

Г. В. Пономарев, Д. В. Яшунский, А. С. Московкин

ПОРФИРИНЫ

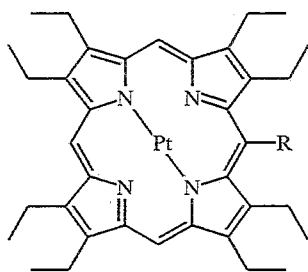
35*. НЕОБЫЧНОЕ ПРОТЕКАНИЕ РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА
ПРИ ФОРМИЛИРОВАНИИ ПЛАТИНОВОГО КОМПЛЕКСА
ОКТАЭТИЛПОРФИРИНА
(ревизия известной реакции!)

При формилировании платинового комплекса октаэтилпорфирина по реакции Вильсмейера помимо ожидаемого мезоформилпорфирина обнаружено образование комплексов β-формилгептаэтилпорфирина и β-(2-формилвинил)гептаэтилпорфирина. Предложена версия необычного образования подобных соединений.

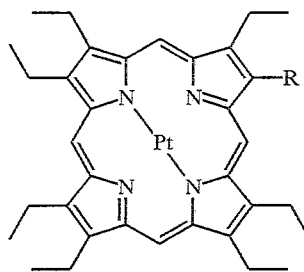
Платиновые и палладиевые комплексы порфиринов и хлоринов представляют значительный интерес для использования их в различных сочетаниях в качестве высокочувствительных фосфоресцентных меток. Они нашли широкое практическое применение в качестве чувствительных элементов (сенсоров) в приборах для детекции кислорода и кислородозависимых биохимических процессов [2—6].

С целью создания функционализированных порфириновых фосфоресцентных меток, способных к ковалентному связыванию с субстратами, мы попытались осуществить синтез платиновых и палладиевых комплексов октаалкилпорфиринов, содержащих не только мезоформильную группу, но и другие перспективные группы, по хорошо известной реакции Вильсмейера (подробнее см. обзоры [7, 8]).

Как было показано [9], из всех исследованных металлопорфиринов Pt-комплексы наиболее трудно вступают в реакцию Вильсмейера. Тем не менее удалось получить комплекс I продолжительным нагреванием (24 ч) при 50 °С порфирина II и комплекса Вильсмейера (ДМФА/POCl₃) в дихлорэтано с очень высоким (~75%) выходом [9], который практически не отличается от выходов при формилировании классических медных и никелевых комплексов. Однако полной спектральной характеристики (например, спектров ПМР) выделенного продукта приведено не было.



I-IV, IX, X



V-VIII, XI-XVI

I, V R = CHO; II, XIV R = H; III, XV R = CH = N⁺Me₂(OPOCl₂)⁻; IV R = CH = NMe;
VI R = CH = CH-CHO; VII R = CH₂OH; VIII R = CH = CHCH₂OH; IX R = CH = N⁺Me₂Γ;
X R = CH₂NMe₂; XI R = CH = CH-CH₂OCOCH₃; XII R = CHClCH₃; XIII R = CH = CH₂;
XVI R = CH = CH-CH = N⁺Me₂(OPOCl₂)⁻

* Сообщение 34 см. [1].

При повторении данной реакции в условиях, приведенных в статье [9] (как и в других, более жестких), нам не удалось воспроизвести опубликованные результаты. При точном следовании методике [9] выход комплекса I составлял не более 10...25, а 50...60% приходилось на исходный порфирин II. Кроме того, в реакционной смеси присутствовали в виде примесей другие продукты реакции, которые незначительно отличались по своей хроматографической подвижности от комплекса I. С целью оптимизации условий реакции Вильсмейера для комплекса II мы проводили эту реакцию при 70...75 °С в течение 3...6 ч так, чтобы количество исходного комплекса в конце реакции оставалось минимальным.

Чтобы облегчить процесс выделения продуктов формилирования, реакционную смесь после выделения промежуточного «фосфорного комплекса» III обрабатывали метиламином. Цель этой обработки заключалась в том, чтобы часть реакционной смеси, отвечающая за образование формилпорфирина I, превратилась в более полярное основание Шиффа IV, которое легко может быть отделено хроматографически от других менее полярных продуктов реакции. В результате хроматографией на колонке с силикагелем в метилхлориде были выделены следующие Pt-комплексы (в порядке выделения): исходный комплекс II, β -формилгептаэтилпорфирина V, β -(2-формилвинил)гептаэтилпорфирина VI и мезо(N-метилформальдимин)октаэтилпорфирина IV с выходами 25...30, 10...15, 25...30 и 30...35% соответственно. Строение их установлено с помощью спектров ПМР и масс-спектров, а также синтезом ряда производных. Так, из комплексов V и VI восстановлением с помощью NaBH_4 получены соответствующие спирты VII и VIII, а из основания Шиффа IV обработкой MeI с последующим восстановлением промежуточной иммониевой соли IX с помощью NaBH_4 получено соответствующее диметиламинометильное производное X. Комплекс X был также синтезирован непосредственно восстановлением «фосфорного комплекса» III. Для более полной характеристики новых веществ из спирта VIII синтезирован соответствующий ацетат XI. Все полученные соединения охарактеризованы ПМР и масс-спектрами. Особенности оптических спектров будут опубликованы в отдельном сообщении.

В химии порфиринов полученный результат — первый пример, когда в процессе реакции Вильсмейера происходит замещение по периферийным алкильным заместителям. На наш взгляд, образование комплексов V и VI обусловлено хлорированием, дегидрохлорированием, девинилированием и классическим формилированием β -незамещенного и β -винилпорфиринов, для которых снижение реакционной способности в зависимости от металлокомплекса не наблюдается.

Из-за низкой способности Pt-комплексов порфиринов к взаимодействию с комплексом Вильсмейера по мезоположениям макроцикла за продолжительное время проведения реакции при относительно высокой температуре (70...75 °С вместо 50 °С) происходит частичное хлорирование по α -углеродному атому этильной группы. Ранее нами было показано, что пролонгирование реакции формилирования (например, при синтезе полиформилпорфиринов) связано с частичным хлорированием по мезоположению [10], т. е. комплекс Вильсмейера выступает как хлорирующий агент. Интересно, что свободные основания порфиринов также только хлорируются по мезоположениям при нагревании с комплексом Вильсмейера [11]. Допустив, что хлорирование в данном случае подвергается этильная группа, следующим этапом реакции может быть дегидрохлорирование хлорэтилпорфина XII с возникновением винилпорфирина XIII, из которого девинилированием может образоваться гептаэтилпорфирин XIV. Из порфиринов XIII и XIV образование комплексов VI и V уже не представляется необычным процессом. Дополнительным аргументом возникновения промежуточного винилпорфирина XIII может служить тот факт, что акриальдегид VI находится в *транс*-форме, что характерно при формилировании винилпорфиринов и хлоринов [12, 13].

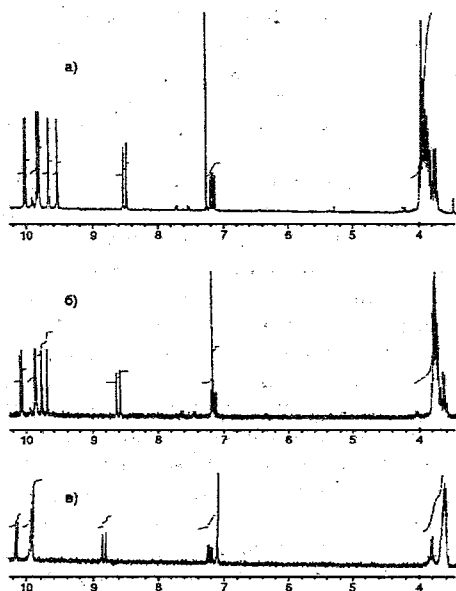
Сравнительные масс-спектры комплексов II и V

фрагмент	Комплекс II		Комплекс V		фрагмент
	Р 195 <i>m/z</i> (%)	Р 194 <i>m/z</i> (%)	Р 195 <i>m/z</i> (%)	Р 194 <i>m/z</i> (%)	
M ⁺	727 (100)	726 (73)	727 (100)	726 (66)	M ⁺
[M-CH ₃] ⁺	712 (10)	711 (7)	712 (6)	711 (4)	[M-CH ₃] ⁺
[M-C ₂ H ₅] ⁺	698 (3)	697 (3)	699 (2)	698 (1,4)	[M-CO] ⁺
[M-C ₂ H ₅ -CH ₄] ⁺	682 (4)	681 (3)	683 (0,9)	682 (1,5)	[M-C ₂ H ₅ -CH ₃] ⁺
M ²⁺	363,5 (10)	363 (7)	363,5 (1,5)	363 (0,9)	M ²⁺

Чтобы уменьшить или вовсе исключить гипотетическую возможность хлорирования с помощью POCl₃ или других хлорирующих агентов, образующихся при длительном нагревании комплекса Вильсмейера в дихлорэтано, нами специально были поставлены многочисленные эксперименты с увеличенным, по сравнению со стехиометрическим, содержанием ДМФА при приготовлении комплекса Вильсмейера в широком временном интервале. Тем не менее комплексы V и VI образовывались во всех случаях. Даже уменьшение времени реакции до 1 ч также сохраняет взаимное соотношение образующихся продуктов реакции.

Таким образом, обнаружение продуктов V и VI не случайный и редко воспроизводимый артефакт данной реакции, а достаточно закономерное течение реакции Вильсмейера, связанное со специфическими свойствами именно платиновых комплексов порфиринов. Аналогичные реакции при использовании палладиевых комплексов, которые весьма близки платиновым по химическим свойствам, нами обнаружены не были.

По нашему мнению, процесс дезалкилирования при проведении реакции Вильсмейера не был обнаружен ранее только потому, что один из основных продуктов реакции — комплекс V (C₃₅H₄₀N₄OPt, MW 727,80) — оказался, по стечению обстоятельств, по своему масс-спектру практически тождественным исходному комплексу II (C₃₆H₄₄N₄Pt, MW 727,85), что наглядно представлено в таблице.



Спектр ПМР в хлороформе-D₃ комплекса VI в концентрации: а — 2 мг в 0,6 мл; б — 4 мг в 0,6 мл; в — 6 мг в 0,6 мл

Отсутствие в продуктах реакции после обработки метиламином кроме основания Шиффа IV других оснований Шиффа объясняется тем, что возникающие в процессе реакции «фосфорные комплексы» типа XV и XVI очень быстро гидролизуются до формилпорфиринов [14] водным метиламином, даже не переходя в стадию шиффовых оснований.

Интересным, на наш взгляд, свойством акриальдегида VI оказалась необычайно сильная зависимость положения сигналов в области мезопротонов и метиленовых протонов этильных заместителей его спектра ПМР в зависимости от концентрации образца, что наглядно видно на рисунке.

В заключение следует отметить, что в основном практическая задача — синтез по известным методикам платиновых комплексов порфиринов — завершилась обнаружением новых реакций и перспектив при проведении давно изучаемой реакции Вильсмейера. Вполне возможно, что при проведении реакции Вильсмейера с использованием платиновых комплексов порфиринов с другими заместителями могут быть получены также неожиданные и нетривиальные результаты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian 300 в $CDCl_3$, внутренний стандарт сигнал $CHCl_3$ при 7,25 м. д.; масс-спектры электронного удара получены на приборе с двойной фокусировкой MAT 90 фирмы Finnigan MAT при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода, температура испарения образцов 320...325 °С, температура ионизационной камеры 200 °С; приведены массы для изотопа Pt^{195} . Хроматографическое разделение продуктов реакции проведено на колонках с силикагелем G-60 фирмы Merck.

Формилирование комплекса II (типичная методика). Нагревают 5 ч при 70...75 °С и перемешивании 100 мг комплекса I, полученного с выходом 85% кипячением в бензонитриле октаэтилпорфирина с избытком $PtCl_2$, и комплекса Вильсмейера, приготовленного из 2 мл ДМФА и 2 мл $POCl_3$, в 50 мл 1,2-дихлорэтана. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку быстро добавляют при интенсивном перемешивании 50 г измельченного льда, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат, обрабатывают 25 мл метанола. При этом иммониевая соль III переходит в раствор. Фильтруют от нерастворившегося осадка и метанольный раствор обрабатывают 5 мл 25% водного раствора метиламина. Через несколько минут выпавший осадок основания Шиффа IV отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси хлороформа с гексаном и получают 20 мг комплекса IV ярко-красного цвета. Отфильтрованный осадок, образовавшийся после обработки метанолом, растворяют в 50 мл хлороформа, обрабатывают 10 мин при перемешивании 5 мл водного раствора метиламина, органический слой отделяют, упаривают в вакууме досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (2,5 × 30) в хлористом метиле. Из первой фракции выделяют 24 мг комплекса II, из второй — 8 мг комплекса V, из третьей — 22 мг комплекса VI и из последней — 6 мг комплекса IV.

Платиновый комплекс 2-формил-3,7,8,12,13,17,18-гептаэтилпорфирина (V). Спектр ПМР: 11,30 (1H, с, CHO); 10,70; 9,72; 9,71 и 9,67 (4H, все с, мезо-H); 4,20 (2H, к, CH_2CH_3); 3,90...3,80 (12H, перекр. к, 6 × CH_2CH_3); 1,90...1,80 м. д. (21H, перекр. т, 7 × CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (%): 727 (M^+ , 100); 712 ($M^+ - Me$, 10); 699 ($M^+ - CO$, 2); 363,5 (M^{2+} , 1,5).

Платиновый комплекс 2-(2-формилвинил)-3,7,8,12,13,17,18-гептаэтилпорфирина (VI). Спектр ПМР: 10,16 (1H, д, $J = 7$ Гц, CHO); 9,96 и 9,94 (3H и 1H, все с, мезо-H); 8,90 (1H, д, $J = 15$ Гц, $CH=CHCHO$); 7,36 (1H, д, д, $J = 7$ и 15 Гц, $CH=CHCHO$); 4,12 (2H, к, CH_2CH_3); 4,05...3,88 (12H, перекр. к, 6 × CH_2CH_3); 1,95...1,80 м. д. (21H, перекр. т, 7 × CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (%): 753 (M^+ , 100); 738 ($M^+ - Me$, 3); 725 ($M^+ - CO$, 11); 376,5 (M^{2+} , 2).

Платиновый комплекс 5-(N-метилформальдимин)-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирина (IV). Спектр ПМР: 10,87 (1H, д, $J = 1,5$ Гц, $CH=NMe$); 9,97 и 9,95 (2H и 1H, все с, мезо-H); 3,98 (12H, к, 6 × CH_2CH_3); 3,73 (4H, к, 2 × CH_2CH_3); 3,99 (3H, уш. с, NMe); 1,92...1,82 (18H, перекр. т, 6 × CH_2CH_3); 1,60 м. д. (6H, т, 2 × CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (%): 7,68 (M^+ , 17); 738 ($M^+ - NMe$, 100); 727 (50).

Платиновый комплекс 2-оксиметил-3,7,8,12,13,17,18-гептаэтилпорфирина (VII). К раствору 5 мг комплекса V в 5 мл хлороформа добавляют быстро приготовленный раствор 10 мг $NaBH_4$ в 3 мл метанола, смесь перемешивают 10 мин до полного исчезновения исходного вещества в растворе, добавляют 20 мл воды, встряхивают, органический слой отделяют, фильтруют через

1 см слой окиси алюминия (1 × 4 см), упаривают и после кристаллизации из смеси хлороформа и метанола получают 4 мг комплекса VII в виде призматических игл ярко-красного цвета. Спектр ПМР: 10,18; 10,04; 10,01 и 10,00 (4H, все с, *мезо*-H); 6,03 (2H, с, CH_2OH); 4,10 (2H, к, CH_2CH_3); 4,00 (12H, к, 6 × CH_2CH_3); 1,95 м. д. (21H, т, 7 × CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (%): 729 (M^+ , 58); 713 (100); 698 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 17).

Платиновый комплекс 2-(2-оксиметилвинил)-3,7,8,12,13,17,18-гептаэтилпорфирина (VIII). Получен аналогично комплексу VII; выход 90%. Спектр ПМР: 10,12 и 9,98 (1H, 1H и 2H, все с, *мезо*-H); 8,07 (1H, д, т, $J = 1$ и 15 Гц, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$); 6,95 (1H, д, т, $J = 6$ и 15 Гц, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$); 4,84 (2H, м, CH_2OH); 4,12 (2H, к, CH_2CH_3); 4,07...3,90 (12H, перекр. к, 6 × CH_2CH_3); 1,95...1,80 м. д. (21H, перекр. т, 7 × CH_2CH_3).

Платиновый комплекс 2-(2-ацетоксиметилвинил)-3,7,8,12,13,17,18-гептаэтилпорфирина (XI). Смесь 5 мг комплекса VIII, 0,5 мл As_2O и 0,1 мл пиридина в 5 мл хлористого метилена выдерживают 5 ч, хлористый метилен упаривают в вакууме, к остатку добавляют 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и получают с количественным выходом комплекс XI. Спектр ПМР: 10,13; 10,05 и 10,00 (1H, 1H и 2H, все с, *мезо*-H); 8,14 (1H, д, т, $J = 0,5$ и 15 Гц, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$); 6,87 (1H, д, т, $J = 6$ и 15 Гц, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$); 5,25 (2H, д, д, $J = 0,5$ и 6 Гц, CH_2OH); 4,15 (2H, к, CH_2CH_3); 4,07...3,95 (12H, перекр. к, 6 × CH_2CH_3); 2,30 (3H, с, COMe); 1,96...1,85 м. д. (21H, перекр. т, 7 × CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (%): 797 (M^+ , 100); 739 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_2$, 31); 727 (14).

Платиновый комплекс 5-диметиламинометил-2,3,7,8,12,13,17,18-октаэтилпорфирина (X). Нагревают 1 ч 5 мг комплекса IV в смеси хлористого метилена (5 мл) и йодистого метила (0,5 мл). Раствор упаривают досуха, остаток растворяют в хлористом метилене и быстро добавляют приготовленный раствор 10 мг NaBH_4 в 3 мл метанола. Смесь перемешивают 10 мин до полного исчезновения исходного вещества, добавляют 20 мл воды, встряхивают, органический слой отделяют, фильтруют через 1 см слой окиси алюминия (4 × 1 см), упаривают и получают 3,5 мг комплекса X. Спектр ПМР: 9,81 и 9,80 (1H и 2H, все с, *мезо*-H); 5,55 (2H, уш. с, *мезо*- CH_2); 4,10...3,90 (16H, перекр. к, 8 × CH_2CH_3); 1,95...1,80 (18H, перекр. т, 6 × CH_2CH_3); 1,85 (6H, с, NMe_2); 1,75 м. д. (6H, т, 2 × CH_2CH_3).

Авторы выражают признательность руководству Q. U. T. за финансирование части эксперимента в лабораториях университета и Dr. D. P. Arnold за организацию научной командировки в Австралию и всестороннюю помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яшунский Д. В., Пономарев Г. В., Позднеев В. Ф. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 65.
2. Papkovsky D. B., Ponomarev G. V., Chernov S. F., Ovchinnikov A. N., Kurochkin I. N. // Sens. Actuat. B. — 1994. — Vol. 22. — P. 57.
3. Papkovsky D. B., Ponomarev G. V., Ogurtsov V. I., Dvornikov A. A. // Biochemical and Medical Sensors / Ed. O. Wolfbeis. Proc. SPIE. — 1994. — Vol. 208. — P. 54.
4. Papkovsky D. B., Ponomarev G. V., Trettnak W., O'Leary P. // Anal. Chem. — 1995. — Vol. 67. — P. 4112.
5. Papkovsky D. B., Desyaterik I. V., Ponomarev G. V., Kurochkin I. N., Korpela T. // Anal. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 310. — P. 233.
6. Papkovsky D. B., Desyaterik I. V., Ponomarev G. V., Chernov S. F., Kurochkin I. N., Korpela T. // Anal. Lett. — 1995. — Vol. 28. — P. 2027.
7. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1994. — № 11/12. — С. 1669.
8. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1996. — № 11/12. — С. 1472.
9. Buchler J. W., Dreher C., Herget G. // Ann. — 1988. — N 1. — S. 43.
10. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Маравин Г. Б., Бабушкина Т. А., Субоч В. П. // ХГС. — 1979. — № 6. — С. 777.
11. Johnson A. W., Oldfield D. // J. Chem. Soc. C. — 1966. — N 8. — P. 794.
12. Nichol A. W. // J. Chem. Soc. C. — 1970. — N 7. — P. 903.
13. Arnold D. P., Gaete-Holmes R., Johnson A. W., Smith A. R. P., Williams G. A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1978. — N 12. — P. 1660.
14. Пономарев Г. В., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 59.