



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 186

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 F 17/00

C 07 F 17/02

(22) Přihlášeno 11 11 87

(21) PV 8075-87.C

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 15 12 89

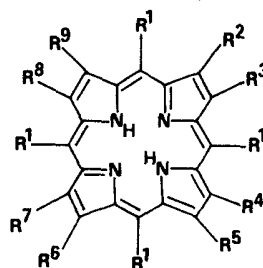
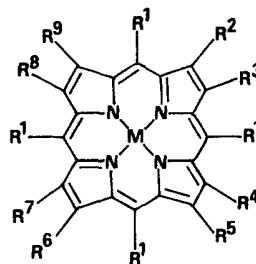
(75)

Autor vynálezu

KRÁL VLADIMÍR RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob heterogenní přípravy metaloporfyrinů

(57) Jedná se o heterogenní dvojfázový způsob přípravy metaloporfyrinů obecného vzorce I, kde R^1 je vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, fenyl, naftyl, furyl, pyridyl, substituenty R^2 a R^9 jsou vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, vinyl, dále CH_2COOR a CH_2CH_2COOR , kde R je alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a dále $CH/OH/CH_3$, CHO nebo $COCH_3$ a M je jednomocný až čtyřmocný kation kovu vyznačený tím, že porfyrin obecného vzorce II, ve kterém substituenty R^1 až R^9 mají stejný význam jako ve vzorci I, se metaluje v heterogenním dvojfázovém prostředí soli příslušného kovu obecného vzorce III, kde X představuje octanový, halogenový, dusičnanový, síranový, šfavelanový, mravenčanový anion, m nabývá hodnoty 1 až 4, M představuje jednomocný až čtyřmocný kovový kation, v organickém rozpouštědle při teplotě 25 až 150 °C s tím, že kapalnou fází tvoří buď roztok porfyrinu a sůl tvoří tuhou fází, nebo sůl je v roztoku a porfyrin tvoří tuhou fází.



Předložený vynález se týká heterogenního způsobu přípravy metaloporfyrinů.

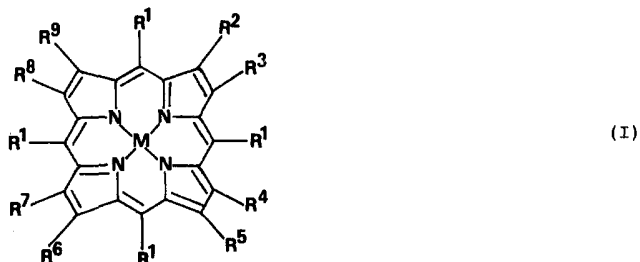
Metaloporfyriny patří k látkám s nejvýznamnější biologickou aktivitou, např. komplexy železa tvoří hemin, hořčíkový komplex tvoří chlorefyl, kobaltový komplex tvoří vitamin B₁₂.

Metaloporfyriny (MP) jsou základní komponentou různých biologických systémů, jako jsou hemoproteiny nebo fotosyntetické systémy a významné biokatalyzátory. V syntetické organické chemii byly užity v MP jako katalyzátory v řadě oxidačních reakcí, např. epoxidace olefinů, hydroxylace alkánů (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1985, 1 735; J. Am. Chem. Soc. 108, 7 281 (1986)), popřípadě se snahou imitovat enzymatickou aktivitu cytochromu p-450 (J. Chem. Soc. 1986, 1 743).

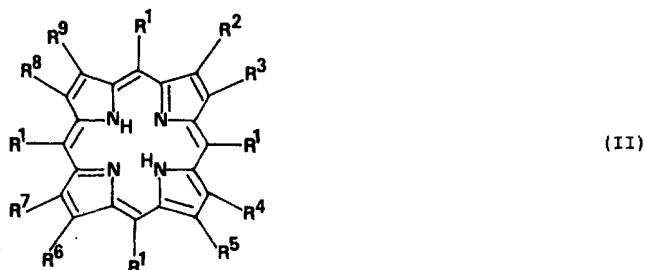
Metody pro přípravu MP závisí předně na povaze kovu, který tvoří komplex a také v menším rozsahu na typu porfyriu. Běžně se pro metalace používají metody, kdy kation příslušného kovu a porfyrin jsou součástí jedné fáze (roztok). V literatuře byla popsána metalace porfyridů ve dvoufázovém systému (voda, olej), přičemž jako katalyzátor fázového přenosu pro ionty kovů byly použity karboxylové kyseliny s dlouhým řetězcem, thioly a fenoly (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1987, 287; New J. Chem. 10, 91 (1986)). Tato metoda vzhledem ke svému experimentálnímu uspořádání však není preperativně příliš výhodná.

Jiný způsob přípravy MP je popsán kanadskými autory (Can. J. Chem. 56, 1 084 (1978)). Metalace probíhá jako heterogenní reakce, přičemž porfyrin je přítomen v roztoku a kov je v nerozpustné formě práškového kovu nebo kysličníku. Tato metoda je zvláště vhodná pro porfyriny rozpustné ve vodě. Komplikujícím faktorem je v některých případech značná adsorpce vzniklého MP na povrchu práškového kovu či oxidu a také pomalý průběh pro porfyriny rozpustné v organických rozpouštědlech a obtížné separace MP a výchozího porfyriu.

Podstatou předloženého vynálezu je heterogenní způsob přípravy metaloporfyrinů obecného vzorce I



kde R¹ je vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, fenyl, naftyl, furyl, pyridyl, substituenty R² až R⁹ jsou vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, vinyl, dále CH₂COOR a CH₂CH₂COOR, kde R je alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a dále CH/OH/CH₃, CHO nebo COCH₃ a M představuje jednomocný až čtyřmocný kation kovu, vyznačený tím, že porfyrin obecného vzorce II



ve kterém substituenty R^1 až R^9 mají stejný význam jako ve vzorci I, se metaluje v heterogenním dvojfázovém prostředí soli příslušného kovu obecného vzorce III



(III)

kde X představuje octanový, halogenový, dusičnanový, síranový, šfavelanový, mravenčanový anion, m nabývá hodnoty 1 až 2, n nabývá hodnoty 1 až 4, M představuje jednomocný až čtyřmocný kovový kation, v organickém rozpouštědle při teplotě 25 až 150 °C s tím, že kapalnou fází tvoří buď roztok porfyrinu a sůl tvoří tuhou fází, nebo sůl je v roztoku a porfyrin tvoří tuhou fází.

Kovovým kationtem mohou být tyto kovy: Ag, Pt, Pd, Ni, Co, Cu, Fe, Zn, Mg, Cd, Sn, Hg, V, Pb.

Jako sloučeninu typu II lze s výhodou využít octan příslušného kovu (reakce probíhá rychleji než s ostatními anionty), nebo směs halogenidu, síranu, popřípadě dusičnanu příslušného kovu s přebytkem octanu sodného. Reakce se obvykle provádí tak, že porfyrin se rozpustí v organickém rozpouštědle, s výhodou v benzenu, toluenu, dioxanu, chloroformu, methylenchloridu, 1,2-dichlorethanu, nebo jejich směsi, přidá se sůl příslušného kovu, který má vytvořit komplex s porfyrinem v 2 až 20násobném molárním přebytku a reakční směs se smíchá magnetickým míchadlem a sleduje se průběh metalace pomocí UV-VIS spektroskopie nebo tenkovrstvé chromatografie, přičemž teplota se pohybuje od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla. Reakce probíhá obvykle velmi rychle, často po 10 min již není volná báze porfyrinu přítomna. Velkou výhodou je také kvantitativní průběh reakce, metaloporfyrin je získán ve vysoké čistotě. Heterogenní průběh reakce navíc umožňuje velmi snadnou izolaci produktu. Reakce se zpravovává odsátím soli, jejím promytím rozpouštědlem a odpařením filtrátu na rotační odparce se získá metaloporfyrin, který svojí čistotou vyhovuje požadavkům na analytický vzorek. Velkou výhodou nového způsobu přípravy metaloporfyrinů ve srovnání s dosud používanými přístupy je zejména jednoduchost, snadná izolace produktu vznikajícího prakticky kvantitativně a snadná dostupnost použitých surovin.

Jiný způsob přípravy dle vynálezu je, že kapalnou fází tvoří roztok v ledové kyselině octové nebo pyridinu a porfyrin se metaluje nerozpuštěn v tuhé fázi. Tento postup lze také aplikovat na přípravu metaloporfyrinů rozpustných ve vodě, např. metaloderivátů meso-tetra(p-sulfofenyl)porfyrinů. Uspořádání heterogenní metalace je takové, že v použitém rozpouštědle je příslušná sůl dobře rozpustná (obvykle ledová kyselina octová nebo pyridin), zatímco derivát porfyrinu tvoří tuhou fází. Metalace se provádí za intenzivního míchání při teplotách 40 až 100 °C.

Předložený vynález je dále objasněn v následujících příkladech, které ho však žádným způsobem neomezuji.

P ř í k l a d 1

Příprava měďnatého komplexu 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyrinu (tj. CuTPP).

5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyrin (1,229 g; 2 mM) byl rozpuštěn ve 100 ml chloroformu a přidáno 1,9965 g (10 mM) octanu měďnatého. Za míchání magnetickým míchadlem bylo zahříváno na reflux a sledována kinetika metalace pomocí UV-VIS spekter a tenkovrstevnou chromatografií na silikagelu v soustavě benzen - petrolether (1:1). Pro metalaci lze použít jak bezvodou sůl, tak octan měďnatý s krystalovou vodou, aniž by se výrazněji změnil průběh reakce. Po 10 min refluxu již nebyl detegován výchozí porfyrin. Po ochlazení na teplotu místnosti byla sůl odsána, promyta 10 ml chloroformu, filtrát odpařen do sucha na rotační odparce. Produkt (CuTTP) byl získán v prakticky kvantitativním výtěžku (1,35 g; 99,8 %). Jeho chromatografická (TLC, HPLC) a spektrální charakteristika je identická s autentickým vzorkem (Firma Aldrich).

P ř í k l a d 2

Příprava CuTPP postupem podle příkladu 1, ale se záměnou chloroformu za dioxan, záhřev 15 min na 100 °C, výtěžek produktu 97 %.

P ř í k l a d 3

Příprava CuTPP postupem podle příkladu 1, ale se záměnou octanu měďnatého za stejné molární množství chloridu měďnatého, reakční doba za refluxu chloroformu 30 min, výtěžek produktu 95 %.

P ř í k l a d 4

Příprava CuTPP podle příkladu 1, ale se záměnou octanu měďnatého za 10 molárních ekvivalentů síranu měďnatého, reflux v chloroformu 5 h, výtěžek 90 %.

P ř í k l a d 5

Příprava CuTPP podle příkladu 1, ale se záměnou octanu měďnatého za směs 3 molárních ekvivalentů dusičnanu měďnatého a 10 molárních ekvivalentů octanu sodného. Reflux 10 min, výtěžek 87 %.

P ř í k l a d 6

Příprava CuTPP postupem podle příkladu 1, ale se záměnou chloroformu za benzen, toluen nebo jejich směs, reflux 3 h, po ochlazení sůl odsáta, promyta chloroformem (3x20 ml), spojené filtráty odpařeny. Získáno 95 % produktu.

P ř í k l a d 7

Příprava kobaltného komplexu 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyriu (CoTPP): 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyriu (0,6148 g; 1 mM) byl rozpuštěn v 50 ml 1,2-dichlorethanu a přidáno 0,885 g (5 mM) octanu kobaltného. Reflux 30 min, po ochlazení odsát chlorid kobaltnatý, promyt 20 ml výše uvedeného rozpouštědla, spojené filtráty odpařeny na rotační odparce do sucha; získáno 0,67 g (99 %) produktu, jehož chromatografické a spektrální charakteristiky jsou shodné s autentickým vzorkem.

P ř í k l a d 8

Příprava železitého komplexu: 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyriinchloridu (Fe/III)ClTPP: 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyriu (0,6148 g; 1 mM) byl rozpuštěn ve 100 ml chloroformu, přidáno 0,973 g (6 mM) bezvodého chloridu železitého. Reflux 3 h, pak reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, sůl odsáta, promyta 10 ml chloroformu, spojené filtráty odpařeny do sucha; získáno 0,69 g (98 %) Fe/III/ClTPP, jehož charakteristiky jsou identické s autentickým vzorkem.

P ř í k l a d 9

Příprava manganatého, nikelnatého, zinečnatého a paladnatého komplexu 5,10,15,20-tetrafenyl-21H,23H-porfyriu postupem podle příkladu 1, ale se záměnou octanu měďnatého za octan příslušného výše uvedeného kovu. Produkty - MnTPP, NiTPP, ZnTPP, PdTPP byly získány ve výtěžku 93 až 98 %, charakteristiky identické s autentickými vzorky.

P ř í k l a d 10

Nikelnatý komplex tetraethylesteru koproporfyriu: Tetraethylester koproporfyriu (76,69 g;

0,1 mM) byl rozpuštěn ve 30 ml 1,2-dichlorethanu a pak přidáno 10 molárních ekvivalentů (0,176 g; 1 mM) octanu nikelnatého. Reakční směs míchána magnetickým míchadlem a refluxováno 1 h. Sůl byla odfiltrována, promyta 1,2-dichlorethanem, spojené filtráty byly odpařeny na rotační odparce. Produkt byl získán ve výtěžku 93 %, charakteristiky shodné se vzorkem připraveným postupem známým z literatury (J. E. Falk, *Porphyrins and metalloporphyrins*. Elsevier 1964, str. 30, 115). Postup je vhodný jak pro isomer I tak III.

P ř í k l a d 11

Manganatý komplex dimethylesteru protoporfyrinu IX: Dimethylester protoporfyrinu IX (59,1 mg; 0,1 mM) byl rozpuštěn ve 25 ml chloroformu, přidáno 0,173 g (1 mM) octanu manganatého, reakční směs refluxována 3 h. Po ochlazení na teplotu místnosti byla sůl odsáta, promyta chloroformem, spojené filtráty byly odpařeny na rotační odparce. Výtěžek produktu 95 %.

P ř í k l a d 12

Zinečnatý komplex dimethylesteru protoporfyrinu IX připraven postupem podle příkladu 11, ale se záměnou octanu manganatého za 0,183 g octanu zinečnatého. Produkt byl získán ve výtěžku 96 %.

P ř í k l a d 13

Olovnatý komplex oktamethylesteru uroporfyrinu I: Oktamethylester uroporfyrinu I (94,3 mg; 0,1 mM) (metoda je vhodná pro všechny isomery uroporfyrinu) byl rozpuštěn ve 40 ml chloroformu, přidáno 10 molárních ekvivalentů bromidu olovnatého (0,367 g, tj. 1 mM) a refluxováno 5 h. Po ochlazení na teplotu místnosti byla sůl odsáta, promyta, spojené filtráty byly odpařeny na rotační odparce; produkt získán ve výtěžku 90 %.

P ř í k l a d 14

Kobaltnatý a kademnatý komplex tetramethylesteru uroporfyrinu I byl připraven postupem podle příkladu 13, ale bromid olovnatý byl zaměněn za 0,248 g octanu kobaltnatého, resp. 0,230 g octanu kademnatého. Produkty byly získány ve výtěžku 90 a 94 %.

P ř í k l a d 15

Měďnatý komplex dimethylesteru deuteroporfyrinu IX: Dimethylester deuteroporfyrinu IX (53,9 mg; 0,1 mM) byl rozpuštěn ve 30 ml směsného rozpouštědla chloroform - dioxan (1:1) a přidáno 0,199 g octanu měďnatého. Reakce provedena za míchání magnetickým míchadlem za refluxu během 30 min. Po ochlazení na teplotu místnosti byla sůl odsáta, promyta chloroformem, spojené filtráty byly odpařeny na rotační odparce; produkt získán ve výtěžku 96 %.

P ř í k l a d 16

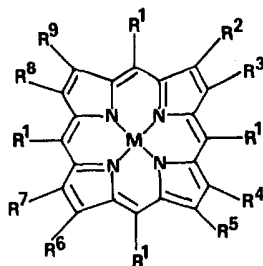
Měďnatý komplex meso-tetra (p-sulfofenyl)porfyrinu (CuTPPS_4) I 0,108 g (1 mM) $\text{H}_2\text{TPP}-(\text{SO}_3\text{Na})$ se suspenduje ve 20 ml ledové kyseliny octové, přidá se 5 mM - 0,998 g octanu měďnatého a metalace se provádí za míchání magnetickým míchadlem a zahřívání na teplotu 80 °C po dobu 3 h. Po ochlazení na teplotu místnosti byl produkt odsát, promyt 5 ml ledové kyseliny octové a poté ethanolem a vysušen. Výtěžek CuTPPS_4 95 %. Pro $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{S}_4\text{O}_{12}\text{Na}_4\text{Cu}$ vypočteno: 48,73 % C, 2,23 % H, 5,17 % N, 11,83 % S; nalezeno: 48,54 % C, 2,46 % H, 5,09 % N, 11,76 % S. Spektrální charakteristika produktu také souhlasí s autentickým vzorkem připraveným dle Can. Chem. 56, 1 084 (1978).

P ř í k l a d 17

Měďnatý komplex meso-tetra(p-sulfofenyl)porfyrinu (CuTPPS_4) připraven postupem podle příkladu 16, ale se záměnou rozpouštědla: ledová kyselina octová byla nahrazena pyridinem.

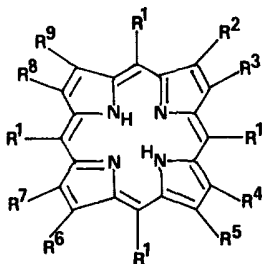
P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob heterogenní přípravy metaloporfyrinů obecného vzorce I



(I)

kde R^1 je vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, fenyl, naftyl, furyl, pyridyl, substituenty R^2 až R^9 jsou vodík, alkyl s jedním až třemi atomy uhlíku, vinyl, dále CH_2COOR a CH_2CH_2COOR , kde R je alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a dále $CH/OH/CH_3$, CHO nebo $COCH_3$ a M představuje jednomocný až čtyřmocný kation kovu, vyznačený tím, že porfyrin obecného vzorce II



(II)

ve kterém substituenty R^1 až R^9 mají stejný význam jako ve vzorci I, se metaluje v heterogenním dvojfázovém prostředí soli příslušného kovu obecného vzorce III



(III)

kde X představuje octanový, halogenový, dusičnanový, síranový, šťavelanový, mravenčanový anion, m nabývá hodnoty 1 až 2, n nabývá hodnoty 1 až 4, M představuje jednomocný až čtyřmocný kovový kation, v organickém rozpouštědle při teplotě 25 až 150 °C s tím, že kapalnou fází tvoří buď roztok porfyrinu a sůl tvoří tuhou fázi, nebo sůl je v roztoku a porfyrin tvoří tuhou fázi.