

meso-苯基-4-吡啶基取代卟啉混合物的合成规律研究

赵文伯, 路沛贤, 邓亚茹, 秦会安*

(郑州师范学院 化学化工学院, 河南 郑州 450044)

摘要: 以苯甲醛、4-吡啶甲醛、吡咯为原料, 同时合成 6 种卟啉化合物, 通过改变溶剂、反应物浓度、反应时间、氧化剂用量和原料比例等反应条件, 探讨了 *meso*-苯基-4-吡啶基取代卟啉混合物的合成规律。经研究发现, 在 70 mL 溶剂 (V(乙酸):V(丙酸) = 1:1)、10 mL 硝基苯、反应温度为 110 °C、反应物浓度为 0.2 mol/L、反应时间为 1.5 h 条件下, 当 $n(\text{苯甲醛}) : n(\text{4-吡啶甲醛}) = 1:7 \sim 7:1$ 时, 卟啉的产率为 23.4%~31.2%; 当 $n(\text{苯甲醛}) : n(\text{4-吡啶甲醛}) = 1:7$ 时, 5-(4-吡啶基)-10,15,20-三苯基卟啉的最高选择性为 24%, 5,10-二(4-吡啶基)-15,20-二苯基卟啉的最高选择性为 15%; 当 $n(\text{苯甲醛}) : n(\text{4-吡啶甲醛}) = 7:1$ 时, 5,15-二(4-吡啶基)-10,20-二苯基卟啉的最高选择性为 25%, 5,10,15-三(4-吡啶基)-20-苯基卟啉的最高选择性为 31%。

关键词: *meso*-苯基-4-吡啶基取代卟啉; 合成规律; 原料比例

中图分类号: O625.6 文献标识码: A 文章编号: 0258-3283(2018)05-0487-04

Synthesis Rules of *meso*-Porphyrins Substituted by Phenyl and 4-Pyridyl Groups ZHAO Wen-bo, LU Pei-xian, DENG Ya-ru, QIN Hui-an* (College Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou Normal University, Zhengzhou 450044, China), Huaxue Shiji 2018 40(5) 487~490

Abstract: In this work, six kinds of porphyrins were synthesized by using benzaldehyde, 4-pyridinecarboxaldehyde and pyrrole as raw materials. It is discussed about the synthesis regulation of *meso*-phenyl-4-pyridyl substituted porphyrins. Mainly related to the kinds of solvent, the concentration of reactants, reaction time, the amount of oxidant and the proportion of raw materials. Under the condition of 70 mL of acetic acid and propionic acid mixed solvent (volume ratio of 1:1), 10 mL of nitrobenzene, reaction temperature of 110 °C, reactant concentration of 0.2 mol/L and reaction time of 1.5 h, the total yield of porphyrin was between 23.4% and 31.2% when the ratio of benzaldehyde to 4-pyridinecarboxaldehyde was between 1:7 and 7:1. When the ratio of benzaldehyde to 4-pyridinecarboxaldehyde is 1:7, the highest selectivity of 5-(4-pyridyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and 5,10-bis(4-pyridyl)-15,20-diphenylporphyrin was 24% and 15% respectively. When the ratio of benzaldehyde to 4-pyridinecarboxaldehyde was 7:1, the highest selectivity of 5,15-bis(4-pyridyl)-10,20-diphenylporphyrin and 5,10,15-tris(4-pyridyl)-20-phenylporphyrin was 25% and 31% respectively.

Key words: *meso*-phenyl-4-pyridyl substituted porphyrin; synthesis rule; raw materials proportion

卟啉化合物是一类具有 18 π 电子大环共轭芳香体系的特殊化合物, 在自然界中存在许多天然卟啉及其金属配合物, 如血红素、叶绿素、维生素 B₁₂、细胞色素 P-450、过氧化氢酶等, 它们对氧的传递、贮存、活化和光合作用都起着重要的作用。天然存在的卟啉化合物多数为不对称的水溶性卟啉, 近年来不对称阳离子水溶性卟啉广泛应用于抗肿瘤药物的研究, 如卟啉-BNCT 体系^[1]、卟啉-顺铂体系^[2]、卟啉-氮芥体系^[3]等。

相对于对称卟啉化合物, 不对称卟啉化合物的特殊结构和功能优势逐渐被认识, 其合成方法的研究逐渐受到国内外研究小组的关注。国外以 Lasht、Wilson、Hiroto 等^[4-6] 为代表, 国内则以纪红兵、郭灿城和余远斌等^[7-9] 课题组为代表。合成不对称阳离子卟啉的方法主要采用 Adler-Little

法^[10-12], 该方法是以取代吡咯与多种取代醛为原料, 在酸溶剂体系中发生缩合反应得到相应的产物。但是该方法存在以下不足: 1) 缩合反应速率很快, 难以有效地控制各种底物之间的反应进程, 导致目标产物的选择性和收率非常低, 副产物较多, 分离纯化比较困难; 2) 反应结束后体系中存在的焦油进一步增加了分离纯化的难度; 3) 阳离子醛类对酸溶剂敏感, 其结构和反应活性容易受

收稿日期: 2017-12-25; 修回日期: 2018-01-03

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究资助项目 (1523-00410001); 郑州市普通科技攻关项目 (153PKJGG147)。

作者简介: 赵文伯 (1982-), 男, 河南开封人, 博士, 讲师, 主要研究方向为有机化工。

通讯作者: 秦会安, E-mail: qha1245@126.com。

到酸溶剂的影响。

因此 非常有必要研究不对称阳离子卟啉的合成规律。本文以苯甲醛、4-吡啶甲醛、吡咯为原料 探讨了溶剂、反应物浓度、反应时间和原料比例等对产物产率和选择性的影响 旨在为提高目标产物的产率提供指导。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

2695 型高效液相色谱 (2998PDA 检测器 美国 Waters 科技有限公司); Agela MP200 型纯化制备色谱系统(天津博纳艾杰尔科技有限公司); AV 400M 核磁共振仪(美国布鲁克科技有限公司); T6 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); PELR64912C 型傅里叶红外光谱仪(美国珀金埃尔默公司)。

实验所用试剂均为分析纯。

1.2 苯基-吡啶基混合中位取代卟啉的合成

在装有恒压漏斗、球形冷凝管、温度计的 250 mL 三口烧瓶中 加入 70 mL 溶剂与 10 mL 硝基苯 加热到微沸状态。将一定比例苯甲醛和 4-吡啶甲醛(共 0.02 mol) 混合均匀溶于 10 mL 溶剂中 将 0.02 mol 新蒸吡咯溶于 10 mL 溶剂中 然后分别置于两个 25 mL 恒压漏斗内 慢慢滴加到三口烧瓶中 约 10 min 滴加完毕 继续回流 1.5 h。待反应结束后 静置反应混合液到室温 用碳酸钠中和至中性后抽滤 得到黑色滤饼 继续用碳酸钠溶液冲洗几次 真空干燥 得亮紫色固体。以 $V(\text{正己烷}) : V(\text{二氯甲烷}) = 60 : 40$ 为洗脱剂 经纯化制备色谱系统纯化分离 得到 6 种不同结构的卟啉化合物 具体表征数据如下所示。

四苯基卟啉 (P1): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 418, 517, 549, 591, 647。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.81 (s, 8H, 吡咯); 8.21 (d, 8H, 2, 6-苯环); 7.73 (m, 12H, 3, 4, 5-苯环); -2.77 (s, 2H, N-H)。

5-(4-吡啶基)-10, 15, 20-三苯基卟啉 (P2): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 415, 515, 550, 590, 645。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.03 (m, 2H, 3, 5-吡啶); 8.90 ~ 8.80 (m, 8H, 吡咯); 8.22 (m, 6H, 2, 6-苯环); 8.17 (m, 2H, 2, 6-吡啶); 7.75 ~ 7.80 (m, 9H, 3, 4, 5-苯环); -2.80 (s, 2H, N-H)。

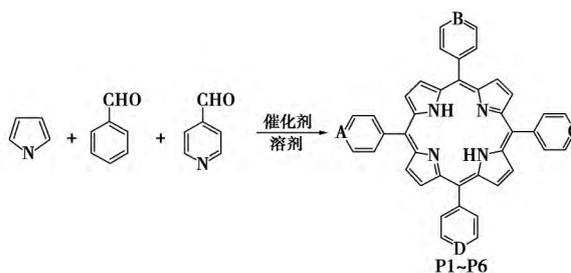
5, 10-二(4-吡啶基)-15, 20-二苯基卟啉 (P3): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 417, 514, 548,

593, 646。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.06 (d, 4H, 3, 5-吡啶); 8.93 ~ 8.81 (m, 8H, 吡咯); 8.23 (d, 4H, 2, 6-苯环); 8.18 (d, 4H, 2, 6-吡啶); 7.82 ~ 7.78 (m, 6H, 3, 4, 5-苯环); -2.80 (s, 2H, N-H)。

5, 15-二(4-吡啶基)-10, 20-二苯基卟啉 (P4): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 417, 514, 548, 585, 643。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.05 (d, 4H, 3, 5-吡啶); 8.92 ~ 8.82 (m, 8H, 吡咯); 8.21 (d, 4H, 2, 6-苯环); 8.18 (d, 4H, 2, 6-吡啶); 7.82 ~ 7.73 (m, 6H, 3, 4, 5-苯环); -2.82 (s, 2H, N-H)。

5, 10, 15-三(4-吡啶基)-20 苯基卟啉 (P5): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 417, 511, 548, 582, 647。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.07 (d, 6H, 3, 5-吡啶); 8.93 ~ 8.83 (m, 8H, 吡咯); 8.22 (d, 2H, 2, 6-苯环); 8.17 (d, 6H, 2, 6-吡啶); 7.85 ~ 7.75 (m, 3H, 3, 4, 5-苯环); -2.86 (s, 2H, N-H)。

四(4-吡啶基)基卟啉 (P6): UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{\max} , nm: 415, 510, 548, 585, 645。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.06 (d, 8H, 3, 5-吡啶); 8.87 (s, 8H, 吡咯); 8.16 (d, 8H, 2, 6-吡啶); -2.88 (s, 2H, N-H)。



	P1	P2	P3	P4	P5	P6
A	C	N	N	N	N	N
B	C	C	N	C	N	N
C	C	C	C	N	N	N
D	C	C	C	C	C	N

苯基-吡啶基混合中位取代卟啉的反应路线
Synthetic route of *meso*-substituted porphyrin by phenyl and pyridyl

2 结果与讨论

2.1 溶剂种类对卟啉合成的影响

以 0.01 mol 苯甲醛、0.01 mol 4-吡啶甲醛和 0.02 mol 吡咯为原料 10 mL 硝基苯为氧化剂 探讨了不同溶剂体系下合成卟啉类化合物 其卟啉类化合物的产率、选择性如表 1 所示。

表 1 溶剂种类对卟啉合成收率的影响^注

Tab.1 Effects of solvent on the yield and selective of porphyrins

类别	溶剂	温度/ ℃	产率/ %	选择性/%					
				P1	P2	P3	P4	P5	P6
弱极性 非质子 性溶剂	环己烷	80.7	3.4	21	15	14	16	14	20
	二氧六环	101	0	0	0	0	0	0	0
	乙苯	136.2	2.2	23	13	14	18	16	18
	对二甲苯	140	2.3	24	14	13	16	16	17
极性溶剂	乙醇	78	0	0	0	0	0	0	0
	乙腈	82	0	0	0	0	0	0	0
弱极性 羧酸	乙酸	118	16.1	35	12	6	6	9	32
	丙酸	141	20.3	40	13	4	6	7	30
	丁酸	163.5	14.5	60	8	4	3	8	17
	戊酸	186	12.8	72	5	4	3	4	12
	丙酸/乙酸	110	25.7	30	13	10	14	13	20
混酸体系	丙酸/丁酸	110	23.4	32	13	11	11	14	19
	丙酸/戊酸	110	22.7	35	13	7	11	13	21

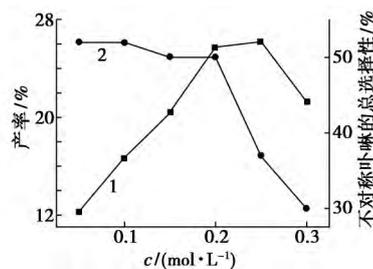
注: 在混酸体系中, 两种酸的体积比为 1:1。

由表 1 可知, 卟啉在极性溶剂中难以直接合成得到; 在弱极性非质子性溶剂中可以得到卟啉产品, 但产率较低; 在弱极性溶剂羧酸中, 均能得到较好的卟啉合成产率, 混合羧酸作溶剂的产率稍高于单一羧酸的合成收率。产物的选择性受反应温度影响比较明显, 温度越高, 反应速率越快, 越容易得到同种取代基的卟啉, 温度越低, 不对称卟啉的选择性越高。另外, 当反应产率低的时候, 6 种卟啉的选择性几乎一致。由于四苯基卟啉和四吡啶基卟啉容易得到, 本研究重点提高不对称卟啉的选择性。综合考虑产率和选择性发现, 丙酸/乙酸混合溶剂的效果最好, 产率为 25.7%, 不对称卟啉的选择性相对较高。

2.2 反应物浓度的影响

在卟啉合成过程中, 反应物的浓度对产率有较大影响, 适当的反应物浓度能有效提高反应产率。在 70 mL 溶剂(V(乙酸) :V(丙酸) = 1:1)、10 mL 硝基苯、反应温度为 110 °C 条件下, 考察了反应物浓度对产物产率和选择性的影响。

由图 1 可以看出, 产物的产率随着反应物浓度的增大先升高后降低, 原因可能为浓度过低, 则反应物接触不够充分, 浓度过高, 会加速吡咯的自身缩合, 从而增加副产物, 使合成产率降低; 不对称卟啉的选择性持续降低, 但在 0.2 mol/L 之前, 变化不大, 原因可能为浓度越高, 同一种醛和吡咯之间更容易接触, 且反应活性相同, 更容易生成同种取代基的卟啉。因此, 选择反应物浓度为 0.2 mol/L。



1. 产率; 2. 不对称卟啉的总选择性

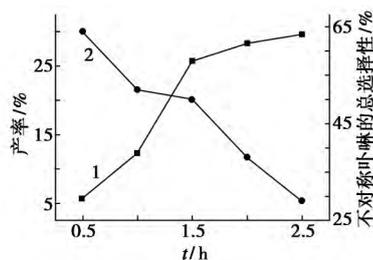
图 1 反应物浓度对卟啉合成产率和选择性的影响

Fig.1 Effects of reactant concentration on the yield and selective of porphyrins

2.3 反应时间的影响

在 70 mL 溶剂(V(乙酸) :V(丙酸) = 1:1)、10 mL 硝基苯、反应温度为 110 °C、反应物浓度为 0.2 mol/L 条件下, 考察了反应时间对产物产率和选择性的影响。

由图 2 可以看出, 产物的产率随着时间的进行持续增高, 超过 1.5 h 增速变缓; 不对称卟啉的选择性持续降低, 原因可能为生成不对称卟啉的反应速率小于对称卟啉的反应速率。综合考虑不对称卟啉的选择性和产率, 选择反应时间为 1.5 h。

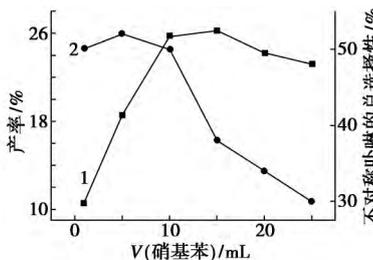


1. 产率; 2. 不对称卟啉的总选择性

图 2 反应时间对卟啉合成产率和选择性的影响

Fig.2 Effects of reaction time on the yield and selective of porphyrins

2.4 硝基苯用量的影响



1. 产率; 2. 不对称卟啉的总选择性

图 3 硝基苯用量对卟啉合成产率和选择性的影响

Fig.3 Effects of nitrobenzene amount on the yield and selective of porphyrins

在卟啉合成过程中, 硝基苯起到将卟啉原氧

化生成卟啉的作用,因此本文考察了硝基苯用量对产物产率和选择性的影响,其结果如图 3 所示。

由图 3 可以看出,产物的产率随着硝基苯用量的增加先升高后有所下降,选择性初始变化不大,当超过 10 mL 后急剧降低。因此,选择硝基苯的用量为 10 mL。

2.5 反应物原料比的影响

在上述单因素优化的条件下,通过改变反应原料醛的比例,探索不同卟啉的选择性变化,其结果如表 2 所示。

表 2 反应原料比例对卟啉合成产率和选择性的影响^注

Tab.2 Effects of raw materials proportion on the yield and selective of porphyrins

$n:n^1)$	产率/%	选择性/%					
		P1	P2	P3	P4	P5	P6
1:7	23.4	— ²⁾	— ²⁾	4	25	31	40
3:7	24.1	8	4	5	21	27	35
3:5	24.6	23	8	7	16	16	24
1:1	25.7	30	13	10	14	13	20
5:3	27.3	40	18	12	6	9	15
7:3	29.8	48	23	13	6	4	6
7:1	31.2	57	24	15	4	—	—

注: 1) $n:n=n(\text{苯甲醛}):n(\text{4-吡啶甲醛})$; 2) “—”表示在液相色谱中未检出。

从表 2 结果可以看出,在上述反应条件下,产率在 23.4%~31.2% 之间,苯甲醛的比例越高,产率越高,说明在上述条件下更容易合成四苯基卟啉。从选择性进行分析,如要得到产物 P2 和 P3,应增加苯甲醛的比例,产物 P2 的最高选择性为 24%,产物 P3 的最高选择性为 15%;如要得到产物 P4 和 P5,应提高 4-吡啶甲醛的比例,产物 P4 的最高选择性为 25%,产物 P5 的最高选择性为 31%。

3 结论

本文探讨了 *meso*-苯基-4-吡啶基取代卟啉混合物的合成规律。在 70 mL 溶剂($V(\text{乙酸}):V(\text{丙酸})=1:1$)、10 mL 硝基苯、反应温度为 110 °C、反应物浓度为 0.2 mol/L、反应时间为 1.5 h 的条件下,当 $n(\text{苯甲醛}):n(\text{4-吡啶甲醛})=1:7\sim 7:1$,卟啉的产率为 23.4%~31.2%;当 $n(\text{苯甲醛}):n(\text{4-吡啶甲醛})=1:7$ 时,产物 P2 的最高选择性为 24%,产物 P3 的最高选择性为 15%;当 $n(\text{苯甲$

醛): $n(\text{4-吡啶甲醛})=7:1$ 时,产物 P4 的最高选择性为 25%,产物 P5 的最高选择性为 31%。

参考文献:

- [1] MEDEN F, KAHL S B. Synthesis of ether- and carbon-linked polycarboranyl porphyrin dimers for cancer therapies [J]. *J. Organomet. Chem.*, 2003, **680** (1/2): 232-243.
- [2] DOZZO P, KOO M S, BERGER S, et al. Synthesis, characterization, and plasma lipoprotein association of a nucleus-targeted boronated porphyrin [J]. *J. Med. Chem.*, 2005, **48** (2): 357-359.
- [3] GUO Can-cheng, TONG Rong-biao, LI Ke-lai. Chloroalkylpiperazine and nitrogen mustard porphyrins: synthesis and anticancer activity [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12** (9): 2469-2475.
- [4] LASHT D, LIN Y N, NOVAK B H, et al. Porphyrins with exocyclic rings. Part 19: efficient syntheses of phenanthrolineporphyrins [J]. *Tetrahedron*, 2005, **61** (49): 11601-11614.
- [5] WILSON G S, ANDERSON H L. Direct routes to 5,15-diaryl-10,20-diethynyl porphyrins from pyrrole [J]. *Synlett*, 1996, **1** 996(11): 1039-1040.
- [6] HIROTO S, MIYAKE Y, SHINOKUBO H. Synthesis and functionalization of porphyrins through organometallic methodologies [J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117** (4): 2910-2943.
- [7] CHEN Shao-yun, ZHOU Xian-tai, JI Hong-bing, et al. Insight into the cocatalyst effect of 4A molecular sieve on Sn(II) porphyrin-catalyzed B-V oxidation of cyclohexanone [J]. *Catal. Today*, 2016, **264**: 291-297.
- [8] 刘朝周. 不对称中位取代卟啉合成中反应条件对产物的选择性影响研究[D]. 湖南: 湖南大学, 2009.
- [9] 韩久利, 余远斌. *meso*-5-对甲氧基苯基-10,15,20-三(对氯苯基)卟啉的合成及理论研究[J]. *化学试剂*, 2016, **38** (4): 301-303.
- [10] SUN Liang, CHEN Hua-sheng, ZHANG Zong-lei, et al. Synthesis and cancer cell cytotoxicity of water-soluble gold(III) substituted tetraarylporphyrin [J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2012, **108**: 47-52.
- [11] LITTLE R G. The mixed-aldehyde synthesis of difunctional tetraarylporphyrins [J]. *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, **18** (1): 129-133.
- [12] MOLINARO F S, LITTLE R G, IBERS J A. Oxygen binding to a model for active-site in cobalt-substituted hemoglobin [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99** (17): 5628-5632.