

УДК 547.979.733

**З. И. Жилина, Ю. В. Ишков, С. В. Водзинский, А. В. Мазепа**

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория  
синтеза лекарственных препаратов,  
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина. E-mail: zhilina@paco.net

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ФОРМИЛТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНА С ДИАЗОМЕТАНОМ

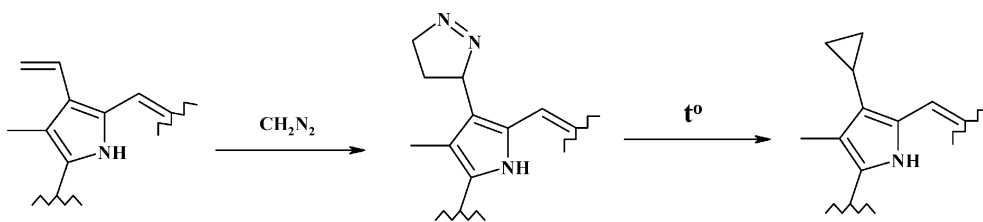
Взаимодействие 2-формилтетрафенилпорфирина с диазометаном приводит к смеси продуктов его гомологизации по формильной группе, среди которых основными являются 2-ацетилтетрафенилпорфирин и 2-ацетонилтетрафенилпорфирин.

**Ключевые слова:** порфирин, диазометан, ацетилпорфирин, ацетонилпорфирин.

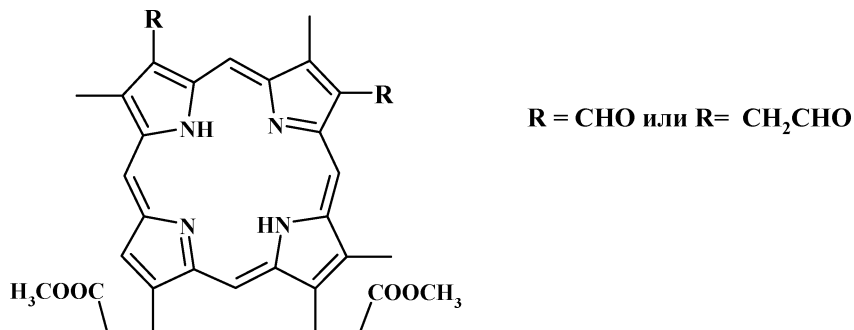
В последние 40 лет реакции превращения функциональных групп в молекулах природных и синтетических порфиринов являются объектом интенсивного изучения, что связано с большим интересом, проявляемым к функциональным производным порфиринов со стороны исследователей различных специальностей — от физиков до биологов [1].

Продолжая наши исследования химических превращений порфиринов с альдегидной группой [2–6], мы решили осуществить реакцию гомологизации 2-формилтетрафенилпорфирина под действием диазометана.

Взаимодействию диазометана с порфиринами было посвящено достаточно много исследований.



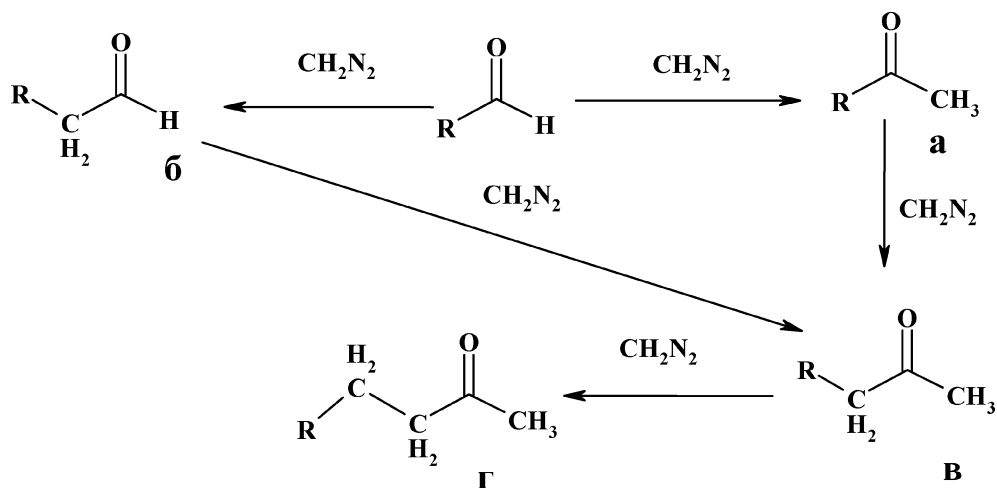
Так, винильные заместители в природных порфиринах, таких, как пиррофеофорбид *a*, N-метилимид пурпурина-18 и протопорфирин IX способны реагировать с диазометаном с образованием 1-пиразолильных производных, которые претерпевают термоллиз с образованием циклопропил-замещенных порфиринов и хлоринов [7, 8].



При взаимодействии с диазометаном диформилпорфирина ( $R = \text{CHO}$ ) авторами работы [9] была получена сложная смесь неидентифицируемых продуктов, а гомолог диформилпорфирина ( $R = \text{CH}_2\text{CHO}$ ) приводил к смеси ацетильных и эпоксидных производных в различных комбинациях.

Изучение взаимодействия диазометана с 2-формилтетрафенилпорфирином (I) представляло, на первый взгляд, более простую задачу, поскольку в его молекуле имелась лишь одна формильная группа.

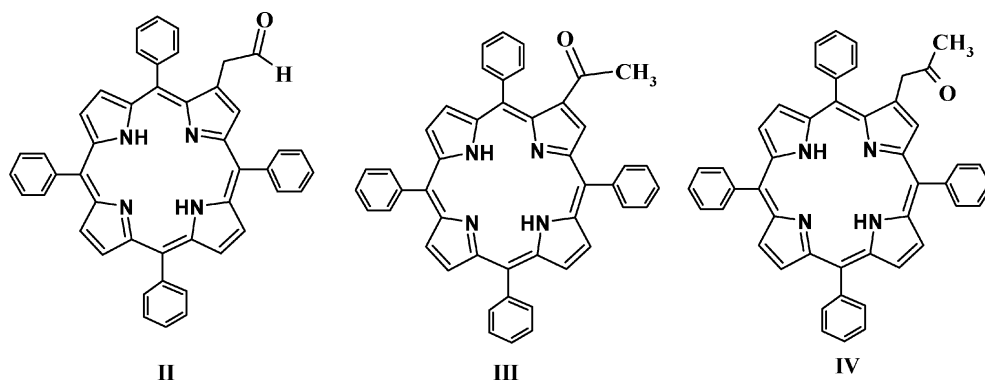
Взаимодействие ароматических альдегидов с диазометаном как правило приводит к метилкетонам (а), а основным побочным продуктом является не гомологичный альдегид (б), а эпоксид [10].



При значительном избытке диазометана, возможно его дальнейшее взаимодействие с продуктами реакции с образованием высших гомологов (в), (г) и т. п.

Мы исследовали взаимодействие свободного основания 2-формилтетрафенилпорфирина (I) с 10-кратным избытком диазометана при комнатной температуре в различных системах растворителей: этанол-бензол, метанол-бензол, метанол-хлороформ, метанол-хлористый метилен. В этом ряду выход смеси гомологов формилпорфирина увеличивался, достигая в 2-х последних случаях 55–60%. Оптимальное время реакции было около 2 ч, а затем выход продуктов гомологизации начинал снижаться.

Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — толуол) реакционная смесь была разделена на три фракции. Наименее полярную первую фракцию выделили в небольшом количестве и подвергли дополнительному разделению на силикагеле (элюент — четыреххлористый углерод-бензол, 1:1), что привело к исходному альдегиду (I) (0.5–1%) и к теоретически ожидаемому, но термодинамически маловероятному альдегиду (II), который является изомером ацетилпорфирина (III) ( $M^+$  656, однако, имел в ПМР спектре сигналы альдегидного ( $\delta$ . м. д. 9.761 с (1H, CHO)) и метиленового ( $\delta$ . м. д. 4.28 с (2H, CH<sub>2</sub>)) протонов. В отличие от исходного 2-формилтетрафенилпорфирина (I) альдегид (II) в растворе неустойчив.



Вторая фракция, выход которой лежал в пределах 7–10%, представляла собой 2-ацетонилтетрафенилпорфирин (IV) ( $M^+$  670,  $\delta$ . м. д. 4.104 с (2H, CH<sub>2</sub>), 1.972 с (3H, CH<sub>3</sub>)). Согласно приведенной выше схеме, это соединение может образовываться как из продукта а, так и из продукта б.

Самая полярная третья фракция представляла собой ацетилпорфирин (III) ( $M^+$  656,  $\delta$ . м. д. 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>)) выход которого был в пределах 45–50%. Интересно, что авторы работы [11] пытались получить ацетилпорфирин (III) при ацилировании медного комплекса тетрафенилпорфирина уксусным ангидридом, однако в результате реакции вместо порфирина (III) получалась сложная смесь димерных порфиринов.

Следует отметить, что взаимодействие металлокомплексов 2-формилтетрафенилпорфиринов с диазометаном приводит к почти полному разрушению порфиринового макроцикла. Для медного комплекса нами было выделено не более 2% продуктов гомологизации, для цинкового комплекса — 8–10%.

Состав всех продуктов взаимодействия ТФП с диазометаном доказывали при помощи элементного анализа, их принадлежность к классу порфириновых соединений — электронными спектрами поглощения, а рассчитанное значение молекулярной массы — при помощи FАВ масс-спектрометрии.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР были записаны на спектрометре DPX-300 фирмы "Brucker" с рабочей частотой 300,13 МГц, внутренний стандарт — ТМС, растворитель  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектры FАВ записаны на приборе VC 7070 EQ. Десорбция ионов осуществлялась пучком атомов ксенона с энергией 8 kV из матрицы, которая является раствором исследуемого соединения в 3-нитробензиловом спирте. Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Specord M-40 в  $\text{CHCl}_3$  (с  $10^{-5}$  моль/л). ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100. 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин и его медный и цинковый комплекс были получены нами, как описано в работе [3], элементный анализ проводили в условиях, описанных в работе [12].

**Реакция 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина с диазометаном.** К охлажденному до  $10^\circ\text{C}$  раствору 0.250 г ( $3.8 \cdot 10^{-3}$  моль) едкого кали в 15 мл метанола добавляли 0.450 г ( $2.1 \cdot 10^{-3}$  моль) N-нитрозо-N-метил-пара-толуолсульфамида и перемешивали смесь до полного растворения последнего (обычно 2–3 мин). Образовавшийся раствор диазометана в метаноле приливали к раствору 0.130 г ( $2.02 \cdot 10^{-4}$  моль) 2-формилтетрафенилпорфирина (I) в 30 мл хлороформа. Смесь перемешивали 2 ч мин при комнатной температуре, добавляли 1 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивали еще 15 мин и выливали в 100 мл воды. Органический слой отделяли, промывали водой ( $2 \times 50$  мл) и хлороформ отгоняли досуха на водяной бане. Остаток растворяли в толуоле (~7–10 мл) и загружали в колонку с силикагелем ( $2 \times 25$  см), элюент — толуол. Первую неоднородную минорную зону собирали и упаривали досуха. Затем растворяли в минимальном количестве смеси четыреххлористый углерод-бензол, 1:1 и повторно хроматографировали на силикагеле. Первую зону вымывали, упаривали и кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:5. Выход 0.0026 г (1.9%) соединения (II).  $R_f$  0.76 (толуол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 9.761 с (1H, CHO), 8.869 м, 8.809 д, 8.610 с, 8.590 д (7H,  $\beta$ -пиррол), 8.202 м, 7.979 д (8H, о-фенил), 7.751 м (12H, м-, п-фенильн.), 4.28 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), — 2.761 уш. с. (2H, NH). Электронный спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 420 (5.68), 515 (3.90), 551 (3.36), 593 (3.34), 648 (3.22). Масс-

спектр,  $m/z$ : (M+) 656,  $M_{\text{расч.}}$  656.76. Элементный анализ: Найдено, %: С 83.90, Н 5.10, N 8.33. Формула  $C_{46}H_{32}N_4O$ . Расчитано, %: С 84.12, Н 4.91, N 8.53.

Следующую зону собирали, упаривали, и кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:5. Выход 0.0012 г (0.9%). Данные физико-химического анализа совпадали с данными для альдегида (I), приведенными в работе [3].

Вторую зону из первой колонки собирали, упаривали толуол и кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:10. Получали 0.0122 г (9.2%) соединения (IV).  $R_f$  0.58 (толуол-ацетон, 15:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8.873 м, 8.817 д, 8.64 с, 8.599 д (7H,  $\beta$ -пиррол), 8.211 м, 7.991 д, (8H, о-фенил), 7.733 м, 7.746 м (12H, м-, п-фенильн.), 4.104 с (2H,  $CH_2$ ), 1.972 с (3H,  $CH_3$ ), — 2.856 уш. С. (2H, NH). Электронный спектр поглощения ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 419 (5.70), 515 (3.88), 550 (3.35), 590 (3.33), 646 (3.19). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+) 670,  $M_{\text{расч.}}$  670.82. Элементный анализ: Найдено, %: С 83.98, Н 5.19, N 8.33. Формула  $C_{47}H_{34}N_4O$ . Расчитано, %: С 84.15, Н 5.11, N 8.35.

Третью фракцию собирали, толуол удаляли, а остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 5:1. Получали 0.0611 г (46%) ацетилпорфирина (III).  $R_f$  0.54 (толуол-ацетон, 15:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8.952 д, 8.885 м, 8.755 м (7H,  $\beta$ -пиррольн.), 8.190 м (8H, о-фенильн.), 7.733 м (12H, м-, п-фенильн.), 2.290 с (3H,  $CH_3$ ), — 2.694 уш. С. (2H, NH). Электронный спектр поглощения ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 428 (5.12), 529 (3.89), 568 (3.48), 605 (3.36), 660 (3.37). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+) 656,  $M_{\text{расч.}}$  656.76. Элементный анализ: Найдено, %: С 83.95, Н 5.18, N 8.36. Формула  $C_{46}H_{32}N_4O$ . Расчитано, %: С 84.12, Н 4.91, N 8.53.

## Литература

1. *Jaquinod L.* Functionalization of 5,10,15,20-tetra-substituted porphyrins // in The Porphyrin Handbook (ed. Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R), N.-Y: Academic Press. — 2000. — Vol. 1, Chapt. 5. — P. 201–238.
2. *Порфирины и их производные. XIII.* Синтез пентамерных порфиринов и их комплексов с медью / Ю. В. Ишков, З. И. Жилина, Ж. В. Грушевая, И. С. Волошановский // Журн. Органич. Химии. — 1990. — Т. 26, № 11. — С. 2433–2440.
3. *Ишков Ю. В., Жилина З. И., Грушевая Ж. В.* Порфирины и их производные. XVI. Синтез и свойства  $\alpha,\beta$ -непределных альдегидов тетрафенилпорфирина // Журн. Органич. Химии. — 1993. — Т. 29, № 11. — С. 2270–2274.
4. *Ишков Ю. В., Жилина З. И., Грушевая Ж. В.* Порфирины и их производные. XVII. Внутримолекулярная циклизация комплексов 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина // Журн. Органич. Химии. — 1995. — Т. 31, № 1. — С. 136–139.
5. *Ишков Ю. В.* Порфирины и их производные. XXII. Новый продукт внутримолекулярной циклизации медного комплекса 5,10,15,20-тетрафенил 2-формилпорфирина // Журн. Органич. Химии. — 2001. — Т. 37, № 2. — С. 301–303.
6. *Порфирины и их производные. XXIII.* Взаимодействие формилпорфиринов со слабыми СН-кислотами / Ю. В. Ишков, З. И. Жилина, Л. П. Бардай, С. В. Водзинский // Журн. Органич. Химии. — 2004. — Т. 40, № 3. — С. 461–464.
7. *Kozurev A. N., Alderfer J. L., Robinson B. C.* Pyrazolinyl and cyclopropyl derivatives of protoporphyrin IX and chlorins related to chlorophyll *a* // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59, N 4. — P. 499–504.

8. *Nitrogen* extrusion from pyrazoline-substituted porphyrins and chlorins using long wavelength visible light / A. Desjardins, J. Flemming, E. D. Sternberg, D. Dolphin // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 2002. — N 22. — P. 2622–2623.
9. *Kahl S. B., Schaeck J. J., Kao M. S.* Improved methods for the synthesis of porphyrin alcohols and aldehydes from Protoporphyrin IX dimethyl ester and their further modification // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, N 6. — P. 1875–1880.
10. *Марч Дж.* Органическая химия. — М.: Мир, 1988. — Т. 4. — С. 148–150.
11. *Colorful* Friedel-Crafts chemistry of meso-tetraarylporphyrins. An unexpected route to porphyrinic spiro dimers / C. Jeandon, R. Ruppert, S. Richeter, H. J. Callot // *Organic Letters.* — 2003. — Vol. 5, N 9. — P. 1487–1489.
12. *Климова В. А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. — М.: Химия, — 1967. — 208с.

**З. І. Жилина, Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський, О. В. Мазепа**

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна. E-mail: zhilina@raco.net

**ВЗАЄМОДІЯ 2-ФОРМІЛТЕТРАФЕНІЛПОРФІРИНА  
З ДІАЗОМЕТАНОМ**

**Резюме**

Взаємодія 2-формілтетрафенілпорфірина з діазометаном призводить до суміші продуктів його гомологізації по формільній групі, серед яких головними є 2-ацетилтетрафенілпорфірин і 2-ацетонілтетрафенілпорфірин.

**Ключові слова:** порфірин, діазометан, ацетилпорфірин, ацетонілпорфірин.

**Z. I. Zhilina, Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskii, A. V. Mazepa**

Odessa National University, Research Laboratory of drug design,  
Dvoryanskaja Str., 2, Odessa, 65026, Ukraine,

**THE INTERACTION OF 2-FORMYLTETRAPHENYLPORPHYRIN  
WITH DIAZOMETHANE**

**Summary**

The interaction of 2-formyltetraphenylporphyrin with diazomethane lead to mixture products of gomologization on formyl group. The main substances were 2-acetyltetraphenylporphyrin and 2-acetonilytetraphenylporphyrin.

**Keywords:** porphyrin, diazomethane, acetylporphyrin, acetonilyporphyrin.