

Г. В. Пономарев

ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛПОРФИРИНЫ.  
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

(ОБЗОР)

В обзоре приведены сведения по химическим свойствам  $\beta$ - и мезо-диметил-аминометилпорфиринов, синтез которых осуществляется восстановлением промежуточных иммониевых солей или так называемых «фосфорных комплексов», получаемых по реакции Вильсмейера. Особое внимание обращено на образование и свойства карбкатионов порфиринов, а также ковалентно связанных этановым или этиленовым мостиком димеров порфиринов.

## ВВЕДЕНИЕ

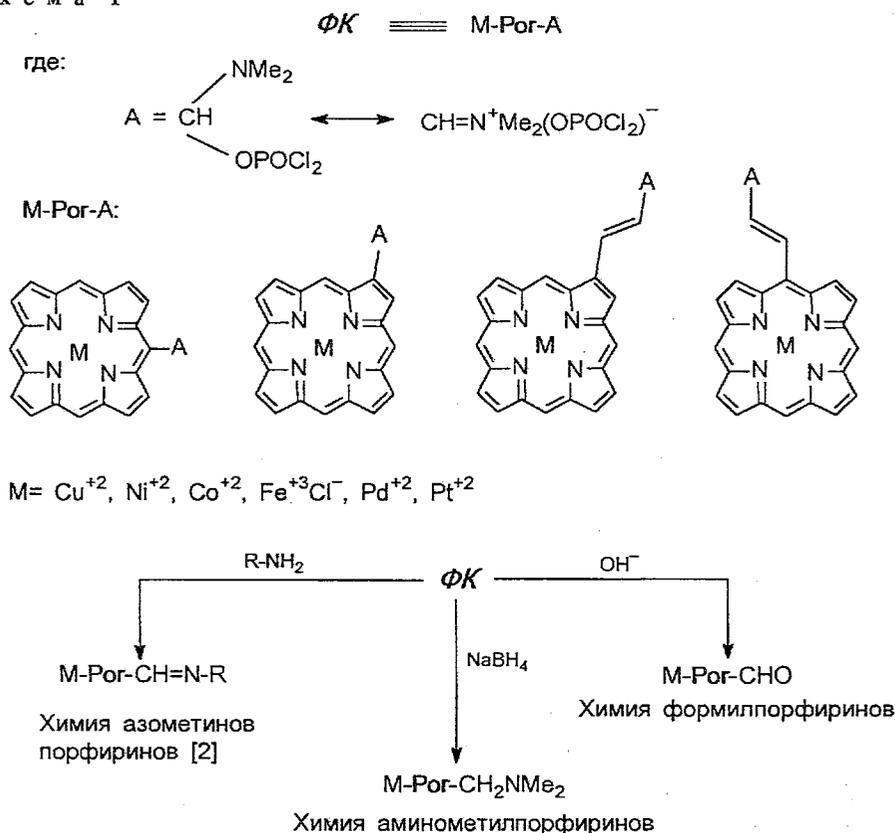
Этот обзор является завершением анализа работ, посвященных использованию реакции Вильсмейера в химии порфиринов\*. Как известно, в процессе проведения реакции Вильсмейера с помощью комплекса Вильсмейера (в большинстве случаев используется комплекс ДМФА/ $\text{POCl}_3$  для введения формильной группы или комплекс N,N-диметиламиноакролеина (ДМА) и  $\text{POCl}_3$  для введения *транс*-формилвинильной группы) на металлокомплексах порфиринов образуются промежуточные иминосоли, названные автором «фосфорными комплексами» (ФК). И если в обзоре [1] были рассмотрены вопросы химии формилпорфиринов, образующихся путем мягкого щелочного гидролиза ФК, а в обзоре [2] — вопросы химии оснований Шиффа мезо- и  $\beta$ -формилпорфиринов, получающихся из ФК при обработке последних первичными аминами или аммиаком, то в данном обзоре будут рассмотрены вопросы синтеза, физико-химических и химических свойств мезо- и  $\beta$ -диметиламинометил(ДМАМ)порфиринов, а также мезо-ДМАМ-винилпорфиринов, получаемых при восстановлении ФК или соответствующих иминосолей с помощью  $\text{NaBH}_4$ .

Указанные соединения оказались интересными объектами в качестве биологически активных веществ и в то же время весьма перспективными в качестве исходных полупродуктов для различных химических превращений. Таким образом, используя реакцию Вильсмейера для первоначальной функционализации порфиринов, можно успешно применять ее сразу в трех основных направлениях — для синтеза формилпорфиринов, для синтеза соответствующих оснований Шиффа и, наконец, для синтеза аминометилпорфиринов, которые, в свою очередь, можно использовать для разнообразных химических превращений.

В общем виде использование ФК в химии порфиринов можно представить схемой 1:

\* Предыдущие сообщения см. [1, 2].

С х е м а 1

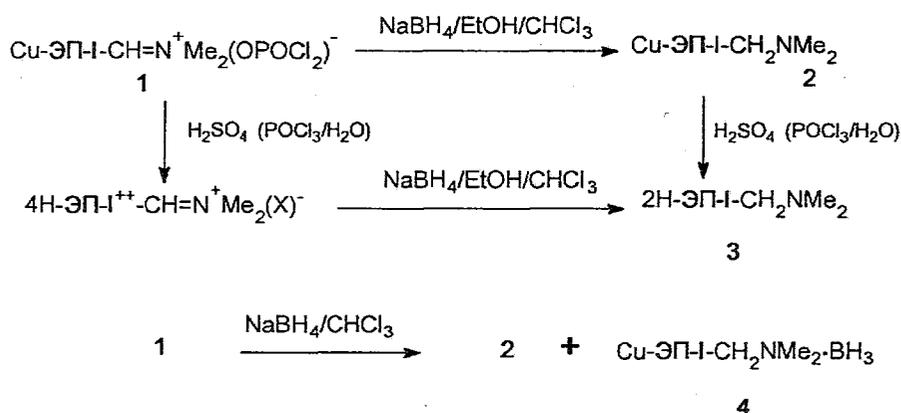
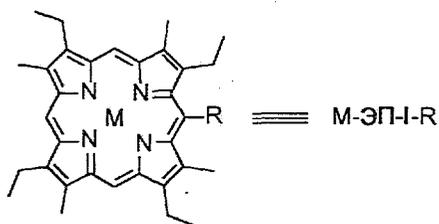


## 1. СИНТЕЗ МЕЗО- и $\beta$ -ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛПОРФИРИНОВ

### 1.1. Синтез мезо-ДМАМ-порфиринов и их борановых комплексов

Впервые синтез мезо-ДМАМ-порфиринов был осуществлен в 1973 г. [3], когда нами было обнаружено, что при восстановлении  $\Phi К$  1, полученного при формилировании медного комплекса этиопорфирина-I, с помощью боргидрида натрия в растворе хлороформа и этанола (метанола) при комнатной температуре происходит очень быстрое (всего за несколько секунд) превращение его в соответствующий медный комплекс 2. Деметаллирование комплекса 2 серной кислотой или хлорокисью фосфора, предварительное обработанное небольшим количеством воды по методу [4], приводит к ДМАМ-порфирину 3 с выходом 80...90%. Этот же порфирин может быть получен и альтернативным способом. Осторожное деметаллирование  $\Phi К$  1 в аналогичных условиях до соответствующей промежуточной иминосоли с последующей ее обработкой  $\text{NaBH}_4$  в смеси хлороформа с этанолом также приводит к порфирину 3.

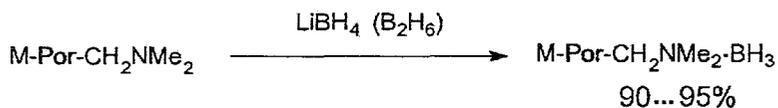
Однако если проводить восстановление  $\Phi К$  1 в растворе хлороформа, то наряду с образованием медного комплекса 2 образуется также и некоторое количество (от 5 до 15%) нового, малополярного при хроматографировании на силикагеле, продукта — аминоборана 4 [5]. Хотя деметаллирование аминоборана 4 также приводит к ДМАМ-порфирину 3, этот процесс идет с относительно невысоким выходом, поскольку протекает с образованием



значительного количества побочных продуктов. Возникновение аминокоборановых комплексов можно легко объяснить частичным образованием некоторого количества диборана в растворе хлороформа при взаимодействии  $\text{NaBH}_4$  с кислым анионом  $(\text{OPOCl}_2)^-$  в присутствии следовых количеств влаги.

Действительно, образование аминокоборанов — одно из наиболее важных химических свойств любых мезо-ДМАМ-порфиринов. Они легко и с высоким выходом могут быть получены при обработке ДМАМ-порфиринов с помощью  $\text{LiBH}_4$  или диборана [5]. Как будет показано ниже, они с успехом используются для установления строения порфиринов методом ПМР и для синтеза мезо-метилпорфиринов.

#### Общий метод получения аминокоборанов порфиринов

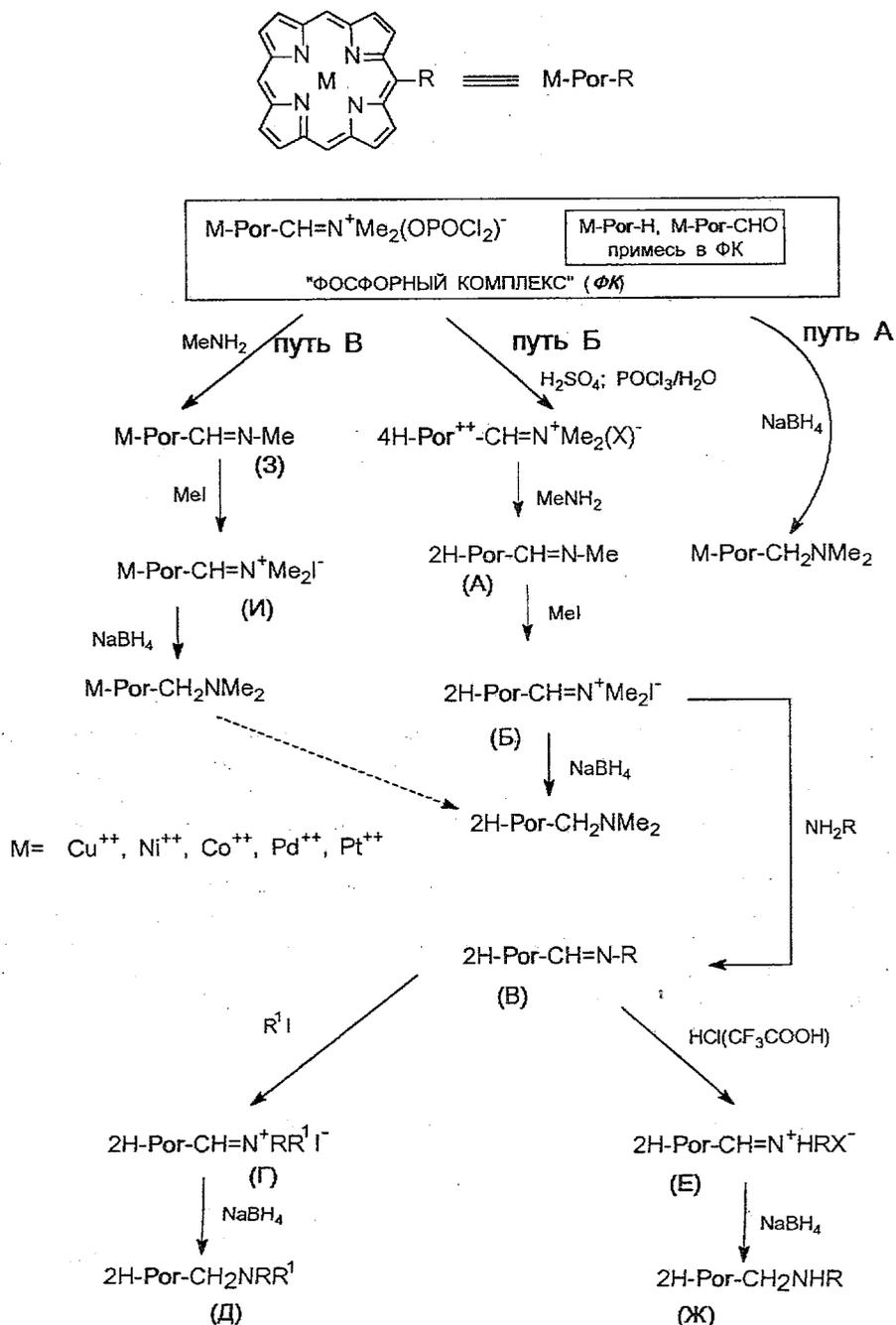


$\text{LiBH}_4$  в ТГФ или барботирование  $\text{B}_2\text{H}_6$  в раствор порфирина  
в хлороформе

Однако при синтезе непосредственно ДМАМ-порфиринов частичное образование в качестве примеси аминокоборанов является нежелательным процессом, поскольку снижает выход ДМАМ-порфиринов.

На основании большого экспериментального материала мы предлагаем следующие наиболее оптимальные варианты синтезов ДМАМ-порфиринов, которые суммированы на схеме 3.

## Общая схема синтеза ДМАМ-порфиринов



## Замечания по схеме:

1. Путь А. Поскольку ФК являются «сырыми» продуктами, т. е. получаемыми непосредственно из реакционной смеси, они всегда содержат некоторое количество примесей, в основном исходного металлокомплекса и комплекса формилпорфирина. Следовательно, непосредственное восстановление ФК до  $M\text{-Por-CH}_2\text{NMe}_2$  с помощью  $\text{NaBH}_4$  может иметь практическое значение только в случае медных, никелевых или кобальтовых комплексов относительно простых порфиринов типа этиопорфирина (ЭП), октаэтилпорфирина (ОЭП), копропорфирина (КП) или тетрафенилпорфирина (ТФП). В других случаях, когда невозможно выделить ФК в относительно чистой

кристаллической форме, лучшими вариантами могут служить два альтернативных пути.

2. Путь Б заключается в деметаллировании ФК с последующей кратковременной (1...5 мин) обработкой промежуточной иминосоли (без ее выделения) водным раствором метиламина до соответствующего основания Шиффа (А), которое затем кратковременным нагреванием в растворе MeI переводят в кристаллический йодметилат  $2H-Por-CH=N^+Me_2I^-$  (Б). (Подробнее о свойствах иминосолей см. [2]). Последний удобно использовать в качестве исходного полупродукта для синтезов ДМАМ-порфиринов, новых оснований Шиффа (В), новых иммониевых солей (Г) и, соответственно, аминометилпорфиринов (Д) с различными заместителями у аминного атома азота.

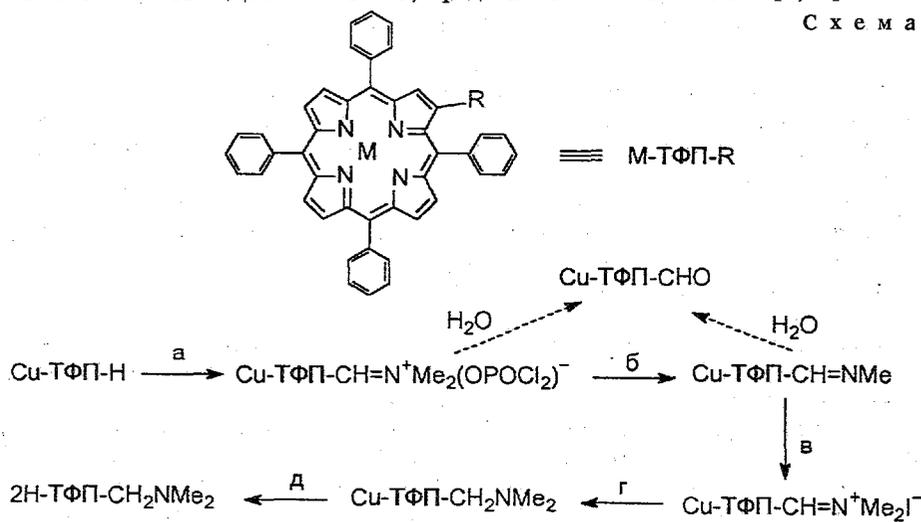
Восстановление оснований Шиффа (В) с помощью  $NaBH_4$  для получения алкиламинометилпорфиринов, в отличие от ФК и других иминосолей, в нейтральной среде протекает крайне медленно и с низким выходом. Однако, если предварительно обработать основание Шиффа раствором  $CF_3COOH$  или сухим  $HCl$  в хлороформе, затем удалить растворитель досуха, т. е. перевести его в соответствующую имино соль (Е) и снова растворить в подходящем растворителе, то восстановление протекает так же быстро, как и любых йодалкилатов, с образованием  $2H-Por-CH_2NHR$  (Ж).

3. Путь В удобен для синтеза металлокомплексов ДМАМ-порфиринов, когда образующиеся в результате реакции ФК неустойчивы и легко гидролизуются в процессе выделения до металлокомплексов формилпорфиринов, например в случае производных ТФП или октаэтилхлорина (ОЭХ). На основании большого экспериментального материала установлено, что взаимодействие ФК с водным метиламином до основания Шиффа (З) протекает значительно быстрее, чем гидролиз ФК в тех же условиях до формилпорфиринов. Кроме того, при получении Pt- или Pd-комплексов ДМАМ-порфиринов удобно сразу после проведения реакции Вильсмейера получать основания Шиффа и затем соответствующий йодметилат (И), поскольку из-за невысокой реакционной способности Pt- и Pd-комплексов октаалкилпорфиринов и большой продолжительности нагревания с комплексом Вильсмейера реакционная смесь содержит значительное количество как исходных комплексов, так и побочных продуктов реакции.

## 1.2. Синтез $\beta$ -ДМАМ-порфиринов

Наиболее показательным синтезом ДМАМ-порфиринов по пути В является синтез 2-ДМАМ-ТФП 5, представленный на схеме 4 [6, 7]:

Схема 4



5

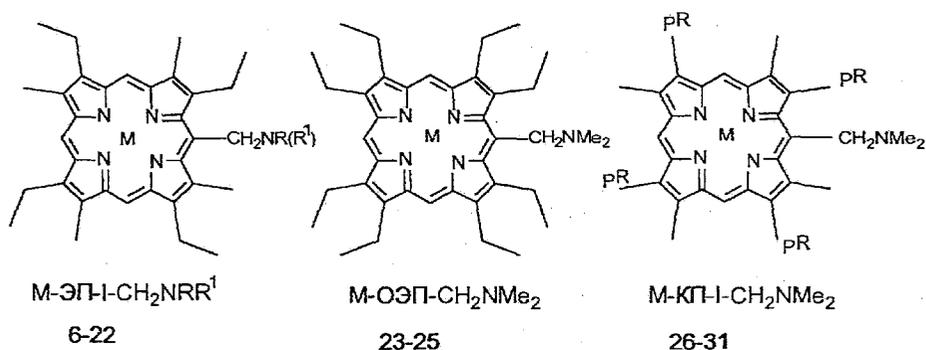
а, ДМФА/ $POCl_3$ ; б,  $MeNH_2$ ; в, MeI; г,  $NaBH_4$ ; д,  $POCl_3/H_2O$

Прямой синтез порфирина 5 деметаллированием соответствующего ФК с последующим восстановлением иминосали невозможен, поскольку немедленно при добавлении к раствору иминосали боргидрида натрия происходит образование формилпорфирина, который затем легко восстанавливается до 2-оксиметил-ТФП. Образование основания Шиффа из ФК при добавлении водного метиламина протекает значительно быстрее, чем гидролиз ФК до Cu-ТФП-СНО, а обработка основания Шиффа MeI позволяет отделить йодметилат от примеси комплекса формилпорфирина.

### 1.3. Примеры синтезированных мезо-ДМAM-порфиринов

Ниже приведены примеры различных мезо-аминометилпорфиринов и их комплексов, полученные из относительно простых симметричных октаалкилпорфиринов на основе ЭП-I (6—22) [3—5, 8, 9], ОЭП (23—25) [8], эфиров КП-I (26—31) [10]:

С х е м а 5

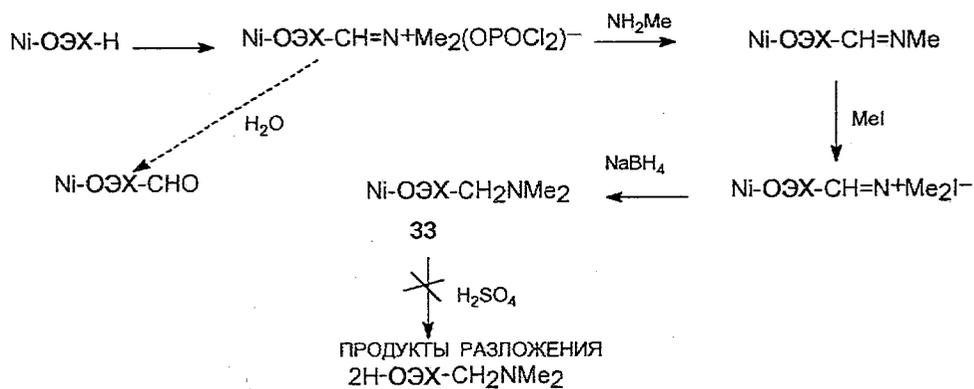
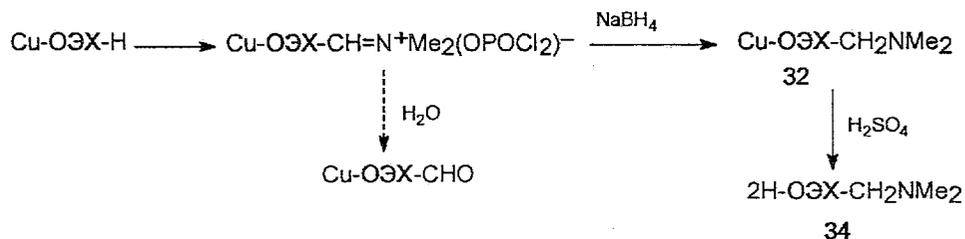
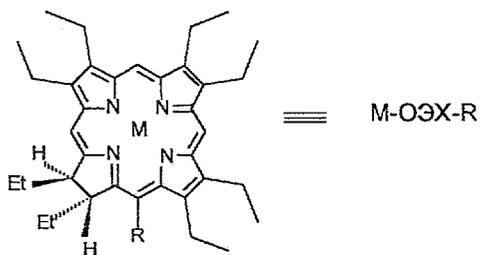


6 R = R<sup>1</sup> = H; 7 R = H, R<sup>1</sup> = Me; 8 R = H, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>Me; 9 R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>(adamantyl-1);  
 10 R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>COOEt; 11 R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe; 12 R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOEt (p);  
 13 R = H, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOMe; 14 R = Me, R<sup>1</sup> = Et; 15 R = R<sup>1</sup> = Et; 16 R = R<sup>1</sup> = Pr; 17 R = R<sup>1</sup> = Bu;  
 18 R = Me, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; 19 R = Ac, R<sup>1</sup> = Me; 20 R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = Me; 21 R = R<sup>1</sup> = Me;  
 22 R = R<sup>1</sup> = Me, M = Co(II); 26 R = Et; 27 R = Et; 28 R = Et; 29 R = Me; 30 R = Me; 31 R = *i*-Pr;  
 6—20, 25, 28, 30 M = 2H; 21, 24, 27, 29, 31 M = Ni(II); 23, 26 M = Cu(II);  
 26—31 P<sup>R</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR

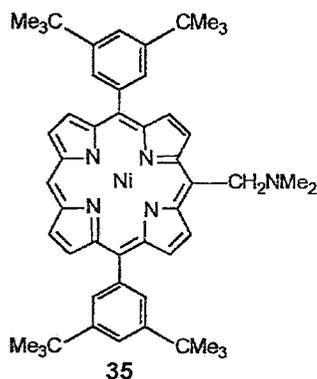
Во всех указанных выше случаях реакцию Вильсмейера проводили так, чтобы в результате получался только единственный продукт мезо-замещения. Эта задача упрощалась тем, что у порфиринов 6—31 были равноценные мезо-положения.

При формилировании металлокомплексов октаэтилхлорина (ОЭХ) электрофильная атака комплексом Вильсмейера идет в первую очередь в мезо-положения, соседние с гидрированным пиррольным кольцом, а образование дополнительных изомерных продуктов замещения практически не происходит.

Реакция протекает при комнатной температуре всего за несколько минут как для медного, так и для никелевого комплекса ОЭХ. Однако из-за склонности этих ФК к гидролизу до соответствующих формилхлоридов, особенно при формилировании Ni-ОЭХ (показано на схеме 6 пунктирными стрелками), синтез соответствующих ДМAM-производных 32 и 33 представляет сложную задачу. Тем не менее синтез таких соединений по приведенной ниже схеме был осуществлен, а из комплекса 32 деметаллированием в серной кислоте получен ДМAM-октаэтилхлорин [11, 12]. Синтез хлорина 34 перед этим безуспешно пытался осуществить К. М. Смит с соавторами [13].



По аналогичной схеме ДМAM-порфирины могут быть легко получены и исходя из мезо,мезо-дизамещенных порфиринов. Так, например, из соответствующего никелевого комплекса порфирина, любезно представленного нам д-ром Д. П. Арнольдом (Q. U. T., Brisbane, Australia), сотрудником нашей лаборатории Д. В. Яшунским был получен комплекс 35 с высоким выходом.

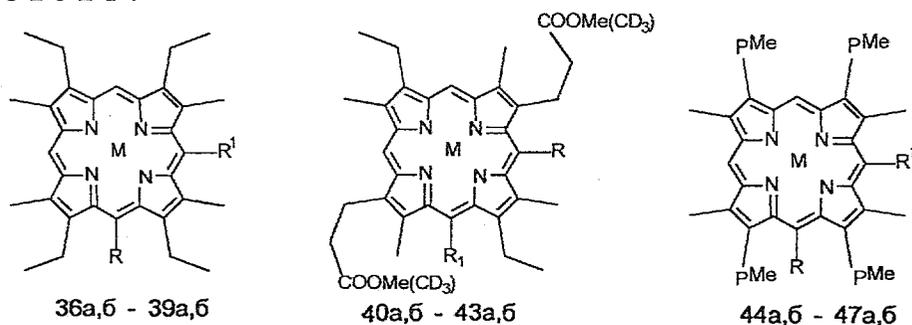


Когда в результате реакции Вильсмейера образуются два изомерных продукта, синтез ДМАМ-производных позволяет относительно легко и быстро провести выделение каждого из них в индивидуальном виде путем хроматографии на силикагеле.

Ниже приведены примеры ДМАМ-порфиринов, полученные исходя из порфиринов II изомерного типа — этиопорфирина-II (ЭП-II) (36а—39а), мезопорфирина-II (МП-II) (40а—43а) и КП-II (44а—47а) [14, 15]. Для всех этих соединений изомеры, содержащие ДМАМ-группу в положении R, имели более высокую подвижность при хроматографировании на силикагеле в системе хлороформ—ацетон, чем соответствующие изомеры с ДМАМ-группой в положении R<sup>1</sup>.

При обработке ДМАМ-порфиринов 36а—47а дибораном в растворе хлороформа получены соответствующие аминокборановые производные 36б—47б.

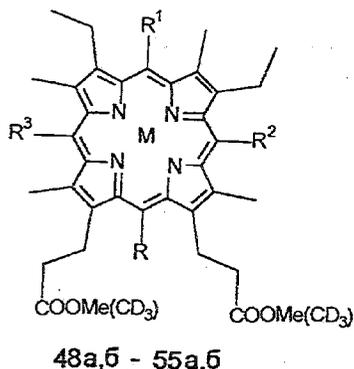
С х е м а 7



36а, 40а, 44а R = A, M = Ni; 37а, 41а, 45а R = A, M = 2H; 38а, 42а, 46а R<sup>1</sup> = A, M = Ni; 39а, 43а, 47а R<sup>1</sup> = A, M = 2H. Везде для 36б—47б соответственно R или R<sup>1</sup> = B; A = CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

B = CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>·BH<sub>3</sub>; P<sup>Me</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe. CD<sub>3</sub> — эфиры получены для исследования спектров ПМР, поскольку сигналы от ядерных метильных групп и метиловых эфиров находятся в одной и той же области спектра ПМР

Способность изомерных ДМАМ-порфиринов, а также их металлокомплексов заметно различаться по своей хроматографической подвижности в зависимости от экранирующего влияния соседних β-алкильных заместителей использована нами для исследования реакции формилирования природных несимметрично замещенных порфиринов. Так, при формилировании диметилового эфира мезопорфирина-IX после восстановления промежуточных ФК получены изомерные ДМАМ-порфирины и далее разделены на индивидуальные изомеры 48а—55а, строение которых установлено методом ПМР сопоставлением спектров как свободных аминов, так и их борановых комплексов 48б—55б. Хроматографическая подвижность данных соединений зависит от места ДМАМ-группы и находится в ряду R > R<sup>1</sup> > R<sup>2</sup> > R<sup>3</sup> [14, 16].

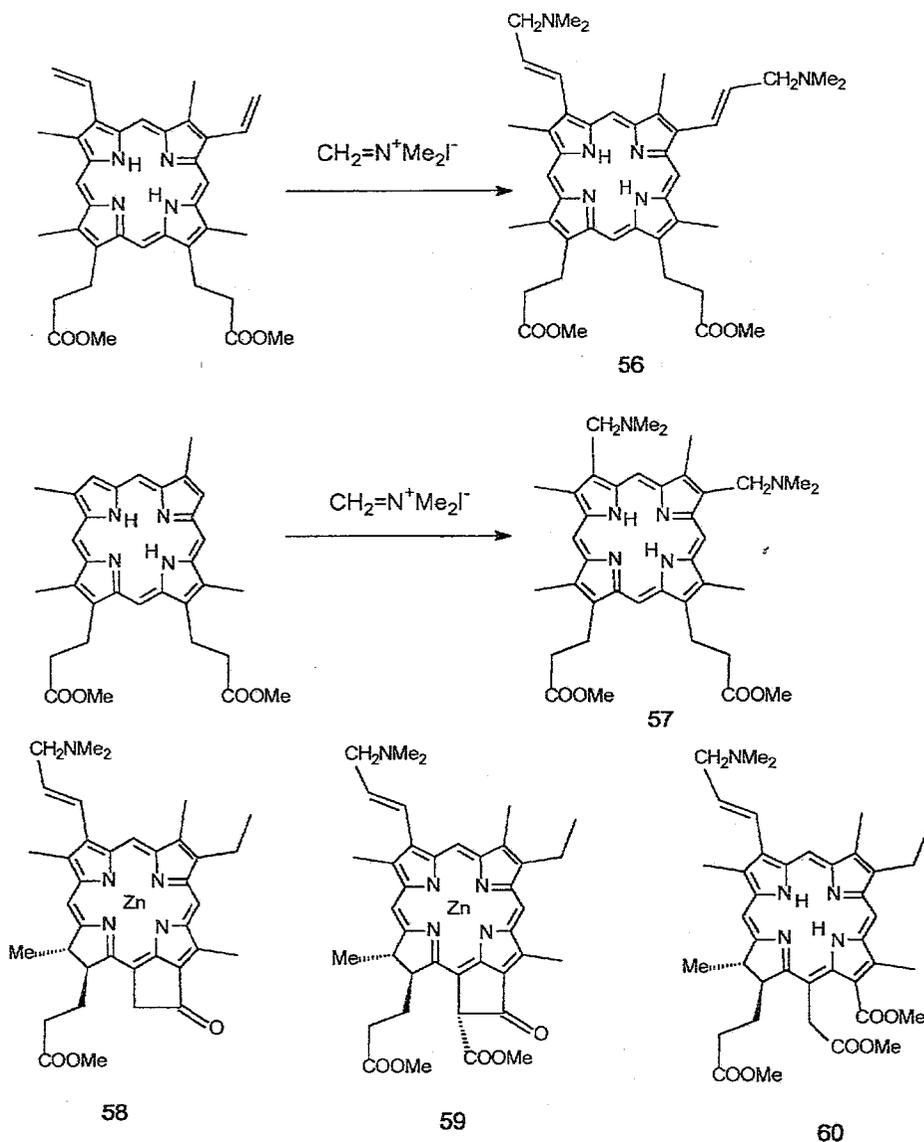


48а R = A, M = Ni; 49а R<sup>1</sup> = A, M = Ni; 50а R<sup>2</sup> = A, M = Ni; 51а R<sup>3</sup> = A, M = Ni; 52а R = A, M = 2H; 53а R<sup>1</sup> = A, M = 2H; 54а R<sup>2</sup> = A, M = 2H; 55а R<sup>3</sup> = A, M = 2H; 48б—55б — соответствующие борановые комплексы порфиринов 48а—55а (вместо А, B)

#### 1.4. Синтез ДМАМ-порфиринов с применением «соли Эшенмозера»

В последние годы появилось несколько сообщений по использованию альтернативного метода введения ДМАМ-группы в порфириновый макроцикл. В работах К. М. Смита с соавторами [13, 17] показано, что диметилметиленаммонийодид («соль Эшенмозера») [18] может быть использован для успешного введения ДМАМ-группы в молекулы порфиринов и хлоринов, но только по  $\beta$ -незамещенным положениям порфиринового макроцикла или по винильным периферическим заместителям с образованием *транс*-формилвинильной группы. Ниже приведены примеры полученных соединений 56—60. Интересно, что эта реакция ни при каких обстоятельствах не идет по мезо-положениям не только порфиринов, но даже и по сверхактивным хлориновым мезо-положениям, соседним с восстановленным пиррольным кольцом.

С х е м а 8



## 2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДМАМ-ПОРФИРИНОВ И ИХ БОРАНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ

### 2.1. Хроматографические свойства

В предыдущем разделе указывалось, что введение ДМАМ-группы позволяет легко разделять изомерные ДМАМ-порфирины хроматографией на силикагеле [14—16].

Хроматографическая подвижность ДМАМ-порфиринов на силикагеле в значительной мере зависит от стерических параметров соседних  $\beta$ -пиррольных заместителей. Чем меньше объем соседних заместителей, тем легче осуществляется взаимодействие ДМАМ-группы с кислой поверхностью силикагеля и тем ниже подвижность данного вещества (аналогичная закономерность прослеживается и для оснований Шиффа мезо-формилпорфиринов [2]).

Нами найдено, что хроматографическая подвижность на силикагеле ДМАМ-порфиринов увеличивается в зависимости от соседних пиррольных заместителей в ряду:



Эта закономерность имеет смысл, конечно, при сравнении только изомерных соединений.

Образование аминоборановых комплексов не позволяет аминному атому азота взаимодействовать с кислой поверхностью сорбента, что приводит к заметному увеличению подвижности и нивелированию различий в хроматографических свойствах.

Таким образом, введение ДМАМ-группы в мезо-положения порфириновых макроциклов позволяет разделять очень близкие по химическому составу соединения, например изомеры положения, на индивидуальные вещества, что может иметь большое практическое значение.

### 2.2. Электронные, ИК, ПМР и масс-спектры ДМАМ-порфиринов и их борановых комплексов

Присутствие ДМАМ-группы в молекулах легко и надежно детектируется с помощью ИК спектров, полученных как для таблеток с КВг, так и для растворов в  $\text{CCl}_4$ , по наличию в них полос  $2760$  и  $2810 \text{ см}^{-1}$ , обусловленных валентными колебаниями связей  $\text{C—H}$  в диметиламиногруппе [19]. Существование же аминоборановых комплексов наиболее наглядно и однозначно определяют по наличию интенсивных полос при  $2268$ ,  $2312$  и  $2363 \text{ см}^{-1}$  (для растворов в  $\text{CCl}_4$ ), которые характерны для валентных колебаний связей  $\text{B—N}$  в триалкиламинборанах [20].

Большое число синтезированных ДМАМ-порфиринов и их металлокомплексов позволило выявить несколько общих эмпирических закономерностей, присущих их электронным спектрам. Так, введение ДМАМ-группы в мезо-положение порфиринового цикла приводит:

1. К bathochromному сдвигу на  $7...10 \text{ нм}$  всех полос в видимой части спектра, включая и полосу  $\text{Soret}$ , для свободных оснований порфиринов. Интенсивность I-полосы уменьшается примерно в  $1,5...2$  раза и общий вид спектра, т. е. соотношение полос I : II : III : IV, становится традиционным как для мезо-моноалкилоктаалкилпорфиринов.

2. В случае медных и никелевых комплексов ДМАМ-порфиринов bathochromный сдвиг составляет  $7...10 \text{ нм}$  для полосы  $\text{Soret}$  и  $15...18 \text{ нм}$  для  $\alpha$ - и  $\beta$ -полос, причем всегда у металлокомплексов ДМАМ-порфиринов

соотношение интенсивностей полос  $\alpha/\beta$  меньше  $\alpha/\beta$  мезо-незамещенных металлокомплексов. Кроме того, интенсивность полосы  $\text{C}\alpha$  и особенно  $\alpha$ -полосы для ДМАМ-производных в 1,5...2 раза меньше соответствующего незамещенного комплекса.

3. Образование аминокоборановых комплексов приводит к заметному батохромному сдвигу и перераспределению интенсивностей полос в видимой части спектра как для металлокомплексов, так и свободных оснований порфиринов, что, естественно, сказывается на изменении окраски растворов. Причем, если батохромный сдвиг для полосы  $\text{C}\alpha$  составляет всего 1...3 нм, то в видимой области — 6...9 нм для  $\beta$ -полосы и 12...13 нм для  $\alpha$ -полосы и всегда соотношение полос  $\alpha/\beta$  аминокоборана больше соотношения полос  $\alpha/\beta$  для исходного металлокомплекса ДМАМ-порфирина.

4. Во всех случаях при сопоставлении спектров изомерных ДМАМ-порфиринов и их металлокомплексов более подвижные на силикагеле изомеры, т. е. содержащие ДМАМ-группу между более объемистыми заместителями, имеют батохромный сдвиг (2...4 нм) по сравнению с более полярным изомером. В случае соответствующих аминокоборанов тенденция сохраняется. В изомерах, содержащие ДМАМ· $\text{BH}_3$ -группу между более объемистыми заместителями, наблюдается батохромный сдвиг 2...5 нм, по сравнению с менее стерически затрудненным изомером.

Безусловно, однозначное и корректное отнесение всех сигналов в спектрах ПМР ДМАМ-порфиринов может дать только проведение экспериментов с привлечением метода ядерного эффекта Оверхаузера. Однако во многих случаях можно успешно использовать более простые и доступные варианты метода ПМР для установления строения ДМАМ-порфиринов, т. е. сделать вывод о месте мезо-замещения при проведении реакции Вильсмейера. Анализируя ПМР спектры ДМАМ-порфиринов, их никелевых комплексов и соответствующих аминокоборанов [7, 14—16] можно сделать следующие общие выводы:

1. Когда мезо-ДМАМ-группа (или мезо-ДМАМ· $\text{BH}_3$ -группа) находится между одинаковыми заместителями, тогда всегда протоны метиленовой группы ДМАМ проявляются в спектре в виде узкого синглета в области 5,05...5,15 м. д. для Ni-комплексов, 5,75...5,9 м. д. — для свободных оснований, 5,9...6,15 и 6,45...6,65 м. д. для аминокоборанов Ni-комплексов и свободных оснований порфиринов соответственно.

2. Наличие ДМАМ-группы между двумя различными заместителями (например, у производных ЭП-I, КП-I, МП-II и т. д.) проявляется в заметном уширении сигнала группы  $\text{CH}_2\text{—NMe}_2$ , который у соответствующего аминокоборана проявляется в виде АВ-квартета с КССВ 14,5...15,5 Гц. Поэтому получение аминокоборанов можно использовать для однозначного ответа на вопрос об одинаковом или различном составе соседних с ДМАМ-группой  $\beta$ -пиррольных заместителей.

3. Из анализа спектров изомеров мезо-ДМАМ-МП-II (40а,б—43а,б) следует, что:

а) введение ДМАМ-группы практически не сдвигает сигнал соседней метильной группы по сравнению с мезо-незамещенным порфирином;

б) наибольший сильнополюсный сдвиг наблюдается для протонов метильной группы, находящейся также в соседнем пиррольном кольце, но через один  $\beta$ -заместитель;

в) у этильных и алкоксикарбонилэтильных заместителей метиленовые группы, находящиеся у порфиринового кольца и соседние с мезо-заместителем, проявляются в виде АВ-системы, взаимодействующей с метильной или метиленовой группой;

г) образование борановых комплексов приводит к двум синглетам в высоком поле от метильных протонов группы  $\text{CH}_2\text{NMe}_2\cdot\text{BH}_3$ .

4. Из анализа спектров ПМР порфиринов производных МП-IX (48a,б—55a,б) помимо перечисленных выше закономерностей следует, что у аминокоборановых комплексов даже в случае, когда мезо-заместитель находится между двумя одинаковыми заместителями ( $\gamma$ -мезо-положение) и метиленовые протоны ( $\text{CH}_2\text{NMe}_2 \cdot \text{BH}_3$ ) имеют форму уширенного синглета, сигналы от N-метиленных протонов проявляются как два узких синглета. Таким образом, образование аминокоборанов может быть использовано не только для характеристики конкретного мезо-положения, но и для ответа на вопрос — симметрично или нет расположение других  $\beta$ -заместителей имеется в данном порфириновом макроцикле.

5. Протонирование (съемка образцов в присутствии  $\text{CF}_3\text{COOD}$  при различной ее концентрации) приводит к заметным изменениям в химических сдвигах как мезо-, так и периферических  $\beta$ -заместителей [8], что может быть использовано для интерпретации спектров. Следует учитывать, что в первую очередь протонируется аминный атом азота и только затем атомы азота порфиринового макроцикла.

В обзоре [2] были подробно рассмотрены масс-спектры электронного удара оснований Шиффа мезо-формилпорфиринов и показано, что для подобных соединений характерны а) способность молекулярного иона к внутримолекулярным перегруппировкам и циклизациям и б) термический распад молекулы в ионизационной камере масс-спектрометра, что необходимо учитывать при анализе масс-спектров [21]. В случае производных мезо-аминометилпорфиринов термическая деградация молекулы происходит даже в большей степени, чем для других мезо-замещенных порфиринов. Интенсивность пика молекулярного иона для большинства соединений не превышает нескольких процентов и для корректной интерпретации спектров аминометилпорфиринов иногда требуется специальная химическая модификация [22].

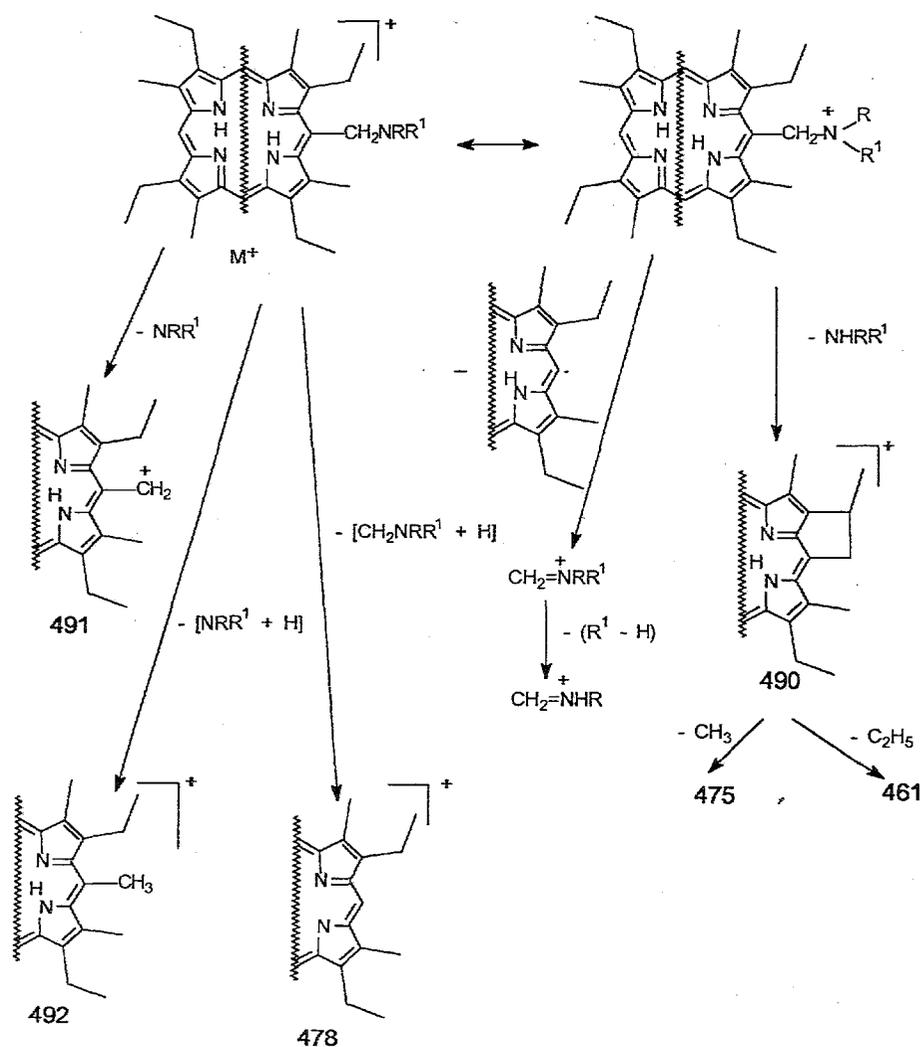
В спектрах мезо-аминометильных производных порфиринов интенсивность пика молекулярного иона падает с увеличением массы и усложнением структуры заместителей при атоме азота. В большинстве случаев наиболее интенсивный в спектре пик иона 490 у производных ЭП-I (546 — в случае производных ОЭП) соответствует элиминированию амина  $\text{NHRR}^1$  от мезо-заместителя с переносом атома водорода с порфиринового ядра на атом азота аминного остатка.

Наличие в спектрах вторичных и третичных аминов ионов 492 и 478 объясняется термическим распадом мезо-замещенных порфиринов до ЭП-I (M 478) и мезо-метил-ЭП-I (M 492) при испарении образца в ионизационной камере масс-спектрометра. (Аналогичная картина наблюдается также для всех других синтезированных порфиринов, производных ОЭП, КП, МП). Возможность такого типа деструкции доказана химическим и масс-спектрометрическим анализом продуктов возгонки в вакууме образцов вторичных и третичных аминов, а также их борановых комплексов. Кроме того, анализ масс-спектров метастабильных ионов (метод DADI) мезо-аминометилпорфиринов показывает, что ионы 492 и 478 (для производных ЭП) не образуются из молекулярных ионов и обусловлены, следовательно, термолизом анализируемого образца.

В области низких масс можно наблюдать интенсивные пики ионов, образующихся в результате отщепления амина от порфиринового кольца. Фрагментация аминного остатка протекает по классической схеме [23], что позволяет при помощи масс-спектров надежно идентифицировать заместители при атоме азота.

Ниже на примере производных ЭП представлена общая схема фрагментации порфиринов, содержащих в мезо-положении группу  $-\text{CH}_2\text{NRR}^1$ :

Основные направления фрагментации мезо-диметиламинометилпорфиринов при масс-спектрометрии электронного удара



Из этой схемы видно, что основной процесс фрагментации связан с отрывом амина  $NHRR^1$  и образованием молекулярного иона порфирина с циклопентановым кольцом. Правомочность заключения о перегруженном процессе подтверждается присутствием в продуктах возгонки аминотетрапорфиринов следовых количеств соединений, которые по своим электронным спектрам соответствуют порфиринам с циклопентановым кольцом.

Ацилирование (ацетилирование или бензоилирование) вторичных аминов приводит к резкому увеличению интенсивности пиков молекулярных ионов, что может быть с успехом использовано для идентификации этих соединений. Так, при ацилировании порфирина **7** получены производные **19** и **20**, для которых интенсивность пиков молекулярных ионов в спектре становится максимальной, а наиболее характерным направлением фрагментации является отрыв ацильного остатка.

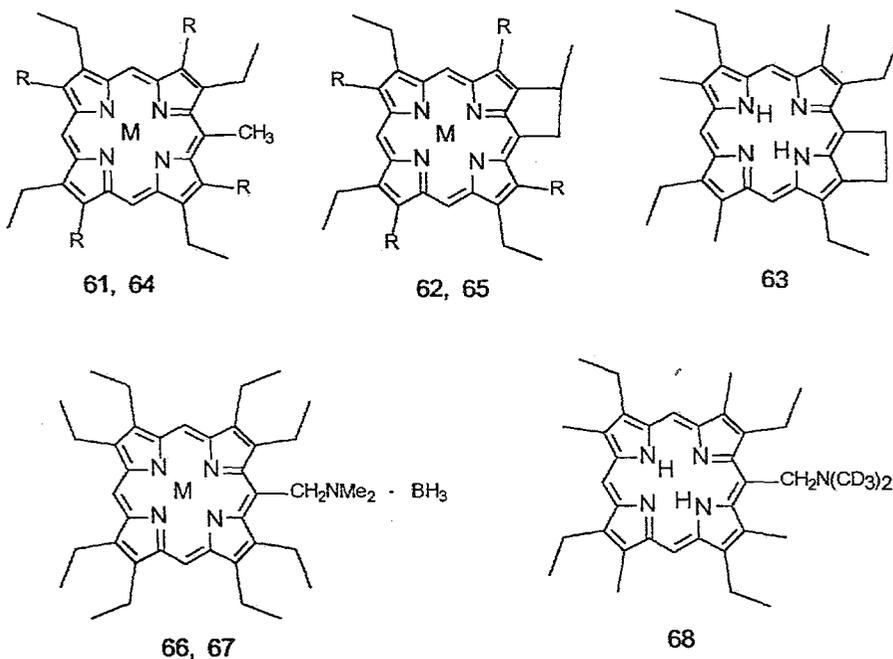
Что касается масс-спектров борановых комплексов ДМAM-порфиринов, то использование техники быстрого нагревания образца в ионизационной камере масс-спектрометра позволяет в большинстве случаев получать спектры, содержащие пики молекулярных ионов. Однако основной процесс при проведении масс-спектрометрического анализа — термолит образца и возникновение в масс-спектрах интенсивных пиков ионов, отвечающих пикам молекулярных ионов мезо-метилпорфиринов.

### 3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДМAM-ПОРФИРИНОВ

#### 3.1. Термолит мезо-ДМAM-порфиринов в вакууме и высококипящих спиртах

##### 3.1.1. Синтез мезо-метилпорфиринов

Известно несколько сообщений [24—26] о синтезе мезо-метилпорфиринов и хлоринов, представляющих интерес для изучения фиксации энергии у фотосинтезирующих бактерий. Все описанные методы синтеза достаточно сложны экспериментально, а исходные полупродукты труднодоступны.



61, 62, 64, 65, 67 M = 2H; 61, 62 R = Me; 64, 65 R = Et; 66 M = Cu(II)

Из предыдущего раздела следует, что в масс-спектрах электронного удара ДМAM-порфиринов и других мезо-аминометилпорфиринов [22] наиболее характерными являются ионы  $M^{+}$ ,  $[M-CH_2NRR^1+H]^+$  (a),  $[M-NRR^1+H]^+$  (б),  $[M-NRR^1]^+$  (в) и  $[M-NHRR^1]^+$  (г).

Анализ масс-спектров метастабильных ионов методом DADI показывает, что ионы (a) и (б) обусловлены примесями и не образуются в результате фрагментации молекулярного иона. Наиболее вероятно, что эти ионы образуются при термической деструкции мезо-аминометилпорфиринов до мезо-незамещенного порфирина — фрагмент (a) и мезо-метилпорфирина — фрагмент (б) соответственно. Что касается фрагмента (г), имеющего в масс-спектрах пик максимальной интенсивности у многих аминометилпорфиринов, то ему соответствует устойчивый порфирин, содержащий циклопентановое кольцо. Такой порфирин может образовываться не только

из молекулярного иона (см. схему 9), но и при термической циклизации с отщеплением амина.

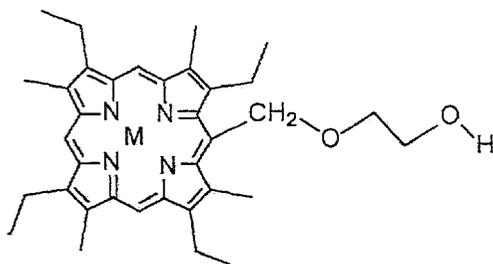
При термоллизе любых мезо-аминометилпорфиринов производных ЭП-I (250...280 °С, вакуум 1,0...0,05 мм рт. ст., 5...10 мин) образуется мезо-метилпорфирин 61 и смесь циклопентанпорфиринов 62 и 63, а из производных ОЭП — 64 и 65.

Термоллиз аминометилпорфиринов, вероятно, протекает путем гомолитического разрыва связи С—N и рекомбинации образующегося свободного радикала мезо-метиленпорфирина с одним из атомов водорода, содержащихся в элиминируемой боковой цепи. Поэтому использование для термоллиза аминборанов, например 66 или 67, значительно повышает выход (до 50...75%) соответствующего мезо-метилпорфирина [27]. Масс-спектрометрический анализ порфирина 61, полученного при возгонке дейтероаналога 68, показал, что атом водорода, необходимый для рекомбинации свободного радикала, предоставляется остатком N(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Количество циклопентапорфиринов в продуктах термоллиза составляет всего 1...2%.

Таким образом, основное отличие распада мезо-аминометилпорфиринов при термоллизе от распада катион-радикалов (молекулярных ионов) заключается в образовании, главным образом, мезо-метилпорфиринов, а не порфиринов с циклопентановым кольцом [22, 28—30].

### 3.1.2. Синтез металлокомплексов мезо-алкоксиметилпорфиринов

Гомолитический разрыв связи С—N в ДМAM-группе происходит при нагревании металлокомплексов мезо-ДМAM-порфиринов в растворах высококипящих спиртов уже при температуре выше 130...150 °С. При этом происходит замещение диметиламиногруппы алкоксильной группой. Например, при нагревании Cu- и Ni-комплексов мезо-ДМAM-ЭП-I в этиленгликоле получены соответствующие эфиры 69 и 70 с высоким выходом [31]. В то же время нагревание свободных оснований ДМAM-порфиринов в высококипящих спиртах приводит к смеси продуктов и поэтому не может быть рекомендовано для использования в синтезе соответствующих мезо-алкоксиметилпорфиринов.



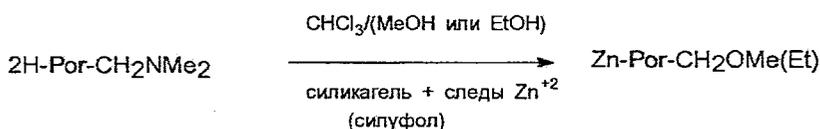
69, M=Cu; 70, M=Ni

### 3.2. Взаимодействие ДМAM-порфиринов с нуклеофилами в присутствии ацетата цинка

Первое, с чем сталкивается любой химик, занимающийся исследованием свойств мезо-ДМAM-порфиринов и, следовательно, их хроматографией, это практически обязательное появление более подвижных ярко-красных пятен при их идентификации с помощью ТСХ на пластинках с силикагелем на алюминиевой подложке (алюминиевой фольге) и с применением растворителей, содержащих влагу или спирты (например, стабилизированный хлороформ). В некоторых случаях и силикагель, используемый для

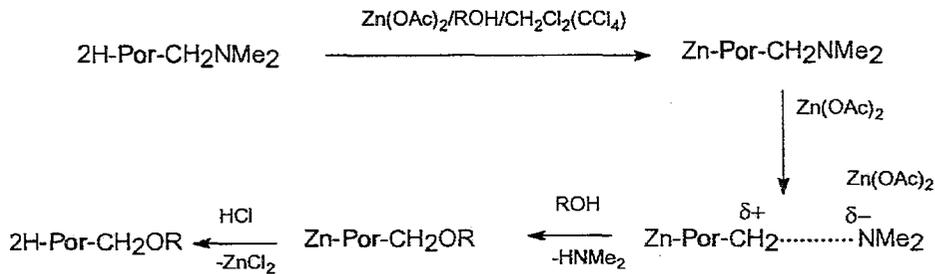
колоночной хроматографии, совершенно не пригоден для выделения и очистки ДМАМ-порфиринов, поскольку при хроматографировании в системах, содержащих спирты (метанол или этанол), иногда происходит количественное превращение ДМАМ-порфиринов в другие более подвижные соединения.

В результате проведенного анализа было установлено, что обнаруживаемые при ТСХ подвижные малополярные соединения представляют собой цинковые комплексы мезо-этоксид(метокси)метилпорфиринов. Следовательно, образование цинковых комплексов мезо-ДМАМ-порфиринов из-за присутствия следовых количеств ионов цинка в используемом для хроматографии на силикагеле провоцировало протекание следующей реакции — отрыв диметиламиногруппы и замена ее на этоксильную (метоксильную) группу в зависимости от системы (хлороформ—этанол или хлороформ—метанол). Поэтому для выделения и очистки ДМАМ-порфиринов нужно самым тщательным образом относиться к подбору соответствующих пластин для ТСХ и марок силикагеля для колоночной хроматографии, проверять их на отсутствие ионов цинка и заменять метанол или этанол на ацетон для увеличения полярности хроматографической системы. Хорошие результаты дает предварительная прогонка пластинок с силикагелем в 5% водном растворе ЭДТА. Эта процедура позволяет полностью удалить ионы цинка с поверхности сорбента и добиться хорошо воспроизводимых результатов при хроматографировании образцов. При хроматографировании медных или никелевых комплексов мезо-ДМАМ-порфиринов также может происходить образование некоторого количества медных или никелевых комплексов мезо-этоксид(метокси)метилпорфиринов, хотя и в меньшей степени, чем при хроматографировании свободных оснований ДМАМ-порфиринов, если в силикагеле присутствуют ионы цинка.

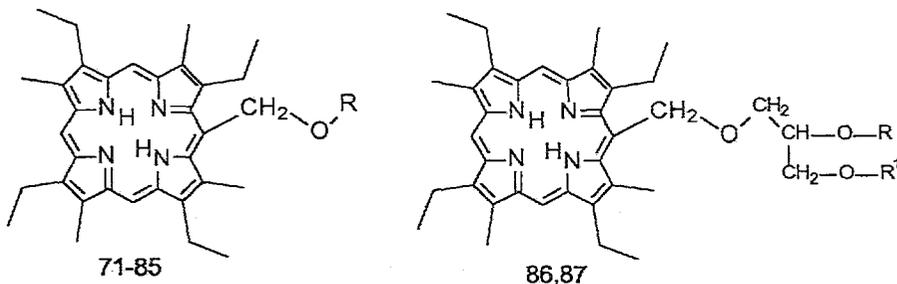


### 3.2.1. Взаимодействие со спиртами и фенолами с образованием простых эфиров

Способность мезо-ДМАМ-порфиринов легко трансформироваться в цинковые комплексы мезо-этоксиметилпорфиринов при хроматографировании на силикагеле была использована нами для разработки универсального метода синтеза мезо-алкокси(арилокси)метилпорфиринов, который заключается в нагревании мезо-ДМАМ-порфирина и соответствующего спирта в растворе хлористого метилена или четыреххлористого углерода в присутствии избытка ацетата цинка. Реакция протекает следующим образом. В первый момент (в течение 1...2 мин) происходит образование цинкового комплекса ДМАМ-порфирина, что хорошо видно как хроматографически, так и с помощью электронных спектров реакционной смеси. Затем происходит координирование избыточного количества ацетата цинка с азотом ДМАМ-группы и активация комплекса благодаря растягиванию связи С—N с образованием положительного заряда на мезо-метиленовом углероде. Возникший «скрытый» карбокатион, аналогичный традиционному бензильному карбокатиону, взаимодействует с нуклеофилом, в данном случае с гидроксилсодержащими соединениями, с образованием цинковых комплексов простых эфиров, из которых затем кратковременной (1...2 мин) обработкой соляной кислотой получают соответствующие порфирины по схеме:



Ниже приведены примеры осуществленных синтезов [32—34]



71 R = H; 72 R = Me; 73 R = Et; 74 R = Pr; 75 R = *i*-Pr; 76 R = Bu; 77 R = *t*-Bu; 78 R = *t*-Bu;  
 79 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; 80 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe; 81 R = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H; 82 R = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>H;  
 83 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>OH; 84 R = Ph; 85 R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 86 R + R<sup>1</sup> = CMe<sub>2</sub>; 87 R = R<sup>1</sup> = H

В ряду низших алифатических спиртов скорость образования мезо-алкоксиметилпорфиринов убывает с увеличением числа метиленовых звеньев в спирте. Однако большое значение приобретают и стерические факторы. Так, например, для бутанолов зависимость следующая: BuOH > *i*-BuOH > *t*-BuOH. Относительно невысокий выход (50...60%) порфирина 78 обусловлен кроме стерических факторов еще и его термической нестабильностью. Интересно, что попытки получения порфирина 78 другим методом — нагреванием мезо-ацетоксиметил-ОЭП с *трет*-бутанолом вообще не привели к положительному результату [35].

Естественно, что получать простые эфиры по этой схеме можно не только с алифатическими спиртами, но и с большинством других соединений, содержащих оксигруппу. Очень легко и практически с количественным выходом протекает реакция с фенолом (образование 84). В присутствии большого избытка этиленгликоля или триэтиленгликоля происходит образование эфирной связи по одной гидроксильной группе. Возможно также и ковалентное присоединение порфирина к полиэтиленгликолям различной молекулярной массы для создания окрашенных реактивов.

Особый интерес представляют эфиры с непредельными спиртами, которые могут служить полупродуктами для дальнейших химических превращений. Так, из порфирина 3 взаимодействием с аллиловым спиртом получен эфир 85. Относительно невысокий выход (50...60%) связан с наличием в реакционной смеси побочных продуктов, которые образуются при взаимодействии промежуточного цинкового комплекса по двойной связи аллилового спирта.

В качестве примера широких возможностей предлагаемого нами метода может служить получение эфиров с глицерином и изопропилиденглицерином 86 и 87 [33]. При использовании глицерина реакция протекает только по первичной гидроксильной группе.

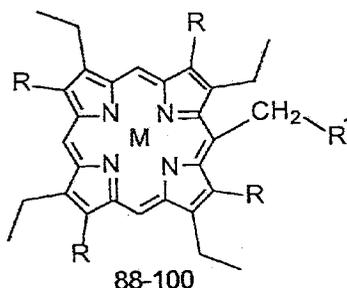
Все синтезированные эфиры имеют очень близкие электронные спектры этио-типа, вне зависимости от строения вступающего в реакцию спирта, что свидетельствует об отсутствии сильного электронного взаимодействия между порфириновым кольцом и радикалом R через эфирный кислород. В их ИК спектрах присутствует интенсивная характеристическая полоса при  $1150\text{ см}^{-1}$ , соответствующая  $\nu(\text{C}-\text{O})$  простой эфирной связи.

Для масс-спектров практически всех эфиров характерно наличие пиков молекулярных ионов, а также фрагментов  $(\text{M}-\text{R})^+$  (а),  $(\text{M}-\text{OR}+\text{H})^+$  (б),  $(\text{M}-\text{OR})^+$  (в) и  $(\text{M}-\text{CH}_2\text{OR}+\text{H})^+$  (г). В масс-спектрах порфиринов с низшими алкоксигруппами максимальную интенсивность имеет пик  $\text{M}^+$ , а следующим по интенсивности — пик иона (в). Наличие в масс-спектрах интенсивных ионов (б) и (г), особенно в спектрах сложных труднолетучих эфиров, объясняется возникновением при термоллизе образцов соответственно мезо-метилпорфиринов и мезо-незамещенных порфиринов.

### 3.2.2. Взаимодействие с СН-кислотами

Предположение о возникновении промежуточного «скрытого» карбкатиона бензильного типа при взаимодействии мезо-ДМАМ-порфиринов с избытком ацетата цинка позволило распространить эту реакцию на синтез самых разнообразных мезо-замещенных порфиринов.

Нами исследована одна из наиболее важных, по нашему мнению, реакций — взаимодействие с СН-кислотами [34, 36, 37], так как при этом могут быть получены разнообразные соединения, содержащие в мезо-положении порфиринового кольца группы, связанные с макроциклом простой С—С связью. Установлено, что скорость реакции хорошо согласуется со значениями  $\text{pK}_a$  соответствующих СН-кислот. Ниже приведены примеры соединений, полученных при взаимодействии ДМАМ-порфиринов с нитрометаном, нитро- и циануксусным эфирами, ацетоном и рядом  $\beta$ -дикетонов.



88—91, 93, 95, 98—100 R = Me; 92, 94, 96, 97 R = Et; 88, 89 R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Ac; 90—92 R<sub>1</sub> = CHAc;  
93, 94 R = CH(COPh)Ac; 95—97 R = CH(COPh)<sub>2</sub>; 98 R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>; 99 R<sup>1</sup> = CH(NO<sub>2</sub>)COOEt;  
100 R<sup>1</sup> = CH(CN)COOEt; 88, 90, 96 M = Zn; остальные M = 2H

Конечно, медленнее всего происходит реакция с ацетоном. Для образования комплекса 88 требуется кипячение реакционной смеси в течение многих часов, а реакция с ацетилацетоном и другими  $\beta$ -дикетонами, даже такими стерически затрудненными, как дибензоилметан или бензоилацетон, протекает с высоким выходом в течение нескольких минут. К сожалению, отсутствуют данные рентгеноструктурного анализа для  $\beta$ -дикетонатных производных порфиринов. Поэтому можно только предполагать, на основании компьютерного моделирования, что в соединениях 95 и 97 одна из фенильных групп находится над плоскостью порфиринового кольца, а другая — максимально удалена от порфирина.

Электронные спектры порфиринов 89, 91—95, 97—100 мало зависят от наличия электроотрицательных групп в мезо-заместителе и напоминают спектры мезо-метилпорфиринов, для которых характерна примерно

одинаковая интенсивность II и III полосы в видимой области спектра. Масс-спектры этих соединений имеют обычно интенсивные пики молекулярных ионов и ионов, отвечающих  $\beta$ -разрыву (например, ион 491 для производных ЭП).

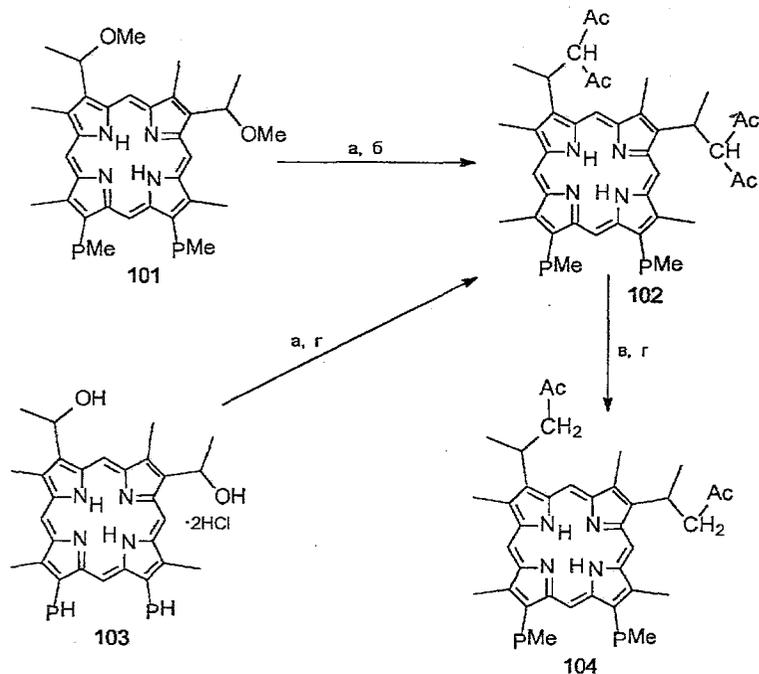
Из спектров ПМР соединений 88 интересен спектр порфирина 99, на основании которого по сильному экранированию сложноэфирной этильной группы за счет кольцевого тока можно предположить, что мезо-заместитель находится над плоскостью порфиринового кольца.

### 3.3. Использование ацетата цинка для генерирования карбкатионов бензильного типа на примере производных гематопорфирина-IX и *виц*-дигидроксхлоринов. Взаимодействие с нуклеофилами — СН-кислотами и фенолами

Как показали наши исследования, генерирование «бензильных» карбкатионов с помощью ацетата цинка возможно исходя не только из мезо-ДМАМ-порфиринов, но и из  $\beta$ -(1-алкоксиэтил)порфиринов, что чрезвычайно важно для модификации порфиринов природного строения. Она с успехом может быть использована в классической химии порфиринов и хлоринов.

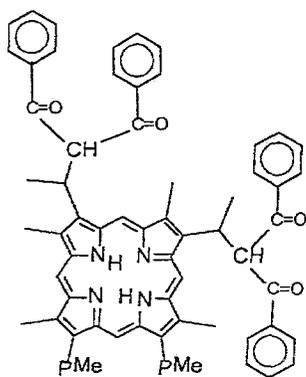
Среди коммерческих порфиринов, получаемых из природного протогемина, наибольшую известность приобрел гематопорфирин-IX (ГП), поскольку это единственный в настоящее время порфирин, который широко используется как самостоятельно, так и в качестве полупродукта для синтеза медицинских препаратов фотофрин II (разработанного в США) и фотогем (Россия), применяемых в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии рака.

С х е м а II



а,  $\text{Ac}_2\text{CH}_2/\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , 30 мин, 100 °С; б,  $\text{HCl}$ , 2 мин; в,  $\text{NaOH}/\text{диоксан}$ ; 50 °С, 2 ч;  
г,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ;

$\text{PH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ;  $\text{PMe}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$

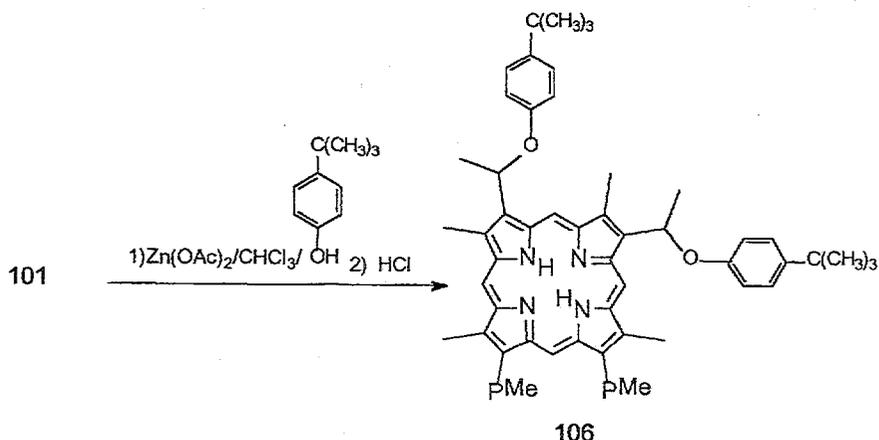


105

Исходя из «тетраметилового эфира» ГП (101) [38] нагреванием с ацетилацетоном в присутствии избытка ацетата цинка был получен порфирин 102 с высоким выходом [39]. Аналогичный продукт 102 был также выделен при обработке коммерческого ГП·2HCl (103) в аналогичных условиях с последующей этерификацией MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Интересно, что при попытке получения водорастворимой формы порфирина 102 путем щелочного гидролиза метоксикарбонилэтильных заместителей происходит кетонное расщепление β-дикетонатных остатков и образуется новый порфирин, строение которого после этерификации установлено как 104.

Также легко осуществляется синтез с другими β-дикетонами. Например, нагревание 101, дибензоилметана и ацетата цинка в четыреххлористом углероде приводит к порфируну 105.

Использование ацетата цинка для проведения реакций порфиринов, способных давать мезо- или β-«бензильный» карбокатион, открывает большие возможности в химии физиологически активных порфиринов. Примером может служить синтез порфирина 106, который использован для изучения новых подходов в создании фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака [40].

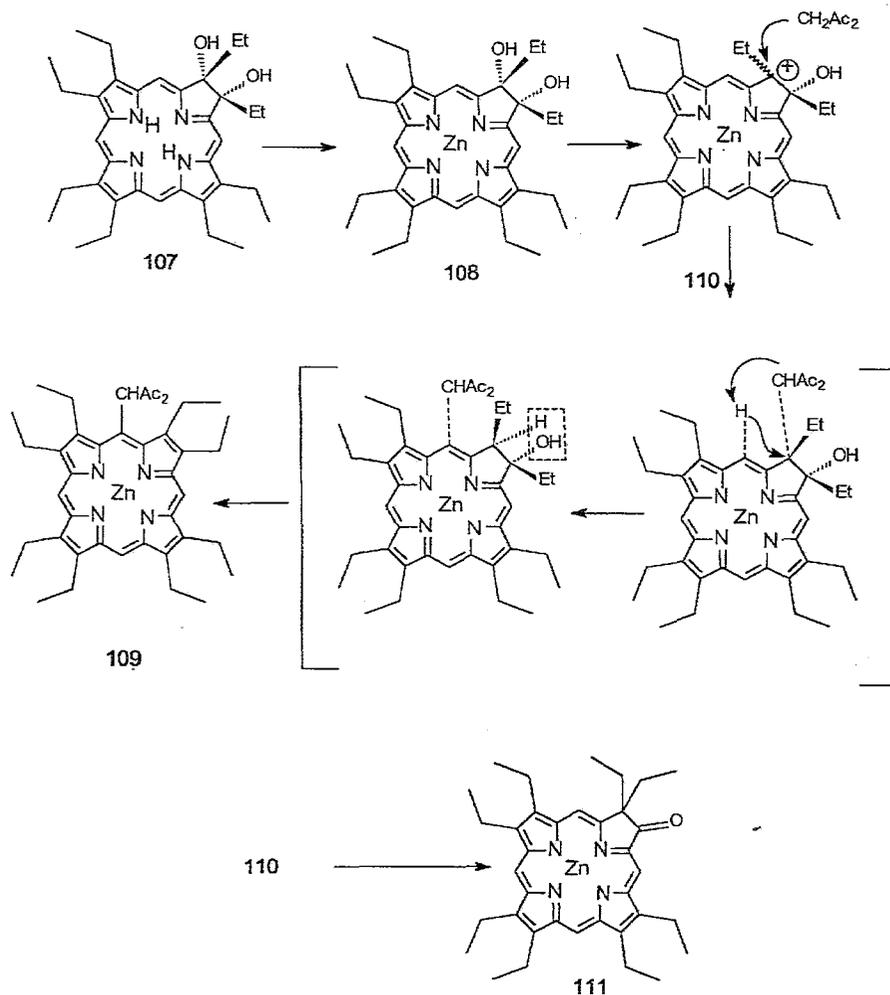


106

Однако, когда карбокатион «бензильного» типа можно генерировать исходя из производных хлоринового ряда, так называемых *виц*-дигидрокси-хлоринов, использование ацетилацетона и ацетата цинка приводит к неожиданным результатам [41]. Так, например, из диола 107 и Zn(OAc)<sub>2</sub> нагреванием в ацетилацетоне получается вначале цинковый комплекс 108, который затем трансформируется в комплекс порфирина 109. Одновременно происходит классическая пинаколиновая перегруппировка карбокатиона 110 в порфиринкетон 111. Эти два процесса протекают с одинаковой скоростью.

В результате в реакционной смеси образуются только два продукта **109** и **111** в соотношении 1 : 1.

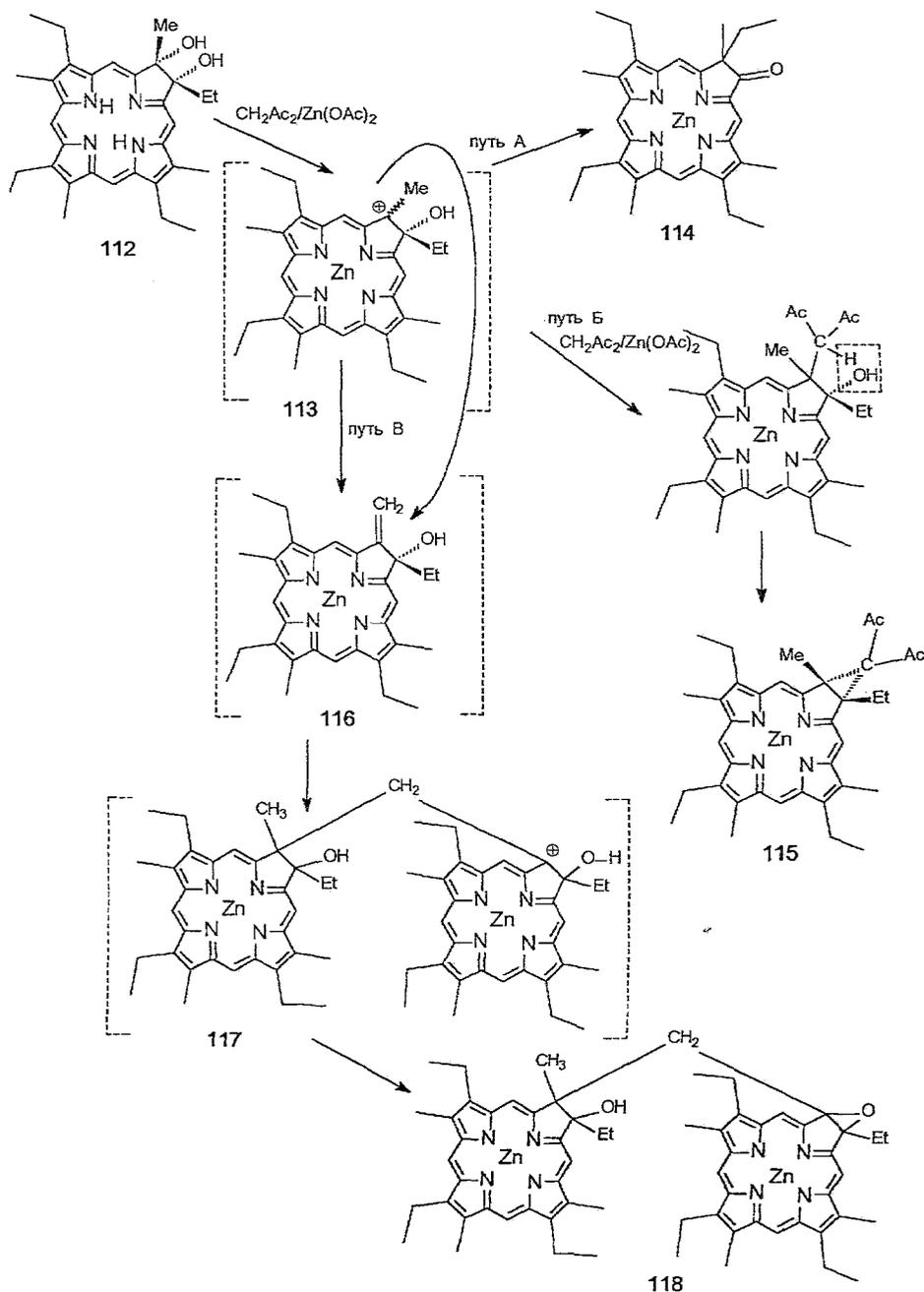
С х е м а 12



Небольшое изменение в строении карбкатиона — и процесс взаимодействия с ацетилацетоном протекает совершенно по-другому. Так, нагревание *виц*-дигидроксиэтиохлорина-I (**112**) приводит к нескольким продуктам. Промежуточный карбкатион **113** стабилизируется в форме кетона **114** (путь А, пинаколиновая перегруппировка). Другой вариант стабилизации карбкатиона — взаимодействие с нуклеофилом с образованием циклопропилхлорина **115** (путь Б). И, наконец, третий вариант стабилизации (путь В) — димеризация через промежуточное образование экзометиленхлорина **116**, катиондимера **117** и его превращение в новый тип димера **118**. (В химии порфиринов известны примеры образования димеров по аналогичному механизму благодаря катионной димеризации экзометиленпорфиринов или экзоэтилиденпорфиринов в присутствии сильных протонных кислот — трифторуксусной,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , что также обусловлено первоначальным образованием соответствующих карбкатионов [42, 43]).

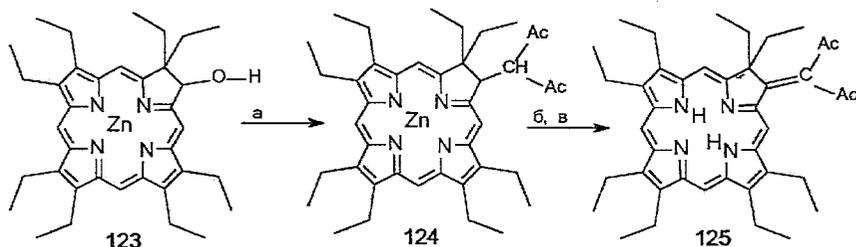
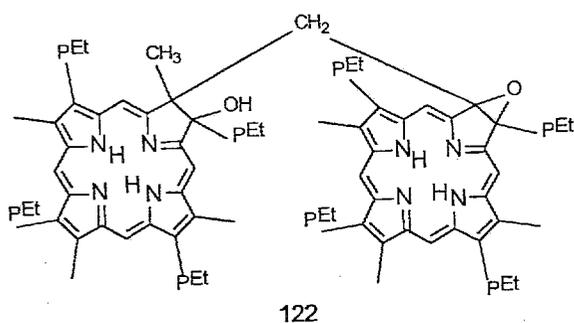
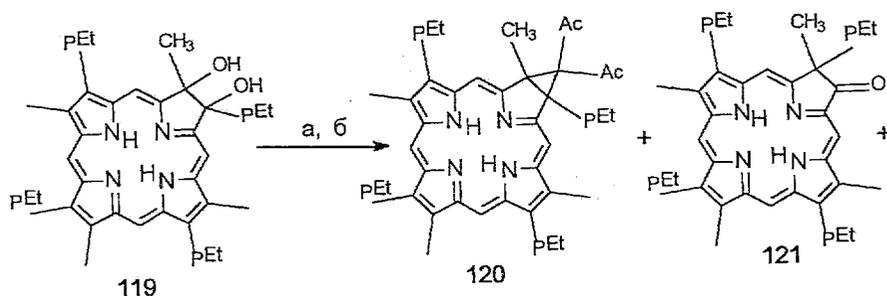
Таким образом, наличие периферической метильной группы в молекуле исходного порфиринодиола играет существенную роль в процессе стабилизации промежуточного карбкатиона. Например, при нагревании *виц*-диола

С х е м а 13



119, полученного из соответствующего тетраэтилового эфира КП-I, выделены основные продукты 120, 121 и 122, сходные по строению с продуктами, полученными исходя из диола 112.

Присоединение нуклеофила в присутствии ацетата цинка можно осуществить и на монооксихлоринах. Так, из кетона 111 восстановлением NaBH<sub>4</sub> получен оксихлорин 123, который нагреванием с ацетилацетоном в описанных выше условиях превращается в диацетилметильное производное 124, характерной особенностью которого являлась способность к окислению при хроматографировании на пластинках с силикагелем в продукт 125 [44]. (Способность порфиринов к окислению на высокоразвитой поверхности силикагеля отмечалась нами ранее [45, 46]).



а,  $\text{CH}_2\text{Ac}_2/\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ; б,  $\text{HCl}$ ; в, многократная ТСХ на силикагеле в хлористом метиле. Сушка пластинок для ТСХ на воздухе в темноте.

Представленный в разделах 3.2 и 3.3 материал по использованию ацетата цинка в присутствии различных нуклеофилов для модификации порфиринов и хлоринов как в мезо-, так и в  $\beta$ -положениях наглядно свидетельствует о широких возможностях данного метода для синтеза самых разнообразных соединений.

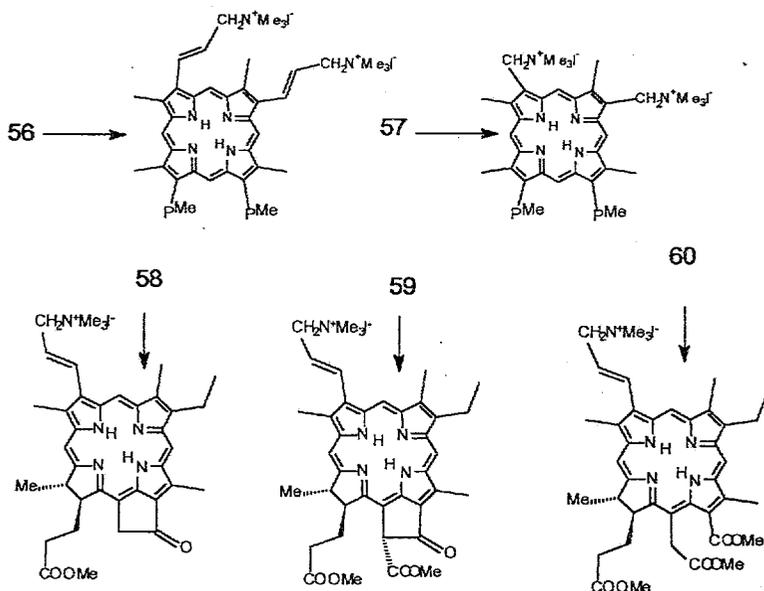
### 3.4. Химические свойства йодалкилатов $\beta$ - и мезо-ДМАМ-порфиринов

#### 3.4.1. Свойства йодметилатов $\beta$ -ДМАМ-порфиринов

Известно, что образование четвертичных аммониевых солей часто приводит к созданию водорастворимых физиологически активных соединений. Поэтому неудивительно, что при наличии в структуре соединения

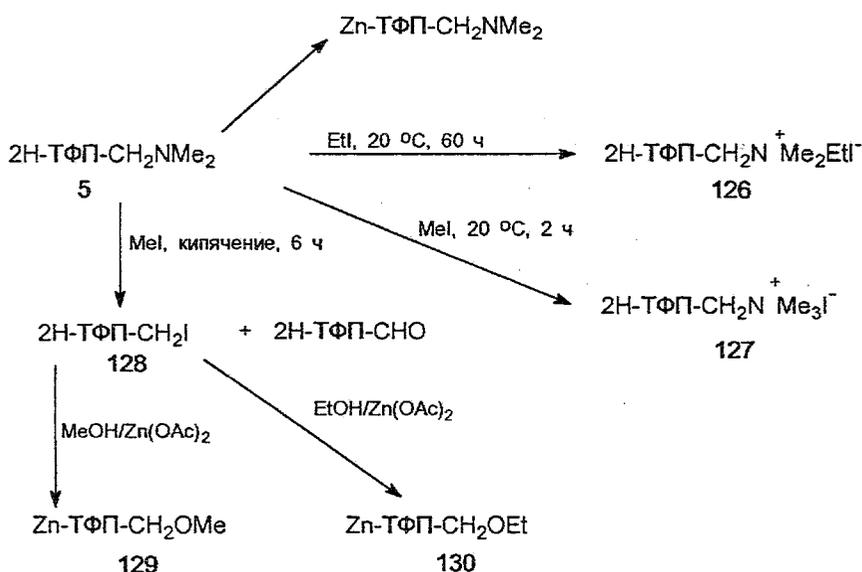
аминогруппы ее часто стараются алкилировать с тем, чтобы исследовать химические и биологические свойства подобных солей.

С целью создания водорастворимых фотосенсибилизаторов и соединений, обладающих повышенной тропностью к раковым клеткам, недавно были синтезированы несколько представленных ниже йодметилатов [13]. Их получали выдерживанием соответствующих ДММ-производных (56—60) с MeI. Однако химические свойства этих соединений исследованы не были.



Для изучения химических свойств  $\beta$ -ДММ-порфиринов мы получили из порфирина 5 йодалкилаты 76 и 77 и исследовали их химические свойства [7]. Результаты представлены ниже на схеме.

С х е м а 15



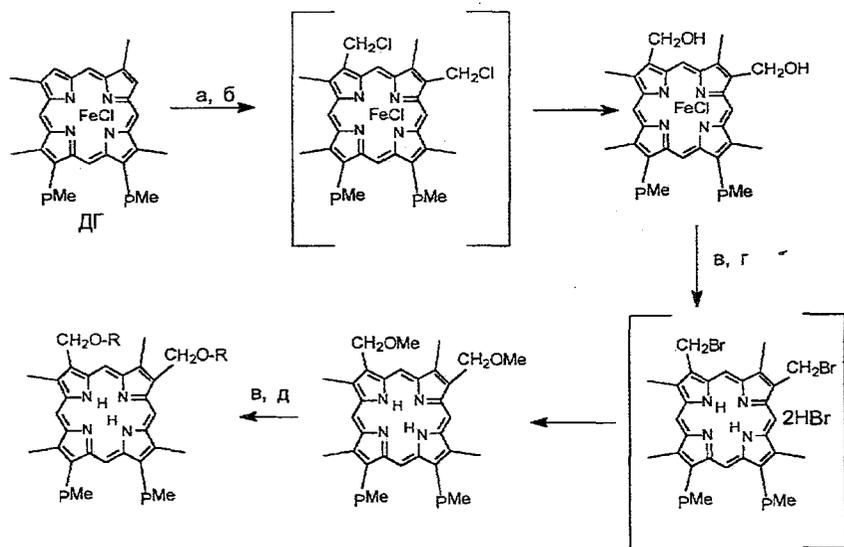
На основании изучения химических свойств порфирина 5 можно сделать следующие основные выводы:

1) при обработке порфирина 5 с помощью  $Zn(OAc)_2$  в растворе хлороформ—метанол образуется соответствующий устойчивый цинковый комплекс без заметного образования 2-метоксиэтил-ТФП;

2) йодаклаты  $\beta$ -ДМАМ-порфиринов легко образуются при выдерживании ДМАМ-порфиринов в растворе MeI (EtI) при комнатной температуре, они устойчивы и могут быть выделены в кристаллическом состоянии. Однако при продолжительном кипячении в MeI они постепенно элиминируют тетраметиламмониййодид и образуют реакционноспособный  $\beta$ -йодметилпорфирин 128. Одновременно идет и побочная реакция — его окисление до 2-формил-ТФП. Порфирин 128 легко и с количественным выходом реагирует со спиртами, особенно в присутствии ацетата цинка, с образованием цинковых комплексов простых эфиров 129 и 130.

Отметим, что в химии порфиринов довольно часто используется получение  $\beta$ -хлорэтил- или  $\beta$ -бромэтилпорфиринов с последующим их превращением в различные  $\beta$ -алкоксиметилпроизводные. Введение  $\beta$ -хлорметильной группы обычно проводят по Фриделю—Крафтсу, обрабатывая  $\beta$ -незамещенный гемин хлорметилметиловым эфиром в присутствии  $SnCl_4$ . Нами разработан синтез ряда простых эфиров исходя из дейтерогемина-IX (ДГ) по схеме 16 [47]:

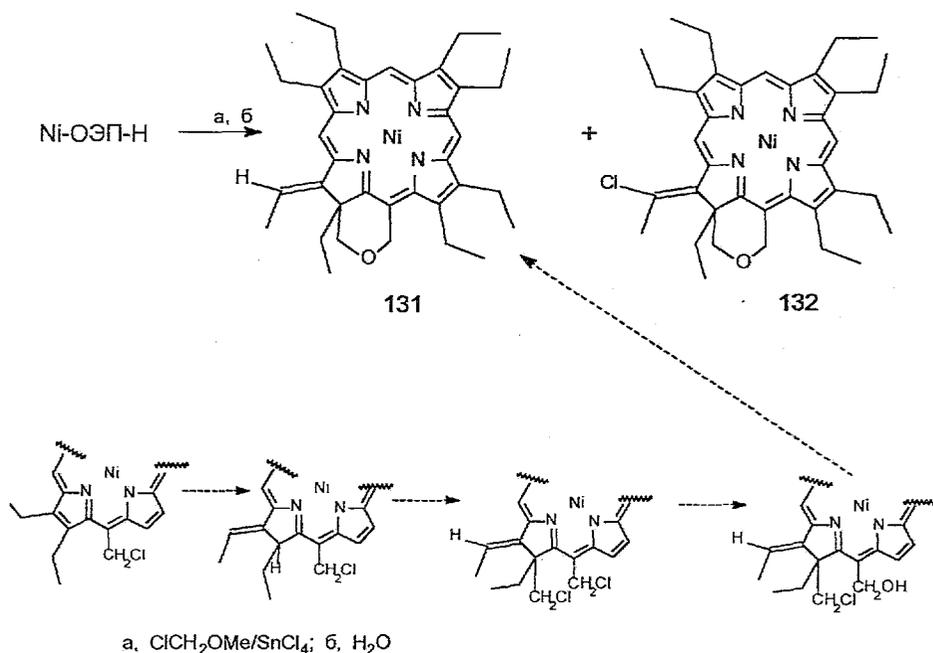
С х е м а 16



а,  $ClCH_2OMe/SnCl_4$ ,  $0^\circ C$ , 5 мин; б,  $H_2O$ ,  $AcONa$ ; в,  $AcOH/HBr$  ( $d = 1,45$ ); г,  $MeOH$ ; д,  $RON$ ;  $R = i-Pr, CH_2CH_2OH, (CH_2CH_2O)_2H$

Интересно, что аналогичная реакция на октаалкилпорфиринах приводит к хлоринам [48]. Так, при алкилировании Ni-комплекса ОЭП с помощью  $ClCH_2OCH_3/SnCl_4$  получено два хлорина 131 и 132, образование которых, возможно, происходит путем двойного хлорметилирования, частичного гидролиза до оксиметилхлорина и дегидрохлорирования, как представлено на схеме 17.

С х е м а 17



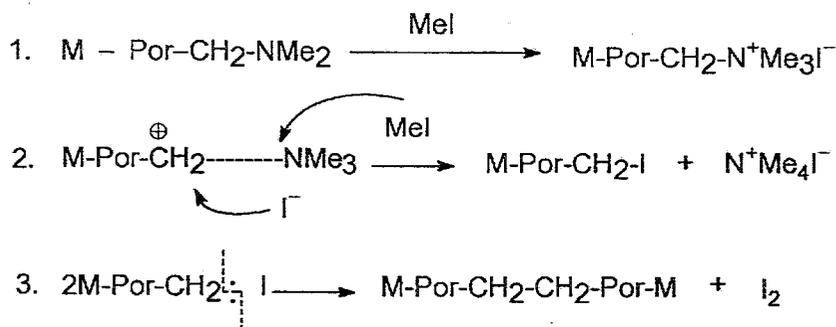
### 3.4.2. Свойства йодметилатов мезо-ДМAM-порфиринов

В отличие от  $\beta$ -ДМAM-порфиринов, для которых можно получить достаточно устойчивые йодалкилаты и выделить их в кристаллическом состоянии, в случае мезо-ДМAM-порфиринов и их металлокомплексов взаимодействие с  $\text{MeI}$  ( $\text{EtI}$ ) на холоду приводит к весьма лабильным четвертичным солям, которые необходимо использовать без выделения. С их помощью было осуществлено большое число разнообразных химических реакций. Некоторые из них представлены ниже. Образование йодметилатов (йодэтилатов) можно детектировать спектрофотометрически по bathochromному сдвигу полос в видимой части спектра и хроматографически по образованию более полярного продукта, чем исходный порфирин.

#### 3.4.2.1. Синтез этанбиспорфиринов и -хлоринов. Димеризация мезо-ДМAM-порфиринов и ДМAM-хлоринов в $\text{MeI}$ ( $\text{EtI}$ )

Анализируя продукты, образующиеся при нагревании медных и никелевых комплексов мезо-ДМAM-порфиринов в  $\text{MeI}$ , мы обнаружили, что в результате этого процесса образуются соответствующие металлокомплексы этанбиспорфиринов [49], причем выходы димеров составляли 70...90%, что в 2...3 раза превышало выходы, достигнутые ранее для подобных соединений [50—54]. Развивая исследования в этом направлении, мы нашли, что не только металлокомплексы мезо-ДМAM-порфиринов, но и металлокомплексы мезо-ДМAM-хлоринов и даже некоторые свободные основания ДМAM-порфиринов могут образовывать димеры. Механизм этой реакции чрезвычайно прост и был установлен нами по двум признакам: в процессе нагревания в  $\text{MeI}$  из реакционной смеси уже через несколько минут начинают выпадать кристаллы тетраметиламмониййодида, а раствор  $\text{MeI}$  после его отгонки из реакционной смеси имеет желтоватую окраску из-за присутствия в нем йода.

По нашему мнению, процесс димеризации состоит из трех стадий:



M=2H, Cu, Ni, Zn; Por= ЭП-1; ОЭП; ОЭХ;

КП-1 тетраэтиловый или тетраизопропиловый эфир

На первой стадии реакции образуется четвертичная соль, которая неустойчива из-за больших стерических напряжений, обусловленных близостью соседних  $\beta$ -заместителей, что приводит к растягиванию связи C—N и образованию карбокатиона. На второй стадии происходит удаление из сферы реакции триметиламина в виде тетраметиламмонийиодида и образование лабильного мезо-йодметилпорфирина (хлорина). На третьей стадии происходит гомолитический разрыв связи C—I и димеризация радикалов до этанбиспорфиринов и йода.

При димеризации свободных оснований ДМАМ-порфиринов желательно использовать йодистый этил, чтобы исключить возможность алкилирования по пиррольным атомам азота.

Простота и воспроизводимость выполнения эксперимента, доступность исходных ДМАМ-порфиринов позволили получить разнообразные этанбиспорфирины. К ним относятся следующие димеры:

- 2H-ОЭП-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ОЭП-2H (133),
- Cu-ОЭП-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ОЭП-Cu (134),
- Ni-ОЭП-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ОЭП-Ni (135),
- Cu-ЭП-1-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ЭП-1-Cu (136),
- Cu-КП-1-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-КП-1-Cu октаэтиловый эфир (137),
- Ni-КП-1-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-КП-1-Ni октаэтиловый эфир (138),
- Ni-КП-1-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-КП-1-Ni октаизопропиловый эфир (139),
- Cu-ОЭХ-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ОЭХ-Cu (140).

Синтез димеров 134, 136 и 140 был осуществлен также и по известным ранее методикам из соответствующих медных комплексов мезо-оксиметил-ОЭП, ЭП-1 и ОЭХ [54], а димера (137) — из медного комплекса мезо-оксиметил-КП-1 по методике [55]. Для двух из этих соединений — 138 и 140 (рис. 1, 2) — в лаборатории проф. К. М. Смита (Калифорнийский университет, Дэвис) д-ром М. О. Сенге методом рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая и молекулярная структура [10, 56].

Представленный на рис. 2 димер в кристаллическом состоянии имеет centrosymmetric вытянутую структуру, в которой карбоксильная группа одного из этоксикарбонилэтильных остатков от каждого из порфириновых макроциклов находится непосредственно над (под) плоскостью другого макроцикла. Этот димер в растворе хлороформа (по данным ПМР) [55] в основном находится в цисоидной форме. Следовательно, на основании только данных РСА димеров нельзя делать выводы о взаимном расположении макроциклов относительно друг друга в растворах.

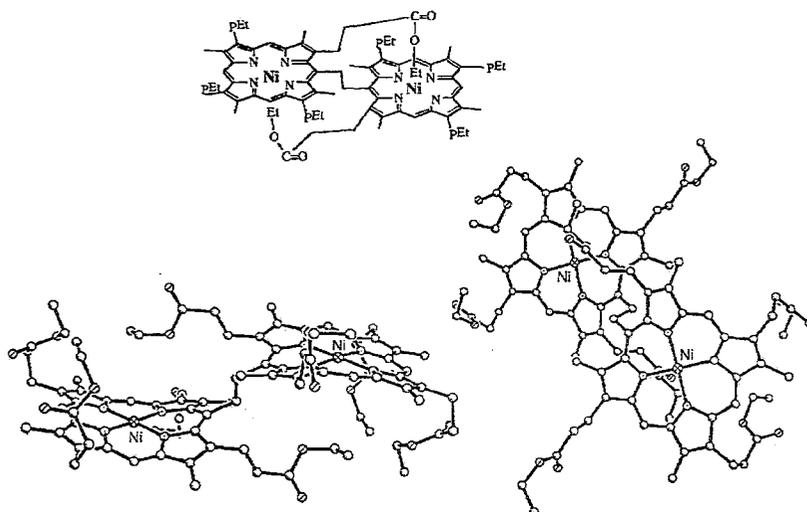


Рис. 1. Молекулярная структура димера 138 (два изображения под различным углом относительно мостиковой связи)

Наличие хлориновых колец кардинально меняет взаимное пространственное расположение макроциклов в димере. Так, из данных РСА [56] кристаллов димера 140 следует, что макроциклы находятся в скошенной *теист*-конформации, аналогичной одной из двух конформаций, обнаруженных методом РСА для свободного основания 2Н-ОЭХ-СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-ОЭХ-2Н (141) [57].

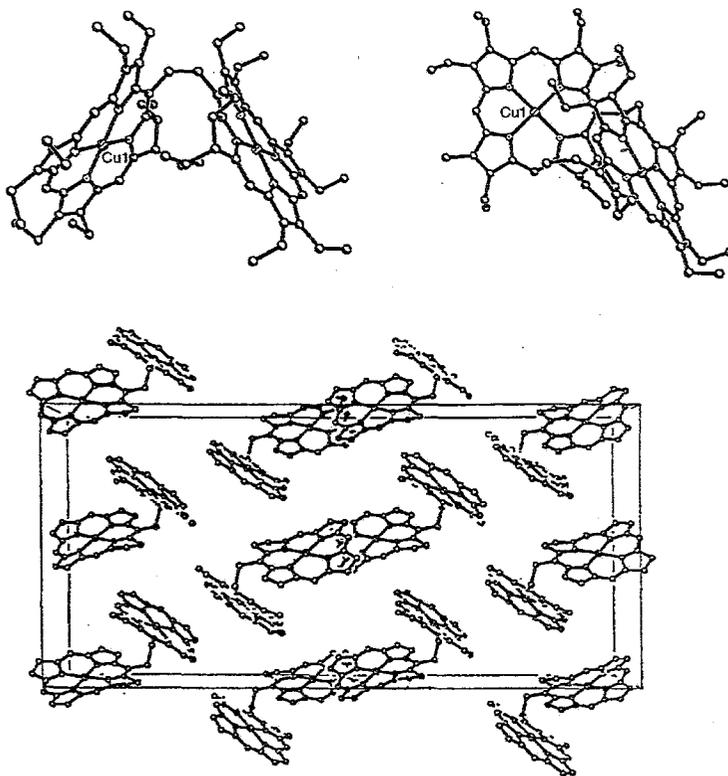


Рис. 2. Молекулярная и кристаллическая структура димера 140 (два изображения под различным углом относительно мостиковой связи)

Несмотря на то, что первые данные по синтезу димера **141** были опубликованы более 15 лет назад [51], результатов исследования этого соединения методом ПМР приведено не было. По нашему мнению, это объясняется тем, что присутствие в исследуемых образцах следовых количеств парамагнитных ионов меди, оставшихся после деметаллирования комплекса **140**, не позволяло получить качественные спектры ПМР.

Нами была предпринята попытка получить высококачественный образец димера **141** и исследовать его конформацию в растворах методом ПМР.

Действительно, процесс деметаллирования в конц.  $H_2SO_4$  комплекса **140** оказался чрезвычайно сложным из-за образования во время реакции многочисленных и близких по хроматографической подвижности продуктов окисления, содержащих хлорины и порфирины в форме как металлокомплексов, так и свободных оснований. Тем не менее нам удалось выделить из реакционной смеси два димера, пригодных для исследования методом ПМР: димер **141** и принципиально важный для понимания физико-химических свойств этанбиспорфиринов димер  $2H-OEP-CH_2CH_2-OEX-2H$  (**142**), содержащий одновременно как порфириновый, так и хлориновый макроциклы, и изучить их спектры ПМР. В этом обзоре мы впервые приводим рисунки спектров ПМР синтезированных димеров **141** и **142**.

По нашим данным (Г. В. Пономарев, Д. В. Яшунский, Д. П. Арнольд), димер **141** не только в кристаллическом состоянии, но и в растворах хлороформа и бензола находится в скошенной *твист*-конформации, в которой одна из этильных групп восстановленного пиррольного кольца в каждом из макроциклов расположена вблизи центра противоположного хлоринового макроцикла. Анализ спектров ПМР свидетельствует о том, что из-за сильного влияния кольцевого тока макроциклов все сигналы этих двух этильных групп находятся даже в более высоком поле, чем сигналы пиррольных NH-протонов. Уникальность ситуации заключается в том, что в этильной группе триплет от метильных протонов при  $-2,4$  м. д. расположен между сигналами метиленовых протонов, проявляющихся в форме дублет-квартетов при  $-0,8$  м. д. и  $-2,75$  м. д., т. е. один из протонов  $CH_2$ -группы находится даже ближе к центру соседнего хлорина, чем метильная группа. Наличие в спектре ПМР димера только трех сигналов мезо-протонов свидетельствует о том, что в растворе присутствует только один атропизомер (см. рис. 3).

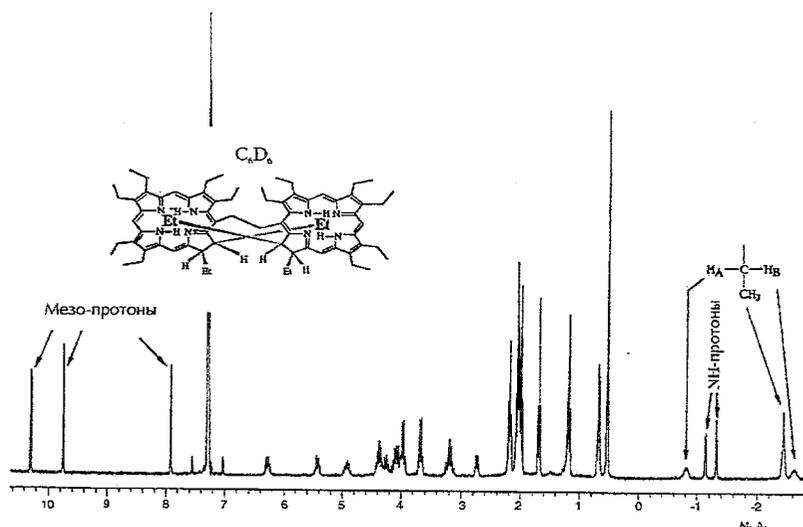


Рис. 3. Спектр ПМР димера **141** в  $C_6D_6$

Димер 142, по данным спектров ПМР, в растворе  $C_6D_6$  при  $20^\circ C$  также находится в скошенной *твист*-конформации, в которой одна из этильных групп хлорина расположена вблизи порфиринового макроцикла. При повышении температуры до  $70^\circ C$  происходит всего лишь некоторое разворачивание макроциклов относительно друг друга, о чем свидетельствует смещение сигналов этильной группы в более слабые поля, а также уширение сигналов всех NH-протонов и двух мезо-протонов хлоринового кольца.

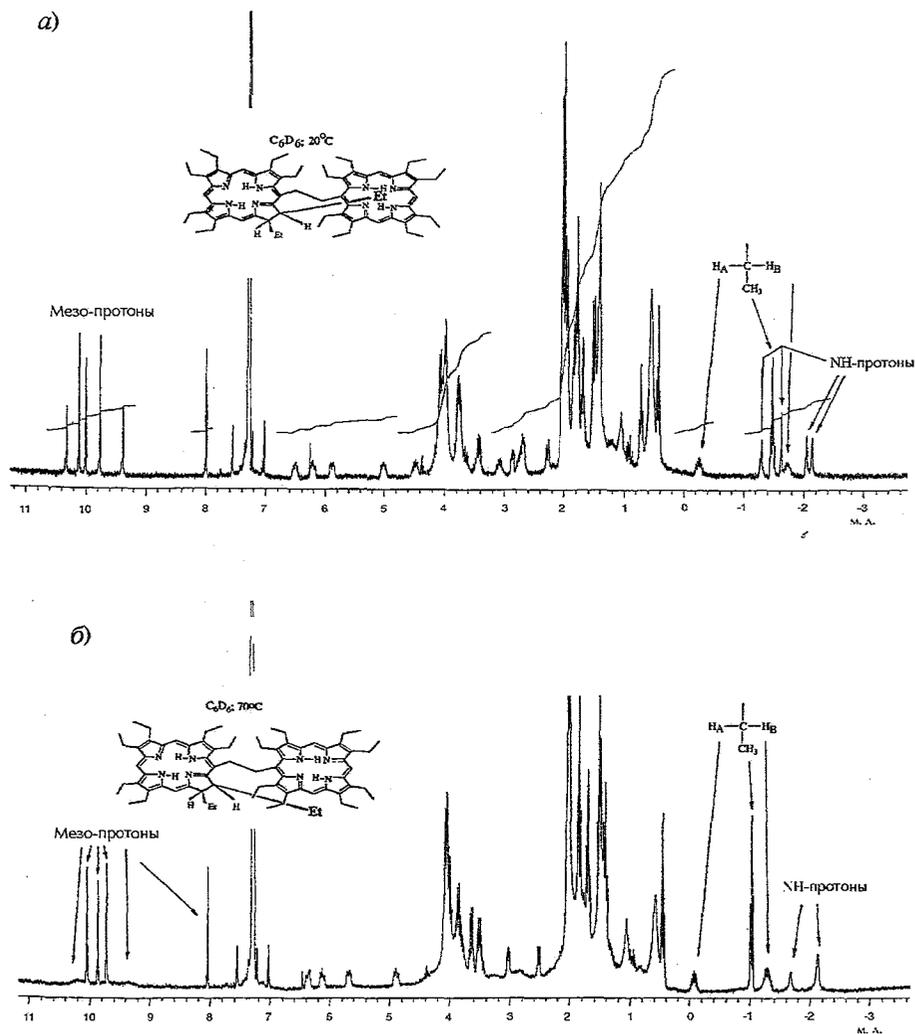


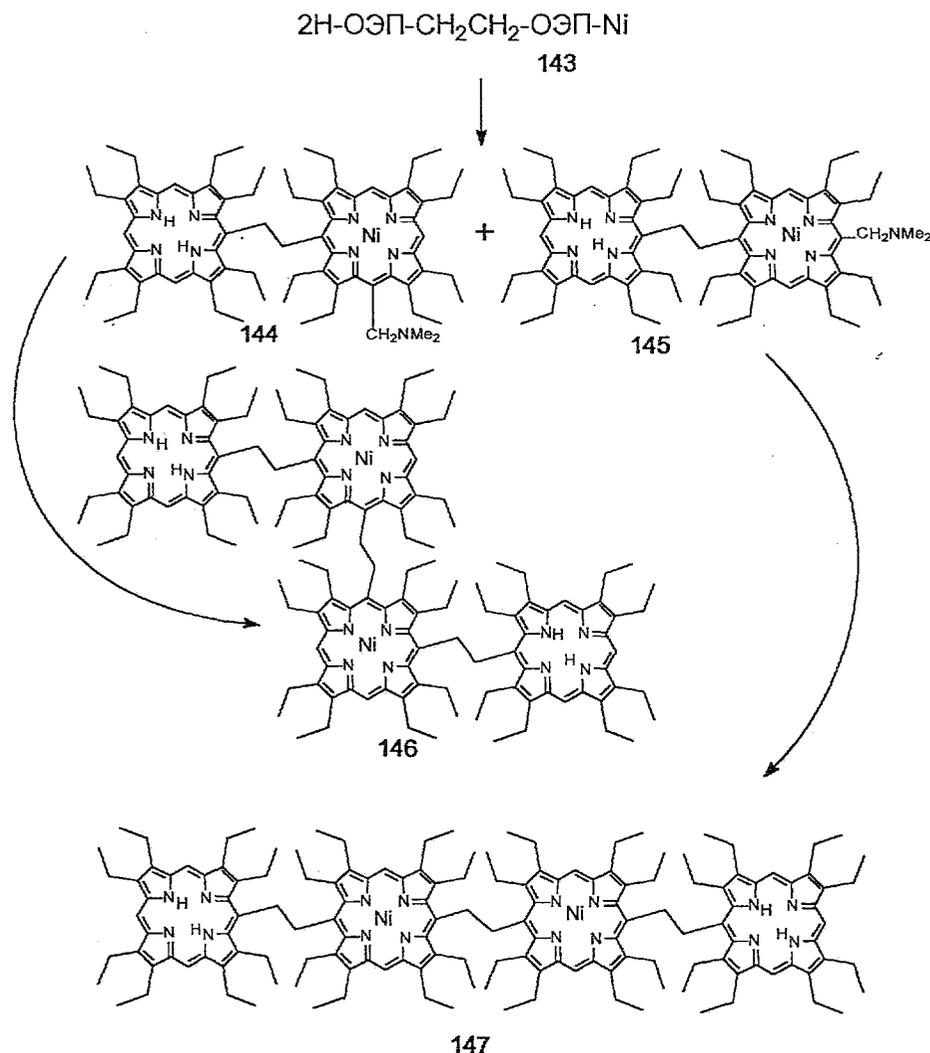
Рис. 4. Спектр ПМР димера 142 в  $C_6D_6$ : а — при  $20^\circ C$ ; б — при  $70^\circ C$

#### 3.4.2.2. Синтез моно-ДМАМ-производных димерных порфиринов. Синтез тетрамеров, связанных между собой этановыми мостиками

Основным достоинством метода димеризации на основе из ДМАМ-порфиринов в присутствии MeI (EtI) по сравнению с предложенным нами ранее методом исходя из медных комплексов мезо-окси (алкокси) метилпорфиринов [54, 55] является, помимо более высоких выходов конечных продуктов, возможность димеризации именно никелевых комплексов ДМАМ-порфиринов, что позволяет сразу без деметаллирования исследовать комплексы димеров в растворах методом ПМР.

Способность димерных металлокомплексов к избирательному деметаллированию только одного из центральных атомов металлов [52, 54] позволила нам осуществить синтез моно-ДММ-производного этанбиспорфирина. Так, на основе комплекса 135 был получен комплекс 2Н-ОЭП-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ОЭП-Ni (143), при формилировании которого с последующим восстановлением промежуточных ФК получена смесь продуктов, из которой после хроматографического разделения на силикагеле были выделены индивидуальные изомеры 144 и 145 в соотношении 4 : 1. Таким образом, использование мооникелевого комплекса димера позволило легко решить вопрос о месте электрофильной атаки. Как и предполагалось, димер 143 можно рассматривать как комплекс моно-мезо-алкилпорфирина, формилирование которого идет преимущественно по соседним мезо-положениям [1]. Нагреванием каждого из изомеров в MeI получены соответствующие тетрамеры 146 и 147 [58].

С х е м а 18



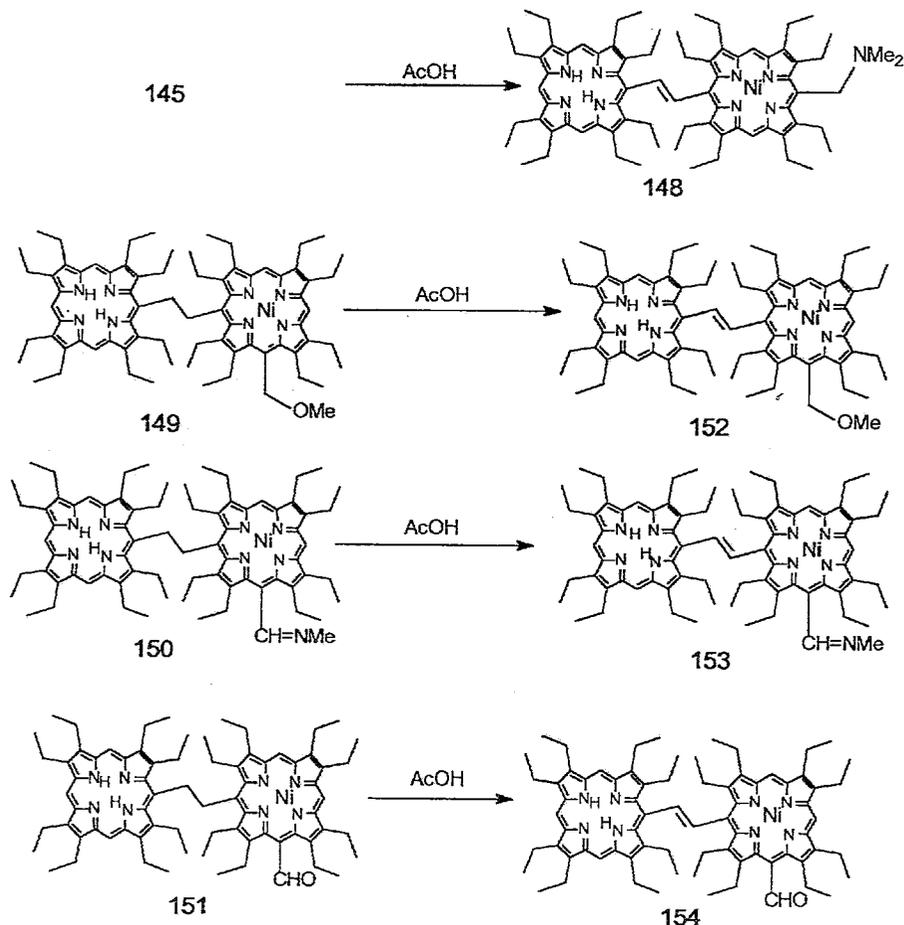
3.4.2.3. Окисление моно-ДММ-этанбиспорфиринов и других этанбиспорфиринов и -хлоринов в уксусной кислоте кислородом воздуха.  
Механизм окисления

К удивительным и наиболее интересным свойствам этанбиспорфиринов можно отнести обнаруженное нами «случайно» окисление этих соединений при выдерживании в растворе уксусной [54, 59], а затем и в других жирных

кислотах [60] в *транс*-этиленбиспорфирины, а также трансформацию последних в *цис*-форму [61]. Механизм этой реакции был до конца не ясен, однако, без сомнения, процесс окисления этанового мостика в *транс*-этиленовый включал какие-то превращения, связанные с монопротонированием одного или сразу двух порфириновых колец в слабых органических кислотах.

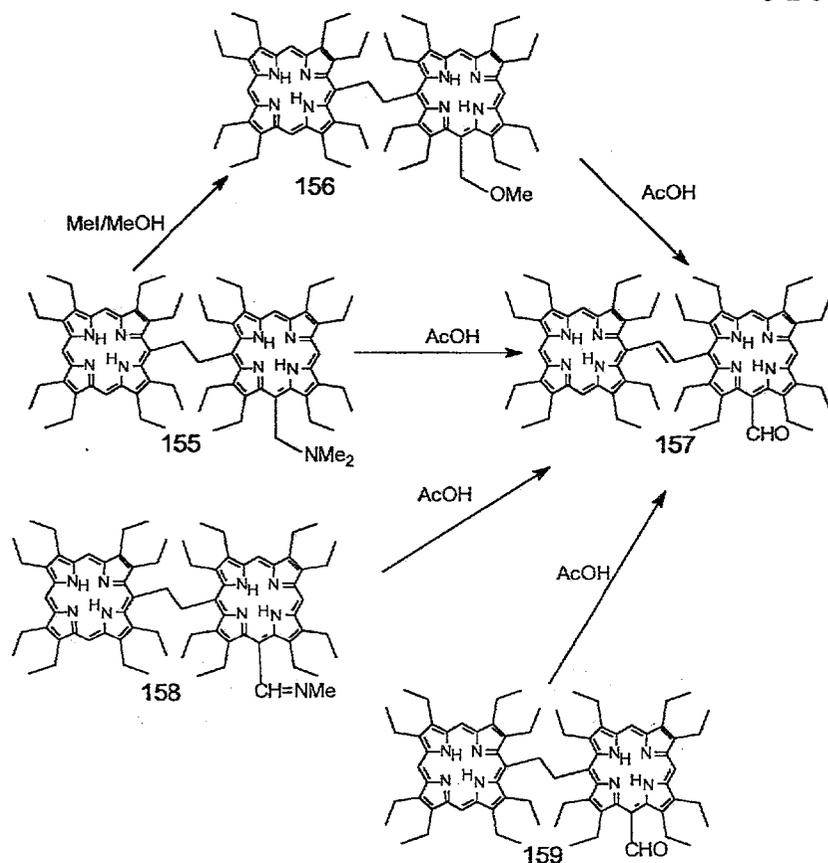
При изучении химических свойств ДМАМ-димеров 144 и 145 было установлено, что только один из них (С) в растворе уксусной кислоты легко окисляется в соответствующий *транс*-этилендимер 148, а другой — крайне нестойк и превращается в сложную смесь продуктов, хотя другие родственные ему мезо-замещенные димеры — 149, 150 и 151, полученные из соответствующего ФК описанными выше методами, превращаются в *транс*-этиленбиспорфирины 152—154.

С х е м а 19



Интересно, что свободные основания димеров 155 и 156 окисляются до *транс*-изомера 157 с одновременным окислением ДМАМ- и метоксиметильной групп до альдегидной. Окисление димера 158 происходит с одновременным гидролизом азометиновой связи, а димер 159 количественно превращается в димер 157 без каких-либо осложнений (результаты суммированы на схеме 20 [62]).

Недавно [63] было установлено, что монокомплексы мезо-незамещенных димеров также способны окисляться в уксусной кислоте в этиленбиспорфирины, правда, при более высокой температуре, что приводит к появлению в растворе одновременно как *транс*-, так и *цис*-форм. Так, из этана 143 после нагревания 6 ч при 100 °С в AcOH образуется после



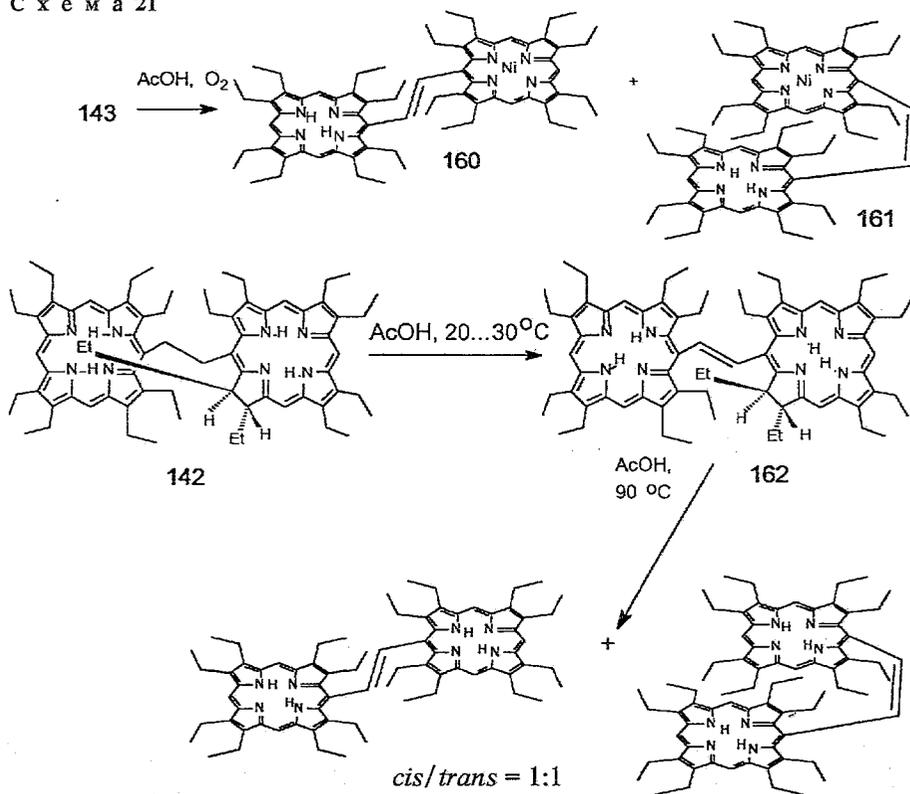
отделения непрореагировавшего исходного этандимера (42%) 45% *транс*-этилена 160 и 5% *цис*-этилена 161. Ранее синтезы металлокомплексов *цис*- и *транс*-этилендимеров осуществлялись традиционным путем исходя из соответствующих свободных оснований *цис*-димеров [64] или редоксиндуцируемой трансформацией *цис*-изомеров в *транс*-изомеры [65]. Наиболее важно то, что порфириноклорофильный димер 142, в отличие от этанбисхлорина 141, который оказался достаточно устойчивым в этих условиях, легко окислялся в соответствующий *транс*-этиленмоноклорин 162. Этот димер уже имел вытянутую форму по сравнению с этановым аналогом 142, о чем свидетельствовал сдвиг в низкое поле сигналов от протонов этильных групп, находящихся в восстановленном пиррольном кольце.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для осуществления окисления этанового мостика в *транс*-этиленовый необходимо первоначальное монопротонирование именно порфиринового макроцикла в форме свободного основания. Ниже мы предлагаем возможный вариант механизма окисления этанбиспорфиринов, который полностью объясняет известные до настоящего времени экспериментальные факты.

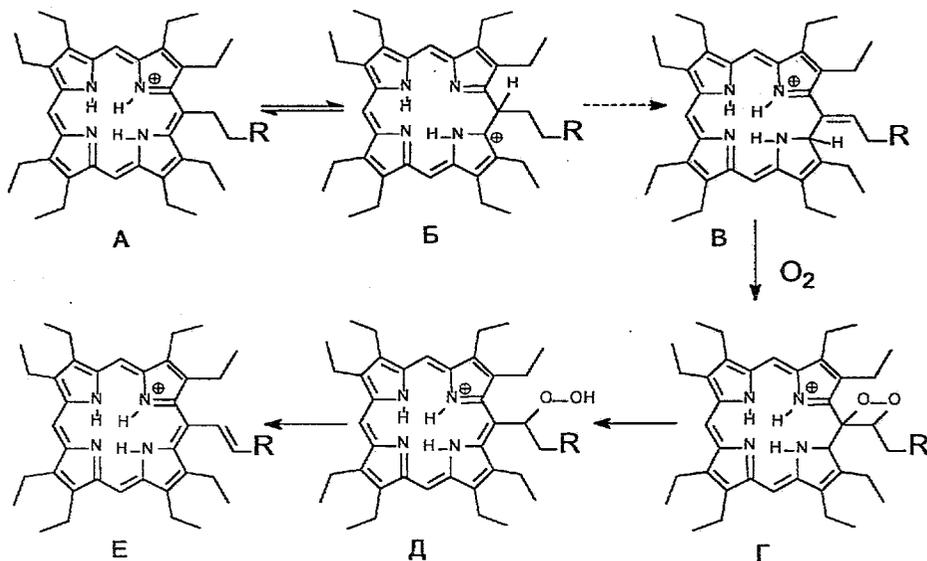
Этот механизм подразумевает преобразование на первом этапе за счет прототропной перегруппировки монокациона А в катион-флорин Б, который стабилизируется в реакционноспособный экзоалкилиден В. Последний легко окисляется растворенным в AcOH кислородом воздуха в ряд полупродуктов Г и Д, которые окисляются затем в *транс*-этилендимеры Е.

Интересно, что в случае хлоринов происходит частичное перераспределение положительного заряда между монокационом А и катионом Б, который стабилизируется в лабильный дигидропорфирин В, способный окисляться

С х е м а 21



С х е м а 22

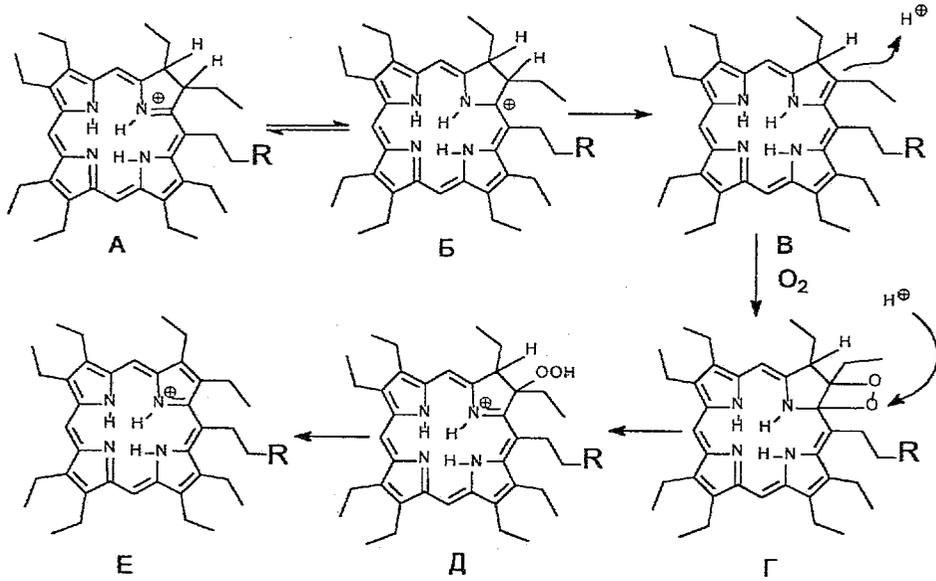


R = Por; M-Por; Chl; M-Chl

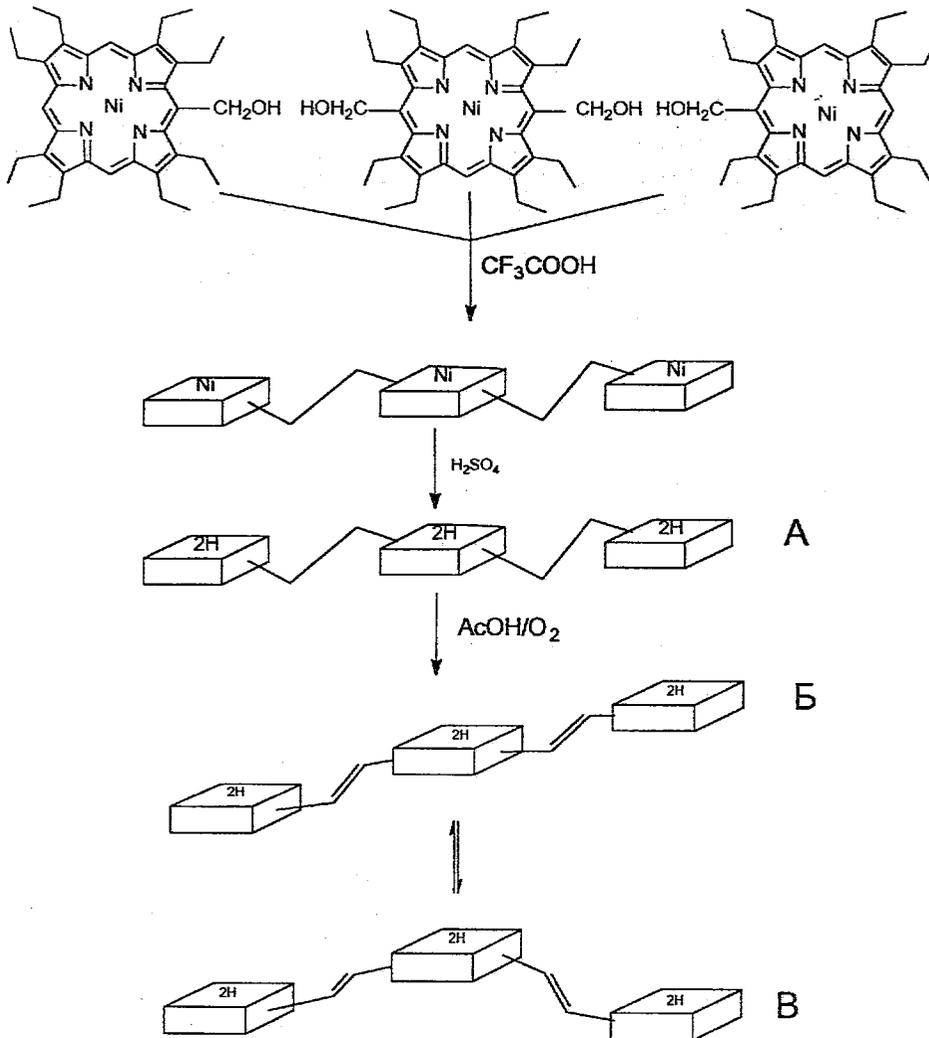
кислородом воздуха через промежуточные продукты Г и Д в порфирин Е, как показано ниже на схеме.

Трансформации этан- в этиленбиспорфирины и -хлорины с помощью уксусной кислоты посвящены исследования [66—68]. Например, показано, что окисление тримера А в AcOH приводит к двум формам *транс,транс*-эти-

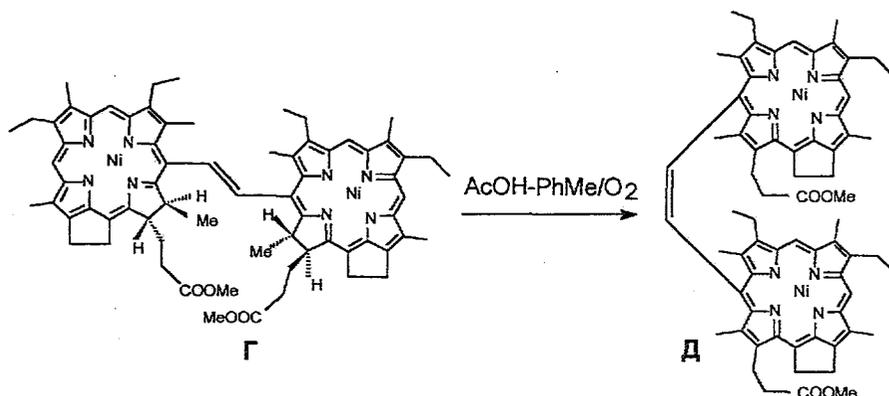
С х е м а 23



С х е м а 24



лентримера Б и В [67]. Окисление *транс*-хлорина Г приводит к соответствующему этиленбиспорфирину Д с *цис*-конфигурацией этиленового мостика [68].



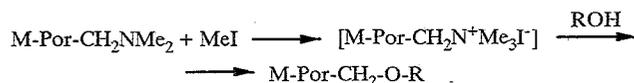
Исследование *цис-транс*-изомерии этиленбиспорфиринов и их металлокомплексов может иметь большое значение для изучения процесса переноса энергии в активном центре фотосинтетического аппарата, а также для создания катализаторов одно- и многоэлектронного переноса.

### 3.4.3. Взаимодействие мезо-ДММ-порфиринов с нуклеофилами в присутствии MeI

Как было отмечено выше, йодметилаты мезо-ДММ-порфиринов и их комплексов крайне нестойки и могут легко трансформироваться как в соответствующие металлокомплексы этанбиспорфиринов (хлоринов), так и в многочисленные другие продукты, особенно в случае свободных оснований. Поэтому изучение взаимодействия мезо-ДММ-порфиринов с нуклеофилами в присутствии MeI представляет собой целый новый раздел в химии мезо-замещенных порфиринов. Иначе этот раздел химии можно сформулировать как реакции карбокатиона экзометиленпорфирина с нуклеофилами.

#### 3.4.3.1. Взаимодействие со спиртами с образованием мезо-алкоксиметилпорфиринов

Любые мезо-ДММ-порфирины как металлокомплексы, так и свободные основания легко образуют соответствующие простые эфиры в растворе спирта при добавлении MeI(EtI) [31], поскольку возникающий реакционно-способный йодметилат немедленно реагирует с нуклеофилом по схеме:



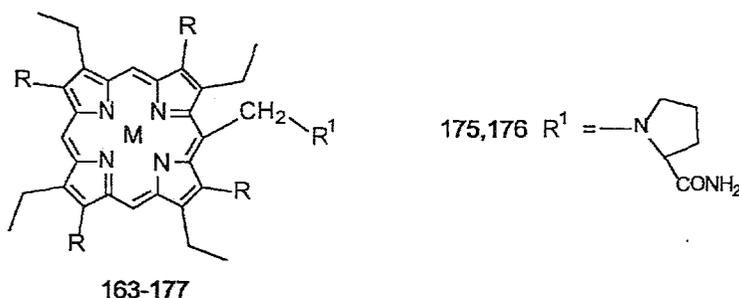
Этим методом, по нашему мнению, можно получать простые эфиры с многочисленными гидроксилсодержащими соединениями. С первичными и вторичными спиртами, особенно низшими, реакция протекает очень быстро и с выходами, близкими к количественным. Вероятно, единственным фактором, снижающим скорость реакции и выход простых эфиров порфиринов, могут быть только стерические ограничения. Мы не приводим в данном обзоре примеров синтеза мезо-алкоксиметилпорфиринов, поскольку все они уже были обсуждены ранее (см. раздел 3.2.1.)

При сравнении двух разработанных нами методов получения простых эфиров из мезо-ДММ-порфиринов — в присутствии ацетата цинка и в присутствии MeI — трудно отдать какому-то из них предпочтение. Можно лишь сказать наверняка, что каждый из них значительно более удобен, чем

известный вариант синтеза простых эфиров из мезо-ацетоксиметилпорфиринов [24].

### 3.4.3.2. Взаимодействие с первичными и вторичными аминами

Несмотря на легкость распада йодметилатов ДМAM-порфиринов до радикалов и их димеризацию в этанбиспорфирины, добавление к кипящему раствору ДМAM-порфирина и MeI (EtI) в хлороформе или дихлорэтане 4...5-кратного количества нуклеофила — первичного или вторичного амина — приводит к синтезу новых N-замещенных мезо-аминометилпорфиринов 163—176 с высокими выходами [69]. Этот метод эффективен также при создании пептидов, меченых по N-концу порфиринметильным остатком. При использовании хлоридратов аминокислот добавляется дополнительно 1,5 экв. триэтиламина.



- 163—173, 175 R = Me; 174, 176, 177 R = Et; 163—172, 175 M = Ni;  
 173, 174, 176, 177 M = 2H;  
 163 R<sup>1</sup> = N(*i*-Pr)<sub>2</sub>; 164 R<sup>1</sup> = NBzI<sub>2</sub>; 165 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O; 166 NHCH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—NO<sub>2</sub>-*p*;  
 167 R<sup>1</sup> = NHBu-*t*; 168, 173 R<sup>1</sup> = NHCH(COOMe)CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>;  
 169, 174 R<sup>1</sup> = NHCH(CONH<sub>2</sub>)CHMe<sub>2</sub>;  
 170 R<sup>1</sup> = NHCH(COOMe)CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—OH-*p*;  
 171 R<sup>1</sup> = NHCH(CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>)CONHCH<sub>2</sub>COOMe;  
 172 R<sup>1</sup> = NHCH(COOMe)CH<sub>2</sub>SBu; 177 R<sup>1</sup> = NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im(1)

Представленный выше метод переаминирования для синтеза различных аминометилпорфиринов, конечно, удобнее и перспективнее, чем опубликованный ранее синтез подобных соединений нагреванием амина с мезо-ацетоксиметилпорфирином, например синтез порфирина 177 [35].

### 3.4.3.3. Взаимодействие с трифенилфосфином и свойства фосфониевых солей. Синтез мезо-метилпорфиринов и металлокомплексов этанбиспорфиринов

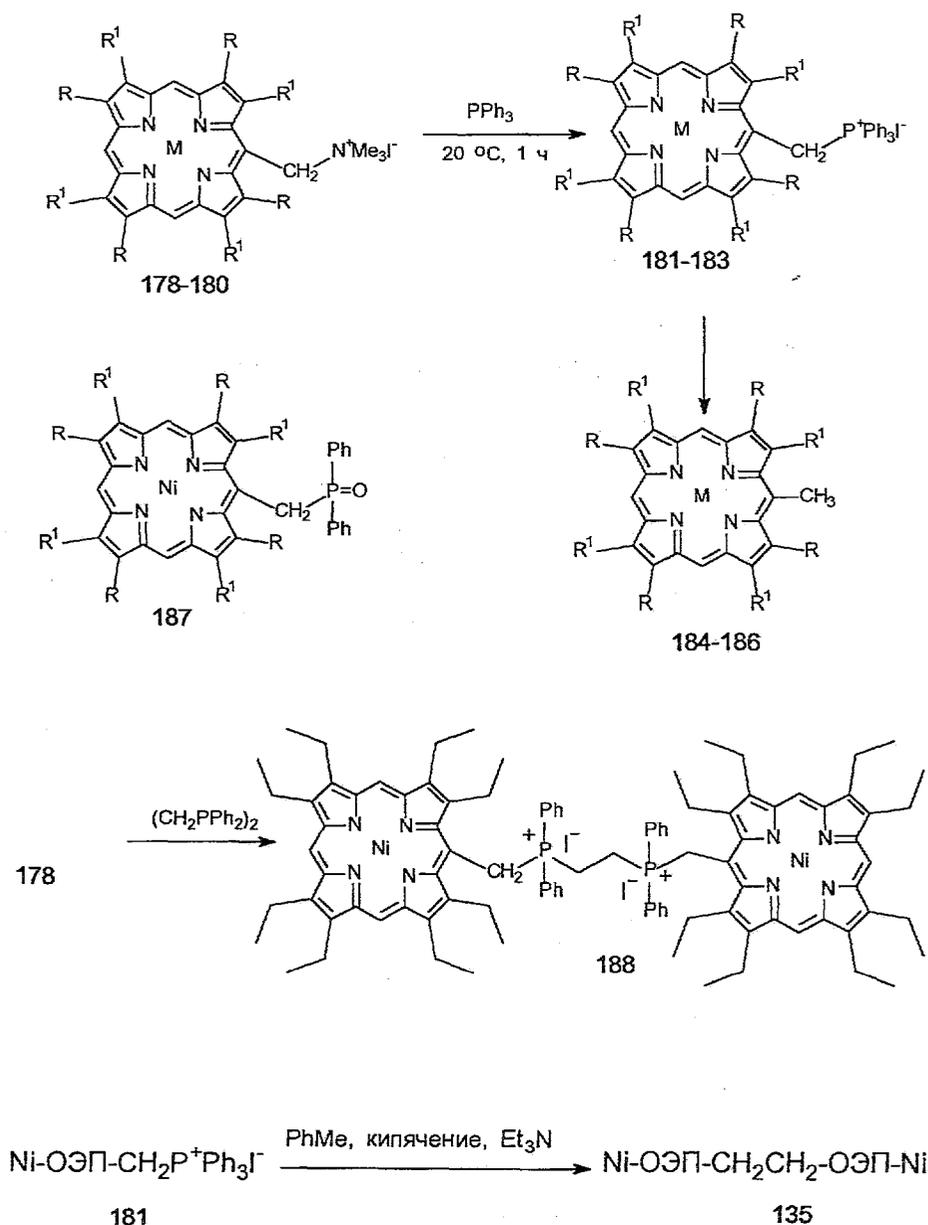
Реакционноспособные йодметилаты металлокомплексов мезо-ДМAM-порфиринов (триметилпорфиринилметиламмониййодиды), полученные при выдерживании при комнатной температуре соответствующих ДМAM-порфиринов и MeI в хлористом метиле, легко, после удаления растворителя, и с количественным выходом взаимодействуют с трифенилфосфином с образованием соответствующих трифенилпорфиринилметилфосфониййодидов. Фосфониевые соли, в отличие от исходных йодметилатов, достаточно устойчивы и могут быть выделены в кристаллическом состоянии [70]. Это первый пример, когда группа CH<sub>2</sub>P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub>I<sup>-</sup> находится в мезо-положении порфиринового кольца, хотя создание такой группы в β-положении порфиринового кольца уже было осуществлено классическим путем, т. е. взаимодействием β-хлорметил-ТФП с трифенилфосфином [71].

Из йодметилатов 178—180 получены фосфониевые соли 181—183, характерной особенностью которых было образование комплексов мезо-метилпорфиринов 184—186 при обработке щелочью в метаноле практически с количественными выходами. Хотя имеются и другие

методы синтеза мезо-метилпорфиринов (восстановлением мезо-формил- и мезо-ацетоксиметилпорфиринов и -хлоринов [24, 25, 50], термолизом мезо-ДММ-порфиринов и их борановых комплексов [27], а также электрохимически из цинковых комплексов мезо-алкоксиметилпорфиринов [26]), способ их синтеза из фосфониевых солей, пожалуй, самый удобный. Однако и этот метод имеет определенные ограничения. Нам пока не удалось получить мезо-метил-ОЭХ исходя из мезо-ДММ-ОЭХ через соответствующую фосфониевую соль.

Попытки получения илидов в апротонных растворителях оказались неудачными. Классический для обычных фосфониевых солей вариант получения илидов — обработка соли 181 NaH в ДМФА — приводит лишь к дифенилпорфиринилфосфиноксиду 187.

С х е м а 25



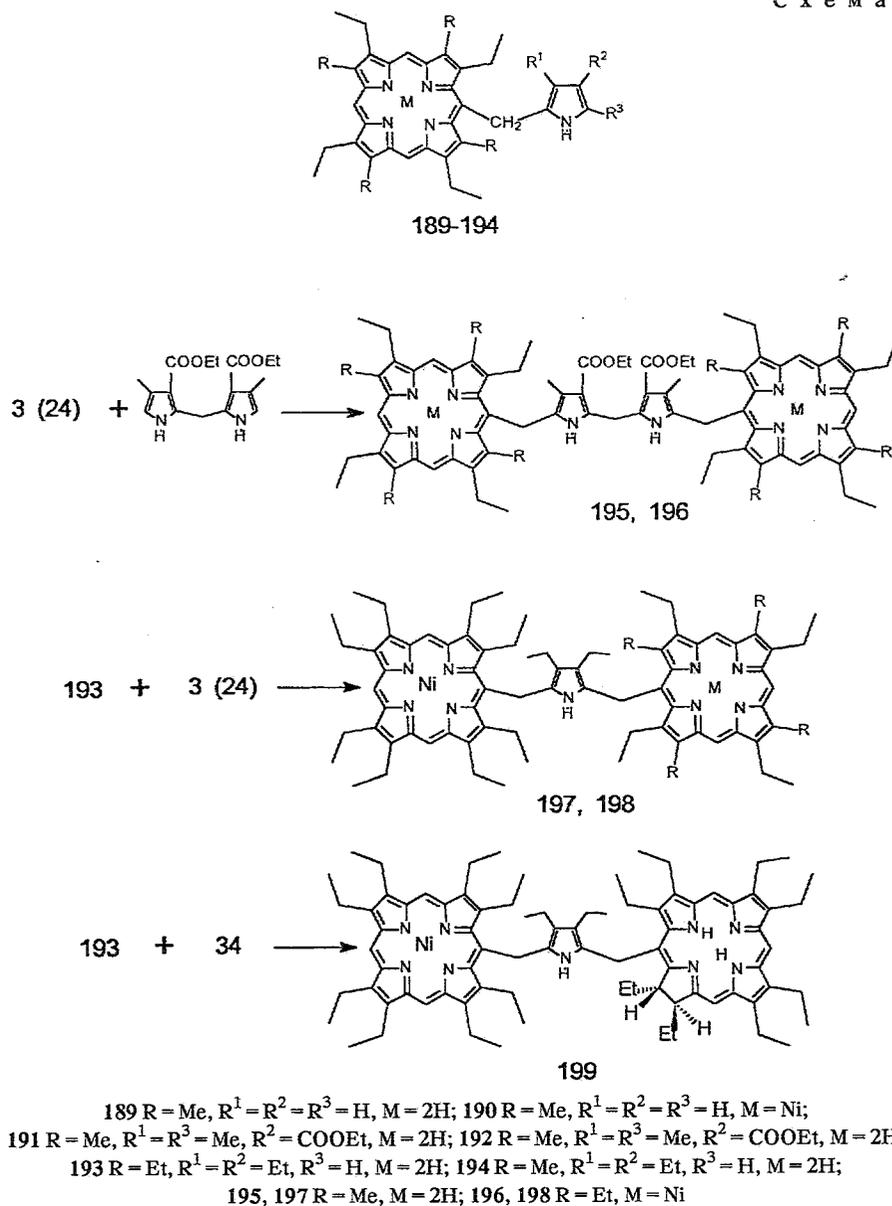
При продолжительной обработке бисдифенилфосфиноэтана избытком йодметилата 178 получена бисфосфониевая соль 188.

Но самое замечательное свойство фосфониевых солей — это термическая димеризация с образованием металлокомплексов этанбиспорфиринов. Так, кипячение 181 в толуоле в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  приводит к димеру 135 почти с количественным выходом. В отсутствие основания образуется смесь веществ, среди которых найдены димер, мезо-метил-ОЭП и ОЭП.

#### 3.4.3.4. Взаимодействие с $\alpha$ -незамещенными пирролами и дипиррилметанами

В разделе 3.2.2 мы показали, что активированные с помощью ацетата цинка цинковые комплексы мезо-ДММ-порфирины легко реагируют с СН-кислотами с отрывом диметиламина и образованием связи С—С. Практически по тому же механизму реагируют ДММ-порфирины и их

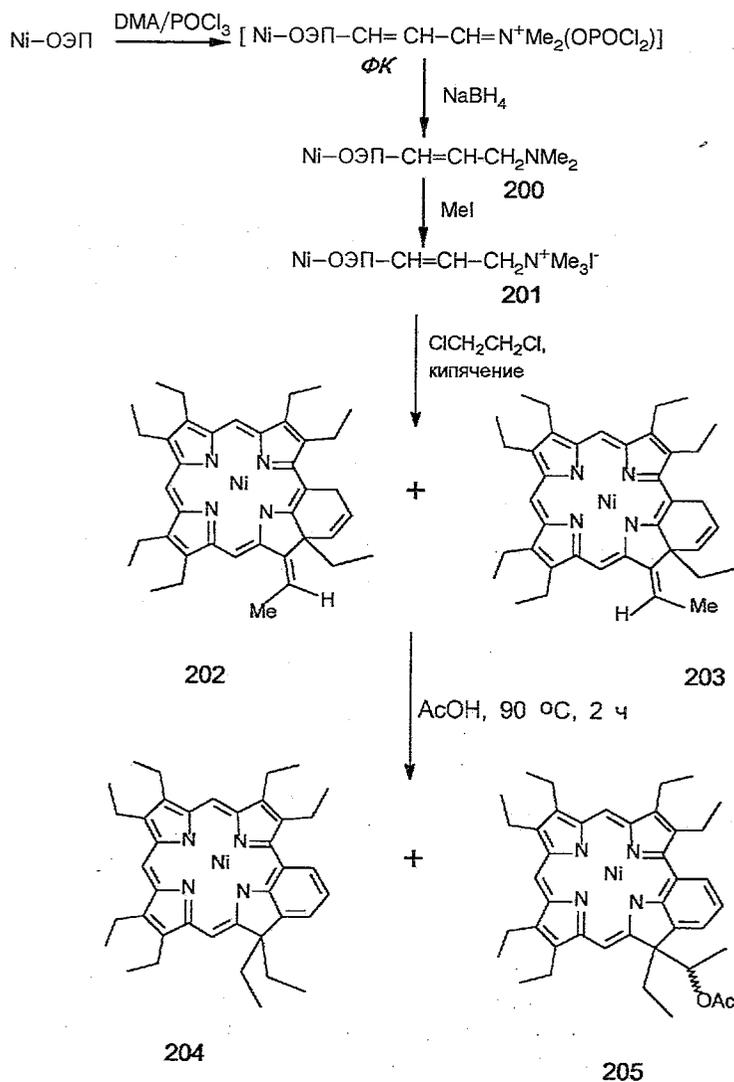
С х е м а 26



металлокомплексы с  $\alpha$ -незамещенными пирролами или  $\alpha,\alpha$ -незамещенными дипирролметанами, выполняющими роль СН-кислот, в присутствии MeI (EtI) [72, 73].

При кипячении ДМАМ-порфиринов и их никелевых комплексов с избытком пиррола, 3,4-диэтилпиррола или 2,4-диметил-3-этоксикарбонилпиррола в хлористом метиле или дестабилизированном хлороформе в присутствии избытка MeI получены соответствующие мезо-(пирролилметил-2)порфирины 189—194 с выходами 80...90%. При этом образуются исключительно продукты присоединения по одному из  $\alpha$ -положений (для пиррола и 3,4-диэтилпиррола). Реакцию можно провести таким образом, чтобы порфиринальную группу присоединить сразу по двум  $\alpha$ -незамещенным положениям. Так, при взаимодействии порфиринов 3 и 24 с 4,4'-диметил-3,3'-диэтоксикарбонил-2,2'-дипирролилметаном образуются своеобразные димерные продукты 195 и 196, а взаимодействие пирролилпорфирина метана 193 с ДМАМ-порфиринами (-хлоринами) 3, 24 и 34 приводит к димерам 197—199. Практически во всех случаях взаимодействие ДМАМ-порфиринов с пирролами (дипирролилметанами) по

С х е м а 27



незамещенному  $\alpha$ -положению протекает в достаточно мягких условиях, с высоким выходом и никогда не сопровождается димеризацией до этанбиспорфиринов.

### 3.5. Синтез и свойства мезо-диметиламинопропенильных производных порфиринов

Использование комплекса 3-(диметиламино)акролеина (ДМА) —  $\text{POCl}_3$  вместо ДМФА/ $\text{POCl}_3$  с целью введения формилвинильной группы по реакции Вильсмейера имеет большие перспективы для всей химии порфиринов. Имеющиеся к настоящему времени сведения [74—77] позволяют сделать следующие общие выводы:

а) введение акролеиновой группы возможно только по мезо-положениям порфиринового или хлоринового цикла даже при наличии в макроциклах  $\beta$ -винильной группы;

б) обработка никелевых или медных комплексов мезо-формилвинилпорфиринов в серной кислоте приводит, в зависимости от условий, к продуктам деметаллирования или бензохлорирам;

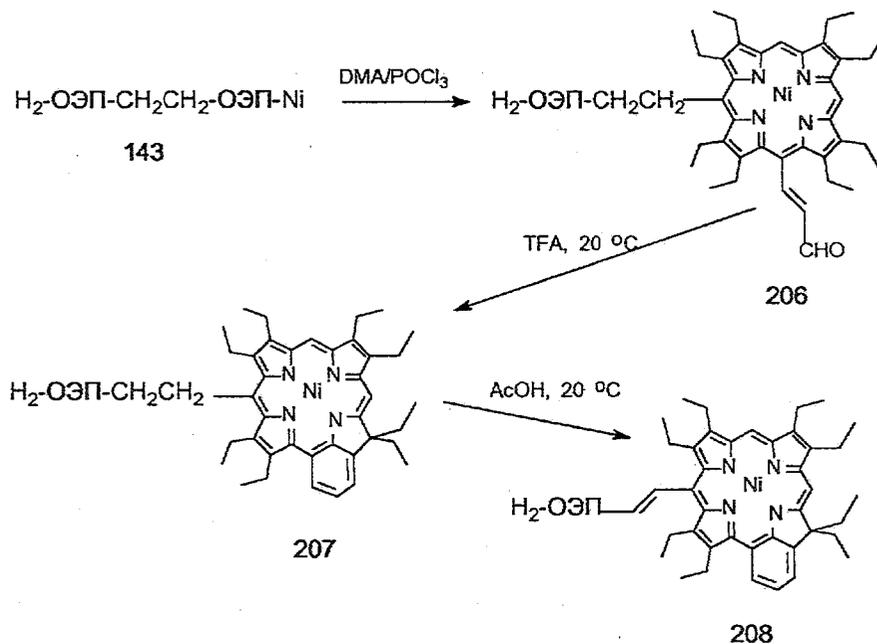
в) исследований по синтезу и изучению химических свойств мезо-диметиламинопропенил (ДМАП)-порфиринов (винилогов мезо-ДМАМ-порфиринов) не проводилось.

Первые результаты по исследованию химических свойств ДМАП-порфиринов сводятся к следующему [78].

Обработка ФК, полученного после проведения реакции Вильсмейера исходя из никелевого комплекса ОЭП и ДМА/ $\text{POCl}_3$ , с помощью  $\text{NaBH}_4$  приводит к амину **200**, который при взаимодействии с  $\text{MeI}$  легко образует соответствующий йодметилат **201**. Термолиз этой соли при кипячении в дихлорэтаноле приводит к внутримолекулярной циклизации мезо-заместителя с образованием хлоринов **202** и **203**, названных нами «австралохлорирами» [78]. Нагревание австралохлорина в  $\text{AcOH}$  при  $90^\circ\text{C}$  приводит к известному бензохлорину **204** и ацетату **205** в соотношении 1 : 3.

Для создания димеров, содержащих одновременно порфириновый и бензохлориновый макроциклы, исходя из комплекса **143** проведены превращения, представленные ниже на схеме 28.

С х е м а 28



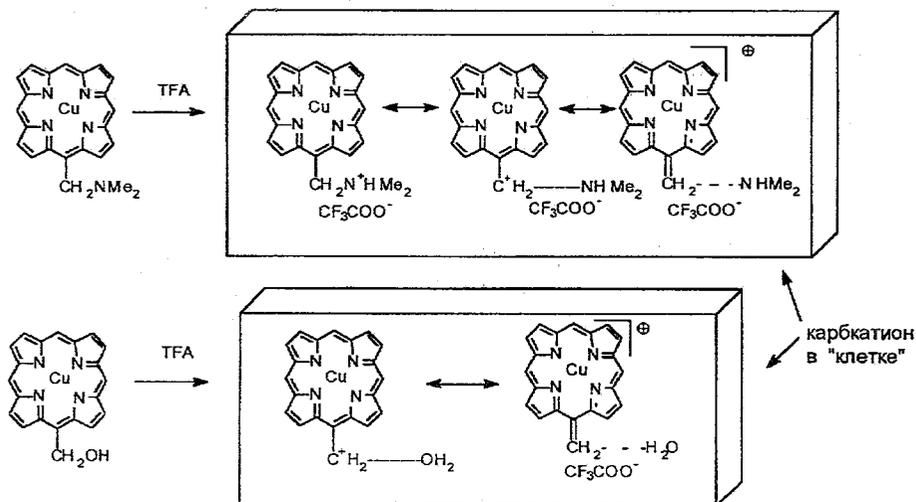
Из схемы видно, что реакция Вильсмейера с ДМА/ $\text{POCl}_3$  идет исключительно по мезо-положению, соседнему с этановым мостиком с образованием единственного изомера **206** (в отличие от ДМФА/ $\text{POCl}_3$ ), который региоселективно циклизуется в растворе  $\text{CF}_3\text{COOH}$  до бензохлорина **207**. Последний легко за 15 мин при комнатной температуре окисляется в *транс*-димер **208**.

Таким образом, уже первые эксперименты по использованию ДМА/ $\text{POCl}_3$  для синтеза ДМАП-порфиринов и различных хлоринов на их основе, проведенные впервые нами, дали весьма интересные и неожиданные результаты и представляют, возможно, не меньший интерес, чем исследование ДМАМ-порфиринов.

### 3.6. Образование и спектральные свойства стабилизированных карбокатионов мезо-метиленпорфиринов. Протонированные формы порфиринов

В этом обзоре для объяснения химических свойств ДМАМ-порфиринов и их металлокомплексов в реакциях с нуклеофилами мы пользовались понятием «карбокатион бензильного типа» или «карбокатион, экзометиленпорфирина», хотя взаимодействие их со спиртами или  $\text{SH}$ -кислотами в присутствии ацетата цинка или галоидного алкила никаких особенных внешних проявлений не вызывает. Тем не менее для некоторых металлокомплексов ДМАМ-порфиринов (например, медных или никелевых) состояние карбокатиона может быть легко визуализировано, поскольку в случае порфиринов происходит стабилизация карбокатиона за счет перераспределения положительного заряда по всему макроциклу, как показано на схеме 29.

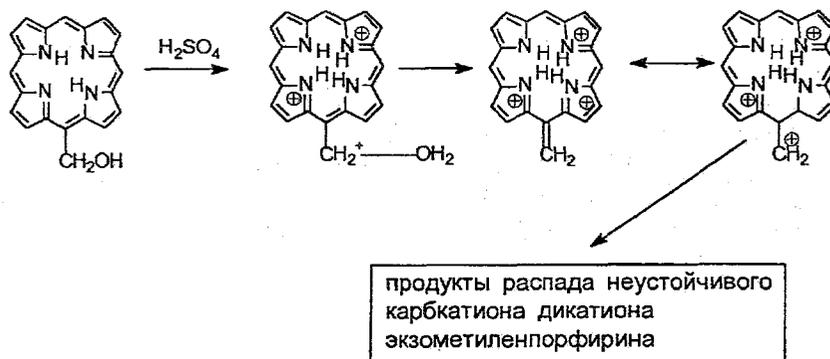
Схема 29



Стабилизированный карбокатион образуется, например, при добавлении трифторуксусной кислоты к разбавленному раствору  $\text{Cu-POC-CH}_2\text{NMe}_2$  в хлороформе, четыреххлористом углероде или дихлорэтано. При этом происходит резкое изменение окраски раствора от традиционной красной, характерной для большинства металлопорфиринов, до желтой с  $\lambda_{\text{max}}$  380, 452 и 1015 нм. Наличие в спектре широкой интенсивной полосы в ближней ИК области при 1015 нм мы приписываем образованию в растворе комплекса с переносом заряда, т. е. карбокатиона, стабилизированного сольватной оболочкой из молекул растворителя. Абсолютно такой же спектр возникает при добавлении

трифторуксусной кислоты к растворам  $\text{Cu-Por-CH}_2\text{OR}$ , что свидетельствует о тождественности стабилизированных карбокатионов, образующихся в обоих случаях [31]. Мы специально делаем упор на понятие «разбавленный раствор», когда карбокатионы стабилизированы сольватной оболочкой. В отсутствие сольватирующего растворителя ( $\text{CCl}_4$  и др.), например, при растворении  $\text{Cu-Por-CH}_2\text{OR}$  в минимальном количестве трифторуксусной кислоты, происходит диспропорционирование карбокатиона с возникновением многочисленных продуктов, среди которых наиболее интересными оказались металлокомплексы этанбиспорфиринов.

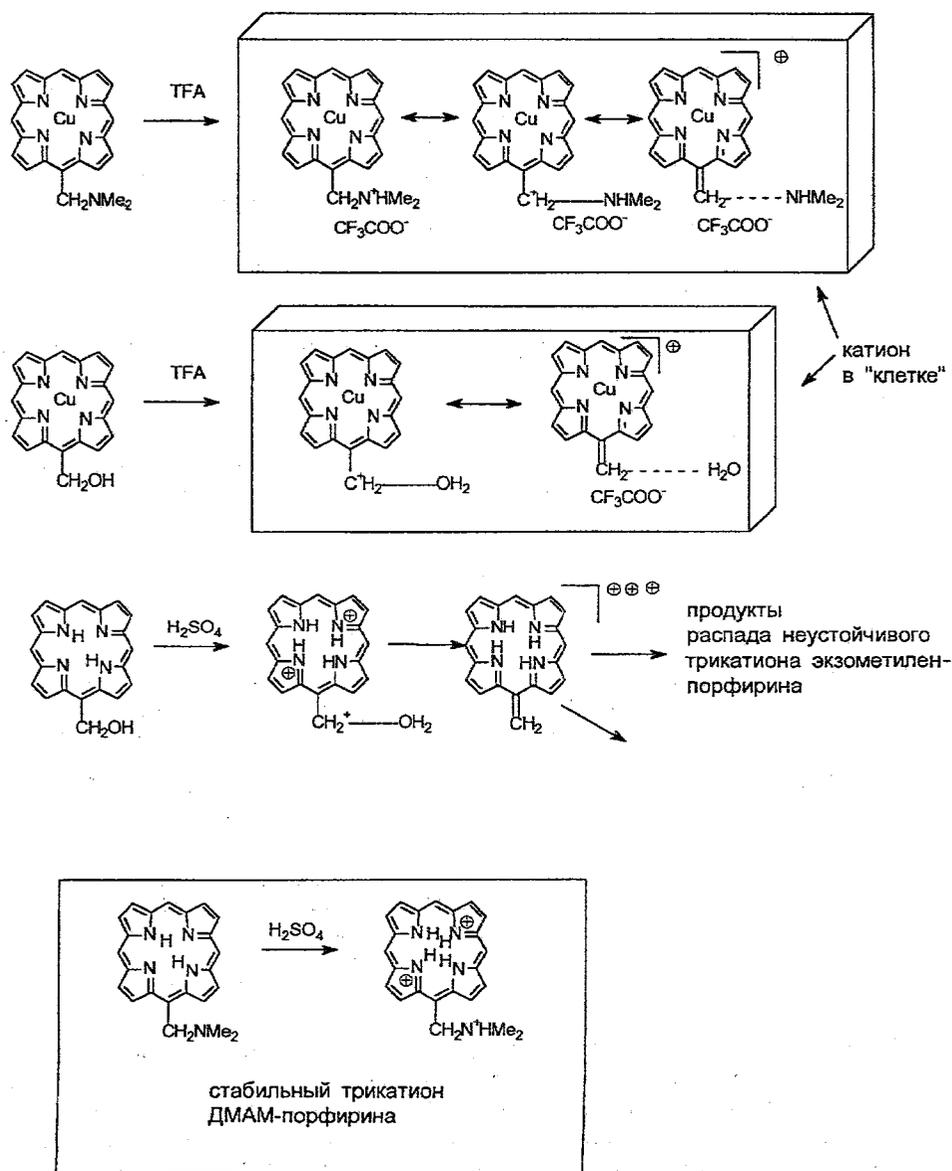
Карбокатион безметалльного мезо-метиленпорфирина в форме трикатиона можно наблюдать в первый момент по желтой окраске раствора при растворении мезо-алкоксиметилпорфиринов в серной кислоте, когда происходит протонирование не только центральных пиррольных атомов азота, но и эфирного атома кислорода с образованием оксониевого иона. После отрыва спирта или воды образуется карбокатион дикатиона экзометиленпорфирина, который распадается на большое число самых разнообразных продуктов. Возникновение такого карбокатиона было обосновано и теоретически. Квантово-химический расчет методом ППДП/С показывает, что примерно  $1/3$  положительного заряда находится на экзо-метиленовом углероде,  $1/4$  — на мезо-углеродных атомах, а остальная часть положительного заряда распределена по всему макроциклу [79].



В то же время, растворение мезо-ДМАМ-порфиринов в серной кислоте образует классический продукт протонирования по трем атомам азота (одному аминному и двум пиррольным) без трансформации в карбокатион, что и обуславливает устойчивость этих безметалльных порфиринов в кислых условиях, благодаря чему и стала возможной химия ДМАМ-порфиринов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предложенном Вашему вниманию обзоре подведены некоторые итоги наших 25-летних исследований, посвященных использованию реакции Вильсмейера в химии порфиринов, в основном для синтеза мезо-ДМАМ-порфиринов, а также изучения их химических свойств. Помимо массы удивительных по многообразию химических превращений, которые можно осуществлять, используя ДМАМ-порфирины, сами они могут иметь большое практическое значение. Например, введение такой фармакогенной группы, как ДМАМ-группа, в порфириновый макроцикл приводит к заметному увеличению радиозащитных свойств порфиринов [9, 80—83], среди которых наибольший радиозащитный эффект проявляли водорастворимые соли мезо-ДМАМ-МП-IX. Образование ДМАМ-порфиринов можно рекомендовать для установления строения новых порфиринов или для идентификации изомерной чистоты порфиринов, образующихся методом монопиррольной



циклотетрамеризации, поскольку методом ТСХ легко и быстро идентифицируются изомерные ДМАМ-порфирины. Как видно из приведенного материала, наличие ДМАМ-группы в порфиринах способствует легкому и экспериментально простому ковалентному присоединению таких порфиринов и их комплексов для создания иммобилизованных катализаторов [84]. Использование ДМАМ-порфиринов для синтеза димерных этанбиспорфиринов практически решило проблему синтеза этих соединений. Поэтому можно со всей определенностью утверждать, что дальнейшие исследования в области химии аминокетильных производных порфиринов дадут еще много новых и интересных результатов.

*Автор выражает благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование исследований в области химии порфиринов (код проекта № 96-03-32102a/110).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1994. — № 11/12. — С. 1669.
2. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1996. — № 11/12. — С. 1472
3. Пономарев Г. В., Розынов Б. В. // ХГС. — 1973. — № 9. — С. 1172.
4. А. с. 458551 СССР / Пономарев Г. В., Яшунский В. Г. // Б. И. — 1975. — № 4. — С. 51.
5. Пономарев Г. В., Розынов Б. В., Бабушкина Т. А., Иванова Т. М. // ХГС. — 1975. — № 11. — С. 1518.
6. А. с. 891673 СССР / Маравин Г. Б., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г., Морлян Н. М. // Б. И. — 1981. — № 47. — С. 109.
7. Яшунский Д. В., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1995. — № 7. — С. 906.
8. Пономарев Г. В., Лазукова Л. Б., Бабушкина Т. А., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1980. — № 6. — С. 769.
9. Маравин Г. Б., Новосельцева С. Д., Пономарев Г. В., Ярицев Е. И. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — № 12. — С. 1436.
10. Пономарев Г. В., Сенге М. О., Форсайт Т. П., Смит К. М. // Тез. докл. VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 49.
11. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1694.
12. Алпатова Т. В., Пономарев Г. В. // Тез. докл. VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 27.
13. Pandey R. K., Shiau F.-Y., Smith N. W., Dougherty T. J., Smith K. M. // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 7591.
14. Кириллова Г. В., Шульга А. М., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1378.
15. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Лазукова Л. Б., Бабушкина Т. А. // ХГС. — 1982. — № 11. — С. 1507.
16. Кириллова Г. В., Бабушкина Т. А., Субоч В. П., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1978. — № 9. — С. 1215.
17. Smith K. M., Pandey R. K., Shiau F.-Y., Smith N. W., Iakovides P., Dougherty T. J. // SPIE. Vol. 1645. Optical Methods for Tumor Treatment and Detection. — 1992. — P. 274.
18. Schreiber J., Maag H., Hashimoto N., Eschenmoser A. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1971. — Vol. 10. — P. 330.
19. Беллами Л. // Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М.: Мир, 1971. — С. 12.
20. Хайош А. // Комплексы гидриды в органической химии. — М.: Химия, 1971. — С. 84.
21. Pesch R., Budzikiewicz H. // Heterocycles. — 1976. — Vol. 5. — P. 749.
22. Пономарев Г. В., Субоч В. П., Ляшко А. Н. // ХГС. — 1978. — № 6. — С. 773.
23. Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H. // Mass-Spectrometry of Organic Compounds. Holden Day Inc., 1967. — P. 297.
24. Smith K. M., Bisset G. M. F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 9. — P. 2625.
25. Smith K. M., Bisset G. M. F., Bushell M. J. // Bioorg. Chem. — 1980. — Vol. 9. — P. 1.
26. Майрановский В. Г., Иоффе Н. Т., Маринова Р. И., Пономарев Г. В. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50. — С. 707.
27. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 923.
28. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 479.
29. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 922.
30. Пономарев Г. В., Шульга А. М., Розынов Б. В. // ХГС. — 1993. — № 2. — С. 180.
31. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1977. — № 1. — С. 90.
32. А. с. 509586 СССР / Пономарев Г. В., Яшунский В. Г., Бабушкина Т. А., Розынов Б. В. // Б. И. — 1976. — № 13. — С. 86.
33. Садовская В. Л., Бабушкина Т. А., Розынов Б. В., Пономарев Г. В. // Биоорган. химия. — 1977. — Т. 4. — С. 782.
34. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1980. — № 7. — С. 943.
35. Smith K. M., Bisset G. M. F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 9. — P. 2625.
36. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1976. — № 10. — С. 1422.
37. Карнаух И. М., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1478.
38. А. с. 857138 СССР / Кириллова Г. В., Яшунский В. Г., Бабушкина Т. А., Пономарев Г. В. // Б. И. — 1981. — № 31. — С. 115.
39. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1564.
40. Moser J. G., Demcheva M., Savitski A. P., Ponomarev G., Luk'yanets E. A. // Thesis SPIE Conf. — Wien, 1996. — N 2924-08.
41. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1564.
42. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ДАН. — 1983. — Т. 271. — С. 365
43. Pandey R. K., Shiau F.-Y., Medforth C. J., Dougherty T. J., Smith K. M. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 789.
44. Пономарев Г. В., Севастьянова Л. Р. // Тез. докл. VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 48.
45. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 417.
46. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 485.

47. *Maravin G. B., Ponomarev G. V.* // Thesis of 15-th Intern. Symp. on Macrocyclic Chemistry, Odessa. — 1990. — P. 73.
48. *Maravin G. B., Shul'ga A. M.* // Thesis of 15-th Intern. Symp. on Macrocyclic Chemistry, Odessa. — 1990. — P. 72.
49. *Пономарев Г. В.* // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1692.
50. *Arnold D., Johnson A. W., Winter M.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1977. — N 14. — P. 1643.
51. *Smith K. M., Bisset G. M. F., Bushell M. J.* // Bioorg. Chem. — 1980. — Vol. 9. — P. 1.
52. А. с. 1172922 СССР / *Пономарев Г. В., Шульга А. М.* // Б. И. — 1985. — № 30. — С. 99.
53. А. с. 1172923 СССР / *Пономарев Г. В., Шульга А. М.* // Б. И. — 1985. — № 30. — С. 99.
54. *Шульга А. М., Пономарев Г. В.* // ХГС. — 1988. — № 3. — С. 339.
55. *Ponomarev G. V., Borovkov V. V., Shul'ga A. M., Sakata Y.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1994. — N 17. — P. 1927.
56. *Пономарев Г. В., Сенге М. О., Ноль Б. Б., Смит К. М.* // Тез. докл. VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 50.
57. *Senge M. O., Hope H., Smith K. M.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1993. — N 1. — P. 11.
58. *Пономарев Г. В., Яшунский Д. В.* // Тез. докл. VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 51.
59. *Пономарев Г. В., Шульга А. М.* // ХГС. — 1986. — № 2. — С. 278.
60. *Borovkov V. V., Ponomarev G. V., Ishida A., Kaneda T., Sakata Y.* // Chem. Lett. — 1993. — N 8. — P. 1409.
61. *Ponomarev G. V., Borovkov V. V., Sugiura K., Sakata Y., Shul'ga A. M.* // Tetrah. Lett. — 1993. — Vol. 34. — P. 2153.
62. *Yashunsky D. V., Ponomarev G. V., Arnold D. P.* // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 8485.
63. *Яшунский Д. В., Пономарев Г. В., Арнольд Д. П.* // ХГС. — 1996. — № 11/12. — С. 1659.
64. *Пономарев Г. В.* // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1339.
65. *Arnold D. P., Borovkov V. V., Ponomarev G. V.* // Chem. Lett. — 1996. — N 3. — P. 485.
66. *Senge M. O., Gerzevske K. R., Vicente M. G. H., Forsyth T. P., Smith K. M.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1993. — Vol. 32. — P. 750.
67. *Higuchi H., Shimizu K., Sugiura K.-i., Sakata Y.* // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 5359.
68. *Jaquinod L., Nurco D. J., Medforth C. J., Pandey R. K., Forsyth T. P., Olmstead M. M., Smith K. M.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1996. — Vol. 35. — P. 1013.
69. *Яшунский Д. В., Пономарев Г. В., Позднеев В. Ф.* // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 65.
70. *Yashunsky D. V., Ponomarev G. V., Arnold D. P.* // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 7147.
71. *Bonfantini E. E., Officer D. L.* // Tetrah. Lett. — 1993. — Vol. 34. — P. 8531.
72. *Яшунский Д. В., Московкин А. С., Пономарев Г. В.* // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 136.
73. *Yashunsky D. V., Ponomarev G. V., Arnold D. P.* // Tetrah. Lett. — 1997. — Vol. 38. — P. 105.
74. *Vicente M. G. H., Smith K. M.* // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 56. — P. 4407.
75. *Vicente M. G. H., Rezzano I. N., Smith K. M.* // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 1365.
76. *Gunter M. J., Robinson B. C., Gulbis J. M., Tiekink E. R. T.* // Tetrahedron. — 1991. — Vol. 47. — P. 7853.
77. *Osuka A., Ikwa Y., Maruyama K.* // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1992. — Vol. 65. — P. 3322.
78. *Yashunsky D. V., Ponomarev G. V., Arnold D. P.* // Austral. J. Chem. — 1997. — Vol. 50. — P. 487.
79. *Мамаев В. М., Глорозов И. П., Пономарев Г. В.* // Ж. структ. хим. — 1980. — Т. 21. — С. 170.
80. *Ярцев Е. И., Новосельцева С. Д., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г., Горячева В. Н.* // Радиобиология. — 1975. — Т. 15. — С. 277.
81. *Новосельцева С. Д., Ярцев Е. И., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В.* // Радиобиология. — 1979. — Т. 19. — С. 297.
82. *Тужилкова Т. Н., Пучкова С. М., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г.* // Радиобиология. — 1977. — Т. 17. — С. 259.
83. *Тужилкова Т. Н., Пучкова С. М., Голощапова Ж. А., Малкина Р. М., Кириллова Г. В., Яшунский В. Г., Пономарев Г. В.* // Радиобиология. — 1978. — Т. 18. — С. 842.
84. *Ковтун В. Ю., Александров А. Л., Пономарев Г. В.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1977. — № 2. — С. 320.