

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТАРИЛПОРФИРИНОВ

С.А. Сырбу, А.Н. Киселев, М.А. Лебедев, Я.Е. Кибирева

Сергей Александрович Сырбу (ORCID 0000-0003-1482-2809)*, Алексей Николаевич Киселев (ORCID 0000-0002-6664-6221), Яна Евгеньевна Кибирева (ORCID 0000-0002-2473-7491)

Лаборатория «Новые материалы на основе макроциклических соединений», Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: ssa@isc-ras.ru*, scatol@yandex.ru, filippova.isuct@gmail.com

Михаил Александрович Лебедев (ORCID 0000-0002-9318-3816)

Кафедра органической химии, Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: 89303634733@yandex.ru

Разработана стратегия направленного синтеза ряда несимметричных водорастворимых порфиринов, имеющих на периферии макроцикла фрагменты малых гетероциклических молекул, позволяющих осуществлять настройку на те или иные биомишени и регулировать гидрофобно/ гидрофильный баланс. Для получения ковалентной связи между гетероциклическими молекулами и порфириновым макроциклом использовались методы металлорганического катализа. Установлено, что гетарилирование 5-(4-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфина гетероаренами, содержащими «кислые» C–H-связи, такими как бензоксазол, бензотиазол, 1,3,7-триметилксантин и N-метилбензимидазол, идет в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/PPh₃/K₂CO₃ в кипящем толуоле. Порфирин с фрагментами гуанина был получен с использованием каталитической системы на основе ацетатов меди (II) и палладия (II) в кипящей уксусной кислоте, а с остатком аденина – с использованием каталитической системы на основе ацетата палладия (II) и иодида меди (I) в кипящей воде. Для получения порфирина с остатком индола вначале модификации был подвергнут 4-бромбензальдегид с использованием каталитической системы на основе хлорида палладия. Нами была предложена альтернативная методика получения данного замещенного бензальдегида. Далее с помощью смешанно-альдегидной конденсации с пирролом в кипящей пропионовой кислоте с добавкой пропионового ангидрида в атмосфере аргона был получен соответствующий порфириноген. Его окисление кислородом воздуха привело к желаемому индолзамещенному порфирину. Все порфирины были выделены и очищены с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия III степени активности по Брокману. Для придания гетарилпорфиринам растворимости в воде они были подвергнуты кватернизации иодистым метилом по пиридинильным фрагментам в среде кипящего ДМФА.

Ключевые слова: порфирины, синтез, гетарилирование, катализ

STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF NEW WATER-SOLUBLE UNSYMMETRICAL SUBSTITUTED HETARYLPORPHYRINS

S.A. Syrbu, A.N. Kiselev, M.A. Lebedev, Y.E. Kibireva

Sergey A. Syrbu (ORCID 0000-0003-1482-2809)*, Alexey N. Kiselev (ORCID 0000-0002-6664-6221), Yana E. Kibireva (ORCID 0000-0002-2473-7491)

Laboratory of New Materials on the Basis of Macrocyclic Compounds, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: ssa@isc-ras.ru*, scatol@yandex.ru, filippova.isuct@gmail.com

Mikhail A. Lebedev (ORCID 0000-0002-9318-3816)

Department of Organic Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia
E-mail: 89303634733@yandex.ru

A strategy for the directed synthesis of several asymmetric water-soluble porphyrins with fragments of small heterocyclic molecules on the periphery of the macrocycle has been developed, which allow tuning to certain biotargets and regulating the hydrophobic/ hydrophilic balance. Organometallic catalysis methods were used to obtain a covalent bond between heterocyclic molecules and porphyrin macrocycle. It was found that the hetarylation of 5-(4'-bromophenyl)-10,15,20-tri(pyridin-3'-yl)porphine by heteroarenes containing 'acidic' C-H bonds, such as benzoxazole, benzothiazole, 1,3,7-trimethylxanthine, and N-methylbenzimidazole is carried out in the presence of the Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/PPh₃/K₂CO₃ catalytic system in boiling toluene. The porphyrin with guanine residue was obtained using a catalytic system based on copper (II) and palladium (II) acetate in boiling acetic acid, and the macrocycle with the adenine residue was obtained using a catalytic system based on palladium (II) acetate and copper (I) iodide in boiling water. To prepare a porphyrin with an indole residue, 4-bromobenzaldehyde was first modified using a PdCl₂-based catalytic system based palladium chloride. We have proposed an alternative procedure for the preparation of this substituted benzaldehyde. Next, the corresponding porphyrinogen was obtained by mixed-aldehyde condensation with pyrrole in boiling propionic acid with the addition of propionic anhydride under argon atmosphere. Oxidation of the porphyrinogen with air oxygen gave the desired indole-substituted porphyrin. All porphyrins were separated and purified by column chromatography on aluminium oxide (activity grade III according to Brockmann). To make the hetaryl porphyrins water soluble, they were subjected to quaternization with methyl iodide on pyridyl moieties in boiling DMF.

Keywords: porphyrins, synthesis, hetarylation, catalysis

Для цитирования:

Сырбу С.А., Киселев А.Н., Лебедев М.А., Кибирева Я.Е. Стратегия синтеза новых водорастворимых несимметрично замещенных гетарилпорфиринов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 7. С. 48–56. DOI: 10.6060/ivkkt.20256807.7237.

For citation:

Syrbu S.A., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Kibireva Y.E. Strategy for the synthesis of new water-soluble unsymmetrical substituted hetarylporphyrins. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 7. P. 48–56. DOI: 10.6060/ivkkt.20256807.7237.

ВВЕДЕНИЕ

Тетрапиррольные макрогетероциклы, к числу которых относятся порфирины, широко распространены в природе и играют важную роль в биологических процессах, а в связке с белками выступают в качестве биокатализаторов. Благодаря своему уникальному строению и свойствам порфирины и их аналоги нашли широкое практическое применение в различных областях науки и техники. В частности, природный порфирин хлорофилл используется как краситель в пищевой промышленности [1]. Порфирины и их аналоги – это эффективные катализаторы и биокатализаторы различных процессов [2], лекарственные препараты особенно для фотодинамической [3–5] и нейтронозахватной терапии рака [6], а также инактивации патогенов и вирусов [7–9], в качестве модельных

соединений при исследовании ряда биологических процессов [10–12], сенсоров на токсичные газы [13–15].

Использование порфиринов для конкретных задач требует определенных по структуре молекул. Их практическое применение, в значительной степени, определяется природой заместителей и их положением в макроцикле. В частности, наличие в составе порфиринового макроцикла остатков малых гетероциклических молекул позволяет осуществлять настройку на те или иные биомишени, а наличие заданного числа гидрофильных групп позволяет регулировать гидрофобно/ гидрофильный баланс. Ранее авторами был получен порфирин, содержащий на периферии тирозин, который связывает S2 субъединицы спайкового белка коронавируса SARS-CoV-2, препятствуя слиянию мембран вириона и клетки [16]. Также было показано, что

тетракаатионный тетраиодид тетра(*N*-метилпиридиний-3-ил)порфина, не имеющий объемных периферийных заместителей, является интеркалятором ДНК, и в отличие от широко известного тетраиодида тетра(*N*-метилпиридиний-4-ил)порфина, вызывает существенные нарушения в структуре нуклеиновой кислоты [17, 18]. Наличие гидроксильных групп в составе периферийных заместителей повышает сродство порфирина к глобулярным белкам и обеспечивает нетривиальные эффекты при фотоокислении белка [19, 20].

Широкие возможности открываются при использовании легко доступных синтетических производных тетрафенилпорфиринов, получаемых конденсацией пиррола с соответствующими арилальдегидами, имеющих заместители в фенильных фрагментах [21, 22], которые можно подвергать разнообразным химическим трансформациям, изменяя, таким образом, свойства этих соединений [23-25]. Однако симметричная система заместителей таких порфиринов часто ограничивает возможности их использования для решения ряда практических задач. Зачастую необходимо, чтобы связывание порфириновой молекулы происходило только по одному арильному либо гетарильному фрагменту, тогда как другие арильные или гетарильные заместители придают лишь растворимость в воде либо органическом растворителе. Поэтому большой интерес представляют несимметричные мезо-арилпорфирины. Такие порфирины обычно получают конденсацией пиррола со смесью двух различных арилальдегидов, специально подбирая их соотношения и учитывая их реакционную способность [26]. Разделение смеси образующихся порфиринов реализуется при помощи колоночной хроматографии. Однако получение смешано-альдегидной конденсацией порфиринов, содержащих остатки «жестко привязанных» малых гетероциклических молекул, не всегда удается ввиду малой доступности исходных альдегидов и низким выходом конечных продуктов. Это можно преодолеть, проводя модификацию заместителей легко доступных несимметричных порфиринов, что позволяет получать с высоким выходом порфириновые соединения, обладающие комплексом полезных свойств.

Целью настоящей работы была разработка стратегии направленного синтеза ряда несимметричных водорастворимых порфиринов, имеющих на периферии макроцикла остатки малых гетероциклических молекул (**1a-g**) (рис. 1), позволяющих осуществлять настройку на те или иные биомишени и регулировать гидрофобно/ гидрофильный баланс.

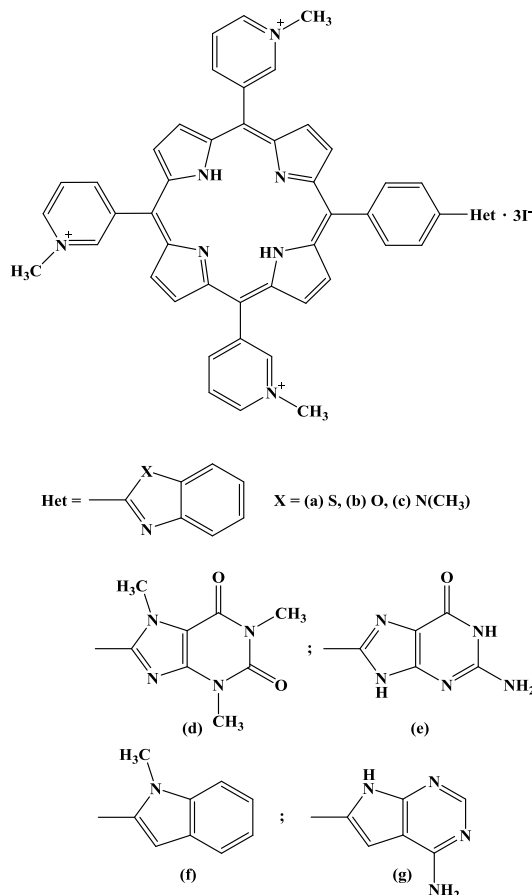


Рис. 1. Объекты исследования
Fig. 1. Objects of research

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Электронные спектры поглощения (ЭСП) записывали на сканирующем спектрометре СПЕК ССП-715, *спектры протонного магнитного резонанса* (^1H ЯМР) – на спектрометре Bruker Avance III 500 (рабочая частота на ядрах ^1H 500.17 МГц) в центре коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований» ФГБУН Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН. *Масс-спектры* регистрировали на времяпролетном масс-спектрометре Shimadzu Axima Confidence (MALDI-TOF) центра коллективного пользования ИГХТУ.

Использовались коммерчески доступные пропионовый ангидрид (фирма «КемикалЛайн»), пропионовая кислота (фирма «КемикалЛайн»), аммиак водный (25%) (фирма «Вектон»), гуанин (фирма «Sigma-Aldrich»), 1-метилиндол (фирма «Sigma-Aldrich»), пиррол (фирма «Sigma-Aldrich»), 4-бромбензальдегид (фирма «Sigma-Aldrich»), аденин (фирма «Sigma-Aldrich»), метилиодид (фирма «Синтрейд-Казань»), ацетат палладия (II) (фирма

«Sigma-Aldrich»), ацетат меди (II) 2-водный (фирма «РеоХим»), иодид меди (I) (фирма «Sigma-Aldrich»).

Методики получения 5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирина (**2**), Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфин (**3**), 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4a**), 5-[4'-(1'',3''-бензооксазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4b**), 5-[4'-(N-метил-1'',3''-бензоимидазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4c**), 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил)-фенил]-10,15,20-три(N-метилпиридин-3'-ил)порфирин трииодид (**1a**), 5-[4'-(1'',3''-бензооксазол-2''-ил)-фенил]-10,15,20-три(N-метилпиридин-3'-ил)порфирин трииодид (**1b**), 5-[4'-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(N-метилпиридин-3'-ил)порфирин трииодид (**1c**) описаны в нашей литературе [27]. Методики синтеза 5-[4'-(1'',3'',7''-триметиксант-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4d**) и 5-[4'-(1'',3'',7''-триметиксант-2''-ил)фенил]-10,15,20-три-(N-метилпиридин-3'-ил)порфирин трииодид (**1d**) описаны нами в литературе [28].

5-[4'-(Гуанин-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4e**). Смесь Pd(OAc)₂ (6,37·10⁻³ г, 40 мол%), Cu(OAc)₂·H₂O (2,83·10⁻³ г, 90 мол%), Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфин (0,05 г, 0,0071 ммоль), гуанин (0,0107 г, 0,071 ммоль) и уксусной кислоты (10 мл) кипятили в течение 11 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодную воду, выпавший осадок отфильтровывали. Осадок растворяли в хлористом метиле и хроматографировали на колонке с оксидом алюминия (активность III по Брокману), элюируя хлористым метилом. Собирали вторую фракцию. Растворитель упаривали под вакуумом. Выход: 0,047 г (67%), фиолетовый кристаллический порошок. ЭСП (CH₂Cl₂), λ_{max}, нм (lgε): 426 (6,18), 552 (3,59), 602 (2,79). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.д. (J, Гц): 10,53 (уш.с, 1H, NH-7 гуанин), 10,05 (м, 3H, 2'-H_{Py}), 9,58 (м, 3H, 6'-H_{Py}), 9,37 (м, 4H, H-3,7,13,17) 9,26 (м, 2H, H-8,12), 9,20 (м, 2H, H-2,18), 9,07 (м, 2H, 3'',4''-H_{Ph}), 8,63 (м, 3H, 4'-H_{Py}), 8,19 (м, 2H, 2'',6''-H_{Ph}), 8,12 (м, 3H, 5'-H_{Py}), 6,27 (уш.с, 3H, NH-1 гуанин, NH2-2 гуанин), -3,08 (с, 2H, NH). MS, m/z: рассчитано для C₄₆H₃₀N₁₂O: 766,81; найдено: 766,37 [M]⁺.

4-(1'-Метил-1H-индол-2'-ил)бензальдегид (**5**) ранее был получен и описан в статье [29]. Нами была предложена следующая альтернативная методика.

Смесь 4-бромбензальдегида (3 г, 16,2 ммоль), 1-метилиндола (1 мл, 0,81 ммоль), ацетата натрия

(1,32 г, 16,2 ммоль), хлорида палладия (0,028 г, 20 мол.%) и диметилацетамида (20 мл) грели при 130 °C в течение 20 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выливали в 200 мл холодной воды. Выпавший маслянистый остаток экстрагировали 100 мл хлористого метилена, растворитель упаривали. Очистку 4-(1'-метил-1H-индол-2'-ил)бензальдегида проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 2% раствор этилацетата в гексане). Выход 1,48 г (78%), светло-желтый порошок. R_f = 0,44 (1:9 EtOAc:гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. (J, Гц): 3,80 (с, 3H), 6,69 (с, 1H), 7,18 (т, 1H, J = 6,8), 7,30 (т, 1H, J = 6,2), 7,39 (д, 1H, J = 8,4), 7,66-7,71 (м, 3H), 7,98 (д, 2H, J = 8,4), 10,08 (с, 1H). MS, m/z: рассчитано для C₁₆H₁₃NO: 235,31; найдено: 235,28 [M]⁺.

5-[4'-(1'-Метилиндол-2'-ил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин (**4f**). Смесь пропионовой кислоты (200 мл), пропионowego ангидрида (15 мл, 0,12 моль), 4-(1'-метил-1H-индол-2'-ил)бензальдегида (0,3 г, 1,127 ммоль), 4-пиридилкарбоксальдегида (318 мкл, 3,825 ммоль), пиррола (601 мкл, 5,1 ммоль) кипятили при пропускании воздуха в течение 1,5 ч. Пропионовую кислоту отгоняли под вакуумом на водяной бане. Остаток разбавляли 100 мл метанола и 15 мл концентрированного раствора аммиака (25%). Осадок порфирина отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Для выделения и очистки порфирина хроматографировали на оксиде алюминия III степени активности по Брокману хлористым метилом и собирали третью фракцию. Выход 0,342 г (9%), фиолетовый кристаллический порошок. ЭСП (CH₂Cl₂), λ_{max}, нм (lgε): 421 (5,98), 516 (4,12), 553 (3,83), 591 (3,99), 642 (3,56). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. (J, Гц): 9,49 (с, 3H, H-2', Py), 9,10 (д, 3H, H-6', Py, J = 5,5), 8,97 (д, 2H, H-8,12, J = 4,5), 8,90 (с, 4H, H-3,7,13,17), 8,59 (д, 2H, H-2,18, J = 4,5), 8,45 (д, 3H, H-4', Py, J = 5,5), 8,18 (д, 2H, H-2'',6'', Ph, J = 6,0), 7,80-7,81 (м, 5H, H-5', Py, H-3'',5'', Ph), 7,71 (д, 1H индол, J = 7,8), 7,55 (д, 1H индол, J = 7,8), 7,41 (т, 1H индол, J = 8,1), 7,27 (т, 1H индол, J = 8,1), 6,71 (с, 1H индол), 3,84 (с, 3H-CH₃ индол), -2,76 (с, 2H, NH). MS, m/z: рассчитано для C₅₀H₃₄N₁₈: 748,12; найдено: 748,12 [M]⁺.

Общая методика кватернизации несимметричных 5-[4'-гетарилфенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)-порфиринов (**4e-f**). Смесь 5-[4'-гетарилфенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирина (**4e-f**) (0,25 ммоль) и метилиодида (0,5 мл, 0,46 ммоль) кипятили 1 ч в диметилформамиде (30 мл). Раствор охлаждали и разбавляли бензолом, 1:1. Осадок отфильтровывали, промывали последова-

тельно бензолом, ацетоном и высушивали при комнатной температуре до постоянного веса, получая коричневый кристаллический порошок.

5-[4'-(Гуанин-2''-ил)-фенил]-10,15,20-три(*N*-метилпиридин-3'-ил)порфирин триодид (**1e**). Выход 0,061 г (96%). ЭСП (вода), $\lambda_{\max}$, нм (lg ϵ): 427 (6,18), 548 (3,88). ^1H ЯМР (ДМСО-*d*6) δ , м.д. (*J*, Гц): 10,54 (уш. с., HN гуанин), 10,05 (м, 3H, 2'-H_{Py}), 9,58 (м, 3H, 6'-H_{Py}), 9,37 (м, 4H, H-3,7,13,17), 9,26 (м, 2H, H-8,12), 9,20 (м, 2H, H-2,18), 9,07 (м, 2H, 3'',4''-H_{Ph}), 8,63 (м, 3H, 4'-H_{Py}), 8,19 (м, 2H, 2'',6''-H_{Ph}), 8,12 (м, 3H, 5'-H_{Py}), 4,71 (с, 9H, CH₃N пиридилы), -3,07 (с, 2H, NH). MS, *m/z*: рассчитано для [C₄₉H₃₉N₁₂O]⁺: 811,91; найдено: 810,13 [M]⁺.

5-[4'-(1''-Метилиндо-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(*N*-метилпиридин-3'-ил)порфирин триодид (**1f**). Выход 0,153 г (98%). ЭСП (вода), $\lambda_{\max}$, нм (lg ϵ): 418 (6,01), 516 (4,13), 551 (4,43), 582 (4,59), 644 (4,62). ^1H ЯМР (ДМСО-*d*6) δ , м.д. (*J*, Гц): 10,07 (м, 6H, H-3,7,8,12,13,1), 9,58 (м, 2H, H-2,18), 9,40 (м, 3H, H-6', Py), 9,25 (м, 3H, H-2', Py), 8,63-8,65 (м, 5H, H-5', Py, H-3'',5'', Ph), 8,39 (м, 3H, H-4', Py), 8,14 (д, 2H, H-2'',6'', Ph, *J* = 5,9), 7,72 (д, 1H, индол, *J* = 7,8), 7,67 (д, 1H, индол, *J* = 7,8), 7,32 (т, 1H, индол, *J* = 8,1), 7,18 (т, 1H, индол, *J* = 8,1), 6,98 (с, 1H, индол), 4,69 (с, 9H, CH₃N пиридилы), 4,11 (с, 3H-CH₃индол), -3,02 (с, 2H, NH). MS, *m/z*: рассчитано для [C₅₃H₄₃N₈]⁺: 791,98; найдено: 791,11 [M]⁺.

Zn-5-[4'-Бромфенил]-10,15,20-три(*N*-метилпиридин-3'-ил)порфин (**6**). Смесь Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфин (1 г, 1,3 ммоль) и метилиодида (0,5 мл, 7,9 ммоль) кипятили 1 ч в диметилформамиде (50 мл). Раствор охлаждали и разбавляли бензолом, 1:1. Осадок отфильтровывали, промывали последовательно бензолом, ацетоном и высушивали при комнатной температуре до постоянного веса. Выход 1,52 г (99%), фиолетовый кристаллический порошок. ЭСП (вода), $\lambda_{\max}$, нм (lg ϵ): 427 (6,18), 558 (4,81), 519 (3,24). ^1H ЯМР (ДМСО-*d*6) δ , м.д. (*J*, Гц): 9,50 (с, 3H, 2'-H_{Py}), 9,10 (д, 3H, 6'-H_{Py}, *J* = 5,4), 9,05 (д, 2H, H-8,12, *J* = 4,5), 8,89 (с, 4H, H-3,7,13,17), 8,52 (д, 2H, H-2,18, *J* = 4,5), 8,44 (д, 3H, 4'-H_{Py}, *J* = 5,5), 8,07 (д, 2H, 2'',6''-H_{Ph}, *J* = 8,0), 7,92 (д, 4H, 5'-H_{Py}, 3'',4''-H_{Ph}, *J* = 8,0), 4,71 (с, 9H, CH₃N пиридилы). MS, *m/z*: рассчитано для C₄₄H₃₃BrN₇Zn: 805,07; найдено: 804,63 [M]⁺.

5-[4'-(6''-Аминопурин-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(*N*-метилпиридин-3'-ил)порфирин триодид (**1g**). Смесь Pd(OAc)₂ (0,75·10⁻³ г, 20 мол%), CuI (9,59·10⁻³ г, 3 экв), Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(*N*-метилпиридин-3'-ил)порфин (0,02 г, 0,0168 ммоль), воды (1 мл), гидроксида калия (0,030 г, 0,535 ммоль), аденина (4,54·10⁻³ г, 2 экв., 0,0336 ммоль) кипятили

при перемешивании в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры. Смесь подкисляли соляной кислотой и далее хроматографировали на Al₂O₃ (активность III по Брокману), элюируя водой. Собирали вторую фракцию, воду упаривали на чаше Петри. Выход 0,016 мг (79%), коричневый кристаллический порошок. *R_f* = 0,79 (алуфол, вода). ЭСП (вода), $\lambda_{\max}$, нм (lg ϵ): 427 (5,89), 512 (3,11), 557 (4,52), 605 (2,18). ^1H ЯМР (ДМСО-*d*6) δ , м.д. (*J*, Гц): 12,89 (уш. с., NH₂ аденин), 10,05 (с, 3H, H-2', Py), 9,58 (м, 3H, H-6', Py), 9,37 (м, 4H, H-3,7,13,17-H), 9,26 (м, 2H, 8,12-H), 9,20 (м, 2H, H-2,18), 9,07 (м, 2H, 3'',4''-H_{Ph}), 8,63 (м, 3H, H-4', Py), 8,19 (м, 4H 5'-H_{Py}, H-2 аденин), 8,12 (м, 4H, аденин), 7,16 (м, 2H, 6-NH₂аденин), 4,71 (с, 9H, CH₃N пиридилы), -3,11 (с, 2H, NH). MS, *m/z*: рассчитано для [C₄₉H₃₉N₁₂]⁺: 795,94; найдено: 795,74 [M]⁺.

Ознакомиться с сопроводительным материалом можно по <https://ctj-isuct.ru/article/view/6425>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходной порфириновой платформы в синтезе использовались наиболее доступные синтетические порфирины, а именно несимметричный 5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три-(пиридин-3'-ил)порфин (**2**), получаемый смешано-альдегидной конденсацией 4-бромбензальдегида и 3-пиридинкарбальдегида в молярном соотношении 3:1 с пирролом [30]. Синтез протекал в пропионовой кислоте с добавлением пропионового ангидрида при кипячении. Первая стадия реакции (образование порфириногена) проводилась в инертной атмосфере с целью недопустимости окисления порфириногена, образованного более реакционноспособным альдегидом, и для достижения равновесия между порфириногенами, задаваемого соотношением исходных альдегидов, вторая (окисление порфириногена до порфирина) – при пропускании тока воздуха. Образующаяся смесь порфиринов была разделена с помощью двукратной колоночной хроматографии на окиси алюминия III степени по Брокману.

Для функционализации периферии порфириновой молекулы остатками малых гетероциклических молекул использовался современный подход, заключающийся в активации С-Н-связей органических соединений, катализируемый комплексами переходных металлов (схема 1) [31]. Перед проведением металл-катализируемой реакции исходный бромпорфирин был переведен в цинковый комплекс для предотвращения возможного координирования палладия с выводом его из каталитического цикла. В качестве малых гетероциклических молекул, содержащих «кислые» С-Н-связи,

использовались бензоксазол, бензотиазол и *N*-метилбензимидазол, 1,3,7-триметилксантин, индол, гуанин, аденин. Металл-катализируемая реакция гетарилирования бромпорфирина цинка проводилась в кипящем толуоле в течение 48 ч с использованием трех альтернативных каталитических систем: $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{PivOH}/\text{K}_2\text{CO}_3$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$. Наиболее подходящей оказалась каталитическая система $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20/20 мол.%) в присутствии 1 экв. PPh_3

в качестве лиганда и K_2CO_3 в качестве основания. Выход продуктов реакции, как и предполагалось, увеличивается по мере увеличения подвижности замещаемого атома водорода в гетероцикле. Цинковый комплекс разрушали обработкой реакционной смеси соляной кислотой. Таким образом, были получены несимметричные гетарилзамещенные порфирины, содержащие остатки бензотиазола (**4a**), бензоксазола (**4b**), *N*-метилбензимидазола (**4c**), 1,3,7-триметилксантина (**4d**) (схема 1).

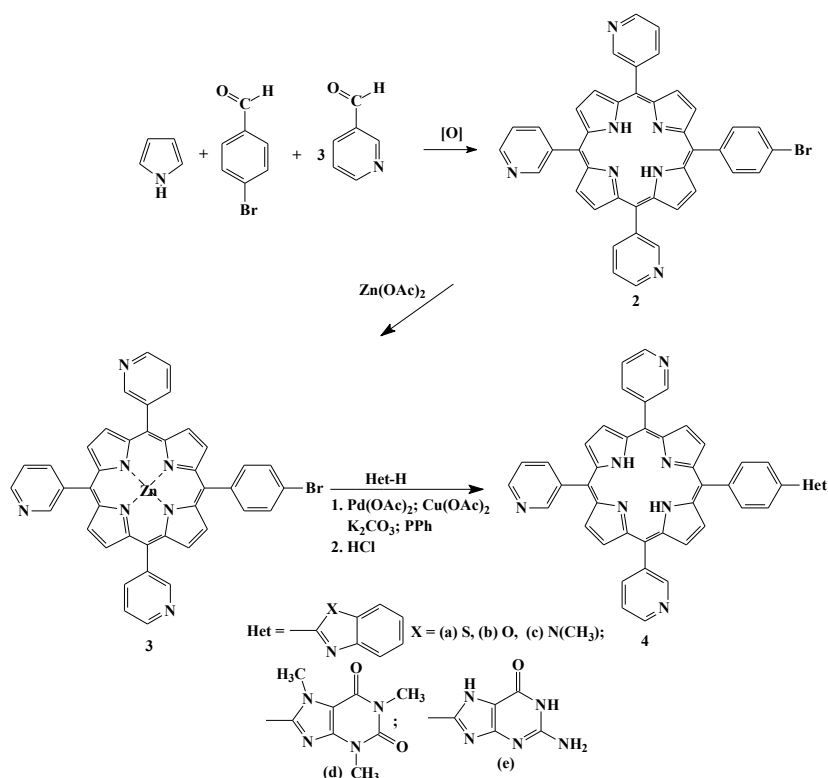


Схема 1. Синтез 5-[4'-гетарилфенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфиринов **4a-e**
 Scheme 1. Synthesis of 5-[4'-hetarylphenyl]-10,15,20-tris(pyridine-3'-yl)porphyrin **4a-e**

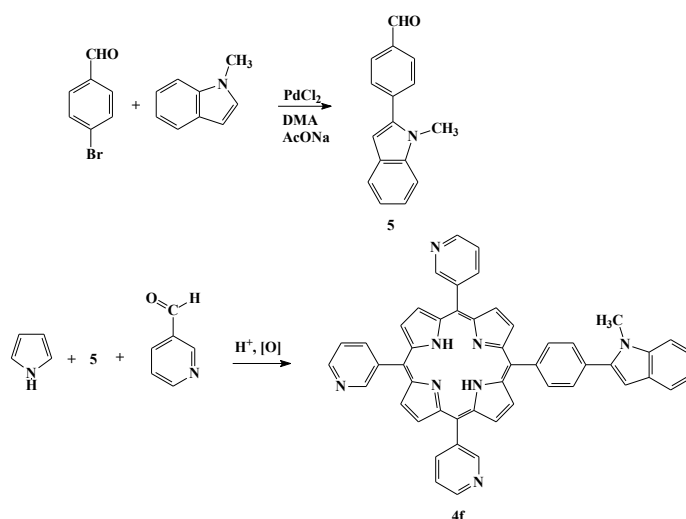


Схема 2. Синтез 5-[4'-(1''-метилиндолил)фенил]-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирин **4f**
 Scheme 2. Synthesis of 5-[4'-(1''-methylin-dole-2''-yl)phenyl]-10,15,20-tris(3'-pyridyl)porphyrin **4f**

Очистку полученных гетарилпорфиринов проводили с использованием колоночной хроматографии на оксиде алюминия III степени по Брокману.

Однако, попытки провести гетарилирование бромпорфирината цинка остатками гуанина, индола, аденина в аналогичных условиях не привели к желаемым результатам, вероятно вследствие крайне низкой растворимости малых гетероциклов в толуоле. Попытки замены растворителя (ДМФА, пиридин) или использования смешанного растворителя (толуол-этанол, толуол-этанол-пиридин, пиридин-этанол), а также использование в качестве сокатализатора меди тоже не привели к желаемым результатам. Вероятно, это связано с образованием в условиях реакции гетарилирования металлоорганических координационных полимеров между пиридилными фрагментами и палладиевым катализатором. Однако нам удалось провести реакцию сочетания бромфенилзамещенного порфирина с гуанином в уксусной кислоте в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$

и получить несимметричный порфирин, содержащий на периферии молекулы остаток гуанина (**4e**). Очистку гетарилпорфирина проводили с использованием колоночной хроматографии на оксиде алюминия III степени по Брокману.

Для получения несимметричного порфирина с остатком индола использовался другой путь. Первоначально проводилось палладий катализируемое сочетание 4-бромбензальдегида с *N*-метилиндолом. Далее смешанно-альдегидной конденсацией 3-пиридилкарбальдегида и полученного 4-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)бензальдегида (**5**) в соотношении 3:1 с пирролом получали несимметричный порфирин с остатком индола. (схема 2). Разделение смеси образующихся порфиринов проводили при помощи многократной колоночной хроматографии, используя смесь элюентов (хлористый метилен – этанол) в различных соотношениях.

Для получения водорастворимых порфиринов полученные 5-(4'-гетарилфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфирины были кватернизированы по пиридилным фрагментам (схема 3).

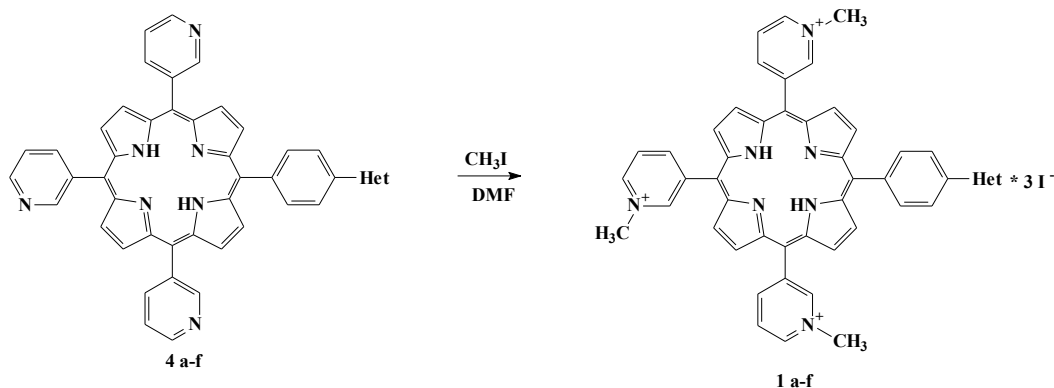


Схема 3. Синтез водорастворимых порфиринов **1a-f**
Scheme 3. Synthesis of water-soluble porphyrins **1a-f**

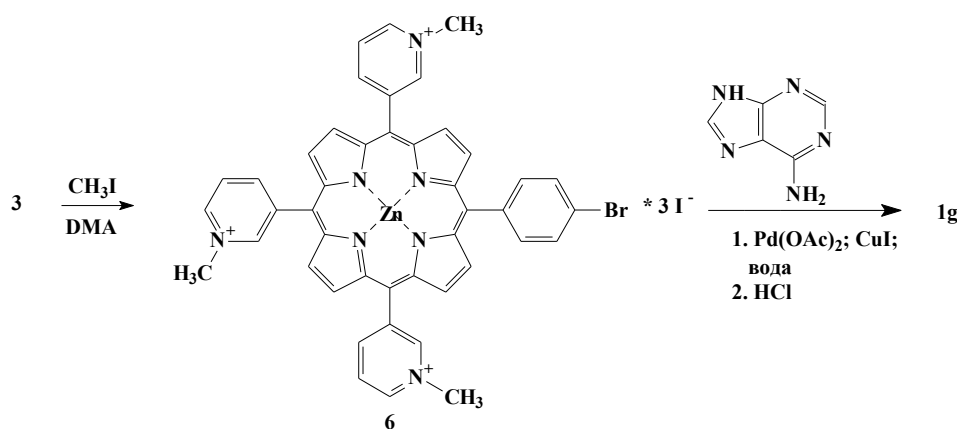


Схема 4. Синтез 5-[4'-(6''-аминопурин-2''-ил)фенил]-10,15,20-три(N-метилпиридин-3'-ил)-порфирин трийодид **1g**
Scheme 4. Synthesis of 5-[4'-(6''-aminopurine-2''-yl)phenyl]-10,15,20-tri(N-methylpyridine-3'-yl)porphyrin triiodide **1g**

Для получения несимметричного водорастворимого порфирина с остатком аденина (**1g**) исходный Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(пиридин-3'-ил)порфин (**3**) сначала кватернизировали по пиридилным фрагментам йодистым метилом, а далее проводили палладий катализируемое сочетание водорастворимого Zn-5-(4'-бромфенил)-10,15,20-три(N-метилпиридин-3'-ил)порфина с аденином (схема 4). В качестве каталитической системы использовался ацетат палладия, иодид меди и гидроксид калия (как основание). В качестве растворителя использовалась вода. Выделение и очистку водорастворимого аденинсодержащего порфирина проводили с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия (элюент – вода).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием методов металлоорганического катализа разработана стратегия направленного синтеза ряда несимметричных водорастворимых порфиринов, имеющих на периферии макроцикла остатки малых гетероциклических молекул (бензотиазола, бензоксазола, N-метилбензимидазола, 1,3,7-триметилксантина, индола, гуанина, аденина). Подобраны оптимальные условия проведения реакций (каталитическая система, растворитель). Установлено, порфирины с фрагментами бензоксазола, бензотиазола, 1,3,7-триметилксантина и N-метилбензимидазола лучше получаются с использованием каталитической системы Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/PPh₃/K₂CO₃ в толуоле. Порфирин с фрагментами гуанина необходимо получать с использованием каталитической системы Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂ в уксусной кислоте, а аденина – с использованием каталитической системы Pd(OAc)₂/CuI в воде. Для получения порфирина с остатком индола вначале необходимо гетариллировать 4-бромбензальдегид с использованием каталитической системы на основе PdCl₂, а далее с помощью смешанно-альдегидной конденсации с пирролом получать соответствующий порфирин. Растворимость гетарилпорфиринов в воде придавалась за счет их кватернизации по пиридилным фрагментам.

БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант №23-13-00235).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The research was supported by RSF (project No. 23-13-00235).

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Solymosi K., Mysliwa-Kurczel B. Chlorophylls and their Derivatives Used in Food Industry and Medicine. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2017. V. 17. N 13. P. 1194-1222. DOI: 10.2174/1389557516666161004161411.
2. Barona-Castaño J.C., Carmona-Vargas C.C., Brocksom T.J., De Oliveira K.T. Porphyrins as Catalysts in Scalable Organic Reactions. *Molecules.* 2016. V. 21. N 3. P. 310. DOI: 10.3390/molecules21030310.
3. Shi Y., Zhang F., Linhardt R.J. Porphyrin-based compounds and their applications in materials and medicine. *Dyes Pigments.* 2021. V. 188. P. 109136. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109136.
4. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu., Belykh D.V., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Syrбу S.A., Koifman M.O., Gubarev Y.A., Bunin D.A., Gorbunova Y.G., Martynov A.G., Tsivadze A.Yu., Dudkin S.V., Lyubimtsev A.V., Maiorova L.A., Kishalova M.B., Petrova M.V., Sheinin V.B., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A., Zenkevich E.I., Morshnev P.K., Berezin D.B., Drondel E.A., Kustov A.V., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Eshtukova-Shcheglova E.A., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Morozova N.B., Pankratov A.A., Grin M.A., Abramova O.B., Kozlovtsseva E.A., Drozhzhina V.V., Filonenko E.V., Kaprin A.D., Ryabova A.V., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Makarov V.I., Loschenov V.B., Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Bortnevskaya Y.S., Bragina N.A., Solovieva A.B., Kuryanova A.S., Timashev P.S. Synthesis Strategy of Tetrapyrrolic Photosensitizers for Their Practical Application in Photodynamic Therapy. *Macrocyclics.* 2022. V. 15. N 2. P. 207-302. DOI: 10.6060/mhc224870k.
5. Allamyradov Y., ben Yosef J., Annamuradov B., Ateyeh M., Street C., Whipple H., Er A.O. Photodynamic Therapy Review: Past, Present, Future, Opportunities and Challenges. *Photochem.* 2024. V. 4. N 4. P. 434-461. DOI: 10.3390/photochem4040027.
6. Hughes A.M., Hu N. Optimizing Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) to Treat Cancer: An Updated Review on the Latest Developments on Boron Compounds and Strategies. *Cancers.* 2023. V. 15. N 16. P. 4091. DOI: 10.3390/cancers15164091.
7. Gubarev Y.A., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Syrбу S.A., Kiselev A.N., Lebedev M.A. Possible therapeutic targets and promising drugs based on unsymmetrical hetaryl-substituted porphyrins to combat SARS-CoV-2. *J. Pharm. Anal.* 2021. V. 11. P. 691-698. DOI: 10.1016/j.jpha.2021.08.003.
8. Sharma D., Singh A., Safi S. Porphyrins with combinations of 4-carboxyphenyl and 4-hydroxyphenyl substituents in meso-positions as anti-HIV-1 agents. *Sci Rep.* 2024. V. 14. P. 10006-10018. DOI: 10.1038/s41598-024-60728-w.
9. Amos-Tautua B.M., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Application of Porphyrins in Antibacterial Photodynamic Therapy. *Molecules.* 2019 V. 24. N 13. P. 1-28. DOI: 10.3390/molecules24132456.
10. Collman J. P., Boulatov R., Sunderland C. J., Fu L. Functional Analogues of Cytochrome cOxidase, Myoglobin, and Hemoglobin. *Chem. Rev.* 2004. V. 104. N 2. P. 561-588. DOI: 10.1021/cr0206059.

11. **Sanjib P., Hai P., Kenneth D.K.** Heme-copper and Heme O₂-derived synthetic (bioinorganic) chemistry toward an understanding of cytochrome c oxidase dioxygen chemistry. *J. Inorg. Biochem.* 2023. V. 249. P. 112367-112444. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112367.
12. **Yurina E.S., Gubarev Y.A., Lebedeva N.Sh.** A study of protein aggregation activators in molecular complexes of cationic porphyrins and chlorin with BSA. *J. Molec. Liq.* 2021. V. 338. P. 116632-116640. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.116632.
13. **Trul A.A., Chekusova V.P., Polinskaya M.S., Kiselev A.N., Agina E.V., Ponomarenko S.A.** NH₃ and H₂S real-time detection in the humid air by two-layer Langmuir-Schaefer OFETs. *Sens. Actuators B: Chem.* 2020. V. 321. P. 128609. DOI: 10.1016/j.snb.2020.128609.
14. **Ly Y. Y., Wu S.-i., Li J.** Porphyrinic Polymers for Gas Sensing: An Overview. *Curr. Org. Chem.* 2014. V. 18. N 4. P. 475-488. DOI: 10.2174/138527281804140303130547.
15. **Bussetti G., Corradini C., Goletti C., Chiaradia P., Russo M., Paolesse R., Di Natale C., D'Amico A., Valli L.** Optical anisotropy and gas sensing properties of ordered porphyrin films. *Phys. Stat. Sol. (B).* 2005. V. 242. N 13. P. 2714-2719. DOI: 10.1002/pssb.200541104.
16. **Syrbu S.A., Semeikin A.S., Lebedeva N.S. Gubarev Yu.A., Yurina E.S., Guseinov S.S., Koifman O.I.** Synthesis of water-soluble porphyrin with tyrosine fragments and study of its interaction with S-protein of SARS-CoV-2. *Russ Chem Bull.* 2022. V. 71. P. 2495-2504. DOI: 10.1007/s11172-022-3679-8.
17. **Courrol L. C., de Oliveira Silva F. R., Masilamani V.** SARS-CoV-2, hemoglobin and protoporphyrin IX: Interactions and perspectives. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021. V. 34. P. 102324-102331. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102324.
18. **Lebedeva N.S., Yurina E.S., Gubarev Y.A., Syrbu A.S.** Interactions of tetracationic porphyrins with DNA and their effects on DNA cleavage. *Spectrochim. Acta Part A: Molec. Spectrosc.* 2018. V. 199. P. 235-241. DOI: 10.1016/j.saa.2018.03.066.
19. **Mathew D., Sujatha S.** Interactions of porphyrins with DNA: A review focusing recent advances in chemical modifications on porphyrins as artificial nucleases. *J. Inorg. Biochem.* 2021. V. 219. P. 111434-111469. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111434.
20. **Lebedeva N.S., Yurina E.S., Gubarev Y.A., Semeikin A.S., Syrbu S.A.** Extraordinary behavior of 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-10,15,20-tris-(N-methylpyridinium-3'-yl)porphyrin triiodide in titration with bases and in albumin oxidation. *Mendeleev Commun.* 2022. V. 32. N 4. P. 554-557. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.07.040.
21. **Koifman O.I., Ageeva T.A.** Main Strategies for the Synthesis of meso-Arylporphyrins. *Russ. J. Org. Chem.* 2022. V. 58. P. 443-479. DOI: 10.1134/S1070428022040017.
22. **Geier III G.R., Lindsey J.S.** Investigation of porphyrin-forming reactions. Part 2. Examination of the reaction course in two-step, one-flask syntheses of meso-substituted porphyrins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2001. V. 2. P. 687-700. DOI: 10.1039/B009092L.
23. **Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R.** The Porphyrin Handbook. V. 1. San Diego: Academic Press. 2000. P. 201-232.
24. **Шорохова Т.В., Плотникова А.О., Иванова Ю.Б., Любимова Т.В., Любимцев А.В., Крук Н.Н., Сырбу С.А.** Координационные свойства производных тетрафенилпорфирина, содержащих аминокислотные фрагменты. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 12. С. 65-75. **Shorokhova T.V., Plotnikova A.O., Ivanova Yu.B., Lyubimova T.V., Lyubimcev A.V., Kruk N.N., Syrbu S.A.** Coordination properties of tetraphenylporphyrin derivatives containing amino acid fragments. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 12. P. 65-75. DOI: 10.6060/ivkkt.20236612.6819.
25. **Петров О.А., Шиловская М.В., Любимова Т.В., Семейкина А.С.** Специфика кислотно-основного взаимодействия окта(4-трет-бутилфенил)тетрапиразинопорфирина с органическими протоноакцепторными молекулами в бензоле. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 3. С. 33-40. **Petrov O.A., Shilovskaya M.V., Lyubimova T.V., Semeikin A.S.** Specific nature of acid-base interaction of octa(4-tert-butylphenyl)tetrapyrazinoporphyrazine with organic proton-acceptor molecules in benzene. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 3. P. 33-40. DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6327.
26. **Hölzel H., Muth M., Lungerich D., Jux N.** Addressing Environmental Challenge of Porphyrin Mixtures Obtained from Statistical Syntheses. *Chemistry-Methods*. 2021. V. 1. P. 142-147. DOI: 10.1002/cmtd.202000055.
27. **Киселев А.Н., Лебедев М.А., Сырбу С.А., Юрина Е.С., Губарев Ю.А., Лебедева Н.Ш., Белянина Н.А., Широкова И.Ю., Ковалишенина О.В., Коифман О.И.** Синтез и исследование водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как потенциальных фототинактиваторов патогенов. *Изв. АН, Сер. хим.* 2022. Т. 71. № 12. С. 2691-2700. **Kiselev A.N., Lebedev M.A., Syrbu S.A., Yurina E.S., Gubarev Yu.A., Lebedeva N.Sh., Belyanina N.A., Shirokova I.Yu., Kovalishena O.V., Koifman O.I.** Synthesis and study of water-soluble asymmetric cationic porphyrins as potential photoinactivators of pathogens. *Izv. AN. Ser. Khim.* 2022. V. 71. N 12. P. 2691-2700 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-022-3698-5.
28. **Syrbu S.A., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Yurina E.S., Lebedeva N.Sh.** Synthesis of 5-[4'-(1'',3'',7''-Trimethyloxanth-2''-yl)phenyl]-10,15,20-tris-(N-methylpyridinium-3'-yl)porphyrin Triiodide and Features of Its Reaction with Poly[d(AT)2]. *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. N 2. P. 562-571. DOI: 10.1134/S1070363223150197.
29. **Pi J.-J., Lu X.-Y., Liu J.-H., Lu X., Xiao B., Fu Y., Guimond N.** Exploration of Biaryl Carboxylic Acids as Proton Shuttles for the Selective Functionalization of Indole C-H Bonds. *J. Org. Chem.* 2018. V. 83. P. 5791-5800. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00417.
30. **Syrbu S.A., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Gubarev Y.A., Yurina E.S., Lebedeva N.Sh.** Synthesis of Hetaryl-Substituted Asymmetric Porphyrins and Their Affinity to SARS-CoV-2 Helicase. *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. V. 91. V. 6. P. 1039-1049. DOI: 10.1134/S1070363221060098.
31. **Kiselev A.N., Syrbu S.A., Lebedeva N.Sh., Gubarev Y.A.** Functionalization of Porphyrins Using Metal-Catalyzed C-H Activation. *Inorganics*. 2022. V. 10. N 5. P. 63. DOI: 10.3390/inorganics10050063.

Поступила в редакцию (Received) 06.03.2025

Принята к опубликованию (Accepted) 11.04.2025