



На правах рукописи

Шевченко Екатерина Николаевна

**Синтетические подходы к
карбоксизамещенным фталоцианинам и
их функциональным производным**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва –2016

Работа выполнена в лаборатории синтеза функциональных красителей ФГУП «ГНЦ «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Лукьянец Евгений Антонович,
заведующий лабораторией синтеза
функциональных красителей ФГУП
«ГНЦ «НИОПИК»

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Горбунова Юлия Германовна,
главный научный сотрудник
лаборатории координационной химии
щелочных и редких металлов ФГБУН
Институт общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова РАН

кандидат химических наук
Подругина Татьяна Александровна,
доцент кафедры медицинской химии и
тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ивановский государ-
ственный химико-технологический
университет»

Защита состоится «25» марта 2016 г. на заседании диссертационного совета
Д 212.204.04 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл.,
д. 9) в 11 часов.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре
РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Фталоцианины (МРС) – популярный класс органических соединений, используемых в качестве “функциональных” красителей – катализаторов различных химических реакций, красителей для жидкокристаллических дисплеев, материалов для нелинейной оптики, компонентов солнечных батарей, фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) и катализаторов для каталитической терапии (КТ) онкологических и других заболеваний и т.д. Такой разнообразный круг применения обусловлен не только уникальными физико-химическими свойствами МРС, но и возможностью их модификации в широких пределах за счет введения заместителей. Так, введение в молекулу МРС ионогенных групп (карбокси-, сульфо-, фосфонатных) позволяет получать растворимые в водных средах комплексы, что исключительно важно для применения в медицине, в частности в ФДТ и КТ.

Особый интерес представляют металлические комплексы 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианинов (MPC^{OC}), которые в виде солей прекрасно растворимы в воде и в зависимости от природы центрального атома металла являются перспективными фотосенсибилизаторами для ФДТ ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Al}$) и КТ ($\text{M} = \text{Co}$). Наличие карбоксильных заместителей также предоставляет удобную возможность для дальнейшей функционализации молекулы, в том числе для получения конъюгатов фталоцианинов с природными или синтетическими органическими молекулами, а также для модификации ими неорганических поверхностей. Последнее свойство вызвало заметный интерес к несимметричным РСМ с карбоксигруппами в связи с созданием так называемых ячеек Гретцеля – солнечных элементов нового типа на основе органических красителей.

Цель работы. Основными задачами настоящей работы являлись:

- разработка эффективных методов получения исходных соединений для синтеза MPC^{OC} из доступного сырья;
- разработка оптимальных методов получения MPC^{OC} из синтезированных исходных соединений и исследование их свойств;
- получение и исследование свойств новых функциональных производных MPC^{OC} ;
- получение новых несимметрично замещенных комплексов фталоцианинов с карбоксильными заместителями.

Научная новизна и практическая значимость работы. В работе исследованы возможности десимметризации пиромеллитовой кислоты с целью получения из нее исходных фталогенов для синтеза MPC^{OC} . В результате разработаны две синтетические

схемы, позволяющие с высоким выходом получать ранее труднодоступные 4,5-дицианофталаты. Одна схема основана на десимметризации тетраэфиров пиромеллитовой кислоты, другая – на десимметризации самой кислоты с получением ранее не описанного 4,5-дикарбоксифталимида в качестве промежуточного продукта.

Последнее соединение также послужило исходным для получения ранее не описанной 4,5-дицианофталевой кислоты. В работе разработаны общие методики получения из нее различных функциональных производных – эфиров, амидов и имидов, и синтезированы ряды этих новых фталогенов.

Показано, что проведение реакции комплексообразования в стандартных условиях – в высококипящих спиртах в присутствии оснований – в случае эфиров и амидов 4,5-дицианофталевой кислоты приводит к получению смесевых продуктов из-за побочных реакций с растворителем по сложноэфирным и амидным группам, а также найдены условия проведения синтеза, позволяющие избежать этой проблемы.

Разработаны методы синтеза MPC^{OC} и лиганда $\text{H}_2\text{PC}^{\text{OC}}$, заключающиеся в тетрамеризации диэтил-4,5-дицианофталата с последующим гидролизом, позволяющие в разы повысить выходы по сравнению с известными методами.

Предложен альтернативный метод синтеза MPC^{OC} через металлизирование $\text{H}_2\text{PC}^{\text{OC}}$, позволяющий получать недоступные по реакции тетрамеризации комплексы, в частности, MnPC^{OC} .

В работе синтезирован ряд новых перспективных несимметричных комплексов типа A_3B , содержащих в минорной компоненте карбоксильные группы.

Изучены спектральные и фотофизические свойства ранее малоисследованного $\text{H}_2\text{PC}^{\text{OC}}$, определяющие его функционирование в качестве фотосенсибилизатора.

Исследованы спектральные свойства функциональных производных ZnPC^{OC} . Обнаружено, что эфиры и амиды ZnPC^{OC} в зависимости от природы растворителя и характера концевой группы заместителя образуют истинные растворы или агрегаты Н- или J-типа.

Полученные в работе фталоцианины были испытаны для ряда практических применений. Так, амиды ZnPC^{OC} и PdPC^{OC} показали хорошие результаты в качестве катализаторов реакции фотохимического окисления 2,6-диметиланилина. Показано, что два из синтезированных комплексов являются перспективными агентами для флуоресцентной диагностики первичных и метастатических очагов злокачественных новообразований.

Личный вклад автора. Автором получены основные экспериментальные результаты, проведен их анализ и обсуждение, а также сформулированы выводы.

Апробация работы. Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях:

- XI Международная конференция по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (ICPC-11). Одесса, Украина. 2011;
- IX Международная молодежная научная школа «Химия порфиринов и родственных соединений». Иваново, РФ. 2012;
- XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, РФ. 2015.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в научных журналах (все из перечня ВАК РФ), тезисы 3 докладов на конференциях. На основе материалов работы получены 2 патента на изобретение РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 193 наименования; содержит 8 таблиц, 28 рисунков, 33 синтетические схемы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез фталоенов для получения карбоксизамещенных фталоцианинов и их функциональных производных

Комплексы MPC^{OC} обычно получают сплавлением пиромеллитовой кислоты или ее ангидрида с мочевиной и солью металла с последующим гидролизом промежуточного тетраимида, при этом возникает проблема отделения олигомерных продуктов реакции от целевого мооядерного комплекса, что, наряду с низким выходом, делает этот метод малоэффективным. Для получения MPC^{OC} без примеси полимерных фталоцианинов с высоким выходом используют функциональные производные 4,5-дицианофталевой кислоты – диэфиры или имид, которые к началу работы являлись весьма труднодоступными соединениями. Нами были разработаны два метода, позволяющие получать 4,5-дицианофталааты с высоким выходом из коммерчески доступного ангидрида **1** (схема 1) без использования токсичных реагентов или дорогих катализаторов.

По первому методу из ангидрида **1** был получен тетраэтиловый эфир **2**, далее гидролизованный до кислоты **3**, из которой по обычной схеме получения фталонитрилов (кислота – имид – диамид – динитрил) был синтезирован целевой нитрил **6** с общим выходом 65 % (схема 1А). Аналогично получены метиловый **7** (37 %), пропиловый **8**

(67 %) и гексиловый **9** (40 %) эфиры. Таким образом, описанный метод является общим и может быть применен для получения различных 4,5-дицианофталатов.

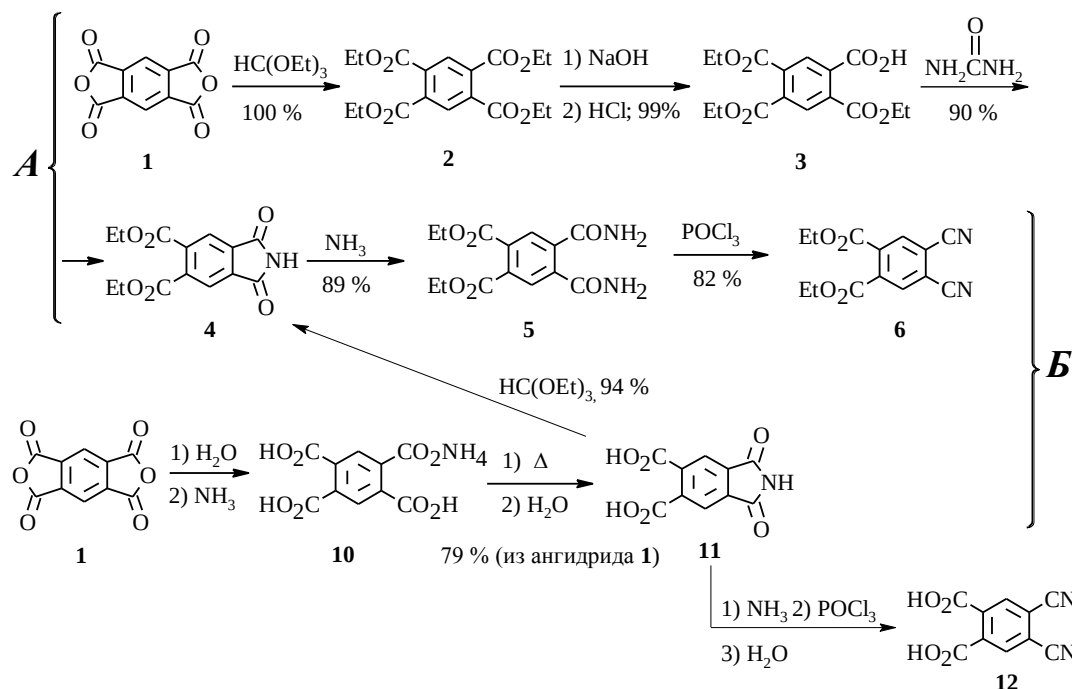


Схема 1

Метод Б, основанный на десимметризации полученной *in situ* пиромеллитовой кислоты, заключается в образовании моноаммонийной соли **10**, её последующем пиролизе с дальнейшим мягким гидролизом ангидридных групп до ранее не описанного моноимида **11** (схема 1Б). Весь процесс проводится в одном реакционном сосуде; выход имида **11** после оптимизации составил 79 %. Из имида **11** нагреванием с этилортоформиатом был получен эфир **4** и далее нитрил **6** с суммарным выходом 54 %.

Из моноимида **11** обработкой водным раствором аммиака с последующей дегидратацией промежуточного диамида была получена ранее не описанная 4,5-дицианофталева кислота **12** с выходом 72 % (схема 1). Кислота **12** является удобным синтоном для получения широкого круга ее функциональных производных – эфиров, амидов, имидов, которые представляют самостоятельный интерес в качестве фталогенов для получения соответствующих замещенных фталоцианинов.

Эфиры низших спиртов **6-8** с выходами, близкими к количественным, были получены нагреванием кислоты **12** с соответствующими алкилортоформиатами (схема 2); Эфир **13** с выходом 71 % получен взаимодействием кислоты **12** с гептанолом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (ДМАП). Этим методом, однако, нам не удалось получить эфир со стерически затрудненным *трет*-бутанолом, равно как и амиды кислоты **12**.

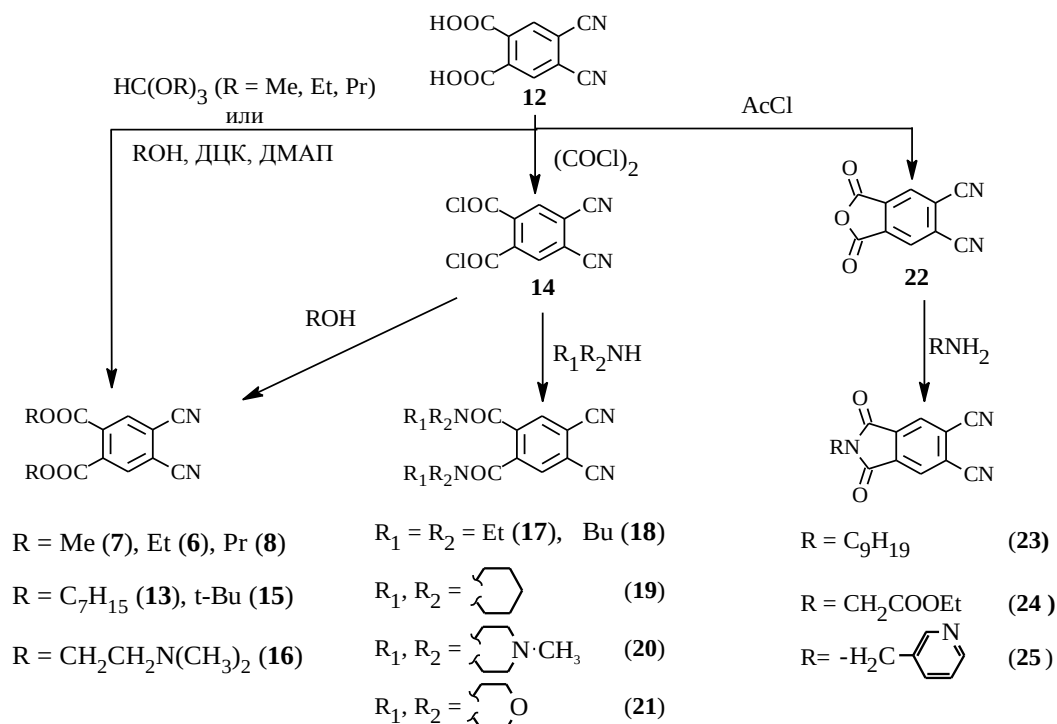


Схема 2

Более универсальным способом, позволяющим получать как эфиры (в том числе стерически затрудненные), так и амиды, оказался синтез производных через хлорангидрид **14**, полученный по реакции с оксалилхлоридом в хлористом метиле при катализе ДМФА. Этим методом получены эфиры с *трет*-бутанолом **15** (выход 56 %), N,N-диметиламиноэтанолом **16** (выход 58 %) и серия амидов **17-21** с выходами 55-65 %.

Из кислоты **12** простой обработкой ацетилхлоридом с высоким выходом был получен еще один удобный синтон – ангидрид **22**. Взаимодействием последнего с различными аминами были синтезированы N-замещенные имидазы **23-25** с выходами 48-68 %. Отличием использования ангидрида **22** по сравнению с хлорангидридом **14** является возможность его выделения в твердом виде и длительного хранения.

Таким образом, нами были разработаны методы получения основных функциональных производных 4,5-дицианофталевой кислоты **12**, которые позволяют получать широкий спектр новых фталогенов.

2. Получение 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианинов

В качестве модельных соединений для получения MPC^{OC} были выбраны цинковый (ZnPC^{OC} ; **26**) и кобальтовый (CoPC^{OC} ; **27**) комплексы, представляющие интерес как перспективные препараты для лечения онкологических заболеваний.

Вначале мы попытались получить комплексы **26** и **27** непосредственно из 4,5-дицианофталевой кислоты **12** или ее ангидрида **22**, чтобы избежать дополнительной

стадии гидролиза, однако в опробованных нами условиях комплексы либо не образовывались, либо получались в следовых количествах (причиной, очевидно, является образование прочных хелатных комплексов между карбоксильными группами и катионом металла в процессе реакции). Поэтому в дальнейшем MPC^{OC} мы получали гидролизом их эфиров (синтез эфиров см. в главе 3).

Для гидролиза эфиров были апробированы две описанные в литературе методики. Согласно первой из них октаэфир ZnPc^{OC} нагревали в течение непродолжительного времени в гетерогенной смеси KOH – вода – пентанол – ТГФ, при этом мы наблюдали быстрое обесцвечивание реакционной массы, свидетельствующее о разрушении фталоцианинового макроцикла. По другой методике реакцию проводили нагреванием эфиров ZnPc^{OC} и CoPc^{OC} в растворе KOH в триэтиленгликоле. По данному методу комплексы **26** и **27** были получены с высоким выходом – 83 и 94 %, соответственно.

Таким образом, нами была успешно решена одна из основных задач работы – получение MPC^{OC} без примеси олигомерных продуктов из доступных исходных соединений. Несмотря на многостадийность процесса, данный метод позволяет получать MPC^{OC} с более высоким выходом по сравнению с другими способами за счет высоких и близких к количественным выходов на отдельных стадиях синтеза. Так, общий выход для обоих комплексов **26**, **27** в расчете на ангидрид **1** составил ~30 %, что для кобальтового комплекса в 1,5, а для цинкового комплекса более чем в 4 раза больше, чем при их получении непосредственно из пиромеллитового ангидрида (схема 3).

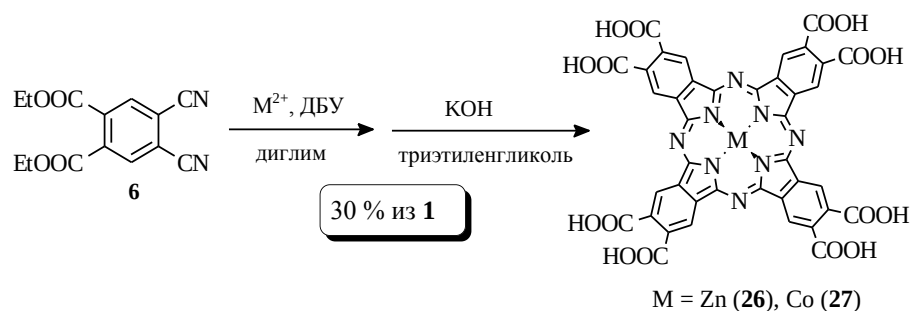


Схема 3

Помимо металлических комплексов также представляет интерес безметалльный фталоцианин $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28**, в частности как исходное соединение для получения новых MPC^{OC} в тех случаях, когда природа центрального атома металла делает нежелательным или невозможным получение комплекса гидролизом соответствующего сложного эфира. Для синтеза макролиганда **28** был использован тот же подход, что и в случае металлических комплексов: гидролиз его эфира в 15 % растворе KOH в триэтиленгликоле. Суммарный выход $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** по двум стадиям составил 52 %.

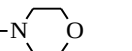
Полученный $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** был использован для синтеза ранее не описанного MnPc^{OC} **29**. Для того чтобы предотвратить взаимодействие соли марганца с карбоксильными группами лиганда **28**, из него был предварительно получен тетраангидрид. Последний далее нагревали со стехиометрическим количеством $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ в ДМФА и, после обработки полученного продукта водой, получали марганцевый комплекс **29** с выходом 74 % в расчете на лиганд **28**. Согласно данным элементного анализа и электронной спектроскопии продукт был получен в координационной форме $\text{AcOMn(III)Pc}^{\text{OC}}$.

3. Получение функциональных производные 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианинов

Функциональные производные MPc^{OC} являются привлекательными объектами для изучения благодаря высокой устойчивости и удобной возможности варьирования свойств путем подбора заместителей, однако их получение непосредственно из MPc^{OC} , как правило, малоэффективно из-за низких выходов и длительного времени проведения синтеза. Таким образом, для получения функциональных производных MPc^{OC} предпочтителен синтез из фталогенов, уже содержащих необходимый заместитель.

Из некоторых полученных нами функционализацией кислоты **12** замещенных фталонитрилов мы синтезировали ряд функциональных производных MPc^{OC} (таблица 1).

Таблица 1

MPc(COR) ₈ , R =	M	Исходный нитрил	Продукт	Условия получения комплекса	Выход, %
-OC ₆ H ₁₃	Zn	8	30	Zn(OAc) ₂ , ДБУ, гексанол, Δ, 24 ч	55
-OC ₂ H ₅			31	Zn(OAc) ₂ , ДБУ, диглим, Δ	58
				Zn(OAc) ₂ , Δ	46
	Co		32	CoCl ₂ , ДБУ, диглим, Δ	50
-OC ₇ H ₁₅	Zn	13	33	Zn(OAc) ₂ , Δ	51
-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Zn	16	34	– // –	39
	Zn	20	35	Zn(OAc) ₂ , ДБУ, диглим, Δ	45
	Zn	21	36	– // –	40
-N(C ₂ H ₅) ₂	Zn	17	37	– // –	48
	Pd		38	PdCl ₂ , ДБУ, диглим, Δ	11
-N(C ₄ H ₉) ₂	Zn	18	39	Zn(OAc) ₂ , ДБУ, диглим, Δ	45
				Zn(OAc) ₂ , Δ	27
	Pd		40	PdCl ₂ , ДБУ, диглим, Δ	8

Для получения комплексов **30-40** опробованы несколько методик. Было показано, что нагревание исходных нитрилов в течение 5-6 часов в высококипящем спирте (гексаноле) в присутствии соли металла и при катализе органическим основанием (ДБУ)

как в случае эфиров, так и амидов MPC^{OC} приводит к получению сложной смеси фталоцианиновых продуктов в результате протекания побочных реакций с растворителем, сопровождающихся частичной переэтерификацией или превращением амидных групп в эфирные. Суммарный выход таких смесевых фталоцианиновых комплексов составил ~ 50-65 %. При увеличении времени реакции до 24 ч из нитрила **6** был получен индивидуальный октагексильный эфир ZnPc^{OC} **30**. Очевидно, описанная методика вполне применима, когда полученное производное далее гидролизуют до MPC^{OC} .

Нами предложено два метода, позволяющих избежать получения смесевых продуктов – сплавление исходного нитрила с солью металла без растворителя и его нагревание с солью металла в присутствии ДБУ в инертном растворителе – диглиме. На примере комплексов **31** и **39** было показано, что проведение реакции в диглиме приводит к более высокому выходу как октаэфиров, так и октаамидов. Преимуществом этого метода также является возможность проведения реакции в случае высокоплавких исходных соединений. Так, например, метод сплавления неприменим для получения комплексов **35-37** (т. пл. фталогенов от 192 до 282 °С). Палладиевые комплексы **38**, **40** также были получены в диглиме реакцией соответствующих нитрилов с PdCl_2 при катализе ДБУ, однако с выходом только 11 и 8 %, соответственно. Варьирование условий синтеза не привело к увеличению выхода продуктов.

Обобщая данные по получению функциональных производных MPC^{OC} , можно сделать вывод, что наиболее универсальными условиями, приводящими в большинстве случаев также и к лучшему выходу продукта, является синтез в диглиме в качестве растворителя в присутствии соли металла и ДБУ.

4. Получение несимметричных фталоцианинов типа A_3B

Актуальной задачей является синтез несимметричных комплексов A_3B типа, содержащих карбоксильные группы в субъединице В (связанные с макроциклом напрямую или через π -сопряженный линкер) и объемные, препятствующие агрегации в органических растворителях заместители в субъединицах А. В последнее время комплексы такого строения активно исследуются для применения в сенсibilизированных красителем солнечных элементах (СКСЭ).

Для получения фталоцианинов типа A_3B мы использовали наиболее популярный и универсальный метод смешанной конденсацией фталогенов с последующим гидролизом промежуточных комплексов по методике, использованной выше для гидролиза октаалкиловых эфиров MPC^{OC} (схема 4).

В качестве фталогена А были использованы *трет*-бутилфталонитрил и

4-[4-(1-адамантил)фенокси]фталонитрил **41**, полученный взаимодействием 4-нитрофталонитрила с 4-(1-адамантил)фенолом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 с выходом 74 %.

Основной сложностью при получении фталоцианинов A_3B типа является трудоемкое хроматографическое отделение целевого комплекса от других фталоцианиновых продуктов. Варьирование концевых групп во фталогене В является простым и эффективным способом увеличения разницы в подвижности A_3B продукта и нецелевых комплексов. Разработанный нами метод получения функциональных производных 4,5-дицианофталевой кислоты **12** предоставляет такую возможность, поэтому в качестве фталогена В были апробированы два производных кислоты **12** – этиловый эфир **6** и N-пиколилимид **25**. При использовании нитрила **6** в качестве фталогена мы не смогли разделить полученную смесь фталоцианинов из-за близкой подвижности продуктов A_4 и A_3B типа. Использование же имида **25** значительно снизило подвижность всех продуктов, содержащих субъединицу В и таким образом позволило эффективно отделить целевой A_3B комплекс от других продуктов реакции.

Также в качестве фталогена В был использован диэтиловый эфир 4-[(E)-2-(3,4-дицианопенил)этинил]фталевой кислоты **42**, в котором сложноэфирные группы и бензольное кольцо разделены π -сопряженным линкером. Последний был получен с выходом 58 % по реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса из 3,4-дицианобензилфосфоната и диэтилового эфира 4-формилфталевой кислоты, который, в свою очередь, был синтезирован из диэтил-4-метилфталата по реакции Соммле.

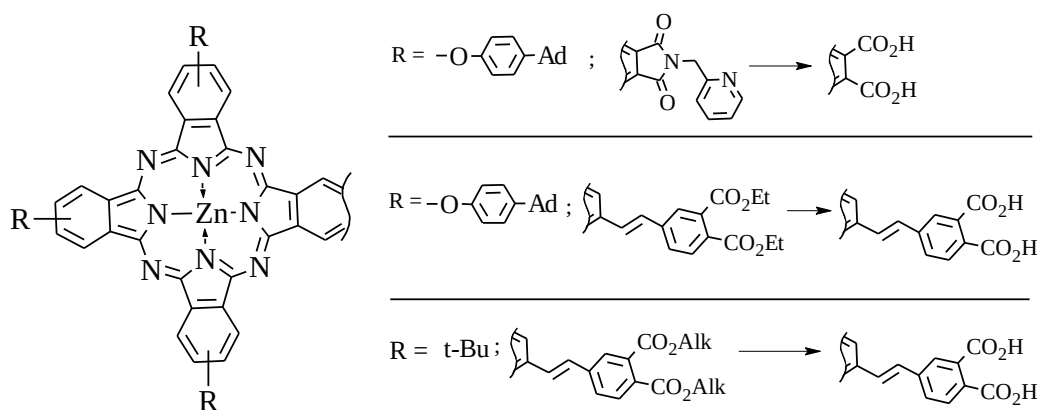


Схема 4

5. Растворимость и агрегационное поведение октаэфиров и октаамидов

2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина цинка

Мы исследовали растворимость и агрегацию полученных цинковых комплексов **31**, **33** – **37** и **39** в растворителях с различной полярностью и координирующей способностью (таблица 2). Все исследованные комплексы хорошо растворимы в ацетонитриле (кроме

31), дихлорметане и тетрагидрофуране (ТГФ). В этаноле, а также неполярных растворителях (толуол, гексан) растворимость сильно зависит от характера заместителей. Агрегационное поведение исследованных фталоцианинов в растворах зависит от координирующей способности растворителя. Согласно данным ЭСП в координирующих растворителях (этанол, ацетонитрил, ТГФ) в интервале концентраций $\sim 10^{-4}$ - 10^{-6} моль/л комплексы находятся в молекулярном состоянии (кроме комплекса **34**, который в этаноле образует агрегат Н-типа). В то же время в некоординирующих растворителях образуются агрегаты J-типа, что выражается в расщеплении длинноволновой полосы Q в ЭСП на две компоненты, одна из которых сдвинута bathochromно, а другая – hypsochromно относительно Q полосы мономера (рисунок 1). В отличие от Н-агрегатов, примеров образования фталоцианинами J-агрегатов в литературе известно немного. Во всех случаях они образуются за счет координации центрального атома металла (цинка или магния) с атомом кислорода или азота заместителей. В нашем случае образование J-агрегата очевидно, происходит за счет координации цинка с карбонильным атомом кислорода одной из сложноэфирных или амидных групп. Для подтверждения предположения об образовании J-агрегатов был проведен ряд экспериментов: исследование ЭСП, спектров возбуждения и флуоресценции комплексов в толуоле и в толуоле с добавкой конкурирующего лиганда (этанола), а также изучение зависимости соотношения интенсивностей полос в ЭСП от концентрации вещества в растворе.

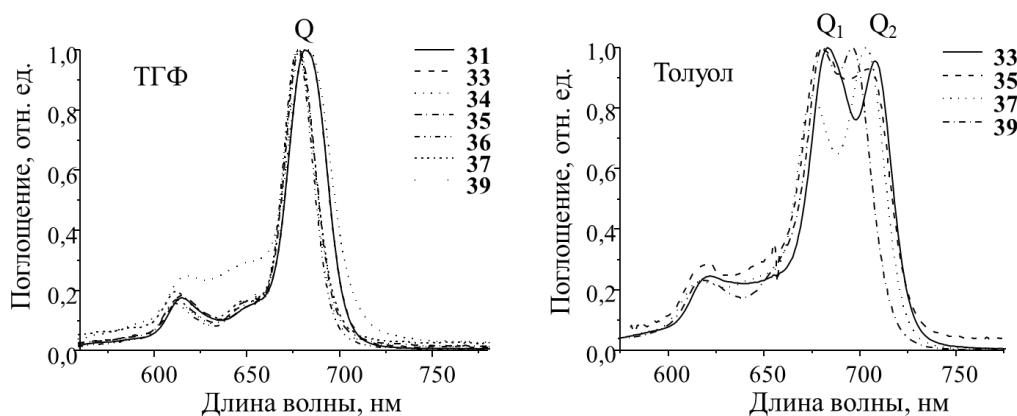


Рисунок 1

Полученные в ходе экспериментов данные позволяют сделать следующие выводы:

– в растворе исследованных комплексов в некоординирующих растворителях существует равновесие между молекулярной и агрегированной формами вещества, при этом положение равновесия зависит от концентрации комплексов, природы заместителей (эфирных или амидных групп) и наличия конкурирующих лигандов;

– агрегация эфиров и амидов ZnPc^{OC} в некоординирующих растворителях происходит именно по J-типу.

Таблица 2

$\text{ZnPc}(\text{COR})_8$ R =	№	Растворитель							
		Вода		Этанол	MeCN	ТГФ	CH_2Cl_2	Толуол	Гексан
		pH $\geq 7,0$	pH $< 7,0$						
$-\text{OC}_2\text{H}_5$	31	H.P.	H.P.	H.P.	H.P.	М	J	H.P.	H.P.
$-\text{OC}_7\text{H}_{15}$	33	H.P.	H.P.	H.P.	М	М	J	J	H.P.
$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	34	H.P.	Н	Н	М	М	М	H.P.	H.P.
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$	35	Н	М	М	М	М	М	J	H.P.
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$	36	H.P.	H.P.	H.P.	М	М	J	H.P.	H.P.
$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	37	H.P.	H.P.	М	М	М	J	J	H.P.
$-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	39	H.P.	H.P.	М	М	М	J	J	J

Примечания: М – молекулярный раствор, Н – агрегат Н-типа, J – агрегат J-типа, H.P. – не растворяется

В водных средах из всех синтезированных производных ZnPc^{OC} растворяются комплексы **34** и **35**, содержащие в качестве концевых групп третичные аминогруппы.

Комплекс **34** растворим в воде только в кислой среде; характер его ЭСП свидетельствует о сильной агрегации Н-типа в исследованном интервале концентраций (10^{-4} - 10^{-6} моль/л) и pH (2 – 6). В отличие от комплекса **34**, комплекс **35** растворим как в кислой, так и в нейтральной и щелочной средах. В интервале pH 6,5-9,0 комплекс **35** образует агрегат Н-типа; при этом полоса агрегата (646 нм) является достаточно узкой и

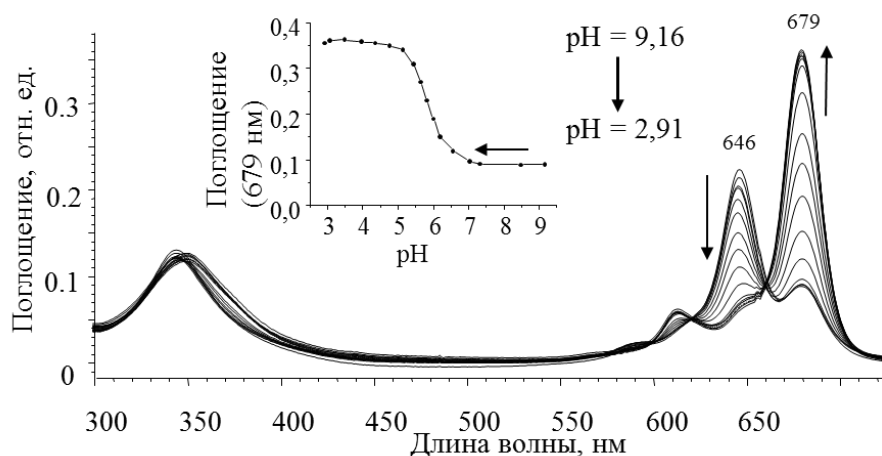


Рисунок 2

интенсивной, что обычно объясняется образованием преимущественно димера (рисунок 2). Равновесие мономер-димер заметно зависит от концентрации комплекса и при разбавлении смещается в сторону образования мономера.

При уменьшении pH от 6,5 до 5,0 происходит разрушение агрегата и образование молекулярного раствора, очевидно, за счет протонирования третичных аминогрупп и, вследствие этого, увеличения сил электростатического отталкивания между теперь уже положительно заряженными молекулами.

6. Некоторые свойства безметалльного 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина

В работе исследована зависимость степени ионизации карбоксильных групп и пиррольных атомов азота в молекуле $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** от pH среды (схема 5). Значения pH перехода для трех форм $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** были определены при титровании его водного раствора щелочью в интервале pH 3,1-11,8. Из анализа ЭСП и спектров флуоресценции было найдено, что переход в форму $\text{H}_2\text{Pc}(\text{COO}^-)_8\text{Na}^+_8$ происходит в интервале pH 5,3-7,0, в то время как депротонирование внутренних пиррольных атомов азота (форма $\text{Pc}^{2-}(\text{COO}^-)_8\text{Na}^+_{10}$) происходит при значениях pH 9,2-11,8.



Схема 5

В работе также исследована зависимость квантового выхода флуоресценции (Φ_F) и квантового выхода генерации синглетного кислорода (Φ_Δ) от степени ионизации $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** (таблица 3)¹. Для всех форм $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ **28** получены в целом невысокие значения Φ_F . Ионизация карбоксильных групп также практически не оказывает влияния на величину Φ_Δ , однако депротонирование пиррольных атомов азота макроцикла приводит к его существенному увеличению.

Таблица 3

Формы $\text{H}_2\text{Pc}^{\text{OC}}$ 28	Среда	Поглощение λ_{max} , нм (log ϵ)	Флуоресценция			Φ_Δ
			λ_{max} , нм	$\Delta\nu_{\text{стокс}}$, cm^{-1}	Φ_F	
$\text{H}_2\text{Pc}(\text{COOH})_8$	ДМСО	675 (5,09); 703 (5,14)	712	180	0,16	$0,12 \pm 0,01$
$\text{H}_2\text{Pc}(\text{COO}^-)_8\text{Na}^+_8$	pH 7,40 (буфер)	675 (5,06); 707 (5,10)	717	197	0,06	$0,10 \pm 0,02$
	pH 9,18 (буфер)	675 (5,04); 707 (5,08)				$0,10 \pm 0,03$
$\text{Pc}^{2-}(\text{COO}^-)_8\text{Na}^+_{10}$	pH 12,00 (NaOH)	690 (5,30)	703	448	0,10	$\sim 0,40$

7. Практическое применение полученных комплексов

1. Комплекс XMnPc^{OC} (**29**; X = OH) в форме натриевой соли был испытан как контрастирующий агент для магнитно-резонансной (МР) диагностики опухолей². В экспериментах *in vivo* (мышь с привитой опухолью Эрлиха) было показано, что введение

¹ Данные получены совместно с сотрудниками ФГУП ГНЦ «НИОПИК» проф., д.х.н. Каляя О.Л., д.х.н. Кузнецовой Н.А., к.х.н. Макаровым Д.А. и к.х.н. Сливка Л.К.

² Данные получены совместно с сотрудниками ИОФ им. А.М.Прохорова д.ф.-м.н., проф. Лощеновым В.Б., к.ф.-м.н. Мееровичем Г.А., сотрудниками НИИ ЭДито РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН к.б.н. Каршиевой С.Ш., Полковниченко Е.М., Карповой Ю.Н., Анисимовым А.А.

раствора соли комплекса **29** в дозе от 16 до 24 мг/кг массы тела животного позволяет достичь инверсии T_1 -взвешенных изображений опухоли (переход от негативного изображения опухоли к позитивному) с одновременным увеличением контрастности, а также увеличить контрастность позитивных T_2 -взвешенных МР-изображений. Таким образом, на примере комплекса **29** показано, что водорастворимые марганцевые комплексы фталоцианинов могут являться перспективными контрастирующими агентами для МР диагностики опухолей.

2. Некоторые из синтезированных красителей ($ZnPc^{OC}$ **26**, H_2Pc^{OC} **28**) в форме натриевых солей, а также водорастворимый комплекс **35** были протестированы *in vivo* (мышь с привитой подкожно на бедро саркомой S37) в качестве красителей для флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований³. Комплексы **26** и **35** показали высокие значения флуоресценции в первичной опухоли и лимфоузлах. Для этих же соединений в опухолевом узле зарегистрирована максимальная флуоресцентная контрастность, составляющая 3,8 и 4,9 у.е. относительно кожи и 2,5 и 3,5 у.е. относительно мышцы, соответственно. Величина флуоресцентной контрастности в паховом лимфоузле, пораженном метастазами, также оказалась высокой и составляла 3,8 и 4,5 у.е. относительно кожи, 3,3 и 3,5 у.е. – относительно мышцы.

Таким образом, показано, что комплексы **26** и **35** являются перспективными красителями для флуоресцентной диагностики первичных и метастатических очагов злокачественных новообразований.

3. Некоторые из синтезированных нами октаамидов $ZnPc^{OC}$ и $PdPc^{OC}$ были испытаны в качестве катализаторов реакции гомогенного фотохимического окисления 2,6-диметиланилина в 4-амино-3,5-диметилфенол⁴ (таблица 4). Комплексы **37** и **40** показали высокие результаты и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве катализаторов фотохимического окисления органических соединений.

Комплекс **40** также был испытан в реакции гетерогенного окисления: катализатор, полученный адсорбцией комплекса **40** на поверхность частиц амберлита (марка XAD7HP), использовали в восьми циклах окисления 2,6-диметиланилина. Для всех циклов получены высокие, без тенденции к снижению значения степени конверсии

³ Данные получены совместно с сотрудниками ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» проф., д.б.н. Р. И. Якубовской, к.б.н. Н.Б.Морозовой и Е.А. Плотниковой.

⁴ Данные были получены совместно с сотрудниками ФГУП ГНЦ «НИОПИК» проф., д.х.н. Каляя О.Л. и к.х.н. Федоровой Т.М.

2,6-диметиланилина (88-93 %) и выхода продукта (86-96 %) с общим числом оборотов катализатора более 25000. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и фотохимической стабильности гетерогенного катализатора.

Таблица 4

R	M	№	Конверсия, %	Выход, %	Деструкция катализатора, %
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N} \cdot \text{CH}_3$	Zn	35	97	96	44
$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Zn	37	100	96	15
$-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	Zn	39	57	48	16
$-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	Pd	40	96	85	0

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы получения 4,5-дицианофталевой кислоты, ее функциональных производных и фталоцианиновых комплексов на их основе; исследован ряд физико-химических свойств и показана практическая полезность полученных комплексов.
2. Разработаны две схемы синтеза, позволяющие с высоким выходом получать ранее труднодоступные диалкиловые эфиры 4,5-дицианофталевой кислоты десимметризацией пиромеллитовой кислоты.
3. Впервые получена 4,5-дицианофталева кислота, что открывает удобную возможность синтеза как новых, так и известных, но ранее труднодоступных фталогенов.
4. Разработаны эффективные методики получения из 4,5-дицианофталевой кислоты основных функциональных производных – диамидов, диэфиров и имидов.
5. Из полученных фталогенов синтезирован ряд новых производных 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианинов.
6. Показано, что синтез фталоцианинов из диэфиров и диамидов 4,5-дицианофталевой кислоты в стандартных условиях – в высококипящих спиртах в присутствии оснований – сопровождается побочными реакциями по сложноэфирным и амидным группам, что приводит к образованию смеси продуктов; найдены условия, предотвращающие протекание этой побочной реакции.
7. Гидролизом эфиров получены безметалльный и некоторые металлические комплексы 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианинов с выходами в расчете на исходную пиромеллитовую кислоту, значительно превышающими таковые по известным в литературе методам.

8. Разработана методика металлирования 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина, позволяющая получать ранее недоступные комплексы; этим методом получен марганцевый комплекс.

9. Синтезирован ряд новых несимметрично замещенных комплексов фталоцианинов, содержащих в одном из четырех бензольных колец макроцикла две карбоксильные группы, которые представляют практический интерес, в частности, как фотосенсибилизаторы в устройствах преобразования энергии.

10. Исследована растворимость эфиров и амидов 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина цинка в различных растворителях; изучено влияние природы растворителя и характера заместителей в макроцикле на равновесие агрегации комплексов в растворах.

11. В результате анализа электронных спектров поглощения, возбуждения и флуоресценции показано, что эфиры и амиды 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина цинка в некоординирующих растворителях образуют J-агрегаты, а в координирующих растворителях находятся в молекулярной форме, реже образуют H-агрегаты.

12. Изучено влияние природы растворителя и pH раствора на электронные спектры поглощения и испускания, а также квантовый выход генерации синглетного кислорода для безметалльного 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина; показано, что квантовый выход генерации синглетного кислорода существенно возрастает при депротонировании пиррольных атомов азота макроцикла.

13. Некоторые из полученных в работе фталоцианинов успешно испытаны для ряда практических применений, а именно: в качестве контрастирующих агентов для МР-томографии, катализаторов реакции фотохимического окисления 2,6-диметиланилина в 4-амино-3,5-диметилфенол и в качестве фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Kuznetsova N.A., Shevchenko E.N., Makarov D.A., Slivka L.K., Solovyova L.I., Kaliya O.L., Lukyanets E.A. Synthesis and photophysicochemical studies of non-metal 2,3,9,10,16,17,23,24-octacarboxyphthalocyanine. J. Porphyrins Phthalocyanines. 2012. Vol. 16. P. 1244-1251.

2. Dolotova O., Yuzhakova O., Solovyova L., Shevchenko E., Negrimovsky V., Lukyanets E., Kaliya O. Water soluble manganese phthalocyanines. J. Porphyrins Phthalocyanines. 2013. V. 17. P. 881-888.

3. Негримовский В.М., Макарова Е.А., Михаленко С.А., Соловьева Л.И., Южакова О.А., Донягина В.Ф., Волков К.А., Комиссаров А.Н., Шевченко Е.Н., Дудкин С.В., Березина А.П., Ластовой А.П., Лукьянец Е.А. Поиск новых синтетических фотосенсибилизаторов // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва Д.И. Менделеева). 2013. Т. 57. № 2. С. 31-54.
4. Shevchenko E. N., Solovyova L. I., Lukyanets E. A. Synthesis of 4,5-dicyanophthalic acid and its functional derivatives // *Macroheterocycles*. 2014. V. 7. No. 2. P. 162-169.
5. Шевченко Е.Н., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А. Новый метод синтеза окта-4,5-карбоксифталоцианинов и их производных. // Тезисы докладов XI Международной конференции по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (ICPC-11). Одесса, Украина 2011. С. 140.
6. Шевченко Е.Н., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А. Синтез 2,3-дикарбоксифталоцианинов из 4,5-бис(алкоксикарбонил)фталонитрилов // Тезисы докладов IX Международной молодежной научной школы «Химия порфиринов и родственных соединений». Иваново 2012. С. 140.
7. Морозова Н.Б., Плотникова Е.А., Шевченко Е.Н., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А., Якубовская Р.И. Поиск новых фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики опухолей // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты», Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14. № 1. С. 110.
8. Шевченко Е.Н., Соловьева Л.И., Негримовский В.М., Лукьянец Е.А. Способ получения диалкиловых эфиров 4,5-дицианофталевой кислоты: пат. 2533121 Рос. Федерация. № 2013138525/04; заявл. 20.08.2013; опубл. 20.11.2014.
9. Шевченко Е.Н., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А. Способ получения 4,5-дицианофталевой кислоты: пат. 2540339 Рос. Федерация. № 2013142360/04; заявл. 18.09.2013; опубл. 10.02.2015.