

На правах рукописи



003494 157

**ТАРАБУКИНА**

**Ирина Степановна**

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРОФИЛЛА *a*  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИС(N,N-ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТАНА**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

**Иваново 2010**

**25 MAR 2010**

Работа выполнена в Институте химии Коми Научного Центра Уральского Отделения Российской Академии наук

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук, доцент

Белых Дмитрий Владимирович

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор

Мамардашвили Нугзар Жораевич

доктор химических наук, доцент

Сырбу Сергей Александрович

**Ведущая организация:**

УРАН "Институт органической и физической химии им. Арбузова КазНЦ РАН"(г. Казань)

Защита диссертации состоится 15 марта 2010 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.063.01 в Ивановском государственном химико-технологическом университете

по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7. Тел./факс (4932)32-5433, e-mail dissovnet@isuct.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ивановского государственного химико-технологического университета по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 10.

Автореферат разослан "8" февраля 2010 г.

Ученый секретарь



Кувшинова Е.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Хлорофилл *a* и его производные представляют большой интерес в связи с их значительной ролью в живой природе и практическому применению в ряде областей (медицина, фотоэлектрохимия, фотокатализ и др.). Известно, что катионные порфирины являются эффективными фотосенсибилизаторами (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний, причем их эффективность во многом обусловлена способностью накапливаться в определенных органеллах клетки. Кроме того, внедрение катионных групп обуславливает повышение гидрофильности молекулы и может придать хлорофиллу растворимость в воде. Реакции внедренных диметиламинометильных групп могут быть также использованы для получения новых хлорофиновых соединений. Сам метилфеофорбид *a*, получаемые из него хлорофилл  $e_6$  и его ближайшие аналоги представляют собой хорошую основу для синтеза противоопухолевых ФС: известно, что такие соединения имеют хорошую тропность к злокачественным новообразованиям, способность генерировать синглетный кислород при облучении лазером и низкую темную токсичность. Таким образом, синтез катионных хлорофинов на основе метилфеофорбида *a* представляет значительный интерес. Для формирования на периферии хлорофитового макроцикла катионных групп удобно использовать алкилирование соответствующих третичных амино-групп. При этом наиболее предпочтительным вариантом является присоединение таких катионных фрагментов к хлорофитовому макроциклу углерод-углеродной связью. Известно, что для внедрения диметиламинометильной группы может быть использован *bis*(N,N-диметиламино)метан. Этот бисамин применяется в реакции Манниха для генерирования диметиламинометильного катиона, которое может быть достигнуто как при действии йодметана или ацилхлорида (получение «реагента Эшенмозера» и его аналогов), так и при действии слабой кислоты. Поскольку в молекулах производных хлорофилла *a* имеются центры для электрофильной атаки, эти процессы могут быть использованы для их аминометилирования.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящей работы является изучение взаимодействия производных хлорофилла *a* с *bis*(N,N-диметиламино)метаном как возможного метода внедрения диметиламинометильных групп, а также исследование дальнейших превращений полученных производных для формирования катионных фрагментов и изучение возможности введения других заместителей.

Анализ литературных данных показал, что для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить взаимодействие производных хлорофилла *a* с *bis*(N,N-диметиламино)метаном в различных условиях, обеспечивающих генерирование из последнего диметиламинометильного катиона (кипячение в полярных растворителях, действие Бренстедовых кислот различной силы, проведение реакции в присутствии кислот Льюиса) и выявление оптимальных условий аминометилирования производных хлорофилла *a*.

2. Изучить аминометилирование производных хлорофилла *a* различного строения *bis*(N,N-диметиламино)метаном в найденных оптимальных условиях. Выявить зависимость направления замещения и выхода продуктов реакции от строения субстрата и условий взаимодействия.

3. Исследовать взаимодействие бис(*N,N*-диметиламино)метана с порфириновыми соединениями различного строения для выявления границ применимости этого реагента в синтезе диметиламинотетильных производных порфиринов.

4. Синтезировать и исследовать катионные хлорины на основе полученных аминотетильных производных алкилированием третичной амино-группы.

5. Изучить взаимодействие аминометилированных хлоринов с нуклеофильными реагентами (спиртами, фенолом, аминами).

**Научная новизна.** Впервые реализовано аминометилирование производных хлорофилла *a* бис(*N,N*-диметиламино)метаном (в смеси ТГФ с уксусной кислотой) и показаны возможности этого реагента в химии производных хлорофилла *a*. Впервые осуществлено аминометилирование экзоцикла метилфеофорбида *a* и внедрение двух диметиламинотетильных заместителей в винильную группу 13-амидных производных хлорина  $e_6$  и некоторых других винил-хлоринов и винил-порфиринов, выявлено влияние условий и строения субстрата аминометилирования на направление реакции и выход продуктов. Показана возможность активирования винильной группы при внедрении катионов цинка и никеля в координационную сферу хлорина. Впервые получено производное хлорина  $e_6$  с фрагментом метилового эфира акриловой кислоты в положении 15 из метилфеофорбида *a* и его аминометилированного производного. Предложены механизмы протекающих реакций. Показано, что для полученного 15-акрилового производного реализуются 4 атропо-изомера. Алкилированием третичных амино-групп дважды аминометилированных производных хлорина  $e_6$  йодистым метилом впервые получены 13-амиды хлорина  $e_6$  с двумя катионными заместителями в винильной группе. Установлено, что некоторые из полученных дикатионных хлоринов могут образовывать истинные растворы в воде. Выявлено влияние размера гидрофобного заместителя в 13-амидной группе на способность полученных дикатионных хлоринов образовывать истинные растворы в воде. На примере взаимодействия дважды аминометилированного производного 13-*N*-метиламида хлорина  $e_6$  с различными нуклеофильными реагентами (алифатические спирты, фенол, амины) показано, что обе аллильные диметиламинные группы могут принимать участие в реакциях нуклеофильного замещения. Использование разработанного метода аминометилирования и найденных реакций полученных аминометилированных производных позволило получить 34 не описанных ранее соединения.

**Практическая значимость.** Предложен простой в исполнении и эффективный метод аминометилирования производных хлорофилла *a*, заключающийся в действии бис(*N,N*-диметиламино)метана в смеси ТГФ с уксусной кислотой при различных температурах. На основе найденной реакции аминометилирования винильной группы 13-амидов хлорина  $e_6$  предложен простой и эффективный метод получения дикатионных хлоринов (три стадии исходя из метилфеофорбида *a*), различающихся размером гидрофобной части, некоторые из них растворимы в воде. Все реакции, необходимые для синтеза дикатионных хлоринов, проходят, как правило, с выходами целевых продуктов 80% и выше, не требуют сложных процедур при проведении и хорошо масштабируются. Предложен метод синтеза никелевых, цинковых и медных комплексов природных хлоринов, заключающийся во взаимодействии природных хлоринов с наибольшим избытком или эквивалентным количеством соответствующего ацетилацетона-

та при кипячении в толуоле. Все полученные производные хлорофилла могут быть исследованы в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, а также (в случае комплексов) – в качестве темновых противоопухолевых цитостатиков.

**Апробация работы и публикации.** Основные материалы работы докладывались и обсуждались на IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006); Всероссийской научной конференции «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги» (Сыктывкар, 2007); VII Школе-конференции молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений (Одесса, 2007); Fifth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-5) (Moscow, Russia, 2008); XII Молодежной конференции по органической химии (Иваново-Суздаль 2009). По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 9 докладов на всероссийских и международных конференциях, получено 2 патента РФ.

**Работа выполнена** в соответствии с планами Института химии Коми НЦ УрО РАН как раздел комплексной темы лаборатории органического синтеза и химии природных соединений «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых материалов и физиологически активных веществ» № гос. рег. 0120.0 604259 и «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» № гос. рег. 01.2.00950779. Работа поддержана грантами Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации: «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов» (НШ-1206.2006.3; НШ-4028.2008.3).

**Личный вклад автора** состоит в и непосредственном участии в постановке цели и задач исследования, планировании эксперимента и обсуждении полученных результатов. Все описанные в работе эксперименты выполнены лично автором.

**Объем и структура диссертации** Диссертационная работа изложена на 145 стр., содержит 20 рисунков и состоит из введения, 3-х глав, выводов и списка литературы из 123 наименований. В Главе 1 (Литературный обзор) рассмотрены методы синтеза катионных порфиринов (получение предшественников и формирование катионных групп), реакции электрофильного замещения с участием производных хлорофилла в качестве субстратов и использование бис(N,N-диметиламино)метана как реагента в реакции Манниха. В заключительной части обзора литературы, на основании обобщения литературных данных, сформулированы задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной в работе цели. В Главе 2 приводятся обсуждение полученных результатов. В Главе 3 приведены методы получения соединений и их спектральные характеристики.

# ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

## 1. Получение субстратов для аминометилирования

Метилпиррофеофорбид *a* (2) был получен декарбоксилированием метилфеофорбида *a* (1) при кипячении в пиридине (Схема 1). Оксимы метилфеофорбида *a* (3) и метилпиррофеофорбида *a* (4), а также метоксим метилпиррофеофорбида *a* (5) получены по описанной в литературе методике. Цинковый, никелевый и медный комплексы метилпиррофеофорбида *a* (Схема 1) были получены кипячением (2) с эквимолярным количеством соответствующего ацетилацетоната в толуоле согласно разработанному нами методу. 13-Амиды хлорина *e*<sub>6</sub> (6-14) (Схема 1) были получены действием соответствующего амина на метилфеофорбид *a* (1).

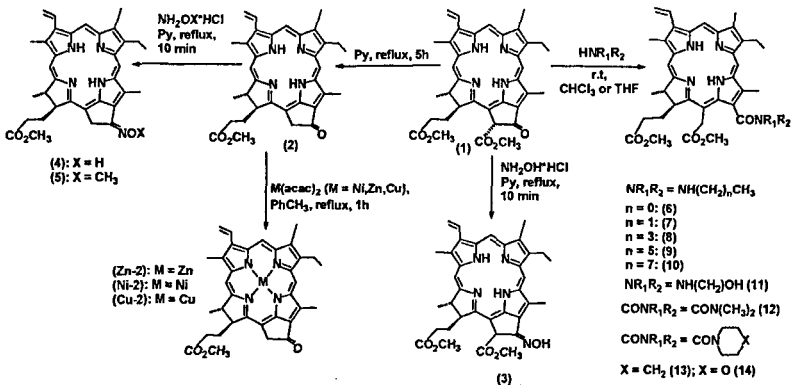


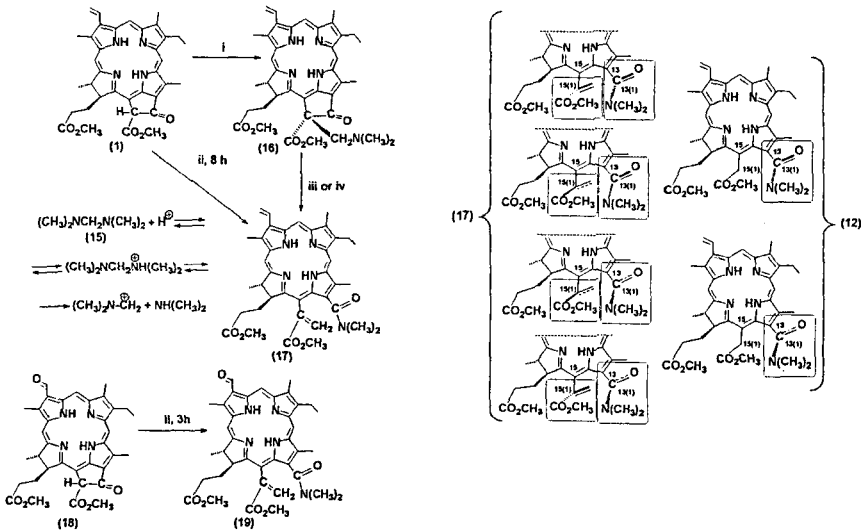
Схема 1

## 2. Аминометилирование порфириновых соединений с использованием бис(N,N-диметиламино)метана как аминометилирующего реагента

Известно, что в порфириновом макроцикле, если не считать периферических заместителей, имеется два центра для электрофильной атаки: β- и мезо-положения. В случае исследованных в настоящей работе производных хлорофилла *a* доступны для электрофильной атаки только мезо-положения, причем наиболее активным должно быть соседнее с гидрированным пиррольным циклом положение 20 (аналогично расположенное положение 15 занято). Из периферических заместителей исследованных производных хлорофилла *a* наиболее вероятным объектом для электрофильной атаки является винильная группа и, в случае метилфеофорбида *a* (1) и его аналогов, экзоцикл, представляющий собой относительно легко енолизирующийся фрагмент эфира циклической β-кетокислоты. Для генерирования диметиламинотильного катиона из бис(N,N-диметиламино)метана (15) в реакциях с производными хлорофилла и некоторыми другими порфириновыми соединениями наиболее удобным и эффективным оказалось взаимодействие со слабой кислотой (проведение реакции в смеси ТГФ с уксусной кислотой 1:1 по объему при различных температурах) (Схема 2).

## 2.1. Взаимодействие бис(N,N-диметиламино)метана с метилфеофорбидом *a* и его аналогами

Экзоцикл метилфеофорбида *a* (**1**) и его аналогов является активным реакционным центром, вступающим в самые разнообразные реакции, многие из которых используются для синтеза различных хлориновых соединений. Енольная форма экзоцикла представляет собой активный реакционный центр при взаимодействии с электрофилами, причем его активность должна быть значительно больше, чем активность винильной группы в аналогичных реакциях: +M-эффект гидроксила сильно активирует кратную связь в енольной группе. Это предположение полностью подтвердилось при исследовании взаимодействия бис(N,N-диметиламино)метана (**15**) с метилфеофорбидом *a* (**1**) (схема 2). Оказалось, что при 10-12°C в ТГФ/АсОН происходит аминометилирование в  $\alpha$ -положение по отношению к кето-группе экзоцикла (**1**) с образованием 13(2)-диметиламинометильного производного (**16**).



i (**15**), ТГФ-АсОН, 10-12°C, 24 ч, выход 75%; ii (**15**), ТГФ, кипячение, выход 40%; iii ТГФ-АсОН, 48 ч, комн. темп., выход 45%; iv ТГФ, кипячение 15ч, выход 20%.

Схема 2

Аминометилирование метилфеофорбида *a* (**1**) происходит стереоселективно, образуется только 13(2)*R*-диастереомер (данные ROESY). Стереоселективность протекания реакции можно объяснить тем, что енольная форма соединения (**1**) не является, по всей видимости, строго плоской. Карбометоксильная группа в положении 13(2) несколько вытеснена в трансoidное положение по отношению к метилпропионатному заместителю в положении 17 за счет взаимного отталкивания этих заместителей. Поэтому при электрофильной атаке кратной связи енольной формы (**1**) противоположная сторона ее оказывается стерически более доступной. В результате образуется только один диастереомер с диметиламинометильным заместителем, расположенным по одну сторону плоскости хлоринового макроцикла с 17-пропионатным фрагментом.

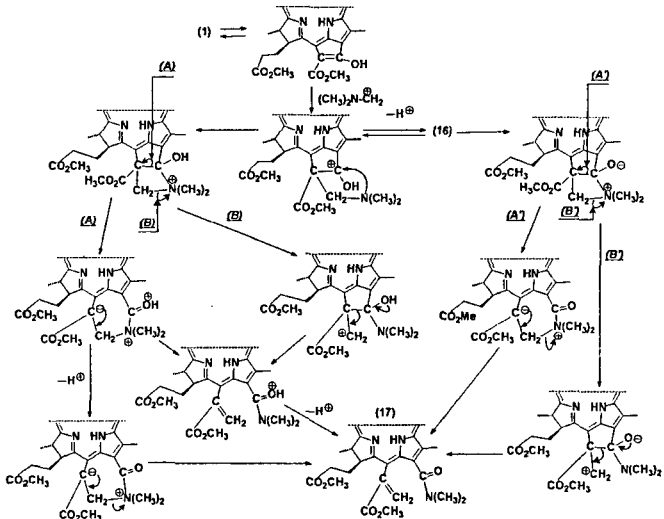


Схема 3

Интересно, что образование продукта аминометилирования происходит в очень узком диапазоне условий. Небольшое увеличение температуры (до 18-20°C) или времени реакции приводит к изомеризации производного (16) с образованием 13-диметиламидного производного хлорина  $e_6$  с фрагментом метилового эфира акриловой кислоты в положении 15 (17) (Схемы 2-4). Исследование соединения (17) при помощи спектроскопии ЯМР показывает, что для этого соединения реализуются четыре пространственных изомера. Мы предполагаем, что для соединения (17) реализуются атропоизомеры с различным взаимным расположением плоскостей хлоринового макроцикла, амидной группы в положении 13 и фрагмента метилового эфира акриловой кислоты в положении 15 (схема 2). Появление четырех атропоизомеров для соединения (17) может быть обусловлено затруднением вращения вокруг связей (13)C-(13(1))C и (15)C-(15(1))C (схема 2). Аналогичное явление наблюдалось при исследовании производных хлорина  $e_6$  с третичными амидными группами в положении 13, таких как хлорин  $e_6$  13-N,N-диметиламид-15,17-диметиловый эфир (12): по литературным данным, такие соединения существуют в виде двух атропоизомеров, отличающихся друг от друга взаимным расположением хлоринового макроцикла и 13-амидной группы (схема 2).

Возможные механизмы образования соединения (17) приведены на схемах 3 (механизм 1) и 4 (механизм 2). Механизм 1 реализуется при проведении реакции в присутствии уксусной кислоты, когда удастся зафиксировать образование диметиламинометильного производного (16). Реализация механизма 2 возможна при кипячении в ТГФ без кислоты, когда образование (16) не наблюдается. Дополнительным аргументом в пользу возможности реализации механизма 2 может служить сильное уменьшение (с 8 ч до 3 ч) времени образования аналогичного продукта в случае реакции бисамина (15) с метилфеофорбидом *d* (18) (Схема 2, продукт 19). Известно, что внедрение электроноакцепторной альдегидной группы на периферию аналога



метилфеофорбида *a* повышает реакционную способность keto-группы в положении 13(1) экзоцикла в реакциях с аминами, что и обуславливает уменьшение времени реакции.

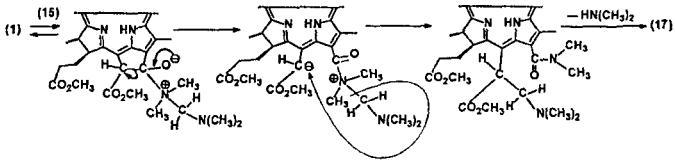


Схема 4

Таким образом, действием бис(*N,N*-диметиламино)метана (15) на метилфеофорбид *a* (1) в зависимости от условий могут быть получены не описанные ранее 13(2)-*N,N*-диметиламинотильное производное метилфеофорбида *a* (16) и 13-диметиламидное производное хлорина *e*<sub>6</sub> с фрагментом метилового эфира акриловой кислоты в положении 15 (17). Винильная группа метилфеофорбида *a* (1) в условиях аминотетилирования экзоцикла в реакцию не вступает.

## 2.2. Аминотетилирование 13-амидов хлорина *e*<sub>6</sub>

Как и следовало ожидать, для аминотетилирования винильной группы 13-амидов хлорина *e*<sub>6</sub> (6-14) требуются более жесткие условия, чем для аминотетилирования экзоцикла метилфеофорбида *a* (1). Реакцию удается осуществить при кратковременном (20-30 минут) кипячении винилхлоринов (6-14) с избытком бисамина (15) в ТГФ/АсОН. В результате реакции с хорошим выходом образуются дважды аминотетилированные по винильной группе 13-амиды хлорина *e*<sub>6</sub> (23-28) (Схема 5). Аминотетилирование протекает как электрофильное замещение с промежуточным образованием диметиламинотильного катиона из бисамина (15) при действии кислоты. В результате реакции образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1 (данные ЯМР <sup>1</sup>H).

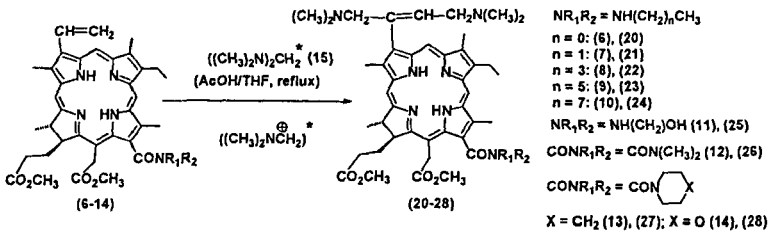


Схема 5

Взаимодействие метилфеофорбида *a* (1) с бисамином (15) в этих же условиях приводит к тому, что в реакцию вступают и экзоцикл и винильная группа, причем реакция по экзоциклу не ограничивается аминотетилированием и происходит изомеризация с образованием 15-акрилового производного (29) (Схема 6). Образовавшаяся в положении 15 замещенная винильная группа при этом не аминотетилируется: ее пониженная по сравнению с винильной группой в положении 3 реакционная способность обусловлена, во-первых, отрицательным мезомерным эффектом сложноэфир-

ной группы и, во-вторых, стерическими препятствиями, обусловленными соседними заместителями.

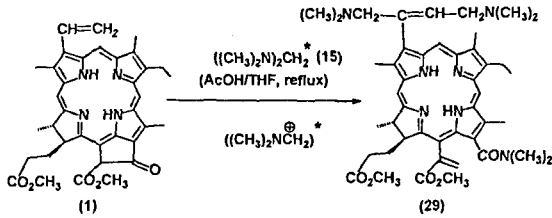


Схема 6

Интересно, что дизамещение в винильной группе происходит даже при комнатной температуре: взаимодействие 13-амида (6) с бисамином (15) приводит к медленному аминотимилрованию сначала амидной, а затем винильной группы (Схема 7).

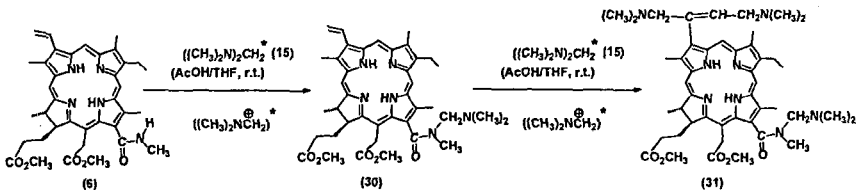


Схема 7

### 2.3. Взаимодействие бис(N,N-диметиламино)метана с другими хлоринами и порфиринами

С целью выяснения возможностей бис(N,N-диметиламино)метана (15) как аминотимлирующего агента в химии порфириновых соединений в настоящей работе было исследовано взаимодействие бисамина (15) с порфиринами и хлоринами, имеющими другие заместители в макроцикле (Схемы 8-11).

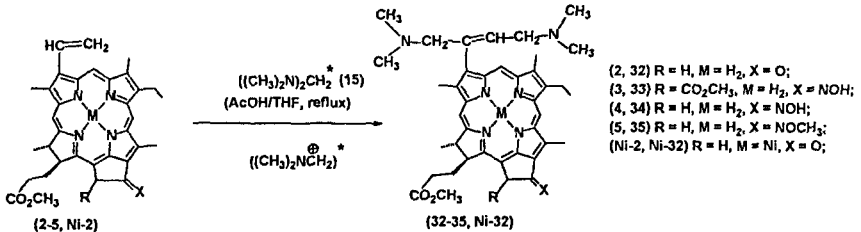


Схема 8

Взаимодействие порфириновых производных (2-5) с бисамином (15) приводит к образованию сложной смеси продуктов (данные ТСХ и ЯМР <sup>1</sup>H). Основными компонентами

наименее полярных фракций получающихся смесей являются продукты аминотетирования (соответственно (32-35)). Комплекс (Cu-2) в этих условиях в реакцию не вступает, а (Ni-2) с выходом 60% образует продукт аминотетирования (Ni-32). Полученные результаты могут быть объяснены, с одной стороны, –M-эффектом кетогруппы экзоцикла, приводящим к дезактивации винильной группы, с другой стороны – возможными побочными реакциями с участием экзоцикла. Внедрение катиона никеля в случае (Ni-2) приводит к активации винильной группы, что и приводит к хорошему результату.

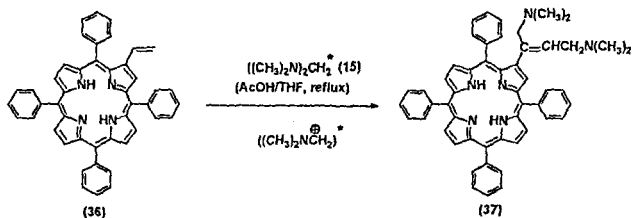


Схема 9

Аминотетирование винильной группы  $\beta$ -винил-тетра-(мезофенил)-порфина (36), как и в случае 13-амидов хлорина  $e_6$ , приводит к дважды аминотетированному производному (37), (Схема 9), однако выход (37) не превышает 10%. Аналогично реагирует диметилвый эфир протопорфина (38): выход продукта аминотетирования обеих винильных групп (39) (Схема 10) не превышает 10%. Низкий выход аминотетированных порфиринов (37, 39) связан, по всей видимости, с низкой устойчивостью исходного порфина и продукта его аминотетирования в условиях проведения реакции. Аналогично аминотетированию 13-амидов хлорина  $e_6$ , полученные порфирины (37, 39) представляют собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1 (в случае (39), в котором аминотетированию подвергаются две винильные группы, образуется смесь из четырех пространственных изомеров).

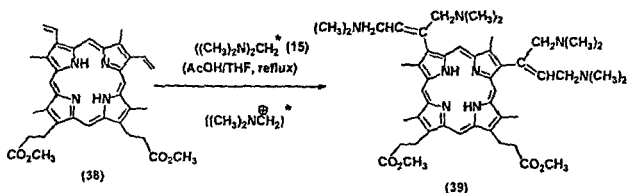


Схема 10

Также было исследовано взаимодействие бис(N,N-диметиламино)метана с порфиринами, имеющими свободные  $\beta$ -положения. Реакция с диметилвым эфиром дейтеропорфина (40) приводит, по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии, к смеси моноаминотетированных производных (41) и (42) с общим выходом 15% (Схема 11). Увеличение времени реакции приводит к образованию смеси полярных соединений и не позволяет получить дважды аминотетированные производные.

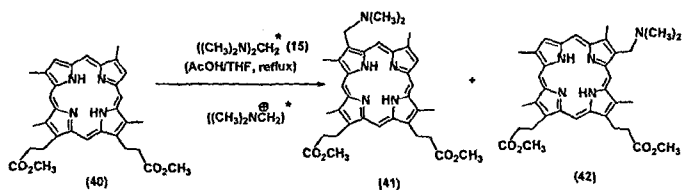


Схема 11

Свободные  $\beta$ -положения тетрафенилпорфина не вступают в реакцию с бис(*N,N*-диметиламином)метаном даже после 6 часов кипячения в смеси ТГФ с уксусной кислотой.

Таким образом, наличие электроноакцепторных заместителей и искажение хлороинового макроцикла, вызванные наличием экзоцикла, а также переход от хлороинового макроцикла к порфириновому препятствует аминометилированию бис(*N,N*-диметиламином)метаном винильной группы и свободных  $\beta$ -положений многих из исследованных субстратов.

#### 2.4 Аминометилирование цинковых комплексов хлоринов и порфиринов.

Как было показано в предыдущем разделе, продукт аминометилирования винильной группы далеко не всегда может быть получен кипячением субстрата с бис(*N,N*-диметиламином)метаном в смеси ТГФ с уксусной кислотой. Устранение побочных реакций, снижающих выход продуктов аминометилирования, могло бы быть достигнуто за счет более мягких условий реакции. Однако, исследование взаимодействия бис(*N,N*-диметиламином)метана с некоторыми производными хлорофилла в ТГФ/АсОН при комнатной температуре показывает, что, хотя диметиламинотильный катион в этих условиях образуется (см. аминометилирование экзоцикла соединения (1)), реакционная способность винильной группы недостаточна для реализации аминометилирования. В случае *N*-метиламида (6) в реакцию вступает 13-амидная группа (см. раздел 2.1). В случае метилпиррофеофорбида *a* (2) происходит аминометилирование экзоцикла (Схема 12).

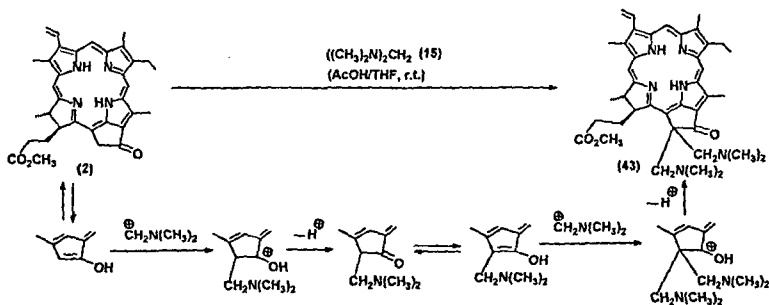


Схема 12

И в случае *N*-метиламида (6) и в случае метилпиррофеофорбида *a* (2) образование продукта аминометилирования происходит медленно, конверсия исходных веществ мала и выходы продуктов реакции крайне низки. Известно, что внедрение цинка в координационную сферу винил-порфирина повышает реакционную способность их винильной группы в реакциях с электрофилами, что может быть использовано для аминометилирования порфириновых соединений, которые не удалось вовлечь в реакцию. В настоящей работе исследовано взаимодействие цинковых комплексов порфиринов (2, 4, 5, 38, 40) с *bis*(*N,N*-диметиламино)метаном (15) при комнатной температуре в ТГФ/АсОН с целью синтеза безметалльных аминометилированных производных. Несмотря на относительно высокую лабильность цинковых комплексов, их деме­таллирование в условиях реакции не происходит. Получение безметалльных производных осуществляли деме­таллированием образующихся из комплексов продуктов аминометилирования при действии концентрированной соляной кислоты непосредственно на реакционную смесь без выделения аминометилированных комплексов. Наилучших результатов удалось добиться в случае метилпиррофеофорбида *a* (2), его оксима (4) и метоксима (5) (30-40% (32-34), Схема 13). Аминометилирование цинковых комплексов происходит аналогично аминометилированию 13-амидов хлорина  $\epsilon_6$ .

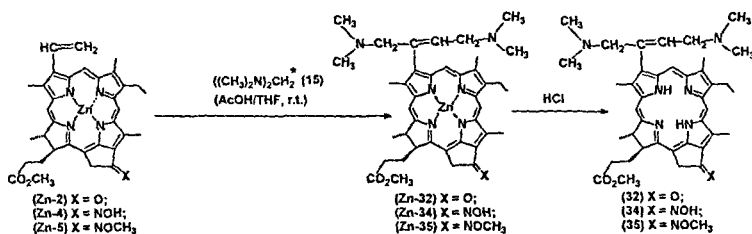


Схема 13

Использование цинковых комплексов для получения аминометилированных производных диметилвых эфиров прото- (Zn-38) и дейтеро- (Zn-40) порфиринов не позволило улучшить результат, полученный при кипячении безметалльных порфиринов с *bis*N,N(диметиламино)метаном (15) в ТГФ/АсОН. Хотя взаимодействие происходит при комнатной температуре, в случае цинкового комплекса диметилвого эфира дейтеропорфирина с низким выходом образовалась смесь продуктов моноаминометилирования (Схема 14) при неполной конверсии (Zn-40).

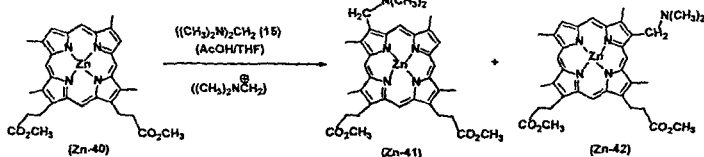


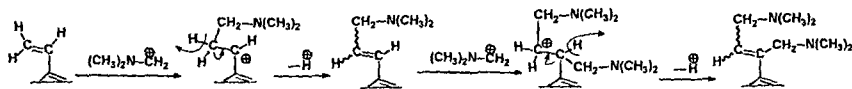
Схема 14

В случае цинкового комплекса диметилвого эфира протопорфирина произошло образование сложной смеси продуктов, содержание четырехжды аминометилированного производного в которой так же невелико, как и в реакции с безметалльным

порфирином. Кроме того, деме­таллирование аминотетильных производных осложне­но низкой устойчивостью как самих комплексов, так и деме­таллированных продук­тов.

Аминотетилирование мезо-положений всех исследованных порфиринов и их комплексов не происходит ни при каких условиях. Увеличение времени реакции, ко­торое могло бы привести к мезо-замещению в молекулах порфиринов и хлоринов со свободными мезо-положениями, приводит к образованию продуктов осмоления, обу­словленному реакциями активных функциональных групп, имеющихся на периферии макроциклов этих соединений. Для выявления возможности аминотетилирования *бис*(*N,N*-диметиламино)метаном мезо-положений было исследовано его взаимодей­ствие с не имеющим активных групп октаэтилпорфином и его цинковым, никелевым и медным комплексами более длительное время в ТГФ/АсОН (при кипячении в тече­ние 10 часов в случае октаэтилпорфина и его никелевого и медного комплексов и 10 суток при комнатной температуре в случае цинкового комплекса октаэтилпорфина). Однако, несмотря на ужесточение условий и увеличение времени реакции, аминоте­тилирование мезо-положений не наблюдалось.

#### Использование $\text{CH}_2(\text{NCH}_3)_2$ , ТГФ/АсОН



#### Использование реагента Эшенмозера

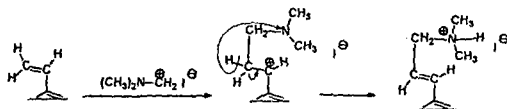


Схема 15

Полученные результаты позволяют отметить, что аминотетилирование порфириновых соединений с использованием *бис**N,N*(диметиламино)метана (15) во многом схоже с аминотетилированием при помощи реагента Эшенмозера, что определяется природой электрофила, участвующего в реакции. Однако по литературным данным при аминотетилировании винильной группы реагентом Эшенмозера происходит образование производных с монозамещенной винильной группой (Схема 15). Различие результатов аминотетилирования действием *бис*(*N,N*-диметиламино)метана и реагентом Эшенмозера можно объяснить тем, что в случае реагента Эшенмозера в результате реакции формируется катионная группа, которая препятствует повторной атаке со стороны электрофила (Схема 15). При использовании *бис*(*N,N*-диметиламино)метана после замещения одного из протонов формируется электронейтральный заместитель и второй диметиламинотетильный катион может вступать в реакцию. Образование дважды аминотетилированных производных в случае цинковых комплексов, несмотря на мягкие условия реакции, подтверждает предположение о препятствии повторной атаке электрофила со стороны катионной группы, образующейся при использовании реагента Эшенмозера.

Таким образом, предложенный нами метод аминометилирования *бис*(*N,N*-диметиламино)метаном дополняет методы, описанные в литературе, и позволяет получить не описанные ранее производные хлорофилла *a*, в том числе дважды аминометилированные по винильной группе производные хлорофилла *a*. Простота применяемых процедур и хорошие выходы продуктов аминометилирования позволяет рассматривать полученные соединения как возможные субстраты для дальнейших превращений.

### 3. Синтез и исследование катионных хлоринов на основе полученных аминометильных производных

Внедренные диметиламинотильные группы могут быть использованы для формирования катионных заместителей. Реакция полученных дважды аминометилированных производных хлорофилла *a* (20-28) с йодистым метилом позволяет получить дикаатионные амфифильные хлорины (44-52), имеющие различный размер гидрофобной части молекулы (Схема 16).

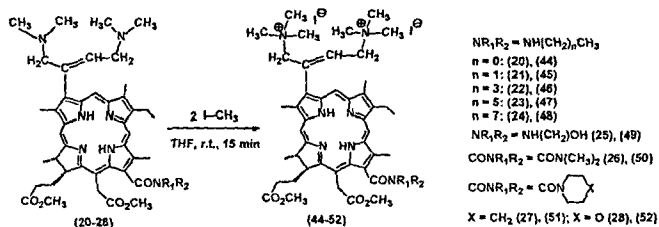


Схема 16.

Изучена растворимость полученных катионных хлоринов в воде. Оказалось, что имеющее относительно небольшой гидрофобный фрагмент соединение (44) растворимо в воде, причем образует истинные растворы. Исследование раствора полученного дикаатионного хлорофилла в дейтерированной воде методом ЯМР  $^1\text{H}$  позволяет выявить сигналы большинства протонов хлорофиллового макроцикла, не участвующих в обменных реакциях. В случае образования коллоидных растворов сигналы протонов макроцикла наблюдать не удается. Внедрение этильной и больших по размерам групп приводит к потере растворимости в воде. Растворимость в воде придает также наличие в амидном фрагменте гидрофильной группы: гидрокси-производное (49), так же как и соединение (44), образует истинный раствор в воде.

### 4. Реакции нуклеофильного замещения с участием хлоринов с аллильной амино-группой.

По литературным данным мезо-диметиламинотильные производные порфиринов вступают в реакции нуклеофильного замещения с участием бензильной диметиламинной группы. Поэтому полученные в настоящей работе дважды аминометилированные производные хлорофилла *a*, имеющие аллильные диметиламино-группы могут представлять интерес с точки зрения их дальнейшей химической модификации с использованием реакций  $\text{S}_\text{N}$ . Для исследования поведения подобных соединений в реакциях  $\text{S}_\text{N}$  был использован дважды аминометилированный хлорин (20). Для гене-

рирования карбокатиона из аллильной amino-группы были использованы три различных способа (Схема 17): нагревание в полярных растворителях (ТГФ, спирты, амины); действие кислот Льюиса и предварительная кватернизация диметиламинометильных групп, позволяющие сформировать «хорошую» уходящую группу. В качестве нуклеофильных агентов использовались спирты (метиловый, изопропиловый, бутиловый, изоамиловый), амины, вода и фенол (Схема 17). Из всех исследованных нуклеофилов продукты реакции  $S_N$  удалось получить только в случае метилового и бутилового спиртов при генерировании карбокатиона действием ацетата цинка. Из аминов реагирует только этаноламин, причем происходит только амидирование сложной нозфирной группы заместителя в положении 17 ((59), Схема 17). Выход бутилового производного (54) в 3-4 раза ниже, чем продукта реакции с метанолом (53) (40% для (53) и 10% для (54)) (кроме реакций amino-групп происходит образование цинковых комплексов, которые были деметаллированы кратковременным действием соляной кислоты).

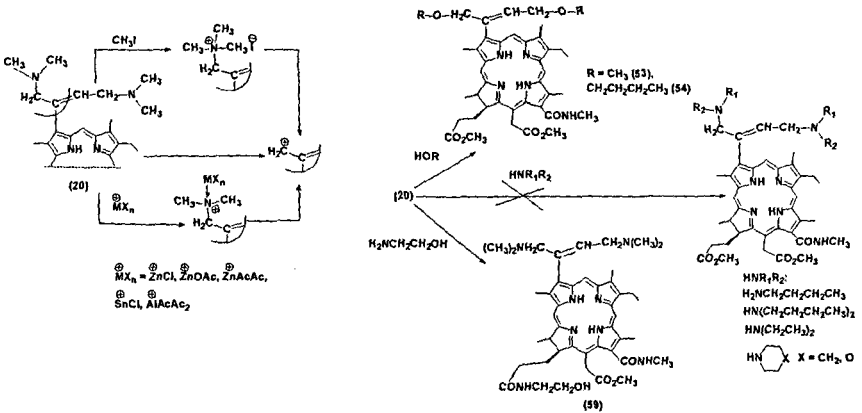


Схема 17

Таким образом, на исследование взаимодействия дважды аминотетированного хлорофилла (20) с нуклеофильными агентами показало, что продукты реакции нуклеофильного замещения образуются только с относительно простыми нуклеофилами, поэтому использование аналогичных реакций для присоединения более сложных фрагментов представляется на сегодняшний день проблематичным и требует дополнительных исследований.

### Основные результаты и выводы.

1. Предложен новый метод аминотетирования производных хлорофилла *a*, основанный на генерировании диметиламинометильного катиона из *bis*(*N,N*-диметиламино)метана в присутствии слабой кислоты и заключающийся в действии на хлорофилл *bis*(*N,N*-диметиламино)метана в смеси равных объемов уксусной кислоты с ТГФ при различных температурах. Разработанный метод позволил реализовать аминотетирование метилфеофорбида *a* по положению 13(2) экзоцикла и осуществить вне-



дрение двух диметиламинометильных заместителей в винильную группу 13-амидов хлорина  $e_6$ .

2. Показано, что цинковые и никелевые комплексы форбиновых производных хлорофилла  $a$  могут быть использованы в качестве субстратов для аминотетилирования *bis*( $N,N$ -диметиламино)метаном: винильная группа этих соединений реагирует при комнатной температуре аналогично винильной группе 13-амидов хлорина  $e_6$  с образованием дважды аминотетилированных производных. Деметаллирование продуктов аминотетилирования цинковых комплексов, проведенное без их выделения, позволяет получить дважды аминотетилированные форбиновые производные хлорофилла  $a$  с выходами 30-40%, считая от исходного безметалльного производного.

3. Установлено, что изомеризация 13(2)-(диметиламинометил)-метилфеофорбида  $a$  приводит к неопisanному ранее производному хлорина  $e_6$  с фрагментом метилового эфира акриловой кислоты в положении 15. Показано, что это же соединение может быть получено действием *bis*( $N,N$ -диметиламино)метана непосредственно из метилфеофорбида  $a$  без промежуточного образования 13(2)-диметиламинометильного производного. Предложены механизмы протекающих реакций.

4. Исследование реакций нуклеофильного замещения с участием аллильных диметиламино-групп дважды аминотетилированного производного 13- $N$ -метиламида хлорина  $e_6$  и его кватернизованного производного с использованием в качестве нуклеофилов спиртов, фенолов и аминов показало, что нуклеофильное замещение возможно с участием обеих третичных аллильных аминогрупп.

5. Алкилированием третичных амино-групп дважды аминотетилированных производных хлорина  $e_6$  йодистым метилом получены новые амфифильные дикатионные хлорины, различающиеся размером гидрофобной части. Показано, что некоторые из полученных дикатионных хлоринов могут образовывать истинные растворы в воде, причем внедрение в амидную группу гидрофобных заместителей (начиная с двух метильных или одной этильной группы) приводит к потере растворимости.

#### Публикации по теме диссертации

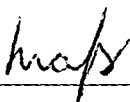
1. Бельх Д.В., Тарабукина И.С., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Никелевые комплексы производных хлорофилла // Журнал общей химии. 2007. Т. 77. № 7. С. 1218-1225.
2. Dmitri V. Belykh, Irina S. Tarabukina, Ivan V. Gruzdev and Aleksandr V. Kutchin. Unexpected transformations of methylpheophorbide  $a$  under the action of *bis*( $N,N$ -dimethylamino)methane // Mendeleev Communications. 2007. № 6. P. 340-342.
3. Бельх, Д.В., Тарабукина, И.С., Груздев, И.В., Кучин, А.В. Превращения экзоцикла метилфеофорбида  $a$  под действием *bis*( $N,N$ -диметиламино)метана // Журнал органической химии. 2009. Т. 45. Вып.1. С. 1-9.
4. Dmitri V. Belykh, Irina S. Tarabukina, Ivan V. Gruzdev, Mikhail I. Kodess, and Aleksandr V. Kutchin. Aminomethylation of chlorophyll  $a$  derivatives using *bis*( $N,N$ -dimethylamino)methane // J. Porphyrins and Phthalocyanines. 2009 V. 13. P. 949-956.

5. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Способ получения комплексов производных хлорофилла (а) с переходными металлами // Патент № 2310658. Оpubл. 20.11.2007. Бюл. № 30.
6. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Кучин А.В. Способ синтеза производных хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами. // Патент № 2337103. Оpubл. 27.10.2008. Бюл. № 32.
7. Д.В. Белых, И.С. Тарабукина, А.В. Кучин. Синтез никелевых комплексов природных хлоринов. // Тезисы докладов. IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». 2006. Сыктывкар. С. 33.
8. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Груздев И.В., Кучин А.В. Неожиданные превращения метилфеофорбида *a* под действием *bis*(N,N-диметиламино)метана // Тезисы докладов. Всероссийская научная конференция «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги». 2-5 апреля 2007. Сыктывкар. С. 16-18.
9. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Груздев И.В., Кодесс М.И., Кучин А.В. Простой метод синтеза производных хлорофилла с двумя N,N-диметиламинометильными группами // Тезисы докладов. Всероссийская научная конференция «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги». 2-5 апреля 2007. Сыктывкар. С. 19-20.
10. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Груздев И.В., Кодесс М.И., Кучин А.В. Взаимодействие производных хлорофилла *a* с *bis*(N,N-диметиламино)метаном // Тезисы докладов. VII школа-конференция молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. 7-10 сентября 2007. Одесса. С. 69-71.
11. Dmitri V. Belykh, Irina S. Tarabukina, Ivan V. Gruzdev, Mikhail I. Kodess, and Aleksandr V. Kutchin. Aminomethylation of chlorophyll *a* derivatives using *bis*(N,N-dimethylamino)methane. // Fifth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-5). July 6 -11, 2008 Moscow, Russia. Book of abstracts. P. 218.
12. Тарабукина И.С., Белых Д.В., Груздев И.В., Кучин А.В. Новые дикатионные производные хлорина  $e_6$  // Тезисы докладов. XX Международная конференция по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (ICPC-10). 2009 Иваново. С. 74-75.
13. Тарабукина И.С., Белых Д.В., Груздев И.В., Кучин А.В. Аминометилирование цинковых комплексов форбиновых производных хлорофилла *a* с использованием *bis*(N,N-диметиламино)метана // Тезисы докладов. XII Молодежная конференция по органической химии. 7-11 декабря 2009 года. Иваново. С. 390-392.

14

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю к.х.н., доц. Белых Д.В. за всестороннюю помощь и поддержку на всех этапах работы; к.х.н., доц. Груздеву И.В. за помощь в проведении масс-спектрометрических исследований синтезированных соединений; к.х.н. Кодессу М.И. (Центр «Урал-ЯМР», Екатеринбург) и н.с. Зайнулиной Е.Н. (Лаборатория физико-химических методов исследования, Институт химии Коми НЦ УрО РАН) за помощь в проведении ЯМР-спектроскопических исследований синтезированных соединений, к.х.н., вед. н. с. Ишкову Ю.В. (Одесский государственный университет им. И.И. Мечникова) за предоставленные винильные производные ТФП, д.х.н., проф. Семейкину А.С. за предоставленные диметилловые эфиры прото- и дейтеропорфирина и октаэтилпорфин; коллективам Лаборатории органического синтеза и химии природных соединений (Институт химии КомиНЦ УрО РАН) и Кафедры органической химии (химико-биологический факультет СыктГУ) за полезное обсуждение полученных результатов.

Ответственный за выпуск:



Тарабукина И.С.

Подписано в печать 12.01.2010.

Заказ № 5

Тираж 110

---

Информационно-издательский отдел Коми научного центра УрО РАН

167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.