

BABEŞ - BOLYAI TUDOMÁNYEGYETEM
KÉMIA ÉS VEGYÉSZMÉRNÖKI KAR

**FENOTIAZIN TARTALMÚ 5,10,15,20 – TETRAARIL - PORFIRINEK
ELŐÁLLÍTÁSA**

IX. Erdélyi Tudományos Diákköri Konferencia
Kolozsvár, 2006 november 25-26

TUDOMÁNYOS VEZETŐTANÁR:

Lovász Tamás Tanársegéd
Szerves Kémia Tanszék

Tóth Brigitta Heléna
Kémia szak, IV Év

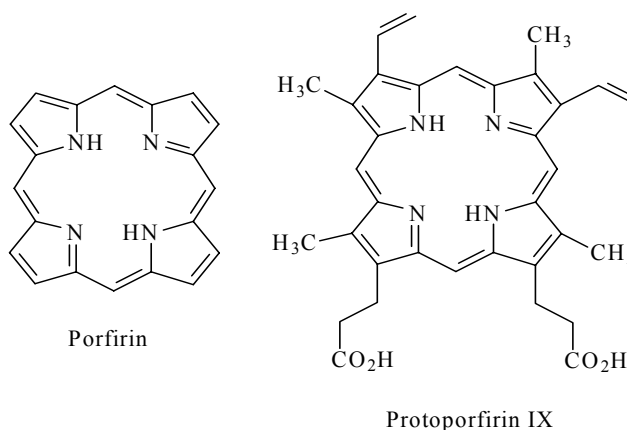
TARTALOMJEGYZÉK

I. Porfirinek	3
II. Porfirinek szerkezete és tulajdonságaik	5
III. Porfirinek előállítási módszerei	8
IV. Porfirinek alkalmazása és felhasználása	14
V. Gyakorlati rész	17
VI. Kísérleti rész	23
VII. Következtetés és kitekintés	26
Irodalmi hivatkozások	27

I. A porfirinek

A porfirinek (1. ábra) és más tetrapirrol szerkezetű pigmentek fontos szerepet töltenek be a biológiai folyamatokban és megtalálhatóak a természetben. A porfirin alapvázát képezi a heteroproteideknek (hem), klorofilnak, B-12 vitaminnak és számos biológiai fontossággal rendelkező vegyületnek.

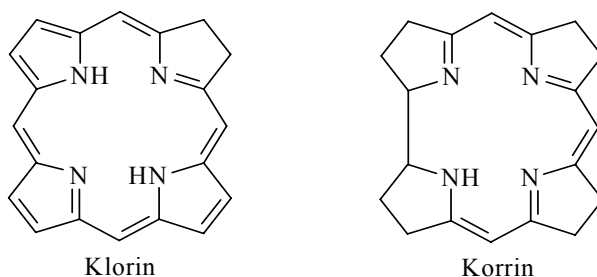
A hem (Fe(II)protoporfirin IX-komplex, 1. ábra) a hemoglobin és a mioglobin prosztetikus része, ami az oxigén szállítását biztosítja a tüdőtől az élő szervezet összes sejtjéig és az oxigén raktározását az izmokban. A hem megtalálható a peroxidáz enzimben, ami a hidrogén-peroxid oxidációját katalizálja, valamint a kataláz enzimben is, ami a hidrogén-peroxid felbomlását katalizálja vízre és oxigénre. A citokróm is hem tartalmú protein, melynek az elektron transzfer folyamatokban van közvetítő szerepe.



1. ábra

A porfirin gyűrű egyik pirrol egységének redukálásával a porfirin származékok egy újabb osztályához, a klorinokhoz jutunk (2.ábra). Ebbe a csoportba tartozik a klorofil, ami egy funkcionális klorin Mg-komplexe, amelynek központi szerepe van a növényekben lévő szénhidrátok fotoszintézisében. A klorinok további redukálásával a bakterioklorinokhoz jutunk, melyben a redukált pirrol egységek átlósan helyezkednek el egymáshoz viszonyítva.

A B-12 vitamin korrin (2.ábra) vázra épül, szerkezetileg megegyezik a porfirinnel. A B-12 vitamin szerkezetében helyet foglaló fématom olyan szorosan kapcsolódik a molekulához, hogy eltávolítása csak a molekula „felhasításával” valósítható meg. A természetes korinoidok Co komplexként találhatóak az élő szervezetben.[1]



2. ábra

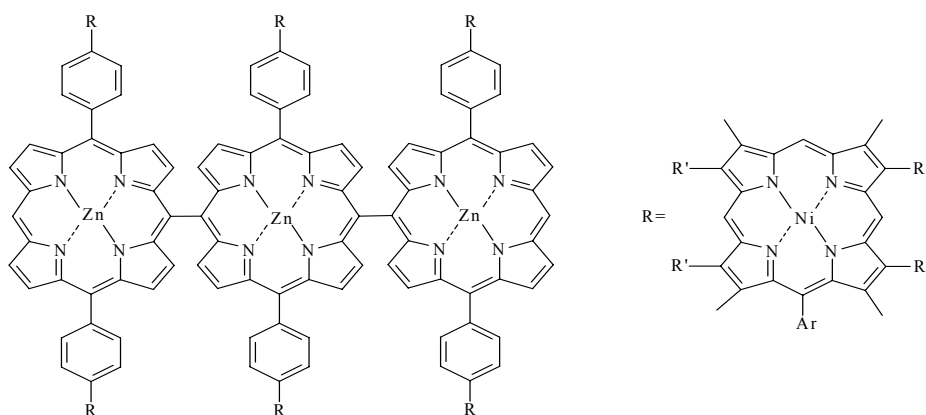
A porfirinek megismerése Menghini nevéhez fűződik, 1747-ben neki sikerült először azonosítani a vérben levő vasat. Az élő szervezetben végbemenő oxidálási folyamatok vizsgálata Lavoisier nevéhez fűződik. Hoppe-Seyler elkülönítette a porfirint a vérből, bebizonyítva hogy pirrol származék és 1879-ben igazolta a szerkezeti hasonlóságot a hem és a klorofil között. A porfirinek tetrapirrol makrociklusos szerkezetét Kuster javasolta 1912-ben. [2]

Az első porfirin szintézist Milroy végezte 1918-ban. Hans Fischer tovább fejlesztette Milroy által javasolt szintetikus módszert és 1930-ban Nobel-díjat kapott a porfirinekkel kapcsolatos kutatásaiért. Az első *mezo*-tetrafenilporfirin szintézist Rothemund végezte el 1939-ben, ez a leggyakrabban tanulmányozott rendszer a porfirinek közül.

Több kutató csoport olyan modellt dolgozott ki, melyek segítségével tanulmányozták az oxigén reverzibilis megkötését a hemoglobinon és mioglobinon.

Az 1980-as években olyan kutatásokat folytattak melynek célja a porfirinek katalitikus hatásának tanulmányozása volt. A kutatás eredményei alapján a királis fémporfirinek alkalmasak prokirális szubsztrátok enantioszelektív oxidációjának katalizálására. [3]

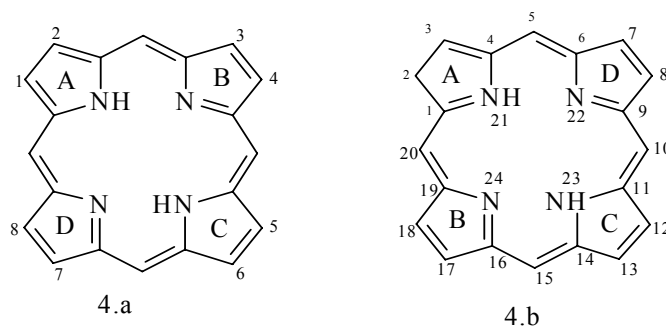
Napjainkban olyan kísérleteket végeznek melynek során propeller alakú porfirineket hoznak létre. Osukanak sikerült *mezo* helyzetben összekapcsolt diporfirineket előállítania. Ezekben a porfirin származékokban fény hatására gyors energia transzfer valósul meg a periférikus porfirinektől a diporfirin mag felé. [4]



3. ábra
Propeller alakú porfirinek elrendeződése

II. Porfirinek szerkezete és tulajdonságaik

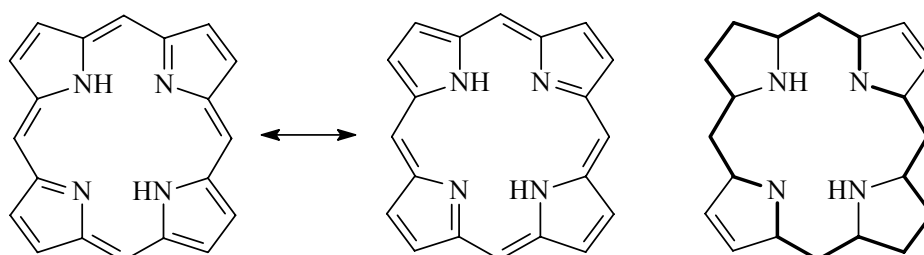
A porfirinek alapszerkezetét négy pirrol egység alkotja, ami négy metin hídon keresztül kapcsolódik egymáshoz. A porfirinek kémiájára vonatkozó nevezéktant Hans Fischer dolgozta ki, ami a 4. ábrán látható számozáson alapszik. 1-től 8-ig számozta a pirrol pozíciókat, α , β , γ , δ -val pedig a *mezo* helyzeteket nevezte el (4.a). Ez a számozási módszer gondot okozott a szintetikusan előállított és újonnan izolált porfirinek elnevezésében, ezért a IUPAC szerinti nomenklatúrát használjuk, ahol 1-től 24-ig számozzuk a C és N atomokat (4.b).



4.ábra

A porfirin makrociklus aromás rendszer, mely 22 π elektront tartalmaz, de csak 18 π elektron áll direkt konjugációban egymással, ezáltal kielégíti a Hückel-féle $4n+2$ szabályt (ahol $n=4$), mely az aromás jelleg feltétele. Röntgendiffrakciósszerkezet vizsgálattal bebizonyították, hogy a molekula planáris. Két periférikus kötés (7 illetve 17 szén atomnál) redukálható anélkül, hogy az aromás jelleg megszűnne.

A porfirinek aromás jellegét, a E. Vogel által javasolt [18]annulén modell alapján vizsgálhatjuk. Ezt a modellt alkalmazva a delokalizáció a teljes molekulára kiterjed, amint azt az 5-ös ábrán is láthatjuk. Ennek a modellnek a segítségével a porfirineket úgy lehet ábrázolni, mint egy áthidalt diaza[18]annulént. [5]

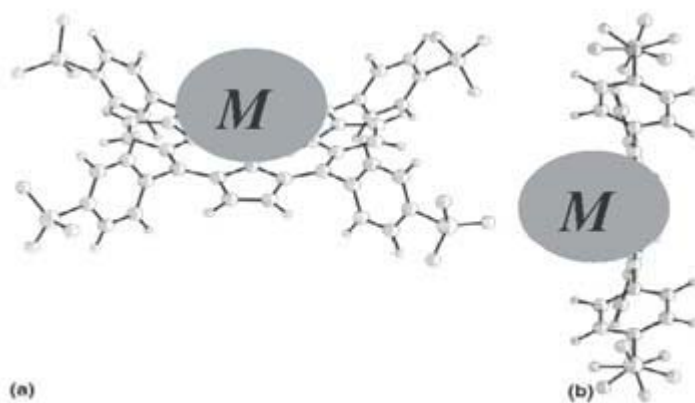


5.ábra

A porfirinek általában a *mezo* illetve a β helyzetben szubsztituálhatóak. A 12 periférikus pozíció, ahol az elektrofil vagy nukleofil szubsztitúció megvalósulhat a reaktivásban különbözik egymástól. A 8 pirrol pozíció kevésbé reaktív, mint a 4 metin-híd (*mezo*-helyzet).

A porfirinek dikationok formájában protonálhatóak. A porfirinben a két belső proton mobilis és szabadon változtathatja a helyét a négy nitogén atom között. A transz (21,23-H) tautomer energetikailag stabilabb, mint a cisz (21,22-H) forma.

A porfirinek fém ionokkal (Mg, Fe, Co, Ni, Zn, V, Rh stb.) és néhány nemfémmel nagyszámú komplexet képeznek. Általában a fém-porfirinek egy fémiont tartalmaznak a sík porfirinmolekula közepén. Néhány esetben azonban a fémion ezen a síkon kívül helyezkedik el, ezek az ún. "sitting-atop" (SAT) fém-porfirin komplexek elsősorban akkor képződnek, ha a fémion túl nagy (75-80 pm-nél nagyobb átmérőjű) ahhoz a térhez képest, mely a porfirin ligandum négy központi nitrogén atomja közt van. Ekkor az elsőnek koordinálódó fémion csak két (átlósan elhelyezkedő) nitrogénatomhoz kapcsolódik és a ligandum síkján kívül helyezkedik el, így torzítja azt. Ennek eredményeképpen a másik két nitrogén könnyebben deprotonálódik, s koordinálódhat egy újabb fémionhoz a ligandum túloldalán, ez utóbbi így tovább torzul: síkból nyeregfelületté. A változás eredményeképp a komplex fotofizikai- és kémiai jellemzők jelentősen eltérnek a porfirin ligandumétól. A SAT-komplexek kinetikailag nem olyan stabilak, mint a normál fém-porfirinek.

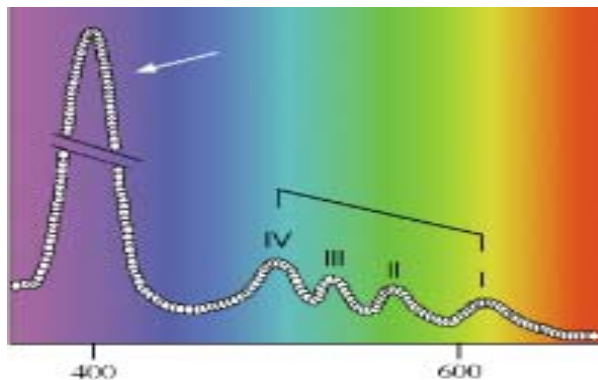


A SAT metalloporfirin térszerkezete felül- (a) és oldalnézetben (b).

Ha a porfirinben a pirrol és a metin hidak szekvenciáját változtatjuk a különböző porfirin származékokhoz jutunk. Ennek alapján 3 csoportot különböztetünk meg:

- *Porfirin izomerek*: csak a pirrol egységek és metin hidak sorrendjében különböznek az eredeti porfirin vázától, direkt pirrol-pirrol kapcsolódást tartalmaznak és torzult koordinációs maggal rendelkeznek.
- *Összevont porfirinek*: kevesebb elemet tartalmaznak, ebbe a csoportba tartozik a korrol váz is.
- *Kiterjedt porfirinek*: több pirrol és metin egységet tartalmaznak, a nagyon kiterjedt porfirinben akár 24 pirrol gyűrű is előfordulhat. Gyengébb koordinációs képességgel rendelkeznek, de néhány nagyobb aniont képesek megkötni. [6]

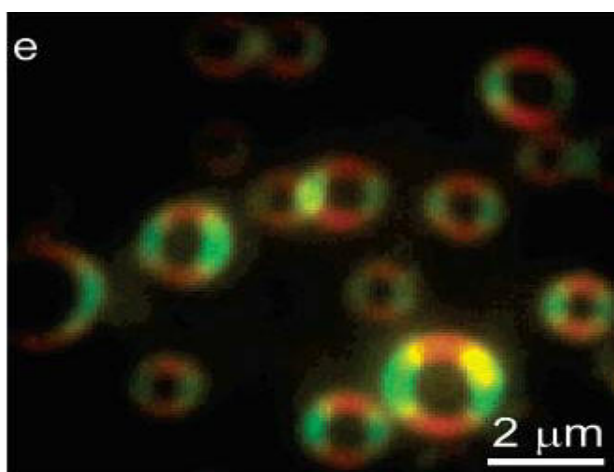
A porfirinek a fotoszintézis mechanizmusában vesznek részt, ezáltal közvetítő szerepet töltenek be a látható foton-elektron energiatranszfer folyamatokban. A 6. ábrán a porfirinek tipikus UV-VIS abszorpciós spektrumát láthatjuk.



6.ábra

A spektrumban 400nm-nél a porfirinekre jellemző, intenzív Soret-sáv jelenik meg, amit négy gyengébb intenzitású sáv, a Q-sáv, követ 450 és 700nm között. A porfirin gyűrűn levő szubsztituensek gyakran kisebb változásokat okozhatnak a jellemző abszorpciós sáv intenzitásában és hullámhosszában. A két belső nitrogén atom protonálása, vagy fém atom bevitele/cseréje a makrociklusba erősen megváltoztatja az UV-VIS spektrumot.

Jellemző optikai tulajdonságokat figyelhetünk meg szilárd fázisban levő porfirineknél. A 7. ábrán dodekamer porfirin molekulákból álló, önrendeződő gyűrűk figyelhetők meg (átmérő 0,1-2 μm), amelyek kloroformos oldat üvegfelületén történő elpárologtatásával keletkeztek. A mikroszkópos fluoreszcencia kísérletek a különálló gyűrűk esetében erősen polarizált abszorpciós és emissziós optikai tulajdonságokat mutatnak. A fluoreszcencia képeknek kvantitatív analízise magasfokú rendezettségre utal, a gyűrűk esetében, amelyek sugárszerűen irányuló porfirin dodekamer oszlopszerű aggregátumokból állnak. A vizsgálatok a transzport energia hiányát is kimutatták a gyűrűk kerületének mentén. [7]



7.ábra

III. Porfirinek előállítási módszerei

A porfirinek szintézisében a meghatározó pont a Fischer által előállított Fe(II)protoporfirin IX-komplex volt. Ezt követően jelentős előrehaladást értek el a porfirinek szintézisében, főleg A.W Johnson, G.W Kenner, S.F MacDonald és R.B Woodward munkái voltak kimagaslóak. A XX. század első felében a porfirin szintézisek a természetes vegyületek szerkezetének meghatározására és az előállítási módszerek fejlesztésére irányultak. Ismert nyersanyagból indultak ki, szubsztituenseket vittek be a makrociklusba vagy a létező funkcionális csoportokat módosították ismert kémiai reakciók alapján. A retroszintézisen alapuló analízis lehetővé tette változatosan szubsztituált porfirinek előállítását.

Nagyon fontos, hogy a szintézist úgy valósítsuk meg, hogy a gyűrűzáródás után is különböző szubsztituenseket tudjunk bevinni a makrociklusba. A következő 3 tényezőt kell figyelembe venni a szintézis kivitelezésében:

- a szubsztituens természete, szén vagy heteroatommal kapcsolódó csoport
- a szubsztituens pozíciója, *mezo* vagy β
- a molekula teljes szimmetriája

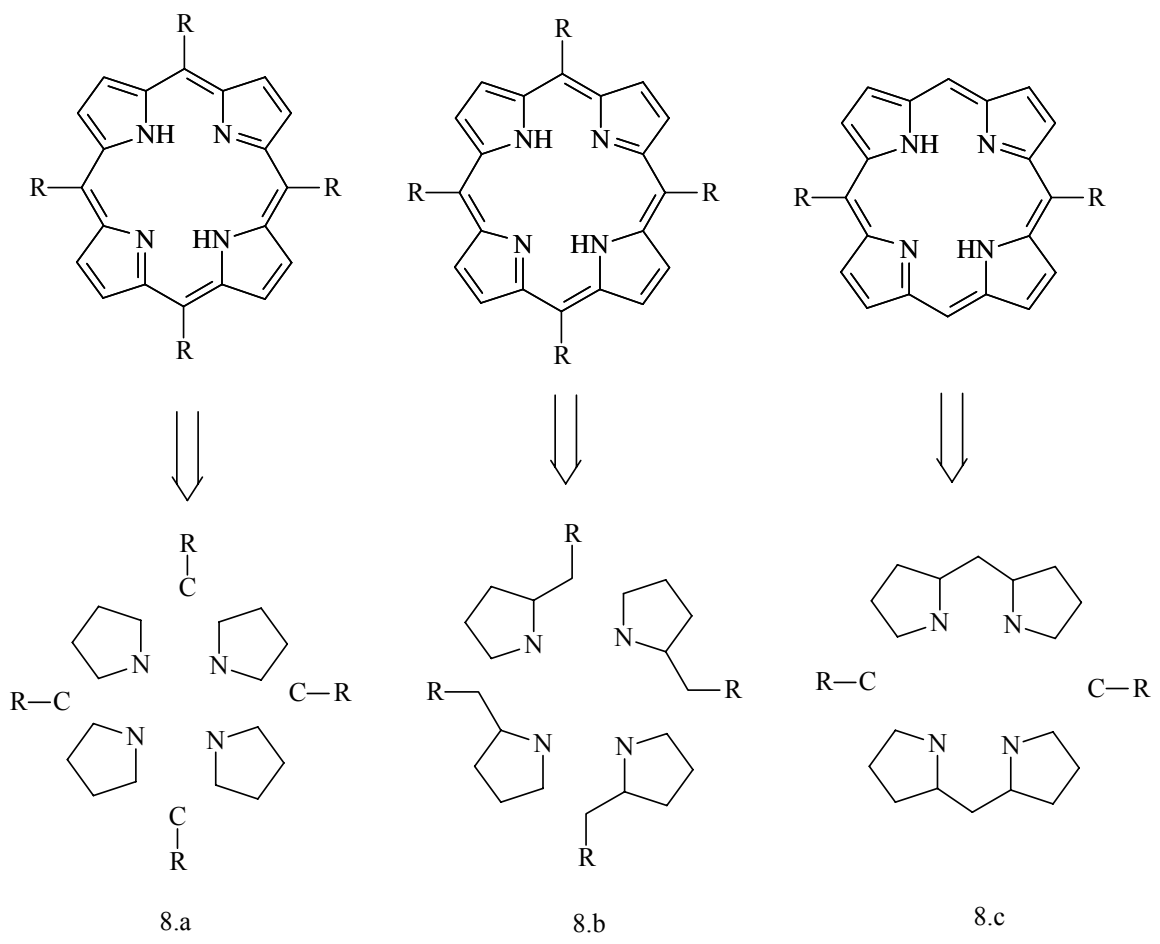
Retroszintetikus analízis: a porfirinek retroszintetikus analízise több pirrol egységet eredményez (8. ábra). A retroszintetikus út függ a szubsztituensek természetétől és helyzetétől, befolyásolva a kiinduló pirrol alapanyagok reaktivitását, ez kivételesen fontos az elektronszívó β szubsztituensek esetében, ugyanis ezek a csoportok csökkentik a pirrol elektronsűrűségét, így befolyásolják az α helyzet elektrofilekkel szembeni reaktivitását.

8.a: Ezzel a megközelítéssel a makrociklus első lépésben négy pirrol egységre és szubsztituált *mezo* szén atomokra bomlik. Ez csak a teljesen szubsztituált porfirinek esetén valósítható meg, ahol a *mezo* szubsztituensek azonosak.

8.b: Ebben az esetben a *mezo* szén atom a pirrol gyűrű 2-es pozíciójához kapcsolódik a szubsztituenssel (R) együtt.

8.c: A makrociklus két azonos dipirrol egységre és a két *mezo* szubsztituált szén atomra hasad. A dipirrol egység nem más, mint az 5,5' nem szubsztituált dipirometán. Ezt a módszert akkor alkalmazhatjuk ha a β és a szemközti *mezo* pozícióban is különböző szubsztituens található.

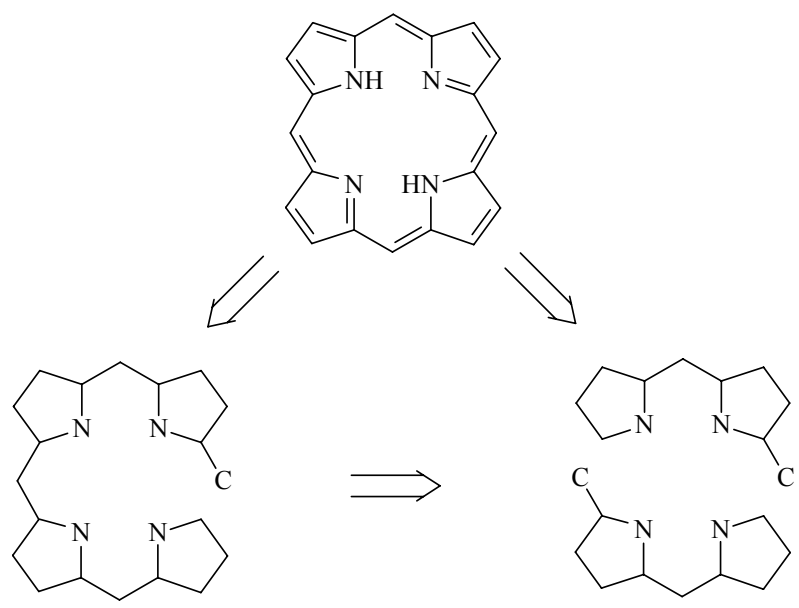
8.d: A gyűrűben vagy egy vagy szimultán két szén atom közti kötés hasad fel. Ez a legjobb módszer ha a molekula aszimmetrikus.



8.a

8.b

8.c



8.d

8. ábra

Általános előállítási módszerek

Pirrol és aldehid kokondenzációja

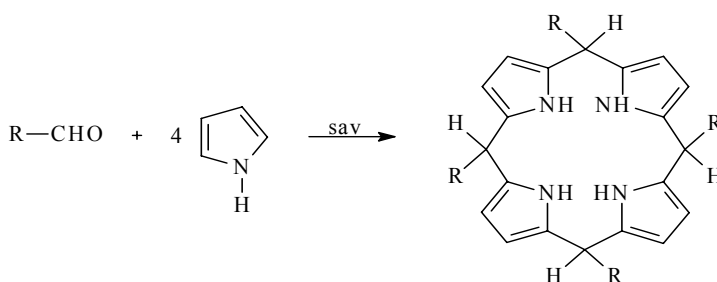
A legegyszerűbb módszer porfirinek előállítására, a pirrol reakcióján alapszik alifás vagy aromás aldehidekkel. Ez az eljárás, alkalmas *mezo*-tetraszubsztituált porfirinek előállítására, a kapott porfirinek szimmetrikus tulajdonságai egyidőben befolyásolhatóak a szubsztituens helyzetének pontos meghatározásával.

Az első *mezo*-tetraszubsztituált porfirint Rothemund állította elő 1936-ban. Ő a pirrolt és a formaldehidet metanol és piridin elegyében oldotta, az oldatot zárt csőben hevítette 24 órán keresztül, végül egy sötétvörös kristályos vegyülethez jutott, amely mindössze csak 0,1%-ban keletkezett. Ezt a reakciót több alifás és aromás aldehid esetében alkalmazták, de a reakciók hozamai alacsonyok voltak, 3% alattiak és a termékek pedig szennyezettek. [8]

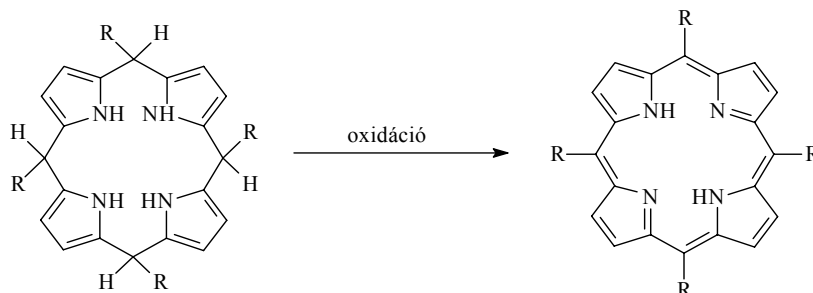
Adler és Longo szintén vizsgálták aldehidek és pirrolok kokondenzációját és megállapították, hogy a reakció savas közegben nagyobb hatásfokkal megy végbe. Propionsav jelenlétében 20%-al nagyobb a keletkező termék mennyisége és a porfirin az oldatból hűtéssel kikristályosodik. Ha oldószerként ecetsavat használunk a hozam 30-40%-al nagyobb lehet, de a termék nem kristályosodik ki, ami megnehezíti a porfirin elválasztását. Az elkülönített porfirint a reakció melléktermékeként képződő klorin szennyezheti. A porfirin/klorin keverékét ajánlatos 2,3-dikloro-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal(DDQ) tisztítani, ami egyben oxidálószer is. [9]

Az oxidálószer nélkülözhetetlen a porfirinogén oxidálásához, amely a reakció második lépésében átalakul porfirinná.

Porfirinek önrendeződése



Porfirinogén oxidációja



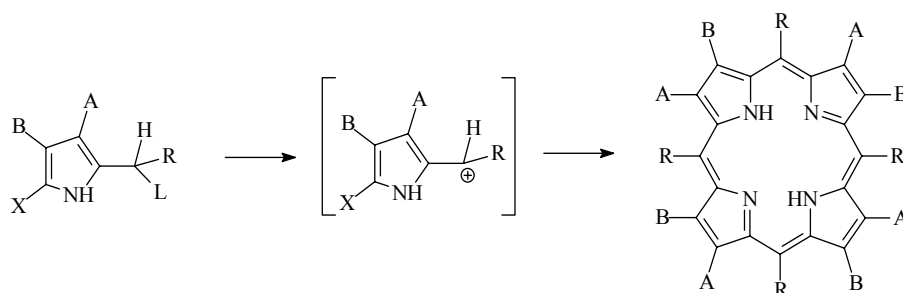
A *mezo*-tetraarilporfirinek más előállítási módszereit Lindsey fedezte fel. Ezen eljárás esetén az első lépésben megvalósul a pirrol és aldehid kokondenzációja, a keletkezett porfirinogént oxidálószer adagolásával alakítják át porfirinná. A porfirinogén oxidálása történhet nitrobenzol, p-kloranil vagy DDQ segítségével. A szintézis határfoka elérheti 30-40%-ot, ha a reagenseket ekvimolekuláris koncentrációban adagolják, a reakciót pedig dietil-éter és BF₃·Et₂O jelenlétében végzik. Oldószerként általában klórszarmazékot használnak. Az oldószer ledesztillálása, majd az ezt követő oszlopkromatográfia tiszta porfirinhez vezet. Ezzel a módszerrel lehetséges vegyes porfirinek előállítása, de izomer keverék keletkezik.

Az Adler-Longo módszer szélesebb körben alkalmazható a porfirin szintézisek esetében és nagy mennyiségben, míg a Lindsey eljárás egyes speciális porfirinek előállítását teszi lehetővé termék előállítására, de csak kis mennyiségben. [10]

Cheng és LeGoff olyan előállítási módszert dolgoztak ki, melynek során β-szubsztituált porfirineket sikerült izolálni. Etanolban 3,4-diszubsztituált pirrolt és formaldehidet refluxáltattak, a reakciót HCl vagy HBr jelenlétében végezték. A keveréket levegőn állni hagyták, hogy az oxidáció teljesen végbemenjen. Ha a két β-szubsztituens különböző akkor egy izomer keverék keletkezett. [11]

2-es helyzetben szubsztituált pirrol autokondenzációja

Az eljárás funkcionizált pirrol autokondenzációján alapszik savas közegben. A kondenzációs reakció hatékonysága függ a 2-piril karbokation stabilitásától, reakcióképességétől és kialakulásától, amely egy távozó csoport leválásával alakul ki pirrolból.

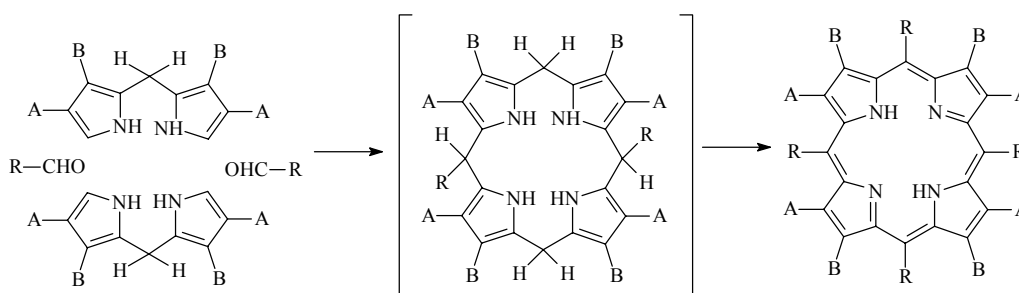


Siedl és Winkler ezzel a módszerrel különböző β-szubsztituált porfirineket állítottak elő. A megfelelő pirrol ciklokondenzációja során β-fluorozott porfirineket nyerhetünk. Egy új módszer a *mezo*-tetraszubsztituált porfirinek előállítására a β-szubsztituált 2-hidroximetilpirrol autokondenzációja. A reakciót propionsav jelenlétében végezték, a határfok 9% és 34% között változik. [12]

Két dipirrol intermedier kapcsolódása

Ezt a módszert „2+2” szintézisnek is nevezik és felhasználható asszimmetrikus β -szubsztituált porfirinek előállítására. Az eljárást McDonald és Kenner fejlesztette tovább, így alkalmassá vált bonyolultabb szerkezetek előállítására is. A „2+2” szintézis esetén intermedierként dipirometánt és dipirometént használtak, amelyek α helyzetben funkcionális csoportokat tartalmaznak. Ahhoz, hogy egyetlen terméket kapjunk szükséges, hogy az egyik komponens szimmetrikus legyen, vagy mindkét komponens asszimmetrikus, de ebben az esetben a két szubsztituens azonos kell legyen.[13]

Ogoshi ezzel a módszerrel 5,15-diaril- β -oktaalkilporfirint állított elő, kiindulóanyagként β -alkil dipirometánt és aromás aldehidet használva.(9. ábra)



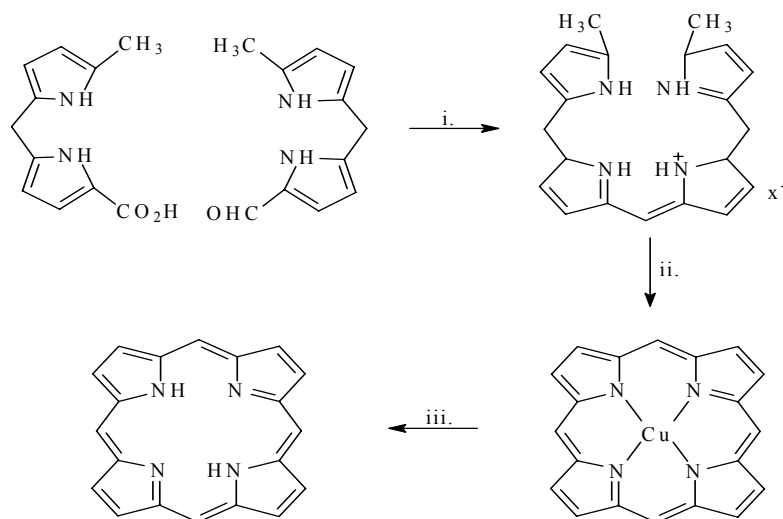
9. ábra

Ha a reakciót propionsavban végezték, Zn-acetát jelenlétében a hatások 15-25%, ha viszont benzol és trifluor ecetsavat használtak a hatások elérheti a 30-40%-ot is. A porfirinogén a levegő oxigénjének segítségével oxidálódik.

Manka és Lawrance 3,3',4,4' szubsztituálatlan dipirometán és szubsztituált benzaldehid kokondenzációjával 5,15-diarilporfirint állítottak elő, oldószerként diklórmetánt használtak, a reakciót trifluor ecetsav (TFA) jelenlétében végezték, a köztterméket p-kloranillal oxidálták. [14]

Lineáris tetrapirrol származékok ciklizációja

Teljesen asszimmetrikus porfirinek szintéziséhez szükséges volt olyan eljárások kidolgozása, amelyek önálló pirrol egységek összekapcsolódásával lineáris tetrapirrol származékot adnak, amelyek a végső lépésben gyűrűzáródással eredményezik a kívánt porfirint (10. ábra). [15]

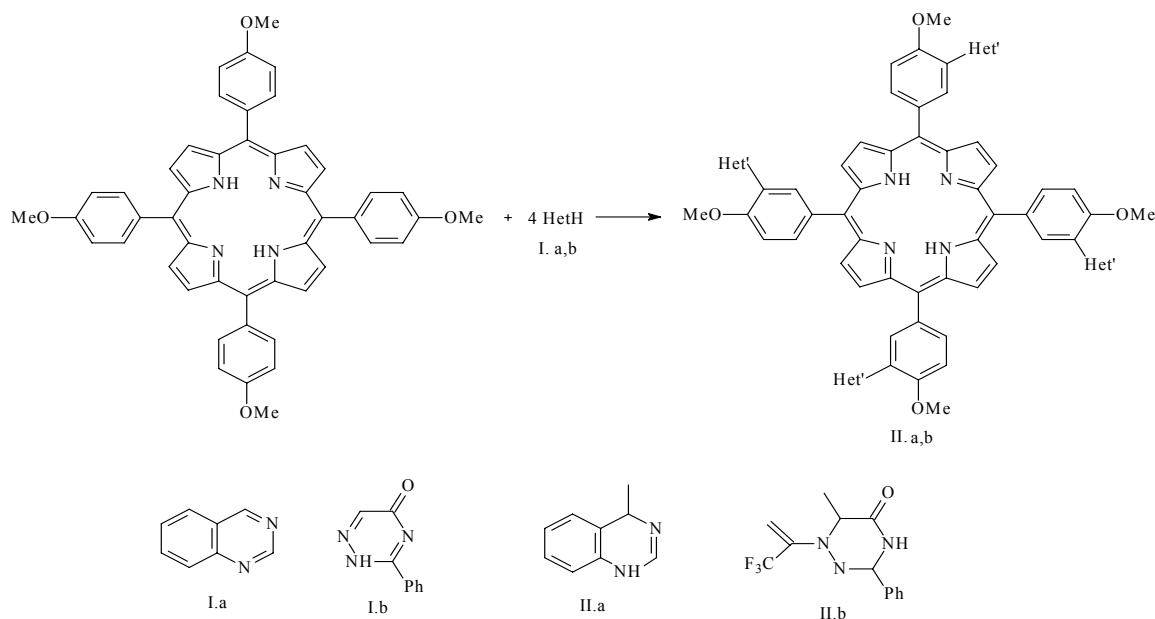


i.) a. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, b. CH_3OH és HBr
 ii.) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ ban 100°C
 iii.) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

10. ábra

Az utóbbi 15 évben megnőtt az érdeklődés a *mezo* helyzetben heterociklust tartalmazó tetraarilporfirinek előállítására. A *mezo* helyzetben levő szubsztituensek lehetnek fenil, szubsztituált fenil vagy nagyon ritkán heteroaromás csoportok (piridin származékok). Ilyen porfirinek előállítása pirrol és szubsztituált azolok (imidazol, pirazol) reakcióján alapszik.

A porfirin gyűrű aromás *mezo*-szubsztituensén keresztül is bevihetünk új heterociklust a rendszerbe. Ezt a módszert a *mezo*-tetrametoxifenilporfirin példáján keresztül mutatjuk be (11. ábra). A *mezo*-tetrametoxifenilporfirin reakciója négy mól kinazolinnal (I.a) és triazinonnal (I.b) trifluoro ecetsav jelenlétében tetrahetaril származékokat (II.a,b) eredményez. A termékek szerkezetét NMR spektroszkópiával igazolták. [16]



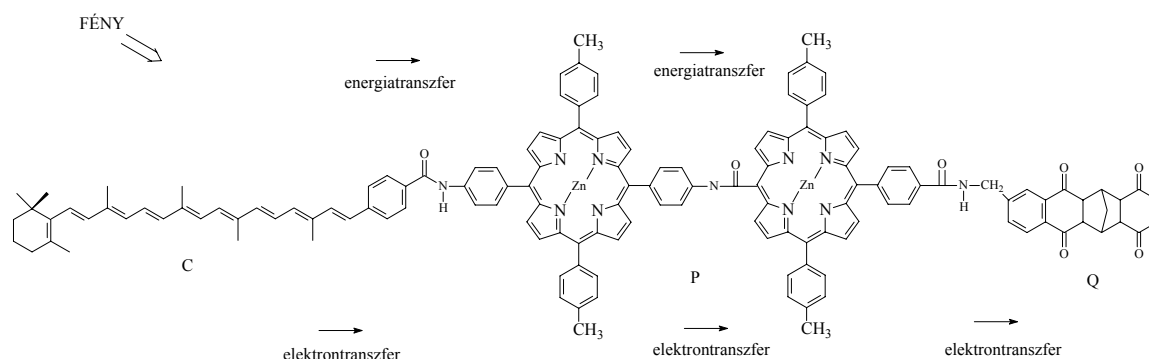
Reagensok, feltételek: I.a : $\text{CF}_3\text{COOH}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}$,
 I.b : $\text{CF}_3\text{COOH}, (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}$

11. ábra

IV. Porfirinek alkalmazásai

A porfirin vegyületek illetve ezek fém ionokkal képzett komplexei az úgynevezett metalloporfirinek alapvető jelentőségű molekulák az élő szervezetek számára nélkülözhetetlen folyamatokban, mint a fotoszintézis (klorofill) vagy az O_2 - CO_2 anyagcsere (hemoglobin). Vizsgálatuk, tervezésük és fejlesztésük fontos feladat napjainkban is; a porfirin-kémia jelentősebb kutatási és alkalmazási területei közé tartozik a napcellák készítése, a mesterséges fotoszintézis modellezése, valamint a rákos sejtek pusztítása (Fotodinamikus Terápia, röviden: PDT).

A fotoszintetikus reakciócentrum egy membránba orientáltan beágyazott pigment–protein-komplex, amely képes az elnyelt fény energiáját stabil töltéspár energiájává alakítani. Tehát a fotoszintézis modellezésére olyan molekulákat kell keresni, amelyek széles spektrumtartományban képesek fényt elnyelni – ezek pl. lehetnek a karotinoidok. Majd egy olyat, ami ezt az energiát átveheti, és stabil gerjesztett állapotot hozhat létre. Ezt teszik a klorofilok a reakciócentrumban. A klorofiloktól pedig kinonmolekulák veszik át az elektront (12. ábra). A karotinoidokat „C”, a klorofil szerepét betöltő porfirinegységet „P”, a kinont „Q” jelöli, amely képes stabil C^+ -P-Q⁻ töltéspárt létrehozni. [17]

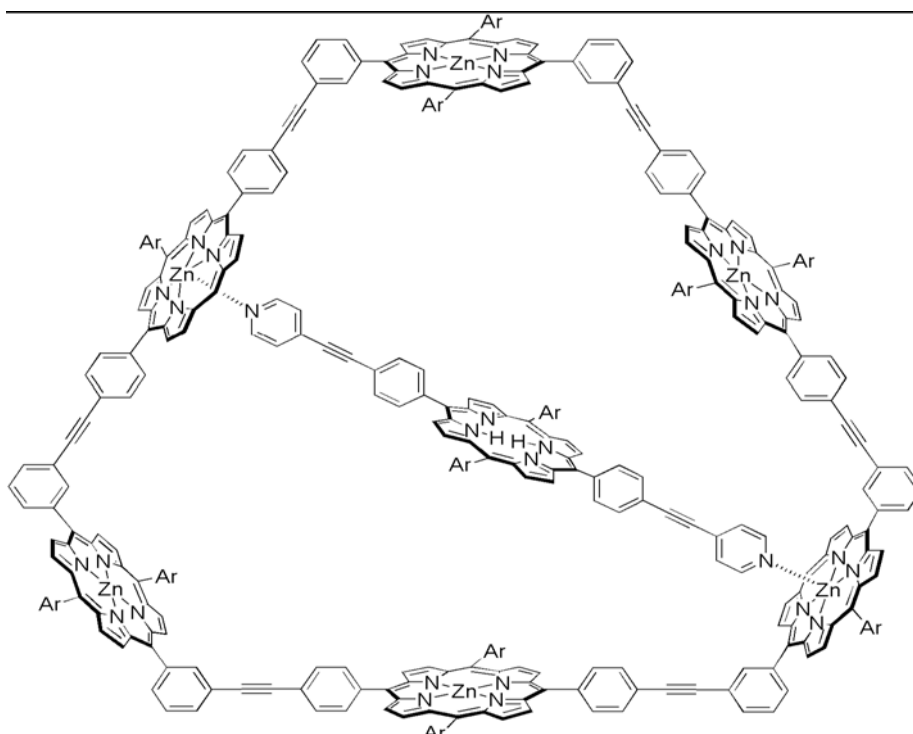


12. ábra : A töltésstabilizálásra képes "triád"-molekula felépítése. Az elektron- és töltéstraszfer irányát is jelöltük

A kutatások eljutottak addig, hogy ez a „triád” molekula beültethető mesterséges lipidmembránba, hiszen van egy erősen apoláros része (lipofil), a karotinoid-molekula. A molekulának a lipidmembránba való beépülése sajnos nem irányított, hanem véletlenszerű, izotróp. Megfelelő orientáció után, ha ehhez a lipid-molekulakomplex rendszerhez, a membránban oldékony kinonmolekulákat adnak, akkor ez a mozgékony kinon a fotoszintetikus membránban is képes elektronokat átvenni a triáddhoz kötött redukált kinonmolekuláktól és átszállítani a membrán másik oldalára. Itt visszaadja az elektront az oxidált karotinoidnak, rövidere zárva ezzel a kört. Ha a kinon két elektronnal redukálódik, (kémiai tulajdonságaiból következően ezt megteheti), akkor két protont is felvesz a vizes fázisból, és ezekkel együtt átdiffundál a membrán másik oldalára. Ott az oxidációja után leadja a két protont, szintén a vizes fázisba. Folyamatosan tehát egy protongradiens jöhet létre, aminek az elektrokémiai potenciálja munkára fogható. Ez a példa nagyon jól igazolja,

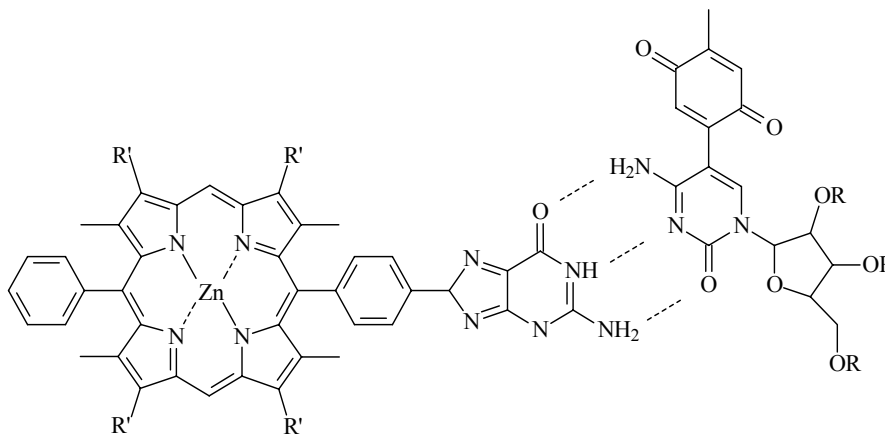
hogy létrehozható egy olyan mesterséges rendszer, amely a természet által jól kipróbált folyamatokat modellezi. Sikerült létrehozni egy olyan összetett molekulát is, amely képes a hosszú élettartamú, környezetére igen ártalmas gerjesztett klorofillforma keletkezésének megakadályozására. Ehhez egy másik, igen érdekes nagy molekulát, fullerént kapcsoltak a porfirinvázhoz és így egy védelmi mechanizmust is „sikerült beépíteni” a molekulakomplexbé. [18]

A fotoszintézis hatékonyságának egyik legfontosabb tényezője az energia-átvitel folyamata a kromofortól a molekula másik részébe antenna effektussal, ami egy elektron átviteli folyamat. Fénygyűjtő pigment-protein komplexek megnövelhetik a fényabszorpció valószínűségét, és kiszélesíthetik a hasznosítható spektrumtartományt. Ezekben a komplexekben a kromoforok közötti energiatranszfer olyan irányú, amely lehetővé teszi a gerjesztési energia reakciócentrum felé történő áramlását. Az egyes festékek abszorpciós tulajdonságai olyanok, hogy azok egy meghatározott „energiagradienst” hoznak létre a gerjesztés után. A legújabb krisztallográfiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a fénygyűjtő festék-protein rendszerben a festékek elrendeződése olyan, hogy biztosítja az elnyelt fényenergia komplexen belüli lehető leggyorsabb eloszlását, és a komplexek közötti „energiagradienst” menti transzportálását. Egy olyan mesterséges antenna-rendszert kell létrehozni, ami ilyen nagyfokú szimmetriával rendelkezik, nagy hatékonysággal fényt nyel el, és benne az energia egy központi „energiacsapda” felé koncentrálódva áramlik. Wagner és munkatársai előállítottak egy cinktartalmú tetra-aril-porfirin-származékot, ami egy központi porfirinhoz kapcsolódik etilénhidakkal. Ebben a rendszerben a Zn-porfirin szolgál főképpen fényelnyelő festékként, és az elnyelt fényenergia a központi porfirin felé áramlik. A rendszer kvantumhatásfoka nagyobb, mint 90%. [19]



Látható vagy ibolyántúli fényvel besugározva a normál porfirinek nem mutatnak redoxiaktivitást, a gerjesztési energiát más módon (emisszióval vagy fénykibocsátás nélkül) adják le, akár érzékenység növelőként más, az előbbi tartományban nem vagy nehezen gerjeszthető molekuláknak, gerjesztett állapotba hozva azokat. A folyamat végén változatlan összetételben, alapállapotba kerülnek vissza. (Persze megfelelő elektrondonor vagy –akceptor jelenlétében egy elektronátmenettel gyökion vagy gyökkation köztitermék képződhet, mely azután gyorsan regenerálódik). Ezt a tulajdonságot használják ki pl. daganatos betegségek gyógyítására, amikor a rendkívül reakcióképes szingulett gerjesztett állapotú oxigén molekulát generálnak az érzékenyítés révén, közvetlenül a lebontandó sejt közelében. [20]

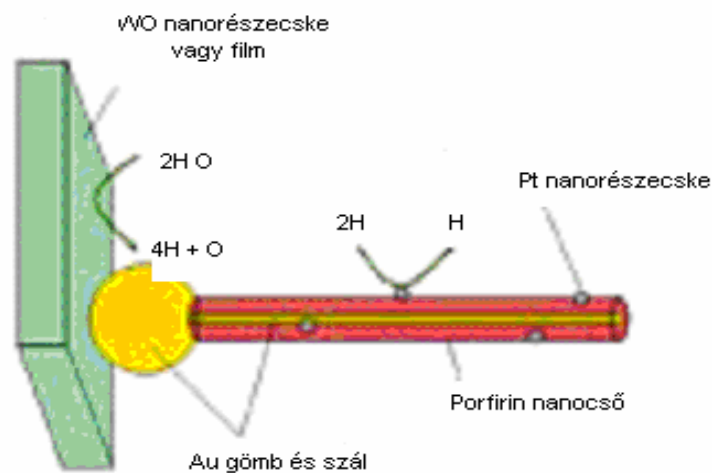
Napjainkban a kutatások olyan porfirin rendszerek előállításának irányában folynak, amelyek képesek arra, hogy molekula asszociátumokat alkossanak, intermolekuláris hidrogénkötések kialakulásával. Ilyen molekulák: *mezo*-tetra(p-aminofenil)porfirin, *mezo*-tetra(N,N,N-trihexadecil-4-aminofenil)porfirin, amelyek különleges fotokémiai tulajdonsággal rendelkező donor-akceptor komplexeket alkotnak [21]. A 13. ábrán olyan *mezo* helyzetben szubsztituált porfirin látható, amely egy kinon rendszerrel hoz létre hidrogén kötést.



13. ábra

2005-ben John Shelnett és Zhongchun Wang kutatóknak sikerült porfirin nanocsöveket előállítani. Ezek a szubmikroszkópikus szerkezetek új módszereket biztosítanak az elektronikus komponensek elkészítésére, mint a fotonikus berendezések és a számítógépek memória raktározó egysége. Más potenciális alkalmazás a víz molekula felbontása hidrogén generálásával. A nanocsövek előállítására egyszerű porfirin molekulákat használnak, melyek mikrométeres nagyságúak és 50-70 nm átmérőjűek. A fénysugárzás aktiválja a nanocsöveket, amelyek fémet képesek megkötni a cső belsejében illetve a külső felületen. A fém típusa és helyzete meghatározza a nanocső funkcióját. Azokat a nanocsöveket, amelyeknél arany található a cső belsejében és platina a külső részen, hozzá lehet kapcsolni félvezető filmekhez, amelyek képesek a vizet oxigénre és hidrogénre hasítani. Ez az eljárás fénysugárzás hatására történik, potenciálisan kihasználva a fényenergiát hidrogén fejlesztésére. A 14. ábrán olyan nanocső figyelhető meg, melynek belsejében

arany, külső felületén platina részecskék vannak, a cső végén pedig egy arany gömb alakult ki. Ezt a gömböt wolfram-oxid részecskéket tartalmazó felülethez hozzákapcsolva, a nanocső vízhasító egységgé válik. Az arany nanorészecske elektronvezető az oxigén és hidrogén között. A kutatók már bebizonyították, hogy platinát tartalmazó nanocsövek hidrogén fejlesztésére képesek látható és ibolyántúli tartományban. [22]

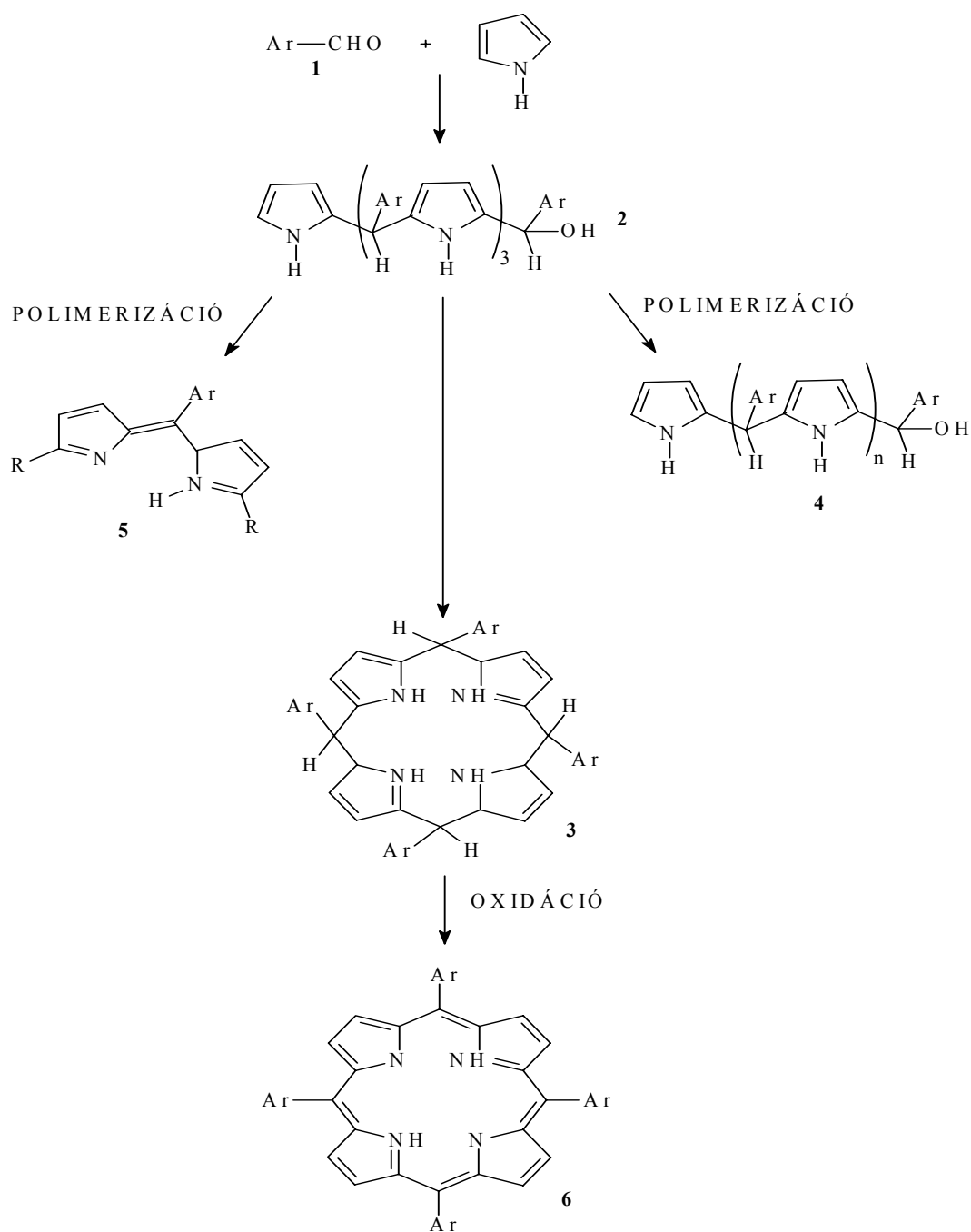


14. ábra

V. GYAKORLATI RÉSZ

Tetrafenil porfirinek szintézise

Általános módszer *mezo*-tetrafenilporfirinek (TPP) előállítására aromás aldehid és pirrol kondenzációja. Az aldehid és pirrol közti átalakulás többlépéses folyamat, ami kondenzációt (polimerizáció, ciklizáció) és ezt követő oxidációt tartalmaz. (15. ábra)



15. ábra

Az aldehid (1) és pirrol reakciója tetrapirrometánt (2) eredményez, amely porfirinogénné (3) ciklizálódhat vagy további polimerizációval polipirrometán (4) keletkezik, ugyanakkor dipirrometén (5) is képződhet. Oxidálószer hatására a porfirinogén porfirinná (6), a polipirrometán polipirrometénné alakul. Az átalakulási folyamat során megfigyelehető, hogy megváltozik a komponensek szén atomjainak a hibridizációs állapota, amit az alábbi séma szemléltet:

Reakció	Komponensek	Hibridizációs állapot
	pirrol + aldehid	sp^2
kondenzáció	polimerizáció ↓ tetrapirrometán	sp^3
	ciklizáció ↓ porfirinogén	sp^3
oxidáció	↓ porfirin	sp^2

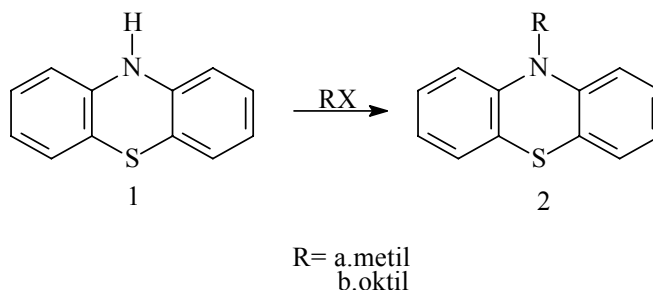
Polimerizációval megváltozik az aldehid csoport szén atomjának a konfigurációja, ezáltal az sp^3 C atom két pirrol egységet köt össze. A gyűrűzáródás nem befolyásolja a hibridizációt. Oxidációval a négy *mezo* C atom újra sp^2 hibrid állapotú lesz, hozzájárulva a porfirinogén planáris porfirinné való átalakulásához.

Az előállítási módszereknél leírt feltételeket betartva (savas közeg, megfelelő oldószer választása, a köztitermék oxidálása) jó hozammal állítható elő a kívánt porfirin. [23]

Alkalmazott eljárás

Kiindulóanyagok előállítása

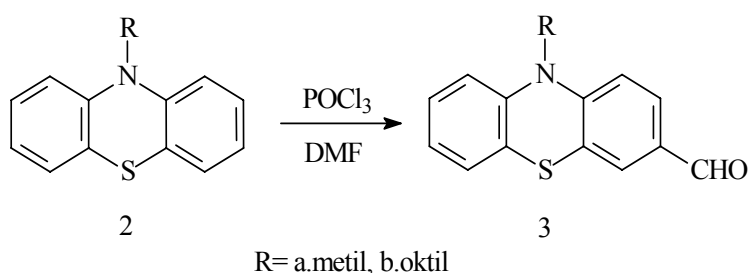
A. A fenotiazin alkilezése



Ahhoz, hogy a fenotiazin formilezése valamelyik szénatomon történjen a gyűrű N-atomján található H atomot alkil- vagy aril csoporttal helyettesíteni kell. A fenotiazin alkilezésére több módszer lehetséges. Az autokláv módszer esetén alkilezőszerként illékony alkil-halogenideket használunk pl. metil-jodid, etil-jodid. A reakció elég gyors és nem igényel vízmentes közeget. Az

alkilezés történhet fenotiazinsók használatával, amelyeket fenotiazinnak NaOH-al vagy Na-amiddal való reakciójával állítunk elő. Egy modern eljárás N-alkil fenotiazin előállítására a fázis-transzfer katalízis. A fázistranszfer két, egymással nem elegyedő közeg között valósul meg: a vizes és a szerves fázisban. A szerves fázist általában benzol, toluol vagy metil-izobutil-keton képezi. A szerves fázisba a fenotiazint és az alkilezőszert viszik be. A szerves fázis kálium- vagy nátrium-hidroxidot tartalmaz, amely a reakció során a fémiont szolgáltatja. A fémionnak a vizes fázisból a szerves fázisba történő átmenetét egy fázis-transzfer katalizátor segítségével lehet megvalósítani, például tetra-butil-ammonium (THEBA) szulfid vagy bromid és /vagy 18-korona-éter.

B. Alkilezett fenotiazin formilezése



A fenotiazin formilezése Vilsmeier-Haack eljárással történik. A formilezést dimetil-formamiddal (DMF) kell végezni, foszfor-oxiklorid (POCl_3) jelenlétében 100°C -on. Az elektrofil reagens a dimetil-formamid és a POCl_3 közti addíció eredményeként jön létre 0°C alatt.

C. Porfirin előállítása

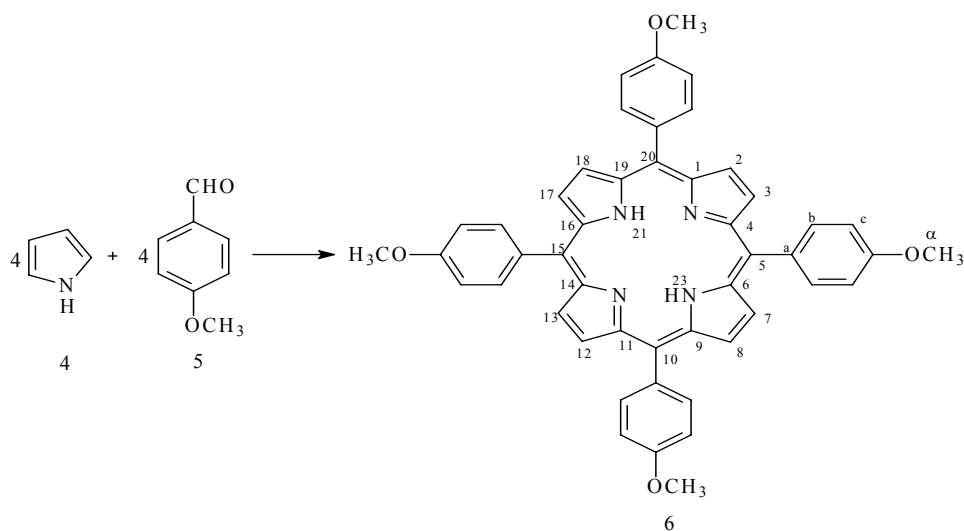
Egyszerű porfirinek előállítása:

1. 5,10,15,20 tetrakis-(4 metoxi-fenil)-21H,23H-porfirin előállítása

A porfirin előállítására több módszert próbáltunk ki, míg végül megtaláltuk azt az eljárást, mellyel a legnagyobb hatásfokkal, tiszta porfirinekot sikerült előállítani.

a. módszer: pirrolt és 4-metoxi-benzaldehidet diklórmetánban oldottuk, a reakciót $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ és N_2 áram jelenlétében végeztük 40°C -on, oxidálószerként p-kloranilt használtunk, a reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfiával vizsgáltuk. Ezzel a módszerrel nem sikerült porfirint előállítani.

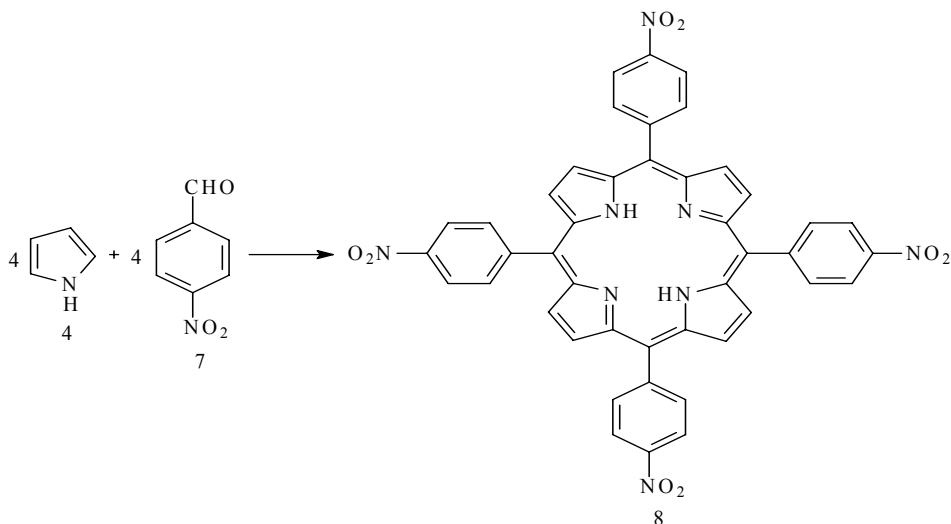
b. módszer: a reakciót savas katalízisben végeztük, propionsav és ecetsav-anhidrid jelenlétében 135°C -on. Ebben az esetben sikerült a kívánt porfirint előállítani, amit vékonyréteg kromatográfiás módszerrel ellenőriztünk.



c. *módszer*: oldószerként kloroformot használtunk, a reakciót $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ és N_2 áram jelenlétében végeztük, a porfirinogént p-kloranillal oxidáltuk. A reakció elegyet trietil-aminnal (TEA) semlegesítettük. Ez a módszer volt a legeredményesebb, úgy a teljesítmény, mint a porfirin tisztaságának szempontjából is.

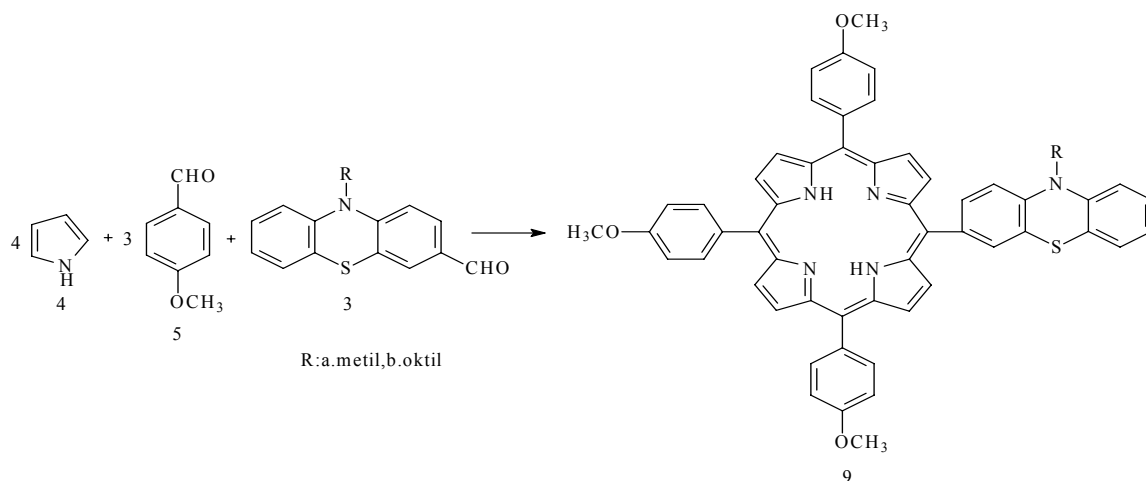
2. 5,10,15,20-tetrakisz-(4 nitro-fenil)-21H,23H-porfirin előállítása

A TPNO_2 -t is két módszerrel állítottuk elő, a fentebb említett b illetve c módszerrel. Ellentétben a 6 anyag előállításával, itt a c módszer kevésbé volt alkalmazható, mivel a termék nagyon kis hatásfokkal keletkezett és tisztítása is körülményesnek bizonyult.

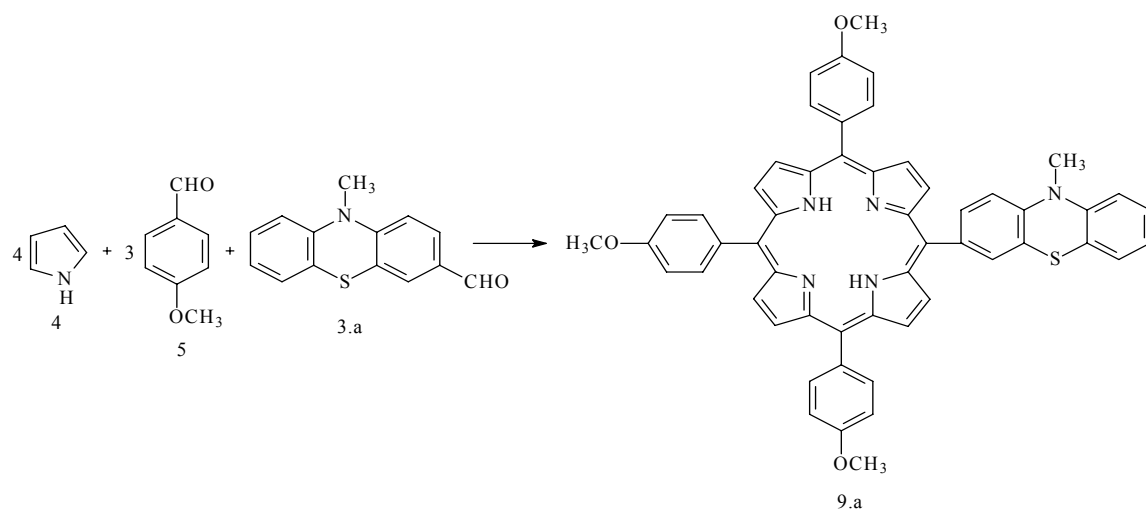


Vegyes porfirinek szintézise

Fenotiazin tartalmú porfirineket állítottunk elő. Az általános előállítási módszer a következő:

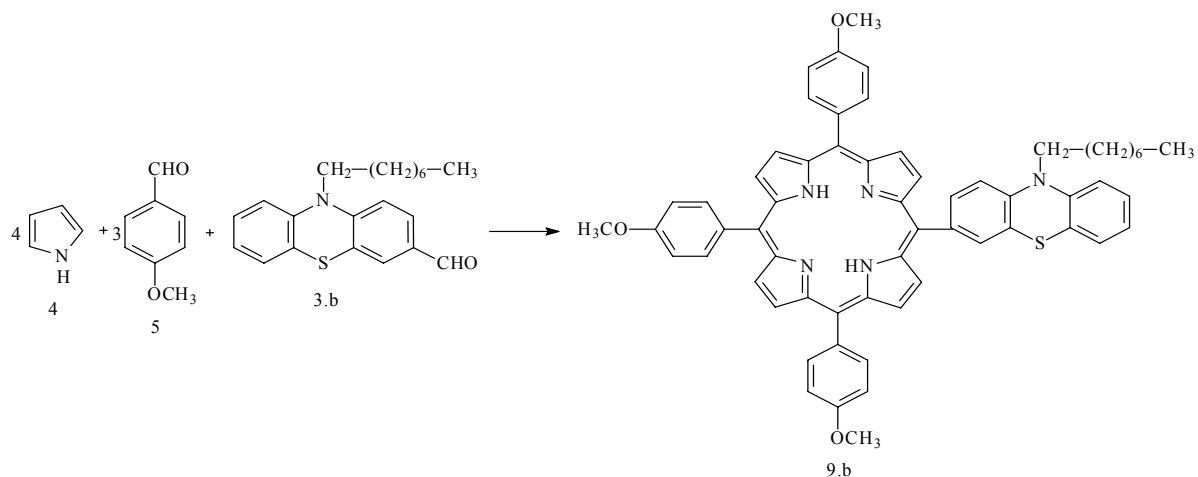


5,10,15-tri(-metoxi-fenil), 20(N-metil-fenotiazin)-21H,23H-porfirin előállítása



A pirrolt, áziszaldehydet, 10-metil-3-formil-fenotiazint kloroformban oldottuk. A reakciót savas katalízisben, oxidálószerként p-kloranilt használtunk, a reakciót 60°C-on végeztük, a reakció elegyet TEA-val semlegesítettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük.

5,10,15-tri(metoxi-fenil), 20(N-oktil-fenotiazin)-21H,23H-porfirin előállítása



Az előző vegyes porfirin előállításához hasonlóan a pirrolt, aldehidet és funkcionizált fenotiazint kloroformban oldottuk, a reakciót savas katalízisben végeztük. Oxidálószerként p-kloranilt használtunk, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

VI. Kísérleti rész

3-formil-10-metil fenotiazin előállítása (3a.)

10 g N-metil-fenotiazint 20 ml dimetil-formamidban (DMF) feloldottuk jégűtés közben kevertettük, majd 5 ml POCl₃ adtunk hozzá. A keletkezett reakció elegyet 4 órában át olajűűrdűn 90°C-on melegítettük, majd jégűre öntöttük. Az elegy pH értékét 6-ra állítottuk be Na-acetát hozzáadásával. Az oldatot diklűrmetánnal többszűr kivontuk, az extraktumot Na₂SO₄-on szárítottuk, a maradék oldűszert vákűumdesztillációval távolítottuk el. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens toluol:etil-acetát = 10:1). A formilezett fenotiazint (3.a) 60%-os hatásfokkal sikerűlt előállítani o.p.=89°C.

¹H-RMN, CDCl₃ (400MHz): CH₃, δ=3.42ppm, s, (3H); H_{3a}, δ=9.80ppm, s, (1H); H₂, δ=7.65ppm, dd, (1H), H₄, δ=7.59ppm, d, (1H), H₈, δ=7.18ppm, td, (1H), H₆, δ=7.12ppm, dd, (1H), H₇, δ=6.98ppm, t, (1H), H₁, δ=6.85ppm, t, (1H), H₉, δ=6.84ppm, d, (1H)

¹³C-RMN, CDCl₃: CH₃ δ=35.84ppm, C₁ δ=113.72ppm, C₉ δ=114.78ppm, C₃ δ=131.16ppm, C_{4a} δ=123.98ppm, C_{5a} δ=122.53 C₂ δ=130.48ppm, C₄ δ=127.96ppm, C₇ δ=123.64ppm, C₆ δ=127.31ppm, C₈ δ=127.78ppm, C_{9a} δ=144.09ppm, C_{10a} δ=151.10ppm

3-formil-10-oktil fenotiazin előállítása (3b.)

15 g 10-oktil-fenotiazint 20 ml DMF-ben oldottunk, jégűtés közben kevertettük, majd 5 ml POCl₃-t adtunk hozzá. A keveréket 4 órában keresztül olajűűrdűn 90-100°C-on melegítettük, majd jégűre öntöttük. Az elegy pH-ját Na-acetáttal 6-ra hoztuk és diklűrmetánnal ismételen kivontuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, a diklűrmetánt vákűumdesztillációval távolítottuk el. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens toluol:petrol-éter=5:1). A formilezett fenotiazint (3.b) 50%-os hatásfokkal sikerűlt előállítani.

5,10,15,20 tetrakis-(4 metoxi-fenil)-21H,23H-porfirin előállítása (6.)

a. módszer: 400 ml diklűrmetánhoz, 0,50 ml pirrolt, 1,12 ml 4-metoxi-benzaldehidet, 0,049 ml BF₃·Et₂O-t adtunk, amit N₂ gáz jelenlétében 2 órában keresztül sűtétben, (fénymentes körűlmények közt) kevertettűnk. Ezután hozzáadtunk 1,11 g p-kloranilt és 1 órában keresztül 40°C-on melegítettűnk. Vékonyréteg kromatográfiával megállapítottuk, hogy nem keletkezett porfirin.

b. módszer: 200 ml propionsavhoz, 3 ml ecetsavanhidridet adtunk. Ehhez az elegyhez hozzáadtunk 0,5 ml pirrolt és 0,89 ml ánizsaldehidet. A reakcióelegyet négy órán keresztül 135°C-on olajfürdön melegítettük, keverés közben. A reakció végbemenetelét ebben az esetben is vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük, a kiinduló anyagok kis része átalakult a várt terméké.

3. módszer: 750 ml kloroformhoz 1 ml pirrolt és 2,21 ml ánizsaldehidet adtunk. Az elegyet N₂ gáz alatt, szobahőmérsékleten 5 percig kevertettük, ezután hozzáadtunk 0,17 ml BF₃·Et₂O-ot és tovább folytattuk az elegy keverését fénytől védve, még 1 órán keresztül. Ezt követően 1,30 g p-kloranilt adtunk a keverékhez és 1 órán át 60°C-on refluxáltattuk. Miután a reakcióelegy lehült 0,30 ml TEA-t adtunk hozzá. A szintézis során keletkezett terméket metanollal mostuk és szűrtük. A porfirint 18%-os hatásfokkal sikerült előállítani. O.p.>300°C.

¹H-NMR (400 MHz): H₂₁, H₂₃ δ=-2,83 ppm, H_β δ=8,40 ppm, H_b δ=7,66 ppm, H_c δ=7,44 ppm, H_α δ=4,04 ppm

¹³C-NMR: δ_{Cα}=55 ppm, δ_{Ca}=134 ppm, δ_{Cb}=135 ppm, δ_{Cc}=112 ppm.

IR: ν_{C-Nalif}=1165 cm⁻¹, ν_{C-Narom}=1348 cm⁻¹, ν_{C=N}=1602 cm⁻¹, ν_{N-H}=3320 cm⁻¹, ν_{C-H}=795 cm⁻¹, ν_{C-H}=1283 cm⁻¹, ν_{C-O-C}=1030 cm⁻¹.

5,10,15,20-tetrakis-(4 nitro-fenil)-21H,23H-porfirin előállítása (8.)

a. módszer: 750 ml kloroformban 5 g p-NO₂-benzaldehydet oldottunk, 2,30 ml pirrolt adtunk hozzá és 5 percig N₂ gáz alatt szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután 0,65ml BF₃·Et₂O-ot adtunk az elegyhez és 1 óra múlva 1 g p-kloranilt, 1 órán keresztül 60°C-on melegítettük. Ezt követően 0,65 ml TEA-t adtunk a keverékhez. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. Sok melléktermék keletkezett és a kívánt porfirint nem tudtuk tisztán izolálni. Ez a módszer szintén nem volt eredményes.

b. módszer: 200 ml propionsavhoz 5 ml ecetsavanhidridet, és 2,5 g p-NO₂-benzaldehydet adtunk. A reakcióelegyet fél órát 100°C -on melegítettük, majd 2,5 ml pirrolt adtunk hozzá és a melegítést 135°C -on folytattuk 4 órán át. Vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük a reakciót, kevesebb melléktermék keletkezett, mint az előbbi módszernél. Lehülés után az oldószert vákuumdesztillációval távolítottuk el. A terméket diklórmetánnal mostuk. Nem sikerült a keletkezett porfirint izolálni.

5,10,15-tri(-metoxi-fenil), 20(N-metil-fenotiazin)-21H,23H-porfirin előállítása (9a.)

0,75 l kloroformban 1 g 10 metil-3 formil-fenotiazint oldottunk, 1,14 ml pirrolt, 1,89 ml 4-metoxi-benzaldehydet adtunk hozzá és 5 percig N₂ gáz alatt szobahőmérsékleten kevertettük fénytől védve. Ezután 0,25ml BF₃·Et₂O-ot adtunk az elegyhez majd 1 óra múlva 1,2 g p-kloranilt, 1 órán keresztül 60°C-on melegítettük. Ezt követően 0,30 ml TEA-t adtunk a keverékhez. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. A VRK alapján több termék

keletkezett, amiből egy valószínűleg a 5,10,15,20 tetrakis-(4 metoxi-fenil)-21H,23H-porfirin. A reakció terméket metanollal mostuk és szűrtük. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: diklórmetán:heptán=2:0,1). A reakció hatásfoka 11% volt.

5,10,15-tri(metoxi-fenil), 20(N-oktil-fenotiazin)-21H,23H-porfirin előállítása (9b.)

Ebben az esetben is a fenti eljárással állítottuk elő a porfirint. 0,75 l kloroformban 1 g 10 metil-3 formil-fenotiazint oldottunk, 0,8 ml pirrolt, 1,34 ml ánizsaldehidet adtunk hozzá és 5 percig N₂ gáz alatt szobahőmérsékleten kevertettük sötétben. Ezt követően 0,13 ml BF₃·Et₂O-ot adtunk az elegyhez, 1 óra múlva 1,5 g p-kloranilt adtunk hozzá és 60°C-on melegítettük még egy órát. Ezután 0,24 ml TEA-t adtunk a keverékhez. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. A VRK alapján ebben az esetben is több termék keletkezett. A terméket többszöri oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: diklór-metán:petrol-éter=1:0,5). A terméket 2% termeléssel sikerült izolálni. O.p=240°C.

¹H-NMR spektroszkópiával kimutattuk a molekulában levő protonok jeleit. A H₂₁, H₂₃ egyenértékű protonoknak megfelelő szinglett jel δ=-2,84 ppm-nél jelentkezik, erős árnyékolásra utal, ami a porfirin szerkezetre jellemző. A porfirin gyűrűhöz kapcsolódó fenil csoportok protonjainak és az oldószer, CDCl₃, jelei között átfedődés figyelhető meg. A fenil gyűrűhöz kapcsolódó metoxi csoport protonjainak jele δ=4,07 ppm-nél figyelhető meg. A porfirin gyűrű β protonjai δ=8,81 ppm-nél illetve δ=8,05 ppm-nél adnak jelet, átfedődés figyelhető meg a fenotiazin 2-es helyzetben levő protonjának jelével. A fenotiazin gyűrű többi protonjainak jelei 6,92-6,99 ppm közötti tartományban figyelhetőek meg. Az oktil csoport jelei 0,82-2,1 ppm között jelentkeznek, kivételt képez a fenotiazinhoz közvetlenül kapcsolódó metilén csoport protonjának a jele, ami δ=3,69 ppm-nél ad jelet.

Következtetés és kitekintés

Kutatásaim célja fenotiazin tartalmú vegyes porfirinek előállítása volt. Vizsgáltam a 3-formil-10-alkil-fenotiazin és para-nitrobenzol, illetve para-metoxi-benzaldehyd reakcióját pirrollal. Így sikerült előállítanom és tisztítanom a 6, 8, 9a illetve 9b porfirin származékokat. A 6-os vegyület 5,10,15,20 tetrakis-(4 metoxi-fenil)-21H,23H-porfirin szerkezetét IR illetve NMR spektroszkópiás módszerekkel igazoltam.

További kutatásaimat szeretném a 8, 9a, 9b anyagok további tisztításával valamint más vegyes porfirinek előállításával folytatni.

Irodalmi hivatkozások

1. A. Adler, Some Landmarks in the history of porphyrin related materials to 1950 AD, in *The porphyrins, Vol.1, Structure and Synthesis*, New York, **1978**, p.29
2. M. F. Penutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullins, H. Mnishead, G. Will, A. C. T. North, *Nature*, **1960**, 185, 416-421
3. R. A. Sheldon, *Metalloporphyrins in catalytic oxidation*, Marcel Dekker Inc. **1994** New York
4. A. Nakano, A. Osuka, T. Yamazaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3023-3027
5. A. Goldoni, *Porphyrins : fascinating molecules with biological significance*
6. K. M. Smith, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Ed. Elsevier, Amsterdam, **1975**
7. R. L. Cecile, P. N. Jenkins, M. C. Lensen, F. J. P. Wijnen, *Polarized absorption and emission of ordered self-assembled porphyrin rings*, *Nano.Lett*, **2004** ASAP
8. P. Rothmund, *J.Am.Chem.Soc.*, **1936**, 56, 625
9. A. D. Adler, L. Sklor, F. R. Longo, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1968**, 5, 669-678
10. J. S. Lindsey, I. C. Scheinan, P. C. Kearney, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827-836
11. D. O. Cheng, E. LeGoff, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 17, 1469
12. W. Siedel and F. Winkler, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, **1943**, 554:162
13. T. P. Wijesekera, J. B. Paina, D. Dolphin, *J. Org. Chem*, **1988**, 53, 1345
14. J. S. Manka and D. S. Lawrence, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30; 6989
15. A. W. Johnson, *The porphyrins*, New York, **1978**, p.235
16. O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov, D. G. Beresnev, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **1996**, Vol.53, Nr.1, p.160-163
17. S.-Yfrach, G. Liddell, P. A. Hung, A. L. Moore, *Nature*, **1997**, 385, 239-241
18. D. Carbonera, D. Valentin, M. Corvaja, C. Agostoni, A. L. Moore, T. A. and Gust. D., **1998** *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4398-4405
19. W. R.W. Johnson, T.E. and J.G. Lindsey, *J.Am.Chem.Soc.*, **1996**, 118, 11181-11193
20. W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, B.G.Teubner, Stuttgart, **1991**
21. C. M. Dain, T. Milic, F. Nifatis, *Chem.Commun*, **2001**, 287-288
22. Henry S. Kenyon, *Tine machines coalesce in the spotlight*, *Signal Journal*, July **2005**
23. J. S. Lindsey, R. W. Wagner, *J.Org.Chem*, **1989**, 828-836