



УДК 547.979.731:542.953.2

## НЕОБЫЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В РЯДУ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДИХЛОРДИЦИАНБЕНЗОХИНОНА

© 2003 г. А. Ф. Миронов<sup>#</sup>, А. В. Нечаев*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
117571, Москва, просп. Вернадского, 86*

Поступило в редакцию 30.05.2002 г. Принято к печати 12.07.2002 г.

Показано, что при обработке природных хлоринов 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохиноном, наряду с внутримолекулярной циклизацией остатка пропионовой кислоты в положении 17 с образованием  $\delta$ -лактонного цикла при пиррольном кольце D, в присутствии кислорода 8-этильная группа в противоположном кольце В может окисляться до  $\alpha$ -метоксиэтильного заместителя.

*Ключевые слова:* производные хлорофилла,  $\delta$ -лактоны, 8-( $\alpha$ -метоксиэтил)хлорины.

Ранее нами была описана внутримолекулярная циклизация в ряду производных хлорофилла *a*, в ходе которой остаток пропионовой кислоты в положении 17 под действием 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохинона (DDQ) замыкается в шестичленный лактонный цикл при пиррольном кольце D [1, 2]. Продолжая указанные исследования, мы обнаружили, что под действием DDQ в присутствии кислорода природные хлорины могут подвергаться дальнейшим превращениям, затрагивающим этильную группу в противоположном пиррольном кольце В. В результате образуется новый  $\alpha$ -метоксиэтильный заместитель в положении 8.

Обнаруженные превращения наиболее полно были изучены на примере 13,15-диметилового эфира хлорина *r*<sub>6</sub> (I). Было показано, что обязательным условием окисления этильной группы является наличие в реакционной смеси кислорода. При проведении реакции в абсолютном хлороформе в атмосфере инертного газа наблюдается лишь образование лактона (II) [3]. Даже небольшие количества кислорода приводят к уменьшению выхода лактона (II) и образованию второго соединения (III), причем его выход непосредственно зависит от концентрации кислорода. При энергичном пропускании кислорода воздуха соединения (II) и (III) образуются в равных количествах с общим выходом 53% (схема). Аналогичные результаты были получены при замене хлороформа на хлористый метилен. Попытки провести эти превращения в тетрагидрофуране, диоксане, ацетоне, бензоле или толуоле не приводили к образованию соединений (II) и (III). Очевидно, хлороорганические растворители играют определен-

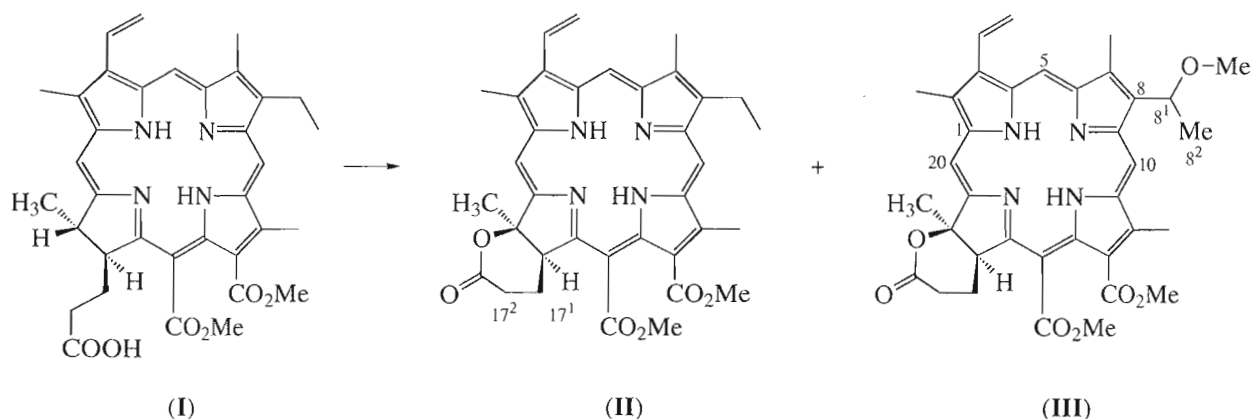
ную роль при замыкании лактонного цикла и окислении этильного заместителя.

Строение вновь полученного продукта окисления (III) доказано с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и спектрометрии <sup>1</sup>H-ЯМР. Согласно масс-спектру, соединение (III) отличается от "нормального" лактона (II) присутствием метоксильной группы и ему соответствует брутто-формула C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре наличие  $\alpha$ -метоксиэтильной группы подтверждается сигналами 2.07 (3H, д, H<sup>8</sup>), 3.66 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 5.67 (H, м, H<sup>8</sup>) м.д.

Окисление 8-этильной группы при аналогичных условиях реакции наблюдалось нами также в случае феофорбида *a* и пиррофеофорбида *a* (неопубликованные данные).

Строение полученных соединений не вызывает каких-либо сомнений, однако пути их образования далеко не так ясны. На основании выполненных нами опытов можно с уверенностью утверждать, что наличие кислорода – обязательное условие для начала серии превращений, приводящих к окислению исходного соединения (I). Можно предположить, что на начальной стадии атака кислорода по метиленовой группе этильного заместителя приводит к образованию гидропероксида. Подобные реакции характерны для заместителей в порфириновом макроцикле [4] и обычно протекают по пирролу, расположенному в противоположном положении к уже имеющемуся восстановленному пиррольному циклу [5]. Последующий распад гидропероксида может давать реакционноспособный радикал, который реагирует с молекулой растворителя (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и образующийся аддукт в результате сложных превращений с участием восстановленных форм

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (095) 434-86-78; факс: 434-87-11; эл. почта: htos.mithi@g23.relcom.ru).



Превращения диметилового эфира хлорина  $p_6$  под действием DDQ и  $O_2$

DDQ превращается в  $\alpha$ -метоксиэтильный заместитель.

Обнаруженная реакция представляет интерес, по крайней мере, с двух точек зрения. Во-первых, с ее помощью становится возможным окисление этильной группы в пиррольном кольце В с последующим получением либо 18-гидроксихлоринов, либо, после дегидратации, соответствующих порфиринов [2]. Известно, что окисление этильной группы в порфириновом макроцикле может быть проведено с помощью *N*-бромсукцинимида в присутствии первичных спиртов [6] или  $OsO_4$  с последующей кислотной перегруппировкой [7], однако образование соответственно 8-(1-алкоксиэтильного) или 8-(1-гидроксиэтильного) производных неоднозначно. С другой стороны, превращения этильной группы при обработке DDQ, равно как и ранее обнаруженная нами окислительная циклизация остатка пропионовой кислоты, заставляют по-новому оценить возможности использования этого широко распространенного окислителя в химии порфиринов [8]. Основным выводом может быть сформулирован следующий образом: при окислении производных хлорофилла *a* в порфирины под действием DDQ для предотвращения образования  $\delta$ -лактона следует предварительно проводить этерификацию остатка пропионовой кислоты [1, 2] и полностью исключить из реакционной среды кислород воздуха. Окисление природных хлоринов в порфирины можно проводить либо с помощью DDQ, либо с помощью кислорода, но нельзя использовать их одновременно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры записаны с помощью спектрофотометра "JASCO-7800" в хлороформе. Спектры  $^1H$ -ЯМР получены на спектрометре "Bruker MSL-200" с рабочей частотой 200 МГц в дейтерохлороформе. Масс-спектры измерены на приборе Micromass Autospec Mass Spectrometer (EI,

70 эВ, 200°C) (Korea Research Institute of Chemical Technology)

Для аналитической ТСХ использовали пластины HPLC-Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merk), для препаративной ТСХ – силикагель L 5/40 (Chemapol, Чехия).

Диметилловый эфир хлорина  $p_6$  (I) был получен как описано в работе [2].

**13,15-Диметилловый эфир (17S,18R)-17<sup>4</sup>,18-лактонохлорина  $p_6$  (II).** К раствору 50 мг (0.082 ммоль) диметилового эфира хлорина  $p_6$  (I) в 30 мл хлороформа прибавляли 35 мг (0.154 ммоль) дихлордиданбензохинона. Реакционную смесь перемешивали 15 мин в атмосфере аргона, разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой (3 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе хлороформ–ацетон, 15 : 1. Выход 32.5 мг (65%); электронный спектр,  $\lambda_{max}$ , нм, ( $\epsilon \times 10^3$ ): 396 (129.4), 497 (12.3), 528 (8.7), 610 (4.8), 664 (42.4);  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 9.70 (1H, с, H10), 9.61 (1H, с, H5), 8.89 (1H, с, H20), 8.15 (1H, дд, *J* 17 и 12 Гц,  $-CH=CH_2$ ), 6.31 (1H, дд, *J* 17 и 1 Гц,  $-CH=CH_2$ ), 6.17 (1H, дд, *J* 12 и 1 Гц,  $-CH=CH_2$ ), 5.55 (1H, м, H17), 4.26 и 4.12 (2 × 3H, 2с, 13- и 15- $COOCH_3$ ), 3.80 (2H, к, *J* 8 Гц,  $-CH_2-CH_3$ ), 3.65, 3.50 и 3.40 (3 × 3H, 3с, 2-, 7- и 12- $CH_3$ ), 2.60 (2H, м, H17<sup>1</sup>), 2.30 (2H, м, H17<sup>2</sup>), 2.28 (3H, с, 18- $CH_3$ ), 1.68 (3H, т, *J* 8 Гц,  $-CH_2CH_3$ ), -1.36 (2H, м, NH); масс-спектр высокого разрешения,  $m/z$  608.2618 [ $M$ ]<sup>+</sup>, вычислено для  $C_{35}H_{36}N_4O_6$  608.2635.

**13,15-Диметилловый эфир 8-( $\alpha$ -метоксиэтил)- (17S,18R)-17<sup>4</sup>,18-лактонохлорина  $p_6$  (III).** К раствору 50 мг (0.082 ммоль) диметилового эфира хлорина  $p_6$  (I) в 30 мл хлороформа прибавляли 35 мг (0.154 ммоль) дихлордиданбензохинона. Реакционную смесь перемешивали 15 мин в атмосфере воздуха, разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой (3 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Два продукта реакции (II) и (III) с очень близкими значениями  $R_f$  разде-

ляли и очищали многократной препаративной ТСХ на силикагеле в системе хлороформ–ацетон, 15 : 1. Соединение (II) выделено в количестве 14 мг (28%). Выход соединения (III) – 12.5 мг (25%); электронный спектр  $\lambda_{\text{max}}$ , нм, ( $\epsilon \times 10^3$ ): 403 (118.5), 500 (11.6), 532 (8.5), 612 (4.0), 666 (39.7);  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 10.36 (1H, с, H10), 9.63 (1H, с, H5), 8.87 (1H, с, H20), 7.99 (1H, дд,  $J$  16 и 12 Гц,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.24 (1H, дд,  $J$  16 и 1 Гц,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.13 (1H, дд,  $J$  12 и 1 Гц,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.67 (1H, м,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ), 5.63 (1H, м, H17), 4.23, 4.14 ( $2 \times 3\text{H}$ , 2с, 13- и 15- $\text{COOCH}_3$ ), 3.66 (3H, с, 8'- $\text{OCH}_3$ ), 3.54, 3.43, 3.32 ( $3 \times 3\text{H}$ , 3с, 2-, 7- и 12- $\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, м, H17'), 2.40 (2H, м, H17''), 2.26 (3H, с, 18- $\text{CH}_3$ ), 2.07 (3H, д,  $J$  7 Гц,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.22 (2H, м, NH); масс-спектр высокого разрешения,  $m/z$  638.2735  $[M]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$  638.2741.

Работа поддержана грантами РФФИ № 98-03-33011 и № 00-15-97866. Выражаем благодарность д-ру Янг Кей Шим (Корейский исследовательский институт химической технологии) за помощь в масс-спектрометрических анализах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 6775–6777.
2. Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R., Martines G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1998. P. 3601–3608.
3. Mironov A.F., Nechaev A.V. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2001. V. 27. P. 120–123.
4. Mironov A.F., Lebedeva V.S., Levinson E.G., Chupin V.V., Bonnett R. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. P. 6395–6397.
5. Chang C.K., Sotiriou C. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. P. 926–931.
6. Vicente M.G.H., Smith K.M. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. P. 6887–6894.
7. Pandey R.K., Shian F.Y., Sumlin A.B., Dougherty T.J., Smith K.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994. V. 4. P. 1263–1265.
8. Scheer H., Inhoffen H.H. // *The Porphyrins* / Ed. D. Dolphin. N.Y.: Acad. Press, 1978. V. 2. P. 45–90.

## Unexpected Transformations of Natural Chlorins under Treatment with Dichlorodicyanobenzoquinone

A. F. Mironov<sup>#</sup> and A. V. Nechaev

<sup>#</sup> Phone: +7 (095) 434-8678, fax: +7 (095) 434-8711, e-mail: htos.mitht@g23.relcom.ru

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

The treatment of natural chlorins with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone resulted not only in the intramolecular cyclization of the propionic acid residue in position 17 with the formation of an additional  $\delta$ -lactone cycle at the pyrrole ring D, but also in the oxygen-assisted oxidation of 8-ethyl group in ring B to an  $\alpha$ -methoxyethyl substituent. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: chlorophyll derivatives,  $\delta$ -lactones, 8-( $\alpha$ -methoxyethyl)chlorins

### ПОПРАВКИ

Поправки к статье Воробьева П.Е. и др. (“БХ”. 2002. Т. 28. № 4. С. 332–340):

В подписи к рис. 1 должно быть в первой строке “...продуктов гидролиза (а), (в), (д)”; во второй строке “...гидролиза  $v_0$  (б), (г), (е)”. На стр. 334 3-я строка снизу: вместо “рис. 1в” должно быть “рис. 1б”; на стр. 337, второй абзац, 14-я строка: вместо “рис. 1г” должно быть “рис. 1б”; на стр. 337, последний абзац, 8-я строка: вместо “рис. 1д” должно быть “рис. 1е”.

Сдано в набор 02.10.2002 г.

Подписано к печати 02.12.2002 г.

Формат бумаги 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>

Офсетная печать

Усл. печ. л. 14.0

Усл. кр.-отт. 3.6 тыс.

Уч.-изд. л. 14.0

Бум. л. 7.0

Тираж 253 экз.

Зак. 6844

Свидетельство о регистрации № 0110214 от 08.02.93 г. в Министерстве печати и информации Российской Федерации  
Учредитель: Российская академия наук, Отделение физико-химической биологии,  
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Адрес издателя: 117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

Отпечатано в ППП “Типография “Наука”, 121099, Москва, Шубинский пер., 6