

На правах рукописи

**Волков Константин Александрович**

**Синтез гексадеказамещенных фталоцианинов на основе  
тетрахлорфталононитрила**

02 00 03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



Москва – 2007

Работа выполнена в Федеральном государственном унитарном предприятии "Государственный научный центр "Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей" (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК")

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ** кандидат химических наук  
**Негримовский Владимир Михайлович**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ** доктор химических наук, доцент  
**Абрамов Игорь Геннадьевич**

доктор химических наук, профессор  
**Буянов Владимир Никитович**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ** **Ивановский государственный химико-технологический университет**

Защита диссертации состоится 09 ноября 2007 г. в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212 204 04 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Российском химико-технологическом университете имени Д И Менделеева по адресу 125047, Москва, А-47, Миусская пл , д. 9, конференц-зал (ауд № 443)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им Д. И Менделеева

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» октября 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212 204 04, кандидат химических наук

Кухаренко А В

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы** Несмотря на 100 лет, прошедших со времени открытия фталоцианинов (Pc), их привлекательность в качестве объектов исследования в последние годы продолжает расти. Особенно большое внимание уделяется разнообразным замещенным производным Pc, что объясняется постоянным расширением их применения в различных областях науки и техники. Фталоцианины широко используются в качестве красителей и пигментов, катализаторов химических реакций, фото- и электрокатализаторов, полупроводниковых материалов, термически стабильных полимеров, лазерных красителей и оптических фильтров, активных сред в сенсорах различных газов. В последнее время предложено использовать Pc в устройствах для хранения и отображения информации, в жидкокристаллических композициях, в нелинейной оптике. С середины 80-х годов прошлого века фталоцианины вызывают большой интерес в медицине в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) ряда заболеваний, в основном онкологических.

Такое разнообразие применений этого класса соединений вызывает бурный рост числа работ по синтезу и исследованию все новых свойств фталоцианинов и различных их замещенных производных. Одним из вариантов эффективного решения указанных задач является использование реакции ароматического нуклеофильного замещения ( $S_NAr$ ) атомов галогена или нитрогруппы в соответствующих фталонитрилах (наиболее часто используемых промежуточных продуктов для получения Pc), с помощью которой, удается ввести в бензольное кольцо фталонитрила (и на следующем этапе – в макрокольцо фталоцианина) различные по своей природе заместители.

Для получения замещенных Pc интересным субстратом с высокой подвижностью нуклеофилов в  $S_NAr$ -реакциях является тетрахлорфталоцитрил. В принципе, все четыре атома хлора в нем могут быть замещены одинаковыми или последовательно разными нуклеофилами в различных соотношениях, что может привести к весьма большому разнообразию тетразамещенных

фталонитрилов и фталоцианинов на их основе, потенциально интересных с практической точки зрения, в частности, в медицине

### **Цель работы**

- Изучить закономерности реакции ароматического нуклеофильного замещения атомов хлора в тетрахлорфталонитриле под действием *S*-, *O*-, *N*- и *C*-нуклеофилов с целью получения полизамещенных фталонитрилов, содержащих одинаковые или различные по своей природе заместители

- На основе полученных тетразамещенных фталонитрилов синтезировать соответствующие гексадеказамещенные металлофталоцианины, изучить их спектральные характеристики

- Исследовать фотодинамическую активность полученных фталоцианинов цинка с целью поиска среди них новых эффективных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

- Впервые получены и систематизированы данные о закономерностях реакции ароматического нуклеофильного замещения атомов хлора в тетрахлорфталонитриле под действием *S*-, *O*-, *N*- и *C*-нуклеофилов

- Показано, что в зависимости от природы нуклеофила может быть замещено максимально от четырех до одного атомов хлора в порядке  $RS > AgO^- > R^1R^2NH > (EtO_2C)_2CH$

- Установлено, что замещение атомов хлора протекает региоселективно первым замещается атом хлора в положении 4, затем – в положении 5

- Показано, что природа нуклеофилов и последовательность их использования при постадийном нуклеофильном замещении в тетрахлорфталонитриле принципиально важны для селективного синтеза разнороднозамещенных фталонитрилов на его основе

- В результате проведенных исследований получены неизвестные ранее тетразамещенные фталонитрилы, содержащие одинаковые и различные по своей природе заместители

- На основе фталонитрилов синтезирован ряд соответствующих гексадеказамещенных металлофталоцианинов

- Изучены электронные спектры поглощения полученных полизамещенных металлофталоцианинов и показано отсутствие аддитивного влияния большого числа заместителей на величину батохромного смещения длинноволновой полосы поглощения (полосы Q)

- Исследованы фармакокинетические и фармакодинамические параметры некоторых сульфаниламещенных фталоцианинов цинка, в результате чего найден новый эффективный фотосенсибилизатор ближней ИК области для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, который в настоящее время проходит интенсивные предклинические испытания

**Апробация работы** Работа выполнена в соответствии с программой Департамента науки и промышленной политики г Москвы "Дальнейшее внедрение в клиническую практику методов флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний, в том числе в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии и с использованием фотосенсибилизаторов нового поколения"

Основные результаты работы были представлены на международных конференциях "Fourth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines" (Rome, Italy, 2006), "1<sup>st</sup> Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry" (Parry Sound, Canada, 2007) и Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Н Ворожцова (Новосибирск, 2007)

**Публикации** По материалам диссертации опубликовано 2 статьи, 4 тезиса в сборниках докладов научных конференций, подана 1 заявка на патент

**Структура диссертации** Диссертация изложена на 167 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, содержит 23 таблицы, 61 схему и рисунков, 227 библиографических ссылок

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие тетрахлорфталонитрила с нуклеофилами

#### 1.1. Взаимодействие тетрахлорфталонитрила с S-нуклеофилами

Изучено взаимодействие тетрахлорфталонитрила (1) с различными меркаптанами при изменении стехиометрического количества реагентов (схема 1, табл 1) Процесс проводился при температуре 20°C, в условиях генерации *in situ* S-нуклеофила под действием эквимольных меркаптану количеств триэтиламина в качестве депротонирующего агента SH-группы

Схема 1

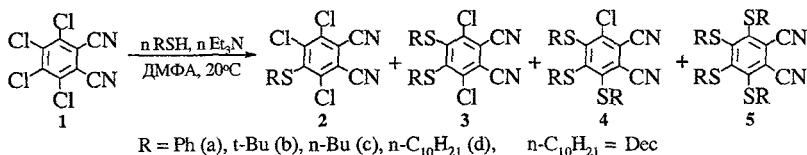


Таблица 1

**Выходы сульфанилзамещенных фталонитрилов (%) в пересчете на динитрил (1)**

R	Продукт	Молярное соотношение динитрила (1) и RSH			
		1:1	1:2	1:3	1:4
Ph (a)	1	30 0	—	—	—
	2	28 0	a	—	—
	3	20 6	<b>92.0</b>	25 2	—
	4	—	a	26 7	—
	5	—	—	36 4	<b>93.0</b>
t-Bu (b)	1	28 7	—	—	—
	2	29 1	a	—	—
	3	23 4	<b>91 4</b>	22 7	—
	4	—	a	26 3	—
	5	—	—	40 0	<b>90.2</b>
n-Bu (c)	3	b	<b>91.0</b>	b	—
	5		—		<b>95.0</b>
n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> (d)	3	b	<b>87.4</b>	b	—
	5		—		<b>89 3</b>

a) следовые количества по ТСХ, b) продукты не выделялись

Установлено, что все четыре атома хлора в тетрахлорфталонитриле могут

быть в мягких условиях замещены на сульфанильные группы. При нечетных соотношениях реагентов 1:1 и 1:3 в каждом случае образуется смесь трех продуктов взаимодействия. При соотношении 1:1 в реакционной массе всегда содержится исходный динитрил (1), а также продукты замещения одного (2) и двух (3) атомов хлора на сульфанильные группы, а при соотношении 1:3 – продукты ди- (3), три- (4) и тетразамещения (5) атомов хлора. В то же время при четных соотношениях 1:2 и 1:4 с высокими выходами образуются только соответствующие ди- (3) и тетрасульфанилзамещенные (5) фталонитрилы.

Замещение протекает региоселективно: первым замещается атом хлора в положении 4, второй – в положении 5. Такой порядок замещения доказан данными рентгеноструктурного анализа (РСА) для 4,5-бис(фенилсульфанил)-3,6-дихлорфталонитрила (3а), а также данными  $^{13}\text{C}$  ЯМР, которые показали, что все полученные фталонитрилы (3) имеют симметричное строение.

## 1.2. Взаимодействие тетрахлорфталонитрила с *O*-нуклеофилами

Взаимодействие динитрила (1) с феноксидом и 3-пиридилоксидом натрия требует повышенной по сравнению с *S*-нуклеофилами температуры (50°C и выше) и более длительного времени (3 часа). При стехиометрических соотношениях реагентов от 1:1 до 1:4 всегда образуются смеси нескольких продуктов (схема 2, табл. 2), при этом, в отличие от сульфанильных групп, на арилоксигруппы замещаются только три атома хлора.

Увеличение температуры (~150°C), времени (5-6 часов) взаимодействия, применение избытка нуклеофила (6 эквивалентов) также не приводит к замещению четвертого атома хлора, но при этом в реакционной массе вместо смеси веществ наблюдается только продукт тризамещения (9), который выделен с выходом ~65% в случае феноксизамещенного (9а) и 60% в случае пиридилоксизамещенного фталонитрила (9б).

Как и для использованных *S*-нуклеофильных реагентов, в случае арилоксидов наблюдается высокая региоселективность реакции. Феноксид и 3-пиридилоксид также замещают первый атом хлора исключительно в положении

4, о чем свидетельствует образование лишь одного продукта монозамещения (6) Для феноксида характерна и высокая региоселективность замещения второго атома хлора с образованием исключительно 4,5-бис(фенокси)-3,6-дихлорфталонитрила (7a) В то же время в случае 3-пиридилоксида региоселективность замещения второго атома хлора снижается, что приводит к образованию как симметричного продукта 4,5-дизамещения (7b) (данные PCA), так и изомерного ему продукта несимметричного строения (8b)

Схема 2

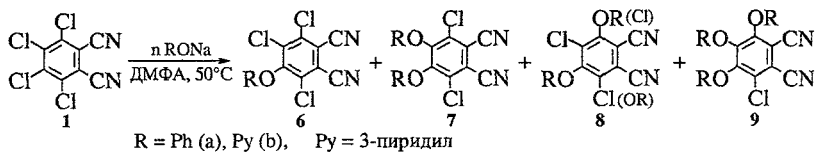


Таблица 2

Выходы арилоксизамещенных фталонитрилов (%) в пересчете на динитрил (1)

R	Продукт	Молярное соотношение динитрила (1) и RONa			
		1:1	1:2	1:3	1:4
Ph (a)	1	48.3	6.7	—	—
	6	29.2	53.4	19.2	a
	7	—	10.5	45.3	30.5
	9	—	—	10.0	36.5
Py (b)	6	b	13.0	b	a
	7		22.0		7.8
	8		16.2		5.2
	9		9.1		49.9

a) следовые количества по ТСХ, b) продукты не выделялись

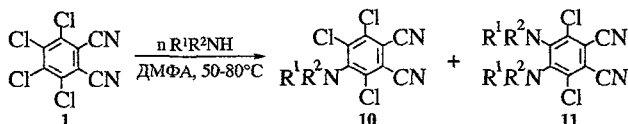
Использование алкоксидов натрия (этил-, гексил-, бензил- и 2-диметиламиноэтилоксид) как в соотношении 1:2, так и в соотношении 1:4 при 50°C приводит к трудноразделимым смесям веществ. По данным масс-спектрометрии, основную долю среди них составляют продукты нуклеофильного присоединения алкоксидов по цианогруппам, поглощение которых отсутствует в ИК спектрах, а также олигомерные вещества. В случае применения гексил- и 2-диметиламиноэтилоксида натрия при соотношении реагентов 1:4 отмечено образование следовых количеств фталоцианинов.



### 1.3. Взаимодействие тетрахлорфталонитрила с *N*-нуклеофилами

Взаимодействие с аминами, как и с арилоксидами, требует повышенной температуры (50-80°C) и еще более длительного времени (5-6 часов). В качестве основания использовались  $K_2CO_3$  или избыток соответствующего амина (схема 3, табл. 3)

Схема 3



$R^1 = H, R^2 = Ph$  (a),  $n-C_8H_{17}$  (b),  $R^1 = R^2 = Et$  (c),  $n-Bu$  (d),  $R^1, R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$  (e),  $(CH_2)_5$  (f)

Таблица 3

Выходы аминозамещенных фталонитрилов (%) в пересчете на динитрил (1)

$R^1$	$R^2$	Продукт	Соотношение динитрила (1) и $R^1R^2NH$		
			1:2 <sup>a</sup>	1:4 <sup>a</sup>	1:10
Ph (a)	H	1	11.2	6.0	—
		10	38.4	59.7	65.0
$n-C_8H_{17}$ (b)	H	1	12.3	<i>b</i>	—
		10	42.4	54.6	58.3
Et (c)	Et (c)	1	7.6		—
		10	44.0		60.0
$n-Bu$ (d)	$n-Bu$ (d)	1	9.7	<i>b</i>	—
		10	43.5	52.9	64.3
$CH_2CH_2OCH_2CH_2$ (e)		10	40.4	10.8	—
		11	30.5	47.6	65.5
$(CH_2)_5$ (f)		10	<i>c</i>		—
		11	35.8		61.7

a) присутствие  $K_2CO_3$  в качестве основания, b) следовые количества по ТСХ, c) охарактеризован данными масс-спектрометрии в смеси с продуктом (11f)

Проведение взаимодействия динитрила (1) с аминами как в соотношении 1:2, так и 1:4 в присутствии  $K_2CO_3$  при 50°C в каждом случае приводит к смесям продуктов, а именно исходного динитрила (1) и продукта монозамещения (10) в случае первичных (анилин, октиламин) и ациклических вторичных аминов (диэтил-, дибутиламин), а также продуктов моно- и дизамещения (11) в случае циклических вторичных аминов (морфолин,

пиперидин) Увеличение количества амина от соотношения 1 2 до соотношения 1 4 приводит в случае первичных и ациклических вторичных аминов к росту выхода монозамещенного продукта (10) от 38-44% до 53-60%, а в случае циклических вторичных аминов выходы продуктов дизаменения (11) возрастают от 30-35% до ~48%

Использование избытков аминов (нуклеофил и основание) значительно улучшает степень превращения и селективность реакции Проведение процесса при соотношении реагентов 1 10 и температуре 80°C в случае первичных и ациклических вторичных аминов приводит к полной конверсии динитрила (1) и образованию с высокими выходами продукта монозамещения (10) В случае циклических вторичных аминов также с высокими выходами образуется только соответствующий продукт дизаменения (11) Последующего замещения атомов хлора во фталонитрилах (10) и (11) при увеличении температуры реакции, использовании избытков аминов, а также при применении этих факторов в совокупности не происходит

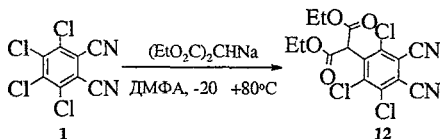
Как и с предыдущими *S*- и *O*-нуклеофилами, замещение атомов хлора на аминогруппы происходит региоселективно, свидетельством чего является тот факт, что образуются только по одному продукту моно- и дизаменения Данные <sup>13</sup>C ЯМР показали, что продукты дизаменения (11) имеют симметричное строение Это свидетельствует о том, что, замещение атомов хлора в тетрахлорфталонитриле аминами происходит в положения 4 и 5

#### 1.4. Взаимодействие тетрахлорфталонитрила с *C*-нуклеофилом

В качестве *C*-нуклеофила был использован малонат-анион, который вступает в реакцию уже при -20°C, о чем можно судить по ярко-красному окрашиванию реакционной смеси Однако, после выделения выход продукта взаимодействия (12) составил всего 2%, а исходный динитрил (1) был выделен практически нацело Использование избытка нуклеофила (6 1) при -20°C приводит к полной конверсии динитрила (1) и образованию исключительно одного продукта (12) с выходом ~83% (схема 4) Данные РСА этого соединения

однозначно показали локализацию фрагмента малонового эфира в положении 4

Схема 4



Как использование значительного избытка нуклеофила (10 моль), так и варьирование температуры (-20 – 80°C) и времени (0.5-2 часа) взаимодействия приводит к продукту замещения малонат-анионом лишь одного атома хлора (12)

## 2. Пошаговое нуклеофильное замещение в тетрахлорфталонитриле

Полученные 4,5-бис(фенилсульфанил)-3,6-дихлор- (3а) и 4,5-бис(3-пиридилокси)-3,6-дихлорфталонитрил (7b) были подвергнуты взаимодействию с *S*- и *O*-нуклеофильными реагентами с целью дальнейшего замещения содержащихся в них атомов хлора

Взаимодействие (7b) с двумя или четырьмя молями меркаптана в присутствии триэтиламина при комнатной температуре вместо ожидаемого продукта замещения двух атомов хлора приводит к смеси исходного динитрила (7b) и трех других фталонитрилов (схема 5, табл. 5). Один из них является представителем новой группы тетразамещенных фталонитрилов – 4-арилокси-3,5,6-трисульфанилфталонитрилов (13), тогда как два другие – представители ранее полученных трисульфанилхлор- (4) и тетрасульфанилфталонитрилов (5)

В более жестких условиях как пиридилокси группы, так и атомы хлора во фталонитриле (7b) замещаются на сульфанильные группы, и при соотношении реагентов 1:4 и температуре 70°C тетрасульфанилзамещенные динитрилы (5) образуются с высокими выходами 70-75%

Схема 5

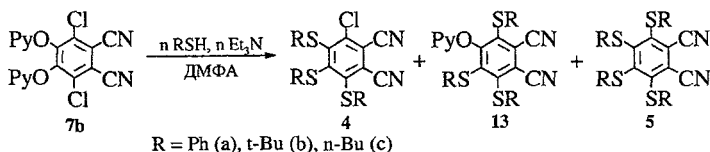


Таблица 5

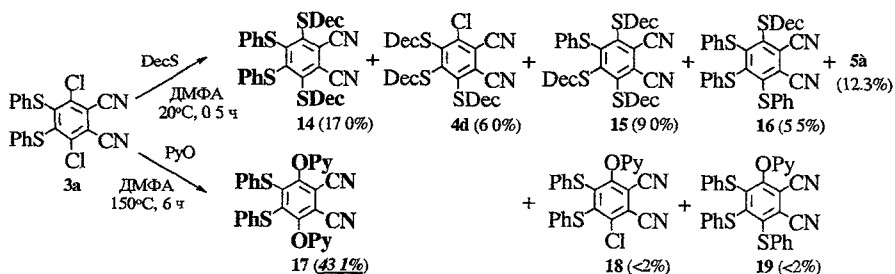
## Действие S-нуклеофилов на фталонитрил (7b)

R	Соотношение реагентов	T, °C	Выход продуктов, %		
			4	13	5
Ph (a)	1:2	20	<2	14.1	13.7
	1.4		17.7	26.7	24.6
t-Bu (b)	1:4	20	-47.6 <sup>a</sup>		22.5
		70	~2 <sup>a</sup>		70.0
n-Bu (c)	1:2	20	<2	31.6	16.0
			12.3	31.5	16.9
	1.4	70	<2	<2	72.2

a) охарактеризованы данными масс-спектрометрии в смеси

Взаимодействие 4,5-бис(фенилсульфанил)-3,6-дихлорфталонитрила (3a) с децилмеркаптаном в соотношении 1:2 приводит к образованию еще более сложной смеси продуктов (схема 6), из которой ожидаемый симметрично замещенный фталонитрил (14) все же был выделен, хотя и с низким выходом 17%. Два других продукта (4d) и (15), являются результатом замещения не двух, а трех из четырех групп и выделены с общим выходом 15%. Еще два фталонитрила (16) и (5a) содержат большее число фенилсульфанильных групп, чем в исходном динитриле – три и четыре, соответственно. Очевидно, что нуклеофильному замещению подвергаются как атомы хлора, так и фенилсульфанильные группы, а высвободившийся тиофеноксид-анион, по нуклеофильности сравнимый с децильным аналогом, также принимает участие в дальнейшей нуклеофильной атаке, и разнообразие продуктов взаимодействия отражает присутствие в реакционной смеси двух видов нуклеофилов

Схема 6



К большому успеху приводит перемена последовательности применения нуклеофилов. Так, хотя взаимодействие динитрила (**3а**) с 3-пиридилоксидом лития в соотношении 1:2 требует повышенной температуры и даже за 6 часов при 150°C конверсия составляет примерно 50%, в этом случае целевой 3,6-бис(3-пиридилокси)-4,5-бис(фенилсульфанил)фталонитрил (**17**) с учетом конверсии получен с хорошим выходом ~43% (схема 6). Из реакционной массы также выделены в незначительных количествах и два других динитрила. Один из них (**18**) представляет собой результат замещения на пиридилоксигруппу лишь одного атома хлора в положении 3(6), а другой, трифенилсульфанил-замещенный динитрил (**19**), служит свидетельством атаки 3-пиридилоксидом также и положения 4(5), занятого фенилсульфанильной группой.

Взаимодействию с *O*- и *S*-нуклеофилами был подвергнут и 4-фениламино-3,4,5-трихлорфталонитрил (**10а**). Последний, в отличие от динитрила (**3а**), не вступает в реакцию с арилоксидами даже при температуре 150°C. В то же время его взаимодействие с меркаптанами в зависимости от применяющегося стехиометрического соотношения реагентов гладко приводит к образованию только соответствующих продуктов замещения на сульфанильные группы одного (**20**), двух (**21**) или трех атомов хлора (**22**) (схема 7, табл. 7).

Схема 7

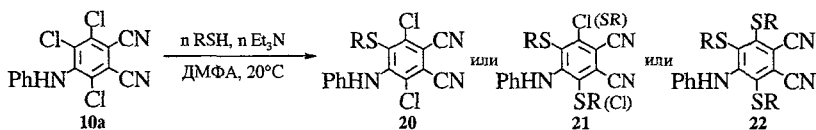


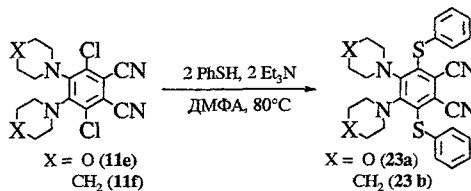
Таблица 7

Выходы продуктов в пересчете на динитрил (**10а**)

R	Соотношение реагентов	Выход, %		
		20	21	22
Ph (a)	1:1	58,7		
	1:2		65,9	
	1:3			64,3
n-Bu (b)	1:1	60,3		
	1:2		61,6	
	1:3			62,7

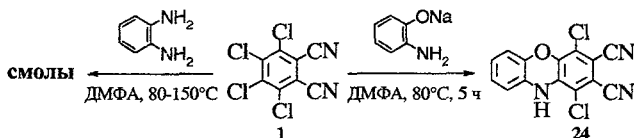
В эту же реакцию при повышенной до 80°C температуре гладко вступают и диаминодихлорзамещенные фталонитрилы (11), приводя к 4,5-диамино-3,6-дисульфанилзамещенным фталонитрилам (23) с выходами ~75% (схема 8)

Схема 8



Была также предпринята попытка получить полифункциональные фталонитрилы непосредственно из тетрахлорфталонитрила (1) в одну стадию, используя бифункциональные нуклеофилы (схема 9)

Схема 9



В этом случае, как и ожидалось принципиальную роль в успешном синтезе целевых продуктов играет природа используемого нуклеофила. Использование такого нуклеофила как *o*-аминофеноксид-анион позволяет в одну стадию с высоким выходом (72%) получить тетразамещенный фталонитрил с тремя различными заместителями (24), тогда как взаимодействие с *o*-фенилендиамином приводит к осмолению реакционной массы

### 3. Синтез и электронные спектры поглощения гексадеказамещенных металлофталоцианинов

Из большинства полученных в ходе работы замещенных фталонитрилов в стандартных условиях синтезирован ряд гексадеказамещенных металлофталоцианинов (схема 10, табл 8). Все фенилсульфанил- (3a, 5a), арилоксихлор- (6-9) и моноаминотрихлорзамещенные (10) фталонитрилы гладко приводят к соответствующим РСМ с выходами около 40%. Бисалкилсульфанилзамещенные фталонитрилы (3b-d) образуют соответствующие комплексы с меньшими

выходами ~25% Тетрамеризацию фталонитрилов содержащих в качестве заместителей три (4) или четыре алкилсульфанильные группы (5b-d), две аминогруппы (11), а также их комбинации удается провести только в инертной атмосфере Соответствующие комплексы существуют только в анаэробных условиях и быстро разрушаются на воздухе

Схема 10

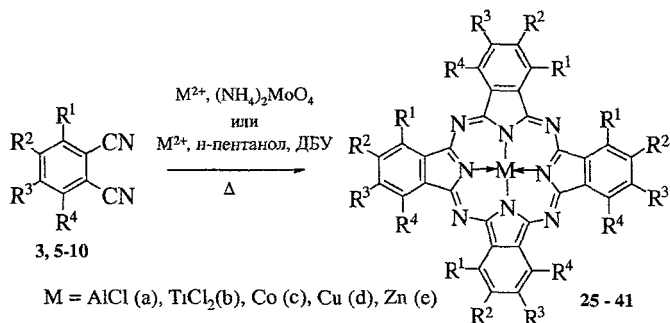


Таблица 8

Максимумы ( $\lambda_{\text{max}}$ ) полосы Q полученных фталоцианинов цинка

№ комплекса	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	$\lambda_{\text{max}}$ , нм
	H	H	H	H	678 <sup>a</sup>
25e	Cl	PhO	Cl	Cl	690 <sup>a</sup>
26e	Cl	PyO	Cl	Cl	694 <sup>a</sup>
27e	Cl	PhO	PhO	Cl	695 <sup>a</sup>
28e	Cl	PyO	PyO	Cl	703 <sup>a</sup>
29e	Cl	PyO	Cl	PyO	698 <sup>a</sup>
30e	Cl	PhO	PhO	PhO	700 <sup>a</sup>
31e	Cl	PyO	PyO	PyO	713 <sup>a</sup>
	Cl	Cl	Cl	Cl	711 <sup>b</sup>
32e	Cl	PhNH	Cl	Cl	714 <sup>a</sup>
33e	Cl	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NH	Cl	Cl	719 <sup>c</sup>
34e	Cl	Et <sub>2</sub> N	Cl	Cl	714 <sup>c</sup>
35e	Cl	n-Bu <sub>2</sub> N	Cl	Cl	716 <sup>c</sup>
36e	Cl	O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	Cl	Cl	718 <sup>a</sup>
37e	Cl	PhS	PhS	Cl	726 <sup>a</sup>
38e	Cl	t-BuS	t-BuS	Cl	729 <sup>d</sup>
39e	Cl	n-BuS	n-BuS	Cl	723 <sup>d</sup>
40e	Cl	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> S	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> S	Cl	725 <sup>d</sup>
41e	PhS	PhS	PhS	PhS	759 <sup>a</sup>

a) ДМСО, b) ДМФА, c) бензол, d) хлороформ

Электронные спектры поглощения (ЭСП) полученных комплексов в органических растворителях являются типичными для металлофталоцианинов и их замещенных производных и характеризуются интенсивным поглощением в коротковолновой (320-400 нм) и длинноволновой (680-780 нм) области спектра

Во всех случаях наблюдается батохромное смещение длинноволновой полосы поглощения (полосы Q) по сравнению с незамещенными аналогами. Зависимость положения полосы Q от природы металла-комплексобразователя аналогична таковой для известных незамещенных комплексов  $Co < Zn < Cu < AlCl < TiCl_2$ . По величине смещения максимума полосы Q в зависимости от заместителей полученные комплексы в ряду одного металла можно расположить в ряду  $(ArO)_4Cl_{12} < (ArO)_8Cl_8 < (ArO)_{12}Cl_4 \leq Cl_{16} \leq (R^1R^2N)_4Cl_{12} < (RS)_8Cl_8 \sim (PhS)_8Cl_8 \ll (PhS)_{16}$  (табл. 8)

Сравнение ЭСП полученных гексадеказамещенных РСМ со спектрами известных в литературе менее замещенных аналогов показало, что введение в макрокольцо РС большого количества заместителей приводит к неаддитивности их влияния на положение максимума длинноволновой полосы поглощения. Наличие гипсохромного смещения в случае (арилокси)хлорзамещенных фталоцианинов и отсутствие заметного батохромного смещения в случае аминоклорзамещенных РСМ по сравнению с гексадекахлорфталоцианинами вызвано, очевидно, значительной некопланарностью арилокси- и аминогрупп относительно макроцикла фталоцианина

#### **4. Испытание гексадеказамещенных фталоцианинов для ФДТ**

Полученные сульфанилзамещенные фталоцианины цинка в виде водных эмульсий, стабилизированных неионогенным поверхностно-активным веществом (Проксанол-268), испытаны в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний в РОНЦ им Н. Н. Блохина. На мышах породы *Balb* с привитыми солидными формами асцитной карциномы Эрлиха для тестируемых комплексов определены их фармакокинетические и фармакодинамические параметры (время накопления и



селективность накопления в опухоли, время вывода из здоровой ткани) Среди испытанных образцов оптимальной комбинацией этих параметров обладает октакис(децилсульфанил)октахлофталоцианин цинка (40е)

Наибольшее накопление этого соединения в опухоли достигается через сутки после введения, после чего, оно достаточно долго в ней удерживается – время полувыведения составляет 12 дней В то же время из здоровой ткани этот комплекс выводится гораздо быстрее поглощение ФС за 3-6 дней спадает до экспериментально не обнаружимых значений

Селективность накопления (контраст) фотосенсибилизатора (40е) в опухоли по сравнению с нормальной тканью достигает значений 13-17 через 24 часа после введения, что во много раз выше контраста используемого в настоящее время в клинике препарата "Фотосенс" (сульфированного РсАЮН), величина которого не превышает 3

Фотодинамическая активность *in vivo* изучена на мышах с саркомой S-37 Исследована зависимость торможения роста опухоли (ТРО) как от величины дозы ФС, так и от времени инкубации до начала облучения Показано, что при 20 часовой инкубации увеличение вводимой дозы приводит к росту терапевтического эффекта Так, ТРО для доз 1 0, 5 0 и 22 0 мг/кг на десятые сутки составляет 55 4, 61 8 и 75 9%, соответственно Снижение времени инкубации до 4 часов приводит к существенному возрастанию терапевтического эффекта Так для доз 1 0 и 5 0 мг/кг ТРО на 10 сутки составляет 87 4 и 82 2%, на 15 сутки 67 0 и 40 7% и даже на 20 сутки 52 8 и 42 6%, соответственно

Фотодинамическая эффективность *in vivo* изучена также на опухоли Эрлиха больших размеров (объем ~1 см<sup>3</sup>, поперечные размеры ~ 0 8 см) Высокая доза фотосенсибилизатора (6 мг/кг) и облучение при 250 Дж/см<sup>2</sup> через 18 часов после введения приводит к биологически значимому, но промежуточному по уровню терапевтическому эффекту (ТРО = 67%) При облучении на уровне 450 Дж/см<sup>2</sup> через 3-4 часа после введения и увеличении времени облучения до 30 минут эффективность ФДТ возрастает (ТРО = 77%) При уменьшении дозы препарата до 3 мг/кг терапевтическая эффективность

увеличивается и достигает высоких значений 75% и 84% при дозе облучения 300 и 450 Дж/см<sup>2</sup>, соответственно

## ВЫВОДЫ

1. Изучено нуклеофильное замещение атомов хлора в тетрахлорфталонитриле при взаимодействии с *S*-, *O*-, *N*- и *C*-нуклеофилами. Показано, что в зависимости от природы нуклеофила может быть замещено максимально от четырех до одного атомов хлора в порядке  $RS^- > ArO^- > R^1R^2NH > (EtO_2C)_2CH$ , а основным процессом при взаимодействии с алкоксидами является не замещение атомов хлора, а атака алкоксид-иона на цианогруппы.
2. Замещение атомов хлора в тетрахлорфталонитриле протекает региоселективно: первым замещается атом хлора в положении 4, затем – в положении 5.
3. Последовательным использованием различных нуклеофилов получен ряд неизвестных ранее тетразамещенных фталонитрилов, показано, что природа нуклеофилов и порядок их применения при постадийном нуклеофильном замещении в тетрахлорфталонитриле принципиально важны для селективного синтеза разнороднозамещенных фталонитрилов на его основе.
4. На основе полученных фталонитрилов синтезирован ряд гексадеказамещенных металлофталоцианинов и изучены их электронные спектры поглощения. Показано отсутствие аддитивного влияния большого числа заместителей на величину батохромного смещения длинноволновой полосы Q.
5. Среди синтезированных фталоцианинов цинка найден новый эффективный фотосенсибилизатор ближней ИК области спектра, который может быть использован для лечения методом ФДТ раковых заболеваний.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях**

1. Волков К. А., Авраменко Г. В., Негримовский В. М., Лукьянец Е. А. Фталоцианины и родственные соединения. XLIII. Синтез поли[фенил-(алкил)сульфанил]замещенных фталонитрилов и некоторых фталоцианинов на их основе // ЖОХ – 2007 – Т. 77, вып. 6 – С. 1022-1030

- 2 Волков К А, Авраменко Г В, Негримовский В М, Лукьянец Е А Фталоцианины и родственные соединения XLV Нуклеофильное замещение атомов хлора в тетрахлорфталоцитриле синтез арилоксизамещенных фталоцитрилов и фталоцианинов на их основе // ЖОХ. – 2007 – Т. 77, вып 6 – С 1040-1047
- 3 Barkanova S V, Volkov K A, Avramenko G V, Negrimovsky V M, Lukyanets E A Synthesis and spectral properties of *tert*-butylthio substituted phthalocyanine derivatives // J Porphyrins Phthalocyanines – 2006 – V 10, №№ 4-6 – P. 555
- 4 Negrimovsky V M, Volkov K A, Avramenko G V, Suponitsky K Yu, Lukyanets E A. Polythiosubstituted phthalonitriles and phthalocyanines *via* nucleophilic substitution in tetrachlorophthalonitrile // J Porphyrins Phthalocyanines – 2006 – V 10, №№ 4-6 – P 790
- 5 Barkanova S V, Volkov K A, Ivanova-Radkevich V I, Negrimovsky V M, Lukyanets E A Some structural regularities concerning solubilization of *tert*-butylthio phthalocyanine derivatives in non-ionic surfactants // Programme Book of 1<sup>st</sup> Georgian Bay International Conference on Bioinorganic Chemistry – Parry Sound (Canada), 2007 – P 100.
6. Негримовский В М, Волков К А, Авраменко Г В, Лукьянец Е А Полизамещенные фталоцитрилы и фталоцианины из тетрахлорфталоцитрила // Сб. тезисов докладов Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Н Ворожцова – Новосибирск, 2007 – С 90
- 7 Алкилтиозамещенные фталоцианины как фото-сенсibilizаторы для фотодинамической терапии, их лекарственные формы и способ проведения фотодинамической терапии / Барканова С В, Волков К А, Ворожцов Г Н, Лужков Ю М, Лукьянец Е А, Меерович Г А, Меерович И Г, Негримовский В. М, Стратонников А А, Умнова Л В Заявка на патент РФ № 2007122940, приоритет от 20 06 2007

Подписано в печать 05 10 2007 г  
Исполнено 05 10 2007 г  
Печать трафаретная

Заказ № 807  
Тираж 120 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»  
ИНН 7726330900  
115230, Москва, Варшавское ш., 36  
(495) 975-78-56  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)