

Г. В. Пономарев

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ОСНОВАНИЙ ШИФФА МЕЗОФОРМИЛПОРФИРИНОВ

(ОБЗОР)

В обзоре обобщен материал по использованию в химии порфиринов промежуточных иммониевых солей, образующихся по реакции Вильсмейера, для синтеза разнообразных оснований Шиффа мезопорфиринов. Особое внимание обращено на образование и свойства порфиринов с пятичленным экзоциклом.

Этот обзор является логическим продолжением опубликованного недавно обзора [1], посвященного химии формилпорфиринов. Как известно, в процессе проведения реакции Вильсмейера образуются промежуточные иминосоли, названные автором «фосфорными комплексами» (ФК). Их обычно не выделяют, а гидролизуют реакционную смесь до соответствующего формилпорфирина. Однако автору обзора удалось показать, что в случае порфиринов возможно не только выделение ФК в достаточно устойчивой, а в некоторых случаях даже и кристаллической форме, но и использование их для различных химических превращений. И если обзор [1] был посвящен химии формилпорфиринов, образующихся путем мягкого щелочного гидролиза ФК, то в данном обзоре рассмотрены вопросы химии оснований Шиффа (под термином «основания Шиффа» подразумеваются все азометины, которые формально можно считать продуктами взаимодействия формилпорфиринов с любыми первичными аминами) мезо- и β -формилпорфиринов, получаемых при обработке ФК первичными аминами или аммиаком, а также проблемы использования этих соединений в разнообразных новых реакциях. Для сопоставления перспектив использования ФК по сравнению с формилпорфиринами в различных химических исследованиях представлены некоторые сведения об опубликованных реакциях формилпорфиринов с различными аминсоединениями.

1. АЗОМЕТИНЫ ИЗ ФОРМИЛПОРФИРИНОВ

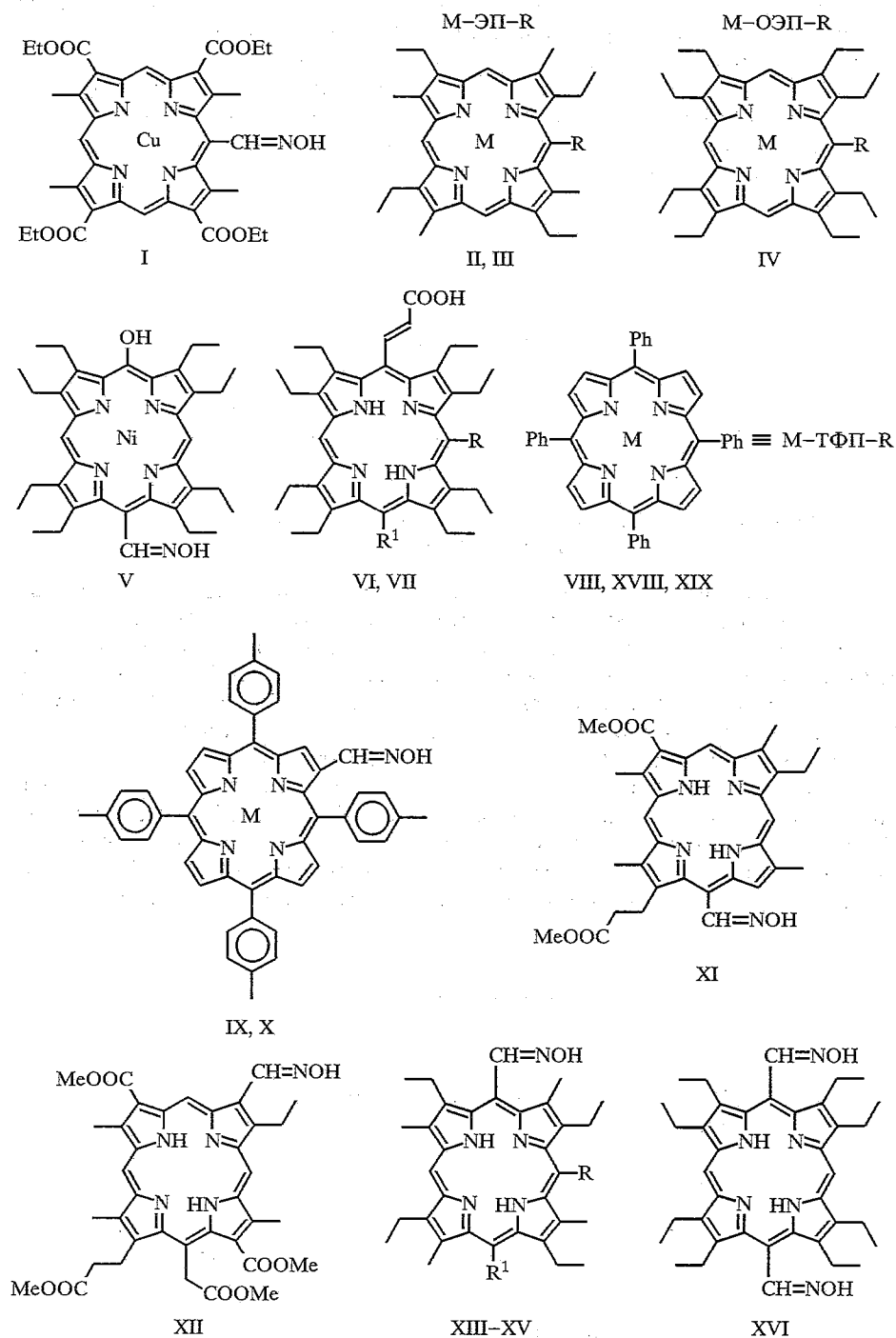
1.1. Оксимы и гидразоны из β - и мезоформилпорфиринов и хлоринов

Классические реакции по альдегидной группе — взаимодействие с гидроксиламином и гидразингидратом с образованием соответствующих оксимов и гидразонов — характерны для порфиринов и хлоринов независимо от того, в β - или мезоположении находится формильная группа. Обычно оксимы образуются с достаточно высоким выходом при нагревании (или при кипячении) соответствующего формилпроизводного с гидроксиламином от нескольких минут до 2...3 ч в водном пиридине.

Ниже приведен ряд оксимов, синтезированных из мезоформилтетраметилтетракарбэтоксипорфирина I [2], этиопорфирина-1 II, III [3, 4], октаэтилпорфирина IV [5, 6] и его производных V—VII [7, 8], тетрафенилпорфирина VIII [9], мезотетра(*n*-толил)порфирина IX, X [10],

Посвящается 60-летию академика Э. Лукевича.

2-дезвинил-γ-формил-2-метоксикарбонилпиррохлорина XI и триметилового эфира родина g7 XII [11]. По нашим данным, ди- и триформил порфирины [12, 13] образуют соответствующие бис- и трисоксимы XIII—XVI без каких-либо затруднений.



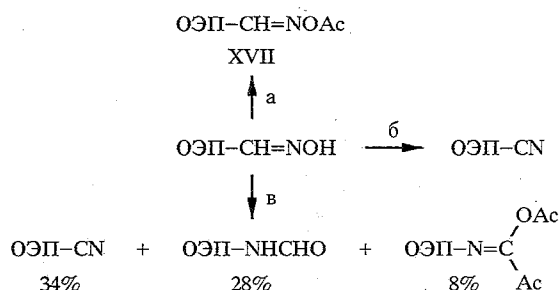
III, M = Cu; VI, VIII, XIII, R = CH=NOH; VII, XIV, R¹ = CH=NOH; XV, R = R¹ = CH=NOH; XVIII, R = CH=NOAc; XIX, R = CN

Здесь и далее в схемах и тексте для свободных оснований порфиринов M-Por-R обозначено Por-R, а не 2H-Por-R.

Оксимы представляли интерес как исходный материал для синтеза в первую очередь мезо- и β -цианпорфиринов и хлоринов с целью превращения последних в карбоксипроизводные. Хотя из большинства перечисленных оксимов нагреванием или кипячением в As_2O от нескольких минут до 2...3 ч были получены соответствующие нитрилы с выходами от 50% и выше, процесс образования нитрилов оказался достаточно сложным.

В исследовании, посвященном химическим свойствам оксимов, Клизис соавторами [5] на примере оксима мезоформилоктаэтилпорфирина (мезоформил-ОЭП) показал, что в зависимости от температуры и продолжительности нагревания оксимов в As_2O образуются различные продукты реакции (схема 1).

Схема 1

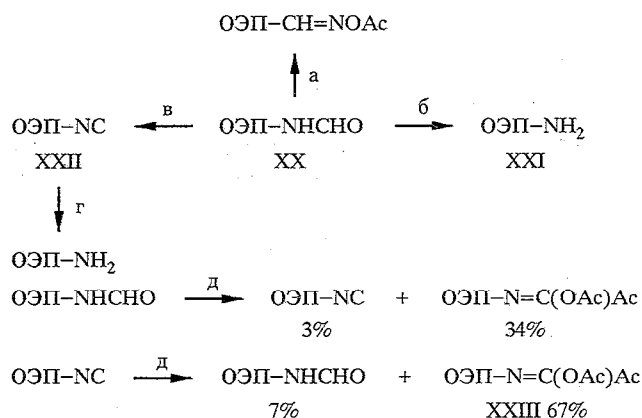


а As_2O , 100 °С, 20 мин, выход 88%; б As_2O , кипячение 1 ч, выход 57% (67%, [6]);
в As_2O , 120 °С, 20 мин

Из схемы 1 видно, что начальным этапом дегидратирования оксимов в нитрилы является возникновение ацетоксипроизводного XVII [реакция а)], которое далее может претерпевать различные превращения [реакция в)]. В некоторых случаях ацетоксипроизводные настолько устойчивы (например, полученный из тетрафенилпорфирина $-\text{CH}=\text{NOH}$ (ТФП- $\text{CH}=\text{NOH}$, XVIII) [9]), что соответствующий нитрил XIX образуется лишь при продолжительном кипячении с As_2O с очень низким выходом.

Ацетоксим XVII способен к перегруппировочным процессам. Из него может быть получен мезо-N-формиламино-ОЭП (XX), мезоамино-ОЭП (XXI), мезоизоциано-ОЭП (XXII) и 1-(N-октаэтилпорфиринилимино)-2-оксопропилацетат (XXIII) (схема 2). Синтез мезоамино-ОЭП лучше осуществлять восстановлением более доступного мезонитро-ОЭП [14].

Схема 2



а конц. H_2SO_4 , 2 ч, 100 °С, выход 80%; б $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (5 : 2), 1 ч, 100 °С, выход 82%; в COCl_2 , Et_3N , 0 °С, 30 мин; г разб. H_2SO_4 , 10 мин, 100 °С, выход 40%; д As_2O , 1 ч кипячения

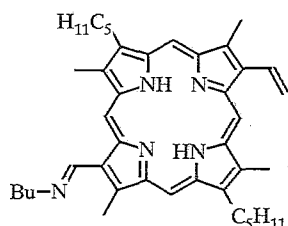
Предпринятое нами исследование, вызванное неудачной попыткой получения ОЭП-СООН из ОЭП-СН, аналогично опубликованному ранее синтезу этиопорфирин-СООН (ЭП-СООН) гидролизом ЭП-СН в конц. H_2SO_4 [3], завершилось детальным изучением свойств оксимов мезоформилпорфиринов. Конечно, теперь можно согласиться с выводом [5] о невозможности такой реакции, приводящей лишь к устойчивым амидам кислот, например, из нитрилов ЭП-СН и ОЭП-СН — только ЭП-CONH₂ и ОЭП-CONH₂.

Гидразоны мезоформилпорфиринов могут быть получены относительно просто — нагреванием с гидразингидратом. Например, из ЭП-СНО кипячением в водном пиридине в присутствии гидразингидрата получен соответствующий гидразон ЭП-CH=NNH₂, по мнению авторов [3], в виде геометрических (син- и анти-) изомеров. Однако при синтезе этого и многих других гидразонов мы наблюдали только один из изомеров. Поскольку гидразоны не нашли сколько-нибудь заметного применения для дальнейшей модификации формилпорфиринов, их химические свойства не исследовались.

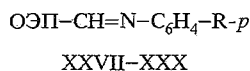
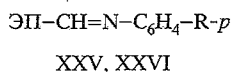
1.2. Основания Шиффа из β - и мезоформилпорфиринов

Основания Шиффа природных β -формилсодержащих пигментов — хлорофилла- β и цитохромоксидазы — с алифатическими аминами играют определяющую роль в проявлении их биологической активности. Для исследования фотофизических свойств таких соединений был получен синтетический аналог XXIV и исследованы спектральные характеристики при протонировании, которое приводит к сдвигу на 43 нм в видимой области спектра и расщеплению полосы Core на две компоненты [15].

Однако для мезоформилпорфиринов классическая реакция с аминсоединениями происходит лишь при повышенной температуре. Ниже приведено несколько примеров оснований Шиффа с ароматическими аминами — для производных ЭП [4] XXV—XXVI и ОЭП [16] XXVII—XXX.

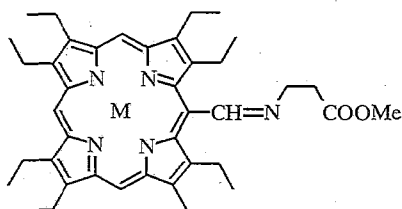


XXIV



XXV R=H, XXVI R=Me, XXVII R=H, XXVIII R=Me, XXIX R=NH₂, XXX R=OEt

В 1976 г. в литературе появилось первое сообщение [8] о синтезе оснований Шиффа мезоформилпорфиринов с алифатическим амином, свидетельствовавшее о трудоемкости получения оснований Шиффа с такими аминами и невысокой их перспективности.



XXXI, XXXII

XXXI M = 2 H; XXXII M = Cu

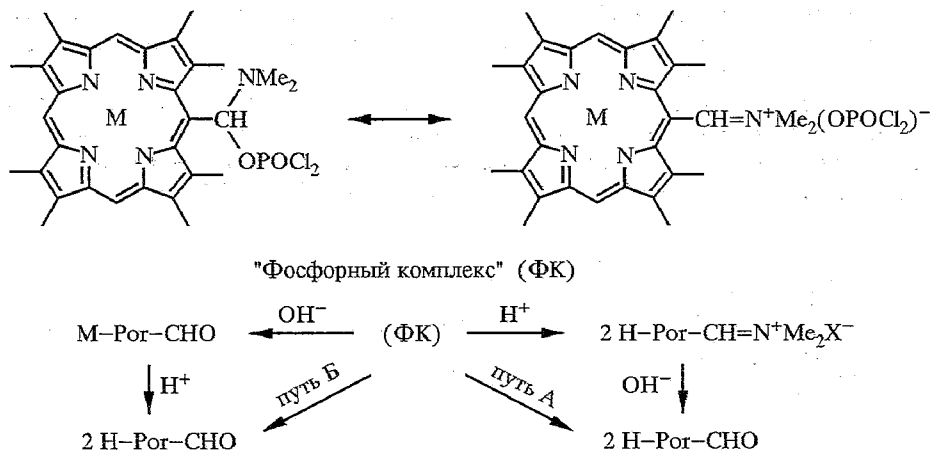
Из мезоформил-ОЭП, его медного комплекса и β -аланина классическим методом, т. е. кипячением 24 ч в пиридине, выделены с чрезвычайно низкими выходами (13...15%) основания Шиффа XXXI, XXXII, причем до 80% исходного порфирина не вступало в реакцию. Вероятно, поэтому в литературе долгое время отсутствовали материалы исследований, посвященных изучению химических и физико-химических свойств оснований Шиффа мезоформилпорфиринов с низшими алифатическими аминами, хотя еще в 1975 г. нами было опубликовано сообщение о чрезвычайной легкости синтеза именно таких соединений [17]. По-видимому, оно осталось незамеченным химиками, занимающимися синтетическими исследованиями в области порфиринов.

Последующие разделы данного обзора будут посвящены синтезу и химическим превращениям именно оснований Шиффа различных мезоформилпорфиринов с многочисленными аминами по публикациям автора обзора и его сотрудников.

2. АЗОМЕТИНЫ ИЗ «ФОСФОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ»

2.1. Синтез оснований Шиффа из «фосфорных комплексов»

В процессе проведения реакции Вильсмейера образуется промежуточная иминосоль, для которой нами предложена структура так называемого «фосфорного комплекса» (ФК) [4] (подробнее см. обзор [1]).

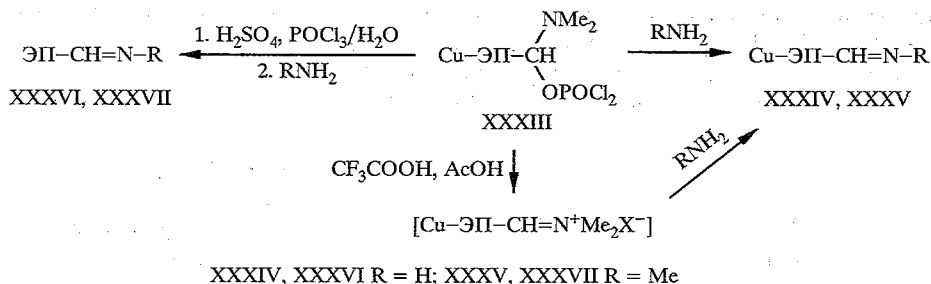


Обычно для получения формилпорфиринов реакционную смесь после проведения реакции Вильсмейера кипятят с водным раствором ацетата натрия в течение 1...2 ч. В результате происходит гидролиз как промежуточного ФК, так и комплекса Вильсмейера (ДМФА/POCl₃). Использование в данном случае водной щелочи, особенно концентрированной, нежелательно, поскольку возможно образование многочисленных побочных продуктов [18]. Необходимо учитывать, что ФК, полученные при формилировании по незамещенным пиррольным положениям [9, 19, 20], менее стойки к гидролизу до β -формилпорфиринов, чем полученные при формилировании октаалкилпорфиринов.

В процессе исследования химических свойств ФК мы обнаружили, что эти соединения можно деметаллировать как растворением в конц. H₂SO₄, так и хлорокисью фосфора, предварительно обработанной небольшим количеством воды [21]. При этом отщепление мезозаместителя не происходит, так как он превращается в типичную иминосоль (4H-Por⁺⁺-CH=N⁺Me₂X⁻) зеленого (для порфиринов) и буро-зеленого (для хлоринов) цвета. Поэтому

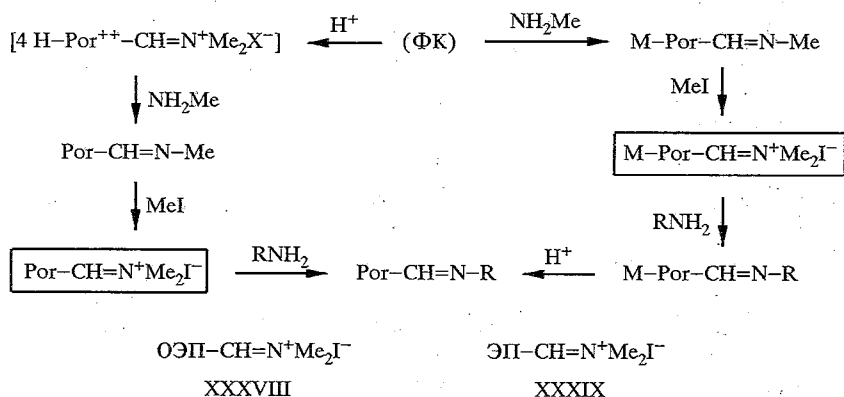
возможны два пути синтеза безметалльных формилпорфиринов — пути А и Б. В тех случаях, когда металлокомплекс формилпорфирина деметаллируется до свободного основания без деструкции и с высоким выходом, можно воспользоваться традиционным путем Б, однако когда металлокомплексы нельзя деметаллировать в традиционных условиях (например, в конц. H_2SO_4 или в смеси серной и трифторуксусной кислот, как в случае производных тетрафенилпорфирина [19]), идеальным вариантом, по нашему мнению, может быть путь А. При обработке раствора иминосоли в хлороформе или смеси хлороформ—метанол в течение нескольких минут при комнатной температуре водной или метанольной щелочью образуется безметалльный формилпорфирин, имеющий фиолетовую окраску.

При исследовании физико-химических свойств ФК XXXIII [17, 22] мы обнаружили, что при обработке его раствора в хлороформе или дихлорэтано водными растворами аммиака или метиламина в течение 1...2 мин происходит очень быстрое изменение окраски от буро-зеленой до ярко-красной, что связано с образованием оснований Шиффа XXXIV, XXXV. Образование альдимины XXXV значительно ускоряется, если ФК предварительно обработать какой-либо кислотой — уксусной, трифторуксусной или соляной. При этом, вероятно, происходит его превращение в истинную иминосоль, которая реагирует с аммиаком или водным раствором метиламина за несколько секунд при комнатной температуре. Безметалльные основания Шиффа могут быть получены путем предварительного деметаллирования ФК с помощью $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ или H_2SO_4 с последующей обработкой водным аммиаком или метиламином до XXXVI и XXXVII.



XXXIV, XXXVI R = H; XXXV, XXXVII R = Me

В процессе выделения ФК из реакционной смеси или соответствующей иминосоли при его деметаллировании может происходить незначительное (несколько %), хотя и хроматографически заметное, образование соответствующих формилпорфиринов, которые затрудняют выделение оснований Шиффа, поскольку требуется дополнительная хроматографическая очистка продуктов реакции. Поэтому более удобной модификацией синтеза оснований Шиффа является следующая:



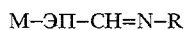
ФК (обычно используются комплексы Cu и Ni) или соответствующую иминосоль в растворе хлороформа или хлористого метилена обрабатывают водным метиламином. Образующееся основание Шиффа, содержащее примесь формилпорфирина и не вступившего в реакцию исходного порфирина, без дополнительной очистки нагревается 1 ч в йодистом метиле. При этом из раствора количественно выпадает устойчивый кристаллический йодметилат, не содержащий примесей других соединений, который можно использовать в дальнейшем для синтеза любых оснований Шиффа. Наиболее часто в наших исследованиях использовались йодметилаты XXXVIII и XXXIX.

Рассматриваемый метод применяется в синтезе оснований Шиффа не только с алифатическими аминами, но и с гидроксиламином, гидразинами, некоторыми аминокислотами, исключая α -аминокислоты, которые не вступают в эту реакцию из-за стерических причин. Выходы азометинов, полученных данным методом, в большинстве случаев составляют 70...90%.

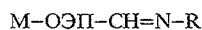
Поскольку реакционная способность аминокислот ниже, чем низших алифатических аминов, то для получения оснований Шиффа необходимы 2...3-кратный избыток гидрохлорида аминокислоты, абсолютированные растворители и длительное кипячение реакционной смеси. Из-за плохой растворимости гидрохлоридов аминокислот в хлороформе их предварительно растворяют в небольшом количестве метанола с избытком триэтиламина.

В результате был осуществлен синтез большого числа оснований Шиффа производных мезоформил-ЭП — XL—LIII, -ОЭП — LIV—LX, этиопорфирина-II — LXI—LXIV, изомеров мезометилэтиопорфирина-II — LXV—LXVIII, циклопентанпорфиринов—LXIX, LXX, копропорфирина-I — LXXI—LXXIII и копропорфирина-II — LXXIV, LXXV, октапропилпорфирина — LXXVI, комплексы октаэтилхлорина—LXXVII, LXXVIII, бис-Шиффа — LXXIX [22—27]. Этот метод пригоден также для синтеза оснований Шиффа β -формилпорфирина XL [28].

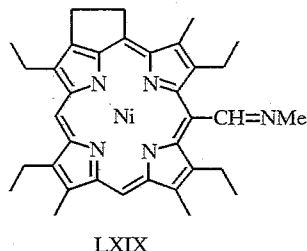
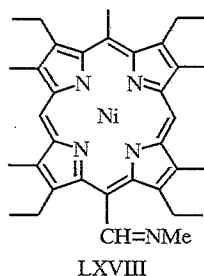
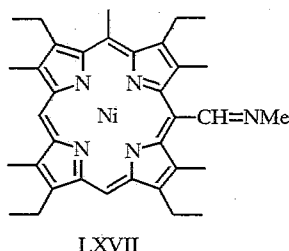
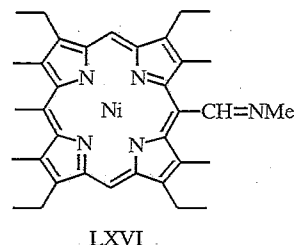
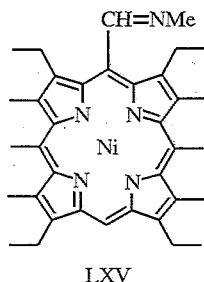
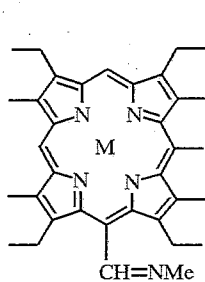
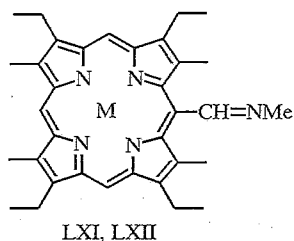
Ниже приведены примеры порфиринов, полученные нами по этой схеме:

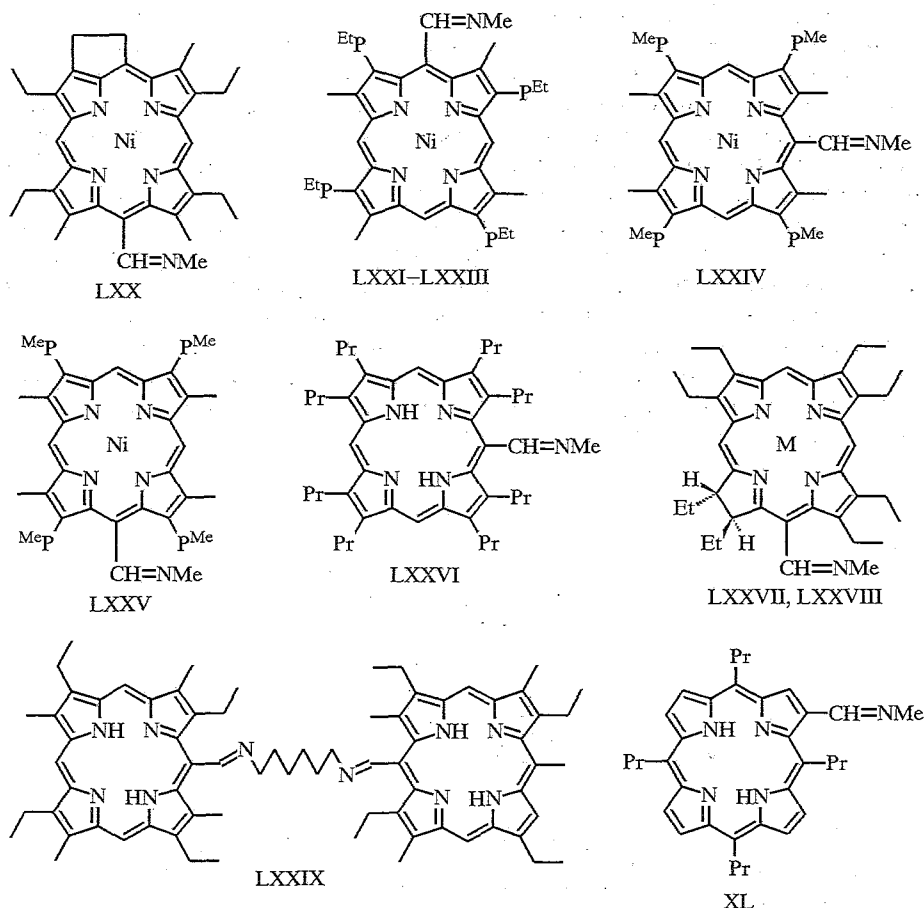


XL—LIII



LIV—LX





XL R = Et; XLI, XLII R = Pr; XLIII R = *i*-Pr; XLIV, XLV, LVIII R = циклогексил; XLVI R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$; XLVII R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH-4}$; XLVIII R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe-4}$; XLIX R = $-\text{CH}_2\text{-(1-адамантил)}$; L, LI R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; LII R = $-(\text{CH}_2)_5\text{COOMe}$; LIII R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOEt-4}$; LIV, LX, LXXI R = Me; LV, LXXII R = $-\text{CH}_2\text{Ph}$; LVI, LVII R = *i*-Bu; LXXIII R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; XLII, XLV, LL, LVI, LXXVII M = Cu; LXXVIII M = Ni; остальные M = 2H; $\text{P}^{\text{Et}} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$; $\text{P}^{\text{Me}} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$

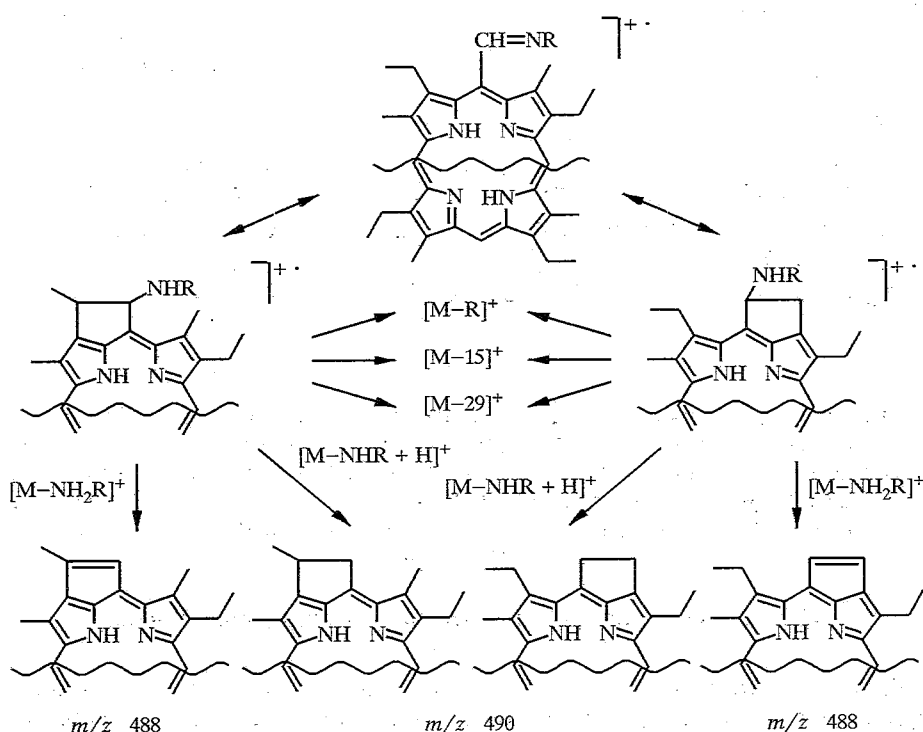
2.2. Масс-спектры оснований Шиффа мезоформилпорфиринов

Впервые масс-спектрометрическое исследование мезозамещенных порфиринов провел Клизи [5], который показал, что у всех мезозамещенных производных ОЭП в масс-спектрах присутствует ион ОЭП⁺, т. е. происходит элиминирование мезозаместителя в ионном источнике масс-спектрометра с межмолекулярным присоединением водорода. Из этого факта Клизи сделал пессимистический вывод о том, что «термическая нестабильность приводит к неудовлетворительным спектрам электронного удара для таких соединений и делает невозможным переход к детальному изучению их фрагментационных реакций».

Кроме того, при исследовании масс-спектров большого числа стерически затрудненных порфиринов и хлоринов Будзикевич [29] предположил, что их фрагментация связана, возможно, со сложными перегруппировочными процессами, однако специальных исследований, подтверждающих это предположение, проведено не было. Поэтому, приступая к исследованию масс-спектров оснований Шиффа мезоформилпорфиринов, мы специально обращали внимание на возможность протекания при масс-спектрометрировании процессов деструкции и внутримолекулярных

перегруппировок. Большое число синтезированных оснований Шиффа самых разнообразных порфиринов позволило нам провести обстоятельное исследование масс-спектров этих соединений [30].

Главной особенностью масс-спектров всех перечисленных выше порфиринов являлось наличие интенсивных ионов $(M-NR)^+$ и $(M-NH_2R)^+$, причем интенсивность последнего иона почти для всех соединений максимальна. Поскольку невозможно себе представить, что молекулярный ион основания Шиффа распадается с отрывом амина с одновременным переносом двух атомов водорода с порфиринового цикла на аминный остаток, кажется вероятным, что на первоначальном этапе фрагментации происходит внутримолекулярная перестройка молекулярного иона в циклическое соединение, распад которого может быть теперь легко объяснен полученными экспериментальными данными. Ниже приведены наиболее типичные пути фрагментации молекулярных ионов для любых оснований Шиффа на примере производных этиопорфирина по схеме:



Масс-спектрометрическая фрагментация оснований Шиффа мезоформилэтиопорфирина

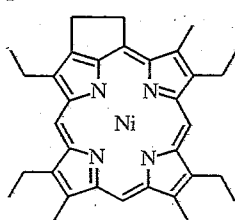
Присутствие во всех спектрах ионов $(M-NR)^+$ и $(M-NH_2R)^+$ с массовыми числами 490 и 488 для производных этиопорфирина, 546 и 544 для октаэтилпорфирина и 658 и 656 для октапропилпорфирина соответственно свидетельствовало, по данным прямого анализа дочерних ионов (DADI), и о протекании термического распада оснований Шиффа в ионном источнике масс-спектрометра в новые порфирины, содержащие пятичленный экзоцикл. Таким образом, детальный анализ масс-спектров оснований Шиффа позволил нам обнаружить удивительно простой и элегантный способ получения циклопентанпорфиринов.

2.3. Термолиз оснований Шиффа.

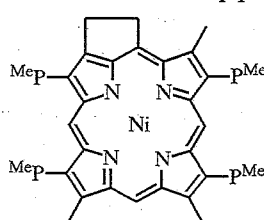
Синтез порфиринов, содержащих цикlopентановое кольцо

Термолизом многочисленных оснований Шиффа в условиях, приближенных к условиям масс-спектрометрирования в масс-спектрометре, а затем и в более мягких условиях, т. е. при температуре 250...300 °C и вакууме 1,0...0,1 торр в течение 3...5 мин, были получены разнообразные цикlopентанпорфирины XC—CVI [25—28, 31—33] с выходами, значительно превышающими выходы соединений, полученных известными методами синтеза подобных порфиринов [34—44], для которых, по мнению Клизи [45], много лет посвятившему синтезу природных петропорфиринов, до сих пор нет удовлетворительных способов получения, хотя с момента первого синтеза наиболее важного представителя таких соединений (дезоксофиллоэритроэтиопорфина (ДПЭП, CVII) прошло 60 лет [35]. Труднодоступность цикlopентанпорфиринов не позволяла исследователям приступить к детальному изучению их химических свойств.

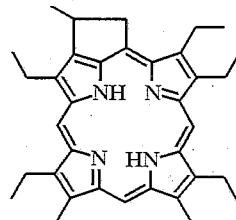
Ниже приведены структуры цикlopентанпорфиринов, синтезированных термолизом соответствующих оснований Шиффа:



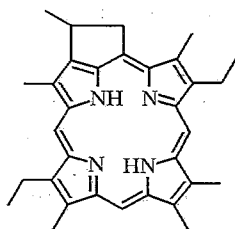
XCI



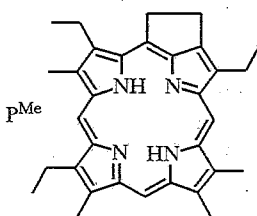
XCII



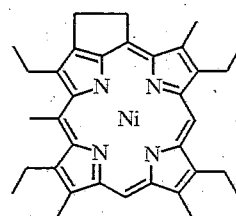
XCIII



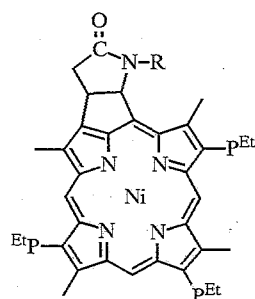
XCIV



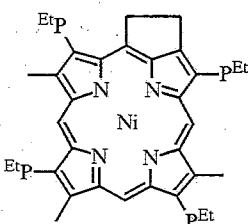
XCV



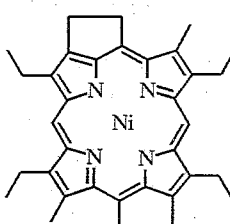
XCVI



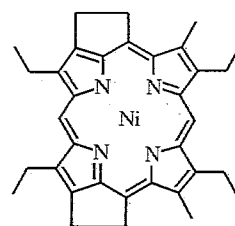
XCVII, CV, CVI



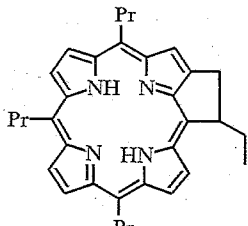
XCVIII



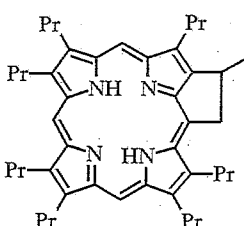
XCIX



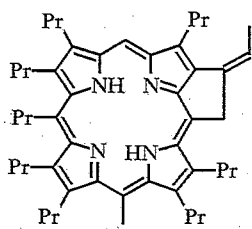
C



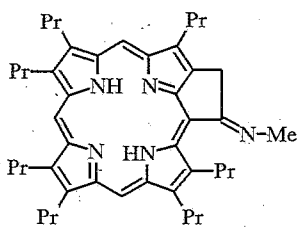
CI



CII



СIII



СIV

CV R = CH₂Ph, CVI R = CH₂CH₂Ph

Анализ полученных результатов позволяет нам сделать следующие общие выводы.

1. Фрагментарные ионы и основные продукты термоллиза имеют много общего, однако в масс-спектрах картина выглядит значительно проще из-за отсутствия побочных процессов, связанных с дополнительными процессами деструкции.

2. Свободные основания (безметалльные порфирины) и металлокомплексы термоллизуются по одному и тому же механизму, однако при термоллизе металлокомплексов образуется меньше побочных продуктов. Кроме того, деметаллирование металлокомплексов порфиринов с циклопентановым кольцом идет легко и с количественным выходом, в отличие от металлокомплексов оснований Шиффа. Все эти аргументы свидетельствуют в пользу использования для термоллиза именно металлокомплексов оснований Шиффа.

3. Во всех случаях образование экзоцикла обусловлено первичным переносом α -протона (водородного атома) соседнего алкильного заместителя (метильного, этильного, пропильного или более сложного, например, алкилоксикарбонилэтильного) на атом азота азометиновой группы с образованием промежуточного продукта реакции, содержащего экзоцикл с вторичной аминогруппой.

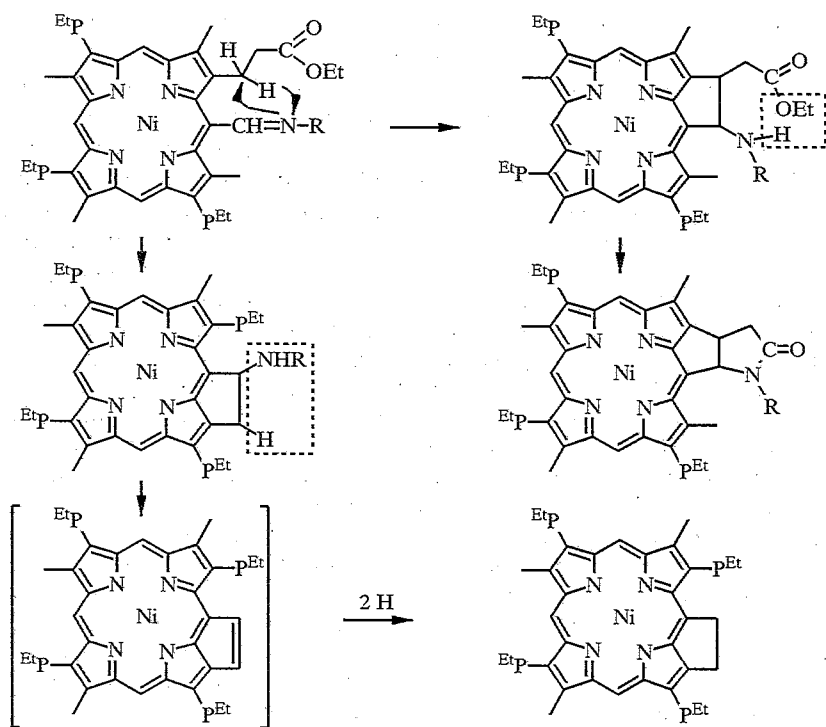
4. Направление циклизации зависит не только от соседних заместителей, но и от активирующего влияния других периферических заместителей:

а) если соседними β -заместителями являются метильные группы, как в случае порфиринов LXI и LXIII, образуются только порфирины с незамещенным циклопентановым кольцом XCI и XCII;

б) в случае производных этиопорфирина-I образуются два изомера примерно в равных соотношениях — XCIV и XCV;

в) в случае производных мезометилэтиопорфирина-II (например, LXV) образуется преимущественно один изомер XCVI, что, без сомнения, связано с электронодонорными свойствами мезометильной группы, а также со стерическим сближением β -метильной группы и азота азометинового заместителя;

г) если имеется возможность дополнительной стабилизации промежуточного аминокислотопорфиринового, термоллиз заметно смещается в сторону более устойчивого конечного продукта реакции. Например, при термоллизе оснований Шиффа из копропорфирина-I LXXI образование лактама циклопентанпорфирина XCVII примерно в два раза более предпочтительно, чем циклизация в порфирин с незамещенным экзоциклом XCVIII. На схеме видно, что для возникновения лактама циклопентанпорфирина необходимо лишь отщепление молекулы спирта. Эта схема термоллиза наглядно подтверждает идею о первоначальной изомеризации молекулярного иона в ион с циклопентановым кольцом;



Термолиз производных копропорфирина-I

д) термолиз оснований Шиффа с различными заместителями у азометинового атома азота может быть использован для получения лактамов, содержащих у лактамного атома азота самые разнообразные заместители. Например, из комплексов LXXII и XLIII получены лактамы CV и CVI, характерной особенностью которых являлось фиксированное расположение фенильного кольца относительно плоскости порфиринового макроцикла (по данным спектров ПМР, на основании анализа химических сдвигов фенильных протонов). У лактама CV фенильное кольцо повернуто в противоположную сторону от порфиринового макроцикла, а в лактаме CVI происходит их взаимное сближение;

е) цикlopentanовое кольцо, находящееся в противоположном от азометинового заместителя положении, по-видимому, мало влияет на направление циклизации (из комплекса LXX образуются порфирины XCIX и C в равных количествах);

ж) наличие длинноцепных или объемистых заместителей в азометиновом остатке, по-видимому, может быть использовано для заметного снижения температуры термолиза (термолиз Ni-OЭП-CH=NMe идет при $290...310^\circ\text{C}$, а $\text{Ni(Cu)-OЭП-CH=N-iBu}$ — при $250...260^\circ\text{C}$);

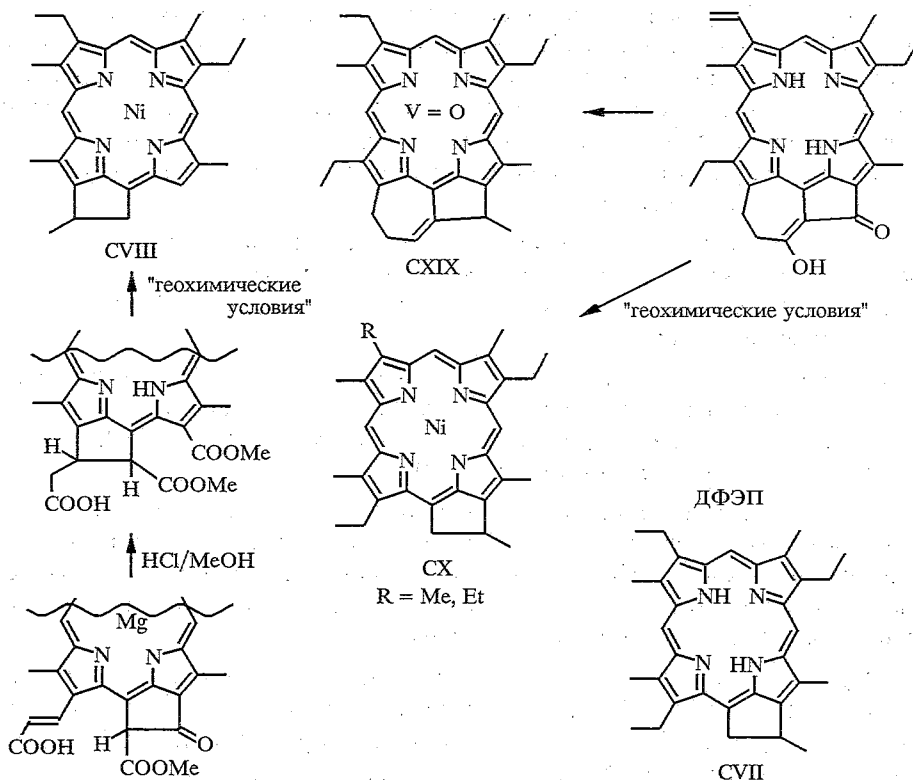
з) для образования цикlopentanового кольца безразлично, в β - или мезоположении порфиринового макроцикла находится азометиновый остаток, — важно, чтобы в соседнем β - или мезоположении находился алкильный заместитель, содержащий α -метиленовую группировку (из порфирина XL получен цикlopentanпорфирин CI);

и) увеличение длины алифатической цепи периферических β -заместителей способствуют стабилизации продуктов термолиза (например, при термолизе основания Шиффа из октапропилпорфирина LXXXVI выделены и охарактеризованы три стабильных порфирина CII, CIII и CIV);

к) наиболее важным аспектом проведения реакции термоллиза является легкость ее масштабирования, т. е. увеличение загрузок исходного основания Шиффа до весьма значительных (1...5 г) не снижает выход конечных продуктов термоллиза, что позволяет за несколько минут получать до нескольких граммов комплексов цикlopentanпорфиринов, что абсолютно невозможно осуществить другими известными химическими методами.

Конечно же, не только мы использовали такой прием, как термоллиз, для получения цикlopentanпорфиринов, поскольку способность различных заместителей в порфиринах к разного рода внутримолекулярным циклизациям вообще характерна для химии порфиринов. Так, для синтеза порфиринов с незамещенным цикlopentanовым кольцом можно применить нагревание порфиринов, содержащих β -цианэтильные группы, при 250 °С в присутствии 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена [44] или же продолжительный (до 8 ч) термоллиз винилпорфиринов в растворе *о*-дихлорбензол — TsOH [43]. Однако выходы при этих циклизациях не превышают 10...20%, а многостадийный синтез соответствующих исходных порфиринов также представляет достаточно сложную задачу.

Среди синтезированных нами цикlopentanпорфиринов особое место занимает порфирин, содержащий метилциклопентановое кольцо XCIII [25, 31, 32]. После осуществления этого синтеза нами было высказано предположение о вероятном нахождении подобных соединений в природе. И действительно, через несколько лет никелевый комплекс порфирина с цикlopentanовым кольцом CVIII был выделен в качестве основного порфирина из порфириновых фракций битумных сланцев (Дармштадт, Германия) [46], для которого авторы предложили гипотезу возникновения из хлорофилла С; из сланцевых морских отложений (Швейцария) выделены ванадиловый комплекс порфирина CXIX и никелевые комплексы гомологов дезоксофиллоэритрозтионпорфирина (ДФЭП) CX, обнаруженных в гилсонитовых битумах, предшественниками которых является хлорофилл А [47].



Среди минорных серий природных петропорфиринов так называемого [М-4] ряда, возможно, присутствуют порфирины с двумя цикlopентановыми кольцами [48, 49]. Синтез подобных соединений ХСІХ и С был также осуществлен нами [26], но не термолизом соответствующих бисоснований Шиффа, которые оказались термически нестабильными, а термолизом монооснований Шиффа LXX.

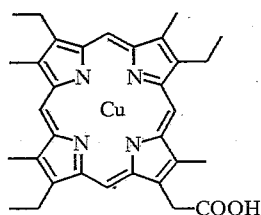
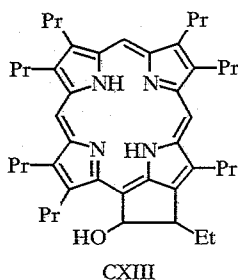
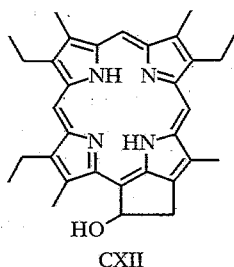
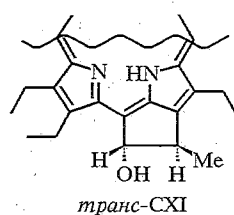
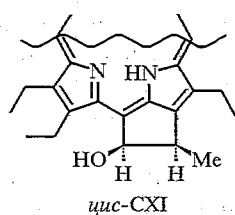
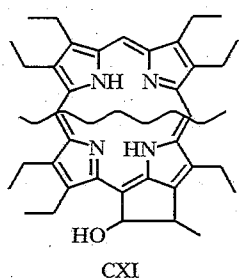
Таким образом, синтез порфиринов с цикlopентановыми кольцами исходя из оснований Шиффа может служить наиболее реальным путем получения модельных соединений для изучения химических и физико-химических свойств природных нефтяных порфиринов (петропорфиринов). Из того факта, что присутствие в нефтях цикlopентанпорфиринов связывается с их происхождением из хлорофиллов, делается вывод о возникновении нефти только биогенным путем. Однако наши результаты по исключительно легкому образованию цикlopентанпорфиринов термолизом оснований Шиффа свидетельствуют о возможности и другого, абиогенного, пути образования таких порфиринов в нефти и в других геологических объектах природы. Например, в процессе вулканической деятельности образование порфириноподобных соединений доказано достаточно строго [50, 51], а в масс-спектрах порфиринов, подвергнутых термической обработке на поверхности монтмориллонита, наблюдается значительное количество ионов $[M-2]^+$ [52]. Эти факты, по нашему мнению, могут также служить аргументом в пользу возникновения цикlopентанпорфиринов в жестких предбиологических условиях. В свою очередь, цикlopентанпорфирины в процессе геологической эволюции могли бы стать предшественниками хлорофиллоподобных соединений, а следовательно, и фотосинтеза, что приводит нас к мысли о возможности и альтернативного, абиогенного, пути образования нефти на земле.

2.3.1. Химические свойства цикlopентанпорфиринов.

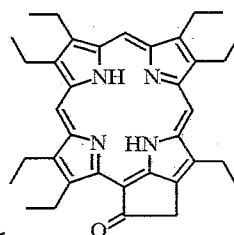
Окисление цикlopентанпорфиринов на поверхности силикагеля

При исследовании петропорфиринов, среди которых широко представлены металлопорфирины, содержащие экзоциклическое цикlopентановое кольцо так называемого [М-2] ряда или, иначе, ряда ДФП, обнаружено, что при их хроматографической очистке на силикагеле происходит некоторое необратимое разрушение порфиринов, которое может сказаться на точности и корректности результатов анализа составных частей порфириновых фракций, выделяемых из природных источников [41]. Поэтому авторы указанной работы рекомендовали пользоваться для выделения «геологических» порфиринов хроматографией на оксиде алюминия, на котором разрушение порфиринов проходило в меньшей степени.

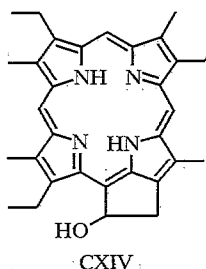
Проводя независимое исследование химических свойств цикlopентанпорфиринов, мы обнаружили, что при хроматографической очистке цикlopентанпорфирина ХСІІІ на пластинках с закрепленным слоем силикагеля после повторного хроматографирования этих пластинок образуется новый полярный порфирин с выходом 30...35%, строение которого соответствовало 15'-оксицикlopентанпорфирину СХІ. После хроматографического разделения порфирина СХІ на колонке с оксидом алюминия удалось выделить индивидуальные *цис*-СХІ и *транс*-СХІ изомеры в соотношении 1 : 9 [53, 54]. Другие цикlopентанпорфирины также региоселективно окисляются кислородом воздуха на высокоразвитой поверхности силикагеля по положению 15'. Так из порфиринов ХСІ и СІІ получены оксипорфирины СХІІ и СХІІІ.



а, б, в

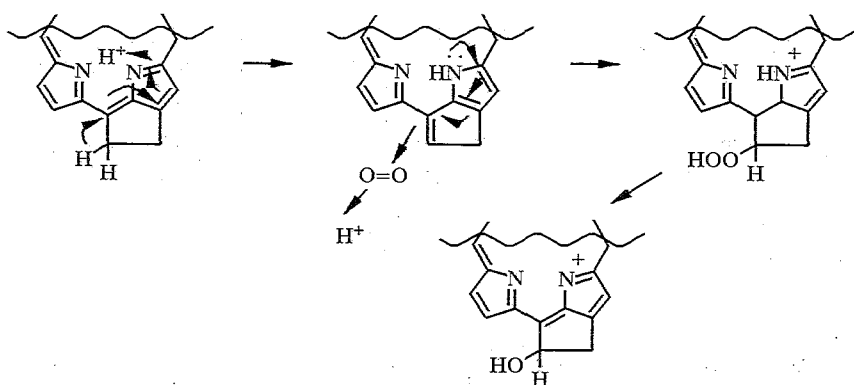


г



а $(\text{COCl})_2$, б SnCl_4 , в H_2SO_4 (выход 10%), г NaBH_4

Вслед за этими работами непосредственно из смеси природных петропорфиринов был выделен оксидезоксофиллоэритроэтиопорфирин CXIV, строение которого установлено с применением метода ядерного эффекта Оверхаузера [49], а затем осуществлен и его направленный синтез исходя из порфирина, содержащего остаток эфира уксусной кислоты, путем циклизации соответствующего хлорангирида в условиях реакции Фриделя—Крафтса (SnCl_4) с последующим восстановлением цикlopentanонпорфирина с помощью боргидрида натрия [55]. Наличие оксипорфиринов среди петропорфиринов, по мнению авторов, является артефактом. Вероятнее всего, они образуются в процессе хроматографической очистки. Собственно наши исследования однозначно указывают на этот факт. Недавно предложен механизм их образования. Селективность окисления ДФЭП и их аналогов основана, как считают австралийские химики [56], на атаке молекулярным кислородом псевдофлориновой системы, находящейся в равновесии с порфириновой структурой по схеме:



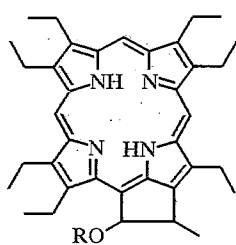
Таким образом, региоселективное окисление метиленовой группы цикlopentanового кольца на высокоразвитой поверхности силикагеля имеет принципиальное значение при разработке хроматографических методов выделения, а также установлении строения «геологических» порфиринов. По нашим наблюдениям, цикlopentanпорфирины легко окисляются на поверхности монтмориллонита и других алюмосиликатов, образующихся в процессе вулканической деятельности (на примере образцов пород, взятых из лавовых потоков в районе вулкана Ключевская сопка, Камчатка). Однако последнее замечание относится к окислению свободных оснований цикlopentanпорфиринов. Соответствующие никелевые или ванадиловые комплексы окисляются значительно медленнее, и практически мы никогда не сталкивались с заметным образованием в процессе работы с металлоциклопентанпорфиринами комплексов оксидциклопентанпорфиринов.

2.3.2. Химические свойства оксидциклопентанпорфиринов

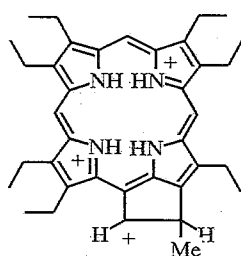
2.3.2.1. Ацилирование, образование простых эфиров, дегидратация совместно с прототропной перегруппировкой

Оксидциклопентанпорфирины по своим химическим свойствам очень похожи на известные мезооксиметилпорфирины (более подробно см. [1]). Так, порфирин СХІ количественно силилируется различными реагентами до триметилсилильного производного СХV, в масс-спектре которого пик молекулярного иона становится наиболее интенсивным, а с уксусным ангидридом в пиридине образует соответствующий высокоактивный ацетат СХVI, который при хроматографировании на силикагеле в системе хлороформ—спирт количественно превращается в эфир СХVII. Высокая активность ацетата СХIII к нуклеофильному замещению связана с легким образованием карбкатиона бензильного типа СХVIII, который практически не отличается по своей активности от известных мезоацетоксиметилпорфиринов [57].

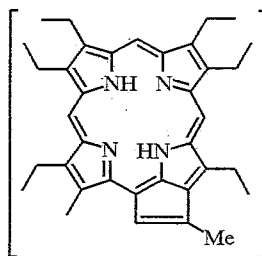
Наиболее важным свойством оксипорфина СХІ оказалось его превращение при нагревании до 60 °С в растворе трифторуксусной кислоты последовательно через образование промежуточного трифторацетата СХIX не в цикlopentanпорфирин СХХ, наиболее вероятный на первый взгляд, а в стабильный экзометиленициклопентанпорфирин СХХI. Этот порфирин можно рассматривать одновременно как цикlopentanпорфирин и как замещенный моновинилпорфирин. Действительно, в электронных спектрах дикатиона порфина, а также его медного СХХII и цинкового СХХIII комплексов проявляется значительное расщепление (на 8...10 нм) α - и β -полос, соответствующее батохромному сдвигу между цикlopentanпорфиринами и винилпорфиринами. Аналогично из порфина СХIII



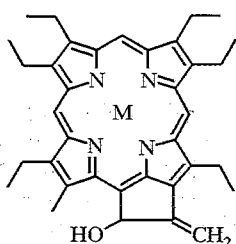
CXV-CXVII, CXIX



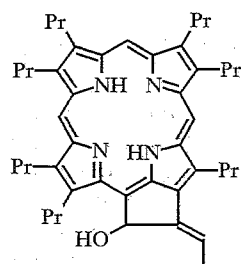
CXVIII



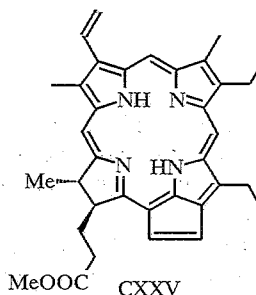
CXX



CXXI-CXXIII



CXXIV



CXXV

CXV R = SiMe₃, CXVI R = Ac, CXVII R = Et, CXIX R = COCF₃, CXXI M = 2H,
CXXII M = Cu, CXXIII M = Zn

образуется порфирин СIII практически с количественным выходом. Как было показано выше, небольшое количество порфирина СIII образуется непосредственно при термоллизе основания Шиффа LXXVI.

Образование экзометиленпорфирина CXXI, равно как и экзоэтилиденпорфирина, из оксидициклопентанпориринов обусловлено прототропной перегруппировкой соответствующих карбкатионов типа CXVIII за счет стабилизации менее напряженного пентанового экзоцикла, по сравнению с пентеновым циклом (в случае гипотетического порфирина CXX). Естественно, если стабилизация за счет прототропной перегруппировки невозможна, как в случае оксипорфирина CXII, образующийся нестойкий циклопентенпорфирин CXXIV полностью разрушается в растворе трифторуксусной кислоты.

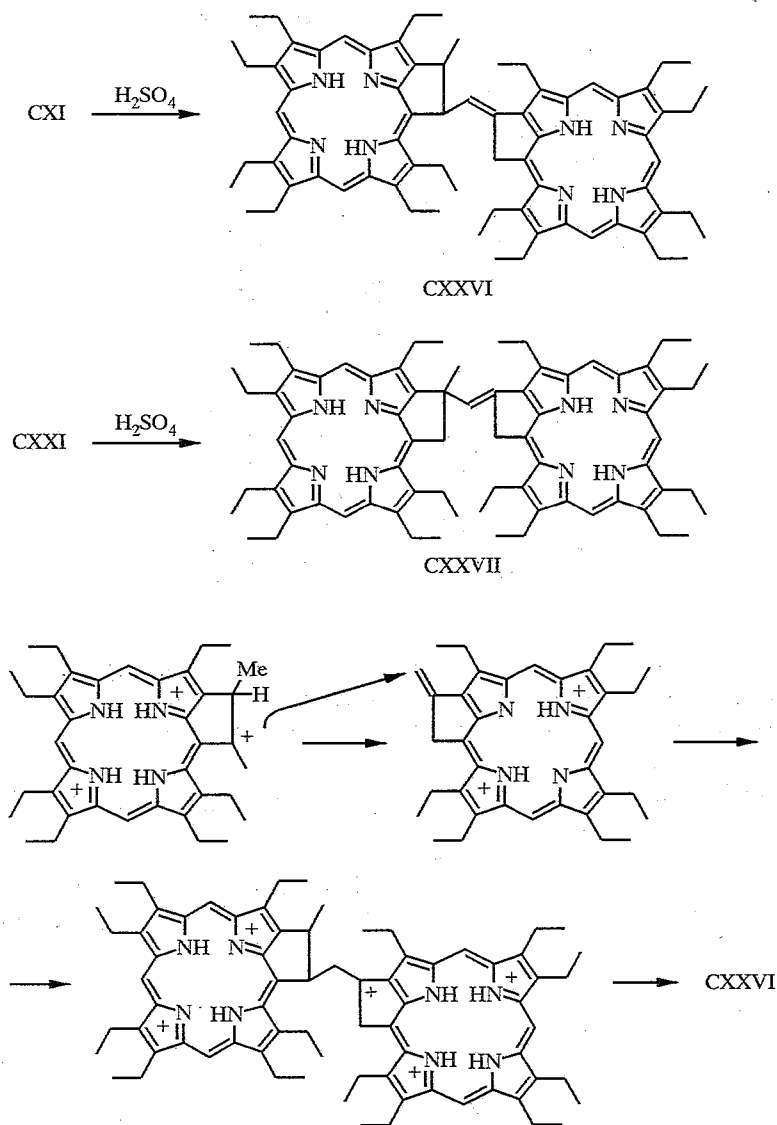
Хотя для менее напряженных хлориновых макроциклов соединение с незамещенным циклопентеновым кольцом CXXV [58] было специально синтезировано, однако оно обладало необычными спектральными характеристиками, обусловленными наличием в макроцикле одновременно как 18π-, так и 20π-электронной системы.

Наличие прототропной перегруппировки в порфиринах CXXI или СIII подтверждается результатами дейтерообмена с помощью CF₃COOD, представленными на схеме.

2.3.2.2. Катионная димеризация оксидициклопентан- и экзометиленциклопентанпориринов

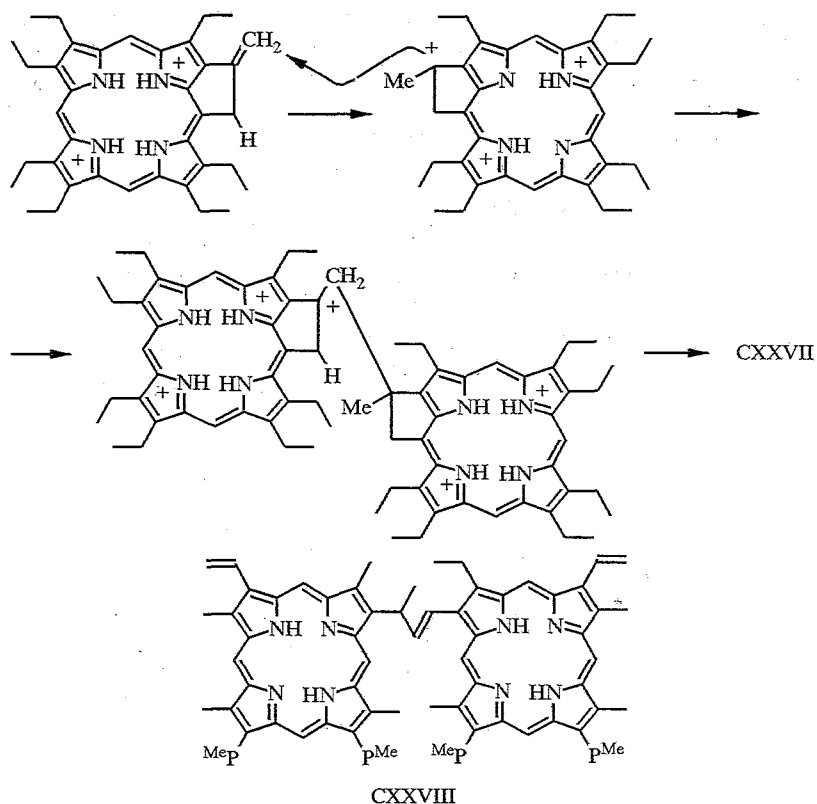
Образование двух различных карбкатионов в молекулах оксидициклопентан- и экзометиленциклопентанпориринов, возникающих в серной кислоте благодаря прототропной перегруппировке, наглядно иллюстрируется синтезом двух различных по строению, но очень близких по электронным спектрам и хроматографической подвижности димеров CXXVI и CXXVII при растворении порфиринов CXI и CXXI в серной кислоте [59] по предлагаемому нами механизму. Медные комплексы этих порфиринов при растворении в трифторуксусной кислоте также образуют соответствующие димеры, характерной особенностью электронных спектров которых, как и

соответствующих свободных оснований в протонированной форме, является хорошее расщепление α -, β -полос в видимой области спектра и полосы Core на две компоненты, различающиеся на $\approx 10\text{--}12\text{ нм}$, отвечающее присутствию в димере как бы двух слабо взаимодействующих между собой макроциклов — β -винилпорфирина и октаалкилпорфирина.

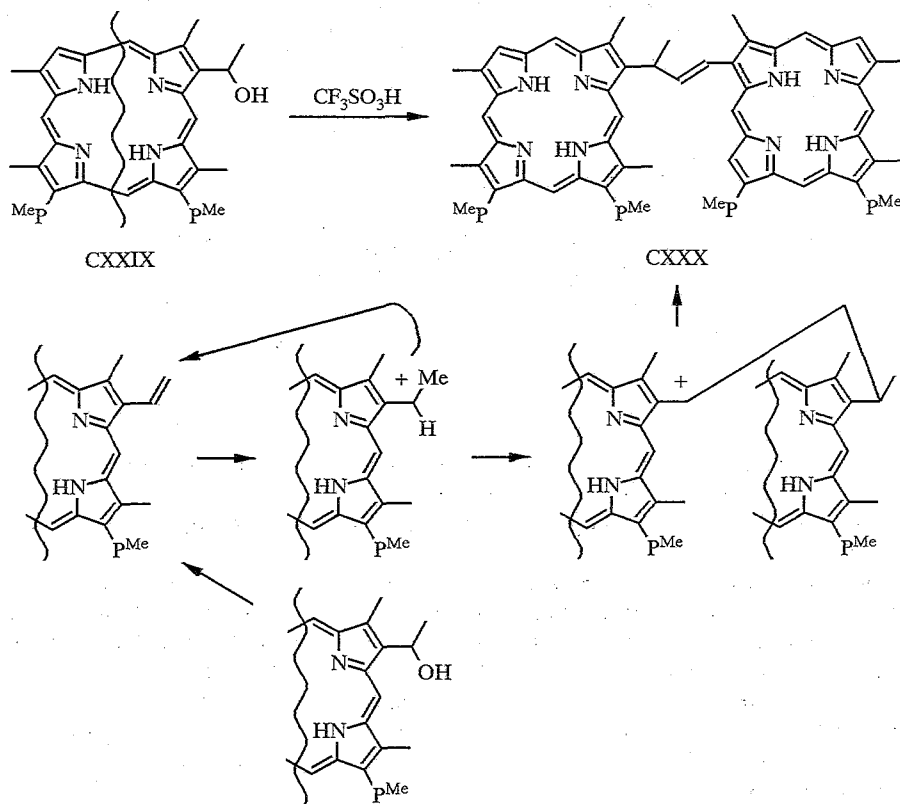


Исследованию спектроскопических свойств синтезированных нами циклопентанпорфиринов, экзометиленциклопентанпорфиринов, а также ковалентно-связанных димеров и их металлокомплексов посвящены работы [60—68].

Обнаруженная нами катионная димеризация оксидциклопентан- и экзометиленциклопентанпорфиринов неожиданным образом нашла подтверждение при получении важнейшего медицинского парепарата на основе порфиринов фотофрина II, широко применяемого в качестве лекарственного средства для фотодинамической терапии рака. Установлено, что одним из основных компонентов этого препарата, получаемого из гематопорфирина, является димер CXXVIII [69], который мог образоваться только путем катионной димеризации.



Исходя из модельного 2(4)-(1-оксизетил)дейтеропорфирина CXXIX с использованием трифторметилсульфокислоты в качестве катализатора осуществлен синтез двух C—C-димеров (один из которых CXXX представлен

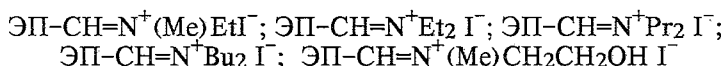


ниже [70], а предложенный авторами механизм образования таких димеров до мельчайших подробностей совпадает с механизмом димеризации циклопентанпорфиринов.

2.4. Синтез йодалкилатов оснований Шиффа (иммониевых солей)

Наиболее важным химическим свойством оснований Шиффа является их способность взаимодействовать с галоидными алкилами (реально, с низшими алкилийодидами) с образованием соответствующих метилениммониевых солей. Эти соединения, включая традиционные ФК, XXXVIII и XXXIX, используются в основном для синтеза соответствующих аминометилпорфиринов, химия которых не менее увлекательная и интересна, чем представленные здесь данные по химии оснований Шиффа. Но это предмет следующего обзора.

Исходя из производных этиопорфирина были синтезированы следующие йодалкилаты [22, 24]:



Характерной особенностью всех полученных йодалкилатов оснований Шиффа является присутствие для каждого заместителя у иминного атома азота двух различных типов сигналов в спектрах ПМР, отличающихся иногда до 2 м. д. за счет различного расположения их относительно плоскости порфиринового макроцикла. Заместитель, расположенный в поле кольцевого тока, т. е. над плоскостью макроцикла, имеет сигналы в более высоком поле.

Все йодалкилаты легко реагируют с соединениями, содержащими первичную аминогруппу, с образованием азометиновой связи, что может быть использовано для практических целей (например, для создания гетерогенного катализатора [71] или иммобилизованных фосфоресцентных меток, а полученные на их основе аминометилпорфирины — для синтеза физиологически активных соединений [24]).

Анализируя представленный в данном обзоре материал, можно сделать вывод о том, что основания Шиффа входят в число наиболее перспективных производных в химии порфиринов для получения практически неограниченного количества разнообразных тетрапиррольных соединений. Исследование химических свойств продолжается, и мы уверены, что в недалеком будущем в этой области будут обнаружены новые перспективные реакции, возможно, имеющие значение не только для химии порфиринов, но и для всей химии гетероциклических соединений.

Автор выражает благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование исследований в области химии порфиринов (код проекта № 96-03-32102a/110).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1994. — № 11/12. — С. 1669.
2. Пономарев Г. В., Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. // ХГС. — 1967. — № 2. — С. 380.
3. Johnson A. W., Oldfield D. // J. Chem. Soc. (C). — 1966. — N 8. — P. 794.
4. Пономарев Г. В., Розынов Б. В. // ХГС. — 1973. — № 9. — С. 1172.
5. Clezy P. S., Lim C. L., Shannon J. S. // Austral. J. Chem. — 1974. — Vol. 27. — P. 1103.
6. Smith K. M., Barnett G. H., Evans B., Martinenko Z. // J. Amer. Chem. Soc. — 1979. — Vol. 101. — P. 5953.

7. Fuhrhop J. H., Besecke S., Subramanian J., Mengersen Chr., Riesner D. // J. Amer. Chem. Soc. — 1975. — Vol. 97. — P. 7141.
8. Fuhrhop J.-H., Witte L., Scheldrick W. S. // Ann. — 1976. — N 9/10. — S. 1537.
9. Пономарев Г. В., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 59.
10. Buchler J. W., Dreher C., Herget G. // Ann. — 1988. — N 1. — S. 43.
11. Nichol A. W. // J. Chem. Soc. (C). — 1970. — N 7. — P. 903.
12. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Маравин Г. Б., Бабушкина Т. А., Субоч В. П. // ХГС. — 1979. — № 6. — С. 767.
13. Пономарев Г. В., Кириллова Г. В., Маравин Г. Б., Бабушкина Т. А., Субоч В. П. // ХГС. — 1979. — № 6. — С. 777.
14. Bonnett R., Stephenson G. F. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 2791.
15. Ward B., Callahan P. M., Young R., Babcock G. T., Chang C. K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1983. — Vol. 105. — P. 634.
16. Qin J., Wu X., Huang S. // Wuhan Daxue Xuebao. Ziran Kexueban. — 1982. — N 3. — P. 112; C. A. — 1983. — Vol. 98. — 82742.
17. Пономарев Г. В., Розынов Б. В., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1975. — № 1. — С. 139.
18. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1977. — № 12. — С. 1691.
19. А. с. 891673 / Маравин Г. Б., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г., Морлян Н. М. // Б. И. — 1981. — № 47. — С. 109.
20. Яшунский Д. В., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1995. — № 7. — С. 906.
21. А. с. 458551 / Пономарев Г. В., Яшунский В. Г. // Б. И. — 1975. — № 4. — С. 51.
22. Пономарев Г. В., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1977. — № 1. — С. 85.
23. Пономарев Г. В., Лазукова Л. Б., Бабушкина Т. А., Маравин Г. Б. // ХГС. — 1980. — № 6. — С. 769.
24. Маравин Г. Б., Новосельцева С. Д., Пономарев Г. В., Ярцев Е. И. // Хим. -фарм. журн. — 1987. — № 12. — С. 1436.
25. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 479.
26. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 922.
27. Пономарев Г. В., Шульга А. М., Розынов Б. В. // ХГС. — 1993. — № 2. — С. 180.
28. Шульга А. М. // ХГС. — 1985. — № 1. — С. 132.
29. Pesch R., Budzikiewicz H. // Heterocycles. — 1976. — Vol. 5. — p. 749.
30. Пономарев Г. В., Субоч В. П., Ляшко А. Н. // ХГС. — 1978. — № 6. — С. 773.
31. Пономарев Г. В., Шульга А. М., Субоч В. П. // ДАН. — 1981. — Т. 259. — С. 1121.
32. А. с. 857139 / Пономарев Г. В., Шульга А. М., Субоч В. П. // Б. И. — 1981. — № 31. — С. 116.
33. Пономарев Г. В. // ХГС. — 1981. — № 12. — С. 1693.
34. Fischer H., Ort H. // Die Chemie des Pyrrols. — Leipzig, 1940. — Bd 2, H.2. — S. 206.
35. Fischer H., Hoffman H. J. // Ann. — 1935. — Bd 517. — S. 274.
36. Sugihara J. M., McGee L. R. // J. Org. Chem. — 1957. — Vol. 22. — P. 795.
37. Flaugh M. E., Rapoport H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1968. — Vol. 90. — P. 6877.
38. Румянцева В. Д., Миронов А. Ф., Степанов А. Н., Перов А. А., Куприянов С. Е. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15. — С. 1082.
39. Baker E. W., Corwin A. H., Klesper E., Wei P. E. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 3144.
40. Smith K. M., Minnetian O. M. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 4602.
41. Chaudhry I. A., Clezy P. S., Mirza A. H. // Austral. J. Chem. — 1980. — Vol. 33. — P. 1095.
42. Clezy P. S., Phuc L. V., Prashar J. K. // Austral. J. Chem. — 1996. — Vol. 49. — P. 265.
43. Clezy P. S., Salek A. // Austral. J. Chem. — 1996. — Vol. 49. — P. 265.
44. Kampfen U., Eschenmoser A. // Helv. chim. acta. — 1989. — Vol. 72. — S. 185.
45. Clezy P. S. // Austral. J. Chem. — 1991. — Vol. 44. — P. 1163.
46. Ocampo R., Callott H. J., Albrecht P., Kintzinger J. P. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 2592.
47. Chicarelli M. I., Maxwell J. R. // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 4653.
48. Marriott P. J., Gill J. P., Evershed R. P., Hein C. S., Eglinton G. // J. Chromatogr. — 1984. — Vol. 301. — P. 107.
49. Krane J., Skjetne t., Telnaes N., Bjoroy M., Schou L., Solli H. // Org. Geochem. — 1984. — Vol. 6. — P. 193.
50. Колесников М. П., Егоров И. А. // ДАН. — 1977. — Т. 234. — С. 219.
51. Kolesnikov M. P., Voronova N. I., Egorov I. A. // Origins Life. — 1981. — Vol. 11. — P. 223.
52. Bonnett R., Brewer P., Noro T. // Tetrahedron. — 1978. — Vol. 34. — P. 379.
53. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 417.
54. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 485.
55. Clezy P. S., Mirza A. H., Prashar J. K. // Austral. J. Chem. — 1990. — Vol. 43. — P. 857.
56. Smith K. M., Bisset G. M. F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 9. — P. 2625.
57. Wasielewski M. R., Thompson J. F. // Tetrah. Lett. — 1978. — N 12. — P. 1043.
58. Пономарев Г. В., Шульга А. М. // ДАН. — 1983. — Т. 271. — С. 365.
59. Zenkevich E. I., Shul'ga A. M., Chernook A. V., Gurinovich G. P. // Chem. Phys. Lett. — 1984. — Vol. 109. — P. 306.

60. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Черноок А. В., Гуринович Г. П. // ДАН БССР. — 1984. — Т. 28. — С. 1082.
61. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Черноок А. В., Гуринович Г. П., Сагун Е. И. // ЖПС. — 1985. — Т. 42. — С. 772.
62. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Сагун Е. И., Черноок А. В., Гуринович Г. П. // ЖПС. — 1985. — Т. 43. — С. 455.
63. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Черноок А. В., Гуринович Г. П. // ЖПС. — 1986. — Т. 45. — С. 984.
64. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Черноок А. В., Гуринович Г. П. // Ж. хим. физики. — 1987. — Т. 6. — С. 1212.
65. Зенькевич Э. И., Шульга А. М., Черноок А. В., Филатов И. В., Гуринович Г. П. // Теор. и эксперим. химия. — 1989. — № 3. — С. 295.
66. Зенькевич Э. И., Черноок А. В., Шульга А. М., Сагун Е. И., Гуринович Г. П. // Ж. хим. физики. — 1989. — Т. 8. — С. 891.
67. Зенькевич Э. И., Черноок А. В., Шульга А. М., Перишкевич П. П., Гуринович Г. П., Сагун Е. И. // Ж. хим. физики. — 1991. — Т. 10. — С. 1183.
68. Byrne C. J., Ward a. D. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 211.
69. panday R. K., Shiau F.-Y., Medforth C. J., Dougherty T. J., Smith K. M. // Tetrah. Lett. — 1990. — Vol. 31. — P. 789.
70. Пащенко Д. И., Виноградова Е. К., Бельговский И. М., Пономарев Г. В., Ениколопан Н. С. // ДАН. — 1982. — Т. 265. — С. 889.

Институт биологической и медицинской
химии РАМН, Москва 119832

Поступило в редакцию 03.10.96