

Д. В. Яшунский, Г. В. Пономарев, В. Ф. Позднев

ПОРФИРИНЫ

34*. ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ В РЯДУ
МЕЗО-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛПОРФИРИНОВ. СИНТЕЗ
N-(*МЕЗО*-ПОРФИРИНИЛМЕТИЛ)АМИНОВ И АМИНОКИСЛОТ

Впервые осуществлен синтез замещенных N-(*мезо*-порфирилметил)аминов путем переаминирования *мезо*-диметиламинометилпорфиринов различными аминами, включая производные аминокислот и дипептидов, в присутствии йодистого метила (этила).

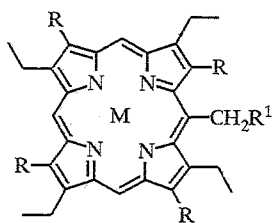
Ранее нами было показано, что *мезо*-диметиламинометильные производные порфиринов (например, I) легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения под действием таких реагентов, как спирты [2], пирролы [3], а также различные C-нуклеофилы (ацетон, ацетилацетон, дибензоилметан, бензоилацетон, циануксусный и нитроуксусный эфиры, нитрометан) [4, 5], образуя продукты замещения диметиламиногруппы. Причем для эффективного протекания реакции замещения необходим а) электрофильный катализ ацетатом цинка [4] или б) кватернизация диметиламиногруппы под действием йодистого алкила (метила, этила) [2, 3] или в) термическая активация (нагревание в высококипящем спирте, например этиленгликоле) [2]. Кроме того, под действием йодистого алкила в отсутствие постороннего нуклеофила при нагревании происходит димеризация с образованием соответствующих 1,2-этанбиспорфиринов [6].

Использование в качестве нуклеофила аминов (например, превращение соединения I в IV) при активации йодистым алкилом представлялось нам ранее крайне сомнительным вследствие возможности легкого превращения продукта реакции IV в димерное производное (1,2-этанбиспорфирин) аналогично описанному ранее [6]. В то же время реализация такого подхода позволила бы получить порфириновые производные аминов, в частности аминокислот и пептидов — веществ с необычными и перспективными спектральными и фармакологическими свойствами.

В данной работе мы сообщаем о возможности легкого переаминирования *мезо*-диметиламинометилоктаалкилпорфиринов (для реакции могут быть использованы как свободные основания порфиринов, так и их металлокомплексы) под действием различных аминов (аминокислот) с использованием йодистого метила (этила) в качестве активатора. Реакция идет при кипячении смеси диметиламинометилпорфиринов, йодистого алкила и амина.

Выходы полученных аминопроизводных порфиринов составляют 79...98%. Снижение выхода целевого амина VII при реакции соединения I с *n*-нитробензиламином до 75% объясняется легкостью метилирования последнего в условиях реакции, что приводит к образованию (до 15%) никелевого комплекса *мезо*-[N-метил-N-(*n*-нитробензил)]аминометилэтиопорфирина. Поэтому для высокоактивных аминов предпочтительно первоначальное генерирование йодистого триметил(*мезо*-порфирилметил)аммония обработкой исходного порфирина избытком йодистого метила с последующим упариванием реагента (вместе с растворителем) в вакууме при

* Сообщение 33 см. [1].



I R = Me, R¹ = NMe₂, M = Ni; II R = Me, R¹ = NMe₂, M = 2H; III R = Et, R¹ = NMe₂, M = 2H;
 IV R = Me, R¹ = NPr₂-i; M = Ni; V R = Me, R¹ = NBu₂, M = Ni; VI R = Me, R¹ = N-морфолил,
 M = Ni; VII R = Me, R¹ = NHCH₂C₆H₄NO₂-p, M = Ni; VIII R = Me, R¹ = NHBu-t, M = Ni; IX R = Me,
 R¹ = NHCH(CONH₂)CH₂CHMe₂, M = Ni; X R = Me, R¹ = NHCH(COOMe)CH₂CHMe₂, M = Ni;
 XI R = Me, R¹ = N-(2-карбамоил)пирролидинил, M = Ni; XII R = Me,
 R¹ = NHCH(COOMe)CH₂C₆H₄OH-p, M = Ni; XIII R = Me,
 R¹ = NHCH(COOMe)CH₂SbN, M = Ni; XIV R = Me, R¹ = NHCH(CH₂CHMe₂)CONHCH₂COOMe,
 M = Ni; XV R = Me, R¹ = NHCH(COOMe)CH₂CHMe₂, M = 2H; XVI R = Et, R¹ = N-(2-карбамо-
 ил)пирролидинил, M = 2H; XVII R = Et, R¹ = NHCH(CONH₂)CH₂CHMe₂, M = 2H

комнатной температуре и затем обработка хлороформным раствором соответствующего амина. Удивительным является тот факт, что ни в одной из реакций не было зафиксировано образование 1,2-этанбиспорфина даже в следовых количествах. Определение структуры полученных производных проводили на основе изучения их спектров ПМР, однозначно свидетельствующих о предполагаемом строении продуктов реакции. Возможность использования метода масс-спектрометрии для подтверждения структуры соединений ограничивалась высокой их лабильностью в условиях съемки масс-спектров, что приводило к фиксации лишь порфиринилметильного иона во всех случаях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры сняты на спектрофотометре Specord UV-vis в CHCl₃, спектры ПМР — на приборе Bruker WM-250, растворы в CDCl₃. Хроматографическая очистка порфиринов проведена на колонках с силикагелем 40×100 L.

Общая методика. Кипятят смесь (~10 мг в 1 мл) хлороформного раствора диметиламинометилпорфина I—III, 5 экв. йодистого метила (этила), 4...5 экв. соответствующего амина (в случае гидрохлоридов аминокислот добавляют 1,5 экв. триэтиламина) в течение 1...2 ч, получают амины IV—XVII, которые очищают хроматографически на силикагеле.

Соединение IV. Получено с выходом 96% исходя из соединения I и диизопропиламина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 408 (1,0); 534 (0,20); 572 нм (0,24). Спектр ПМР: 9,42 и 9,33 (2) (3H, с, *мезо*-H); 5,61 (2H, ушпр. с, *мезо*-CH₂); 4,05...3,70 (8H, все к, PorCH₂CH₃); 3,51; 3,39; 3,37 и 3,30 (12H, с, PorCH₃); 2,21 (2H, м, NCHMe₂); 1,83; 1,80; 1,73 и 1,63 (12H, все т, J = 7,5 Гц, PorCH₂CH₃); 0,32 м. д. (12H, д, J = 7,5 Гц, NCHMe₂).

Соединение V. Получено с выходом 92% исходя из соединения I и дибензиламина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 407 (1,0); 535 (0,18); 570 нм (0,23). Спектр ПМР: 9,42 и 9,41 (2) (3H, с, *мезо*-H); 7,40...7,00 (10H, м, Ph); 6,23 и 6,16 (4H, д, J = 12 Гц, CH₂Ph); 5,87 (2H, ушпр. с, *мезо*-CH₂); 3,90...3,70 (8H, все к, PorCH₂CH₃); 3,39; 3,38 и 3,32 (12H, с, PorCH₃); 1,78; 1,76; 1,75 и 1,66 м. д. (12H, все т, J = 17,5 Гц, PorCH₂CH₃).

Соединение VI. Получено с выходом 93% исходя из соединения I и морфолина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 407 (1,0); 532 (0,19); 572 нм (0,25). Спектр ПМР: 9,44 и 9,40 (2) (3H, с, *мезо*-H); 5,60...5,05 (2H, м, *мезо*-CH₂); 3,95...3,75 (8H, м, PorCH₂CH₃); 3,49; 3,40; 3,39 и 3,34 (12H, с, PorCH₃); 3,10 (4H, м, CH₂OCH₂); 1,90...1,60 м. д. (16H, м, CH₂NCH₂ и PorCH₂CH₃).

Соединение VII. Получено с выходом 75% исходя из соединения I и гидрохлорида *п*-нитробензиламина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 410 (1,0); 529 (0,17); 575 нм (0,23). Спектр ПМР: 9,43 и 9,38 (2) (3H, с, *мезо*-H); 7,66 и 6,71 (4H, д, J = 9,0 Гц, Ph); 5,60 (2H, с,

мезо-CH₂); 3,90...3,75 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,42(2); 3,40 и 3,36 (12H, с, PorCH_3); 2,90 (2H, с, NHCH_2Ar); 1,78; 1,77; 1,72 и 1,71 м. д. (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$).

Соединение VIII. Получено с выходом 79% исходя из соединения I и *трет*-бутиламина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 528 (0,12); 575 нм (0,15). Спектр ПМР: 9,40 (3H, ушир. с, мезо-H); 5,85 (2H, ушир. с, мезо-CH₂); 4,00...3,75 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,57; 3,36; 3,35 и 3,33 (12H, с, PorCH_3); 1,84; 1,72 и 1,65 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,56 м. д. (9H, ушир. с, NHBu-t).

Соединение IX. Получено с выходом 92% исходя из соединения I и гидрохлорида *L*-лейцин-амида. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 407 (1,0); 530 (0,19); 570 нм (0,23). Спектр ПМР: 9,42 и 9,41(2) (3H, с, мезо-H); 6,33 и 5,00 (2H, д, $J = 5,0$ Гц, CONH_2); 5,59 (2H, м, мезо-CH₂); 3,95...3,70 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,48; 3,39; 3,38 и 3,36 (12H, с, PorCH_3); 2,81 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CHNHCONH}_2$); 1,81; 1,79 и 1,71 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,40...0,80 (3H, м, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 0,51 и 0,42 м. д. (6H, д, $J = 6,0$ Гц, $-\text{CHMe}_2$).

Соединение X. Получено с выходом 94% исходя из соединения I и гидрохлорида метилового эфира *L*-лейцина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 532 (0,22); 572 нм (0,28). Спектр ПМР: 9,42 и 9,40(2) (3H, с, мезо-H); 5,55 (2H, м, мезо-CH₂); 3,95...3,75 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,51; 3,40; 3,39; 3,36 и 3,35 (15H, с, COOMe и PorCH_3); 2,99 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CHNHCOOMe}$); 1,80; 1,76 и 1,70 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,35...0,95 (3H, м, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 0,51 и 0,42 м. д. (6H, д, $J = 6,0$ Гц, $-\text{CHMe}_2$).

Соединение XI. Получено с выходом 98% исходя из соединения I и трифторацетата *L*-пролинамида. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 412 (1,0); 536 (0,15); 576 нм (0,21). Спектр ПМР: 9,42 и 9,36(2) (3H, с, мезо-H); 5,95 и 4,20 (2H, ушир. с, CONH_2); 5,65 (2H, м, мезо-CH₂); 3,95...3,70 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,50; 3,39; 3,37 и 3,33 (12H, с, PorCH_3); 2,45; 2,05; 1,50...0,90 (7H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNCONH}_2$); 1,90...1,65 м. д. (12H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$).

Соединение XII. Получено с выходом 87% исходя из соединения I и гидрохлорида метилового эфира *L*-тирозина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 532 (0,19); 570 нм (0,26). Спектр ПМР: 9,46 и 9,40(2) (3H, с, мезо-H); 5,86 и 5,46 (4H, м, Ph); 5,80 и 5,30 (2H, м, мезо-CH₂); 3,95...3,60 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,43; 3,42; 3,39; 3,34 и 3,32 (15H, с, COOMe и PorCH_3); 2,30...2,05 (3H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCOOMe}$); 1,90...1,60 м. д. (12H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$).

Соединение XIII. Получено с выходом 89% исходя из соединения I и гидрохлорида метилового эфира *S*-бензил-*L*-цистеина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 532 (0,15); 576 нм (0,19). Спектр ПМР: 9,41 и 9,39(2) (3H, с, мезо-H); 7,30...6,20 (9H, м, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ph}$); 5,88 и 5,09 (2H, м, мезо-CH₂); 3,95...3,75 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,51; 3,36; 3,35 и 3,21 (15H, с, COOMe и PorCH_3); 1,98 (1H, д, д, $J = 3,0$; 5,0 Гц, CHCH_2SBn); 1,78; 1,68; 1,67 и 1,64 м. д. (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$).

Соединение XIV. Получено с выходом 97% исходя из соединения I и трифторацетата метилового эфира *L*-лейцилглицина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 531 (0,21); 572 нм (0,27). Спектр ПМР: 9,45 и 9,44(2) (3H, с, мезо-H); 7,02 (1H, ушир. с, CONH); 5,71 и 5,52 (AB, $J = 13,0$ Гц, мезо-CH₂); 3,95...3,75 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,67 (2H, ушир. с, CH_2COOMe); 3,58; 3,51; 3,41; 3,40 и 3,37 (15H, с, COOMe и PorCH_3); 2,66 (1H, м, NHCOCHNH); 1,80; 1,75 и 1,71 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,10...0,70 (3H, м, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 0,40 и 0,00 м. д. (6H, д, $J = 6,0$ Гц, $-\text{CHMe}_2$).

Соединение XV. Получено с выходом 98% исходя из соединения II и гидрохлорида метилового эфира *L*-лейцина. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 406 (1,0); 507 (0,14); 542 (0,07); 576 (0,06); 626 нм (0,05). Спектр ПМР: 10,18; 10,16 и 9,93 (3H, с, мезо-H); 6,22 и 6,05 (AB, $J = 12,0$ Гц, мезо-CH₂); 4,35...4,00 (8H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,77; 3,73; 3,68 и 3,62 (15H, с, COOMe и PorCH_3); 2,70 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CHNHCOOMe}$); 2,00; 1,98 и 1,97 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,75...1,10 (3H, м, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 1,02 и 0,89 (6H, д, $J = 6,0$ Гц, $-\text{CHMe}_2$); 2,90 м. д. (2H, м, NH).

Соединение XVI. Получено с выходом 94% исходя из соединения III и трифторацетата *L*-пролинамида. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 407 (1,0); 506 (0,15); 542 (0,08); 576 (0,07); 625 нм (0,06). Спектр ПМР: 10,08 и 9,92 (3H, с, мезо-H); 6,39 и 4,29 (2H, м, CONH_2); 6,28 и 6,20 (AB, $J = 13,0$ Гц, мезо-CH₂); 4,10 (16H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,05 (1H, д, д, $J = 3,0$; 10,0 Гц, CHCONH_2); 2,55...2,40; 1,60...1,20 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNCONH}_2$); 2,00...1,70 (24H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); -2,80 м. д. (2H, м, NH).

Соединение XVII. Получено с выходом 92% исходя из соединения III и гидрохлорида *L*-лейцинамида. УФ спектр, λ_{max} (относит. интенсивность): 408 (1,0); 506 (0,16); 540 (0,08); 575

(0,07); 624 нм (0,05). Спектр ПМР: 10,09 и 9,93 (3H, с, *мезо*-H); 6,64 и 5,14 (2H, м, CONH₂); 6,22 и 6,07 (AB, $J = 9,0$ Гц, *мезо*-CH₂); 4,20...3,95 (16H, м, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 3,02 (1H, м, CH₂CHNHCONH₂); 1,95; 1,90 и 1,82 (12H, все т, $J = 7,5$ Гц, $\text{PorCH}_2\text{CH}_3$); 1,40...0,90 (3H, м, —CH₂CHMe₂); 0,56 и 0,10 (6H, д, $J = 6,0$ Гц, —CHMe₂); —2,75 м. д. (2H, м, NH).

Авторы выражают благодарность научному сотруднику ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН канд. хим. наук Бородину В. С. за помощь в съемке спектров ПМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабушкина Т. А., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 198.
2. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1977. — № 1. — С. 90.
3. Яшунский Д. В., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1996. — № 1. — С. 136.
4. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1980. — № 7. — С. 943.
5. Карнаух И. М., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1478.
6. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1430.

Институт биомедицинской химии РАМН,
Москва 119832

Поступило 03.10.96