

УДК 547.979.733

С. В. Водзінський, О. Л. Гвоздецька

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

## НОВИЙ ВОДОРОЗЧИННИЙ МЕЗО-ТЕТРА (6-ХІНОКСАЛІНІЛ)ПОРФІРИН

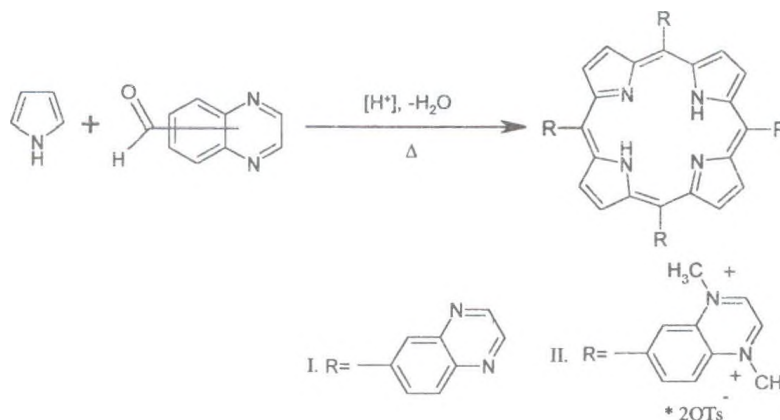
Розглядається важливість водорозчинних синтетичних порфіринів для різноманітних досліджень. З метою їх синтезу підібрані умови отримання ізомерних хіноксалінкарбоксальдегідів. Вперше здійснений синтез мезо-тетра(6-хіноксалініл)порфірина, проведена його кватернізація. Склад і будова раніше невідомих сполук встановлена за допомогою елементного аналізу, електронної та ПМР-спектроскопії і мас-спектрометрії.

**Ключові слова:** синтез, порфірин, хіноксалінкарбоксальдегід, ізомер.

Порфіриновий макроцикл, як і більшість ароматичних структур маючих жорсткий планарний скелет та протяжну  $\pi$ -електронну систему, є гідрофобним за своєю природою. Здатність до розчинення у воді він може набути або внаслідок протонювання, або при наявності на периферії молекули декількох гідрофільних замісників [1].

Здатність водорозчинних порфіринів катіонного типу до взаємодії з молекулами ДНК вивчається вже понад 20 років [2]. Великий інтерес до водорозчинних порфіринів низки мезо-тетра-(гетеріл)порфірина обумовлений тим, що ці сполуки є фотосенсібілізаторами та при опромінювання світлом виявляють цитотоксичну активність у відношенні до ракових клітин; крім цього ведення різноманітних металів до макроциклу змінює спосіб його взаємодії з ДНК.

Через невелику кількість активно досліджуваних водорозчинних порфіринів ускладнюється отримання різноманітних залежностей типу структура–властивості, в зв'язку з чим дуже актуальним є синтез нових гідрофільних порфіринів цього типу. У цій роботі ми повідомляємо про спробу синтезу нових ізомерних мезо-тетра(2-,5-,6-хіноксалініл)порфіринів за приведеною нижче схемою:



Ізомерні формілхіноксаліни були отримані з відповідних метилхіноксалінів шляхом окислення діоксидом селену [3]. При взаємодії пірола з хіноксалініл-2-карбоксальдегідом в умовах модифікованої методики Адлера [4], ми не змогли виявити в реакційній суміші навіть слідів відповідного порфіріна. До аналогічного результату призводить реакція пірола з хіноксалін-5-карбоксальдегідом. Напевно, це відбувається завдяки спільній несприятливої дії стеричних та електронних факторів на замикання у макроцикл звичайно утворюємих на перших стадіях цієї реакції лінійних поліпіролів. Спроби отримання порфіринів із вказаних альдегідів у м'яких умовах рівноважної реакції взаємодією з піролом у хлопороформі при кімнатній температурі в присутності трифтороцтової кислоти, як було запропоновано Ліндсеєм [5], теж не дали позитивного результату. Напроти, з хіноксалін-6-карбоксальдегідом був одержаний порфірин, який містив в мезо-положеннях фрагменти 6-хіноксаліна. Отриманий порфірин є високоплавкою кристалічною речовиною синьо-фіолетового кольору, яка добре розчиняється у бензолі, хлороформі та ацетоні.

Віднесення протонів хіноксалінільних замісників в ПМР спектрах проводили згідно роботі [6]. Протони гетероциклічних замісників, які розташовані безпосередньо біля порфіринового ядра, підпадають під дезекрануючий вплив магнітних полів, як власних, так і порфіринового ароматичних кільцевих токів, тому і поглинають в більш слабких полях, ніж в незаміщених гетероциклічних ароматичних молекулах.

Водорозчинну вільну основу порфіріна - мезо-тетракіс(1N,4N-диметил-6-хіноксалініл)порфірин тетратозилат отримали кватернізацією атомів азота мезо-замісників мезо-тетра(6-хіноксалініл)порфіріна метиловим ефіром пара-толуолсульфо кислоти, згідно методики приведеної в роботі [7]. Таким чином нами отриманий новий водорозчинний порфірин, який є зручною та перспективною сполукою для дослідження біологічної активності порфіринів.

Осаджування порфіринів з реакційної суміші проводили шляхом її розбавлення ефіром. Вихід 88,9%,  $R_f$  0,05 система етанол – 20% водний розчин тетраетиламонію броміда 1:2.

### Експериментальна частина.

ТСХ здійснювали на пластинках Silufol UV-254. УФ спектри отримали на спектрофотометрі "Specord-M-40". Спектри ПМР отримали на спектрометрі "Bruker AM-250" з робочою частотою 250 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектр отримали на МХ 1321 з прямим введенням зразка.

Ізомерні 2-,5-,6-метилхіноксоліни, отримували як описано в роботі [8].

**Хіноксалін-6-карбоксальдегід.** Суміш 6,0 г (41 ммоль) 6-метилхіноксаліну та 5,1г (ммоль) діоксиду селену нагрівали у колбі Вюрца полум'ям газової горілки до початку екзотермічної реакції (160 – 180 °С, термометр в реакційній суміші). Після завершення бурної реакції суміш нагрівали до 210 – 230 °С ще протягом 3-4 хвилин, потім охолоджували та екстрагували 150 мл кип'ячої води. Екстракт фільтрували гарячим та залишали охолоджуватись для кристалізації продукту. Красиві голкоподібні кристали відфільтровували, розчиняли у бензолі та кип'я-

тили з насадкою Діна-Старка для видалення води, потім бензол випарювали на роторному випарювателі, а залишок кристалізували із гептана. Вихід 5,3 г (80%), Т. пл. 140 °С.

**Хіноксалін-5-карбоксальдегід.** Отримали аналогічно із 6,0 г (41 ммоль) 5-метилхіноксаліна. Вихід 2,1 г (32%). Т. Пл. 118 °С.

**Хіноксалін-2-карбоксальдегід.** Завдяки значно більшій реакційній здатності реакцію окислення здійснювали з 20% розчином 2-метилхіноксаліна у водно-діоксановій суміші при температурі кипіння (біля 100 °С). Виділення аналогічне вищезгаданим ізомерним хіноксалін-карбоксальдегідам. Вихід 3,0 г (38%). Т.пл. 109°С.

**5,10,15,20-тетра(6-хіноксалін)порфірин (I).** 2,30 г (14,6 ммоль) хіноксалін-6-карбоксальдегіда розчиняли при нагріванні в суміші 62 мл пропіонової кислоти та 2,5 мл оцтового ангідрида і доводили розчин до кипіння. Потім до цього розчину добавляли 0,98 г (14,6 ммоль) пірола та кип'ятили реакційну масу на протязі 1,5 годин. Пропіонову кислоту випарювали досуха на роторному випарювателі, залишок екстрагували хлороформом, хлороформний розчин фільтрували, випарювали до мінімального об'єму та вносили в колонку (35×2,5 см) з окисом алюмінію III ступеню активності. Порфірин елюювали сумішшю толуол – ацетон, 10:1, елюат випарювали досуха, залишок розчиняли в 100 мл хлороформа і добавляли розчин 0,100 г (4,2 ммоль) 2,3-дихлор-4,5-диціанобензохінона в 10 мл абсолютного бензолу, кип'ятили 30 хвилин, розчин упарювали до 50 мл, потім пропускали через коротку колонку з оксидом алюмінію. Порфірин кристалізували при додаванні до елюату рівного об'єму гептану. Вихід 0,371 г (12,4%). Елементний аналіз, знайдено, %: С 76,1, N 3,8, H 20,1; формула  $C_{52}H_{30}N_{12}$ ; розраховано, %: С 75,9, N 3,7, H 20,4. Електронний спектр:  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgε) в  $CHCl_3$ : 649 (3,60), 592 (3,83), 554 (4,00), 519 (4,32), 427 (5,66). Мас-спектр:  $m/z = 822 (M^+)$ , ПМР-спектр, δ, в  $CDCl_3$ : -2,55 с ушир. (2H, NH); 8,40 д (4H, H<sup>8</sup>-хіноксалін), 8,70 дд (4H, H<sup>7</sup>-хіноксалін), 8,86 с (8H, H<sup>6</sup>-пірол.); 8,98 д (4H, H<sup>5</sup>-хіноксалін), 9,08 с (8H, H<sup>2,3</sup>-хіноксалін).

**5,10,15,20-тетракіс(1N,4N-диметил-6-хіноксалініл)порфірин(II).** Суміш 0,050 г (61 ммоль) 5,10,15,20-тетра(6-хіноксалініл)порфіріна (I) та 15 мл нітрометана довели до кипіння і добавили 1,6 г (8,6 ммоль) метилового ефіра пара-толуолсульфокислоти. Реакційну масу кип'ятили з зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували, розбавляли диетиловим ефіром, випавший осад відфільтровували, промивали ефіром, потім ацетоном та сушили при 80 °С протягом 6 годин. Вихід 0,125 г (88,9%). Елементний аналіз, знайдено, %: С 60,0, Н 5,1, N 6,9, формула  $C_{116}H_{110}N_{12}O_{24}S_8$ ; розраховано, %: С 60,2, Н 4,8, N 9,3. Електронний спектр  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgε) у воді: 645 (3,30), 590 (3,67), 555 (3,89), 520 (4,21), 426 (5,29).

## Література

1. Жилина З. И., Водзинский С. В., Ишков Ю. В. Водорастворимые порфирины. В кн.: Успехи химии порфиринов. Санкт-Петербург. НИИ Химии, СПбГУ — 2001. — С. 7 – 21.
2. Fiel R. S. Porphyrin-Nucleic Acid Interaction: A Review // J. Biomol. Struct. Dynamics. — 1989. — Vol. 6, № 6. — P. 1259 – 1274.

3. Водзинский С. В. Синтез и свойства порфиринов с алкильными и гетерильными мезо-заместителями. — Дисс. канд. хим. наук. — 1990 — Одесса — 151 с.
4. А. с. 808 501 СССР, МКИ<sup>4</sup> С 07 В 487/22. Способ получения тетра(пара-нитрофенил)порфирина // А. С. Семейкин, О. И. Койфман, Б. Д. Березин. — опубл. 28.08.1981. — Бюл. № 8.
5. *Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: A synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions*/ J. S. Lindsey, J. C. Schreiman, H. C. Hsu et al. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — № 5. — P. 827 – 836.
6. Гюитер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
7. А. с. 1 541 211 СССР, МКИ<sup>4</sup> С 07 В 487/22. Способ получения тетратозильной соли мезо-тетра(N-метил-4-пиридил)порфирина // Водзинский С. В., Жилина З. И., Андронати С. А. — опубл. 12.02.1990. — Бюл. № 2.
8. *Cavagnol J. C., Wiselogle F. Y. 1-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1947. — Vol. 69, № 4. — P. 795 – 799.

**Водзинский С. В., Гвоздецкая О. Л.**

Одесский Национальный университет им. И. И. Мечникова,  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных  
препаратов,

ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

#### **НОВЫЙ ВОДОРАСТВОРИМЫЙ МЕЗО-ТЕТРА (6-ХИНОКСАЛИНИЛ) ПОРФИРИН**

##### **Резюме**

Рассматривается важность водорастворимых синтетических порфиринов для разнообразных исследований. С целью их синтеза подобраны условия получения изомерных хиноксалин-карбоксальдегидов. Впервые осуществлен синтез мезо-тетра(6-хиноксалинил)порфирина и проведена его кватернизация. Состав и строение ранее неизвестных соединений установлено с помощью элементного анализа, электронной и ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** синтез, порфирин, хиноксалин-карбоксальдегид, изомер.

**Vodzinskii S. V., Gvozdetskaya O. A.**

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

#### **NEW WATER-SOLUBLE MESO-TETRA(6-QUINOXALINYL)PORPHYRIN**

##### **Summary**

The importance water-soluble synthetic porphyrins for various researches are considered. With the purpose of their synthesis the synthesis of isomeric quinoxalincarboxaldehydes was developed. For the first time is carried out synthesis meso-tetra(6-quinoxaliny)porphyrins and it quaternisation. The composition and structure before unknown compounds is established with the help of the element analysis, electronic and PMR –spectroscopy and mass-spectrometry.

**Keywords:** synthesis, porphyrin, quinoxalincarboxaldehyde, isomer.