

УДК 547.7

СИНТЕЗ ГИДРИРОВАННЫХ МЕЗО-ТЕТРАПИРИДИЛПОРФИРИНОВ С РЕГУЛИРУЕМЫМ СОСТАВОМ[§]

© 2023 г. А. В. Любимцев^{1,*}, А. С. Семейкин¹, М. О. Койфман¹, академик РАН О. И. Койфман¹

Поступило 01.07.2022 г.

После доработки 24.10.2022 г.

Принято к публикации 26.10.2022 г.

Работа посвящена разработке метода получения фоточувствительной композиции контролируемого состава, содержащей катионные водорастворимые 5,10,15,20-тетракис(*N*-Ме-пиридин-3-ил)хлорин и 5,10,15,20-тетракис(*N*-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорин. Изучен процесс диимидного восстановления 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)порфина в пиридине и в отсутствие растворителя. Показано, что проведение восстановления в плаве значительно снижает продолжительность реакции (с 12 до 1.5 ч) и позволяет получать композиции с выходом до 90%.

Ключевые слова: порфирин, хлорин, бактериохлорин, диимидное восстановление

DOI: 10.31857/S2686953522600465, **EDN:** EVXGPT

ВВЕДЕНИЕ

Тетрапиррольные макрогетероциклические соединения, благодаря их уникальному строению и широкому спектру физико-химических и фотохимических свойств, находят применение в качестве катализаторов различных процессов, в фото- и электрокатализе, оптических хемосенсоров для катионов металлов, селективных рецепторов органических соединений, индукторов и селекторов, в нелинейной оптике, органической электронике, в качестве магнитов, в медицине. Медицинское направление применения этих соединений связано в первую очередь с использованием их в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) ряда онкологических заболеваний и для антимикробной ФДТ [1]. В медицинской практике успешно применяются препараты на основе природных и синтетических соединений хлоринового ряда. Подавляющее большинство фотосенсибилизаторов являются производными хлорина e_6 : Фотодитазин, (Деко, Россия), Фоторан e_6 (Ранфарма, Россия), Фотолон (Медфармхим, Республика Беларусь), Радахлорин

(РадаФарма, Россия) и др., — эффективность которых подтверждена клиническим применением. Одним из недостатков природных производных является их сложный состав. Этого недостатка лишены синтетические фотосенсибилизаторы (например, Фотосенс (ФГУП ГНЦ “НИОПИК”, Россия), Фоскан (Biolitec AG, Германия), состав которых контролируется условиями их синтеза. Возможность контролируемого синтеза и выполнения основных требований к фотосенсибилизаторам позволяет отнести водорастворимые восстановленные формы мезо-пиридилпорфиринов к потенциальным конкурентам их природных и синтетических аналогов. Начиная с 2002 г. ряд исследовательских групп опубликовали результаты по получению водорастворимого фотосенсибилизатора — “тетрагидропорфина”, представляющего собой тетраозилат 5,10,15,20-тетракис(*N*-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорина (TNMe3PyVCh) [2–7], а также его предшественника — 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)бактериохлорина (T3PyVCh) и его тетра- и октакатионных производных с различной длиной алкильной цепи [8–15]. В настоящей работе мы приводим исследование процесса диимидного восстановления 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)порфина (T3PyP) в пиридине и в отсутствие растворителя. Впервые выделены в индивидуальном виде 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)хлорин (T3PyCh), водорастворимые 5,10,15,20-тетракис(*N*-Ме-пиридин-3-ил)хлорин (TNMe3PyCh) и 5,10,15,20-тетракис(*N*-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорин (TNMe3PyVCh), а также предложен эффективный метод получения фо-

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Ивановский государственный химико-технологический университет”, 153000 Иваново, Россия

*E-mail: lyubimtsev_av@isuct.ru

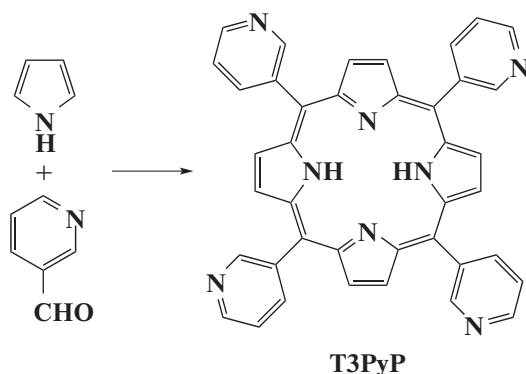


Схема 1

точувствительной композиции контролируемого состава, содержащей **TNMe3PyCh** и **TNMe3PyBCh**.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходный 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)порфин (**ТЗРyP**) получали конденсацией пиррола с 3-пиридилкарбальдегидом (схема 1).

Нами установлено, что наибольший выход порфирина (26%) наблюдается при проведении реакции конденсации в среде уксусная кислота–нитробензол с добавкой уксусного ангидрида для связывания выделяющейся воды. Проведение реакции в уксусной кислоте значительно снижало выход порфирина 12%, который повышается в пропионовой кислоте до 22%. Использование для проведения реакции малополярного ксилола, аналогично [16], также значительно снижало выход (4.5%).

На первом этапе для получения 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)хлорина (**ТЗРyCh**) и 5,10,15,20-тетракис(пиридин-3-ил)бактериохлорина (**ТЗРyBCh**) мы использовали классическую процедуру Уитлока [17], нагревая **ТЗРyP** в пиридине при 100–105°C в присутствии поташа с *n*-толуолсульфони-

лгидразидом (pTSH) при постепенном прибавлении последнего (схема 2).

Реакцию проводили до максимального соотношения оптических плотностей при максимумах поглощения 745 и 653 нм, отвечающих поглощению бактериохлорина и хлорина соответственно. Показано, что данное соотношение непостоянно и достигает максимальных значений (8–10) в течение периода времени от 12 до 16 ч.

При этом не всегда увеличение продолжительности нагревания приводит к увеличению содержания **ТЗРyBCh** в реакционной смеси. Кроме того, установлено, что больший избыток восстановителя и увеличение времени реакции приводят к суммарному снижению содержания **ТЗРyBCh** и **ТЗРyCh**, что связано с образованием продуктов более глубокого восстановления.

Разделение смеси продуктов в случае пиридилзамещенных хлорина и бактериохлорина методом “кислотной отмывки” компонентов не пригодно по причине протонирования периферийных атомов азота. Поэтому для их разделения мы использовали метод колоночной хроматографии, предложенный в работе [18]. Хроматографическое разделение проводили на окиси алюминия, как описано в [18], и на силикагеле с использованием хлороформа или дихлорметана и их смесей (до 5%) с метанолом. В целом хроматография на обоих сорбентах приводит практически к одинаковым результатам, однако, разделение на силикагеле более эффективно, считая на выход продуктов.

Таким образом, в результате хроматографического эксперимента были выделены индивидуальные **ТЗРyCh** и **ТЗРyBCh**, которые были полностью охарактеризованы методами электронной (рис. 1), ¹H ЯМР-спектроскопии (рис. 2) и масс-спектрометрии (рис. 3). Следует отметить тот факт, что в литературе [3–5, 18] представлены спектральные характеристики бактериохлорина **ТЗРyBCh**. При этом в некоторых работах авторы

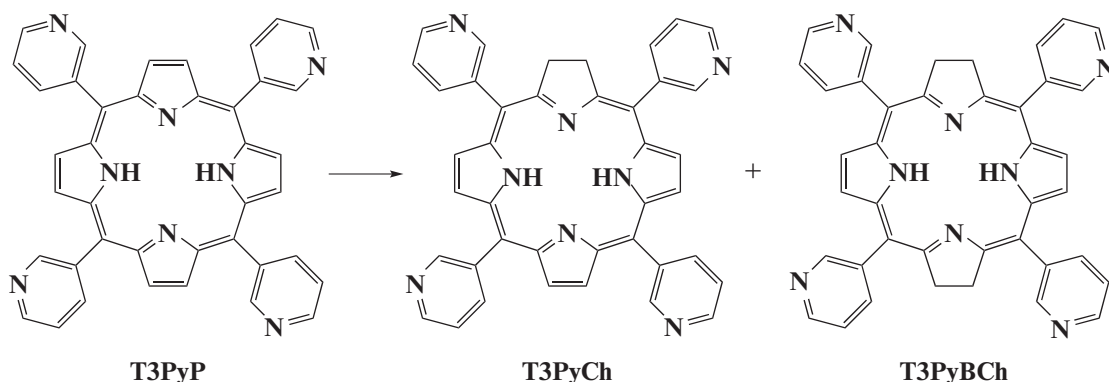


Схема 2

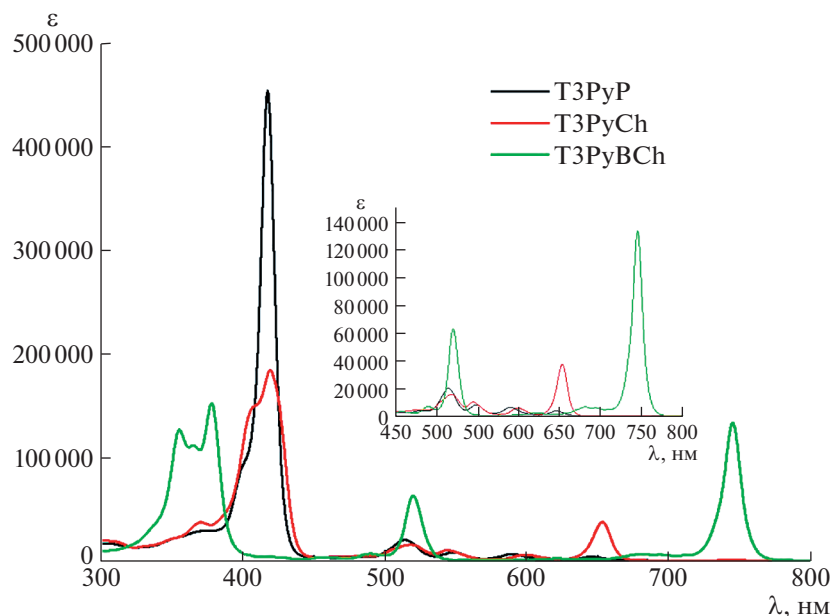


Рис. 1. Электронные спектры поглощения растворов (дихлорметан) **T3PyP**, **T3PyCh** и **T3PyBCh**.

оговаривают наличие хлора **T3PyCh** [3–5]. Поскольку целевым продуктом в этих исследованиях являлся именно **T3PyBCh**, спектральных характеристик **T3PyCh** в литературе не приводится.

Как следует из рис. 1, при переходе от порфирина **T3PyP** к хлорину **T3PyCh** происходят заметные изменения в электронных спектрах их растворов. В частности, значительно снижается интенсивность полосы Soret, наблюдается ее уширение с образованием “плеча” с одновременным ростом интенсивности и небольшим батохромным сдвигом последней полосы в Q-области. Еще более заметны изменения в электронных спектрах поглощения (ЭСП) раствора бактериохлорина **T3PyBCh**, который характеризуется появлением трех интенсивных полос поглощения – двух в коротковолновой области при 355 и 378 нм и одной при 745 нм.

Положение сигналов протонов и анализ констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ^1H ЯМР синтезированных соединений полностью подтверждают их индивидуальность и строение. Так, в ^1H ЯМР спектрах этих макроциклов можно выделить три характерные области (рис. 2). В слабом поле обнаруживаются сигналы ароматических протонов пиридильных фрагментов и β -протонов. При этом характер спектра усложняется при переходе от порфирина к хлорину и становится более “простым” при дальнейшем переходе к бактериохлорину, что связано с изменением симметрии молекул этих соединений. В области 4.3–3.8 м. д. для восстановленных форм порфирина присутствуют сигналы насыщенных β -протонов, причем сигналы четырех β -протонов хлора наблюдаются в более слабом поле по сравнению с

сигналами восьми β -протонов бактериохлорина. В противоположность этому сигналы протонов внутрициклических имино-групп хлора обнаруживаются в более сильном поле. Синглет имино-протонов **T3PyP** проявляется при -2.83 м. д.

Незначительная разница молекулярных масс **T3PyP** и его восстановленных форм **T3PyCh** и **T3PyBCh** фиксируется и в масс-спектрах этих соединений (рис. 3). Так, хлорин и бактериохлорин характеризуются пиком $[\text{M} + \text{H}]^+$, в то время как сигналу в спектре порфирина соответствует пик молекулярного иона $[\text{M}]^+$. Следует отметить, что метод масс-спектрометрии будет менее информативным при анализе смесей **T3PyP**, **T3PyCh** и **T3PyBCh**.

В результате хроматографического разделения, наряду с зонами чистых **T3PyCh** и **T3PyBCh**, выделены зоны с их переменным составом. Нами показано, что медленное увеличение полярности элюента приводит к уменьшению выхода **T3PyBCh** и практически не сказывается на выходе **T3PyCh**. Кроме того, в результате хроматографического разделения выделено несколько малоподвижных зон, в электронных спектрах которых отмечается присутствие нескольких полос поглощения, гипсохромно сдвинутых по отношению к длинноволновой полосе поглощения чистого бактериохлорина **T3PyBCh** (рис. 4а).

Проведенный масс-спектрометрический анализ этих зон (рис. 4б) показывает присутствие сигнала, соответствующего увеличенной на 16, 32 и 48 единиц массы молекулярного иона **T3PyBCh**. Данный факт можно объяснить присоединением

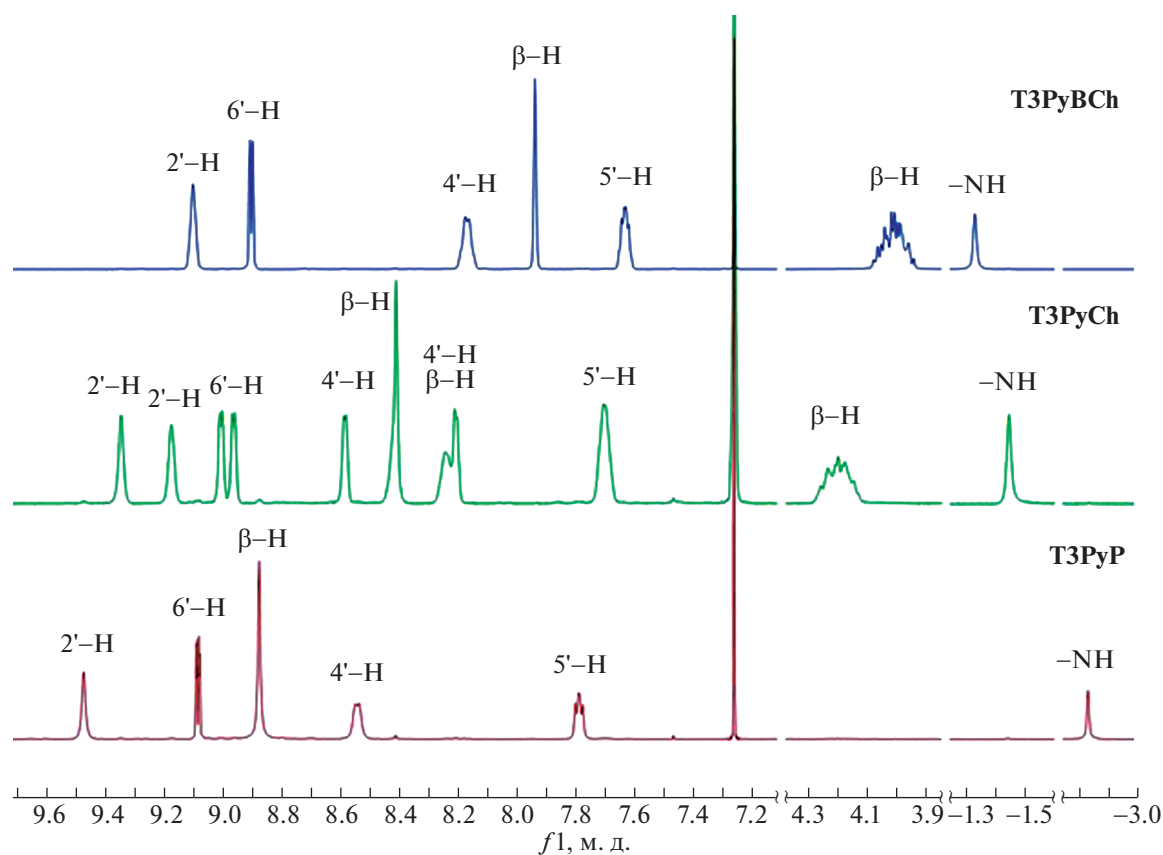


Рис. 2. Спектры ^1H ЯМР (CDCl_3) T3PyP , T3PyCh и T3PyBCh .

гидроксильных групп по восстановленным связям пиррольного фрагмента. Это подтверждается литературными данными [19], в которых приводятся экспериментальные результаты по получе-

нию гидрокси- и оксохлоринов в результате взаимодействия с окисью алюминия. Факт подобных превращений на силикагеле нами установлен впервые. При этом процесс гидроксилирования быстрее протекает на окиси алюминия, чем на силикагеле, что объясняет наши данные по выходам продуктов при хроматографии на этих сорбентах.

Чтобы избежать нежелательных процессов гидроксилирования, происходящих на сорбентах, нами предложен эффективный метод разделения смеси хлорин-бактериохлорин с получением желаемого конечного продукта. Данный метод основан на различной способности хлорина и бактериохлорина к окислению и различной способности этих соединений к комплексообразованию.

Так, осторожное окисление смеси хлорина и бактериохлорина *o*-хлоранилом в органическом растворителе, контролируемое по исчезновению полосы в области 750 нм, приводит к получению хлорина с минимальным содержанием бактериохлорина [20–25]. Таким образом, T3PyCh получен окислением T3PyBCh в дихлорметане *o*-хлоранилом или DDQ. Процесс проводили до полного исчезновения полосы поглощения бактериохлорина при 745 нм. После этого реакцию смесь хро-

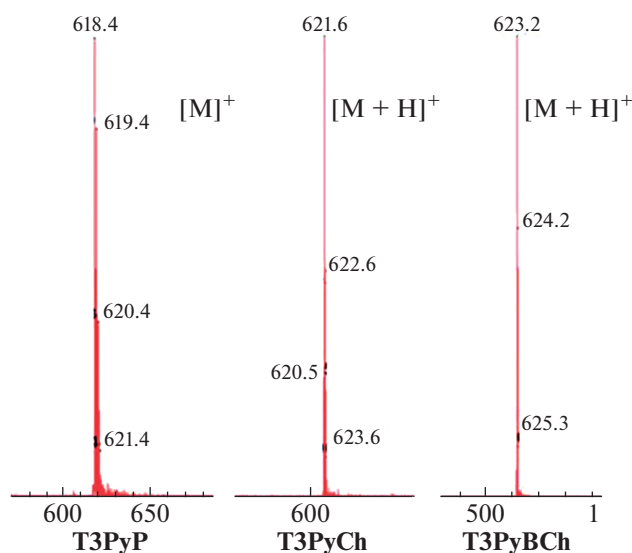


Рис. 3. Масс-спектры (MALDI TOF) T3PyP , T3PyCh и T3PyBCh .

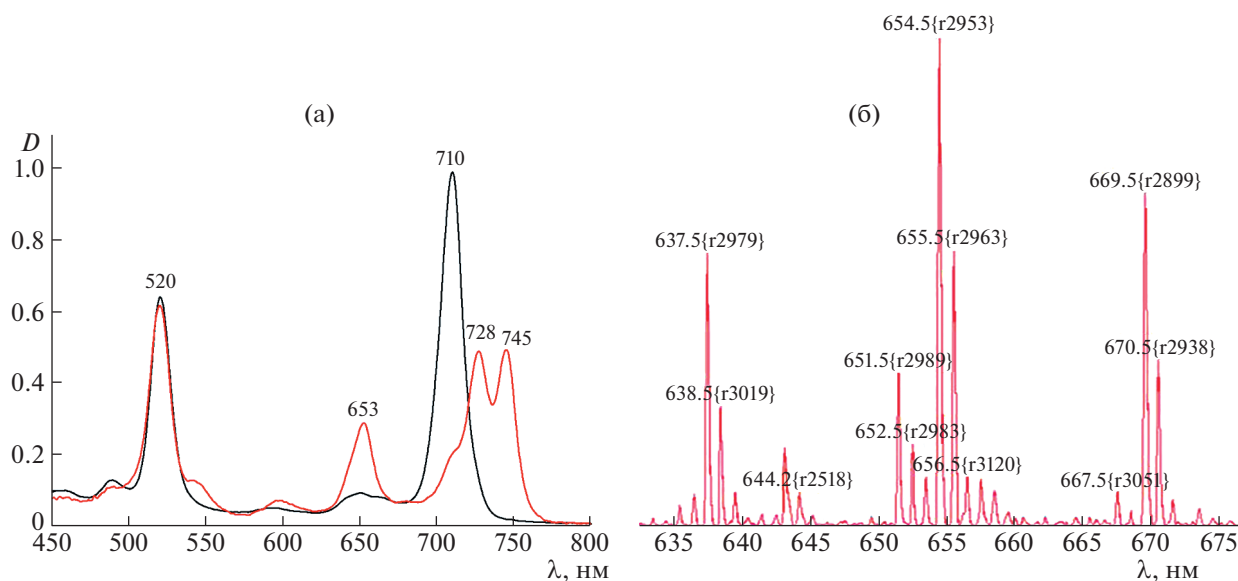


Рис. 4. Электронные спектры поглощения растворов (дихлорметан) (а) и фрагмент масс-спектра (MALDI TOF) хроматографических зон (б).

матографировали на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан : метанол = 95 : 5 (об.).

ТЗРyВCh не образует цинковый комплекс в отличие от порфирина и хлорина [18], а способность к комплексообразованию между порфирином и хлорином выражена значительно меньше, чем между хлорином и бактериохлорином. Для получения **ТЗРyCh**, не содержащего примесь хлорина (**ТЗРyCh**), раствор смеси этих соединений нагревали с ацетатом цинка в дихлорметане с добавлением метанола до тех пор, пока полоса поглощения хлорина при 653 нм не исчезнет (при этом появляется полоса поглощения цинкового комплекса хлорина в области 630 нм). После чего реакцию смесь хроматографировали на окиси алюминия смесью дихлорметан : метанол (95 : 5) под небольшим избыточным давлением. Минимальный контакт с сорбентом не приводил к продуктам гидроксирования. Используя эти подходы, нами выделены индивидуальные **ТЗРyCh** и **ТЗРyВCh** с приемлемыми выходами, по сравнению с методом колоночной хроматографии.

Несмотря на популярность, процедура Уитлока не лишена недостатков, основными из которых являются продолжительность процесса и постепенное добавление восстановителя в ходе всего процесса. Технологичность процесса также снижает использование токсичных растворителей, которыми в различных модификациях метода выступают пиридин, пиколины, ксилол, ДМФА и др. В этой связи метод получения хлоринов (бактериохлоринов) “в плаве”, предложенный в работе [24, 25], представляется более перспективным.

Этот метод апробирован на нескольких мезо-арилпорфинах, содержащих на периферии атомы галогена, сульфамойльные и сульфогруппы. К восстановлению других замещенных мезо-арилпорфиринов данный метод не применялся.

Восстановление 5,10,15,20-тетра(пиридин-3-ил)порфина проводили в плаве рТШН в молярном соотношении 1 : 30, как и в случае восстановления в пиридине при нагревании до 115°C.

Экспериментальный мониторинг взаимодействия показал, что для достижения максимального содержания бактериохлорина в плаве требуется не более 1.5 ч. Таким образом, проведение реакции в плаве значительно сокращает время процесса и не требует применения токсичных растворителей и дополнительных источников генерации диимида (поташа). Кроме того, содержание **ТЗРyВCh** в реакционной смеси выше при проведении реакции в плаве, чем при восстановлении в пиридине (рис. 5).

N-Метилирование **ТЗРyCh** и **ТЗРyВCh** проводили метиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты (метилтозилатом) и йодистым метилом в ДМФА при температуре 95°C в течение 1.5 ч. Продукты осаждали добавлением бензола, отфильтровывали и сушили под вакуумом при комнатной температуре. Строение полученных тетраозидатов и тетраидидов 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)хлорина (**TNMe3PyCh**) и 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорина (**TNMe3PyВCh**) подтверждено с применением электронной, ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (MALDI-TOF).

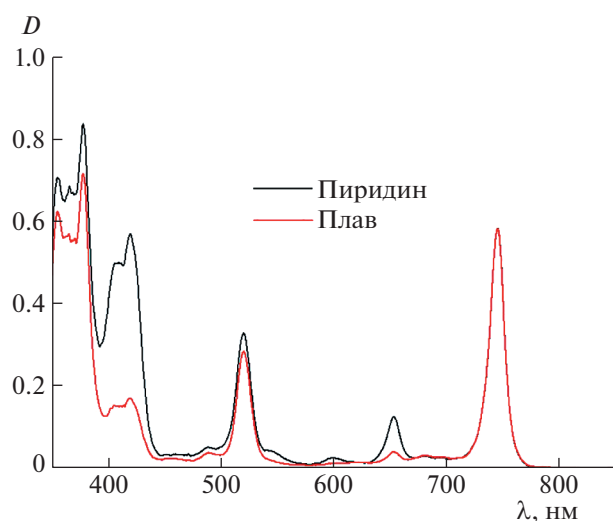


Рис. 5. Электронные спектры поглощения растворов (дихлорметан) реакционных масс восстановления **TЗРyP** в плаве и в пиридине. Интенсивности приведены к оптической плотности **TЗРyBCh**.

В электронных спектрах поглощения N-метилированных производных **TNMe3PyCh** и **TNMe3PyBCh** наблюдается батохромный сдвиг полос поглощения, соответствующих поглощению хлорина и бактериохлорина до 660 и 761 нм соответственно, по сравнению с исходными соединениями **TЗРyCh** и **TЗРyBCh** (рис. 6).

Характер спектров ^1H ЯМР (рис. 7) практически не изменяется при переходе от хлорина **TЗРyCh** и бактериохлорина **TЗРyBCh** к их N-метилированным производным. Общим является смещение сигналов ароматических протонов в слабое поле и более выраженное различие положений сигналов внутрициклических протонов, которые фиксируются при -1.53 и -1.25 м. д. для метилированных хлорина **TNMe3PyCh** и бактериохлорина **TNMe3PyBCh** соответственно. Сигналы протонов N-метильных групп проявляются в спектре в виде двух синглетов для **TNMe3PyCh** и в виде синглета для **TNMe3PyBCh** в области 4.6 м. д. Для тетратозилатов **TNMe3PyCh** и **TNMe3PyBCh** дополнительно появляются сигналы ароматических протонов тозильного остатка при 7.38 м. д. и около 7.00 м. д. в виде двух дублетов и сигналы метильных групп в виде синглетов при 2.16 м. д.

Ранее [5] нами показано, что смесь метилированных тетратозилатов **TNMe3PyCh** и **TNMe3PyBCh** можно получать с выходом до 90% без промежуточной хроматографической очистки продуктов восстановления **TЗРyP**. Мы применили этот подход в совокупности с предложенным в данной работе методом восстановления в плаве. Для этого полученный плав разбавляли метанолом и раствор приливали к водному раствору ацетата натрия с добавлением концентрирован-

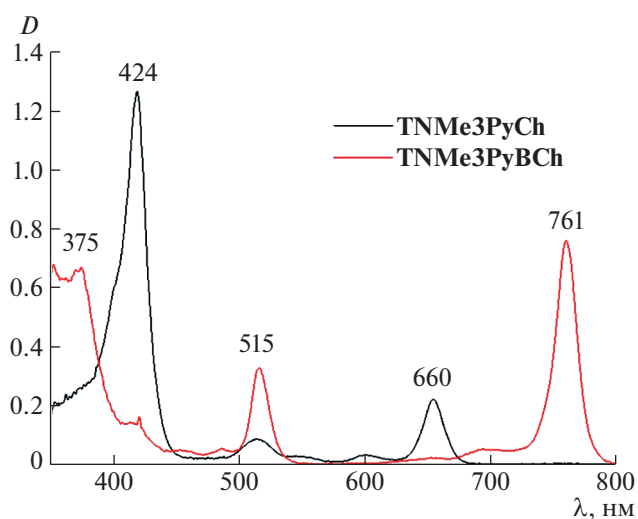


Рис. 6. Электронные спектры поглощения растворов (этанол) тетратозилатов **TNMe3PyCh** и **TNMe3PyBCh**.

ного аммиака. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученный технический продукт метилировали как описано выше. Для определения пороговой концентрации рТSH, при которой происходит полная конверсия порфирина в продукты восстановления, мы провели несколько опытов с мольным соотношением порфирина : рТSH, равным 1 : 15, 1 : 20 и 1 : 30. Для определения отсутствия в реакционной смеси исходного порфирина мы применили анализ продуктов методом ^1H ЯМР-спектроскопии (рис. 8). Присутствие в конечных смесях нескольких соединений значительно усложняет спектр, особенно в области ароматических протонов. В свою очередь в области сильного поля сигналы протонов внутрициклических имино-групп четко разделены между собой, что позволяет определить не только присутствие того или иного продукта в смеси, но и позволяет оценить их процентное содержание.

На рис. 8 приведены фрагменты ^1H ЯМР-спектров в области сигналов внутрициклических NH-протонов продуктов реакции при различных соотношениях порфирина : рТSH.

Как следует из представленных на рис. 8 данных, полная конверсия порфирина в продукты гидрирования достигается при 20-кратном избытке восстановителя, а максимальное количество бактериохлорина в смеси может быть достигнуто при соотношении 1 : 30. Воспроизводимость предложенного метода показана на примере пяти повторений (рис. 9) для соотношения порфирина : рТSH = 1 : 20. Представленные на диаграмме данные показывают высокую воспроизводимость метода как по выходу хлорина (бактериохлорина), так и по их содержанию в смеси.

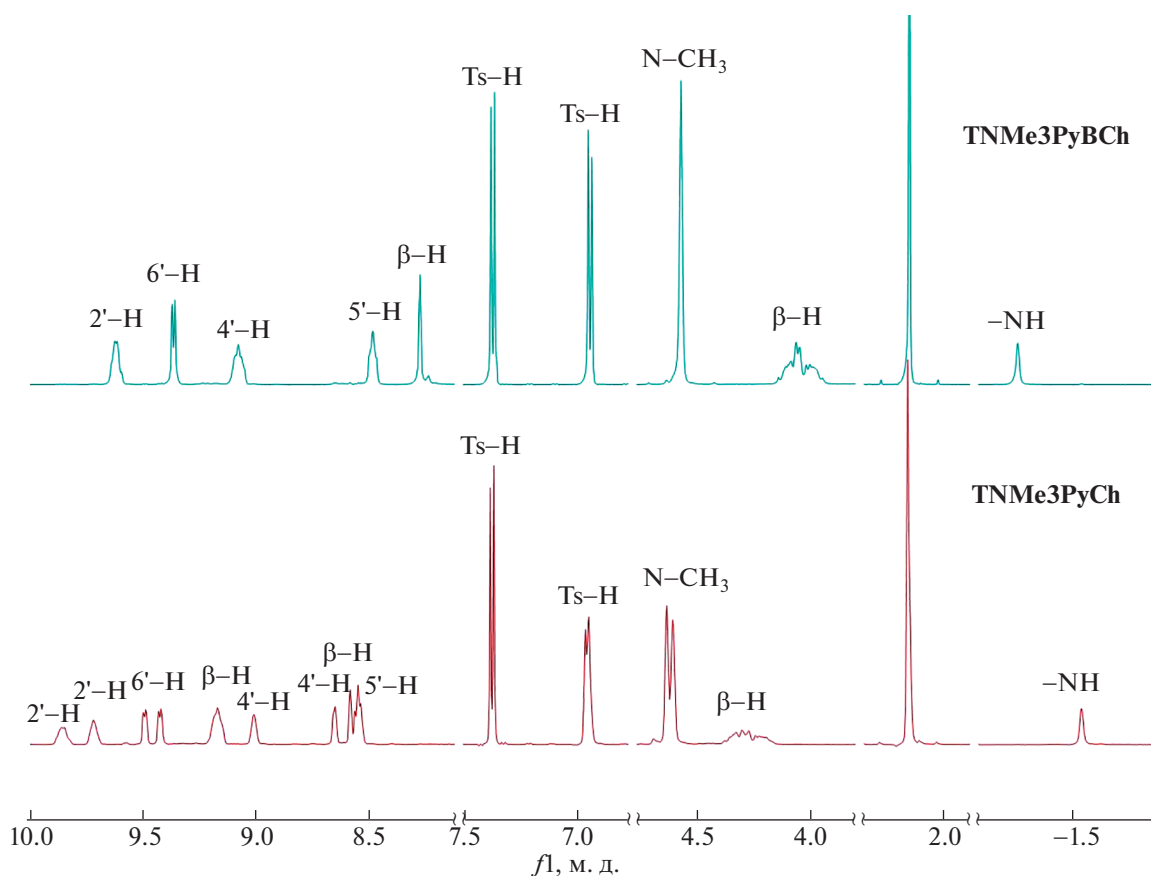


Рис. 7. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) спектры тозилатов TNMe_3PyCh и $\text{TNMe}_3\text{PyBCh}$.

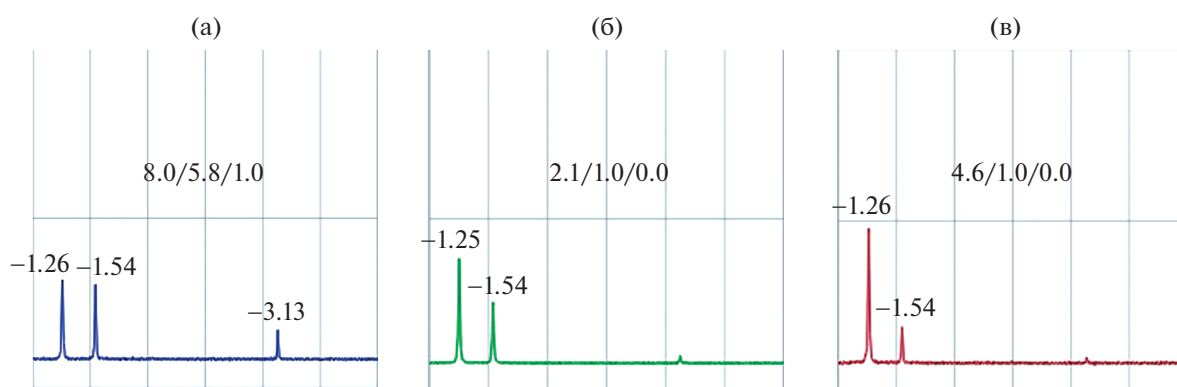


Рис. 8. Положение (м. д.) и соотношение интегральных интенсивностей сигналов иминных NH-протонов T3PyBCh / T3PyCh / T3PyP при восстановлении T3PyP в плаве в избытке рTSH 15 экв. (а), 20 экв. (б) и 30 экв. (в).

Содержание основного вещества в полученных композициях оценивали методом ВЭЖХ (рис. 10). ВЭЖХ-анализ композиции на длине волны детектора 254 нм содержит не менее 96% смеси TNMe_3PyCh и $\text{TNMe}_3\text{PyBCh}$.

В заключение мы оценили стабильность растворов полученных композиций. Для этого регистрировали количественные электронные спектры поглощения раствора в воде в течение двух месяцев

в темноте (рис. 11). В качестве отклика выбрано отношение коэффициентов экстинкции ϵ , определенных на полосах поглощения бактериохлорина и хлорина.

Результаты диаграммы показывают высокую стабильность растворов композиции *N*-Me-хлорина и *N*-Me-бактериохлорина в течение, как минимум, двух месяцев.

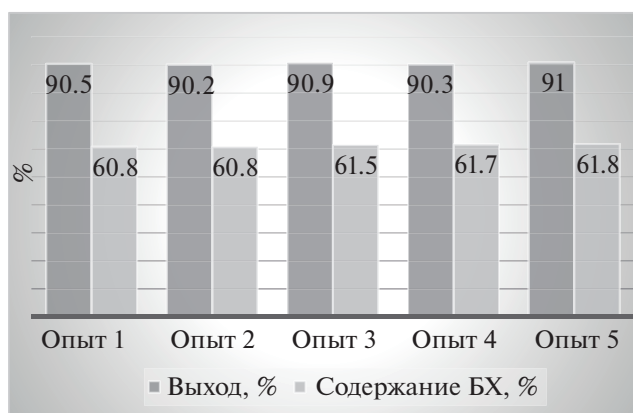


Рис. 9. Статистические результаты воспроизводимости эксперимента (БХ – ТЗРyBCh).

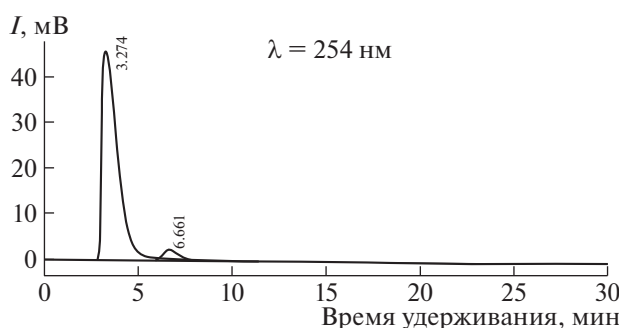


Рис. 10. ВЭЖХ-анализ композиции.

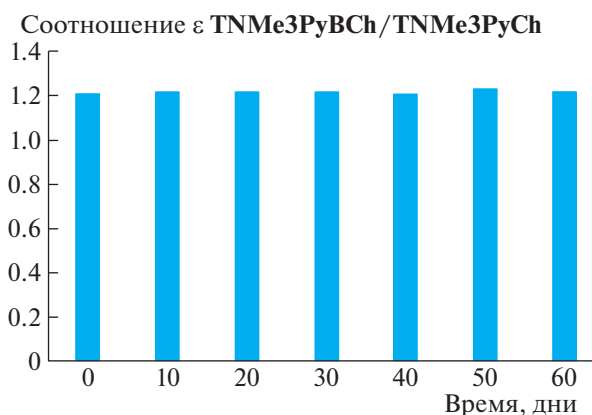


Рис. 11. Стабильность водного раствора композиции из TNMe3PyBCh и TNMe3PyCh.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворители, если специально не указано, были марок ч., х. ч., ч. д. а. Осушку растворителей проводили по стандартным методикам. Пиррол и 3-пиридилкарбоксальдегид были коммерчески доступными (Sigma Aldrich). ЭСП реги-

стрировались на спектрофотометре Shimadzu UV-1800, ^1H ЯМР спектры – на ЯМР-спектрометре “Bruker” Avance 500 МГц, масс-спектры (MALDI-TOF) – на времяпролетном масс-спектрометре Shimadzu Axima Confidence.

Синтез 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)порфина (ТЗРyP). При кипении к смеси 350 мл уксусной кислоты, 150 мл нитробензола и 35 мл уксусной ангидрида постепенно добавляли смесь 10 мл (0.144 моль) пиррола и 13.5 мл (0.144 моль) 3-пиридилкарбоксальдегида. Смесь кипятили 1.5 ч при барботировании воздухом, затем отгоняли нитробензол с водяным паром. Реакционную массу охлаждали, разбавляли водой, отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Сухой осадок экстрагировали хлороформом в аппарате Сокслета до бесцветного вытека и экстракт упаривали до половины объема. Раствор хроматографировали на оксиде алюминия II степени активности по Брокману. Элюат упаривали до минимального объема, осаждали метанолом, отфильтровывали порфирин, промывали метанолом и высушивали при 70°C. Выход 5.8 г (26%).

Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : найдено 618.4 [M] $^+$; вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{N}_8$: 618.23. ЭСП (CHCl_3 , λ_{max} , нм, (ϵ): 647 (3500), 590 (6100), 550 (7600), 516 (18300), 419 (439300). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 9.47 (с, 4H, 2'-H), 9.08 (дд, 4H, 6'-H, J 5.0 Гц, J 1.5 Гц), 8.87 (с, 8H, β -H), 8.54 (д, 4H, 4'-H, J 6.0 Гц), 7.79 (т, 4H, 5'-H, J 6.2 Гц), -2.83 (с, 2H, NH).

Диимидное восстановление 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)порфина (ТЗРyP) в пиридине. В двугорлой колбе с дефлегматором нагревали при перемешивании 100 мг (0.16 ммоль) 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)порфина, 60 мг (0.32 ммоль) *n*-толуолсульфонилгидразида и 0.2 г карбоната калия в 10 мл пиридина при 100°C в течение 12 ч. Каждые 1.5 ч в реакционную массу добавляли по 60 мг (0.32 ммоль) *n*-толуолсульфонилгидразида. После охлаждения реакционную массу постепенно выливали в раствор 0.5 г ацетата натрия и 1 мл 25%-го водного аммиака в 10 мл воды. Полученную суспензию перемешивали 15 мин, отфильтровывали, осадок промывали водой до нейтральной реакции, высушивали при комнатной температуре до постоянной массы. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (ДХМ) и хроматографировали на силикагеле или оксиде алюминия ДХМ, затем смесью ДХМ–метанол (до 5%). Собирали первую темно-малиновую зону 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)бактериохлорина (ТЗРyBCh) и интенсивно окрашенную следующую зону 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)хлорина (ТЗРyCh).

5,10,15,20-Тетраakis(пиридин-3-ил)хлорин (ТЗРyCh). Выход: 12 мг (силикагель и оксид алюминия). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : найде-

но 621.6 [M + H]⁺; вычислено для C₄₀H₂₈N₈: 620.24. ЭСП (CHCl₃, λ_{max}, нм, (ε)): 653 (37700), 599 (6200), 544 (10600), 518 (16000), 419 (185000). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 9.34 (с, 2H, 2'-H), 9.17 (с, 2H, 2'-H) 9.00 (д, 2H, 6'-H, J 4.7 Гц), 8.96 (д, 2H, 6'-H, J 4.7 Гц), 8.58 (д, 2H, 4'-H, J 4.8 Гц), 8.41 (с, 4H, β-H), 8.31–8.13 (м, 4H, β-H, 4'-H), 7.70 (уш.с, 4H, 5'-H), 4.31–4.07 (м, 4H, β-H), –1.44 (с, 2H, NH).

5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)бактериохлорин (ТЗРyBCh). Выход 52 мг (силикагель), 40 мг (оксид алюминия). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: найдено 623.2 [M + H]⁺; вычислено для C₄₀H₃₀N₈: 622.26. ЭСП (CHCl₃, λ_{max}, нм, (ε)): 746 (140000), 520 (66000), 378 (160000), 355 (132000). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 9.10 (уш.с, 4H, 2'-H), 8.90 (дд, 4H, 6'-H, J 5.0 Гц, J 1.6 Гц), 8.17 (д, 4H, 4'-H, J 7.6 Гц), 7.94 (уш.с, H, β-H), 7.63 (т, 4H, 5'-H, J 6.0 Гц), 4.10–3.92 (м, 8H, β-H), –1.33 (с, 2H, NH).

N-метилирование 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)хлорина ТЗРyCh и 5,10,15,20-тетраakis(пиридин-3-ил)бактериохлорина ТЗРyBCh. 0.1 ммоль хлорина ТЗРyCh или бактериохлорина ТЗРyBCh и 1 ммоль метилтозилата или йодистого метила в 5 мл осушенного ДМФА нагревали при перемешивании и температуре 95°C в течение 1.5 ч. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 5 мл осушенного бензола. Смесь перемешивали еще 2 ч, осадок отфильтровывали, промывали осушенным бензолом, высушивали под вакуумом при комнатной температуре.

Тетратозилат 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)хлорина (TNMe3PyCh). Выход 126 мг (92%). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: 633.5 [M-4Ts-3Me + 5H]⁺, 647.6 [M-4Ts-2Me + 5H]⁺, 661.6 [M-4Ts-Me + 5H]⁺. ЭСП (этанол, λ_{max}, нм, (ε)): 660 (43000), 606 (3800), 541 (4100), 514 (14000), 424 (143000). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м. д.): 9.87 (уш.с, 2H, 2'-H), 9.75 (уш.с, 2H, 2'-H), 9.49 (д, 2H, 6'-H, J 5.5 Гц); 9.43 (д, 2H, 6'-H, J 5.5 Гц), 9.17 (уш.с, 4H, β-H), 9.01 (уш.с, 2H, 4'-H), 8.65 (уш.с, 2H, 4'-H), 8.59 (с, 2H, β-H), 8.55 (т, 4H, 5'-H, J 6.0 Гц), 7.39 (д, 8H, J 7.7 Гц, 3,5-H-Ts), 6.97 (д, 8H, J 7.7 Гц, 2,6-H-Ts), 4.64 (с, 6H, –NCH₃), 4.61 (с, 6H, –NCH₃), 4.40–4.15 (м, 4H, β-H), 2.16 (с, 12H, –CH₃), –1.53 (с, 2H, NH).

Тетратозилат 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорина (TNMe3PyBCh). Выход 124 мг (91%). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 621.7 [M-4Ts-4Me + H]⁺, 633.7 [M-4Ts-3Me + 4H]⁺, 647.8 [M-4Ts-2Me + 5H]⁺, 661.8 [M-4Ts-Me + 6H]⁺, 685.8 [M-4Ts + 3H]⁺. ЭСП (этанол, λ_{max}, нм, (ε)): 761 (104500), 515 (48700), 375 (90000), 355 (86000). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м. д.): 9.68–9.57 (м, 4H, 2'-H),

9.36 (д, 4H, 6'-H, J 6.2 Гц), 9.13–9.03 (м, 4H, 4'-H), 8.53–8.43 (м, 4H, 5'-H), 8.27 (с, 4H, β-H), 7.39 (д, 8H, J 7.9 Гц, 3,5-H-Ts), 6.95 (д, 8H, J 7.8 Гц, 2,6-H-Ts), 4.58 (с, 12H, –NCH₃), 4.24–4.15 (м, 8H, β-H), 2.15 (с, 12H, –CH₃), –1.25 (с, 2H, NH).

Смесь 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)хлорина (TNMe3PyCh) и 5,10,15,20-тетраakis(N-Ме-пиридин-3-ил)бактериохлорина (TNMe3PyBCh) контролируемого состава. Тонко перетертую смесь 0.5 г (0.81 ммоль) 5,10,15,20-тетра(пиридин-3-ил)порфина и 12.15 ммоль (15 экв.), 16.12 (20 экв.) или 24.30 ммоль (30 экв.) *n*-толуолсульфонилгидрида нагревали в круглодонной колбе объемом 25 мл при перемешивании на магнитной мешалке при температуре 115°C в течение 1.5 ч. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали до 50°C и добавляли 10 мл метанола. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и постепенно выливали в раствор 2.5 г ацетата натрия и 1 мл 25%-го водного аммиака в 50 мл воды. Полученную суспензию выдерживали 15 мин, отфильтровывали, осадок промывали водой до нейтральной реакции, высушивали при комнатной температуре до постоянной массы. Полученный сухой остаток растворяли в 20 мл осушенного диметилформамида и добавляли 8.10 ммоль метилтозилата или йодистого метила. Полученный раствор нагревали при перемешивании на магнитной мешалке 1.5 ч при температуре 95°C. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл осушенного бензола, выдерживали при перемешивании 2 ч, осадок отфильтровывали, промывали осушенным бензолом и высушивали при комнатной температуре под вакуумом. Продукты реакции анализировали методом ¹H ЯМР-спектроскопии. Выходы и соотношение продуктов реакции приведены в тексте (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые предложен метод получения фоточувствительной композиции контролируемого состава, содержащей хлорин и бактериохлорин, заключающийся в восстановлении ТЗРyP в плаве с последующим метилированием полученной смеси хлорина и бактериохлорина без стадии хроматографической очистки. Предложенный метод значительно сокращает продолжительность процесса (на стадии восстановления с 12 до 1.5 ч) и является высоко воспроизводимым. Определена минимальная концентрация восстановителя, при которой происходит полная конверсия порфирина в продукты реакции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным обо-

рудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FZZW-2020-0008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsivadze A.Yu., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck T., von Borczyskowski Ch., Zahn D.R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Rusakova N.V., Semenishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Matardashvili N.Zh., Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritnov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsigankov A.A., Fedorov A.Yu., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvagin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Yu.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrbu S.A., Gubarev Yu.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S.* // *Macromolecules*. 2020. № 13. P. 311–467. <https://doi.org/10.6060/mhc200814k>
2. *Shastak S., Shulga A., Berr F., Wiedemann P.* Porphyrins and their use as photosensitizer. Patent US 6410568 B1. 2002.
3. *Oertel M., Shastak S., Tannapfel A., Hermann R., Sack U., Moessner J., Berr F.* // *J. Photochem. Photobiol.*, B. 2003. V. 71. P. 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(03\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(03)00091-5)
4. *Shastak S., Jean B., Handzel R., Kostenich G., Hermann R., Sack U., Orenstein A., Wang Yu., Wiedemann P.* // *J. Photochem. Photobiol.*, B. 2005. V. 78. P. 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2004.11.006>
5. *Койфман О.И., Пономарев Г.В., Сырбу С.А., Жаров Е.В., Сергеева Т.В., Луковкин А.В.* Фотосенсибилизатор и способ его получения. Патент РФ № 2535097 С1. 2014.
6. *Berndt-Paetz M., Weimann A., Sieger N., Shastak S., Riyad Y., Griebel J., Arthanareeswaran V., Stolzenburg J-U., Neuhaus J.* // *Photodiagnosics Photodyn. Ther.* 2017. V. 18. P. 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.02.017>
7. *Hamsch P., Istomin Yu., Tzerkovsky D., Patties I., Neuhaus J., Kortmann R.-D., Shastak S., Glasow A.* // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 42. P. 72411–72423. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20403>
8. *Тиганова И.Г., Макарова Е.А., Меерович Г.А., Алексеева Н.В., Толордава Э.Р., Жижимова Ю.С., Лукьянец Е.А., Романова Ю.М.* // *Biomed. Photonics*. 2017. T. 6. № 4. С. 27–36. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36>
9. *Морозова Н.Б., Плотникова Е.А., Плутинская А.Д., Страмова В.О., Воронцова М.С., Панкратов А.А., Якубовская Р.И., Макарова Е.А., Лукьянец Е.А., Каприн А.Д.* // *Российский Биотерапевтический Журнал*. 2018. Т. 17. № 3. С. 55–64. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-55-64>
10. *Макарова Е.А., Меерович Г.А., Лукьянец Е.А., Тиганова И.Г., Романова Ю.М., Лощенко В.Б., Алексеева Н.В., Ахлюстина Е.В.* Фотосенсибилизаторы для фотодинамической инактивации бактерий, в том числе в биопленках. Патент РФ № 2670201. 2018.
11. *Меерович Г.А., Ахлюстина Е.В., Тиганова И.Г., Макарова Е.А., Филипова Н.И., Романишкин И.Д., Алексеева Н.В., Лукьянец Е.А., Романова Ю.М., Лощенко В.Б.* // *Вестник РГМУ*. 2018. № 6. С. 80–85. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.087>
12. *Meerovich G.A., Akhlyustina E.V., Tiganova I.G., Lukyanets E.A., Makarova E.A., Tolordava E.R., Yuzhakova O.A., Romanishkin I.D., Philipova N.I., Zhizhimova Yu.S., Romanova Yu.M., Loschenov V.B., Gintsburg A.L.* // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. P. 1–19. https://doi.org/10.1007/5584_2019_431
13. *Meerovich G.A., Akhlyustina E.V., Tiganova I.G., Lukyanets E.A., Makarova E.A., Tolordava E.R., Yuzhakova O.A., Romanishkin I.D., Philipova N.V., Zhizhimova Yu.S., Gonchukov S.A., Romanova Yu.M., Loschenov V.B.* // *Laser Phys. Lett.* 2019. V. 16. P. 115603. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab4806>
14. *Tiganova I.G., Zhizhimova Yu.S., Philipova N.I., Tolordava E.R., Alekseeva N.V., Makarova E.A., Lukyanets E.A., Meerovich G.A., Romanova Yu.M., Gintsburg A.L.* // *Mol. Gen. Microbiol. Virol.* 2020. V. 35. № 4. P. 248–256. <https://doi.org/10.3103/S0891416820040096>
15. *Kogan E.A., Meerovich G.A., Karshieva S.Sh., Akhlyustina E.V., Makarova E.A., Dalina A.A., Romanishkin I.D., Zharkov N.V., Gonchukov S.A., Angelov I.P., Loschenov V.B.* // *Laser Phys. Lett.* 2022. V. 19. № 3. P. 035601. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ac4e96>
16. *Семейкин А.С., Койфман О.И., Березин Б.Д.* // *ХГС*. 1986. № 6. С. 798–801.
17. *Whitlock H., Hanauer J., Oester M., Bower B.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1969. P. 7485–7489. <https://doi.org/10.1021/ja01054a044>
18. *Dudkin S., Makarova E., Slivka L., Lukyanets E.* // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2014. V. 18. P. 107–114. <https://doi.org/10.1142/S1088424613501162>
19. *Burns D., Li Yu., Shi D., Delaney M.* // *Chem. Commun.* 1998. P. 1677–1678. <https://doi.org/10.1039/A802165A>
20. *Laville I., Pigaglio S., Blais J.-C., Loock B., Maillard Ph., Grierson D., Blais J.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. V. 12. P. 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.04.022>
21. *Hirohara S., Obata M., Ogata S., Ohtsuki S., Higashida S., Ogura S., Okura I., Takenaka M., Ono H., Sugai Y., Mikata Y., Tanihara M., Yano M.* // *J. Photochem. Photobiol.*, B. 2005. V. 78. P. 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2004.09.003>
22. *Bonnett R., White R., Winfield U-J., Berenbaum M.* // *Biochem. J.* 1989. V. 261. P. 277–280. <https://doi.org/10.1042/bj2610277>

23. *Laville I., Figueiredo T., Loock B., Pigaglio S., Mail-lard Ph., Grierson D., Carrez A., Blais J.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. V. 11. P. 1643–1652.
[https://doi.org/doi:10.1016/S0968-0896\(03\)00050-6](https://doi.org/doi:10.1016/S0968-0896(03)00050-6)
24. *Pereira M., Abreu A., Goncalves N., Calvete M., Simões A., Monteiro C., Arnaut L., Eusébio M., Canotilho J.* // *Green Chem.* 2012. V. 14. P. 1666–1672.
<https://doi.org/10.1039/C2GC35126A>
25. *Dabrowski J., Arnaut L., Pereira M., Monteiro C., Urbanska K., Sims S., Stochel G.* // *Chem. Med. Chem.* 2010. V. 5. P. 1770–1780.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201000223>

SYNTHESIS OF HYDROGENATED *MESO*-TETRAPYRIDYLPORPHYRINS WITH A CONTROLLED COMPOSITION

A. V. Lyubimtsev^{a,#}, A. S. Semeikin^a, M. O. Koifman^a, and Academician of the RAS O. I. Koifman^a

^a*Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153000 Ivanovo, Russian Federation*

[#]*E-mail: lyubimtsev_av@isuct.ru*

The work is devoted to the development of a method for obtaining a highly sensitive composition of a controlled composition containing cationic water-soluble 5,10,15,20-tetrakis(*N*-Me-pyridin-3-yl)chlorine and 5,10,15,20-tetrakis(*N*-Me-pyridin-3-yl)bacteriochlorin. The process of diimide reduction of 5,10,15,20-tetrakis(pyridin-3-yl)porphine in pyridine and in the absence of a solvent has been studied. It is shown that the reduction in the alloy significantly reduces the reaction time (from 12 to 1.5 h) and allows to obtain compositions with a yield of up to 90%.

Keywords: porphyrin, chloride, bacteriochlorin, diimide reduction