



УДК 547.979.733'455.623.07

О ГЛИКОЗИЛИРОВАНИИ ОКСИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ПОРФИРИНОВ

*Миронов А. Ф., Исаева Г. М., Швец В. И.,
Евстигнеева Р. П., Степанов А. Н., Перов А. А.,
Куприянов С. Е.*

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;

*Научно-исследовательский физико-химический институт
им. Л. Я. Карпова, Москва*

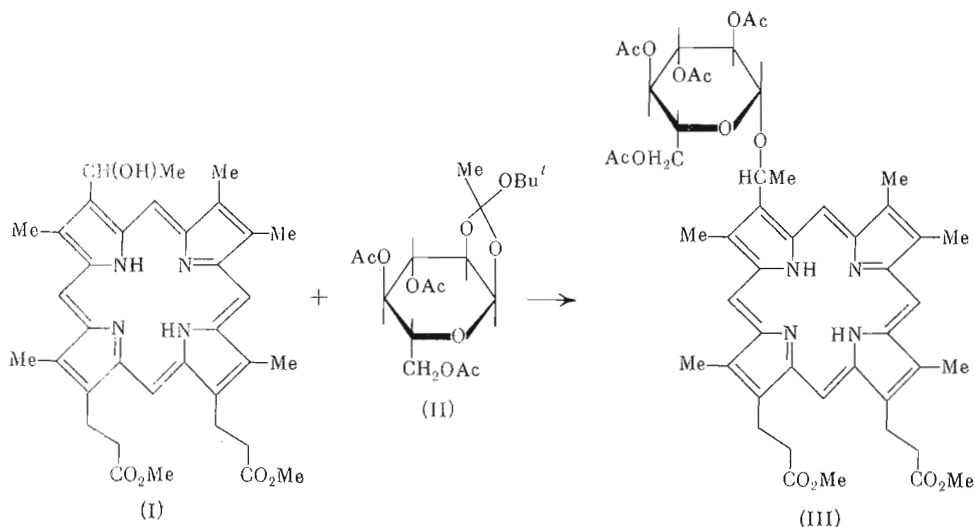
Синтезирован диметилловый эфир 2-[1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)этил]-4-метилдейтеропорфирина IX - первый пример получения гликозидных производных в ряду порфиринкарбинолов. При доказательстве строения полученных соединений использована масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом и десорбцией полев.

Одним из наиболее распространенных способов получения порфиринкарбинолов, таких, как порфирин *a*, гематопорфирин IX и некоторые другие, является восстановление соответствующих кетонов боргидридом натрия [1, 2]. В литературе, однако, пока не описаны способы разделения образующихся при этом рацемических смесей на оптические антиподы [3, 4]. Одним из возможных подходов к решению этой проблемы могло бы быть расщепление диастереомерных гликозидов, как, например, это было сделано при получении оптических антиподов миоинозитолов [5].

В настоящей работе была изучена возможность образования гликозидных производных в ряду порфиринкарбинолов как первый шаг, необходимый для получения оптически активных соединений. В качестве объекта исследования был выбран диметилловый эфир 2-(1-оксизтил)-4-метилдейтеропорфирина IX (I). Последний получен восстановлением диметилового эфира 2-ацетил-4-метилдейтеропорфирина IX боргидридом натрия.

Проведение гликозилирования, катализируемого перхлоратом 2,6-лутидиния [6, 7], возможно в таких растворителях, как хлорбензол и дихлорэтан. При использовании хлорбензола попытка синтезировать гликозид не принесла успеха. Образующиеся в ходе реакции соединения, как было показано, не содержали остатка глюкозы. Обработка порфирина (I) в дихлорэтано двумя эквивалентами ортоэфира (II) в присутствии катализатора и последующая очистка с помощью ТСХ на силикагеле позволили получить гликозид порфиринкарбинола (III) с выходом 59%.

Для доказательства строения полученное соединение подвергали щелочному гидролизу с последующей обработкой диазометаном. В результате образовывался гликозид, обладающий малой хроматографической подвижностью, что свидетельствует о снятии защитных ацетильных групп.



При кислотном гидролизе происходит отщепление глюкозы с освобождением исходного карбинола (I).

В спектре ПМР соединения (III) наряду с сигналами порфиринового макроцикла имеются сигналы протонов ацетильных групп (δ 2,07—2,34 м. д.), а также ряд мультиплетов при 4,0; 4,2—4,8 и 5,2 м. д., которые мы отнесли к протонам 5-Н, 6, 6'-Н и 3-Н соответственно углеводной части молекулы. В этой же области резонируют 1-Н и протоны остатков пропионовой кислоты. Наложение сигналов и интервале 4,2—4,8 м. д. не позволяет выявить зномерный протон, который у β -глюкозидов проявляется обычно разрешенным дублетом при 4,46—4,58 м. д. [8]. О β -конфигурации полученного глюкозида свидетельствует отсутствие триплета при 5,55 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия J 9,5 Гц, характерного для α -глюкозидов [8].

При масс-спектрометрическом изучении порфиринов (I) и (III) нами наряду с ионизацией электронным ударом был использован метод полевой десорбции. При ионизации с помощью электронного удара в масс-спектре порфирина (I) наблюдается молекулярный ион с m/e 596 (13,6%). Для этого иона был рассчитан элементный состав $C_{35}H_{40}N_4O_5$. Максимальной интенсивностью обладает сигнал с m/e 578, соответствующий отщеплению молекулы воды ($C_{35}H_{38}N_4O_4$). В спектре имеются также пики, отвечающие фрагментации карбинола (I) и продукта его дегидратации по остаткам пропионовой кислоты (интенсивность сигналов последнего существенно выше).

В отличие от данных, полученных недавно для оксиалкилсодержащих порфиринов [9], в масс-спектре десорбции полевом молекулярный ион обладает максимальной интенсивностью, а пик с m/e 578 — лишь 9%. Другие пики в области высоких массовых чисел отсутствуют.

В масс-спектре соединения (III) при ионизации электронным ударом наблюдается сигнал молекулярного иона с m/e 926 и интенсивностью порядка 3%. Наличие ионов с m/e 596 (5,3%) и 578 (100%), для которых рассчитаны элементные составы $C_{35}H_{40}N_4O_5$ и $C_{35}H_{38}N_4O_4$, свидетельствует об отщеплении углеводной части с образованием порфиринкарбинола (I) и продукта его дегидратации. Наблюдается также фрагментация бензильного типа [10] по остаткам пропионовой кислоты — есть пики с массовыми числами 519 (5,1%) и 505 (41,3%); пики с m/e 331 (19,2%) и 169 (34,1%) характерны для ацетатов глюкозидов [11].

При десорбции полевом максимальным является пик с m/e 927, что соответствует иону $M^+ + 1$. Подобный захват протона характерен для данного метода [12].

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования комбинации методов электронного удара и полевой десорбции в масс-спектрометрии при установлении строения порфиринкарбинолов.

Экспериментальная часть

Электронные спектры сняты на спектрофотометре Hitachi EPS-3T (Япония) в хлороформе, ИК-спектры — на спектрометре Perkin-Elmer 257 (ФРГ) в таблетках с КВг. Спектры ПМР снимали на приборе Bruker-Physik WP-60 (ФРГ) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. Масс-спектры были получены на приборе Varian MAT-731 (США) с комбинированным источником ионов. Спектры электронного удара сняты при энергии электронов 70 эВ. Для определения элементного состава масс-спектры регистрировались при разрешающей способности прибора 10 000 с частотой развертки 24 с в декаду. Масс-спектры низкого разрешения были получены при разрешающей способности 1000 (4 с/декада). Для получения масс-спектров полевой десорбции эмиттер был подогрет током 20—23 мА. Регистрация спектров осуществлялась системой обработки данных SS 100 MS.

Диметиловый эфир 2-(1-оксиэтил)-4-метилдейтеропорфирина IX (I). К раствору 85 мг диметилового эфира 2-ацетил-4-метилдейтеропорфирина IX [13] в 100 мл хлороформа при интенсивном перемешивании добавляли суспензию 300 мг измельченного боргидрида натрия в 10 мл спирта и перемешивали 2 ч. Затем реакционную массу встряхивали со 100 мл 5% соляной кислоты и хлороформный слой отделяли. Растворитель упаривали, кристаллический остаток промывали метанолом. Выход 80 мг (93%), т. пл. 284—286° (из хлороформа с метанолом); электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 401 (171,2), 501 (12,9), 538 (9,3), 570 (6,2), 622 (3,6); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3450, 3340, 1750; спектр ПМР, δ , м. д.: 10,15 и 9,97 (H и 3H соответственно, мезо-H)*; 6,28 [H, к, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$]; 4,32 (4H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3,61 (6H, с, CO_2CH_3); 3,50 (9H, с, CH_3); 3,36 (6H, с, CH_3); 3,24 (4H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 1,98 (3H, д, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/e (%), электронного удара: 596 (M^+ , 13,6), 578 (100), 523 (3,5), 519 (3,3), 505 (34,7); полевой десорбции: 596 (M^+ , 100), 578 (9,3). Найдено, %: C 70,12; H 6,82; N 9,42. $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 70,45; H 6,76; N 9,39.

Диметиловый эфир 2-[1-O-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- β -D-глюкопиранозил)этил]-4-метилдейтеропорфирина IX (III). 70 мг диметилового эфира 2-(1-оксиэтил)-4-метилдейтеропорфирина IX (I) и 88 мг 3,4,6-три-O-ацетил-1,2-трет-бутилортоацетил- α -D-глюкопиранозы (II) [14] в 15 мл дихлорэтана кипятили 15 мин, отгоняя растворитель, после чего добавляли 11 мг перхлората 2,6-лутидиния и кипятили еще 2 ч. Дихлорэтан упаривали, продукт (III) выделяли из остатка препаративной ТСХ на силикагеле 5/40 мкм в системе хлороформ — эфир (10:1). Выход 57 мг (59%), т. пл. 180—182° (из дихлорэтана с гексаном); электронный спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 401 (191,9), 501 (14), 538 (10,7), 570 (7,4), 622 (3,8); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3340, 1750, 920. Спектр ПМР, δ , м. д.: 10,56 и 10,18 (H и 3H соответственно, мезо-H); 6,4 [H, к, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$], 5,2; 4,2—4,8; 4,0 (11H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ и 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6,6'-H глюкозы); 3,66 (21H, с, CH_3 макроцикла и CO_2CH_3); 3,3 (4H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2,35; 2,23; 2,07 (12H, с, CH_3CO); 1,9 [3H, д, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$]. Масс-спектр, m/e (%), электронного удара: 926 (M^+ , 3,3), 596 (5,3), 578 (100), 519 (5,1), 505 (41,3), 432 (11,3), 429 (13,0), 380 (15,1), 342 (12,0), 331 (19,2), 292 (16,4), 169 (34,1), полевой десорбции: 927 ($M^+ + 1$, 100), 578 (6,5). Найдено, %: C 62,82; H 6,86; N 5,53. $\text{C}_{49}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{14}$. Вычислено, %: C 63,49; H 6,31; N 6,07.

* Сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет.

Щелочной гидролиз. Небольшое количество диметилового эфира (III) в хлороформе омыляли 0,6 н. раствором метилата натрия в метаноле при комнатной температуре в течение 1 ч. После нейтрализации реакционной массы водным раствором кислого сернокислого калия порфирин экстрагировали хлороформом и этерифицировали диазометаном в эфире. При ТСХ продукта на Al_2O_3 (IV) в системе хлороформ — этанол (15 : 1) R_f составил 0,12. Исходный порфирин (III) имеет R_f 0,73.

Кислотный гидролиз. Небольшое количество диметилового эфира (III) в минимальном объеме хлороформа кипятили с 0,5 н. раствором соляной кислоты в метаноле в течение 2 ч. После нейтрализации реакционной смеси раствором бикарбоната натрия порфирин экстрагировали хлороформом и этерифицировали диазометаном в эфире. При ТСХ на Al_2O_3 (IV) в системе хлороформ — этанол (15:1) R_f составил 0,58. Диметиловый эфир 2-(1-оксиэтил)-4-метилдейтеропорфирина IX (I) в указанной системе также имеет R_f 0,58.

ЛИТЕРАТУРА

1. Porphyrins and Metalloporphyrins (1975) Smith K. M., ed., p. 928, Elsevier, Amsterdam.
2. Clezy P. S., Diakiv V. (1975) Austr. J. Chem., 28, 2703—2725.
3. Falk J. E. (1964) Porphyrins and Metalloporphyrins, p. 175, Elsevier, Amsterdam.
4. Clezy P. S., Fookes Ch. J. R. (1977) Austr. J. Chem., 30, 1799—1833.
5. Shvets V. I., Klyashchitskii B. A., Stepanov A. E., Evstigneeva R. P. (1973) Tetrahedron, 29, 331—340.
6. Kochetkov N. K., Bochkov A. F., Sokolovskaya T. A., Snyatkova V. I. (1971) Carbohydr. Res., 16, 17—27.
7. Kochetkov N. K., Bochkov A. F. (1971) Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, pp. 74—191, Academia Kiado, Budapest.
8. Matsui M., Okada M. (1970) Chem. Pharm. Bull., 18, 2129—2131.
9. De Filippi L. J., Hultquist D. E. (1977) Biochim. et biophys. acta, 498, 398—402.
10. Jackson A. H., Kenner G. W., Budzikiewicz H., Djerassi C., Willson J. M. (1967) Tetrahedron, 23, 603—622.
11. Методы исследования углеводов (1975) Хорлин А. Я., ред., с. 414, «Мир», М.
12. Beckey H. D. (1969) Angew. Chem., 8, 623—639.
13. Миронов А. Ф., Румянцев В. Д., Флейдерман Л. И., Евстигнеева Р. П. (1975) Ж. общ. химии, 45, 1150—1153.
14. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А., Кочетков Н. К. (1968) Изв. АН СССР. Сер. хим., 7, 1570—1575.

Поступила в редакцию
22.II.1978
После доработки
20.IV.1978

ON GLYCOSYLATION OF HYDROXYALKYLSUBSTITUTED PORPHYRINS

MIRONOV A. F., ISAEVA G. M., SHVETS V. I., EVSTIGNEEVA R. P.,
STEPANOV A. N., PEROV A. A., KUPRIYANOV S. E.

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology,
L. Ya. Karlov Physico-Chemical Institute, Moscow*

2-[1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)ethyl]-4-methyldeuteroporphyrin IX dimethyl ester has been synthesized. It is the first example of the porphyrincarbinol glycoside derivative preparation. Electron impact and field desorption mass spectrometry was used to confirm the structure of the prepared compounds.