

XVI. reál- és humántudományi Erdélyi Tudományos Diákköri Konferencia (ETDK)

Kolozsvár, 2013. május 23–26.

AB típusú fenotiazin alapú porfirinek előállítása és fotokémiai brómozása

Szerző:

Molnár Éva Andrea

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Kémia és Vegyészmérnöki kar,
Vegyészmérnöki szakirány, IV. év

Témavezetők:

dr. Gál Emese, egyetemi tanársegéd,

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Magyar Kémia és
Vegyészmérnöki Intézet

dr. Lovász Tamás, egyetemi tanársegéd,

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Magyar Kémia és
Vegyészmérnöki Intézet

Tartalom

I.	Bevezető.....	3
II.	Tanulmányozott vegyületcsoportok	4
II.1.	A fenotiazin származékok szerkezete	4
II.2.	A porfirinek kémiája.....	5
II.2.1.	Makrociklusos vegyületek.....	5
II.2.2.	A porfirinek szerkezete	6
II.2.3.	Előállítási módszerek	9
II.2.4.	A porfirinek felhasználása.....	15
II.2.5.	Brómozott porfirin származékok	17
III.	Célkitűzések.....	19
IV.	Gyakorlati rész	19
IV. 1.	Az alapanyag szintézise.....	19
IV. 2.	Egyszerű és vegyes porfirinek előállítása.....	19
IV. 2.1.	Egyszerű (A_4 típusú) porfirinek előállítása	20
IV. 2.2.	Vegyes (A_2B_2 és AB_3 típusú) porfirinek előállítása:	21
IV. 3.	Bróm tartalmú porfirinek előállítása	22
IV. 3.1.	Egyszerű (A_4 típusú) porfirinek brómozása	22
IV. 3.2.	Vegyes, A_2B_2 és AB_3 típusú porfirinek brómozása.....	23
IV. 3.3.	Vegyes, bróm tartalmú A_2B_2 és AB_3 típusú porfirinek előállítása	24
IV. 4.	Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata	24
IV. 4.1.	NMR spektroszkópiai vizsgálatok.....	25
IV. 4.2.	UV-Vis spektroszkópiai mérések	25
IV. 5.	Kísérleti rész	26
V.	Következtetések	29
VI.	Irodalmi jegyzék	30

I. Bevezető

A porfirin és a fenotiazin molekulák aromás, heterociklusos szénhidrogén származékok. Közös jellemzőjük, hogy különböző típusú szubsztituensek hatására biológiailag aktív vegyületekké válnak, melyeknek fontos szerepük van a gyógyászatban, többek között a rákos sejtek pusztításában.^{1,2}

Az első gyógyászatban alkalmazott fenotiazin származék a metilén kék volt, amelyet antibakteriális, gyulladáscsökkentő és fertőtlenítő hatása miatt mind a mai napig széles körben alkalmaznak. A fenotiazin alapú gyógyszerek jó eredményt mutatnak a Parkinson-kór ellen, skizofrénia esetén, továbbá antidepresszáns, antivirális, nyugtató és rák ellenes hatásuk is ismert.³ Emellett kiegészítőként szolgálnak a kemo-, illetve radioterápia során.⁴

A porfirinek rákos sejtek elleni hatékonyságát már az 1900-as évek elején megfigyelték. Azóta számos új felfedezés született, kifejlesztették a fotodinamikus terápiát (**Photo Dinamic Therapy**), amit a mai napig sikeresen alkalmaznak a daganatos megbetegedések kezelésére.

A PDT során alkalmazott fotoszenzibilizátorok legnagyobb része porfirin-vázas vegyület⁵, ami főként a porfirinek hidrofób jellegéből ered. Ezáltal ugyanis ezek a molekulák képesek áthatolni a sejthártya falán és felhalmozódnak a sejtekben. Ez a tulajdonságuk képezi az alapját annak, hogy mind a mai napig újabb és újabb porfirin származékokat állítanak elő jobb biokompatibilitással, csökkentett toxicitással és megerősített fotodinamikus hatással a daganatos sejtekben. A PDT elsősorban a testfelszínen (a bőrgyógyászatban), illetve az üreges szervek belső felületén elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas.⁶

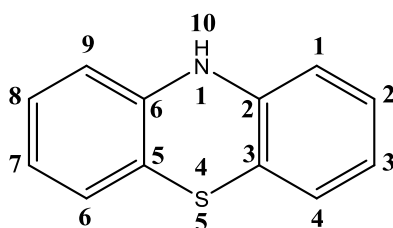
A porfirin és fenotiazin származékok fotokémiai tulajdonságai közötti hasonlóságok lehetővé teszik ezek együttes tanulmányozását fotoszenzibilizátorként a fototerápiás folyamatokban.⁷ A *mezo*-fenotiazinil-porfirinek speciális foto- és elektrokémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek a molekulát alkotó két heterociklusos gyűrű kölcsönhatásából származnak. A fenotiazinil csoport elektron küldő, valamint a makrociklus aromás jellege miatt a fenotiazinil-porfirinek kiterjesztett lineáris π -konjugációval rendelkeznek⁸, aminek következtében a porfirinekre jellemző Soret-sáv a kék tartományból a vörös tartomány irányába tolódik el (batokróom eltolódás). Megfelelő mértékű eltolódás esetén a PDT során alkalmazott fotoszenzibilizátorok besugárzása vörös fénnel is történhet, ezáltal a rákos sejtek pusztítása már nem csak a testfelszínen, hanem a mélyebb szövetekben is lehetségessé válik.

A fentiekben leírtak alapján, kutatásaimat mezo-fenotiazinil-porfírinek előállításáról és funkcionálisításáról végeztem, annak érdekében, hogy a kapott termékek Soret sávja nagymértékű batokróm eltolódást mutasson.

II. Tanulmányozott vegyületcsoportok

II.1. A fenotiazin származékok szerkezete

A fenotiazin (*dibenzo-tiazin*, *tio-difenil-amin*) molekula szerkezetét tekintve, két benzolgyűrűből áll, melyeket egy nitrogén és egy kén atom kapcsol össze a benzolgyűrűk szomszédos szén atomjain keresztül (1. ábra).



1. ábra: 10-H-fenotiazin

Mindkét heteroatom hibridizációja sp^3 típusú. Ezek a heteroatomok a kötésben részt nem vevő elektronpárjaik által konjugációba lépnek a benzol gyűrűvel, aminek következtében a molekulának hajlított szerkezete (pillangó szerkezet) lesz. A N és a S atomok befolyásolják a molekula reaktivitását, elősegítve az elektrofil szubsztitúciós reakciókat.

A fenotiazint először Bernthsen⁹ állította elő 1883-ban a difenil-amin kénnel történő melegítése közben, I_2 katalizátor jelenlétében. Azóta már több mint 5000 fenotiazin származékot szintetizáltak az alap szerkezet különféle módosításával. Ez a módosítás 4 különböző úton történhet: (a) új szubsztituens bevitele a N atomra, (b) új szubsztituens bevitele a benzol gyűrű valamely C atomjára (1-4 és 6-9 pozíciók), (c) a S atomon történő oxidáció, melynek következtében szulfoxid vagy szulfon csoport keletkezik, (d) homo- vagy heteroaromás vegyületek kondenzációja az egyik, vagy mindkét benzol gyűrűhöz.¹⁰

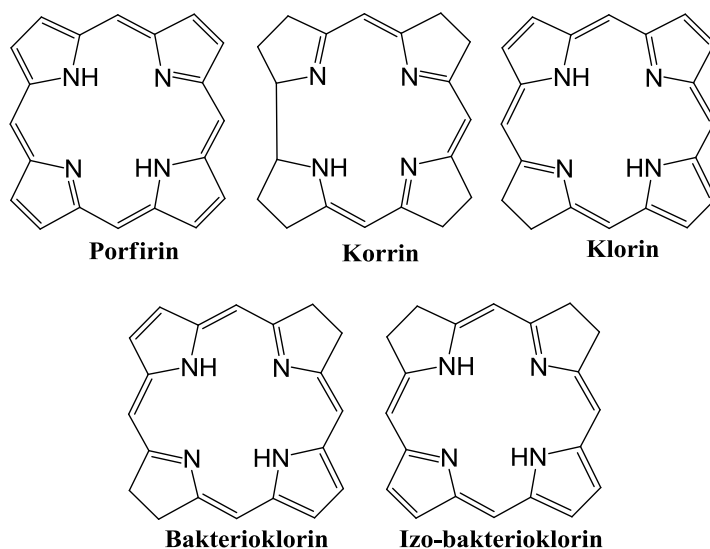
A fenotiazin származékoknak számos felhasználása ismert, széles körben alkalmazhatóak, többek között a színezékiparban (metilénkék, toluidinkék, Lauth-féle festékek), a gyógyszeriparban, illetve polimerek gyártásában (pl. poliuretán stabilizálása).

II.2. A porfirinek kémiája

II.2.1. Makrociklusos vegyületek

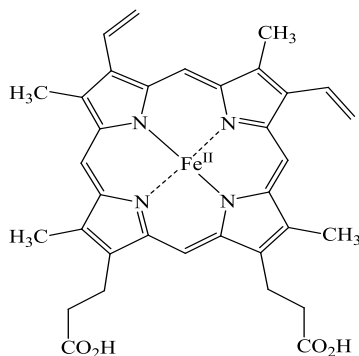
A porfirinek tetrapirrol szerkezetű makromolekulák, fontos szerepet töltenek be az emberi szervezetben és a természetben egyaránt.

A tetrapirrolok olyan szerves vegyületek, melyek 4 pirrol gyűrűből állnak, direkt kovalens kötésekkel vagy szén hidakon (metin- vagy metilén hídon) keresztül összekapcsolva. Lehetnek lineáris vagy gyűrűs szerkezetűek. A gyűrűs vázú tetrapirrol származékok, illetve ezek különböző fémvel alkotott komplexei rendkívül fontosak biológiai szempontból, katalizátorként szolgálnak az oxidációs folyamatokban. Legismertebb képviselők a porfirin, korrin, klorin, bakterioklorin, és izo-bakterioklorin (2. ábra).¹¹



2. ábra: Makrociklusos tetrapirrol származékok

A porfirin származékok közül Fe(II)-protoporfirin IX-komplex a hem prosztetikus csoportja, melynek fontos szerepe van az élő szervezet oxigén ellátásában, biztosítja az oxigén útját a tüdőtől egészen a sejtekig.



3. ábra: Fe(II)-protoporfirin IX-komplex

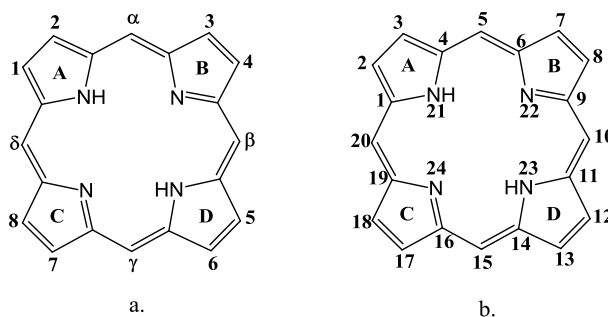
Az 1920-as években H. Fischer¹² kidolgozott egy olyan előállítási módszert, amely során 4 pirrol molekula kombinációjával gyűrűs rendszert hozott létre. A sikeres szintézis végén egy lila színű terméket kapott, melyet *porfinnak* (porfirin) nevezett el. Megfigyelte, hogy ez a vegyület szerkezetileg nagyon hasonló a hem makromolekuláéval (csak Fe^{2+} mentes), azonban a szénláncok porfirin gyűrűn való elhelyezkedését nem tudta pontosan meghatározni. 15 féle elrendeződést talált alkalmasnak, amelyeket rendre elő is állított (protoporfirinek), majd pedig összehasonlította őket a hemből származtatott porfirinnel. A kilencedikként előállított termék volt az, amelyik tulajdonságaiban megegyezett ezzel a természetes molekulával, így a protoporfirin IX elnevezést kapta. A továbbiakban vasat addicionált hozzá, így sikerült szintetizálnia vegyi úton a hem molekulát. Ezért a munkájáért Fischer 1930-ban kémiai Nobel-díjat kapott.

Az első *mezo*-tetrafenil porfirint P. Rothemund¹³ állította elő 1939-ben. Ez a leggyakrabban tanulmányozott vegyület a porfirinek közül.

II. 2.2. A porfirinek szerkezete

A porfirinek makrociklusos vegyületek, az alapszerkezetet 4 pirrol egység alkotja, melyek metin hidakon keresztül kapcsolódnak egymáshoz, így jön létre a 20 C atomból álló porfirin-váz.

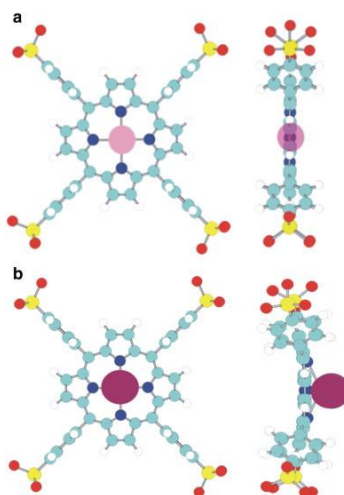
A porfirinek elnevezésére vonatkozó szabályt H. Fischer dolgozta ki: a pirrol pozíciókat 1-től 8-ig, míg a *mezo* helyzeteket az α , β , γ és δ betűkkel jelölte meg (4a. ábra). Ezt a nomenklaturát azonban nem sokáig használhatták, ugyanis nem alkalmazható az újonnan előállított származékok esetében. Ebből adódóan a porfirinek elnevezésére a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) vagy IUB (*International Union of Biochemistry*) által javasolt rendszer használatos, amely 1-től 24-ig számozza a C és N atomokat (4b. ábra).



4. ábra: Porfirinek nomenklaturája

A porfirinek szerkezetében minden C atom sp^2 -es hibridállapotú. A molekula összesen 22 π elektront tartalmaz, melyek közül csak 18 áll direkt konjugációban egymással, így eleget tesz a Hückel-féle $4n+2$ szabálynak, azaz egy aromás rendszer. Az aromás jelleget igazolják továbbá a röntgendiffrakciós és NMR mérések, valamint az elektrofil szubsztitúciós reakciók (porfirin származékok nitrálása¹⁴, szulfonálása¹⁵, halogénezése...). A 7-es, illetve 17-es C atomnál található kettős kötés redukálható, anélkül, hogy az aromás jelleg megszűnne.¹⁶

A gyűrűben található belső protonok mobilisak, azaz szabadon változtatják helyeiket a nitrogén atomok között. Megfelelő körülmények között ezek a protonok disszociálódhatnak, és helyükre fémionok (pl. Fe, Cu, Co, Zn, Ni, stb.), esetenként nemfém ionok léphetnek be. A fémion méretétől függően képződhet *normál* (planáris) metalloporfirin (5a. ábra), vagy *sitting-atop* (SAT) komplex (5b. ábra). Ez utóbbi esetében a fémion mérete túl nagy (80 ppm-nél nagyobb sugarú), így a porfirinvázat meghajlítja és annak síkja fölött helyezkedik el.¹⁷

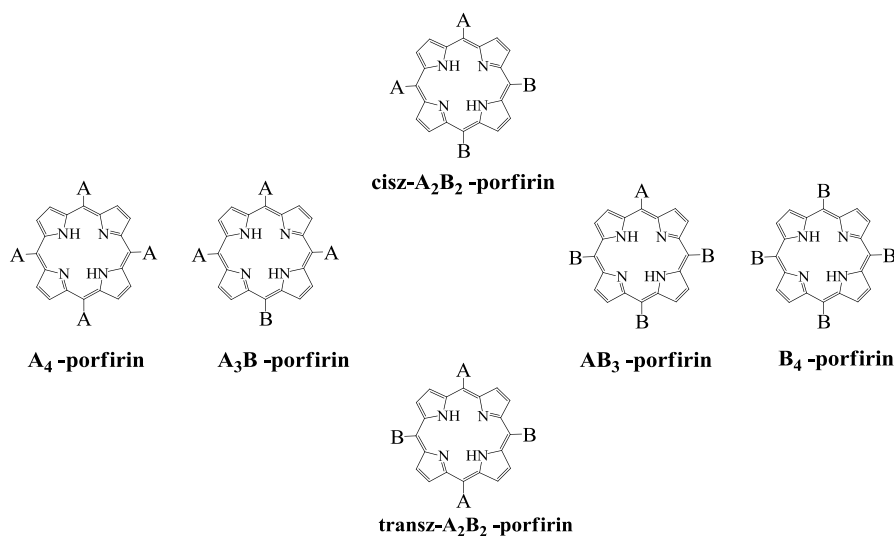


5. ábra: Elöl- és oldalnézeti képei egy normál (a) és egy SAT (b) típusú porfirin komplexnek¹⁸

Nem csak a gyűrű belsejében mehetnek végbe reakciók, hanem magán a porfirinvázon is. A 20 db. külső C atom közül 12 alkalmas elektrofil vagy nukleofil szubsztitúció megvalósításához. Ez történhet β , illetve *mezo* pozíciókban, attól függően, hogy az új szubsztituens hova kapcsolódik. β helyzetnek nevezzük a pirrol pozíciókat (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18), míg *mezo* helyzetnek a 4 db. metin hidat. Ezek reaktivitása nem azonos, a β pozíciók kevésbé reaktívak, mint a metin hidak. Ugyanakkor a *mezo* pozíciók is különböznek egymástól: a 10-es és 15-ös helyzetek sokkal inkább nukleofilek, mint a másik kettő (5-ös és 20-as).¹⁹

Ha a *mezo* pozíciókba bekapcsolódó szubsztituensek eltérőek, különböző típusú porfirinekről beszélhetünk. Abban az esetben, ha csak egy fajta szubsztituens kapcsolódik,

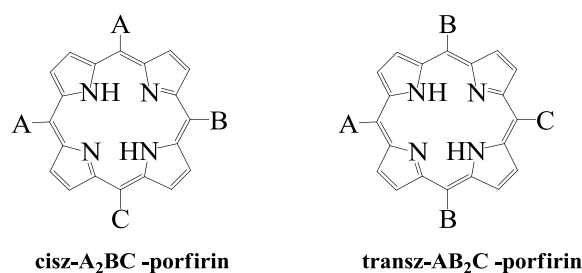
akkor a keletkező porfirin A_4 típusú. Ha két, különböző szerkezetű szubsztituensünk van, akkor négy különböző porfirin keletkezik: A_4 ($R_1=R_2=R_3=R_4$), A_3B , illetve AB_3 ($R_1=R_2=R_3$) és A_2B_2 ($R_1=R_2$ és $R_3=R_4$) (6. ábra).



6. ábra: Vegyes típusú porfirinek (2 különböző szubsztituenssel)

Ha a 6. ábrán szereplő porfirinek előállításához a kiinduló aldehid és pirrol mennyiségét sztöchiometriai arányban adagoljuk, akkor a termékek a következő százalékos összetétel szerint keletkeznek: 6,25% A_4 , 25% A_3B , 25% cisz- A_2B_2 , 12,5% transz- A_2B_2 , 25% AB_3 és 6,25% B_4 .

Abban az esetben, ha a gyűrűn három szubsztituens eltérő, a következő formák jelentkeznek még: cisz- A_2BC és transz- AB_2C (7. ábra).²⁰ Ha mind a 4 szubsztituens különböző, akkor ABCD-típusú porfirinról beszélünk.

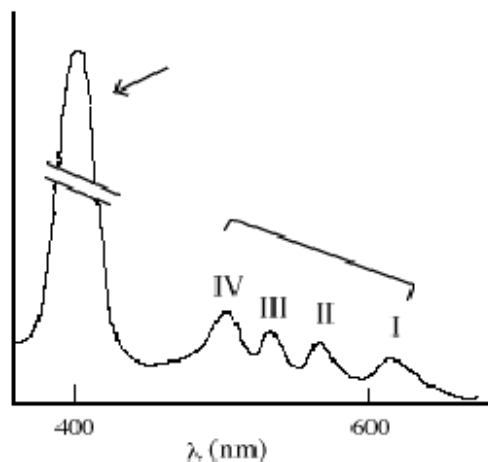


7. ábra: Vegyes típusú porfirinek (3 különböző szubsztituenssel)

A vegyes porfirinek elválasztása leggyakrabban oszlopkromatográfiás módszerrel történik. Az A, B és C gyökök egyaránt lehetnek alifásak, illetve aromásak.²¹

A porfirin vázra szubsztituált különböző funkciós csoportok befolyásolják a molekula elektronszerkezetét és megváltoztatják azt. Ennek következtében módosul az abszorpció

színkép, és a sávszerkezetben különböző mértékű eltolódások jelentkeznek. A 8. ábra a porfirinekre jellemző tipikus UV-Vis abszorpciós spektrumot mutatja.



8. ábra: *Porfirinek UV-VIS abszorpciós spektruma*

A látható tartományban két intenzív sávegyüttes is jelentkezik, a Soret-sáv és a Q-sávok. A két elnyelési sáv közül a Soret-sáv az intenzívebb, amely 380 nm-től akár 460 nm-ig is jelentkezhet. Ezt követi négy Q-sáv, melyek már kisebb gerjesztési energiáknál jelennek meg, körülbelül 450-700 nm-ig terjedő hullámhossz tartományban.²²

II.2.3. Előállítási módszerek

A porfirin-váz többféle módon is szintetizálható, melyek közül leggyakrabban alkalmazott módszer az aldehidek és pirrolok kondenzációs reakcióján alapszik.

II.2.3.1. Pirrol és aldehid kondenzációja

A legegyszerűbb módszer porfirinek előállítására a pirrol reakciója alifás vagy aromás aldehidekkel. Ez a módszer alkalmas *mezo*-tetraszubsztituált porfirinek előállítására.

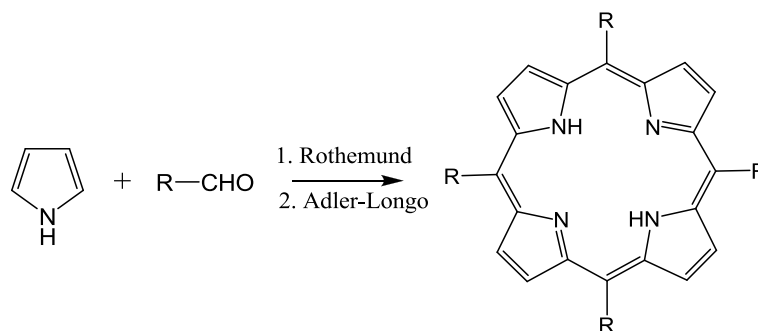
Rothemund-féle előállítás

P. Rothemund²³ volt az első, aki 1936-ban *mezo*-szubsztituált porfirint állított elő. Ő a pirrolt és a benzaldehidet metanol és piridin elegyében oldotta fel, majd pedig 24 h-an keresztül 150 °C-on főzte. Végül egy sötétvörös kristályos vegyületet kapott, ami csak nagyon kis mennyiségben, mindössze 0,1%-ban keletkezett. Ezt a módszert más aromás és alifás aldehidek esetében is kipróbálták, a hatásfok azonban minden esetben nagyon alacsony maradt, maximum 3%.

Adler és Longo által javasolt módszer

A. D. Adler és F. R. Longo²⁴ szintén vizsgálták a pirrol és aldehidek kondenzációját, és megfigyelték, hogy savas közegben és oxidálószer jelenlétében (ami lehet akár a levegő oxigénje is) a reakció hatásfoka megnő. Ha a kiinduló anyagokat propionsav jelenlétében reagáltatták, akkor a hozam 20%-kal is megnőtt, ugyanakkor ha oldószerként ecetsavat használtak, 30-40%-os hatásfokot is elértek. Továbbá kimutatták, hogy az oldószerben található víznyomok csökkentik a reakció hatásfokát. Ezt a módszert gyakran alkalmazzák aszimmetrikusan szubsztituált, illetve *mezo* helyzetben szubsztituált porfirinek előállítására.

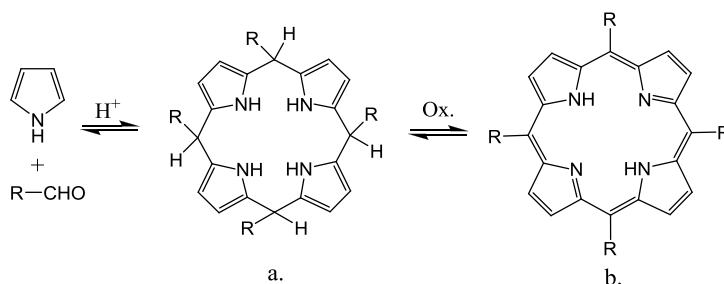
Számos előnye mellett, az Adler-Longo szintézisnek hátrányai is vannak. A porfirin képződés során nagy mennyiségben keletkezik klorin (redukált porfirin) is, amely szennyezi a terméket, ugyanakkor ez a módszer nem alkalmazható olyan aldehidek esetében, melyek savra érzékeny funkciós csoportot tartalmaznak.



9. ábra: Porfirin képződése Rothemund, illetve Adler-Longo módszerek alapján

Lindsey-féle módszer

Egy újabb módszert porfirinek előállítására J. S. Lindsey²⁵ dolgozott ki. Észrevette, hogy a pirrol és aldehid kondenzációjának első lépésében, anaerob körülmények között porfirinogén keletkezik (10a. ábra), amelyet oxidálószerrel porfirinné lehet alakítani (10b. ábra). Az oxidálószer lehet nitro-benzol, p-kloranil, vagy 2,3-dikloro-5,6-diciano-1,4-benzokinon (DDQ). Lindsey és munkatársai az előállítási kísérletek során a reagenseket ekvimoláris koncentrációban adagolták (10^{-2} M), a reakciót $BF_3 \cdot Et_2O$ jelenlétében végezték, szobahőmérsékleten, oldószerként leginkább diklórmetánt használtak. A hatásfok így elérte a 30-40%-ot is, de mivel a keletkező termékkeveréket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztították, ezért további veszteségek jelentkezték.



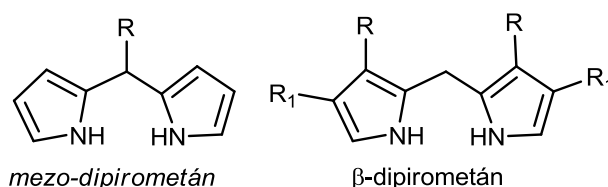
10. ábra: *Porfirinogén keletkezése (a), és oxidálása porfirinné (b)*

A pirrol és aldehidek kondenzációs reakciója többféle körülmény között mehet végbe. A keletkező porfirinek hatásfoka nagyobb, ha az Adler-Longo vagy a Lindsey-féle módszert választjuk, szemben a Rothmund által javasolt szintézissel. Az Adler-Longo módszer széles körben alkalmazható, hátránya viszont, hogy a keletkező termékek nem minden esetben kristályosodnak ki: propionsavas oldószerben a keletkező termék kikristályosodik, míg ecetsav esetében nem (az ecetsav nagy pK_a értéke miatt). Ez megnehezíti a komponensek szétválasztását, és további termékvesztést okoz. Hasonló módon a Lindsey módszer esetében is számítani kell veszteségre a nehéz tisztítási műveletek miatt, és bár ez a fajta szintézis nem alkalmazható olyan széles körben, mint az Adler-Longo módszer, mégis nagy jelentőséggel bír, hisz lehetővé teszi speciális szubsztituensekkel rendelkező porfirinek előállítását.

II.2.3.2. „2+2” típusú porfirin előállítás (Dipirrol intermedierek kapcsolása)

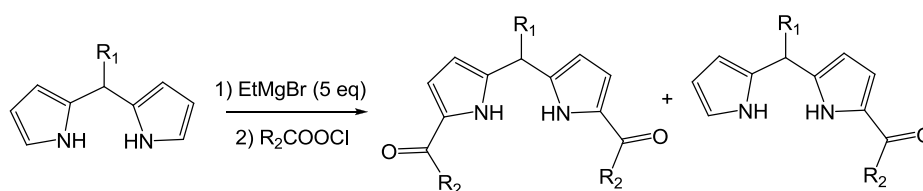
Ezt az eljárást McDonald²⁶ és Kenner fejlesztette ki, és „2+2” szintézisként ismert. Intermedierként olyan dipirometánt és dipirometént alkalmaztak, melyek α helyzetben funkciós csoportokat tartalmaztak. A termék egy négylépéses reakció eredményeként jön létre:

- 1. lépés: dipirometán szintézise: Lindsey²⁷ és társai kutatásaik alapján azt figyelték meg, hogy a dipirometán nagy hozammal képződik a pirrol és a különböző aldehidek Lewis savak által katalizált reakcióiban



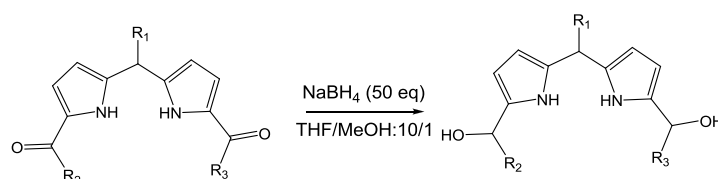
11. ábra: *Mezo- és β -dipirometán szerkezete*

- 2. lépés: szimmetrikus vagy aszimmetrikus diacil-dipirometán előállítása



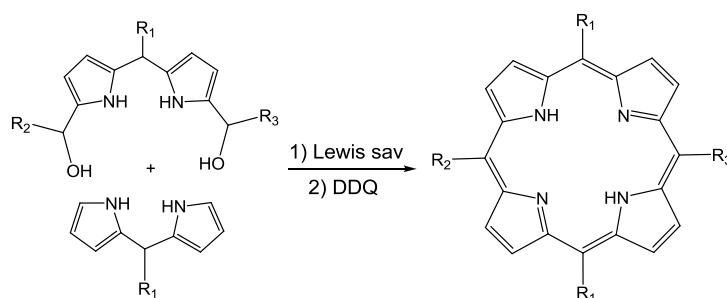
12. ábra: Diacil-dipirometán előállítása dipirometánból

- 3. lépés: diacil-dipirometán redukciója dipirometán-dikarbinollá



13. ábra: Dipirometán-dikarbinol képződése

- 4. lépés: dipirometán-dikarbonil és dipirometán kondenzációja, melyet oxidáció követ, és kialakul a porfirin

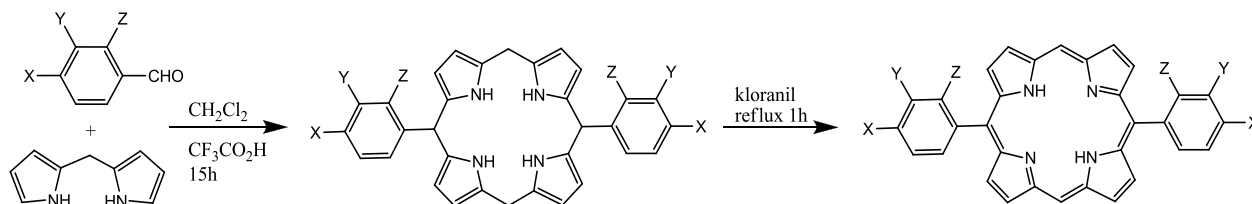


14. ábra: Porphirin kialakulása

Ogoshi²⁸ 5,15-diaril- β -oktaalkil-porfirint állított elő β -alkil-dipirometánból és aromás aldehidből. Ha a reakciót propionsavban végezte Zn-acetát jelenlétében, akkor a hatásfok 15-25%-os volt, viszont ha benzol és trifluor-ecetsavat használt, akkor 30-40%-os hatásfokot is elért. Ebben a folyamatban a porfirinogén a levegő oxigénje által oxidálódik porfirinná.

Manka²⁹ és Lawrence kiinduló anyagként szubsztituátlan dipirometánt és szubsztituált aldehidet használt, és termékként az 5,15-diaril-porfirint kapták (15. ábra). A reakció igen magas hatásfokkal ment végbe (73-92%), a kiinduló anyagokat sztöchiometriai mennyiségben adagolták, és oldószerként diklórmetánt használtak. Megfigyelték, hogy az aromás aldehid enyhén, alig észrevehetően befolyásolta a porfirinogén kialakulását, vagyis azt a következtetést vonták le, hogy az elektronban gazdag aldehidek sokkal gyorsabban alakítják ki a porfirinogén intermediert, mint az elektronban szegények. A reakcióidő körülbelül 15h, ennyi idő kell ahhoz, hogy a porfirinogén képződése teljes legyen. Az oxidációt p-kloranillal

végezték. A terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztították, eluensként benzol-ciklohexán elegyet használtak, 1:1 arányban.



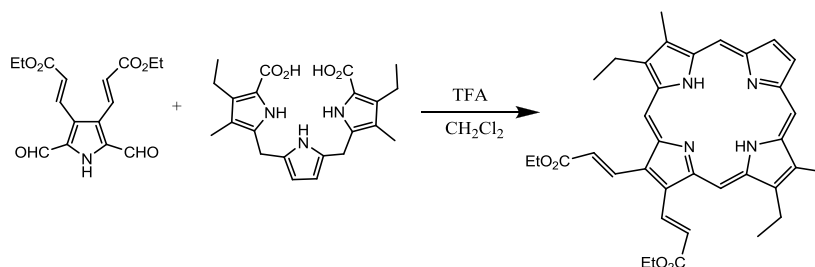
15. ábra: 5,15-diaril-porfirin képződése (Manka és Lawrence módszerével)

A dipirrol intermediér kapcsolódása során szinte minden esetben nagyobb hatásfokkal keletkezik a porfirinvegyület, mint a pirrolok és aldehidek kondenzációjával, ennek ellenére ezt a típusú előállítást nem alkalmazzák olyan széles körben, mint az előzőt, ugyanis bonyolultabb a több reakciólépés miatt.

II.2.3.3. „3+1” típusú porfirin előállítás (Tripirrol intermedierek kapcsolása)

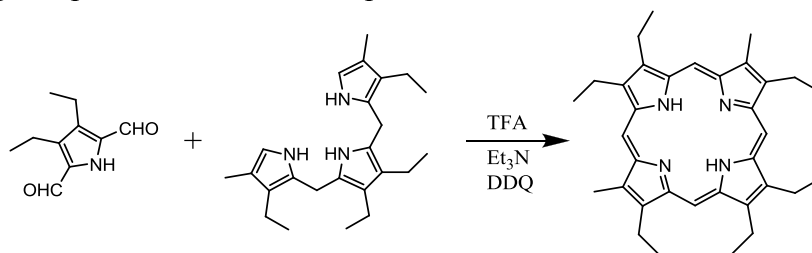
Az ilyen típusú előállítás során a pirrol egységek először is egy tripirán gyűrűt képeznek, majd pedig ez a gyűrű reagál diformil-pirrollal.

Ezzel a módszerrel Momenteau³⁰ és társai olyan porfirin vegyületeket sikerült előállítsanak, melyek 2 akrilsav egységet tartalmaztak ugyanazon a pirrol gyűrűn. A reakció hatásfoka 33%-os volt, trifluor-ecetsav (TFA) és diklórmétán használatával.



16. ábra: Momenteau-féle előállítás

Ugyanezzel a módszerrel Lash³¹ oktaalkil-porfirint állított elő 60%-os hatásfokkal. Kiinduló anyagként pirrol-dialdehidet és tripiránt használt.

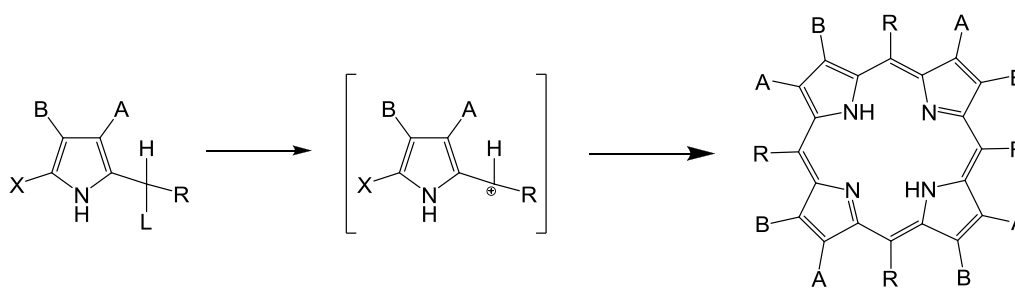


17. ábra: Lash-féle oktaalkil porfirin előállítása

A két előállítási mód közül előnyösebb a Lash-féle szintézist használni, ugyanis itt a termék szinte 30%-kal nagyobb mennyiségben keletkezik. A módszer hátránya viszont, hogy több vegyszert igényel, a TFA mellett trietil-amin és DDQ is szükséges, míg a másik esetben elegendő csak a diklórmétán.

II.2.3.4. 2-es helyzetben szubsztituált pirrol autokondenzációja

Ebben az esetben 4 pirrol gyűrű ciklokondenzációs reakciója során alakul ki a porfirin váz, savas közegben. A kondenzációs reakció hatékonysága függ a 2-piril-karbokation stabilitásától, reakcióképességétől és kialakulásától (a távozó csoport leválásával alakul ki pirrolból). A folyamat megvalósulásának feltétele, hogy a pirrol gyűrű 2-es vagy 5-ös pozícióban tartalmazzon egy szubsztituált metil csoportot (18. ábra). A módszer alkalmas β -szubsztituált porfirinek előállítására.³²



18. ábra: Porfirin képződés pirrol autokondenzációjával

1. táblázat: Az előállítási módszerek összehasonlítása

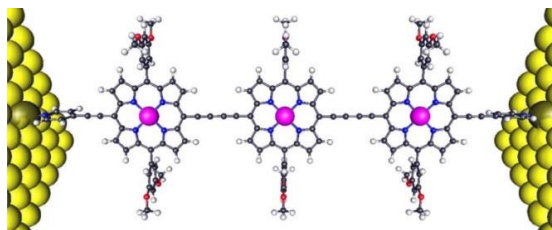
Előállítási módszer		Hatásfok (%)	Oldószer	Hőmérséklet	Reakció idő
pirrol + aldehid kokondenzációja	Rothmund-féle	0,1-3	piridin	150 °C	24h
	Adler-Longo	20	propionsav	150 °C	1h
		30-40	ecetsav	150 °C	
	Lindsey	30-40	diklór-metán kloroform	25 °C	1h
"2+2" típusú előállítás	Ogoshi	15-20	propionsav + Zn-acetát	25 °C	9-10h
		30-40	benzol + trifluor-ecetsav	25 °C	
	Manka és Lawrance	73-92	diklór-metán	25 °C	15h

“3+1” típusú előállítás	Momenteau	33	diklór-metán + TFA	—	—
	Lash	60	TFA	—	—
2-es helyzetben szubsztituált pirrol autokonden- zációja	Siedl és Winkler	9-34	propionsav	—	—

II.2.4. A porfirinek felhasználása

A porfirinek egy olyan egyedülálló osztályt alkotnak, melyek szinte mindenütt megtalálhatóak a természetben és számos funkciójuk van, többek között részt vesznek az oxigén szállításában, az elektron átadásban, illetve a fotoszintézis folyamatában. Fotokémiai (energia transzfer), redox (elektron transzfer) és koordinációs tulajdonságaik miatt széles körben alkalmazzák őket a különböző tudományágakban. A porfirin-kémia kutatási és alkalmazási területei közé tartoznak, többek között, a napcellák készítése, félvezetők gyártása, az enzimek és a mesterséges fotoszintézis modellezése, a nemlineáris optika és a nanoanyagok tanulmányozásában, valamint a rákos sejtek pusztítása (fotodinamikus terápia). Ugyanakkor a porfirinek fémionokkal igen stabil komplexeket képeznek, melyek elektron szerkezetüknek köszönhetően, számos technológiai alkalmazással rendelkeznek.³³

Egyedülálló tulajdonságaik révén használhatók molekuláris vezetékként, ugyanis a rövid szénláncokkal összekapcsolt porfirinek képesek elektronokat szállítani 5-10 nm távolság között. Ez azt jelenti, hogy a porfirin alapú molekuláris vezetékek hasznos nanoelektronikai és fényelektromos eszközök lehetnek, de az ehhez kapcsolódó mechanizmusok még nem teljesen kidolgozottak. Azt azonban már felderítették, hogy az oligo-porfirin huzalok konduktanciája (vezetőképessége) nagyban függ a hőmérséklettől, míg a huzal hosszától szinte alig. A 19. ábra olyan oligo-porfirin egységet mutat be, amely arany elektródhoz van kötve. Napjainkban a kutatók, többek között, ilyen típusú szerkezetek tanulmányozásával foglalkoznak.³⁴



19. ábra: Háromtagú porfirin rendszer kapcsolódása arany elektródhoz

Optikai oxigén szenzorok lehetnek olyan szerves festékek, mint például a policiklikus aromás szénhidrogének, fém-komplexek, vagy porfirin polimerek. Ez utóbbi lehet, például, platinium-porfirin komplex, amelyet oxigén permeábilis polimerre rögzítenek (szilikon polimer, polisztién, stb.). Ezek a porfirinek erős foszforeszcenciát mutatnak, magas kvantumhozamon, szobahőmérsékleten, és hosszú ideig. E tulajdonságaik miatt jól alkalmazhatók oxigénérzékelő festékként.³⁵

A porfirineknek fontos szerepük van a gyógyászatban, különösképpen a rákos sejtek pusztításában. Az ezzel kapcsolatos kutatások az 1900-as évek elején kezdődtek, amikor Tappenheimer és munkatársa észrevették, hogy ha különböző baktériumtenyészeteket bizonyos festékekkel (pl. akridin, eozin) megfestenek, és ezután megfelelő intenzitású fénnel megvilágítanak, akkor azok elpusztulnak.

Ilyen körülmények között a rákos sejtek pusztítására alkalmazott eljárás az ún. fotodinamikus (fotodinámiás) terápia (**Photo Dinamic Therapy**). A PDT egy non-invazív technika, amely különböző bőrbetegségek kezelésére alkalmas. Ilyenek például a már említett rákos elváltozások (bőrrák), de napjainkban egyre szélesebb körben alkalmazzák kozmetikai célokra is (a bőr megfiatalítására). Ez utóbbiról, vagyis a PDT szépségiparban való felhasználásáról, 2000-ben jelent meg az első tudományos cikk, amelyben Ph. Bitter³⁶ arról számol be, hogy ez a módszer nagyon sikeres az esztétikai és lézer sebészetben.³⁷

A fotodinamikus terápia lényege, hogy a szervezetbe fényérzékelő anyagot, úgynevezett fotoszenzibilizátort juttatnak be, amely felhalmozódik a tumor szövetekben, ezután pedig a megfelelő hullámhosszúságú fénnel megvilágítva aktiválódik, így fejt ki hatását a sérült sejtekben.

A leggyakrabban használt fényérzékelő anyag az 5-amino-levulénsav (ALA), amely a bőrrel való érintkezéskor átalakul protoporfirin IX-é és feldúsul a sérült bőr sejtjeiben. Fényforrás hatására a megfelelő hullámhosszon szingulett oxigén képződik, amelynek nagy a reaktivitása, emiatt hatékony sejtkárosító. Élettartama vizes közegben nagyon rövid (kb. 4 μ s), de jelen körülmények között, a biomolekulák jelenléte miatt, nem éri el az 1 μ s–ot sem. Emiatt az a távolság, amire eldiffundálhat, még a sejtek méretéhez viszonyítva is kicsi, vagyis csak ott fejtheti ki hatását, ahol a fotoszenzibilizátor felhalmozódott (azaz a sérült sejtekben).

A használatban levő fotoszenzibilizátorok jó kvantumhatásfokkal fluoreszkálnak, ami a terápia szempontjából igen előnyös, ugyanis sokat segít a kezelendő terület vizualizálásában. Besugárzásuk kék fénnel történik, ugyanis annak hullámhossza egybeesik a porfirinek legintenzívebb abszorpciós sávjával, a Soret sávval. Napjainkban az engedélyezett fotoszenzibilizátorok kivétel nélkül porfirin-vázak vegyületek.

A PDT elsősorban a testfelszínen (a bőrgyógyászatban), illetve az üreges szervek belső felületén elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas (pl. szájsebészetben, a tüdőgyógyászatban és egyes nőgyógyászati elváltozások kezelésére). Jó fényáteresztő szövetek esetében nem üreges szervek kezelésével is próbálkoznak, mint például az agysebészetben. Nagy előnye, hogy a hagyományos daganatellenes terápiás eljárásokkal (kemo- illetve radioterápia) szemben az immunrendszert nem gyengíti, hanem erősíti.³⁸

II.2.5. Brómozott porfirin származékok

A halogénezett porfirinek jelentőségére az 1990-es években figyeltek fel, amikor is bebizonyosodott, hogy a különböző halogénekkal szubsztituált porfirinek köztiterméként szolgálhatnak nemlineáris optikai, és más fontos tulajdonságokkal rendelkező, új vegyületek előállításában. Legegyszerűbben a klórozott és a brómozott származékok állíthatók elő, míg jódozott termékeket csak igen speciális körülmények között lehet szintetizálni.

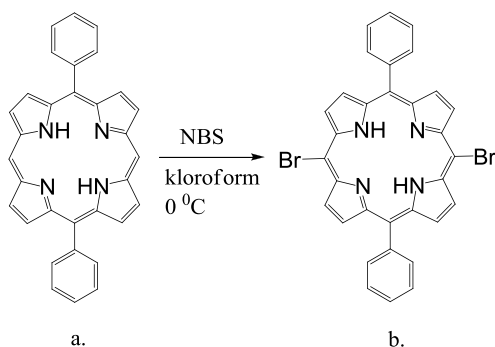
A brómozott porfirinek széles körben alkalmazhatóak keresztkapcsolási reakciókban (Heck, Sonogashira, Stille, Suzuki, Takahashi), melyek során nem csak C-C kötések, hanem C-heteroatom (O, N, S, P, B) kötések is kialakulhatnak. Tanulmányozásuk igen jelentős, többek között, sztereokémiai, optikai, elektrokémiai és rák ellenes tulajdonságaik miatt.^{39 40} A brómozása történhet *mezo*-, illetve β pozíciókban, a reakció körülményeitől függően.

II. 2.5.1. Brómozás *mezo* pozícióban

A *mezo* helyzetben brómozott porfirinek keletkezésének határfoka minden esetben a reakciókörülményektől függ. Ha a kiindulási anyag Br_2 vagy piridium-bromid-perbromid, akkor 50%-ban 5-bróm-porfirin, míg 15%-ban 5,15-dibróm-porfirin keletkezik. A monobrómozott termék határfoka viszont 71%-ra is növelhető, abban az esetben, ha reagensként N-bróm-szukcinimidet (NBS) használunk. 5, 10, 15-tribróm-porfirint a bróm és a porfirin 90%-os ecetsav jelenlétében történő reakciójával állíthatunk elő.⁵⁰

Az egyik leggyakrabban alkalmazott vegyület *mezo*-brómozási reakciókban az 5,15-diaril-porfirin (20a. ábra). A reakció megvalósulásának feltétele az, hogy két, egymással szemben levő *mezo* pozíció (pl. a 10-es és 20-as) szabadon legyen. Az ilyen típusú reakciók jelentősége abban nyilvánul meg, hogy nagy molekulatömegű, lineáris vegyületek keletkeznek, illetve az aril szubsztituensek megnövelik az elektronsűrűséget a porfirin π – elektron rendszerében, így elektronikai és optikai tulajdonságok vizsgálatát teszik lehetővé.

Az említett dibróm-porfirin előállítását a 20. ábra mutatja. NBS-ből és kloroformból indultak ki (2:1-hez arányban), 0 °C hőmérsékleten. A hatásfok 85%-os volt.

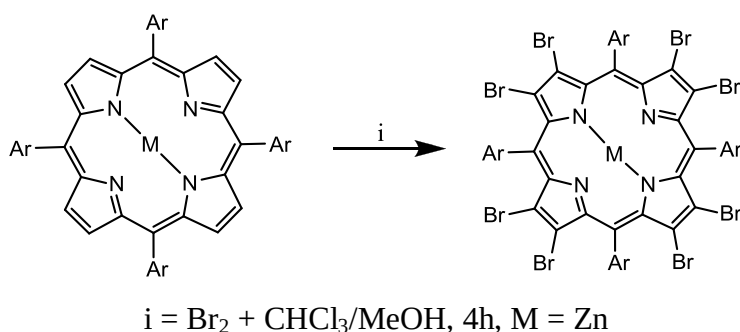


20. ábra: 5,15-dibróm-10,20-difenil-porfirin előállítása

II.2.5.2. Brómozás β pozícióban

A β pozíció abban különbözik a *mezo* pozíciótól, hogy az itt található szubsztituensek sztérikus és elektornikus hatása nagyobb, gyakran megváltoztatják a porfirinek non-planáris konformációját, amely jelentős hatást gyakorol a molekula tulajdonságaira.

Az 5,10,15,20-tetraaril-porfirinek, illetve ezek fémkomplex változatainak brómozására olyan módszert fejlesztettek ki, amely már szobahőmérsékleten is lejátszódik. A *mezo* helyzetben lévő aromás szubsztituensek lehetnek fenil-, toлил-, vagy ritka esetekben naftil-csoportok, a reakció hatásfoka 70-80%. Néhány metalloporfirin β helyzetbe való brómozását és annak körülményeit a 21. ábra szemlélteti:



21. ábra: Komplexált-tetraaril-porfirinek brómozása

Tetraaril-porfirinek brómozásának egy másik módja az NBS-del történő reakció. Ez a reagens megfelel a monobrómozott porfirinektől az oktabrómozottakig bármelyik vegyület előállítására. A hexa- és heptabrómozott származékok melléktermékként képződnek, a fentiekben leírt reakció hatásfoka körülbelül 40%-os.

Öt brómatomot tartalmazó vegyületet úgy állíthatunk elő, ha Zn-porfírint NBS és kloroform keverékével reagáltatunk 4h-án keresztül, a reakció hatásfoka 20%.⁵⁰

A porfirinek brómozására számos módszer ismert, annak függvényében, hogy milyen pozícióba és hányszorosan brómozott terméket akarunk előállítani. A számos befolyásoló tényező ellenére azonban, a megfelelő reagensek és reakciókörülmények megválasztásával, jó hatásfokkal előállíthatók a kívánt termékek.

III. Célkitűzések

Kutatásaim célja *mezo*-fenotiazinil porfirinek előállítása Adler-Longo módszer alapján, illetve a keletkező termékek fotokémiai brómozása UV lámpa segítségével. A fenotiazinil-porfirinek esetében a kiterjesztett lineáris π -konjugáció és a bróm szubsztituensek hatására⁴¹ a Soret sáv abszorpciós maximuma várhatóan jelentős batokróm eltolódást mutat, ami lehetővé teszi a PDT során a fotoszenzibilizátorok besugárzását vörös fénnel.

IV. Gyakorlati rész

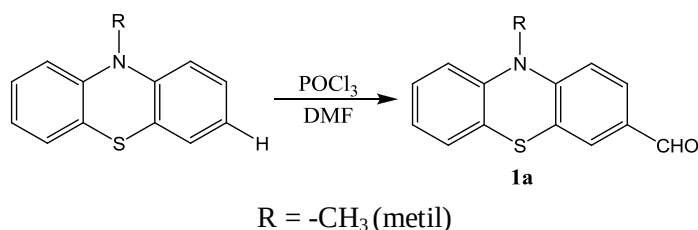
IV. 1. Az alapanyag szintézise

10-metil-10H-fenotiazin-3-karbaldehid

A vegyület előállítása Vilsmeier-Haack formilezéssel történt. Ez a reakció szubsztituált amidok, foszforoxiklorid és aktivált arén között játszódik le, és aril aldehidet vagy ketont eredményez.

A reakció első lépésében az amid és a foszforoxiklorid reakciójából klóriminium ion keletkezik. Ezt követően, aromás elektrofil szubsztitúcióval az iminium ion intermedierré alakul, hidrolizál, és végül megkapjuk a kívánt terméket (aldehidet vagy ketont).

Az előállított termék (22. ábra): **10-metil-10H-fenotiazin-3-karbaldehid (1a)**

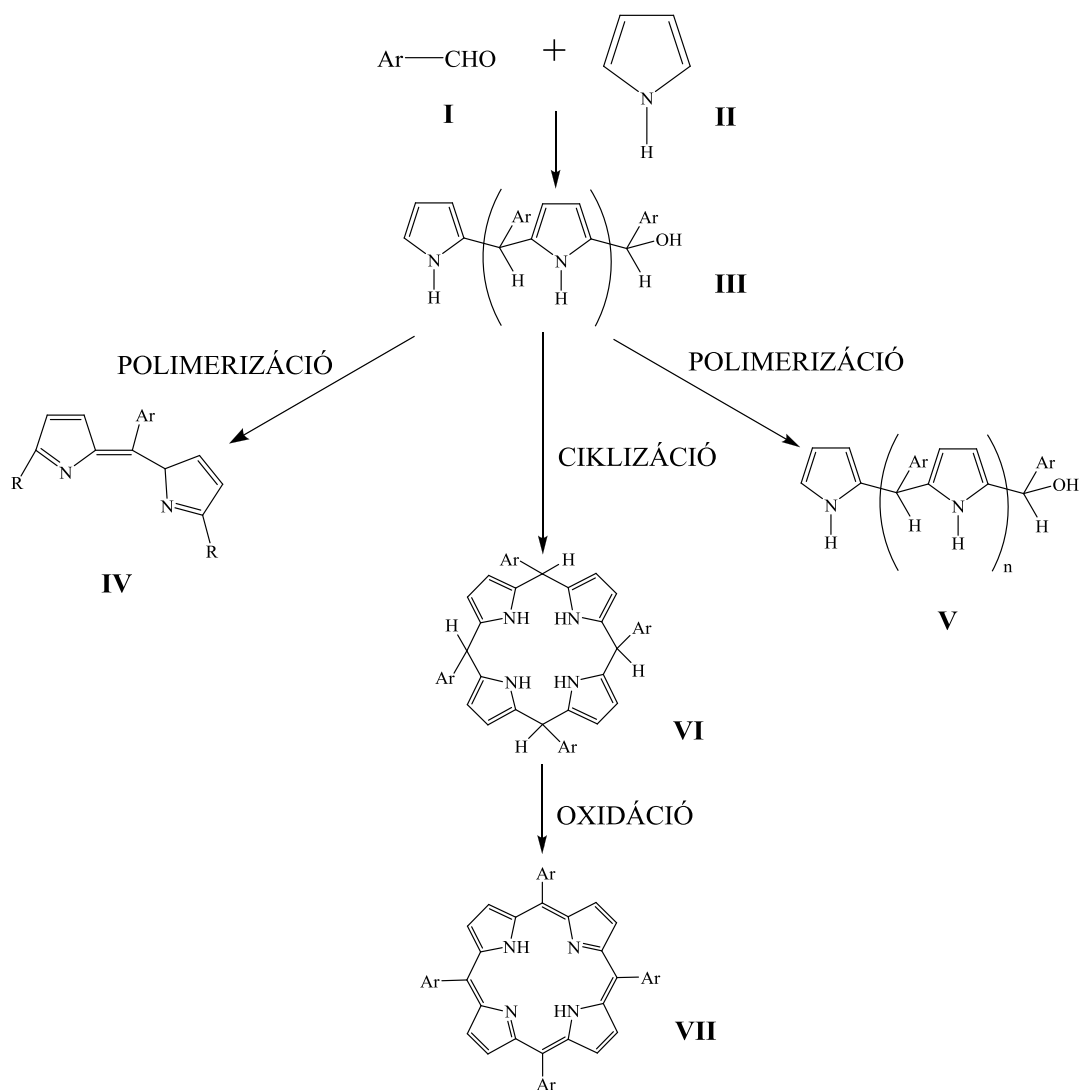


22. ábra: Alkil-fenotiazin formilezése

IV. 2. Egyszerű és vegyes porfirinek előállítása

A kutatás során *mezo* helyzetben szubsztituált tetraaril-porfirinek szintetizáltam. Általános módszer ilyen típusú porfirinek előállítására az aromás aldehidek kondenzációja pirrollal, savas közegben. Az átalakulás többlépéses folyamat, első lépésben kondenzáció (**polimerizáció** és **ciklizáció**), ezt követően pedig **oxidáció** történik (23. ábra).

Az aldehid (I) és a pirrol (II) reakciója tetrapirometánt (III) eredményez, amely megfelelő körülmények között porfirinogénné (VI) ciklizálódik. Ezzel párhuzamosan, polimerizáció során dipirometén (IV), illetve polipirimetán (V) is képződik. Utolsó lépésben, oxidálószer hatására, a porfirinogénből porfirin (VII) képződik.



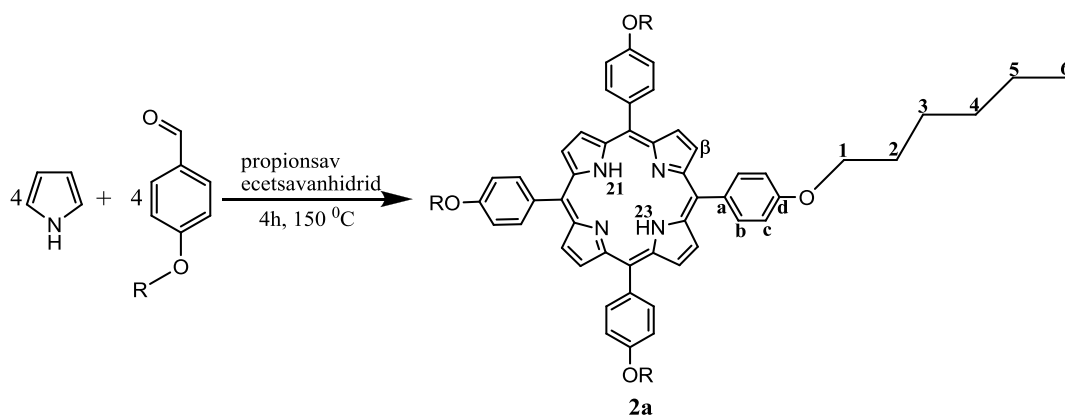
23. ábra: Porphirin képződése pirrol és aldehid kondenzációjából

IV. 2.1. Egyszerű (A_4 típusú) porfirinek előállítása

Az előállítás az Adler-Longo módszer alapján történt propionsav és ecetsavanhidrid keverékében. Az ecetsavanhidridnek vízelvonó szerepe van, megköti a propionsavban lévő vizet, továbbá szükséges a reakció során termelődő víz eltávolítására is. A termelés szempontjából ez igen fontos, ugyanis a víz jelenléte negatívan befolyásolja a porfirinek képződését, csökkentve ezáltal a reakció hatásfokát. A pirrol és a megfelelő aldehid

sztöchiometriai adagolását követően, 4h reakcióidő után, *mezo*-tetraszubsztituált porfirin keletkezik.

Az előállított termék (24. ábra): 5,10,15,20 –*tetrakis*(4-hexiloxi-fenil)–21,23*H*-porfirin (**2a**)



R = -C₆H₁₃ (hexil)

24. ábra: *A*₄-típusú porfirin előállítása

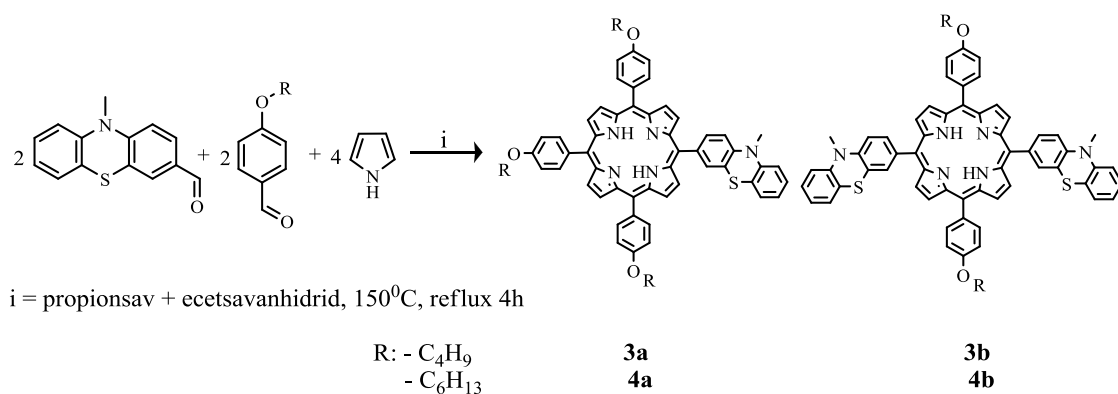
IV. 2.2. Vegyes (A₂B₂ és AB₃ típusú) porfirinek előállítása

A vegyes típusú porfirinek előállítása szintén az Adler-Longo módszer alapján történt, ugyancsak propionsav és ecetsavanhidrid oldószerek keverékében.

A 3a, 3b vegyületek előállításához butiloxi-benzaldehidet, a 4a, 4b vegyületek előállításához hexiloxi-benzaldehidet reagáltattam a pirollal és a 10-metil-3-formil-fenotiazinnal. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtem. A vékonyrétegen megfigyelhető különböző típusú porfirinek képződése, melyeket oszlopkromatográfiás módszerrel választottam el egymástól.

Az előállított termékek (25. ábra):

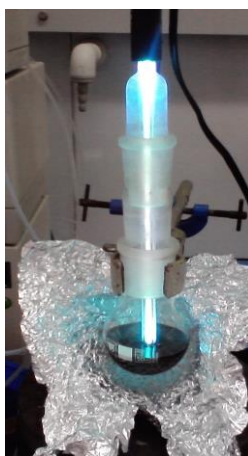
- 5,10,15-tri-(butiloxi-fenil)-20-(*N*-metil-fenotiazin-3-il)-21,23*H*-porfirin (**3a**)
- 5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(*N*-metil-fenotiazin-3-il)-21,23*H*-porfirin (**3b**)
- 5,10,15-tri-(hexiloxi-fenil)-20-(*N*-metil-fenotiazin-3-il)-21,23*H*-porfirin (**4a**)
- 5,15-di-(hexiloxi-fenil)-10,20-di-(*N*-metil-fenotiazin-3-il)-21,23*H*-porfirin (**4b**)



25. ábra: A₂B₂ és AB₃ típusú porfirinek előállítása

IV. 3. Bróm tartalmú porfirinek előállítása

A porfirinek brómozása fotokémiai úton történt UV lámpa segítségével, N-brómszukcinimid (NBS) jelenlétében, kloroform oldószerben. A brómozás gyökös mechanizmus szerint játszódott le, a gyökképződést a reakcióelegyhez adagolt pár csepp benzoil-peroxid segítette elő. Az alkalmazott berendezés egy Pen Ray típusú UV lámpa, amely 254 nm hullámhosszon sugároz. Mivel ez a sugárzás káros az emberi szervezetre, ezért működés közben biztosítani kell a lámpa megfelelő lefedettségét. A művelet nem igényel sem melegítést, sem pedig hűtést, a reakció szobahőmérsékleten megy végbe.

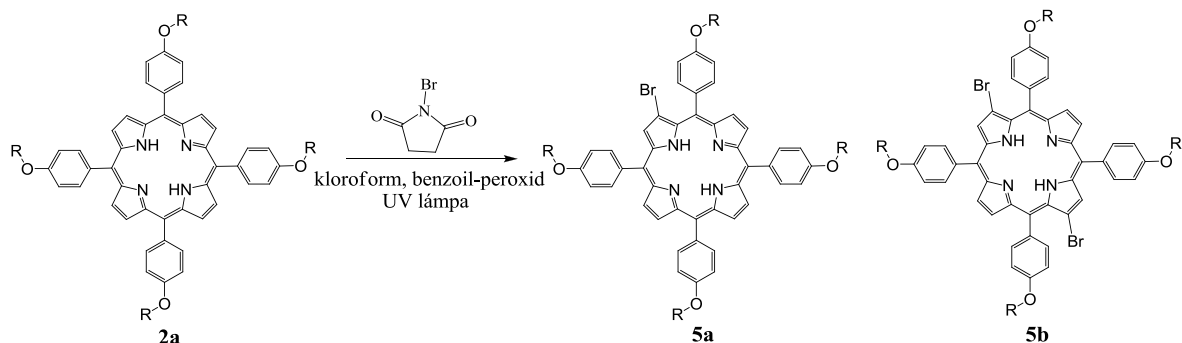


1. kép: Porphirin brómozása UV lámpával

IV. 3.1. Egyszerű (A₄ típusú) porfirinek brómozása

A **2a** vegyület fotokémiai brómozását a fentiekben leírt körülmények között végeztem. A kiinduló porfirint kloroformban feloldottam, és NBS brómozó ágenssel kezeltem. UV lámpa segítségével, 48 óra alatt, mono- és dibrómozott termékkeveréket kaptam, ami keletkezését vékonyréteg kromatográfiával követtem.

Az előállított termékek (26. ábra): 3-bróm-5,10,15,20-tetrakis(4-hexiloxi-fenil)-21,23H-porfirin (**5a**) és 3,13-dibróm-5,10,15,20-tetrakis(4-hexiloxi-fenil)-21,23H-porfirin (**5b**)



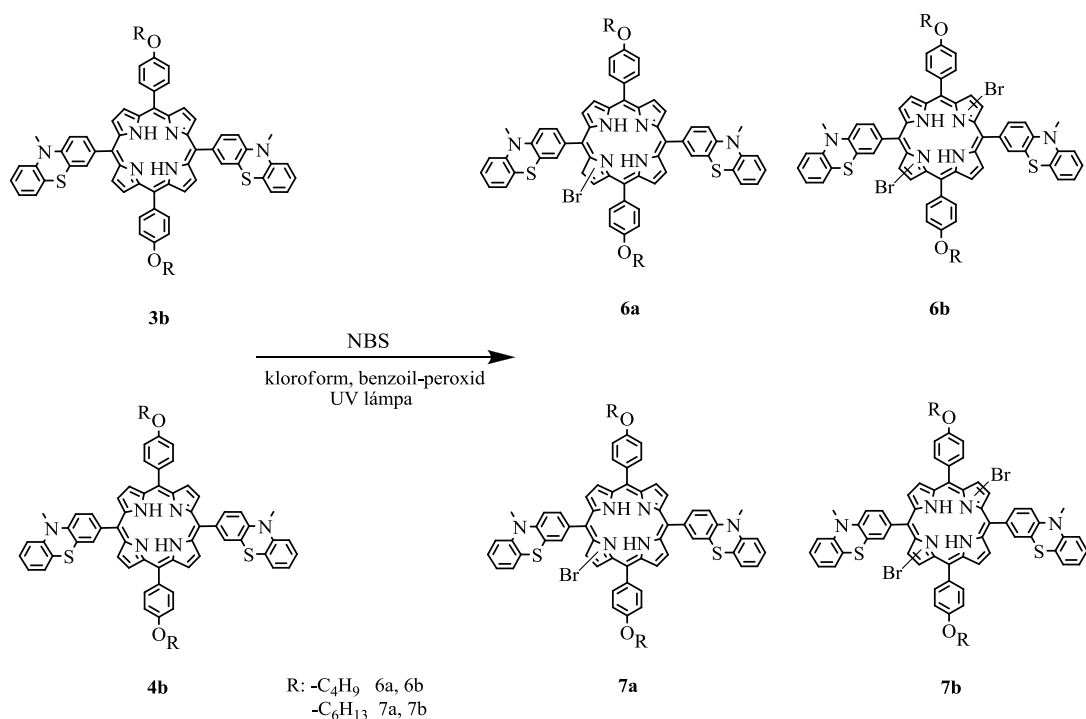
26. ábra: A_4 típusú porfirinek brómozása

IV. 3.2. Vegyes, A_2B_2 és AB_3 típusú porfirinek brómozása

Az előállított vegyes porfirinek közül a **3b** és **4b** vegyületeket fotokémiai brómozásnak vetettem alá, a már ismert körülmények között. Brómozó ágensként ismét NBS-et használtam 48 órás reakcióidő mellett.

Az előállított termékek (27. ábra):

- 13-bróm-5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (**6a**)
- 7,17-dibróm-5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (**6b**)
- 13-bróm-5,15,20-tri-(hexiloxi-fenil)-10-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (**7a**)
- 7,17-dibróm-5,15,20-tri-(hexiloxi-fenil)-10-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (**7b**)



27. ábra: Brómozás a porfirin gyűrűn (β pozícióban)

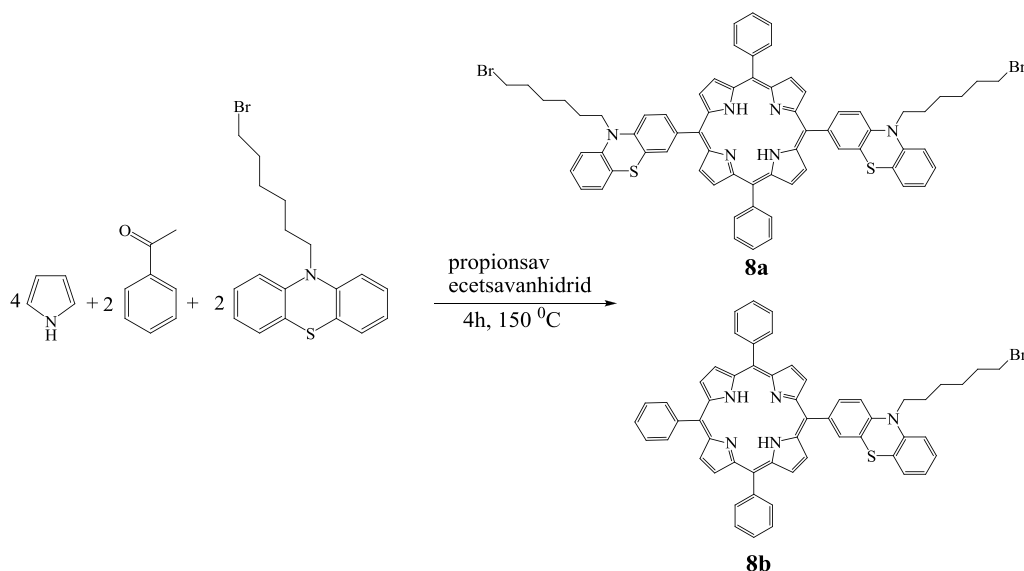
IV. 3.3. Vegyes, bróm tartalmú A₂B₂ és AB₃ típusú porfirinek előállítása

Ezekben a vegyületekben a bróm atomok nem a porfirin váz β pozícióiban találhatók, hanem a fenotiazin származék nitrogén atomjára szubsztituáltan, alkil-halogenid formájában.

Az ilyen típusú porfirinek előállítása szintén Adler-Longo módszer alapján történt, a már jól ismert körülmények között: propionsav és ecetsavanhidrid keverékében feloldottam a 10-(6-bromohexil)-10*H*-fenotiazin-3-karbaldehidet, a benzaldehidet és a pirrolt. A reakció 150 °C-on és 4 óra alatt zajlott le, a termékképződést vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgáltam. A keletkezett bróm tartalmú porfirinek oszlopkromatográfiás módszerrel választottam el, eluensként diklórmétán-heptán keverékét használtam.

Az előállított termékek (28. ábra):

- 5,15-difenil-10,20-di-[10-(6-bromohexil)-10*H*-fenotiazin-3-il]-21,23*H*-porfirin (**8a**)
- 5,15,20-trifenil-10-[10-(6-bromohexil)-10*H*-fenotiazin-3-il]-21,23*H*-porfirin (**8b**)



28. ábra: Bróm tartalmú fenotiazinil-porfirinek előállítása

IV. 4. Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata

Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata NMR, UV-Vis és tömegspektroszkópiás módszerekkel történt, a következő berendezések felhasználásával: Bruker Advanced 300-as és 600-as típusú NMR készülék, Perkin Elmer Lambda 35 UV-VIS spektrofotométer és Thermo LTQ Orbitrap (APCI, ESI) típusú tömeg spektrométer.

A szintézisek során a reagensek analitikai tisztaságúak, míg az oldószerek technikai tisztaságúak voltak.

IV. 4.1. NMR spektroszkópiai vizsgálatok

A 2a anyag esetében ^1H -NMR spektroszkópiával kimutattuk a protonok jeleit az alifás és az aromás tartományban is. Oldószerként deuterált tetrahidrofuránt használtunk, aminek következtében a 21H és 23H egyenértékű protonok jelei $\delta = 0,68$ ppm értéknél jelentkeztek. Ez az erős árnyékoltság jellemző a porfirinek szerkezetére. Az alifás rész hidrogénjei 0,24 és 3,48 ppm közötti tartományban találhatóak, rendre a következő értékeknél: $\delta = 0,24$ ppm (12H, t, H_6), $\delta = 0,69$ ppm (16H, m, H_{4-5}), $\delta = 0,70$ ppm (8H, m, H_3), $\delta = 0,73$ ppm (8H, m, H_2), $\delta = 3,48$ ppm (8H, t, H_1). Az aromás rész esetében 3 nem egyenértékű jel figyelhető meg: $\delta = 6,53$ ppm (8H, d, H_b), $\delta = 7,32$ ppm (8H, d, H_c), $\delta = 8,06$ ppm (8H, d, H_β).

A ^{13}C -NMR spektrumában ugyanennél a vegyületnél szintén megfigyelhető az összes nem egyenértékű szénatomra jellemző jel: az alifás tartományban: $\delta = 14,6$ ppm CH_3 ; 23,8 ppm CH_2 ; 27,0 ppm CH_2 ; 30,6 ppm CH_2 ; 32,8 ppm CH_2 ; 69,0 ppm CH_2 ; míg az aromás tartományban: $\delta = 113,6$ ppm; 120,8 ppm; 135,4 ppm; 136,4 ppm; 160,4 ppm.

IV. 4.2. UV-Vis spektroszkópiai mérések

Az előállított egyszerű és vegyes fenotiazinil-porfirinek lila színű vegyületek, míg brómozott származékaik zöldes-barnás színűek.

Az UV-Vis méréseket tetrahidrofurán oldószerben végeztük 300-700 nm tartományban, és megfigyeltük a porfirinekre jellemző Soret- és Q-sávok jelenlétét. A különböző vegyületek esetében az abszorpciós maximumok eltérő hullámhossz értékeknél jelentkeztek, ami főként a fenotiazinil csoport és a bróm szubsztituensek porfirin gyűrűre gyakorolt hatásával magyarázhatóak.

A 3a és 4a vegyületek esetében az abszorpciós maximumok szinte egyforma hullámhossz értékeknél figyelhetők meg, ami abból ered, hogy a két molekula szerkezetében csak minimális az eltérés.

2. táblázat: 3a és 4a vegyületek abszorpciós maximumai

Vegyület	$\lambda_{\text{excitáció}}$ (Soret) (nm)	ϵ ($\text{l/cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$)	λ_{Q4} (nm)	λ_{Q3} (nm)	λ_{Q2} (nm)	λ_{Q1} (nm)
3a	424	36072	519	557	593	651
4a	424	35878	518	556	595	650

A 2a vegyület és annak brómozott származéka (5a) között már nagyobb eltérések figyelhetők meg. A brómozott porfirin esetében úgy a Soret-, mint a Q sávok néhány nm távolsággal eltolódnak a magasabb hullámhossz értékek irányába (batokróm eltolódás).

3. táblázat: *2a és 5a vegyületek abszorpció maximumai*

Vegyület	$\lambda_{\text{excitáció}}$ (Soret) (nm)	ϵ (l/cm ² *mol)	λ_{Q4} (nm)	λ_{Q3} (nm)	λ_{Q2} (nm)	λ_{Q1} (nm)
2a	420	26613	516	553	595	651
5a	424	31838	520	557	597	655

A bróm tartalmú porfirinek esetében is megfigyelhetők a batokróom eltolódások, ugyanis az abszorpció maximumok különböző hullámhossz értékeknél jelentkeznek azokban az esetekben, ha a brómozás a porfirin-vázon történik, illetve ha a bróm szubsztituens nem a vázra kapcsoltn szerepel. Ezek az eltérések jól megfigyelhetők a 7a és 8a porfirinek esetében, az eltolódás jelentősebb azokban az esetekben, amikor a brómozás a porfirinváz β pozíciójában történik.

4. táblázat: *7a és 8a vegyületek abszorpció maximumai*

Vegyület	$\lambda_{\text{excitáció}}$ (Soret) (nm)	ϵ (l/cm ² *mol)	λ_{Q4} (nm)	λ_{Q3} (nm)	λ_{Q2} (nm)	λ_{Q1} (nm)
7a	424	26753	520	557	594	655
8a	417	23946	515	551	592	650

A mérések alapján megfigyelhető, hogy az előállított vegyületek moláris extinkciós koefficiens (ϵ) értéke nagy, ami bizonyítja, hogy a porfirin vegyületek alkalmazhatóak festékanyagként.

IV. 5. Kísérleti rész

10-metil-10H-fenotiazin-3-karbaldehid előállítása (1a)

A vegyület előállítása során 0,13mol dimetil-formamidhoz (DMF, $\rho = 0,944 \text{ g/cm}^3$) hozzáadtam 0,14mol POCl₃-ot ($\rho = 1,67 \text{ g/cm}^3$), majd pedig hűtés közben kb. 20 percig kevertettem. A keletkezett piros színű elegyhez 0,1mol (25 g) 10-metil-10H-fenotiazin és 0,26mol (20 ml) DMF elegyét adagoltam, majd 4 órán keresztül melegítettem (100 °C). A reakcióidő letelte után a kapott terméket 250 g jégre öntöttem, beállítottam a megfelelő 6-os pH-t nátrium-acetát segítségével (50 g nátrium-acetát 125 ml vízben), majd pedig 4x200 ml toluollal extraháltam. A kinyert szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottam. A kapott vegyületet oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként

pedig toluolt használtam. A reakció során 20,3 g tiszta formil-fenotiazin képződött, a termelés 72%-os volt. A keletkezett anyag olvadáspontja 91 °C (irodalmi op. 89 °C⁴²).

5,10,15,20 –tetrakis(4-hexiloxi-fenil)–21,23H-porfirin előállítása (2a)

100 ml propionsav és 3 ml ecetsavanhidrid keverékéhez sztöchiometriaiban mennyiségben adagoltam 0,044 mol (6 ml) hexiloxi-benzaldehidet ($\rho = 1,52 \text{ g/cm}^3$) és 0,044 mol (3,2 ml) pirrolt ($\rho = 0,96 \text{ g/cm}^3$). A reakció 4 óra alatt, 150 °C-on ment végbe, közben a termék képződését vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgáltam. A kapott terméket, tisztítás céljából, szilikagél rétegen átszűrtem, diklórmétán-heptán 1:1 arányú keverékével. A műveletek elvégzése után a termelés 21%-os volt a kívánt porfirinre nézve.

HRMS: m/z (%): 1015,6057 ($[M+H]^+$, 100%, elméleti), 1015,6139 ($[M+H]^+$, 100%, mért), $\delta = 3,84\text{ppm}$ (δ az elméleti és a mért tömeg közötti eltérés, pontosság; minél kisebb az értéke, annál nagyobb a pontosság, vagyis annál biztosabb a molekula szerkezete; értéke 5 ppm alatt kell legyen).

5,10,15-tri-(butiloxi-fenil)-20-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (3a) és 5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (3b) előállítása

A **3a** és **3b** vegyületek előállításakor 0,008mol (2g) 10-metil-10H-fenotiazin-3-karbaldehidet (**1a**) és 0,008mol (1,5 ml, $\rho = 1,03 \text{ g/cm}^3$) butiloxi-benzaldehidet reagáltattam 0,016mol (1,2 ml) pirrollal ($\rho = 0,96 \text{ g/cm}^3$) 4 órán keresztül, 150 °C-on, 100ml propionsav és 3ml ecetsavanhidrid keverékében. Az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz állófázisként szilikagélt, eluensként pedig diklórmétán-hexán-metanol elegyet használtam, 1:2,5:0,5 arányban. A **3a** vegyület esetében a termelés 3%-os volt, míg a **3b** esetében 4,3%-os.

5,10,15-tri-(hexiloxi-fenil)-20-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (4a) és 5,15-di-(hexiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (4b) előállítása

A **4a** és **4b** porfirinek előállításához szintén 0,008mol (2 g) fenotiazinból indultam ki, amelyhez 0,008mol (1,2 ml, $\rho = 1,52 \text{ g/cm}^3$) hexiloxi-benzaldehidet és 0,0164mol (1,2 ml) pirrolt adagoltam, ugyanolyan reakciókörülmények között, mint az előző esetben. Az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz eluensként diklór-metánt használtam. A **4a** porfirin esetében a termelés 14,5 %-os volt, a **4b** esetében pedig 12%-os.

3-bróm-5,10,15,20-tetrakis(4-hexiloxi-fenil)-21,23H-porfirin (5a) és 3,13-dibróm-5,10,15,20-tetrakis(4-hexiloxi-fenil)-21,23H-porfirin (5b) előállítása

A **2a** anyag fotokémiai brómozása a következő módszer alapján történt: $5 \cdot 10^{-5}$ mol (0,05g) 2a porfirt és ekvimoláris mennyiségű (0,008g) NBS-et 25 ml kloroformban feloldottam, majd a kiindulási elegyhez pár csepp benzoil-peroxidot adagoltam. A reakcióelegyet 48 órán keresztül UV lámpával megvilágítottam, közben a termék képződését vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgáltam. A keletkezett termék keveréket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam, eluensként diklórmétán-hexán 2:1 arányú keverékét használtam. Az elválasztás nem volt sikeres, a mono- és dibrómozott származékokat nem sikerült elkülönítenem. A termelés a keverékre nézve 62,5%-os volt.

13-bróm-5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (6a) és 7,17-dibróm-5,15-di-(butiloxi-fenil)-10,20-di-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (6b) előállítása

A **3b** porfirin brómozása a következő körülmények között történt: 0,0001 mol (0,1g) 3b vegyületet és 0,001 mol (0,2g) NBS-et 25 ml kloroformban feloldottam, és pár csepp benzoil-peroxid hozzáadása után, UV lámpa segítségével, 48 óra alatt, fotokémiaileg brómoztam. A keletkező mono- és dibrómozott származékokat oszlopkromatográfiás módszerrel próbáltam elválasztani, különböző eluensek alkalmazva, ez azonban nem vezetett eredményre. Ebben az esetben tehát nem sikerült tiszta vegyületeket előállítanom. A termelés a keverékre nézve 58%-os volt.

13-bróm-5,15,20-tri-(hexiloxi-fenil)-10-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (7a) és 7,17-dibróm-5,15,20-tri-(hexiloxi-fenil)-10-(N-metil-fenotiazin-3-il)-21,23H-porfirin (7b) előállítása

A **4b** vegyület brómozásához $2,7 \cdot 10^{-4}$ mol (0,3g) porfirinből és 0,05g NBS-ből indultam ki, melyeket 25ml kloroform és pár csepp benzoil-peroxid oldatába adagoltam. A keletkezett termékek elválasztása ez esetben is gondot okozott, tiszta vegyületeket nem sikerült előállítanom.

5,15-difenil-10,20-di-[10-(6-bromohexil)-10H-fenotiazin-3-il]-21,23H-porfirin (8a)
és 5,15,20-trifenil-10-[10-(6-bromohexil)-10H-fenotiazin-3-il]-21,23H-porfirin (8b)
előállítás

100 ml propionsav és 3 ml ecetsavanhidrid keverékében feloldottam 0,0077 mol (0,3 g) 10-(6-bromohexil)-10H-fenotiazin-3-karbaldehydet, 0,0077 mol (0,8 ml) benzaldehydet ($\rho = 1,04 \text{ g/cm}^3$) és 0,015 mol (1 ml) pirrolt. A reakció 150 °C-on és 4 óra alatt zajlott le, a termékképződést vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgáltam. A keletkezett bróm tartalmú porfirineket oszlopkromatográfiás módszerrel választottam el, eluensként diklórmetán-heptán 1,5:1 arányú keverékét használtam. A különböző porfirinek kinyerése a keverékből nem volt 100%-os, csak kis mennyiségű származékokat sikerült tisztán izolálnom. Így a termelés a **8a** anyagra vonatkoztatva 2%-os volt, míg a **8b** esetében 11%-os.

V. Következtetések

Kutatásaink során sikerült előállítani a gyakorlati részben tárgyalt vegyületeket, a leírt módszerek alapján: az 1a és 2a vegyületek ismertek az irodalomban, míg a 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a és 8b termékek új vegyületeknek számítanak, azaz az általam vizsgált szakirodalomban nem szerepetnek.

Az 5a, 5b, 6a, 6b, 7a és 7b származékok esetében az oszlopkromatográfiás elválasztások nem voltak eredményesek, vagyis a termékkeverékekből nem sikerült nagy mennyiségű tiszta vegyületet kinyerni.

Összehasonlítva a különböző típusú porfirineket, azt a következtetést vontam le, hogy a fenotiazinil-, illetve a bróm szubsztituensek hatására a Soret- és a Q sávok abszorpciós maximuma batokrómm eltolódást mutat.

További céljaim közé tartozik a brómozott termékkeverékek elválasztása, valamint olyan funkciós csoportok bevitele a porfirin-vázra, amelyek nagyobb mértékű batokrómm eltolódást eredményeznek.

VI. Irodalmi jegyzék

- ¹ M. J. Ohlow, B. Moosmann, *Drug Discovery Today*, **2011**, 16, 119-131
- ² A. Goldoni, *Porphyrins: fascinating molecules with biological significance*
- ³ Solanki, Manish J., “*Studies and Biological Evaluation of Synthetic Therapeutic Agents*”, **2009**
- ⁴ G. Sudeshna, K. Parimal, *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 648, 6–14
- ⁵ Z. Huang, *Technol. Cancer Res. Treat.* **2005**, 4(3): 283–293
- ⁶ C.C. Guo, R.B. Tong, K.L. Li, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2469–2475
- ⁷ Z. Diwu, J.W. Lown, *Pharmacol. Ther.* **1994**, 63(1):1-35.
- ⁸ Z. Diwu, J.W. Lown, *Pharmacol. Ther.* **1994**, 63(1):1-35
- ⁹ A. Bernthsen, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2896-2904
- ¹⁰ K. Pluta, B. Morak-Mlodawska, M. Jelen, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3179-3189
- ¹¹ R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2873-2884
- ¹² H. Fischer, On haemin and the relationships between haemin and chlorophyll, *Nobel Lecture, 1930*
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1930/fischer-lecture.pdf
- ¹³ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57 (10), 2010
- ¹⁴ O. Siri, L. Jaquinod, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3583–3587
- ¹⁵ B.H. Ye, Y. Naruta, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3593–3601
- ¹⁶ A. Goldoni, *Porphyrins: fascinating molecules with biological significance*
http://www.elettra.trieste.it/images/Documents/SCIENCE/elettra_highlights_2001-2002.pdf
- ¹⁷ R. Huszánk, *Vízben oldódó, hem típusú vas(II)- és vas(III)-porfirinek előállítása, képződési kinetikájuk valamint fotofizikai és fotokémiai tulajdonságaik vizsgálata*, **2007**
http://konyvtar.uni-pannon.hu/doktori/2007/Huszank_Robert_dissertation.pdf
- ¹⁸ Zs. Valicsek, O. Horváth, *Microchemical Journal*, **2013**, 107, 50
- ¹⁹ Y. Zhu, R. B. Silverman, *J Org Chem.*, **2007**, 72(1), 233–239.
- ²⁰ Z. Yao, J. Bhaumik, S. Dhanalekshmi, M. Ptaszek, P. A. Rodriguez, J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10657–10670
- ²¹ X. Feng, M. O. Senge, *Tetrahedron* **2000**, 56, 587-590.
- ²² L. B. Josefsen, R. W. Boyle, *Theranostics*, **2012**, 2(9), 917
- ²³ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 625.
- ²⁴ A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. J. Korsakoff, *Org. Chem.* **1967**, 32, 476.

-
- ²⁵ Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
- ²⁶ Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384.
- ²⁷ D. K. Dogutan, M. Ptaszek, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6187–6201
- ²⁸ Homma, M.; Aoyagi, K.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4343.
- ²⁹ Manka, J. S.; Lawrence, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6989.
- ³⁰ Boudif, A.; Momenteau, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2069.
- ³¹ Lash, T. D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1997**, 1, 29.
- ³² W. Siedel, F. Winkler, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1943**, 554, 162
- ³³ S. A. Krasnikova, A. B. Preobrajenskia, N. N. Sergeevad, M.M. Brzhezinskayaa, M. A. Nesterova, A.A. Cafollab, M.O. Senged, A.S. Vinogradova, *Chem. Phys.*, **2007**, 332, 318–324
- ³⁴ G. Sedghi, V. M. García-Suárez, L. J. Esdaile, H. L. Anderson, C. J. Lambert, S. Martín, D. Bethell, S. J. Higgins, M. Elliott, N. Bennett, J. E. Macdonald, R. J. Nichols, *Nature Nanotechnology*, **2011**, 6, 517-523
- ³⁵ Y. Amao, K. Asai, K. Miyakawa, I. Okura, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 19–22
- ³⁶ Ph. Bitter . *Dermatol Surg.*, **2000**, 26, 835-42.
- ³⁷ D. J. Goldberg, *Clinics in Dermatology*, **2008**, 26, 608–613
- ³⁸ Kubinyi Miklós, Vidóczy Tamás: *A fotodinamiás terápia hatóanyagainak fotofizikai tulajdonságai*
(<http://www.kfki.hu/chemonet/osztaly/kemia/2007/kubinyi.html>)
- ³⁹ D. E. Chumakov, A. V. Khoroshutin, A. V. Anisimov, K. I. Kobrakov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009**, 45, 259-283
- ⁴⁰ H. Ali, J. E. van Lier, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 691–696
- ⁴¹ R. G. George, M. Padmanabhan, *Polyhedron*, **2003**, 22 3145–3154
- ⁴² L. Găină, E. Gal, L. Mățăraș-Popa, D. Porumb, A. Nicolescu, C. Cristea, L. Silaghi Dumitrescu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2465-2470