

Оксидазная активность порфиринов железа и марганца с антиоксидантными 2,6-ди-*tert*-бутилфенольными группами

О. А. Герасимова,^{a@} Е. Р. Милаева,^a М. Лоулоуди^b

Посвящается Академику Ирине Петровне Белецкой по случаю ее юбилея

^aМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия

^bУниверситет Иоаннины, 45-110 Иоаннина, Греция

@E-mail: olgagerasimova@inbox.ru

*Проведено сравнительное исследование каталитической активности порфиринов Fe^{III} и Mn^{III} содержащих в мезо-положениях антиоксидантные 2,6-ди-*tert*-бутилфенольные и фенильные группы на примере окисления стирола NaIO₄ в присутствии имидазола. Показана значительная роль 2,6-ди-*tert*-бутилфенольных групп в каталитической активности порфиринов металлов. При окислении стирола NaIO₄ наблюдается низкая реакционная способность порфирина Mn^{III} с антиоксидантными группами (R₄PMn) по сравнению с его фенильным аналогом (Ph₄PMn) и более высокая каталитическая активность в случае порфирина Fe^{III} с 2,6-ди-*tert*-бутилфенольными группами (R₄PFe) по сравнению с его фенильным аналогом (Ph₄PFe).*

Ключевые слова: 2,6-Ди-*tert*-бутилфенол, порфирин железа, порфирин марганца.

Oxidase Activity of Iron and Manganese Porphyrins with Antioxidant 2,6-Di-*tert*-butylphenol Groups

Olga A. Gerasimova,^{a@} Elena R. Milaeva,^a and Maria Louloudi^b

Dedicated to Academician Irina P. Beletskaya on the occasion of her Anniversary

^aMoscow State Lomonosov University, 119992 Moscow, Russia

^bUniversity of Ioannina, 45-110 Ioannina, Greece

@Corresponding author E-mail: olgagerasimova@inbox.ru

*A comparative study of the catalytic activity of Fe^{III} and Mn^{III} porphyrins containing the antioxidative 2,6-di-*tert*-butylphenol and phenyl groups in meso-positions in the oxidation of styrene by NaIO₄ in the presence of imidazole has been performed. The significant role of 2,6-di-*tert*-butylphenol groups in the catalytic activity of metal porphyrins has been observed. In the oxidation of styrene by NaIO₄ Mn^{III} porphyrin with the antioxidant groups (R₄PMn) possesses a low reactivity compared to its phenyl analogue (Ph₄PMn), whereas Fe^{III} porphyrin with 2,6-di-*tert*-butylphenol groups (R₄PFe) shows catalytic effect that is higher than its phenyl analogue (Ph₄PFe).*

Keywords: 2,6-Di-*tert*-butylphenol, iron porphyrin, manganese porphyrin.

Введение

Синтетические аналоги природных порфиринов представляют в настоящее время интерес для применения в фармакологии и медицине. Липофильные свободные основания порфиринов и их комплексы с металлами накапливаются в липидном бислое клеточных мембран и могут транспортироваться в клетки живых организмов.^[1] *Photosan*, *Photohem* применяются в фотодинамической терапии опухолевых заболеваний;^[2] порфирин марганца *AEOL 10150*, как миметик супероксиддисмутазы, проходит клинические испытания в качестве препарата для борьбы с окислительным стрессом.^[3-6]

Однако вследствие структурного и функционального сходства с активными центрами гемовых белков (оксигеназ) металлопорфирины проявляют каталитическую активность в реакциях окисления различных органических субстратов. В результате, использование порфиринов, например, в качестве сенситизаторов в терапии и диагностике опухолевых заболеваний осложняется неконтролируемыми побочными процессами окисления важных биологических субстратов – компонентов белков, ДНК и липидов. В связи с этим возникает необходимость создания новых синтетических порфиринов с управляемой оксигеназной активностью. Такая задача может быть решена в результате получения полифункциональных систем, в которых органическое лигандное окружение металла обеспечивает анти- или прооксидатное действие порфиринов металлов. К таким системам относятся порфирины, содержащие в качестве периферийных органических заместителей антиоксидантные фрагменты 2,6-диалкилфенолов.

Пространственно-затрудненные 2,6-диалкилфенолы являются известными, широко применяемыми в промышленности антиоксидантами.^[7] Эффективность 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов в ингибировании процессов окислительной деструкции углеводородов определяется природой органической группы в *пара*-положении фенольного кольца.^[8] Введение различных заместителей влияет на стабильность образующихся феноксильных радикалов, ответственных за механизм антиоксидант-

ного действия фенолов, величину энергии связи O-H, растворимость 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов в водных, органических или липидных средах, а также другие свойства. В связи с этим ведется активный поиск систем, обладающих комплексным набором характеристик, предъявляемых к антиокислительным агентам. С другой стороны, известно, что порфирины металлов являются катализаторами окисления органических субстратов.^[9,10] Ранее нами была изучена каталитическая активность в процессах окисления, оксигенирования, эпоксицирования модельных органических субстратов в присутствии иммобилизованных на поверхность силикагеля порфиринов железа и марганца, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенольные группы.^[11,12]

Целью данной работы является изучение активности порфиринов переходных металлов (Fe^{III}, Mn^{III}), содержащих в *мезо*-положениях группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, как гомогенных катализаторов в окислительных процессах.

В настоящей работе для установления роли фенольных групп в активности порфиринов исследованы две серии соединений с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными и фенильными заместителями в *мезо*-положениях порфиринового кольца (Схема 1).

Экспериментальная часть

Свободные основания *мезо*-тетраарилпорфиринов синтезированы по методу Ротемунда конденсацией альдегидов с пирролом в пропионовой кислоте и на их основе получены комплексы с металлами (Fe^{III}, Mn^{III}), охарактеризованные данными электронной спектроскопии поглощения и масс-спектрометрии.^[13-18] Получены серии порфиринов, содержащих фенольные (1-2) или фенильные (1a-2a) заместители.

Изучение каталитической активности порфиринов Fe^{III} и Mn^{III} проводили на примере окисления стирола NaIO₄ в присутствии имидазола.

В настоящей работе окисление стирола NaIO₄ проводили в условиях, описанных ранее для иммобилизованных на поверхности силикагеля порфиринов,^[11] при комнатной температуре в течение 1 ч в системе растворителей CH₃CN/H₂O (0.54/0.27 мл) в присутствии в качестве катализаторов порфиринов 1-2 и 1a-2a, сокатализатора - имидазола, мольное соотношение составляло - катализатор:NaIO₄:имидазол:суб-страт - 1:46:10:23.

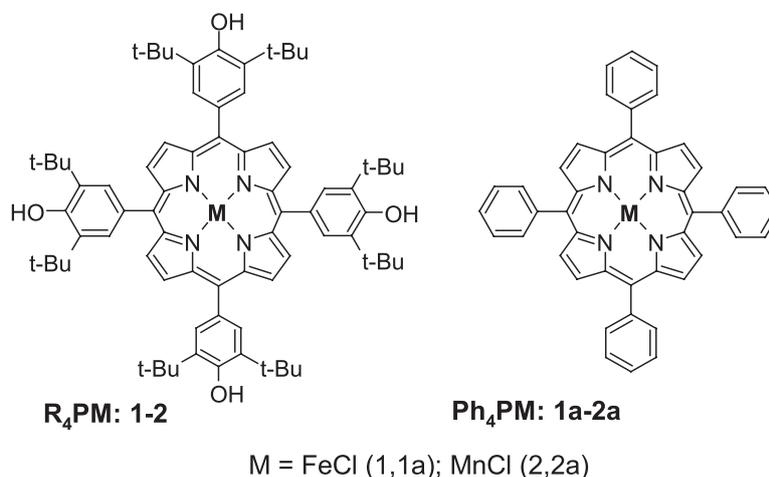


Схема 1.

Таблица 1. Данные для процесса окисления стирола в присутствии порфиринов Fe^{III} (**1**, **1a**) и Mn^{III} (**2**, **2a**).

№	Порфирин	Выход продуктов окисления, %		Конверсия субстрата, %	TOF · 10 ⁻² , ч ^{-1a}	
		фенилацетальдегид	2-фенилоксиран		по альдегиду	по эпоксиду
1	R ₄ PFe	4	2	81	97	43
1a	Ph ₄ PFe	5	1	51	125	21
2	R ₄ PMn	<1	<1	36	7	4
2a	Ph ₄ PMn	10	4	70	238	82

^aCH₃CN/H₂O = 0.54/0.27 мл, [R₄PM]/[NaIO₄]/[Im]/[S] = 1:46:10:23, время реакции 1 час.

Обсуждение результатов

Присутствие имидазола объясняется его значительной ролью в каталитических системах, и различным влиянием на данные системы при образовании координационной связи с металлом.^[19-21] С точки зрения изучения биомиметических особенностей механизма действия порфиринов Fe и Mn в процессах окисления субстратов особый интерес представляет система «субстрат – R₄PM/Ph₄PM – имидазол – окислитель». В настоящей работе методами электронной спектроскопии поглощения и масс-спектрометрии было показано образование комплексов порфиринов Fe^{III} и Mn^{III} с имидазолом, который является миметиком активного центра гема.

Отличие механизма действия порфиринов Fe^{III} от их Mn^{III} аналогов состоит в участии лиганда в образовании редокс-форм каталитически активной частицы. Окисление алкенов NaIO₄ в присутствии порфиринов Mn^{III} включает образование активного оксокомплекса PMn^V=O и низко реакционноспособного R₄P⁺Mn^{IV}=O,^[22] а в присутствии порфиринов Fe^{III} образование активного π-катион-радикала R⁺Fe^{IV}=O.^[23, 24]

При окислении стирола NaIO₄ в присутствии порфиринов металлов (**1-2**, **1a-2a**) основными продуктами являются 2-фенилоксиран и фенилацетальдегид. Образование данных продуктов окисления определяли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) с использованием внутреннего стандарта (ацетофенон). В Таблице 1 приведены выходы продуктов окисления, конверсия субстрата и число оборотов реакции (TOF).

Из Таблицы 1 видно, что R₄PMn^{III} (**2**) не проявляет каталитической активности в процессе окисления стирола NaIO₄, в отличие от его фенильного аналога Ph₄PMn^{III} (**2a**), присутствие которого способствует более глубокому окислению стирола с образованием преимущественно фенилацетальдегида с выходом 10 %.

Порфирины железа **1** и **1a** также проявляют невысокую каталитическую активность с образованием преимущественно фенилацетальдегида. В случае Ph₄PFe^{III} (**1a**) основным продуктом является фенилацетальдегид. Однако в случае R₄PFe^{III} (**1**) наблюдается более значительная конверсия субстрата, что свидетельствует о том, что образуются другие продукты окисления, помимо фенилацетальдегида и 2-фенилоксирана. Таким образом, R₄PFe^{III} (**1**) проявляет более значительную каталитическую активность, чем его фенильный аналог, но в связи с наличием 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп R₄PFe^{III} (**1**) менее стабилен в окислительной среде.

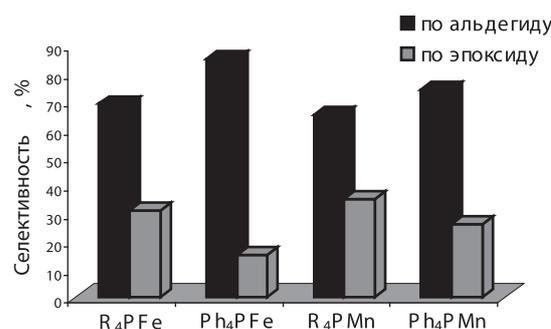


Рисунок 1. Данные селективности (по фенилацетальдегиду и 2-фенилоксирану) окисления стирола NaIO₄ в присутствии порфиринов Fe^{III} (**1**, **1a**) и Mn^{III} (**2**, **2a**).

На Рисунке 1 приведена диаграмма селективности окисления стирола в присутствии порфиринов Fe^{III} и Mn^{III}. Селективность образования фенилацетальдегида в присутствии фенильных порфиринов Fe^{III} (**1a**) и Mn^{III} (**2a**) несколько выше, чем в случае их фенильных аналогов.

Низкие выходы продуктов окисления, по сравнению с ранее приведенными данными^[11] для иммобилизованных порфиринов объясняются разложением порфиринов в данных условиях.

Сравнительный анализ механизма окисления углеводородов в присутствии порфиринов Fe и Mn, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенольные и фенильные заместители, показывает, что введение в порфирин Fe 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп приводит к возрастанию окислительной активности, в то время как порфирин Mn приобретает свойства антиоксиданта. Данный факт можно объяснить различием в механизме действия порфиринов Fe и Mn, а также вовлечением 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп в образование различных активных интермедиатов.

Ранее методом ЭПР было показано, что в окислительной системе, содержащей R₄PFe^{III}, NaIO₄ и имидазол образуется активный π-катион радикал R₄P⁺Fe^{IV}=O.^[24] 2,6-Ди-*трет*-бутилфенольные группы способствуют образованию R₄P⁺Fe^{IV}=O по сравнению с его фенильным аналогом.

В настоящей работе методами электронной спектроскопии поглощения и масс-спектрометрии изучено образование оксокомплексов PMn^V=O и R₄P⁺Mn^{IV}=O и проведено сравнительное исследование для порфиринов Fe^{III} и Mn^{III}, содержащих в реакционной смеси имидазол и NaIO₄.

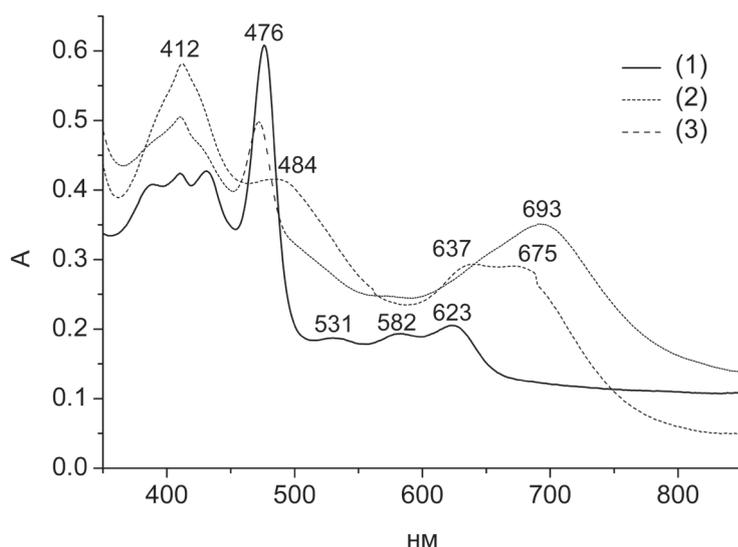


Рисунок 2. Изменения электронного спектра поглощения $R_4PMn(Im)$ (1), через 1 мин после добавления $NaIO_4$ (2), через 5 мин после добавления $NaIO_4$ (3). $CH_3CN/H_2O = 2:1$, $[R_4PMn]/[Im]/[NaIO_4] = 1:10:40$.

Спектр комплекса R_4PMn с имидазолом ($R_4PMn(Im)$) характеризуется наличием узкой полосы Соре в области 476 нм и тремя Q -полосами в области 531, 582 и 623 нм соответственно. В течение 1 мин после добавления $NaIO_4$ к комплексу $R_4PMn(Im)$ наблюдается образование полосы в области 412 нм и широких полос в области 484, 637 и 675 нм (Рисунок 2).

Известно, что спектры Ph_4Mn^{III} , оксокомплекс $Ph_4PMn^V=O$ и катион-радикал оксокомплекса $Ph_4P^+Mn^{IV}=O$ характеризуются характеристичными полосами Соре в области 478, 408 и 430 нм соответственно.^[22] Однако при наличии в системе двух интермедиатов $Ph_4PMn^V=O$ и $Ph_4P^+Mn^{IV}=O$ наблюдается полоса в области 420 нм.^[22] Таким образом, можно предположить, что полоса в области 412 нм соответствует оксокомплексу $R_4PMn^V=O$ и небольшому количеству $R_4P^+Mn^{IV}=O$, наличие которого способствует сдвигу полосы Соре оксокомплекса $R_4PMn^V=O$ в более длинноволновую область. Важно отметить, что полоса при 484 нм соответствует, как известно, стабильному 2,6-ди-*трет*-бутилфеноксильному радикалу, который образуется на периферии порфиринового кольца при действии окислителя.

Исследование методом масс-спектрометрии (ионизация «электрораспылением» в положительных ионах) показывает, что в случае R_4PMn^{III} (2) в масс-спектре наблюдается интенсивный пик $m/z = 1180$ а.е.м., который соответствует иону $[R_4PMn]^+$. После добавления имидазола наблюдается пик $m/z = 1248$ а.е.м., соответствующий иону $[R_4PMn(Im)]^+$, а после добавления $NaIO_4$ пик с $m/z = 1246$ а.е.м., который, по-видимому, соответствует образованию производному дихинопорфодиметена (5,15-ди-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-10,20-ди-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-хинометан)порфо-10,20-диметен) $[R_2R'_2PMn(Im)]^+$. В случае Ph_4PMn^{III} (2a) после добавления имидазола наблюдается пик с $m/z = 735$ а.е.м., который соответствует иону $[Ph_4PMn(Im)]^+$. После добавления окислителя

масс-спектр практически не изменяется. Наиболее стабильным ионом является $m/z = 735$ а.е.м., однако в масс-спектре присутствует пик с $m/z = 683$ а.е.м., который, по-видимому, соответствует $[Ph_4PMn^V=O]^+$ или $[Ph_4P^+Mn^{IV}=O]$. Однако в связи с тем, что Ph_4PMn проявляет значительную каталитическую активность по сравнению с его фенольным аналогом пик с $m/z = 683$ а.е.м. соответствует $[Ph_4PMn^V=O]^+$.

Проведение реакции R_4PMn^{III} (2) с $NaIO_4$ в тех же условиях, но без добавления имидазола, приводит к незначительным изменениям в спектре поглощения. Наблюдается падение интенсивности полосы Соре и появление широкой полосы в области 693 нм. Однако стабильной формы оксокомплекса $R_4PMn^V=O$ в спектре не наблюдается, что свидетельствует о значительной роли имидазола, в стабилизации оксокомплекса.

В случае порфиринов Fe^{III} наблюдается аналогичная картина. В масс-спектре R_4PFe^{III} (1) присутствует пик с $m/z = 1181$ а.е.м., который соответствует иону $[R_4PFe]^+$. После добавления имидазола в масс-спектре наблюдается пик $m/z = 1249$ а.е.м., $[R_4PFe(Im)]^+$, а после добавления окислителя наблюдается интенсивный пик с $m/z = 1247$ а.е.м., соответствующий производному дихинопорфодиметена $[R_2R'_2PFe(Im)]^+$, как и в случае R_4PMn^{III} (2).

Таким образом, при сопоставлении спектральных и экспериментальных данных в случае порфиринов Mn с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными группами равновесие между интермедиатами $R_4PMn^V=O$ и $R_4P^+Mn^{IV}=O$ смещено в сторону π -катион радикала, который образует малоактивный комплекс $R_4PMn^{IV}(OH)$. В случае порфиринов Fe с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными группами равновесие также смещено в сторону образования π -катион радикала $R_4P^+Fe^{IV}=O$, который является высоко реакционноспособным. В целом, наличие антиоксидантных 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп способствует образованию π -катион радикалов как в случае порфирина Fe^{III} , так и в случае порфирина

Mn^{III}, Однако важно отметить, что в первом случае (Fe) каталитическую активность возрастает, а во втором случае (Mn) падает. Таким образом, введение в молекулы порфиринов металлов антиоксидантных 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп обеспечивает возможность регулирования их оксидазной активности.

Выводы

Сравнительное исследование каталитической активности порфиринов Fe^{III} и Mn^{III} с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными и фенильными группами при окислении стирола NaIO₄ свидетельствует о важной роли 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных групп. R₄Pm^{III} (**2**) проявляет антиокислительную (антиоксидантную) активность по сравнению с Ph₄Pm (**2a**), а в случае порфирина R₄PFe^{III} наблюдается увеличение каталитической активности по сравнению с Ph₄PFe (**1a**). Таким образом, наличие антиоксидантных фенольных групп способствует образованию активного π-катион-радикала P⁺Fe^{IV}=O и низко реакционноспособного R₄P⁺Mn^{IV}=O, который образует малоактивный комплекс R₄Pm^{IV}(OH).

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №11-03-01134-а).

Список литературы

References

1. Keppler B.K. *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*. New York: VCN. **1993**, 436 p.
2. Juarranz A., Jaen P., Sanz-Rodriguez F., Cuevas J., Gonzalez S. *Clin. Transl. Oncol.* **2008**, *10*, 148-154.
3. Konorev E., Kotamraju S., Zhao H., Kalivendi S., Joseph J., Kalyanaraman B. *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, *33*, 988-997.
4. Rabbani Z.N., Salahuddin F.K., Yarmolenko P., Batinic-Haberle I., Thrasher B.A., Gauter-Fleckenstein B., Dewhirst M.W., Anscher M.S., Vujaskovic Z. *Free Radic. Res.* **2007**, *41*, 1273-1282.
5. Rabbani Z.N., Batinic-Haberle I., Anscher M.S., Huang J., Day B.J., Alexander E., Dewhirst M.W., Vujaskovic Z. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2007**, *67*, 573-580.
6. Vujaskovic Z., Batinic-Haberle I., Rabbani Z.N., Feng Q.F., Kang S.K., Spasojevic I., Samulski T.V., Fridovich I., Dewhirst M.W., Anscher M.S.A. *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, *33*, 857-863.
7. Roginskiy V.A. *Fenol'nye Antioksidanty: Reakcionnaja Sposobnost' i Effektivnost' [Phenol Antioxidants: Reactivity and Efficiency]* Moscow: Nauka. **1988**, 246 p. (in Russ.).
8. Denisov E., Denisova T. *Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions*. New York: CRC Press. **1995**, 231 p.
9. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Petrosyan V.S. *Macromol. Symp.* **2003**, *204*, 191-204.
10. Milaeva E.R. *Russ. Khim. Zh.* **2004**, *XLVIII*, 20-29 (in Russ.).
11. Milaeva E.R., Gerasimova O.A., Maximov A.L., Ivanova E.A., Karakhanov E.A., Louloudi M., Hadjiliadis N. *Catal. Comm.* **2007**, *8*, 2069-2073.
12. Gerasimova O.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Louloudi M., Hadjiliadis N. *Moscow University Chemistry Bulletin* **2007**, *48*, 322-328.
13. Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D., Syrbu S.A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1983**, N. 10, 1359-1361 (in Russ.).
14. Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, N. 4, 486-490. (in Russ.).
15. Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, N. 6, 798-801. (in Russ.). [*Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, N. 6, 629-632].
16. Milgrom L.R., Jones C.C., Harriman A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1988**, 71-79.
17. Edwards L., Dolphin D.H., Gouterman M., Adler A.D. *J. Mol. Spectrosc.* **1971**, *38*, 16-32.
18. Ozawa T., Hanaki A. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *130*, 231-233.
19. Moghadam M., Tangestaninejad S., Habibi M.H., Mirkhani V. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *217*, 9-12.
20. Suslick K.S., Acholla F.V., Cook B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2818-2819.
21. Mohajer D., Tangestaninejad S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 945-948.
22. Iamamoto Y., Assis M.D., Giuffi K.J., Prado C.M.C., Prellwitz B.Z., Moraes M., Nascimento O.R., Sacco H.C. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1997**, *116*, 365-374.
23. Iamamoto Y., Assis M.D., Ciuffi K.J., Sacco H.C., Iwamoto L., Melo A.J.B., Nascimento O.R., Prado C.M.C. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, *109*, 189-200.
24. Christoforidis K.C., Louloudi M., Milaeva E.R., Sanakis Y., Deligiannakis Y. *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 2185-2194.

Received 21.02.2013

Accepted 26.02.2013