

文章编号: 1005-8893 (2003) 03-0019-05

卟啉及金属卟啉化合物的研究进展^{*}

黄 丹, 田 澍

(南通师范学院 化学系, 江苏 南通 226007)

摘要: 评述了卟啉及金属卟啉化合物在合成及应用方面的研究进展, 并简要介绍了卟啉及金属卟啉化合物的结构、性质。对卟啉及金属卟啉化合物在诸多领域内的应用作了展望。

关键词: 卟啉; 金属卟啉化合物; 进展

中图分类号: O 625. 23 文献标识码: A

卟啉 (Porphyrins) 是卟吩 (Porphine) 外环带有取代基的同系物和衍生物的总称。卟啉及金属卟啉化合物广泛存在于动植物中, 具有特殊生理活性, 如血红素、叶绿素、维生素 B₁₂、细胞色素 P-450 等。由于其分子具有刚柔性、电子缓冲性、光电磁性和高度的化学稳定性, 早在 20 世纪 30 年代就有人从事卟啉化学的研究, 它们现已广泛用作光导体、半导体、超导体、催化剂、抗癌药物、显色剂等^[1, 2]。近年来, 这一有重大科学意义和广泛应用前景的研究领域愈来愈引起无机化学、有机化学、分析化学、物理化学、材料化学、医学及生物化学家的兴趣, 有关的交叉学科分支正在形成^[3]。本文对卟啉及金属卟啉化合物的结构、合成应用等方面作一介绍。

1 结构与性质

1.1 结 构

卟吩环是含四个吡咯环的十六元大环, 四个吡咯环之间的碳 (5, 10, 15, 20) (在 Fisher 编号法中称为 α 、 β 、 γ 、 δ 位置) 被称作中位 (meso) 碳, 其余 8 个可被取代的碳称作外环碳。在 α 、 β 、 γ 、 δ 位置上分别接上 R₁、R₂、R₃、R₄ 取代基形成一系列卟啉, R₁ ~ R₄ 可以相同, 也可以不同。卟吩环

没有取代基时近似于平面结构^[4], 但易受四个位置取代基的影响而变形, 如四苯基卟啉 (Tetraphenylporphyrins, 简称 TPP), 取代基苯基和分子平面形成一定角度。若卟啉分子中心四个氮原子质子化, 由于质子的空间位阻和静电斥力使吡咯环与分子平面产生偏离, 如质子化的四苯基卟啉 (H₄TPP²⁺), 吡咯环与分子平面偏离 33°^[5]。所以金属离子与卟啉发生反应时, 有的金属离子可以完全进入卟啉分子平面内, 如 CuTPP 和 PdTPP^[4]。而有的金属离子则不能进入卟啉分子中, 如在 H₂O MgTPP 配合物中, Mg²⁺ 高出分子平面约 0.027 nm。

1.2 性 质

卟啉及金属卟啉都是高熔点、深色的固体, 多数不溶于水, 但能溶于矿酸而无酯化作用, 溶液有荧光。不溶于碱, 对热非常稳定。

2 卟啉及其金属卟啉化合物的合成

20 世纪 30 年代 Rothmund^[6] 首先采用苯甲醛和吡咯, 以吡啶为溶剂在密封管 150 °C 下反应 24 ~ 48 h 合成了 TPP, 但所得产率很低。近几十年来, 卟啉类化合物的合成方法不断改进, 产率也有所提高。下面将卟啉化合物分成单分子型、高分子

* 收稿日期: 2003-06-11

基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金 (指导性) 计划项目资助 (01KJD1)

作者简介: 黄丹 (1957-), 女, 江苏张家港人, 副教授, 博士生, 从事金属有机化合物的合成和应用研究。

型卟啉对其合成方法分别进行阐述。

2.1 单分子型及金属卟啉化合物的合成

2.1.1 经典合成法

1967 年 Alder^[7] 提出将等物质的量的吡咯和(取代)苯甲醛在丙酸溶液中回流, 在 141 °C 下反应 30 min 制得(取代)四苯基卟啉, 所得粗品中往往含有二氢卟啉, 它可用二氯二氰基对苯醌(DDQ)或二甲基亚砷(DMSO)或亚硫酸氯进行氧化脱氢, 使其转化为卟啉, 卟啉产品收率为 10%~30%。此方法不必将容器密封, 并且用该方法合成中位取代卟啉化合物操作简单, 可制得近 70 余种取代卟啉衍生物。然后在适当的有机溶剂中与要引入的金属盐类进行回流, 得到相应的金属卟啉。合成路线见图 1。

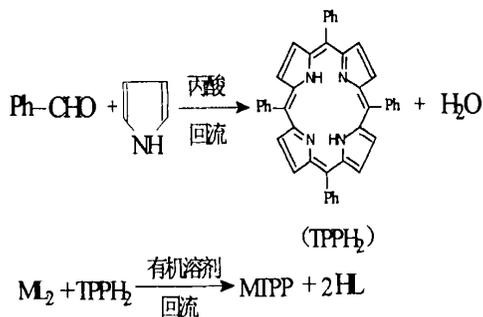


图 1 卟啉及金属卟啉的合成路线

1987 年 Lindsey 等人^[8] 采用苯甲醛和吡咯在 N₂ 保护下, 于 CH₂Cl₂ 溶剂中用 BF₃-乙醚作催化剂, 室温下反应后生成卟啉原, 然后以 DDQ 或四氯苯醌(TCQ)氧化合成 TPPH₂, 其卟啉产品产率可达 30%~40%。但该方法反应浓度低, 且最大反应容积为 1 L, 放大后效果不好。

Alder 和 Lindsey 合成法是合成卟啉化合物的两种经典方法。卟啉化合物是 4 分子吡咯和 4 分子芳醛缩合反应, 反应历程见图 2。

卟啉化合物的合成主要有 2 个问题: 一是产率较低, 一般为 10%~30%, 二是其合成受条件的影响较大。近年来, 许多化学工作者提出了不少针对性强的改进方法。1991 年郭灿城等人^[9] 用 DMF 作溶剂, 无水 AlCl₃ 作催化剂, 反应中不需 N₂ 作保护, 由苯甲醛和吡咯经缩合反应可直接合成 TPP, 产率达 30%, 并且产物中不含副产物四苯基二氢卟啉 TPC。杨彪等^[10] 以二甲苯为溶剂, 对硝基苯甲酸或水杨酸催化, 回流反应 2.5 h, TPP 产率为 55.4%, 在此条件下合成四(对二甲氨基苯基)卟啉, 产率可达 31.6%, 且对于其它水溶

性差的卟啉有较高的产率。

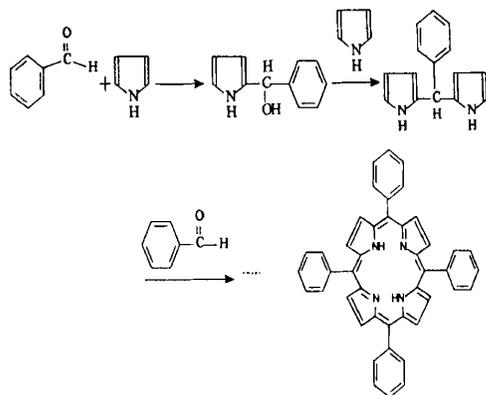


图 2 卟啉化合物的反应历程

2.1.2 微波诱导法

除上述用溶液制取卟啉及金属卟啉化合物外, 其合成还向微波诱导法方向发展。1992 年 Petit 等^[11] 将苯甲醛、吡咯混合液吸附在无机酸性固体载体上, 利用载体酸性催化剂作用, 在微波诱导下合成了四苯基卟啉, 产率为 9.5%。胡希明等人^[12] 研究了微波诱导合成 TPP 的机理及影响因素, 其产率可达 13%左右。

2.1.3 Macdonald 合成法(也叫 [2+2] 合成法)

该方法可方便地合成具有两重对称轴的四苯基卟啉(也称 trans-卟啉), 还可合成中位是四个不同芳基取代的卟啉。如 Benjamin J. Littler 等人^[13] 研究了从二吡咯甲烷和芳醛制备 trans-卟啉的条件, 得出了二组较佳条件: ①在 MeCN 中, 0 °C 下用 BF₃Et₂O 催化缩合, 然后用 DDQ 氧化。②在 DMSO 中, 100 °C 下 NH₄Cl 存在下缩合, 然后用空气氧化, 合成路线如图 3 所示。Poliseti Dharma

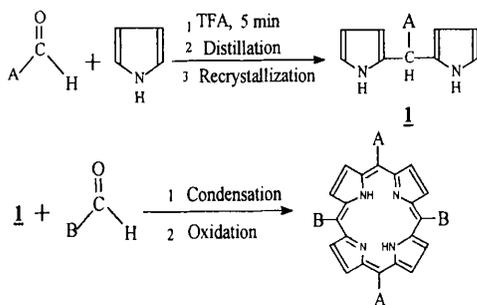


图 3 [2+2] 法合成 trans-四苯基卟啉衍生物

Rao 等人^[14] 进一步研究单酰化二吡咯甲烷的合成和没有立体阻碍的 trans-卟啉的合成条件, 提出了一条简洁、无蔓生的 trans-卟啉的合成路线: 二吡咯甲烷和吡啶基硫酯选择性单酰基化→还原→自缩合顺利地生成目标产物, 其合成如图 4 所示。

用 [2+2] 合成卟啉法具有很大的灵活性, 并且还应用于合成低聚卟啉。

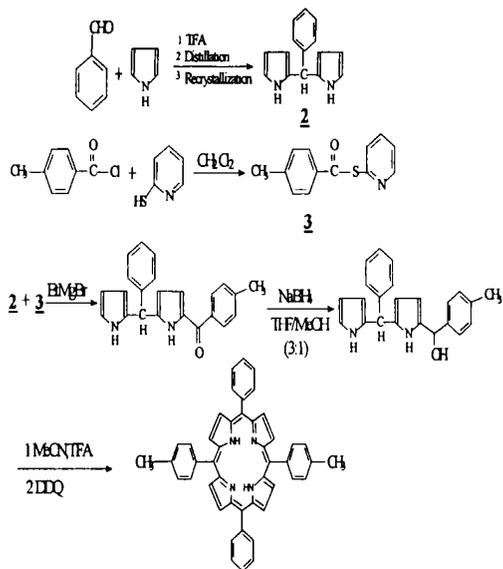


图 4 [2+2] 法合成无立体阻碍的 trans-四苯基卟啉衍生物

综上所述, 卟啉及金属卟啉化合物的合成大致有三种方法。Alder 合成法和 Lindsey 合成法是合成卟啉类化合物的两种经典方法; 微波可显著加快有机合成反应的速率, 因此微波诱导法发展前景良好, 受到人们的重视, 但目前用此法制得的卟啉产率较低; [2+2] 合成法因具有很大的灵活性, 因而近几年来十分流行, 但该合成方法依赖于选择合适的二吡咯甲烷原料。

2.2 高分子型及金属卟啉类化合物的合成

高分子型卟啉类化合物又可分成双分子型和高分子型。

2.2.1 双分子型卟啉的合成

双分子型卟啉是指卟啉单体通过共价键连接的大分子。按连接体的结构特征分成两大类型: 一是柔性“开放”型卟啉, 它是 2 个卟啉环的 meso-苯基以共价柔性单键连接。二是刚性“面对面”型的双卟啉, 它是由乙炔基、苯环、乙烯基等自身为共轭体系的基团或由两个卟啉单体的卟吩核上的碳与碳直接键连的双卟啉。

柔性“开放”型卟啉通常利用双卤代化合物将含单-OH 基或-NH₂ 基的卟啉连接起来, 其合成相对简单、成熟, 有关合成实例可参考文献 [15]。

刚性“面对面”型的双卟啉的合成方法有钯催化交叉偶合法, 现已广泛应用于合成全部是以碳元素为原料的炔类材料。铜试剂也可单独作为合成炔基键连的双卟啉的偶合催化剂, 如以 Cu(OAc)

2^[16]、CuCl^[17] 作催化剂合成叔丁基二炔键连的双卟啉。Lindsey 等^[18] 研究在无铜条件下的钯催化偶合法合成了以乙炔键连的三聚体和叔丁基键连的二聚体。

碳与碳直接键连的双卟啉的合成方法主要有化学氧化法^[19]、电化学氧化法^[20]、Mc Murry^[21] 法、有机锂试剂合成法^[22] 等。化学氧化法所用的氧化剂有 DDQ 和银盐, 一般以锌卟啉为合成前体。如 Shi Xing Lin 等^[23] 以 DDQ 作氧化剂合成了苯醌-卟啉-卟啉-苯醌四聚体。Naoki Aratani 等^[19] 用 Pd(PPh₃)₄ 和 Cs₂CO₃ 作催化剂, 在甲苯和 DMF 混合溶剂、80 °C、惰性气体保护下制备得 meso-meso 键联的锌卟啉和二氢卟啉或镍卟啉的杂聚体, 并且利用此方法还可制备得到三聚体、四聚体等多聚卟啉化合物。

2.2.2 高分子型卟啉的合成

将含氨基或吡啶基的卟啉引入含氯的高分子母体, 可得高分子卟啉, 如郑维忠等人^[24] 将 T(4-NH₂P)P、T(4-Py)P 溶于 DMF 中, 加入含氯的高聚物, 搅拌回流 14 h, 制备得高分子卟啉。

3 应用

3.1 在分析化学上的应用

卟啉类试剂早在 20 世纪 50 年代就作为贵金属银的光度分析显色剂而得到应用。到了 20 世纪 70 年代由于卟啉化合物与金属离子络合物 so ret 谱带的选用及表面活性剂引入, 试剂可溶性及其测定金属离子的灵敏度大大改善, 卟啉试剂被广泛应用于光度法测定许多过渡金属离子。我国于 1979 年由童沈阳首次介绍了卟啉这种超高灵敏度试剂在分析化学中的应用, 此后卟啉试剂在国内得到了较大的发展, 发表了许多测定贵金属的研究论文, 涉及到除钌外所有贵金属, 如 Pd, Ag, Au, Rh, Ru, Pt, Ir 等。此分析方法也可应用于实际生活中, 陈永熙等人^[25] 提出用四-(4-三甲胺苯基)卟啉作显色剂, 分光光度法测定陶瓷餐具中溶出的痕量的铜, 该方法灵敏度高, 选择性好, 操作简便快速。

金属卟啉化合物可制备 ISE 膜, 并可被电聚到聚硅氧烷, 石墨, 银电极或铂电极上。Sun 等^[26] 阐述了应用 TPPS4 电位法测定食用海藻中的碘, 测定结果与光度法结果十分一致。

3.2 在医学上的应用

卟啉化合物具有集中并储存于癌组织的特性,

并且受到光激发后能破坏体内外癌细胞, 于是可将血卟啉同激光配合起来治疗癌症。20 世纪 60 年代末, Lipson 首次将血卟啉衍生物 HPD 用于妇女乳腺癌放疗。HPD 经超滤方法纯化, 1994 年以商品名光敏素 (photofrin) 被批准临床应用, 它主要含二聚体的卟啉多聚物, 其中二聚体在临床上起主要作用^[27]。现在美国、加拿大、日本、法国和荷兰已批准使用 Photofrin 治疗食道癌, 在日本、法国、荷兰和德国治疗肺癌, 在加拿大治疗膀胱癌, 在日本治疗胃癌和子宫癌。我国的解放军总医院的顾瑛教授等^[28]发明了光动力方法治疗鲜红斑痣, 并对新光敏剂血卟啉单甲醚首先进行了临床研究。

3.3 在仿生化学上的应用

由于金属卟啉所发生某些特殊生物化学反应, 可作为生物体某些反应机理问题 (如氧的传递、光合作用、酶催化等) 的模拟。如利用抗体—金属卟啉模拟细胞色素 P-450 的氧化功能^[29~31]。尾式卟啉衍生物更为接近细胞色素 P-450 和血红素的活性分子结构, 具有催化或载氧功能, 故国内张宝田^[32]合成了一种新型尾式卟啉化合物及铁 (III) 的配合物。

3.4 在催化化学上的应用

金属卟啉由于其特殊的 18π 电子共轭结构而具有良好的光敏性已广泛应用于光电转换、光解水及有机物底物的光催化氧化研究。如在实验室实现了人工模拟光合作用^[33], C-P-Q 大分子作为人工模拟体系的一部分, 收集、传递太阳能, 并将之转化为电化学能合成 ATP。陈慧等人^[34]合成了四一对 (肉桂酰氧基) 苯基卟啉及其钴配合物 (CoTCCOPP), 并以 CoTCCOPP 为催化剂对芳香醛的光催化氧化行为进行了研究。

此外, 它们还在许多其它领域表现出优良的催化性能。金属卟啉类化合物被认为是解决燃料电池阴极最有希望的催化剂材料。唐倩等人^[35]用一种可靠的方法合成了新的铂钉双金属卟啉, 它被用在燃料电池中作为阴极 (氧电极) 的催化剂。Oliver Nestler 等人^[36]制备了固定于高度交联有机聚合物上的 Ru 卟啉催化剂, 它可有效氧化烯烃、季醇甚至是烷烃, 转化率一般为 90% 以上。金属类卟啉化合物对无机化合物有催化氧化的作用, 在环境保护中可利用这类化合物作为 NO 还原分解的催化剂, 更好地消除 NO 污染^[37]。

总之, 随着人们对卟啉及金属卟啉类化合物的深入细致研究, 这一类化合物将被人类更好地了解 and 利用。

参考文献:

- [1] 王昕. 卟啉化合物合成的最新研究进展 [J]. 湘潭师范学院学报 (自然科学版), 2001, 23 (3): 52-59.
- [2] 金晓敏, 吴健. 卟啉类光敏药物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12 (1): 52-56.
- [3] 王杏乔, 高爽, 于连香, 等. 卟啉纳米材料的新法合成 [J]. 高等学校化学学报, 1998, 19 (6): 854-857.
- [4] Fleisher E B, Miller C K, Webb L E. Crystal and Molecular Structures of Some Metal Tetraphenylporphines [J]. J Am Chem Soc, 1964, 86 (12): 2342.
- [5] Stone A, Fleisher E B. The Molecular and Crystal Structure of Porphyrin Diacids [J]. J Am Chem Soc, 1968, 90 (11): 2735.
- [6] Rothmund P. Formation of Porphyrins from Pyrroles and Aldehydes [J]. J Am Chem Soc, 1935, 57: 2010.
- [7] Addler A D. A Simplified Synthesis for meso-Tetraphenylporphyrins [J]. J Org Chem, 1967, 32 (2): 467.
- [8] Lindsey J S. Synthesis of Tetraporphyrins under Equilibrium Conditions [J]. J Org Chem, 1987, 52 (5): 827.
- [9] 郭灿城, 何兴涛, 邹纲要. 合成四苯基卟啉及其衍生物的新方法 [J]. 有机化学, 1991, 11 (11): 416-419.
- [10] 杨彪, 刘云, 肖德宝. 四苯基卟啉及金属卟啉的制备 [J]. 精细化工, 1998, 15 (1): 53-55.
- [11] Petit A, Loupy A. Microwave Irradiation in Dry Media: A New and Easy Method for Synthesis of Tetrapyrrolic Compounds [J]. Synthetic Comm, 1992, 22 (8): 1137.
- [12] 胡希明, 梅治乾, 刘海洋, 等. 四苯基卟啉的微波诱导合成研究 [J]. 华南理工大学学报 (自然科学版), 1999, 27 (10): 11-15.
- [13] Benjamin J L, Yangzhen Ciringh, Jonathary S Lindsey. Investigation of Conditions Giving Minimal Scrambling in the Synthesis of trans-porphyrins from Dipyrromethanes and Aldehydes [J]. J Org Chem, 1999, 64: 2864-2872.
- [14] Polissetti O R, Benjamin J L. Efficient Synthesis of Monoacyl Dipyrromethanes and Their Use in the Preparation of Sterically Unhindered trans-Porphyrins [J]. J Org Chem, 2000, 65: 1084-1092.
- [15] 王莉红, 汤福隆. 卟啉类试剂合成的发展 [J]. 化学试剂, 1999, 21 (5): 273-289.
- [16] Justin W Youngblood, Daniel T Gryko, Robin K Lammi, et al. Glaser-Mediated Syntheses and Photophysical Characterization of Diphenylbutadiene-Linked Porphyrin Dyads [J]. J Org Chem, 2002, 67: 2111-2117.
- [17] Knciauskas D, Liddell P A. An Artificial Photosynthetic Antenna-Reaction Center Complex [J]. J Am Chem Soc, 1999, 121: 8604-8614.

- [18] Wanger R W, Johnson T E. Synthesis of Ethyne Linked or Butadiyne Linked Porphyrin Arrays Using Mild Copper-Free, Pd-Mediated Coupling Reaction [J]. *J Org Chem Soc*, 1995, 360: 6 266-6 273.
- [19] Naoki Aratani, Atsuhiko Osuka. Synthesis of meso-meso Linked Hybrid Porphyrin Arrays by Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction [J]. *Organic Letters*, 2001, 3 (26): 4 213-4 216.
- [20] Ogawa T, Nishimoto Y. Completely Regioselective Synthesis of Directly Linked meso-meso β Porphyrins Dimer by One-Pot Electrochemical Oxidation of Metalloporphyrins [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38: 176-179.
- [21] Graca M, Vicente H, Laurent Jaquinod, et al. Oligomeric Porphyrin Arrays [J]. *Chem Commun*, 1999, 18: 1 771-1 782.
- [22] Mathias O Serge, Feng Xiangdong. Synthesis of Directly meso-meso Linked Bisporphyrins Using Organolithium Reagents [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40 (22): 4 165-4 168.
- [23] Shi Xinglin, Liebeskind L S. 3-Cyclobutenyl-1, 2-dione Substituted Porphyrins. A simple and general Entry to Quinone-Porphyrin-Porphyrin-Quinone Tetrads and Related Molecules [J]. *J Org Chem Soc*, 2000, 65: 1 665-1 671.
- [24] 郑维忠, 曾庆平, 王先元. 高分子卟啉化合物的制备及应用研究 [J]. *有机化学*, 1995, 15 (5): 520-524.
- [25] 陈永熙, 周立娟, 徐铤. T (4-TAP) P 分光光度法测定餐具铜溶出量 [J]. *武汉理工大学学报*, 2002, 24 (3): 7-9.
- [26] Sun C, Zhao J, Xu H, et al. Fabrication of a Multilayer Film Electrode Containing Porphyrin and its Application as a Potentiometric Sensor of Iodide Ion [J]. *Talanta*, 1998, 46: 15.
- [27] 杨继彰. 1994 年世界新药的研究与开发 [J]. *中国新药杂志*, 1995, 4 (3): 59-61.
- [28] 顾瑛, 刘凡光, 王开, 等. 光动力疗法治疗鲜红斑痣 1216 例临床分析 [J]. *中国激光医学杂志*, 2001, 10 (2): 86-89.
- [29] 吴越, 张岱山. 单加氧酶细胞色素 P-450 及其模拟 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 1983, 10 (4): 10.
- [30] Shai Nimni, Ehud Keinan. Antibody-Metalloporphyrin Catalytic Assembly Mimics Natural Oxidation Enzymes [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 8 978-8 982.
- [31] Mansuy D. Cytochrome P-450 and Synthetic Models [J]. *Pure and Appl Chem*, 1987, 59: 759.
- [32] 张宝田. 吡啶氧丁氧苯基三甲氧苯基卟啉及其铁 (III) 配合物的合成与表征 [J]. *化学世界*, 2002, (2): 88-90.
- [33] Yfrach G S, Jean L Rigaud. Light-driven Production of ATP Catalyzed by FF1-ATP Synthase in an Artificial Photosynthetic Membrane [J]. *Nature*, 1998, 392: 472-482.
- [34] 陈慧, 安太成, 房彦军, 等. 肉桂酰氧基苯基卟啉及钴配合物的合成及其光催化性能 [J]. *西北师范大学学报 (自然科学版)*, 2000, 36 (2): 32-37.
- [35] Tang Qian, Cao Guoying. The Synthesis of A New Ru-Pt-Porphyrin [J]. *HECHENG HUAXUE*, 2001, 9 (1): 6-8.
- [36] Oliver Nestler, Kay Severin. A Ruthenium Porphyrin Catalyst Immobilized in a Highly Cross-Linked Polymer [J]. *Organic Letters*, 2001, 3 (24): 3 907-3 909.
- [37] 吴越, 叶兴凯, 张长安. 金属卟啉化合物的催化作用 [J]. *化学通报*, 1988, 1: 1.

The Research Development of Porphyrins and Metalloporphyrins

HUANG Dan, TIAN Shu

(Department of Chemistry, Nantong Teachers College, Nantong 226007, China)

Abstract: The research development of porphyrins and metalloporphyrins was reviewed in this paper. The structure, properties, synthesis and applications of them were summarized. The application of porphyrins and metalloporphyrins were put forward.

Key words: porphyrins; metalloporphyrins; review