

СИНТЕЗ БОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,10,15,20-ТЕТРАКИС-(*p*-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПОРФИРИНА

В. Н. Лузгина, *ст.науч.сотр.*, *В. А. Ольшевская, *ст.науч.сотр.*,
А.В Макаренков, *студент*, А. Ф. Миронов, *проф.*, *В. Н. Калинин, *проф.*

кафедра Химии и технологии биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М. В. Ломоносова

* Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН



существлен синтез карборансодержащих производных медного (II) и палладиевого (II) комплексов 5,10,15,20-тетракис(*p*-метоксифенил)порфирина с целью их применения в борнейтронзахватной и фотодинамической терапии рака.

Ключевые слова: порфирины, противораковая терапия, борирование, конъюгат.

Конъюгаты порфиринов и хлоринов с борсодержащими соединениями (карборанами) могут применяться как в борнейтронзахватной, так и в фотодинамической терапии рака [1–7]. Одним из условий эффективности противораковой терапии является использование препаратов, минимально повреждающих нормальные ткани. В связи с этим в мире ведутся интенсивные исследования по синтезу и изучению биологической активности борированных порфиринов и хлоринов, а также других типов противоопухолевых препаратов [1–8].

Анализ существующих методов синтеза карборановых производных порфиринов указывает на большое разнообразие синтезированных соединений и широкий спектр способов их получения [1–8].

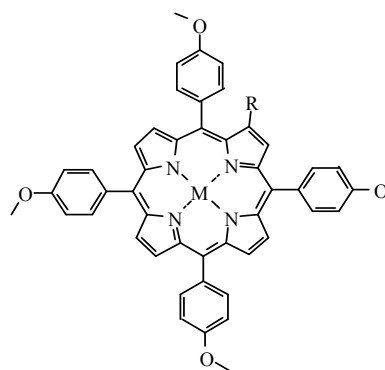
Однако выбор конкретного метода конденсации при создании карборан-порфириновых конъюгатов определяется не только симметрией порфирина, характером заместителей, их взаимным расположением в макроцикле, но и строением и свойствами карборановых полиэдров [8].

С целью поиска новых борированных конъюгатов в данной работе проведена структурная модификация 5,10,15,20-тетракис(*p*-метоксифенил)порфирина (1) за счет введения атомов бора в составе карборановых полиэдров.

Ранее нами был успешно осуществлены синтезы карборановых производных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, обладающих биологической активностью [9], которые включали как нейтральные, так и анионные карбораны в *клого*- и *нидо*-формах [1, 3]. В описанных работах литиевые соли нейтральных и анионных карборанов легко реагировали с β -формильной группой 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, давая соот-

ветствующие алкголяты. Гидролиз последних приводил к соответствующим спиртам [10].

По известным методикам [11, 12] нами были получены палладиевый и медный комплексы 2 и 3 и соответствующие формильные производные 4 и 5 (рис. 1).



- 1: R=H, M=2H
- 2: R=H, M=Pd
- 3: R=H, M=Cu
- 4: R=-CHO, M=Pd
- 5: R=-CHO, M=Cu

Рис. 1.

Однако, попытка присоединить 1-карба-*клого*-додекаборан (6) и 1-изопропил-*м*-карборан (7) методом литиевых солей по методике [1] к формильной группе соединений 4, 5 не привела к продуктам 8, 9, несмотря на близость структур 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и порфирина 1 (Схема 1). После обработки реакционной массы выделяли исходные соединения 4, 5.

Отсутствие реакции между соединениями 4, 5 и 6, 7 возможно связано с электроно-донорным эффектом метоксильных групп, либо существенное влияние на активность формильной группы оказывает стерический фактор *пара*-метоксифенильных групп порфирина 1.

Для исключения этих эффектов формильную группу порфиринов 4, 5 восстановили боргидридом натрия в системе хлороформ–метанол, 10 : 1, до спиртовой

(Схема 2). Полученные порфирины **10**, **11** содержат разделительное метиленовое звено

между реакционным центром (гидроксильной группой) и порфириновым макроциклом.

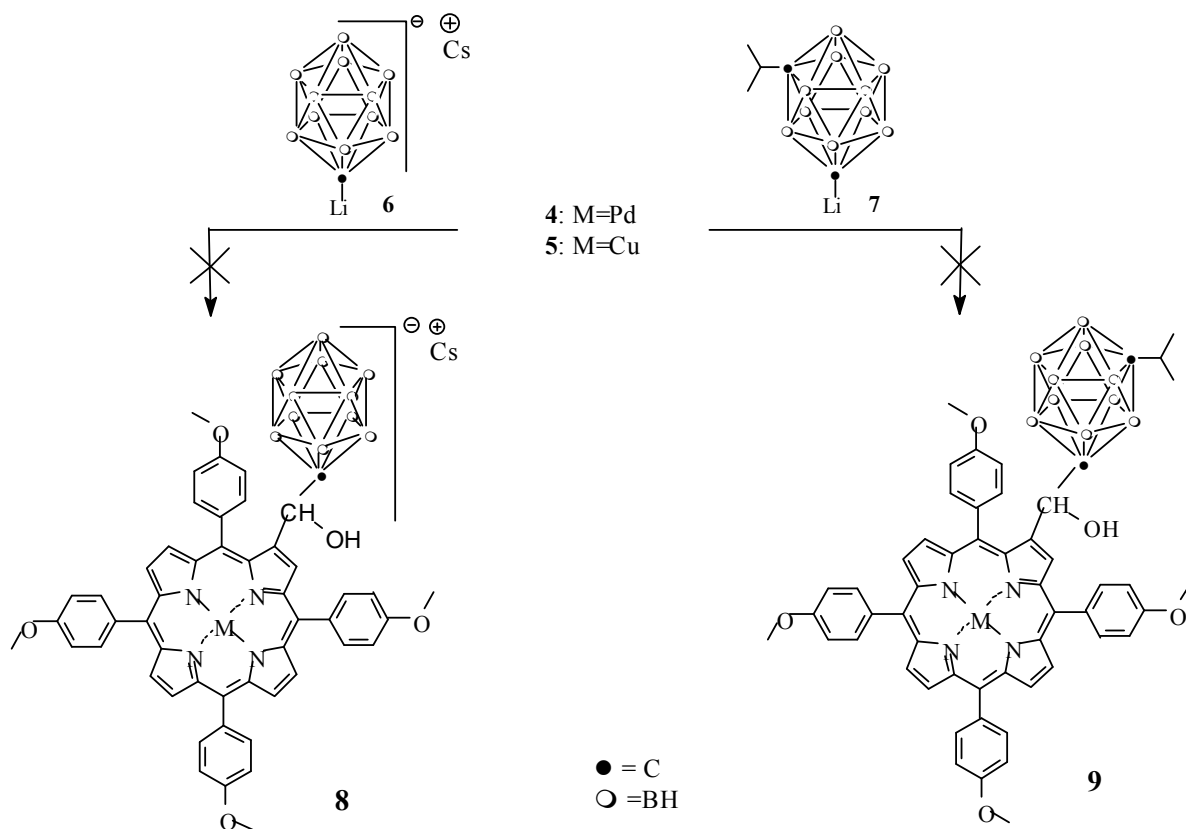


Схема 1.

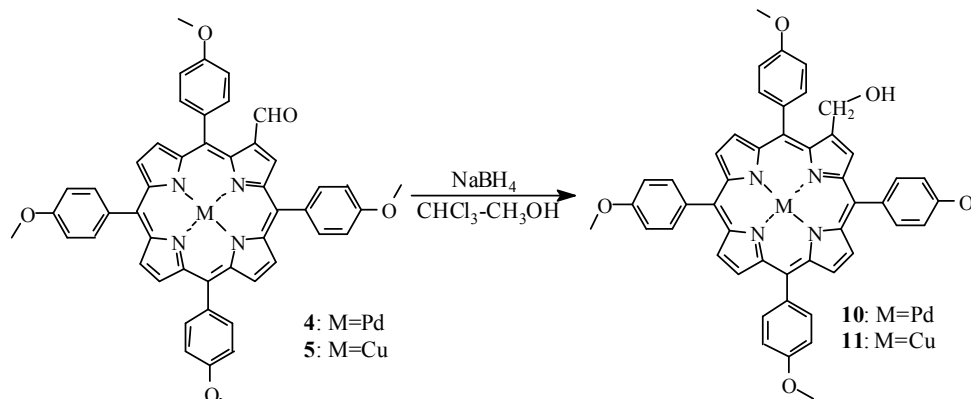


Схема 2.

Борирование порфиринов **10**, **11** проведено 9-*m*- и 1-*o*-карборанилуксусными кислотами (**12**, **13**) методом смешанных ангидридов. Карбоксильные группы карборановых кислот **12**, **13** активировали Wos_2O в пиридине.

Палладиевые комплексы **14**, **16** получены с выходом 30 и 38%, а медные (**15**, **17**) – с выходом 37 и 45%, соответственно (Схема 3).

Строение всех соединений подтверждено различными физико-химическими методами анализа. В ИК-спектрах борированных порфиринов **14–17** обнаружена интенсивная полоса поглощения около 2590 см^{-1} ,

соответствующая валентным колебаниям связи B–H, что указывает на *клозо*-строение карборана, полоса при 1730 см^{-1} соответствует валентным колебаниям группы C=O сложного эфира.

В ^1H -ЯМР-спектрах обнаружены сигналы протонов, соответствующие строению синтезированных соединений **14**, **16**. Спектры ^{11}B -ЯМР подтверждают *клозо*-структуру карборановых полиэдров в соединениях **14** и **16**, химические сдвиги ^{11}B находятся в диапазоне от -9 до -20 м.д. Соединения **14–17** охарактеризованы масс-спектрами.

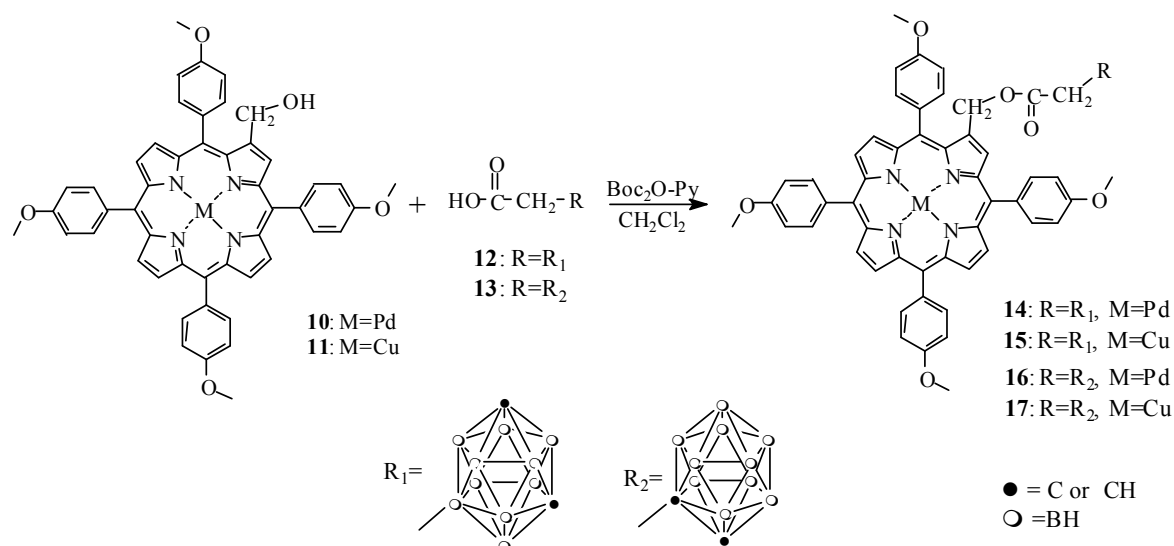


Схема 3.

Экспериментальная часть

В работе использовали пятиокись фосфора, гидроксид натрия, органические растворители (петролейный эфир, хлороформ, хлористый метилен, пиридин) отечественного производства, ди-*трет*-бутилпирокарбонат (Aldrich). Хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора, пиридин – над гидроокисью натрия.

Производные 1–5, 10, 11 получены по описанным методикам [10–12]. Все реакции проводились в безводных растворителях. Индивидуальность полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на пластинках Sorbfil фирмы ЗАО Сорбполимер (Россия) в системах: хлороформ (1), хлороформ–петролейный эфир, 2 : 1 (2). Очистка веществ проводилась колоночной хроматографией на силикагеле Merck 60 (0.040–0.063 мм).

Электронные спектры получали на спектрофотометре Jasco UV7800 (Япония) в хлористом метиле. ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker Equinox-55 в плёнке. Спектры ¹H- и ¹¹B-ЯМР сняты на приборе Bruker Avance-400 в CDCl₃. Масс-спектры регистрировали на время-пролетном масс-спектрометре VISION 2000 (MALDI).

Общая методика получения соединений 14–17

К раствору 0.040 ммоль (*o*-карборан-1-ил)уксусной или (*m*-карборан-9-ил)уксусной кислоты в смеси 1 мл хлористого метилена и 1 мл пиридина при перемешивании прибавляли 0.048 ммоль Woc₂O и оставляли на 30 мин при перемешивании и охлаждении до –5 °С в атмосфере аргона, затем к реакционной смеси добавляли 0.022 ммоль

порфирина 10 или 11 и перемешивали 4 ч. Растворители отгоняли в вакууме. Продукт очищали хромато-графически на колонке с силикагелем, элюент петролейный эфир–хлористый метилен, 2 : 1, затем 1 : 1, потом 1 : 3. Растворитель удаляли в вакууме, осадок сушили и пересаждали из раствора в хлороформе петролейным эфиром.

{[2-(*m*-Карборан-9-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)-порфириinato} палладий (II) (14)

Из 20 мг (0.023 ммоль) порфирина 10, 9 мг (0.044 ммоль) (*m*-карборан-9-ил)уксусной кислоты (12) и 11 мг (0.052 ммоль) Woc₂O получено 7 мг (30%) соединения 14. *R*_f 0.60 (2). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{max}, нм: 419.0, 488.2, 525.3, 558.0. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 2922 и 2852 (CH порфирина), 2599 (BH карборана), 1730 (C=O сложного эфира), 1245 (C–O метоксильных групп). ¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 8.80 (с, 6H, β-пиррол), 8.63 (с, 1H, β-пиррол), 8.07 (м, 8H, *o*-Ph), 7.25 (м, 8H, *m*-Ph), 5.30 (с, 2H, CH₂), 4.63 (с, 2H, CH-карборана), 4.10 (с, 12H, O-CH₃), 1.50 (с, 2H, B-CH₂). ¹¹B-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): –2.61 (с, 1B, B-9), –6.19 (д, 2B, J=163 Гц), –9.66 (д, 1B, J=151 Гц), –12.94 (д, 2B, J=163 Гц), –13.70 (д, 2B, J=164 Гц), –17.41 (д, 1B, J=181 Гц), –19.72 (д, 1B, J=181 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 1053 [M⁺].

{[2-(*m*-Карборан-9-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)-порфириinato} медь (II) (15)

Из 15 мг (0.018 ммоль) порфирина 11, 7 мг (0.036 ммоль) (*m*-карборан-9-ил)уксусной кислоты (12) и 9 мг (0.043 ммоль) Woc₂O получено 7 мг (38%) соединения 15. *R*_f 0.63 (1). Электронный спектр в хлористом мети-

лене, λ_{\max} , нм: 419.0, 503.8, 541.80, 578.0. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2924 и 2853 (СН порфирина), 2597 (ВН карборана), 1727 (С=О сложного эфира), 1246 (С–О метоксильных групп). Масс-спектр, m/z : 1010 [M^+].

{[2-(*o*-Карборан-1-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)-порфиригато} палладий (II) (16)

Из 20 мг (0.023 ммоль) порфирина **10**, 9 мг (0.044 ммоль) (*o*-карборан-1-ил)уксусной кислоты (**13**) и 11 мг (0.052 ммоль) Wos_2O получено 9 мг (37%) соединения **16**. R_f 0.62 (2). Электронный спектр в хлористом метиле-не, λ_{\max} , нм: 419.2, 487.5, 525.0, 557.0. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2919 и 2850 (СН порфирина), 2579 (ВН карборана), 1744 (С=О сложного эфира), 1245 (С–О метоксильных групп). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.80 (с, 6H, β -пиррол), 8.62 (с, 1H, β -пиррол), 8.05 (м, 8H, *o*-Ph), 7.26 (м, 8H, *m*-Ph), 5.30 (с, 2H, CH_2), 4.90

(с, 1H, СН-карборана), 4.10 (с, 12H, $\text{O}-\text{CH}_3$) 3.42 (с, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2$ карб). ^{11}B -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.78 (д, 1В, $J=148$ Гц), -5.49 (д, 1В, $J=148$ Гц), -9.56 (д, 2В, $J=139$ Гц), -10.59 (д, 2В, $J=140$ Гц), -11.71 (д, 2В, $J=154$ Гц), -12.92 (д, 2В, $J=157$ Гц). Масс-спектр, m/z : 1053 [M^+].

{[2-(*o*-Карборан-1-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)-порфиригато} медь (II) (17)

Из 18 мг (0.022 ммоль) порфирина **11**, 8 мг (0.043 ммоль) (*o*-карборан-1-ил)уксусной кислоты (**13**) и 10 мг (0.047 ммоль) Wos_2O получено 10 мг (45%) соединения **17**. R_f 0.65 (1). Электронный спектр в хлористом метиле-не, λ_{\max} , нм: 419.2, 502.0, 540.80, 578.0. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2921 и 2852 (СН порфирина), 2578 (ВН карборана), 1740 (С=О сложного эфира), 1249 (С–О метоксильных групп). Масс-спектр, m/z : 1010 [M^+].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Novel boronated derivatives of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin: synthesis and toxicity for drug-resistant tumor cells / V. A. Ol'shevskaya, A. V. Zaitsev, V. N. Luzgina, T. T. Kondratieva, O. G. Ivanov, E. G. Kononova, P. V. Petrovskii, A. F. Mironov, V. N. Kalinin, J. Hofmann, A. A. Shtil // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 109–120.
2. Boronated protohaemins: synthesis and *in vivo* antitumor efficacy / V. A. Ol'shevskaya, R. G. Nikitina, A. V. Zaitsev, V. N. Luzgina, E. G. Kononova, T. G. Morozova, V. V. Drozhzina, O. G. Ivanov, M. A. Kaplan, V. N. Kalinin, A. A. Shtil // Org. Biomol. Chem. – 2006. – Vol. 4. – P. 3815–3821.
3. Carboranylporphyrins for boron neutron capture therapy of cancer / R. P. Evstigneeva, A. V. Zaitsev, V. N. Luzgina, V. A. Ol'shevskaya, A. A. Shtil // Curr. Chem. Anti-cancer Agents. – 2003. – Vol. 3. – P. 383–392.
4. Synthesis of novel carboranylchlorins with dual application in boron neutron capture therapy (BNCT) and photodynamic therapy (PDT) / R. Luguya, F. R. Fronczek, K. M. Smith, M. G. H. Vicente // Append Radiation and Isotopes – 2004. – Vol. 61. – P. 1117–1123.
5. Clark, J. C. Novel carboranylporphyrins for application in boron neutron capture therapy (BNCT) of tumors / J. C. Clark, F. R. Fronczek, M. G. H. Vicente // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 2365–2368.
6. Carborane-containing metalloporphyrins for BNCT / M. Miura, D. D. Joel, M. M. Nawrocky, R. L. Micca, C. D. Fisher, J. C. Heinrichs, C. E. Rising, W. Walker, D. N. Slatkin // Advances in Neutron Capture Therapy. Amsterdam: Elsevier. – 1997. – Vol. 2. – P. 56–61.
7. Raitzig, A. Synthesis of boronated porphyrins with different hydrophobicity / A. Raitzig, S. Ruf, D. Gabel // Advances in Neutron Capture Therapy. Amsterdam: Elsevier. – 1997. – Vol. 2. – P. 62–66.
8. Синтез карборановых производных 2-[(2-карбоксивинил)-5,10,15,20-тетрафенил-порфирина / Р. П. Евстигнеева, В. Н. Лузгина, А. Ю. Горшков, П. В. Петровский, В. А. Ольшевская, Л. И. Захаркин // Мет. орг. хим. – 2003. – Т. 39, № 1. – С. 151–153.
9. Медьсодержащий монокарборанилпорфирин – прототип новых ДНК-связывающих цитотоксических соединений / А. А. Шишкин, О. Г. Иванов, А. В. Зайцев, Е. Г. Кононова, Е. А. Малинина, В. А. Ольшевская, В. Н. Калинин, И. Гофман, А. А. Штиль // Докл. АН. – 2005. – Т. 403, № 6. – С. 833–836.
10. Синтез новых анионных клозо-монокарборанилпроизводных 5,10,15,20-тетрафенил-порфирина / Р. П. Евстигнеева, В. А. Ольшевская, В. Н. Лузгина, А. В. Зайцев, Л. И. Захаркин // Докл. АН. – 2000. – Т. 375, № 5. – С. 631–633.
11. Порфирины: структура, свойства, синтез / К. А. Аскарров, Б. Д. Березин, Р. П. Евстигнеева [и др.] – М.: Наука, 1985. – 333 с.
12. Buchler, J. W. Vilsmeier-formylierung von metalloporphyrinen mit Co^{II} , Ni^{II} , Pd^{II} , Pt^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Co^{III} , Cr^{III} , Mn^{III} , Fe^{III} und Pt^{IV} in abhandigung von zentrametall / J. W. Buchler, C. Dreher, J. Herget // Liebigs. Ann. Chem. – 1988. – P. 43–54.