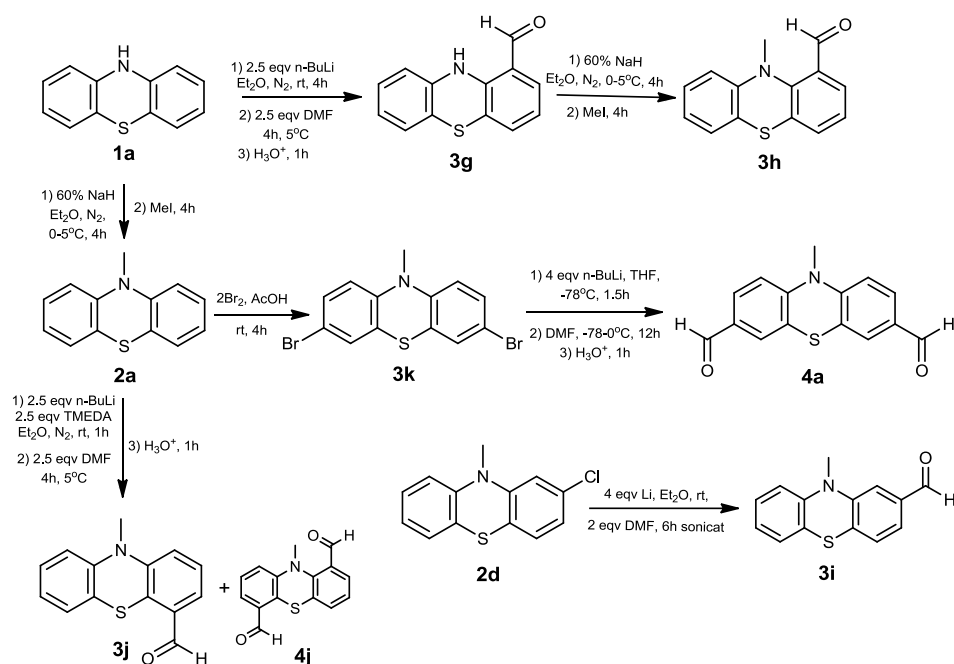


Figura 3. ¹H-RMN detaliu zona aromatică a compusului **2a** (stânga) și **2d** (dreapta) în CDCl₃ la 400 MHz

Spectrele de masă (EI) arată o fragmentare caracteristică pentru acest tip de compuși. În spectrele MS picul molecular apare ca pic de bază, putând observa deasemenea fragmente cu intensitate variabilă la valori m/z 198 (radicalul cationic al fenotiazinei), 184 (radicalul cationic carbazol).

1.4.2. Seria de regioizomeri a 10-alkil-10H-formil-fenotiazinei

În lucrarea de față formilarea regioselectivă a substratului 10-metil-10H-fenotiazină s-a realizat prin modificarea reactivității chimice a heterociclului în substituția electrofilă. Regioizomerii 1-, 2-, și 4-formili fenotiazine au fost obținute printr-o reacție în două etape implicând un intermediar litiu-fenotiazinil care a fost tratat cu dimetilformamidă ca și agent electrofil (*Schema 12*). Pentru a obține randamente satisfăcătoare pentru fiecare regioizomer a fost necesară alegerea atentă a condițiilor de reacție, a substratului, agentului de litiere și a temperaturii (*Tabelul 2*).



Schema 12. Formilarea regioselectivă pentru derivații 10-metil-10H-fenotiazinei

Tabelul 2: Condițiile de reacție pentru obținerea regioizomerilor.

Substrat	Cp.	Solvent	Agentul de deprotonare/ Electrofilul (equiv)	Temperatura (°C)*	Timpul de reacție*	Randame nt(%)**
1a	3g	Et ₂ O	2.5 <i>s</i> -BuLi/DMF	rt/0	45min/4h	24
1a	3g	Et ₂ O	2.5 <i>n</i> -BuLi/DMF	rt/0	45min/4h	10
1a	3g	Et ₂ O	2.5 <i>n</i> -BuLi/DMF	rt/0	4h/4h	18
1a	3g	Et ₂ O	2.5 <i>n</i> -BuLi/DMF	rt/0	10h/4h	25
2a	3j	Et ₂ O	2.5 <i>s</i> -BuLi-TMEDA/DMF	rt/0	45min/4h	61
2a	3j	Et ₂ O	2.5 <i>n</i> -BuLi-TMEDA/DMF	rt/0	45min/4h	36
2a	4j	Et ₂ O	2.5 <i>s</i> -BuLi-TMEDA/DMF	rt/0	45min/4h	3

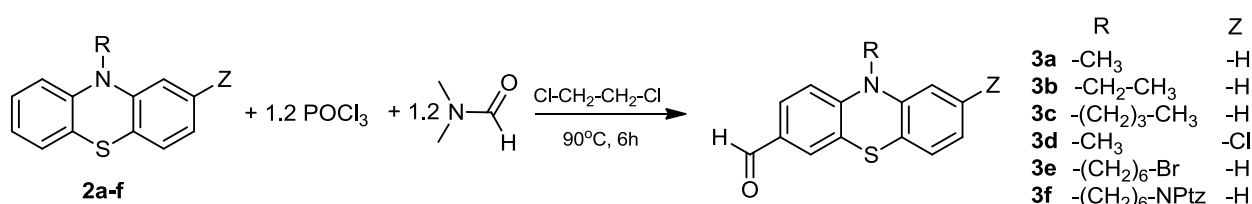
2a	4j	Et ₂ O	2.5 <i>n</i> -BuLi-TMEDA/DMF	rt/0	45min/4h	7
2d	3i	Et ₂ O	2 Li/DMF	rt	6h	4
2d	3i	Et ₂ O	4 Li/DMF	rt	6h	20
3k	4a	THF	4 <i>n</i> -BuLi/DMF	-5/rt	2h/4h	55
3k	4a	THF	4 <i>n</i> -BuLi/DMF	-78/rt	1.5h/12h	83

*înainte și după adăugarea electrofilului

**randamente obținute după separare pe coloană cromatografică

Datele de literatura indică că 3-formil-fenotiazinele sunt regioizomerii cei mai folosiți, deoarece sunt ușor de obținut prin reacțiile Vilsmeier, Bergman, sau Duff.

În lucrarea de față N-alkil-fenotiazinele au fost formilate prin metoda dezvoltată de Bodea⁵⁴ (1965) cu mici modificări (Schema 13) pentru a obține fenotizainil aldehide cu randamente bune (Tabelul 3).



Schema 13. Formilarea fenotiazinelor protejate la N.

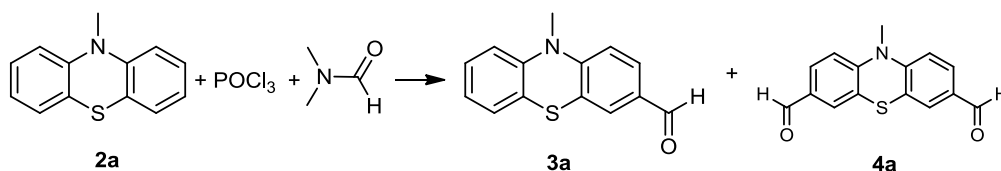
Tabelul 3: Parametrii de reacție pentru obținerea 3a-f*.

Cp.	Timpul de reacție (h)	Randament (%)**	p. t. (°C)
3a	6h	80	89
3b	6h	78	82
3c	6h	47	51
3d	6h	35	165
3e	6h	65	72
3f	6h	70	95

* agent Vilsmeier (1.2 POCl₃, 1.2 DMF); 90°C în 1,2-dicloroetan

** randamente obținute după separare pe coloană cromatografică

În cazul compusului **3d**, unde poziția 2 este ocupată, reacția decurge cu randamente mici, datorită prezenței atomului adiacent care reduce eficiența formării aldehidei în poziția 3. Prezența atomului de clor în poziția *meta* față de azot, duce la formarea compusului formilat în poziția *para* față de azot (poziția 7).



Schema 14. Obținerea mono- și di-formil 10-metil-fenotiazinelor

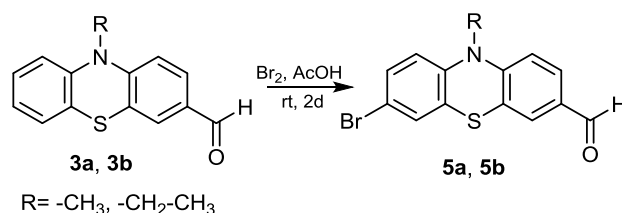
Mecanismul propus de Bodea a explicat formarea derivațiilor mono- și diformil în ciuda reactivului Vilsmeier în exces. Datorită randamentelor mici ale produșilor diformil obținuți au fost izolați doar 10-alkil-3-formil-fenotiazinele. Prin excepție în cazul compusului **2a** (Schema 14), raportul între mono- și di-formil a fost controlat prin utilizare a diferiți agenți de formilare și solvenți. În Tabelul 4. este prezentată o sumarizare comparativă între parametrii de reacție.

Tabelul 4: Parametrii de reacție utilizați la prepararea **3a** și **4a**

Precursor / Produs	Agent Vilsmeier (equiv)	Solvent	Temperatura (°C)	Timpul de reacție (h)	Randament (%)*
2a/3a	1	DMF	100	6	64
2a/3a	1	DCE	90	6	80
2a/3a	1	CHCl ₃	70	6	40
2a/3a	4	DCE	90	6	63
2a/4a	1	DMF	100	6	14
2a/4a	1	DCE	90	6	6
2a/4a	1	CHCl ₃	70	6	0
2a/4a	4	DCE	90	6	16

* randamente obținute după separare pe coloană cromatografică

În anumite cazuri particulare metoda uzuală care implică utilizarea POCl₃ a trebuit să fie modificată deoarece în unele situații apărea schimbul de halogen. Pentru a elimina acest impediment s-a utilizat metoda descrisă de Krammer⁵⁵, pentru a obține 7-bromo-10-alkil-fenotiazina-3-carbaldehide cu randamente de până la 80% (Schema 15).



Schema 15. Sinteza fenotiazinelor funcționalizate asimetric

Având fenotiazinelor funcționalizate asimetric s-a putut realiza funcționalizarea selectivă a grupării bromo- sau formil.

Fenotiazinele funcționalizate **3k**, **4a** și compușii funcționalizați asimetric **3d**, **4d**, **5a**, **5b** prezintă spectre ¹H-RMN distincte față de derivații monosubstituiți ai fenotiazinei.

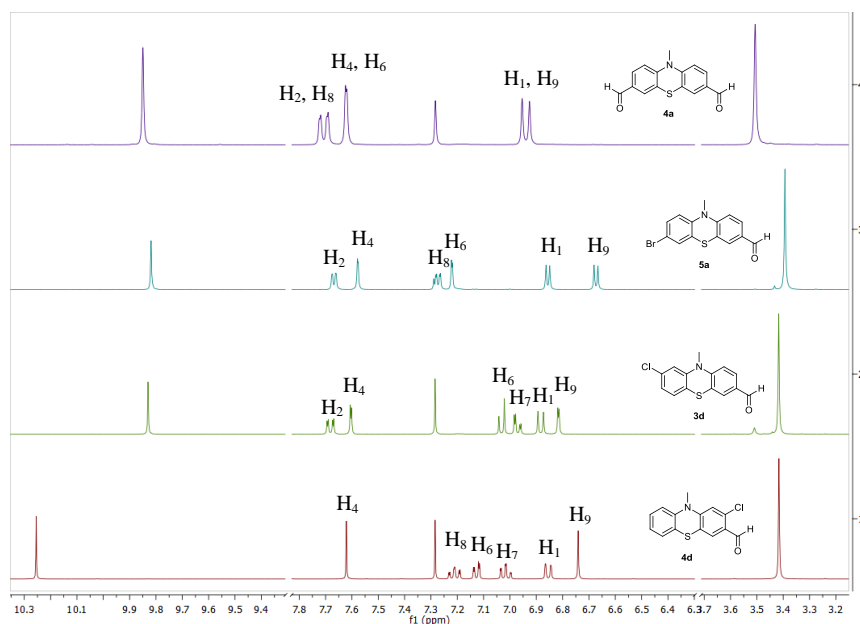
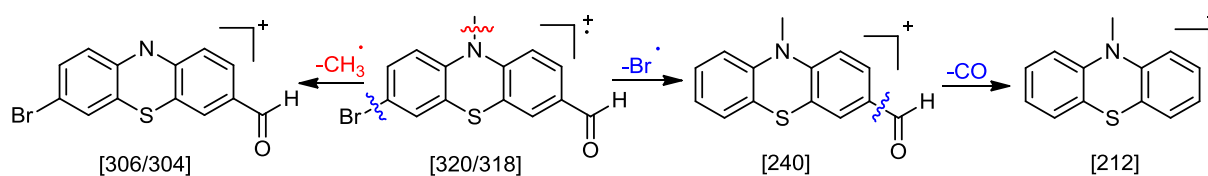


Figura 5. ^1H -RMNale comoușilor **4a**, **5a**, **3d**, **4d** la 400 MHz în CDCl_3

Studiile de spectrometrie de masă efectuate pe formil-fenotiazine au confirmat masă moleculară prin înregistrarea picului molecular corespondent și a picurilor de fragmentare având diferite intensități la m/z 240, 226, 198. Schema de fragmentare a compusului 10-metil-3-formil-7-bromo-fenotiazină **5a** este prezentată în *Shema 16*.



Schema 16. Schema de fragmentare a compusului 5a.

Fiecare formil-fenotiazină prezintă două benzi de adsorbție situate în regiunea UV la 277-282 nm și respectiv 381-419 nm. Aceste benzi de adsorbții par să fie mai puțin afectate de substituentul de pe nucleul fenotiazinic, excepție făcând compusul **3a** care prezintă o deplasare hipsocromă de aproximativ 30 nm pentru banda situată la lungimea de undă mai mare. Prin excitarea pe lungimea de undă tipică, formil fenotiazinele prezintă fluorescență de emisie cu randamente cuantice scăzute dar cu deplasări *Stokes* mari (*Tabelul 5*).

Tabelul 5: Proprietățile electronice ale regioizomerilor formil fenotiazinici determinate prin spectroscopie de absorpție/emisie UV-Vis la 10^{-4} M în DCM

Cp.	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{m}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Deplasări Stokes (cm^{-1})
3h	277*, 411	54400, 3180	543	9400
3i	282*, 418	109200, 4730	551	5700
3a	282*, 381	60950, 5900	567	8600
3j	277*, 419	58600, 6170	571	6300

*Maximum de adsorpție lungimea de unda de excitare

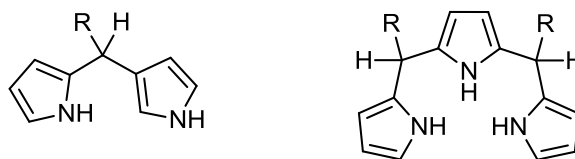
2. Derivați ai heteroarilmetanilor cu unități fenotiazinice

2.1. Derivați ai dipirometanilor.

Dipirometani sunt cunoscuți mai mult de un secol și sunt utilizați ca materii de pornire în sinteza porfirinelor. În ultimul deceniu, dipirometani nesubstituiți în poziția β , dar cu substituenți în poziția *mezo* au ajuns să joace un rol important în obținerea porfirinelor și analogilor de (dipirani, calix[4]piroli, clorine, coroli), care sunt utilizați ca și catalizatori chirali, senzori, receptori în sinteza dispozitivelor moleculare mici, fotosensibilizatori în terapia fotodinamică⁵⁶. Mai mult aceste sisteme dipirolice sunt precursori pentru coloranți de tip BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceni sau dipirometani boronici), care au primit în prezent atenție sporită datorită proprietăților interesante, cum ar fi coeficienții de adsorpție relativ mari și randamentul cuantic în fluorescență, stabilitate fotochimică mare și procedura de sinteză ușoară.

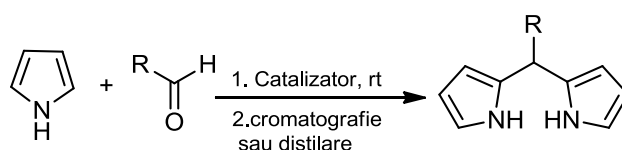
Sinteza dipirometanilor

Dipirometani sunt obținuți prin tehnica „one-flask” bazată pe reacția de condensare, catalizată de un acid, între aldehide sau cetone corespunzătoare cu pirol în exces (utilizat ca și solvent), purificarea compușilor obținuți necesită folosirea flash cromatografului pentru a obține dipirometani cu puritate înaltă. Dezavantajul acestei proceduri de sinteză reprezintă formarea tripirometanilor (Schema 18) și oligopirometanilor, la fel și derivații dipirometanilor α , β -legați.



Schema 18. *N*-confused dipirometani (dreapta), tripirani sau tripirometani (dreapta)

Acizii Lewis sunt catalizatori eficienți în reacția de condensare între aldehide și pirol^{66,67}. Pentru a obține dipirometani, cu randamente bune, substituiți în poziția 5, se poate folosi clorura de indiu (InCl_3) în reacțiile alchidelor aromatice și alifatice fără impedimente sterice, iar bromura de magneziu (MgBr_2) este folosită în cazul alchidelor impedimentate steric (mesitol alchidă și 2,6-diclorobenzalchidă). Pentru prepararea 5-arildipirometanilor, mai multe grupuri de cercetare au aplicat reacția de condensare alchidelor cu pirol în prezența catalizatorilor acizi (Schema 21, Tabel 6), compuși care au fost utilizați mai departe în sinteza porfirinelor^{60,61,65,66}.



Schema 21. Sinteza de 5-aril-dipirometanilor

Tabelul 6: Reacția de condensare între pirol și alchidă catalizată de acid

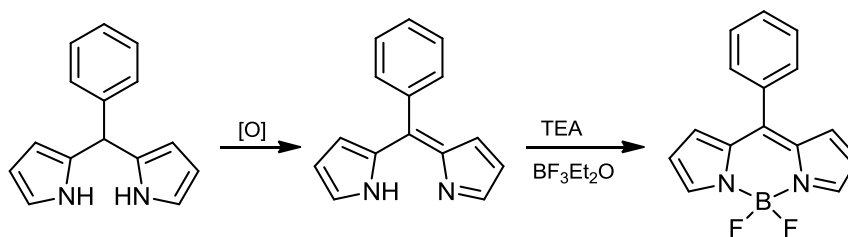
Raport pirol:alchidă	40:1	25:1	60:1	100:1	100:1
Catalizator	TFA^{60}	TFA^{61}	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{65}$	InCl_3^{66}	MgBr_2^{66}
R=					
Ph	49%	53%	85%	82%	-
<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	76%	33%	81%	-	-
<i>p</i> -I-C ₆ H ₄ -	57%	57%	-	-	-
<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	-	-	73%	-	-
<i>o,o'</i> , <i>p</i> -Me ₃ -C ₆ H ₂ -	55%	27%	-	49%	53%
<i>o,o'</i> -Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	-	39%	-	-	60%
C ₆ F ₅ -	-	65%	-	80%	-
<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-	-	85%	-	-
<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ -	-	-	64%	-	-
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	-	56%	74%	-	-
<i>p</i> -MeCO ₂ -C ₆ H ₄ -	-	-	-	75%	-
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	60%	-	-	62%	-
H-	-	41% ^a	-	63% ^b	-

a amestecul de reacție încălzit la 50°C

b reacție efectuată la temperatura de 55°C timp de 2.5h

Dipirometani sunt compuși instabili, sunt sensibili la lumină, la aer și acizi, este recomandat să fie utilizat după preparare. Prin oxidarea dipirometanilor se poate obține dipirometeni sau dipirine (Scheme 24). Există doar câteva exemple unde este folosit alchidă nearomatică, când oxidarea a eșuat în alte cazuri⁸⁰.

Reacția dipirinei în prezența TEA cu trifluorură de bor ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) se obține complexul bordifluoridă în randamente bune.



Schema 24. Oxidarea dipirometanilor

Compușii astfel obținuți sunt neutrii și sunt independenți de polaritatea solvenților. Complecșii sunt stabili, se descompun numai la acțiunea acizilor sau bazelor tari⁸². Aceste proprietăți sunt combinate cu toxicitate mică⁸³, astfel se pot utiliza în sisteme biologice și la noi materiale. Dipirinele furnizează baza pentru coloranții bor-dipiranilor și au, deasemenea o chimie bogată cu diversele metale tranzitionale.

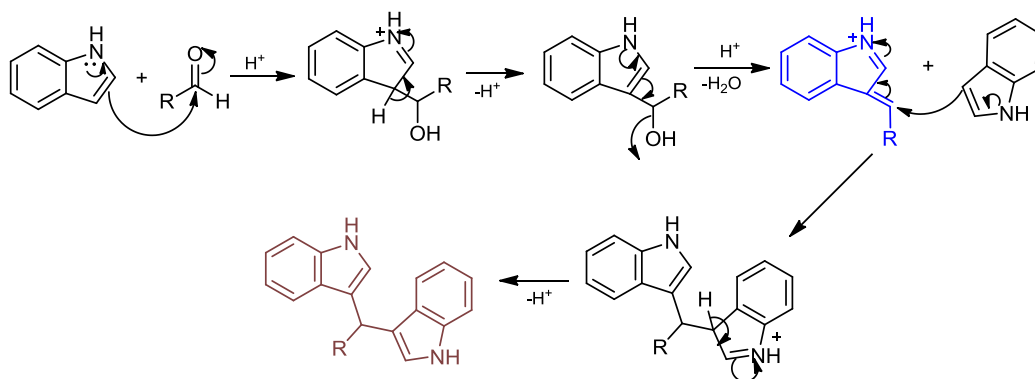
2.2. Derivați ai bis-indolilmetanilor

Sunt cunoscuți peste 3000 de compuși naturali⁸⁷ izolați pe bază de indoli, și sunt cunoscute ca și compuși cu spectru larg de activitate biologică⁸⁸. Indometacina⁸⁹ și tenidap⁹⁰ sunt derivații ai indolului, care în afară de activitate antiinflamatoare mai au și proprietate analgezice și antipiretice.

Bis(indolil)metani au căpătat o atenție mai mare în ultimii ani¹⁰⁰. Astfel de compuși au activitate biologică și s-a găsit aplicația în tratamente tumorale^{101,102} respectiv ca agenți antibacteriali¹⁰³. Derivații de bis-indolil-metani neconjugați cu un atom de carbon cu hibridizare sp³ în poziția *mezo* pot avea schimbări de culoare mai semnificative și pot fi utilizați ca senzori pentru ioni F⁻ (sau HSO₄⁻)¹⁰⁴, CN⁻¹⁰⁵ respectiv ca și senzori moleculari fluorescenți foarte selectivi pentru Cu²⁺^{106,107} și Hg²⁺¹⁰⁸.

Sinteza bis(indolil)metanilor

Din reacția indolului cu aldehide sau cetone rezultă săruri azafulvenine care reacționează cu a doua moleculă de indol (Schema 27) pentru a forma bis(indol-3-il)metani¹¹⁰.



Schema 27. Mecanismul de sinteză a bis(indolil)metanilor prin sarea azafulvanium

Metodele de obținere a acestor compuși implică solvenți și ioni metalici toxici, respectiv corozivi și necesită o prelucrare laborioasă. Una dintre aceste metode de sinteză se bazează pe reacția de substituție electrofilă a indolului cu o aldehydă. Indolul bogat în electroni are o afinitate mare pentru carbonul din gruparea aldehidică¹¹¹. Sinteza derivaților bis(indolil)metani se poate obține și prin reacție fără catalizator utilizând solvenți protici, dar timpul de reacție este mai lungă.

2.3. Contribuții personale: Sinteza unor tris-heteroarilmetani fenotiazinici

2.3.1 Derivați ai dipirometanilor cu unități fenotiazinice

Prin reacția cu pirol, regioizomerii ai formil fenotiazinelor și fenotiazinele polifuncționalizate formează (N-alkilfenotiazinil)dipirometani corespunzători **11e-p** cu randamente 60-89%, chiar și fenotiazinele substituie la azot cu un lanți alchil mai lung, care indică absența impedimentului steric pe centrul de reacție. Reacțiile de obținere a compușilor **11a-p** au mers în condiții descrise, iar substanțele obținute sunt solubile în solvenți organici.

Structura compușilor a fost confirmat pe baza analizelor de FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ESI-MS spectrometrie de masă. În spectrul ¹H-RMN protonii de la pirolul simetric dau trei semnale diferite, deplasarea chimică fiind între 5.9-6.7 ppm. Semnalele de la fenotiazina apar în regiunea 6.8-7.2 ppm, iar protonii de la (H₁₀, H₁₁) dau semnal ecranat situat la 7.9 ppm (Figura 8). Gruparea fenotiazinică este donoare de electroni, din această cauză protonii din poziția *mezo* apar ușor ecranati.

În spectrul ¹³C-RMN carbonii de la fenotiazină sunt ecranati, cele mai ecranate semnale sunt din poziția C_{9a} și C_{10a} față de semnalul carbonului din poziția *ipso* care apare la

136 ppm. În cazul fenil-dipirometanilor și fenil-dipirometanilor substituți cel mai ecranat semnal este pentru carbonul din poziția *ipso*.

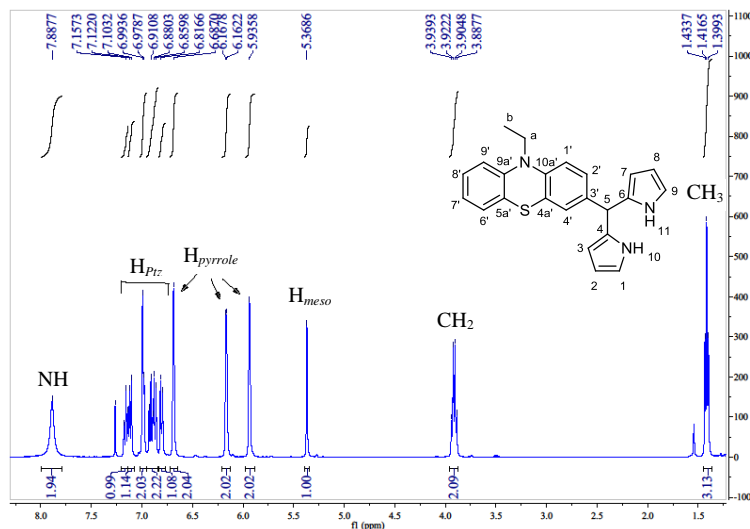
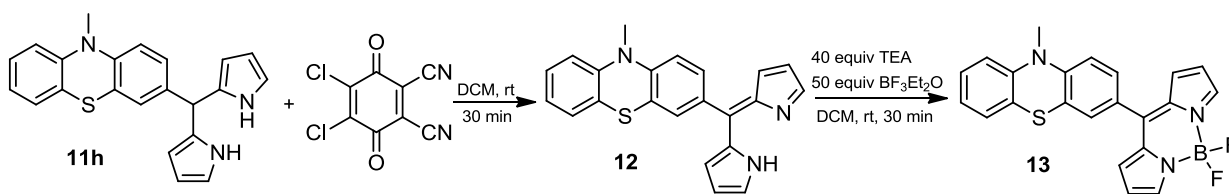


Figura 8. Spectrul ^1H -RMN al compusului **11i** la 400MHz în CDCl_3 și numerotarea IUPAC

În spectrul de masă EI-MS, pentru compușii **11a-p** apare masa moleculară cu abundență maximă. Spectrele de masă arată o fragmentare caracteristică pentru acest tip de compuși, ruperea grupării alchil (de pe unitatea de fenotiazină) respectiv a unităților de pirol.

Compusul **12**, N-metil-fenotiazinil-dipirin a fost obținut prin oxidarea compusului **11h** și din complexarea ulterioară cu trifluorură de bor a rezultat N-metil-fenotiazinil-borondifluoro-dipirometen (fenotiazinil-BODIPY), colorantul **13** din *Schema 29*. După prelucrarea obișnuită, produsul brut obținut a fost purificat pe coloană cromatografică, produsul BODIPY obținut cu un randament de 40% este de culoare neagră.



Schema 29. Sinteza colorantului fenotiazinil-BODIPY **13**

Atribuirile structurale compușilor **12** și **13** s-a realizat pe baza spectrelor RMN mono-, și bi-dimensionale, homonucleare (^1H - ^1H COSY) și heteronucleare (HMQC). În spectrul COSY al compusului **13** se poate observa cuplajele caracteristice compușilor dipirometeni la $\delta = 6.5$, 6.9 și 7.9 ppm respectiv cuplajele semnalelor de la fenotiazină $\delta = 6.8$ - 7.4 ppm (*Figura 9Figura*).

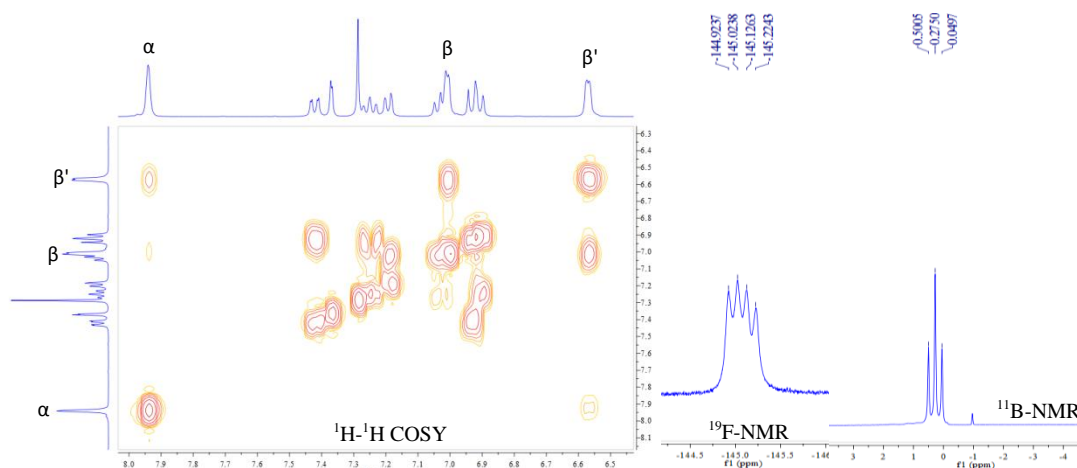


Figura 9. ^1H - ^1H COSY, ^{19}F - și ^{11}B -NMR al compusului **13** în CDCl_3

În spectrul de ^{11}B -RMN se poate observa un semnal ecranat, care prin cuplajul cu doi atomi de fluor este despicat, rezultând un triplet ascuțit ($^1J_{\text{B-F}} = 28.9$ Hz, Figura 9), care poate fi atribuit atomului de bor legat de cei doi azoti din inelul pirolic. În spectrul ^{19}F -RMN din cauza cuplajului cu un atom ^{19}F ($I = 1/2$) magnetic echivalent și un atom ^{11}B ($I = 3/2$) apare un cuartet ($^1J_{\text{F-B}} = 28.2$ Hz, Figura 9).

În spectrul de absorbție UV-Vis ai compușilor fenotiazinil-dipirolmetani **3c**, fenotiazinil-diprin **12** și colorantul fenotiazinil-BODIPY **13**, se poate observa diferențele pe Figura 10. În timp ce compusul **11h** nu are absorbanță în regiunea vizibilă, în cazul compusului **12** apare o bandă largă de absorbție situată în jurul valorii de 430 nm și o deplasare batocromă de 70 nm a fost observată în cazul complexului **13**.

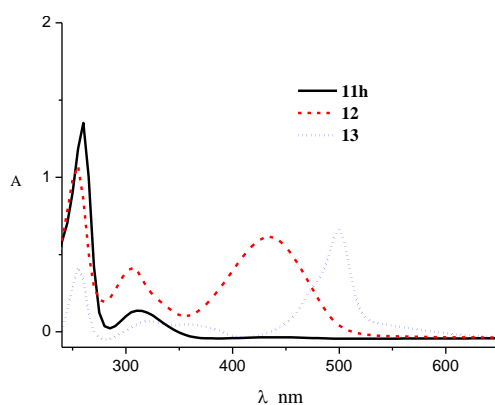
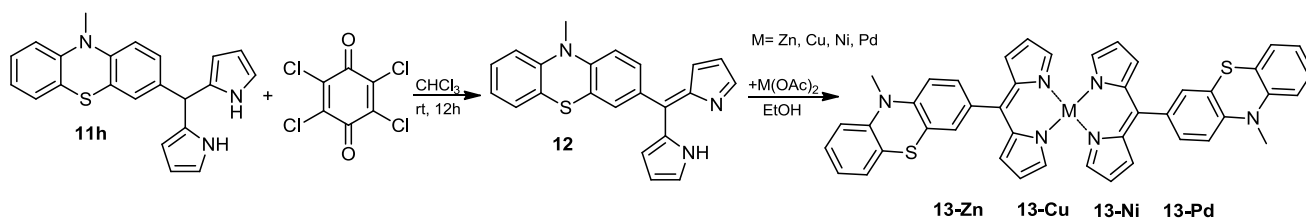


Figura 10. Spectrul UV-Vis ai derivaților fenotiazinil-diprometani (**11h**, **12**, **13**) în CH_2Cl_2

Dipirometenii (dipirine) sunt liganzi monoanionici bivalenți. Au proprietăți distincte în chimia coordinativă, prin deprotonare complexează diverse metale tranzitionale și se obțin complecși neutrii izolabili, fără a avea nevoie de prezența unui contra ion. Pentru prepara complexul (Schema 30), acetatul corespunzător a fost introdus în soluția etanolică a compusului **12**. Complecși astfel obținuți au fost purificați prin coloană cromatografică pe silicagel. Masele moleculare a fiecărui complex a fost confirmat prin spectrometrie HRMS.



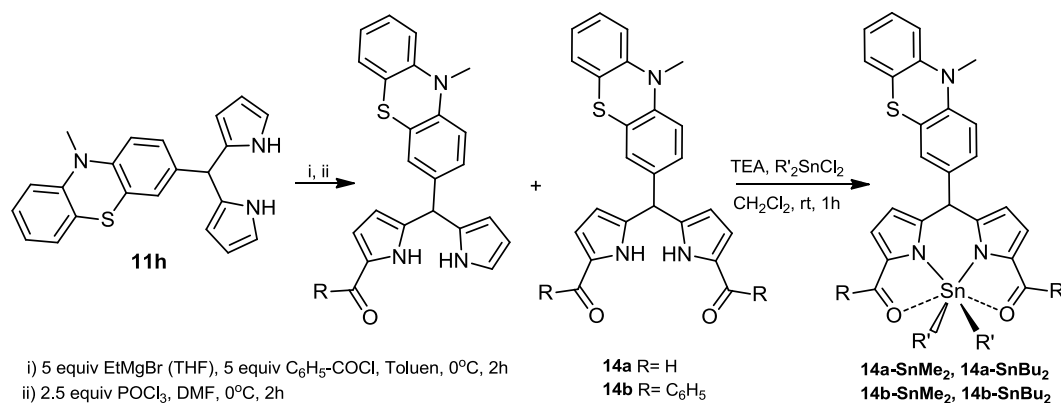
Schema 30. Sinteza complexelor homoleptici

Compusul **12**, fenotiazinil-dipirina este caracterizată printr-o bandă largă de absorpție situată în jurul 430 nm. Complecși dipirino-metalici prezintă două benzi de absorpție în domeniul vizibil ai spectrului. Banda de absorpție mai intensă în cazul compusului **13-Cu** apare la 482 nm iar în cazul **13-Pd** apare la 483 nm, benzile de absorpție și coeficientul de extincție molară sunt cuprinse în Tabelul 8.

Tabelul 8: Proprietățile electronice ai fenotiazinil-dipirol în CH_2Cl_2

Cp.	λ_{\max} (nm)	ϵ ($cm^{-1} \cdot mol^{-1}$)
11h	312	4365
12	430	22566
13-Zn	480	84374
13-Cu	463	23874
13-Ni	470	48762
13-Pd	483	16042

Pentru a obține 1,9-diacildipirometani, care sunt materii de pornire în sinteza porfirinelor, s-a efectuat reacțiile de acilare. Deși mai multe tipuri reacții de acilări sunt accesibile, s-a încercat două metode (Grignard, Vilsmeier) pentru acilare directă a compusului **11h**. Pentru a ușura izolarea compusului obținut, fenotiazinil-1,9-diacildipirometan, amestecul de reacție a fost tratat cu trietilamină și diclorură de dialchil staniu (Me_2SnCl_2 și Bu_2SnCl_2) pentru a obține **14-SnR'₂** cu randament moderat (Schema 31).

Schema 31. Acilarea compusului **11h** și complexarea selectivă cu derivați de staniu diclorurați

Reacția de complexare cu staniu este selectivă în cazul compușilor 1,9-diacil, rezultând complexul hidrofobic fenotiazinil-1,9-diacildipirometan-dialchil staniu **14-SnR**'₂. Această procedură s-a dovedit viabil pentru prepararea complexelor la scară mică, dar decomplexarea parțială prin separarea cromatografică limitează sinteza la scară mai mare. Caracterizarea completă a complexului fenotiazinil-1,9-diacildipirometan-dialchil staniu a fost efectuat pe baza experimentelor RMN bidimensionale homo- (¹H-¹H COSY) și heteronucleare (HMQC).

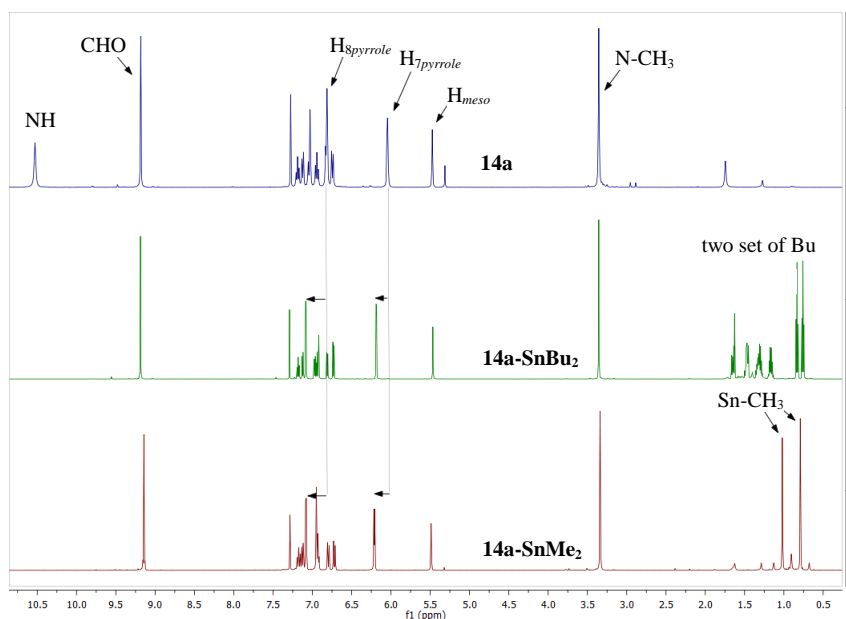
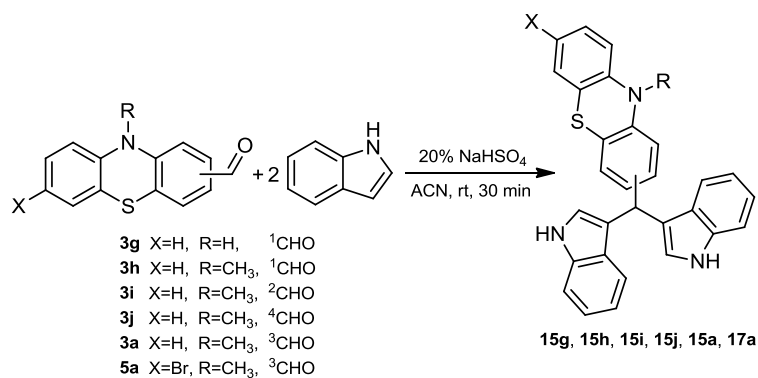


Figura 12. Spectrul ¹H-RMN a compușilor **14a**, **14a-SnBu**₂, **14a-SnMe**₂ la 400MHz în CDCl₃

În spectrul ¹H-RMN semnalul protonului de la NH apare la 10.6 ppm, înainte de reacția de complexare, în spectrul complexului cu staniu dispare. Semnalele din ¹H-RMN nu sunt influențate de prezența staniului, indicând că reacția de complexare a avut loc pe atomii de azot de la pirol.

2.3.2. Derivați ai bis-indolilmetanilor cu unități fenotiazinice

În această parte a tezei se prezintă un protocol de sinteză a unor compuși de importanță biologică, bis(indolil)metani, folosind drept catalizator bisulfat de sodiu în condiții foarte blânde. Derivații formil-fenotiazinici (**3g**, **3h**, **3i**, **3j**, **3a**, **5a**) sunt folosiți în obținerea compușilor fenotiazinil-bis(indolil)metanii corespunzători cu randamente între 58-81% (Schema 33).



Schema 33. Reacția de condensare a indolului cu formil-fenotiazine

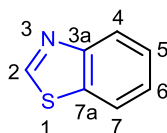
Randamentul a fost moderat când aldehide fenotiazinice steric impeditate au fost implicate în reacție, randamentele în restul reacțiilor au o ușoară creștere. Obținerea compuşilor a fost confirmat prin analize structurale FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ESI-MS.

3. Derivați ai tiazolului

3.1. Derivații benzotiazolului

Benzotiazoli sunt derivați heterociclici, cu caracter de bază slabă, cu un atom de sulf și azot bogat în electroni, cu activitate biologică ca activitate antimicrobiană¹³², anticancer¹³³, anthelmintic¹³⁴, anti-diabetic¹³⁵. Numeroase benzotiazoli ca 2-aril-benzotiazoli au căpătat o atenție mai mare datorită structurii unice respectiv utilizărilor ca agenți de imagistică ca și agent radioactiv amiloid¹³⁸, și agent anticancer¹³⁹. De asemenea derivații benzotiazolului au activitate fungică¹⁴⁰.

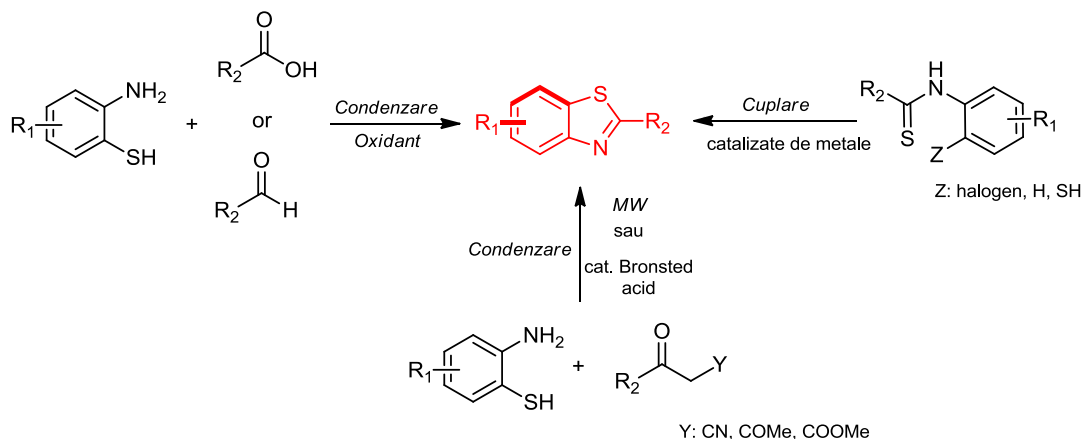
Atomul de sulf și azot constituie nucleul structurii tiazolului. Structura de bază a benzotiazolilor constă din ciclul benzenic condensat cu un tiazol în pozițiile 4 și 5, astfel obținând nucleul 1,3-benzotiazolilor (Schema 34).



Schema 34. Numerotarea inelului benzotiazolic

Sinteza benzotiazolilor

Pentru a sintetiza compuși benzotiazolici, este nevoie de o grupare neprotejată de SH sau NH₂.



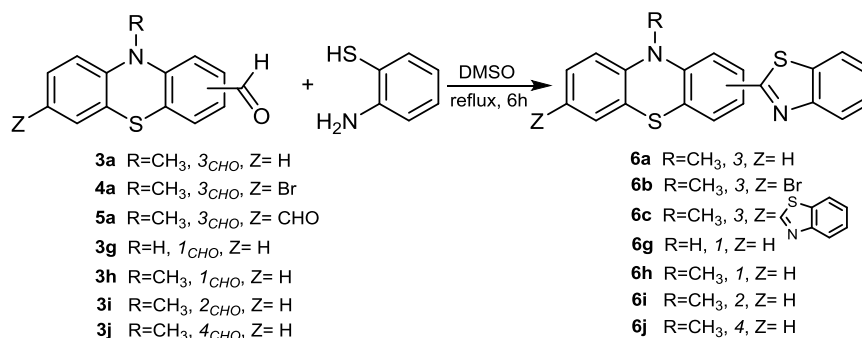
Schema 36. Sinteza benzotiazolilor

În ultimii ani, s-a dezvoltat numeroase metode de obținere a benzotiazolilor (Schema 36). Una dintre aceste metode implică reacția de condensare a 2-aminotiofenolului cu acizi carboxilici¹⁴⁹ sau aldehide^{150,151} în condiții oxidante (oxidanți: brom, iod, chinina, săruri ale metalelor). O altă metodă de sinteză implică ciclizarea intramoleculară a anilidelor catalizată de metale tranziționale¹⁵². Reacțiile catalizate de metale nobile, cum ar fi Ru, Rh, Pd au fost studiate mai intens. Compușii fierului au căpătat o atenție mai mare în sinteza benzotiazolilor, datorită occurenței și a toxicității reduse¹⁵³. O metodă de sinteză include condensarea 2-aminotiofenolilor cu β-cetonitrililor¹⁵⁶, β-cetoesterilor¹⁵⁷ sau β-dicetonelor¹⁵⁸ sub acțiunea microundelor la temperaturi ridicate sau prin reacții catalizate cu acizi Brønsted.

3.2. Contribuții personale: Derivați ai tiazolului funcționalizați cu unități fenotiazinice

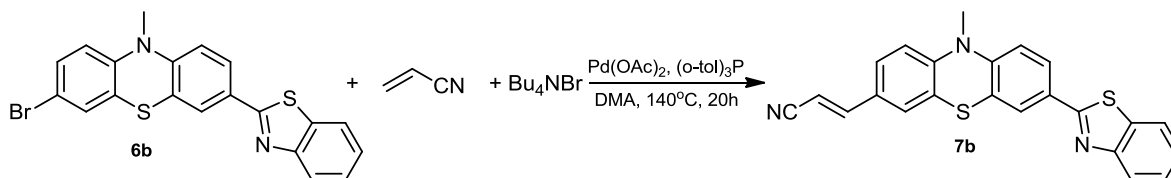
3.2.1. Regioizomeri ai benzotiazolil-fenotiazinelor

Pentru sinteza acestor compuși s-a pornit de la regioizomeri formil-fenotiazinici care au fost încălziți în prezența *orto*-aminobenzotiazolilor în DMSO timp de 6 ore, a rezultat compuși 10-metil-10*H*-fenotiazinil-1,3-benzotiazoli corespunzători cu randamente bune (60–80%) (Schema 37).



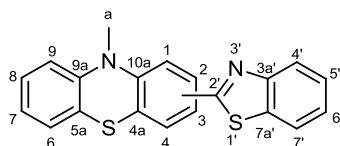
Schema 37. Sinteza regioselectivă a 2-fenotiazinil-1,3-benzotiazolilor

Derivatul (**7b**) cu substituent ciano-vinil a fost preparat prin reacția de cuplare C-C, catalizat de paladiu (Heck coupling), între compusul corespunzător, fenotiazina-halogenată (**6b**) și acrilonitril în mediu bazic la temperatură ridicată (Schema 38).



Schema 38. Sinteza cianovinil-benzotiazolil-fenotiazinei prin reacția Heck

Numerotarea compușilor fenotiazinil-benzotiazolilor la interpretarea spectrelor de RMN.



Schema 39. Numerotarea compușilor fenotiazinil-benzotiazolilor

Spectrele de ¹H-RMN a compușilor fenotiazinil-benzotiazolilor este prezentat pe Figura 15. În spectrul ¹H-RMN se poate observa semnale caracteristice pentru cuplajele homociclice. Deplasările chimice nu sunt foarte influențate de natura regioizomerilor fenotiazinici, diferențele deplasărilor chimice sunt în intervalul 0.4–0.6 ppm, pentru protonii H₄'(d) și H₇'(d) mai mari comparat cu semnalele de la H₅'(t) și H₆'(t).

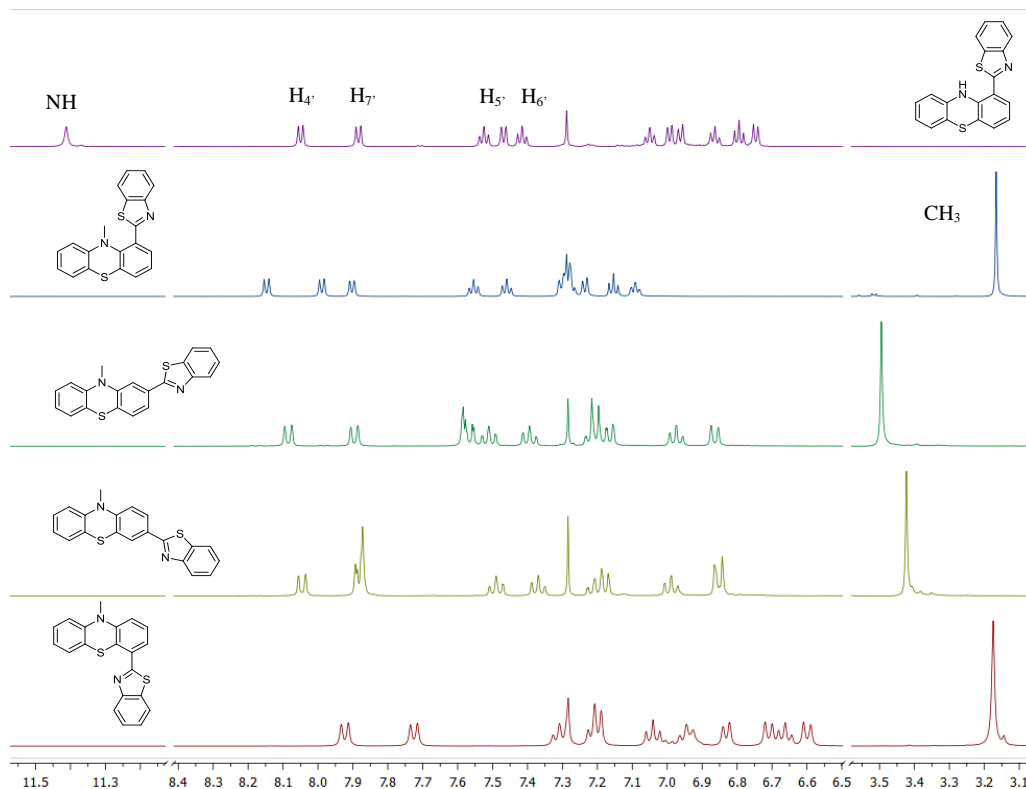
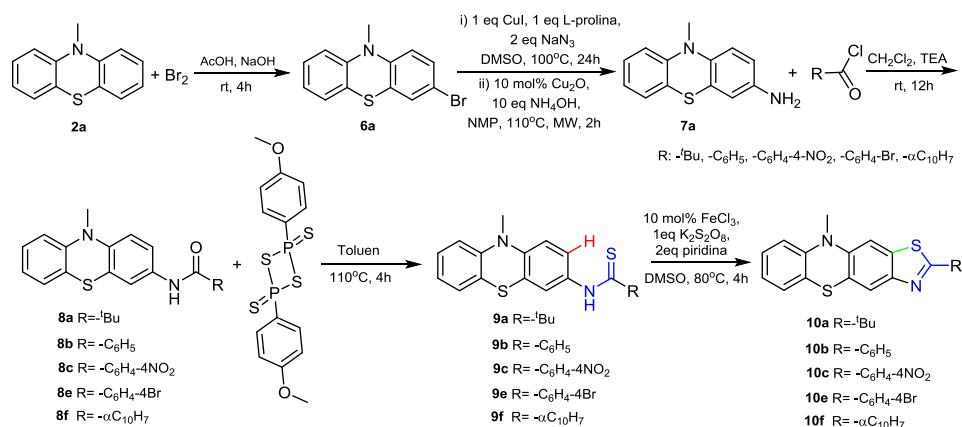


Figura 15. Comparația spectrelor $^1\text{H-NMR}$ a compușilor fenotiazinil-benzotiazolilor (**6a**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**) la 400 MHz în CDCl_3

3.2.2. Derivați ai fenotiazinil-tiazolilor

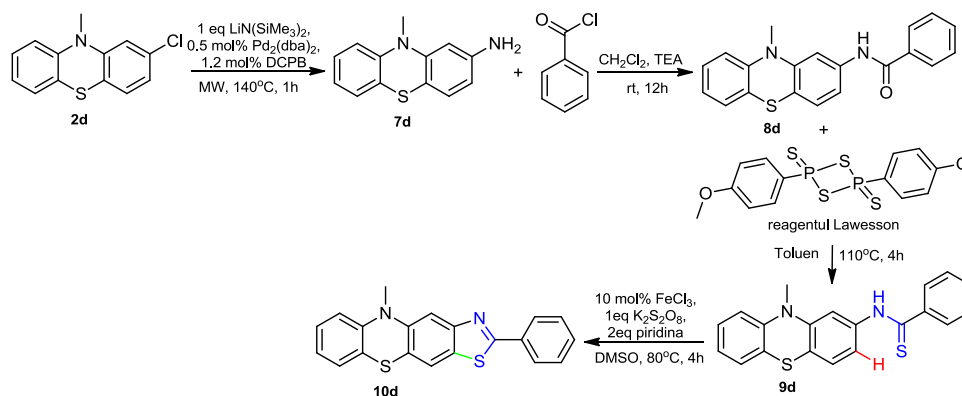
Pentru sinteza compușilor din seria derivaților noi ai fenotiazinei cu unități tiazolice condensate, a fost dezvoltat o metodă de Jacobsen, ciclizare intramoleculară a N-fenotiazinil-benzotioamide/ sau analogi acestora, folosind catalizatorul Fe^{III} , ieftin și ecologic.

Primul pas din această metodă a fost aminarea regioselectivă a halogeno-10-alkil-fenotiazinelor¹⁵⁹ (Schema 41, 40, ii).



Schema 40. Sinteza 10-metil-2-aril-10H-tiazolo[5,4-b]fenotiazinelor

Amino fenotiazinele au fost funcționalizați, astfel obținând amide aromatice (**8a-f**).



Schema 41. Procedura de sinteză a 5-metil-2-fenil-5H-tiazolo[4,5-b]fenotiazinei

Reagentul Lawesson's, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiafosfetan-2,4-disulfida, a fost utilizat pentru conversia derivaților oxigenați în derivați tio- cu randamente moderate (**9a-f**). Prin reacția de formare a legăturilor C-H/ C-S, catalizată cu FeCl_3 s-a obținut cu randamente moderate compușii **10a-f**, împreună cu formarea unei cantități reduse de produși secundar¹⁵³.

Analiza structurală a fenotiazinil-benzotiazolilor

În spectrele de ^1H -RMN a compușilor fenotiazinil-tiobenzamidelor **9a-f** nu se poate observa diferențe majore. Poziția și despicările semnalelor pentru protonii aromatici rămân similare pentru benzamide, dar în cazul tioamidelor, semnalul de la grupa NH este dezecranat și apare la valori mai mari (~12 ppm).

Spectrele ^1H -RMN pentru derivații tiazolo-fenotiazine **10a-f** sunt similare (Figura 17).

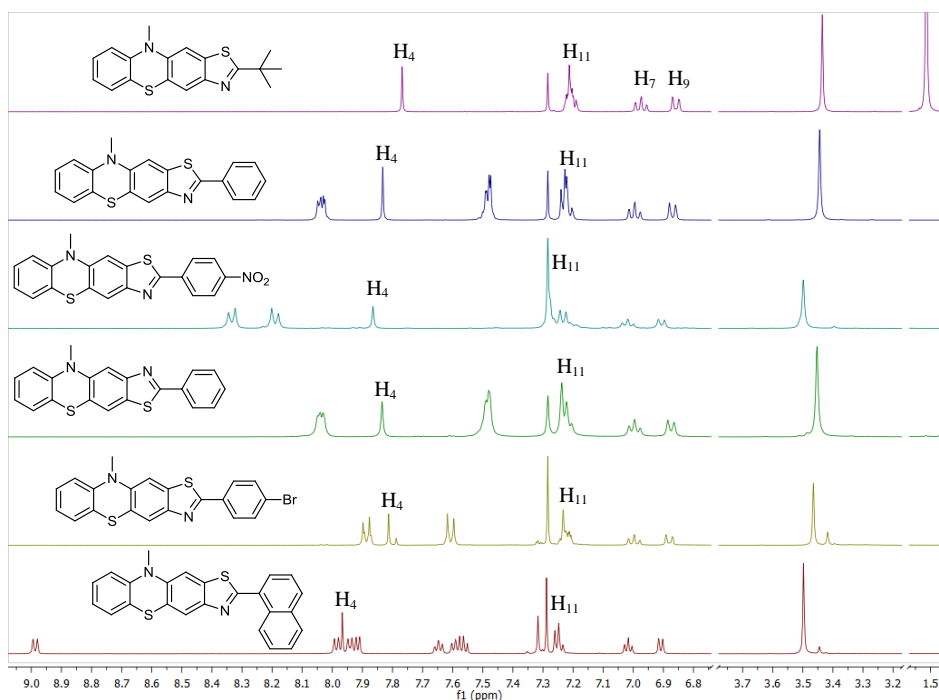


Figura 17. Spectrele ^1H -RMN a derivaților tiazolo-fenotiazine **10a-f** la 400 MHz în CDCl_3

3.2.3. Evaluarea *in vitro* a fenotiazinil-tiazolilor, capacitatea inhibitoare împotriva proliferării celulelor leucemice

Culturi de celule: HL-60 uman promielocitic- și THP-1 uman monocytic leucemia linii de celule au fost tratați cu compușii **9a**, **9b**, **9c**, **9e**, **10a**, **10b**, **10c** și **9d** la diluții de la 1000 μM până la 1.25 μM , concentrația finală în suspensia cu celule.

Citotoxicitate

Dintre compușii fenotiazinici **9a**, **9d** și **9e** au prezentat citotoxicitate, și dintre fenotiazinil-tiazol, compusul **10f** a arătat activitate inhibitoare împotriva celulelor HL-60, dar mai ales împotriva liniei de celulă THP-1. Compușii **9a**, **9d** și **10f** au fost mai eficienți împotriva liniei de celulă THP-1 (valoarea IC_{50} mai mic), compusul **9e** cumva este mai citotoxic împotriva celulelor HL-60. Unii dintre compușii studiați (**9b**, **9c**, **10b**, **10c**, **10e**) nu au arătat citotoxicitate nici față de celulele tumorale, nici față de celule normale, în timp ce compusul **10a** a fost activ *in vitro* numai față de celulele HL-60.

Monitorizarea funcționării metabolice

În cazul compușilor eficienți s-a testat capacitatea de a declanșa apoptoza celulelor leucemice. Pentru celulele THP-1 compușii **9a**, **9d**, **9e**, **10a**, **10e** și **10f** au avut efectul reducător asupra celulelor, în cazul liniei de celule HL-60 compușii **9e**, **9d**, **10a**, **10b**, și **10f** au activitate asemănătoare. Nici un compus nu are capacitatea de a influența metabolismul celulelor leucocite normale, acest fenomen este corelat prin viabilitatea PBMC, la care nu s-a observat nici o schimbare.

4. Derivați porfirinici

4.1. Porfirine

Porfirinele sunt molecule biologic importante, util din punct de vedere medical, compuși sintetic interesante, care pot fi sintetizați, dar este important de menționat că acești compuși deja sunt prezenți în natură prin forma lor complexată.

Porfirinele și complecși acestora în diferite forme sunt deja utilizați în arii cum ar fi medicina (terapia fotodinamică)^{171,172}, optică neliniară^{173,174}, nanofabricate^{175,176,177}, în chimia coordinativă¹⁷⁸, fotovoltaice^{179,180} și în cataliză^{181,182}.

Structura porfirinelor

Patru inele pirolice legați prin punte metilenică care prin conjugare formează macrociclul porfirinic. Cea mai simplă porfirină este porfina (Figura 18) cu formula chimică $C_{20}H_{14}N_4$ ¹⁸⁶.

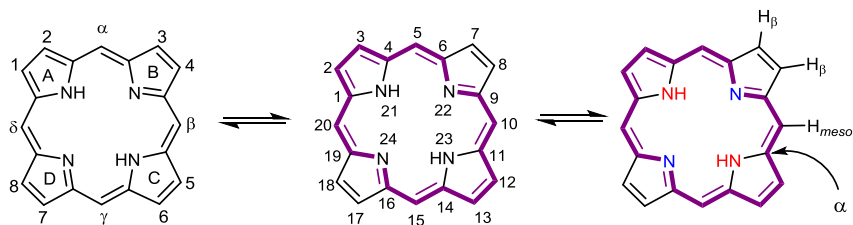


Figura 18. Structura moleculară și numerotarea porfinei

Întregul sistem porfirinic este considerat a fi plană, dar prin complexarea lor cu diferite metale planul moleculei poate fi modificat. Porfirinele β -substituite sunt foarte similare cu porfirinele din natură, în schimb porfirinele *mezo*-substituite nu se regăsesc în natură, dar au aplicații ca modele în biomimetică și sunt componenți importanți în chimie.

Spectrele UV-Vis a porfirinelor

Numele porfirinelor provine din numele grec *porphura*, ceea ce înseamnă violet, ca rezultat al culorii lor intense. Porfirinele și derivații lor sunt foarte colorate, prezintă un spectru vizibil caracteristic, interesant datorată a două tipuri de benzi de absorpție (Figura 19). Pentru porfirinele libere, putem observa patru benzi *Q*, în timp ce substituenții periferici ai porfirinelor duc la modificări minore în intensitatea și lungimea de undă a caracteristicilor de absorpție, protonarea atomilor azoți interiori sau introducerea/ schimbarea ionilor metalici din macrocicluri de obicei schimbă puternic spectrul de absorpție vizibil.

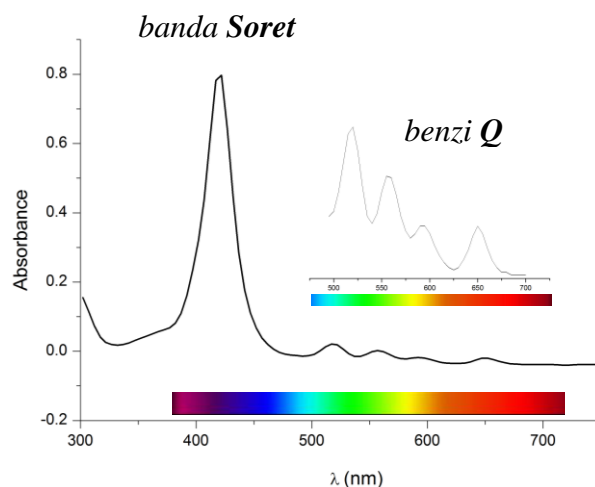


Figura 19. Spectrul UV-Vis caracteristic a porfirinelor *mezo*-substituiți

Spectrul de fluorescență a porfirinelor

Emisia porfirinelor liberi în fluorescență (Figura 21) este aproape de maximul de absorbție Q_1 , excitarea poate fi ori pe banda de absorbție *Soret* sau pe lungimi de undă mai mari. De obicei în spectrul de emisie a porfirinelor apar două benzi separate, o bandă la 615 nm și una la aproximativ 675 nm.

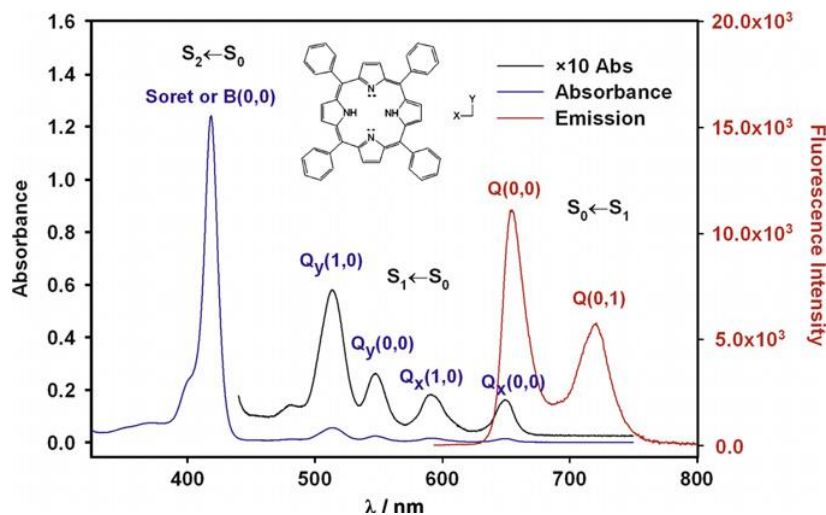


Figura 21. Spectrele de absorbție și emisie a tetrafenil porfirinelor liberi

Complexarea ionilor metalici influențează dramatic fluorescența.

Studiul RMN a porfirinelor

Spectrul RMN a compușilor tetrapirolici arată anizotropie¹⁸⁹. Curentul generat de inelul porfirinic induce un câmp magnetic local, similar cu cel din benzen (Figura 22). Protonii din interiorul macrociclului, NH; sunt ecranați până la valori de -3 ppm, în timp ce protonii din pozițiile *mezo* apar la valori mari ($\delta \sim 10$ ppm)¹⁹⁴. Deși aromaticitatea acestor sisteme porfirinice face ca atribuirea semnalelor din spectrul de RMN să fie o provocare, tendința de agregare în unele cazuri face spectrele și mai complicate¹⁹⁵.

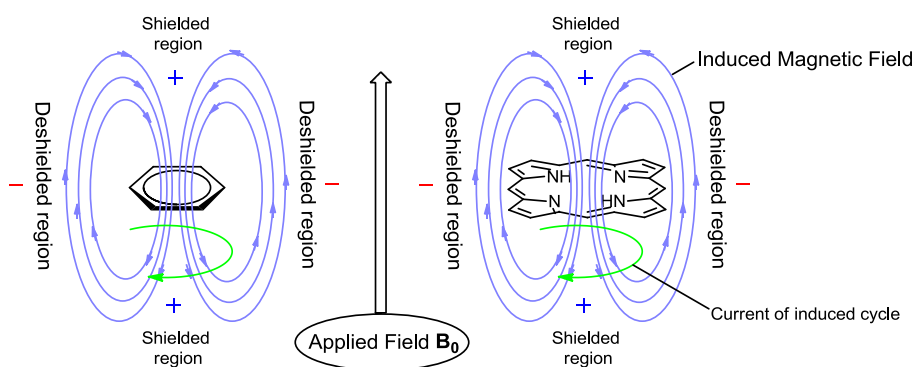


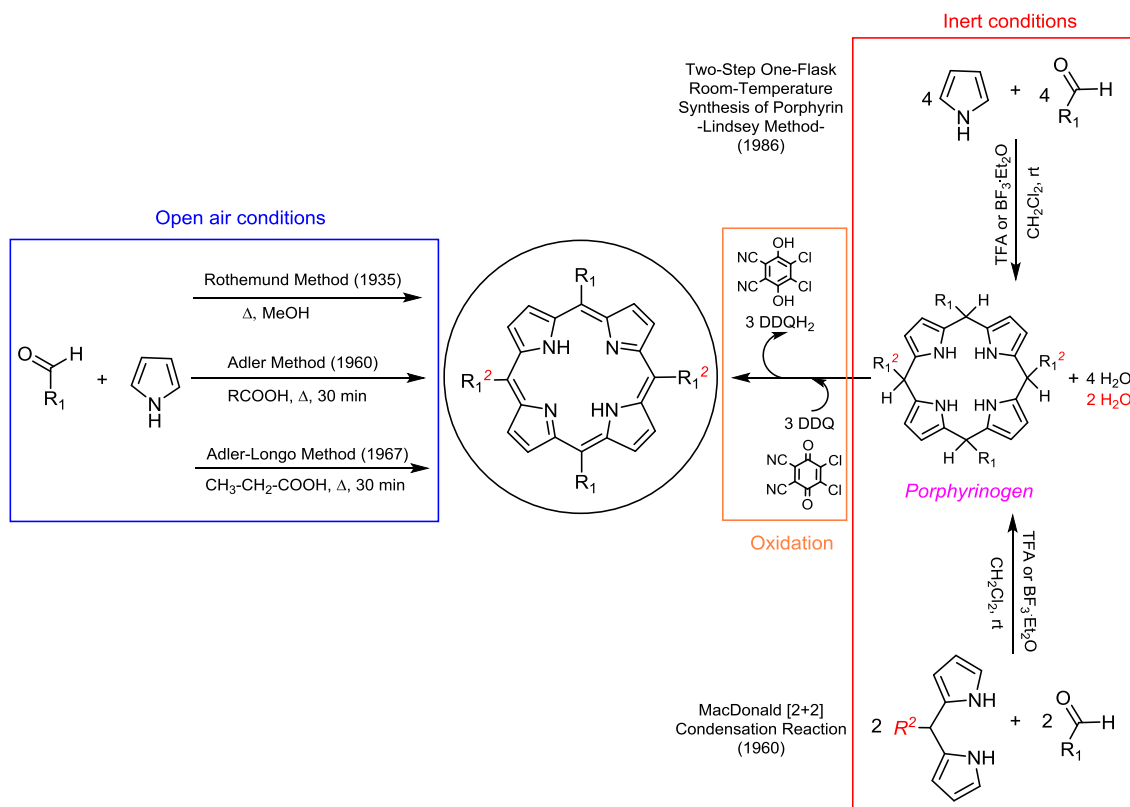
Figura 22. Anisotropia la porfirine

În cazul porfirinelor complexate cu metale, în spectrul $^1\text{H-RMN}$, primul lucru observabil este lipsa semnalului ecranat (-3 ppm).

În spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ a porfirinelor se poate deosebi trei zone diferite: α -pirolic, β -pirolic și carbonii din poziția *mezo*. În cazul carbonilor α și β pirolici, din cauza tautomeriei la NH, sunt greu de detectați semnalele corespunzătoare¹⁹⁶. Aceste semnale se pot vedea la temperatură joasă deoarece tautomeria la NH este lentă.

Sinteza porfirinelor *mezo*-substituiți

Pentru sinteza porfirinelor au fost descriși multe metode de sinteză (Schema 42). Prin aceste metode se pot obține porfirine substituite în pozițiile β și/ sau *mezo* cu randamente diferite. Fiecare metodă are avantajele și dezavantajele sale.



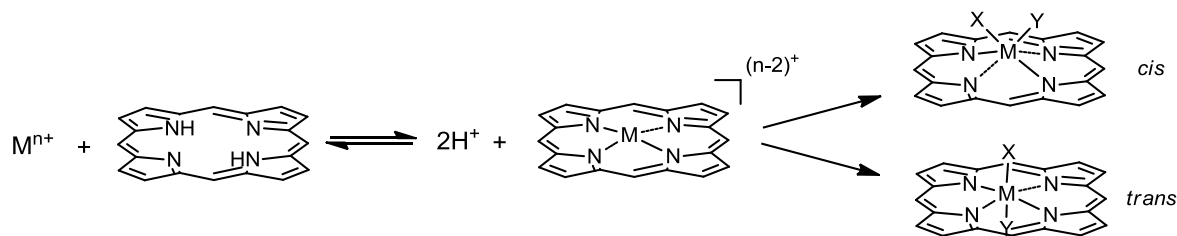
Schema 42. Metode de sinteză a porfirinelor

4.2. Complecși ai porfirinelor cu metale

Introducere și istoric

Metalele tranziționale joacă un rol important în procesele biologice, majoritatea acestor complecși porfirinici sunt ecuatoriali, și mulți dintre acești complecși sunt capabili de

a lega liganzi axiali (Schema 44). Dimensiunea ionilor scade peste tabelul periodic, acest aspect are un efect mare asupra geometriei și chimiei complexelor, metalele tranziționale cu diametru mare, sunt prea mari ca să între în cavitatea macrociclului deaceia sunt amplasate pe lângă macrociclu având liganzi adiționali în poziția *cis* în timp ce metalele cu diametrul mic încap în planul macrociclului, având coordinare în *trans* axial.



Schema 44. Coordinare ecuatorială a metalului, X și Y sunt liganzi.

4.3. Contribuții personale: derivați de porfirină funcționalizați cu unități de fenotiazină

Mezo-fenotiazinil porfirinele (MPP) descrise în această lucrare sunt cromofori noi cu unități fenotiazince și pe sisteme (hetero) aromatice direct legați de sistemul porfirinic în poziția *mezo*.

MPP selectați a fost testați ca fotosenzibilizatori în terapia fotodinamică (PDT), descris mai jos, prin iradiere pe doua linii de celule de piele canceroase umană (HaCaT și A431) folosind lumina roșie și albastră.

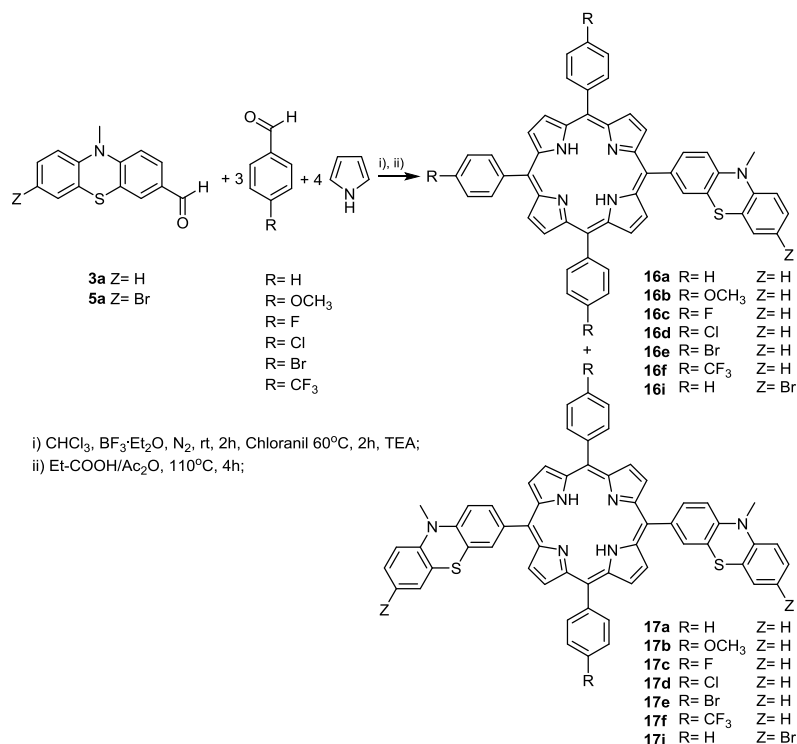
Analiza structurală s-a bazat pe analizele de HRMS și RMN. Proprietățile optice au fost evaluate prin măsurători UV-Vis, în spectrul de absorbție se poate observa o bandă de absorbție maximă la 420 nm (banda *Soret*) cu absorptivitate molară $10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ și emisia caracterizată prin deplasări *Stokes* largi ($3800\text{-}4500 \text{ cm}^{-1}$) și randamente cuantice (Φ_F) variind de la 0.01 până la 0.06.

4.3.1. Mezo-fenotiazinil-porfirine (MPP)

Scopul nostru a fost de a dezvolta o metodă convenientă pentru reacția de condensare a 3-formil-10-alkil-fenotiazinelor cu pirol. Beneficiul de a varia solvenții (cloroform, acid acetic sau propionic) catalizatorii ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or TFA) și agentul de oxidare (p-cloranil, DDQ, aer, sau nitrobenzen) au fost explorate prin aplicarea procedurilor Lindsay²²⁵, Adler²²⁶ sau Gonsalves²²⁷.

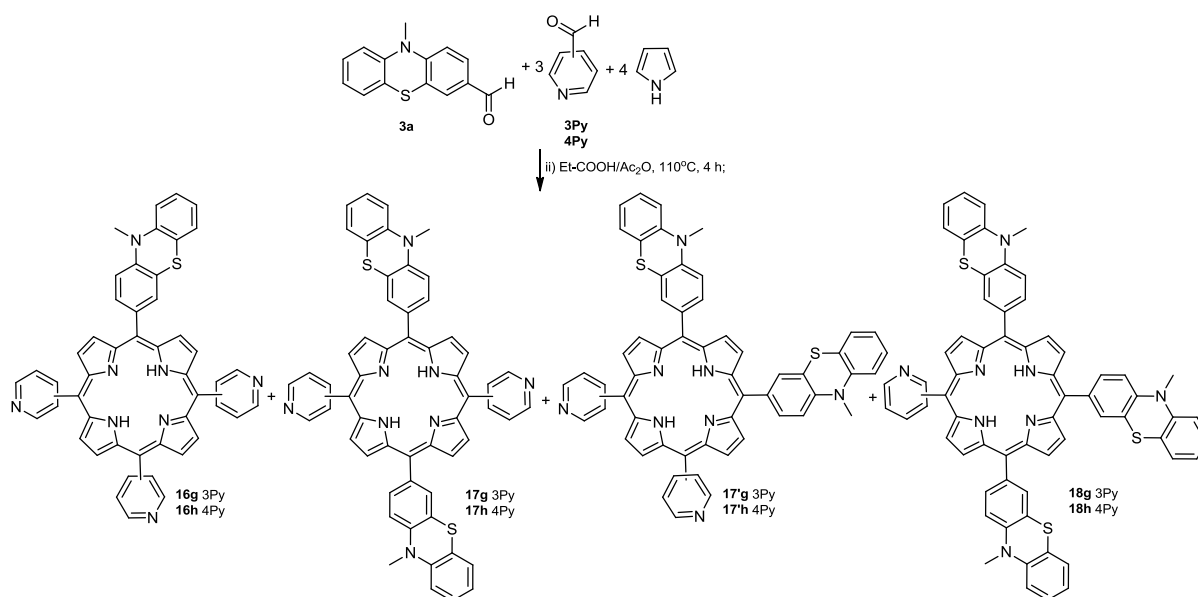
Ambele metode, de o etapă și reacție în doua etape, s-au dovedit a fii eficiente în condensarea mixtă a 3-formil-10-metil-fenotiazinei și derivații *para*-substituiți ai

benzalhidei cu pirol (*Schema 46, i, ii*). În toate cazurile s-a obținut porfirine de tip A₃B **16a-i** și A₂B₂ **17a-i** în cantități izolabile, în raport 2:1 M după separare pe coloană cromatografică.



Schema 46. Sinteză aril-MPP prin condensări mixte

Procedura de sinteză pentru piridinil-fenotiazinil-porfirinelor prin refluxarea 3-formil-10-metil-fenotiazinei (**3a**) cu formil-3(4)-piridinei (**3Py**, **4Py**) și a pirolului în acid propionic uscat *in situ* (*Schema 47, i*). Tris-piridinil-MPP **16g**, **16h**, bis-piridinil-MPP **17g**, **17h**, **17'g**, **17'h** și mono-piridinil-MPP **18g**, **18h** au fost obținuți în raport 1(*tris*):2(*trans*):1(*cis*):4(*mono*) M după separarea masei de reacție pe coloană cromatografică.



Schema 47. Sinteză piridinil-MPP prin condensare mixtă a heteroaril-aldehidelor

O metodă eficientă și convenabilă a fost realizată pentru a obține porfirine *trans*-A₂B₂ cu două unități de fenotiazină, prin dipirometani, folosind metoda de condensare MacDonald [2+2] pornind de la reacția de condensarea alchidelor cu heteroaril-dipirometanilor.

Proprietățile optice ale MPP

O ușoară deplasare batocromică (9-12 nm) a benzii *Soret* ($\epsilon = 0.9-3 \cdot 10^5$), responsabil pentru culoarea violet închisă la toți compuși, s-a observat în seria compușilor **16g** (417 nm) **17g** (420 nm) **18g**(424 nm) **19a** (429 nm) ilustrat pe *Figura 24*, la fel și în seria de **16a** (420 nm), **17a** (421 nm), **19a** (429 nm), sau **16g** (417 nm) **17g** (420 nm) **18g**(424 nm) **19a** (429 nm), respectiv pot fi direct corelată cu creșterea numărului de unități fenotiazinice, electron donori, pe macrociclul porfirinic.

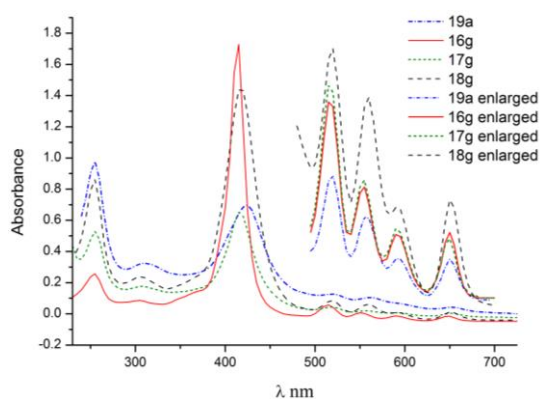


Figura 24. Spectrul de absorpție UV-Vis ai compușilor 19a, 16g, 17g, 18g (10^{-4} M în CH_2Cl_2).

Substituenții din poziția para de pe nucleul fenilic, **16b-f** și **17b-f** cu halogeni, donor de electroni metoxi- sau atrăgători de electroni trifluorometil-, nu produc o schimbare vizibilă în spectrul de absorpție a porfirinei.

Randamentul cuantic

Pe *Figura 25* este ilustrat spectrul de emisie a compusului **16a**, **17a** și **16d** care prezintă emisii cele mai intense în soluție. Prezența substituenților în poziția *para* -F, -OCH₃ sau -CF₃ pe inelul fenilic, reduc emisia porfirinelor, la fel ca și numărul grupărilor piridil de pe macrociclul porfirinic.

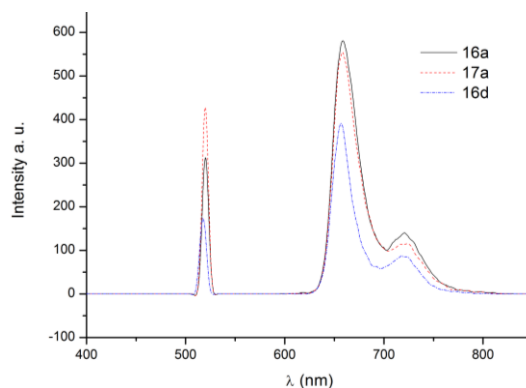


Figura 25. Spectrul de excitare și emisie a porfirinelor **16a**, **17a** și **16d** (10^{-5} M în CH_2Cl_2).

Emisii similare au fost observate prin excitarea pe λ_{max} corespunzătoare în cazul cromoforului fenotiazinil (255 nm), sau pe banda de absorpție Q_4 a cromoforului porfirinic (520 nm) care dovedește o conjugare extinsă între cromofori uniți. Figura 26 arată spectrele de emisie a compusului **16a** la excitarea la două lungimi de undă diferite.

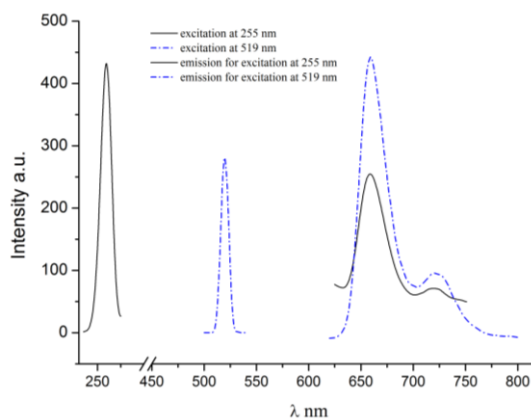
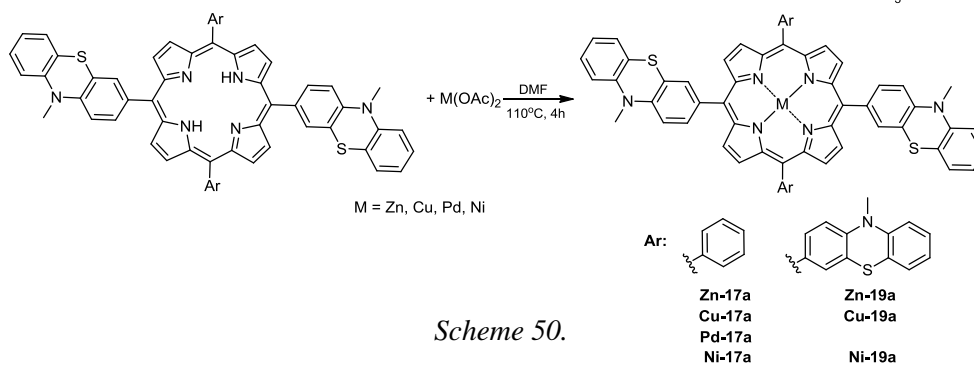
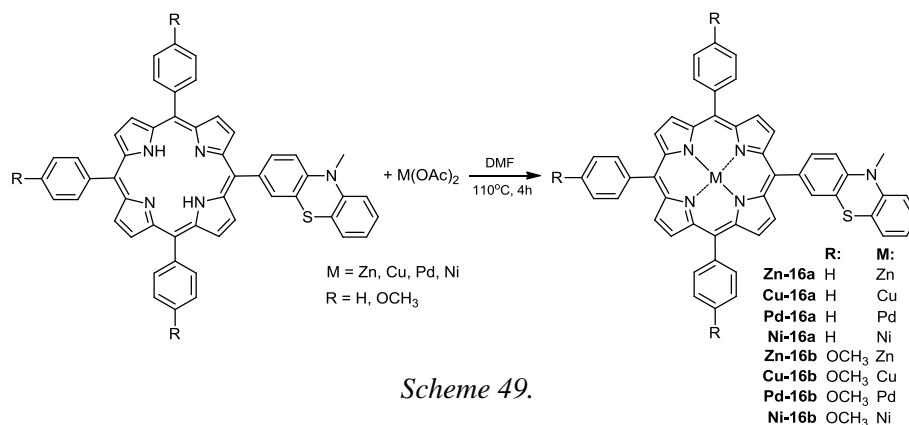


Figura 26. Spectrul de fluorescență a compusului **16a** (10^{-5} M în CH_2Cl_2 soluție) excitat la 255 nm (negru) și 520 nm (albastră).

4.3.2. Complecși metalici ai mezo-fenotiazinil-porfirinelor

Încorporarea a diferitelor metale ca Zn(II), Ni(II), Cu(II) sau Pd(II) în cavitatea centrală a mezo-fenotiazinil-porfirinelor (MPP) a fost realizată prin reacția MPP-ei cu acetatul(II) de metal corespunzător în soluția de *N,N*-dimetil-formamidă (DMF), o metodă adaptată de le Adler și Longo²³⁴. Acești complecși-5-fenotiazinil-10,15,20-*tris*-fenil-porfirine **M-16a**, și analogii lor cu substituenți *p*-metox-fenil **M-16b** (Schema 49), complecși-5,15-difenotiazinil-10,20-difenil-fenotiazinil-porfirine **M-17a** și complecși-5,10,15,20-*tetra*-fenotiazinil-porfirins **M-19a** (Schema 50) au fost obținuți cu randamente moderate și caracterizați prin metode MS și RMN.



În cazul complexelor cu zinc și paladiu formarea produșilor a fost confirmat prin analiza ^1H -RMN prin dispariția semnalului de la protonii NH din regiunea -2.72 to -2.8 ppm ilustrat în *Figura 28*. În partea alifatică a spectrului nu se schimbă deplasările chimice în schimb în partea aromatică depinzând de metalul complexat am observat o schimbare față de porfirina liberă.

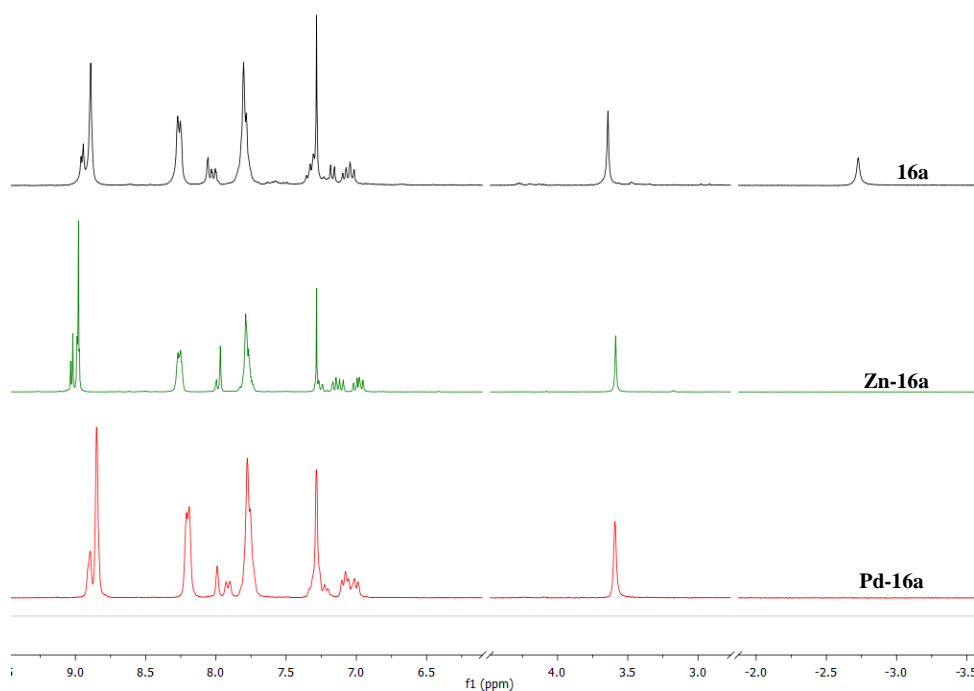


Figura 28. Spectrul ^1H -RMN pentru compușii **16a**, **Zn-16a** și **Pd-16a** în CDCl_3

Structurile pentru compușii paramagnetici **Ni-MPP-e** și **Cu-MPP-e** au fost identificați prin spectrometria de HRMS (ESI⁺).

Proprietățile optice ale complexelor

Absorbția UV-Vis

Se poate observa pe *Figura 31* care prezintă absorbția UV-Vis a complexelor metalici-5-fenotiazinil-10,15,20-*tris-p*-metoxi-fenil-porpirine **M-16a**, o deplasare batocromică mai intensă a bandei *Q* de la compusul **Zn-16a** și o ușoară deplasare a benzii *Soret* se poate observa în cazul compusului **Pd-16a**.

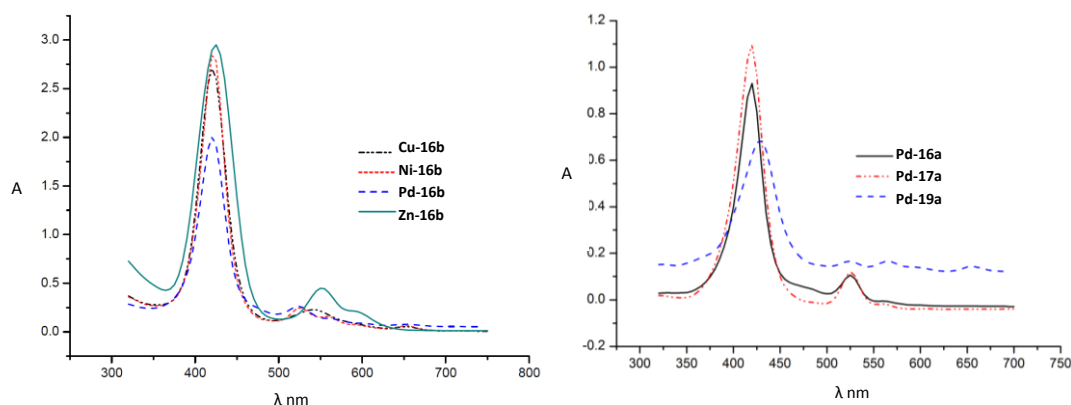


Figura 31. Spectrele de absorbție UV-Vis a complexelor MPP 5 μM în CH₂Cl₂ M-16b (stâng), b) Pd mono-, di-, tetrakis-fenotiazinil-fenil-porfirine (dreapta)

Spectre de emisie în soluție și în solid

Dintre complexele sintetizate numai **Zn-16a**, și **Zn-16b** arată fluorescență portocalie-roșu în soluție similar ca bazele libere corespunzătoare, care apar prin iradiere la orice lungime de undă în zona UV, *Soret* sau benzile *Q* cum este prezentat și în *Figura 32*.

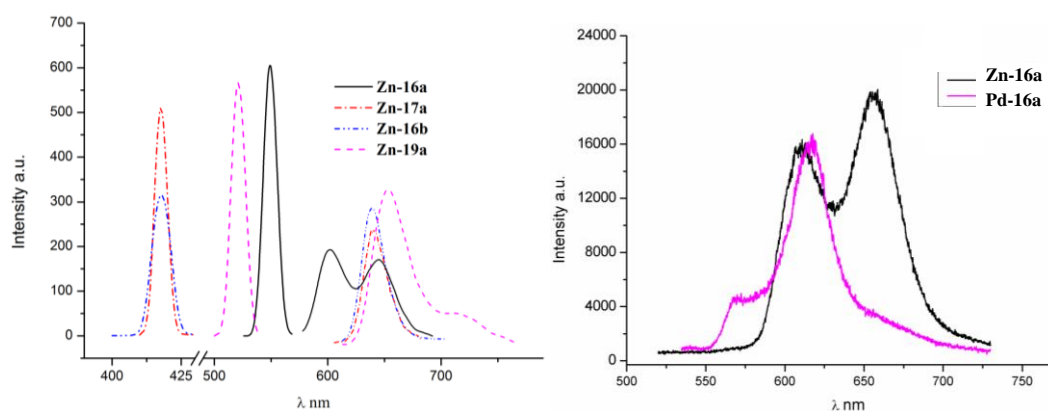


Figura 32. (stânga) Spectrul UV-Vis excitarea și emisia a compusului Zn-MPPs în soluție de DCM (5 μM), (dreapta) Spectrul reprezentativ de excitare cu un foton și emisia compusului Zn- și Pd-16a în stare solidă, λ_{exc} = 405 nm.

Spectrele de emisie a compușilor **Zn-16a**, **Zn-17a**, **Zn-19a**, **Pd-16a**, **Cu-16b** în stare solidă, au fost înregistrată cu un microscop confocal *MicroTime 200* prin excitare la 405 nm cu un laser diodă pulsant. O comparație dintre spectrul prezentat pe *Figura 32* pentru compusul **Zn-16a** descrie o alură similară a emisieii atât în stare lichidă cât și în stare solidă, două benzi de emisie situate în jurul 610 nm și 658 nm, respectiv.

Proprietăți neliniare optice

Fluorescența de emisie prin excitare cu doi fotoni (TPE) a fost observată pentru compușii **Zn-16a**, **Zn-17a**, **Zn-19a**, **Pd-16a**, **Cu-16b** microcristale depuse pe un substrat de sticlă și excitat cu un femtosecond laser din titanium-safir (Ti:Sa) funcționând la 810 nm, 80 MHz rata de repetiție și cu puterea 10 mW. S-a observat că porfirine complexate analizate prin această metodă emit doi fotoni în regiune 573-681 nm prin excitare la 810 nm. Totuși pentru compușii **Zn-17a** și **Pd-16a** rămâne aceeași bandă în spectrele *IPE* și *TPE*, în cazul compusului **Zn-16a** a fost observat o descreștere a benzi la 624 nm comparat cu banda 650 nm la trecerea de la *IPE* la *TPE*. În plus putem observa în spectrul *TPE* a compușilor **Zn-19a** și **Cu-16b** sunt semnificativ deplasați spre regiunea albastră față de spectrele înregistrate în *IPE*.

4.3.3. MPP ca sensibilizatori în terapia fotodinamică

S-a efectuat experimente *in vitro* pentru fotosenzibilizatori pe două linii de celule canceroase de piele umane: normal cheratinocite HaCaT și epidermoid carcinoma A431 respectiv. Celulele au fost tratate cu porfirinele tris-aril-MPP **16a**, **16c**, **16d**, **16e** și bis-aril-MPP **17c** în diluții în serii. Efectul citotoxic a fost măsurat folosind metoda spectrofotometric MTT, care indică că nici un MPP testat nu este toxic în întuneric pe cele două linii de celulă testat.

Liniile de celule tratate cu MPP au fost iradiate timp de 30 de minute cu lumină roșie și 5 s cu lumină albastră respectiv. Bis-aril-MPP **17c** prezintă o ușoară efect fotodinamic pe celule A431 când era expus la lumina albastră, dar acest efect nu a fost semnificativ statistic. Compușii MPP **16d** și **17c** nu au arătat proprietăți fotosenzibilizator prin iradiere cu lumina roșie sau albastră. Compușii **16a**, **16c** și **16e** au arătat efecte fotodinamice variabile în corelație cu concentrațiile, liniile celulare și lungimile de undă de iradiere utilizate.

5. Concluzii generale

Teza de doctorat prezintă sinteza, analiza structurală, caracteristicile structurale a 124 de compuși din diferite clase de substanță:

- ✓ Regioizomeri de la formil fenotiazine și derivații acestora funcționalizați
- ✓ aril- și fenotiazinil-dipirometani
- ✓ fenotiazinil-dipirine complexate cu metale tranziționale homoleptice
- ✓ fenotiazinil-1,9-diacildipirometani complexat cu staniu
- ✓ fenotiazinil-bis(indolil)metani
- ✓ fenotiazinil-amide, -tioamide, -benzotiazoli
- ✓ *mezo*-fenotiazinil-porfirine (MPP) și complecși metalici ai acestora (Metallo-MPP)

Din cele 124 de compuși, 96 s-au obținut și caracterizat pentru prima dată în această lucrare. Sinteza regioizomerilor formil-fenotiazinici a fost optimizată, s-a preparat cu randamente de la moderat până la randament foarte bune compuși **3g**, **3h**, **3j**, **4a**, **4j**, printr-o procedură în două etape care implică compuși intermediari litium-fenotiazinili reacționați mai departe cu DMF ca agent electofil. 3-formil-fenotiazinele (**3a-f**) au fost sintetizate prin metoda Vilsmeier-Haak pornind de la N-alkil-fenotiazine (**2a-f**). Compușii **3a**, **3b** după bromurare cu brom elemental în mediu acid s-au obținut fenotiazine funcționalizate asimetric cu randamente bune (**5a**, **5b**). (Aril/fenotiazinil)-dipirometane (**11a-p**) au fost preparați cu randamente moderate, prin condensarea pirolului cu aldehide (aril/fenotiazinil)-corespunzătoare în diclorometan în condiții inerte, pentru a evita orice degradare a produșilor. Dipirometani **3e-p** au fost sintetizați și caracterizați pentru prima dată.

Fenotiazinil-dipirin **12**, un compus nou, a fost sintetizat cu randament moderat prin oxidarea cu cloranil a compusului **11h**. Dipirometena **12** formează complecși metalici unici, cu diferiți acetati metalici. Sinteza compușilor bis(dipirinato)metal(II) **13-Cu**, **13-Ni**, **13-Pd**, **13-Zn** a fost dezvoltată prin oxidarea dipirometanului **11h** cu p-cloranil în prezența $M^{(II)}(OAc)$.

Două metode de acilare directă (Grignard, Vilsmeier) au fost aplicate pentru a obține compuși 1,9-diacilați ai dipirometanului **11h**. Pentru a facilita izolarea compușilor fenotiazinil-1,9-diacildipirometani (**14a**, **14b**), masa de reacție a fost tratată cu trietilamină și dicloroalkil staniu (R'_2SnCl_2 , $R' = Me, Bu$) când s-au obținut compuși **14a-SnR'_2**, **14b-SnR'_2** cu randamente moderate.

O nouă serie de fenotiazinil-bis(indolil)metani (**15a**, **15g**, **15h**, **15i**, **15j**, **17a**) a fost sintetizată prin reacția de condensare a indolului cu regioizomerii formil fenotiazinei în acetonitril conținând bisulfat de sodiu în cantități catalitice.

O nouă serie de fenotiazinil-tiobenzanilide **9a-f** au fost preparați prin tionare cu reagentul Lawesson pornind de la benzamide corespunzătoare **8a-f**. Benzamidele fenotiazinice au fost sintetizați și caracterizați pentru prima dată în această teză. Ciclizarea fenotiazinil-tiobenzanilidelor prin formarea legături C-H funcționalizați/ prin legături C-S intramoleculare, a rezultat noi derivați ai tiazolo[5,4]fenotiazinei **10a-f**. O metodă simplă și eficientă pentru a prepara compușii noi 2-fenotiazinil-1,3-benzotiazoli (**6a-c**, **6g-j**) pornind de la formil-fenotiazine și tioaniline în DMSO la reflux. S-a testat activitățile biologice a compușilor **9a**, **9b**, **9c**, **9d**, **9e**, **10a**, **10b**, **10c**, **10e** și **10f** pe două linii de celule umane HL-60 promielocitic- și THP-1 monocitic leucemice. Compușii fenotiazinil-tione **9a**, **9d** și **9e** și din seria fenotiazinil-tiazoli **10a** au arătat activitate biologică selectivă *in vitro* contra liniei de celule leukemia, acești compuși au potențialul de a fi precursori pentru medicamente folosite în tratarea leucemiei.

O metodă de sinteză convenabilă în sinteza a noi derivați de *mezo*-fenotiazinil-porfirine **16a-i** și **17a-i**. Toți compuși sintetizați au fluorescență portocaliu-roșu. Experimentele PDT *in vitro*, contra celulelor tumorale de piele, a demonstrat că compusul **16a** are activitate ridicată de fototoxicitate prin activare cu lumina roșie, deasemenea compusul **16e** are activitate fototoxică selectivă doar în cazul când este activat cu lumina albastră.

Încorporarea metalelor tranziționale (Zn, Ni, Cu, Pd) în cavitatea centrală a *mezo*-fenotiazinil-porfirinelor (MPP) a fost realizată prin reacția porfirinei libere cu acetatul de metal (II) corezpunzător în DMF. Compuși cu număr variabil a grupării fenotiazinice pe inelul porfirinic prezintă spectre de un foton, doi foton, UV-Vis absorbție și emisie în partea vizibilă a spectrului de fluorescență. Complecși **Pd-16a** și **Cu-16b** s-au dovedit a fii posibil candidați în aplicații optice speciale prin excitarea la lungimi de undă de la 780 până la 840 nm.

7. Bibliografie selectată

- ³ (a) J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry*, vol. 4, WILEY-VCH, Weinheim, **2011**; (b) A. K. Yudin, *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, WILEY-VCH, Weinheim, **2011**; (c) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2000**, pp. 441-442. (d) Y. Liu, J. P. Wan, *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 1488; (e) Y. Liu and J. P. Wan, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6873; (f) T. Dahl, C. W. Tornøe, B. Bang-Anderson, P. Nielsen, M. Jøegensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1726. (g) D. W. Ma, Q. Geng, H. Zhang, Y. W. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1291; (h) T. Beresneva, E. Abele, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2012**, 48, 1420; (i) C. Dai, X. F. Sun, X. Z. Tu, L. Wu, D. Zhan, Q. L. Zeng, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5367;
- ¹³ (a) O. Bayer, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)* (Ed.: E. Müller), 4th ed., **1954**, vol. VII/1, p. 198; (b) T. Laird, *Comprehensive Organic Chemistry* (Ed.: J. F. Stoddard), **1979**, vol. 1, p. 1119; (c) G. Simchen, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)* (Ed.: J. Falbe), **1983**, vol. E3, p. 104; (d) G. J. Hollingworth, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Ed.: G. Pattenden), **1995**, vol. 3, p. 911;
- ²⁰ M. V. Sargent; F. M. Dean, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds; Pergamon Press: Oxford; **1984**; vol. 4, p 651.
- ²¹ E. Campaigne, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.: Rees, C. W., Eds; Pergamon Press: Oxford, **1984**, vol. 4, p. 918.
- ²² (a) S. P. Massie, *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 797; (b) R. Baltzly, M. Harfenist, F. J. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2673; (c) G. Taurand, *Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **1991**, vol. A19, p. 387;
- ⁵⁴ C. Bodea, V. Fărcășan, I. Oprean, *Rev. Roum. Chim.*, **1965**, 10(11), 1100;
- ⁵⁵ C. S. Krammer, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.*, **2000**, 2(23), 3723;
- ⁵⁶ (a) D. T. Gryko, D. Gryko, C.-H. Lee, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3780; (b) J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 300; (c) T. E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 1831; (d) P. A. Gale, Jr. P. Anzenbacher, J. L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 222, 57;
- ⁶⁰ C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11427;
- ⁶¹ B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1391;
- ⁶⁵ M. Dudic, P. Lhoták, V. Král, K. Lang, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5949;
- ⁶⁶ J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 799;
- ⁶⁷ B. Koszarna, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3707; M. Dudic, P. Lhoták, V. Král, K. Lang, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5949;
- ⁸⁰ (a) L. Yu, K. Muthukumar, I. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, J. Diers, P. Boyle, D. Bocian, D. Holten, J. Lindsey, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 6629; (b) I. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, L. Yu, D. Bocian, J. Lindsey, D. Holten, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 2664;
- ⁸² R. Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 10th ed.; Molecular Probes: Eugene, OR, **2005**.
- ⁸³ R. Alford, H. Simpson, J. Duberman, G. Hill, M. Ogawa, C. Regino, H. Kobayashi, P. Choyke, *Molecular Imaging*, **2009**, 8, 341;
- ⁸⁷ M. Karthik, C. J. Magesh, P. T. Perumal, M. Palanichamy, A. Banumathi, V. Murugesan, *Applied catalysis A: General*, **2005**, 286, 137;
- ⁸⁸ T. Fukuyama, X. J. Chen, *Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3125;
- ⁸⁹ A. K. Archana, S. Sharma, N. Malik, P. Sharma, K. Kaushik, K. K. Saxena, V. K. Srivastava, *Indian J. Chem.*, **2004**, 43B, 1532;
- ⁹⁰ P. F. Moore, D. L. Larson, I. G. Otterness, A. Weissman, S. B. Kadin, F. J. Sweeney, J. D. Eskra, A. Nagashisa, M. Sakakibara, T. Carty, *J. Inflamm. Res.*, **1996**, 45, 57;
- ¹⁰⁰ T. R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 596;
- ¹⁰¹ A. D. Shilling, D. B. Carlson, S. Katchamart, D. Williams, *Appl. Pharmacol.*, **2001**, 170, 191;
- ¹⁰² J. J. Michnovicz, H. L. Bradlow, *Proc. R. Soc. Edinburg*, **1989**, 12, 1571;
- ¹⁰³ T. Osawa, M. Namiki, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4719;
- ¹⁰⁴ X. M. He, S. Z. Hu, K. Liu, Y. Guo, J. Xu, S. J. Shao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 333;
- ¹⁰⁵ H. J. Kim, H. Lee, J. H. Lee, D. H. Choi, J. H. Jung, J. S. Kim, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10918;
- ¹⁰⁶ X.-M. He, S.-Z. Hu, K. Liu, Y. Guo, J. Xu, S. Shao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 333;
- ¹⁰⁷ R. Martínez, A. Espinosa, A. Tárraga, P. Molina, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2184;

- ¹⁰⁸ R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, R. M. P. Silva, N. E. M. Lima, M. M. M. Raposo, *Dyes and Pigments*, **2014**, *102*, 293;
- ¹¹⁰ W. A. Remers, *Heterocyclic Compounds*; Houlihan, W.-J.; Ed.; Interscience Publishers: New York, **1972**; pp 1-226;
- ¹¹¹ B. C. Raju, J. M. Rao, *Indian J. Chem.*, **2008**, *47B*, 899;
- ¹³² (a) S. Gupta, N. Ajmera, N. Gautam, R. Sharma, D. Gautam, *Ind J Chem.*, **2009**, *48B*, 853; (b) R. M. Kumbhare, V. N. Ingle, *Ind J Chem.*, **2009**, *48B*, 996; (c) Y. Murthi, D. Pathak, *J Pharm Res.*, **2008**, *7(3)*, 153; (d) B. Rajeeva, N. Srinivasulu, S. Shantakumar, *E-Journal of Chemistry*, **2009**, *6(3)*, 775; (e) M. Maharan, S. William, F. Ramzy, A. Sembel, *Molecules*, **2007**, *12*, 622;
- ¹³³ (a) S. Kini, S. Swain, A. Gandhi, *Ind J Pharm Sci.*, **2007**, *69*, 46; (b) H. L. K. Stanton, R. Gambari, H. C. Chung, C. O. T. Johnny, C. Filly, S. C. C. Albert., *Bioorg Med Chem.*, **2008**, *16*, 3626; (c) M. Wang, M. Gao, B. Mock, K. Miller, G. Sledge, G. Hutchins, Q. Zheng, *Bioorg Med Chem.*, **2006**, *14*, 8599; (d) I. Hutchinson, M. S. Chua, H. L. Browne, V. Trapani, T. D. Bradshaw, A. D. Westwell, *J Med Chem.*, **2001**, *44*, 1446;
- ¹³⁴ M. Sreenivasa, E. Jaychand, B. Shivakumar, K. Jayraj Kumar, J. Vijaykumar, *Arch Pharm Sci and Res.*, **2009**, *1(2)*, 150;
- ¹³⁵ S. Pattan, C. Suresh, V. Pujar, V. Reddy, V. Rasal, B. Koti, *Ind J Chem.*, **2005**, *44B*, 2404;
- ¹³⁸ P. Reddy, Y. Lin, H. Chang, *Arcivoc.*, **2007**, *xvi*, 113;
- ¹³⁹ Y. Heo, Y. Song, B. Kim, J. Heo, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 3091;
- ¹⁴⁰ I. Liska, E. R. Brouwer, A. G. L. Ostheimer, H. Lingeman, U. A. T. Brinkman, R. B. Geerdink, W. H. Mulder, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **1992**, *47*, 267;
- ¹⁴⁹ (a) H. Sharghi, O. Asemani, *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 860; (b) X. Wen, J. El Bakali, R. Deprez-Poulain, B. Deprez, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2440; (c) V. K. Tandon, M. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4185; (d) K. Yamamoto, H. Watanabe, *Chem. Lett.*, **1982**, 1225;
- ¹⁵⁰ (a) A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. Williams, *J. Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2039; (b) C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6237; (c) M. A. Chari, D. Shobha, T. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5575; (d) S. S. Patil, V. D. Bobade, *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 206; (e) S. M. Inamdar, V. K. More, S. K. Mandal, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 579;
- ¹⁵¹ S. P. G. Costa, J. A. Ferreira, G. Kirsch, A. M. F. Oliveira-Campos, *J. Chem. Research (S)*, **1997**, 314; *Journal of Chemical Research (M)*, **1997**, *9*, 2001;
- ¹⁵² (a) P. Saha, T. Ramana, N. Purkait, A. M. Ashif, R. Paul, T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8719; (b) G. Evindar, R. A. Batey, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1802; (c) D. Yang, H. Fu, L. Hu, Y. Jiang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7841; (d) J. Peng, M. Ye, C. Zong, F. Hu, L. Feng, X. Wang, Y. Wang, C. Chen, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 716; (e) E. A. Jaseer, D. J. C. Prasad, A. Dandapat, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5009. (f) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3687; (g) D. Ma, S. Xie, P. Xue, X. Zhang, J. Dong, Y. Jiang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4222;
- ¹⁵³ H. Wang, L. Wang, J. Shang, X. Li, H. Wang, J. Guia, A. Lei, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 76;
- ¹⁵⁴ T. B. Nguyen, L. Ermolenko, W. A. Dean, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5948;
- ¹⁵⁵ Y. Liao, H. Qi, S. Chen, P. Jiang, W. Zhou, G. Deng, *J. Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6004;
- ¹⁵⁶ S. Kamila, B. Koh, E. R. Biehl, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1609;
- ¹⁵⁷ (a) S. Kamila, H. Zhang, E. R. Biehl, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 2119; (b) L. Cai, X. Ji, Z. Yao, F. Xu, Q. Shen, *Chin. J. Chem.*, **2011**, *29*, 1880;
- ¹⁵⁸ (a) Z.-X. Wang, H.-L. Qin, *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 1001; (b) M. S. Mayo, X. Yu, X. Zhou, X. Feng, Y. Yamamoto, M. Bao, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 764;
- ¹⁵⁹ L. I. Găină, L. N. Mătarângă-Popa, E. Gál, P. Boar, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, C. Bischin, R. Silaghi-Dumitrescu, I. Lupan, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *24*, 5500;
- ¹⁷¹ S. Banfi, E. Caruso, S. Caprioli, L. Mazzagatti, G. Canti, R. Ravizza, M. Gariboldi, E. Monti, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 4853;
- ¹⁷² M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 435;
- ¹⁷³ T. E. O. Screen, J. R. G. Thorne, R. G. Denning, D. G. Bucknall, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9712;
- ¹⁷⁴ T. E. O. Screen, J. R. G. Thorne, R. G. Denning, D. G. Bucknall, H. L. Anderson, *J. Mat. Chem.*, **2003**, *13*, 2796;
- ¹⁷⁵ K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13356;
- ¹⁷⁶ M. Drobizhev, Y. Stepanenko, Y. Dzenis, A. Karotki, A. Rebane, P. N. Taylor, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15352;
- ¹⁷⁷ J. L. Humphrey, D. Kuciauskas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3902;

- ¹⁷⁸ J. P. Collman, L. Fu, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, 455;
- ¹⁷⁹ M.-S. Choi, T. Yamazaki, I. Yamazaki, T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 150;
- ¹⁸⁰ D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 40;
- ¹⁸¹ J. Chen, W. Zhang, D. Officer, G. F. Swiegers, G. G. Wallace, *Chem. Comm.*, **2007**, 3353;
- ¹⁸² E. Brulé, Y. R. de Miguel, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 599;
- ¹⁸⁶ A. A. Krasnovskii, *The Great Soviet Encyclopedia 3rd Edition*, New York: MacMillan, **1973-1982**;
- ¹⁸⁹ (a) K. M. Smith, D. A. Goff, R. J. Abraham, *J. Org. Magn. Reson.*, **1984**, 22, 779; (b) G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 21, 2517; (c) M. O. Senge, K. M. Smith, *Photochem. Photobiol.*, **1991**, 54, 841; (d) K. M. Smith, J. F. Unsworth, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 367;
- ¹⁹⁴ R. J. Abraham, C. J. Medforth, K. M. Smith, D. A. Goff, D. J. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4786;
- ¹⁹⁵ R. J. Abraham, A. E. Rowan, K. E. Mansfield, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 4, 515;
- ¹⁹⁶ K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrins Handbook*, **1999**, 5, 31;
- ²⁰² A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476;
- ²²⁵ J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969;
- ²²⁶ A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3145;
- ²²⁷ A. M. d'A.R. Gonsalves, J. M. T. B. Varejao, M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 635;
- ²²⁹ A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst.*, **1983**, 108, 1067;
- ²³⁰ J. W. Owens, R. Smith, R. Robinson, M. Robins, *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 279, 226;
- ²³¹ X. H. Zhang, Z. Y. Xie, F. P. Wu, L. L. Zhou, O. Y. Wong, C. S. Lee, H. L. Kwong, S. T. Lee, S. K. Wu, *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, 382, 561;
- ²³² P. P. Kumar, B. G. Maiya, *New. J. Chem.*, **2003**, 27, 619;
- ²³⁴ A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443;