

Синтез тетра(мезо–арил)порфирина с фрагментами тетраэтиленгликоля

Т. К. Рочева,[@] Д. В. Бельх

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000 Сыктывкар, Россия
^{@E-mail:} tatyandrocheva@yandex.ru

Получен симметрично замещенный тетра(мезо-арил)порфирин с тетраэтиленгликольными фрагментами. Для его синтеза опробованы два варианта: взаимодействие пиррола с этерифицированной тетраэтиленгликолем пара-формилбензойной кислотой, а также этерификация карбоксильных групп тетра(мезо-(пара-карбоксифенил))порфина. Целевой продукт удалось синтезировать только вторым путем.

Ключевые слова: Тетра(мезо-арил)порфирин, тетраэтиленгликоль, карбоксиальдегид, тетрапиррольная конденсация.

Synthesis of Tetra(meso–aryl)porphyrin with Tetraethylene Glycol Fragments

T. K. Rocheva,[@] and D. V. Belykh

Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, 167000 Syktyvkar, Russia
^{@Corresponding author E-mail:} tatyandrocheva@yandex.ru

Symmetrically substituted tetra(meso-aryl)porphyrin with tetraethylene glycol fragments was obtained. For its synthesis, pyrrole was condensed with para-formylbenzoic acid esterified with tetraethylene glycol, and the carboxyl groups of tetra(meso-(para-carboxyphenyl))porphine were esterified. The target product was synthesized only by the second way.

Keywords: Tetra(meso-aryl)porphyrin, tetraethylene glycol, carboxyaldehyde, tetrapyrrole condensation.

Введение

Интерес к порфиринам с медицинской точки зрения обусловлен их способностью проявлять антиоксидантные^[1–3] и противоопухолевые^[4–6] свойства. Тетра(мезо-арил)порфирины являются одними из самых доступных в синтетическом отношении, что является преимуществом при возможных практических применениях. В то же время наличие гидрофильных групп в ряде случаев является необходимым условием воздействия на биологическую систему. Как свидетельствуют литературные данные,^[7,8] введение олигоэтиленоксидных цепей различной длины с концевыми аминогруппами на периферию порфиринового макроцикла может способствовать повышению растворимости в воде подобных производных, вероят-

ности проникновения их в клетку, и, как следствие, возможности биологического действия. Аналогичное влияние на растворимость в воде могут оказывать и другие олигоэтиленоксидные фрагменты, поэтому их внедрение на периферию макроцикла тетра(мезо-арил)порфиринов представляет интерес как способ повышения биологической активности такого рода соединений.

Известно, что для получения тетра(мезо-арил)порфиринов используют два подхода: модификация мезо-арильных групп в порфиринах-предшественниках, а также построение макроцикла методом конденсации пиррола с альдегидом, содержащим внедряемый фрагмент.^[9] В подавляющем большинстве случаев при получении симметрично и несимметрично замещенных мезо-арилпорфиринов с углеводородным фрагментом на периферии используется первый из упомянутых

вариантов.^[10] В то же время недостатками этого подхода являются низкая растворимость промежуточных соединений в органических растворителях и, как следствие, невысокие выходы как исходных порфиринов, так и продуктов их модификации.^[11,12] Классический вариант конденсации пиррола с бензальдегидами в кипящей пропионовой кислоте с последующим медленным окислением кислородом воздуха также характеризуется невысокими выходами продуктов, трудностями их выделения.^[13] Согласно литературным данным,^[14,15] предварительное введение на первых стадиях синтеза в бензальдегид фрагментов высших жирных кислот и последующая конденсация замещенных альдегидов с пирролом позволяет увеличить растворимость в органических растворителях промежуточных и целевых продуктов, облегчить их очистку. Перечисленное упрощает синтез, дает возможность с высокими выходами получать липофильные и амфифильные производные с углеводородным фрагментом на периферии макроцикла.^[14] Аналогичные преимущества может дать внедрение в альдегид фрагмента олигоэтиленгликоля.

В настоящей работе опробованы варианты получения симметрично замещенного порфирина с тетраэтиленгликольными фрагментами: конденсация пиррола с этерифицированной тетраэтиленгликолем *para*-формилбензойной кислотой, а также этерификация карбоксильных групп тетра(*meso*-(*para*-карбоксифенил)порфина.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Электронные спектры записывали на спектрометре Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветках толщиной 10 мм (образец сравнения: CHCl_3 , CHCl_3 -EtOH = 10:1). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 и 75 МГц) для растворов веществ в CDCl_3 , $\text{DMCO}-d_6$. Масс-спектры ESI регистрировали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil. Для колоночной хроматографии использовали оксид алюминия 40/200 мкм марки «ч». В работе использовали растворители и реактивы следующих производителей: толуол (чда) «Компонент реактив», хлороформ (хч) «Экос», дихлорметан (хч) «Экос», этилацетат (хч) «База №1 химреактивов», пропионовую, уксусную кислоты (хч) «Химреактивнаб», соляную кислоту (хч) «Сигма Тэк», тионилхлорид (99 %) «Сигма Тэк», тетраэтиленгликоль (99 %) «Alfa Aesar», триэтиламин (99 %) «Alfa Aesar», нитробензол «Реакхим», пиррол (98 %) «Alfa Aesar», коллидин (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd), хлорид натрия (чда) «Вектон», сульфат натрия (чда) «Компонент реактив», гидрокарбонат натрия (хч) «Химреактив».

11-Гидрокси-3,6,9-триоксаундецил-*n*-формилбензоат (3). К раствору *para*-формилбензойной кислоты (1) (0.5 г, 3.33 ммоль) в толуоле (24 мл) добавляли по каплям свежеперегнаный тионилхлорид (1 мл, 13.77 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 1.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Раствор тетраэтиленгликоля (3.5 мл, 20.4 ммоль), триэтиламина (0.8 мл) в хлористом метиле (5 мл) охлаждали до 0 °С на ледяной бане и перемешивали в атмосфере аргона. К этому

раствору по каплям в течение 30–40 мин добавляли раствор синтезированного *in situ n*-формилбензоилхлорида (2) в хлористом метиле (15 мл). Реакционную смесь выдерживали 15 ч при комнатной температуре. Растворитель и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, затем к остатку приливали этилацетат (110 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), отмывали водой (400 мл) до нейтральной реакции промывных вод. Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход: 0.38 г (35 %). Бледно-желтое масло. Спектральные характеристики совпадают с литературными данными.^[16]

5,10,15,20-Тетракис(4'-карбоксифенил)порфин (4).

Синтез проводили согласно,^[17] спектральные характеристики совпадают с литературными данными.

5,10,15,20-Тетракис(4'-карб(3,6,9-триоксаундецил)оксифенил)порфин (6).

Метод 1. Тетрапиррольная конденсация.

А. Раствор альдегида **3** (0.38 г, 1.17 ммоль) в пропионовой кислоте (6 мл), приливали к кипящей уксусной кислоте (3 мл), кипятили 15 мин, затем по каплям в течение 10 мин приливали раствор пиррола (0.08 мл, 1.15 ммоль) в нитробензоле (3 мл) и кипятили 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего разбавляли хлороформом (50 мл). Кислоты и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод, раствор сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении.

Б. Раствор альдегида **3** (0.42 г, 1.29 ммоль) и пиррола (0.09 мл, 1.30 ммоль) в пропионовой кислоте (7 мл) приливали к кипящей пропионовой кислоте (5 мл). Раствор кипятили с обратным холодильником 1 ч и охлаждали. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение трех дней на воздухе, разбавляли хлороформом (50 мл). Дальнейшую обработку реакционной смеси проводили, как описано выше.

Метод 2. Модификация карбоксильных групп 5,10,15,20-тетракис(4'-карбоксифенил)порфина (4).

Раствор порфирина **4** (0.28 г, 0.35 ммоль) в свежеперегнанном тионилхлориде (3 мл, 41.30 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Растворитель и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. К полученному *in situ* производному **5** приливали тетраэтиленгликоль (47 мл, 272.23 ммоль) и коллидин (1.5 мл), смесь кипятили 7 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (50 мл), коллидин нейтрализовали 3 % соляной кислотой (10 мл) и приливали хлороформ (100 мл). Для расслоения образовавшейся эмульсии добавляли NaCl (150 г), водную фазу отделяли, органическую фазу отмывали большим объемом воды (3 л). Полученный раствор сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия (элюент: CHCl_3 -EtOH, от 50:1 до 2:1). Выход: 0.043 г (10 %). m/z (ESI) вычислено для $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{80}\text{H}_{95}\text{N}_4\text{O}_{24}$): 1495.6, найдено: 1495.5. ИК (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3425 ($\nu_{\text{O-H}}$, OH), 3323 ($\nu_{\text{N-H}}$, порфирин), 2924, 2860 ($\nu_{\text{C-H}}$, порфирин, Ar), 1719 ($\nu_{\text{C=O}}$, сложный эфир), 1607 ($\nu_{\text{C=C}}$, порфирин, Ar), 1560, 1460, 1352, 1274, 1103, 987, 804, 731. ЭСП (CHCl_3) λ_{max} (lg ϵ): 647.0 (3.48), 589.5 (3.73), 550.5 (3.90), 515.0 (4.17), 456.0 (4.26), 421.0 (5.39). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ_{H} м.д.: -2.77 (2H, уш. с, NH), 3.60–3.86 (48H, м, $4 \times (\text{C}^4\text{H}_2, \text{C}^5\text{H}_2, \text{C}^6\text{H}_2, \text{C}^7\text{H}_2, \text{C}^8\text{H}_2, \text{C}^9\text{H}_2)$), 4.03 (8H, т, $4 \times (\text{C}^3\text{H}_2)$), $J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц), 4.56 (1H, уш. с, OH), 4.71 (8H, т, $4 \times (\text{C}^2\text{H}_2)$), $J = 4.6$ Гц), 8.33 (8H, д, $\text{H}^{(5)}$, $\text{H}^{(5)}$, $\text{H}^{(10)}$, $\text{H}^{(10)}$, $\text{H}^{(15)}$, $\text{H}^{(15)}$, $\text{H}^{(20)}$, $\text{H}^{(20)}$, $J = 8.2$ Гц), 8.50 (8H, д, $\text{H}^{(5)}$, $\text{H}^{(5)}$, $\text{H}^{(10)}$, $\text{H}^{(10)}$, $\text{H}^{(15)}$, $\text{H}^{(15)}$, $\text{H}^{(20)}$, $\text{H}^{(20)}$, $J = 8.2$ Гц), 8.86 (8H, с, H^2 , H^3 , H^7 , H^8 , H^{12} , H^{13} , H^{17} , H^{18}). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ_{C} м.д.: 61.77 (C^9), 64.47 (C^2), 69.42 (C^3), 70.43, 70.59, 70.71, 70.77, 72.56 (C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , C^8), 119.43 (C^5 , C^{10} , C^{15} , C^{20}), 128.15 ($\text{C}^{(5)}$, $\text{C}^{(6)}$,

$C^{10(2)}$, $C^{10(6)}$, $C^{15(2)}$, $C^{15(6)}$, $C^{20(2)}$, $C^{20(6)}$, 129.79 ($C^{5(4)}$, $C^{10(4)}$, $C^{15(4)}$, $C^{20(4)}$), 132.15 (C^1 , C^2 , C^3 , C^4 , C^6 , C^7 , C^8 , C^9 , C^{11} , C^{12} , C^{13} , C^{14} , C^{16} , C^{17} , C^{18} , C^{19}), 134.52 ($C^{5(3)}$, $C^{5(5)}$, $C^{10(3)}$, $C^{10(5)}$, $C^{15(3)}$, $C^{15(5)}$, $C^{20(3)}$, $C^{20(5)}$), 146.73 ($C^{5(1)}$, $C^{10(1)}$, $C^{15(1)}$, $C^{20(1)}$), 166.71 (C^1).

Результаты и их обсуждение

Для синтеза целевого порфирина методом тетрапиррольной конденсации, исходя из кислоты **1**, через хлорангидрид **2** получен модифицированный альдегид **3** (Схема 1). Спектральные характеристики соединения **3** соответствуют литературным данным.^[16]

Последующая конденсация альдегида **3** с пирролом в смеси пропионовой, уксусной кислот и нитробензола (согласно методике, представленной в работе^[18] для синтеза мезо-арилпорфиринов с высшими алкильными заместителями) привела к трудноразделимой из-за близкой хроматографической подвижности смеси соединений, образующихся с низкими выходами, строение которых однозначно установить не удалось. Аналогич-

ные результаты получены и при конденсации альдегида **3** с пирролом в кипящей пропионовой кислоте с последующим медленным окислением кислородом воздуха.

Для реализации второго подхода предварительно исходя из *n*-формилбензойной кислоты (**1**) и пиррола в пропионовой кислоте синтезирован тетра(мезо-(*para*-карбоксифенил))порфин (**4**) с выходом 30 %, при действии на который тионилхлоридом получен *in situ* хлорангидрид **5**. Последующее кипячение соединения **5** с тетраэтиленгликолем в присутствии коллидина привело к целевому порфиру **6** с выходом 10 %.

Строение соединения **6** подтверждено данными ЯМР, электронной, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии. В масс-спектре соединения **6** наблюдается пик, соответствующий протонированному молекулярному иону. В спектре ЯМР 1H наблюдаются сигналы протонов порфиринового макроцикла, ароматических протонов, этиленгликольных фрагментов. Наличие полиэфирных заместителей в молекуле порфирина **6** подтверждено и данными спектроскопии ЯМР ^{13}C .

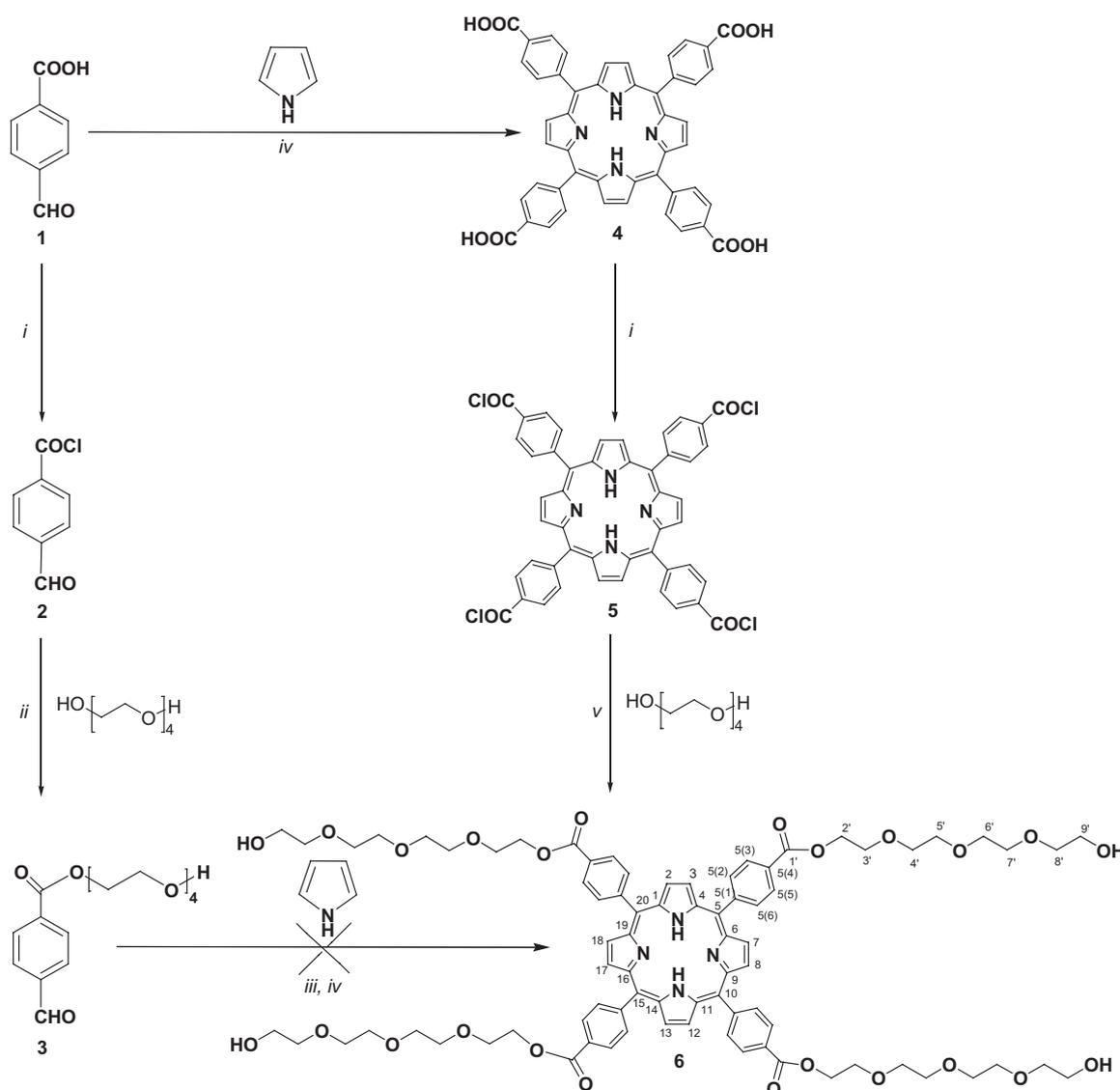


Схема 1. Реагенты и условия: *i*: $SOCl_2$, кипячение, 1.5 ч; *ii*: CH_2Cl_2 , Et_3N , $t_{компл}$, 15 ч; *iii*: $MeCOOH$, $EtCOOH$, $C_6H_5NO_2$, кипячение, 2 ч; *iv*: $EtCOOH$, кипячение, 1 ч, окисление кислородом воздуха, 3 дня; *v*: коллидин, кипячение, 7 ч.

Примечание. Представленная нумерация атомов С введена для удобства чтения спектров ЯМР.

этого соединения в области δ_c 70–73 м.д. наблюдаются сигналы атомов углерода гликольных заместителей, а сигнал при $\delta_c=166$ м.д. соответствует атому углерода сложноэфирной группы. В ЭСП полученного соединения наблюдаются полосы поглощения порфиринового хромофора. В ИК спектре продукта **6** наблюдаются полосы поглощения, соответствующие колебаниям ОН-группы гликольного фрагмента (ν 3425 cm^{-1}), связей N-H внутрициклических имино-групп порфиринового макроцикла (ν 3323 cm^{-1}), а также полосы поглощения полиэфирных групп (ν 2924, 2860, 1719 cm^{-1}).

Заключение

Таким образом, в настоящей работе опробованы варианты получения симметрично замещенного порфирина с тетраэтиленгликольными фрагментами и продемонстрирована возможность его синтеза путем модификации карбоксильных групп предварительно синтезированного тетра(мезо-(пара-карбокисфенил)порфина. Структура полученного продукта установлена с привлечением данных ЯМР, ИК и электронной спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Благодарность. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

References

Список литературы

1. Mukhatova E.M., Limonova N.T., Kolyada M.N., Osipova V.P., Berberova N.T., Pimenov Yu.T., Milaeva E.R. *Macroheterocycles* **2011**, *4*, 216–221.

2. Tyurin V.Yu., Chzhan C., Moiseeva A.A., Milaeva E.R., Belykh D.V., Buravlev E.V., Rocheva T.K., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V. *Dokl. Akad. Nauk* **2013**, *450*, 543–546 (in Russ.).
3. Rocheva T.K., Shevchenko O.G., Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Belykh D.V. *Macroheterocycles* **2018**, *11*, 95–103.
4. Takemura T., Ohta N., Nakajima S., Sakata I. *Photochem. Photobiol.* **1992**, *55*, 137–140.
5. Lottner Ch., Bart K.Ch., Bernhardt G., Brunner H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079–2089.
6. Brunner H., Gruber N. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 4423–4451.
7. Hitomi Y., Ekawa T., Kodera M. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 732–734.
8. Ohashi N., Nomura A., Kodera M., Hitomi Y. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1754–1756.
9. Lomova T.N. *Basics of Synthesis and Chemical Transformations Mechanisms of Porphyrins and Their Analogues*. Part 1. Ivanovo: ISUCT, **2006**. 78 p. (in Russ.) [Ломова Т.Н. *Основы синтеза и механизмы химических превращений порфиринов и их аналогов*. Ч. 1. Иваново: ИГХТУ, **2006**. 78 с.].
10. Luciano M., Brückner C. *Molecules* **2017**, *22*, 980–1027.
11. Novikov N.V., Starkov V.V., Formirovskiy K.A., Bragina N.A., Ushakova I.P., Mironov A.F. *Vestnik MITKhT* **2009**, *4(4)*, 26–30 (in Russ.).
12. Lamarche F., Sol V., Huang Yi-M., Granet R., Guilloton M., Krausz P. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, *6*, 130–134.
13. Belykh D.V., Rocheva T.K., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 2131–2135.
14. Fedulova I.N., Bragina N.A., Novikov N.V., Ugol'nikova O.A., Mironov A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2007**, *33*, 589–593.
15. Fedulova I.N., Bragina N.A., Novikov N.V., Mironov A.F., Bykova V.V., Usol'tseva N.V., Ananieva G.A. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 324–326.
16. Martin-Gomis Luis, Ortiz J., Fernandez-Lazaro F., Sastre-Santos A., Elliott B., Echegoyen L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2102–2109.
17. Twyman L.J., Ellis A., Gittins P.J. *Macromolecules* **2011**, *44*, 6365–6369.
18. Bragina N.A., Zhdanova K.A., Mironov A.F. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 477–512.

Received 26.11.2019

Accepted 16.01.2020