

## Синтез тетра(мезо–арил)порфирина с фрагментами тетраэтиленгликоля

Т. К. Рочева,<sup>@</sup> 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,<sup>@</sup> 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<sup>[1–3]</sup> и противоопухолевые<sup>[4–6]</sup> 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,<sup>[7,8]</sup> 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.<sup>[9]</sup> В подавляющем большинстве случаев при получении симметрично и несимметрично замещенных мезо-арилпорфиринов с углеводородным фрагментом на периферии используется первый из упомянутых

вариантов.<sup>[10]</sup> 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.<sup>[11,12]</sup> Классический вариант конденсации пиррола с бензальдегидами в кипящей пропионовой кислоте с последующим медленным окислением кислородом воздуха также характеризуется невысокими выходами продуктов, трудностями их выделения.<sup>[13]</sup> Согласно литературным данным,<sup>[14,15]</sup> 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.<sup>[14]</sup> 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(*мезо*-(*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:  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -EtOH = 10:1). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 и 75 МГц) для растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO}-d_6$ . 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  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), отмывали водой (400 мл) до нейтральной реакции промывных вод. Органический слой сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход: 0.38 г (35 %). Бледно-желтое масло. Спектральные характеристики совпадают с литературными данными.<sup>[16]</sup>

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

Синтез проводили согласно,<sup>[17]</sup> 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $\text{NaCl}$  (150 г), водную фазу отделяли, органическую фазу отмывали большим объемом воды (3 л). Полученный раствор сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия (элюент:  $\text{CHCl}_3$ -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)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 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 ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 647.0 (3.48), 589.5 (3.73), 550.5 (3.90), 515.0 (4.17), 456.0 (4.26), 421.0 (5.39).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  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,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{17}$ ,  $\text{H}^{18}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  м.д.: 61.77 ( $\text{C}^9$ ), 64.47 ( $\text{C}^2$ ), 69.42 ( $\text{C}^3$ ), 70.43, 70.59, 70.71, 70.77, 72.56 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ), 119.43 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^{10}$ ,  $\text{C}^{15}$ ,  $\text{C}^{20}$ ), 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

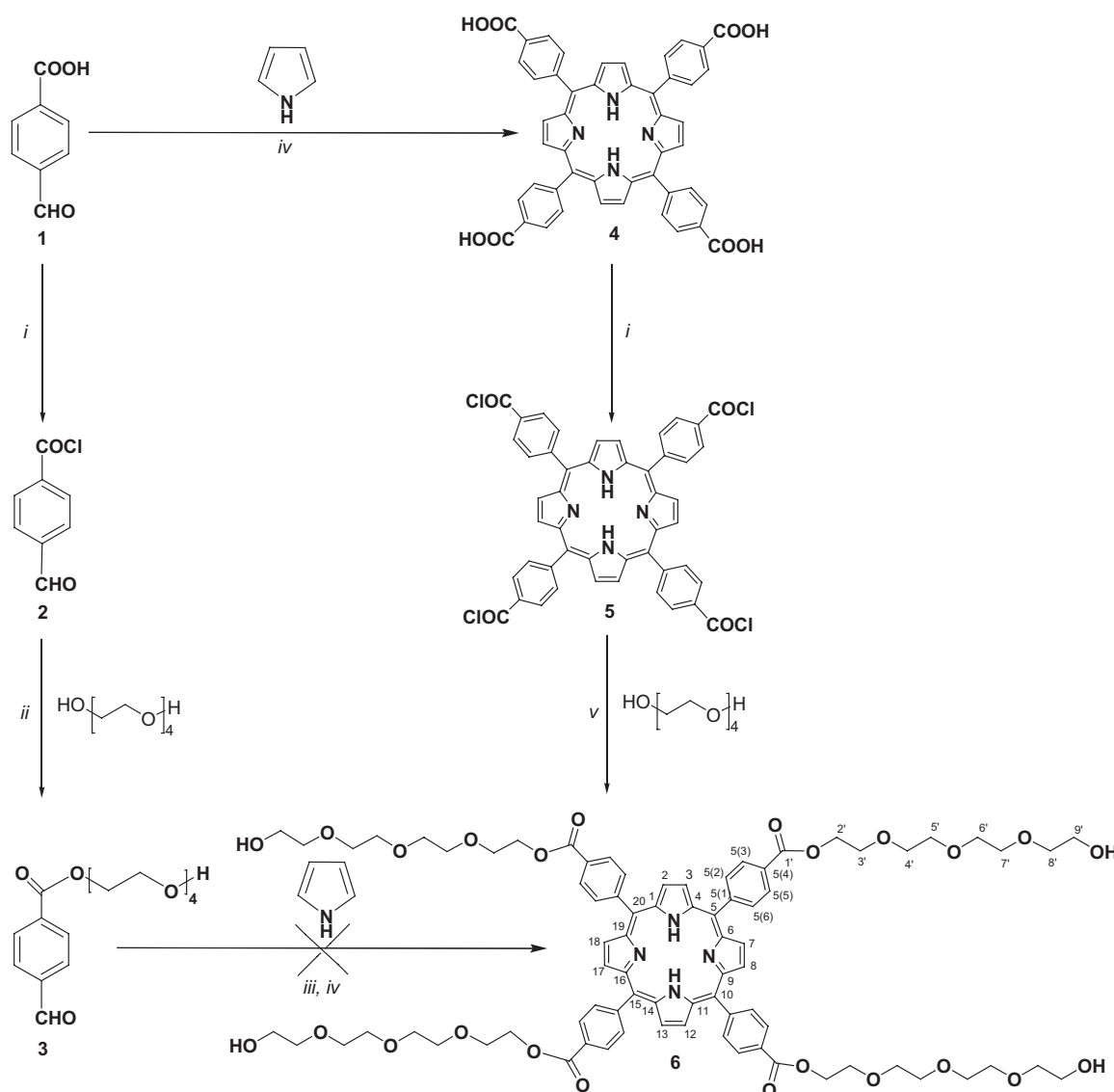
Для синтеза целевого порфирина методом тетрапиррольной конденсации, исходя из кислоты **1**, через хлорангидрид **2** получен модифицированный альдегид **3** (Схема 1). Спектральные характеристики соединения **3** соответствуют литературным данным.<sup>[16]</sup>

Последующая конденсация альдегида **3** с пирролом в смеси пропионовой, уксусной кислот и нитробензола (согласно методике, представленной в работе<sup>[18]</sup> 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  $^{13}C$ . В спектре 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  $\delta_c$  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 ( $\nu$  3425  $\text{cm}^{-1}$ ), связей N-H внутрициклических имино-групп порфиринового макроцикла ( $\nu$  3323  $\text{cm}^{-1}$ ), а также полосы поглощения полиэфирных групп ( $\nu$  2924, 2860, 1719  $\text{cm}^{-1}$ ).

## 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