



как с точки зрения доказательства его структуры, так и для создания модельных соединений, необходимых при изучении биологических функций цитохромоксидазы.

Для синтеза несимметричных порфиринов, родственных порфирину *a*, наиболее перспективна схема, основанная на последовательном наращивании дипирролилметана в трипиррен-*a* и затем в биладиен-*a,c*. Этот принцип был положен в основу разработанного нами метода получения природных порфиринов [4,5]. В настоящей работе по такой схеме осуществлен синтез 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-8-формилцитодейтеропорфирина (IXв) и 4-винилцитодейтеропорфирина (IXд) — важных промежуточных соединений в синтезе порфирина *a*. В качестве исходного соединения был выбран несимметричный дипирролилметан, у которого  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -положения защищены бензильной и *трет*-бутиловой эфирными группами [6]. Одновременно с нами [7] подобные дипирролилметаны были использованы в синтезе несимметричных порфиринов еще двумя группами исследователей [8, 9].

Формильную группу в положение 8 порфиринового цикла вводили с помощью реакции, открытой для 1,19-диметилбиладиенов с незамененными положениями 2 и 18 [10, 11].

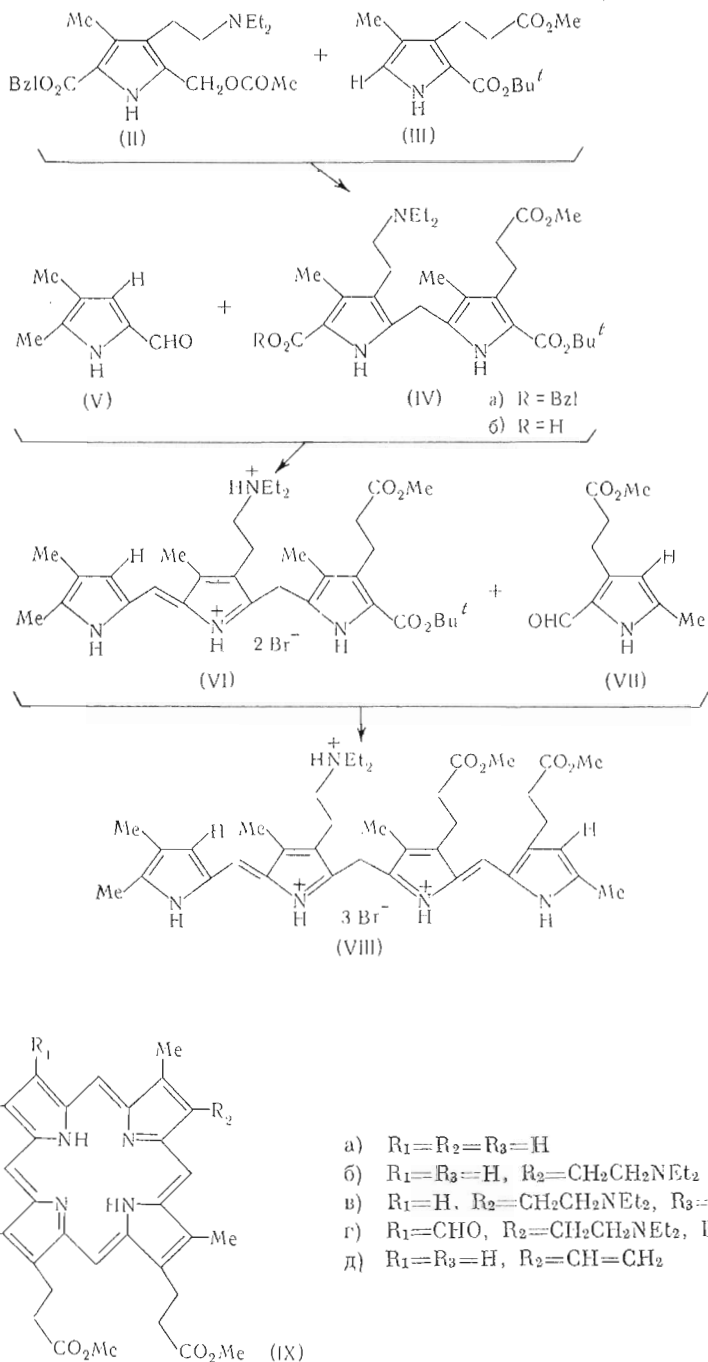
Исходный дипирролилметан (IVа) был приготовлен конденсацией 2-ацетоксиметил-4-метил-3-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-5-карбобензоксипиррола (II) и метилового эфира 3-(3-метил-5-*трет*-бутилоксикарбонилпирролил-4)пропионовой кислоты (III) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. После удаления защитной бензильной группы гидрогенолизом над Pd была получена кислота (IV б), которая конденсацией с 2,3-диметил-5-формилпирролом (V) была превращена в трипиррен-*a* (VI). Последний обрабатывали трифторуксусной кислотой для снятия *трет*-бутильной защитной группы и вводили в реакцию с метиловым эфиром 3-(2-метил-5-формилпирролил-4)пропионовой кислоты (VII). Кристаллический биладиен-*a,c* (VIII) выделен в виде трибромгидрата с выходом 73%, считая на дипирролилметан (IVб).

Окислительную циклизацию биладиена-*a,c* (VIII) проводили в диметилформамиде в присутствии  $\text{CuCl}_2$ . Реакционную смесь подвергали очистке на окиси алюминия и основную фракцию (22,5%) обрабатывали серной кислотой. В результате был получен диметиловый эфир 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-8-формилцитодейтеропорфирина (IXв).

Положение полос поглощения в электронном спектре и их интенсивности свидетельствуют о наличии формильной группы в порфириновом цикле. В ИК-спектре ей соответствует частота  $1665 \text{ см}^{-1}$ . Структура синтезированного порфирина подтверждена данными масс-спектрометрии. В спектре присутствует пик молекулярного иона с *m/e* 651. Наиболее интенсивен пик иона с *m/e* 566, который образуется в результате отщепления  $\beta$ -диэтиламиноэтильной группы по бензильному типу [12]. Кроме того, в масс-спектре имеются пики, соответствующие отщеплению формильной группы и остатков пропионовой кислоты.

Формильная группа в порфирине (IXв) легко образует ацетали, оксим, восстанавливается до спирта в условиях, использованных для аналогичных реакций порфирина *a* [13].

Наряду с основным порфирином (IXв) из реакционной смеси выделен медный комплекс диметилового эфира 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)цитодейтеропорфирина (IXб). Его обработка дихлорметиловым эфиром и четыреххлористым оловом после гидролиза давала смесь изомерных 2 (8)-формил-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)цитодейтеропорфиринов (IXв) и (IXг). Как известно [14], подобные изомеры имеют очень близкую хроматографическую подвижность, одинаковые электронные и ИК-спектры, поэтому идентичность этих характеристик со свойствами образца, приготовленного окислительной циклизацией биладиена (VIII), является еще одним доказательством структуры порфирина (IXв).



$\beta$ -Диэтиламиноэтильная группа в порфириновом макроцикле легко превращается в винильную путем гофмановского расщепления [15, 16]. Используя этот метод, мы превратили порфирин (IXб) в 4-винилцитодейтеропорфирин (IXд) с выходом 58%. Полосы поглощения в электронном спектре 4-винилцитодейтеропорфирина имеют батохромный сдвиг на 6—7 нм по сравнению с цитодейтеропорфирином [13]. В отличие от  $\beta$ -диэтиламиноэтилзамещенного порфирина в масс-спектре данного соединения наиболее интенсивен пик молекулярного иона с  $m/e$  550. Распад этого иона связан с элиминированием винильной группы и остатков пропионовой

кислоты. Спектр ПМР полностью подтверждает строение порфирина (IXд). В области слабого поля имеются сигналы четырех мезо-протонов, синглет 9,02 м. д. соответствует двум  $\beta$ -протонам в положениях 2 и 8 макроцикла. Винильная группа проявляется мультиплетами 8,15 (H) и 6,24 м. д. (2H). При хвращении 4-винилцитодейтеропорфирин легко присоединяет молекулу кислорода, образуя соединение типа фотопротопорфирина [17] с электронным спектром  $\lambda_{\text{макс}}$  501, 568, 603, 664 нм. В масс-спектре этому соединению соответствует молекулярный ион с  $m/e$  582.

Продоланная работа открывает путь к синтезу природных порфиринов типа гема а (I).

### Экспериментальная часть

Электронные спектры полученных веществ снимали на спектрофотометре «Hitachi» EPS-3T (Япония) в хлороформе, ИК-спектры — на спектрометре «Perkin—Elmer» (США), модель 257. Образцы готовили в виде таблеток с KBr. Спектры ПМР получены на спектрометре «Bruker-Physik» (ФРГ) НХ-90 в дейтерохлороформе, химические сдвиги определены относительно тетраметилсилана. Масс-спектры измерены на приборе МХ-1309 \*. Для хроматографии использовали нейтральную окись алюминия IV степени активности.

*2-Метил-4-( $\beta$ -карбоксиметил)-5-формилпиррол (VII).* Раствор 2,45 г 2-метил-4-( $\beta$ -карбоксиметил)пиррола [18] в эфире обрабатывали диазометаном. Полученный метиловый эфир растворяли в 5 мл диметилформамида и при 0° прикапывали 3,1 мл хлористого бензоила. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли 40 мл безводного эфира. Выпавший осадок гидролизовали в 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, упаривали и вещество кристаллизовали из этанола с гексаном. Выход 1,91 г (63%), т. пл. 111°. Найдено, %: С 61,65; Н 6,65; N 7,30.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 61,54; Н 6,66; N 7,18.

*Бромгидрат 3,4'-диметил-3'-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-4-( $\beta$ -карбоксиметил)-5-трет-бутилоксикарбонил-5'-бензилоксикарбонилдипирролилметана (IVa).* К раствору 1,28 г 3-метил-4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-5-ацетоксиметил-2-бензилоксикарбонилпиррола(II) [19] в 7 мл метанола прибавляли 0,46 мл (1 моль) 40% НВг. К полученному бромгидрату добавляли 0,89 г 3-метил-4-( $\beta$ -карбоксиметил)-5-трет-бутилоксикарбонилпиррола (III) [20] и 0,057 г (0,1 моль) *n*-толуолсульфокислоты. Смесь нагревали в токе азота при 45° в течение 5 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в хлороформе и промывали водой. Хлороформный раствор сушили, упаривали и остаток перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0,92 г (41%), т. пл. 204—205°. ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310 (NH), 2715 ( $\text{NH}$ ), 1737 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1695 ( $\text{CO}_2\text{Bu}^t$ ), 1665 ( $\text{CO}_2\text{BzI}$ ). Найдено, %: С 60,45; Н 7,20; Br 11,89.  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HBr}$ . Вычислено, %: С 60,56; Н 7,12; Br 11,85.

*3,4'-Диметил-3'-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-4-( $\beta$ -карбоксиметил)-5-трет-бутилоксикарбонил-5'-карбоксидипирролилметан (IVб).* 0,91 г бромгидрата дипирролилметана (IVa) в хлороформе обрабатывали 5%-ным раствором соды, промывали водой, растворитель упаривали и остаток гидрировали над палладиевой чернью в 200 мл метанола. Катализатор отделяли, раствор упаривали и вещество затирали в безводном эфире. Выход 0,68 г (99%), т. пл. 125—127°.

*Трибромгидрат 1,2,7,12,19-пентаметил-8-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-13-14-ди( $\beta$ -карбоксиметил)биладиена-а,с (VIII).* К раствору 0,41 г дипирролилметана (IVб) в 100 мл хлористого метилена и 20 мл метанола добавляли 0,1 г пиррола (V) [21], 0,46 г *n*-толуолсульфокислоты и перемешивали 4 ч. Образование трипиррена (VI) контролировали по полосе пог-

\* Мы приписом благодарность Б. В. Розынову (ИВХ АН СССР) за снятие масс-спектров.

лощения при 493 нм. Раствор упаривали, сушили в вакууме и добавляли к остатку 10 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали 45 мин при 40° в токе азота. Кислоту упаривали, остаток растворяли в 8 мл безводного этанола, добавляли 0,18 г пиррола (VII) и 0,5 мл 40% НВг. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали безводным эфиром и сушили. Выход 0,52 г (73%), т. пл. 205—206° (с разложением). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 454 (42), 520 (182,7). ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3186 (NH), 2715 (NH), 1737 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1620 (C=C). Найдено, %: С 52,21; Н 6,38; N 7,74; Вг 26,20.  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 52,12; Н 6,28; N 7,18; Вг 26,66.

*Окислительная циклизация биладисна-а, с (VIII)*. Через раствор 264 мг биладисна-а, с (VIII) и 700 мг  $\text{CuCl}_2$  в 20 мл диметилформамида в течение 10 мин продували воздух и затем кипятили 4 мин. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, растворяли в хлороформе и пропускали через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (30 × 40 мм). Растворитель упаривали и остаток делили на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (20 × 300 мм). Для элюирования использовали хлороформ. Первая фракция красного цвета представляла собой медный комплекс диметилового эфира 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)цитодейтеропорфирина (IX б) (18 мг, 9,8%), который после обработки серной кислотой был превращен в свободное основание. Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм: 399, 497, 531, 566, 621 (1 : 0,56 : 0,45 : 0,22). ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH), 1734 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Вторая фракция содержала медный комплекс порфирина (IX в) (43 мг, 22,5%). После удаления меди получали диметиловый эфир 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-8-формилцитодейтеропорфирина (IX в). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм: 415, 517, 557, 582, 644 (1 : 1,6 : 1,04 : 0,19). ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH), 1734 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1665 (CHO); масс-спектр,  $m/e$  (%): 651 ( $M^+$ , 65), 636 (26), 623 (13), 578 (30), 566 (100).

*Формилирование медного комплекса диметилового эфира 4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)цитодейтеропорфирина (IX б)*. К раствору 16 мг медного комплекса порфирина (IX б) в 2 мл дихлорметилового эфира при 0° прибавляли 0,035 мл четыреххлористого олова, перемешивали 15 мин, выливали в воду и через 30 мин экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, упаривали и делили на колонке с окисью алюминия (20 × 200 мм) в хлороформе. Первая фракция представляла собой исходное вещество. Основная фракция содержала медные комплексы диметиловых эфиров 2 (8)-формил-4-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)цитодейтеропорфиринов (IX в) и (IX г). Выход 10 мг (60%). Удаление меди осуществлялось с помощью серной кислоты. Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм: 415, 517, 557, 582, 644; ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH), 1735 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1665 (CHO).

*Диметиловый эфир 4-винилцитодейтеропорфирина (IX д)*. 70 мг медного комплекса порфирина (IX б) растворяли в 2 мл серной кислоты и через 10 мин разбавляли раствор метанолом (50 мл). Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, упаривали до 50 мл и кипятили 1,5 ч с 2,5 мл иодистого метила. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли раствор 1 г едкого кали в 100 мл метанола и кипятили 3,5 ч. К охлажденному раствору добавляли 3 мл серной кислоты и выдерживали 10 ч при 0°. Раствор разбавляли водой и экстрагировали хлороформом при pH 6. Растворитель упаривали и остаток перекристаллизовывали из хлороформа с метанолом. Выход 32 мг (58%). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ : нм: 404, 503, 533, 573, 628 (1 : 0,63 : 0,43 : 0,19); ИК,  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH), 1735 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); ПМР \*,  $\delta$ , м. д.: 10,04; 9,98; 9,72 (4H, с, мезо-H); 9,02 (2H, с,  $\beta$ -H); 8,15 (H, м,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6,24 (2H, м,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4,41 (4H, т,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,82 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,70 (6H, с,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,62 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3,58 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 3,36 (4H, т,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); масс-спектр,  $m/e$  (%): 582 ( $M^+ + \text{O}_2$ , 30), 550 ( $M^+$ , 100), 522 (6); 477 (37);  $m^*$ : 413,7 (550 → 477).

\* Сохранения: с — синглет, м — мультиплет, т — триплет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Malmström B. G. (1974) *Quart. Rev. Biophys.*, **6**, 389—431.
2. Lemberg M. R. (1969) *Physiological Rev.*, **49**, 48—121.
3. Smythe G. A., Caughey W. S. (1970) *Chem. Commun.*, 809—811.
4. Флейдерман Л. И., Миронов А. Ф., Евстигнеева Р. П. (1973) Авт. свид. 374 301, Бюл. № 15, 20 марта.
5. Евстигнеева Р. П., Миронов А. Ф., Флейдерман Л. И. (1973) Докл. АН СССР, **210**, 1090—1093.
6. Rocha Gonsalves A. M. d'A., Kenner G. W., Smith K. M. (1972) *Tetrahedron Lett.*, 2203—2206.
7. Миронов А. Ф., Жестков В. П., Кулиш М. А., Евстигнеева Р. П. (1975) XI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, сб. № 6, Рефераты докладов и сообщений, 69.
8. Baptista de Almeida J. A. P., Kenner G. W., Smith K. M., Sutton M. J. (1975) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 111—112.
9. Engel J., Gossauer A. (1975) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 570—571.
10. Кулиш М. А., Миронов А. Ф., Розынов Б. В., Евстигнеева Р. П. (1971) *Ж. общ. химии*, **41**, 2743—2747.
11. Миронов А. Ф., Кулиш М. А., Гобак В. В., Розынов Б. В., Евстигнеева Р. П. (1974) *Ж. общ. химии*, **44**, 1407—1410.
12. Jackson A. H., Kenner G. W., Budzikiewicz H., Djerassi C., Wilson J. M. (1967) *Tetrahedron*, **23**, 603—622.
13. Clezy P. S., Barrett J. (1961) *Biochem. J.*, **78**, 798—806.
14. Brockman H., Bliesener K. M., Inhoffen H. H. (1968) *Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 148—161.
15. Овсепян Т. Р., Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. (1966) *Ж. общ. химии*, **36**, 806—808.
16. Пономарев Г. В., Наср-Ала С. М., Бубнова А. Г., Евстигнеева Р. П. (1973) *Химия гетероцикл. соед.*, 202—206.
17. Inhoffen H. H., Bliesener K., Brockmann H. (1969) *Liebigs Ann. Chem.*, **730**, 173 — 185.
18. Marks G. S., Dougall D. K., Bullock E., McDonald S. F. (1960) *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 3183—3188.
19. Овсепян Т. Р., Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. (1965) *Ж. общ. химии*, сб. III «Синтез природных соединений», 220—223.
20. Abraham R. J., Barnett G. H., Bretschneider E. S., Smith K. M. (1973) *Tetrahedron*, **29**, 553—560.
21. Фишер Г., Орт Г. (1937) *Химия пиррола*, т. 1, с. 184, ОНТИ — Химтеорет, Л.

Поступила в редакцию  
19.XI.1975

## STUDIES ON THE SYNTHESIS OF PORPHYRIN *a*.

### I. THE SYNTHESIS OF CYTODEUTEROPORPHYRIN DERIVATIVES

KULISH M. A., MIRONOV A. F., EVSTIGNEEVA R. P.

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow*

The synthesis of 4-( $\beta$ -diethylaminoethyl)-8-formylcytodeuteroporphyrin and 4-vinylcytodeuteroporphyrin is reported. The method involves the stepwise condensation of pyrrole fragments to form tripyrrene-*a* and biladiene-*a,c*. The formyl group was introduced by oxidative rearrangement of 19-methyl group of biladiene-*a, c* in the course of its cyclization into porphyrin.