

УДК 547.979.733

Жиліна З. І., Мельник В. І., Соловійова Н. І.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів,

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ПОРФІРИНОВІ ДИМЕРИ З ГНУЧКИМИ КОВАЛЕНТНИМИ МІСТКАМИ МІЖ ХРОМОФОРАМИ

Підкреслена необхідність синтезу димерних порфіринів. Кислотою конденсацією здійснений синтез хлорпохідних синтетичних порфіринів. Взаємодією останніх з етиленгліколем, пірокатехином і 2,6-дигідроксиметилпіридином отримані відповідні оксипорфірини. Для синтезу димерних порфіринів проведено алкілювання оксипохідних хлорпохідними порфіринів. Невідомі раніше сполуки охарактеризовані електронною і ПМР спектроскопією, мас-спектрометрією і даними елементного аналізу.

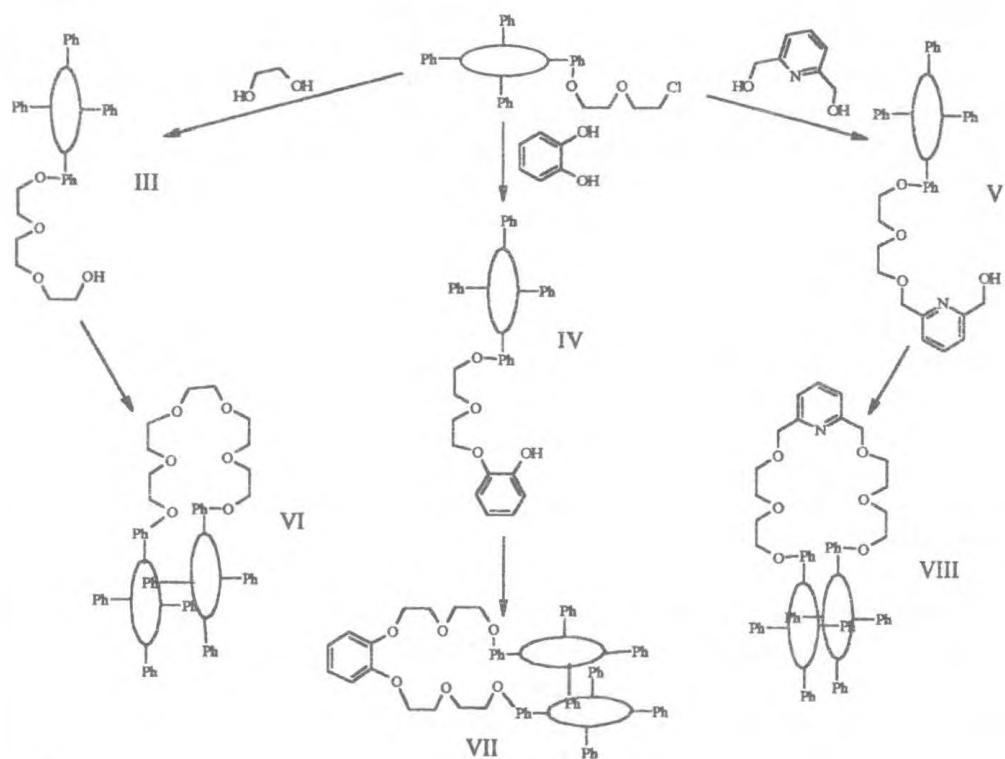
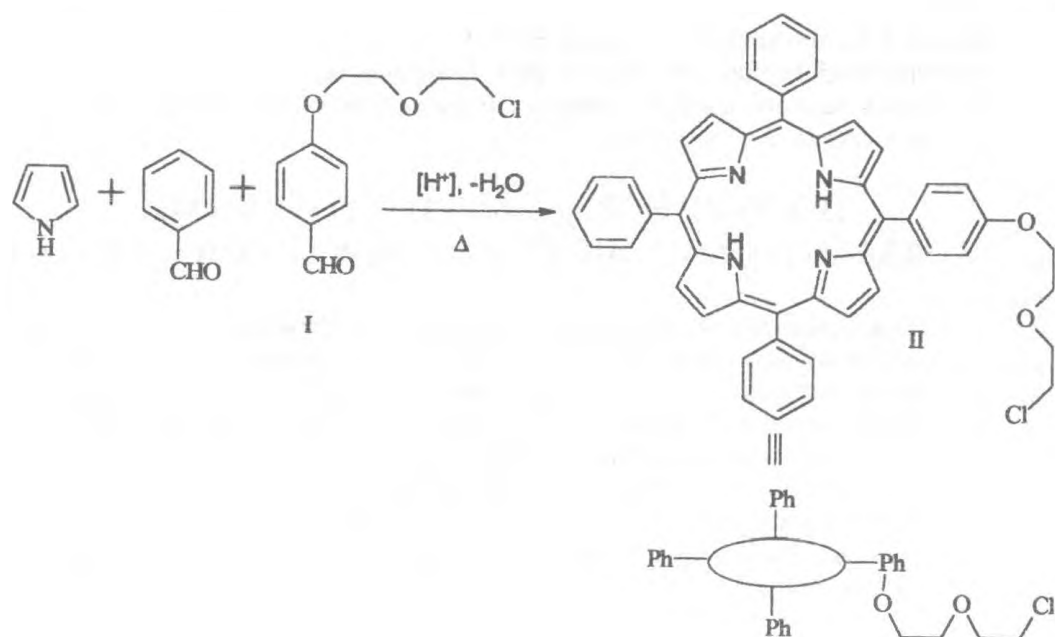
Ключові слова: порфірин, димер, етиленгліколь, пірокатехін, 2,6-дигідроксиметилпіридин.

На основі оксифенілпорфіринів отримані найрізноманітніші порфіринові структури з ковалентно зв'язаними додатковими координуючими фрагментами: стерично утруднені, димерні, пентамерні, водорозчинні і поверхнево-активні порфірини. Зазначені сполуки використовуються при вивченні процесів фотосинтезу, переносу та фіксації кисню, як моделі ферментів. Вивчається можливість їх практичного застосування, як каталізаторів різних окислювально-відновних процесів, для створення лікарських засобів, тощо [1].

Для одержання порфіринових структур з заданими фрагментами на підставі оксипохідних синтетичних порфіринів використовуються два підходи: модифікація тетрафенілпорфіринів шляхом взаємодії зі сполуками, що містять галогеналкільний фрагмент, або по реакції конденсації пірола з модифікованими оксибензальдегідами.

Продовжуючи наші дослідження у галузі димерних порфіринів [2], ми провели кислотну конденсацію пірола з сумішшю двох альдегідів (бензальдегіда та 4-(6-хлор-1,4-діоксагексил)бензальдегіда (I)) в ксилолі з додаванням монохлороцтової кислоти і одержали суміш модифікованих порфіринів з яких за допомогою колонкової хроматографії виділили моно-[4-(6-хлордіоксагексил)феніл]трифенілпорфірин (II). Він був використаний нами як вихідна сполука для отримання димерів (VI-VIII).

Алкілювання етиленгліколя, пірокатехіна та 2,6-дигідроксиметилпіридина хлорпорфірином (II) в ДМФА в присутності поташа призводить до гідроксопорфіринів (III-V) з високими виходами. Взаємодія останніх в тих самих умовах знову з хлорпорфірином (II) призводить до ковалентно зв'язаних димерних порфіринів (VI-VIII), які містять в собі різноманітні за природою зв'язувальні фрагменти. Ці кристалічні сполуки, добре розчинні в звичайних органічних розчинниках.



Характеристики порфіринів приведені в таблицях 1, 2. В електронних спектрах димерів, записаних в хлороформі, не спостерігається уширення або роздвоєння смуги Соре, що свідчить про відсутність помітного впливу двох хромофорів один на одного [2].

Експериментальна частина.

ТСХ здійснювали на пластинках Silufol UV-254. Елюенти підбирались відповідно властивостям аналізованих речовин. УФ спектри отримали на спектрофотометрі «Spectord-M-40». Спектри ПМР реєстрували на спектрометрі «Brucker AM-250» з робочою частотою 250 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектр отримали на МХ 1321 з прямим введенням зразка.

4-(6-хлор-1,4-діоксагексил)бензальдегід (I). До розчину 24.4 г (0.2 моль) параксибензальдегіда в 500 мл ізопропілового спирту, який перемішується в атмосфері азота, добавляли 11.2 г (0.2 моль) гідроксиду калію. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі 40° С, потім нагрівали до кипіння та прибавляли 143 г (1 моль) 2,2'-дихлордіетилового ефіру (хлорексу). Потім кип'ятили ще 24 години, охолоджували до кімнатної температури, підкислювали 5% розчином соляної кислоти до рН 4. Осад хлориду калію відфільтровували, фільтрат упарювали при пониженому тиску, маслообразний залишок розчиняли в хлороформі та вносили в хроматографічну колонку з силікагелем. Елюювали сумішшю хлороформ-ізопропіловий спирт, 50:1. Фракцію елюата, яка містила продукт, випаровували досуха та кристалізували із суміші розчинників хлороформ-петролейний ефір; 1:1. Вихід 20.6 г (45%).

5-[4-(6-хлор-1,4-діоксагексил)феніл]-10,15,20-трифенілпорфірин (II). Отримували конденсацією 10.0 мл (9.6 г, 0.144 моль) піролу з сумішшю 11.0 мл (11.4 г, 0.108 моль) бензальдегіду та 8.2 г (0.036 моль) альдегіду (I) у ксилолі з добавленням монохлороцтової кислоти. Суміш кип'ятили в атмосфері азота 30 хвилин, потім 1 годину пропускаючи у розчин струм повітря, охолоджували та нейтралізували водним аміаком. Випавший осад відфільтровували, розчиняли в толуолі, видаляючи воду азеотропною отгонкою, розчинник упарювали до мінімального об'єму та хроматографували на силікагелі. Першим з колонки виходив тетрафенілпорфірин, потім необхідний монозаміщений порфірин (II). Вихід 2.97 г (10%).

5-[4-(9-гідроксі-1,4,7-триоксаноніл)феніл]-10,15,20-трифенілпорфірин (III). Розчин 0.295 г (0.0004 моль) хлорпорфірина (III), 0.120 г (0.0018 моль) етиленгліколю та 15 г поташа в 20 мл сухого ДМ ФА перемішували 5 годин в струмі азота при температурі 100 °С, потім охолоджували до кімнатної температури та добавляли 20 мл води. Осад відфільтровували, тричі промивали водою, спиртом та сушили. Хроматографували на колонці з силікагелем. Елюент толуол-ацетон, 25:1. Після випарювання розчинника, залишок кристалізували з суміші толуол-гептан, 1:1. Вихід 0.286 г (72%).

5-[4-[7-(2-гідроксіфеніл)-1,4,7-триоксагентил]феніл]-10,15,20-трифенілпорфірин (IV). Получали аналогічно з 0.295 г (0.0004 моль) порфірина (II) та 0.440 г (0.004 моль) пірокатехіна. Вихід 0.243 г (75%).

Таблиця 1

Виходи, R_f , результати елементного аналізу і мас-спектрометрії сполук (I-VIII)

№ п/п сполуки	Вихід, %	R_f^*	Знайдено			Формула	Розраховано			М	
			С	Н	N		С	Н	N	знайд.	розр.
I	45	0.52	57.7	5.6	—	$C_{11}H_{13}O_3Cl$	57.8	5.7	—	228	228.67
II	10	0.42	78.3	5.2	7.5	$C_{48}H_{37}N_4O_2Cl$	78.2	5.1	7.6	737	737.30
III	72	0.13	78.5	5.6	7.5	$C_{50}H_{42}N_4O_4$	78.7	5.5	7.3	762	762.91
IV	75	0.17	80.1	5.1	7.0	$C_{54}H_{42}N_4O_4$	80.0	5.2	6.9	810	810.95
V	66	0.05	78.5	5.5	8.2	$C_{55}H_{45}N_5O_4$	78.6	5.4	8.3	839	839.99
VI	78.4	0.28	80.0	5.1	7.8	$C_{48}H_{78}N_8O_6$	80.4	5.4	7.7	1462	1463.75
VII	80	0.45	81.3	5.5	7.7	$C_{102}H_{78}N_8O_6$	81.0	5.2	7.4	1510	1511.79
VIII	75	0.10	80.5	5.5	8.4	$C_{103}H_{81}N_9O_6$	80.3	5.3	8.2	1539	1540.83

* Примітка: система – толуол-ацетон, 10:1

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук (I – VIII)

№ п/п	Електронний спектр $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ)				Спектр ПМР, δ , м.д. (CDCl ₃)
	I	II	III	IV	Core
I	—	—	—	—	3.40-3.80 м (8H, OCH ₂); 4.00-4.14 (2H, CH ₂ -Cl); 6.85-7.68 AB (4H, аром.); 9.70с (1H, CHO).
II	648 (3.42)	592 (3.45)	550 (3.68)	512 (3.99)	417 (5.46)
III	640 (3.56)	585 (3.45)	545 (3.68)	508 (4.00)	415 (5.32)
IV	638 (3.12)	585 (3.30)	543 (3.53)	506 (3.86)	414 (5.26)
V	644 (3.57)	587 (3.69)	548 (3.88)	512 (4.22)	417 (5.62)
VI	645 (3.67)	590 (3.72)	543 (4.00)	512 (4.46)	417 (5.85)
VII	644 (3.62)	588 (3.88)	548 (4.08)	514 (4.47)	420 (5.83)
VIII	648 (3.64)	585 (3.85)	550 (4.07)	512 (4.45)	419 (5.83)

5-{4-[8-(6-гідроксиметил-2-піридил)-1,4,7-триоксаоктил]}феніл-10,15,20-трифенілпорфірин (V). Отримували аналогічно з 0.245 г (0.0004 моль) порфірина (II) та 0.560 г (0.004 моль) 2,6-дигідроксиметилпіридина. Вихід 0.222 г (66%).

1,16-Ди-[4-(10,15,20-трифеніл-5-порфіриніл)феніл]-1,4,7,10,13,16-гексаоксадекан (VI). Отримано аналогічно з 0.162 г (0.00022 моль) хлорпорфірина (II) та оксипорфірина (III). Вихід 0.230 г (78.4%).

1,2-Ди-{7-[4-(10,15,20-трифеніл-5-порфіриніл)феніл]}-1,4,7-гекса-оксагептилбензол (VII). Отримано аналогічно з 0.162 г (0.00022 моль) хлорпорфірина (II) та 0.162 г (0.0002 моль) гідроксипорфірина (IV). Вихід 0.242 г (80%).

2,6-Ди-{8-[4-(10,15,20-трифеніл-5-порфіриніл)феніл]-2,5,8-триоксаоктил}піридин (VIII). Отримано аналогічно з 0.162 г (0.00022 моль) порфірина (II) та 0.168 г (0.00020 моль) гідроксипорфірина (V). Вихід 0.231 г (75%).

Література

1. *The Porphyrins* // Ed by D. Dolphin – N. V.; San Francisco: Acad. Press. 1978 – 1979. — 7 vol.
2. Ишков Ю. В., Грушевая Ж. В. Жилина З. И. Шульга А. М. Порфирины и их производные. XV. Синтез и химические превращения димерных порфиринов // Журн. Органич. химии. — 1993. — Т. 29, № 5 — С. 1054 – 1060.
3. Jegakumar D., Krishuan V. Folding of the covalently linked dicopper bisporphyrins by intermolecular charge transfer complexation with sym- Trinitrobenzene // Now J. Chim — 1983. — № 12 — P. 697 – 698.

Жилина З. И., Мельник В. И., Соловьёва Н. И.

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

ПОРФИРИНОВЫЕ ДИМЕРЫ С ГИБКИМИ КОВАЛЕНТНЫМИ МОСТИКАМИ МЕЖДУ ХРОМОФОРАМИ

Резюме

Подчёркнута необходимость синтеза димерных порфиринов. Кислотной конденсацией осуществлен синтез хлорпроизводных синтетических порфиринов. Взаимодействием последних с этиленгликолем, пирокатехином и 2,6-дигидроксиметил-пиридином получены соответствующие оксипорфирины. Для синтеза димерных порфиринов проведено алкилирование оксипроизводных хлорпроизводными порфиринов. Неизвестные ранее соединения охарактеризованы электронной и ПМР спектроскопией, масс-спектрометрией и данными элементного анализа.

Ключевые слова: порфирин, димер, этиленгликоль, пирокатехин, 2,6-дигидроксиметилпиридин.

Zhilina Z. I., Melnik V. I., Solovyova N. I.

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

**DIMERIC PORPHYRINS WITH FLEXIBLE LINKAGE BETWEEN
CHROMOPHORES**

Summary

The necessity of synthesis dimeric porphyrins is underlined. The synthesis of chloroderivates of synthetic porphyrins was carried out by acid catalyzed condensation. The last by interaction with ethyleneglycole, catehole and 2,6-dihydroxymethylpyridine was transformed to corresponding oxyporphyrins. For synthesis of dimeric porphyrins the alkylation oxyporphyrins by chlorporphyrins was carried out. Earlier unknown compounds are characterized by electronic and PMR spectroscopy, mass spectrometry and element analysis data.

Key words: porphyrin, dimeric, ethyleneglycole, catehole and 2,6-dihydroxymethylpyridine