

УДК 547.979.733

**Ю. В. Ішков¹, Г. М. Кириченко¹, В. М. Ганевич¹, С. В. Водзінський¹,
О. В. Мазепа²**¹Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів (ПНДЛ-5), вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна. E-mail: jvi@eurocom.od.ua²Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СТЕРИЧНО УТРУДНЕНОГО ВОДРОЗЧИННОГО ПОРФІРИНУ

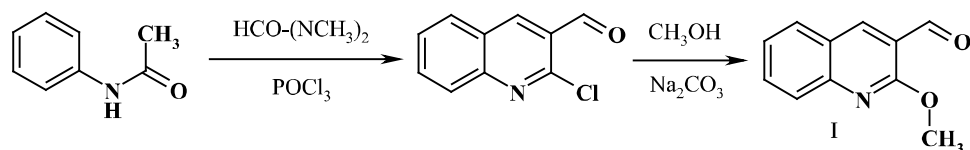
Конденсацією 2-метоксифінолін-3-карбальдегіду з піролом у пропіонової кислоти був отриманий 5,10,15,20-(2-метоксифінолініл)порфірин, який виявився сумішшю атропізомерів. Кватернізація атомів азоту периферійних мезо-замісників у цій сполучі призводила до водорозчинного стерично утрудненого порфірину.

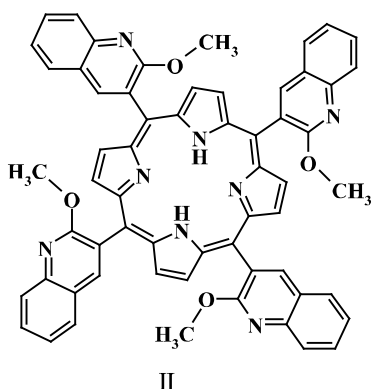
Ключові слова: порфірин, атропізомер, кватернізація

Стерично утруднені порфірини здавна привертають увагу дослідників як модельні сполуки активних центрів таких біологічно важливих речовин, як гемоглобін та хлорофіл [1]. Свої унікальні функції у складі цих супрамолекулярних структур тетрапірольні макроцикли виконують завдяки певному оточенню та захисту свого координаційного центру [2]. Проте більшість модельних сполук є нерозчинними у воді, що дуже заважає поширенню їх біологічних досліджень.

Метою даної роботи був синтез водорозчинного стерично утрудненого порфірину на кшталт добре відомих сполук на підставі *орто*-заміщених похідних тетрафенілпорфірину. Стеричні утруднення у таких сполуках пов'язані з доволі високим енергетичним бар'єром обертання навколо зв'язку феніл-порфірин через взаємне відштовхування *орто*-фенільних замісників та β -пірольних атомів гідрогену, що призводить до існування 4 атропізомерів, які відповідають чотирьом способам розташування *орто*-замісників по обидві сторони порфіринового макроциклу [3].

Найбільш поширеними водорозчинними порфіринами є похідні мезо-тетра(4-піридил)порфірину, але на відміну від *орто*-заміщених бензальдегідів, які є вихідними сполуками у синтезі тетрафенілпорфіринів, відповідним чином функціоналізовані піридинкарбальдегіди є досить важкодоступними сполуками. Тому у якості вихідної сполуки ми вибрали 2-метоксифінолін-3-карбальдегід (I), синтезований з відповідного хлоральдегіду, який у свою чергу з високим виходом був отриманий при обробці ацетаніліду комплексом Вільсмайера в умовах реакції Мет-Кона [4].





Синтез порфірину (II) здійснювали кип'ятінням еквімолярних кількостей піролу та альдегіду в пропіонової кислоти у присутності пропіонового ангідриду у якості слабкого дегідратуючого засобу [5].

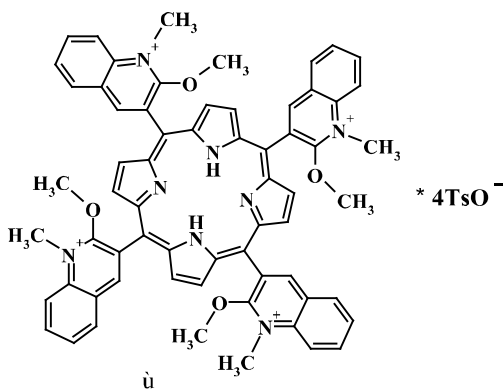
Сполуку (II) виділяли колонковою хроматографією, її будову доводили за допомогою електронної та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. На відміну від *мезо*-тетра-(2-амінофеніл)порфірину [6] та *мезо*-тетра-(2-гідроксифеніл)порфірину [7] нам не вдалося хроматографічно виділити індивідуальні атропізомери порфірину (II), що вочевидь пов'язано з нівелюванням різниці в їх адсорбційних властивостях завдяки об'ємним

мезо-хінолінільним замісникам. Поряд з тим, дані ПМР та електронної спектроскопії свідчать про наявність суміші атропізомерів. Так, на це вказує, по-перше розщеплення сигналу метоксильних та β -пірольних протонів, які при вільному та швидкому у шкалі часу ЯМР обертанні 2-метоксихінолінільних замісників навколо зв'язку макроцикл-хінолін повинні давати синглетні сигнали. По-друге, в електронному спектрі поглинання порфірину (II) зниження інтенсивності 2-ої полоси також свідчить про певні стеричні утруднення у мезо-замісників [8]. В мас-спектрі

порфірину (II) ми спостерігали пік молекулярного іону при 939, який відповідав розрахованій молекулярній масі.

Водорозчинну форму порфірину (III) отримували кватернізацією атомів азоту периферійних *мезо*-хінолінільних замісників метиловим естером *пара*-толуолсульфокислоти у нітротетані [9].

Таким чином, нами отриманий новий стерично утруднений водорозчинний порфірин, дослідження біологічних властивостей якого є предметом подальших досліджень.



Експериментальна частина

Спектри ПМР вимірювали на спектрометрі DPX-300 фірми «Bruker» з робочою частотою 300.13 МГц, внутрішній стандарт - ТМС, розчинник CDCl_3 . Мас-спектри FАВ записані на приборі VC 7070 EQ. Десорбцію іонів здійснювали пучком атомів ксенону з енергією 8 kV з матриці, яка є розчином сполуки, яка досліджується, у 3-нітробензиловому спирті. Точні маси молекулярних іонів визначалися при роздільній здатності мас-спектрометра 10000. Електронні спектри поглинання записані на спектрофотометрі Specord M-40 у CHCl_3 (с 10^{-5} моль/л). ТШХ здійснювали на платівках Silufol UV-254, для колонкової хроматографії використовували окис алюмінію III ступеню активності та силікагель марки Chemapol L 100/160.

2-метоксихінолін-3-карбальдегід (I). а) 2-хлорхінолін-3-карбальдегід. 62.7 мл (0.675 моль) POCl_3 охолоджували до 0°C та при енергійному перемішуванні в атмосфері аргону протягом 30 хв додавали по краплинам 18.5 мл (0.239 моль) ДМФА, підтримуючи температуру на рівні $0-5^\circ\text{C}$. Витримували суміш при 0°C ще 30 хв, охолодження прибирали та додавали однією порцією 13 г (0.096 моль) ацетаніліду, причому через 20 хв температура сягала $45-50^\circ\text{C}$. Перемішували 25 хв та обережно підіймали температуру до 75°C , витримуючи при цій температурі 16 год. Потім суміш охолоджували до 50°C , виливали на 1 кг колотого льоду та при енергійному перемішуванні додавали розчин 90 г NaOH у 200 мл води. Через 2 год речовину, яка випадала, відфільтровували, промивали водою та сушили на повітрі. Кристалізували з етилового спирту. Вихід 11.2 г (61%). Т.пл. $147-149^\circ\text{C}$, [10] 148°C . б) 2-метоксихінолін-3-карбальдегід. Суміш 11.2 г (0.058 моль) 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду, 35 мл диметилформаміду, 7 мл метанолу та 10 г карбонату натрія кип'ятили зі зворотним холодильником на масляній бані (температура в бані $135-150^\circ\text{C}$) протягом 10 год, додавали ще 5 г Na_2CO_3 та кип'ятили ще 5 год. Далі суміш охолоджували, виливали у воду (400 мл), альдегід, що випадав, відфільтровували, сушили на повітрі, розчиняли у бензені (~ 40 мл) та пропускали скрізь колонку (3.5 x 20 см) заповнену окисом алюмінію, елюювали бензеном. Елюат, який містив альдегід (I) збирали (~ 2 л), розчинник відганяли при зниженому тиску, а залишок кристалізували з суміші етанол-вода (3:1), знебарвлюючи розчин активованим вугіллям (~ 2 г). Вихід 3.45 г (32%). Т.пл. $105-107^\circ\text{C}$. R_f 0.36 (бензен-етилацетат, 10:1). ПМР спектр (δ , м. д.): 9.48 с (1H, CHO), 8.73 с (1H, 4-хінолін), 8.17 д (1H, 5-хінолін), 7.97 д (1H, 8-хінолін), 7.86 т (1H, 7-хінолін), 7.65 т (1H, 6-хінолін). Мас-спектр, m/z: (M^+) 187.

5,10,15,20-тетра(2-метокси-3-хінолініл)порфірин (II). До киплячого розчину 3.40 г ($1.82 \cdot 10^{-2}$ моль) 2-метоксихінолін-3-карбальдегіду (I) у 76 мл пропіонової кислоти додавали 3 мл пропіонового ангідриду, 1.22 г (1.3 мл, 0.0182 моль) піролу та суміш кип'ятили протягом 1 год. Потім розчинник упарювали насухо на роторному випаровувачі, залишок кип'ятили з 100 мл води, фільтрували гарячим, сушили та розчиняли у мінімальній кількості хлороформу. Хлороформний розчин поміщали у хроматографічну колонку з окисом алюмінію (2 x 30 см) та елюювали хлороформом. Елюат, який містив порфірин (II), об'єднували, упарювали до об'єму 5-7 мл та знову вносили у хроматографічну колонку вже з силікагелем (2 x 30 см) та елюювали хлороформом. Розчинник відганяли насухо та залишок кристалізували з суміші хлороформ-метанол, 1:3. Вихід 0.24 г (5.6%). R_f 0.4 (хлороформ). ПМР спектр (δ , м. д.): 8.88 м (8H, 2,3,7,8,12,13,17,18-порфірин), 8.75 с (4H, 4-хінолін), 8.21 д (4H, 8-хінолін), 8.02 д (4H, 5-хінолін), 7.92 т (4H, 7-хінолін), 7.73 т (4H, 6-хінолін), 3.65-3.70 м (12H, OCH_3), - 2.55 уш. с (2H, NH). Електронний спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 654 (3.63), 589 (3.47), 555 (4.08), 521 (4.38), 419 (5.67). Мас-спектр, m/z: (M^+) 939.

5,10,15,20-тетракіс(N-метил-2-метокси-3-хінолініл)порфірин тетратозилат (III). До розчину 0.18 г ($1.92 \cdot 10^{-4}$ моль) порфірину (II) у 10 мл нітрометану додавали 0.5 г ($2.69 \cdot 10^{-3}$ моль) метилтозилату та кип'ятили протягом 1 год, потім додавали 0.25 г ($1.35 \cdot 10^{-3}$ моль) метилтозилату, кип'ятили ще 1 год, охолоджували, додавали 20 мл сухого бензену та залишали на ніч. Осад, який випав, відфільтровували, ретельно промивали сумішшю нітрометан-бензен (1:5), потім бензеном та сушили 2 год при 90°C . Вихід – 0.232 г (72,0%). Електронний спектр у воді, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 650 (3.42), 592 (3.32), 549 (3.91), 524 (4.02), 421 (5.23).

Література

1. Bogatskii A.V., Zhilina Z.I. Sterically hindered porphyrins // Russ. Chem. Rev. – 1982. – Vol. 51, № 6. – P. 592-604. (Богатский А.В., Жилина З.И. Стерически затрудненные порфирины // Успехи химии. – 1982. – Т.51. № 6. – С. 1034-1059.)
2. Evstigneeva R.P. Simulation of photosynthesis with the aim of studying primary charge separation // Advances in porphyrin chemistry. SPb.: The Scientific research Institute of chemistry, St-Petersburg University – 1997. – Vol.1. – P.321-335.
3. Beeston R.F., Stitzel S.E., Rhea M.A. Investigation of atropisomerism in ortho-substituted tetraphenylporphyrins: An experimental module involving synthesis, chromatography, and NMR spectroscopy // J. Chem. Education. – 1997. – Vol. 74, № 12. – P.1468-1471.
4. Moore A.J. Meth-Cohn quinoline synthesis // in: Name reaction in heterocyclic chemistry (ed. J.J.Li, E.J.Corey, Wiley-Interscience). – 2005. – Chapt. 9. – P.443-450.
5. Водзинский С.В., Жилина З.И., Петренко Н.Ф., Андронати С.А., Грушевая Ж.В. Порфирины и их производные. IX. Синтез и свойства водорастворимых изомерных хинолинилпорфиринов // Журн. Органич. химии. – 1989. – Т. 25, № 7. – с. 1529-1533.
6. Collman J.P., Gagne R.R., Halbert T.R., Marchon J.C., Reed C.A. Reversible oxygen adduct formation in ferrous complexes derived from a picket fence porphyrin. Model for oxymyoglobin // J. Amer. Chem. Soc. - 1973. - Vol. 95, № 23. - P. 7868-7870.
7. Gottwald L.K., Ullman E.F. Biphenyl-type atropisomerism as a probe for conformational rigidity of a $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraarylporphines // Tetrahedron Lett. – 1969. – Vol.10, №36. – P. 3071-3074.
8. Водзинский С.В. Синтез и свойства порфиринов с гетерильными и алкильными мезо-заместителями. // Автореф. дисс... канд. хим. наук: 02.00.03 / ФХИ им. А.В. Богатского НАН Украины. – Одесса, 1990. – 151 с.
9. Водзинский С.В., Жилина З.И., Андронати С.А. // Способ получения тетраозильной соли мезо-тетракис(N-метил-4-пиридил)порфирина / А. с. № 1521211 (СССР). МКИ⁴ С07D 487/22. Б.И. 1990. № 5.
10. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines // Tetrahedron Lett. – 1979. – Vol. 20, № 33. – P. 3111-3114.

Стаття надійшла до редакції 09.09.12

**Ю. В. Ишков¹, А. М. Кириченко¹, В. Н. Ганевич¹, С. В. Водзинский¹,
О. В. Мазепа²**

¹Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова, Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных препаратов (ПНИЛ-5), ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина. E-mail: jvi@eurom.com.od.ua

²Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины, Люстдорфская дорога, 86, г. Одесса, 65080, Украина

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННОГО ВОДОРАСТВОРИМОГО ПОРФИРИНА

Резюме

Конденсацией 2-метоксихинолин-3-карбальдегида с пирролом в пропионовой кислоте был получен 5,10,15,20-(2-метокси-3-хинолинил)порфирин, который оказался смесью атропизомеров. Кватернизация атомов азота периферийных мезо-заместителей в этом соединении приводила к водорастворимому стерически затрудненному порфиру.

Ключевые слова: порфирин, атропизомер, кватернизация

**Yu. V. Ishkov¹, G. M. Kirichenko¹, V. N. Ganevich¹, S. V. Vodzinskii¹,
A. V. Mazepa²**

I.I. Mechnikov Odessa National University, Research Laboratory for Drug Design (PNIL-5), Ukraine, Odessa, 65082, Dvorjanskaja Str., 2

E-mail: jvi@eurocom.od.ua

A.V. Bogatsky Physico-Chemical institute NAS Ukraine, Ukraine, 65080, Odessa, Lustdorfskaya doroga, 86

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF STERICALLY HINDERED WATER SOLUBLE PORPHYRINE

Summary

5,10,15,20-(2-methoxy-3-quinolinyl)porphyrine, which was a mixture of atropisomers, was obtained by condensation of 2-methoxyquinoline-3-carbaldehyde with pyrrole in propionic acid. Quaternization of nitrogen atoms of peripheric substituents in this compound lead to water soluble sterically hindered porphyrine.

Key words: porphyrin, atropisomer, quaternization