

УДК 747.979.733

Бардай Л. П., Ішков Ю. В.

Одеський Національний університет ім. І. І. Мечникова,
Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

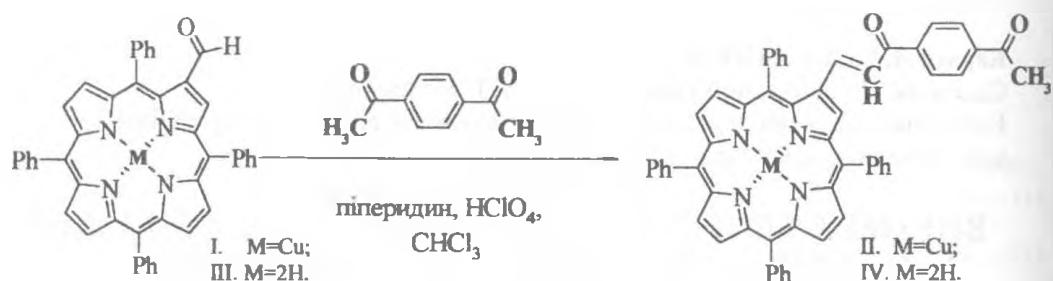
ВИКОРИСТАННЯ РЕАКЦІЇ КЛЯЙЗЕНА-ШМІДТА ДЛЯ СИНТЕЗУ ДИМЕРНИХ ПОРФІРИНІВ

Доведено, що взаємодія імінієвих солей β -формілтетрафенілпорфіринів з ароматичними кетонами з вільною метиленовою групою протікає згідно реакції Кляйзена-Шмідта і є перспективним методом для отримання різноманітних похідних порфіринів. Використання в цій реакції пара-діацетилбензолу дозволяє отримувати симетричні та несиметричні димерні порфірини з високими виходами.

Ключові слова: порфірин, димер, альдегід, імінієва сіль

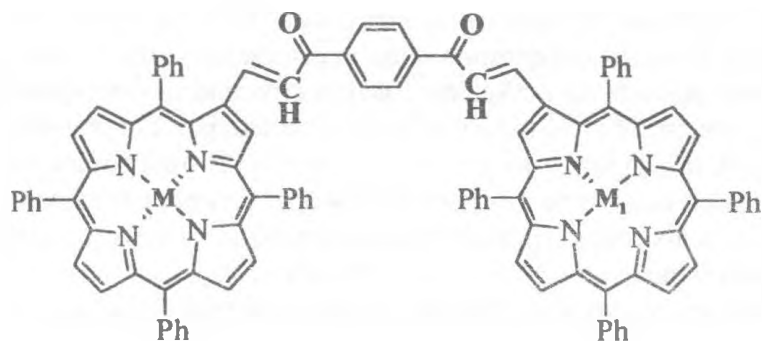
Порфірини — біологічно важливий клас сполук. Свої функції вони виконують, як правило, в комплексі разом з іншими порфіринами у складі супрамолекулярних ансамблей з білковими молекулами [1]. В таких надмолекулярних утвореннях макроцикли порфіринів обов'язково мають певну орієнтацію один до одного. Крім цього було знайдено, що спектральні та фотофізичні властивості порфіринів в значній степені залежать від концентрації їх розчинів, що свідчить про здатність порфіринів до агрегації. В зв'язку з цим зараз все більшу увагу викликає синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей димерних та полімерних порфіринових структур, в яких взаємне розташування макроциклів обумовлене різноманітним ковалентним зв'язуванням [2].

Продовжуючи наші дослідження у галузі хімічних перетворень формілпорфіринів [3] та їх імінієвих солей ми знайшли, що імінієві солі, які генеруються *in situ* з формілпорфіринів та перхлоратів вторинних амінів, в умовах проведення цієї реакції (CHCl_3 , 61°C) легко конденсуються з кетонами ароматичної низки, які мають α -метиленовий фрагмент. Цю реакцію можна розглядати як модифікований варіант класичної реакції Кляйзена-Шмідта [4]. Використання у цій реакції діацетилбензола дозволило отримати порфірин-халкон, який містить в своєму складі вільну ацетильну групу. Конденсація по цій ацетильній групі іншої молекули формілпорфірина (через імінієву сіль) легко призводить до димерних порфіринових структур. Такий тип реакції має декілька переваг над іншими методами отримання порфіринових димерів. По-перше, це прямий підхід до спрямованого отримання несиметричних димерів. По-друге, при такому поетапному проведенні реакції значно легше слідкувати за її протіканням та виділяти бажані продукти. Крім цього, якщо брати в реакцію одразу два еквівалента порфіринальдегіда та один еквівалент діацетилбензолу, димер утворюється повільніше та з низьким виходом через протікання побічних реакцій.



При кип'ятінні мідного комплексу формілпорфіріна (I) з п'ятьма еквівалентами пара-діацетилбензола в сухому хлороформі в присутності трьох еквівалентів перхлората піперидинія на протязі семи годин халкон (II) був отриманий з виходом 77%. Проведення конденсації в аналогічних умовах з вільною основою (III) приводило до утворення безметалевого порфіріна (IV). (протяжність реакції становить 4 години, вихід 80%).

Для синтезу несиметричного димера (V) використовували два можливих підходи: конденсація альдегіду (I) з халконом (IV) та конденсація альдегіду (III) з халконом (II).



V. $M=\text{Cu}; M_1=2\text{H};$ VI. $M=M_1=\text{Cu};$ VII. $M=M_1=2\text{H}.$

В першому випадку реакція конденсації протікала дуже повільно. Тому ми брали три частини альдегіду (I) на одну частину сполуки (IV). В цьому випадку реакцію проводили до повного расходування халкона (IV) (біля 30 годин). За реакцією спостерігали за допомогою ТСХ, компоненти (I), (IV), (V) добре розділялись на пластинках Silufol в хлороформі. Вихід димера (V) з перерахунком на сполуку (IV) складає 54%. В другому випадку брали співвідношення альдегід (III)-халкон (II), 2:1. Реакція в даному випадку йшла дуже добре (20 годин). Аналогічно синтезували симетричні димери (VI), (VII).

У випадку сполуки (VII) співвідношення компонентів (III) та (IV) було 1:1 та реакція проходила біля 40 годин. Вихід димера (VII) становив 65%. Димер (VI) ми отримали лише з 32% виходом, це обумовлено його дуже поганою розчинністю (частина сполуки при хроматографічній очистці лишалась у колонці на силікагелі).

Електронні спектри сполук (VI) та (VII) є звичайними для відповідних мідних комплексів (3-х смуговий спектр) та вільних основ порфіринів (5-ти смуговий спектр). В випадку сполуки (V) електронний спектр представляв собою суперпозицію спектрів металокомплекса та вільної основи порфірина. Він мав роздвоєну полосу Core (428 і 436 нм) та ще 5 смуг у видимій області.

У ПМР спектрах сполук (IV), (VII) місткові протони (CH=CH) поглинають у вигляді двох дублетів δ 7.5 та 7.08 м. д. з константами спин-спінової взаємодії ($J=16.2$ Гц), що свідчить про транс-конфігурацію цих дійних зв'язків. Крім цього сусідній з містком π -пірольний протон в цьому випадку резонансно поглинає в області 8.95 м.д. у вигляді синглету. Відповідно у сполуки (IV) спостерігається сигнал протонів метильної групи біля 2.69 м.д.

Експериментальна частина.

Електронні спектри поглинання записані спектрофотометрі Spekord M-40 у CHCl_3 ($\text{C } 10^{-6} - 10^{-4}$ моль/л). Мас-спектри записані на приборі MX-1321 з прямим введенням зразка. Енергія іонізації 70еВ, температура джерела іонів 220°C. Для колонкової хроматографії використовували силікагель L 40/100 та оксид алюмінію II ступеню активності, для ТШХ – пластинки Silufol. 2-форміл-тетрафенілпорфірин був синтезований згідно методики [5].

5,10,15,20-тетрафеніл-2[(4'-ацетилфеніл)пропено-3-іл]порфіinato-мідь (II). Суміш 0.1 г ($1.42 \cdot 10^{-4}$ моль) альдегіда (I), 0.115 г ($7.1 \cdot 10^{-4}$ моль) пара-діацетилбензола, 0.073 г ($4.26 \cdot 10^{-4}$ моль) перхлората піперидинія та 0.014 мл ($1.42 \cdot 10^{-4}$ моль) піперидина кип'ятили в 10 мл хлороформа зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Добавляли 1 мл 20% розчину оцтовокислого натрію і суміш кип'ятили ще 30 хвилин. Потім охолоджували, органічний шар відділяли, розбавляли 30 мл хлороформу, промивали водою (2×50 мл) і хлороформ видаляли на роторному випарювачі. Залишок розчиняли у 10-15 мл гарячого бензолу та вносили в колонку з силікагелем (1×20 см), елююючи чистим бензолом. Головні порфіринову фракцію збирали, розчинник видаляли при пониженому тиску, а залишок кристалізували з суміші CHCl_3 -MeOH, 1:3. Вихід сполуки (II) 0.093 г (77%). Електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ) в CHCl_3 : 594 (4.26), 552 (4.34), 438 (5.21). Мас-спектр: $m/z = 847$ (M^+ , 100%).

5,10,15,20-тетрафеніл-2[(4'-ацетилфеніл)пропено-3-іл]порфірин (IV). Отриманий аналогічно (II) з формілпорфірина (III) при додатковому 4-х годинному кип'ятінні. Вихід 85 мг (80%). Електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ) в CHCl_3 : 661 (3.17), 604 (3.81), 560 (3.87), 524 (4.21), 440 (5.31). Мас-спектр: $m/z = 785$ (M^+ , 100%). ПМР-спектр, δ , в CDCl_3 : -2.57 с у шир. (2H, ?H); 2.7 с (3H, CH_3); 7.08 д, 7.51 д (2H, CH=CH, J 16.2 Гц); 7.56 д, 7.92 д (4H, феніл); 7.75 м (12H, м-, п-феніл); 8.20 м (8H, о-феніл); 8.79 м, 9.08 с (7H, H β -пірол.).

1-[3-(5,10,15,20-тетрафенілпорфіinatoмідь-2-іл)пропено-1-іл]-4-[3-(5,10,15,20-тетрафенілпорфірин-2-іл)пропено-1-іл]бензол (V). Суміш 0.054 г ($6.36 \cdot 10^{-5}$ моль) халкона (II), 0.082 г ($1.27 \cdot 10^{-4}$ моль) альдегіда (III), 0.065 г ($3.8 \cdot 10^{-4}$ моль) перхлората піперидинію та 0.013 мл ($1.3 \cdot 10^{-4}$ моль) піперидина кип'ятили в 15 мл хлороформу протягом 20 годин до повного зникнення в суміші сполуки (II) (ТШХ

в бензолі). Потім добавляли 1 мл 20% розчину оцтовокислого натрію і суміш кип'ятили ще 30 хвилин. Розбавляли суміш 50 мл хлороформу, органічний шар відділяли, промивали водою (3 × 50 мл) та упарювали досуха при пониженому тиску. Залишок розчиняли в 20 мл сухого хлороформа (без етанолу) та вносили в колонку з силікагелем (1 × 30 см), елююючи чистим хлороформом. Першим із колонки вимивався альдегід (III), потім димер (V). Фракцію димера збирали, упарювали до 15 мл та кристалізували, добавляючи 30 мл MeOH. Отримали 0.060 г (64%) димера (V). Електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ) в CHCl_3 : 658 (3.47), 607пл (3.61), 593 (4.06), 558 (4.24), 525 (4.01), 444 (5.14), 435 (5.11).

1,4-ди-[3-(5,10,15,20-тетрафенілпорфіномід-2-іл)пропено-1-іл]-бензол (VII). Отриман аналогічно (V) з 0.054 г ($6.36 \cdot 10^{-5}$ моль) халкона (II), 0.134 г ($1.9 \cdot 10^{-4}$ моль) порфіринальдегіда (I), 0.065 г ($3.8 \cdot 10^{-4}$ моль) перхлората піперидинію та 0.013 мл ($1.3 \cdot 10^{-4}$ моль) піперидину при кип'ятінні протягом 30 годин в 15 мл хлороформа. Отримано 0.031 г (32%) димера (VI), електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ) в CHCl_3 : 597 (4.60), 552 (4.67), 439 (5.47).

1,4-ди-[3-(5,10,15,20-тетрафенілпорфірин-2-іл)пропено-1-іл]-бензол (VII). Отриман аналогічно (V) з 0.050 г ($6.36 \cdot 10^{-5}$ моль) халкона (IV), 0.041 г ($6.36 \cdot 10^{-5}$ моль) порфіринальдегіда (III), 0.022 г ($1.27 \cdot 10^{-4}$ моль) перхлората піперидинію та 0.005 мл ($5 \cdot 10^{-5}$ моль) піперидину при кип'ятінні протягом 40 годин в 5 мл хлороформа. Отримано 0.058 г (65%) димера (VII), електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ) в CHCl_3 : 661 (3.86), 606 (3.92), 558 (4.14), 523 (4.27), 445 (5.51). ПМР-спектр, δ , в CDCl_3 : -2.69 с ушир. (4H, ?H); 7.09 д, 7.52 д (4H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16.3 Гц); 7.76 м (24H, м-, п-феніл); 8.19 м (16H, о-феніл); 8.79 м, 9.13 с (14H, H^β-пірол.).

Література

1. Евстигнеева Р. П. Моделирование процесса фотосинтеза с целью изучения первичного разделения зарядов // В кн.: Успехи химии порфиринов Т. 1. СПб. НИИ Химии, СПбГУ — 1997. — С. 316 – 335.
2. Zenkevich E., Shulga A., Chernook A. et al. Covalently linked porphyrin dimers as model systems of the photosynthetic special pair: energetics and photochemistry // In: Light in Biology and Medicine / Ed. R. H. Douglas et al. New York, London: Plenum Press, 1991. — Vol. 2. — P. 337 – 358.
3. Ішков Ю. В. Порфірини і їх производні. XXII. Новий продукт внутримолекулярної циклізації медного комплексу 2-форміл-5,10,15,20-тетрафенілпорфірина // Журн. Органіч. хімії. — 20021. — Т. 37, № 2 — С. 288 – 291.
4. Серрей А. Справочник по органічним реакціям. — ГНТИ Хімічеська Література, М. — 1962. — С. 145 – 146.
5. Ішков Ю. В., Жилина З. И., Грушєвая Ж. В. Порфірини і їх производні. XVI. Синтез і свойства α,β-непределных альдегидов тетрафенілпорфірина // Журн. Органіч. Хімії. — 1993. — Т. 29. — № 11. — С. 2270 – 2274.

Бардай Л. П., Ишков Ю. В.

Одесский Национальный университет им. И. И. Мечникова,
Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных
препаратов,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ КЛЯЙЗЕНА-ШМИДТА ДЛЯ СИНТЕЗА ДИМЕРНЫХ ПОРФИРИНОВ

Резюме

Доказано, что взаимодействие имминиевых солей β -формилтетрафенилпорфиринов с ароматическими кетонами со свободной метиленовой группой протекает согласно реакции Кляйзена-Шмидта и является перспективным методом разнообразных производных порфиринов. Использование в этой реакции пара-диацетилбензола позволяет получать симметричные и несимметричные димерные порфирины с высокими выходами.

Ключевые слова: порфирин, димер, альдегид, имминиевая соль.

Bardaj L. P., Ishkov Yu. V.

Odessa National University, Research Laboratory of drug design,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

USE OF CLAISEN-SCHMIDT REACTION FOR SYNTHESIS OF DIMERIC PORPHYRINS

Summary

It is proved, that the interaction of iminium salt of β -formyltetraphenylporphyrins with aromatic ketones with free methylenic groups is carried out according Claisen-Schmidt reaction and lead to a number various porphyrinic derivatives. In the case of para-diacetylbenzene symmetric and asymmetric porphyrinic dimers was obtained with high yields.

Keywords: porphyrin, dimer, aldehyde, imminium salt