

УДК 547.979.733

**В. Л. Малиновський, Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський, З. І. Жиліна**Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
Проблемна науково-дослідна лабораторія синтеза лікарських препаратів,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна. E-mail: zhilina@paso.net

## НОВИЙ МЕТОД ВВЕДЕННЯ ФОРМІЛЬНОЇ ГРУПИ В МЕЗО-ТЕТРА-(АРИЛ-, ГЕТЕРИЛ)ПОРФІРИНИ

Розроблен новий непрямий метод введення формільної групи в мезо-тетра-(арил-, гетерил)порфірини виходячи з металокомплексів їх 2-нітропохідних через кіне-заміщення нітрогрупи на нітрометильну та окиснення останньої згідно реакції Нефа.

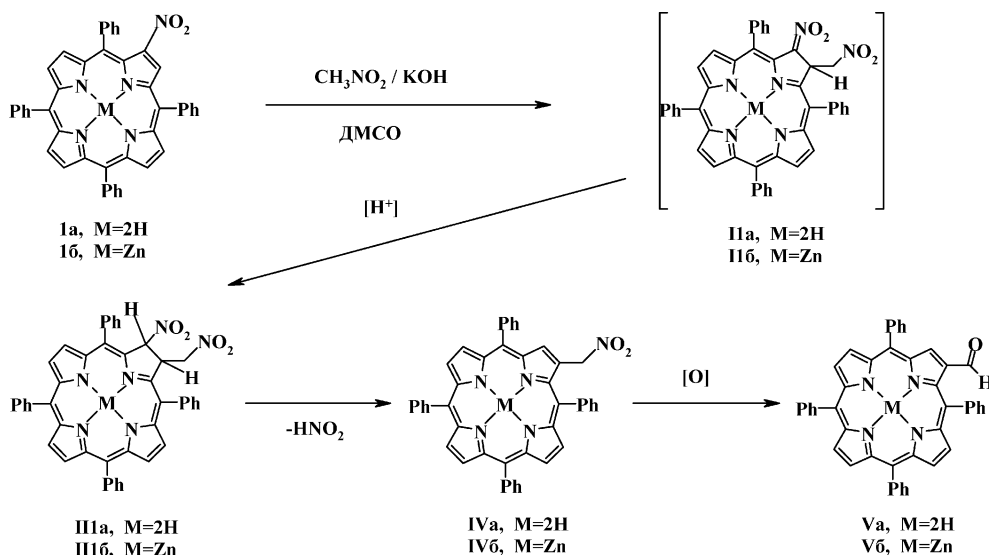
**Ключові слова:** порфірин, альдегід, кіне-заміщення, реакція Нефа.

Порфіринальдегіди є цінними вихідними сполуками для отримання цілої низки похідних цих макроциклів [1]. Добре відомо, що формільна група досить легко вводиться у металокомплекси мезо-тетра-арилпорфіринів в умовах реакції Вільсмайера [2, 3]. Проте цей метод не спрацьовує, коли потрібно ввести альдегідну функцію в мезо-тетра-гетерилпорфірини. Це пов'язано, напевно, з дезактивацією порфіринового макроцикла по відношенню до електрофільної атаки через утворення аддукта реагента Вільсмайера з периферійними атомами азота гетерильних мезо-замісників.

Наше повідомлення присвячене розробці непрямого метода введення альдегідної функції в мезо-тетра-(арил-, гетерил)порфірини виходячи з b-нітропохідних порфіринів.

Нещодавно ми показали, що комплекси гетерилпорфіринів, подібно арилпорфіринам, здатні вступати в реакцію радикального нітрування розчином діоксиду азоту в хлороформі з утворенням відповідних 2-нітропохідних з майже кількісним виходом [4]. Реакція останніх з бромметил-пара-толїлсульфоном призводить до так званого "вікаріозного" заміщення водню по Макоші у сусідньому з нітрогрупою положенні макроцикла на метил-толїл-сульфонільний залишок [5].

Ми припустили, що подібно реакції з бромметил-пара-толїлсульфоном з порфірином з утворенням s-комплексу може реагувати нітрометан. Але в даному випадку s-комплекс може стабілізуватися не по механізму ВНЗ, а під дією кисня повітря за рахунок викиду гідрид-іона, що призводить до утворення продукта, який містить як нітро, так і нітрометильну групу. Ця сполука належить до класу нестійких відновлених похідних порфіринів — хлоринів і стабілізується за рахунок відщеплення азотистої кислоти з утворенням нітрометильного похідного порфірина. Останній в умовах реакції Нефа [6] перетворюється на бажаний альдегід.



У якості модельної вихідної сполуки ми вибрали 2-нітротетрафенілпорфірин та його цинковий комплекс (I а, б), а в якості нуклеофільної частки використовувався карбаніон, який генерували з нітрометана в диметилсульфоксиді в присутності KOH. Їх взаємодія призводить до проміжного  $\sigma$ -комплекса (II а, б), який після підкислення перетворюється на 2,3-дигідро-2-нітро-3-нітрометилтетрафенілпорфірин (III а, б) з майже кількісним виходом. При стоянні у розчині цей хлорин повільно відщипляє азотисту кислоту і перетворюється на стабільний нітрометилпорфірин (IV а, б), а при нагріванні до 60°C цей процес прискорюється. Нітрометилпорфірин (IV а, б) з кількісним виходом окислюється до альдегіда (V а, б), фізико-хімічні характеристики якого повністю збігаються з даними альдегіда отриманого по реакції Вільсмайера [3].

Описаний метод був випробуван нами також на 2-нітро-тетра(4-піридил)порфірині та його цинковому комплексі, що дозволило вперше отримати відповідні формільні похідні (VI а, б). Проте нам не вдалось виділити у чистому виді нітрометильні похідні цих сполук через легкість їх окиснення до альдегідів (VI а, б).

### Експериментальна частина

Спектри ПМР були записані на спектрометрі DPX-300 фірми "Bruker" з робочою частотою 300,13 МГц, внутрішній стандарт — TMS, розчинник  $\text{CDCl}_3$ . Мас-спектри FАВ записані на приборі VC 7070 EQ. Десорбція іонів здійснювалась пучком атомів ксенону з енергією 8 kV з матриці, яка є розчином речовини, що досліджується, в 3-нітробензиловому спирті. Електронні спектри поглинання

записані на спектрофотометрі Specord M-40 у  $\text{CHCl}_3$  (с  $10^{-5}$  моль/л). ТСХ здійснювали на платівках Silufol UV-254. Для колонкової хроматографії використовували кизилгель та силікагель L 40/100. 2-нітро-5,10,15,20-тетрафенілпорфірин, 2-нітро-5,10,15,20-тетра(4-піридил)порфірин та його цінковий комплекс були отримані нами, як описано в роботі [4], елементний аналіз проводили в умовах, описаних в роботі [7].

**2-Нітрометил-5,10,15,20-тетрафенілпорфінатоцинк (IV б).** У 40 мл диметил-сульфоксиду при  $80^\circ\text{C}$  розчиняли 0.1316 г (0.182 ммоль) порфірина (I б) та оставляли охолоджуватись до кімнатної температури. Потім добавляли 2 мл нітрометана та 0.2 г (5 ммоль) мілкоздрібненого KOH та інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Вилівали в 250 мл 5% оцтової кислоти. Екстрагували 150 мл бензола та органічну фракцію упарювали досуха. Залишок розчиняли у 8 мл хлороформа та пропускали скрізь колонку з кизельгелем ( $1.5 \times 10$  см). Елюювали системою розчинників хлороформ-метанол, 100:1. Практично з фронтом вимивали бузкову зону нітрометилпорфірина (IV б), а потім зелену зону альдегіда (V б). Продукт (IV б) кристализували з суміші хлороформ-гептан, 1:2. Вихід 0.0872 г (65%).  $R_f$  0.77 (бензол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8.98 с (1H, H<sup>3</sup>  $\beta$ -пірол), 8.94-8.93 м (4H, H<sup>7,8,12,13</sup>  $\beta$ -пірол), 8.87 д (1H, H<sup>17</sup>  $\beta$ -пірол, J<sub>17,18</sub> 5 Гц), 8.72 д (1H, H<sup>18</sup>  $\beta$ -пірол, J<sub>17,18</sub> 5 Гц), 8.00-8.22 м (8H, H<sup>2,6</sup> феніл), 7.65-7.85 м (12H, H<sup>3,4</sup> феніл), 5.58 с (2H, CH<sub>2</sub>). Електронний спектр поглинання ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 427 (5.58), 558 (4.12), 599 (3.85). Масс-спектр, m/z: (M+) 737, M<sub>розр.</sub> 737.14. Елементний аналіз: Знайдено, %: C 73.22, H 3.67, N 9.42. Формула C<sub>45</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Zn. Розраховано, %: C 73.32, H 3.97, N 9.50.

**2-Нітрометил-5,10,15,20-тетрафенілпорфірин (IV а).** Деметаллювали 0.046 г (0.0624 ммоль) цинкового комплексу (IV б) в 10 мл мурашиної кислоти. Вихід 0.0399 г (95%).  $R_f$  0.85 (бензол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8.96 с (1H, H<sup>3</sup>  $\beta$ -пірол), 8.94-8.78 м (6H, H<sup>7,8,12,13,17,18</sup>  $\beta$ -пірол), 8.30-8.02 м (8H, H<sup>2,6</sup> феніл), 7.80-7.71 м (12H, H<sup>3,4</sup> феніл), 5.61 с (2H, CH<sub>2</sub>), -2.72 с (2H, NH). Електронний спектр поглинання ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 422 (5.60), 518 (4.26), 553 (3.60), 596 (3.58), 652 (3.82). Масс-спектр, m/z: (M+) 673, M<sub>розр.</sub> 673.78. Елементний аналіз: Знайдено, %: C 80.80, H 4.34, N 10.10. Формула C<sub>45</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 80.22, H 4.64, N 10.39.

**2-Форміл-5,10,15,20-тетрафенілпорфінатоцинк (V б).** У 40 мл диметил-сульфоксиду при  $80^\circ\text{C}$  розчиняли 0.1316 г (0.182 ммоль) порфірина (I б) та оставляли охолоджуватись до кімнатної температури. Потім добавляли 2 мл нітрометана та 0.2 г (5 ммоль) мілкоздрібненого KOH та інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Вилівали в 250 мл 5% оцтової кислоти. Екстрагували 150 мл бензола та органічну фракцію упарювали досуха. Залишок розчиняли у 8 мл хлороформа та хроматографували на колонці з силікагелем ( $1.5 \times 10$  см) де відбувалось окислення нітрометильного похідного (IV б) до альдегіда (V б). Елюювали системою розчинників хлороформ-метанол, 100:1. Вимивали зелену зону альдегіда (V б). Продукт (V б) кристализу-

вали з суміші хлороформ-гептан, 1:2. Вихід 0.1156 г (90%).  $R_f$  0.31 (бензол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 9.48 с (1H, CHO), 9.23 с (1H, H<sup>3</sup>  $\beta$ -пірол), 8.86-8.80 м (6H, H<sup>7,8,12,13,17,18</sup>  $\beta$ -пірол), 8.19-8.10 м (8H, H<sup>2,6</sup> феніл), 7.76-7.66 м (12H, H<sup>3,4</sup> феніл). Електронний спектр поглинання (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 433 (5.53), 599 (4.14), 602 (3.99). Масс-спектр, m/z: (M<sup>+</sup>) 705,  $M_{\text{розрах.}}$  706.12. Елементний аналіз: Знайдено, %: С 76.35, Н 4.02, N 7.82. Формула C<sub>45</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OZn. Розраховано, %: С 76.55, Н 4.00, N 7.93.

**2-Форміл-5,10,15,20-тетрафенілпорфірин (V а).** Отримували аналогічно сполуці (IV а). Вихід 98%.  $R_f$  0.38 (бензол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 9.33 с (1H, CHO), 9.16 с (1H, H<sup>3</sup>  $\beta$ -пірол), 8.80-8.70 м (6H, H<sup>7,8,12,13,17,18</sup>  $\beta$ -пірол), 8.19-8.06 м (8H, H<sup>2,6</sup> феніл), 7.76-7.62 м (12H, H<sup>3,4</sup> феніл), -2.60 с(2H, NH). Електронний спектр поглинання (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 431 (5.49), 524 (4.25), 566 (3.89), 605 (3.76), 663 (3.83). Масс-спектр, m/z: (M<sup>+</sup>) 642,  $M_{\text{розрах.}}$  642.77. Елементний аналіз: Знайдено, %: С 83.98, Н 4.52, N 8.68. Формула C<sub>45</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: С 84.09, Н 4.70, N 8.72.

**2-Форміл-5,10,15,20-тетра(4-піридил)порфінатоцинк (VI б).** У 10 мл ДМСО при 80°C розчиняли 0.056 г (0.077 ммоль) 2-нітро-мезо-тетра(4-піридил)порфірина та залишали охолоджуватись до 50°C. Потім добавляли 1 мл нітрометана та 0.1 г (2.5 ммоль) мілкздрібненого КОН та інтенсивно розмішували при цій же температурі протягом 5 хвилин. Вилівали у 150 мл 5% оцтової кислоти. Екстрагували 200 мл суміші розчинників хлороформ-етанол, 2:1. До органічної фази додавали 80 мл толуола та упарювали досуха під вакуумом, потім сушили при 120°C протягом 1 години. Залишок розчиняли в системі хлороформ-етанол, 25:1 (25 мл) та поміщали у колонку з кізельгелем (1.5×20 см). Єлюювали сумішшю хлороформ-метанол, 25:1, збирали зелену зону формілпорфірина (VI б). Кристалізували з суміші розчинників хлороформ-етанол, 1:4. Вихід 0.0437 (80%).  $R_f$  0.28 (хлороформ-метанол, 25:1). Електронний спектр поглинання (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 439 (5.32), 569 (4.10), 614 (3.90). Масс-спектр, m/z: (M<sup>+</sup>) 710,  $M_{\text{розрах.}}$  710.07. Елементний аналіз: Знайдено, %: С 69.31, Н 3.31, N 15.63. Формула C<sub>41</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>OZn. Розраховано, %: С 69.35, Н 3.51, N 15.78.

**2-Форміл-5,10,15,20-тетра(4-піридил)порфірин (VI а).** До 0.035 г (0.0493 ммоль) сполуки (VI б) добавляли 0.5 мл концентрованої соляної кислоти та витримували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Отриманий розчин вилівали у 10 мл охолодженого розчину аміаку. Осад, який випав, відфільтровували, промивали водою, етанолом та сушили при 120°C. Кристалізували з суміші хлороформ-етанол, 1:1. Вихід 0.0293 г (92%).  $R_f$  0.40 (хлороформ-метанол, 25:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 9.33 с (1H, CHO), 9.28 с (1H, H<sup>3</sup>  $\beta$ -пірол), 8.90-8.70 м (6H, H<sup>7,8,12,13,17,18</sup>  $\beta$ -пірол), 9.08-8.98 м (8H, H<sup>2,6</sup> піридил), 8.20-8.10 м (8H, H<sup>3,5</sup> піридил), -2.75 с(2H, NH). Електронний спектр поглинання (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ), нм: 428 (5.40), 524 (4.21), 596 (3.70), 661 (3.84). Масс-спектр, m/z: (M<sup>+</sup>) 646,  $M_{\text{розрах.}}$  646.72. Елементний аналіз: Знайдено, %: С 75.95, Н 3.95, N 17.26. Формула C<sub>41</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O. Розраховано, %: С 76.15, Н 4.05, N 17.33.

## 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. *Five-coordinate iron (II) porphyrins derived from meso-a,b,g,d-tetraphenylporphyrin: synthesis, characterization and coordination properties* / M. Momenteau, B. Loock, E. Bisagni, M. Rougee // *Can. J. Chem.* — 1979. — Vol. 57, N 14. — P. 1804–1813.
3. *Ишков Ю. В., Жилина З. И., Грушевая Ж. В.* Порфирины и их производные. XVI. Синтез и свойства а,b-непределённых альдегидов тетрафенилпорфирина // *Журн. Органич. Химии.* — 1993. — Т. 29, № 11. — С. 2270–2274.
4. *Порфирины и их производные. XX. Синтез и свойства 2-нитро-5,10,15,20-тетрагетерилпорфиринов* / С. В. Водзинский, В. Л. Малиновский, Ю. В. Ишков, З. И. Жилина, А. М. Кириченко // *Журн. Органич. Химии.* — 1998. — Т. 34, № 6. — С. 933–936.
5. *Порфирины и их производные. XVIII. Викариозное нуклеофильное замещение водорода в 2-нитро-5,10,15,20-тетрафенил-порфиринов* / В. Л. Малиновский, С. В. Водзинский, Ю. В. Ишков, З. И. Жилина, С. А. Андронати, А. В. Мазепа // *Журн. Органич. Химии.* — 1996. — Т. 32, № 1. — С. 119–123.
6. *Noland W. E.* The Nef reaction // *Chem. Rev.* — 1955. — Vol. 55, N 1. — P. 137–155.
7. *Климова В. А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. — М.: Химия, — 1967. — 208 с.

**В. Л. Малиновский, Ю. В. Ишков, С. В. Водзинский, З. И. Жилина**

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

## НОВЫЙ МЕТОД ВВЕДЕНИЯ ФОРМИЛЬНОЙ ГРУППЫ В МЕЗО-ТЕТРА-(АРИЛ-, ГЕТЕРИЛ)ПОРФИРИНЫ

### Резюме

Разработан новый непрямой метод введения формильной группы в мезо-тетра-(арил-, гетерил)порфирины исходя из металлокомплексов их нитропроизводных посредством кин-замещения нитрогруппы на нитрометильную и окисления последней по реакции Нефа.

**Ключевые слова:** порфирин, альдегид, кин-замещение, реакция Нефа.

**V. L. Malinovsky, Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskii, Z. I. Zhilina**

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

## THE NEW METHOD INDIRECT FORMYLATION OF MESO-TETRA-(ARYL-, HETERYL)PORPHYRINS

### Summary

The new indirect formylation of meso-tetra-(aryl-, heteryl)porphyrins has been developed. It include cine-substitution of nitro group in metalocomplexes of their 2-nitroderivatives by nitromethyl group and its oxidation according to Nef reaction.

**Keywords:** porphyrin, aldehyd, cine-substitution, Nef reaction.