Supplementary Information (Дополнительная информация) DOI: 10.6060/mhc171039b

Размыкание экзоцикла 13(2)-амидных производных метилфеофорбида *а* в водно-ацетоновом растворе в присутствии хлороводородной кислоты

Д.В. Белых,[@] И.С Худяева

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Сыктывкар, Россия e-mail: belykh-dv@mail.ru

Показано, что при действии воды на 13(2)-амидные производные метилфеофорбида а в кислых условиях (смесь концентрированной соляной кислоты с ацетоном) помимо гидролиза сложноэфирной группы заместителя в положении 17 наблюдается размыкание экзоцикла с образованием соответствующих 15-амидных производных хлорина е₆. Возможность размыкания экзоцикла, по всей видимости, связана с его напряженностью вследствие наличия относительно объемного амидного заместителя, а также с протонированием амидной группы, способствующим разрыву связи C(13(1))-C(13(2)).

Ключевые слова: метилфеофорбид *a*, хлорин e₆, амиды, гидролиз, размыкание экзоцикла, сложноэфирная группа.

Хлорофилл а и его производные, прежде всего метилфеофорбид а, являются перспективной основой для синтеза биолгически активных веществ, таких как фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии онкологических [1-4] и микробных заболеваний [4, 5], диагностические препараты для онкологии [4], гибридные антиоксиданты [6-9] и др. Конъюгирование хлоринового макроцикла с фрагментом заданного строения позволяет придавать молекуле в целом необходимые свойства. Ранее нами было показано, что амидирование сложноэфирной группы в положении 13(2) экзоцикла метилфеофорбида а является удобным способом формирования амидной связи, имеющим значительные синтетические возможности [6-14]. Использование этой реакции является удобным способом синтеза конъюгатов метилфеофорбида а и его аналогов с терпенофенолами [6-9], внедрения объемных алкильных заместителей [10, 11, 13], а так же получения димерных и тримерных производных хлорофилла а [12, 14]. Гидролиз сложноэфирной группы заместителя в положении 17 подобных конъюгатов представляет интерес с точки зрения гидрофилизации полученных производных, а так же их дальнейшей химической модификации с использованием реакций карбоксильных групп. Для гидролиза сложноэфирной группы заместителя в положении 17 хорошо подходит кислый катализ, например, проведение реакции в смеси ацетона с концентрированной соляной кислотой [15]. Эти условия были успешно использованы для многих производных хлорофилла а, таких производных хлорофилла a, как феофитин a (1), метилфеофорбид a (2), метилпирофеофорбид a (3) и др. (Схема 1). Реакция происходит хемоселективно и с хорошими выходами целевых карбокси-производных [7, 14, 15]. Для выяснения возможности применения этой реакции к 13-амидным производным метилфеофорбида а в настоящей работе исследованы превращения простейших производных такого рода (4-8) (Схема 2) в смеси ацетона с концентрированной соляной кислотой.



Схема 1.

Оказалось, что в водно-ацетоновом растворе в присутствии хлороводородной кислоты помимо гидролиза сложноэфирной группы заместителя в положении 17 13(2)-амидных производных (4-8) наблюдается размыкание экзоцикла с образованием соответствующих 15-амидных производных хлорина e₆ (9-13) (Схема 2).

Строение полученных соединений 9-13 установлено на основе данных ИК, электронной (UV-Vis) и ЯМР спектроскопии, а так же масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹Н полученных соединений 9-13 отсутствует синглет, соответствующий протону в положении 13(2) и наблюдаются дублеты, соответствующие протонам метиленовой группы заместителя в положении 15, формирующегося в результате размыкания экзоцикла. В ИК спектрах 9-13, по сравнению со спектрами исходных соединений 4-8, отсутствует полоса поглощения, соответствующая карбнильной группе в положении 13(1), что также указывает на размыкание экзоцикла. Наличие в спектрах ЯМР ¹Н 9-13 трех трехпротонных синглетов (вместо четырех таких синглетов в спектре исходных соединений) показывает, что сложноэфирная группа в положении 17 подверглась гидролизу. Уширенный двухпротонный синглет около 13 м.д. соответствует протонов так же подтверждает размыкание экзоцикла: сигналы обоих внутрициклических NH-протонов так же подтверждает размыкание экзоцикла: сигналы обоих внутрициклических NH-протонов наблюдаются в области отрицательных значений химических сдвигов (от – 1.6 до – 2.5 м. д.), в то время как при наличии экзоцикла сигнал NH-протона пиррльного кольца III наблюдается при положительных значениях химического сдвига (от 0.6 до 0.3 м.д.). В масс-спектрах (ESI) полученных соединений наблюдаются пики, соответствующие протонированным молекулярным ионам 9-13, что согласуется с данными спектроскопии ИК и ЯМР ¹Н.



Схема 2. і: толуол, кипячение 4, 8 [13], 5-7 [10] іі: H₂O-HCl/ацетон, 12 ч для реакции 5-7 до соответственно 10-12, 144 ч для реакции 4 и 8 до соответственно 9 и 13.

Найденная реакция представляет несомненный препаративный и теоретический интерес. Она может быть использована для получения дикарбокси-хлоринов с заместителями, неустойчивыми в щелочной среде. Образование 15-амидных производных хлорина е₆ из 13(2)-амидных производных метилфеофорбида а протекает в кислой среде, где единственным нуклеофилом, действие которого может привести к размыканию экзоцикла, является молекула воды. Выяснение причин возможности протекания подобных реакций позволит существенно дополнить сведения о химических свойствах таких производных. Известно, что в случае производных хлорофилла а, имеющих в положении 13(2) сложноэфирную группу (таких, как феофитина a (1), метилфеофорбид а (2) и др.) размыкание экзоцикла в аналогичных условиях не происходит. Тот факт, что размыкание экзоцикла происходит только в случае амидных производных позволяет предположить, что этой реакции способствует протонирование 13(2) амидной группы, облегчающее разрыв связи С(13(1))-С(13(2)) (Схема 3). Аналогичное протонирование сложноэфирной группы происходит в значительно меньшей степени, что повышает устойчивость экзоцикла в кислых условиях. Этому же способствует несколько больший размер амидной группы (особенно третичной) по сравнению со сложноэфирной, усиливающий напряженность экзоцикла. Малый размер молекулы воды при этом не приводит к стерическим препятствиям для нуклеофильной атаки карбонильного атома углерода в положении 13(1), а протонирование атома кислорода этой кето-группы может способствовать размыканию экзоцикла (Схема 3).



Таким образом, нами было показано, что в водно-ацетоновом растворе в присутствии хлороводородной кислоты помимо гидролиза сложноэфирной группы заместителя в положении 17 13(2)-амидных производных (4-8) наблюдается размыкание экзоцикла с образованием соответствующих 15-амидных производных хлорина е₆ (9-13) (Схема 2). Возможность размыкания экзоцикла, по всей видимости, связана с его напряженностью вследствие наличия относительно объемного амидного заместителя, а также с протонированием амидной группы, способствующим разрыву связи C(13(1))-C(13(2)) (Схема 3).

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с КВг. Электронные спектры записывали на спектрометре Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветах толщиной 10 мм (образец сравнения хлороформ). Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 МГц) для растворов веществ в ДМСО-d₆. Масс-спектры ESI регистрировали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX на пластинах Sorbfil. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 70/230µ (Alfa Aesar).

13(2)-амиды метилфеофорбида *a* (4-8) растворяли в смеси ацетон (10 – 20 мл) с соляной кислотой (0.5 – 1.0 мл) и оставляли на 12 часов (5-7) или 6 суток (4, 8). Далее добавляли хлороформ и отмывали от кислоты водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении при температуре 40-50°С. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюирование смесью CCl₄:ацетон в соотношениях от 50:1 до 1:1). Элюат, содержащий основное вещество, упаривали при пониженном давлении.

*15(2)-диэтиламид хлорина е*₆ (9). Из 55.1 мг **4** получили 24.5 мг (44%) продукта реакции. UV-Vis (CHCl₃), λ , нм: 663.5, 608.5, 558.0, 531.0, 501.5, 403.5. *m/z* (ESI): вычислено для [MH]⁺ (С₃₈H₄₅N₅O₅): 652.3, найдено: 652.4. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц), δ , м.д.: 13.93 (1H, уш.с, 13(1)-СООН), 12.19 (1H, уш.с, 17(3)-СООН), 9.79 (1H, с, H¹⁰), 9.73 (1H, с, H⁵), 9.11 (1H, с, H²⁰), 8.34 (1H, д.д., J = 18.0 и 12.0 Гц, 3-C<u>H</u>=CH₂), 6.48 (1H, д., J = 18.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 6.19 (1H, д., J = 11.9 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>цис), 5.48 (2H, с, H¹⁵⁽¹⁾_B), 4.61 (1H, к, J = 9.0 Гц, H¹⁸), 4.41 (1H, уш.д, J = 9.0 Гц, H¹⁷), 3.92-3.77 (2H, м, 8-C<u>H</u>₂CH₃), 3.85 (3H, с, 12-CH₃), 3.59 (6H, с, 2-CH₃), 3.55 (3H, с, 7-CH₃), 2.40-2.06 (4H, м, 17-C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂COOCH₃), 1.78-1.61 (6H, м, 18-CH₃, 8-CH₂C<u>H</u>₃), 1.60-1.46 (4H, м, 15(2)-CON(C<u>H</u>₂CH₃)₂), 1.26-0.97 (6H, м, 15(2)-CON(CH₂C<u>H</u>₃)₂), -1.64 (1H, уш.с, I-NH), -1.93 (1H, уш.с, III-NH). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3298 (v(NH)), 2965, 2930, 2870, 2737, 2592 (v(C-H) CH₃, CH₂), 1726 (v(C=O) COOH), 1603 («амид-I», «хлориновая полоса»).

15(2)-дибутиламид хлорина e_6 (10). Из 96.2 мг 5 получили 40.8 мг (42%) продукта реакции. UV-Vis (CHCl₃), λ , нм: 663.5, 607.5, 556.5, 531.0, 502.0, 404.0. *m/z* (ESI): вычислено для [MH]⁺ (C₄₂H₅₃N₅O₅): 708.4, найдено: 708.4. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц), δ , м.д.: 12.35 (2H, уш.с, 13(1)-СООН и 17(3)-СООН), 9.77 (1H, с, H¹⁰), 9.73 (1H, с, H⁵), 9.10 (1H, с, H²⁰), 8.36 (1H, д.д. *J* = 18.3 и 11.7 Гц, 3-C<u>H</u>=CH₂), 6.47 (1H, д. *J* = 18.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 6.19 (1H, д. *J* = 11.4 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>цие), 5.86-5.63 (1H, м, H¹⁵⁽¹⁾_A), 5.39 (1H, д. *J* = 17.9 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_B), 4.60 (1H, к. *J* = 6.6 Гц, H¹⁸), 4.32 (1H, уш.д. *J* = 10.3 Гц, H¹⁷), 3.85 (2H, к. *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.56 (3H, с, 12-CH₃), 3.54 (3H, с, 2-CH₃), 3.35 (3H, с, 7-CH₃), 2.31-1.86 (4H, м, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 1.71 (3H, т. *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.65 (3H, д. *J* = 7.0 Гц, 18-CH₃), 1.62-1.15 (12H, м, 15(2)-CON((CH₂)₃CH₃)₂), 1.07 и 0.87 (по 3 H, оба т. *J* = 8.3 Гц, 15(2)-CON(CH₂)₃CH₃)₂), -1.77 (1H, уш.с, I-NH), -2.20 (1H, уш.с, III-NH). ИК спектр (KBr), v. см⁻¹: 3298 (v(NH)), 2959, 2930, 2868, 2731, 2579 (v(C-H) CH₃, CH₂), 1726 (v(C=O) COOH), 1603 («амид-I», «хлориновая полоса»).

*15(2)-дигексиламид хлорина е*₆ (*11*). Из 14.8 мг **6** получили 4.1 мг (28%) продукта реакции. UV-Vis (CHCl₃), λ , нм: 664.0, 608.5, 556.5, 531.0, 502.0, 404.0. *m/z* (ESI): вычислено для [MH]⁺ (C₄₆H₆₁N₅O₅): 764.5, найдено: 764.7. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 300 МГц), δ , м.д.: 13.86 (2H, уш.с, 13(1)-СООН), 12.11 (1H, уш.с, 17(3)-СООН), 9.79 (1H, с, H¹⁰), 9.70 (1H, с, H⁵), 9.12 (1H, с, H²⁰), 8.37 (1H, д.д. *J* = 18.0 и 12.0 Гц, 3-C<u>H</u>=CH₂), 6.47 (1H, д. *J* = 18.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 6.18 (1H, д. *J* = 11.9 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>цис), 6.11-5.76 (1H, м, H¹⁵⁽¹⁾_A), 5.48-5.14 (1H, м, H¹⁵⁽¹⁾_B), 4.69-4.47 (1H, м, H¹⁸), 4.42-4.22 (1H, м, H¹⁷), 3.91-3.76 (2H, м, 8-C<u>H</u>₂CH₃), 3.56 (3H, с, 12-CH₃), 3.52 (6H, с, 2-CH₃, 7-CH₃), 2.40-2.02 (4H, м, 17-C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂COOCH₃), 1.76-1.62 (6H, м, 18-CH₃, 8-CH₂C<u>H</u>₃), 1.57-1.01 (26H, м, 15(2)-CON(C₆H₁₃)₂), -1.85 (1H, уш.с, I-NH), -2.39 (1H, уш.с, III-NH). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3300 (v(NH)), 2957, 2926, 2858, 2731, 2669 (v(C-H) CH₃, CH₂), 1738, 1705 (v (C=O) COOH), 1603 («амид-I», «хлориновая полоса»).

15(2)-диоктиламид хлорина $e_6(12)$. Из 10.6 мг 7 получили 3.2 мг (31%) продукта реакции. UV-Vis (CHCl₃), λ , нм: 664.0, 608.5, 557.0, 531.5, 502.0, 404.0. *m/z* (ESI): вычислено для [MH]⁺ (C₅₀H₆₉N₅O₅): 821.0, найдено: 821.1. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , 300 МГц), δ , м.д.: 13.89 (1H, уш.с, 13(1)-СООН), 12.13 (1H, уш.с, 17(3)-СООН), 9.78 (1H, с, H¹⁰), 9.74 (1H, с, H⁵), 9.10 (1H, с, H²⁰), 8.34 (1H, д.д. J = 18.0 и 12.0 Гц, 3-C<u>H</u>=CH₂), 6.50 (1H, д. J = 18.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 6.21 (1H, д. J = 12.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>тире), 5.51 (1H, д. J = 21.0 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_A), 5.40 (1H, д. J = 21.0 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_B), 4.60 (1H, к. J = 9.0 Гц, H¹⁸), 4.36 (1H, уш.д. J = 9.0 Гц H¹⁷), 3.84 (2H, к. J = 9.0 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.58 (3H, с, 12-CH₃), 3.54 (3H, с, 2-CH₃), 3.38 (3H, с, 7-CH₃), 2.36-2.21 (2H, м. 17-CH₂CH₂COOCH₃), 2.21-2.06 (2H, м. 17-CH₂CQOCH₃), 1.79-1.60 (6H, м. 18-CH₃, 8-CH₂CH₃), 1.57-0.79 (34H, м. 15(2)-CON(C₈H₁₇)₂), -1.64 (1H, уш.с, I-NH), -1.94 (1H, уш.с, III-NH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3298 (ν(NH)), 2957, 2926, 2864, 2731, 2594 (ν(C-H) CH₃, CH₂), 1738, 1710 (ν (C=O) COOH), 1603 («амид-I», «хлориновая полоса»).

15(2)-бутиламид хлорина e_6 (*13*). Из 73.4 мг **8** получили 11.3 мг (15%) продукта реакции. UV-Vis (CHCl₃), λ , нм: 663.5, 608.0, 557.0, 531.5, 502.0, 403.5. *m/z* (ESI): вычислено для [MH]⁺ (C₃₈H₄₅N₅O₅): 652.3, найдено: 652.4. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , 300 МГц), δ , м.д.: 12.28 (1H, уш.с, 13(1)-СООН и 17(3)-СООН), 9.81 (1H, с, H¹⁰), 9.73 (1H, с, H⁵), 9.16 (1H, с, H²⁰), 9.24-9.08 [1H, м, 15²-(CON<u>H</u>C₄H₉)] 8.37 (1H, д.д. *J* = 18.0 и 12. 0 Гц, 3-C<u>H</u>=CH₂), 6.48 (1H, д. *J* = 18.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 6.18 (1H, д. *J* = 12.0 Гц, 3-CH=CH<u>H</u>транс), 5.69 (1H, д. *J* = 21.0 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_A), 5.18-4.88 (2H, м, H¹⁵⁽¹⁾_B, H¹⁸), 4.61 (1H, уш.д. *J* = 9.0 Гц, H¹⁷), 3.85 (2H, к. *J* = 9.0 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.58 (3H, с, 12-CH₃), 3.54 (3H, с, 2-CH₃), 3.38 (3H, с, 7-CH₃), 2.34-2.09 (4H, м, 17-C<u>H₂CH₂COOCH₃), 1.78-1.62 (6H, м, 18-CH₂, 8-CH₂C<u>H₃)</u>, 1.40-0.64 (9H, м, 15(2)-CONHC₄H₉), -1.94 (1H, уш.с, I-NH), -2.50 (1H, уш.с, III-NH). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3410 (v(NHBu)), 3312 (v(NH)), 2960, 2928, 2868, 2735, 2577, 2561 (v(C-H) CH₃, CH₂), 1711 (v(C=O) COOH), 1632 («амид-I»), 1599 («хлориновая полоса»).</u>

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-13-10367) с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

Список литературы

- 1. Миронов А.Ф. Российский химический журнал. 1998, 42, 23-36.
- 2. Zamilatskov I.A., Savinkina E.V., Volov A.N., Grigoriev M.S., Lonin I.S., Obolenskaya L.N., Ponomarev G.V., Koifman O.I., Kuzovlev A.S., Kuzmicheva G.M., Tsivadze A.Yu. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 308-314.
- 3. Nyman E.S., Hynninen P.H. J. Photochem. Photobiol., B: Biol. 2004, 73, 1-28.
- 4. Ormond A.B., Freeman H.S. Materials 2013, 6, 817-840.
- 5. Рубин А.Б. Нанобиотехнологии: практикум. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011, 384 с.

- 6. Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Худяева И.С., Буравлев Е.В., Белых Д.В., Чукичева И.Ю. Макрогетероциклы / Macroheterocycles 2015, 4, 371-375.
- 7. Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53(4), 610-614.
- 8. Белых Д.В., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Тарабукина И.С., Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Кучин А.В. *Биоорган. химия* **2012**, *5*, 629–636.
- 9. Buravlev E.V., Belykh D.V., Chukicheva I.Yu., Tarabukina I.S., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Russ. J. Bioorg. Chem. 2013, 4, 434–437.
- 10. Белых Д.В., Копылов Е.А., Груздев И.В., Кучин А.В. Журн. орган. химии 2010, 4, 584–592.
- 11. Dugin N.O., Zavialova M.G., Novikov R.A., Timofeev V.P., Misharin A.Yu., Ponomarev G.V. *Macroheterocycles* 2012, 2, 146-148.
- 12. Белых Д.В., Мальшакова М.В., Худяев В.М., Кучин А.В. Доклады АН 2011, 4, 483-485.
- 13. Белых Д.В., Пушкарева Е.И. Журн. общ. химии 2011, 6, 1023-1028.
- 14. Белых Д.В., Мальшакова М.В., Юдина Ю.А., Завадская К.А., Худяев В.М., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *4*, 705–714.
- 15. Тулаева Л.А., Белых Д.В., Яковлева Н.М., Селькова И.А., Рочева А.В., Кучин А.В. Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология 2006, 4, 82–87.