



УДК 547.979.733

ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПЛАТИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ

© 2005 г. В. Д. Румянцева*, Л. И. Коноваленко**, Е. А. Нагаева*, А. Ф. Мионов*#

*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, просп. Вернадского, 86;

**ГНЦ Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения, Москва

Поступила в редакцию 15.03.2004 г. Принята к печати 18.03.2004 г.

Исследована реакция формилирования платиновых комплексов β -незамещенных порфиринов. При взаимодействии производных дейтеропорфирина IX с реактивом Вильсмейера происходит селективное формилирование β -положений макроцикла. Полученные формилпроизводные порфиринов представляют интерес для люминесцентного иммуноанализа.

Ключевые слова: порфирины; β -формилпорфирины; платиновые комплексы.

ВВЕДЕНИЕ

Платиновые комплексы порфиринов находят все более широкое применение в качестве флуоресцентных меток [1, 2] и сенсоров для определения кислорода [3]. Введение в подобные комплексы формильной группы открывает дополнительные возможности по созданию производных для молекулярной диагностики (иммуноанализ, ДНК-гибридизация и др.). Формилпорфирины обладают достаточной стабильностью, имеют необходимую гидрофильность для уменьшения агрегации и неспецифической сорбции, перспективны в качестве флуоресцентных меток белков и ДНК. Выполненные ранее исследования по формилированию металлокомплексов порфиринов [4] показали, что комплексы с платиной, в отличие от комплексов с Pd, Ni и Cu, наименее реакционно-способны в условиях реакции Вильсмейера [5]; образование соответствующих формилпроизводных платинового комплекса сопровождается рядом побочных продуктов, снижая выход целевого продукта до 10–25% [6].

В настоящей работе нами в качестве объектов формилирования были выбраны платиновый комплекс дейтеропорфирина IX (I) (2,7,12,18-тетраметил-13,17-ди(2-метоксикарбонилэтил)порфирин)*, а также медный и платиновый комплексы 5,10,15,20-тетраakis(*n*-метоксикарбонилфенил)порфирина (IV) (схема).

Наличие четырех сложноэфирных групп в платиновом комплексе тетрафенилпорфирина (IV) позволяет впоследствии перейти к водорастворимым формам этих веществ. Синтез платинового комплекса соединения (IV) описан в работе [7].

Автор для переписки (тел./факс: (095) 434-86-78; эл. почта: htos.mitht@g23.relcom.ru).

* Далее для соединения (I) используется тривиальное название.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор платинового комплекса дейтеропорфирина IX был обусловлен его доступностью. Ранее при формилировании по Вильсмейеру медного комплекса дейтеропорфирина IX [8], а также его ацетилировании уксусным ангидридом [9] было показано, что введение формильных и ацетильных групп происходило как по β -положениям, так и по мезо-положениям порфиринового ядра.

Формилирование соединения (I) проводили при кипячении его раствора в дихлорэтаноле с комплексом Вильсмейера, полученным взаимодействием диметилформамида с хлорокисью фосфора, в течение 1 ч. После хроматографического разделения продуктов реакции на силикагеле было выделено две зоны. В более подвижной фракции идентифицирован по данным ТСХ и электронного спектра исходный металлокомплекс (I) в количестве 15–25%. Две фракции с близкой хроматографической подвижностью при ТСХ (R_f 0,35) представляли собой изомеры 2(4)-моноформилдейтеропорфиринов (II), (III) с суммарным выходом 55–65%; при этом в электронном спектре смеси формилпроизводных (II), (III) наблюдается значительный батохромный сдвиг по сравнению с исходным Pt-комплексом (I), а в ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний C=O (1658 см^{-1}) и COOCH₃ (1729 см^{-1}). Эти данные согласуются со строением соединений (II), (III) и включают наличие в продукте реакции мезо-замещенных изомеров, в ИК-спектре которых полоса поглощения сложноэфирной группировки располагается при 1700 см^{-1} [9, 10]. При кристаллизации соединения из смеси хлороформ–метанол, по-видимому, происходит частичное образование ацетала, о чем свидетельствуют данные УФ-спектра; при замене метанола на петролейный эфир образования ацетала не наблюдается.

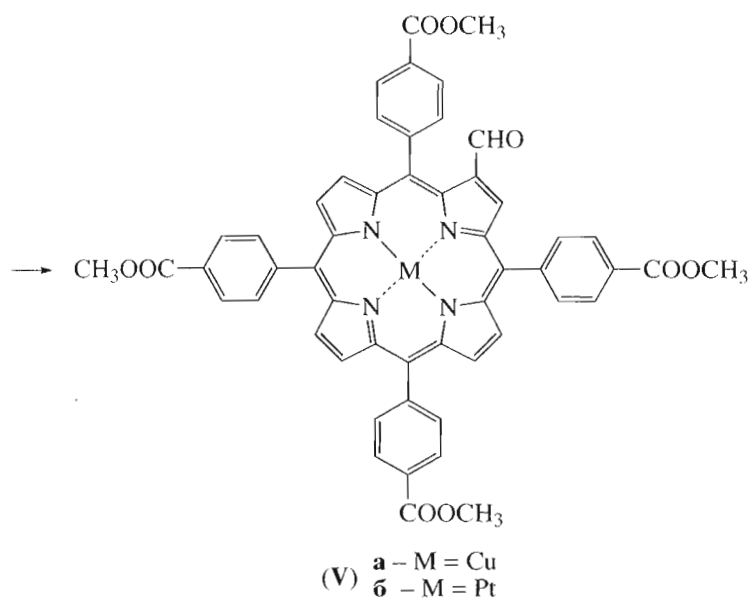
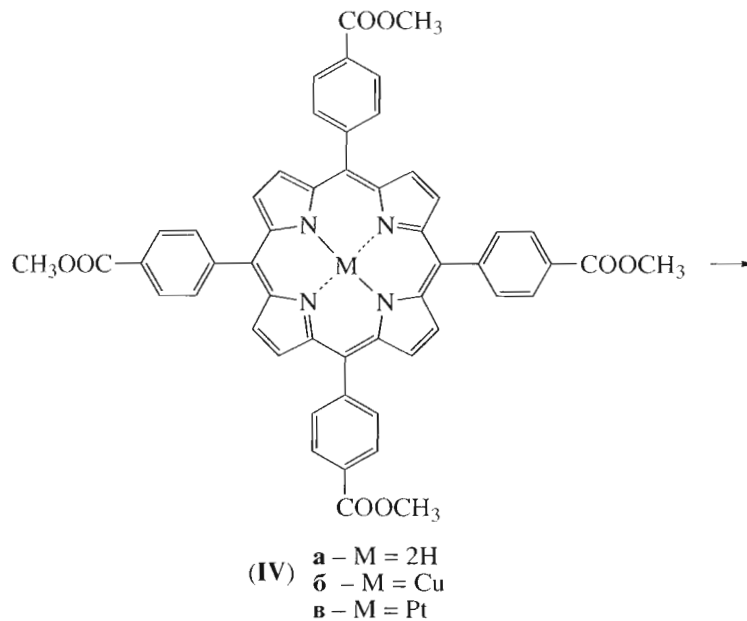
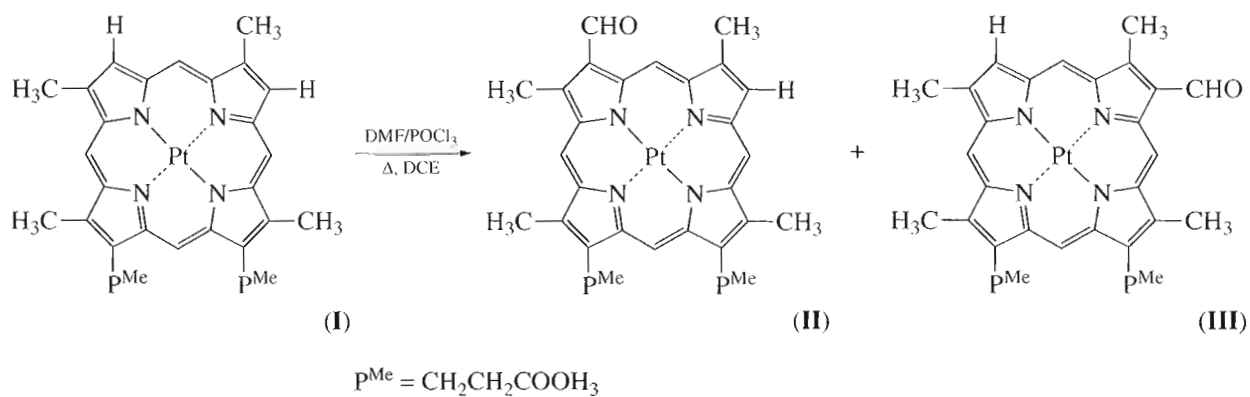
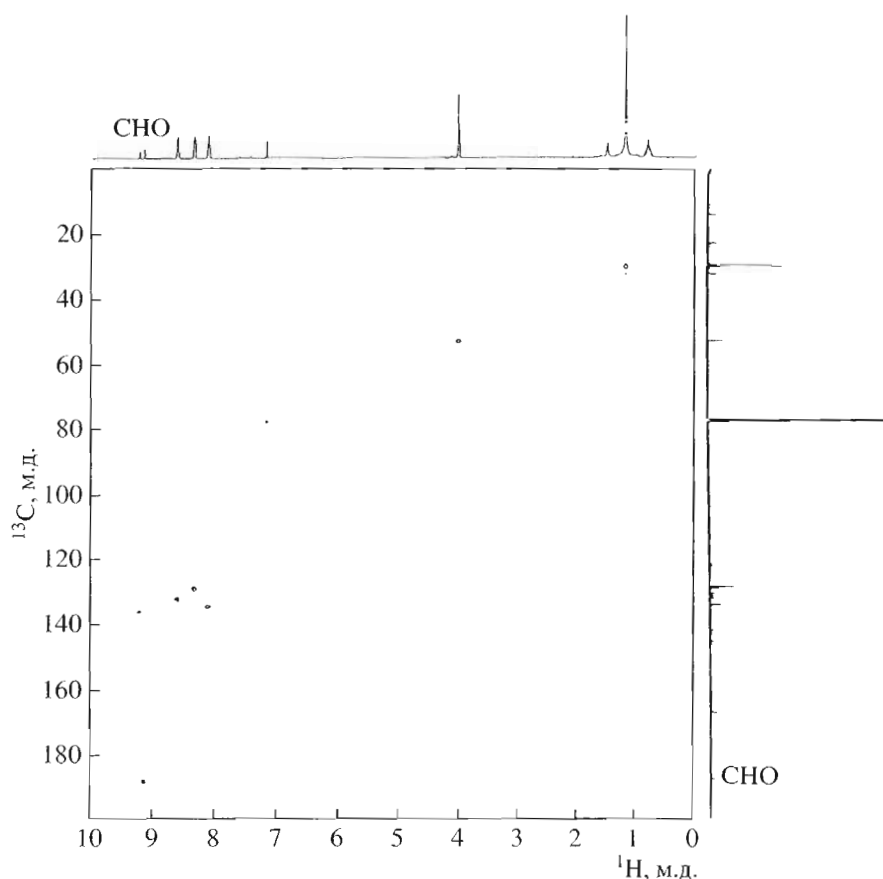


Схема. Формилирование платиновых комплексов порфиринов.


 Спектр ЯМР ^1H и ^{13}C соединения (Vб).

Формилирование металлокомплексов замещенного тетрафенилпорфирина (IV) вначале было проведено на медном комплексе (IVб), так как в условиях реакции Вильсмейера именно медные и никелевые комплексы обладают высокой реакционной способностью [11]. Нами были изучены различные временные диапазоны и оказалось, что наибольший выход соединения (Va) достигается при кипячении реакционной массы в течение 8 ч. Хроматографическим разделением продукта реакции на силикагеле моноформилпроизводное (Va) было выделено с выходом 40–45%, при этом около 30% исходного продукта (IVб) не вступило в реакцию. В случае формилирования платинового комплекса (IVв) реакцию проводили при большей продолжительности (11–13 ч), что согласуется с литературными данными [5], а выход соединения (Vб) оказался ниже, чем вещества (Va) и составил около 30%.

Электронным спектрам обоих моноформилзамещенных соединений (Va) и (Vб) свойствен значительный батохромный сдвиг всех полос поглощения по сравнению с исходными соединениями (IVб) и (IVв). В ИК-спектре соединения (Va) присутствует полоса валентных колебаний C=O (1672 см^{-1})

и COOCH_3 (1720 см^{-1}) и соответственно у вещества (Vб): C=O (1677 см^{-1}) и COOCH_3 (1716 см^{-1}).

В литературе имеются противоречивые данные, касающиеся хим. сдвигов в спектре ^1H -ЯМР протонов формильной группы и соседнего с ней β -положения [4, 5, 12, 13].

В спектре ^1H -ЯМР никелевого комплекса 2-формилтетрафенилпорфирина сигналы CHO и 3-H находятся при 9.20 и 9.33 м.д., однако, конкретного отнесения этих сигналов не приведено [4]. Ранее сигнал формильного протона в спектре идентифицирован как самый дезэкранированный (9.41 м.д.) [12] или (9.33 м.д.) [13] для 2-формилтетрафенилпорфирина. Позднее Бухлер [5] с помощью специальных исследований с изотопом ^{195}Pt показал, что в самом слабом поле находится сигнал пиррольного протона, соседнего с формильной группой. Так, для платинового комплекса 5,10,15,20-тетраakis(*n*-толил)порфирина он составляет 9.39 м.д., а протон CHO-группы находится при 9.23 м.д.

В этой связи мы также столкнулись с необходимостью сделать правильное отнесение сигнала CHO-группы в соединении (Vб), в спектре ^1H -ЯМР которого присутствуют два синглета интенсивностью в один протон при 9.28 и 9.19 м.д. Методом

гетероядерной корреляционной спектроскопии ^{13}C - ^1H (рисунок) установлено, что протон формильной группы с 9.19 м.д. дает кросс-пик с ^{13}C 188 м.д., а сигнал в наиболее слабом поле при 9.28 м.д. принадлежит протону, соседнему с формильной группой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР в шкале δ (м.д.) получены на спектрометрах Bruker MSL-200 (200 МГц) и Bruker DRX-500 (500 МГц) (Германия) в дейтерохлороформе; в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Электронные спектры записаны на спектрометре Jasco 7800 (Япония) в хлороформе. Масс-спектры измерены на масс-спектрометре Компакт MALDI 4 (США). ИК-спектры получены на ИК-спектрометре Bruker IFS-113v в таблетках KBr. Контроль за протеканием реакций осуществляли и индивидуальность полученных соединений доказывали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Chemapol, Чехия) в системе хлороформ-метанол, 20 : 1; препаративную и колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 G (Merck, Германия). ВЭЖХ выполняли на хроматографе Waters "Breeze" на колонке Symmetry C18, 5 μm , 4.6 \times 150 мм, соединения (II), (III) элюировали смесью 20% А – 80% В (элюент А: H_2O ; элюент В: ацетон-ацетонитрил, 6 : 4), детектировали при 390 нм; соединения (Vб) элюировали метанолом, детектировали при 413 нм.

Платиновый комплекс диметилового эфира дейтеропорфирина IX (I). К раствору 200 мг (0.372 ммоль) диметилового эфира дейтеропорфирина IX [14] в 40 мл бензонитрила прибавляли 200 мг $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ и смесь кипятили в токе азота 15 ч. Прибавляли еще 50 мг соли и продолжали кипячение смеси до полного исчезновения пика при 630 нм. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле сначала в хлороформе, а затем в смеси хлороформ-диэтиловый эфир (95 : 5). Фракцию, содержащую комплекс (I) (R_f 0.48), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 169 мг (62.2%) комплекса (I); т. пл. 250–252°C; электронный спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 379.2 (220), 499.0 (13), 532.4 (36.5); ^1H -ЯМР: 9.66, 9.58, 9.53, 9.49 (4 H, все с, *мезо*-H); 8.77, 8.73 (2 H, все с, β -H); 4.11 (4 H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 3.67, 3.64 (6 H, с, COOCH_3); 3.56, 3.51, 3.39, 3.33 (12 H, с, CH_3); 3.12 (4 H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$). Найдено, %: C 52.98, H 4.44, N 7.32. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{Pt}$. Вычислено, %: C 52.53, H 4.41, N 7.66.

Общая методика формилирования металлопорфиринов. К кипящему раствору металлопорфирина в сухом 1,2-дихлорэтане (DCE) прибавляли при перемешивании комплекс Вильсмейера, приготовленный из равных объемов DMF и POCl_3 . Реакци-

онную смесь нагревали, по окончании реакции охлаждали и выливали при сильном перемешивании в насыщенный раствор карбоната натрия. Органическую фазу отделяли, промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, упаривали, перекристаллизовывали.

Платиновые комплексы диметиловых эфиров 2(4)-формилдейтеропорфирина IX (II) и (III) получали по общей методике формилирования металлопорфиринов из 40 мг (0.055 ммоль) платинового комплекса диметилового эфира дейтеропорфирина IX (I) в 30 мл 1,2-дихлорэтана. Комплекс Вильсмейера готовили из 0.7 мл (0.0091 моль) DMF и 0.7 мл (0.0076 моль) POCl_3 . Реакционную смесь нагревали 1 ч при 50°C. Хроматографировали на силикагеле вначале хлористым метилом, а затем смесью хлороформ-метанол (100 : 1). Фракцию, содержащую соединения (II), (III) (R_f 0.35), собирали, упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-петролейный эфир. Получали 25 мг (60.2%) смеси соединений (II), (III); время удерживания 7.6 мин, электронный спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 395.0 (127), 523.8 (10), 561.6 (31); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2823 (C–H (CHO)), 1729 (COO), 1672 (C=O); ^1H -ЯМР, $\text{DMSO}-d_6$: 11.3 (1 H, с, CHO); 10.37, 9.84, 9.75, 9.67 (4 с, *мезо*-H); 8.93 (1 H, с, β -H); 4.18 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 3.79 (3 H, с, CH_3); 3.60 (6 H, с, CH_3); 3.56 (3 H, с, CH_3); 3.47 (3 H, с, CH_3); 3.38 (3 H, с, CH_3); масс-спектр, m/z : 758.8 $[M]^+$. Найдено, %: C 51.93, H 4.25, N 7.28. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Pt}$. Вычислено, %: C 52.21, H 4.25, N 7.38.

Медный комплекс 5,10,15,20-тетраakis(*n*-метоксикарбонилфенил)порфирина (IVб). К раствору 50 мг (0.06 ммоль) порфирина (IVа) [15] в 30 мл хлороформа прибавляли 120 мг (0.66 ммоль) ацетата меди в 1 мл метанола. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали, промывали водой, фильтровали через вату и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 48 мг (89.5%) соединения (IVб) (R_f 0.6); электронный спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 417.2 (221), 539.2 (20.5).

Медный комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетраakis(*n*-метоксикарбонилфенил)порфирина (Va) получали по общей методике формилирования металлопорфиринов из 38 мг (0.042 ммоль) медного комплекса порфирина (IVб) в 10 мл 1,2-дихлорэтана. Комплекс Вильсмейера готовили из 1 мл (0.013 моль) DMF и 1 мл (0.011 моль) POCl_3 . Реакционную массу затем кипятили 8 ч. Хроматографировали смесью хлороформ-метанол (100 : 1), фракцию с R_f 0.5, содержащую порфирин (Va), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 15.6 мг (39.8%) комплекса (Va); электронный спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 429 (220), 550.8 (16.7), 591.6 (12.1); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2940 (C–H), 1720 (COO), 1672 (C=O); масс-

спектр, m/z : 935.121 $[M]^+$. Найдено, %: С 67.71, Н 3.82, N 5.57. $C_{53}H_{36}N_4O_9Cu$. Вычислено, %: С 67.98, Н 3.88, N 5.98.

Платиновый комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетраakis(*n*-метоксикарбонилфенил)порфирина (Vб) получали по общей методике формилирования металлопорфиринов из 100 мг (0.096 ммоль) платинового комплекса порфирина (IVв) в 100 мл 1,2-дихлорэтана. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.7 мл (0.022 моль) DMF и 1.7 мл (0.018 моль) $POCl_3$. Реакционную смесь кипятили 6 ч с обратным холодильником, затем прибавляли такое же количество комплекса Вильсмейера и кипятили еще 6 ч. Хроматографировали на силикагеле смесью хлороформ–метанол (100 : 1). Фракцию, содержащую порфирин (Vб) (R_f 0.37), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ–метанол. Получали 30 мг (29%) комплекса (Vб); время удерживания 12.4 мин; электронный спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 414.8 (204), 519.6 (17.3), 558.2 (14.7); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2938 (C–H), 1716 (COO), 1677 (C=O); 1H -ЯМР: 9.28 (1 H, с, β -H), 9.19 (1 H, с, CHO), 8.67 (6 H, м, β -H), 8.42 (8 H, м, *o*-H), 8.21 (8 H, м, *m*-H), 4.09 (12 H, с, $COOCH_3$); масс-спектр, m/z : 1067.6 $[M]^+$. Найдено, %: С 59.41, Н 3.53, N 5.15. $C_{53}H_{36}N_4O_9Pt$. Вычислено, %: С 59.6, Н 3.4, N 5.25.

Работа выполнена при поддержке грантов Президента РФ по поддержке научных школ России № НШ-2013.2003.3 и МНТЦ № 623-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Осин Н.С., Румянцева В.Д., Прошина Е.Ю., Миронов А.Ф. Маркер для люминесцентного

иммуноанализа: Патент РФ № 1707539. Кл. G 01 N 33/532 // Б.И. 1992. № 3. С. 167–168.

2. Осин Н.С., Миронов А.Ф., Румянцева В.Д., Пономарева О.Н. Маркер для люминесцентного иммуноанализа: Патент РФ № 2066455. Кл. G 01 N 33/532 // Б.И. 1996. № 25. С. 211.
3. Papkovskii D.B., Savitskii A.P., Yaropolov A.I., Ponomarev G.V., Rumyantseva V.D., Mironov A.F. // *Biomed. Sci.* 1991. V. 2. P. 63–67.
4. Callot H.J. // *Tetrahedron*. 1973. V. 29. P. 899–901.
5. Buchler J.W., Dreher C., Herget G. // *Lieb. Ann. Chem.* 1988. S. 43–54.
6. Пономарев Г.В., Яцунский Д.В., Московкин А.С. // *Химия гетероцикл. соед.* 1997. № 3. С. 324–328.
7. Васильев В.В., Борисов С.М., Чубарова Ю.О., Румянцева В.Д. // *Журн. неорган. химии*. 2003. Т. 48. С. 455–461.
8. Brockmann H., Bliessner K.M., Inhoffen H.H. // *Lieb. Ann. Chem.* 1968. Bd. 718. S. 148–161.
9. Миронов А.Ф., Румянцева В.Д., Кулиш М.А., Кондукова Т.В., Розынов Б.В., Евстигнеева Р.П. // *Журн. общей химии*. 1971. Т. 41. С. 1114–1118.
10. Johnson A.W., Oldfield D. // *J. Chem. Soc. (C)*. 1966. № 8. P. 794–798.
11. Румянцева В.Д., Аксенова Е.А., Пономарева О.Н., Миронов А.Ф. // *Биоорган. химия*. 2000. Т. 26. С. 471–477.
12. Momenteau M., Loock B., Bisagni E. // *Canad. J. Chem.* 1979. V. 57. P. 1804–1813.
13. Пономарев Г.В., Маравин Г.Б. // *Химия гетероцикл. соед.* 1982. № 1. С. 59–64.
14. DiNello R.K., Chang C.K. // *The Porphyrins*. V. 1 / Ed. Dolphin D. New York; San Francisco; London: Acad. Press, 1978. P. 294–296.
15. Lindsey J.S., Schreiman I.C., Hsu H.C., Kearney P.C., Marguerettaz A.M. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. P. 827–836.

Formylation of Porphyrin Platinum Complexes

V. D. Rumyantseva*, L. I. Konovalenko**, E. A. Nagaeva*, and A. F. Mironov**

* Phone/fax: +7 (095) 434-8678; e-mail: htos.mitht@g23.relcom.ru

* Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology,
pr. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

** State Research Center of the Research and Development Institute of Biological Engineering,
Volokolamskoe sh. 75/1, Moscow, 125424 Russia

The formylation reaction of platinum complexes of β -unsubstituted porphyrins was studied. The interaction of deuteroporphyrin IX derivatives with the Vilsmeier reagent led to the selective formylation of their macrocycles in the β position. The resulting formyl derivatives of the porphyrins are of interest for fluorescent immunoassay. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: β -formylporphyrins, platinum complexes, porphyrins