



Universitatea "BABEŞ-BOLYAI", Cluj-Napoca

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie



Rezumatul tezei de doctorat

Noi porfirine funcționalizate cu fenotiazine, aril și heteroaril derivați: sinteză, proprietăți optice, studii de protonare și activitate biologică

Conducător științific:

Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu

Doctorand:

Molnár Éva-Andrea

Cluj-Napoca

2022



Universitatea "BABEŞ-BOLYAI", Cluj-Napoca

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie



Rezumatul tezei de doctorat

Noi porfirine funcționalizate cu fenotiazine, aril și heteroaril derivați: sinteză, proprietăți optice, studii de protonare și activitate biologică

Conducător științific:

Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu, *Universitatea Babeş-Bolyai, Cluj-Napoca, România*

Președinte comisiei:

Prof. Dr. Gabriela Nicoleta Nemeș, *Universitatea Babeş-Bolyai, Cluj-Napoca, România*

Referenți:

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

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

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

Cluj-Napoca

2022

Cuprins

1. Introducere generală	4
2. Studiu monografic	4
2.1. Derivați fenotiazinici.....	4
2.1.1. Introducere și caracterizare a fenotiazinelor.....	4
2.1.2. Reacții de funcționalizare a fenotiazinelor	5
2.2. Derivați porfirinici.....	6
2.2.1. Introducere și caracterizare a porfirinelor și a complecșilor metalici	6
2.2.2. Formare de noi legături prin reacții de cuplare a porfirinelor	11
3. Contribuții personale	13
3.1. Sinteza precursorilor fenotiazinici: studiul spectrelor RMN și de masă.....	13
3.1.1. N-alchil-fenotiazine	13
3.1.2. N-alchil-formil-fenotiazine.....	14
3.1.3. Derivați ai N-alchil-fenotiazinei cu acid boronic	16
3.1.4. Vinil derivați ai N-alchil-fenotiazinei.....	16
3.1.5. Alchil derivați ai N-alchil-fenotiazinei.....	17
3.1.6. Formil derivați ai N-alchil-alchenil-fenotiazinei	18
3.2. Sinteza <i>mezo</i> -fenotiazinil-porfirine	19
3.2.1. <i>Mezo</i> -fenotiazinil-porfirine libere: sinteza, proprietăți optice și studii de protonare ..	19
3.2.2. Complecși metalici ai <i>mezo</i> -fenotiazinil-porfirinei: sinteza și proprietăți optice.....	23
3.2.3. Reacții de cuplare încrucișată a <i>mezo</i> -fenotiazinil-porfirinei	25
4. Concluzii generale	31
5. Lista de publicații	32
6. Referințe	34

Cuvinte cheie: fenotiazinil-porfirine, coloranți fluorescenți, funcționalizarea scheletului molecular, conjugare extinsă, studii de protonare, terapia fotodinamică

1. Introducere generală

Teza prezintă sinteza, caracterizarea și proprietățile biologice și optice ale unor compuși heterociclici, din clasa fenotiazinil-porfirinelor. În acest scop, au fost alese două heterocicluri esențiale, fenotiazina și porfirina, și s-au dezvoltat diferite metode de sinteză pentru obținerea moleculelor țintă^{1,2}.

Teza prezintă rezultate originale în sinteza de derivați fenotiazinici mono-, polisubstituiți și utilizarea acestora ca intermediari în sinteza porfirinelor.

În primul capitol al tezei este prezentată un studiu de literatură în domeniu, inclusiv diferite metode de sinteză (substituție electrofilă aromatică, reacție de condensare, reacții de cuplare Suzuki, Mizoroki-Heck și Sonogashira), aplicații și activitatea biologică a moleculelor examinate.

A doua parte a tezei descrie rezultatele originale ale studiilor efectuate: sinteza, caracterizarea și evaluarea biologică a mezo-fenotiazinil-porfirine și a complexilor acestora, cu diferite metale ca Zn(II), Ni(II), Cu(II) sau Pd(II). Capitolul propune elucidarea structurii compușilor noi prin metode spectroscopice, masele moleculare a fiecărui compus au fost confirmate prin spectrometrie HRMS, iar atribuirile structurale au fost realizate pe baza spectrelor RMN mono- și bi-dimensionale, homonucleare (COSY) și heteronucleare (HMQC).

2. Studiu monografic

2.1. Derivați fenotiazinici

2.1.1. Introducere și caracterizare a fenotiazinelor

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-dihalogați³.

Timp de câteva decenii, derivații fenotiazinei au ocupat un loc privilegiat în industria coloranților, cu mențiuni speciale pentru violetul lui Lauth, albastrul de metilen, albastrul de toluidină sau verdele de metilen. Încă din primii ani ai secolului 20, fenotiazinele au început să

fie studiate pe scară mare datorită proprietăților biologice deosebite, fiind utilizate cu rezultate bune ca antihelmintice⁴, insecticide⁵, antihistaminice⁶, anestezice locale spasmolitice, antitumorale, respectiv în tratarea unor afecțiuni ale sistemului nervos⁷ (sindrom Parkinson, schizofrenie⁸). În aceeași perioadă, s-au pus în evidență proprietățile lor antioxidante⁹ valorificate cu succes în industria lubrefianților și cauciucului.

2.1.2. Reacții de funcționalizare a fenotiazinelor

Dezvoltarea de noi metode de sinteză ai acestor compuși prin procesul de formare a legăturii C-C¹⁰, 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.

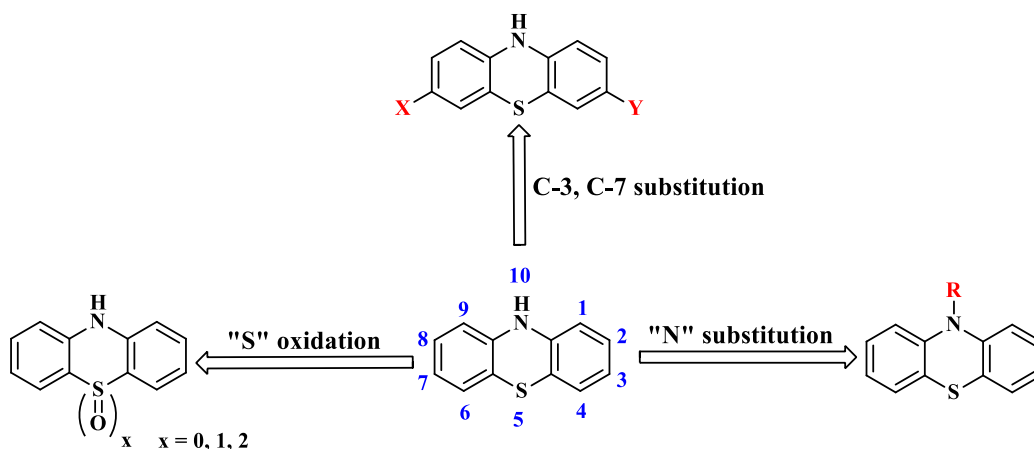


Figura 1. Structura moleculară și reacții de funcționalizare a fenitiazinei¹¹

Prezența atomilor de azot și de sulf, bogați în electroni, sporește semnificativ caracterul donator de electroni al unității fenotiazinice, care favorizează reacția de substituție electrofilă în pozițiile C-3 și C-7¹².

Formilarea fenotiazinelor poate decurge direct prin metoda Vilsmeier-Haack, sau indirect utilizând derivații organi-litiu care după adăugarea DMF sunt convertiți în aldehide¹³. În plus, fenotiazinele substituie la C-1 sau C-3 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 C-2 și C-4, izomerii predominanți depinzând de materia primă.

Reacțiile de cuplare catalizate cu paladiu sunt dezvoltate ca o procedură de reacție ușoară pentru derivatizarea fenotiazinelor care decurge cu randamente bune. Reacțiile de cuplare sunt utilizate ca metodă eficientă pentru a introduce noi fragmente în nucleul fenotiazinei, cu influențe majore asupra sistemului π conjugat extins. Conform literaturii de specialitate, un număr mare de sisteme moleculare donator-acceptor (D-A) sau de fenotiazină "push-pull" conjugate sunt explorate pentru diverse aplicații în optoelectronică¹⁴. O gamă largă de opțiuni metodologice a devenit accesibilă luând în considerare faptul că derivații de fenotiazină pot fi utilizați cu succes ca parteneri de cuplare în reacțiile Suzuki-Miyaura, Heck și Sonogashira.

2.2. Derivați porfirinici

2.2.1. Introducere și caracterizare a porfirinelor și a complexilor metalici

Porfirinele sunt molecule biologic importante, utile din punct de vedere medical, este important de menționat că acești compuși sunt prezenți în natură având rol în transportul oxigenului în sânge sau fotosinteză¹⁵. Porfirinele și complexii acestora în diferite forme sunt utilizați în arii cum ar fi medicina (terapia fotodinamică)¹⁶, optică neliniară¹⁷, nanofabricate, în chimia coordinativă, fotovoltaice și în cataliză.

Nucleul porfirinic este un sistem ciclic tetrapirolic alcătuit din 20 de atomi de carbon, care formează scheletul moleculei. Cei patru piroli sunt legați prin punți care conțin câte un atom de carbon (*Figura 2*)¹⁸. Denumirea sistematică bazată pe sistemul de numerotare 1-24 este adoptată din nomenclatura corrinoidelor și este acceptată ulterior de către Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC) și Uniunea Internațională de Biochimie (IUB). De la sinteza protoporfirinei IX efectuată de Hans Fischer (în 1929), metodele de sinteză de porfirine s-au îmbunătățit semnificativ, în special datorită cercetărilor efectuate de: A. D. Adler, F. R. Longo¹⁹, J. S. Lindsey²⁰, și S. F. MacDonald²¹.

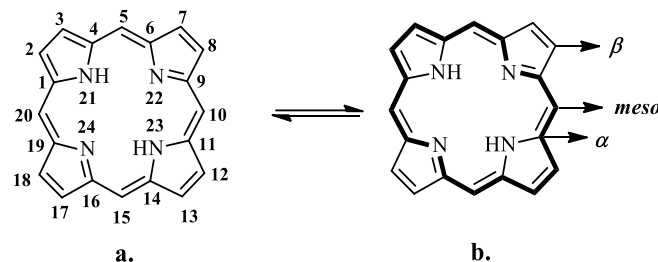


Figura 2. Structura moleculară și numerotarea porfirinei

Prima sinteză a porfirinei mezo-tetrasubstituită a fost realizată de Rothmund²² (1936) prin încălzirea pirolului cu o aldehydă în piridină, într-un tub închis la 150°C timp de 24 h. Rothmund a stabilit că mediul acid și prezența unui agent oxidant, de exemplu oxigenul din aer determină o creștere a randamentului.

Studiile efectuate de Adler și Longo au avut un rol important în elucidarea proceselor care stau la baza formării porfirinelor prin co-condensarea pirolului și aldehydelor. Ei și colaboratorii au modificat sinteza porfirinelor *mezo* substituie amestecând cantități echimolare de pirol și benzaldehidă în prezența acidului propionic pentru a obține derivații corespunzători cu randamente de 20%.

O nouă strategie pentru sinteza porfirinelor *mezo* substituie a fost studiată de Lindsey, într-o reacție în două etape. Condensarea pirolului cu aril aldehyda a fost realizată în solvenți clorurați (CH_2Cl_2 , CHCl_3) folosind catalizatori de acizi Lewis (TFA sau $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), în atmosferă inertă. În acest caz, oxigenul din aer nu era suficient pentru a oxida tetraarilporfirinogenul obținut, fiind necesar un agent oxidant (chinine, cloranil sau DDQ) pentru a obține macrociclul porfirinic cu un randament de până la 35% (tip A4).

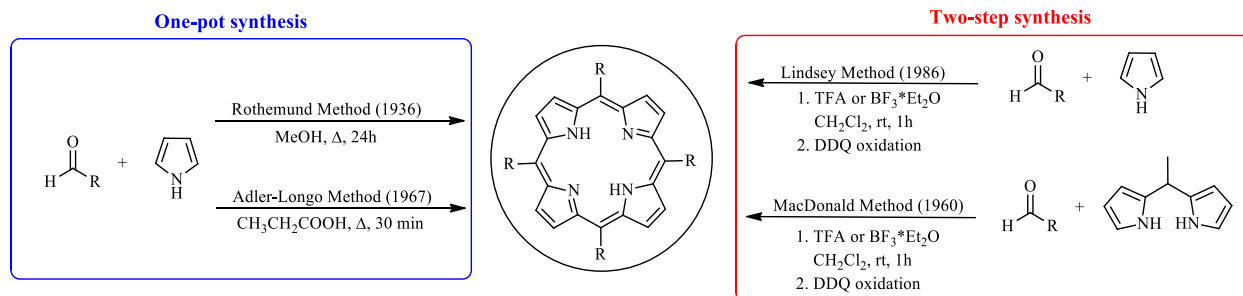
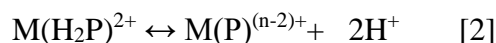
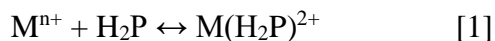


Figura 3. Metode de sinteză a porfirinelor

Întregul sistem porfirinic este considerat a fi planar, dar prin complexarea lor cu diferite metale planul moleculei poate fi modificat. Reacții de complexare a porfirinelor se pot efectua în două etape: etapa de coordinare (preechilibru) a doi atomi de azot din pirrolenină pentru a obține un intermediar și etapa de deprotonare a complexului pentru a forma metaloporfirina²³.



Schema 1. Mecanism de complexare a porfirinelor

Dimensiunea ionilor metalici au un efect mare asupra geometriei și chimiei complecșilor, metalele tranziționale cu diametru mare, sunt prea mari ca să între în cavitatea macrociclului deaceia sunt amplasate în afara macrociclu având liganzi adiționali în poziția *cis* în timp ce metalele cu diametrul mic încap în planul macrociclului, având coordinare *trans*-axială. Există două tipuri de metaloporfirine: *complex regular* (in-plane)²⁴, atunci când dimensiunea ionului metalic este adecvată pentru a fi inserat în centrul sistemului de inele planare și noile legături metal-azot sunt între 55 și 80 ppm, sau *complex sitting-atop* (out-of plane)^{25,26}, în cazul cărora raza ionică este prea mare pentru a se potrivi în centrul macrociclului (peste 80-90 ppm) și sunt situate în afara planului care conține cei patru atomi de azot pirolici, distorsionându-l. Cele mai tipice distorsiuni sunt: *saddle*, *ruffled*, *wave* (chair-like) și *dome*, care rezultă din interacțiunea puternică dintre nucleul porfirinei, substituenții periferici și ionul metalic central (*Figura 4*).

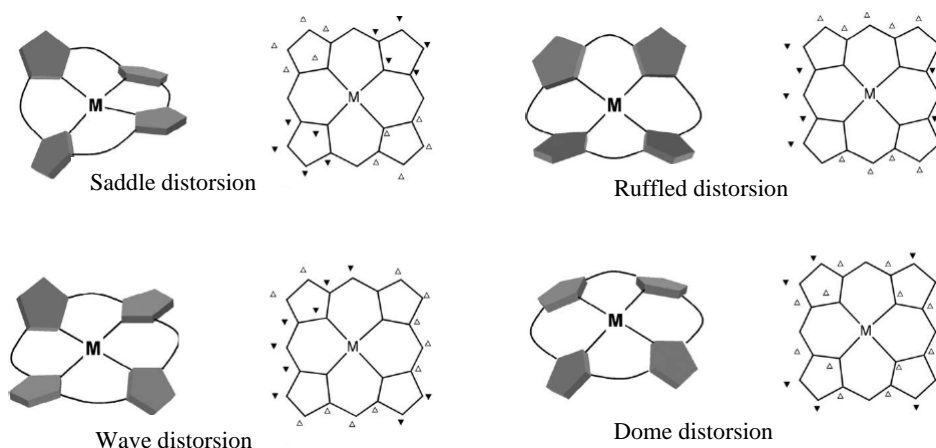


Figura 4. Tipuri de geometri pentru metaloporfirine

Manipularea distorsiunilor ligandului poate modifica proprietățile fizice și chimice ale complexilor de porfirină (potențial redox, activitate catalitică)²⁷.

Metaloporfirinele pot fi preparate folosind procedura *one-pot*, prin amestecarea acizilor carboxilici (acid propionic, acid acetic glacial) și m-nitrotoluen, sau metoda Adler în două etape. Avantajele procedurii cu solvent mixt sunt creșterea semnificativă de randament și timp de reacție mai scurt în comparație cu metoda Adler, care se realizează în soluție de N,N-dimetilformamidă (DMF) la temperatură ridicată.

Spectrul RMN a compușilor tetrapirolici arată anizotropie. Curentul generat de inelul porfirinic induce un câmp magnetic local, similar cu cel din benzen (*Figura 5*)²⁸. Protonii din interiorul macrociclului, NH, sunt ecranati până la valori de -3 ppm²⁹, în timp ce protonii din pozițiile *mezo* apar la valori mari ($\delta \sim 9.7-11.2$ ppm), asemănător cu protonii din poziții β , care sunt detectați între 8.5 și 9.9 ppm. Deși aromaticitatea acestor sisteme porfirince face ca atribuirea semnalelor din spectrul de RMN să fie o provocare, tendința de agregare în unele cazuri face spectrele și mai complicate. În cazul porfirinelor complexate cu metale, în spectrul ¹H-RMN, primul lucru observabil este lipsa semnalului protonilor legați de atomii de azot care în baza liberă sunt puternic ecranati și apar la -3 ppm.

În spectrul ¹³C-RMN a porfirinelor se pot deosebi trei zone: α -pirolică ($\delta \sim 145$ ppm), β -pirolică ($\delta \sim 130$ ppm) și carbonii din poziția *mezo* ($\delta \sim 95-120$ ppm). În cazul carbonilor α și β pirolici, din cauza tautomeriei la NH, sunt greu de detectat semnalele corespunzătoare. Aceste semnale se pot vedea la temperatură joasă deoarece tautomeria la NH este lentă.

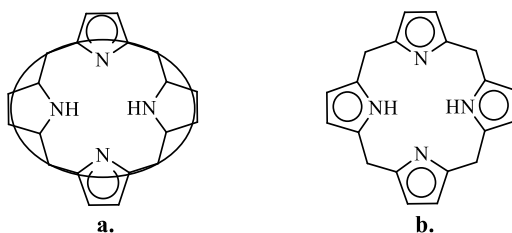


Figura 5. Prezentarea schematică a curentului generat de inelul porfirinic

Numele porfirinelor provine din numele grec porphura, ceea ce înseamnă violet, ca rezultat al culorii lor intense³⁰. Porfirinele și derivații lor sunt foarte colorați, prezintă un spectru vizibil caracteristic, datorată celor două tipuri de benzi de absorpție³¹. 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 absorbție vizibil (*Figura 6*)^{32,33}. Derivații de porfirină prezintă spectre de absorbție caracteristice, care conțin o bandă extrem de intensă (banda Soret) în regiunea de 420 nm, respectiv patru benzi de intensitate scăzută (benzi Q) în spectrul vizibilă între 480 și 650 nm. Benzile Q ale porfirinelor apar în forme diferite, clasificate ca tip *etio*, *rhodo*, *oxo-rhodo* și *phyllo*³⁴. Tipul *etio* se observă în cazul porfirinelor substituie în pozițiile β cu șase sau mai multe grupe funcționale, în general grupe alchil (Q4>Q3>Q2>Q1). Substituții cu electroni- π (de exemplu, carbonil, vinil), legați direct în pozițiile β , prezintă un spectru de tip *rhodo* (Q3>Q4>Q2>Q1), iar când aceste grupări se află pe inelele opuse ale pirolului, spectrul se numește de tip *oxo-rhodo* (Q3>Q2>Q4>Q1). În cazul porfirinelor *mezo* substituie, se obține un spectru de tip *filo* (Q4>Q2>Q3>Q1)³⁵. Absorptivitatea molară (ϵ) este foarte mare, în jur de 10^4 - $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

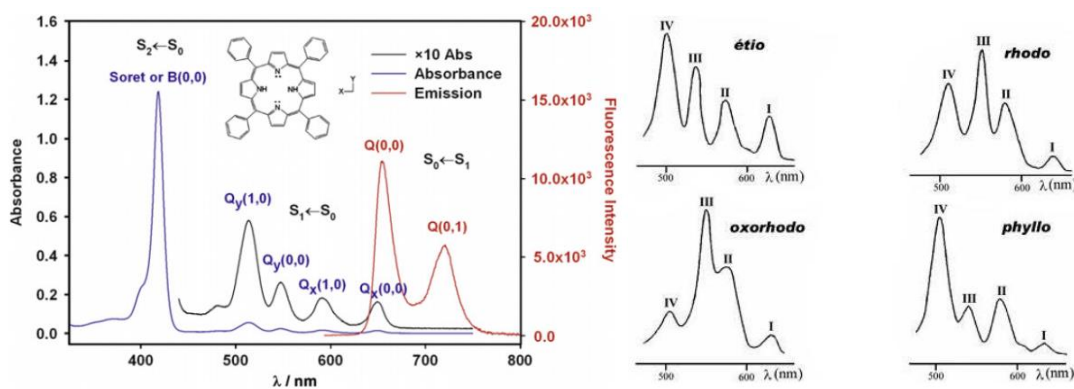


Figura 6. Spectrele de absorbție și emisie a tetrafenil-porfirinelor libere

Emisia porfirinelor libere în fluorescență este aproape de maximul de absorbție Q1, 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 650 nm și una la aproximativ 720 nm.

Complexarea ionilor metalici influențează dramatic fluorescența. După reacții de complexare, banda Soret este doar puțin afectată, dar cele patru benzi Q, care sunt tipice ale porfirinelor cu bază liberă, sunt reduse la două benzi (care se numesc α și β), situate între 500 și 600 nm, datorită simetriei D_{4h} a metaloporfirinelor regulate, coplanare³⁶.

2.2.2. Formare de noi legături prin reacții de cuplare a porfirinelor

Reacțiile de cuplare reprezintă o nouă metodă de transformare sintetică prin combinarea unui reactiv organometalic (organoboron, organosiliciu, organotin, organozinc...) cu un electrolit organic (halogenuri, pseudohalogenuri...), în prezența unui catalizator metalic (din grupele 8-10) pentru a forma noi legături C-C, C-H, C-N, C-O, C-P, C-S sau C-M. Există homo-cuplări și hetero-cuplări (cuplări încrucișate)³⁷.

Reacția de cuplare încrucișată carbon-heteroatom între halo-porfirine și compuși organometalici include un catalizator de paladiu, care este frecvent selectat datorită toleranței ridicate la grupul funcțional și sensibilitatea scăzută la apă și aer a compușilor paladiu-organici.

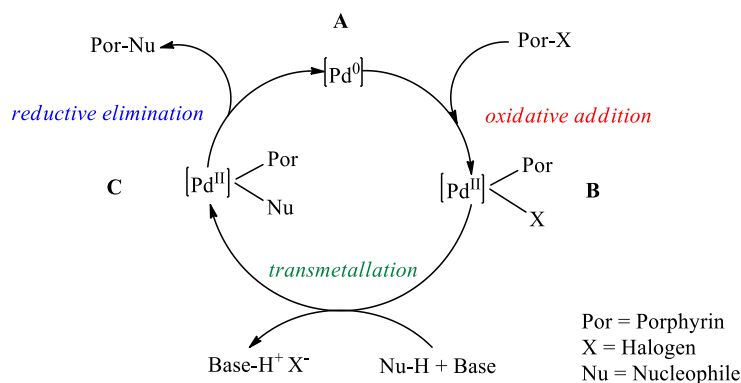


Figura 7. Ciclul catalitic al reacției de cuplare încrucișată³⁸

În prima etapă de reacție, catalizatorul de paladiu nesaturat este oxidat de la paladiu(0) la paladiu(II) și este cuplat cu halogenura de alchil pentru a forma un complex paladiu-organici (complexul B). Apoi, al doilea substrat (complexul B) suferă o transmetalare cu un nucleofil, activat de o bază, pentru a obține un nou complex de paladiu(II) (complexul C). Etapa finală este eliminarea reductivă a celor două substraturi de cuplare, în care complexul C eliberează produsul de porfirină cuplată și regenerează catalizatorul de paladiu(0).

Utilizarea liganzilor, bogați în electroni, în combinație cu precursorii de paladiu are un impact pozitiv în toate reacțiile de cuplare încrucișată. Solvenții de reacție includ: solvenți nepolari (benzen și toluen), solvenți polari aprotici (THF, DME, DMSO, DMF), solvenți polari protici (metanol, etanol, apă), precum și amestecuri de solvenți pentru a optimiza solubilitatea substraturilor.

Funcționalizarea porfirinelor poate fi clasificată în două clase: funcționalizarea nucleului, când scheletul macrociclului este modificat direct în pozițiile *mezo* sau β și funcționalizarea periferică, când noii substituenți sunt introduși pe brațele periferice³⁹ (Figura 8). În general, reacțiile de funcționalizare se realizează cu ajutorul porfirinelor substituie cu alchene, halogeni și metale în nucleul porfirinei sau pe partea periferică, folosind diferite reacții de cuplare încrucișată.

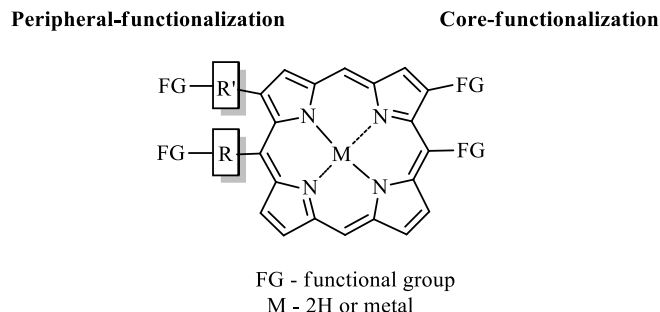


Figura 8. Funcționalizarea porfirinelor

Majoritatea reacțiilor de cuplare încrucișată sunt catalizate de Pd, și includ reacțiile Mizoroki-Heck^{40,41}, Suzuki-Miyaura^{42,43}, Negishi⁴⁴, Migita-Kosugi-Stille⁴⁵, respectiv cuplările Sonogashira⁴⁶. Caracteristicile comune tuturor acestor reacții sunt partenerul de cuplare electrofil – (o halogenură sau un analog numit pseudohalogenură) și faptul că se realizează în prezența catalizatorilor de tip complecși ai metalelor tranziționale. În schimb, partenerul nucleofil de cuplare diferă. Acesta poate fi o alchenă sau un compus organometalic (M aparținând seriei B, Sn, Zn, Mg, Si, Cu).

3. Contribuții personale

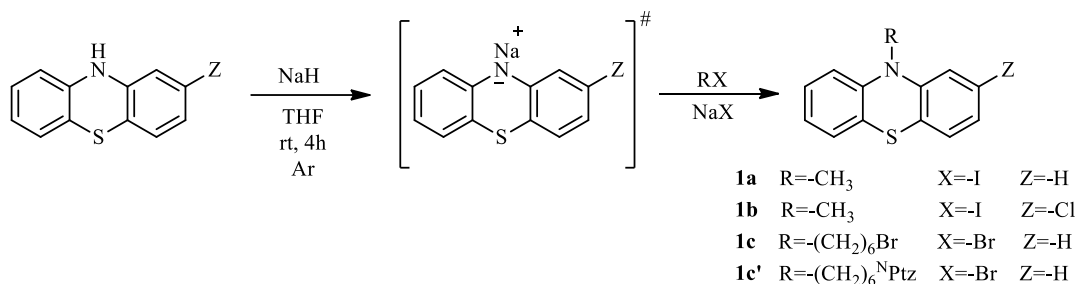
3.1. Sinteza precursorilor fenotiazinici: studiul spectrelor RMN și de masă

În acest capitol sunt prezentate sinteza unor derivați fenotiazinici N-alchilați, formilați, acetilați și cuplarea lor în reacții Suzuki și Sonogashira, care se realizează fie direct prin introducerea unor grupări funcționale la atomul de N sau C prin reacții de substituție nucleofilă sau electrofilă.

Sinteza precursorilor fenotiazinici include trei etape de reacție: (1) N-alchilarea azotului heterociclic, (2) formilarea N-alchil fenotiazinelor și (3) funcționalizarea lor prin diferite reacții de cuplare.

3.1.1. N-alchil-fenotiazine

Pentru a evita reacțiile la atomul de azot este necesară protejerea poziției 10 din nucleul fenotiazinic prin reacție de alchilare având ca rezultat formarea unor N-alchilfenotiazine. Reacția s-a realizat cu randamente bune în atmosferă inertă prin tratarea fenotiazinei cu hidrură de sodiu în THF, rezultând fenotiazina sodată (roșu-portocaliu) care este tratat ulterior cu ioduri (iodura de metil) sau bromuri (1,6-dibromo-hexan) de alchil formând 10-alchilfenotiazinele corespunzătoare. Prin acest procedeu s-au sintetizat: 10-metil-fenotiazine, 2-cloro-10-metil-fenotiazine, 10-(6-bromohexil)-fenotiazine și 1,6-bisfenotiazinil-hexan (*Schema 2*).



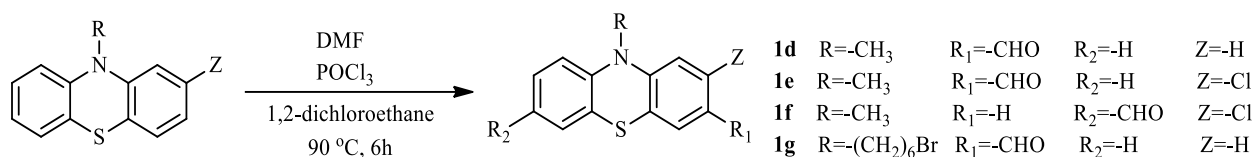
Schema 2. Sinteza fenotiazinelor N-alchilate

În toate cazurile, reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (silicagel pe suport de aluminiu, eluent toluen). Purificarea N-alchil-fenotiazinelor s-a realizat prin recristalizare din etanol (**1a**, **1b**) sau prin cromatografie pe coloană (**1c**, **1c'**).

Structura compușilor sintetizați a fost investigată prin metode spectroscopice, spectrele ^1H - și ^{13}C -RMN, au confirmat structurile fenotiazinelor alchilate, deplasările chimice corespunzătoare protonilor alifatici și aromatici fiind în bună concordanță cu datele de literatură.

3.1.2. N-alchil-formil-fenotiazine

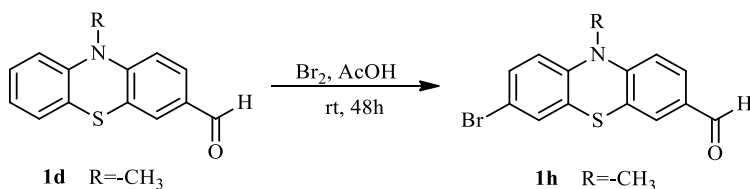
N-alchil-fenotiazinele au fost formilate după metoda propusă de Bodea⁴⁷, cu un randament semnificativ pentru fiecare compus (*Schema 3*).



Schema 3. Formilarea 10-alchil-fenotiazinelor

Formilarea Vilsmeier-Haack a 10-alchil-fenotiazinelor este o metodă optimă pentru obținerea formil-fenotiazine în condiții de reacție moderate: în prima etapă de reacție se formează reactivul Vilsmeier, din agenți de formilare DMF și POCl₃ la 0 °C, după care adăugarea de 10-alchil-fenotiazină, dizolvată în 1,2-dicloro-etan și se refluxată timp de 6 ore, rezultând formil-fenotiazine corespunzătoare.

Prepararea 3-formil-7-bromo-10-metil-fenotiazinei a fost realizată printr-o metodă descrisă de Krammer⁴⁸: prin bromurarea derivatului **1d** cu Br₂, în mediu acid rezultă derivatul mono-bromo-N-alchil-fenotiazin-carbaldehidă cu randament moderat (*Schema 4*).



Schema 4. Sinteza fenotiazinelor funcționalizate asimetric

Purificarea compușilor sintetizați s-a realizat prin cromtografie pe coloană, folosind toluen sau amestec toluen:acetat de etil 10/1 ca eluent și recristalizare din etanol. Structura formil-fenotiazinelor a fost investigată cu ajutorul spectrelor RMN mono- și bidimensionate, înregistrate în cloroform deuterat la 400 MHz. Protonii alifatici și gruparea metil de la azotul

fenotiazinic sunt cei mai puțin dezecrațați (1.3-4ppm), cei 6 protoni aromatici apar în regiunea 6.6-7.7 ppm, iar protonul din gruparea formil este cel mai ecranat, 9.7-10.3 ppm.

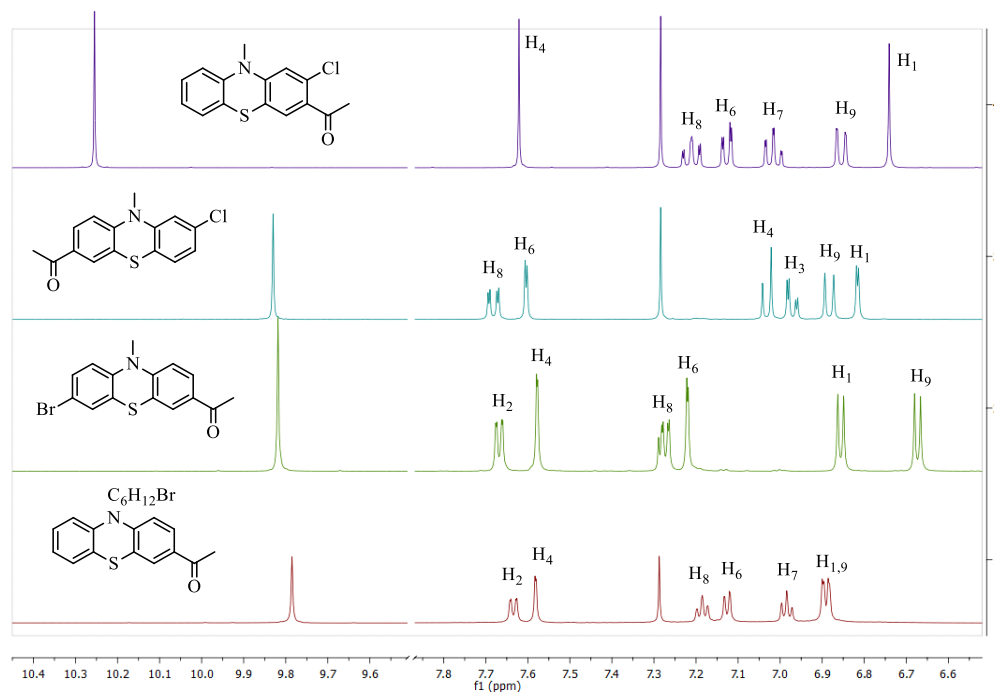


Figura 9. ^1H -RMN ale compușilor **1e**, **1f**, **1g**, **1h**, în CDCl_3 la 400 MHz

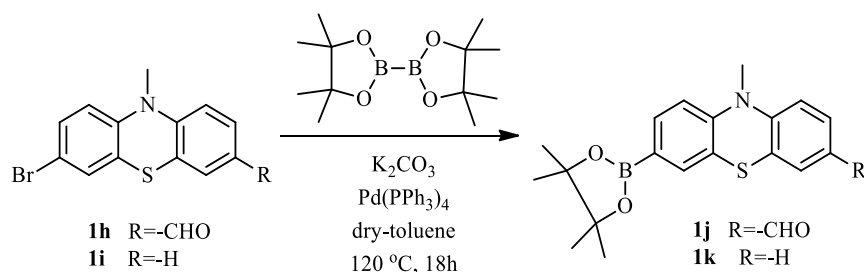
Caracteristicile reacțiilor de alchilare și de formilare Vilsmeier-Haack sunt prezentate în Tabelul 1, alături de randament și punctele de topire a derivaților sintetizați.

Tabel 1. Parametrii de reacție utilizați la prepararea compușilor **1a-1h**

Produs	Solvent	Temperatura (°C)	Timpul de reacție	Randament (%)*	Punctul de topire (°C)
N-alkil-fenothiazine					
1a	THF	25	12h	90	100
1b				85	86
1c				50	<25
1c'				45	151
N-alkil-formil-fenotiazine					
1d	1,2-dicloroetan	90	6h	80	87
1e				32	150
1f				48	162
1g				60	75
1h	acid acetic glacial	25	48h	54	95

3.1.3. Derivați ai N-alchil-fenotiazinei cu acid boronic

Derivații de acid boronic ai N-alchil-fenotiazinei au fost preparați prin reacții de cuplare Suzuki: un amestec de bromo-fenotiazină, bis(pinacolato)diboron și carbonat de potasiu, în prezența catalizatorului de Pd(PPh₃)₄ a fost încălzit timp de 18 ore⁴⁹, rezultând produșii corespunzătoare în randament moderat.



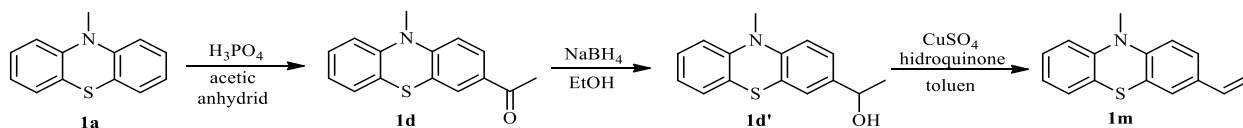
Schema 5. Obținerea derivaților fenotiazinilboronici

Obținerea compușilor a fost confirmat prin analize structurale ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ¹¹B-RMN și ESI-MS, deplasările chimice corespunzătoare protonilor alifatici și aromatici fiind în bună concordanță cu structura compușilor.

3.1.4. Vinil derivați ai N-alchil-fenotiazinei

Pe baza datelor din literatura, derivații de vinil-fenotiazină au fost sintetizați cu randamente moderate (28-84%) prin reacția Wittig^{50,51} în prezența iodurii de metil-trifenilfosfoniu.

Pentru prepararea vinil-fenotiazinei a fost utilizată o nouă metodă care a eliminat aplicarea iodurii de trifenilfosfoniu. În prima etapa a reacției, 10-metil-10H-fenotiazina (**1a**) a fost tratată cu H₃PO₄ în mediu acid pentru a obține 3-acetil-10-metil-10H-fenotiazina (**1d**) cu randament bun. Apoi, în reacția de reducere a derivatului acetil (cu NaBH₄) rezultă 1-fenotiazinil-1-etanolul (**1d'**), care în reacția de deshidratare a genera 3-vinil-10-metil-10H-fenotiazina (**1m**) ca produs final.



Schema 6. Sinteza compușilor **1d'** și **1m**

Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire și vizualizate sub lumina UV. Caracterizarea structurală a compușilor **1d'** și **1m** s-a realizat pe baza spectrelor RMN mono-, și bi-dimensionale și homonucleare (COSY). În spectrul COSY al compusului **1m** se pot observa cuplajele caracteristice semnalelor protonilor din fenotiazină, în intervalul 6.6-7.4 ppm.

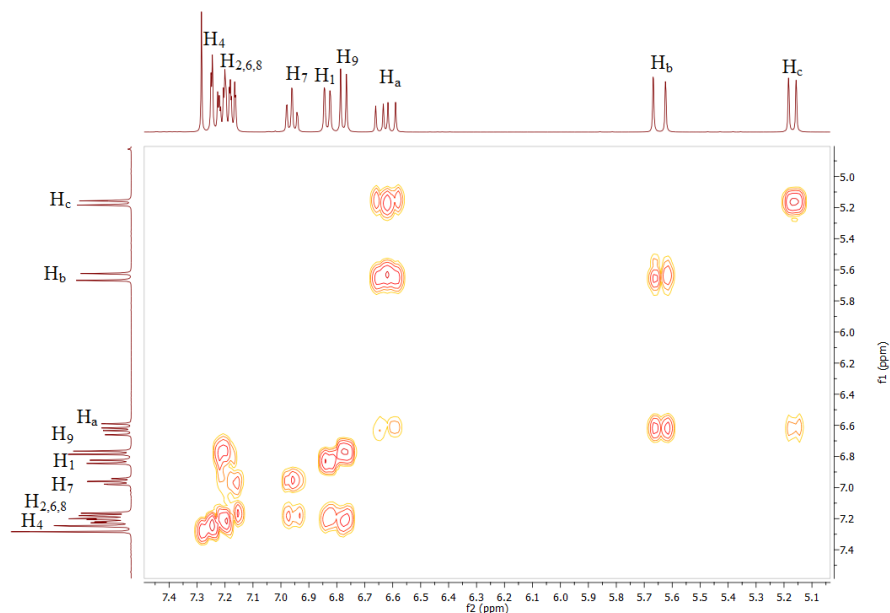
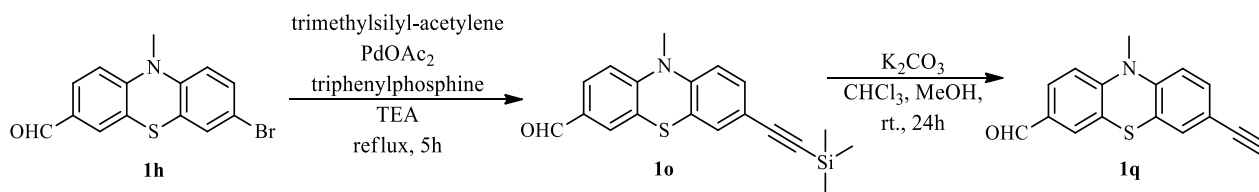


Figura 10. Spectrul ^1H - ^1H COSY al compusului **1m** în CDCl_3

3.1.5. Alchinil derivați ai N-alchil-fenotiazinei

Pentru sinteza acestor compuși s-a pornit de la bromo-formil-fenotiazine și trimetil-silil-acetilenă, care au fost încălzite timp de 5 ore, în prezența catalizatoarelor de acetat de paladiu și trifenil-fosfina, în atmosfera inertă.

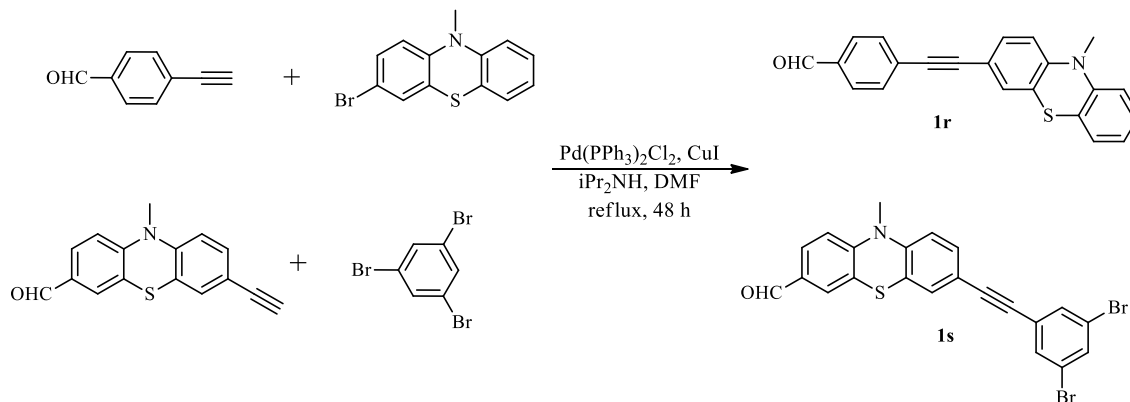


Schema 7. Sinteza 10-metil-3-alchinil derivaților de fenotiazină

În spectrul ^1H -RMN al compusului **1q** se diferențează două zone în care apar semnale pentru protonii fenotiazinici și gruparea formil în zona aromatică (6.76-9.83 ppm), iar gruparea metil de la azotul fenotiazinic și protonii alchinei în zona alifatică (3.09-3.43 ppm).

3.1.6. Formil derivați ai N-alkil-alchenil-fenotiazinei

Derivații **1r** și **1s** au fost preparați prin reacția de cuplare Sonogashira, catalizată de paladiu și cupru, prin tratarea fenotiazinei-halogenată și aril-etinil-derivat, în mediu bazic la temperatură ridicată.



Schema 8. Sinteza precursorilor fenotiazinici prin cuplare Sonogashira

Analizele RMN 1D (^1H , ^{13}C) și 2D (COSY, HMQC) au confirmat structura propusă a compușilor sintetizați.

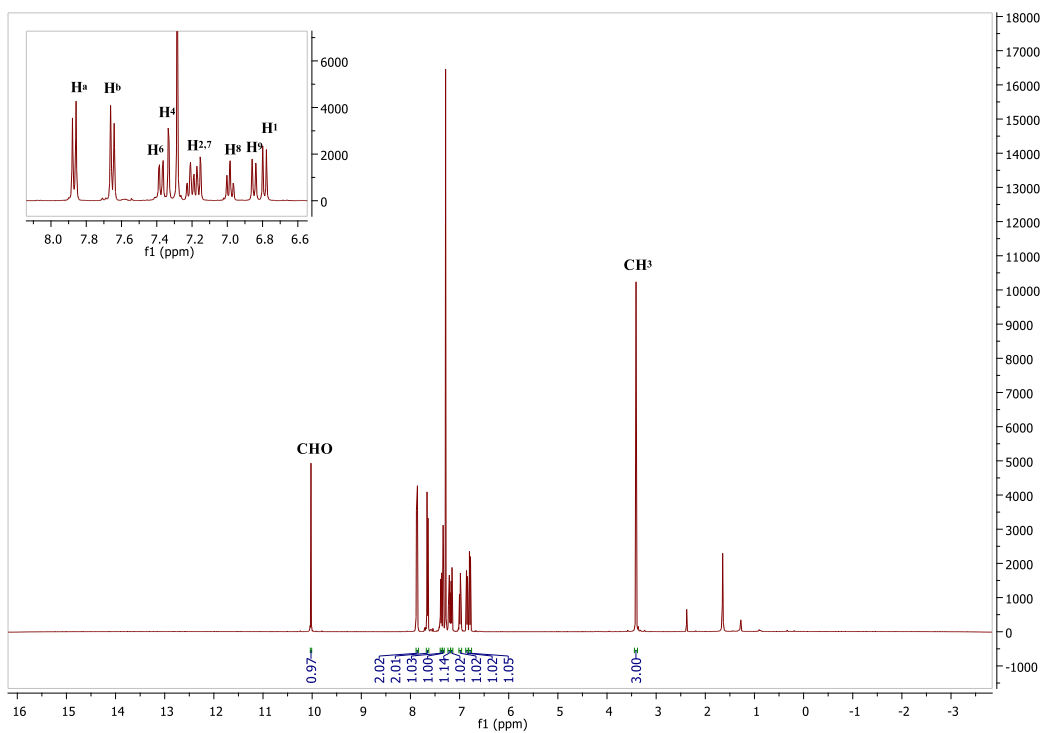


Figura 11. Spectrul ^1H -RMN a compusului **1r**, în CDCl_3 la 400 MHz

În cazul compusului **1r**, singletul caracteristic, protonului din gruparea formil apare la 10,02 ppm, iar semnalele celor șapte protoni aromatici diferiți au apărut între 6,78 și 7,38 ppm. Protonii simetrici a benzenului au dat două semnale distincte, situate la 7,64 ppm (H_b) și 7,88 ppm (H_a), care este cel mai dezecranat proton aromatic.

3.2. Sinteza mezo-fenotiazinil-porfirine

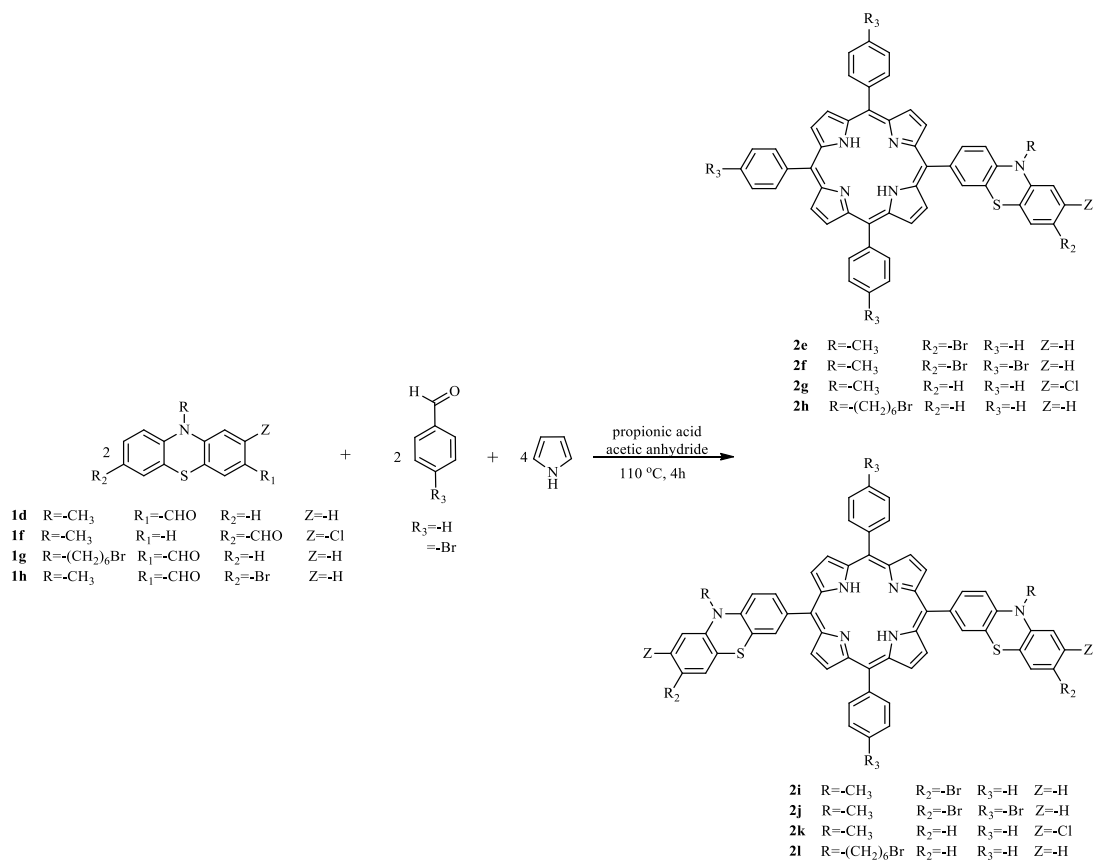
3.2.1. Mezo-fenotiazinil-porfirine libere: sinteza, proprietăți optice și studii de protonare

Mezo-fenotiazinil porfirinele (MPP) descrise în această lucrare sunt cromofori noi cu unități fenotiazinice și pe sisteme (hetero) aromatice direct legate de sistemul porfirinic în poziția *mezo*. Studiile efectuate de Adler și Longo au avut un rol important în sinteza porfirinelor: condensarea mixtă a 3-formil-10-metil-fenotiazinei și derivații para-substituiți ai benzalhidei cu pirol conduc la porfirine de tip A_3B și A_2B_2 în cantități izolabile, în raport molar de 2:1 după separare pe coloană cromatografică.

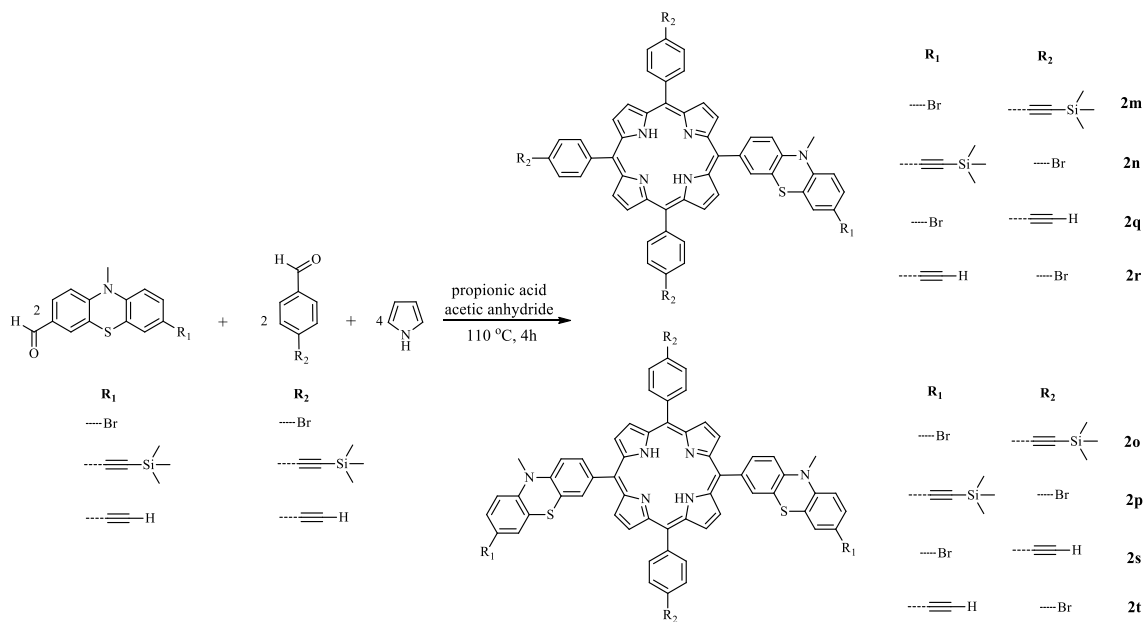
Analiza structurală s-a bazat pe analizele de HRMS și RMN. Proprietățile optice au fost evaluate prin măsurători UV-Vis, în spectrul de absorbție se poate observa o bandă de absorbție maximă la 420 nm (banda Soret) cu absorptivitate molară $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ și emisia caracterizată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

Sinteza porfirinelor cu unități fenotiazinice

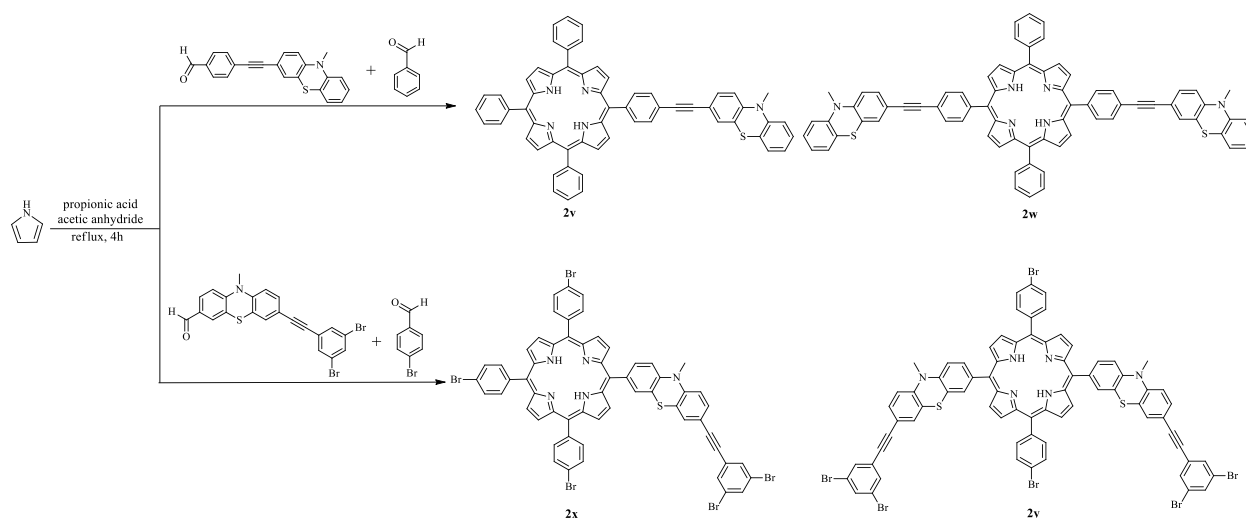
Din reacția 10-alchil-3-formil-fenotiazinei și derivații para-substituiți ai benzalhidei cu pirol, în acid propionic s-au obținut compușii **2e-2l** (*Schema 9*), respective **2m-2t** (*Schema 10*) și **2v-2y** (*Schema 11*).



Schema 9. Sinteză aril-MPP prin condensare cu amestecuri de aldehide



Schema 10. Sinteză trimetil-silil-etinil-MPP derivați



Schema 11. Sinteza aril-etinil MPP derivați

Atribuirea protonilor și atomilor de carbon din compușii de mai sus a fost realizată pe baza spectrelor ^1H - și ^{13}C -RMN, iar masele moleculare au fost confirmate prin spectrometrie HRMS.

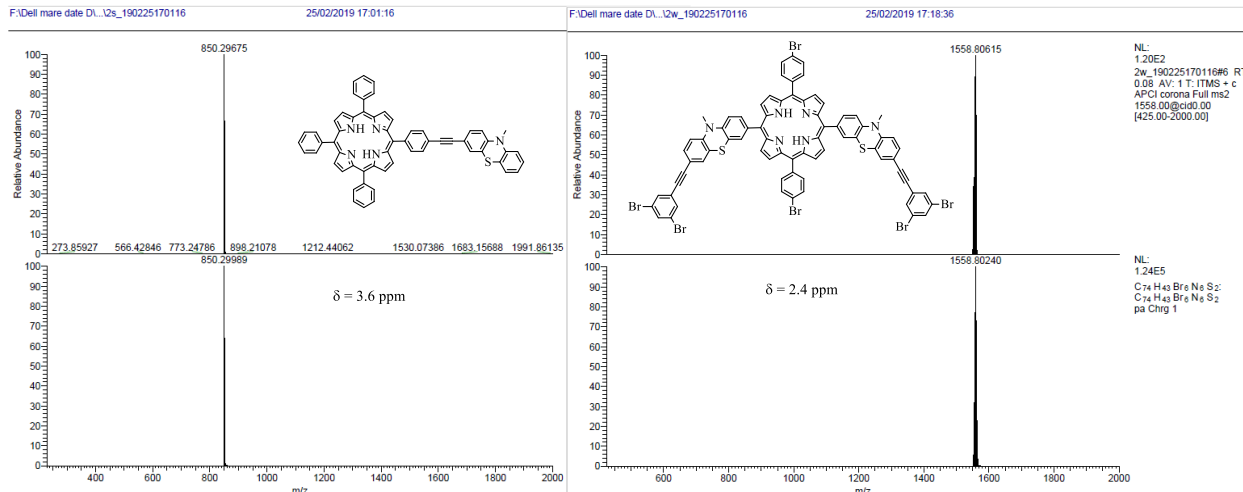


Figura 12. Spectrul HRMS pentru compușii 2v și 2y

Proprietățile optice ale MPP

Pentru compușii **2m-2y** s-au înregistrat spectrele UV-Vis, respectiv de fluorescență (Tabelul 2). În toate cazurile apare un maxim de absorbție în jurul valorii de 420 nm, banda Soret, care este caracteristică pentru acest sistem macrocyclic și responsabilă pentru culoarea

violet al compușilor, respectiv 4 benzi Q, de o intensitate mai scăzută. Schimbarea substituenților în poziția *mezo*, nu produce o schimbare vizibilă în spectrul de absorpție a porfirinelor.

Tabel 2. Valorile benzilor de absorpție pentru porfirine sintetizate

Produs	λ_{abs} [nm]						λ_{em} [nm]	Deplasările Stokes [cm ⁻¹]	Φ_{F} ^b
	Ptz	Soret ^a ϵ [mol ⁻¹ cm ⁻¹]	Q ₄	Q ₃	Q ₂	Q ₁			
2m	251	422 (239167)	519	556	593	650	658	8499	0.23
2n	252	419 (172178)	518	555	591	649	655	8485	0.21
2o	252	424 (165464)	520	558	594	651	659	8410	0.21
2p	253	421 (79531)	520	557	591	651	658	8443	0.20
2q	252	421 (283687)	518	554	591	651	659	8691	0.22
2r	252	420 (248390)	519	553	589	648	655	8542	0.21
2s	252	423 (189598)	520	559	590	650	658	8555	0.21
2t	252	421 (111910)	519	556	591	650	657	8532	0.20
2v	252	420 (95878)	514	553	591	648	651	8448	0.23
2w	252	422 (173379)	518	554	591	649	656	8452	0.25
2x	253	419 (184003)	517	555	592	649	655	8599	0.21
2y	251	421 (173811)	519	557	593	651	654	8462	0.11

a. spectrele au fost înregistrate în dichloromethane, b. determinat cu TPP ca standard

În Figura 13 este ilustrat spectrul de absorpție și emisie a compușilor **2m**, **2o**, **2q**, **2s** și **2v** care prezintă emisiile cele mai intense în soluție. Toți compuși sintetizați au fluorescență roșu-portocalie în soluții de diclorometan sau cloroform.

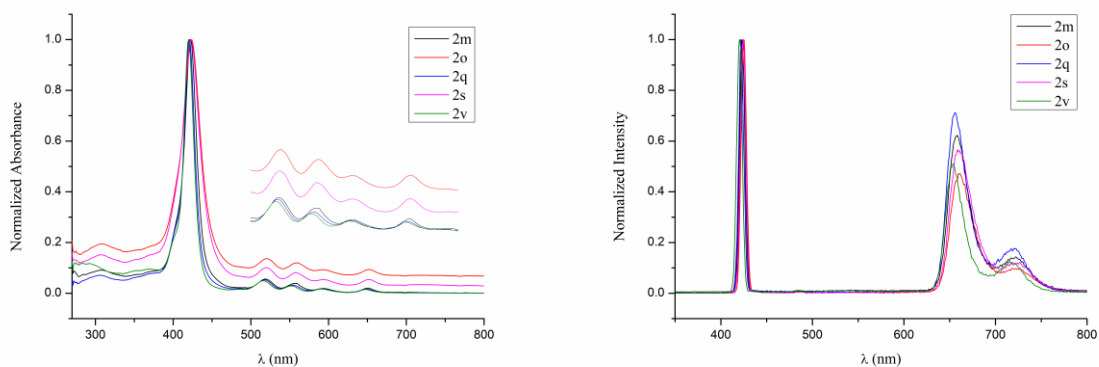
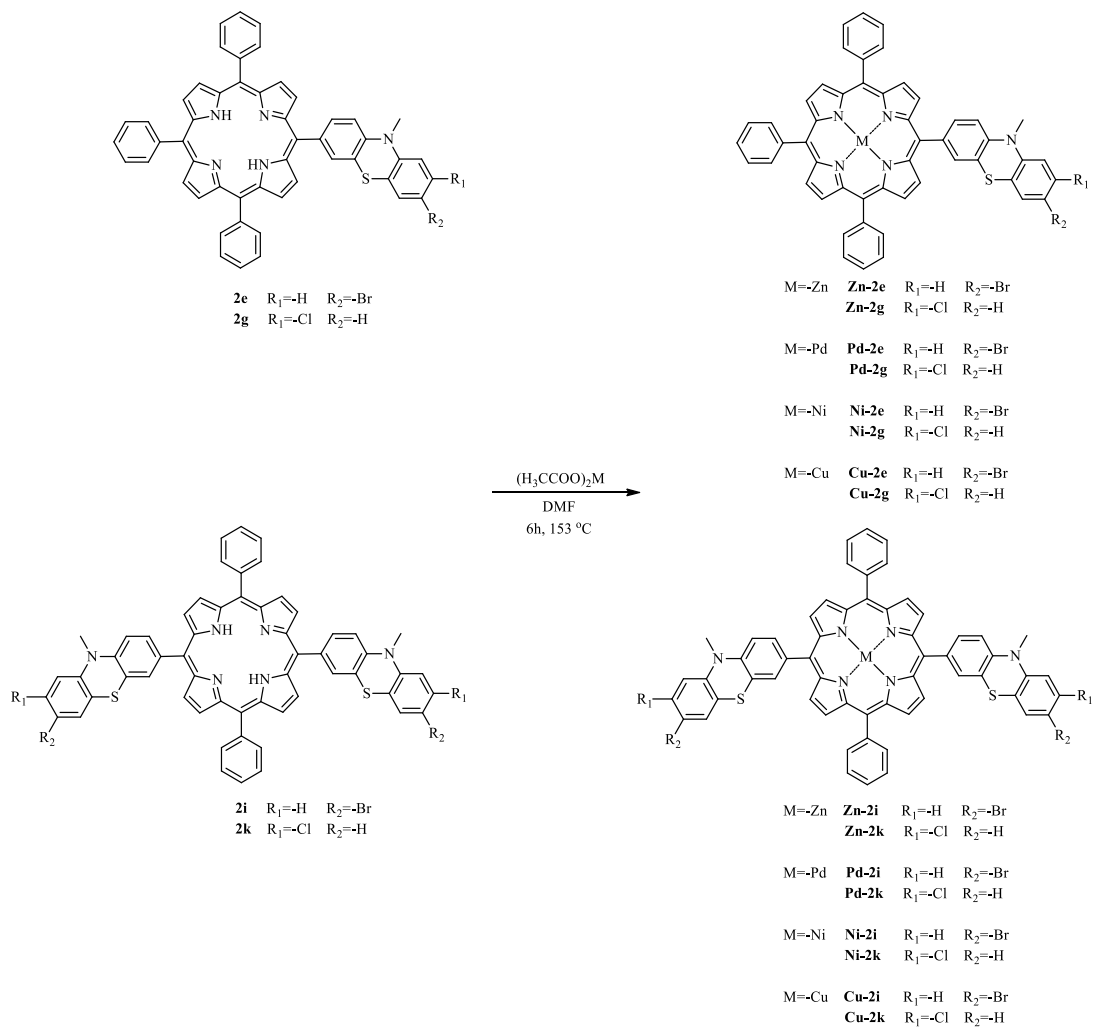


Figura 13. Spectrele UV-Vis și fluorescență ale compușilor 2m, 2o, 2q, 2s și 2v

3.2.2. Complecși metalici ai mezo-fenotiazinil-porfirinei: sinteza și proprietăți optice



Schema 12. Reacția de obținere a metaloporfirinelor

Încorporarea diferitelor metale precum 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 de metal(II) corespunzător, în soluția de N,N-dimetil-formamidă (DMF), o metodă adaptată de la Adler și Longo⁵². Acești complecși au fost obținuți cu randamente moderate și caracterizați prin HRMS și RMN.

În cazul complecșilor cu nickel, zinc și paladiu, obținerea produșilor a fost confirmată prin analiza spectrelor ¹H-RMN, din care se vede dispariția semnalului de la protonii NH la deplasarea $\delta = -2.7$ ppm, *Figura 14*. Structurile complecșilor paramagnetici (Cu-MPP) au fost identificate prin spectrometria HRMS.

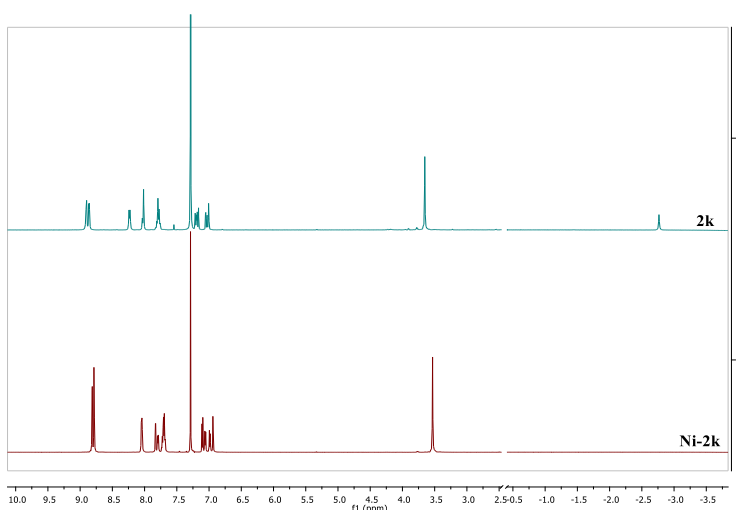


Figura 14. Spectrul comparativ a compusului 2k, înainte și după reacții de complexare

Proprietăți optice ale complecșilor MPP

Se poate observa din *Figura 15*, care prezintă absorbția UV-Vis a complecșilor metalici ai porfirinei libere **2g**, o deplasare batocromică mai intensă a bandei Q în cazul compusului **Zn-2g**, față de **Pd-2g**.

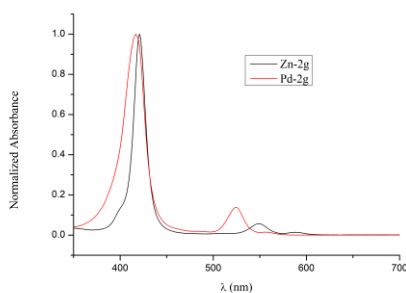


Figura 15. Spectrele de absorbție UV-Vis a complecșilor de Zn și Pd ai porfirinei 2g

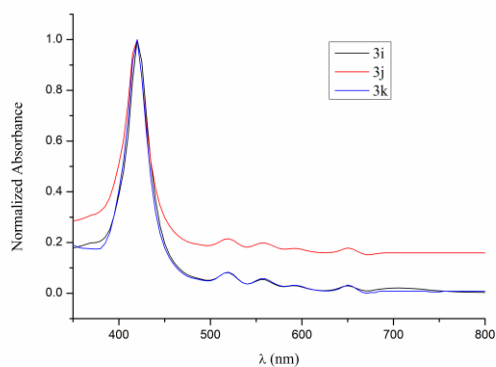


Figura 16. Spectrele UV-Vis a porfirinelor **3i**, **3j**, **3k**

Valorile calculate ale coeficientului de extincție molară ($\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ale derivaților MPP **3c** (660743), **3i** (191988), **3j** (48480), **3k** (79850), **3l** (95928), **3m** (78229), **3n** (182214) au demonstrat faptul că aceștia sunt candidați potriviți pentru coloranți funcționali. Valoarea obținută pentru porfirinei **3c**, se datorează celor patru cromofori de fenil-carbazol, atașați la nucleul porfirinei.

Tabel 3. Proprietăți electronice a porfirinelor

Cpd	λ_{abs} [nm]		
	Ptz	Soret $\epsilon[\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$	$Q_{4,3,2,1}$
2e	259	420 (369256)	517, 554, 592, 652
2g	259	421 (186680)	519, 555, 592, 651
2i	259	422 (134911)	519, 555, 592, 651
2k	257	422 (193193)	519, 555, 598, 655
3f	259	422 (61409)	519, 555, 598, 655
Zn-3f	260	422 (58049)	548, 585
3g	250	420 (96961)	515, 555, 590, 650
3h	250	420 (79805)	515, 554, 590, 650
3d	250	418 (125483)	514, 552, 590, 655
Zn-3d	253	422 (72411)	548, 587
3e	245	420 (191988)	515, 555, 585, 645
3j	250	420 (78229)	520, 555, 590, 650
3k	245	420 (182215)	520, 555, 590, 650
3i	240	420 (95928)	520, 555, 590, 650
3b	-	423 (174035)	519, 548, 592, 652
3c	-	420 (660743)	515, 550, 590, 645
3a	-	427 (78383)	516, 555, 592, 642

Spectrele de emisie ale porfirinelor sintetizate (Figura 17) au prezentat o tendință similară cu cea de a precursorilor MPP, având fluorescență roșu-portocalie în soluție, similară cu a materiilor prime, și deplasări Stokes semnificative (4891-6565 cm⁻¹).

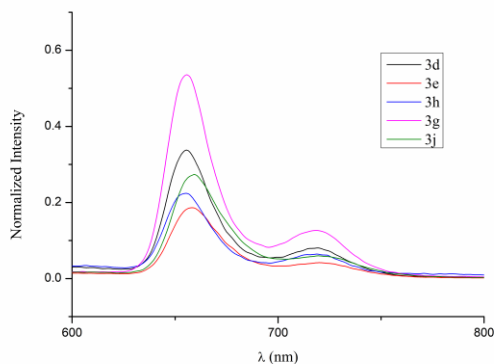
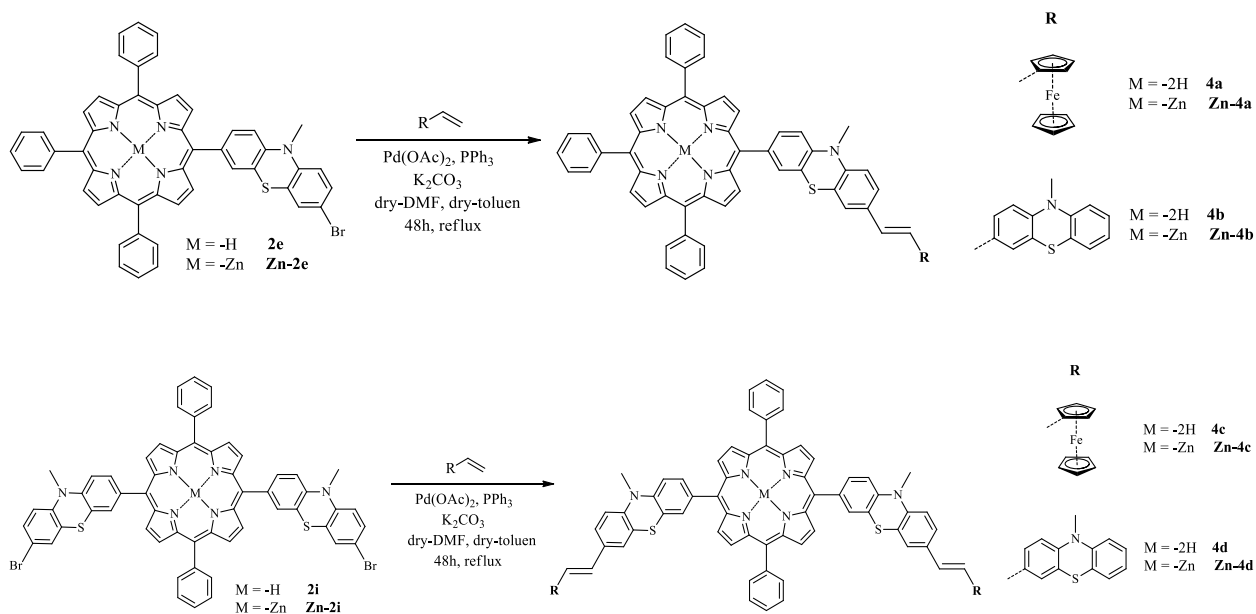


Figura 17. Spectrele de emisie a compușilor 3d, 3e, 3h, 3g, 3j

3.2.3.2. Reacții de cuplare Mizoroki-Heck

Prin reacția de cuplare Heck între porfirinele *mezo*-substituite de tip (A₃B și A₂B₂) și vinil-derivați (vinil-fenotiazină/ vinil-ferocen), rezultă o serie de noi alchenil-porfirine cu randamente satisfăcătoare. Catalizatorii de paladiu au fost generat *in situ*, folosind Pd(OAc)₂ și PPh₃, în amestec de solvenți DMF/toluen, care asigură solubilitatea porfirinelor.



Schema 14. Reacții de cuplare Mizoroki-Hack a porfirinelor libere și complexate

Atribuirea atomilor a fost realizată pe baza spectrelor 1D-NMR (1H, 13C), 2D-NMR (COSY, HMQC, HMBC) și spectrelor de masa (HRMS). Valorile deplasărilor chimice a compușilor obținuți, pentru atomii de hidrogen, sunt prezentate în *Tabelul 4*.

Tabel 4. Valorile deplasărilor chimice pentru protonii din porfirinele 4a, 4c și complecși cu Zn

Compus	ppm					
	β -pirolic	Zona aromatică (Ptz+Ph)	vinil	Fc	N-CH ₃	NH
4a	8.87 (s, 6H) 8.93 (d, 2H, ³ J=4.4 Hz)	6.98-8.24 (21H)	6.70 (d, 1H, ³ J=16.0 Hz) 6.81 (d, 1H, ³ J=16.0 Hz)	4.17 (s, 5H) 4.31 (s, 2H) 4.49 (s, 2H)	3.67 (s, 3H)	-2.74 (s, 2H)
4c	8.86-8.92 (m, 8H)	6.98-8.23 (22H)	6.67 (d, 2H, ³ J=16.0 Hz) 6.82 (d, 2H, ³ J=15.9 Hz)	4.16 (s, 10H) 4.30 (s, 4H) 4.48 (s, 4H)	3.68 (s, 6H)	-2.76 (s, 2H)
Zn-4a	8.97 (d, 6H) 9.03 (d, 2H, ³ J=4.5 Hz)	6.95-8.24 (21H)	6.65 (d, 1H, ³ J=16.0 Hz) 6.81 (d, 1H, ³ J=16.0 Hz)	4.16 (s, 5H) 4.29 (s, 2H) 4.47 (s, 2H)	3.65 (s, 3H)	–
Zn-4c	8.96-9.02 (m, 8H)	6.93-8.24 (22H)	6.65 (d, 2H, ³ J=16.0 Hz) 6.80 (d, 2H, ³ J=16.0 Hz)	4.16 (s, 10H) 4.29 (s, 4H) 4.47 (s, 4H)	3.62 (s, 6H)	–

În spectrul ¹H-RMN se poate observa semnale caracteristice pentru protonii grupelor fenotiazinil și fenil, protonii pirolici și a vinil substituenților, respectiv protonii ecranați până la -2.76 ppm din interiorul macrociclului, în cazul porfirinelor libere. În partea alifatică a spectrului nu se schimbă deplasările chimice, iar semnalele protoanelor de la ferocen apar în regiunea 4.16-4.49 ppm.

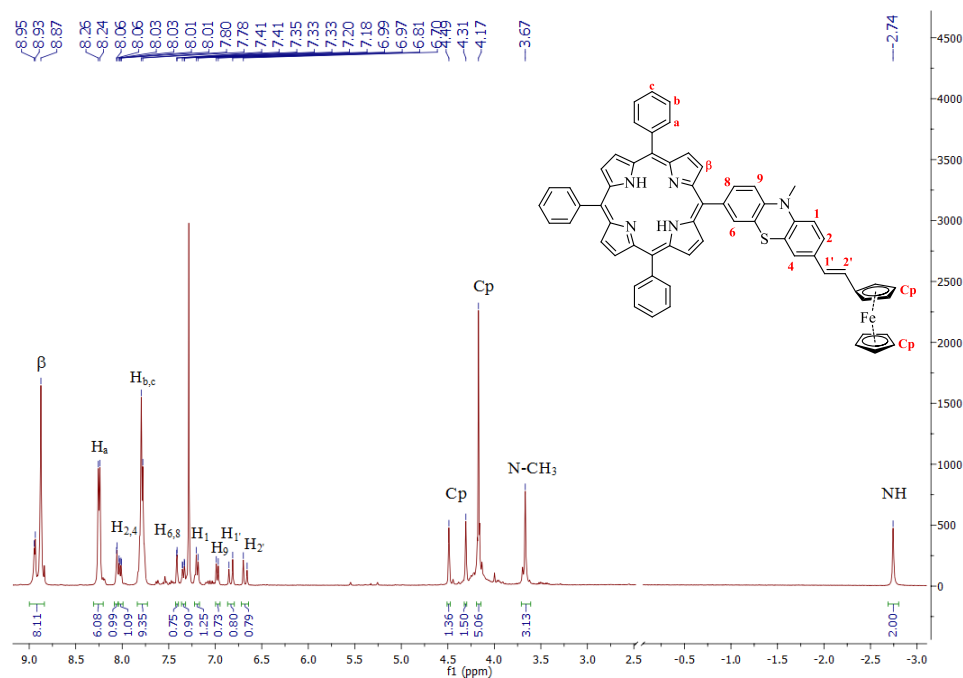


Figura 18. Spectrul $1H$ -RMN al compusului **4a** (în $CDCl_3$, la 600 MHz)

Pe baza studiilor proprietăților optice, o ușoară deplasare batocromică a benzii Soret, responsabilă pentru culoarea violet închisă pentru toți compuși, s-a observat în seria compușilor **4a-4d**, **Zn-4a-Zn-4d**, respectiv o deplasare hipsocromică semnificată în cazul **Zn-4d** (Figura 19).

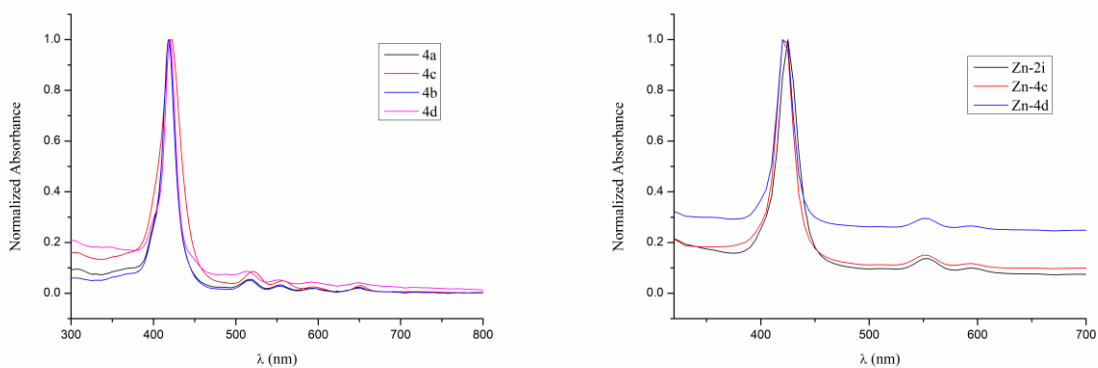


Figura 19. Spectrele de absorbanță înregistrată pentru compușii sintetizați prin cuplare Heck

Proprietăți electronice a porfirinelor, respectiv deplasările Stokes și randamentul cuantic calculat, sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5. Maxime de absorpție și emisie în domeniul UV-Vis ale porfirinelor sintetizate

Compus	λ_{abs} [nm]					λ_{em} [nm]	Deplasare Stokes [cm ⁻¹]	Φ_{F} ^b
	Soret ^a ϵ [mol ⁻¹ cm ⁻¹]	Q ₄	Q ₃	Q ₂	Q ₁			
4a	418 (81457)	519	554	594	650	656	8679	0.05
4b	418 (152603)	517	552	596	648	654	8632	0.06
4c	421 (81562)	521	557	594	651	657	8532	0.05
4d	420 (125311)	513	552	591	648	654	8519	0.05
Zn-4a	424 (94197)	554	596	-	-	652	8247	-
Zn-4b	422 (90187)	550	595	-	-	652	8359	-
Zn-4c	423 (39623)	552	592	-	-	651	8279	-
Zn-4d	423 (134967)	550	595	-	-	654	8350	-

4. Concluzii generale

Lucrarea prezintă sinteza, caracterizarea structurală și a proprietăților electronice respectiv biologice ale celor 80 de compuși, dintre care 58 sunt substanțe noi, aparținând următoarelor clase de compuși:

- compuși din clasa fenotiazinei alchilate (**1a, 1b, 1c, 1c'**), formilate (**1d, 1e, 1f, 1g, 1h**), respectiv derivații funcționalizați prin reacții de cuplare (**1j, 1k, 1m, 1o, 1q, 1r și 1s**)
- compuși noi din clasa *mezo*-fenotiazinil-porfirinelor (**2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2q, 2r, 2o, 2p, 2s, 2t, 2v, 2w, 2x, 2y**) și complecși metalici ai acestora (**Zn-2e, Zn-2g, Zn-2i, Zn-2k, Pd-2e, Pd-2g, Pd-2i, Pd-2k, Ni-2e, Ni-2g, Ni-2i, Ni-2k, Cu-2e, Cu-2g, Cu-2i, Cu-2k**)
- compuși nou obținut din reacții de cuplare a *mezo*-fenotiazinil-porfirinelor și complecși metalici ai acestora: cuplare Suzuki-Miyaura (**3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k, 3l, 3m, 3n, Zn-3d and Zn-3f**) și cuplare Heck (**4a, 4b, 4c, 4d, Zn-4a, Zn-4b, Zn-4c, Zn-4d**)

Caracterizarea structurală completă a compușilor sintetizați s-a realizat cu ajutorul spectrelor RMN mono- (^1H , ^{13}C) și bi-dimensionale (COSY, HMBC, HMQC), respectiv spectrometrie de masa de înaltă rezoluție (HRMS).

Proprietățile electronice au fost studiate pe baza spectrelor UV-Vis și de fluorescență prin calcularea deplasării Stokes și a randamentului cuantic. Deplasarea batocromică a benzii Soret pot fi direct corelată cu creșterea numărului de unități fenotiazinice (electron donori) pe inelul porfirinic. Spectrele de emisie au fost studiate prin excitarea la λ_{max} , corespunzătoare în cazul cromoforului fenotiazinil (255 nm), sau pe banda de absorpție Soret a cromoforului porfirinic (420 nm) emisia dovedind o conjugare extinsă între cei doi cromofori. Toți compuși sintetizați au fluorescență roșu-portocaliu și au potențialul de a fi folosi în aplicații optice (coloranți fluorescenți).

5. Lista de publicații

Publicații științifice:

E. Molnar, E. Gal, L. Gaina, C. Cristea, E. Fischer-Fodor, M. Perde-Schrepler, P. Achimas-Cadariu, M. Focsan, L. Silaghi-Dumitrescu, *Novel Phenothiazine-Bridged Porphyrin-(Hetero)aryl dyads: Synthesis, Optical Properties, In Vitro Cytotoxicity and Staining of Human Ovarian Tumor Cell Lines*, *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21, 3178.

E. Molnar, E. Gal, L. Gaina, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Ethyne Functionalized Meso-Phenothiazinyl-PhenylPorphyrins: Synthesis and Optical Properties of Free Base Versus Protonated Species*, *Molecules*, **2020**, 25, 4546.

Conferințe:

Functionalization reactions of new phenothiazinyl-porphyrins, 11th MatCatNet Workshop „From Molecules to Functionalised Materials”, Ohrid, Macedonia, September 17-21, **2015**.

Functionalization of meso- and β -substituted porphyrin derivatives, XXI. International Conference on Chemistry, Csíksomlyó, Romania, September 23-27, **2015**.

Suzuki coupling reactions of meso-phenothiazinyl-porphyrins, ELTE Márton Áron Special College – PhD Conference, Debrecen, Hungary, March 4, **2016**.

Synthesis and characterization of phenothiazinyl-porphyrin derivatives with extended π -conjugation structures, XXIII. International Conference on Chemistry, Deva, Romania, October 25-28, **2017**.

Aryl-ethynyl-porphyrin derivatives: synthesis, characterization and photophysical properties, XXIV. International Conference on Chemistry, Sovata, Romania, October 24-27, **2018**.

Postere:

DIFFERENT FORMYLATION REACTIONS OF ARYL-PORPHYRINS, Éva-Andrea Molnár, Emese Gál, Luminița Silaghi-Dumitrescu, 12th MatCatNet Workshop „From Molecules to Functionalised Materials”, Ohrid, Macedonia, September 1-5, **2016**.

NEW PHENOTHIAZINYL-PORPHYRIN BASED DENDRIMERS: DESIGN, SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES, Éva-Andrea Molnár, Emese Gál, Balázs Brem, Luminița Silaghi-Dumitrescu, II. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Budapest, Hungary, May 3-5, **2018**.

6. Referințe

- ¹ R. Grisorio, B. Roose, S. Colella, A. Listorti, G. P. Suranna, A. Abate, *ACS Energy Lett.*, **2017**, 2, 1029.
- ² M. A. Bakar, N. N. Sergeeva, T. Juillard, M. O. Senge, *Organometallics*, **2011**, 30, 3225.
- ³ G. Sudeshna, K. Parimal, *Eur. J. Pharmacol.*, **2010**, 648, 6.
- ⁴ A. D. Mosnaim, V. V. Ranade, M. E. Wolf, J. Puente, M. A. Valenzuela, *Am. J. Ther.*, **2006**, 13, 261.
- ⁵ T. Singh, S. Sharma, V. K. Srivastava, A. Kumar, *Indian J. Chem.*, **2006**, 45, 2558.
- ⁶ M. J. Ohlow, B. Moosmann, *Drug Discov. Today*, **2011**, 16, 119.
- ⁷ R. N. Ondarza, E. Hernandez, A. Iturbe, G. Hurtado, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **2000**, 32, 61.
- ⁸ J. J. Aaron, M. D. Gaye Seye, S. Trajkovska, N. Motohashi, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 16, 153.
- ⁹ O. M. Khdour, I. Bandyopadhyay, N. P. Visavadiya, S. R. Chowdhury, S. M. Hecht, *Med. Chem. Commun.*, **2018**, 9, 1491.
- ¹⁰ K. Pluta, B. Morak-Mlodawska, M. Jelen, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, 46, 355.
- ¹¹ G. Sudeshna, K. Parimal, *Eur. J. Pharmacol.*, **2010**, 648, 6.
- ¹² S. Revoju, S. Biswas, B. Eliasson, G. D. Sharma, *Dyes Pigm.*, **2018**, 149, 830.
- ¹³ A. Vilsmeier, A. Haak, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 119.
- ¹⁴ Y. Hua, S. Chang, H. Wang, D. Huang, et al., *J. Power Sources*, **2013**, 243, 253.
- ¹⁵ A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, *Nature (London)*, **1980**, 285, 17.
- ¹⁶ L. Z. B. Carrenho, C. G. Moreira, C. C. Vandresen, et al., *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **2015**, 12, 444.
- ¹⁷ O. Muller, V. Pichot, L. Merlat, L. Schmidlin, D. Spitzer, *Appl. Opt.*, **2016**, 55, 3801.
- ¹⁸ W. Z. Kuster, *Physiol. Chem.*, **1912**, 82, 463.
- ¹⁹ A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. J. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.
- ²⁰ J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
- ²¹ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384.
- ²² P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 625.
- ²³ Zs. Valicsek, O. Horvath, *Microchem. J.*, **2013**, 107, 47.
- ²⁴ M. Biesaga, K. Pyrzynska, M. Trojanowicz, *Talanta*, **2000**, 51, 209.
- ²⁵ E. B. Fleischer, J. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3498.
- ²⁶ V. E. J. Walker, N. Castillo, C. F. Matta, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A*, **2010**, 114, 10315.
- ²⁷ J. A. Shelnut, X. Z. Song, J. G. Ma, S. L. Jia, W. Jentzen, C. J. Medforth, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 31.
- ²⁸ (a) K. M. Smith, J. F. Unsworth, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 367; (b) M. O. Senge, K. M. Smith, *Photochem. Photobiol.*, **1991**, 54, 841.
- ²⁹ M. Z. Mamardashvili, O. A. Golubchikov, *Russ. Chem. Rev.*, **2001**, 70, 577.
- ³⁰ M. Gouterman, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 1139.
- ³¹ M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1961**, 6, 138.
- ³² M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1963**, 11, 108.
- ³³ C. Weiss, H. Kobayashi, M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1965**, 16, 415.
- ³⁴ L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2382.
- ³⁵ K. M. Smith, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam, **1975**, 910.
- ³⁶ X. Huang, K. Nakanishi, N. Berova, *Chirality*, **2000**, 12, 237.
- ³⁷ K. Tamao, T. Hiyama, E. Negishi, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 1.
- ³⁸ K. Bliss Fields, *The Design and Synthesis of Functionalized Porphyrins and Their Applications in Group Transfer Reactions, Medicine, and Materials*, 2010, Graduate Theses and Dissertations.
- ³⁹ G. W. Parshall, S. Ittel, *Homogeneous Catalysis; Wiley-Interscience, New York*, **1992**, 356.
- ⁴⁰ S. Hiroto, Y. Miyake, H. Shinokubo, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 2910.
- ⁴¹ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009.
- ⁴² A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 33, 2379.
- ⁴³ A. Suzuki, *Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 48.
- ⁴⁴ E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang, *Palladium- or Nickel-Catalyzed Cross-Coupling with Organometals Containing Zinc, Aluminum, and Zirconium: The Negishi Coupling. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 815.
- ⁴⁵ N. T. Mitchell, *Synthesis*, **1992**, 1992, 803.
- ⁴⁶ K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46.
- ⁴⁷ C. Bodea, V. Fărcașan, I. Oprean, *Rev. Roum. Chim.*, **1965**, 10(11), 1100.

-
- ⁴⁸ C. S. Kramer, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.*, **2000**, 2(23), 3723.
⁴⁹ C. S. Kramer, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8619.
⁵⁰ X.-H. Zhang, S.-H. Choi, D. Choi, K.-H. Ahn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5273.
⁵¹ L. Liu, Q. Guo, J. Li, B. Yao, W. Tian, *Chim. J. Chem.*, **2013**, 31, 456.
⁵² A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443.