



УДК 547.979.733.07

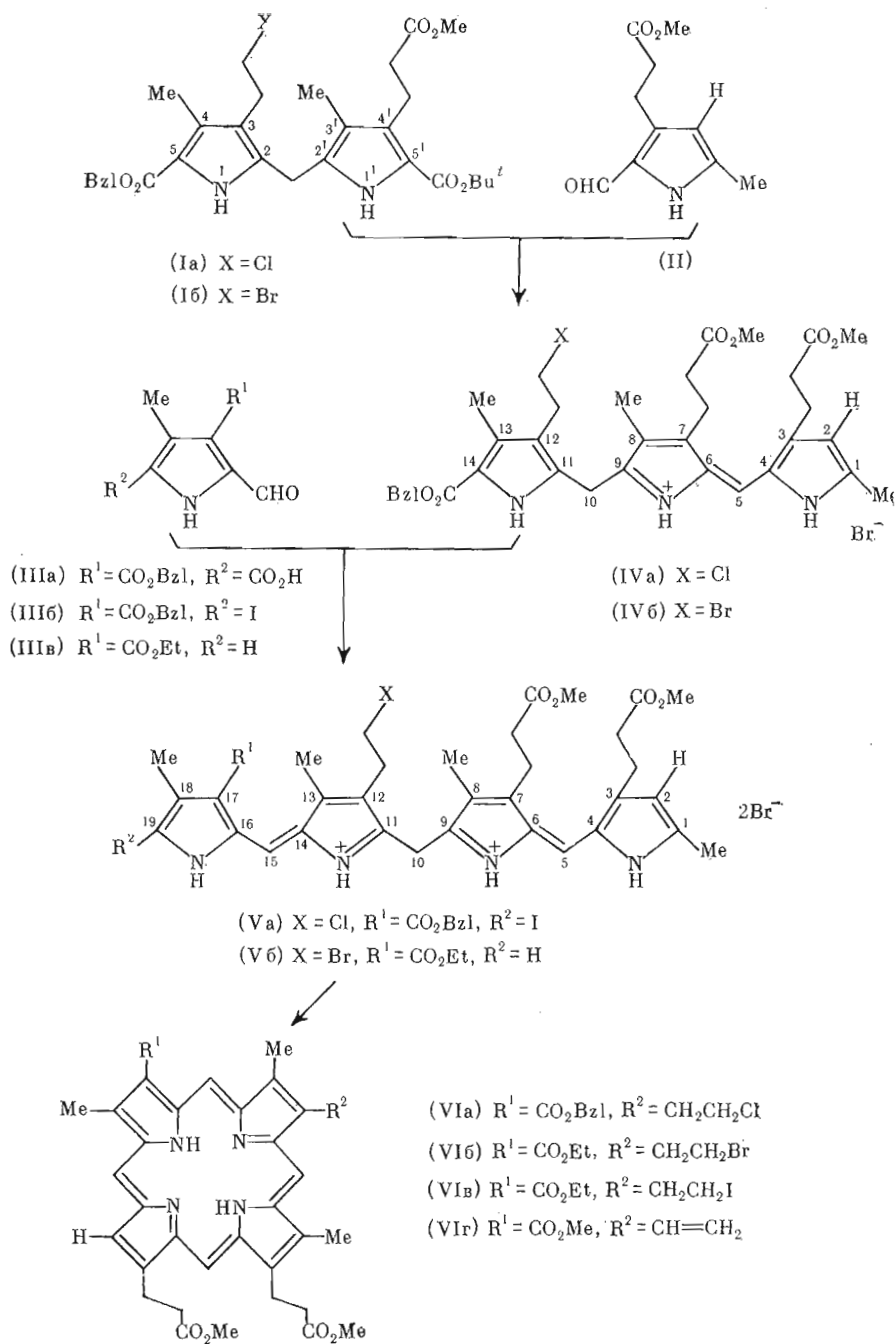
СИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ПОРФИРИНОВ НА ОСНОВЕ
5,5'-ЗАЩИЩЕННЫХ ДИПИРРОЛИЛМЕТАНОВИсаева Г. М., Вайрамов В. М., Миронов А. Ф.,
Евстигнеева Р. И.Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова

Используя дипирролилметаны, содержащие в положениях 5 и 5' различные сложнорезиновые группы, провели направленный синтез биладиев, циклизация которых позволила получить полностью несимметричные порфирины. Изучена возможность снятия бензилоксикарбонильной и *трет*-бутилоксикарбонильной групп в дипирролилметанах и трипирренах. Осуществлен синтез 2-карбометокси-4-винилцитодейтеропорфирина.

Важным шагом в совершенствовании методов получения порфиринов, основанных на ступенчатом наращивании полипиррольной цепи [1], явилось использование в качестве исходных соединений дипирролилметанов, у которых в положениях 5 и 5' находятся карбобензоксильная и *трет*-бутилоксикарбонильная группы [2-5]. Селективное удаление карбобензоксильной группы позволяет осуществить направленное присоединение пирролальдегида, после чего снимают вторую защитную группу и 14-незамещенный трипиррен конденсацией с новой молекулой пирролальдегида превращают в пужный несимметричный биладиев.

Данной метод был проверен в синтезе порфиринов с электронодонорными заместителями [3-5]. При попытке же получить по этой схеме порфирины с электроноакцепторными заместителями типа замещенных цитодейтеропорфиринов (VIa) и (VIб) нами было найдено, что конденсация пирролальдегидов (IIIб) и (IIIв) с *трет*-бутилоксикарбонилсодержащими дипирролилметанами вместо ожидаемых трипирренов приводит к сложной смеси соединений. В связи с этим в настоящей работе была изучена иная последовательность удаления защитных групп.

Первоначально было проведено отщепление *трет*-бутилоксикарбонильной группы. Для этого дипирролилметан (Ia) обрабатывали трифторуксусной кислотой. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Полученный 5'-незамещенный дипирролилметан вводили в конденсацию с пирролальдегидом (II), в результате чего был выделен трипиррен (IVa). В отличие от ранее выполненных работ [2-5] в соединении (IVa) для удаления бензилоксикарбонильной группы нельзя использовать гидрирование, поскольку одновременно будет происходить восстановление трипиррена в трипирран [6]. Поэтому в данном случае мы использовали иной подход, широко распространенный в химии пептидов [7], а именно обработку трипиррена (IVa) концентрированным раствором HBr в уксусной кис-



лоте. Предварительное проведение модельных опытов на пирролах показало, что бензилоксикарбонильная группа удаляется при комнатной температуре за 20–30 мин. 14-Незамещенный трипиррен без выделения конденсировали с пирролом (IIIб) и получали биладиен (Va). Таким образом, использование HBr в уксусной кислоте позволило решить одновременно две задачи: удалить бензилоксикарбонильную защитную группу в трипиррене и нарастить полипиррольную цепь до биладиена.

По аналогичной схеме из дипирролилметана (Iб) был получен биладиен (Vб), причем суммарный выход в этом случае был выше и составил 81%.

Циклизация биладиена (Va) была проведена в *o*-дихлорбензоле в присутствии 5 моль иода. Выход порфирина (VIa) составил 50%. При замыкании биладиена (Vб) лучшие результаты были получены при использовании в качестве растворителя нитробензола. Однако в этом случае наряду с порфирином (VIб) в небольшом количестве образуется β -идоэтилзамещенный порфирин (VIв).

Нами проведено превращение полученных порфиринов в соответствующие винилзамещенные производные. С этой целью смесь порфиринов (VIб) и (VIв) нагревали в водном пиридине с едким кали, обрабатывали 5% раствором серной кислоты в метаноле и для окончательной этерификации карбоксильной группы в цикле — раствором диазометана. В результате был получен диметилловый эфир 2-карбометокси-4-винилцитодейтеро-порфирин (VIг).

Экспериментальная часть

Электронные спектры сняты на спектрофотометре Hitachi EPS-3T (Япония) в хлороформе, ИК-спектры — на спектрометре Perkin-Elmer 257 (США) в таблетках с KBr. Спектры ПМР снимали на приборе Bruker-Physik WP-60 (ФРГ) в дейтерохлороформе (кроме случаев, где растворитель указан особо), внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан (сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — кватрет, м — мультиплет). Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-44*.

3-Метил-4-карбобензокси-2-карбокси-5-формилпиррол (IIIa). 3 г 3-метил-2-карбоэтокси-4-карбобензокси-5-формилпиррола [8] кипятили 3 ч в 20 мл смеси метанола с водой (1 : 1), содержащей 700 мг NaOH (170%) Реакционную массу выливали в 200 мл ледяной воды, содержащей 10 мл конц. HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, перекристаллизовывали из толуола. Выход 2,5 г (92%), т. пл. 211–213° С (с разл.). ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3320, 1725, 1675, 1642. Спектр ПМР в DMSO-d₆, δ , м.д.: 9,90 (Н, с, CHO); 7,63 (5Н, м, CO₂CH₂C₆H₅); 5,16 (2Н, с, CO₂CH₂C₆H₅); 2,37 (3Н, с, CH₃). Найдено, %: С 62,54; Н 4,48; N 4,84. С₁₅H₁₃N₂O₅. Вычислено, %: С 62,71; Н 4,56; N 4,88.

2-Иод-3-метил-4-карбобензокси-5-формилпиррол (IIIб). К нагретому до 60° С раствору 2,5 г пиррола (IIIa) в 30 мл метанола прибавляли раствор 2 г иода и 33 г KI в 15 мл смеси метанол — вода (4 : 1) с такой скоростью, чтобы происходило обесцвечивание реакционной массы. Затем перемешивали еще 3 ч, охлаждали и разбавляли водой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из толуола с гептаном. Выход 1,7 г (54%), т. пл. 131–132° С. ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3230, 1740, 1665. Спектр ПМР, δ , м.д.: 9,83 (Н, с, CHO); 9,50 (Н, с, NH); 7,32 (5Н, м, CO₂CH₂C₆H₅); 5,33 (2Н, с, CO₂CH₂C₆H₅); 2,30 (3Н, с, CH₃). Масс-спектр, m/e (%): 369 (M⁺, 22,2), 277 (87,1), 260 (52,2), 235 (12). Найдено, %: С 45,32; Н 3,10; I 34,18; N 3,63. С₁₄H₁₂I₂N₂O₃. Вычислено, %: С 45,50; Н 3,27; I 34,40; N 3,79.

2-Ацетоксиметил-4-метил-3-(2-бромэтил)-5-карбобензоксипиррол. К раствору 1,05 г 2,4-диметил-3-(2-бромэтил)-5-карбобензоксипиррола [9] в 20 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляли порциями 1,4 г тетраацетата свинца при 20° С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали. Выход 1 г (89%), т. пл. 172–173° С (из бензола с гексаном). ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3310, 1750, 1660. Спектр ПМР, δ , м.д.: 9,10 (Н, с, NH); 7,38 (5Н, м, CH₂C₆H₅); 5,05 (2Н, с, CH₂OCOCH₃); 3,33 (2Н, т, CH₂CH₂Br); 3,00 (2Н, т, CH₂CH₂Br); 2,35 (3Н, с, CH₃); 2,10 (3Н, с, COCH₃). Найдено, %: С 54,48; Н 5,60; Br 19,59; N 3,55. С₁₈H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: С 54,57; Н 5,60; Br 20,14; N 3,54.

* Мы приносим благодарность В. Л. Садовской и Б. В. Розынову (ИБХ АН СССР) за снятие масс-спектров.

3',4-Диметил-3-(2-бромэтил)-4'-(2-карбометоксиэтил)-5'-трет-бутилокси-карбонил-5-карбобензоксидипирролилметан (Iб). 1 г пиррола из предыдущего опыта нагревали 30 мин в 15 мл уксусной кислоты с 670 мг 3-метил-4-(2-карбометоксиэтил)-5-трет-бутилоксикарбонилпиррола [10] при 90° С. После охлаждения реакционную массу экстрагировали хлороформом (3×30 мл), экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и снова водой. Хлороформ отгоняли, остаток перекристаллизовывали из хлористого метилена с гексаном. Выход 1,1 г (70%), т. пл. 148–149° С. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3320, 1760, 1690, 1660. Спектр ПМР, δ , м.д.: 9,53 (Н, с, NH); 9,08 (Н, с, NH); 7,56 (5Н, м, CH₂C₆H₅); 5,22 (2Н, с, CH₂C₆H₅); 3,80 (2Н, с, CH₂); 3,60 (3Н, с, CO₂CH₃); 3,54–2,46 (12Н, м, CH₂CH₂CO₂CH₃ и CH₂CH₂Br); 2,30 (3Н, с, CH₃); 2,06 (3Н, с, CH₃); 1,53 (9Н, с, Bu^t). Масс-спектр, m/e (%): 602 (M⁺, ⁸¹Br, 10), 600 (M⁺, ⁷⁹Br, 10), 545 (25), 520 (40), 466 (32), 432 (20), 390 (22), 242 (100), 236 (60). Найдено, %: 60,12; Н 6,25; N 4,80. C₃₀H₃₇BrN₂O₆. Вычислено, %: С 59,90; Н 6,20; N 4,69.

Бромистоводородная соль 1,8,13-триметил-12-(2-хлорэтил)-3,7-ди(2-карбометоксиэтил)-14-карбобензоксигтрипиррена-а (IVа). 200 мг дипирролилметана (Iа) [11] обрабатывали 1 мл трифторуксусной кислоты 15 мин при 20° С. Кислоту отгоняли, остаток растворяли 2 мл абсолютного эфира, добавляли 70 мг пиррола (II) [3] и 0,57 мл раствора HBr в метаноле*. Через 40 мин выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром с небольшим количеством гексана. Выход 176 мг (68%), т. пл. 117–119° С. Электронный спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 486 (85600). Спектр ПМР в CDCl₃+1% CF₃CO₂H, δ , м.д.: 13,18 (2Н, с, NH); 10,63 (Н, с, NH); 7,38 (5Н, м, CO₂CH₂C₆H₅); 7,40 (Н, с, CH); 6,18 (Н, с, β -H); 5,26 (2Н, с, CO₂CH₂C₆H₅); 4,33 (2Н, с, CH₂); 3,63 (3Н, с) и 3,58 (3Н, с), OCH₃; 3,33, 2,98 и 2,63 (12Н, м, CH₂CH₂CO₂CH₃, CH₂CH₂Cl); 2,23 (3Н, с), 2,08 (3Н, с) и 1,88 (3Н, с), CH₃. Найдено, %: С 58,44; Н 5,70; Br 11,16; N 5,74. C₃₅H₄₀ClN₃O₆·HBr. Вычислено, %: С 58,79; Н 5,78; Br 11,18; N 5,88.

Бромистоводородная соль 1,8,13-триметил-12-(2-бромэтил)-3,7-ди(2-карбометоксиэтил)-14-карбобензоксигтрипиррена-а (IVб). Аналогично вышеописанному из дипирролилметана (Iб) и формилпиррола (II) получали трипиррен (IVб) с выходом 93%, т. пл. 112–114° С. Электронный спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 488 (64600). Спектр ПМР, δ , м.д.: 13,19 (2Н, с, NH); 10,69 (Н, с, NH); 7,48; 7,35 (6Н, м, CO₂CH₂C₆H₅, CH); 6,20 (Н, с, β -H); 5,25 (2Н, с, CO₂CH₂C₆H₅); 4,32 (2Н, с, CH₂); 3,63 (3Н, с) и 3,58 (3Н, с) OCH₃; 3,10 (2Н, т, CH₂CH₂Br); 2,95 (4Н, т, CH₂CH₂CO₂CH₃); 2,60 (6Н, м, CH₂CH₂CO₂CH₃, CH₂CH₂Br); 2,21 (3Н, с), 2,02 (3Н, с) и 1,85 (3Н, с), CH₃. Найдено, %: С 55,54; Н 4,99; Br 20,74; N 5,61. C₃₅H₃₅BrN₃O₆·HBr. Вычислено, %: С 55,35; Н 5,44; Br 21,04; N 5,53.

Дибромистоводородная соль 1,8,13,18-тетраметил-12-(2-хлорэтил)-3,7-ди(2-карбометоксиэтил)-17-карбобензоксиг-19-иодбиладиена-а,с (Va). 124 мг трипиррена (IVа) обрабатывали 2 мл 40% раствора HBr в уксусной кислоте 30 мин при 20° С. Реакционную массу разбавляли на 1/3 уксусной кислотой и добавляли 65 мг формилпиррола (IIIа). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли вдвое абсолютным эфиром, выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром. Выход 150 мг (85%), т. пл. 182–183° С. Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 460(60,8), 526(151,6). Найдено, %: С 48,46; Н 4,68; N 5,62. C₄₁H₄₄ClN₃O₆·2HBr. Вычислено, %: С 48,61; Н 4,58; N 5,53.

Дибромистоводородная соль 1,8,13,18-тетраметил-12-(2-бромэтил)-3,7-ди(2-карбометоксиэтил)-17-карбобензоксигбиладиена-а,с (Vб) получена из

* Раствор готовили, смешивая 1 мл 40% водного раствора HBr с 5 мл метанола.

трипиррена (IVб) и пиррола (IIIв) [12] аналогично вышеописанному. Выход 87%. Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 462 (54), 528 (194). Спектр ПМР, δ , м.д.: 8,70 (H, с, α -H); 7,55 (2H, с, CH); 6,25 (H, с, β -H); 5,42 (2H, с, CH₂); 4,38 (2H, к, CO₂CH₂CH₃); 3,63 (3H, с, CO₂CH₃); 3,58 (3H, с, CO₂CH₃); 3,58 (3H, с, CO₂CH₃); 3,12–2,50 (15H, м, CH₂CH₂CO₂CH₃, CH₂CH₂Br, CH₃); 2,35 (6H, с, CH₃); 1,38 (3H, т, CO₂CH₂CH₃). Найдено, %: C 49,69; H 5,30; Br 28,09; N 6,49. C₃₄H₄₃BrN₄O₆ · 2HBr. Вычислено, %: C 49,73; H 5,22; Br 27,57; N 6,44.

Диметилловый эфир 2-карбобензоксид-4-(2-хлорэтил)цитодейтеропорфирина (VIa). 120 мг биладиена (Va) растворяли в 70 мл *o*-дихлорбензола, добавляли 162 мг иода и кипятили 20 мин. Реакционную массу после охлаждения обрабатывали 0,5 мл Et₃N и фильтровали через слой Al₂O₃ (IV); *o*-дихлорбензол отделяли, промывая петролейным эфиром, порфирин смывали хлороформом. После хроматографирования на колонке с Al₂O₃ (IV) (20×200 мл) в смеси петролейный эфир – хлороформ (1:2) получали 40 мг порфирина (49%), т.пл. 181–183°С (из хлороформа с метанолом). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 408 (198), 507 (14,12), 545 (14,14), 573 (8,13), 626 (2,77). ИК-спектр, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3315, 1735, 1665. Спектр ПМР, δ , м.д.: 10,4 (H, с), 9,6 (H, с), 9,53 (2H, м), *мезо*-H; 8,73 (H, с, β -H); 7,42–7,77 (5H, м, CO₂CH₂C₆H₅); 5,74 (2H, с, CO₂CH₂C₆H₅); 4,33 (6H, м, CH₂CH₂CO₂CH₃, CH₂CH₂Cl); 3,66 (3H, с, CH₃); 3,30 (6H, с, OCH₃); 3,36 (6H, м, CH₂CH₂CO₂CH₃, CH₂CH₂Cl). Масс-спектр полевой десорбции, *m/e* (%): 723 (*M*⁺, ³⁷Cl, 18), 721 (*M*⁺, ³⁵Cl, 55), 685 (100).

Диметилловый эфир 2-карбозоксид-4-[2-бром(иод)этил]цитодейтеропорфирина (VIб, в). 200 мг биладиена (Vб) и 254 мг иода в 40 мл нитробензола нагревали 20 мин при 190°С и непрерывном перемешивании. После охлаждения реакционную массу нейтрализовали 0,7 мл Et₃N, нитробензол отгоняли при пониженном давлении и остаток хроматографировали на колонке (30×100 мл) с Al₂O₃ (IV), элюируя хлороформом. Выход 73 мг, т.пл. 172–175°С (из хлороформа с метанолом). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 408 (полоса Core), 509, 546, 575, 632 (1:0,85:0,56:0,28). Спектр ПМР, δ , м.д.: 10,85 (H, с), 9,95 (H, с), 9,85 (H, с), 9,62 (H, с) *мезо*-H; 8,98 (H, с, β -H); 4,89 (2H, к, CO₂CH₂CH₃); 4,48 (2H, т, CH₂CH₂X); 4,25 (4H, т, CH₂CH₂CO₂CH₃); 3,87; 3,80; 3,67 и 3,45 (17H, м, CH₃, CH₂CH₂X); 3,35 (4H, т, CH₂CH₂CO₂CH₃); 1,85 (3H, т, CO₂CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/e* (%): 750 (*M*⁺, ¹²⁷I, 2,9), 704 (*M*⁺, ⁸¹Br, 1,2), 702 (*M*⁺, ⁷⁹Br, 1,2), 677 (5), 622 (100), 563 (6), 549 (38), 535 (5).

Диметилловый эфир 2-карбометоксид-4-винилцитодейтеропорфирина (VIг). К кипящему раствору 60 мг порфиринов (VIб, в) в 50 мл пиридина и 10 мл воды прибавляли 16 мл 3% раствора КОН и кипятили 1,5 ч в токе азота, затем нейтрализовали уксусной кислотой и разбавляли 100 мл воды. Реакционную массу упаривали на 2/3, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали. Порфиринкарбоновую кислоту этерифицировали 100 мл 5% раствора серной кислоты в метаноле (2 ч) и затем эфирным раствором диазометана. После очистки с помощью ТСХ на Al₂O₃ (IV) получали 28 мг порфирина, т.пл. 166–168°С (из хлороформа с метанолом). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 411 (132), 507 (10,9), 543 (7,8), 577 (5,4), 634 (1,97). ИК-спектр, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3340, 1750, 1700. Спектр ПМР, δ , м.д.: 10,62 (H, с), 10,02 (3H, м), *мезо*-H; 8,22 (H, с, β -H); 8,08 (H, м, CH=CH₂), 6,25 (2H, м, CH=CH₂); 4,75 (3H, с, CO₂CH₃); 4,18 (4H, т, CH₂CH₂CO₂CH₃); 3,85; 3,72; 3,58; 3,53; 3,45 (15H, м, CH₃); 3,28 (4H, т, CH₂CH₂CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/e* (%): 608 (*M*⁺, 100), 577 (8,8), 549 (14), 535 (46), 521 (3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А. Ф., Евстигнеева Р. П. (1976) Химия гетероцикл. соедин., 291–305.
2. 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, с. 69, Изд-во АН СССР, М.
3. Кулиш М. А., Миронов А. Ф., Евстигнеева Р. П. (1976) Биоорг. химия, 2, 789–794.
4. Baptista de Almeda J. A. P., Kenner G. W., Smith K. M., Sutton M. J. (1975) Chem. Commun., 111–112.
5. Engel J., Gossauer A. (1975) Chem. Commun., 713–714.
6. Osgerby J. M., Pluscec J., Kim J. C., Boyer F., Stojanac N., Mah H. D., MacDonald S. F. (1972) Can. J. Chem., 50, 2652–2660.
7. Шредер Э., Любке К. (1967) Пептиды, с. 96, «Мир», М.
8. Grigg R., Johnson A. W., Wasley W. F. (1963) J. Chem. Soc., 359–366.
9. Кожич Д. Т. (1977) Канд. дис. «Исследования в области синтеза гема а», Московский институт тонкой химической технологии, М.
10. Abraham R. J., Barrett G. H., Bretschneider E. S., Smith K. M. (1973) Tetrahedron, 29, 553–560.
11. Rocha Gonsalves A. M. d'A., Kenner G. W., Smith K. M. (1973) J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1, 2471–2478.
12. Corwin A. H., Kleinspehn G. G. (1953) J. Amer. Chem. Soc., 2089–2095.

Поступила в редакцию
12.III.1979

После доработки
17.IV.1979

THE SYNTHESIS OF ASYMMETRIC PORPHYRINS ON THE BASIS OF 5,5'-PROTECTED DIPYRRROMETHANES

ISAEVA G. M., BAYRAMOV V. M., MIRONOV A. F., EVSTIGNEEVA R. P.

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

The synthesis of biladienes-*a,c* using the dipyrromethanes with 5,5'-protecting groups has been carried out. Their cyclisation resulted in completely asymmetrically substituted porphyrins. The possibility of removal of benzyloxycarbonyl and *tert*-butyloxycarbonyl groups from dipyrromethanes and tripyrenes was studied. 2-Carbomethoxy-4-vinylcytodeuteroporphyrin was synthesized.
