

На правах рукописи



**Беляев Евгений Семенович**

**Феофорбиды  $a$  и  $d$  в синтезе производных природных  
хлоринов с расширенной  $\pi$ -системой**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина» Российской академии наук.

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина» Российской академии наук  
**Лонин Иван Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»  
**Стужин Павел Анатольевич**

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»  
**Яшунский Дмитрий Владимирович**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «10» июня 2019 г. в 13 ч. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 212.131.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» по адресу: 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86, ауд. М-119.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на интернет-сайте ВАК РФ <http://vak.ed.gov.ru/> и интернет-сайте <http://mirea.ru/>.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» по адресу: 119454, г. Москва, пр. Вернадского, д. 78 и на интернет-сайте <http://mirea.ru/>.

Автореферат разослан «\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
к.х.н., доц.



В.С. Лебедева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Начиная с 70-х годов прошлого века, порфирины и их гидрированные аналоги начали активно изучаться в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических, сердечнососудистых, кожных, глазных и инфекционных заболеваний. С точки зрения ФДТ наибольший интерес представляют производные природных хлоринов, так как они обладают рядом преимуществ перед синтетическими аналогами, а именно: производные природных хлоринов характеризуются интенсивным поглощением в красной области спектра (650-730 нм), где высока проницаемость ткани для света, что позволяет воздействовать на глубоко залегающие опухоли, кроме этого, природные хлорины легко подвергаются биодеградации и быстро выводятся из организма, тогда как ФС на основе синтетических тетрапирролов характеризуются значительным накоплением в тканях, в частности в коже, вызывая различные осложнения при ФДТ.

Также возросло внимание к синтезу и изучению несимметрично-замещенных тетрапиррольных соединений, сочетающих в своей структуре заместители с сильными электронодонорными и электроноакцепторными свойствами. Такого рода «push-pull» соединения особенно перспективны в качестве материалов для нелинейной оптики, а также для ФДТ благодаря батохромному смещению полос поглощения и увеличению их коэффициентов экстинкции.

Стабильный метиловый эфир пирофеофорбода *a*, является наиболее часто используемым форбиновым производным хлорофилла *a*. Его структура открывает широкие возможности для направленной функционализации хлоринового макроцикла. Известно, что за наличие интенсивного максимума полосы поглощения  $Q_y$  в длинноволновой области спектра отвечает классическая 18- $\pi$  электронная система хлоринового макроцикла (выделено красным цветом). В связи с этим, наибольший интерес представляет разработка новых методов модификации функциональных групп колец A и C, а также экзоцикла E (Рисунок 1). Все известные на сегодняшний день методы модификации данных положений обладают рядом существенных недостатков и ограничений, в числе которых ограниченность используемых субстратов и невозможность получения производных с расширенной сопряженной  $\pi$ -системой.

**Цели и задачи работы.** Разработка общей методологии синтеза производных природных хлоринов с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой, основанной на модификациях C3- и C13<sup>1</sup>-положений с использованием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания и реакций нуклеофильного присоединения, приводящих к образованию новых C-C и C-N связей, соответственно.

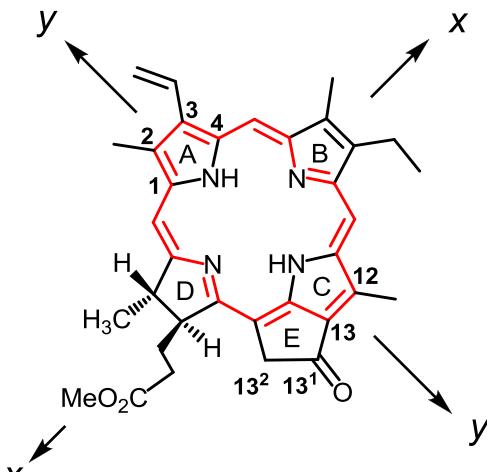


Рисунок 1. Метиловый эфир пирофеофорбода *a*

Для достижения указанных целей, необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать общие методы превращения винильной группы метилового эфира пирофеофорбода *a* в бромвинильную и винилбороновую группы. Осуществить синтезы метиловых эфиров  $3^2$ -бром- и  $3^2$ -диоксобороланилпирофеофорбода *a* – ценных исходных соединений для синтеза модифицированных хлоринов.
2. Синтезировать ряд оригинальных производных природных хлоринов с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой на основе метилового эфира  $3^2$ -бромпирофеофорбода *a* с использованием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания Хека, Стилле и Сузуки-Мияура.
3. Осуществить синтез модифицированных хлоринов, основанный на превращениях карбонильных групп в метиловых эфирах пирофеофорбидов *a* и *d* в иминогруппы, с использованием реакций с гидразином и его производными.
4. Применить разработанные методы для создания «push-pull» молекул с заместителями, расположенными вдоль оси у макроцикла.
5. Продемонстрировать возможности использования разработанных методов для создания хлорин-хлориновых и/или хлорин порфириновых диад.
6. Изучить влияние природы заместителей в  $3$  и  $13^1$  положениях синтезированных модифицированных хлоринов с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой на их электронные спектры.

**Научная новизна работы.** Разработаны общие методы синтеза производных феофорбидов *a* и *d* с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой, основанные на модификации C3- и C13<sup>1</sup>-положений с использованием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания и реакций нуклеофильного присоединения, приводящих к образованию новых C-C и C-N связей, соответственно. В ходе данных исследований были синтезированы метиловые эфиры  $(E)$ - $3^2$ -бромпирофеофорбода *a* и  $(E)$ - $3^2$ -(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбода *a*, которые являются ценными исходными соединениями для синтеза различных модифицированных фортиновых производных. Впервые изучена реакционная способность C3-формильной и C13<sup>1</sup>-карбонильной групп производных феофорбода *a* и *d* в реакции с гидразином и его производными, в результате чего была предложена новая методология, с использованием которой были получены ранее недоступные азины с единой сопряженной  $\pi$ -электронной системой, а также димерные азины и «push-pull» производное метилового эфира пирофеофорбода *a*. Установлена зависимость спектральных характеристик от природы вводимых заместителей и особенность строения синтезированных, ранее неизвестных хлоринов.

**Теоретическая и практическая значимость результатов работы.** Разработанный в ходе выполнения исследования набор методов и подходов является новым инструментом органического синтеза, который можно эффективно использовать для направленного получения разнообразных производных хлорофилла *a*. В частности, синтезированные метиловые эфиры  $(E)$ - $3^2$ -бромпирофеофорбода *a*,  $(E)$ - $3^2$ -(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбода *a* и  $3^1$ -(гидразон)пирофеофорбода *d* могут быть

исходными соединениями в синтезе фотосенсибилизаторов которые могут быть использованы в различных областях науки и техники.

**Личный вклад автора.** Поиск и анализ литературных данных, выполнение экспериментальной работы, обработка и интерпретация полученных данных. Все результаты, представленные в диссертации, получены лично автором или при его непосредственном участии. Также была проведена подготовка полученных данных к публикациям и представление научных результатов на конференциях.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Развитие рациональных путей синтеза производных природных хлоринов с расширенной  $\pi$ -электронной системой через образование новых C-C и C-N связей в C3- и C13<sup>1</sup>- положениях.
2. Синтезы метиловых эфиров 3<sup>2</sup>-бром- и 3<sup>2</sup>-диоксобороланилпирофорбига *a*, а также их Zn<sup>II</sup> комплексов в качестве ценных исходных соединений и исследование их реакционной способности.
3. Создание нового метода синтеза «push-pull» хлорина с электронодонорными и электроноакцепторными группами в C3- и C13<sup>1</sup>-положениях.
4. Синтез симметричных и несимметричных хлорин-хлориновых димеров.
5. Синтез коньюгатов метиловых эфиров пирофорбигов *a* и *d* с октаэтилпорфирином и его Ni<sup>II</sup> и Pd<sup>II</sup> комплексами.
6. Выявление зависимости спектральных характеристик от природы вводимых заместителей в C3- и C13<sup>1</sup>-положения форбиновых производных.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены: на международной химической конференции для молодых ученых (ChemCYS 2014, Бланкенберге, 2014), международном конгрессе химии гетероциклических соединений (KOST-2015, Москва, 2015), научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC 2017, Красновидово, 2017), международном симпозиуме «Дифракционные методы в характеризации новых материалов» (Москва, 2017), XI международной школе-конференции молодых ученых по химии порфиринов и их аналогов (Иваново, 2017), XII конференции молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН («Физикохимия-2017» Москва, 2017).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК и 7 тезисов докладов российских и международных конференций.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы (135 наименований) и приложения. Материал диссертации изложен на 141 странице и включает 12 таблиц, 54 схемы и 31 рисунок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Смещение длинноволнового максимума поглощения производных природных хлоринов в красную область спектра может быть осуществлено либо за счет увеличения цепи сопряжения вдоль оси у макроцикла, либо введением электроноакцепторных или электронодонорных заместителей в кольца А и С, а также в экзоцикл Е. В настоящий момент в литературе описано ограниченное число таких методов. Разработка подходов, позволяющих вводить сопряженные с макроциклом заместители, является актуальной задачей в химии природных тетрапиррольных соединений. Такие  $\pi$ -расширенные хлорины, могут использоваться в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ и визуализации опухоли, а также в качестве эффективных материалов для солнечной энергетики, сенсоров и т.д.

Расширение сопряжения возможно через введение дополнительных фрагментов, содержащих системы чередующихся одинарных, двойных или тройных связей. В качестве  $\pi$ -связывающих систем, способных поддерживать сопряжение, возможно использование иминового ( $C = N$ ), винильного или ацетиленового ( $C = C$  или  $C \equiv C$ ) линкеров.

В связи с этим была поставлена задача разработать методы введения сопряженных заместителей через образование новых C-C и C-N связей.

### **Функционализация винильной и $13^1$ -карбонильной групп метилового эфира пирофеофорбига *a* через образование новых C-C связей**

Для модификации 3-го положения метилового эфира пирофеофорбига *a* **1** с образованием  $\pi$ -расширенных хлоринов нами был предложен подход включающий активацию винильной группы с образованием метиловых эфиров  $3^2$ -бром- и  $3^2$ -диоксобороланилпирофеофорбига *a*, с последующим их использованием в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания Хека, Стилле, Сузуки-Мияура.

Синтез метилового эфира  $3^2$ -бромпирофеофорбига *a*, на первом этапе включал образование бромгидрина **2**, который был получен действием *N,N*-дибром-4-толуолсульфонамида (дибромамин-Т) на хлорин **1** в присутствии воды. Использование такого мягкого галогенирующего агента в среде ацетонитрил/вода позволило селективно провести присоединение по двойной связи без затрагивания хлоринового ядра. Бромгидрин **2** был выделен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 с выходом 65%, что было подтверждено  $^1H$  ЯМР спектроскопией, где наблюдался двойной набор сигналов протонов. Регистраторность реакции объясняется тем, что при присоединении бромониевого катиона по двойной связи образуется  $C3^1$ -карбокатион, который стабилизирован за счет сопряжения с макроциклом (Схема 1).

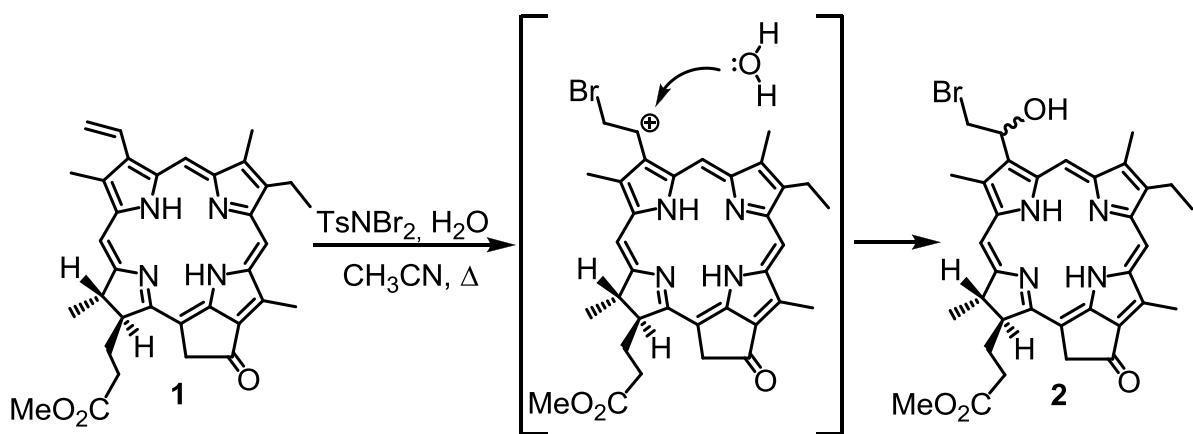


Схема 1.

Последующее изучение стадии кислотно-катализируемой дегидратации бромгидрина **2** показало сильную зависимость структуры продукта реакции от условий ее проведения. Так, кипячение бромгидрина **2** в хлороформе в присутствии катализитического количества трифторуксусной кислоты не приводило к образованию бромвинильного производного **4**. Последовательное увеличение количества TFA до трех эквивалентов приводило к образованию трифторацетата **3** с выходами близкими к количественным. При замене TFA на другие дегидратирующие агенты (*n*-толуолсульфокислота,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , реактив Бёрджесса), помимо продукта **4** наблюдалось образование метилового эфира пирофеофорбига *a* **1**, выход которого варьировался от 30 до 80%, что, по видимому, связано с высокотемпературным элиминированием  $\text{HOBr}$  от соединения **2**, протекающим, по видимому, по одному из двух классических механизмов: двухстадийному механизму E1 или одностадийному синхронному *син*-элиминированию. Наилучшее соотношение бромвинила **4** и метилового эфира пирофеофорбига *a* **1** (65:35%), было достигнуто при использовании *n*-толуолсульфокислоты в качестве дегидратирующего агента и бензонитрила в качестве растворителя при температуре 140 °C. Хроматографическая очистка смеси продуктов **1** и **4** была затруднительной в связи с их одинаковой хроматографической подвижностью, а очистка с использованием процесса перекристаллизации неэффективна из-за схожести их структур (Схема 2).

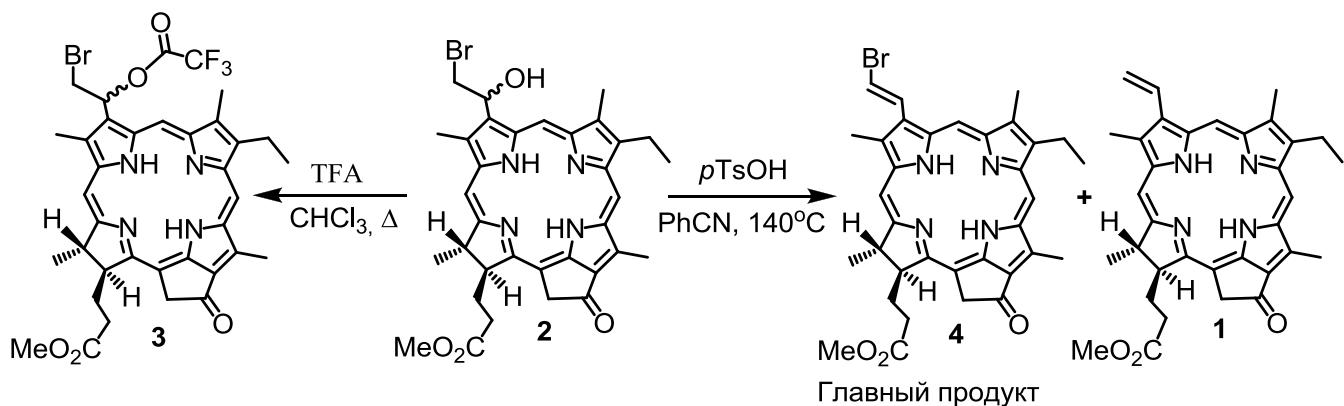


Схема 2.

В связи с малой эффективностью первого метода получения бромвинила **4** нами был использован другой подход, который включал в себя реакцию галогенирования терминальной двойной связи с последующим дегидрогалогенированием.

Метиловый эфир пирофеофорбода *a* **1** вводили в реакции с различными галогенирующими агентами (Схема 3). Из литературных данных известно, что бромирование производных хлорофилла *a* при комнатной температуре протекает неселективно, так как происходит параллельное электрофильное присоединение брома по C3-винильной группе и электрофильное замещение по 20-му *мезо*-положению, что приводит к смеси продуктов. Использование N-бромсукцинида в присутствии KBr при 0 °C позволило исключить реакцию бромирования по 20-*мезо*-положению, однако выход дибромида **5** не превышал 25%.

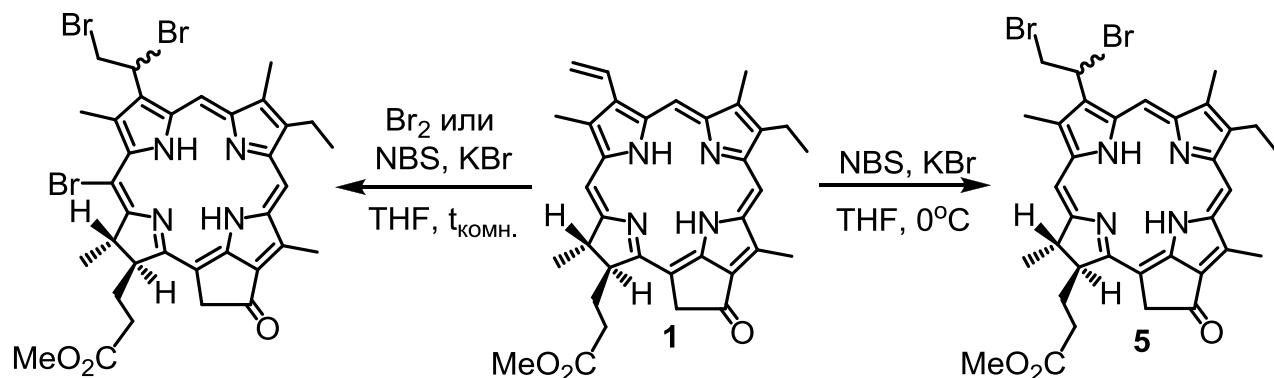


Схема 3.

Наибольшего выхода дибромида **5** (85%) в виде смеси двух диастереомерных форм удалось достичнуть при медленном добавлении раствора Br<sub>2</sub> в дихлорметане при температуре -90°C (Схема 4). Последующее элиминирование HBr в хлорине **5** при нагревании в течение 1,5 часов в отсутствии растворителя приводило к количественному стереоселективному превращению исходного соединения **5** в хлорин **4**, содержащий атом брома в C3<sup>2</sup>-положении и имеющий (*E*)-конфигурацию экзоциклической двойной связи. Следует отметить, что данные условия позволяют синтезировать бромвинильное производное **4** с общим выходом 82% без выделения промежуточного дибромида **5**. Региоселективность и 100% стереоселективность реакции были доказаны с помощью ЯМР спектроскопии.

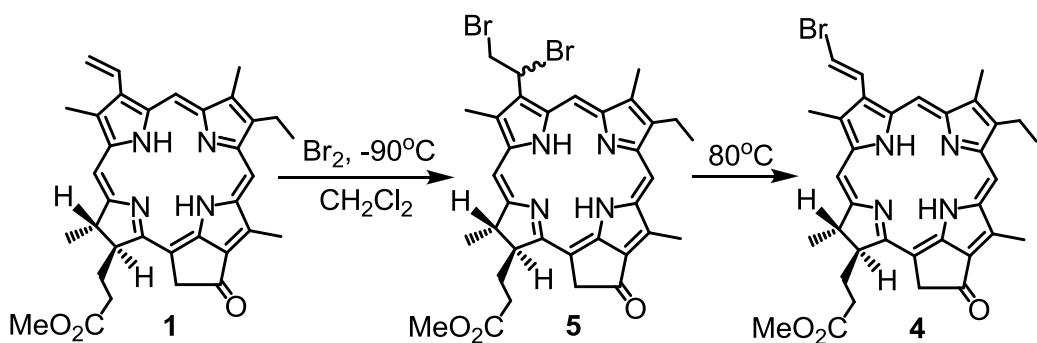


Схема 4.

Реакционная способность бромвинильного производного **4** была исследована в Pd-катализируемых реакциях Хека, Стилле и Сузуки-Мияура (Схема 5). В качестве источника палладия были выбраны комплексы Pd<sup>0</sup> для предотвращения потери катализатора, так как

известно, что соединения  $\text{Pd}^{\text{II}}$  склонны реагировать с хлоринами с образованием соответствующих комплексов.

Реакцию Хека проводили с избытком метилакрилата с использованием 15 мольных %  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  в присутствии  $N,N$ -диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве основания в течение 16 часов. Выход продукта **6** составил 52%. Реакция кросс-сочетания Стилле бромида **4** с винилтрибутилоловом в качестве нуклеофила в присутствии 10 мольных %  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  в течение 48 часов приводила к диену **7** с выходом 81%. Бромид **4** также оказался реакционноспособным при взаимодействии с фенилбороновой кислотой в условиях сочетания Сузуки-Мияура, в присутствии 5 мольных %  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  и 10 мольных %  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  в течение 48 часов. В результате был получен метиловый эфир 3<sup>2</sup>-фенилпирофорбига *a* **8** с выходом 80%.

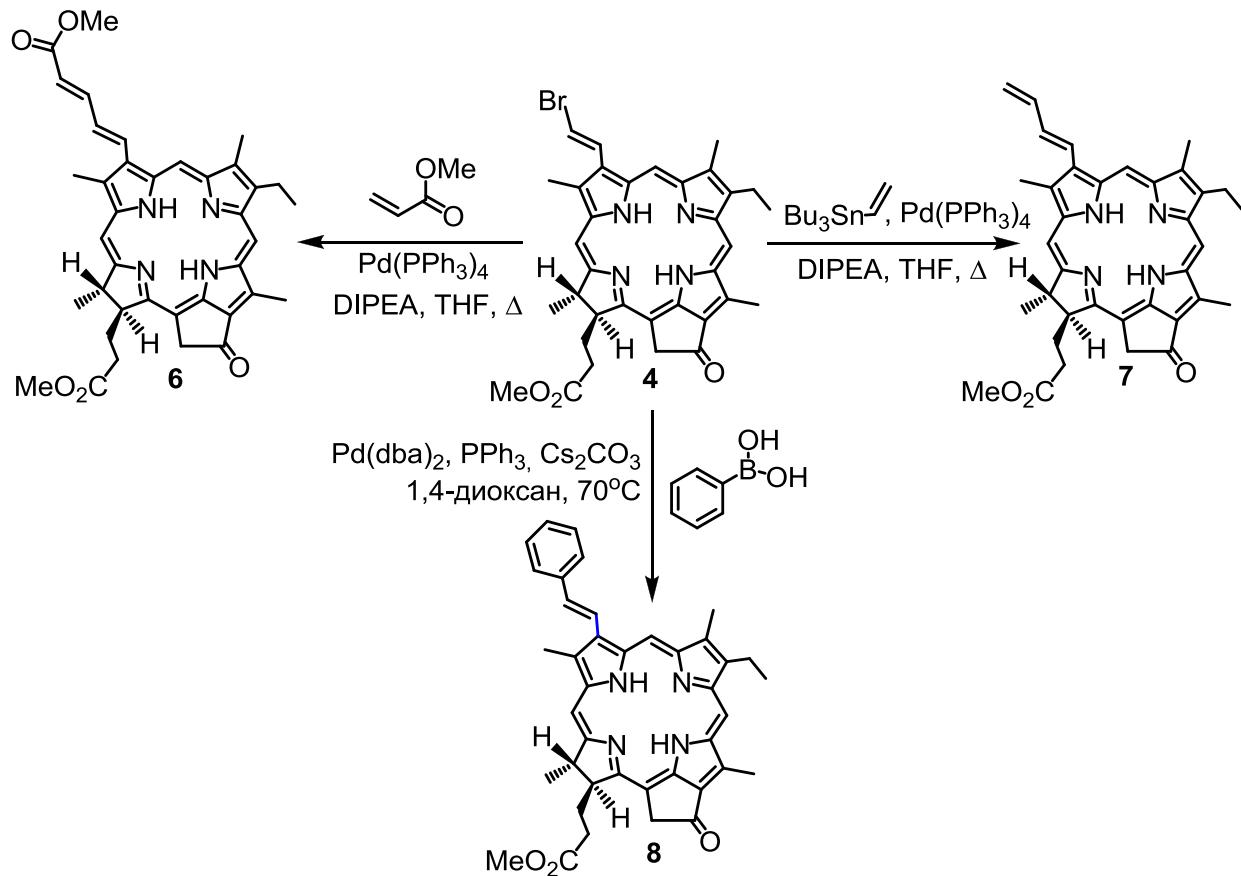
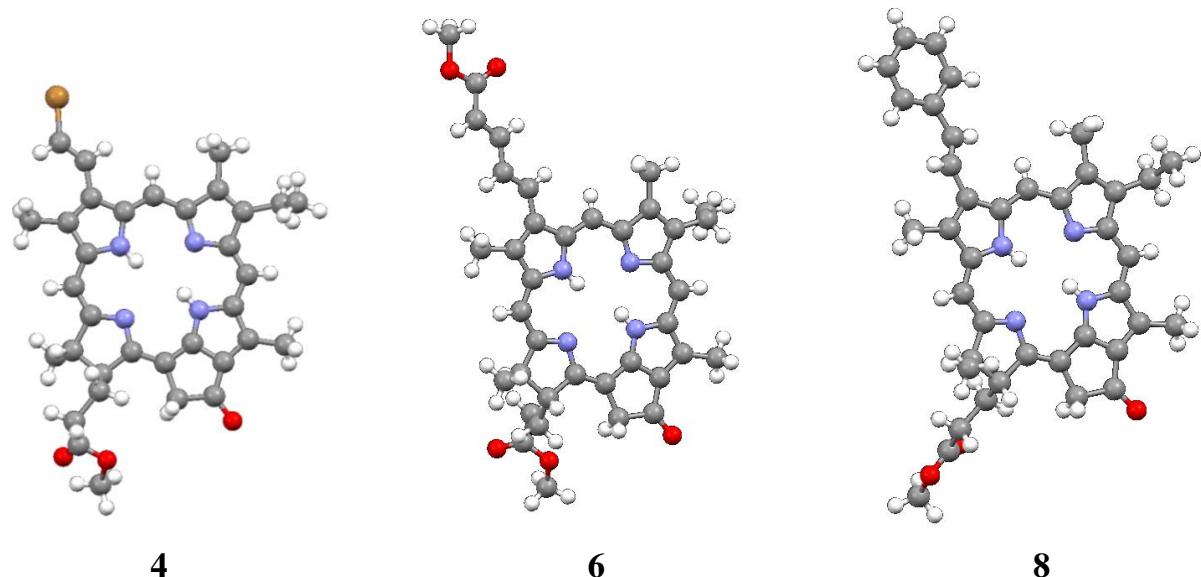


Схема 5.

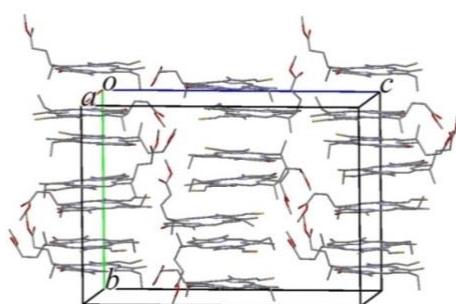
Все реакции протекали стереоселективно с образованием *E*-изомеров. Конфигурации этиленовых фрагментов в продуктах **7**, **8** были определены по величинам КССВ между протонами при двойной связи, которые составляли 16 Гц для **7** и 17 Гц для **8**. Аналогичным образом была определена *E,E*-конфигурация сопряженных двойных связей хлорина **6**, КССВ между *транс*-протонами двойных связей диенового фрагмента составляли 16 Гц и 15 Гц, соответственно.

При помощи рентгеноструктурного анализа были определены кристаллические структуры хлоринов **4**, **6** и **8** (Рисунок 2). Монокристаллы для рентгеноструктурного эксперимента были получены медленным упариванием растворов соответствующих хлоринов в смеси дихлорметан-этанол. Структуры **4**, **6** и **8** построены из шести, одной и

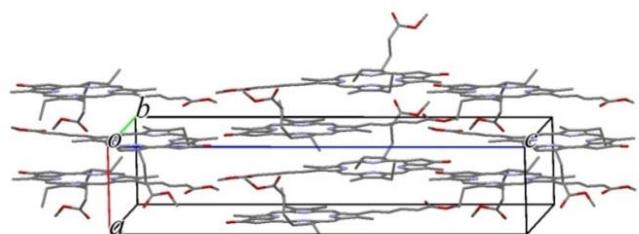
два независимых гетероциклических молекул, соответственно. Кристаллические упаковки имеют одну общую особенность для всех соединений – молекулы образуют стопки в одном направлении, а именно в [100] для **6** и **8** и в [010] для **4** (Рисунок 3).



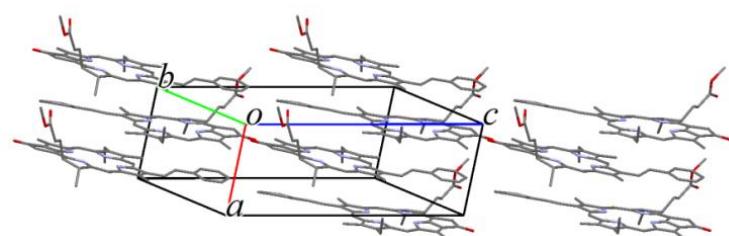
## Рисунок 2.



4



6



8

### Рисунок 3.

Стратегия синтеза метилового эфира  $3^2$ -(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбига  $\alpha$  заключалась во взаимодействии метилового эфира ( $E$ )- $3^2$ -бромпирофеофорбига  $\alpha$  **4** с 5 эквивалентами бис(пинаколато)дибора, однако, вместо соединения **9** был получен метиловый эфир бис-( $E$ )- $3^2$ -пирофеофорбига  $\alpha$  **10** (Схема 6).

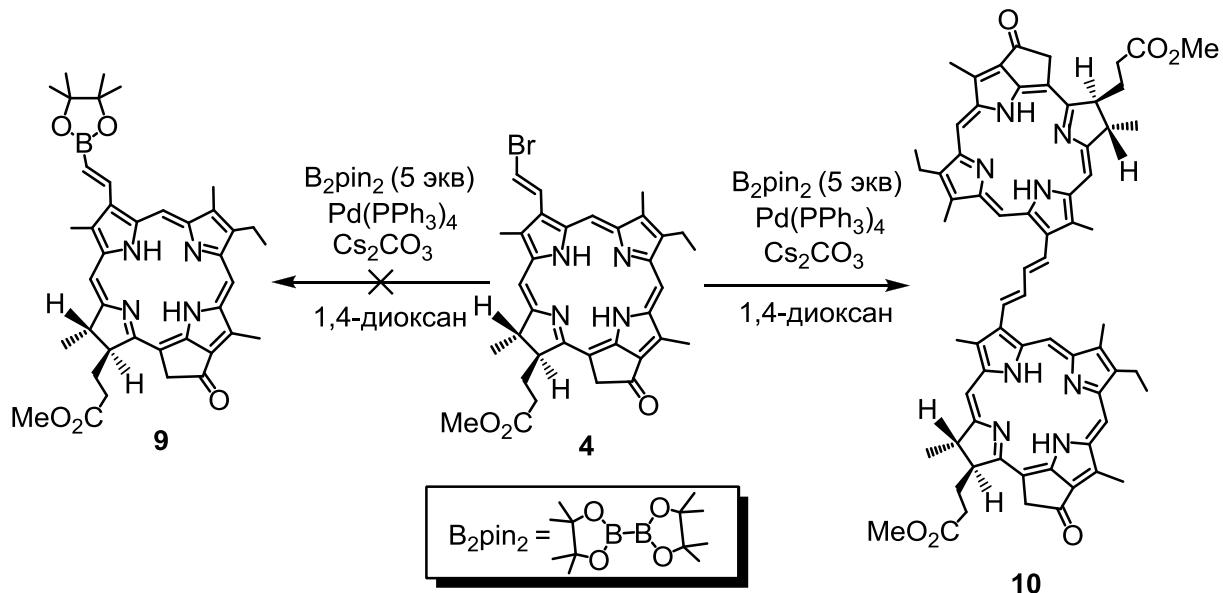


Схема 6.

Образование димера **10** с выходом 60% очевидно связано с конкурентным сочетанием Сузуки-Мияура образованного в результате реакции хлорина **9** с исходным соединением **4** (Схема 7).

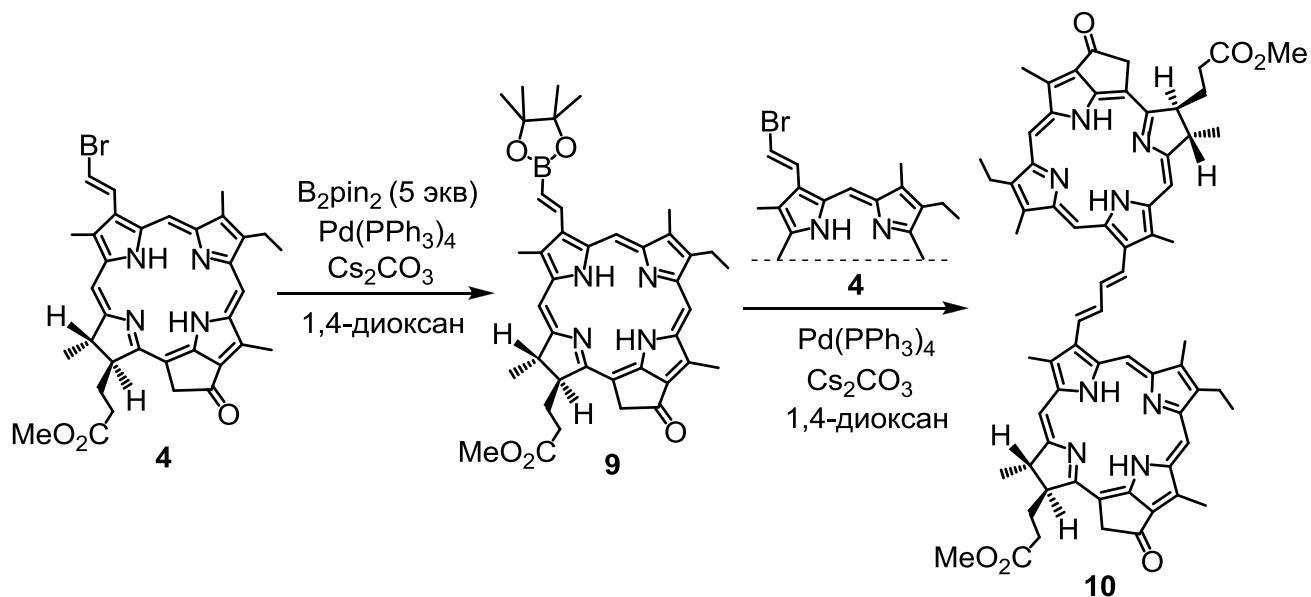


Схема 7.

Увеличение количества бис(пинаколато)дибора до 30 эквивалентов приводило к полному подавлению реакции димеризации и образованию продукта **9** с выходом 40% (Схема 8).

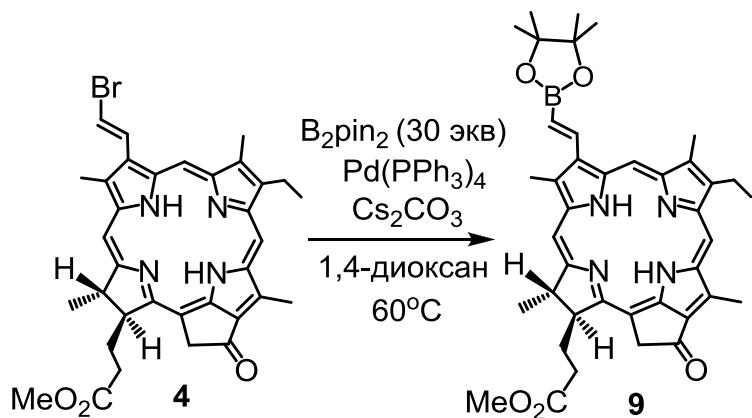


Схема 8.

Полученный метиловый эфир *(E*)-3<sup>2</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбода *a* **9** далее вводили в реакции Сузуки-Мияура с различными замещенными йодбензолами. В результате были получены С3-замещенные хлорины **8**, **11** с выходами 64 и 84%, соответственно. Также была получена димерная структура **10**, путем взаимодействия **9** с метиловым эфиром *(E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбода *a* **4** (Схема 9).

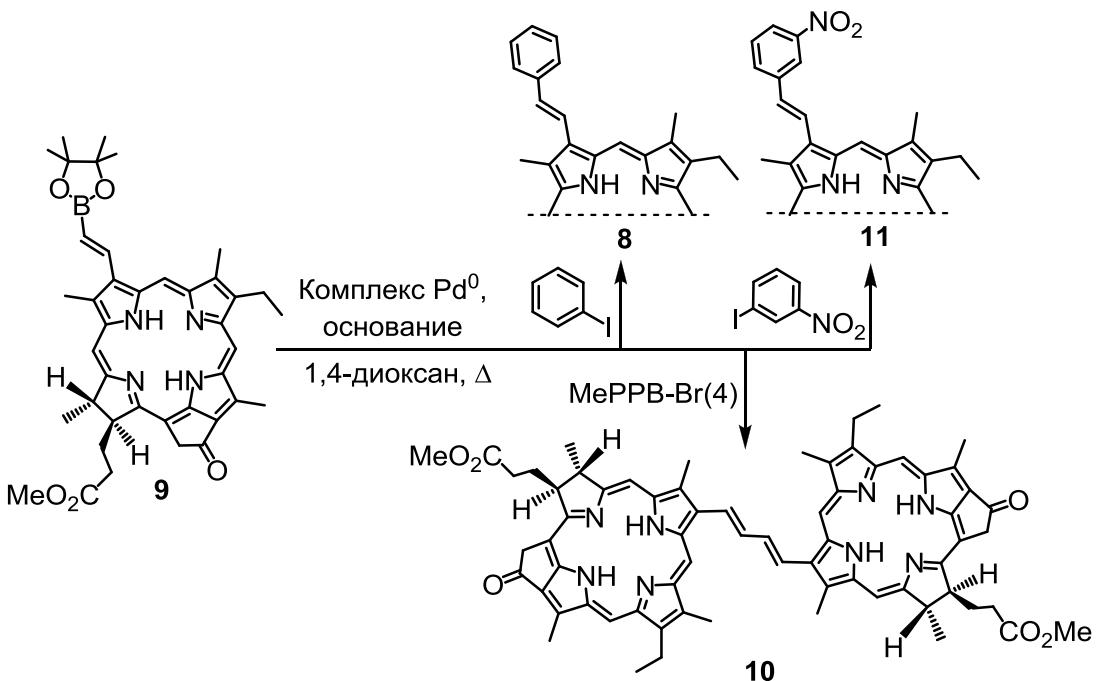


Схема 9.

Для увеличения эффективности реакции борилирования, было сделано предположение, что использование в качестве катализаторов соединений Pd<sup>II</sup> может привести к увеличению выхода целевого продукта в данной реакции. Для предотвращения потери катализатора за счет координации Pd<sup>II</sup> макроциклом и образования нежелательного комплекса, метиловый эфир *(E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбода *a* **4** переводили в соответствующий Zn<sup>II</sup>-комплекс метилового эфира *(E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбода *a* **12**. В результате, наибольшего общего выхода Zn<sup>II</sup>-комплекса метилового эфира *(E*)-3<sup>2</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбода *a* **13** (70%) удалось достичь с использованием 5 мольных % PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> и 6 мольных % dppp в качестве лиганда (Схема 10).

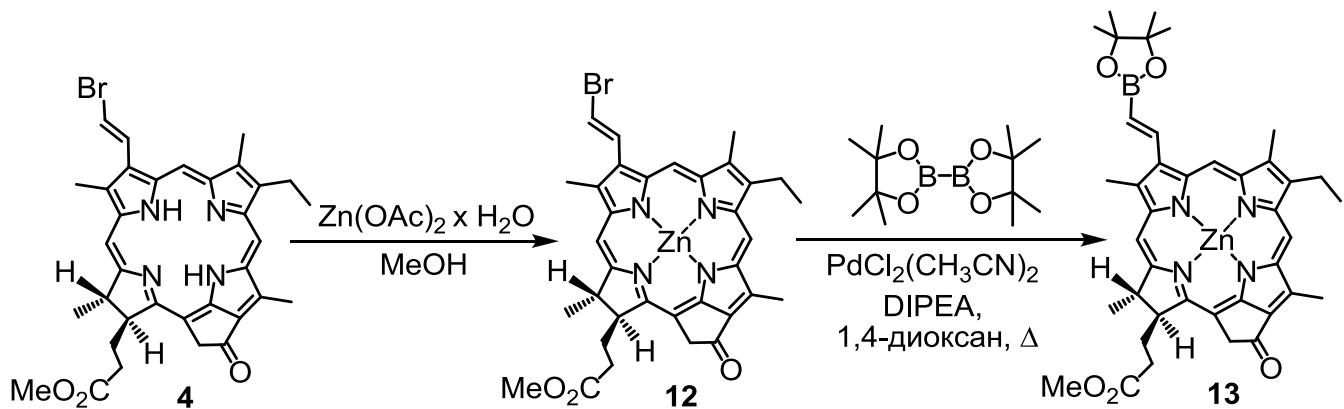


Схема 10.

Полученный таким образом хлорин 13 вводили в реакцию Сузуки-Мияура с различными замещенными йодбензолами (Схема 11). Оптимизация условий реакции, которая включала варырование каталитической системы и времени реакции, позволила достигнуть умеренных и высоких выходов. Использование в качестве катализатора 5 мольных %  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  привело к образованию соединений 14, 15, 16, 17 с выходами 51, 48, 51, 53%, соответственно. Наибольший выход для соединения 18 (75%) был достигнут в присутствие 5 мольных %  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 6 мольных % dppp и 3 эквивалентов  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  при 80 °C в атмосфере аргона.

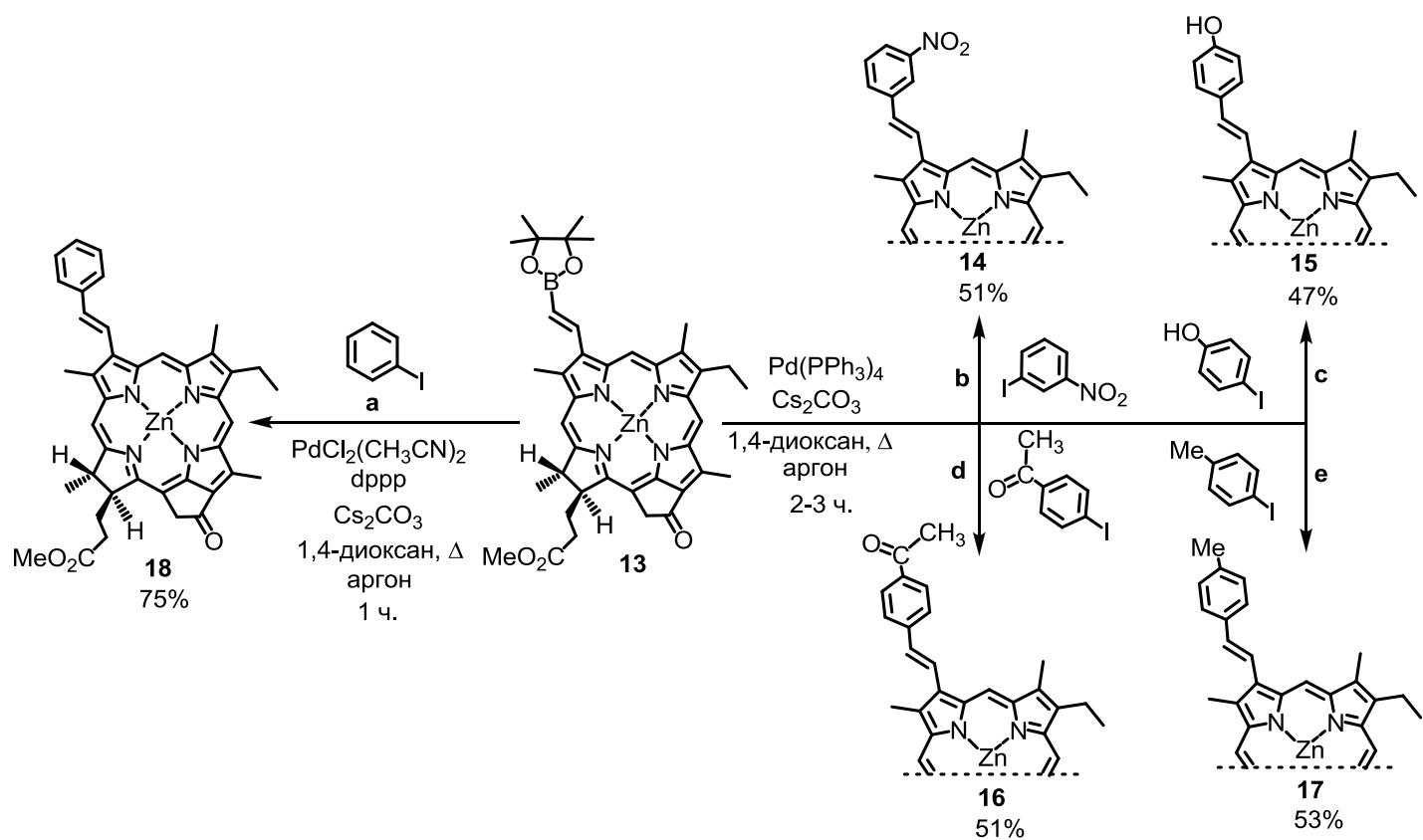


Схема 11.

Увеличение цепи сопряжения вдоль оси у также подразумевает проведение реакций по пиррольному кольцу С или экзоциклу Е. В качестве активного центра для модификации, была выбрана карбонильная группа в 13<sup>1</sup> положении, с использованием которой нами был получен с высоким выходом метиловый эфир 13<sup>1</sup>-тозилгидразон

пирофеофорбига *a* **19** и его цинковый комплекс **20**, которые в дальнейшем были введены в Pd-катализируемую реакцию кросс-сочетания (Схема 12). Однако, варьирование условий реакции не привело к получению желаемых  $13^1$ -замещенных хлоринов.

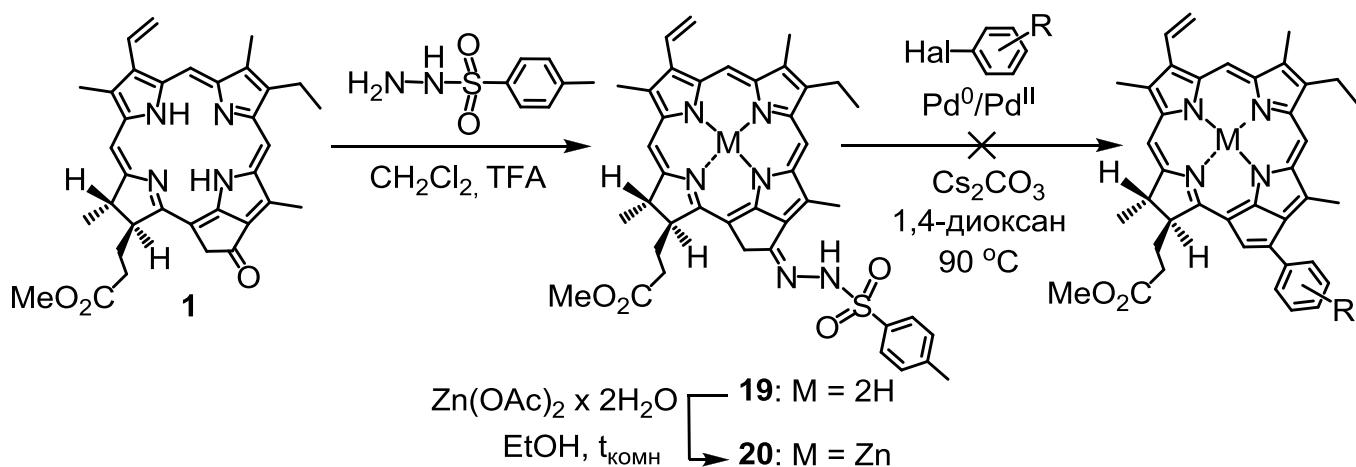


Схема 12.

### Модификация C3- и C13<sup>1</sup>-положений метиловых эфиров пирофеофорбигов *a* и *d* через образование новых C-N связей

Для введение сопряженных с макроциклом ненасыщенных заместителей вдоль оси у макроцикла, нами также был предложен подход, основанный на превращениях карбонильных групп в метиловых эфирах пирофеофорбигов *a* и *d* в иминогруппы, с использованием реакций с гидразином и его производными.

Для синтеза гидразона метилового эфира пирофеофорбига *a* **21** была использована реакция метилового эфира пирофеофорбига *a* **1** с гидразин-гидратом (Схема 13). Для того чтобы избежать образования азина использовали 10-кратный избыток гидразин-гидрата в реакции с метиловым эфиром пирофеофорбига *a* **1**. В этих условиях наблюдалось полное восстановление винильной группы с образованием единственного продукта – гидразона метилового эфира мезопирофеофорбига *a* **22** с выходом 76%. Уменьшение количества гидразина приводило к образованию азина **24**, выход которого достигал 90% при использовании эквимолярных количеств реагентов. Добавление TFA предотвращало процесс гидрирования, в результате чего были образованы гидразон **21** и азин **23**. Проведение реакции метилового эфира пирофеофорбига *a* **1** с 2 эквивалентами гидразин-гидрата при температуре кипения растворителя в течение 15ч общий выход продукта **21** составил 65%, при этом было достигнуто наилучшее отношение количества соединения **21** по отношению к **22**. Селективное образование соединения **23** (выход 93%) было достигнуто с использованием 1 экв. гидразин-гидрата и 1 экв. TFA, что сопровождалось характерным изменением в спектре поглощения, где наблюдался батохромный сдвиг  $Q_y$  полосы до 709 нм.

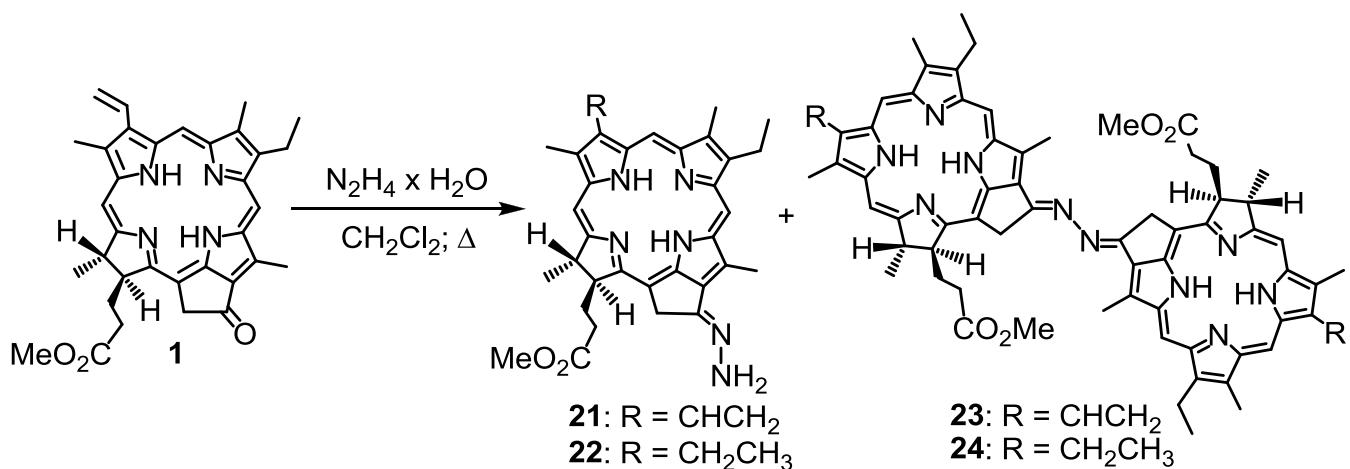


Схема 13.

При помощи порошкового рентгеноструктурного анализа было установлено строение димерного азина **23** (Рисунок 4), а также его кристаллическая упаковка (Рисунок 5) стабилизируемая слабыми C-H···O водородными связями и Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями.

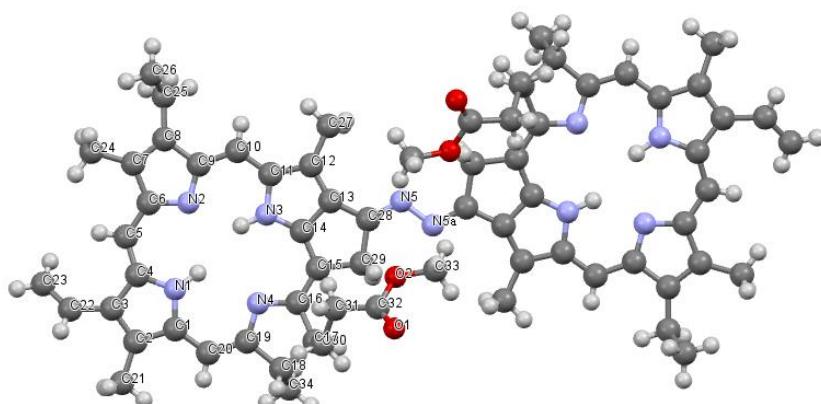


Рисунок 4.

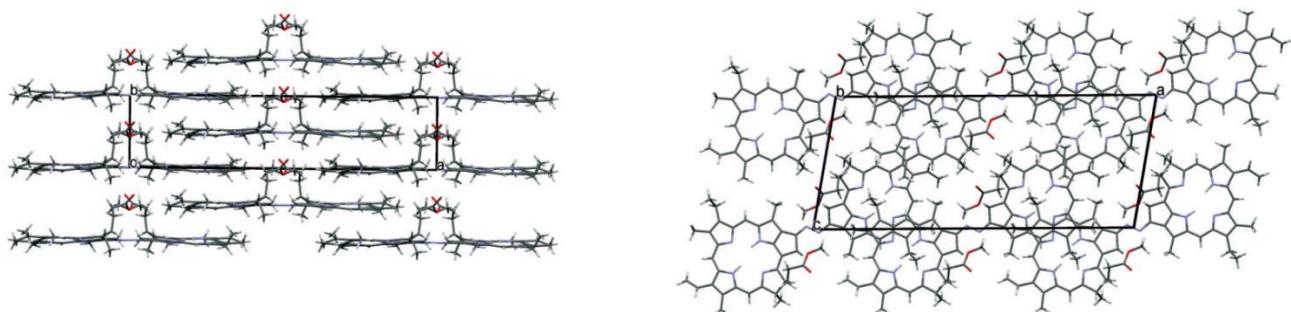


Рисунок 5.

Важно отметить, что данная азиновая структура является сопряженной, о чем свидетельствует длина связи N-N (1,376 Å), значение двугранного угла 13,4(9)° между плоскостями хлориновых фрагментов и наблюдаемый батохромный сдвиг максимума Q<sub>y</sub> полосы (от 667 до 709 нм) для соединения **23**.

Для синтеза хлоринов с расширенной  $\pi$ -системой гидразон **21** вводили в реакцию с различными ароматическими альдегидами в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии катализитического

количества TFA. Однако, из-за низкой скорости реакции и нестабильности исходного гидразона, несимметричные азины образовывались в следовых количествах, при этом основным продуктом являлся димер **23**, выход которого достигал 57% (Схема 14).

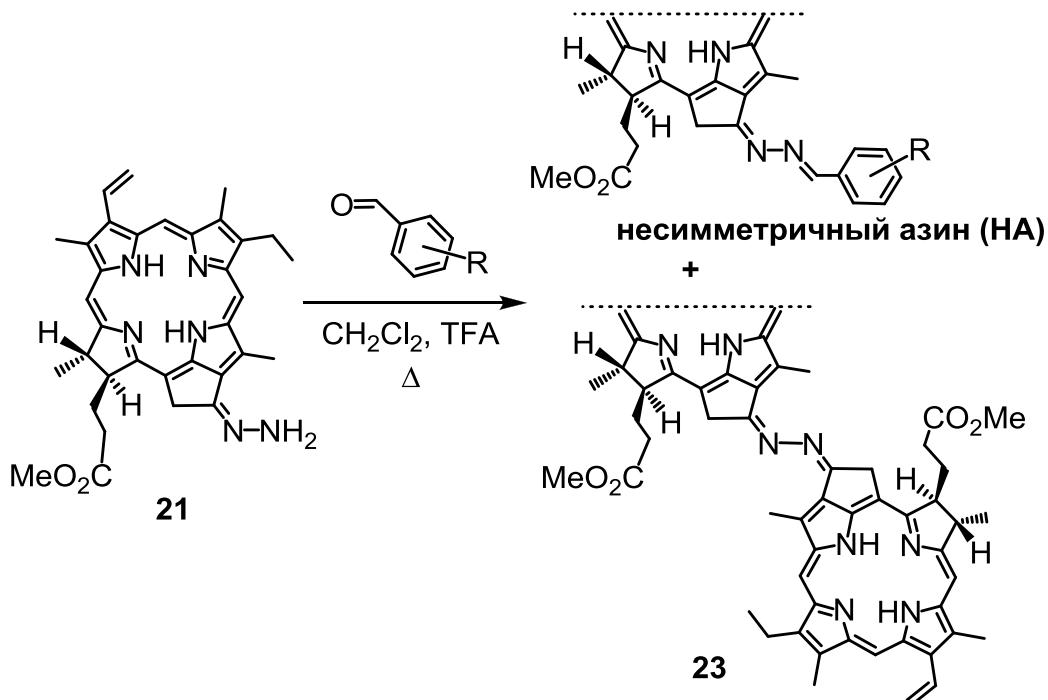


Схема 14.

В качестве альтернативного пути, метиловый эфир пирофеофорбига *a* **1** вводили в реакцию с гидразонами замещенных ароматических альдегидов (Схема 15). Такой подход позволил получить требуемые несимметричные азины **25** и **26** с выходами 77 и 70%, соответственно. Недостатком данного подхода являлось продолжительное время реакции (24 часа).

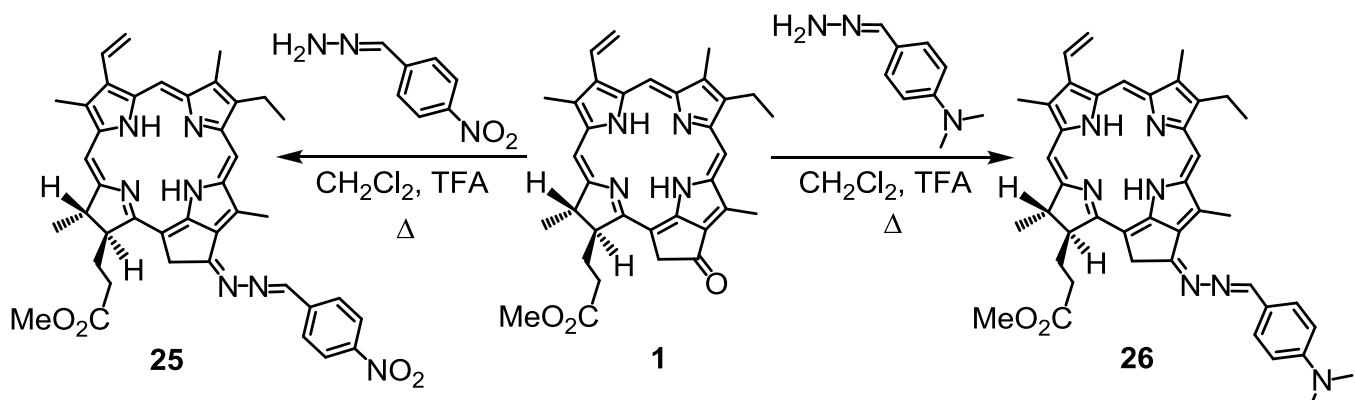


Схема 15.

Аналогичным образом был синтезирован замещенный по  $\text{C}13^1$ -положению хлорин **27**, который был получен через взаимодействие метилового эфира *(E)*- $3^2$ -бромпирофеофорбига *a* **4** с гидразоном *n*-бромбензальдегида при кипячении в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и присутствии TFA в каталитических количествах (Схема 16).

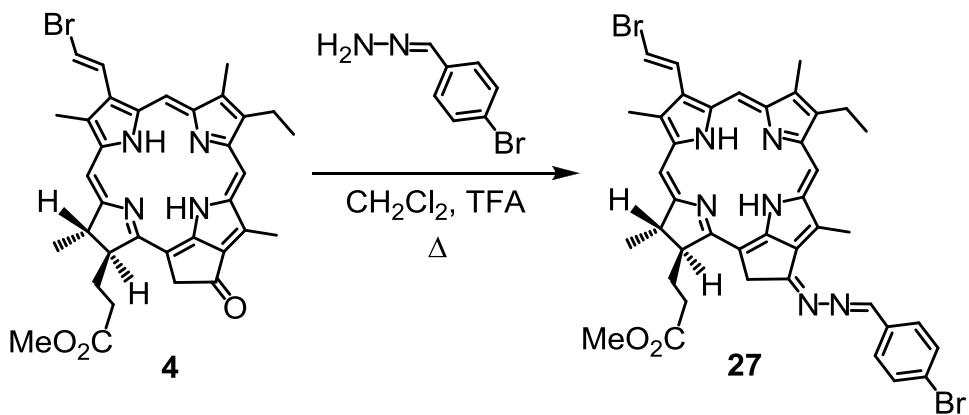


Схема 16.

Соединение **27** имеет бромвинильную группу в 3-м положении, которая, как было показано ранее, может быть использована для введения ненасыщенных заместителей через образование новой C-C связи. С другой стороны, возможность введения ненасыщенных фрагментами по 13-му положению через образование новой C-N связи также обеспечивает увеличение цепи сопряжения и позволяет улучшить спектральные свойства молекулы. Таким образом, при помощи данного подхода была продемонстрирована возможность комбинирования различных методов модификации, используемых для расширения цепи сопряжения вдоль оси у макроцикла.

Для синтеза комбинированных хлорин-порфириновых фотосенсибилизаторов, в качестве порфириновой составляющей нами был выбран октаэтилпорфирин (ОЭП). Для введения порфириновой молекулы в C13<sup>1</sup>-положение метилового эфира пирофеофорбига *a* **1**, были использованы Ni<sup>II</sup> и Pd<sup>II</sup> комплексы гидразонов ОЭП **28** и **29** в результате чего были получены димеры **30** и **31** с выходами 36 и 47%, соответственно (Схема 17).

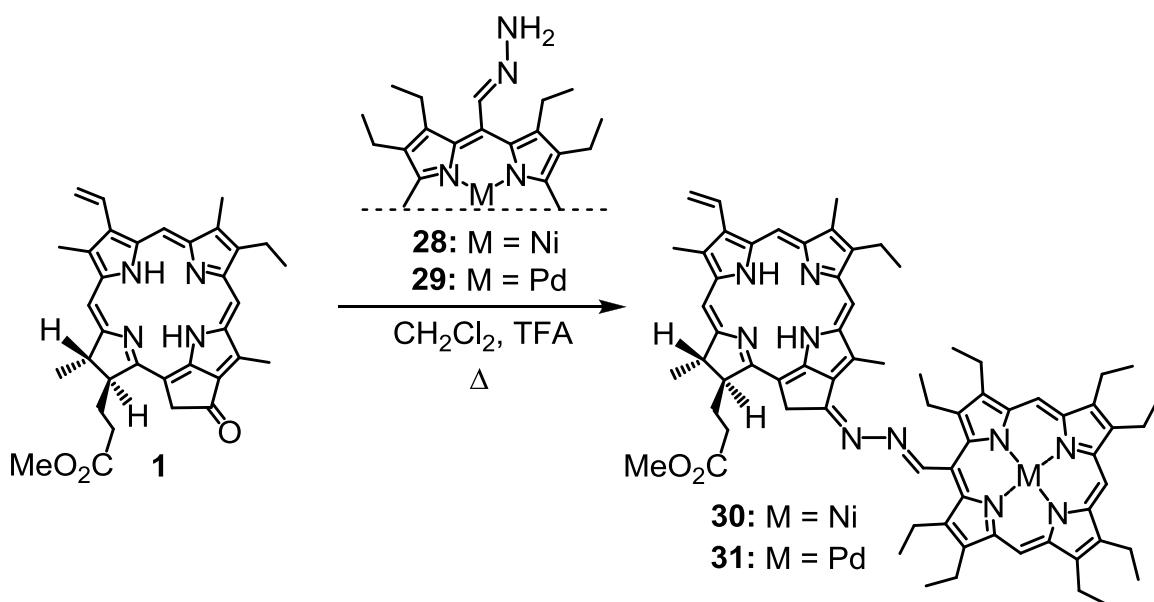


Схема 17.

Для расширения сопряженной  $\pi$ -системы при помощи модификации C3-положения хлоринового макроцикла метиловый эфир пирофеофорбига *a* **1** был превращен в метиловый эфир пирофеофорбига *d* **32** при помощи реакции окислительного расщепления винильной группы с использованием OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>. При кипячении хлорина **32** с 5

эквивалентами гидразин-гидрата в хлористом метилене, было получено производное **33** с выходом близким к количественному (Схема 18).

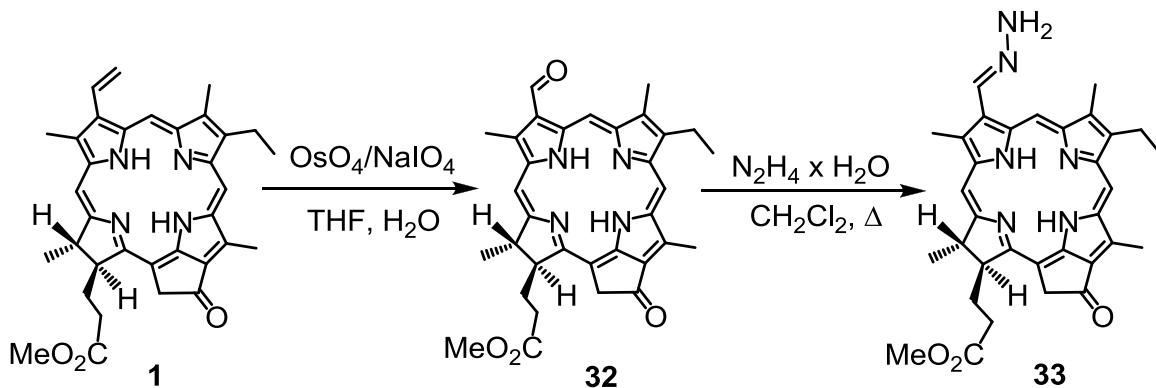
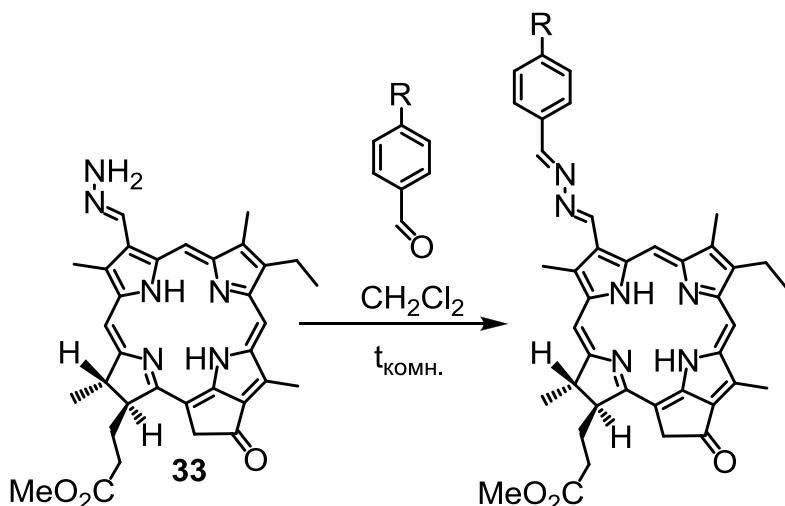


Схема 18.

Интересно отметить, что в случае с гидразоном метилового эфира пирофеофорбода *d* **33**, образование незначительного количества димерного азина наблюдалось только через сутки, что позволило провести дальнейшую модификацию и получить различные  $3^2$ -замещенные производные с расширенной  $\pi$ -системой простым добавлением различных бензальдегидов к раствору гидразона **33** (Схема 19). Использование гидразонов замещенных бензальдегидов в реакции с метиловым эфиром пирофеофорбода *d* **32**, также приводило к образованию несимметричных азинов, но с существенно более низкими выходами.



**34:**  $\text{R} = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , **35:**  $\text{R} = \text{F}$ , **36:**  $\text{R} = \text{Br}$ , **37:**  $\text{R} = \text{OMe}$ , **38:**  $\text{R} = \text{NO}_2$

Схема 19.

Процесс самопроизвольной димеризации гидразона **33** оказался настолько медленным, что азин **39** в достаточных для характеристики количествах был получен направленно, добавлением к раствору исходного хлорина 0,5 эквивалентов гидразин-гидрата (Схема 20). Ход реакции контролировали хроматографически, а также с помощью электронной спектроскопии. В отличие от симметричного азина **23**, димер **39** имеет менее жесткое строение азинового фрагмента, за счет различия в количестве степеней свободы формильной группы С3-положения и карбонильной группы циклопентанового кольца.

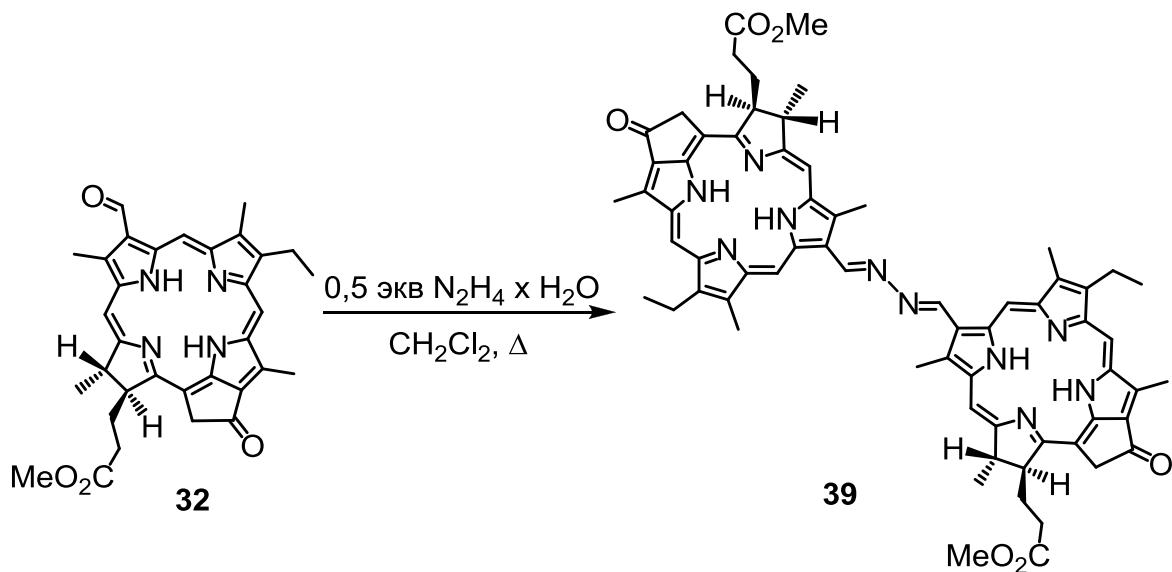


Схема 20.

Помимо этого, при добавлении к раствору метилового эфира пирофеофорбига *d* 32 гидразона 22 был получен димер 40 (Схема 21).

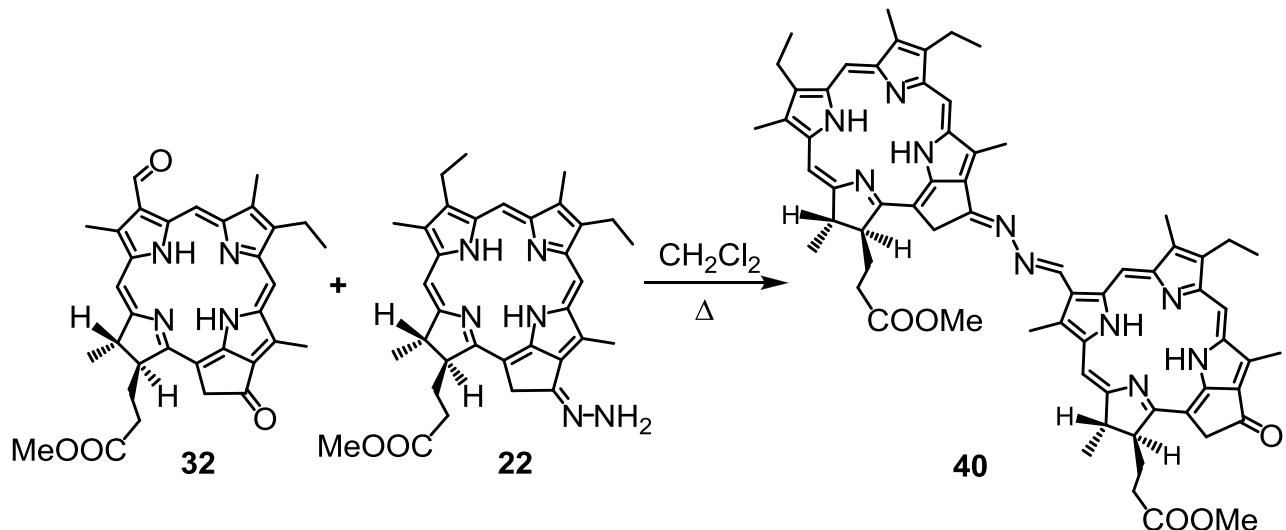


Схема 21.

Формильная группа метилового эфира пирофеофорбига *d* 32 также была использована для синтеза хлорин-порфириновых азинов 42-44, которые были синтезированы с использованием производных ОЕР 29, 30, а также свободное основание 41 (Схема 22).

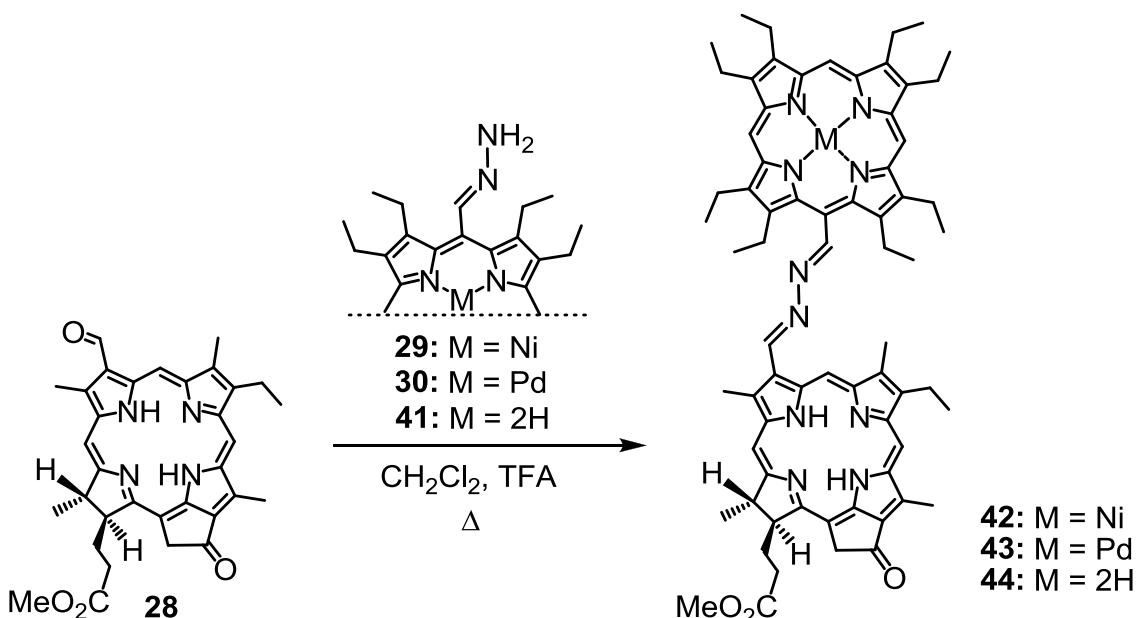


Схема 22.

В ходе синтеза соединений **42-44**, образования C13<sup>1</sup>-замещенных азинов не наблюдалось. Данный факт можно объяснить разницей в скоростях реакций нуклеофильного присоединения  $\text{Ad}_\text{N}2$  по формильной и кето-группам. Подобная разница в скоростях реакций была использована для решения задачи по функционализации двух положений и введения в них электронодонорных и электроноакцепторных групп. Нами был предложен 4-х стадийный синтез, который включал в себя окисление винильной группы соединения **25** (полученного из метилового эфира пирофеофорбиида *a* **1**) в присутствии  $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$  до формильной группы с последующей обработкой гидразин-гидратом и образованием соединения **46**. На последней стадии добавление *n*-диметиламинобензальдегида позволило получить дизамещенное производное **47** с общим выходом 67% (Схема 23).

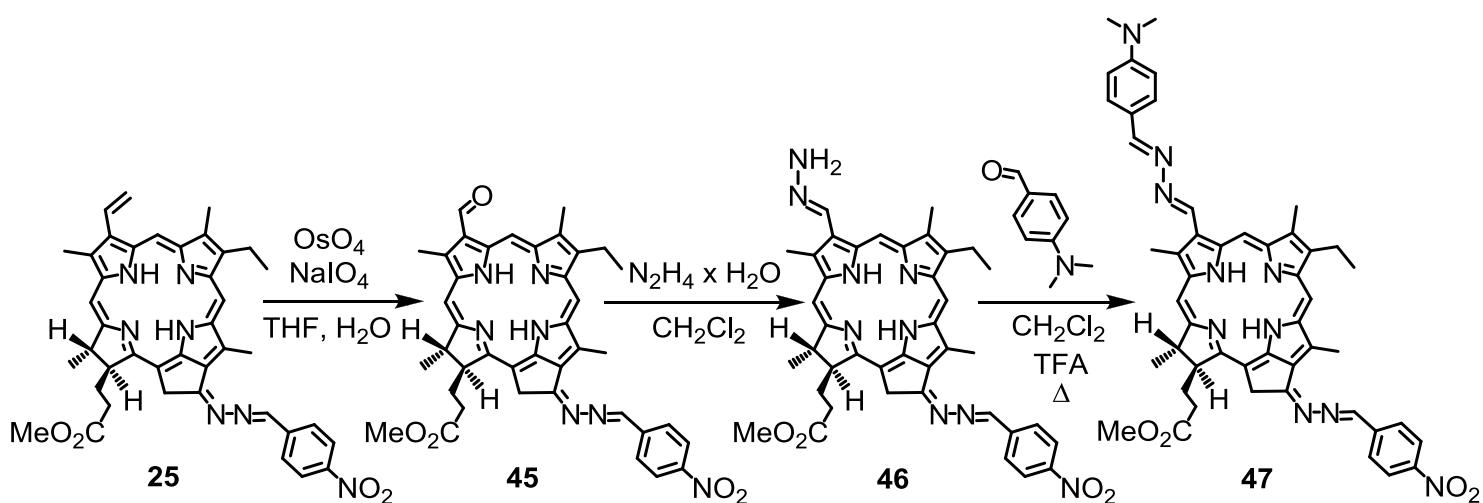


Схема 23.

## Исследование спектральных свойств производных природных хлоринов с расширенной $\pi$ -системой

В ходе выполнения исследований нами был проведен анализ электронных спектров поглощения всех синтезированных производных феофорбидов *a* и *d* с расширенной  $\pi$ -системой, которые были получены через образование новых С-С и С-Н связей по С3- и С13<sup>1</sup>-положениям. Было выявлено несколько закономерностей: 1) Введение электронодонорных или электроноакцепторных заместителей, а также увеличение цепи сопряжения вдоль оси у хлоринового макроцикла приводит к сдвигу максимума полосы поглощения  $Q_y$  в красную область спектра, 2) Модификация С13<sup>1</sup>-положения экзоцикла Е путем введения ненасыщенных, сопряженных с макроциклом заместителей приводит к сильному гиперхромному эффекту, что в значительно меньшей степени выражено при подобной модификации С3-положения. 3) Совместное введение в С3- и С13<sup>1</sup>-положения заместителей с различными электронными эффектами, способствует передаче поляризации от донорного и акцепторного заместителя, что вызывает сильный батохромный сдвиг длинноволновой полосы  $Q_y$  (Таблица 1).

**Таблица 1.**

| Соединение | $Q_y(0,0)$ | Инт. ( $Q_y(0,0)$ / Инт. (Cope)) | Соединение | $Q_y(0,0)$ | Инт. ( $Q_y(0,0)$ / Инт. (Cope)) |
|------------|------------|----------------------------------|------------|------------|----------------------------------|
| <b>1</b>   | 667        | 0,44                             | <b>30</b>  | 679        | 0,38                             |
| <b>4</b>   | 671        | 0,45                             | <b>31</b>  | 678        | 0,41                             |
| <b>6</b>   | 685        | 0,40                             | <b>33</b>  | 676        | 0,75                             |
| <b>7</b>   | 673        | 0,38                             | <b>34</b>  | 689        | 0,72                             |
| <b>8</b>   | 673        | 0,44                             | <b>35</b>  | 690        | 0,72                             |
| <b>9</b>   | 673        | 0,51                             | <b>36</b>  | 692        | 0,55                             |
| <b>10</b>  | 692        | 0,67                             | <b>37</b>  | 689        | 0,65                             |
| <b>11</b>  | 679        | 0,42                             | <b>38</b>  | 697        | 0,76                             |
| <b>21</b>  | 670        | 0,61                             | <b>39</b>  | 704        | 0,75                             |
| <b>22</b>  | 661        | 0,75                             | <b>40</b>  | 703        | 0,69                             |
| <b>23</b>  | 709        | 0,99                             | <b>42</b>  | 691        | 0,32                             |
| <b>24</b>  | 700        | 0,97                             | <b>43</b>  | 691        | 0,42                             |
| <b>25</b>  | 685        | 0,92                             | <b>44</b>  | 691        | 0,28                             |
| <b>26</b>  | 682        | 0,81                             | <b>47</b>  | 703        | 0,92                             |
| <b>27</b>  | 683        | 0,72                             |            |            |                                  |

## ВЫВОДЫ

1. Разработан общий метод синтеза производных природных хлоринов с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой, основанной на модификациях C3- и C13<sup>1</sup>-положений с использованием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания и реакций нуклеофильного присоединения, приводящих к образованию новых C-C и C-N связей, соответственно.
2. В результате изучения реакции метилового эфира пирофеофорбига *a* с бромирующими реагентами разработан общий препаративный метод получения метилового эфира (*E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбига *a* – ценного исходного соединения для синтеза модифицированных хлоринов. Метод основан на селективном низкотемпературном бромировании с последующим термическим дегидробромированием.
3. На основе реакции метилового эфира (*E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбига *a* с бис(пинаколато)дибором впервые был получен метиловый эфир (*E*)-3<sup>2</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбига *a*.
4. Впервые с использованием Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метилового эфира (*E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбига *a* и метилового эфира (*E*)-3<sup>2</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пирофеофорбига *a* был получен ряд модифицированных хлоринов с расширенной  $\pi$ -системой.
5. С целью увеличения эффективности борилирования бромвинильной группы были подобраны и оптимизированы условия реакции метилового эфира (*E*)-3<sup>2</sup>-бромпирофеофорбига *a* с бис(пинаколато)дибором.
6. Впервые осуществлен синтез модифицированных хлоринов, основанный на превращениях карбонильных групп в метиловых эфирах пирофеофорбигов *a* и *d* в иминогруппы, с использованием реакций с гидразином и его производными.
7. Впервые были синтезированы димерные хлорин-хлориновые и хлорин-порфириновые азины, а также «push-pull» хлорин с заместителями, расположенными вдоль оси у макроцикла с использованием разработанных методов образования новых C-N связей в C3- и C13<sup>1</sup>-положениях макроцикла.
8. В результате систематического изучения было установлено, что природа заместителя в C3- и C13<sup>1</sup>-положениях модифицированных хлоринов с расширенной сопряженной  $\pi$ -электронной системой оказывает большое влияние на их электронные спектры, а именно: а) введение ЭД и ЭА заместителей в C3- и C13<sup>1</sup>-положения, а также увеличение цепи сопряжения вдоль оси у макроцикла приводит к значительному батохромному сдвигу, б) увеличение цепи сопряжения через модификацию C13<sup>1</sup>-положения приводит к гиперхромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

**Публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Lonin I. S., Belyaev E. S., Tsivadze A. Yu, Ponomarev G. V., Lonina N. N., Fitch A. N., Chernyshev V. V. A Study of the reaction between methylpyropheophorbide *a* and hydrazine hydrate // *Macroheterocycles*. – 2017. – № 4-5. – С. 474-479.
2. Lonin I. S., Belyaev E. S., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V., Savinkina E. V., Ponomarev G. V., Koifman O. I., Tsivadze A. Yu. X-Ray single-crystal structures and NMR characterization of three vinyl substituted methylpyropheophorbide *a* derivatives // *Macroheterocycles*. – 2015. – Т. 8. – № 4. – С. 366-370.
3. Lonin I. S., Kuzovlev A. S., Belyaev E. S., Ponomarev G. V., Koifman O. I., Tsivadze A. Yu. 3-(2-Bromovinyl)chlorins: a new approach towards chlorophyll *a* modification // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. – 2014. – Т. 18. – № 1-2. – С. 123-128.

**Публикации в сборниках тезисов научных конференций:**

4. Лонин И.С., Цивадзе А.Ю., Кожемякин Г.Л., Беляев Е.С.. Pd(II)-катализируемая реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура в синтезе новых арилвинилхлоринов // «ФИЗИКОХИМИЯ – 2017». Сборник тезисов и докладов – Москва, Россия – 2017 – С. 30-31.
5. Лонин И.С., Беляев Е.С., Кожемякин Г.Л., Чернышев В.В., Пономарев Г.В. Новые подходы к модификации винильной и кето групп пирофеофорбода *a*, для создания производных с расширенной пи-системой. // XI международная школа-конференция молодых ученых по химии порфиринов и их аналогов. Сборник тезисов и докладов – Иваново, Россия – 2017 – С. 51-52.
6. Беляев Е.С., Лонин И.С., Кожемякин Г.Л., Чернышев В.В., Пономарев Г.В. Pd-Катализируемая реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура в синтезе новых арилвинил хлоринов // Международный симпозиум «Дифракционные методы в характеризации новых материалов». Труды симпозиума – Москва, Россия – 2017 – С. 117-118.
7. Беляев Е.С., Лонин И.С., Морозова А.В., Чернышев В.В., Пономарев Г.В. Изучение реакции метилового эфира пирофеофорбода *a* с гидразин-гидратом. // Международный симпозиум "Дифракционные методы в характеризации новых материалов". Труды симпозиума – Москва, Россия – 2017 – С. 65-66.
8. Беляев Е.С., Лонин И.С., Морозова А.В., Пономарев Г.В., Цивадзе А.Ю. Новый подход к модификации C13<sup>1</sup>-положения природных хлоринов через N-тозилгидразон метилового эфира пирофеофорбода *a*. // WSOC 2017. Сборник тезисов и докладов – Красновидово, Россия – 2017 – С. 70-71.
9. Беляев Е.С., Лонин И.С., Пономарев Г.В., Цивадзе А.Ю. Синтез и изучение химических свойств метилового эфира (E)-3<sup>2</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирофеофорбода *a*. // International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015". Сборник тезисов и докладов – Москва, Россия – 2015 – С. 395.
10. Belyaev E.S., Lonin I.S., Ponomarev G.V., Tsivadze A.Yu. The first synthesis of 3-(2-bromovinyl)chlorins and modification thereof by various Pd-mediated cross-coupling reactions // Chemistry Conference for Young Scientists 2014. Book of Abstracts – Бланкенберге, Бельгия – 2014 – С 60.

Беляев Евгений Семенович

Феофорбиды *a* и *d* в синтезе производных природных хлоринов с расширенной  $\pi$ -системой

Подписано в печать \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.

Усл.п.л. –

Заказ №

Тираж:

Копицентр «ЧЕРТЕЖ.ру»

ИНН 7701723201

107023, Москва, ул.Б.Семеновская 11, стр.12

(495) 542-7389

[www.chertez.ru](http://www.chertez.ru)