



УДК 547.979.733:547.745

СИНТЕЗ 2-ПАЛЬМИТОИЛ-4-МЕТИЛДЕЙТЕРОПОРФИРИНА IX

*Жестков В. П., Миронов А. Ф., Евстигнеева Р. П.**Институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва*

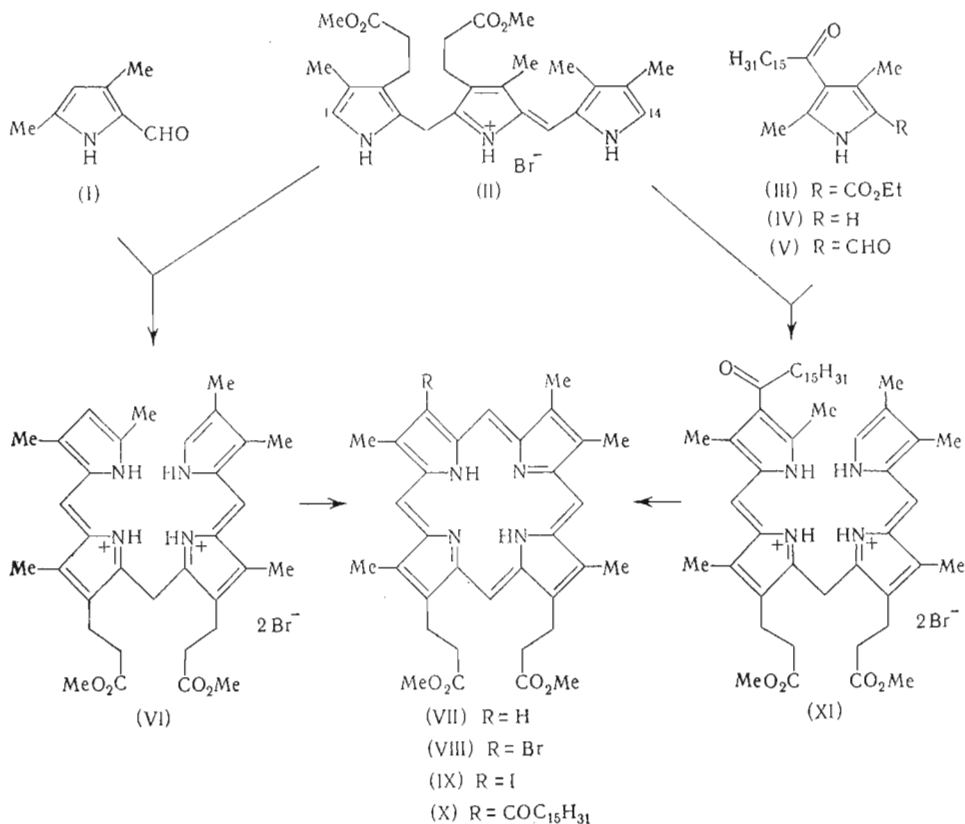
Осуществлен синтез диметилового эфира 2-пальмитоил-4-метилдейтеропорфирина IX. Показано, что получение подобных соединений целесообразнее осуществлять через ацилзамещенные пирролы. Использование брома в качестве окислителя, наряду с йодом, повышает выход порфирина в 2 раза.

Одной из наиболее сложных проблем, возникающих при синтезе гема *a* — простетической группы цитохромоксидазы, является введение во второе положение порфиринового цикла остатка высшего спирта. Возможным подходом к решению этой задачи может служить синтез соответствующих ацилзамещенных порфиринов и их последующее стереоспецифическое восстановление.

В литературе имеются данные о получении порфиринов со сравнительно простыми ацильными заместителями [1]. Более сложный порфиринкетон был недавно приготовлен путем алкилирования соответствующего диазометилкетона триалкилбораном [2]. Однако этот синтез включает большое число стадий и не применим для порфиринов с лабильными заместителями.

В настоящей работе была проверена возможность введения в порфириновый цикл остатка высшего ацила с помощью реакции Фриделя — Крафта. При этом сравнивались два варианта синтеза. В первом случае первоначально получали β -незамещенный порфирин, который далее в виде медного комплекса вводили в конденсацию с ангидридом высшей кислоты. Второй путь включал ацилирование 2,4-диметил-5-карбэтоксипиррола, который после модификации использовался для построения порфиринового цикла. В качестве модельного объекта был выбран 2-пальмитоил-4-метилдейтеропорфирин IX. Синтез порфиринов в обоих случаях осуществлялся методом ступенчатого наращивания полипиррольной цепи [3].

В первом варианте синтеза 1,14-незамещенный трипиррен (II) конденсировали с формилпирролом (I) и в результате был получен биладиен (VI) с высоким выходом. Углеродные атомы в положениях 1 и 14 имеют различную реакционную способность и поэтому при конденсации соединений (I) и (II) образуется лишь один изомер (VI). Нагревание биладиена (VI) в *o*-дихлорбензоле с 5-кратным избытком йода приводило к 4-метилдейтеропорфиру IX (VII) с сравнительно низким выходом, причем было отмечено также образование 2-бром (VIII)- и 2-йод (IX)-замещенных порфиринов. При увеличении количества йода до 20—25 моль нужный порфирин



(VII) удалось получить с выходом $\sim 30\%$. Такое отношение порфирина (VII) к действию галогенов можно объяснить, если предположить, что при соизмеримых количествах йода и бромид-иона, имеющегося в биладиене, происходит частичное окисление Br^- с последующим галогенированием порфирина как I_2 , так и Br_2 . В случае большого избытка йода происходит восстановление обоих галогидпорфиринов йодистым водородом, образующимся в результате взаимодействия йода с *o*-дихлорбензолом. Это подтверждается тем, что 2-бром(VIII)- и 2-йод-(IX)-4-метилдейтеропорфирин IX при полчаса кипячении в *o*-дихлорбензоле с 20–30 моль йода почти нацело превращаются в 4-метилдейтеропорфирин IX (VII). (Дегалогенирование можно осуществить также при гидрировании над Pd/C).

Ацилирование медного комплекса порфирина (VII) ангидридом пальмитиновой кислоты в присутствии четыреххлористого олова давало медный комплекс 2-ацилпорфирина (X). (При использовании хлорангидрида пальмитиновой кислоты как с SnCl_4 , так и с AlCl_3 2-ацилпорфирин (X) не образуется). После обработки концентрированной серной кислотой был получен диметилловый эфир 2-пальмитоил-4-метилдейтеропорфирина IX (X). Общий выход по этой схеме составил 22% (считая на трипиррен).

Второй вариант синтеза предполагает введение ацильного заместителя на начальном этапе, и в качестве исходного вещества мы использовали описанный ранее 2,4-диметил-3-пальмитоил-5-карбэтоксипиррол (III) [4]. Этот эфир был омылен до соответствующей кислоты, которая при нагревании декарбоксилировалась в α -незамещенный пиррол (IV). Последний по реакции Вильсмейера — Хаака превращался в альдегид (V). Конденсация этого соединения с трипирреном (II) приводила с хорошим выходом к биладиену (XI). При окислительной циклизации биладиена (XI) под действием йода в обычных условиях порфирин (X) был получен с выходом 37%. Сравнительно низкий выход согласуется с ранее полученными данными о влия-

нии положения электрооакцепторных заместителей в биладиенах на легкость протекания циклизации. Однако мы нашли, что окисление йодом (6 моль) в присутствии брома (2 моль) позволяет повысить выход ацилзамещенного порфирина практически в два раза. В результате выход конечного порфирина составил 59%.

Таким образом, из двух рассмотренных вариантов более перспективной является схема синтеза 2-ацилпорфирина (X) из ацилзамещенного пиррола.

Экспериментальная часть

Электронные спектры полученных веществ снимали на спектрофотометре «Hitachi» EPS-3T (Япония) в хлороформе (порфирины), в хлороформе с 0,05% НВг (биладиены) и в метаноле (пирролы). ИК-спектры сняты на спектрометре «Perkin-Elmer» (США) модель 257. Образцы готовили в виде таблеток с КВг. Масс-спектры * измерены на приборе LKB 9000 (Швеция). Для работы использовали нейтральную окись алюминия (II ст. акт.).

2,4-Диметил-3-пальмитоилпиррол (IV). К раствору 10 г 2,4-диметил-3-(1-оксогексадецил)-5-этоксикарбонилпиррола (III) [4] в 80 мл метанола добавляли 20 мл 15% NaOH и кипятили 6 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли 100 мл воды и подкисляли до pH 3. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Полученную кислоту [выход 8,3 г (85%), т. пл. 129—130° (разл.)] декарбоксилировали в вакууме при 220—250°. Выход ацилпиррола (IV) 7 г (84%), т. пл. 66,5° (из гексана); ИК ($\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹): 3230, 1618. Найдено, %: С 79,43; Н 11,76; N 4,07. C₂₂H₃₉NO. Вычислено, %: С 79,20; Н 11,79; N 4,20.

2,4-Диметил-3-пальмитоил-5-формилпиррол (V). К 2,8 г POCl₃ в 7 мл ДМФА при перемешивании и 0° прибавляли за 20 мин раствор 3,0 г ацилпиррола (IV) в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревали на водяной бане 30 мин, выливали в воду и подщелачивали до pH 10. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из смеси бензол — петролейный эфир. Выход 2,3 г (72%) т. пл. 101—101,5°; ИК ($\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹): 3270, 1650, 1620; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 294 (9,1), 383 (10,4). Найдено, %: С 76,60; Н 10,70; N 4,12. C₂₃H₃₉NO₂. Вычислено, %: С 76,42; Н 10,87; N 3,87.

Дибромгидрат 1,3,7,13,17,18-гексаметил-8,12-ди(2-карбометоксиэтил)-биладиена-а, с (VI). К смеси 520 мг трипиррена (II) и 120 мг пирролальдегида (I) [5] в 3 мл метанола добавляли 0,35 мл (300%) 40% НВг, растирали 20 мин, разбавляли 10 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 650 мг (92,5%), не плавится до 300°; ИК ($\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹): 3440, 1735, 1616; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 452(36), 519(188). Найдено, %: С 54,82; Н 6,20; Вг 22,45; N 7,58. C₃₃H₄₀N₄O₄·2НВг. Вычислено, %: С 55,15; Н 5,89; Вг 22,24; N 7,80.

Дибромгидрат 1,3,7,13,17,18-гексаметил-2-пальмитоил-8,12-ди(2-карбометоксиэтил)биладиена-а, с (XI). К смеси 450 мг трипиррена (II) и 312 пирролальдегида (V) в 10 мл метанола добавляли 0,4 мл 40% НВг и растирали 10 мин при 50°. После охлаждения разбавляли 30 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 640 мг (79,5%), т. пл. 172—173°; ИК ($\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹): 1740, 1675, 1615; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 457(36,4), 523(202). Найдено, %: С 61,40; Н 7,12; Вг 16,23; N 5,92. C₄₉H₆₉N₄O₅·2НВг. Вычислено: %: С 61,55; Н 7,49; Вг 16,72; N 5,86.

Диметилловый эфир 4-метилдейтеропорфирина IX (VII). а) К смеси 360 мг биладиена (VI) и 70 мл *o*-дихлорбензола добавляли 2,5 г (20-кратный избыток) йода и кипятили 25 мин. После охлаждения прибавляли триэтиламин (150% по отношению к йоду) и хроматографировали на ко-

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

лонке (20 × 60 мм) с Al_2O_3 . *o*-Дихлорбензол отмывали петролейным эфиром, а порфирин элюировали смесью петролейный эфир — хлороформ (1 : 1). Растворитель упаривали, остаток промывали метанолом и отфильтровывали. Выход 84 мг (30%), т. пл. 295—296° (из нитробензола); ИК ($\nu_{\text{макс}}$, cm^{-1}): 3315, 1730; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 401(147,2), 499(11,3), 535(8,1), 569(6,2), 624(3,5). Найдено, %: С 71,28; Н 6,39; N 9,82. $C_{33}H_{36}N_4O_4$. Вычислено, %: С 71,73; Н 6,56; N 10,14.

б) При проведении реакции с 6-кратным избытком йода наряду с порфирином (VII) образуется небольшое количество 2-бром-(VIII) и 2-йод-4-метилдейтеропорфирина IX (IX), который отделяли от 2-незамещенного порфирина (VII) хроматографией на колонке с силикагелем в системе хлороформ — петролейный эфир (1 : 1) в виде более подвижной фракции. $\lambda_{\text{макс}}$ 506, 541, 570, 624 нм (I < II < III > IV). Масс-спектр представляет собой наложение спектров соединений (VIII) и (IX); m/e (%): 679 [(IX), $M^+ + 1$] (39), 678 [(IX), M^+] (100), 633 (16), 632 [(VIII), M^+] (38), 631 (15), 630 [(VIII), M^+] (38), 606 (11), 605 (30), 560 (5), 559 (13), 558 (6), 557 (13), 552 (9), 532 (7), 531 (5).

в) 10 мг смеси галоидпорфиринов (VIII) и (IX), описанной в опыте б, гидрировали в муравьиной кислоте над 10% Pd/C до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, фильтрат разбавляли водой, нейтрализовали аммиаком, и порфирин экстрагировали хлороформом. Растворитель отгоняли, и остаток промывали метанолом. Выделенный порфирин (VII) по своим характеристикам идентичен образцу, полученному в опыте а.

Диметиловый эфир 2-пальмитоил-4-метилдейтеропорфирина IX (X).

а) К раствору 170 мг биладиена (XI) в 60 мл *o*-дихлорбензола прибавляли 300 мг (600%) йода и 60 мг (210%) брома и кипятили 25 мин. Реакционную смесь после охлаждения нейтрализовали 0,6 мл триэтиламина и хроматографировали на колонке (20 × 60 мм) с Al_2O_3 , элюируя петролейным эфиром, а затем смесью петролейный эфир — хлороформ (1 : 1). Растворитель упаривали, остаток растирали в петролейном эфире, затем в метаноле и отфильтровывали. Выход 105 мг (75%), т. пл. 230—232° (из хлороформа с метанолом); ИК ($\nu_{\text{макс}}$, cm^{-1}): 3340, 1752, 1740, 1658; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 409(178), 511(10,2), 551(14,3), 577(9,8), 639(1,2); масс-спектр, m/e : 791 (78), 790 ($M^+ + 100$), 579 (14), 552 (25), 551 (41).

Найдено, %: С 73,95; Н 8,25; N 6,98. $C_{49}H_{66}N_4O_5$. Вычислено, %: С 74,39; Н 8,41; N 7,08.

б) К раствору 80 мг медного комплекса порфирина (VII) в 100 мл хлороформа прибавляли 250 мг ангидрида пальмитиновой кислоты и затем 1 мл четыреххлористого олова. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли HCl до pH 3; хлороформный слой отделяли, высушивали и упаривали в вакууме. Остаток растирали в петролейном эфире, отфильтровывали и обрабатывали 3 мл серной кислоты. Раствор разбавляли 20 мл метанола, выдерживали 1 ч и выливали в воду. Порфирин (X) извлекали хлороформом и очищали хроматографией на колонке с Al_2O_3 . Выход 75 мг (73%), т. пл. 231—232°.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer H., Orth H. (1937) Die Chemie des Pyrrols, vol. 2, s. 293—311, Leipzig.
2. Jones R. V. H., Kenner G. W., Smith K. M. (1974) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 531—534.
3. Евстигнеева Р. П., Миронов А. Ф., Флейдерман Л. И., (1973) Докл. АН СССР, 210, 1090—1093.
4. Миронов А. Ф., Ольшанская Н. Б., Жесгков В. П., Евстигнеева Р. П. (1973) Химия гетероцикл. соедин. 27—30.
5. Фишер Г., Орт. Г. (1937) Химия пиррола, стр. 185, М.

Поступила в редакцию *
19.XI.1974

* Статья из портфеля редакции «Журнал общей химии»; дата поступления — 20.IV.1974 г.

SYNTHESIS OF 2-PALMITOYL-4-METHYLDEUTEROPORPHYRIN IX

ZHESTKOV V. P., MIRONOV A. F., EVSTIGNEEVA R. P.

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

The synthesis of 2-palmitoyl-4-methyldeuteroporphyrin IX dimethyl ester has been accomplished. Acyl substituted pyrroles utilization is shown to be preferable in the preparation of such compound. The combined use of bromine and iodine as oxidants led to considerable increase in porphyrin yields.
