

meso-Substituted Tetrabenzoporphyrins on the Basis of Stearolic Acid

Leonid A. Yakubov, Nikolay E. Galanin,[@] and Gennady P. Shaposhnikov

Department of Fine Organic Synthesis Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000, Russia

[@]Corresponding author E-mail: ttoc@isuct.ru

On the basis of stearolic acid the zinc complex of 5-15-di[7-hexadecynyl]tetrabenzoporphyrin was synthesized and converted to the corresponding free base porphyrin. Spectral properties of the synthesized compounds are investigated.

Keywords: Tetrabenzoporphyrin, Zn complex, stearolic acid derivatives.

мезо-Замещенные тетрабензопорфирины на основе стеароловой кислоты

Л.А. Якубов, Н.Е. Галанин,[@] Г.П. Шапошников

Кафедра технологии тонкого органического синтеза, Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000, Россия

[@]E-mail: ttoc@isuct.ru

На основе стеароловой кислоты синтезирован цинковый комплекс 5,15-ди[7-гексадецинил]-тетрабензопорфирина, деметаллированием которого получено свободное основание порфирина. Исследованы спектральные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: Тетрабензопорфирин, Zn комплекс, производные стеароловой кислоты.

Введение

мезо-Замещенные тетрабензопорфирины являются важнейшими представителями синтетических аналогов природных порфиринов. Уникальные электронно-оптические свойства этих соединений позволяют использовать их, например, в фотодинамической терапии онкологических заболеваний.^[1-5] Кроме того, мезо-замещенные тетрабензопорфирины обладают интересными кислотно-основными^[6] и электрохимическими^[7] свойствами, что делает перспективным их использование как сенсоров для малых молекул и ионов.

К настоящему времени в большей степени изучены мезо-арилзамещенные тетрабензопорфирины. Информация о мезо-алкилзамещенных производных тетрабензопорфирина носит единичный характер.^[8,9] Хотя эти соединения могут также представлять значительный интерес, их исследования сдерживаются, на наш взгляд, отсутствием препаративных методов их синтеза. Поэтому, разработка методов получения и исследование свойств новых мезо-алкилзамещенных тетрабензопорфиринов является актуальной задачей.

Экспериментальная часть

Электронные спектры поглощения полученных соединений измерены на спектрофотометре Hitachi UV-2001, ИК спектры – на спектрофотометре Avatar 360 FT-IR в области 400 – 4000 см⁻¹ в тонких пленках, ¹H ЯМР спектры в CDCl₃ (внутренний стандарт ТМС) – на приборе Bruker AMD-200, масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Varian Saturn 2000R. Элементный анализ выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS-O Analyzer.

Синтез

8,9-Дибромстеариновая кислота, 1. Краствору олеиновой кислоты (25 г, 0,09 моль) в 100 мл CCl₄ при температуре 5 °С в течение 2 ч добавляли раствор Br₂ (17,5 г, 0,11 моль) в 150 мл CCl₄, после чего реакционную массу перемешивали еще 30 мин. Растворитель отгоняли под вакуумом, остаток растворяли в бензоле и хроматографировали на оксиде алюминия II степени активности (элюент – бензол-ацетон, 10:1). Выход 38,4 г (98%), воскообразное вещество желтого цвета, т.пл. 28-30 °С. Найдено, %: С 49,22, Н 8,02. C₁₈H₃₄O₂Br₂. Вычислено, %: С 48,88, Н 7,75. ИК ν см⁻¹: 2931, 2849, 2674, 1464 (C–H), 1709 (C=O), 549 (C–Br).

Стеароловая кислота, 2. К алкоголяту натрия, полученному из 0,10 моль металлического натрия и 0,10 моль 1-октанола, добавляли раствор кислоты **1** (0,02 моль) в 50 мл безводного ДМФА, нагревали до кипения и выдерживали в течение 7 ч. После охлаждения реакционную массу разбавляли 500 мл воды и экстрагировали двумя порциями по 70 мл CCl_4 . Органический слой промывали водой, растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали на силикагеле 60 (элюент – бензол), собирая основную желтую зону. Выход 5,2 г (82%), воскообразное вещество желтого цвета. Найдено, %: С 76,88, Н 11,62. $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77,32, Н 11,50. ИК ν см^{-1} : 3303 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2922, 2853, 1466 ($\text{C}-\text{H}$), 2225 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 626 ($\text{C}\equiv\text{C}$). ^1H ЯМР δ м.д.: 10,10 (1H, с, COOH), 2,29 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 2,02 (2H, м, CH_2COOH), 1,96 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1,22 (18H, м, CH_2), 0,84 (3H, м, CH_3). m/z : 252 [$\text{M}-\text{CO}$], 236 [$\text{M}-\text{CO}_2$].

5,15-Ди[7-гексадецил]тетрабензопорфирилат цинка, 3. Смесь 3-[1-(1-оксо-1H-изоиндол-3-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она (**5**)^[10] (2,0 г, 7,3 ммоль), кислоты **2** (2,2 г, 8,0 ммоль) и оксида цинка (0,8 г) нагревали при температуре 300°C в течение 30 мин, затем охлаждали, экстрагировали хлороформом и хроматографировали на оксиде алюминия II степени активности (элюент – хлороформ), собирая основную зеленую фракцию. Выход 0,85 г (22%), порошок темно-зеленого цвета, хорошо растворим в бензоле, хлороформе, ацетоне, CCl_4 . Найдено, %: С 81,04, Н 8,33, N 5,12. $\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{Zn}$. Вычислено, %: С 80,49, Н 7,75, N 5,52. ЭСП (CCl_4) $\lambda_{\text{макс}}$ нм (lg ϵ): 403 (4,59), 426 (5,06), 484 (4,32), 578 (4,01), 626 (4,50), 688 (3,63). ИК ν см^{-1} : 3303 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 3601, 2925, 2853, 1466 ($\text{C}-\text{H}$), 2225 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1714, 1657, 1601, 1466, 762 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 626 ($\text{C}\equiv\text{C}$). ^1H ЯМР δ м.д.: 11,03 (2H, с, *мезо*-H), 7,75-7,36 (16H, м, бензо-H), 2,88 (4H, м, $\alpha\text{-CH}_2$), 2,28 (8H, м, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 1,58-1,19 (40H, м, CH_2), 0,84 (6H, м, CH_3).

5,15-Ди[7-гексадецил]тетрабензопорфирин, 4. К раствору комплекса **3** (0,3 г, 0,3 ммоль) в 20 мл хлороформа добавляли 50 мл конц. HCl и выдерживали 24 ч, органический слой отделяли, промывали последовательно раствором аммиака и водой. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в бензоле и хроматографировали на оксиде алюминия II степени активности (элюент – бензол). Выход 0,27 г (81%), порошок темно-зеленого цвета, хорошо растворим в бензоле, хлороформе, ацетоне, CCl_4 . Найдено, %: С 84,94, Н 9,51, N 5,21. $\text{C}_{68}\text{H}_{78}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 85,85, Н 8,26, N 5,89. ЭСП (CCl_4) $\lambda_{\text{макс}}$ нм (lg ϵ): 418 (4,85), 433 (4,90), 478 (4,12), 567 (3,97), 607 (4,39), 667 (4,55), 714 (3,63). ^1H ЯМР δ м.д.: 11,12 (2H, с, *мезо*-H), 7,73-7,44 (16H, м, бензо-H), 2,78 (4H, м, $\alpha\text{-CH}_2$), 2,25 (8H, м, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 1,60-1,20 (40H, м, CH_2), 0,85 (6H, м, 2CH_3), -2,48 (2H, с, NH).

Результаты и обсуждение

Одним из методов синтеза *мезо*-замещенных тетрабензопорфиринов является темплатная конденсация фталимида с цинковыми солями карбоновых кислот, содержащих свободные метиленовые группы в α -положениях. При использовании карбоновых кислот алифатического ряда (каприновой, стеариновой) образуются *мезо*-алкилзамещенные тетрабензопорфиринаты цинка, обладающие повышенной растворимостью в органических средах.^[9] Очевидно, что еще большей растворимости тетрабензопорфиринов можно достичь путем введения в *мезо*-положения макроцикла разветвленных алкильных заместителей, способных в большей степени, нежели неразветвленные, уменьшать межмолекулярное взаимодействие. Поэтому, на первом этапе настоящей работы была предпринята попытка синтеза разветвленной

8,9-диоктилостеариновой кислоты, которую предполагалось использовать для синтеза высокорастворимых *мезо*-замещенных тетрабензопорфиринов.

Бромированием олеиновой кислоты молекулярным бромом в тетрахлорметане, была получена 8,9-дибром-стеариновая кислота (**1**) (Схема 1).

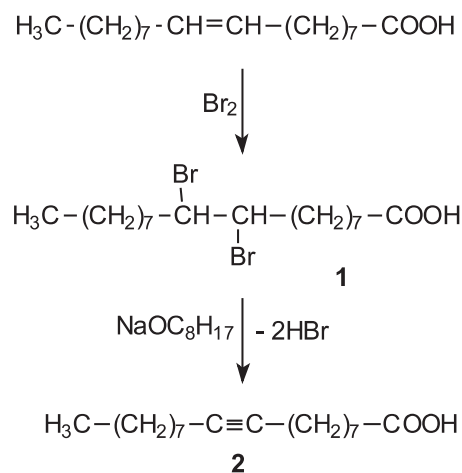


Схема 1.

Соединение **1** после хроматографической очистки представляет собой воскообразное светло-желтое вещество, хорошо растворимое в различных органических растворителях. Его строение подтверждали данными элементного анализа и колебательной спектроскопии.

Так, в ИК спектре кислоты **1** наблюдаются полосы валентных и деформационных колебаний связей $\text{C}-\text{H}$ (2931, 2849, 2674, 1464 см^{-1}) и карбоксильной группы (1709 см^{-1}). Полоса, характеризующая колебания связей $\text{C}-\text{Br}$, находится при 549 см^{-1} (Рисунок 1, 1).

Предполагалось, что на второй стадии, взаимодействием кислоты **1** с алкоголем октилового спирта в безводном ДМФА будет получена 8,9-диоктилостеариновая кислота. Оказалось, однако, что это соединение образуется лишь в следовых количествах, о чем свидетельствует наличие в масс-спектре реакционной массы сигналов очень низкой интенсивности с m/z 541 [M^+] и 513 [$\text{M}-\text{CO}$]⁺. Основным же продуктом реакции, как и в случае дегидробромирования соединения **1** в присутствии амида натрия, *трет*-бутилата калия, КОН или 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ена (DBU),^[11] является стеароловая кислота (**2**) (Схема 1).

Очистку кислоты **2** проводили также колоночным хроматографированием. Она представляет собой желтое воскообразное соединение, хорошо растворимое в CCl_4 , хлороформе, гексане, бензоле. Ее строение подтверждали данными элементного анализа, масс-спектрометрии (ЭУ), колебательной и ^1H ЯМР спектроскопии.

ИК спектр соединения **2** (Рисунок 1, 2) отличается от спектра кислоты **1**, в основном, отсутствием характерной полосы колебания связей $\text{C}-\text{Br}$ (550 см^{-1}), а также наличием полос при 3303, 2225 и 626 см^{-1} , характеризующих валентные и деформационные колебания связи $\text{C}\equiv\text{C}$.

В ^1H ЯМР спектре кислоты **2** обнаружено пять групп сигналов. Так, в области наиболее слабого поля зарегистрирован уширенный синглет при 10,10 м.д.,



Рисунок 1. ИК спектры. 1 – кислота 1, 2 – кислота 2, 3 – металлопорфирин 3.

соответствующий резонансу протона карбоксильной группы, в более сильном поле, в области 2,29 м.д., присутствует мультиплет, соответствующий резонансу четырех протонов метиленовых групп, находящихся в положениях 7 и 10 молекулы. Мультиплет в области 2,02 м.д. характеризует резонанс двух протонов α -метиленовых групп, синглет при 1,96 м.д. – резонанс четырех протонов метиленовых групп в 7 и 12 положениях молекулы, синглет при 1,22 м.д. соответствует резонансу 18 протонов остальных метиленовых групп и, наконец, синглет в наиболее сильном поле при 0,84 м.д. характеризует резонанс трех протонов концевой метильной группы. В целом, данные ^1H ЯМР спектроскопии для соединения 2, полученные нами, весьма близки к данным, приведенным в литературе.^[12]

Нами была предпринята попытка синтеза 5,15-ди[7-гексадецинил]тетрабензопорфирината цинка взаимодействием смеси фталимида и кислоты 2 в присутствии оксида цинка при 320°C в течение 1 ч в атмосфере ар-

гона. Однако в указанных условиях образования целевых металлокомплексов не наблюдается. Замыканию порфиринового макроцикла препятствуют, очевидно, стерические факторы, поскольку и увеличение времени выдержки, и повышение температуры процесса до 380°C приводит лишь к осмолению реакционной массы. Избежать пространственных затруднений образования мезо-замещенных тетрабензопорфиринов можно при использовании в качестве исходного соединения 3-[1-(1-оксо-1*H*-изоиндол-3-ил)метилен]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она (5), который легко образуется при взаимодействии фталимида с ацетатом цинка.^[10] Взаимодействие соединения 5 с кислотой 2 в присутствии оксида цинка при 300°C приводит к образованию комплекса цинка с мезо-транс-ди[7-гексадецинил]тетрабензопорфирином (3) (Схема 2).

Обработкой раствора комплекса 3 в хлороформе соляной кислотой получено соответствующее основание порфирина (4).

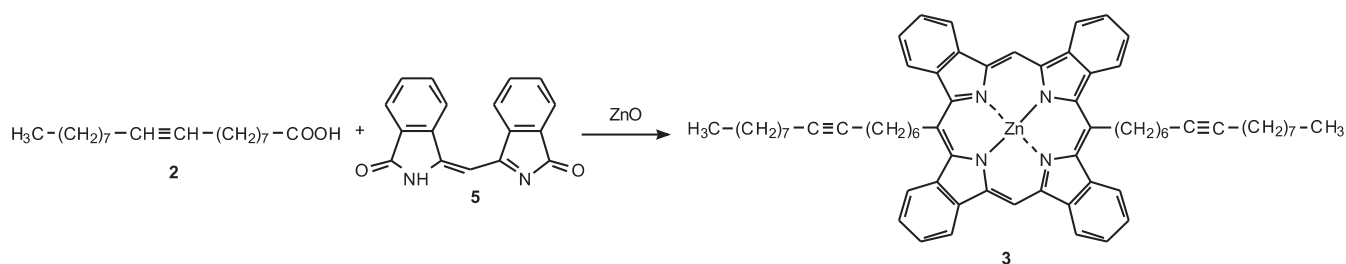


Схема 2.

Порфирины (3, 4) представляют собой порошки темно-зеленого цвета, обладающие высокой растворимостью в широком ряду органических растворителей. Их состав и строение подтверждены элементным анализом, данными электронной, колебательной и ^1H ЯМР спектроскопии.

В ^1H ЯМР спектре комплекса цинка 3, помимо сигналов протонов алифатических заместителей, обусловленных введением фрагментов стеароловой кислоты, присутствуют сигналы, характеризующие резонанс двух *мезо*-протонов макроцикла в виде синглетов в области 11,03 – 11,05 м.д., а также резонанс 16 протонов бензольных колец изоиндольных фрагментов в области 7,75 – 7,36 м.д. В спектре свободного основания порфирина 4 отмечен также сигнал, соответствующий резонансу протонов внутрициклических иминогрупп в области –2,48 м.д. Этот сигнал находится в той же области, что и в случае *транс*-диалкилзамещенных тетрабензопорфиринов, содержащих насыщенные алкильные заместители,^[13] и незначительно сдвинут в слабое поле по сравнению с его положением в спектре незамещенного тетрабензопорфирина при –2,53 м.д.,^[14]

что свидетельствует об отсутствии сколько-нибудь значительного искажения планарного строения макроцикла.

Для проверки этого предположения были выполнены квантово-химические расчеты молекулы порфирина 4 полуэмпирическим методом AM1 (Рисунок 2). Как следует из полученных данных, молекула порфирина 4 действительно имеет весьма незначительное седлообразное искажение макроцикла, причем угол выхода изоиндольных фрагментов из условной плоскости, задаваемой атомами азота, не превышает 8°.

В ИК спектре комплекса 3 (Рисунок 1, 3), сохраняются характерные полосы при 3303, 2225 и 626 см^{-1} , свидетельствующие о наличии связей $\text{C}\equiv\text{C}$. Кроме них, в спектре присутствуют интенсивные полосы при 2925 и 2853 см^{-1} (ν C–H), а также полосы при 1714, 1657, 1601, 1466, 762 см^{-1} , характеризующие колебания связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ в макроцикле.

Электронные спектры поглощения комплекса 3 и лиганда 4 незначительно отличаются по положению максимумов полос от спектров поглощения тетрабензопорфирина и его комплекса с цинком.^[15] Так, в спектре комплекса 3 (Рисунок 3, 1) полоса *Sore* имеет максимум при

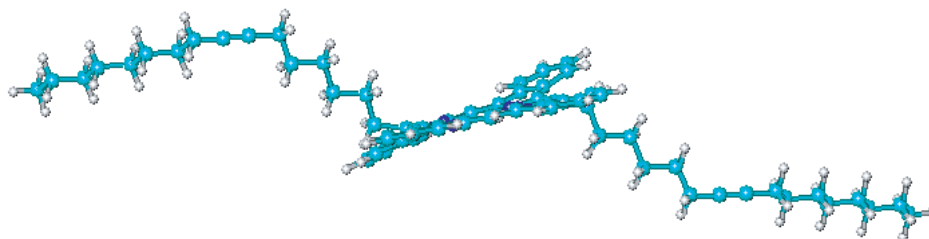
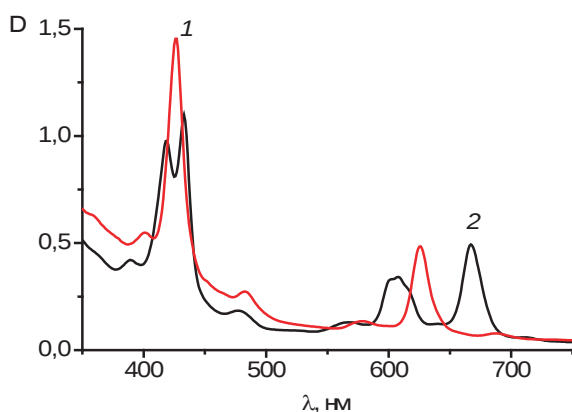


Рисунок 2. Геометрическое строение соединения 4 по данным метода AM1.

Рисунок 3. Электронный спектр поглощения комплекса 3 (1) и лиганда 4 (2) в CCl_4 .

427 нм, а *Q*-полоса – при 626 нм, т.е. обе полосы находятся в той же области, что и в спектре тетрабензопорфирина цинка. Кроме этих полос, в спектре комплекса 3 присутствуют малоинтенсивные полосы с максимумами при 483 и 688 нм, являющиеся полосами переноса заряда с донорных алкильных заместителей на макроцикл.

Что касается электронного спектра поглощения лиганда 4, то в нем наблюдается незначительный (3–5 нм) bathochromic shift полос по сравнению со спектром тетрабензопорфирина. Основное отличие от последнего заключается в значительном возрастании интенсивности длинноволновой компоненты *Q*-полосы. Если в спектре тетрабензопорфирина отношение интенсивностей длинноволновой и коротковолновой компонент *Q*-полосы составляет 0,79, то в случае соединения 4 (Рисунок 3, 2) оно возрастает до 1,44. Причиной этого, очевидно, является

уменьшение энергии электронного перехода $1A_{1g} \rightarrow 1B_{3u}$, соответствующего Q_y -полосе, вследствие снятия его квазизапрета из-за понижения степени симметрии макроцикла. Кроме того, в спектре лиганда **4** максимум коротковолновой полосы переноса заряда сдвигается гипсохромно до 748 нм, а длинноволновой – батохромно до 714 нм.

Выводы

Таким образом, в результате работы впервые синтезированы мезо-замещенные тетрабензопорфирины, содержащие остатки непредельной стеароловой кислоты. Наличие в составе заместителей ацетиленовых тройных связей определяет возможность дальнейшей структурной модификации полученных порфиринов, например, с использованием методов «клик» химии.^[16,17]

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00427).

Список литературы

References

1. Yasuike M., Yamaoka T., Ohno O., Sakuragi M., Ichimura K. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 184, 191-195.
2. Gross E., Ehrenberg B., Johnson F. *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 808-814.
3. Brunel M., Chaput F., Vinogradov S.A., Campagne B., Canva M., Boilot J.P. *Chem. Phys.* **1997**, 218, 301-307.
4. Lavi A., Johnson F.M., Ehrenberg B. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 231, 144-150.
5. Friedberg J.S., Skema C., Baum E.D., Burdick J., Vinogradov S.A., Wilson D.F., Horan A.D., Nachamkin I.J. *Antimicrob. Chemother.* **2001**, 48, 105-111.
6. Kral V., Furuta H., Shreder K., Lynch V., Sessler J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1595-1599.
7. Kobayashi N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 75, 1-12.
8. Kopranenkov V.N., Dashkevich S.N., Shevtsov V.K., Luk'yanets E.A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1984**, 61-68. (Russ.)
9. Yakubov L.A., Galanin N.E., Shaposhnikov G.P., Lebedeva N.Sh., Mal'kova E.A. *Zh. Obshch. Khim.* **2008**, 78, 1028-1032. (Russ.).
10. Kudrick E.V., Islyakin M.K., Frantseva S.V. *Zh. Obshch. Khim.* **1997**, 67, 1202-1205. (Russ.).
11. Gunstone F.D., Hornby G.M. *Chemistry and Physics of Lipids* **1969**, 3, 91-97.
12. Durcell J.M., Susi H. *Analytical Chem.* **1968**, 40, 571-575.
13. Galanin N.E., Yakubov L.A., Mayzlish V.E., Shaposhnikov G.P. *Zh. Org. Khim.* **2007**, 43, 1407-1411. (Russ.).
14. Solov'yov K. N., Mashenkova V. A., Gradushko A. T., Turkova A. E. *Zh. Prikl. Spekt.* **1970**, 13, 339-345. (Russ.)
15. Berezin D. B., Toldina O. V., Kudrik E. V. *Zh. Obshch. Khim.* **2003**, 73, 1383-1389. (Russ.).
16. Bock V. D., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
17. Orlova A. V., Kondakov N. N., Kimel B. G., Kononov L. O., Kononova E. G., Sivaev I. B., Bregadze V. I. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 98-100.

Received 11.11.2008

Accepted 26.11.2008

First published on the web 15.04.2009