

УДК 547.979.733

Ю. В. Ишков, С. В. Водзинский, А. М. Кириченко, В. Н. Ганевич

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
Проблемная научно-исследовательская лаборатория лекарственных
препаратов (ПНИЛ-5),
Украина, Одесса, 65026, ул. Дворянская, 2,
e-mail: jvi@eurocom.od.ua

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МЕЗО-ФОРМИЛПОРФИРИНОВ

Взаимодействием пиррола со смесью метилаля и 3,5-ди-третбутилбензальдегида или хинолин-6-карбальдегида с последующим хроматографическим разделением получены 5-метил-10,15,20-три(3,5-дитретбутилфенил)порфирин и 5-метил-10,15,20-три(6-хинолинил)порфирин. Мезо-метилпорфирины окислены диоксидом селена в диоксане до соответствующих мезо-формилпорфиринов. Обработкой 5-формил-10,15,20-три(6-хинолинил)порфирина метиловым эфиром *para*-толуолсульфокислоты впервые получен водорастворимый порфирин с альдегидной группой.

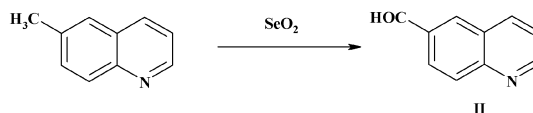
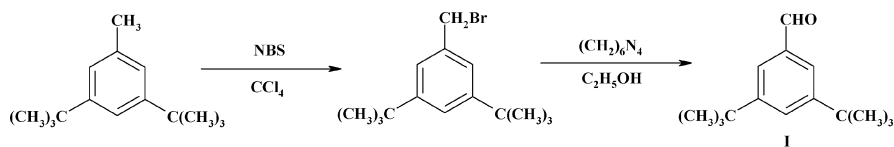
Ключевые слова: порфирин, альдегид, хинолин, двуокись селена.

Среди множества функциональных производных порфиринов, альдегиды занимают особое место. Они имеют промежуточную степень окисления и могут служить прекрасным исходным материалом для получения функциональных групп как с более низкой, так и более высокой степенью окисления. Формильная группа в молекуле порфирина обладает в основном теми же свойствами, что и в обычных ароматических альдегидах, однако, может проявлять и специфические свойства, приводя к соединениям с необычной структурой и интересными физико-химическими характеристиками [1, 2]. Реакции конденсации с участием формильной группы позволяют также получать как димерные и олигомерные порфирины [3, 4], так и гибридные молекулы, в которых порфириновый макроцикл связан с различными субстратами [5].

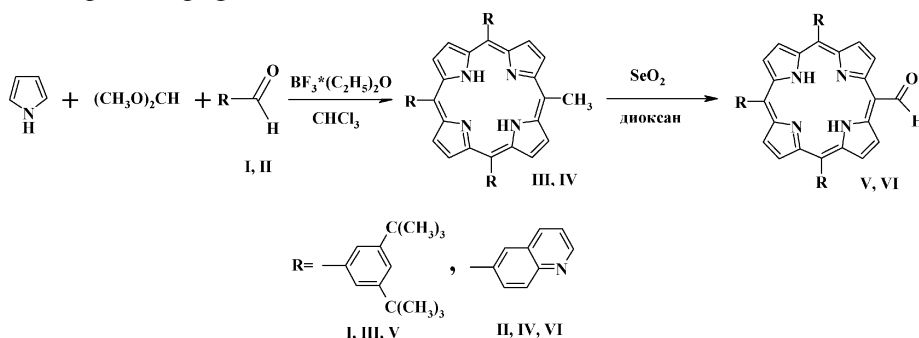
Необходимо отметить, что синтез мезо-формил- β -незамещенных порфиринов является многостадийным и трудоемким процессом [6] в отличие от β -формильных производных арилпорфиринов, метод получения которых достаточно хорошо разработан [7]. К тому же, в настоящее время в литературе отсутствуют сообщения о формильных производных порфиринов с гетерильными заместителями, интерес к которым обусловлен их потенциальной водорастворимостью.

В данной статье мы сообщаем о синтезе двух производных мезо-формилпорфиринов с липофильными 3,5-дитретбутилфенильными или гидрофильными 6-хинолинильными мезо-заместителями.

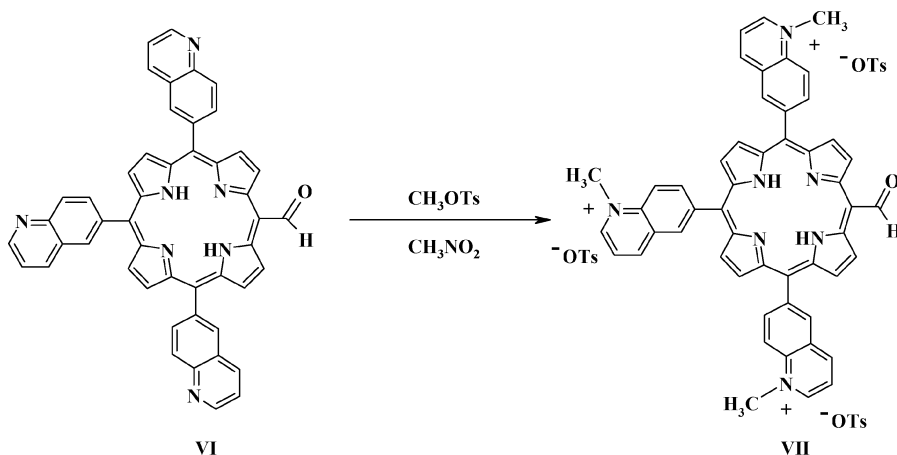
Необходимые для получения этих порфиринов 3,5-дитретбутилбензальдегид (I) [8] и хинолин-6-карбальдегид (II) [9] мы синтезировали по методикам, описанным в литературе исходя, соответственно, из 3,5-дитретбутилтолуола и 6-метилхинолина.



Конденсацией пиррола со смесью метилаля и, соответственно, 3,5-дитретбутилбензальдегида (I) или хинолин-6-карбальдегида (II) в условиях равновесной реакции синтеза порфиринов по Линдсею [9] были получены *мезо*-метилпорфирины с 3,5-дитретбутилфенильными (III) и 6-хинолинильными (IV) *мезо*-заместителями. Окисление метилпорфиринов (III) и (IV) в порфиринальдегиды (V) и (VI) проводили при помощи диоксида селена в кипящем диоксане. Выделение порфиринов (III-VI) из реакционной смеси осуществляли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле.



Перевод порфирина (VI) в водорастворимую форму (VII) осуществляли кипячением с метиловым эфиром пара-толуолсульфокислоты в нитрометане.



Индивидуальность полученных порфиринов подтверждали с помощью ТСХ, а состав и строение — современными физико-химическими методами анализа. Так, электронные спектры соединений (III–VII) весьма характерны для порфириновых структур и представлены высокоинтенсивной полосой *Soret* в ближней ультрафиолетовой области и 4-мя полосами убывающей интенсивности в видимой области спектра. Вследствие межмолекулярного взаимодействия заряженных молекул в водном растворе мезо-формилпорфирина (VII) в его электронном спектре все полосы поглощения были уширенными. В ПМР-спектрах метилпорфиринов (III, IV) мы наблюдали сигналы метильных протонов при 4.640 и 4.695 м. д., в спектрах формилпорфиринов (V, VI) — сигналы альдегидных протонов при 11.095 и 12.522 м. д., соответственно, а также характерные для порфиринов сигналы центральных NH-протонов в очень сильных полях (–2.521) — (–1.957) м. д. Значения расчетных молекулярных масс всех порфиринов подтверждали масс-спектрометрическим методом (FAB).

Таким образом, нами впервые получены мезо-формильные производные порфиринов как с липофильными, так и гидрофильными мезо-заместителями — ценные исходные соединения для получения более сложных порфириновых структур.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на спектрометре DPX-300 фирмы «Bruker» с рабочей частотой 300,13 МГц, внутренний стандарт — ТМС, растворитель CDCl_3 . Масс-спектры FAB записаны на приборе VC 7070 EQ. Десорбция ионов осуществлялась пучком атомов ксенона с энергией 8 кВ из матрицы, представляющей собой раствор исследуемого соединения в 3-нитробензиловом спирте. Точные массы молекулярных ионов определялись при разрешающей силе масс-спектрометра 10000. Электронные спектры поглощения сняты на спектрофотометре Spereord M-40 в CHCl_3 (с 10^{-5} моль/л). ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100.

3,5-ди-третбутилбензальдегид (I). Смесь, состоящую из 22.8 г (0.112 моль) 3,5-дитретбутилтолуола, 30 г (0.185 моль) N-бромсукцинимиды, 0.055 г (3.35 ммоль) азиидиобутиронитрила и 60 мл четыреххлористого углерода, кипятили с обратным холодильником в течение 4-х ч. Затем охлаждали, фильтровали, четыреххлористый углерод отгоняли на ротонном испарителе. К остатку добавляли 30 мл воды, 30 мл этанола и 49 г (0.35 моль) гексаметилентетрамина (уротропина). Раствор кипятили 4 ч, добавляли 20 мл концентрированной соляной кислоты, кипятили еще 30 мин. Реакционную массу разбавляли 100 л воды, органический слой отделяли, добавляли к нему 40 мл бензола и кипятили с насадкой Дина-Старка. Затем бензольный раствор фильтровали через колонку с окисью алюминия (5 × 2 см) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток кристаллизовали из гептана. Выход 15.4 г (63%). Т. пл. 84–85°C. Лит. Т. пл. 85°C [8].

Хинолин-6-карбальдегид (II). Смесь 6 г (0.042 моль) 6-метилхинолина и 5.1 г (0.046 г) свежезоженного диоксида селена нагревали до 150°C в маленькой колбе Вюрца на пламени горелки (термометр погружен в реакционную смесь). С началом бурной экзотермической реакции температура быстро повышалась до 220°C, а затем падала. Для завершения реакции и отгонки непрореагировавшего 6-метилхинолина и воды колбу нагревали до 250°C, затем охлаждали, продукт экстрагировали водой, экстракт фильтровали горячим и оставляли для кристал-

лизации на ночь в холодильнике. Выпавший сырой альдегид отфильтровывали, растворяли в бензоле и кипятили с насадкой Дина-Старка для отделения воды. Затем бензольный раствор отфильтровывали, упаривали на роторном испарителе, а остаток кристаллизовали из гептана. Выход 3.9 г (59%). Т. пл. 75°C. Лит. Т. пл. 75°C [9].

5-Метил-10,15,20-три(3,5-дитретбутилфенил)порфирин (III). Через смесь 1.64 г ($7.5 \cdot 10^{-3}$ моль) 3,5-дитретбутилбензальдегида, 0.69 мл ($1 \cdot 10^{-2}$ моль) пиррола и 0.22 мл ($2.5 \cdot 10^{-3}$ моль) метилаля в 1 л хлороформа пропускали струю сухого азота (10–15 мин), затем прибавляли 0.77 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. По истечении этого времени прибавляли 1.84 г ($7.5 \cdot 10^{-3}$ моль) *para*-хлоранила и отгоняли хлороформ до минимального объема. Остаток пропускали через слой окиси алюминия (7 см), промывали хлороформом, полученный хлороформный раствор упаривали досуха на роторном испарителе, растворяли в минимальном объеме четыреххлористого углерода и вносили в колонку с силикагелем (35×2.5 см). Элюент – бензол-гексан, 1:3. Первым из колонки вымывали *мезо*-тетра(3,5-дитретбутил-фенил)порфирин. Выход 0.375 г (18.8%). Порфирин (III) вымывали вслед за тетра(3,5-дитретбутилфенил)порфирином, элюат упаривали, а остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-этанол, 1:3. Выход 0.236 г (10.6%). ПМР спектр (δ , м. д.): 9.501 д, 9.236 д, 9.081 м (8Н, β -пиррольн.); 8.291 д, 8.223 д (6Н, *o*-фенил); 7.966 с, 7.924 с (3Н, *n*-фенил); 4.640 с (3Н, CH_3); 1.627 м, (54Н, $\text{C}(\text{CH}_3)$); -2.355 уш. с. (2Н, NH). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 420 (5.62), 515 (4.22), 550 (3.76), 591 (3.62), 647 (3.54). Масс-спектр, m/z: (M+1) 890.331.

5-Метил-10,15,20-три(6-хинолинил)порфирин (IV). Через смесь 1.18 г ($7.5 \cdot 10^{-3}$ моль) хинолин-6-карбальдегида, 0.69 мл ($1 \cdot 10^{-2}$ моль) пиррола и 0.22 мл ($2.5 \cdot 10^{-3}$ моль) метилаля в 1 л хлороформа пропускали струю сухого азота (10–15 мин), затем прибавляли 1.0 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. По истечении этого времени прибавляли 1.84 г ($7.5 \cdot 10^{-3}$ моль) *para*-хлоранила и отгоняли хлороформ до минимального объема. Остаток пропускали через слой окиси алюминия (7 см), промывали хлороформом, полученный хлороформный раствор упаривали до объема 35–40 мл и вносили в колонку с силикагелем (40×2 см). Элюент-хлороформ-ацетон-пропан-2-ол, 20:4:1. Однородную зону порфирина (IV) вымывали из колонки после незначительных количеств смеси изомерных *мезо*-диметилди-хинолинилпорфиринов, элюат упаривали, а остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:5. Выход 0.097 г (5.5%). ПМР спектр (δ , м. д.): 9.540 д, 8.893 д, 8.781 с (8Н, β -пиррольн.); 9.184 уш. с. (3Н, 2-хинолинил.); 8.633 м (6Н, 4,8-хинолинил.); 8.484–8.408 м (6Н, 4,5-хинолинил.); 7.644 м (3Н, 3-хинолинил.); 4.695 с (3Н, CH_3); -2.521 уш. с. (2Н, NH). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 418 (5.75), 524 (4.65), 557 (4.03), 601 (3.85), 661 (3.75). Масс-спектр, m/z: (M+1) 706.863.

5-Формил-10,15,20-три(3,5-дитретбутилфенил)порфирин (V). Смесь 0.108 г ($1.21 \cdot 10^{-4}$ моль) 5-метил-10,15,20-три(3,5-дитретбутилфенил)порфирина (III) и 0.20 г ($1.55 \cdot 10^{-3}$ моль) селенистой кислоты кипятили в 5 мл диоксана в течение 10 ч. Затем смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, растворяли в четыреххлористом углероде и загружали в колонку, заполненную силикагелем (25×1 см). Элюент–бензол-гексан, 1:2. Первым из колонки вымывали исходный *мезо*-метилпорфирин (III), выход 0.018 г (16.7%). Вторым выходил альдегид (V). Растворитель упаривали и крис-

таллизовали из смеси CHCl_3 -MeOH, 1:5. Выход 0.035 г (38.3% в расчете на израсходованный мезо-метилпорфирин(III)). ПМР спектр (δ , м. д.): 11.095 с (1H, СНО); 9.511 д, 9.244 д, 9.087 м (8H, β -пиррольн.); 8.294 д, 8.226 д (6H, *o*-фенил); 7.977 с, 7.931 с (3H, *n*-фенил); 1.632 м, (54H, C(CH₃)); -2.288 уш. с. (2H, NH). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 424 (5.41), 517 (4.02), 552 (4.08), 594 (3.58), 650 (3.62). Масс-спектр, m/z: (M+1) 904.322.

5-Формил-10,15,20-три(6-хинолинил)порфирин (VI). Смесь 0.090 г ($1.27 \cdot 10^{-4}$ моль) 5-метил-10,15,20-три(6-хинолинил)порфирина (IV) и 0.247 г ($1.91 \cdot 10^{-3}$ моль) селенистой кислоты кипятили в 12 мл диоксана в течение 20 ч. Смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, растворяли в хлороформе и загружали в колонку, заполненную силикагелем (30×1 см). Элюент – хлороформ-ацетон-пропан-2-ол, 20:4:1. Первым из колонки вымывали мезо-метилпорфирин (V), выход 0.026 г (28.9%). Альдегид (VI) выходил из колонки вторым, после удаления растворителя его кристаллизовали из смеси CHCl_3 -MeOH, 1:5. Выход 0.028 г (42.9%). ПМР спектр (δ , м. д.): 12.522 с (1H, СНО); 10.047 д, 8.987 д, 8.741 д, 8.078 д (8H, β -пиррольн.); 9.239 м (3H, 2-хинолинил.); 8.633 м (6H, 4,8-хинолинил.); 8.526 м (6H, 4,5-хинолинил.); 7.674 м (3H, 3-хинолинил.); -1.957 уш. с (2H, NH). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 422 (5.44), 532 (4.21), 570 (4.29), 626 (3.87), 665 (3.92). Масс-спектр, m/z: (M+1) 720.814.

5-Формил-10,15,20-трис(N-метил-6-хинолинил)порфирин тритози-лат (VII). К суспензии 0.025 г ($3.47 \cdot 10^{-5}$ моль) формилпорфирина (VI) в 5 мл свежеперегнанного нитрометана добавляли 0.058 г ($3.12 \cdot 10^{-4}$ моль) метилового эфира паратоуолсульфоокислоты и смесь кипятили на масляной бане в течение 2 ч в токе аргона. Затем реакционную массу охлаждали, добавляли 25 мл сухого толуола и отгоняли из смеси нитрометан. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и промывали 5 мл сухого ацетона. Выход 0.039 г (88.3%). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 426 (5.14), 525 (4.09), 560 (3.82), 602 (3.68), 655 (3.72). Масс-спектр, m/z: (M+1) 1279.512.

Литература

1. *Unexpected routes to naphthoporphyrin derivatives* / H. J. Callot, E. Schaeffer, R. Cromer, F. Metz // *Tetrahedron*. – 1990. – V.46, № 15. – P. 5253–5262.
2. *Porphyryns in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Synthesis of new porphyrin–chlorin and porphyrin-tetraazachlorin dyads* / A. M. G. Silva, P. S. S. Lacerda, A. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, E. A. Makarova, E. A. Lukyanets // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, N 22. – P. 8352–8356.
3. Ишков Ю. В., Жилина З. И., Шульга А. М. Порфирины и их производные. XIV. Димеризация изомерных формилфенилпорфиринов под действием низковалентного титана // *ЖОрХ*. – 1991. – Т. 27, № 5. – С. 1087–1092.
4. *Пентамерные порфирины и их комплексы с медью* / З. И. Жилина, Ю. В. Ишков, Ж. В. Грушевая, С. А. Андронати // *Доклады АН СССР*. – 1989. – Т. 308, № 2. – С. 376–380.
5. *Порфирины и их производные. XXIII. Взаимодействие формилпорфиринов со слабыми СН-кислотами* / Ю. В. Ишков, З. И. Жилина, Л. П. Бардай, С. В. Водзинский // *ЖОрХ*. – 2004. – Т. 40, № 3. – С. 461–464.
6. Balakumar A., Muthukumar K., Lindsey J. S. A new route to meso-formyl porphyrins // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, N15. – P. 5112–5115.
7. Пономарев Г. В., Маравин Г. Б. Синтез и свойства 2-замещенных производных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина // *ХГС*. – 1982. – № 1. – С. 59–64.

8. Newman M. S., Lee J. F. The synthesis of aryl acetylenes. 3,5-di-tert.butylphenylacetylene // J. Org. Chem. –1972. –Vol. 37, N 26. — P. 4468–4469.
9. Родионов В. М., Беркенгейм М. А. Синтез Вz-хинолинальдегидов // ЖОрХ. — 1944. — Т. 14, № 5. — С. 330–336.

Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський, Г. М. Кириченко, В. М. Ганевич

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
Проблемна науково-дослідна лабораторія лікарських препаратів (ПНДЛ-5),
Україна, Одеса, 65026, вул. Дворянська, 2,
e-mail: jvi@eurocom.od.ua

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МЕЗО-ФОРМІЛПОРФІРИНІВ

Взаємодією пірола з сумішшю метилаля та 3,5-дитретбутилбензальдегіда або хінолін-6-карбальдегіда з наступним хроматографічним поділом отримані 5-метил-10,15,20-три(3,5-дитретбутилфеніл)порфірин та 5-метил-10,15,20-три(6-хінолініл)порфірин. Мезо-метилпорфірини були окислені діоксидом селена до відповідних мезо-формілпорфіринов. Обробкою 5-форміл-10,15,20-три(6-хінолініл)порфірина метиловим ефіром *para*-толуолсульфокислоти був вперше отриманий водорозчинний порфірин з альдегідною групою.

Ключові слова: порфірин, альдегід, хінолін, діоксид селена.

Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskii, A. M. Kirichenko, V. N. Ganovich

I. I. Mechnikov Odessa National University, Rezeach Laboratory of Drug Design (PNIL-5),
Ukraine, Odessa, 65026, Dvorjanskaja Str., 2,
e-mail: jvi@eurocom.od.ua

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF MESO-FORMYLPORPHYRINS

The interaction of pyrrole with mixture dimethoxymethan and 3,5-di-tert.-butylbenzaldehyde or quinolin-6-carbaldehyde with consequent chromatographic purification 5-methyl-10,15,20-tri(3,5-di-tert.-butylphenyl)porphyrine and 5-methyl-10,15,20-tri(6-quinolinyl)porphyrine. *meso*-Methylporphyrins were oxydized by selen dioxide to corresponding formylporphyrins. The first watersoluble formylporphyrin were obtained by treatment of 5-formyl-10,15,20-tri(6-quinolinyl)porphyrine with methyl *para*-toluenesulfonate.

Keywords: porphyrin, aldehyde, quinoline, selen dioxide.