

Взаимодействие дейтеропорфирина IX и его диметилового эфира с олигоэтиленгликолями

Т. К. Рочева,[@] Д. В. Белых

Институт химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000 Сыктывкар, Россия

[@]E-mail: tatyandrocheva@gmail.com

Изучены реакции этерификации карбоксильных групп дейтеропорфирина IX и переэтерификации сложноэфирных групп диметилового эфира дейтеропорфирина IX ди-, тетра-, гексаэтиленгликолями. Показано, что, в зависимости от олигоэтиленгликоля и условий реакции, могут быть получены как производные с двумя полиэфирными фрагментами в молекуле (по одному на каждый пропионатный заместитель), так и соединения с одним полиэфирным фрагментом, связывающим пропионатные заместители порфирина между собой.

Ключевые слова: Гемин, дейтеропорфирин IX, олигоэтиленгликоль, этерификация, переэтерификация, кислотный катализ, реагент Мукаяма.

The Interaction of Deuteroporphyrin IX and its Dimethyl Ester with Oligoethylene Glycols

Tatyana K. Rocheva,[@] Dmitriy V. Belykh

Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, 167000 Syktyvkar, Russia

[@]Corresponding author E-mail: tatyandrocheva@gmail.com

The esterification of carboxyl groups of deuteroporphyrin IX and transesterification of ester groups of dimethyl ester of deuteroporphyrin IX with di-, tetra-, hexaethylene glycols were studied. It is shown, that depending on the oligoethylene glycol and the reaction conditions used, both derivatives with two polyester moieties in the molecule (one for each propionate substituent) and derivatives with one polyester moiety linking the propionate substituents of porphyrin can be obtained.

Keywords: Hemin, deuteroporphyrin IX, oligoethylene glycol, esterification, transesterification, acid catalysis, Mukaiyama reagent.

Введение

Дейтеропорфирин IX и его диметиловый эфир, наряду с другими производными протопорфирина IX (так называемыми «порфиринами крови»^[1]) широко используют для синтеза макрогетероциклических соединений различного назначения: медицинских фотосенсибилизаторов,^[2–8] противоопухолевых препаратов,^[9–11] биологически активных антиоксидантов,^[12–15] катализаторов с различным механизмом действия,^[16–18]

модельных соединений для изучения биологических процессов^[19] и т.д. Варьирование периферических заместителей в макроцикле позволяет влиять на каталитические^[16, 20] и антиоксидантные^[12, 13] свойства, а также на биораспределение и, тем самым, на биологическое действие.^[2, 3, 21, 22–26] Порфирины с полиэфирным экзотическим циклом представляют интерес в качестве объектов исследования в супрамолекулярной химии.^[19, 20, 27–31] В связи с этим в настоящей работе изучено взаимодействие олигоэтиленгликолей с дейтеропорфирином IX и

его диметилловым эфиром с целью синтеза гидрофильных производных с полиэфирными фрагментами.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Электронные спектры (UV-Vis) записывали на спектрометре Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветках толщиной 10 мм (образец сравнения: CHCl_3). Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР 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 применяли силикагель фирмы «Alfa Aesar» (0.06–0.2 мм). Для получения дейтеропорфирина IX (2) использовали гемин производства НПО «Биохимреактив», «AppliChem».

2,7,12,18-Тетраметил-13,17-ди(2'-карбокситил)порфин (дейтеропорфирин IX, 2) (массовая доля основного вещества $51 \pm 5\%$ или $55 \pm 5\%$ (см. ниже)), получен согласно методике, описанной в работе.^[11] Выходы продуктов дальнейших превращений указаны с учетом массовой доли порфирина 2 в продукте демееталлирования дейтерогемина. ^1H ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$) δ_{H} м.д.: -4.21 (2H, уш. с, NH), 3.03–3.21 (4H, м, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.62, 3.73 (по 6 H, оба с, 2- CH_3 , 7- CH_3 , 12- CH_3 , 18- CH_3), 4.26–4.47 (4H, м, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 9.31 (2H, с, H^3 , H^8), 10.20, 10.23, 10.26, 10.44 (4H, все с, H^5 , H^{10} , H^{15} , H^{20}). Сигналы примесей: 5.24, 6.56, 7.12, 7.68 м.д.

Определение массовой доли дейтеропорфирина IX (2) в продукте демееталлирования дейтерогемина. К навеске исследуемого образца (4.42–5.66 мг) добавляли 4-нитробензальдегид (1.19–2.50 мг), растворяли в $\text{DMCO-}d_6$ (0.6–0.7 мл) и снимали спектр ^1H ЯМР полученного раствора. Массовую долю основного вещества определяли согласно выкладкам, представленным в работе.^[32] Анализ повторяли 3 раза. Массовая доля дейтеропорфирина IX (2) в продукте демееталлирования дейтерогемина, полученного из гемина НПО «Биохимреактив», составила $51 \pm 5\%$, из гемина «AppliChem» – $55 \pm 5\%$.

Диметилловый эфир 2,7,12,18-тетраметил-13,17-ди(2'-карбокситил)порфина (диметилловый эфир дейтеропорфирина IX, 3). Получен согласно методике, описанной в работе,^[11] спектральные характеристики соответствуют ранее описанным.^[33] Выход 0.080 г (64%) из 0.240 г порфирина 2.

Этерификация карбоксильных групп дейтеропорфирина IX (2) олигэтиленгликолями в условиях кислотного катализа.

К порфиру 2 (0.05 г, 0.098 ммоль) приливали диэтиленгликоль (4 мл, 42.141 ммоль) или тетраэтиленгликоль (2.5 мл, 14.545 ммоль), концентрированную серную кислоту (0.3 мл, 5.615 ммоль при использовании диэтиленгликоля и 0.1 мл, 1.872 ммоль в случае тетраэтиленгликоля) и выдерживали при 80–100 °С до полного растворения дейтеропорфирина IX (2). Раствор оставляли при комнатной температуре на 17 ч, затем разбавляли водой (170 мл), приливали хлороформ (30 мл), серную кислоту нейтрализовали NaHCO_3 . Для расслоения образовавшейся эмульсии постепенно добавляли NaCl (70 г, порциями по 10 г), водную фазу отделяли, органическую фазу отмывали водой (5 л). Полученный раствор сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт 4 или 5 выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl_3 , CHCl_3 -EtOH, соотношение от 30:1 до 5:1).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-ди(3'-оксо-5'-гидроксипентилловый) эфир (4). Выход 0.008 г (24%). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено для $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8$): 687.3, найдено: 687.5. ИК (KBr) ν cm^{-1} : 3312 ($\nu_{\text{N-H}}$,

порфирин), 2922, 2855 (CH_3 , CH_2), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$, сложный эфир), 1608 ($\nu_{\text{C=C}}$, порфирин), 1454, 1379, 1294, 1172, 1130, 843, 733. ЭСП (CHCl_3) λ_{max} (%): 619.0 (2), 565.0 (4), 529.5 (5), 496.5 (8), 398.0 (100). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ_{H} м.д.: -3.84 (2H, с, NH), 2.96–3.00, 3.34–3.38 (12H, 2 м, 2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.05–3.10 (4H, м, 2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.65, 3.67 (по 3H, оба с, 12- CH_3 , 18- CH_3), 3.76, 3.77 (по 3H, оба с, 2- CH_3 , 7- CH_3), 4.20 (4H, м, 2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.46 (4H, т, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 9.11 (2H, уш. с, H^3 , H^8), 10.03, 10.08, 10.10, 10.12 (4H, все с, H^5 , H^{10} , H^{15} , H^{20}). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ_{C} м.д.: 11.70 (12- CH_3 , 18- CH_3), 13.69 (2- CH_3 , 7- CH_3), 21.88 (13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 37.00 (13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 61.10 (2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 63.58 (2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 68.81, 71.94 (2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 96.30, 97.20, 99.51, 100.32 (C^5 , C^{10} , C^{15} , C^{20}), 128.85 (C^3 , C^8), 136.99 (C^1 , C^2 , C^4 , C^6 , C^7 , C^9 , C^{11} , C^{12} , C^{13} , C^{14} , C^{16} , C^{17} , C^{18} , C^{19}), 173.29 (2× - $\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}$).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-ди(3',6',9'-триокса-11'-гидроксиундециловый) эфир (5). Выход 0.001 г (24%). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено для $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_{12}$): 863.4, найдено: 863.9. ИК (KBr) ν cm^{-1} : 3312 ($\nu_{\text{N-H}}$, порфирин), 2914, 2872 (CH_3 , CH_2), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$, сложный эфир), 1612 ($\nu_{\text{C=C}}$, порфирин), 1454, 1377, 1294, 1169, 1105, 948, 844, 738. ЭСП (CHCl_3) λ_{max} (%): 619.5 (2), 566.0 (3), 529.5 (5), 496.5 (8), 399.0 (100). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ_{H} м.д.: -3.89 (2H, с, NH), 2.80–3.42 (28 H, м, 2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.24–3.55 (4H, м, 2× - $\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.67, 3.69 (по 3 H, оба с, 12- CH_3 , 18- CH_3), 3.77, 3.79 (по 3 H, оба с, 2- CH_3 , 7- CH_3), 4.20 (4H, м, 2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{H}$), 4.47 (4H, т, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 9.12 (2H, с, H^3 , H^8), 9.97, 10.05, 10.08, 10.14 (4H, все с, H^5 , H^{10} , H^{15} , H^{20}). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ_{C} м.д.: 11.69 (12- CH_3 , 18- CH_3), 13.71 (2- CH_3 , 7- CH_3), 21.83 (13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 37.06 (13- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 61.55 (2× - $\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 63.71 (2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{H}$), 68.88, 69.90, 70.02, 72.26 (2× - $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 96.11, 96.95, 99.36, 100.08 (C^5 , C^{10} , C^{15} , C^{20}), 128.85 (C^3 , C^8), 136.74 (C^1 , C^2 , C^4 , C^6 , C^7 , C^9 , C^{11} , C^{12} , C^{13} , C^{14} , C^{16} , C^{17} , C^{18} , C^{19}), 173.23 (2× - $\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$).

Перезтерификация сложноэфирных групп диметиллового эфира дейтеропорфирина IX (3) тетраэтиленгликолем в условиях кислотного катализа.

К порфиру 3 (0.04 г, 0.074 ммоль) приливали тетраэтиленгликоль (0.4 мл, 2.327 ммоль), концентрированную серную кислоту (0.2 мл, 3.743 ммоль), выдерживали 6 ч при температуре 40–50 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (90 мл), приливали хлороформ (30 мл), серную кислоту нейтрализовали NaHCO_3 . Для расслоения образовавшейся эмульсии постепенно добавляли NaCl (50 г, порциями по 10 г), водную фазу отделяли, органическую фазу отмывали большим объемом воды (3 л). Полученный раствор сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты 5, 6a, b, 7 выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl_3 , CHCl_3 -EtOH, соотношение от 30:1 до 5:1). Порфирин 5, выход 0.01 г (16%). Спектральные характеристики синтезированного соединения 5 совпадают с характеристиками продукта, полученного этерификацией карбоксильных групп порфирина 2 тетраэтиленгликолем в условиях кислотного катализа (см. выше).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-13-(3',6',9'-триокса-11'-гидроксиундециловый) эфир-17-метилловый эфир, 2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-17-(3',6',9'-триокса-11'-гидроксиундециловый) эфир-13-метилловый эфир (6 a, b). Выход 0.0015 г (3%). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_8$): 701.3, найде-

но: 701.6. ИК (KBr), ν см⁻¹: 3312 (ν_{N-H} , порфирин), 2922, 2853 (CH₃, CH₂), 1732 ($\nu_{C=O}$, сложный эфир), 1609 ($\nu_{C=C}$, порфирин), 1460, 1375, 1273, 1175, 1111, 970, 840, 733. ЭСП (CHCl₃) λ_{max} (%) нм: 619.5 (2), 565.5 (3), 530.0 (5), 496.0 (9), 399.0 (100). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: -3.80 (2H, уш. с, NH), 3.05–3.41 (16H, м, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 3.52–3.53 (2H, м, -COO(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂OH), 3.69, 3.70, 3.72, 3.78, 3.81 (по 3H, все с, 2-CH₃, 7-CH₃, 12-CH₃, 18-CH₃, -OCH₃), 4.27 (2H, м, -COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃H), 4.48 (4H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 9.14 (2H, уш. с, H³, H⁸), 10.09, 10.13, 10.18, 10.21 (4H, все с, H⁵, H¹⁰, H¹⁵, H²⁰).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-13,17-(3',6',9'-триоксаундециленовый) эфир (7). Выход 0.003 г (6 %). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено для [MН]⁺ (C₃₈H₄₅N₄O₇): 669.3, найдено: 669.7. ИК (KBr) ν см⁻¹: 3312 (ν_{N-H} , порфирин), 2920, 2864 (CH₃, CH₂), 1734 ($\nu_{C=O}$, сложный эфир), 1655 ($\nu_{C=C}$, порфирин), 1451, 1381, 1294, 1169, 1134, 889, 702. ЭСП (CHCl₃) λ_{max} (%) нм: 619.5 (2), 566.0 (4), 529.5 (5), 496.5 (9), 399.5 (100). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: -4.03 (2H, уш. с, NH), 2.79–2.81 (4H, м, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 2.91–2.97 (4H, м, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 3.33–3.38 (8H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO, -COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OOC-), 3.64 (6H, с, 12-CH₃, 18-CH₃), 3.76 (6H, с, 2-CH₃, 7-CH₃), 4.12–4.15 (4H, м, -COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OOC-), 4.38–4.43 (4H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 9.09 (2H, с, H³, H⁸), 10.00, 10.05, 10.08, 10.09 (4H, все с, H⁵, H¹⁰, H¹⁵, H²⁰). ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ_C м.д.: 11.67 (12-CH₃, 18-CH₃), 13.68 (2-CH₃, 7-CH₃), 21.77 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 36.90 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 63.97 (COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OOC-), 68.97 (-COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OOC-), 69.98 (-COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 70.08 (-COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 96.46, 97.09, 99.44, 100.21 (C⁵, C¹⁰, C¹⁵, C²⁰), 128.83 (C³, C⁸), 136.65 (C¹, C², C⁴, C⁶, C⁷, C⁹, C¹¹, C¹², C¹³, C¹⁴, C¹⁶, C¹⁷, C¹⁸, C¹⁹), 173.36 (-COO(CH₂CH₂O)₄OOC-).

Этерификация олигоэтиленгликолями карбоксильных групп дейтеропорфирина IX (2), активированным реагентом Мукайма.

Взаимодействие дейтеропорфирина IX (2) с диэтиленгликолем. К раствору порфирина 2 (0.040 г, 0.078 ммоль) в 20 мл хлористого метилена, добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (0.029 г, 0.237 ммоль), 2-хлоропиридиний йодид (0.060 г, 0.235 ммоль), приливали диэтиленгликоль (0.02 мл, 0.211 ммоль) и кипятили с обратным холодильником 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом (30 мл) и приливали 3 % раствор HCl (30 мл). Органическую фазу отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод, полученный раствор сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты 4, 8 выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl₃, CHCl₃-EtOH, соотношение от 30:1 до 5:1). Порфирин 4, выход 0.008 г (30 %). Спектральные характеристики синтезированного соединения 4 совпадают с характеристиками продукта, полученного этерификацией карбоксильных групп порфирина 2 диэтиленгликолем в условиях кислотного катализа (см. выше).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-13,17-(3'-оксопентиленовый) эфир (8). Выход 0.008 г (36 %). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено для [MН]⁺ (C₃₄H₃₇N₄O₅): 581.3, найдено: 581.5. ИК (KBr) ν см⁻¹: 3312 (ν_{N-H} , порфирин), 2920, 2857 (CH₃, CH₂), 1732 ($\nu_{C=O}$, сложный эфир), 1609 ($\nu_{C=C}$, порфирин), 1454, 1381, 1294, 1186, 1138, 843, 731. ЭСП (CHCl₃) λ_{max} (%) нм: 619.5 (2), 565.0 (3), 529.5 (5), 496.5 (8), 398.0 (100). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: -3.96 (2H, уш. с, NH), 3.25–3.32 (4H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 3.63 (6H, с, 12-CH₃, 18-CH₃), 3.76 (6H, с, 2-CH₃, 7-CH₃), 3.90–3.93 (4H, м, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 4.38–4.43 (4H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 4.59–4.61 (4H, м, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 9.09 (2H, с, H³, H⁸), 9.96, 10.00, 10.07, 10.08 (4H, все с, H⁵, H¹⁰, H¹⁵,

H²⁰). ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ_C м.д.: 11.56 (12-CH₃, 18-CH₃), 13.71 (2-CH₃, 7-CH₃), 22.54 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 37.88 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 63.31 (-COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 68.95 (-COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 95.03, 97.18, 99.54, 100.48 (C⁵, C¹⁰, C¹⁵, C²⁰), 128.84 (C³, C⁸), 136.49 (C¹, C², C⁴, C⁶, C⁷, C⁹, C¹¹, C¹², C¹³, C¹⁴, C¹⁶, C¹⁷, C¹⁸, C¹⁹), 172.82 (-COO(CH₂CH₂O)₂OOC-).

Взаимодействие дейтеропорфирина IX (2) с тетра- или гексаэтиленгликолем. К раствору порфирина 2 (0.040 г, 0.078 ммоль) в 20 мл хлористого метилена, добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (0.029 г, 0.237 ммоль), 2-хлоропиридиний йодид (0.060 г, 0.235 ммоль), приливали тетраэтиленгликоль (0.04 мл, 0.233 ммоль) или гексаэтиленгликоль (0.06 мл, 0.235 ммоль) и кипятили с обратным холодильником 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом (30 мл) и приливали 3 % раствор HCl (30 мл). Органическую фазу отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод, полученный раствор сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукты 7 или 9 выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl₃, CHCl₃-EtOH, соотношение от 30:1 до 5:1). Порфирин 7, выход 0.02 г (76 %). Спектральные характеристики совпадают с характеристиками продукта, полученного перэтерификацией сложноэфирных групп диметилового эфира порфирина 3 тетраэтиленгликолем в условиях кислотного катализа (см. выше).

2,7,12,18-Тетраметилпорфин-13,17-дипропановой кислоты-13,17-(3',6',9',12',15'-пентаоксагептадециленовый) эфир (9). Выход 0.007 г (24 %). Масс-спектр, m/z (ESI): вычислено для [M+2H]⁺ (C₄₂H₅₄N₄O₉): 758.4, найдено: 758.1. ИК (KBr) ν см⁻¹: 3310 (ν_{N-H} , порфирин), 2920, 2858 (CH₃, CH₂), 1732 ($\nu_{C=O}$, сложный эфир), 1607 ($\nu_{C=C}$, порфирин), 1454, 1377, 1294, 1170, 1134, 843, 732. ЭСП (CHCl₃) λ_{max} (%) нм: 619.5 (2), 565.0 (4), 529.5 (5), 496. (8), 397.5 (100). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ_H м.д.: -3.93 (2H, уш. с, NH), 3.20–3.23 (4H, м, -COO(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂OOC-), 3.29–3.41 (16H, м, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO, -COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 3.52–3.55 (4H, м, -COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂OOC-), 3.66, 3.68 (по 3H, оба с, 12-CH₃, 18-CH₃), 3.77, 3.78 (по 3H, оба с, 2-CH₃, 7-CH₃), 4.23–4.26 (4H, м, -COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂OOC-), 4.46 (4H, т, J_{HH} = 7.3 Гц, 13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 9.11 (2H, с, H³, H⁸), 10.04, 10.09, 10.13, 10.17 (4H, все с, H⁵, H¹⁰, H¹⁵, H²⁰). ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ_C м.д.: 11.73 (12-CH₃, 18-CH₃), 13.69 (2-CH₃, 7-CH₃), 21.84 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 37.00 (13-CH₂CH₂COO, 17-CH₂CH₂COO), 63.87 (-COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂OOC-), 68.95 (-COOCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂OOC-), 70.30 (-COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OOC-), 70.39 (-COO(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂OOC-), 96.39, 97.15, 99.50, 100.26 (C⁵, C¹⁰, C¹⁵, C²⁰), 128.83 (C³, C⁸), 137.04 (C¹, C², C⁴, C⁶, C⁷, C⁹, C¹¹, C¹², C¹³, C¹⁴, C¹⁶, C¹⁷, C¹⁸, C¹⁹), 173.26 (-COO(CH₂CH₂O)₆OOC-).

Результаты и их обсуждение

Гемин (порфирилат железа на основе протопорфирина IX, Fe(Cl)-1) широко используется в качестве сырья для синтеза порфиринов с различными заместителями на периферии макроцикла.^[1–19] Нами в качестве исходных соединений были использованы дейтеропорфирин IX (2) и его диметиловый эфир (3), полученные согласно описанным ранее методикам (Схема 1).^[1] Формирование сложноэфирной связи с олигоэтиленгликолями может быть выполнено путем этерификации карбоксильных групп 2 или перэтерификацией сложноэфирных групп 3.

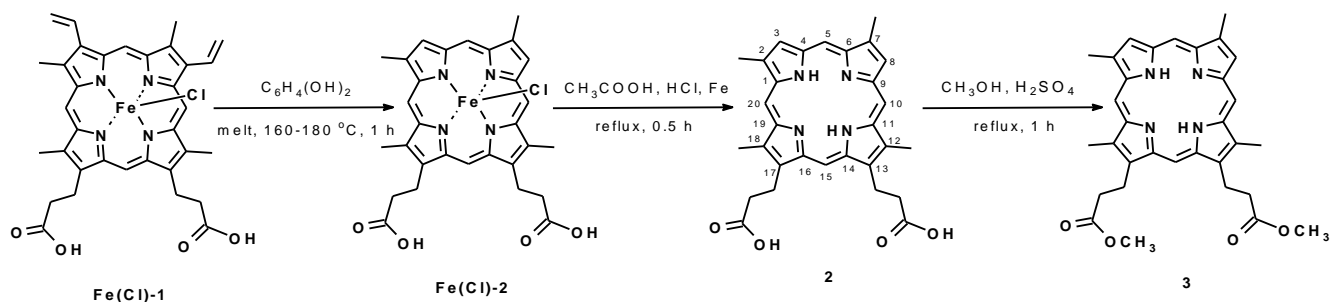


Схема 1.

Для получения дейтеропорфирина IX (2) нами было использовано деметаллирование дейтерогемина IX в смеси уксусной и концентрированной соляной кислот с добавлением металлического железа. В литературе содержатся отрывочные и противоречивые сведения по чистоте полученного согласно этой методике дейтеропорфирина. В связи с этим получаемый в результате деметаллирования дейтерогемина продукт был исследован нами более подробно. Изучение продукта деметаллирования дейтерогемина (Fe(Cl)-2) методом ЯМР показывает, что помимо порфирина 2 в нем содержатся вещества непорфириновой природы. В спектре ¹H ЯМР, наряду с характерными сигналами протонов порфиринового макроцикла (внутрициклических групп NH, метильных, пропионатных групп), проявляются сигналы протонов, которые не характерны для порфириновых соединений. Содержание соединения 2 в продукте деметаллирования дейтерогемина определяли при помощи ¹H ЯМР методом внутреннего стандарта (внутренний стандарт 4-нитробензальдегид) аналогично.^[32] Для определения I(DP)/I(nb) были использованы интегральные интенсивности сигналов протонов H⁵, H⁸ дейтеропорфирина IX (2) и сигнал протонов ароматического кольца в *орто*- и *мета*-положениях по отношению к нитро-группе 4-нитробензальдегида. Массовая доля основного вещества 2 в продукте деметаллирования дейтерогемина составила ω (DP) = 51 ± 5 % (для трех проб, гемин, НПО «Биохимреактив») и ω (DP) = 54 ± 5 % (для трех проб, гемин, «AppliChem»). Низкая растворимость дейтеропорфирина IX (2) в органических растворителях приводит к большим потерям при отделении непорфириновых примесей и получении более чистого соединения 2. С другой стороны, как показывает опыт получения диметилового эфира дейтеропорфирина IX (3), содержащиеся в «сыром» дейтеропорфирине IX примеси не препятствуют синтезу продукта этерификации с хорошим выходом (до 64 %, с учетом массовой доли порфирина 2 в продукте деметаллирования дейтерогемина). Поэтому для внедрения олигоэтиленгликольных фрагментов в дальнейшем использовали неочищенный дейтеропорфирин IX (2).

Особенностью взаимодействия дейтеропорфирина IX (2) с диолами является возможность образования

циклических эфиров, в которых гидроксильные группы одной молекулы диола этерифицируют обе карбоксильные группы молекулы порфирина 2 с образованием циклического диэфира.^[29] Поскольку использованные в настоящей работе для синтеза гидрофильных производных ди-, тетра- и гексаэтиленгликоли также являются диолами, аналогичные реакции возможны и с ними. В связи с этим в настоящей работе исследованы этерификация карбоксильных групп дейтеропорфирина IX (2) (в условиях кислотного катализа, а также с использованием активирующего агента) ди-, тетра-, гексаэтиленгликолями и переэтерификация сложноэфирных групп диметилового эфира дейтеропорфирина IX (3) (в условиях кислотного катализа) тетраэтиленгликолем с целью синтеза соединений с полиэфирными фрагментами.

Выдерживание дейтеропорфирина IX (2) с ди- или тетраэтиленгликолем при комнатной температуре в присутствии серной кислоты приводит к соединениям 4 или 5, соответственно (Схема 2). Необходимость применения избытка гликоля в данном случае обусловлена тем, что он является одновременно растворителем и реагентом. При выделении продуктов реакции возникает проблема удаления гликоля: значительное количество образовавшегося вещества остается в водной фазе, что сильно снижает препаративный выход продуктов.

Диметилловый эфир дейтеропорфирина (3) выгодно отличается от порфирина 2 значительно лучшей растворимостью в органических растворителях, что не только позволяет получить его в чистом виде, но снизить избыток гликоля. При переэтерификации сложноэфирных групп диметилового эфира дейтеропорфирина IX (3) тетраэтиленгликолем (Схема 3) кроме порфирина 5 образуется продукт с полиэфирным экзоциклом 7 и изомеры с одним фрагментом гликоля **6a,b**. Кроме того, поскольку процессы переэтерификации носят равновесный характер, то, по всей видимости, в условиях реакции при избытке гликоля устанавливается равновесие между производными с двумя гликольными фрагментами 5 и продуктом циклизации 7. Вероятно, циклизация успешно конкурирует с переэтерификацией второй сложноэфирной группы вследствие высокой «эффективной концентрации» гликоля, уже связанного с макроциклом.

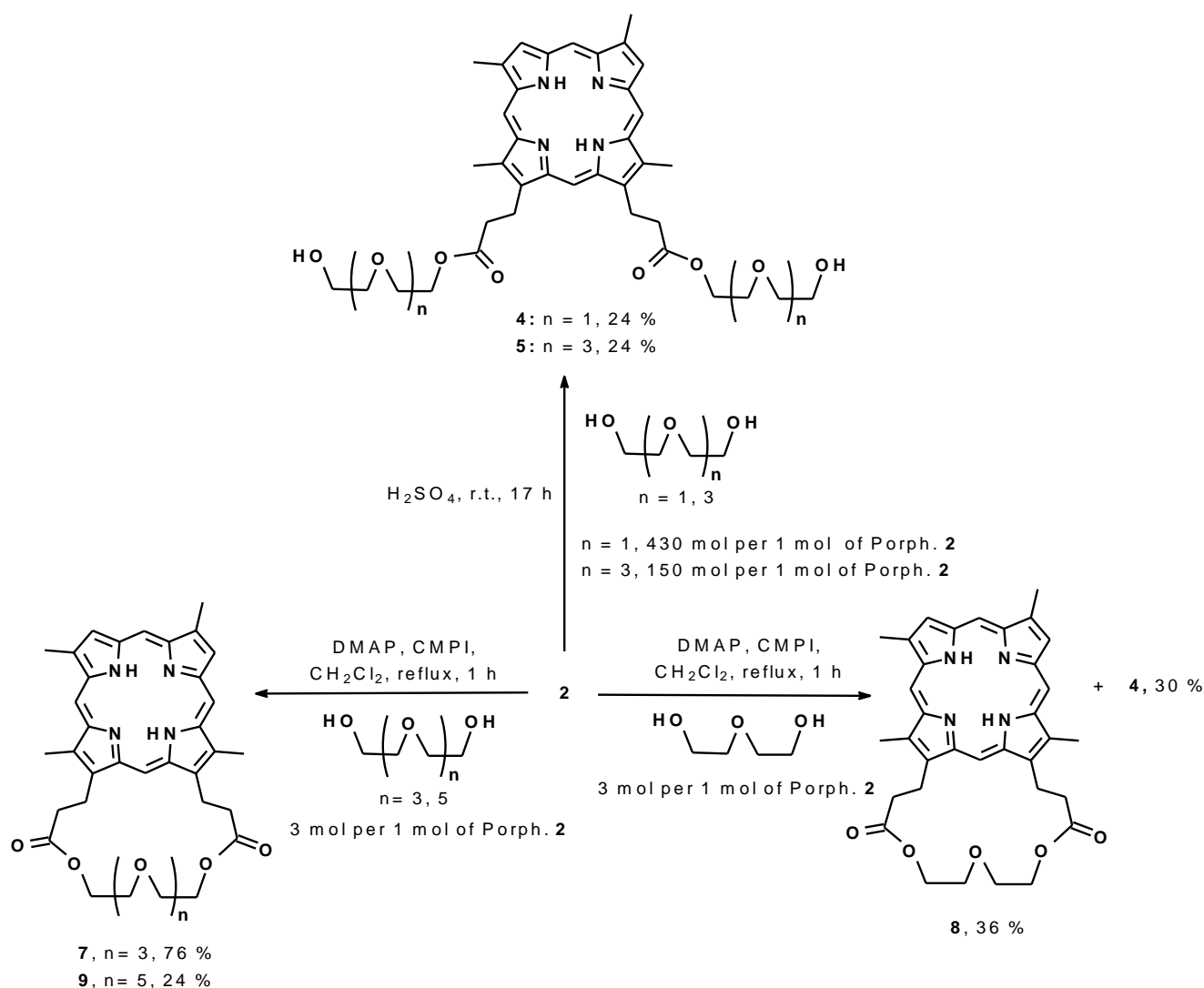


Схема 2.

Таким образом, использование избытка ди- или тетраэтиленгликоля в реакции этерификации дейтеропорфирина IX (2) (Схема 2) и перэтерификации диметилового эфира дейтеропорфирина IX (3) (Схема 3) в условиях кислотного катализа не способствует селективному образованию продуктов с двумя олигоэтиленгликольными фрагментами на периферии макроцикла и приводит к существенным проблемам при выделении целевых продуктов.

Внедрение олигоэтиленгликольных фрагментов на периферию макроцикла производных хлорофилла *a* успешно осуществлено путем этерификации пента- или гексаэтиленгликолем карбоксильной группы, активированной реагентом Мукайма (СМПИ).^[26] В настоящей работе исследовано взаимодействие ди-, тетра-, гексаэтиленгликолей с порфирином 2 (Схема 2), карбоксильные группы которого активированы СМПИ. Так, при кипячении дейтеропорфирина IX (2) с диэтиленгликолем наряду с целевым продуктом 8 образуется

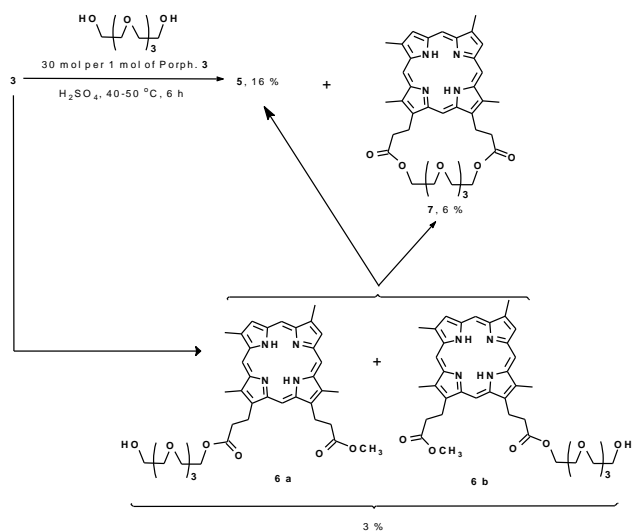


Схема 3.

диэфир **4** с двумя диэтиленгликольными фрагментами. Замена диэтиленгликоля на тетра- или гексаэтиленгликоль приводит к циклическим полиэфирам **7** или **9** соответственно (Схема 2).

Строение соединений **4–9** подтверждено данными ЯМР, электронной (ЭСР), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии. В масс-спектре порфиринов наблюдаются пики, соответствующие протонированным молекулярным ионам. В ЭСР полученных соединений наблюдаются полосы поглощения порфиринового хромофора. В ИК спектре продуктов наблюдаются полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей N-H внутрициклических имино-групп порфиринового макроцикла, а также полосы поглощения полиэфирных карбонильных групп. В спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы протонов и ядер атомов углерода порфиринового макроцикла, олигоэтиленгликольных фрагментов. В отличие от продуктов **4**, **5** с двумя полиэфирными фрагментами вне зависимости от количества внедренных полиэфирных фрагментов, в спектре ^{13}C ЯМР продуктов циклизации **7–9** отсутствуют сигналы атомов углерода (δ 61.10–61.55 м.д.) метиленовой группы, связанной со спиртовым гидроксильным (-CH₂OH). В спектре ^1H ЯМР порфирина **8** сигналы протонов олигоэтиленгликольного фрагмента (δ 3.90–3.93 м.д. и 4.59–4.61 м.д.) смещены в слабое поле по сравнению с аналогичными сигналами протонов соединений **7** (δ 2.79–2.81 м.д. и 4.12–4.15 м.д.) и **9** (δ 3.20–3.23 м.д. и 4.23–4.26 м.д.). Наблюдаемое смещение, вероятно, связано с различиями пространственного расположения полиэфирных фрагментов экзоциклов: фрагмент диэтиленгликоля экзоцикла **8** находится в плоскости порфиринового макроцикла, а олигоэфирные фрагменты экзоциклов **7** и **9** располагаются над его плоскостью.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе изучены реакции этерификации карбоксильных групп дейтеропорфирина IX и переэтерификации сложноэфирных групп его диметилового эфира олигоэтиленгликолями. Показано, что при действии ди-, тетра- и гексаэтиленгликолей на дейтеропорфирин IX и его диметиловый эфир в зависимости условий реакции могут быть получены как производные с двумя полиэфирными фрагментами (по одному на каждый пропионатный заместитель), так и циклические производные, в которых одна молекула олигоэтиленгликоля этерифицирует обе карбоксильные группы дейтеропорфирина IX.

Благодарность. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание № 122040600073-3). Синтезированные соединения анализировали на оборудовании Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Список литературы

References

1. *Porphyrins: Structure, Properties and Synthesis* (Enikolopyan N.S., Ed.) Moscow: Nauka, 1985. 334 p. (in Russ.). [*Порфирины: структура, свойства, синтез* (Ениколопян Н.С., ред.) М.: Наука, 1985. 334 с.]
2. Keczynski M., Pandian R.P., Smith K.M., Ehrenberg B. *J. Photochem. Photobiol.* **2002**, 76(2), 127–134. DOI: 10.1562/0031-8655(2002)076<0127:DLBCOP>2.0.CO;2.
3. Uchoa A.F., Oliveira C.S., Baptista M.S.J. *Porphyryns Phthalocyanines* **2010**, 14, 832–845. DOI: 10.1142/S108842461000263X.
4. Fakhar-e-Alam M., Kishwar S., Khan Y., Siddique M., Atif M., Nur O., Willander M. *Laser Phys.* **2011**, 21(11), 1978–1988. DOI: 10.1134/S1054660X1119011X.
5. Kishwar S., Asif M.H., Nur O., Willander M., Larsson P.-O. *Nanoscale Res. Lett.* **2010**, 5, 1669–1674. DOI: 10.1007/s11671-010-9693-z.
6. Yee K.K.L., Soo K.C., Bay B.H., Olivo M. *Photochem. Photobiol.* **2002**, 76(6), 678–682. DOI: 10.1562/0031-8655(2002)076<0678:ACOPIA>2.0.CO;2.
7. Pandey R.K., Smith K. M., Dougherty T.J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2032–2038. DOI: 10.1021/jm00169a038.
8. Kustov A.V., Kruchin S.O., Smirnova N.L., Berezin D.B. *Macrocyclic heterocycles* **2016**, 9, 373–377. DOI: 10.6060/mhc160647k.
9. Brunner H., Schellerer K.-M., Treitinger B. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 264 (1-2), 67–79. DOI: 10.1016/S0020-1693(97)05593-X.
10. Brunner H., Arndt M.R., Treitinger B. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 1649–1669. DOI: 10.1016/S0020-1693(03)00479-1.
11. Brunner H., Obermeier H., Szeimies R.-M. *Chem. Ber.* **1995**, 128, 173–181.
12. Imai K., Aimoto T., Sato M., Kimura R. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 258–260. DOI: 10.1248/cpb.38.258.
13. Cahyana A.H., Shuto Y., Kinoshita Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, 57, 680–681. DOI: 10.1271/bbb.57.680.
14. Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O.S. *Molecules* **2019**, 24, 2669. DOI: 10.3390/molecules24142669.
15. Cahyana A.H., Shuto Y., Kinoshita Y. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 1533–1535. DOI: 10.1271/bbb.56.1533.
16. Hu B., Zhou W., Ma D., Liu Z. *Catal. Commun.* **2008**, 10, 83–85. DOI: 10.1016/j.catcom.2008.07.044.
17. Fu L., Simakova A., Park S., Wang Yi, Fantin M., Matyjaszewski K. *Molecules* **2019**, 24, 3969. DOI: 10.3390/molecules24213969.
18. Sun C., Hu B., Liu Z. *Heteroat. Chem.* **2012**, 23(3), 295–303. DOI: 10.1002/hc.21017
19. Sun C.G., Hu B.C., Zhou W.Y., Xu S.C., Deng Q.Z., Liu Z.L. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 18, 527–530. DOI: 10.1016/j.ccllet.2010.12.011.
20. Hu B., Sun C., Deng Q., Liu Z. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, 76, 345–352. DOI: 10.1007/s10847-012-0205-x.
21. Kumadaki I., Ando A., Omote M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 67–81. DOI: 10.1016/S0022-1139(01)00381-5.
22. Yap B.C.-M., Simpkins G.L., Collyer C.A., Hunter N., Crossley M.J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2855–2863. DOI: 10.1039/b904340c.
23. Luciano M., Brückner C. *Molecules* **2017**, 22, 980. DOI: 10.3390/molecules22060980.

24. Hitomi Y., Ekawa T., Koder M. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 732–734. DOI: 10.1246/cl.140029.
25. Ohashi N., Nomura A., Koder M., Hitomi Y. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1754–1756. DOI: 10.1246/cl.170821.
26. Belykh D.V., Startseva O.M., Patov S.A. *Macroheterocycles* **2014**, *7*, 401–413. DOI: 10.6060/mhc140500b.
27. Lashin V., Koso T.V., Stranius K., Muuronen M., Heikkinen S., Kavakka J., Tkachenko N.V., Helaja J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11485–11488. DOI: 10.1039/c3ra41741g.
28. Gunter M.J., Johnston M.R., Skelton B.W., White A.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, *1*, 1009–1018.
29. Sun C., Hu B., Zhao D., Liu Z. *Dyes Pigm.* **2013**, *96*, 130–137. DOI: 10.1016/j.dyepig.2012.07.008.
30. Blagodarov S.V., Zheltukhina G.A., Urban A.S., Shishkina E.E., Nebolsin V.E. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 209–211. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.03.032.
31. Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V. *et al. Macroheterocycles* **2020**, *13*, 311–467. DOI: 10.6060/mhc200814k.
32. Belykh D.V., Zainullina E.N., Startseva O.M. *Macroheterocycles* **2020**, *13*, 260–268. DOI: 10.6060/mhc200607b.
33. Hu B., Zhou W., Tang Y., Huang C., Liu Z. *Ultrasonics Sonochemistry* **2010**, *17*, 288–291. DOI: 10.1016/j.ultrasonch.2009.09.008.

Received 16.07.2021

Accepted 10.01.2022