

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ОБЗОРЫ****СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВ И МОДИФИКАЦИЯ ИХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ КАК МЕТОД НАПРАВЛЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНО-ГИДРОФИЛЬНЫХ СВОЙСТВ***И.П. Калашикова*, В.Е. Баулин*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: ikalashn@ipac.ac.ru

Данная статья – краткий обзор исследований, посвященных синтезу водорастворимых производных фталоцианинов, проводимых в группе химии комплексообразователей ИФАВ РАН. Фталоцианиновые лиганды и металлофталоцианины, содержащие периферические заместители с фрагментами пиридина, оксибензойной и оксифенилфосфоновой кислот являются потенциальными фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии рака. Разработаны схемы модификации периферических заместителей, позволяющие синтезировать фталоцианиновые лиганды и комплексы, растворимые либо в органических растворителях, либо в водных средах, а также обладающие амфифильными свойствами.

Ключевые слова: водорастворимые фталоцианины; фотосенсибилизатор; периферические заместители; темплатная конденсация

DOI: 10.18097/BMCRM00024**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время успешно развивается принципиально новый метод диагностики и лечения рака, базирующийся на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в пораженных тканях и при локальном облучении определенной мощности и длины волны генерировать кислородосодержащие свободные радикалы, приводящие к гибели опухолевых клеток [1-3].

Многочисленные исследования подтверждают возможность практического применения водорастворимых фталоцианинов в качестве подобных фотосенсибилизаторов, так как эти соединения обладают необходимыми свойствами: имеют интенсивный максимум поглощения в области 650-800 нм, малотоксичны, способны к эффективной генерации синглетного кислорода [4-7].

Давно известно, что незамещенные фталоцианиновые лиганды и металлокомплексы практически нерастворимы в органических растворителях и абсолютно не растворимы в воде. Подобными свойствами обладают и многочисленные фталоцианины с разнообразными периферическими заместителями. В последнее время постоянно появляются сообщения об успехах в синтезе водорастворимых фталоцианиновых лигандов и комплексов, которые достигаются введением в молекулу периферических заместителей катионного или анионного типа, содержащих структурные фрагменты, обеспечивающие гидрофильность лигандов и комплексов [8-11]. Чрезвычайно желательным свойством идеального сенсибилизатора является одновременная водо- и жирорастворимость.

В группе химии комплексообразователей ИФАВ РАН синтезирован ряд замещенных фталоцианинов, обладающих растворимостью в водных средах. Особенностью полученных продуктов является

возможность лёгкого превращения гидрофильных соединений в гидрофобные и обратно, кроме того, благодаря разработанным методам модификации периферических заместителей, получены соединения растворимые одновременно в воде и органических растворителях. Данные фталоцианины могут являться потенциальными фотосенсибилизаторами, а кроме того имеют перспективы применения в качестве комплексообразователей.

СИНТЕЗ ФТАЛОЦИАНИНОВЫХ ЛИГАНДОВ И КОМПЛЕКСОВ

Среди периферических заместителей, обеспечивающих гидрофильность фталоцианинов, рассматривались: производные пиридинов [12], 2-оксифенилфосфоновой кислоты [13] и *n*-гидроксибензойной кислоты.

Исходными соединениями для получения фталоцианиновых лигандов и комплексов стали замещенные динитрилы, синтезированные в ИФАВ с помощью модификаций широкоизвестного метода на основе 4-нитрофталанитрила в среде абсолютного ДМСО в присутствии избытка безводного K₂CO₃ (рис. 1). Описанные в литературе синтезы отличаются широким диапазоном температур и времени реакции в зависимости от реакционной способности реагентов [14-17]. Оптимальная температура реакции была определена опытным путём для каждого реагента ROH и варьировалась от 25°C для фосфоната до 80°C в случае метилового эфира бензойной кислоты. Продолжительность реакции также определялась экспериментально и составляла 16-24 ч.

Исходные реагенты, содержащие в молекуле эфирные фрагменты (**3**, **4**) в данных условиях частично гидролизуются с образованием смеси продуктов. Так, в случае реакции 4-нитрофталанитрила с O',O'-диэтил-(2-оксифенил)фосфонатом (**3**)



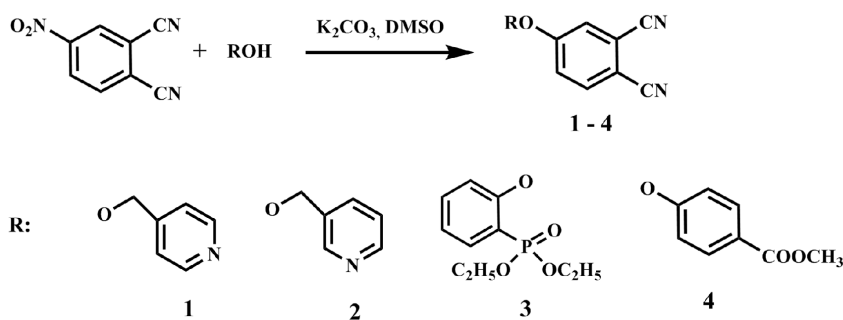


Рисунок 1. Синтез фталодинитрилов.

происходит побочный гидролиз одной этокси-группы. При взаимодействии 4-нитрофталонитрила с *n*-гидроксиметилбензоатом частично гидролизуется сложноэфирная группа с образованием остатка *n*-гидроксibenзойной кислоты. Структурные формулы побочных продуктов **5**, **6** представлены на рисунке 2. В обоих случаях смеси динитрилов, могут быть успешно разделены благодаря способности гидролизованых кислых продуктов растворяться в растворах неорганических оснований (например, 10% раствор NaOH), тогда как эфирсодержащие продукты остаются в органической фазе. После последовательного подкисления водной фазы HCl и экстракции хлороформом, выделялись динитрилы **5** и **6**.

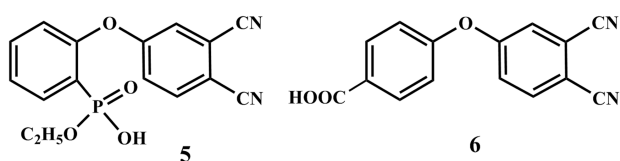
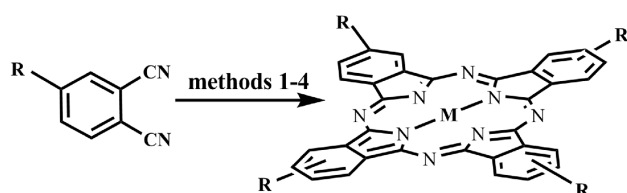


Рисунок 2. Побочные продукты, выделенные при синтезе фталодинитрилов.

Принимая во внимание неизбежность побочных реакций при проведении темплатных синтезов с применением динитрилов **5**, **6**, содержащих активные OH-группы, мы сочли разумным не разделять соединения **3** и **5**, а проэтерифицировать смесь этих динитрилов в среде триэтилортоформиата при температуре 146°C, периодически отгоняя летучие продукты, что позволяет получить чистый фталодинитрил **3**.

Фталогены **1-4**, **6** применялись для синтеза свободных фталоцианиновых лигандов и фталоцианиновых комплексов Mg^{II}, Co^{II}, Zn^{II} (рис. 3).



- 1) Li, CH₃OH, *n*-C₅H₁₁OH
- 2) M(OAc)₂ × *n*H₂O, *n*-C₅H₁₁OH, DBU
- 3) Mg, *n*-C₄H₉OH
- 4) M(OAc)₂ × *n*H₂O, melting

Рисунок 3. Синтез фталоцианинов.

Надёжным способом получения свободных лигандов является синтез через промежуточные продукты – соответствующие фталоцианинаты дилития, проводимый в смеси метанола и *n*-пентанола в инертной атмосфере. Дилитиевые комплексы без выделения были деметаллированы с помощью обработки уксусной кислотой. Для фталоцианинатов магния наиболее предпочтительным оказался темплатный синтез на основе динитрилов и металлического магния в абсолютном *n*-бутаноле. Недостатком данного метода является длительное (около 80 ч) время реакции, но это оправдано воспроизводимостью результатов для различных исходных фталодинитрилов и хорошими выходами продуктов. Магниевые комплексы могут быть деметаллированы с образованием соответствующих свободных лигандов в растворе концентрированной HCl при 50°C в течение 5-6 ч. Металлокомплексы Co^{II}, Zn^{II} синтезированы из фталодинитрилов и соответствующих ацетатов металлов в кипящем *n*-пентаноле в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецен-7-ена (ДБУ). В случае с фталонитрилами **4**, **6** наиболее эффективным способом синтеза металлокомплексов оказалось сплавление при температуре 220-240°C.

Полученные пиридинсодержащие фталоцианиновые комплексы (R=1,2) практически нерастворимы в обычных органических растворителях – хлороформе, ацетоне, спирте, но при этом растворимы в пиридине. В чистой воде эти соединения также не растворимы, но они растворяются в водных растворах соляной и бромоводородной кислот с образованием гидрохлоридов или гидробромидов пиридиния. Периферические пиридиновые заместители могут быть кватернизованы по атому азота с образованием заряженных четвертичных пиридиновых соединений, обеспечивающих повышение гидрофильности молекулы. Нами осуществлена кватернизация пиридинсодержащих фталоцианинатов в среде 2-хлорэтанола. Комплексы, содержащие четвертичные пиридиновые фрагменты (рис. 4; R = 1a, 2a), нерастворимы в ацетоне, хлороформе, но хорошо растворимы в воде, водных растворах оснований, ДМСО.

Для фосфорилсодержащих фталоцианинов (R=3) обнаружено, что в результате конденсации динитрила **3** в избытке *n*-пентанола в присутствии оснований (алкоголята лития или ДБУ) происходит гидролиз одной и одновременно переэтерификация другой этоксигруппы фосфонатного фрагмента, в результате

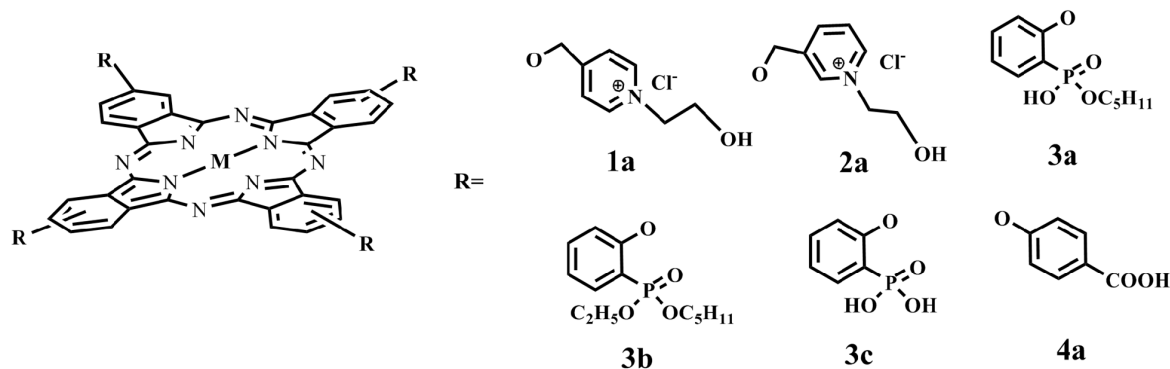


Рисунок 4. Структура модифицированных фталоцианинов.

Таблица. Липофильно-гидрофильные свойства фталоцианинов

Растворимость	Липофильные	Гидрофильные	Амфифильные
Соединения	3, 3b, 4	1*, 2*, 1a**, 2a**, 3c**, 4a**	3a

чего образуются фталоцианины, содержащие фрагмент пентилового полуэфира 2-оксибензилфосфоновой кислоты (рис. 4, R=3a).

Присутствие в молекуле четырёх липофильных алифатических заместителей $C_5H_{11}O$ - и четырёх OH-групп при атоме фосфора обеспечивает растворимость соединений как в органических растворителях (хлороформе, метаноле и др.), так и в водных растворах оснований. Соединения, обладающие амфифильностью (R=3a), при кипячении в триэтилортоформиате этерифицируются с образованием фталоцианинов, имеющих две различные эфирные группы: C_2H_5O - и $C_5H_{11}O$ - при атоме фосфора, которые проявляют гидрофобные свойства (рис. 4, R=3b). С другой стороны, гидролиз эфирных групп амфифильных фталоцианинов (R=3a) позволяет получить комплексы, содержащие фрагменты фосфоновой кислоты, которые нерастворимы в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, но прекрасно растворимы в водных растворах щелочей и органических оснований, то есть проявляют гидрофильные свойства (рис. 4, R=3c). Наилучшие результаты получены при гидролизе методом кипячения исходных соединений с избытком триметилбромсилана в среде абсолютного ацетонитрила в течение 5 ч и последующим (без выделения) алкоголизом образовавшихся триметилсилиловых эфиров. При необходимости гидрофильные комплексы (рис. 4, R=3c) вновь могут быть проэтерифицированы вышеописанным методом с выделением гидрофобных соединений, растворимых в органических растворителях. Таким образом, фосфорилзамещённые фталоцианины обладают наибольшей вариативностью липофильно-гидрофильных свойств.

Фталоцианиновые комплексы Co^{II} , Zn^{II} синтезированы из фталодинитрила (4) и ацетатов металлов в кипящем *n*-пентаноле в присутствии 1,8-диазацикло[5.4.0]ундецен-7-ена (ДБУ). Время реакции составило 6-10 ч. После удаления растворителя и обработки реакционной смеси последовательно горячим гексаном и метанолом,

осушки и последующей очистки методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – первоначально хлороформ, затем смесь $CHCl_3-CH_3OH$, соотношение 7:1) продукты выделены в виде тёмно-зелёного масла. Спектрофотометрические исследования показывали, что металлокомплексы являются достаточно чистыми, их электронные спектры поглощения (ЭСП) типичны для данного класса соединений: нерасщеплённая Q-полоса, наличие колебательного спутника и полосы Soret, интенсивность которой составляла 30% от интенсивности Q-полосы. Однако, по данным ЯМР-спектроскопии, продукт содержит примесь амиловых эфиров как результат процесса переэтерификации, которую не удаётся отделить хроматографически. После гидролиза эфирных групп в 10% растворе NaOH при $100^\circ C$ в течение 5 ч выделены в твёрдом состоянии металлокомплексы, содержащие фрагмент оксibenзойной кислоты в качестве периферических заместителей (рис. 4, R=4a). Подобная структура способствует растворимости комплексов в водных растворах оснований.

Качественные характеристики растворимости синтезированных фталоцианиновых комплексов представлены в таблице.

Избежать побочных реакций переэтерификации удаётся при синтезе фталоцианинов без растворителя методом сплавления. Реакции исходя из фталодинитрилов 4 и 6 и солей цинка проводили при температуре $220-230^\circ C$ в течение 1 ч. Затем остывший расплав промывали водой, метанолом, высушивали на воздухе. Метилбензоатные производные очищали хроматографически. Комплекс, содержащий фрагмент оксibenзойной кислоты (рис. 4, R=4a), после обработки водой растворяли в разбавленном растворе NaOH, профильтровывали, экстрагировали органические примеси CH_2Cl_2 , затем подкисляли водную фазу, отфильтровывали осадок, промывали водой до нейтральной реакции, сушили.

Фталоген 6 также расплавляли без растворителя в присутствии ДБУ при $240^\circ C$ в течение 2 ч. В результате получали соответствующий свободный

лиганд, который обрабатывали 10% HCl, водой. Дополнительную очистку проводили с помощью переосаждения из концентрированной серной кислоты с последующим промыванием большим количеством воды.

Все синтезированные соединения были охарактеризованы методом УФ-спектроскопии. ЭСП всех безметалльных фталоцианинов и металлокомплексов являются типичными для соединений данных классов. ЭСП фталоцианинов, не содержащих OH-групп, указывают, что соединения находятся в растворе в мономерном состоянии. ЭСП пиридинсодержащих фталоцианинов записаны в пиридине, ЭСП фталоцианинов, содержащих сложноэфирные группы фосфоновой и оксibenзойной кислот зарегистрированы в хлороформе. Данные ЭСП для фталоцианинов кислотного типа, имеющих в составе OH-группы и способных к образованию межмолекулярных водородных связей, указывают на образование ассоциатов и значительно уширены. При добавлении оснований соединения переходят в мономерное состояние. Пример ЭСП фталоцианина (R=3a, M=H) в хлороформе и в растворе метилата натрия показан на рисунке 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с целью поиска новых подходов к получению фталоцианинов, обладающих растворимостью в водных средах исследованы особенности синтеза и получены опытные образцы фталоцианинов, содержащих фрагменты пиридина, 2-оксифенилфосфоновой кислоты и *n*-гидроксibenзойной кислоты. В качестве исходных соединений использовались специально синтезированные фталонитрилы. Особенностью полученных фталоцианинов является возможность в большинстве случаев превращения гидрофильных

соединений в гидрофобные и обратно, кроме того, благодаря разработанным методам модификации периферических заместителей, получены соединения растворимые одновременно в воде и органических растворителях. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве комплексообразующих соединений и потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Государственного задания 2018 года (темы №0090-2017-0024 и 0081-2014-0015) и частичной финансовой поддержке Программы Президиума РАН №34 и РФФИ (грант №18-03-00743).

ЛИТЕРАТУРА

1. Quirk B.J., Brandal G., Donlon S., Vera J.C., Mang T.S., Foy A.B., Lew S.M., Girotti A.W., Jugal S., LaViolette P.S., Connolly J.M., Whelan H.T. (2015) Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors – Where do we stand? *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(3), 530-544. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009
2. Mehraban N., Freeman H.S. (2015) Developments in PDT Sensitizers for Increased Selectivity and Singlet Oxygen Production. *Materials*, 8(7), 4421-4456. DOI: 10.3390/ma8074421
3. Deda D.K., Araki K. (2015) Nanotechnology, Light and Chemical Action: an Effective Combination to Kill Cancer Cells. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26(12), 2448-2470. DOI: 10.5935/0103-5053.20150316
4. Li H., Jensen T.J., Fronczek F.R., Vicente M.G. (2008) Syntheses and properties of a series of cationic water-soluble phthalocyanines. *Journal of Medicinal Chemistry*. DOI: 10.1021/jm070781f

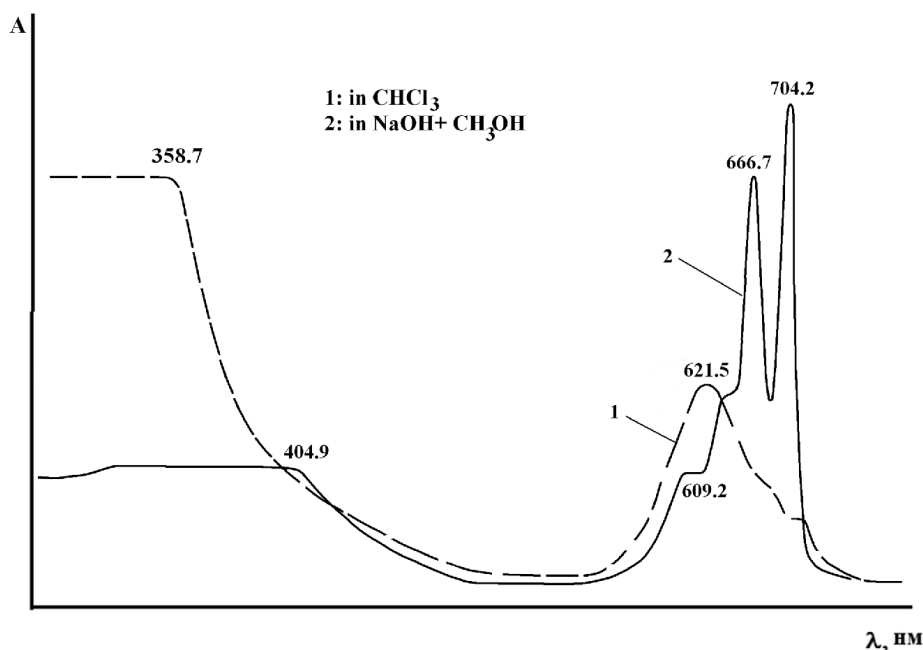


Рисунок 5. ЭСП соединения (R=3a, M=H) в различных растворителях.

5. Makhseed S., Machacek M., Alfadly W., Tuhl A., Vinodh M., Simunek T., Novakova V., Kubat P., Rudolf E., Zimcik P. (2013) Water-soluble non-aggregating zinc phthalocyanine and *in vitro* studies for photodynamic therapy. *Chem. Commun.*, 49(95), 11149-11151. DOI: 10.1039/c3cc44609c.
6. Saydan N., Durmuş M., Dizge M.G., Yaman H., Gürek A.G., Antunes E., Nyokong T., Ahsen V., (2009) Water soluble phthalocyanines mediated photodynamic effect on mesothelioma cells. *Journal of Porphyrins Phthalocyanines*, 13(6), 681-690. DOI: 10.1142/S1088424609000863.
7. Güzel E., Koca A., Koçak M.B. (2017) Anionic water-soluble sulfonated phthalocyanines: microwave-assisted synthesis, aggregation behaviours, electrochemical and *in-situ* spectro-electrochemical characterisation. *Supramolecular Chemistry*, 29(7), 536-546. DOI: 10.1080/10610278.2017.1288232
8. Dumoulin F., Durmus M., Ahsen V., Nyokong T. (2010) Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. *Coordination Chemistry Reviews*. 254(23-24). 2792-2847. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.05.002
9. Hanack M. (2015) Glycosylated Metal Phthalocyanines. *Molecules* 20(11), 20173-20185. DOI: 10.3390/molecules201119683
10. Hofman J.-W., van Zeeland F., Turker S., Talsma H., Lambrechts S.A.G., Sakharov D.V., Hennink W.E., van Nostrum C.F. (2007) Peripheral and Axial Substitution of Phthalocyanines with Solketal Groups: Synthesis and *In Vitro* Evaluation for Photodynamic Therapy. *J. Med. Chem.*, 50(7), 1485-1494. DOI: 10.1021/jm061136w
11. Chernonov A.A., Ermilov E.A., Röder B., Solovyova L.I., Fedorova O.S. (2014) Effect of Some Substituents Increasing the Solubility of Zn(II) and Al(III) Phthalocyanines on Their Photophysical Properties. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, Article ID 952632. DOI: 10.1155/2014/952632
12. Kalashnikova I.P., Baulin V.E., Tsivadze A.Y. (2013) Synthesis and spectral characteristics of water-soluble pyridine-containing phthalocyanines of cation type. *Russian Journal of General Chemistry*. 83(10). 1910-1918.
13. Kalashnikova I.P., Baulin D.V., Baulin V.E., Tsivadze A.Yu. (2018) Modification of phosphoryl substituents of phthalocyanines as a method of directed changes in lipophilic-hydrophilic properties. *Russian Journal of General Chemistry*. [in press]
14. Yurtseven H., Kaya M., Altýndal A., Şener M.K. (2014) Synthesis, thermal, and electrical properties of stilbene-bridged polymeric zinc phthalocyanine, Designed Monomers and Polymers, 17(1), 58-68, DOI: 10.1080/15685551.2013.840468
15. Ramos A.A., Nascimento F.B., de Souza T.F.M., Omori A.T., Manieri T.M., Cerchiaro G., Ribeiro A.O. (2015) Photochemical and Photophysical Properties of Phthalocyanines Modified with Optically Active Alcohols, *Molecules* 20(8), 13575-13590; DOI:10.3390/molecules200813575
16. Hajri A., Touaiti S., Jamoussi B. (2013) Preparation of Organic Zn-Phthalocyanine-Based Semiconducting Materials and Their Optical and Electrochemical Characterization, *Advances in OptoElectronics*, Article ID 321563. DOI: 10.1155/2013/321563
17. Maizlish, V.E., Martynyuk, T.A. Shaposhnikov, G.P. (2014). Preparation and properties of copper tetra-4-[(4'-carboxy)phenyl-amino]phthalocyanine. *Russian Journal of General Chemistry*, 84(1). 131-136. DOI: 10.1134/S1070363214010204

Поступила: 18. 05. 2018.
Принята к публикации: 10. 08. 2018.

SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE PHTHALOCYANINES AND MODIFICATION OF THEIR PERIPHERAL FRAGMENTS AS A METHOD OF DIRECTED CHANGES IN LIPOPHILIC-HYDROPHILIC PROPERTIES

I.P. Kalashnikova, V.E. Baulin*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: ikalashn@ipac.ac.ru

This article brief by describes results of studies devoted to synthesis of water-soluble phthalocyanines derivatives, which are carried out by the Complexing Agents Chemistry group of IPAC RAS. Metal-free ligands and metallophthalocyanines, containing peripheral substituents with fragments of pyridine, oxybenzoic and hydroxyphenylphosphonic acids are potential photosensitizers for photodynamic therapy of cancer diseases. Methods for the modification of peripheral substituents have been developed that make it possible to synthesize phthalocyanine ligands and complexes soluble in organic solvents, or soluble in aqueous media and also possess amphiphilic properties.

Key words: water-soluble phthalocyanines; photosensitizer; peripheral substituents; template condensation

ACKNOWLEDGMENTS

This work was implemented within the framework of State task 2018 (No 0090-2017-0024 и 0081-2014-0015) and partial financial support by the Program for Basic Research No 34 and by the Russian Foundation for Basic Research grant no 18-0300743).