

Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова<sup>а</sup>, Д. В. Ящунский

## ПОРФИРИНЫ

**38\*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОРФИРИНОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ ГИДРОКСИ(АЛКОКСИ)ЭТИЛЬНЫЕ  
ИЛИ АЛКОКСИМЕТИЛЬНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ,  
С НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА ЦИНКА —  
НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД МОДИФИКАЦИИ ПОРФИРИНОВ  
ПО ПЕРИФЕРИИ МАКРОЦИКЛА**

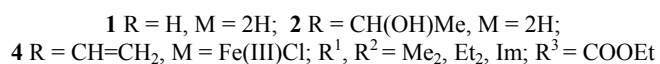
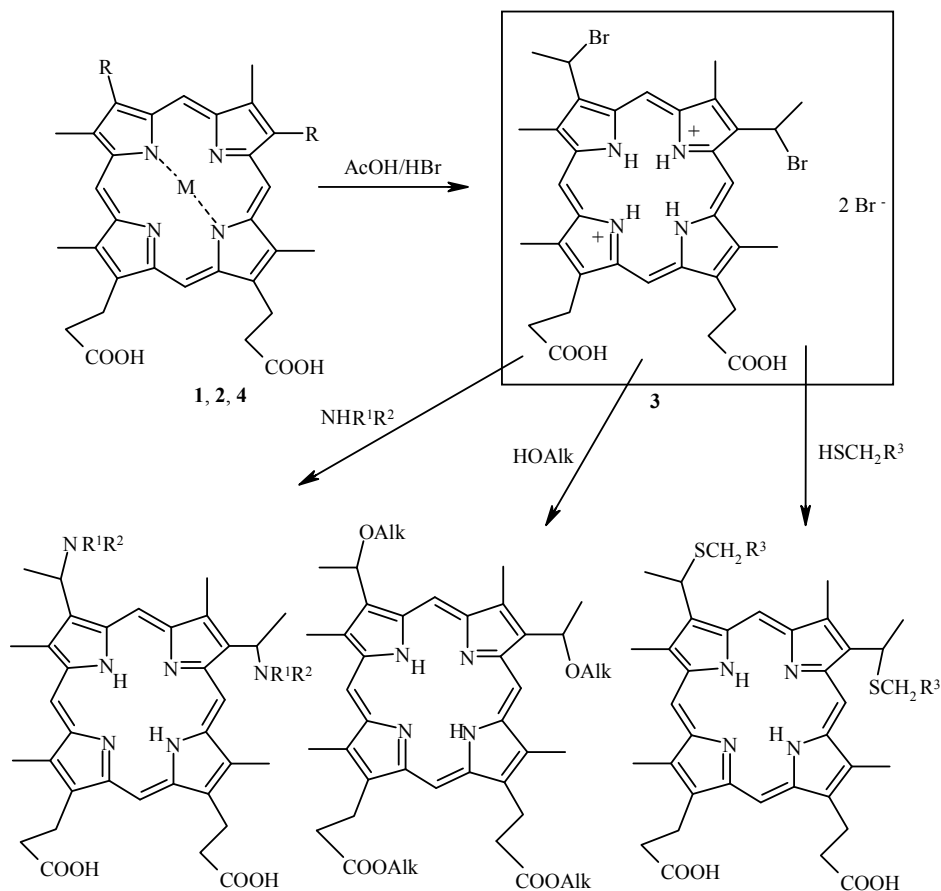
Порфирины, содержащие по периферии макроцикла 1-гидрокси(алкокси)этильные или алкоксиметильные заместители, т. е. способные формально образовывать карбокатионы "бензильного типа", при взаимодействии с нуклеофилами (4-*трет*-бутилфенолом или β-дикетонами — ацетилацетоном, бензоилацетоном, дибензоилметаном или 4,4,4-три-фтор-1-(2-тиенил)-1,3-бутандионом в присутствии избытка ацетата цинка превращаются в соответствующие продукты присоединения с высоким выходом, т. е. цинковые комплексы порфиринов с 1-(4-*трет*-бутил-фенокси)этильным заместителем или с заместителями, содержащими остатки β-дикетонов.

**Ключевые слова:** ацетат цинка, дейтеропорфирин, 2,4-диалкоксиметил-порфирины, β-дикетоны.

Известно, что целый ряд порфиринов и хлоринов обладают способностью избирательно накапливаться в опухолевых тканях, и это их свойство используется в медицинской практике для фотодинамической терапии рака. Один из реальных способов поиска новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на основе природных порфиринов и хлоринов — это введение разнообразных заместителей в положения 2 и 4 дейтеропорфирина-IX **1** или модификация винильной группы в производных хлорофилла *a*. Показано, что замена гидроксильных групп в гематопорфирине-IX **2** на алкоксильные может заметно влиять на тропность соответствующих фотосенсибилизаторов к опухолям. Причем прослеживается определенная зависимость между величиной и разветвленностью алкоксильного радикала и фотодинамической активностью соответствующего порфирина в экспериментах *in vivo* (подробнее см. обзор [3]).

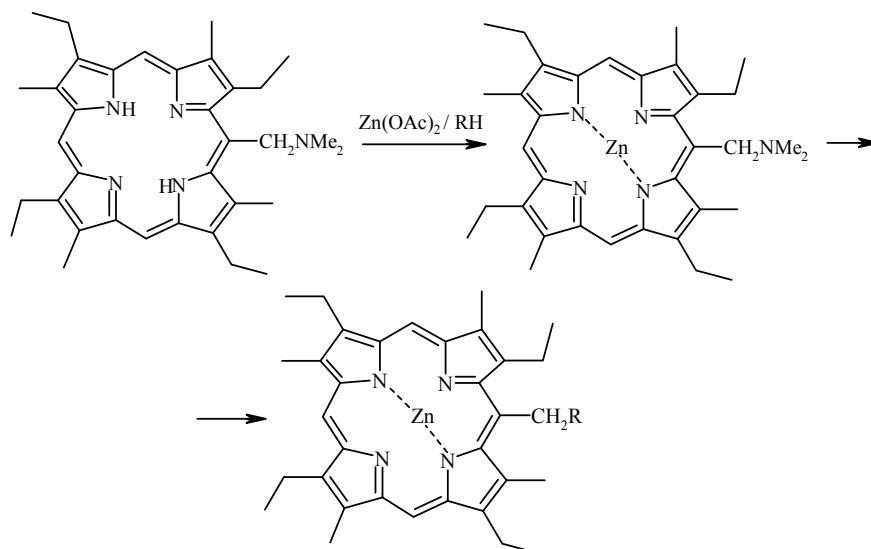
Обычно для получения порфиринов, имеющих различные алкоксильные заместители вместо гидроксильных групп в порфирине **2**, наиболее часто используется вариант первоначального получения "пербромаида" **3** путем растворения природного протогемина-IX **4** или порфирина **2** в смеси HBr–AcOH с последующей обработкой соответствующим спиртом[4], амином[5] или тиолом[6] по схеме 1.

\* Сообщение 37 см [1]; предварительное сообщение см. [2].



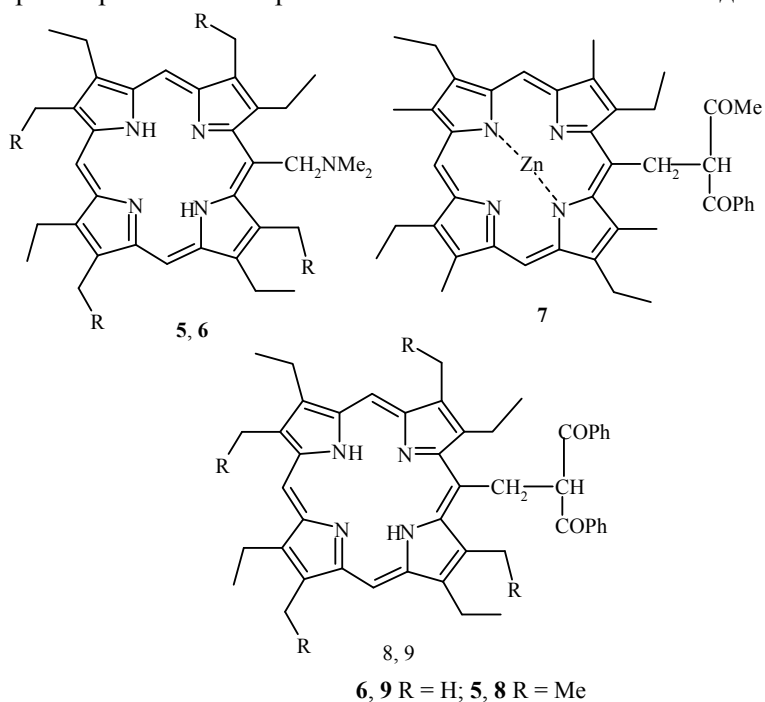
Однако этот метод имеет и некоторые ограничения. Например, обработка промежуточного пербромида **3** фенолами дает соответствующие  $\alpha$ -феноксипорфирины лишь с незначительным выходом и сопровождается возникновением продуктов бромирования, а взаимодействие с СН-кислотами приводит к многочисленным соединениям неизвестного строения.

В процессе исследования химических свойств порфиринов, содержащих *мезо*-диметиламинометильную (ДМАМ) группу, нами было установлено, что такие соединения легко реагируют с различными нуклеофилами — спиртами и СН-кислотами в присутствии избытка ацетата цинка, который используется для генерирования карбокатиона цинкового комплекса *мезо*-метилпорфирина, с образованием соответствующих продуктов присоединения и диметиламина [7–10] (подробнее см. обзор [11]) по схеме 2:



R = OAlk или OAr, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ac, CH(CN)COOEt, CH(NO<sub>2</sub>)COOEt, CHAc<sub>2</sub>

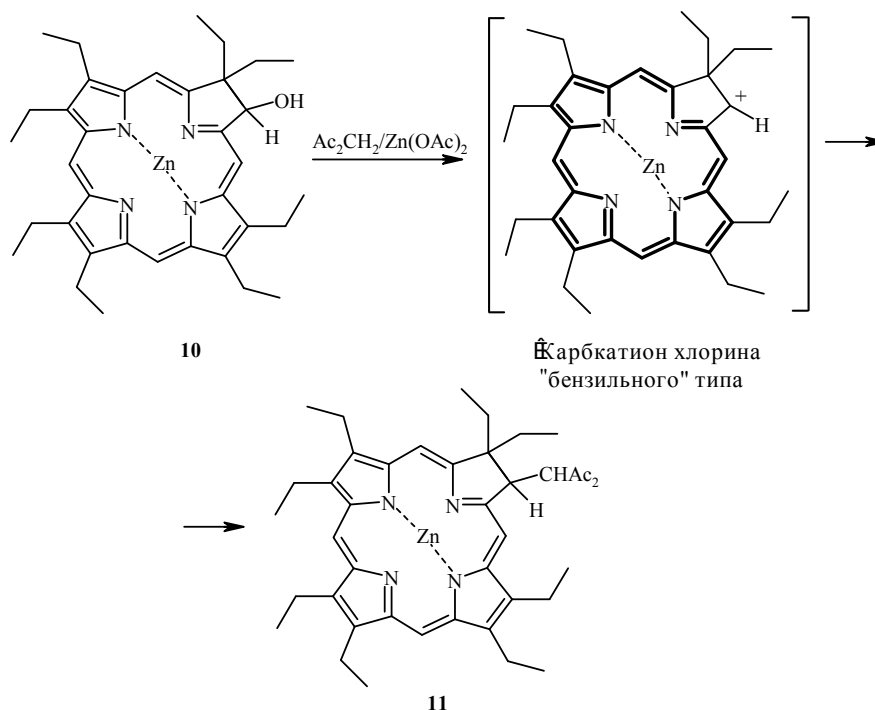
Особенно легко протекает реакция с ацетилацетоном [9]. Мы установили, что и с другими β-дикетонами, даже с такими объемными, как бензоилацетон или дибензоилметан, выход соответствующих продуктов присоединения составляет не менее 80–90%. Так, при нагревании *мезо*-ДМАМ-этиопорфирина-I (5) и *мезо*-ДМАМ-октаэтилпорфирина (6) с бензоилацетоном или дибензоилметаном в четыреххлористом углероде в присутствии ацетата цинка были получены соответствующие цинковые комплексы (выход 80–90%), из которых кратковременной обработкой соляной кислотой выделены соответ-



ствующие свободные основания порфиринов. В качестве примера приводим данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 7–9. Введение в молекулу порфирина объемных заместителей практически не сказывается на электронном спектре в видимой области (400–650 нм), однако присутствие ароматических фенильных колец однозначно детектируется в УФ части спектра по появлению полосы в области 240–260 нм.

Однако ДМAM-группы в периферических (т. е. присоединенных по пиррольным кольцам)  $\beta$ -положениях порфиринового кольца [12] не взаимодействуют непосредственно с соответствующими нуклеофилами в присутствии ацетата цинка. Они легко образуют при взаимодействии с MeI или EtI соответствующие, достаточно устойчивые, иодаклаты [12, 13], которые при кипячении с MeI превращаются в иодметилпорфирины, и только последние при нагревании со спиртами в присутствии ацетата цинка дают соответствующие алкоксиметилпорфирины [12]. В то же время,  $\beta$ -гидроксхлорины способны образовывать своеобразные "бензильные" карбокатионы в присутствии ацетата цинка и взаимодействовать с нуклеофилами [14, 15]. На схеме 3 показано, как из октаэтилоксхлорина **10**, полученного восстановлением соответствующего октаэтилпорфиринкетона натрийборгидридом, при нагревании в ацетил-ацетоне в присутствии ацетата цинка образуется аддукт с ацетилацетоном **11**. По нашему мнению, интермедиатом может служить цинковый комплекс, ароматическая часть молекулы которого выделена жирными линиями:

Схема 3

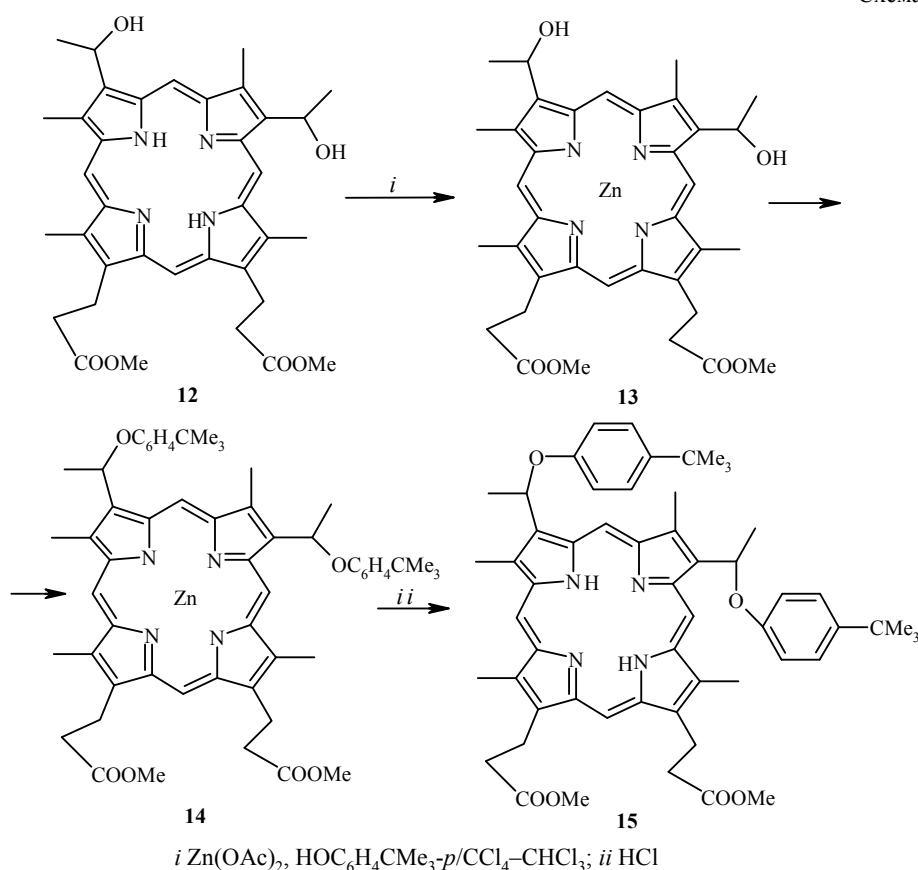


Поэтому мы предположили, что и цинковые комплексы порфиринов с гидрокси(алкокси)этильными заместителями, расположенными по периферии порфиринового макроцикла (в положениях 1–8 по тривиальной номенклатуре Г. Фишера), способны генерировать карбокатионы бензильного типа в присутствии ацетата цинка и,

соответственно, реагировать с активными нуклеофилами — фенолами и β-дикетонами.

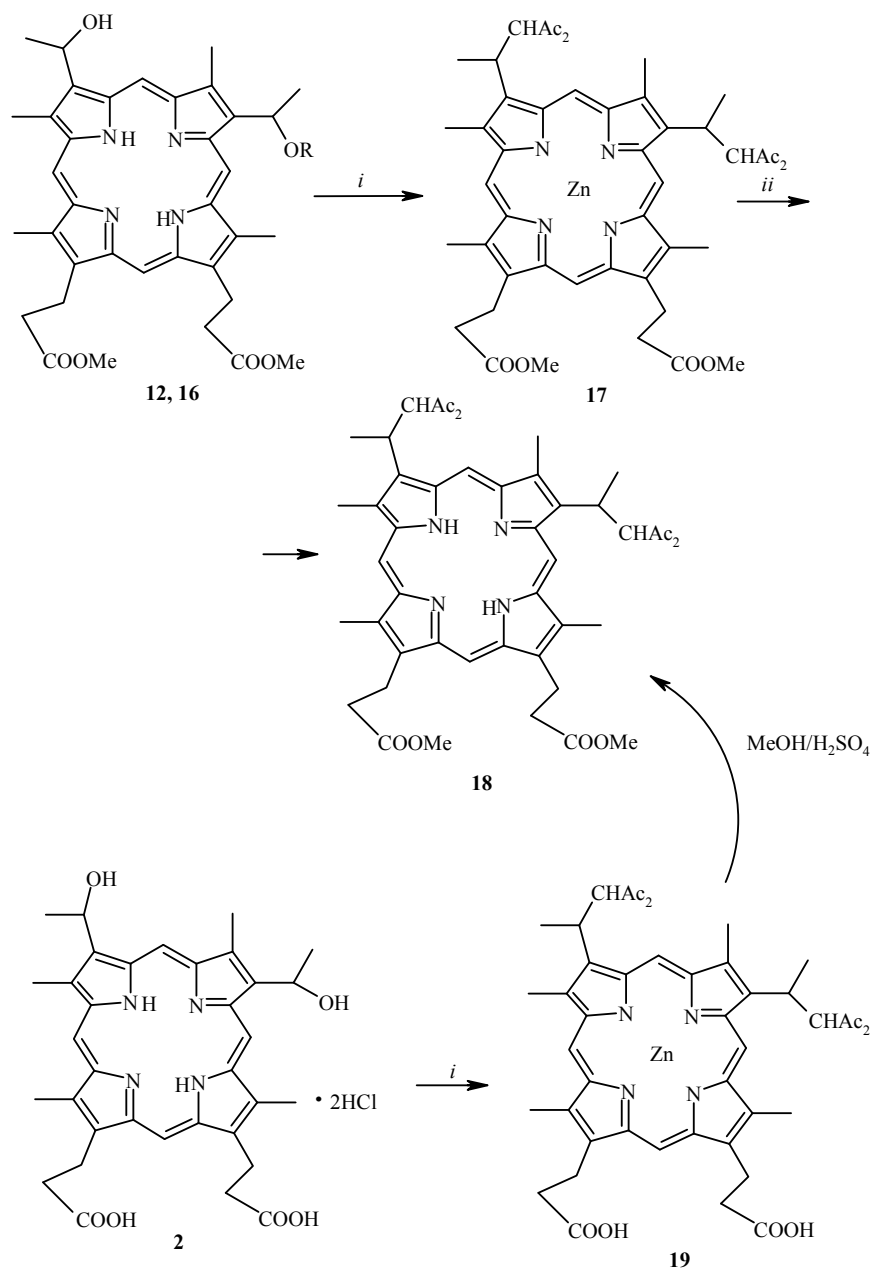
Действительно, при нагревании диметилового эфира гемато-порфирина-IX (**12**) и *трет*-бутилфенола в растворе хлороформ–четырёххлористый углерод в присутствии избытка\* ацетата цинка образуется вначале соответствующий цинковый комплекс **13**, который и взаимодействует с *трет*-бутилфенолом с образованием комплекса **14**. Последний без выделения деметаллируют обработкой соляной кислотой и получают соответствующий бис-*трет*-бутилфениловый эфир **15** с выходом 80–90%. (схема 4).

Схема 4



Так же легко происходит и взаимодействие с β-дикетонами. Например, взаимодействие порфиринов **12** или **16** [4] в растворе ацетилацетона в присутствии ацетата цинка приводит к цинковому комплексу **17** с высоким выходом (80–90%), из которого деметаллированием соляной кислотой получен соответствующий порфирин **18** (схема 5).

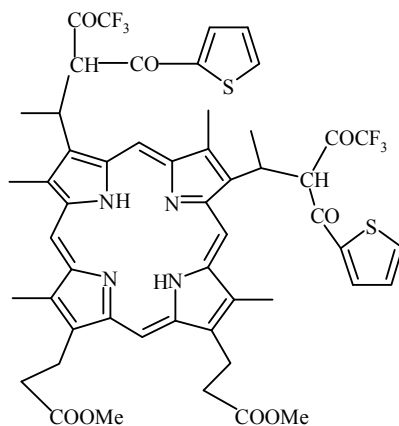
\* Количество ацетата цинка, соответствующее, по крайней мере, 5–10-кратному весовому количеству порфирина, взятого для реакции.



**12** R = H; **16** R = Me; *i*  $\text{CH}_2\text{Ac}_2/\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , 100–110 °C, 0.5–1 ч; *ii* HCl, 2 мин

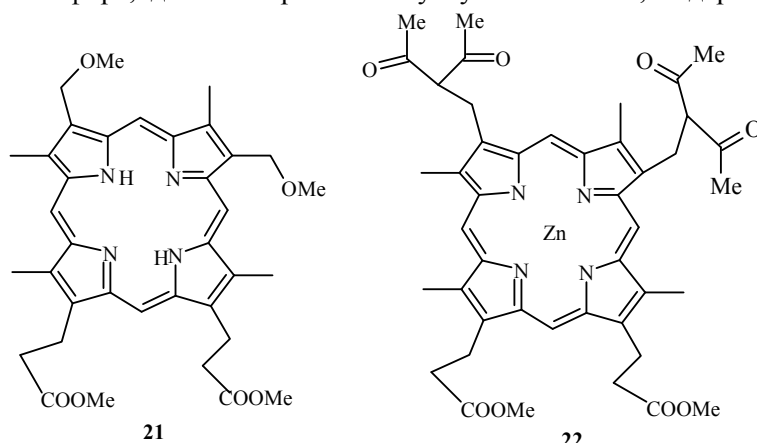
Порфирин **18** можно легко получить и из наиболее дешевого и доступного коммерческого порфирина **2**, выделяемого из природного сырья – дигидрохлорида гематопорфирина-IX. В этом случае образующийся комплекс **19** необходимо перевести в соответствующий диметилвый эфир **18** обработкой 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в метаноле.

Исходя из порфиринов **12** и **16** и  $\beta$ -дикетонв (дибензоилметана, бензоилацетона или 4,4,4-трифтор-1-(2-тиенил)-1,3-бутандиона) кипячением в четыреххлористом углероде в присутствии ацетата цинка получены и другие продукты присоединения, среди которых порфирин **20**.



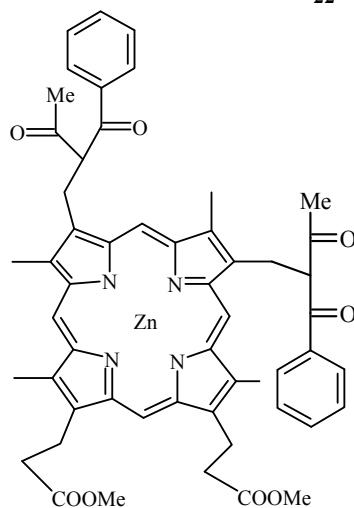
20

Не только порфирины, содержащие  $\alpha$ -окси(алкокси)этильные заместители, способны взаимодействовать с  $\beta$ -дикетонами, но также и более простые порфирины с алкоксиметильными периферическими заместителями. Такие порфирины легко образуются при алкилировании по Фриделю–Крафтсу дейтерогемина-IX с помощью хлорметилметилового эфира, деметаллирования в уксусной кислоте, содержащей



21

22



23

HBr, с обработкой соответствующим спиртом [16]. Так, из диметилового эфира 2,4-ди(метоксиметил)дейтеропорфирина-IX (**21**) при нагревании в ацетилацетоне или с бензоилацетоном в растворе дихлорэтана в присутствии ацетата цинка получены цинковые комплексы **22** и **23**. Естественно, что деметаллированием с помощью соляной кислоты из цинковых комплексов **22** и **23** можно получить соответствующие порфирины.

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ .** Интересно влияние  $\beta$ -дикетонатных остатков на сигналы протонов заместителей  $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$  в положениях 2 и 4 по сравнению с окси(алкокси) группами в молекулах производных гематопорфирина. Эти сигналы сильно уширены и проявляются в форме бесструктурных мультиплетов при 5.54 и 2.03 м. д., в то время как у порфирина **16** они проявляются как классический квадруплет при 6.05 м. д. ( $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ) и два хорошо разрешенных дублета при 2.26 и 2.25 м. д. ( $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ) с КССВ 6.0 Гц. При протонировании в трифторуксусной кислоте для этих групп протонов проявляется широкий сигнал при 5.78 м. д. и три уширенных дублета в области 2.18–2.05 м. д. В то же время сигналы протонов ацетильных групп в каждом из  $\beta$ -дикетонатных остатков проявляются в форме как четырех хорошо разрешенных синглетов в области 2.62–2.60 м. д., так и двух бесструктурных сигналов при 1.61 и 1.57 м. д. Наличие в спектре двух типов сигналов протонов ацетильных групп можно интерпретировать следующим образом. Поскольку объемистые ацетилацетонатные заместители могут располагаться относительно плоскости макроцикла так, что одна из ацетильных групп направлена в сторону от порфирина и на ней в минимальной степени будет сказываться экранирующее влияние кольцевого тока, то в таких ацетильных группах метильные протоны будут давать синглетные сигналы в более низком поле, т. е. при 2.62–2.60 м. д. Наличие четырех сигналов равной интенсивности связано с тем, что у несимметричной молекулы **18** из-за наличия двух хиральных центров присутствуют одновременно *R*- и *S*-формы. Два широких сигнала в высоком поле других протонов ацетильных групп в каждом из ацетилацетонатных остатков может быть связано, во-первых, с влиянием кольцевого тока стерически близко расположенного порфиринового макроцикла и, во-вторых, с возможностью образования некоторого количества енольного таутомера. Вероятно, по этой же причине сигнал протона в ацетилацетонатном остатке  $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}_2$  в области 5.27 м. д. для порфирина **18** (5.26 м. д. для комплекса **17**) проявляется в виде исключительно широкого бесструктурного сигнала. В случае, когда возможность кето-енольной таутомерии полностью исключена и ацетильные группы расположены симметрично относительно плоскости макроцикла, например в *мезо*-(2-ацетил-3-оксо-бутил)этиопорфирине-I или *мезо*-диацетилметилоктаэтилпорфирине, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют уширенные сигналы протонов ацетильных остатков в сильном поле [8].

Добавление  $\text{CF}_3\text{COOH}$  приводит к сдвигу практически всех сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в слабое поле. Наибольший сдвиг характерен для сигналов *мезо*-протонов (на ~0.9–1.0 м. д.) и протонов  $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$  (~0,5 м. д.). При протонировании происходит характерное удвоение сигналов *мезо*-протонов, протонов кольцевых метильных заместителей, и протонов групп



$\text{CH}-\text{CH}_3$ . В области 2.3–2.2 м. д. наблюдаются две группы сигналов по два дублета в каждой, что свидетельствует о наличии двух *R*- и *S*-форм для заместителей в положениях 2 и 4 дейтеропорфирина-IX.

**Электронные спектры.** Введение в молекулы порфиринов  $\beta$ -дикетонатных остатков как в *мезо*-, так и в периферические положения пиррольных колец практически не приводят к каким-то заметным изменениям в видимой части электронного спектра по сравнению с обычными алкильными заместителями. Однако наличие ароматических (фенильных или тиофеновых) остатков в  $\beta$ -дикетонах очень легко детектируется в ультрафиолетовой части электронного спектра в области 240–260 нм, в которой собственное поглощение порфиринового макроцикла невелико (на рис. 1–3 показаны спектры порфиринов с ароматическими  $\beta$ -дикетонами). Наличие *мезо*-заместителя приводит к батохромному сдвигу всех традиционных полос (полосы Soret и четырех полос в видимой части спектра) на 13–16 нм по сравнению со спектрами *мезо*-незамещенных порфиринов с аналогичными  $\beta$ -заместителями.

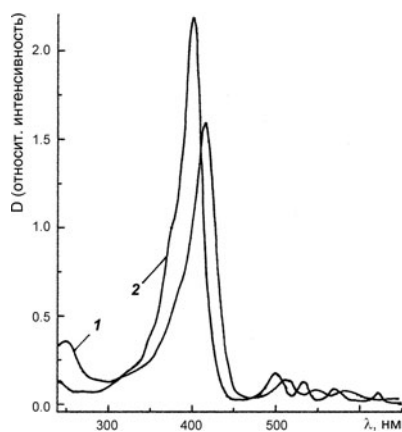


Рис. 1. УФ спектр порфиринов 1 – 9; 2 – 18

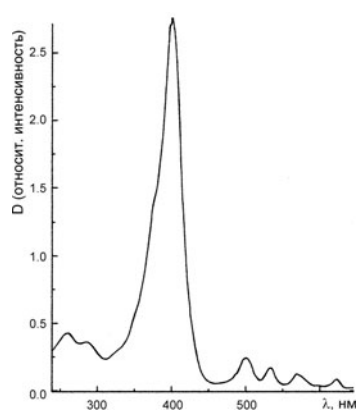


Рис. 2. УФ спектр порфирина 20

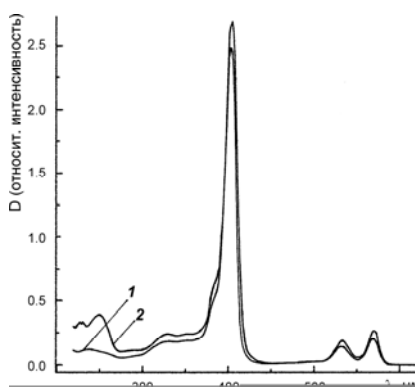


Рис. 3. УФ спектры Zn комплексов 1 – 22; 2 – 23

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ\*

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах фирмы Bruker WM 360, WP-250, AC-200; внутренний стандарт — сигнал от  $\text{CHCl}_3$  при 7.26 м. д.; масс-спектры производных порфиринов с  $\beta$ -дикетонами на приборе фирмы Finnigan MAT 90, как описано в [9], а порфирин **15** — на масс-спектрометре с использованием MALDI (Институт лазерной медицины Университета г. Дюссельдорф, Германия); электронные спектры — на приборе Hewlett-Packard, модель 8453 в хлороформе (оптическая плотность каждой из полос поглощения приведена в относительных единицах, поглощение одной из полос в видимой области спектра принято за 1,0); хроматографическое разделение порфиринов проводили на колонках с силикагелем G 60 (0,040–0,063 мм) фирмы Merck.

**Общая методика получения порфиринов 7–9.** Нагревают при кипении раствор 100 мг порфиринов **5** или **6**, 500 мг дибензоилметана или бензоилацетона, 500 мг  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 30 мл четыреххлористого углерода в течение 3–4 ч до исчезновения в реакционной смеси цинковых комплексов исходных порфиринов, после чего растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают горячей водой, хроматографируют на колонке с силикагелем в хлороформе, основную фракцию упаривают в вакууме, кристаллизуют из смеси хлористый метилен–метанол и получают соответствующие цинковые комплексы порфиринов с выходом 80–85%, из которых кратковременной обработкой соляной кислотой выделяют порфирины **8** и **9** с количественным выходом

**Цинковый комплекс мезо-(2-бензоил-3-оксобутил)октаэтилпорфирина (7)** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.98, 9.94, 9.88 (3H, все с, *мезо*-H); 5.93 и 5.90 (1H, два д,  $\text{CH}_2$ –CH); 5.57–5.54 (3H, м,  $\text{CH}_2$ –CH и *o*-Ph); 4.76 и 4.65 (3H, два т, *m*-Ph, *p*-Ph); 4.54 и 4.51 (1H, два т,  $\text{CH}_2$ –CH); 4.2–3.9 (8H, перекр. к,  $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.9–1.85 (18H, перекр. т,  $6 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.75 и 1.68 (6H, два т,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.49 м. д. (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (относит. интенсивность): 226 (1.29), 247 (1.50), 330 (0.92), 405 (10.34), 533 (0.73), 570 нм (1.00).

**Мезо-(2,2-дibenzoилэтил)этипорфирин-I (8).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.93, 9.86, 9.82 (3H, все с, *мезо*-H); 6.61 и 6.32 (два д, 2H и 2H, *o*-Ph); 6.07 и 5.87 (два м,  $\text{CH}_2$ –CH); 6.05, 5.92, 5.65 и 5.55 (6H, все м, *m*-Ph, *p*-Ph); 5.37 (1H, т,  $\text{CH}_2$ –CH); 4.2–3.8 (8H, перекр. к,  $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.53, 3.52, 3.51, 3.49 (12H, все с,  $4 \times \text{CH}_3$  кольца); 1.9–1.75 (9H, перекр. т,  $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.65 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); -3.15 и -3.66 м. д. (2H, NH). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (относит. интенсивность): 233 (1.68), 249 (1.75), 331 пл (1.25), 412 (13.5), 512 (1.00), 549 (0.56), 583 (0.475), 647 нм (0.21).

**Мезо-(2,2-дibenzoилэтил)октаэтилпорфирин (9).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.87 и 9.81 (2H и 1H, два с, *мезо*-H); 6.39 (4H, д,  $J = 7.5$  Гц, *o*-Ph); 5.88 (2H, д,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ –CH); 5.82 (2H, т,  $J = 7.2$  Гц, *p*-Ph); 5.69 (4H, т,  $J = 7.6$  Гц, *m*-Ph); 5.28 (1H, т,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ –CH); 4.10–3.95 (12H, перекр. к,  $6 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.93 (4H, к,  $J = 7.5$  Гц,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.95–1.85 (18H, перекр. т,  $6 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.76 (6H, т,  $J = 7.5$  Гц,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ); -3.06 и -3.66 м. д. (2H, два с, NH). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (относит. интенсивность): 250 (1.67), 331 пл (1.67), 412 (13.61), 513 (1.00), 549 (0.61), 583 (0.47), 647 нм (0.22).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[ $\alpha$ -4-трет-бутилфенокси]этилдейтеропорфирина-IX (15).** Кипятят 3 ч смесь 100 мг (0.2 ммоль) диметилового эфира гематопорфирина-IX (**12**), 150 мг трет-бутилфенола и 250 мг  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в смеси 2 мл хлороформа и 6 мл четыреххлористого углерода до полного отсутствия в реакционной смеси исходного комплекса **13**. Затем к раствору добавляют воду, порфирин экстрагируют хлороформом, органический слой встряхивают с 15% HCl, промывают водой, водным аммиаком, фильтруют через 1 см слой силикагеля, концентрируют в вакууме до небольшого объема и кристаллизуют при постепенном добавлении метанола. Получают 116 мг (82%) порфирина **15**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.59, 10.58, 10.57 (2H, все с,  $\alpha, \beta$ -*мезо*-H); 10.10, 10.06 (2H, все с,  $\gamma, \beta$ -*мезо*-H); 7.25–6.90 (10H, м, фенильные протоны и протоны  $\text{CHCH}_3$ ); 4.50–4.30 (4H, перекр. т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.80, 3.76, 3.69, 3.68, 3.64 (18H, все с,  $\text{CH}_3$  кольца и  $\text{COOCH}_3$ ); 3.35–3.20 (4H, перекр. т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.43 (6H, д,  $J = 6.3$  Гц,  $2 \times \text{CHCH}_3$ ); 1.06 (18H, с,  $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $\square$ -2.62 м. д. (2H, уш. с,  $2 \times \text{NH}$ ). Масс-спектр (MALDI): 891 (M+H), 740, 590. Вычислено для  $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_6$ : M 890.

**Диметилловый эфир 2,4-ди( $\alpha$ -метоксиэтил)дейтеропорфирина-IX (16).** Получен по методике работы [4]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (360 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.55, 10.51, 10.13, 10.08 (4H, все с, *мезо*-H); 6.05 (2H, к,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{CH}$ –CH<sub>3</sub>); 4.42 и 3.30 (8H, два т,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ );

\* В экспериментальной части приведены также не опубликованные ранее данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  для порфиринов **16** и **21**.

3.71, 3.67, 3.66, 3.65 и 3.61 (24Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца, 2×СН(ОСН<sub>3</sub>), 2×СООСН<sub>3</sub>); 2.26 и 2.25 (6Н, два д,  $J = 6.6$  Гц, 2×СН-СН<sub>3</sub>); -□3.70 м. д. (2Н, с, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (360 МГц, CDCl<sub>3</sub> + 0.5% CF<sub>3</sub>COOD): 11.45, 11.408, 11.407, 11.36, 11.194, 11.19, 11.089 и 11.059 (4Н, все с, *мезо*-Н); 6.43 (2Н, м, СН-СН<sub>3</sub>); 4.72 (4Н, м, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.875, 3.865, 3.728, 3.714, 3.65, 3.642, 3.638, 3.623, 3.613, 3.60, 3.58, 3.542 и 3.538 (24Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца, 2×СООСН<sub>3</sub>, 2×СНОСН<sub>3</sub>); 3.33 и 3.31 (4Н, два т,  $J = 7.5$  Гц, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.71, 3.67, 3.66, 3.65 и 3.61 (24Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца, 2×СНОСН<sub>3</sub>, 2×СООСН<sub>3</sub>); 2.336, 2.33, 2.24 и 2.22 м. д. (6Н, все д,  $J = 6.6$  Гц, 2×СН-СН<sub>3</sub>).

**Диметилловый-*d*<sub>6</sub> эфир 2,4-ди(α-метокси-*d*<sub>6</sub>-этил)дейтеропорфирина-IX (16).** Получен по методике работы [4] с использованием CD<sub>3</sub>OD для метанолиза пербромиды **3**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10.55, 10.51, 10.13, 10.08 (4Н, все с, *мезо*-Н); 6.05 (2Н, к,  $J = 6.6$  Гц, СН-СН<sub>3</sub>); 4.42 и 3.30 (8Н, два т,  $J = 7.5$  Гц, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.71 и 3.66 (12Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца); 2.26 и 2.25 (6Н, два д,  $J = 6.6$  Гц, 2×СН-СН<sub>3</sub>); -□3.70 м. д. (2 Н, с, NH).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[α-(диацетилметил)этил]дейтеропорфирина-IX (18).** Нагревают 1.5 ч при 110 °С смесь 0.5 г тетраметилового эфира гематопорфирина-IX (**16**) и 1.5 г ацетата цинка (Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) в 50 мл свежеперегнанного ацетилацетона, упаривают в вакууме, остаток промывают несколько раз горячей водой, вещество извлекают хлороформом, хроматографируют на колонке с силикагелем, основную фракцию упаривают до минимального объема (3–5 мл), добавляют 25 мл метанола, выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Получают 0.55 г (84%) комплекса **17**, из которого деметаллированием соляной кислотой получают после кристаллизации из смеси хлороформ–метанол порфирин **18** с количественным выходом.

**Цинковый комплекс 17.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10.29, 10.09, 10.01 (2Н, 1Н, 1Н, все с, *мезо*-Н); 5.6 (2Н, очень широкий бесструкт. сигнал, СН(СН<sub>3</sub>)СНАс<sub>2</sub>); 5.28 (2Н, широкий бесструкт. сигнал, СН(СН<sub>3</sub>)СНАс<sub>2</sub>); 4.40 и 4.32 (2Н и 2Н, два т, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.82, 3.74, 3.73, 3.69, 3.64, 3.59 (18Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца и 2×СООСН<sub>3</sub>); 3.28 и 3.23 (2Н и 2Н, два т, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 2.63, 2.625, 2.605, 2.60 (6Н, все с, 2×СОСН<sub>3</sub>); 2.05 (6Н, уш. с, 2×СН(СН<sub>3</sub>)); 1.64 и 1.56 м. д. (6Н, два уш. с, 2×СОСН<sub>3</sub>). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (относит. интенсивность): 403 (11.86), 532 (0.71), 569 нм (1.00).

**Порфирин 18.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): □10.25, 10.24, 10.11, 10.10 (4Н□□ все с, *мезо*-Н); 5.54 и 5.27 (2Н, 2Н, два бесструкт. м, СН(СН<sub>3</sub>)СНАс<sub>2</sub>); 4.44 и 4.42 (2Н и 2Н, два т, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.80, 3.735, 3.73, 3.67, 3.65, 3.64 (18Н, все с, 4×СН<sub>3</sub> кольца и 2×СООСН<sub>3</sub>); 3.30 и 3.28 (2Н и 2Н, два т, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 2.626, 2.624, 2.61, 2.606 (6Н, все с, СОСН<sub>3</sub>); 203 (6Н, бесструкт. м, 2×СН(СН<sub>3</sub>)); 1.61 и 1.57 (3Н и 3Н, два бесструкт. м, СОСН<sub>3</sub>); □□-3.76 м. д. (2Н, с, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (в CF<sub>3</sub>COOD): □11.28, 11.27, 11.25, 11.245, □□11.195, 11/19 (3Н все с, *мезо*-Н); 11.01 (1Н, с, *мезо*-Н); 5.78 (2Н, уш. бесструкт. м, СН(СН<sub>3</sub>)СНАс<sub>2</sub>); 5.65 и 5.63 (1Н, два д,  $J = 7$  Гц, СНАс<sub>2</sub>); 5.64 и 5.59 (1Н, два д,  $J = 11$  Гц, СНАс<sub>2</sub>); 4.71, 3.30 (8Н, два т, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООМе.); 4.01, 4.00, 3.97, 3.96 (6Н, все с, 2×СН<sub>3</sub> кольца); 3.87 и 3.80 (6Н, два с, 2×СН<sub>3</sub> кольца); 3.81 и 3.77 (6Н, два с, 2×СООСН<sub>3</sub>); 2.90, 2.89, 2.89, 2.855 (6Н, все с, 2×СОСН<sub>3</sub>); 2.18, 2.11, 2.05 (6Н, все уш. д,  $J = 6.0$  Гц, 2×СН-СН<sub>3</sub>); 2.05, 2.03, 1.96, 1.92 м. д. (6Н, все уш. с, 2×СОСН<sub>3</sub>). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (относит. интенсивность): 375 пл (5.44), 401 (12.16), 500 (1.00), 533 (0.67), 569 (0.89), 623 нм (0.35).

**Диметилловый эфир 2,4-ди(метоксиметил)дейтеропорфирина-IX (21).** Получен по методике работы [16]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10.24, 10.20, 10.08 и 10.05 (4Н, все с, *мезо*-Н); 5.89 и 5.88 (2Н, 2Н, два с, 2×СН<sub>2</sub>О); 4.40 (4Н, т,  $J = 7.5$  Гц, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.73, 3.72, 3.69, 3.68, 3.67 и 3.63 (3Н, 3Н, 3Н, 3Н, 6Н, 6Н, все с, 2×СООСН<sub>3</sub>, 2×СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub> и 4×СН<sub>3</sub> кольца); 3.28 (4Н, т,  $J = 7.5$  Гц, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); □□-3.71 м. д. (2Н, уш. с, NH порфирина). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (относит. интенсивность): 400 (11.58), 499 (1.00), 533 (0.68), 570 (0.47), 622 нм (0.31).

**Цинковый комплекс диметилового эфира 2,4-ди(2-ацетил-3-оксобутил)дейтеропорфирина-IX (22).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9.44, 9.19, 9.14 и 8.75 (4Н, все с, *мезо*-Н); 4.50–3.90 (10Н, м, 2×СН<sub>2</sub>СН и 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 3.69, 3.66, 3.41, 3.39, 3.17 и 3.13 (18Н, все с, 2×СООСН<sub>3</sub> и 4×СН<sub>3</sub> кольца); 3.13 (4Н, м, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СООСН<sub>3</sub>); 1.99 и 1.90 м. д. (12Н, с, 4×СОСН<sub>3</sub>). УФ спектр, λ<sub>max</sub> (относит. интенсивность): 236 (0.60), 329 (9.90), 380 пл (2.09), 403 (11.85), 533 (0.714), 569 нм (1.00).

**Цинковый комплекс диметилового эфира 2,4-ди(2-бензоил-3-оксобутил)дейтеропорфирина-IX (23).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9.27, 9.03, 8.93 и 8.50 (4Н, все с, *мезо*-Н); 7.70–6.80 (10Н, м, 2×Ph); 5.12 и 4.98 (2Н, т,  $J = 6.5$  Гц, 2×СН<sub>2</sub>СН); 4.35–4.00 (8Н,

м,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}$  и  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.68, 3.64, 3.34, 3.29, 3.03 и 2.97 (18H, все с,  $2 \times \text{COOCH}_3$  и  $4 \times \text{CH}_2$  кольца); 3.08 (4H, т,  $J = 7.5$  Гц,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.09, 2.06 и 1.96 м. д. (6H, все с,  $2 \times \text{COCH}_3$ ). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (относит. интенсивность): 226 (1.23), 248 (1.46), 328 (0.94), 405 (10.31), 533 (0.73), 571 нм (1.00).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[1-метил-2-трифторацетил-2-(2-тиеноил)этил]дейтеро-порфирина-IX (20).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (250 МГц): 10.28, 10.27, 10.09, 10.08 (4H, все с, мезо-Н); 7.76, 7.54, 6.98 (2H, 2H, 2H, все м, протоны 4-, 2-, 3-тиенила); 5.37 (4H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHCOCF}_3$ ); 4.08, 3.29 (4H, 4H, два м,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.79, 3.78, 3.75, 3.68, 3.67, 3.645, 3.64 (18H, все с,  $4 \times \text{CH}_2$  кольца и  $2 \times \text{COOCH}_3$ ); 2.23, 2.20 (3H, 3H, д,  $2 \times \text{CH-CH}_3$ ); 3.78 м. д. (1H, с, NH). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (относит. интенсивность): 260 (1.8), 285 (1.48), 372 пл (5.36), 402 (11.12), 499 (1.00), 533 (0.64), 568 (0.50), 596 пл (0.16), 621 нм (336).

*Авторы приносят благодарность А. М. Шульге (ИМАФ АН Беларуси, Минск) за съемку ЯМР  $^1\text{H}$  спектров некоторых порфиринов и Д. М. Пыхтееву (ФХИ АН Украины, Одесса) за участие в синтезе порфирина 20.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Яшунский, Д. П. Арнольд, Г. В. Пономарев, *ХГС*, 336 (2000).
2. Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, А. М. Шульга, *ХГС*, 1564 (1991).
3. J. R. Evensen, S. Sommer, C. Rimington, J. Moan, *Br. J. Cancer*, **55**, 483 (1987).
4. Г. В. Кириллова, В. Г. Яшунский, Т. А. Бабушкина, Г. В. Пономарев, А. с. СССР 857138; *Б. И.*, № 31, 115 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 35331 (1982).
5. В. В. Боровков, Р. П. Евстигнеева, Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, Б. В. Розынов, *ХГС*, 196 (1991).
6. Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, *Тез. докл. V Всесоюз. конф. по координационной и физической химии порфиринов, Иваново, 1988*, 56.
7. В. Л. Садовская, Т. А. Бабушкина, Б. В. Розынов, Г. В. Пономарев, *Биоорганическая химия*, **4**, 782 (1977).
8. Г. В. Пономарев, *ХГС*, 90 (1977).
9. Г. В. Пономарев, *ХГС*, 943 (1980).
10. И. М. Карнаух, А. С. Московкин, Г. В. Пономарев, *ХГС*, 1478 (1993).
11. Г. В. Пономарев, *ХГС*, 1299 (1997).
12. Д. В. Яшунский, А. С. Московкин, Г. В. Пономарев, *ХГС*, 906 (1995).
13. R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, N. W. Smith, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Tetrahedron*, **48**, 7591 (1992).
14. Г. В. Пономарев, А. М. Шульга, *ХГС*, 126 (1992).
15. Г. В. Пономарев, Л. Р. Севастьянова, *Тез. докл. VII междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов*, Санкт-Петербург, 1995, 48.
16. G. V. Maravin, G. V. Ponomarev, *Abstr. of 15th Intern. Symp. on Macrocyclic Chemistry*, Odessa, 1990, 73.

Институт биомедицинской химии РАН,  
Москва 119832, Россия  
e-mail: gelii@medic.ibmh.msk.su

Поступило в редакцию 15.03.99

НПЦ "ФАРМЗАЩИТА",  
Химки 141400, Россия