

Синтез порфиринов на основе дипирролилметанов

Н.Ж.Мамардашвили, О.А.Голубчиков

*Институт химии растворов Российской академии наук
153045 Иваново, ул. Академическая, 1, факс (093)237–8509
Ивановский государственный химико-технологический университет
153460 Иваново, пр. Ф.Энгельса, 7, факс (093)241–7995*

Систематизированы, проанализированы и обобщены методы синтеза пирролов, дипирролилметанов и порфиринов на их основе.
Библиография — 82 ссылки.

Оглавление

I. Введение	337
II. Синтез пирролов	338
III. Синтез дипирролилметанов	340
IV. Синтез порфиринов	345
V. Синтез биспорфиринов	349
VI. Заключение	353

I. Введение

Варианты синтеза порфиринов многообразны, и их выбор определяется природой и взаимным расположением заместителей, которые необходимо ввести в молекулу. Методы, позволяющие получать сравнительно простые по своей структуре порфирины, совершенно непригодны для синтеза более сложных. Рассмотрение способов получения этих соединений целесообразно начать с краткого анализа типов порфиринов (соединения 1–4).

К первому типу относятся порфирины, у которых в β -положениях пиррольных колец расположены одинаковые заместители, а также симметричные *мезо*-замещенные порфирины (соединения 1). Их обычно получают конденсацией, когда четыре одинаковые молекулы пиррола в одну стадию превращаются в порфирин.

Соединения второго типа — порфирины 2 — имеют более сложную структуру, сохраняющую определенные элементы симметрии. Их получают через промежуточные дипирролилметаны, -метены и пиррокетоны; при наличии в этих соединениях двух разных заместителей возможно образование четырех изомерных продуктов.

Н.Ж.Мамардашвили. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии сольватокомплексов *d*-элементов ИХР РАН. Телефон: (093)237–8512, e-mail: ngm@ihnr.polytech.ivanovo.su

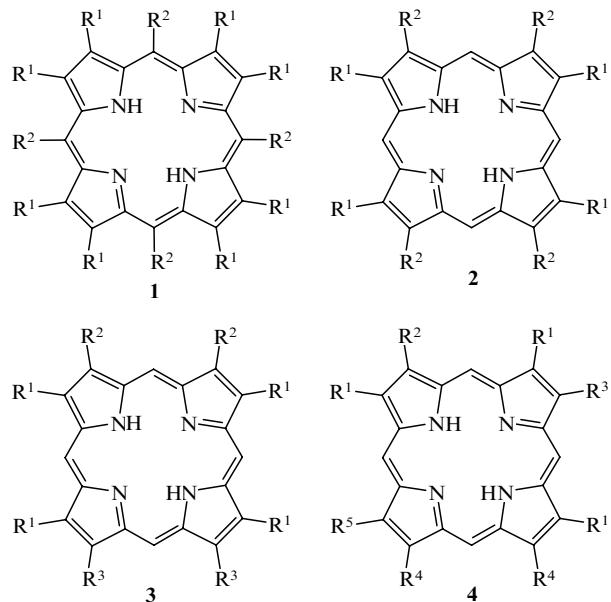
Область научных интересов: синтетическая органическая химия, химия макрогетероциклических соединений, координационная химия, химия порфиринов.

О.А.Голубчиков. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией, заведующий кафедрой органической химии ИГХТУ. Телефон: (093)232–7378.

Область научных интересов: органическая химия, физическая химия, химия порфиринов.

Дата поступления 11 августа 1999 г.

К третьему типу относятся порфирины 3, молекулы которых содержат три разных заместителя. В этих структурах можно выделить симметричные дипиррольные фрагменты. В ряде случаев в качестве предшественников порфиринов 3 могут быть использованы дипирролы.



Порфирины четвертого типа — 4 — содержат более трех разных заместителей. При их синтезе предварительно создают линейные тетрапиррольные молекулы, которые на заключительной стадии замыкаются в соответствующие циклические структуры. В качестве промежуточных соединений используют *a*- и *b*-оксобилианы, *b*-билины и *a,c*-билидиены.

В настоящее время разработано много новых вариантов синтеза порфиринов. Однако все они включают образование метиновых мостиков либо из метильной, либо из бром-

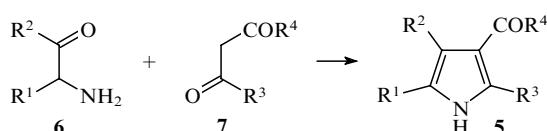
метильной группы, находящейся в α -положении пиррола, дипирролилметана или -метена. Выбор конкретного метода синтеза в значительной мере определяется тем, какая симметрия должна быть у молекулы порфирина. Большой интерес представляют синтезы на основе симметричных дипирролилметанов, циклизация которых приводит к порфиринам достаточно высокой степени симметрии (C_{2v}). Существенными факторами являются простота получения исходных дипирролилметанов и достаточно высокие выходы (50–60%) порфиринов. При использовании бисдипирролилметанов получены стерически затрудненные, димерные и полимерные порфирины.

II. Синтез пирролов

Пирролы являются ключевыми соединениями в синтетической химии порфиринов. Эти соединения доступны и легко конденсируются с образованием порфиринов, что обусловило их широкое применение для получения *мезо*-алкил- и *мезо*-арилпорфиринов, в том числе многочисленных стерически затрудненных порфиринов.

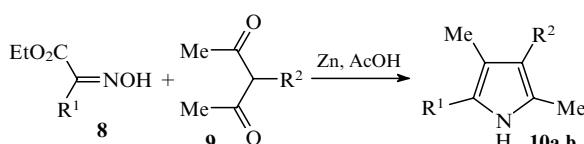
Незамещенный пиррол обычно получают пиролизом аммонийной соли слизевой кислоты.¹ Более сложные порфириновые молекулы можно синтезировать двумя путями: 1) химической модификацией макроцикла; 2) конденсацией пирролов с заранее определенным набором заместителей. Второй путь более перспективен, так как предоставляет больше синтетических возможностей.

В литературе представлен широкий спектр пирролов. Производные **5**, содержащие электроноакцепторные группы, как правило, получают методом Кнорра² — конденсацией аминокетона **6** с β -дикарбонильным соединением **7**.



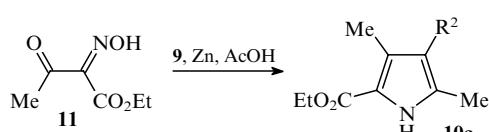
Аминокетон **6** обычно получают восстановлением оксима, который в свою очередь образуется при нитрозировании кетона или β -дикарбонильного соединения нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте.² Как правило, в качестве восстановителя используют цинк в уксусной кислоте. Хотя выходы в указанном синтезе составляют 40–60%, он получил широкое распространение, так как реакция проста и исходные соединения доступны.

Кляйнишпен³ реакцией конденсации оксимов **8** с β -дикетонами **9** синтезировал α -этоксикарбонил- (**10a**) или α -цианопирролы **10b**.

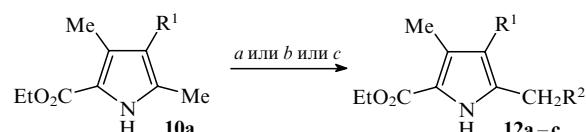


$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$ (a), CN (b).

Позднее было показано,⁴ что в восстановительную конденсацию с алкил- β -дикетонами также вступают α -гидроксимино- β -кетоэфиры, например **11**. Так, этим способом получен пиррол **10a**.



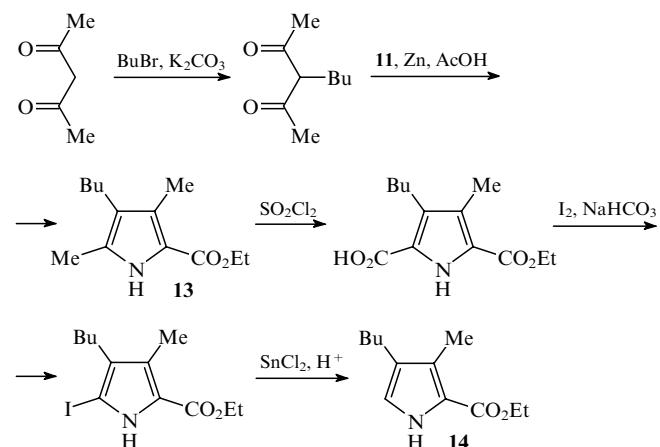
Для синтеза дипирролилметанов чаще всего используют пирролы с галогенметильной или ацетоксиметильной группами в одном из α -положений. В работе⁵ сравниваются различные методы получения этих соединений. α -Хлорметилпирролы **12a** образуются из пирролов **10a** под действием сульфурилхлорида или *tert*-бутилгипохлорита при охлаждении.⁵ Выходы продуктов сильно зависят от температуры реакционной смеси. В качестве растворителей используют эфир, дихлорметан или ледяную уксусную кислоту. При бромировании α -метилпирролов **10a** молекулярным бромом в эфире или уксусной кислоте наблюдается сильное осмоление, что существенно снижает выход пирролов **12b**.



a) SO_2Cl_2 (**12a**, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, 85%); b) Br_2 (**12b**, $\text{R}^2 = \text{Br}$, 73%);
c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (**12c**, $\text{R}^2 = \text{OAc}$, 95%).

Ацетоксиметилпирролы **12c** могут быть получены реакцией галогенметильных производных **10a,b** с ацетатом натрия в уксусной кислоте, однако более эффективно прямое окисление α -метилпирролов **10a** тетраацетатом свинца.⁵ Ацетоксиметильные производные труднее гидролизуются и окисляются на воздухе по сравнению с соединениями **12a,b**, что делает их особенно привлекательными для дальнейшего использования.

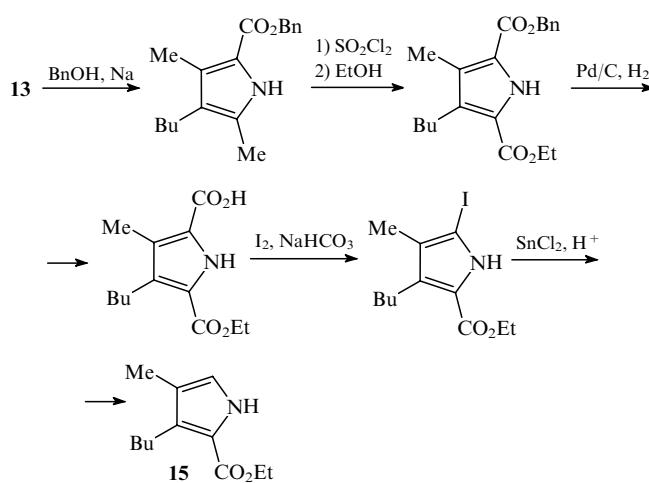
В работах^{6–10} предложены методы синтеза производных изомерных бутилпирролов, позволяющие получать их с высокими выходами. При взаимодействии ацетилацетона с бутилбромидом в ДМФА или ацетоне в присутствии безводного поташа образуется 3-бутилпентан-2,4-дион, конденсация которого с гидроксиминоацетоуксусным эфиром **11** в присутствии уксусной кислоты и цинковой пыли дает 4-бутил-3,5-диметил-2-этоксикарбонилпиррол (**13**).



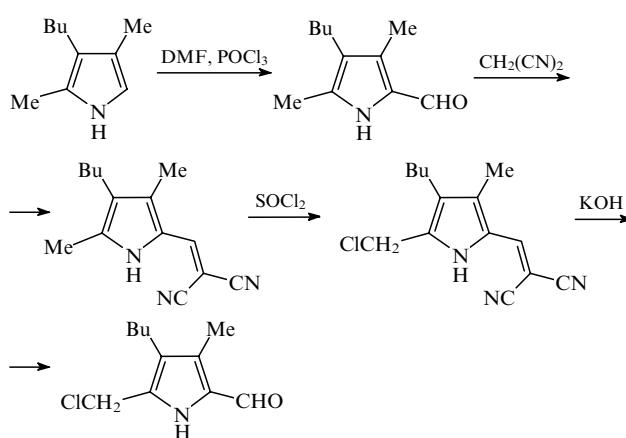
Обычно в подобных синтезах целевыми продуктами являются α -монозамещенные пирролы. Окисление α -метильной группы пиррола **13** сульфурилхлоридом в эфире приводит к 4-бутил-3-метил-5-карбокси-2-этоксикарбонилпирролу. Его декарбоксилирование осуществляют в две стадии: сначала карбоксигруппу замещают на иод действием иода и бикарбоната натрия в водном этаноле и далее образующийся α -иодпиррол восстанавливают двуххлористым оловом. Эти реакции с достаточно хорошим выходом приводят к 4-бутил-3-метил-2-этоксикарбонилпирролу (**14**).^{6–10}

Авторы тех же работ^{6–10} предложили последовательность реакций, которая позволяет из доступного α -этоксикарбонилпиррола **13** получить 3-бутил-4-метил-2-этокси-

карбонилпиррол (**15**), представляющий собой ключевое соединение при синтезе многих ди- и тетрапирролов.[†] С этой целью проводили переэтерификацию соединения **13** бензиловым спиртом, полученный эфир окисляли сульфурилхлоридом по α -метильной группе и этирифицировали этанолом. Образующийся диэфир подвергают гидрогенолизу на палладиевом катализаторе. Полученный 3-бутил-4-метил-5-карбокси-2-этоксикарбонилпиррол декарбоксилируют стандартным приемом через иодпроизводное.



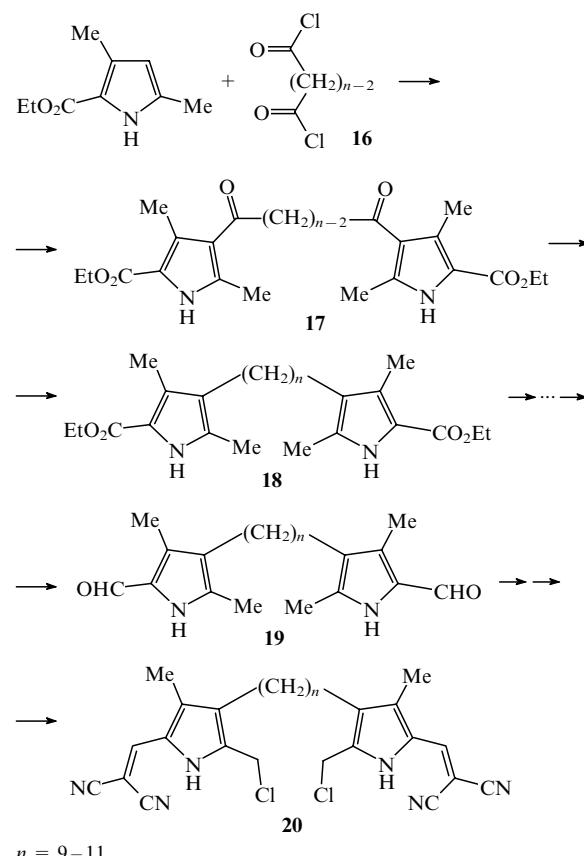
Пирролы типа **14** и **15** можно использовать в синтезе как непосредственно, так и в виде формилпроизводных, которые легко получить взаимодействием исходных пирролов с диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора или бензоилхлорида. В дальнейшем во многих реакциях, например при хлорировании тионилхлоридом, вводят защиту альдегидной группы.^{7,24} Для этого формилпирролы обрабатывают дицианометаном, защищают действием щелочи. Так, указанным способом из 3-бутил-2,4-диметилпиррола получен 4-бутил-3-метил-2-карбальдегид-5-хлорметилпиррол.



Из более доступных^{25–27} β -незамещенных пирролов можно получать дипиррольные структуры, в которых пиррольные кольца связаны через β -положения. Эти структуры и возможности их химической модификации представляют особый интерес, так как позволяют конструировать порфириновые молекулы новых типов.

[†] Отметим, что для синтеза дипирролилметанов ранее использовали только α -незамещенные пирролы, которые в соседнем β -положении содержат небольшую по объему метильную группу.^{11–20} Однако впоследствии оказалось, что стерический фактор не влияет на процесс конденсации.^{7,21–23}

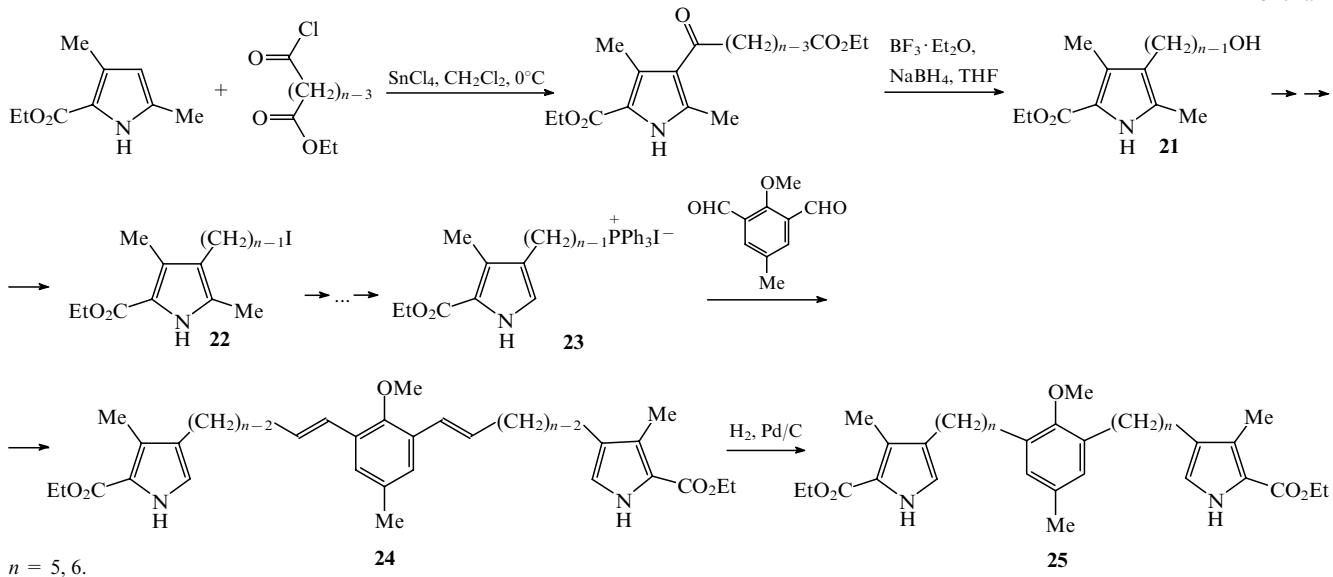
Ацилирование 3,5-диметил-2-этоксикарбонилпиррола хлорангидридом дикарбоновой кислоты **16** и последующее восстановление карбонильных групп образующегося при этом дикетона **17** дигорланом приводят к соединению **18**. Далее биспиррол **18** последовательно переводят в бензиловый эфир, подвергают гидрогенолизу, декарбоксилируют и формилируют с образованием альдегида **19**.²⁵ Формильные группы дикальдегида защищают описанным выше способом с помощью дицианометана и затем проводят хлорирование сульфурилхлоридом. Этим методом синтезированы²⁵ дипиррольные производные **20**.



Позже Морганом и Долфином²⁷ были получены β -связанные дипиррольные производные, содержащие в мостиках арильный фрагмент. Ацилирование 3,5-диметил-2-этоксикарбонилпиррола и последующее восстановление карбонильной группы приводят к гидроксипроизводному **21**, которое при замене гидроксильной группы на иод через соответствующий мезилат превращается в иодпроизводное **22**. В соединении **22** стандартным приемом через 5-иодпиррол удаляют метильную группу из положения 5; полученный продукт при взаимодействии с трифенилfosфином в кипящем толуоле образует фосфониевую соль **23**, конденсация которой с 4-метил-2,6-дiformиланизолом в диоксане в присутствии карбоната калия приводит к диену **24**. Заключительной стадией синтеза является каталитическое гидрирование соединения **24** с образованием целевого дипиррольного производного **25** (схема 1).

Общим недостатком синтезов на основе β -незамещенных пирролов является их многостадийность. Химическим превращениям попеременно подвергаются то α -, то β -положения цикла. Это существенно осложняет задачу. На наш взгляд, более перспективно применение относительно доступных α -незамещенных пирролов.

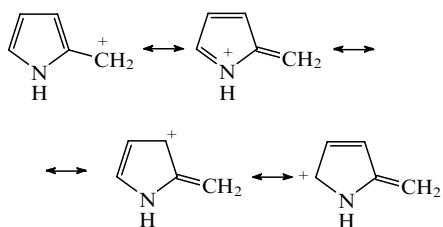
Схема 1



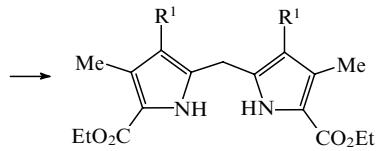
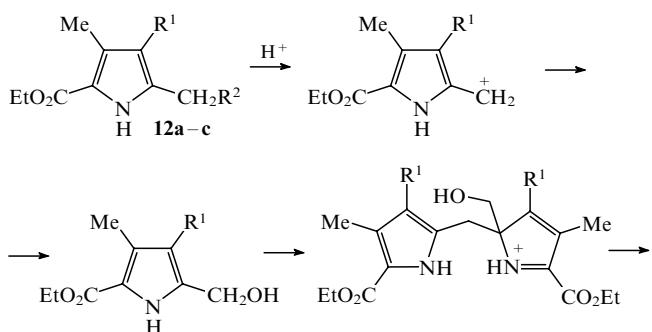
III. Синтез дипирролилметанов

Порфирины также можно синтезировать, исходя из дипирролилметанов и -метенов. Однако и те и другие обладают слишком высокой химической активностью. Этот недостаток можно устранить, вводя в молекулу электроноакцепторные заместители. Синтез дипирролилметанов с такими заместителями представляет собой сложную задачу. В то же время известны простые и эффективные методы получения стабилизированных дипирролилметанов, поэтому перспективность их применения в синтезе сложных по структуре порфиринов очевидна.^{28, 29}

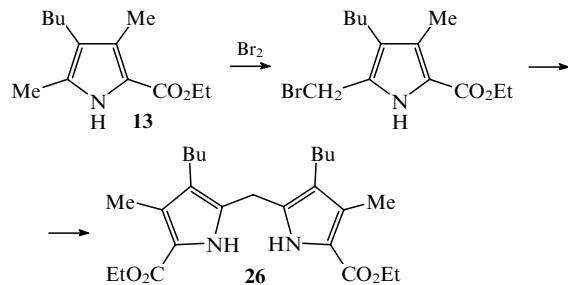
Доказано, что конденсация пирролов типа **12a–c** проходит через стадию образования пирролилметильных карбокатионов, которые стабилизированы делокализацией положительного заряда.² Такие катионы относительно устойчивы не только в инертных растворителях, но также в спиртах, карбоновых кислотах и даже в воде.



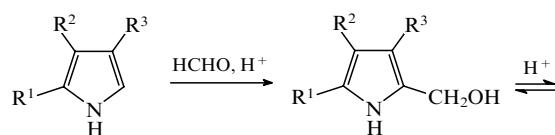
Пирролы **12a–c** при кипячении в этианоле в присутствии бромистоводородной кислоты с высоким выходом превращаются в дипирролилметаны.^{2, 5, 7, 30, 31} Если в β -положениях находятся алкильные заместители, метод позволяет получать дипиррольные соединения с выходом до 90%.

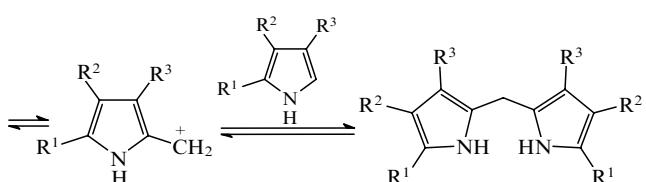


В работах^{7–10, 24, 29, 32} предложен эффективный метод синтеза дипирролилметанов с бутильными группами в положениях 3 и 3'. Бромирование α -метильной группы пиррола **13** и последующая конденсация полученного 5-бромметил-4-бутил-3-метил-2-этоксициарбонилпиррола в спирте под действием кислоты приводят к 5,5'-диэтоксициарбонильному производному **26**, щелочной гидролиз которого позволяет получить бис(3-бутил-4-метил-5-карбоксипиррол-2-ил)метан. Как и в случае синтеза бис(3,4-диметил-5-карбоксипиррол-2-ил)метана,⁵ лучшим окислителем исходного пиррола является тетраацетат свинца.

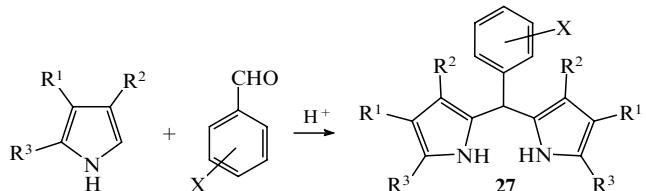


Симметричные дипирролилметаны можно также получать конденсацией α -монозамещенных пирролов с альдегидами. Разумеется, β -положения пиррольного кольца должны быть заняты заместителями, и по крайней мере один из заместителей должен быть электроноакцепторным, стабилизирующим продукт.³³ Реакция протекает в тех же условиях, что и самоконденсация пирролов **12a–c**.





При взаимодействии 2-бензилоксикарбонил-3,4-диметилпиррола с бензальдегидом в этаноле в присутствии соляной кислоты образуется *мезо*-фенилдипирролилметан **27a**. В условиях кислотного катализа 3-бутил-4-метил-2-этоксикарбонилпиррол (**15**) реагирует с бензальдегидом с образованием дипирролилметана **27b**.⁸ Показано,^{7,23} что взаимодействие 4-бутил-3-метил-2-этоксикарбонилпиррола (**14**) с бензальдегидом и его производными ($\text{X}\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $\text{X} = \text{OMe}$, NO_2 , NMe_2) в системе этанол – соляная кислота с хорошими выходами приводит к *мезо*-арилзамещенным дипирролилметанам **27c–l**. Они, как и соединения **27a,b**, при щелочном гидролизе превращаются в соответствующие дикарбоксипроизводные (кроме соединения **27i**, которое осмоляется).



Соединение 27	R^1	R^2	R^3	X
a	Me	Me	CO_2Bz	H
b	Bu	Me	CO_2Et	H
c	Me	Bu	CO_2Et	H
d	Me	Bu	CO_2Et	4-OMe
e	Me	Bu	CO_2Et	3-OMe
f	Me	Bu	CO_2Et	2-OMe
g	Me	Bu	CO_2Et	4-NO ₂
h	Me	Bu	CO_2Et	3-NO ₂
i	Me	Bu	CO_2Et	3-NMe ₂

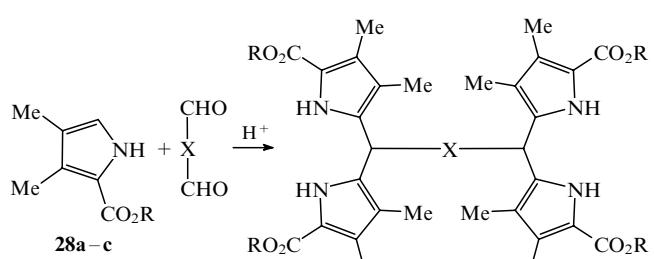
В работах^{34–36} методом молекулярной механики (силовое поле MM⁺) рассчитаны структуры серии *мезо*-замещенных дипирролилметанов. Энергии напряжения изомерных соединений типа **27** приведены в табл. 1.

Описанный метод синтеза широко используют для получения бисдипирролилметанов.^{13–16, 18, 22} Взаимодействие пирролов **28a–c** с диальдегидами в кислой среде с высокими выходами приводит к соединениям **29**, у которых дипиррольные фрагменты связаны через *мезо*-положения.

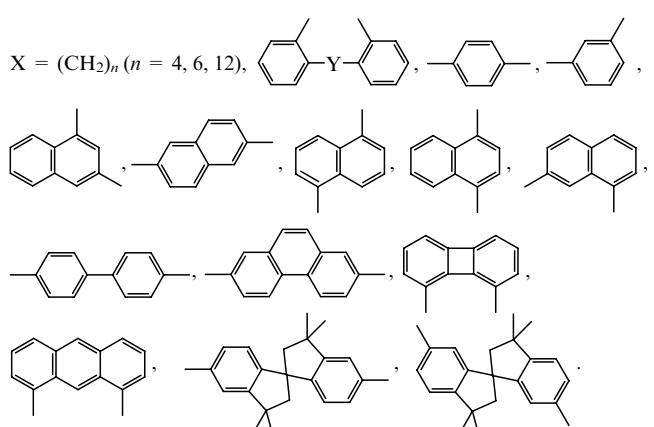
Таблица 1. Энергии напряжения изомерных дипирролилметанов типа **27** (E_{MM} , кДж·моль^{−1}) и ее составляющие: энергии напряжения связей (E_{bnd}), валентных (E_{ang}) и торсионных (E_{dih}) углов, энергии ван-дер-ваальсовых взаимодействий (E_{vdw}).

R^1	R^2	R^3	Y^{a}	E_{MM}	E_{bnd}	E_{ang}	E_{dih}	E_{vdw}
H	H	H	H	97	3.66	86.1	−12.0	−7.0
Me	Bu	CO_2Et	H	139	2.28	133.5	−12.8	16.8
Me	Bu	CO_2H	H	111	1.49	93.4	−6.0	2.3
Bu	Me	CO_2Et	Ph	106	3.20	100.3	−31.7	20.2
Me	Bu	CO_2Et	Ph	104	2.83	92.3	−28.1	10.2
Me	Et	CO_2Et	Ph	105	2.56	87.5	−24.2	10.1
Bu	Me	CO_2H	Ph	86	0.73	67.8	−17.7	8.0
Me	Bu	CO_2H	Ph	83	1.49	75.6	−21.4	4.3
Me	Et	CO_2H	Ph	87	1.78	72.4	−16.2	4.1

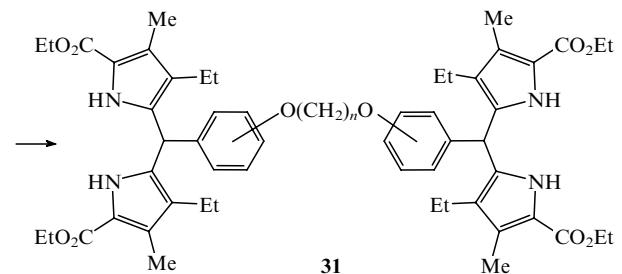
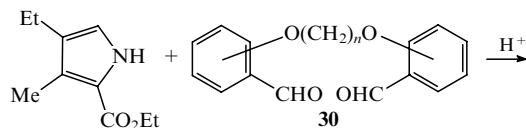
^a Y — *мезо*-заместитель.



R = H (**a**), Et (**b**), Bn (**c**);



3-Метил-4-этил-2-этоксикарбонилпирролы в кислой среде легко конденсируются с диальдегидами **30**, у которых фенильные фрагменты соединены эфирными мостиками $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$ различной длины ($n = 2–4$).²³ Образующиеся эфиры **31** легко гидролизуются в щелочной среде до соответствующих кислот.



$n = 2–4$.

Структуры принципиально иного типа получают на основе β -связанных пирролов. Конденсация биспирролов **32**, содержащих хлорметильные группы, с 2-бензилоксикарбонил-3-метил-4-этилпирролом в уксусной кислоте приводит к бисдипирролилметанам **33**, у которых дипиррольные фрагменты связаны через 3,3'-положения метиленовыми мостиками ($n = 9–11$) (схема 2).²⁵

Вариантом этого синтеза является конденсация 5,5'-незамещенного биспиррола **34** с α -хлорметильным производным **35** (схема 3).²⁷

Реакция соединений типа **12a–c** с α -незамещенными пирролами позволяет получать несимметричные дипирролилметаны. Так, в работе³⁷ предложено проводить этот синтез исходя из бромметилпиррола в буферном растворе

Схема 2

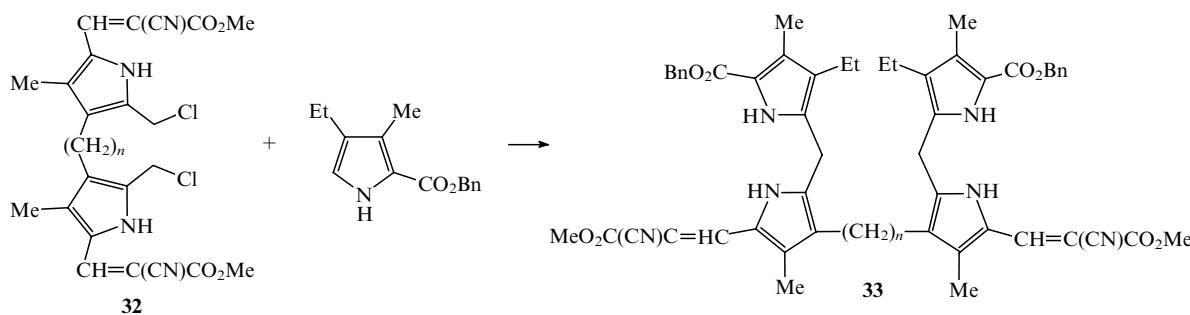
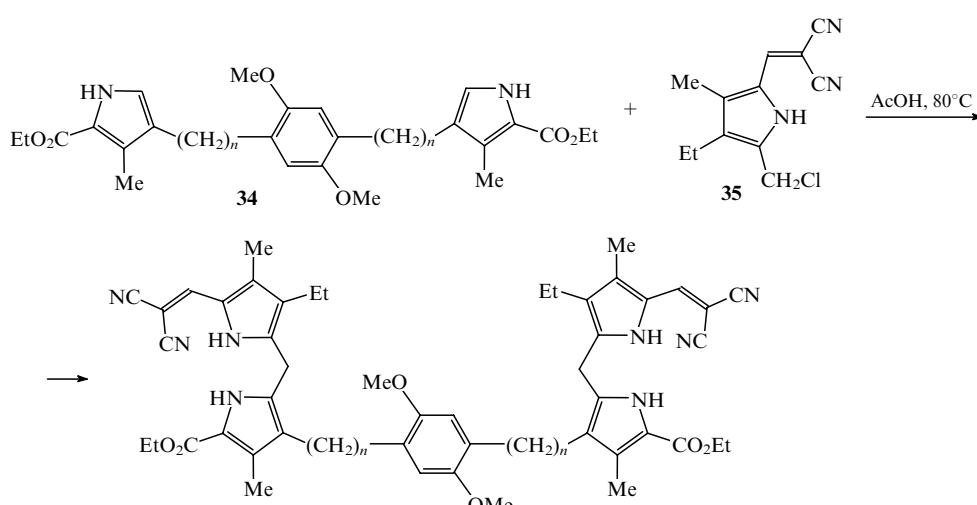
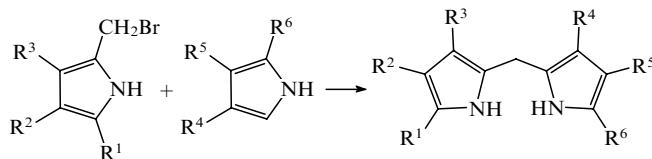
 $n = 9-11$.

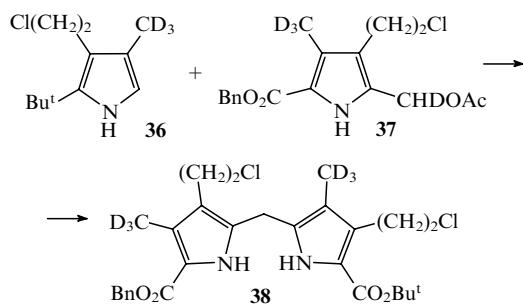
Схема 3

 $n = 5, 6$.

акетат натрия – безводная уксусная кислота. В этих условиях промежуточно получается ацетоксиметилпиррол, который и вступает в реакцию. К сожалению, в качестве побочного продукта образуется большое количество симметричного дипирролилметана.



Взаимодействие пирролов 36 и 37 в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в AcOH приводит с выходом 85% к дипирролилметану 38.³⁸



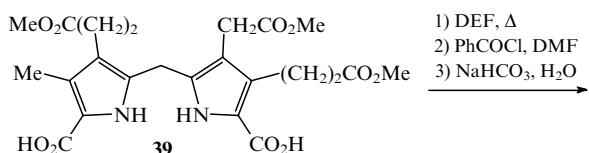
Другие методы синтеза дипирролилметанов менее распространены. При проведении химической модификации дипирролилметанов следует учитывать, что их стабильность и отношение к действию электрофильных реагентов близки к таковым для пирролов. Дипирролилметаны устойчивы, если содержат по крайней мере по одной электроно-

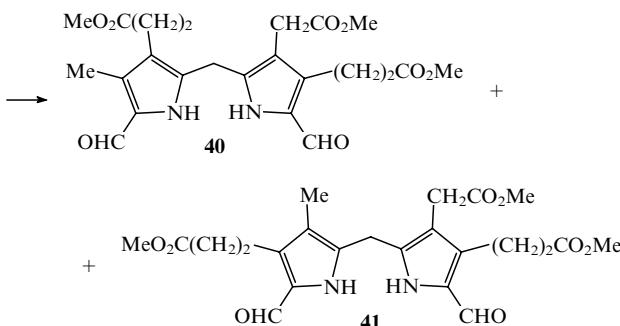
акцепторной группе в каждом из пиррольных ядер. Кроме того, метиленовое звено дипирролилметанов довольно легко окисляется, при этом образуются дипирролилметены или -кетоны.

5,5'-Дикислоты дипирролилметанов получают при нагревании соответствующих 5,5'-диэтиловых эфиров в водном растворе щелочи с последующим осаждением продукта минеральной кислотой или гидрированием 5,5'-дibenзиловых эфиров на палладиевом катализаторе в ТГФ при атмосферном давлении и комнатной температуре.^{7,32}

Нагревание сухих бис(5-карбоксипиррол-2-ил)метанов сопровождается сильной деструкцией, поэтому МакДональд с соавт.³⁹ предложил проводить декарбоксилирование в водном растворе щелочи при 170–180°C в запаянной ампуле. При этом происходит лишь частичная деструкция. Другой метод декарбоксилирования принадлежит Клизи с соавт.:⁴⁰ дикислоты, полученные из этиловых эфиров, кипятят в ДМФА в атмосфере инертного газа.

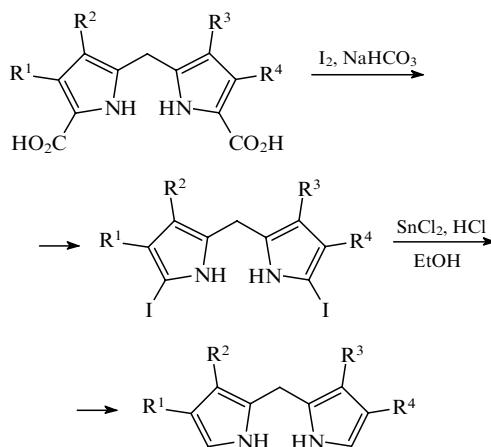
Авторы работы⁴¹ для повышения температуры кипения реакционной смеси в качестве растворителя использовали *N,N*-диэтилформамид. К сожалению, декарбоксилирование дипирролилметана 39 сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой. При последующем формилировании образуется смесь диальдегидов 40 и 41 с суммарным выходом 60%.



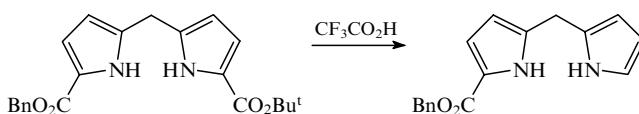


DEF — *N,N*-диэтилформамид.

Если дипирролилметаны содержат в β -положениях пиррольных колец разные заместители, возможно образование смеси изомерных продуктов реакции. Чтобы избежать этого, декарбоксилирование проводят в две стадии. Сначала карбоксигруппы заменяют на иод, затем иодпроизводные восстанавливают, например, двуххлористым оловом.^{2, 7, 29}

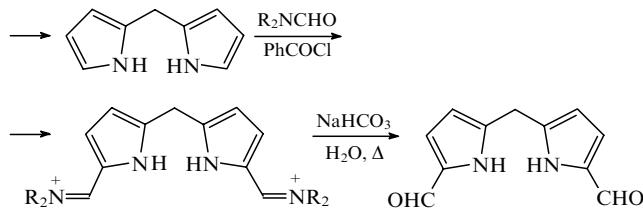
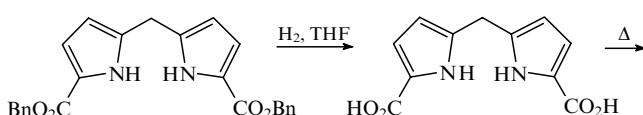


Дикарбоновые кислоты дипирролилметанов могут быть декарбоксилированы также действием трифторуксусной кислоты (ТФК). Установлено,⁴² что образующиеся при этом 5,5'-незамещенные дипирролилметаны в ТФК при комнатной температуре устойчивы в течение недели. Трифторуксусную кислоту использовали, например, для декарбоксилирования 5-бензилоксицикарбонилпиррол-2-ил-5'-*трет*-бутилоксицикарбонилпиррол-2'-илметана.⁴² Однако следует иметь в виду, что ТФК может провоцировать внутримолекулярные перегруппировки дипирролилметанов.



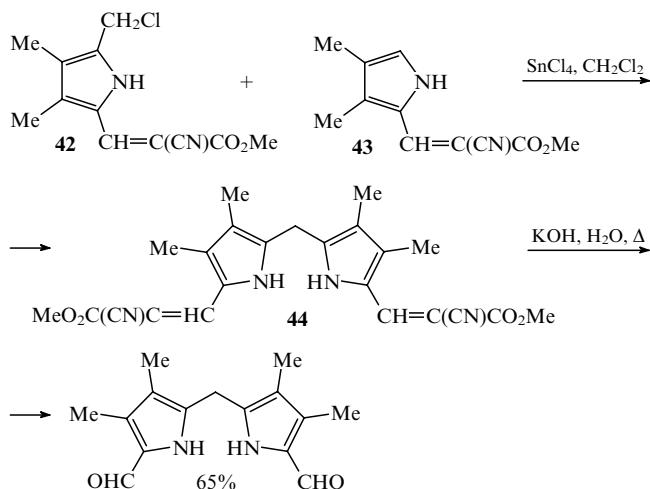
По-видимому, лучшим способом декарбоксилирования β -алкилированных дипирролилметанов является нагревание карбоксипроизводных в водном растворе щелочи в присутствии гидразина в качестве стабилизатора.^{8, 29} Выход целевого продукта в этом случае достигает 85%.

Бис(5-формилпиррол-2-ил)метан получали по реакции Вильсмайера исходя из бис(5-бензилоксицикарбонилпиррол-2-ил)метана. Использование в качестве конденсирующих реагентов хлорокиси фосфора или бензоилхлорида дает практически одинаковые выходы диальдегидов (45–50%).³³



В работе²⁴ сообщается еще об одном способе синтеза диальдегидов дипирролилметанов: в качестве формилирующего агента использовали триэтилортормиат в ТФК. 5,5'-Дикарбоксипроизводные дипирролилметанов, полученные восстановлением дibenзиловых эфиров, растворяют в ТФК. Через 5–10 мин по окончании декарбоксилирования к реакционной смеси добавляют ортомуравинный эфир, реагирующий с образовавшимся 5,5'-незамещенным дипирролилметаном. По-видимому, при этом некоторое количество дипирролилметана подвергается перегруппировке.

Особый интерес представляет способ синтеза дипирролилметанов из пирролов, содержащих электроноакцепторные группы, например цианогруппы. Этот метод был разработан Долфином с соавт.⁴³ при получении бис(3,4-диметил-5-формилпиррол-2-ил)метана. В сухом хлористом метилене в присутствии катализитических количеств хлорида олова пирролы **42** и **43** конденсируются с образованием дипирролилметана **44**, гидролиз которого при нагревании на водяной бане в водно-спиртовом растворе KOH приводит к труднорастворимому целевому дипирролилметану. Выход конечного продукта можно значительно увеличить, если удалять защитные группы в атмосфере инертного газа.



Методам синтеза 5-формил-5'-незамещенных дипирролилметанов следует уделить особое внимание. Первое соединение такого типа — 4-метил-5-формил-3-этилпиррол-2-ил-4'-метил-3'-этилпиррол-2'-илметан — получил Долфин с соавт.⁴⁴ декарбоксилированием 5-карбокси-4-метил-3-этилпиррол-2-ил-4'-метил-3'-этил-5'-этоксицикарбонилпиррол-2'-илметана и формилированием образовавшегося продукта по Вильсмайеру (схема 4).

При получении моноальдегида **45** формильную группу исходного пиррола защищали взаимодействием с малононитрилом.⁴⁵

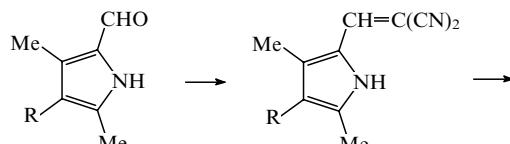


Схема 4

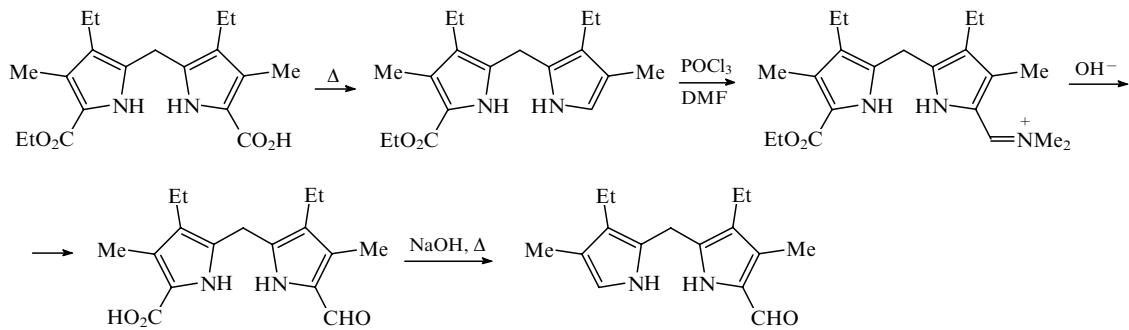


Схема 5

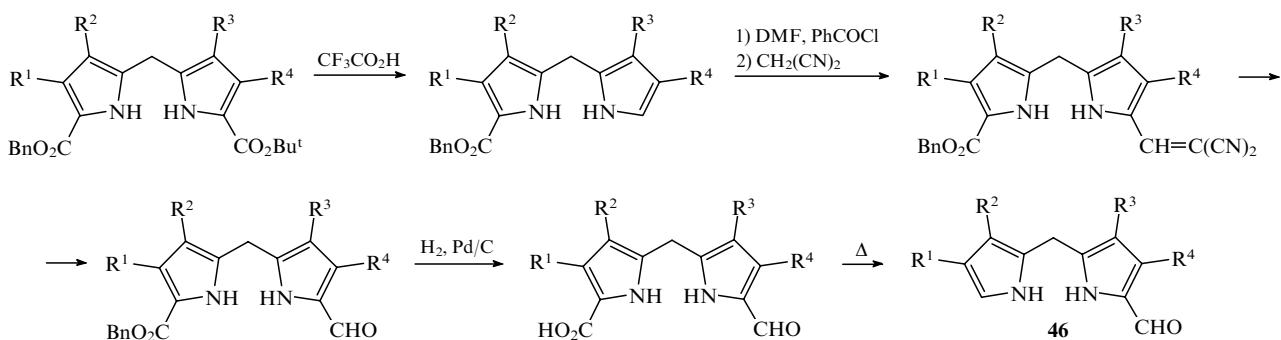
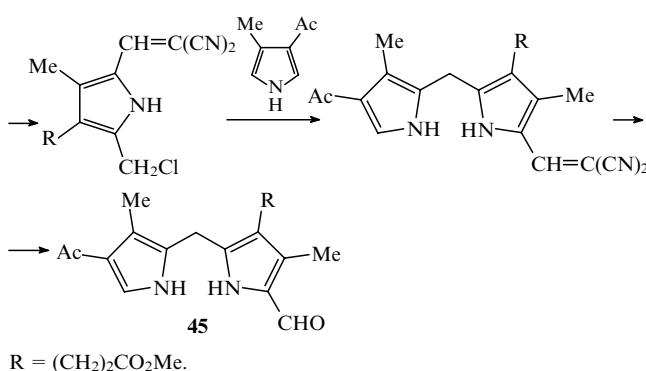
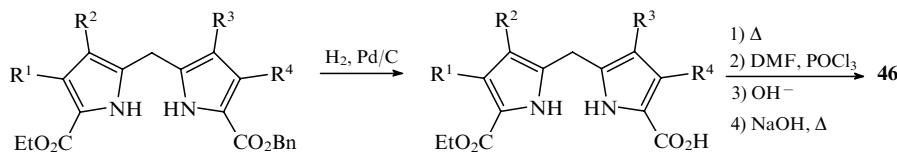


Схема 6



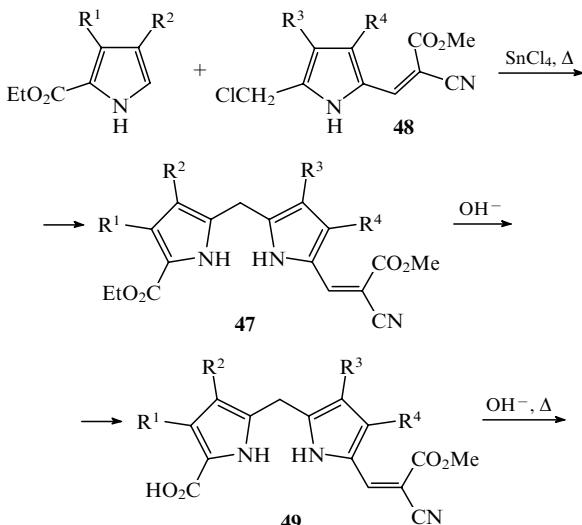
$\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$.

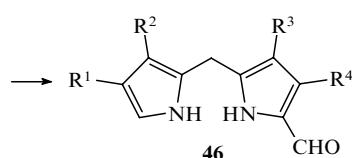
Моноформилдипирролилметаны типа 46, используемые при получении линейных тетрапиррольных соединений,⁴² можно синтезировать несколькими способами из эфиров соответствующих дикарбоновых кислот (схемы 5, 6).

Обычно проводят термическое декарбоксилирование промежуточных 5-формил-5'-карбоксипирролилметанов, однако если карбоксипиррольный фрагмент содержит электроноакцепторные группы, то реакцию осуществляют через иодпроизводные. Наличие даже одной электроноакцепторной альдегидной группы повышает устойчивость метиленовой группы дипирролилметана к действию окислителей и препятствует внутримолекулярным перегруппировкам, фрагментации и осмолению. Образующийся моноформилдипирролилметан 46 в сухом виде без доступа кислорода может храниться длительное время.⁴²

Несимметричные дипирролилметаны 47 образуются с высокими выходами при взаимодействии α -этоксикарбонил-

замещенных пириолов и соединений 48, содержащих в α -положениях хлорметильную и циановинильную или цианоакриловую группы. Последние дезактивируют пириол 48 и препятствуют его самоконденсации. Конденсацию проводят в инертных растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, бензол и т.п. Дипирролилметаны типа 49 часто декарбоксилируют при нагревании в растворе щелочи.⁴⁶ Следует также отметить, что в качестве защитной лучше использовать цианоакриловую группу, которая расщепляется легче, чем циановинильная.

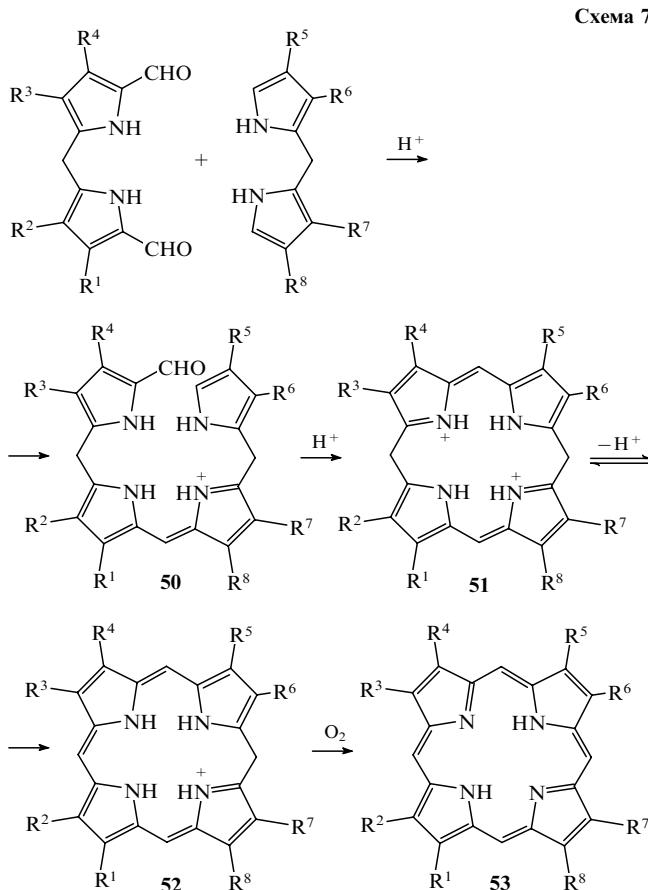




Общим недостатком синтезов на основеmonoформилпроизводных дипирролилметанов является необходимость защиты альдегидных групп при проведении химических превращений.⁴⁶ Удаление защитных групп может сопровождаться протеканием побочных реакций.

IV. Синтез порфиринов

Начиная с 1960 г. дипирролилметаны стали широко использовать для получения порфиринов. МакДональд с соавт.³⁹ предложил метод, позволяющий в мягких условиях проводить конденсацию бис(5-формилпиррол-2-ил)метанов с 5,5'-

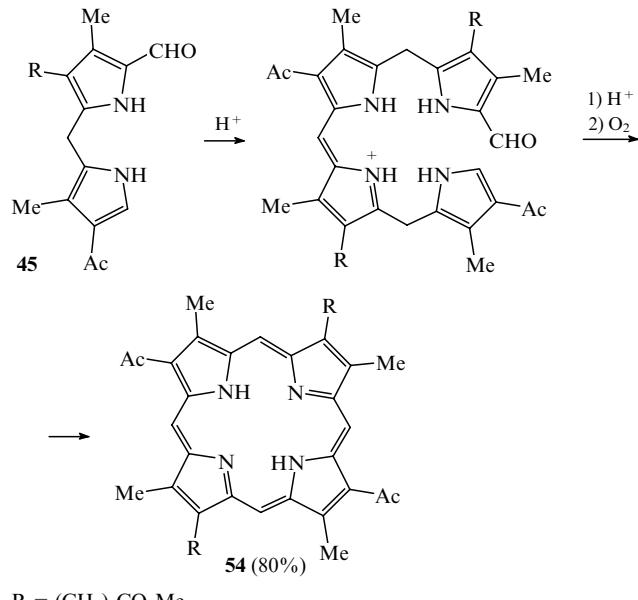


незамещенными дипирролилметанами. Реакция идет в ледяной уксусной кислоте в присутствии иодистоводородной кислоты при большом разбавлении реагентов (схема 7).

Процесс включает образование *b*-билина **50** и порфодиметена **51**, который частично превращается во флорин **52**. Промежуточные продукты так же, как и флорин **52**, могут окисляться кислородом воздуха с образованием порфирина **53**. В отдельных случаях в незначительной мере происходит самоконденсация исходных бис(5-формилпиррол-2-ил)метанов. В табл. 2 приведены выходы порфиринов **53**, полученных конденсацией симметричных дипирролилметанов по методу МакДональда.

Конденсация бис(3-бутил-4-метилпиррол-2-ил)метана с бис(3-бутил-4-метил-5-формилпиррол-2-ил)метаном в этаноле в присутствии бромистоводородной кислоты и последующее окисление реакционной смеси *o*-тетрахлорхиноном с выходом 24% приводят к 2,8,12,18-тетраметил-3,7,13,17-тетрабутилпорфирину.⁹

Предложен⁴⁵ метод синтеза порфиринов на основе 5-формил-5'-незамещенных дипирролилметанов. При самоконденсации соединения **45** в ледяной уксусной кислоте в присутствии небольших количеств уксусного ангидрида и бромистоводородной кислоты образуется 2,6-диацетилдейтеропорфирин-II **54**.

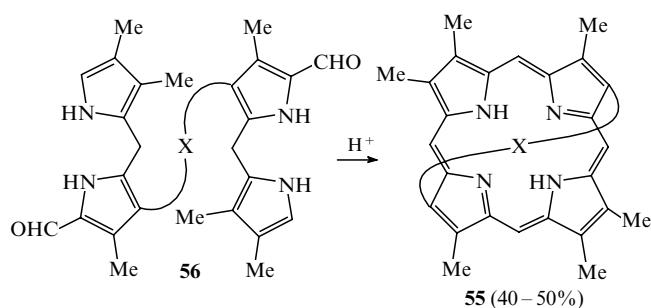


Авторы работы²⁷ синтезировали ряд стерически затрудненных (strapped) порфиринов **55** конденсацией бисформилдипирролилметанов **56** в смеси дихлорметан–метанол (30 : 1) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

Таблица 2. Порфирины **53**, синтезированные по методу МакДональда.^{39, 47, 48}

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Выход, %
(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	65
(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CO ₂ H	55
Me	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Me	Me	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Me	66
(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Me	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Me	40
Me	CH=CH ₂	Me	CH=CH ₂	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Me	45
Me	CH(OH)CH ₂ CO ₂ Me	Me	CH(OH)CH ₂ CO ₂ Me	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Me	29 ^a
Et	Me	Et	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	36 ^a

Примечание. Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте с добавлением H_I. ^a Вместо H_I использовали HCl.

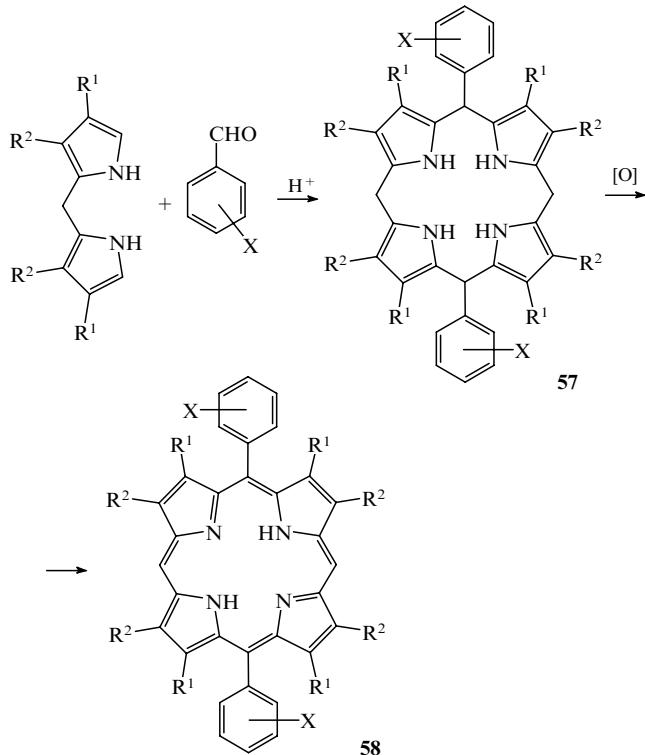


X — остаток насыщенного или ароматического углеводорода.

Моноформилдипирролилметаны не нашли широкого применения для получения порфиринов из-за их малой доступности и многостадийности синтезов.

Описана⁹ конденсация симметричного 5,5'-незамещенного дипирролилметана с ортомуравьиным эфиром в муравьиной кислоте. В ходе реакции сначала происходит формилирование дипирролилметана, а затем образуется порфиридин. Поскольку условия синтеза весьма жесткие, то возможна перегруппировка дипирролилметана, в результате чего получается смесь изомерных порфиридинов.

В литературе широко представлены реакции конденсации 3,3',4,4'-тетраалкил-5,5'-незамещенных дипирролилметанов с альдегидами, приводящие к 5,15-диалкил- и 5,15-диарил производным порфиринов.^{7–10} Первоначально окисительно-конденсацию проводили аналогично синтезу мезо-тетрафенилпорфиринов: в одну стадию при взаимодействии реагентов в кипящем растворителе в присутствии кислорода воздуха.³³ В смеси пиридин – уксусная кислота выход порфиринов незначителен (~3%), но в бензоле с добавками ТФК при сильном разбавлении реагентов он возрастает. Показано,^{49–52} что лучшие результаты дает применение двухстадийного метода. При взаимодействии дипирролилметана и бензальдегида образуется порфириноген **57**, который затем окисляют до порфирина **58** производными бензохинона.



$R^1, R^2 = Me, Et, Bu.$

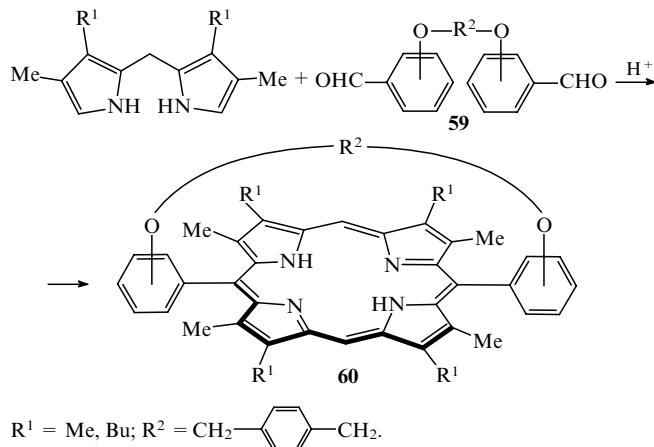
Выходы полученных этим методом порфиринов **58** приведены в табл. 3. Из данных табл. 4 видно, что на выходе

порфирина **58** ($R^1 = Me, R^2 = Bu^n, X = OMe-2$) сольватирующя способность растворителя не влияет. Это свидетельствует о сложности механизма реакции.⁵² Сила органической кислоты, которую используют в качестве катализатора, незначительно влияет на выход целевого порфирина, однако он сильно зависит от природы окислителя (см. табл. 4). Проведение конденсации в кипящем растворителе, естественно, ускоряет реакцию, не снижая выхода.⁵⁰

Следует отметить, что из-за перегруппировки в кислой среде дипирролилметанов и/или промежуточных тетрапирролов помимо диарилпорфиринов образуются монаарил-порфирины.³³ В некоторых случаях монозамещенный порфирин становится основным или даже единственным продуктом, особенно если реакцию проводят при повышенной температуре. На выход порфиринов незначительно влияют природа заместителя в исходном дипирролилметане и наличие *пара*-заместителя в молекуле бензальдегида (табл. 5).

Взаимодействие 5,5'-незамещенных дипирролилметанов с эквимолярной смесью двух ароматических альдегидов приводит к несимметричным 5,15-дифенилоктаалкилпорфиринаам. При этом образуется смесь всех трех возможных продуктов, которые приходится разделять хроматографически, а иногда и химической модификацией. Чем ближе по электронному влиянию заместители в альдегидах, тем выше выход несимметричных порфиринов.^{33, 53}

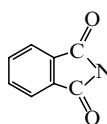
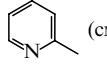
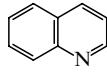
При конденсации диалдегидов **59** с 5,5'-незамещенными дипирролилметанами с достаточно высокими выходами образуются «покрытые» (capped) порфирины **60**.¹⁴ Этот метод позволяет получать и другие сложные системы, содержащие фрагменты октаметилпорфирина и этиопорфирина.^{13–16, 18, 22} К сожалению, порфирины, содержащие в β -положениях макроцикла метильные или этильные группы, плохо растворимы в органических растворителях, что резко ограничивает возможности их исследования и практического применения.^{60–66}



С целью повышения растворимости были предприняты попытки исходя из 5,5'-незамещенных дипирролиметанов синтезировать порфирины, содержащие в β - и *мезо*-положениях объемные алкильные заместители.^{7–10, 24, 32, 67, 68} Выход порфиринов в реакции бис(3-метил-4-бутилпиррол-2-ил)метана с бензальдегидом в системах *o*-ксилол–ТФК, метанол–*n*-толуолсульфокислота, хлороформ–уксусная кислота и в уксусной кислоте не превышает 2,2, 3, 10 и 4.1% соответственно. При конденсации бис(диметил- и метил-бутилпиррол-2-ил)метанов с алифатическими альдегидами RCHO (R = Alk(C₂–C₇), C₁₁H₂₃) в хлороформе, содержащем ТФК, с последующим окислением образовавшихся порфири-ногенов *n*-тетрахлорхиноном выход порфиринов не превышает 5%.⁹

Более удачными оказались методы синтеза порфиринов из 5,5'-дикарбокси производных дипирролилметанов — син-

Таблица 3. Условия получения и выходы 5,15-диарил(гетарил)октаалкилпорфиринов **58**.

X	R ¹	R ²	Выход, %	Растворитель	Катализатор	Окислитель	Ссылки	
H	H	H	3	Py	AcOH	Воздух	54	
H	Me	Me	58	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
H	Me	Et	56	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	55	
H	Et	Et	30	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
H	Me	Bu	11	MeOH	TsOH	o-Тетрахлорхинон	32	
2-Me	H	H	81	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
2-Me	Et	Et	40	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
3-Me	H	H	86	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
3-Me	Et	Et	30	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
4-Me	H	H	89	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
4-Me	Me	Me	54	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	33	
4-Me	Me	Et	56	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	33	
4-Me	Me	Et	58	MeOH	TsOH	o-Тетрахлорхинон	33	
4-Me	Et	Et	30	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
3-Et	Me	Et	77	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	DDQ	33	
2-OMe	H	H	86	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
2-OMe	Et	Et	30	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
3-OMe	Et	Et	40	PhH	CF ₃ CO ₂ H	«	56	
4-OMe	H	H	83	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	55	
4-OMe	Me	Me	50	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	33	
4-OMe	Me	Et	56	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	33	
4-OMe	Et	Et	40	PhH	CF ₃ CO ₂ H	Воздух	56	
2,6-(OMe) ₂	Me	Et	6	MeCN	CCl ₃ CO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	57	
	(см. ^a)	H	H	87	CH ₂ Cl ₂	CCl ₃ CO ₂ H	«	55
4-OH	Me	Et	62	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	«	58	
2-Cl	H	H	80	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	«	55	
2,4-(Cl) ₂	H	H	79	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	«	55	
2-NO ₂	H	H	73	CH ₂ Cl ₂	CF ₃ CO ₂ H	«	55	
4-NO ₂	Me	Me	69	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	55	
4-NMe ₂	Me	Me	46	MeOH	CCl ₃ CO ₂ H	«	9	
	(см. ^a)	Et	Et	55	MeOH	TsOH	o-Тетрахлорхинон	59
	(см. ^a)	Et	Et	44	MeOH	TsOH	«	59

Примечание. DDQ — 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон; ^a мезо-заместитель.

Таблица 4. Зависимость выхода 5,15-диарилоктаалкилпорфирина **58** ($R^1 = Me$, $R^2 = Bu^n$, $X = OMe-2$) от природы растворителя, катализатора и окислителя.^{33, 50}

Растворитель	Катализатор	Окислитель	Выход, %
C ₆ H ₁₄	CF ₃ CO ₂ H	o-Тетрахлорхинон	44
CCl ₄	CF ₃ CO ₂ H	«	24
PhH	CF ₃ CO ₂ H	«	27
CHCl ₃	CF ₃ CO ₂ H	«	40
MeCN	CF ₃ CO ₂ H	«	24
Et ₂ O	CF ₃ CO ₂ H	«	34
MeOH	CF ₃ CO ₂ H	«	37
Me ₂ CO	CF ₃ CO ₂ H	«	29
CHCl ₃	CCl ₃ CO ₂ H	«	44
CHCl ₃	CH ₂ ClCO ₂ H	«	44
CHCl ₃	CH ₂ ClCO ₂ H	n-Тетрахлорхинон	32
CHCl ₃	CH ₂ ClCO ₂ H	n-Тетрабромхинон	28
CHCl ₃	CH ₂ ClCO ₂ H	DDQ	42

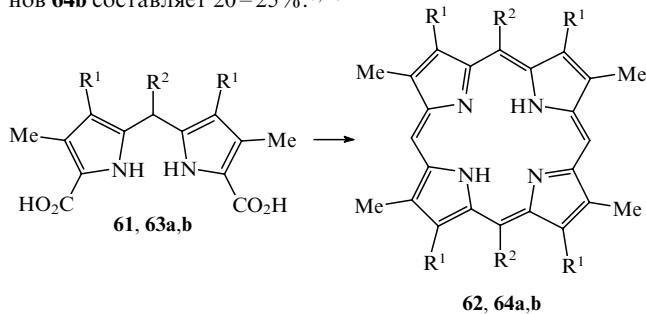
тетических предшественников 5,5'-незамещенных соединений и 5,5'-диформилдипирролилметанов. 5,5'-Дикарбоноевые кислоты намного более стабильны, чем 5,5'-незамещенные производные, и порфирины на их основе образуются с более высокими выходами и с меньшим количеством трудноотделимых примесей, чем на основе соответствующих незамещенных и формильных производных дипирролилметанов.

Джексон с соавт.⁶⁹ первым провел конденсацию дипирролилметана **61** с ортомуравиным эфиром в дихлорметане в присутствии трихлоруксусной кислоты. При этом с выходом 25% образуется копропорфирин-II **62**. В работах ^{7, 8} синтезирована серия мезо-дизамещенных порфиринов по модифицированному методу Джексона – Кеннера.⁶⁹ При конденсации 3,3'-дигидро-3,3'-дипирролилметанов **63a** с ортомуравиным эфиром в хлороформе в присутствии ТФК выход порфиринов **64a** максимальен и составляет ~35%. Замена ТФК на монохлоруксусную кислоту снижает выход до 17%, а в системе хлороформ – уксусная кислота он составляет 10%. При взаимодействии 3,3'-диметилпроизводных мезо-алкилдипирролилметанов **63b** с ортомуравиным

Таблица 5. Влияние заместителей на выход 5,15-диарилоктаалкилпорфирина **58**.^{33, 50}

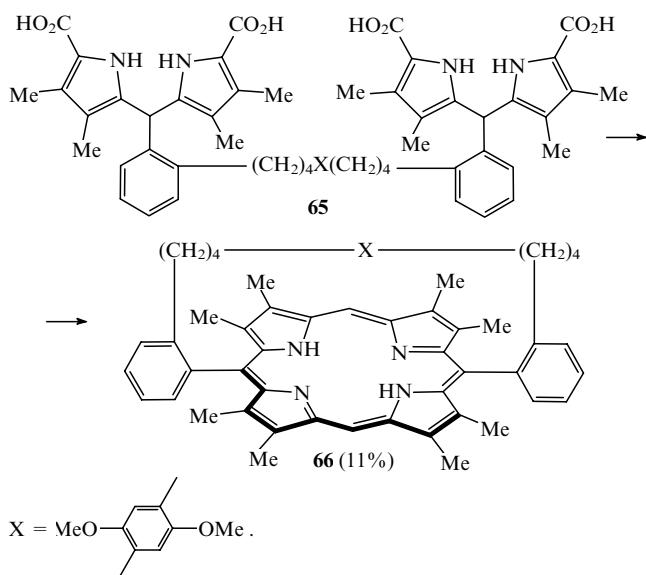
X	R ¹	R ²	Выход, %
Растворитель — MeOH			
H	Me	H	66
H	Me	Me	64
H	Me	Et	64
4-OMe	Me	Me	59
Растворитель — CHCl ₃			
H	H	Me	61
H	Me	Me	68
H	Et	Me	33

эфиром в хлороформе в присутствии ТФК выход порфирина **64b** составляет 20–25%.^{8, 10}



R¹ = (CH₂)₂CO₂Me, R² = H (**61**, **62**);
R¹ = Bu; R² = Ph, C₆H₄OMe-2, C₆H₄OMe-3, C₆H₄OMe-4,
C₆H₄NO₂-3, C₆H₄NO₂-4 (**63a**, **64a**); R¹ = Me; R² = Alk(C₁–C₇),
C₁₁H₂₃ (**63b**, **64b**).

Этот метод широко используется для синтеза «покрытых» порфиринов.^{11, 27} Например, циклизация бисдипирометана **65** приводит к порфирину **66**.¹¹ В соединении **66** метоксигруппы в заместителе X превращали в карбонильные деметилированием трехбрюмистым бором в дихлорметане с последующим окислением 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (выход конечного продукта 54%).



Как уже отмечалось выше, октаметильные производные порфирина имеют низкую растворимость. Однако если для повышения растворимости метильные группы заменить на более объемные алкильные, выход порфирина резко уменьшается. Установлено,³² что при конденсации 5,5'-дикарбок-

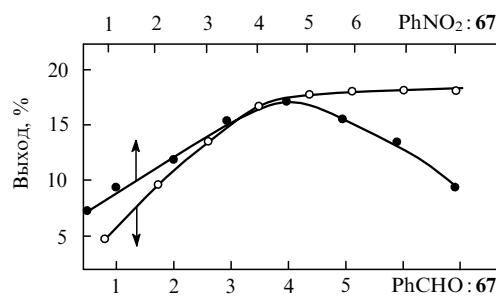
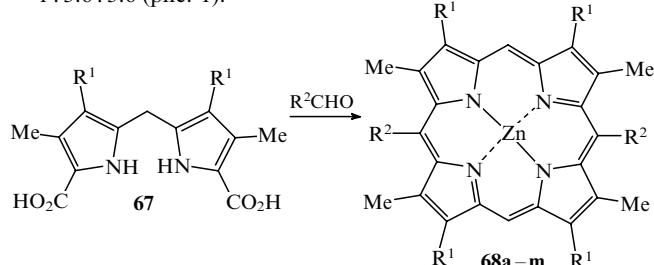


Рис. 1. Зависимость выхода порфирина **68a** от мольного соотношения компонентов реакционной смеси.

си производных дипирролилметанов с альдегидами в пиридине в присутствии ацетата цинка его можно повысить до 20%. Наибольший выход наблюдается при использовании нитробензальдегидов, что, вероятно, связано со способностью нитрогруппы выступать в качестве окислителя. В пользу этого предположения свидетельствует увеличение выхода 5,15-дифенилпорфирина **68a** при добавлении небольших количеств нитробензола. Оптимальное соотношение реагентов — дипирролилметан **67**: PhCHO : PhNO₂ = 1 : 3.6 : 3.6 (рис. 1).



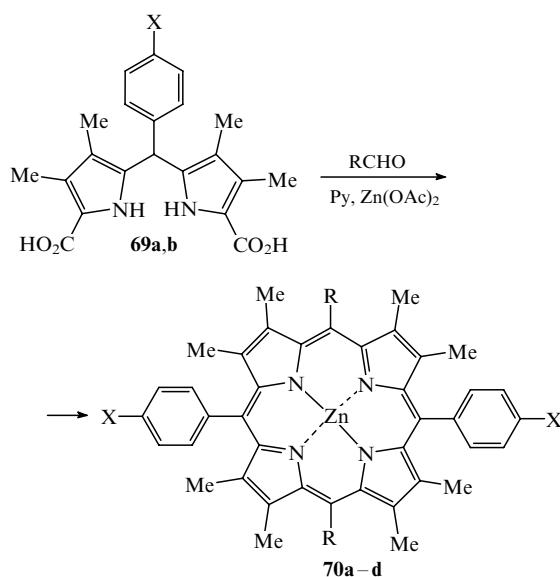
Соединение 68	R ¹	R ²
a	Bu	Ph
b	Bu	C ₆ H ₄ OMe-4
c	Bu	C ₆ H ₄ OMe-3
d	Bu	C ₆ H ₄ OMe-2
e	Bu	C ₆ H ₄ NO ₂ -4
f	Bu	C ₆ H ₄ NO ₂ -3
g	Me	Me
h	Me	Et
i	Me	Pr
j	Me	Bu
k	Me	C ₅ H ₁₁
l	Me	C ₆ H ₁₃
m	Me	C ₁₁ H ₂₃

Этим методом синтезированы 5,15-дифенил-3,7,13,17-тетраметил-2,8,12,18-тетрабутилпорфирины (**68a**) и его производные **68b–f**, содержащие различные заместители в бензольных фрагментах.^{9, 32, 65} Выход порфиринов практически не зависит от природы заместителя в бензальдегиде и составляет ~20%. Исключением является 5,15-ди(2-метоксифенил)-3,7,13,17-тетраметил-2,8,12,18-тетрабутилпорфирин (**68d**), более низкий выход которого (10%) объясняется стерическими препятствиями при конденсации дипирролилметана с 2-метоксибензальдегидом. Этот порфирин существует в виде двух атропоизомеров (α, α и α, β), которые различаются взаимным расположением заместителей в фенильных фрагментах относительно плоскости макроцикла.

При взаимодействии дипирролилметана **67** с алифатическими альдегидами в пиридине в атмосфере инертного газа при 180°C в течение 0.5–2 ч получены 5,15-диалкилпроизводные октаметилпорфирина **68g–m**.⁶⁵ Наличие в реакционной смеси координирующего реагента — ацетата цинка — значительно облегчает циклокоонденсацию. Выходы порфиринов

68g–m максимальны при мольном соотношении компонентов $Zn(OAc)_2$:дипирролилметан **67**:RCHO, равном 1.5:1:1.25. Следует отметить, что в зависимости от длины алкильных заместителей выходы порфиринов изменяются в пределах 15–33%, т.е. относительно высокие (тетралкилзамещенные порфирины, получаемые при конденсации моно-пирролов, образуются с выходом 5–15%).³³ Важным достоинством описанного метода является то, что продукты реакции не содержат даже следов *мезо*-монозамещенных порфиринов.

Конденсацией *мезо*-арилзамещенных дипирролилметанов **69a,b** с алифатическими альдегидами получены²⁴ 5,15-диалкил-10,20-диарил- β -октаметилпорфирины **70a–d**. Эти соединения обладают хорошей растворимостью, обусловленной *мезо*-алкильными заместителями, и их арильные фрагменты могут подвергаться химической модификации.



69: X = H (**a**), 4-OMe (**b**); **70:** X = H, R = Me (**a**), Et (**b**), C_6H_{13} (**c**); X = 4-OMe, R = C_6H_{13} (**d**).

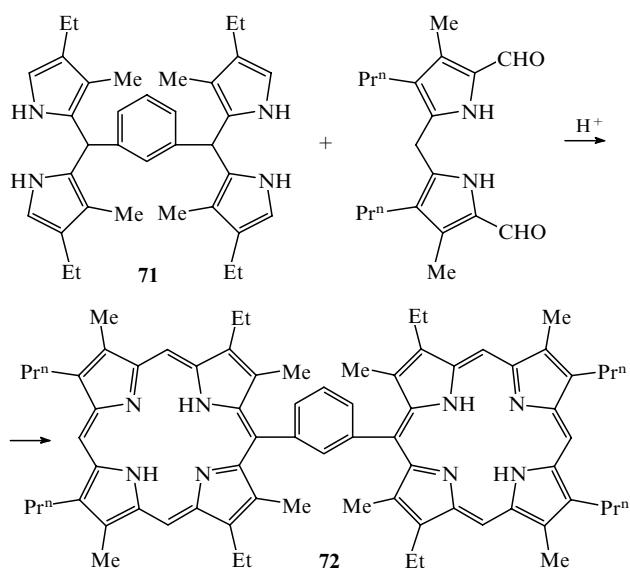
Конденсацию соединений **69a,b** с ацетальдегидом и гептаналем проводили в пиридине при повышенных температуре и давлении. Выходы *мезо*-тетразамещенных порфиринов **70a,c,d** низкие (3–5%), что, вероятно, обусловлено стерическими препятствиями при циклоконденсации, и не зависят от длины алкильного заместителя. Аналогично выходы порфиринов, полученных конденсацией 5,5'-незамещенных *мезо*-арилдипирролилметанов с бензальдегидом и формальдегидом, составляют 5–6% и не зависят от природы альдегида.²⁴

Таким образом, 5,5'-дикарбоксипроизводные дипирролилметанов являются весьма перспективными соединениями в синтетической химии порфиринов. По сравнению с 5,5'-незамещенными дипирролилметанами и формилпро-

изводными они выгодно отличаются относительной доступностью и, что особенно важно, устойчивостью к окислению. На их основе можно синтезировать порфирины самой сложной структуры, включая изомеры положения.

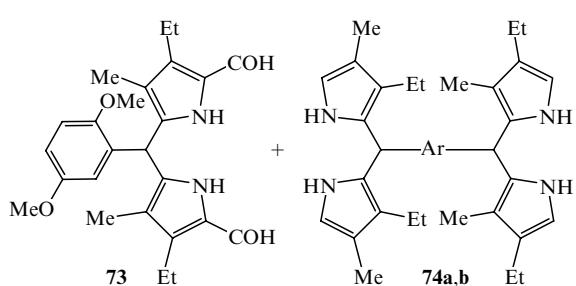
V. Синтез биспорфиринов

В настоящее время на основе дипирролилметанов получено большое количество биспорфиринов с различным пространственным расположением макроциклов. Для их синтеза в основном используют модифицированный метод МакДональда,^{11, 13, 15, 16, 70} Сеслер с соавт.¹² впервые в четыре стадии получил биспорфирин в форме «двускатной крыши» (gable porphyrin), в котором порфириновые фрагменты связаны через *мета*-положения бензольного кольца. Синтез включает образование промежуточных дипиррольных структур. Взаимодействие соединения **71** с 5,5'-дiformилпроизводным дипирролилметана в метаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и последующее окисление продукта конденсации тетрахлорхиноном приводят к биспорфирину **72**.¹⁵



С целью создания моделей геометрически адекватных активным центрам, участвующим в процессе фотосинтеза, авторы работы¹⁶ конденсацией 5,5'-дiformилпроизводного дипирролилметана **73** с бисдипирролилметанами **74a,b** получили биспорфирин **75a** с пространственно сближенными порфириновыми ядрами и его линейный аналог **75b**. Тем же способом синтезирован биспорфирин с порфириновыми макроциклами, связанными хиноновым фрагментом. Выход порфиринов на первой стадии реакции ~5% (схема 8).

Описан синтез соединений, в которых порфириновые фрагменты связаны ароматическими мостиками, фиксирующими их пространственное расположение. Авторы статьи¹³



Ar = *m*- C_6H_4 (**a**), *p*- C_6H_4 (**b**); *a*) H^+ ; *b*) $BBBr_3$, CH_2Cl_2 ; *c*) [O].

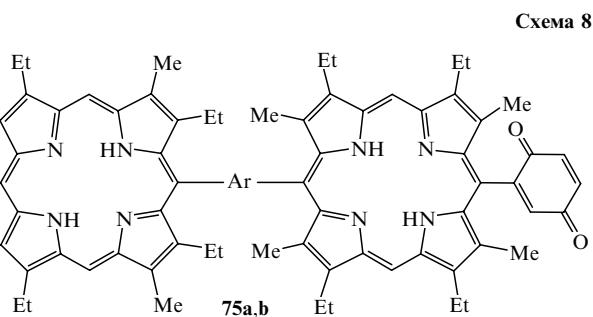
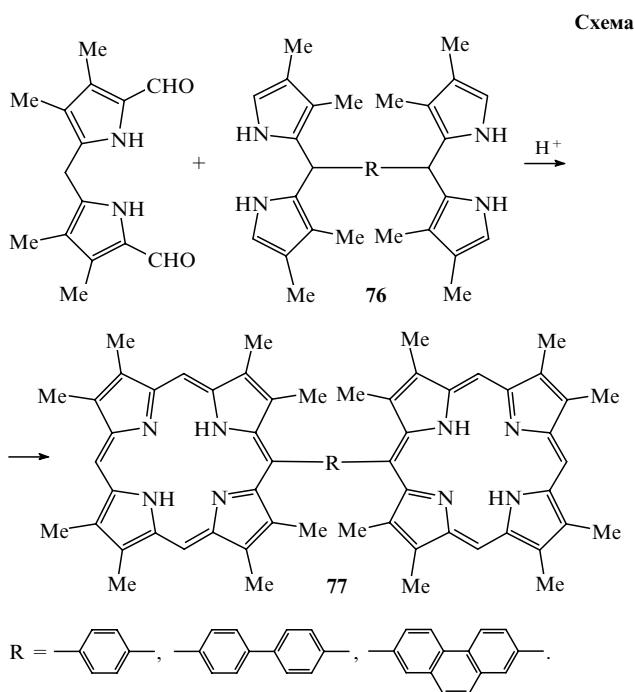


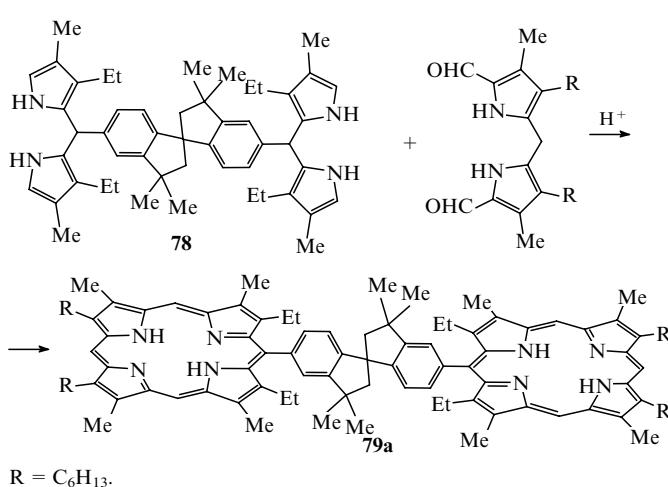
Схема 8



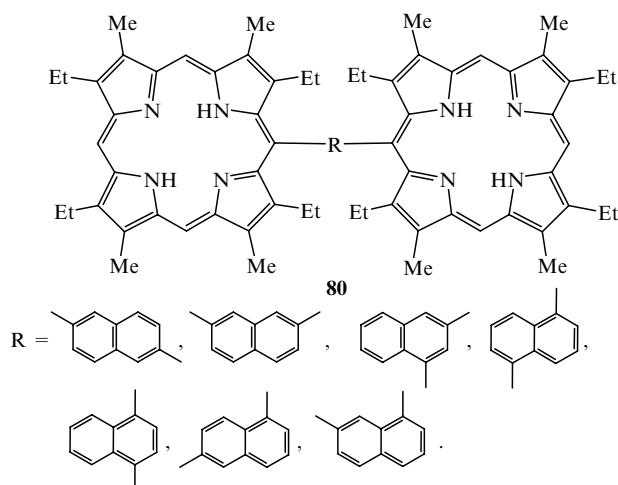
осуществили конденсацию биспирролилметанов **76** с бис(3,4-диметил-5-формилпиррол-2-ил)метаном, приводящую к биспорфиринам **77** (схема 9).

Взаимодействием бис(3,4-диметил-5-формилпиррол-2-ил)метана со стереоизомерными бисдипирролилметанами **78** в метаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с последующим окислением реакционной смеси тетрахлорхиноном получены спиропроизводные **79a,b** с общим выходом 5% (схема 10).^{22,70} Благодаря жесткому спиробисиндановому мостику между макроциклами, биспорфирины имеют фиксированную ориентацию в пространстве. Расстояния между центрами макроциклов 1.80 и 1.00 нм соответственно, порфириновые фрагменты соединения **79b** частично перекрывают друг друга под углом (см. схему 10).

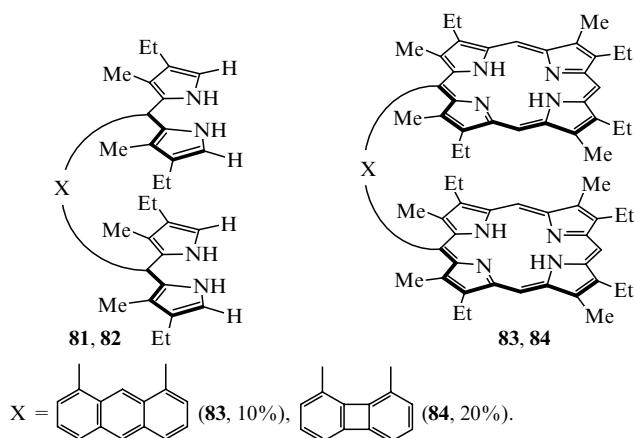
Авторы работы⁷¹ синтезировали серию биспорфиринов **80**, у которых порфириновые фрагменты связаны через различные положения нафталинового ядра. Исходные 5,5'-незамещенные бисдипирролилметаны получали реакцией 5-незамещенного пиррола с соответствующими диальдегидами по методике, описанной в работе¹³. Нафталиновые фрагменты жестко связывают порфириновые макроциклы, оставаясь при этом в перпендикулярной к ним плоскости.



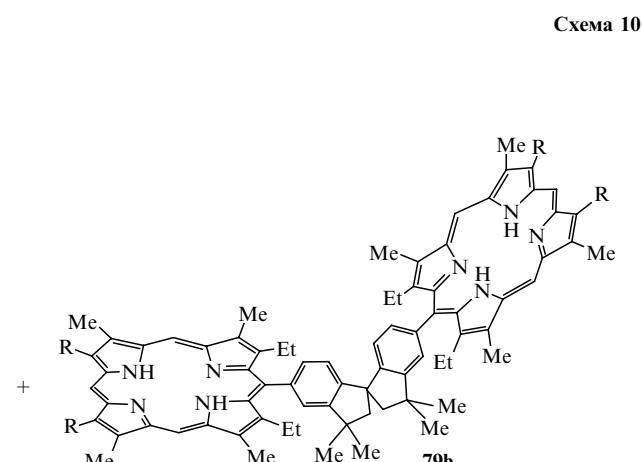
R = C₆H₁₃.



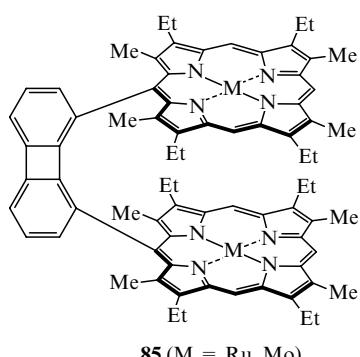
Синтезированы^{18, 72, 73} биспорфирины с ориентацией фрагментов «лицом к лицу» (FTF-порфирины), содержащие конформационно-жесткую опору между макроциклами. Взаимодействие бисдипирролилметана **81** с бис(4-метил-5-метоксиметил-3-этилпиррол-2-ил)-метаном в кипящем бензоле и последующее окисление тетрахлорхиноном или соединения **82** с бис(4-метил-3-этил-5-формилпиррол-2-ил)метаном в метаноле в присутствии хлорной кислоты приводят к биспорфиринам **83** и **84**.



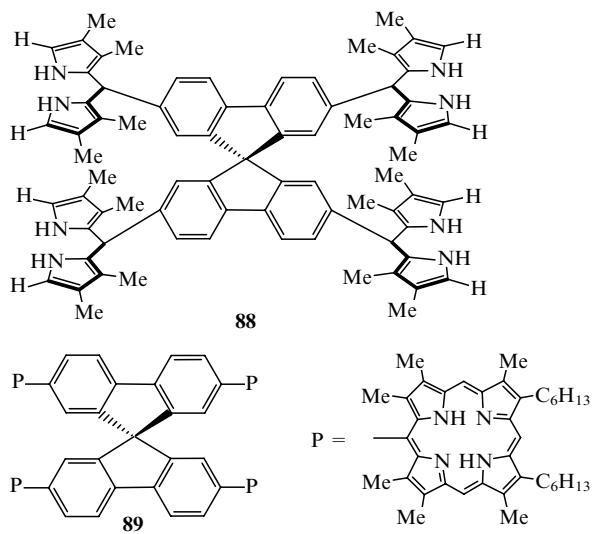
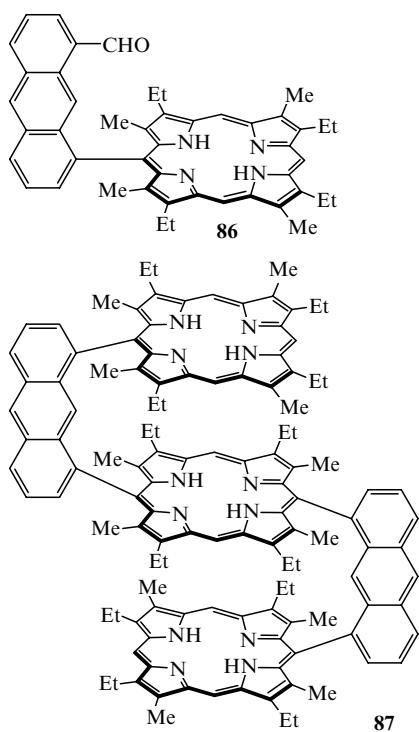
Авторы работ^{18, 72} отмечают, что биспорфирины **83** и **84** не имеют стереоизомеров. Спектральные данные свидетельствуют в пользу FTF-ориентации макроциклов. Колман с сотр.⁷⁴ синтезировал биядерные рутениевый и молибденовый комплексы **85**,



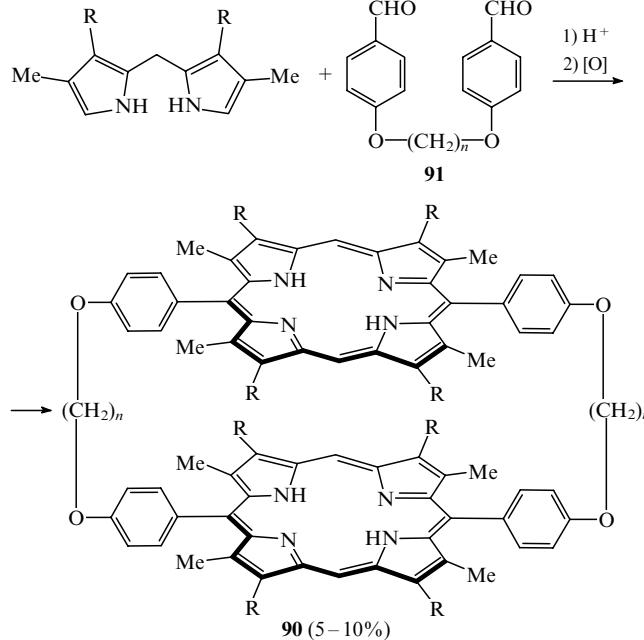
которые при фотолизе в пиридине образуют координационные соединения с внутримолекулярными связями металл–металл.



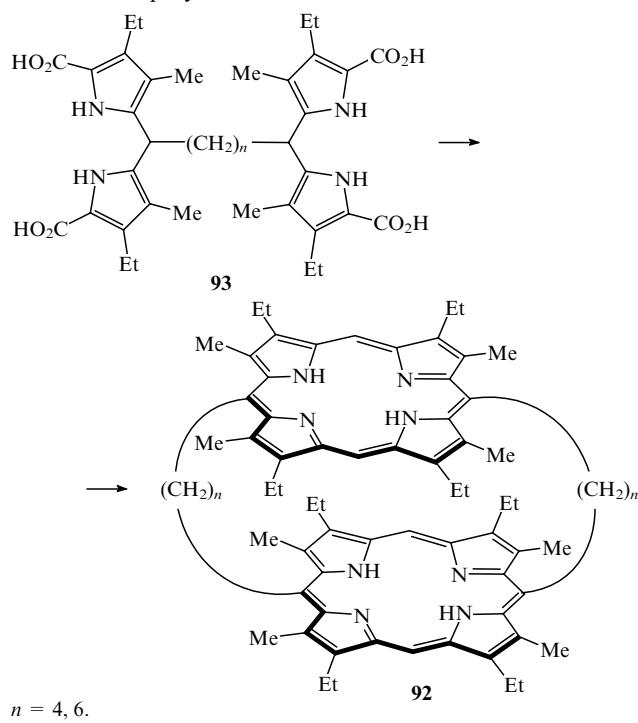
При конденсации формилантрилпорфирина **86** с бис(4-метил-3-этилпиррол-2-ил)метаном синтезировано¹⁷ соединение FTF-типа (**87**). В аналогичных условиях авторы работы⁷⁵ на основе соединения **88** и бис(3-гексил-4-метил-5-формилпиррол-2-ил)метана получили тетракиспорфирины **89**.



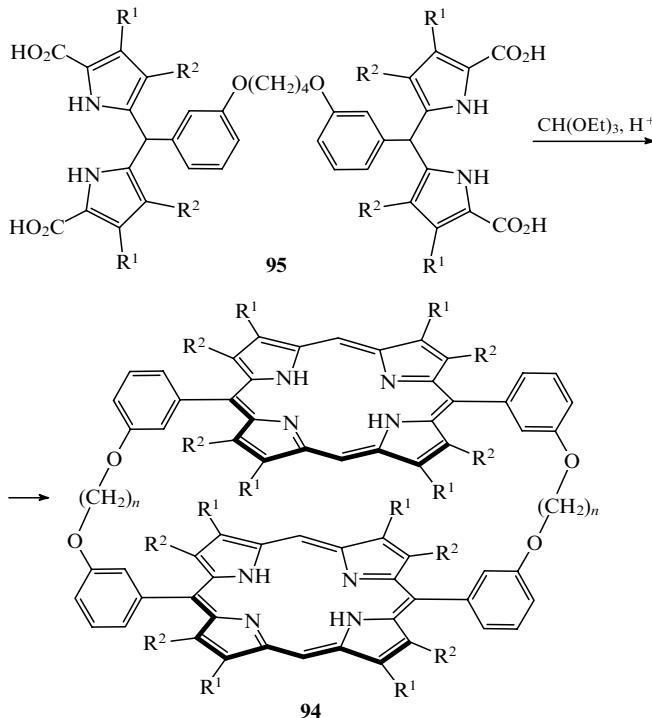
В работах^{76–78} описан двухстадийный синтез циклофланов **90** с двумя мостиковыми группами $O(CH_2)_nO$, соединяющими *n*-положения бензольных ядер. Конденсацию диальдегидов **91** с дипирролилметанами проводили в ацетонитриле с добавками ТФК в атмосфере азота. Образующиеся при этом хорошо растворимые порфирины окисляли *in situ* *o*-тертахлорхиноном. При этом во всех случаях образуется единственный продукт — циклофлан **90**, который легко отделяется от примесей хроматографией на колонке.



Для синтеза биспорфиринов были использованы также 5,5'-дикарбоксипроизводные дипирролилметанов. Метод,⁷⁹ примененный Колманом для получения циклофлановых структур **92**, связанных через *мезо*-положения мостиковыми группами $(CH_2)_n$ ($n = 4, 6$), является вариантом синтеза по Джексону–Кеннеру.⁶⁹ При нагревании бисдипирролилметанов **93** ($n = 4, 6$) с ортомуравиным эфиром в дихлорметане в присутствии трихлоруксусной кислоты с очень низкими выходами образуются соединения **92**.



Тот же метод был использован^{80–82} для получения циклофановых структур **94**, в которых мостиковые группы соединяют *meta*-положения бензольных ядер. Их синтезировали взаимодействием бисдипирролилметанов **95** с ортомуравильным эфиром в кипящем хлороформе, содержащем 2% ТФК. Выход соединения **94** составил ~5%, мономерные порфирины при этом не образуются.



$R^1, R^2 = \text{Me, Et}; n = 3, 4$.

Циклофан **94** существует в виде трех атропоизомеров, строение которых показано на рис. 2. В бисдипирролилметанах феноксильные группы могут вращаться вокруг связи C—C мостиков, и в зависимости от их ориентации в момент циклизации образуется тот или иной пространственный изомер. Расчет структуры октаметильных аналогов, выполненный методом молекулярной механики,⁸² подтверждает возможность существования $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -, $\alpha,\beta,\alpha,\alpha$ - и $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ -атропоизомеров. Недостаточная длина мостиковых групп исключает возможность образования $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -изомера. Атропоизомеры имеют разную подвижность при тонкослойной хроматографии (пиридин–гексан, 1:4), что позволило их разделить. Отнесение атропоизомеров сделано на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , изучения координационных свойств и хроматографического поведения.⁸⁰

В работе⁷⁶ предложен более простой метод синтеза аналогичных соединений. Конденсация 5,5'-дикарбоксизамещенных дипирролилметанов с диальдегидами в пиридине в присутствии ацетата цинка приводит к циклофанам **96** (также в виде трех атропоизомеров), содержащим мостиковые группы $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$ ($n = 2–4$), которые соединяют *ortho*-положения бензольных колец.

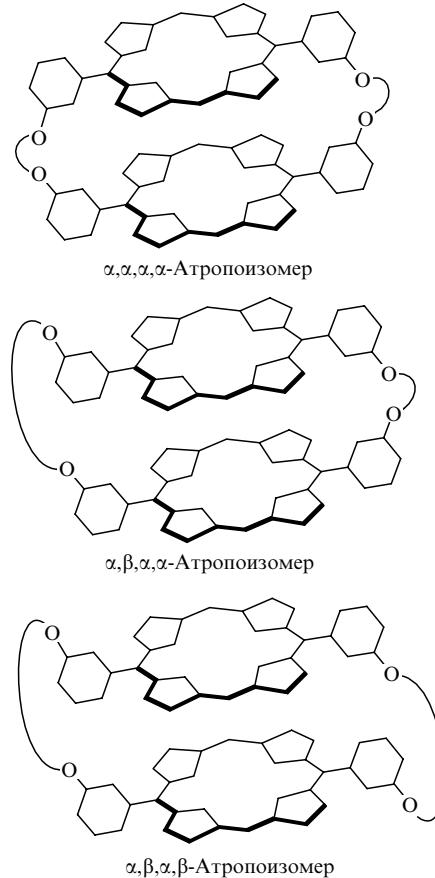
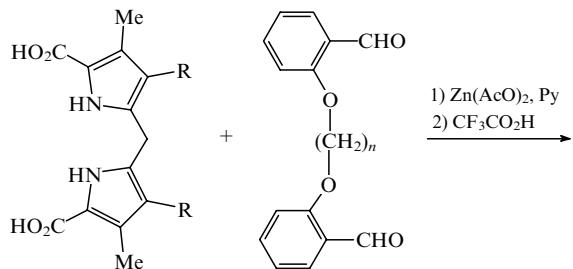
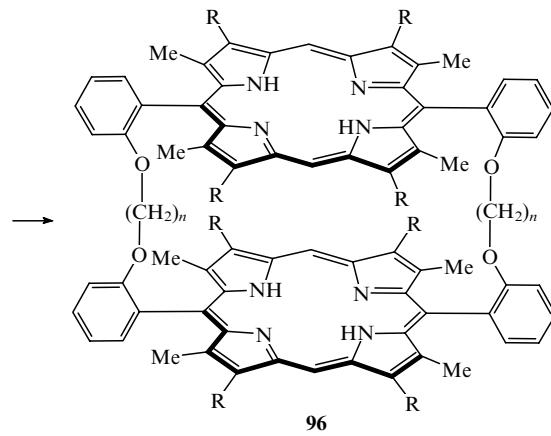


Рис. 2. Атропоизомеры циклофана **94** с двумя конформационно подвижными эфирными мостиками.



$R = \text{Et, Bu}; n = 2–4$.

Образующиеся в результате темплатного синтеза цинковые комплексы разрушали *in situ* действием ТФК. Существенное влияние на выходы циклофанов **96** оказывает мольное соотношение компонентов в реакционной смеси. Методом математического планирования эксперимента установлено, что их максимальный выход составляет 8–15% и достигается при мольном соотношении дипирролилметан : диальдегид : ацетат цинка = 1:2:1. Выход закономерно уменьшается при уменьшении числа метиленовых звеньев n . Это в равной мере касается циклофанов с мостиковыми группами, соединяющими *meta*- и *para*-положения бензольных ядер (соединения **90**, **94**), и происходит, по-видимому, из-за ужесточения пространственных ограничений при циклоконденсации. Оптимальная продолжительность реакции составляет

2.5–3 ч. При снижении температуры со 120 до 80°C в продуктах обнаруживаются лишь следы циклофанов.

Следует отметить, что циклофан **96** с укороченным мостиком O(CH₂)₂O изомеров не образует — все атомы кислорода эфирной группы расположены внутри межпорфириновой полости.

Циклофаны с метильными и этильными группами в β-положениях макроциклов отличаются крайне низкой растворимостью в большинстве органических растворителей, лучше растворимы тетрабутильные производные.

VI. Заключение

Использование дипирролилметанов открывает хорошие перспективы синтеза как моно-, так и биспорфиринов различного типа. Вместе с тем следует отметить, что возможности синтезов на основе дипирролилметанов еще далеко не исчерпаны. Эти методы занимают сегодня важное место в синтетической химии порфиринов. Выбор конкретного метода в значительной мере определяется симметрией молекулы порфирина, характером и взаимным расположением заместителей в макроцикле, а также доступностью исходных соединений.

Литература

- Л.Физер, М.Физер. *Органическая химия*. Химия, Москва, 1970
- H.Fischer, H.Orth. *Die Chemie des Pyrrols*. Akademie Verlag, Leipzig, 1934
- G.G.Kleinspehn. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1546 (1955)
- G.G.Kleinspehn, A.H.Corwin. *J. Org. Chem.*, **25**, 1048 (1960)
- А.С.Семейкин, Н.Г.Кузьмин, О.И.Койфман. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **31** (6), 39 (1988)
- N.Zh.Mamardashvili, M.E.Kluyeva, O.A.Golubchikov. *Molecules*, **5**, 89 (2000)
- Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин, Л.В.Клопова, О.А.Голубчиков. В кн. *XIII Всесоюз. семинар по химии порфиринов и их аналогов*. (Тез. докл.). Самарканд, 1991. С. 98
- Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. В кн. *XVII Всесоюз. Чугаевское совещ. по химии комплексных соединений*. (Тез. докл.). Минск, 1990. С. 120
- Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. В кн. *III Всесоюз. конф. по химии и биохимии макроциклических соединений*. (Тез. докл.). Иваново, 1988. С. 318
- Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. В кн. *Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах*. (Тез. докл. VI междунар. конф.). Иваново, 1995. N23
- J.Weiser, A.H.Staab. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6059 (1985)
- J.L.Sessler, J.Hugdahl, M.R.Johnson. *J. Org. Chem.*, **51**, 2838 (1986)
- D.Heiler, G.McLendon, P.Rogalskyj. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 604 (1987)
- J.E.Baldwin, T.Klose, M.Peters. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 881 (1976)
- J.L.Sessler, S.Piering. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6569 (1987)
- J.L.Sessler, M.R.Johnson. *Angew. Chem.*, **99**, 679 (1987)
- I.Abdalmuhdi, C.K.Chang. *J. Org. Chem.*, **50**, 411 (1985)
- S.S.Eaton, G.R.Eaton, C.K.Chang. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3177 (1985)
- J.E.Baldwin, M.J.Crossley, T.Klose, E.A.O'Rear, M.K.Peters. *Tetrahedron*, **38**, 27 (1982)
- A.Lecas, J.Levisalles, Z.Renko, E.Rose. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1563 (1984)
- C.K.Chang, I.Abdalmuhdi. *Angew. Chem.*, **96**, 154 (1984)
- A.Osuka, K.Maruyama. *Chem. Lett.*, 825 (1987)
- Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Журн. орг. химии*, **34**, 1234 (1998)
- Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. В кн. *I Междунар. конф. по биокоординационной химии*. (Тез. докл.). Иваново, 1994. С. 195
- T.P.Wijeskera, J.B.Paine III, D.Dolphin. *J. Org. Chem.*, **53**, 1345 (1988)
- A.N.Kozyrev, A.F.Mironov, J.Davila, A.Harriman. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 885 (1988)
- B.Morgan, D.Dolphin. *J. Org. Chem.*, **52**, 5364 (1987)
- А.Ф.Миронов. В кн. *Порфирины. Структура, свойства, синтез*. (Под ред. Н.С.Ениколопяна). Наука, Москва, 1985. С. 282
- E.LeGoff, D.O.Cheng. *Porphyrin Chemistry Advances*. (Ed. F.R.Longo). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI, 1979
- А.С.Семейкин, Н.Г.Кузьмин, О.И.Койфман. В кн. *V Всесоюз. конф. по координационной и физической химии порфиринов*. (Тез. докл.). Иваново, 1988. С. 61
- А.С.Семейкин, Н.Г.Кузьмин, О.И.Койфман. В кн. *IV Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*. (Тез. докл.). Новосибирск, 1987. С. 55
- Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин, О.А.Голубчиков. *Журн. орг. химии*, **29**, 1213 (1993)
- А.С.Семейкин. Дис. д-ра хим. наук. ИХТИ, Иваново, 1995
- Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Дипирролилметаны. Расчет методом молекуллярной механики*. Москва, 1997; деп. в ВИНТИ № 1470-В97
- Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Геометрические параметры дипирролилметанов. Расчет методом молекуллярной механики*. Москва, 1997; деп. в ВИНТИ № 1697-В97
- Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Структура бис-мезо-фенилдипирролилметанов со связывающими ковалентными мостиками различной длины. Расчет методом молекуллярной механики*. Москва, 1997; деп. в ВИНТИ № 2114-В97
- E.J.Tarleton, S.F.McDonald, E.Baltazzi. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4389 (1960)
- J.A.S.Cavaliero, A.M.d'A.Rocha Gonsalves, G.W.Kenner, K.M.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1771 (1974)
- G.P.Arsenault, E.Bulloc, S.F.McDonald. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4384 (1960)
- R.Chong, P.S.Clezy, A.J.Liepa, A.W.Nichol. *Aust. J. Chem.*, **22**, 229 (1969)
- A.R.Battersby, E.Hunt, M.Ihara, E.McDonald, J.B.Paine III, F.Satoh, J.Saunders. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 994 (1974)
- R.Lemberg, J.W.Legge. *Hematin Compounds and Bile Pigments*. Interscience, New York, 1949
- J.B.Paine III, R.B.Woodward, D.Dolphin. *J. Org. Chem.*, **41**, 2826 (1976)
- D.Dolphin, R.L.N.Harris, J.L.Huppertz, A.W.Johnson, I.T.Kay. *J. Chem. Soc., C*, 30 (1966)
- J.L.Davies. *J. Chem. Soc., C*, 1392 (1968)
- D.Dolphin. *The Porphyrins*. Academic Press, New York; San-Francisco; London, 1978
- Р.П.Евстигнеева, В.Н.Гурышев, А.Ф.Миронов, Г.Я.Володарская. *Журн. общ. химии*, **39**, 2558 (1969)
- A.Markovac, S.F.McDonald. *Can. J. Chem.*, **43**, 3364 (1965)
- M.J.Gunter, L.N.Mander. *J. Org. Chem.*, **46**, 4792 (1981)
- А.С.Семейкин, Т.В.Любимова, О.А.Голубчиков. *Журн. прикл. химии*, **66**, 710 (1993)
- А.С.Семейкин, С.А.Сырбу, Т.В.Любимова, О.А.Голубчиков. В кн. *XIII Всесоюз. семинар по химии порфиринов и их аналогов*. (Тез. докл.). Самарканд, 1991. С. 25
- А.С.Семейкин, Т.В.Любимова, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. В кн. *I Междунар. конф. по биокоординационной химии*. (Тез. докл.). Иваново, 1994. С. 188
- K.Maruyama, T.Nagata, N.Ono, A.Osuka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3167 (1989)
- A.Treibs, N.Häberle. *Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 183 (1968)
- J.S.Manka, P.C.Lawrence. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6989 (1989)
- H.Ogoshi, H.Sugimoto, T.Nishiguchi, T.Watanabe, Y.Matsuda, Z.-i.Yoshida. *Chem. Lett.*, 29 (1978)
- A.Osuka, T.Nagata, F.Kobayashi, K.Maruyama. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1657 (1990)
- M.J.Gunter, B.C.Robinson. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 285 (1990)
- Y.Aoyama, T.Kamohara, A.Yamagishi, H.Toi, H.Ogoshi. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2143 (1987)
- Г.М.Трофименко, А.С.Семейкин, М.Б.Березин, Б.Д.Березин. *Координат. химия*, **22**, 505 (1996)

61. Г.М.Трофименко, М.Б.Березин. В кн. *Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах.* (Тез. докл. VI междунар. конф.). Иваново, 1995. L50
62. Г.М.Трофименко, Б.Д.Березин. *Координат. химия*, **23**, 234 (1997)
63. Г.М.Мамардашвили, Н.Ж.Мамардашвили, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. In *Proceedings of the VIIth International Conference on Solvation and Complex-Formation.* Ivanovo, 1998. P. 73
64. Г.М.Мамардашвили, Н.Ж.Мамардашвили, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. *Журн. физ. химии*, **73**, 1036 (1999)
65. С.А.Зданович, Н.Ж.Мамардашвили, О.А.Голубчиков. *Журн. орг. химии*, **32**, 788 (1996)
66. Н.Ж.Мамардашвили, Г.М.Трофименко, О.А.Голубчиков, Б.Д.Березин. В кн. *VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов.* (Тез. докл.). С.-Петербург, 1995. С. 58
67. N.Zh.Mamardashvili, O.A.Golubchikov. In *Proceeding of the 1st International Conference on Supramolecular Science and Technology.* Zakopane, 1998. P. 153
68. N.G.Mamardashvili, A.S.Semeikin, B.D.Beresin, O.A.Golubchikov. In *Proceedings of the 3rd European Symposium on Organic Reactivity.* Göteborg, 1991. P. 211
69. A.H.Jackson, G.W.Kenner, J.Wass. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1475 (1972)
70. A.Osuka, K.Maruyama, I.Yamazaki, N.Tamai. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1243 (1988)
71. A.Osuka, K.Maruyama. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4454 (1988)
72. C.K.Chang, I.Abdalmuhdi. *J. Org. Chem.*, **48**, 5388 (1983)
73. J.Weiser, H.A.Staab. *Angew. Chem.*, **96**, 602 (1984)
74. J.P.Collman, K.Kim, J.M.Garner. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1711 (1986)
75. A.Osuka, K.Ida, K.Maruyama. *Chem. Lett.*, 741 (1989)
76. Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Журн. орг. химии*, **32**, 934 (1996)
77. Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. В кн. *VII Междунар. конф. по химии порфиринов и их аналогов.* (Тез. докл.). С.-Петербург, 1995. С. 22
78. Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. В кн. *Юбилейная конф. ИзвГУ "ПЛЖК-20".* (Тез. докл.). Иваново, 1997. С. 19
79. *Органические синтезы сегодня и завтра.* (Под ред. О.А.Фомина). Мир, Москва, 1984
80. О.А.Голубчиков, Н.Ж.Мамардашвили, А.С.Семейкин. *Журн. орг. химии*, **29**, 2445 (1993)
81. N.G.Mamardashvili, A.S.Semeikin, S.A.Zdanovich, O.A.Golubchikov. In *Proceedings of the Vth European Symposium on Organic Reactivity.* Santiago de Compostela, 1996. P. 170
82. Н.Ж.Мамардашвили, С.А.Зданович, О.А.Голубчиков. *Структура конформеров димерных β-октаалкил-*тс*-дифенилпорфиринов с мостиковыми группами в *o*- и *n*-положениях бензольных фрагментов. Расчет методом молекуллярной механики.* Москва, 1995; деп. ВИНИТИ № 2941-В95

SYNTHESIS OF PORPHYRINS FROM DIPYRROLYL METHANES

N.Zh.Mamardashvili, O.A.Golubchikov

*Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences
1, Ul. Akademicheskaya, 153045 Ivanovo, Russian Federation, Fax +7(093)237–8509
Ivanovo State University of Chemistry and Technology
7, Prosp. F.Engelsa, 153460 Ivanovo, Russian Federation, Fax +7(093)241–7995*

Syntheses of pyrroles, dipyrrolylmethanes and porphyrins based on them are analysed, described systematically and generalised.

Bibliography — 82 references.

Received 11th August 1999