

С.В.Цуканов,
В.Д.Румянцева,
А.Ф.Миронов

ФОРМИЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ *м*- И *п*- ИЗОМЕРОВ ТЕТРААНИЗИЛПОРФИРИНОВ

УДК 547.979.733

*И*сследована реакция формилирования по Вильсмейеру металлокомплексов изомерных *м*- и *п*-метоксизамещенных тетрафенилпорфиринов. Показано, что формилпроизводные *м*-изомеров образуют продукты циклизации не только в растворах, но и в твердом состоянии. Способность к подобным превращениям уменьшается в ряду $Co > Cu > Ni > Pd > Pt$.

Платиновые и палладиевые комплексы порфиринов широко используется в аналитической биохимии в качестве меток для люминесцентного иммуноанализа [1-3]. Метод основан на иммунохимической реакции антиген-антитело и благодаря своей уникальной специфичности используется для определения различных биологически активных соединений, включая белки, полисахариды, гормоны, антибиотики, лекарства и др. При иммунофлуоресцентном методе регистрация осуществляется за счет флуоресцентной метки, в качестве которой могут быть использованы Pt- и Pd-комплексы порфиринов, предварительно введенные в состав индикаторной молекулы антигена или антитела [4].

Для более эффективного присоединения металлопорфирина к белку может быть использована формильная и другие функциональные группы [5].

Ранее нами был осуществлен синтез платинового комплекса β -формил-тетра-*мезо*-(*п*-метоксикарбонилфенил)порфирина [6]. Однако этот комплекс получался с сравнительно низким выходом (29%) и имел плохую растворимость. Поэтому в настоящей работе в качестве исходных соединений нами были взяты тетра-*мезо*-фенилпорфирины, содержащие в *мета*- и *пара*- положениях фенильного кольца метоксильные группы. Можно было ожидать, что подобные комплексы будут иметь лучшую растворимость. Наряду с Pt- и Pd-производными в настоящей работе

также была исследована реакционная способность при формилировании по Вильсмейеру комплексов с другими металлами (Co, Cu и Ni). При этом особое внимание было уделено стабильности полученных формилпроизводных и изучению влияния метоксильной группы в фенильном радикале на возможные последующие превращения.

Формилирование изомеров (I) и (II) проводили при кипячении растворов в хлороформе с комплексом Вильсмейера, полученным взаимодействием равных объемов диметилформамида и оксохлорида фосфора при 0°C. Далее металлокомплексы β -формилпорфиринов (III) и (IV) подвергали хроматографической очистке. Оказалось, что для всех металлов выход формилпроизводных в случае *м*-изомера (III) значительно ниже, чем для *п*-изомера (IV) (таблица). Даже для наименее активного Pt-комплекса ТФП (*п*-OCH₃)₄ он составил 77.6%, что близко к выходу формил-Pt-тетра-*мезо*-толилпорфирина [7]. Причиной снижения выхода является более высокая вероятность образования побочных продуктов циклизации в случае *м*-изомера. Нами было показано, что медный комплекс (IIIг) при хранении превращался в 2 продукта циклизации (Vг) и (VIг). Структура этих соединений подтверждена данными масс-спектров: m/z 806.1 и 821.2 соответственно. Электронные спектры формилпроизводных и продуктов циклизации аналогичны литературным данным [8].

Никелевый комплекс (IIIд) оказался более устойчивым, однако масс-спектр показывает наличие небольшого количества продуктов циклизации. В отличие от этих двух соединений кобальтовый комплекс (IIIе) наиболее легко замыкается в кетон (VIе) с m/z 817.9. Вещество имеет темно-зеленый цвет, меньшую величину R_f и значительный

батохромный сдвиг (~50 нм). *n*-Изомер (**IIe**) дает формилпроизводное (**IVe**) с хорошим выходом. При синтезе Pd-комплекса (**IIIб**) продукт выделяли в неизменном состоянии при хроматографической очистке в хлористом метиле. Если же использовать нестабилизированный этанол хлороформ,

то он во время очистки замыкался в соединения (**VIб**) и (**Vб**) в соотношении (2:3). При стоянии на свету раствора соединения (**IIIб**) он постепенно изменяет окраску на бурую, а раствор соединения (**Vб**) при стоянии на свету за несколько дней превращается в кетон (**VIб**).

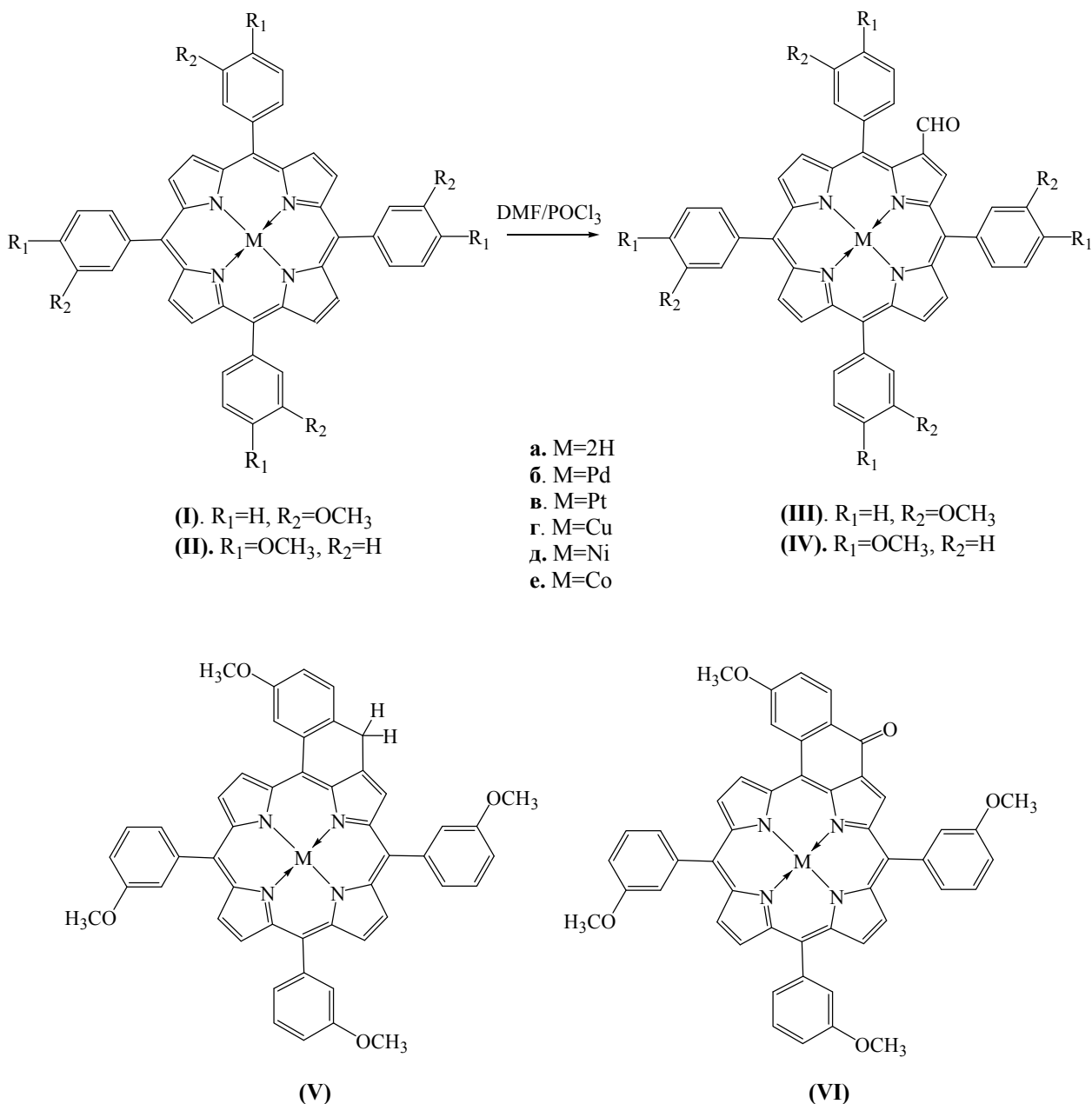


Рис.1. Схема формилирования металлокомплексов порфиринов.

Pt-комплекс (**IIIв**) не претерпевал изменений даже при обработке TsOH и хлоранилом [8] в смеси хлороформ бензол (100:1), что свидетельствует о наименьшей реакционной способности Pt-комплекса. Направленный синтез комплекса (**VIв**) мы провели, исходя из Cu-комплекса (**VIг**), удалив медь смесью ТФК- H_2SO_4 (6:1), с образованием свободного вердина (**VIа**).

Введение платины осуществляли действием *цис*-бис(бензонитрил)дихлорплатины (**II**) в бензонитриле [9] с выходом 66.5%.

Следует отметить значительно меньшую растворимость формилпроизводных *n*-изомера по сравнению с *m*-изомерами, что полностью согласуется с литературными данными для ТФП(*n*- OCH_3)₄ [10]. Таким образом, из металлокомплексов

формилпорфиринов наиболее удачными для применения в качестве фосфоресцентной метки является

соединение (IVв), которое получается с высоким выходом и устойчиво в кислой среде.

Формилирование металлокомплексов ТФП

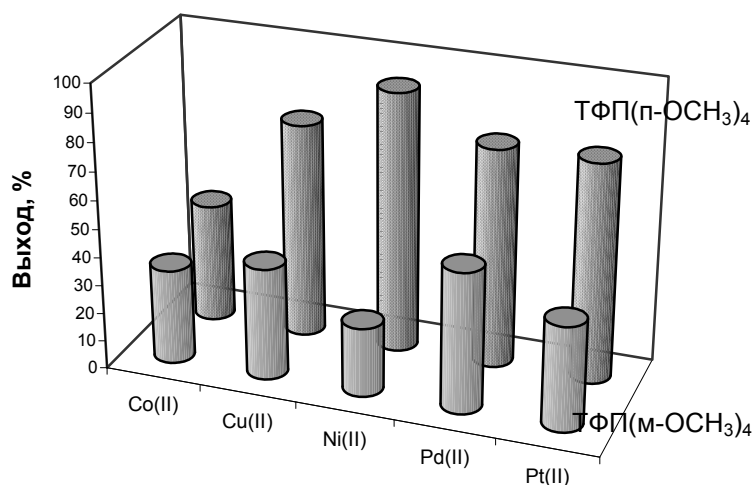


Рис. 2. Диаграмма выходов формилпорфиринов.

Все металлокомплексы формилпорфиринов в электронных спектрах имеют bathochromный сдвиг на 12-15 нм по сравнению с исходными соединениями (I) и (II), а в ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний C=O ~1660-1670 см⁻¹, а для вердинов ~1645-1650 см⁻¹, что соответствует литературным данным [11].

Эти результаты с учетом работ других авторов [8,12,13] свидетельствуют о серьезном влиянии природы центрального иона металла и положения электронодонорного заместителя в фенильном кольце на внутримолекулярную циклизацию и реакционную способность порфирина. Если в предыдущих исследованиях внутримолекулярная циклизация наблюдалась преимущественно при деметаллировании в сильноокислой среде, то мы обнаружили ее при каталитическом количестве ионов водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР в шкале δ (м.д.) получены на приборе Bruker DPX-300 (300 МГц) (Германия) для растворов в дейтерохлороформе с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Электронные спектры записаны на спектрометре Jasco 7800 (Япония) в хлороформе. Масс-спектры измерены на приборе Bruker Ultraflex TOF

(Германия). ИК-спектры получены на FT-спектрометре Bruker EQUINOX55 (Германия) в таблетках с KBr. Контроль за протеканием реакций осуществляли и индивидуальность полученных соединений доказывали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Chemapol, Чехия) в хлороформе. Препаративную и колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (Merck, Германия). ВЭЖХ выполняли на хроматографе Waters «Breeze» на колонке Nova-Pack с 18.4 мм, 4.6×150 мм. Соединения (IIIв), (IVв) элюировали смесью 10% А – 90% В (элюент А: Н₂О; элюент В: ацетон-ацетонитрил, 6:4), детектировали при 400 нм.

Общая методика формилирования металлопорфиринов.

К кипящему раствору металлопорфирина в сухом хлороформе прибавляли комплекс Вильсмейера, приготовленный из равных объемов DMF и POCl₃ при 0°C. Реакционную смесь кипятили, по окончании реакции охлаждали и выливали при интенсивном перемешивании в насыщенный раствор ацетата натрия. Органическую фазу отделяли, промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, упаривали и перекристаллизовывали.

Платиновый (II) комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (IIIв) получали по общей методике формилирования из 39.5 мг (0.043 ммоль) платинового комплекса порфирина (Iв) в 50 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 6 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IIIв) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 15 мг (37.0%) комплекса (IIIв); время удерживания 140 сек; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 415.2 (261), 518.2 (23.1), 559 (18.2); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C=O); масс-спектр, m/z: 954.4 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 9.46 (1H, с, β -H), 9.30 (1H, с, CHO), 8.82 (6H, с, β -H), 7.70 (12H, м, Ph, *o*- и *m*-H), 7.45 (4H, м, Ph, *n*-H), 3.95 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 61.50, H 4.08, N 5.76. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 61.57, H 3.80, N 5.86.

Платиновый (II) комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(*n*-метоксифенил)порфирина (IVв) получали по общей методике формилирования из 25 мг (0.027 ммоль) платинового комплекса порфирина (IIв) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IVв) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Пластинки красного цвета. Получали 20 мг (77.6%) комплекса (IVв); время удерживания 300 сек; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418.8 (246), 522.6 (20.8), 560 (17); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O); масс-спектр, m/z: 956.3 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 9.47 (1H, с, β -H), 9.36 (1H, с, CHO), 8.8 (6H, с, β -H), 8.1 (8H, м, Ph, *o*-H), 8.07 (8H, м, Ph, *m*-H), 4.13 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 61.41, H 3.77, N 5.86. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 61.57, H 3.80, N 5.86.

Палладиевый комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (IIIб) получали по общей методике формилирования из 35 мг (0.042 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (Iб) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 1,5 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IIIб) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Пластинки красного цвета. Получали 18 мг (49.8%) комплекса (IIIб); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 429.4 (313), 534.0 (18.9), 572.2 (14.8); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1669 (C=O); ¹H-ЯМР: 9.48 (1H, с, β -H), 9.33 (1H, с, CHO), 8.89 (1H, д, β -H), 8.82 (5H, м, β -H), 7.7 (12H, м, Ph, *o*- и *m*-H), 7.34 (4H, м, Ph, *n*-H), 3.96 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 67.48, H 4.08, N 6.14. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 67.86, H 4.18, N 6.48.

Палладиевый комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(*n*-метоксифенил)порфирина (IVб) получали по общей методике формилирования из 11 мг (0.013 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (IIб) в 20 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IVб) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 8.8 мг (77.4%) комплекса (IVб); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 432.8 (244), 536.8 (19.3), 575.6 (15.1); ¹H-ЯМР: 9.45 (1H, с, β -H), 9.35 (1H, с, CHO), 8.80 (6H, м, β -H), 8.05 (8H, м, Ph, *o*-H), 7.26 (8H, м, Ph, *m*-H), 4.09 (12H, с, OCH₃).

Палладиевый комплекс 3,2'-метилден-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (Vб) и палладиевый комплекс 3,2'-карбонил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (VIб) При проведении реакции по общей методике формилирования из 67 мг (0.08 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (Iб) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 2.0 мл (0.026 ммоль) DMF и 2.0 мл (0.021 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. При колоночной хроматографии органической фазы в хлороформе было получено 3 фракции

(Vб), (IIIб), (VIб). Фракции упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол.

Соединение (Vб). Получали 9 мг (13.2%); $R_f=0.57$ в системе хлороформ-этанол, 15:1; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 436.0 (118), 552.2 (8.8), 588.2 (7.4), 667.0 (6.9); масс-спектр, m/z : 849.1 $[M]^+$.

Соединение (VIб). Получали 7 мг (10.1%); $R_f=0.36$ в системе хлороформ-этанол, 15:1; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 459.0 (155), 626.0 (13.9); ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O); масс-спектр, m/z : 864.2 $[M]^+$; ^1H -ЯМР: 9.27 (1H, д, β -H), 9.23 (1H, с, β -H), 8.74, 8.60, 8.59, 8.55, 8.54 (1+1+1+1+1H, 5д, β -H), 8.41 (1H, д, цикл. Ph, m -H), 7.62 (10H, м, Ph, o - и m -H), 7.3 (3H, м, Ph, n -H), 6.92 (1H, дд, цикл. Ph, n -H), 3.99, 3.97, 3.96 (6+3+3H, 3с, OCH₃).

Платиновый (II) комплекс 3,2'-карбонил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (VIв). 30 мг (0.04 ммоль) порфирина (VIa) растворяли в 20 мл бензонитрила, добавляли 28.3 мг (0.06 ммоль) *цис*-бис(бензонитрил)дихлорплатины (II) и кипятили в токе азота 2 ч. Бензонитрил упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле в хлороформе, отбирали наиболее подвижную зеленую фракцию, содержащую комплекс (VIв) ($R_f=0.15$). Раствор упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 25 мг (66.5%) комплекса (VIв); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 450.0 (123), 609.8 (17.4); масс-спектр, m/z : 951.6 $[M]^+$; ^1H -ЯМР: 9.22 (1H, д, β -H), 9.18 (1H, с, β -H), 8.71, 8.56, 8.55, 8.52, 8.50 (1+1+1+1+1H, 5д, β -H), 8.41 (1H, д, цикл. Ph, m -H), 7.62 (10H, м, Ph, o - и m -H), 7.31 (3H, м, Ph, n -H), 6.92 (1H, дд, цикл. Ph, n -H), 3.99, 3.97, 3.95 (6+3+3H, 3с, OCH₃).

ЛИТЕРАТУРА:

1. А.П.Савицкий, Д.Б.Папковский, Г.В.Пономарев. //ДАН СССР. – 1989. – Т. 304. – С. 1005-1008.
2. Н.С.Осин, А.В. Лепешкина, В.Д.Румянцева, Д.Б. Папковский, З.Б.Иткин, Г.В.Пономарев, С. А.П.авицкий, В.Г.Петухов, А.Ф.Миронов. Способ проведения иммуноанализа: А.с. СССР 1561042.// Б.И. 1990. №16. С. 192.
3. R.R.De Haas, van Gijlswijk R.P., van der Tol E. et al. //J. Histochem. Cytochem. – 1999. – Vol. 47. – P. 183-196.
4. D.B.Papkovsky, D'Riordan. // J. Fluorescence. – 2005. – Vol. 15. – P. 569-584.
5. A.E.Soini, D.V.Yashunsky, D.V.Meltova. // J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2001. – Vol. 5. – P. 735-741.
6. В.Д.Румянцева, Л.И.Коноваленко, Е.А.Нагаева, А.Ф.Миронов. //Биоорган. химия. – 2005. – Т. 31. – С. 103-107.
7. J.W.Buchler, C .Dreher, G. Herget. // Lieb. Ann. Chem. – 1988. – S. 43-54.
8. Ю.В.Ишков, З.И.Жилина. //ЖОрХ. – 1995. – Т. 31. – С. 136-139.
9. W. W.-S.Lee, K.-Y.Wong, X.-M.Li, Y.-B.Leung, C.-S.Chan, K.S.Chan. //J. Mater. Chem. – 1993. – Vol. 3. – P. 1031-1035.
10. Б.Д.Березин, Н.С.Ениколопан. Порфирины: Структура. Свойства. Синтез. – М.: Наука, 1985. – С. 78.
11. K.Henrick, P.G.Owston, R.Peters, P.A.Tasker. //Inorg. Chim. Acta. – 1980. – Vol. 45. – P. L161-L163.
12. H.J.Callot, E.Schaefer, R.Cromer, F.Metz. //Tetrahedron. – 1990. – Vol.46. – P. 5253-5262.
13. L.Barloy, D.Dolphin, D.Dupre, T.P. Wijesekera //J. Org. Chem. – 1994. – V. 59. – P. 7976-7985.