

新型尾式金属卟啉配合物的合成和表征*

计亮年 覃夏 黄锦汪

(中山大学化学系/南京大学配位化学国家重点实验室)

摘要 本文探讨了一种新型尾式卟啉 5-对(4-(间-吡啶氧基)丁氧基)苯基-10, 15, 20-三苯基卟啉(简称 PyBTPP)的合成路线, 并以 PyBTPP 为配体合成了金属铁卟啉 Fe(II) PyBTPP·Cl。通过元素分析、质谱、红外光谱、紫外可见光谱、核磁共振谱和热分析等手段对上述化合物进行了表征。

关键词 尾式卟啉, 金属卟啉, 血红素, 细胞色素P450模拟

由于尾式卟啉较为接近于细胞色素p450和血红素的活性中心的分子结构, 本文合成了图1所示一种尾端带有吡啶基的新型尾式卟啉及其金属配合物。用元素分析、质谱、红外光谱、核磁共振谱、紫外可见光谱、热分析等对尾式卟啉及其金属配合物进行了表征。关于不同价态以及不同金属的尾式卟啉配合物中尾式基团的结合方式及其功能将另文报导。

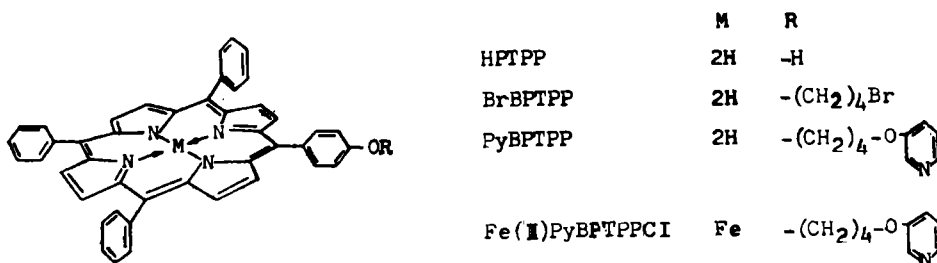


图1 卟啉和金属卟啉的结构

Fig.1 The structure of porphyrins and metalloporphyrins

1 实验部分

1.1 试剂及其处理

吡咯(C·P·)使用前减压蒸馏, 收集无色的 128~131℃ 馏分。中性氧化铝(100~200目), 使用前180℃活化 5 h。硅胶(层析用, 60~100目), 使用前105℃活化 1 h。无水K₂CO₃使用前临时将K₂CO₃·1½H₂O灼烧。1,4-二溴丁烷, 使用前蒸馏, 收集198℃馏分。无水甲醇按常规方法纯化。3-羟基吡啶(瑞士产), m.p. 127±0.5℃。其它试剂都

本文1992年4月20日收到

* 国家自然科学基金资助项目

为A·R·级, 不需预处理。

1.2 实验仪器

元素分析用Perkin Elmer公司240型元素分析仪, 红外光谱用 Nicolet 5 DX 红外光谱仪(固体样品, KBr压片), 质谱分析用ZAB-HS质谱仪(FAB⁺源, CHCl₃溶解, 三硝基苯醇作基质), ¹H NMR 谱用 JEOL FX90Q 核磁共振仪测定, 紫外可见吸收光谱用岛津MPS-2000紫外可见分光光度计, 热分析用Perkin-Elmer 公司TGS-2 热重分析仪和DTA-1700差热分析仪。

1.3 实验方法

实验合成路线用图 2 表示:

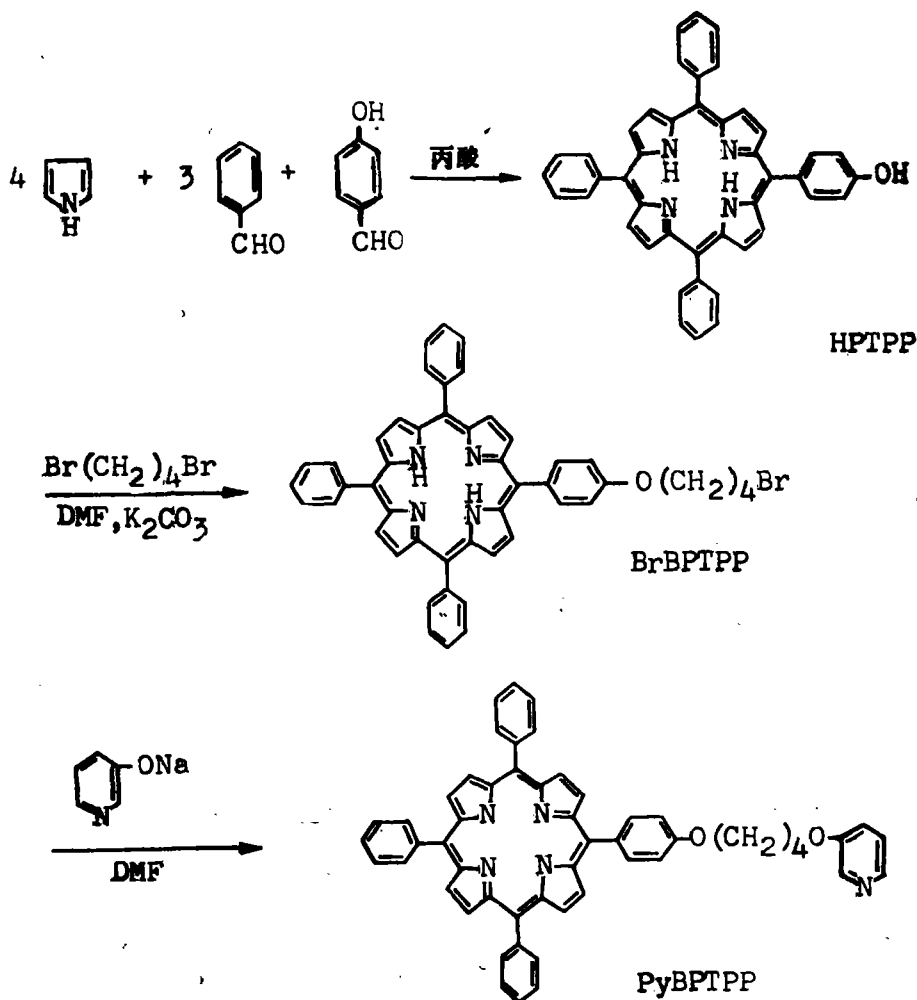


图 2 PyBTPP 的合成路线

Fig.2 The synthetic route of PyBTPP

1.3.1 5-对羟基苯基-10,15,20三苯基卟啉的合成(简称 HPTPP C₄₄H₃₀N₄O)

在三口烧瓶中, 先将2.3g(0.019mol)对羟基苯甲醛溶解于200ml丙酸中, 再加入6g(0.057mol)的苯甲醛, 搅拌溶解后加入300ml丙酸。在滴液漏斗中加入5.1g(0.076mol)

的新蒸吡咯。加热回流, 电动搅拌, 温度为141℃时, 滴加吡咯, 2 min滴完, 溶液逐渐变棕黑色。控制温度在131℃, 反应0.5h。冷却静置一段时间, 减压蒸馏蒸去2/3的丙酸, 加入等体积的无水乙醇放置过夜, 抽滤, 用无水乙醇洗涤到浅紫色, 风干, 得粗产品3.5g。将粗产品溶于氯仿, 用中性氧化铝干法过柱, 氯仿为洗脱液, 第一紫色带被迅速洗下, 此为副产物对称卟啉TPP(5,10,15,20-四苯基卟啉)。紧接着为一个含少量水的杂质带, 呈墨绿色。第三色带为化合物HPTPP, 改用氯仿-乙醇(9:1)混合液淋洗, 收集后浓缩, 再经硅胶柱层析1次, 氯仿淋洗, 收集主要色带, 顶部为少量多羟基取代混合物。收集液经减压浓缩, 氯仿-甲醇重结晶, 得紫色结晶1.8g, 产率为3.75%。

1.3.2 5-对(4-溴丁氧基)苯基-10,15,20三苯基卟啉的合成(简称BrBTPP, $C_{48}H_{37}N_4OBr$)

在三口瓶中加入2.73gHPTPP, 100ml的DMF, 回流使之溶解, 加入14g新蒸的1.4二溴丁烷和9g焙烧过的无水碳酸钾, 在室温下搅拌36h, 薄层层析检查至反应接近完全, 将反应物倾入含10%甲醇的冰水中, 析出絮状紫色沉淀, 抽滤, 用甲醇洗涤以除去剩余的1.4二溴丁烷和DMF, 得粗产品3.1g。将粗产品溶于氯仿, 中性氧化铝-氯仿柱层析, 收集第一色带, 然后改用10:1的氯仿和无水乙醇混合液淋洗, 回收第二色带, 后者为未反应的HPTPP。浓缩第一色带, 硅胶柱层析。以氯仿-石油醚(1:1)淋洗, 收集主要色带, 减压浓缩, 氯仿-甲醇重结晶, 真空干燥, 得BrBTPP产品2.1g, 产率为63.3%。

1.3.3 5-对[4-(间吡啶氧基)丁氧基苯基]-10,15,20三苯基卟啉的合成(简称PyBTPP, $C_{63}H_{44}N_5O_2$)

0.6g金属钠(0.026mol)溶于6ml无水甲醇中, 得无色甲醇钠溶液。将80mlDMF加入甲醇钠中, 加入2.45g(0.0256mol)的3-羟基吡啶, 在80℃搅拌反应2h, 溶液变为黄棕色, 减压蒸去甲醇, 直至DMF蒸出, 冷却备用。将1g BrBTPP溶于40ml DMF并滴入上述制好的3-羟基吡啶钠盐中, 在室温下搅拌反应20h(注意避光和干燥), 薄层点板检查反应接近完全(I_2 蒸气下显示)。将反应液倾入300ml的苯中, 溶液变为紫红色。用1 mol/L的NaOH水溶液洗去未反应的3-羟基吡啶, 再用水洗至中性, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤后减压蒸去苯溶液, 得粗产品。粗产品溶于氯仿, 以中性氧化铝-氯仿柱层析, 第一色带为少量未反应完全的BrBTPP, 第二色带为产物PyBTPP, 柱顶有少量的杂质带, 减压浓缩第二色带, 过硅胶柱, 以氯仿-石油醚(2:1)混合液淋洗, 收集主要紫色带, 以氯仿-甲醇重结晶, 得产品PyBTPP 0.45g, 产率为44.1%。

1.3.4 新型尾式铁卟啉的合成(简称Fe(III)PyBTPP, $C_{53}H_{30}N_5O_2FeCl$)

将PyBTPP 200mg, 氯仿20ml, 冰乙酸25ml, 氯化钠(10倍量)放在反应器中, 加热至回流, 将新配的醋酸铁热溶液加入至反应液中, 继续回流3h, 薄层层析检查反应接近完全。减压蒸掉溶剂, 用氯仿将固体溶解, 加入1ml浓盐酸剧烈振荡10min, 以将反应剩余的醋酸铁溶解, 用10%冰乙酸的水溶液洗涤有机相3次, 然后再用水洗, 分出有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥。以180℃活化2h的中性氧化铝过柱, 氯仿:乙醇(1:10)为洗脱液, 收集褐棕色谱带, 减压浓缩, 以氯仿-甲醇重结晶, 得186mg的尾式铁卟啉, 产率为83.5%。

1.3.5. Fe(III)PyBTPPP的制备和紫外可见光谱测定

Fe(III)PyBTPPPCl的苯溶液在N₂气保护下加入Na₂S₂O₄的饱和水溶液, Fe(III)PyBTPPPCl被还原为Fe(II)PyBTPPP, 溶液由浅黄色变为浅粉色。用医用针筒将Fe(II)PyBTPPP溶液转移至用橡皮塞密封的石英磨口比色槽中, 测得紫外可见光谱。

2 结果与讨论

2.1 尾式卟啉及其铁配合物的表征

2.1.1. 元素分析和质谱 PyBTPPP 以及 Fe(III)PyBTPPPCl 的元素分析和质谱数据分别列于表1及表2中。

表1 PyBTPPP和Fe(III)PyBTPPPCl的元素分析数据

Tab.1 Element analysis data of PyBTPPP and Fe(III)PyBTPPPCl

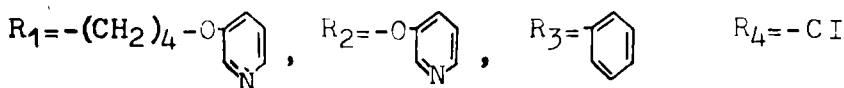
compound	Cal. or Det	C(%)	H(%)	N(%)
PyBTPPP	Cal. value	81.62	5.30	8.98
	Det. value	81.09	5.32	9.00
Fe(III)PyBTPPPCl	Cal. value	73.23	4.53	8.07
	Det. value	74.04	4.86	8.17

从表1和表2中可以看到, 新型尾式卟啉及其铁配合物的实验值和计算值相吻合, 表2还列出了对质谱分析的碎片峰的分析结果, 表明在卟啉环的苯环上确实连接着一条尾端带吡啶基的长侧链。

表2 PyBTPPP和Fe(III)PyBTPPPCl的质谱分析结果

Tab.2 MS analytic results of PyBTPPP and Fe(III)PyBTPPPCl

compound	found or cal.	-R ₁ missed	-R ₂ missed	-R ₃ missed	-R ₄ missed	MW	M + 1 peak
PyBTPPP	found	630				780	781
	calcd	630				780	781
Fe(III)Py-BTPPPCl	found	684	740	756	834	869	870
	calcd	683.5	739.6	755.6	833.7	869.19	870.19



2.1.2 红外光谱 PyBTPPP 在3316cm⁻¹的吸收峰是卟啉环上吡咯环的N-H伸缩振动谱带, 在与Fe(III)形成配合物后该峰消失, 而在997cm⁻¹处出现由于Fe-N键相互作用引起的卟啉环变形振动峰^[1], 此峰是3价铁的四苯基卟啉衍生物所特有的, 这说明了Fe取代了卟啉吡咯环上2个H进入卟啉环。同时, 在红外光谱中还可以观察到归属于长侧链的醚键反对称和对称伸缩振动的吸收峰(分别为1238cm⁻¹和1068cm⁻¹), 和归属于吡啶基的部分吸收峰, 这也说明了反应过程中侧链基团没有断裂。

2.1.3 核磁共振谱 为了便于比较,我们将 BrBTPP 和 PyBTPP 的核磁共振谱列于表 3 中。由表 3 中可见, 2 种卟啉出现了侧链峰的 H 吸收峰, 所不同的是当 BrBTPP 上的 Br 被 $-OC_6H_4N$ 取代后, 原来与 Br 相连的 CH_2 上的 H 的化学位移从 3.60 移到 4.17。据文献^[2]报导, $\delta 8.8 \sim 9.0$ ppm 之间的多重峰是吡咯环中吡咯 β 碳原子上的吸收峰, $\delta 7.0 \sim 8.3$ ppm 之间的多重峰是卟啉环上苯取代基的吸收峰, $\delta -2.76$ ppm 左右的单峰是卟啉环中吡咯 N 上 H 的吸收峰。Fe(III)PyBTPPCl 的 1H NMR 图的峰形较钝, 分辨较差, 出现这种现象一般是由于样品带有顺磁性, 对金属卟啉来说高自旋的 Fe(III) 就出现这种现象^[3]。由此推断, Fe(III)PyBTPPCl 的中心 Fe(III) 也是呈高自旋状态。在 Fe(III)PyBTPPCl 中作为长侧链的质子的化学位移仍与配体相同, 进一步证明了侧链基团仍然连在卟啉环上。

表 3 BrBTPP 和 PyBTPP 的 1H NMR 数据Tab. 3 Data of 1H NMR for BrBTPP and PyBTPP

proton position	chemical shift of porphyrin (δ ppm)			
	BrBTPP		PyBTPP	
ring proton	8.83	(8 H)	8.83	(8 H)
	-2.76	(2 H)	-2.76	(2 H)
side-chain proton	4.24	(2 H)	4.3	(2 H)
	3.60	(2 H)	4.17	(2 H)
	2.16	(2 H)	2.14	(4 H)
	2.14	(2 H)		
phenoxy proton	7.85—7.08	(4 H)	8.23—7.10	(4 H)
phene proton	8.20—7.58	(15H)	8.30—7.62	(15H)
Py proton			9.15	(1 H)
			8.85	(1 H)
			8.38	(1 H)
			7.25	(1 H)

2.1.4 紫外可见光谱 各种卟啉配体及其金属配合物的紫外可见光谱列于表 4 中。卟啉配体的谱图明显分为两部分, 第一部分是“soret”峰部分 (450~350nm); 第二部分是可见光谱区 (650~500nm) 的 4 个谱带, 以能量从低到高命名为 I~IV 带。根据目前普遍接受的四轨道模型^[4], I~IV 谱带系由卟啉 (π 轨道) 2 个最高占有轨道与 2 个最低空轨道之间的跃迁而产生的; 卟啉的“soret”特征吸收峰是由卟啉的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁产生的, 中心金属离子 Fe(III) 或 Fe(II) 与配体配位后吸收峰减少是由于卟啉环中分子对称性提高的结果。Fe(III)PyBTPPCl 和 Fe(III)TPPCl 的电子光谱很相似, 后者已由 Walker^[5] 证明为四配位的 Fe(III) 配合物, 这就表明 Fe(III)PyBTPPCl 中侧链尾端的吡啶基未与 Fe(III) 配位。此外, Fe(III)PyBTPPCl 的电子吸收光谱中也未观察到 565、610nm 的 $(MP)_2O$ 特有的吸收峰^[6], 因此 Fe(III)PyBTPPCl 并不是以二聚体形式存在。Fe(II)PyBTPP 和 Rougee 所报导^[7] 的五配位的由丙烯基相连的吡啶尾式卟啉光谱相似, 这表明 Fe(II)PyBTPP 中吡啶基已与 Fe(II) 配位。

表4 卟啉和金属卟啉的电子光谱数据

Tab.4 Electronic spectral data of porphyrins and metalloporphyrins
B = Benzene, C = Acetone, λ_{\max} (nm)

No.	P or MP	solvent ^a	soret	Ⅱ Q _y (0-1)	Ⅲ Q _y (0-0)	Ⅰ Q _x (0-1)	Ⅰ Q _x (0-0)
1	HPTPP	B	421.0	518.5	555.5	593.1	649.9
2	BrBTPPP	B	418.9	515.7	551.5	591.1	648.5
3	PyBTPPP	B	419.3	515.1	549.9	592.3	648.5
4	Fe(Ⅲ)Py- BTPPPCl	C	418.0	507.9		576.0	690.0
5	Fe(Ⅲ)TPPPCl	B	418.0	507.0		572.0	689.0
6	Fe(Ⅰ)Py- BTPPP	C	421.5	518.0	542.0		
7	Fe(Ⅰ)TPP	B	418.0	443.0	539.0		

2.1.5 热分析 Fe(Ⅲ)PyBTPPPCl的热分解分为两个阶段,第一段可认为是第五配位的氯原子和侧链基团的裂解(从110℃开始),第二阶段为卟啉环的解离,最后残渣为氧化铁(从410℃开始),这个结果与天然血晶的2个阶段解离相近^[8]。

2.2 PyBTPPP两种合成线路的比较

在合成尾式卟啉PyBTPPP时,第一步从不对称卟啉的合成着手,在卟啉的苯环上引入单羟基即为HPTPP,这个羟基具有一定的活性,将其同亲核试剂Br(CH₂)₄Br在碱催化下反应,得到一条长链的卟啉化合物。由于长链化合物中C-C之间的键能较小,容易发生断键重组,因此在合成时,我们只采用室温搅拌,在最后一步上吡啶的合成中,我们采用2个反应体系作比较。一个是以NaH+3-羟基吡啶体系^[9],另一个则是Na+CH₃OH+3-羟基吡啶体系^[10],其目的都是为了使3-羟基吡啶变成钠盐,以利于同卤代烷进行链反应,结果列于表5中。以产率看,选择第二体系为佳。如果仅从反应温度考虑,温度越高,产率也越高,但由于反应温度越高生成副产物也越多,给后处理纯化工作造成很大的麻烦。综合起来考虑,我们选择了以DMF为溶剂,反应温度为室温的第Ⅱ体系。

表5 PyBTPPP合成条件的比较

Tab.5 The comparison of synthetic conditions of PyBTPPP

condition	system I		system Ⅱ		
	NaH 3-hydroxypyridine	DMF	CH ₃ OH + Na 3-hydroxypyridine	DMF	DMF
solvent	DMF	DMF	DMSO	DMF	DMF
T(℃)	Tr	Tr	Tr	60	80
t(h)	20	16	24	24	24
yield(%)	23.1	22.2	42.4	63.5	77.6

参 考 文 献

- 1 Ogoshi H, Masai N *et al.* Bulletin of Chem Soc, Japan, 1971, 44: 49
- 2 Salmon L, Bied-Charreton C, Gaudemer A *et al.* Inorg Chem, 1990, 29: 2734
- 3 Janson T R, Boucher L J, Katz J J. Inorg Chem, 1973, 12: 940
- 4 Perrin C L *et al.* J Chem Phys, 1969, 50: 4137
- 5 Walker F A *et al.* J Amer Chem Soc, 1976, 98: 5552
- 6 Murray K S. Coord Chem Rev, 1974, 12: 1
- 7 Momenteau M, Loock B, Bisagni E, Rougee M. Can J Chem, 1979, 57: 1804
- 8 查国杨, 韩丽娜, 康正立等. 催化学报, 1981, 2: 326
- 9 Tilley J W, Levitan P, Lind J *et al.* J Med Chem, 1987, 30: 185
- 10 Poul Nedenskov, Niels Clauson-Kaas, Jorgen Lei *et al.* Acta Chem Scand, 1969, 23: 1791

The Synthesis and Characterization of a New Tailed Metalloporphyrin Coordination Compound

Ji Liangnian* Qin Xia Huang Jinwang

Abstract A new tailed porphyrin which bears covalently attached a pyridine as a axial ligand, 5-(4-(*m*-pyridyloxy) butoxy) phenyl-10, 15, 20-triphenylporphyrin (PyBTPPP) and its iron coordination compound (FePyBTPPPCl) have been synthesized and characterized by elementary analysis, mass spectra, ultraviolet and visible spectra, infrared spectra, proton nuclear magnetic resonance spectra, thermogravimetric analysis and differential thermal analysis. The synthetic routes of this new tailed porphyrin were also discussed

Keywords: tailed porphyrin, metalloporphyrin, heme, model of cytochrome P450

* Department of Chemistry, Zhongshan University
State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Nanjing University