

На правах рукописи



Кожемякин Григорий Львович

**ПЕРИФЕРИЙНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ТЕТРАПИРРОЛЬНЫХ
МАКРОЦИКЛОВ ЧЕРЕЗ ОБРАЗОВАНИЕ НОВЫХ СВЯЗЕЙ С–С и С–В**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории новых физико-химических проблем ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина» РАН

Научный руководитель: кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории новых физико-химических проблем, ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН»
Замилацков Илья Алексеевич

Официальные оппоненты: **Белых Дмитрий Владимирович**, доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений, «Институт химии Коми НЦ УрО РАН»
Любимцев Алексей Васильевич, доктор химических наук, доцент кафедры «Химия и технология высокомолекулярных соединений», ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Ведущая организация: ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», г. Москва

Защита состоится «9» июня 2022 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 1, онлайн-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <https://kosygin-rgu.ru>

Автореферат диссертации разослан « »

2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
канд. хим. наук, доцент

Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Соединения на основе тетрапиррольных макроциклов успешно применяются во множестве областей, в частности, в качестве катализаторов и фотокатализаторов в синтезе, фотосенсибилизаторов в медицине и фотовольтаике, сенсорных материалов в аналитических системах. При этом необходима настройка электронно-оптических свойств тетрапирролов, которую осуществляют путем модификации структуры: введения различных функциональных фрагментов, аннелированных циклов, расширения цепи сопряжения. Наиболее эффективными и атом-экономичными способами структурной модификации являются методы прямой C-H функционализации.

Для обеспечения электронного сопряжения макроцикла и вводимого фрагмента используют ненасыщенные мостиковые группы, а сборку молекулы осуществляют с помощью каталитических реакций кросс-сочетания, среди которых наиболее эффективной является реакция Сузуки. Для ее проведения необходимо получать борпроизводные тетрапирролов, что обычно делают в две стадии: галогенирование и замещение галогена на бор. Однако, намного более эффективно прямое введение бора в одну стадию, что позволяет избежать трудоемкого синтеза и очистки промежуточных галоген-замещенных продуктов, а также дает возможность использовать более мягкие условия реакции и контролировать региоселективность.

Несмотря на то, что методология C-H функционализации активно разрабатывается в последнее время, в химии тетрапиррольных соединений опубликованы лишь единичные работы по этой тематике. Было показано, что при использовании данного подхода возможно введение борильной группы в свободные β -положения *мезо*-арилзамещенных порфиринов. При этом опубликованные примеры имеют существенные ограничения по количеству и природе вводимых заместителей, а также по структуре используемых субстратов. Отсутствуют работы по борилированию винилзамещенных тетрапиррольных соединений, при этом этенильная группа удобна в качестве мостиковой группы для расширения цепи сопряжения.

Одним из частных случаев C-H функционализации являются реакции C-H внедрения с участием карбенов, представляющие важнейший инструмент для селективного образования новых C-C связей. Ранее не были получены карбены, непосредственно связанные с тетрапиррольным макроциклом, и их получение откроет новый синтетический путь функционализации тетрапирролов, позволяющий получать модифицированные красители более простым и коротким путем. В частности, использование данного подхода открывает пути для синтеза производных конденсированных с циклопентаном порфиринов и хлоринов, относящихся к числу естественных пигментов, известных как фитопорфирины и хлорофиллы, их производные обнаружены в окаменелостях и получили название – петропорфирины (геопорфирины и осадочные порфирины). Соединения данных классов являются эффективными эндогенными фотосенсибилизаторами, используемыми в ФДТ. Новый

синтетический подход существенно расширит возможности получения производных, имеющих углеродные скелеты фитопорфирина и хлорофилла, которые были недоступны ранее, с целью создания более эффективных фотосенсибилизаторов для ФДТ и сенсоров для биоанализа на их основе.

Таким образом, актуальность представленной работы определяется необходимостью распространения методологии С-Н функционализации на тетрапиррольные соединения. Разработка новых методов модификации производных порфиринов, хлоринов и их металлокомплексов позволит существенно упростить синтез функциональных производных этих порфириноидов, осуществлять настройку их электронно-оптических свойств, позволяя повысить эффективность их применения в качестве фотосенсибилизаторов и сенсорных красителей.

Цели и задачи работы. Целью работы являлась разработка общих методов периферийной модификации порфириноидов (порфиринов и хлоринов) путем образования новых связей С-С и С-В при помощи реакций прямой С-Н функционализации.

Для достижения указанных целей было необходимо решить следующие задачи:

– Разработать общий метод получения копрохлоринов I и II путем восстановления соответствующих копропорфиринов.

– Синтезировать прекурсоры карбенов порфириноидов: ряд новых *N*-тозилгидразонов метилового эфира пиррофеофорбида *a*, метилового эфира пиррофеофорбида *d*, мезо-формил- β -октаэтилпорфирина, мезо-формил- β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира мезо-формилкопропорфирина I и тетраметилового эфира мезо-формилкопропорфирина II.

– Исследовать трансформации *N*-тозилгидразонов метилового эфира пиррофеофорбида *a*, метилового эфира пиррофеофорбида *d*, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II в реакциях циклопропанирования и С-Н внедрения в присутствии оснований.

– Синтезировать мезо-винилзамещенные производные β -октаэтилпорфирина и β -октаэтилхлорина путем последовательности реакций Вильсмейера-Хаака и Виттига.

– Разработать методики прямого С-Н боририрования терминальных двойных связей производных Ni(II)-комплексов метилового эфира пиррофеофорбида *a*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина при помощи Ir(I) и Cu(I) катализируемых реакций.

– Исследовать применимость полученных борпроизводных в реакции Сузуки.

– Исследовать особенности структур и физико-химических свойств полученных соединений.

Научная новизна работы.

– Разработана методика получения ранее недоступных копрохлоринов путем реакции восстановления соответствующих копрогеминов металлическим натрием в кипящем изоамиловом спирте, впервые получены метиловые эфиры копрохлоринов I и II.

– Впервые исследованы направления протекания реакций термического разложения *N*-тозилгидразонов метиловых эфиров пиррофеофорбидов *a* и *d* в присутствии основания (K_2CO_3). Показано, что образующиеся карбены вступают в конкурирующие реакции циклопропанирования и C–H внедрения со стиролом и 1,4-диоксаном, соответственно.

– Впервые исследованы направления протекания реакций термического разложения *мезо-N*-тозилгидразонов Ni(II)-комплексов β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II в присутствии основания (K_2CO_3). Показано, что образующиеся карбены вступают исключительно в реакции C–H внедрения с метиленовыми фрагментами заместителей соседних β -положений с образованием соответствующих циклопентан и циклогексан производных.

– При помощи программного пакета Gaussian 09W с использованием метода теории функционала плотности (DFT) с гибридным корреляционно-обменным функционалом B3LYP и базисом 6-311++G(d, p) проведены квантово-химические расчеты предполагаемых механизмов реакций C–H внедрения карбенов, образованных из *N*-тозилгидразонов метилового эфира пиррофеофорбида *d*, по метиленовой связи 1,4-диоксана, а также реакций C–H внедрения карбенов, образованных из *мезо-N*-тозилгидразонов Ni(II)-комплексов β -октаэтилпорфирина и тетраэтилового эфира копропорфирина I, по метиленовым фрагментам заместителей соседних β -положений

– Впервые проведены реакции Cu(I) катализируемого прямого введения боронильной группы по терминальной двойной связи Ni(II)-комплексов метилового эфира пиррофеофорбида *a*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке нового этапа в развитии методов модификации тетрапиррольных соединений, направленных на раскрытие синтетического потенциала β -алкилзамещенных порфиринов и хлоринов, содержащих фрагменты *N*-тозилгидразона и терминальные двойные связи. Впервые при помощи серии различных по химизму реакций продемонстрированы разносторонние синтетические возможности данных соединений, позволяющие реализовывать подходы к получению полифункциональных органических молекул с различной функциональной насыщенностью, и являющихся, в свою очередь, прекурсорами в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна новых производных для применения в качестве действующих веществ в лечении и диагностике

онкологических заболеваний, а также в качестве активных элементов сенсоров и высокочувствительных флуоресцентных меток для биоанализа.

Практическая значимость. Разработаны общие эффективные методы синтеза новых функционально замещенных производных метиловых эфиров пиррофторбидов *a* и *d*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II, с использованием реакций восстановления, Вильсмейера-Хаака, Виттига, прямой C-N функционализации и циклопропанирования.

Синтезировано 26 не описанных ранее, новых боронильных, циклопропан-, циклопентан-, циклогексан- и арилзамещенных производных указанных тетрапирролов, потенциальных прекурсоров для реакций кросс-сочетания, фотосенсибилизаторов для лечения и диагностики онкологических заболеваний, а также активных элементов сенсоров и высокочувствительных флуоресцентных меток для биоанализа.

Разработанные в исследовании методы и подходы демонстрируют возможность получения новых ценных производных природных и синтетических порфиринов и хлоринов, используя легкодоступные, недорогие реагенты и катализаторы, а также позволяют минимизировать количество стадий синтеза.

Методы исследования и технические средства решения задач. При проведении исследований были применены методы ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, электронной спектроскопии поглощения и рентгеноструктурного анализа¹. Квантово-механические расчеты геометрии и электронной структуры были сделаны с помощью программного пакета Gaussian 09W².

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью экспериментальных и теоретических подходов, использованием современных методов ЯМР-спектроскопии, электронной спектроскопии поглощения, масс-спектрометрии и квантово-химических расчётов. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках.

Личный вклад автора. Автор работы принимал непосредственное участие в сборе и обработке литературных данных, на основании которых совместно с научным руководителем были сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом была выполнена вся синтетическая часть работы, проведен ряд физико-химических методов анализа, а также выполнена обработка и интерпретация полученных данных. Также была проведена подготовка полученных данных к публикациям и представление научных результатов на конференциях.

¹ PCA и расшифровка результатов проведены к.х.н. В.А. Тафеенко (МГУ им. М.В. Ломоносова)

² Квантово-механические расчеты проведены к.х.н. В.С. Тюриным (ИФХЭ РАН им. А.Н. Фрумкина)

Данная работа была поддержана грантом для молодых ученых, обучающихся в аспирантуре «Аспиранты», Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект № 19-33-90234.

Апробация и реализация результатов работы. Результаты исследований были представлены на XIII Конференции молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН «ФИЗИКОХИМИЯ - 2018» (Россия, Москва, 2018 г.), XIV Конференции молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН «ФИЗИКОХИМИЯ - 2019» (Россия, Москва, 2019 г.), XIII Международной конференции «Химия порфиринов и их аналогов» (Россия, Иваново, 2019 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2021», секция «Химия» (Россия, Москва 2021 г.); Европейском симпозиуме по органической химии ESOC 2021 (онлайн мини симпозиум, 2021 г.); 11-ой международной конференции «порфирины и фталоцианины» ICSP-11 (онлайн конференция 2021 г.)

Публикации по теме работы. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 9 научных работах, из них 3 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, из которых 3 – в международных системах цитирования *Scopus* и *Web of Science* и 6 работ, опубликованные в материалах различных научных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного текста, включает 6 таблиц, 45 рисунков, 116 схем и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 160 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез копрохлоринов I и II

В качестве исходных объектов исследований были выбраны производные природных порфиринов и хлоринов, такие как метиловые эфиры пиррофеофорбидов *a* и *d*, диметиловый эфир протопорфирина IX, тетраэтиловый эфир копропорфирина I, тетраметиловый эфир копропорфирина II, а также их синтетические аналоги – β -октаэтилпорфирин и β -октаэтилхлорин. Для расширения спектра используемых субстратов, планировалось использовать синтетические копрохлорины I и II.

Нами была разработана методика синтеза ранее недоступных копрохлоринов I 3 и II 6, содержащих четыре фрагмента пропионовой кислоты в β -положениях. Хлориды копрогеминов I 1 и II 4, полученные из копропорфиринов I и II по известной методике, были восстановлены при помощи обработки большим избытком металлического натрия (900 экв.) в кипящем изоамиловом спирте (схема 1), с последующим кислотным вытеснением иона Fe(III). Полученные копрохлорины практически нерастворимы в органических растворителях. Для улучшения растворимости была проведена реакция этерификации с получением целевых тетраметиловых эфиров копрохлоринов I 3 и II 6.

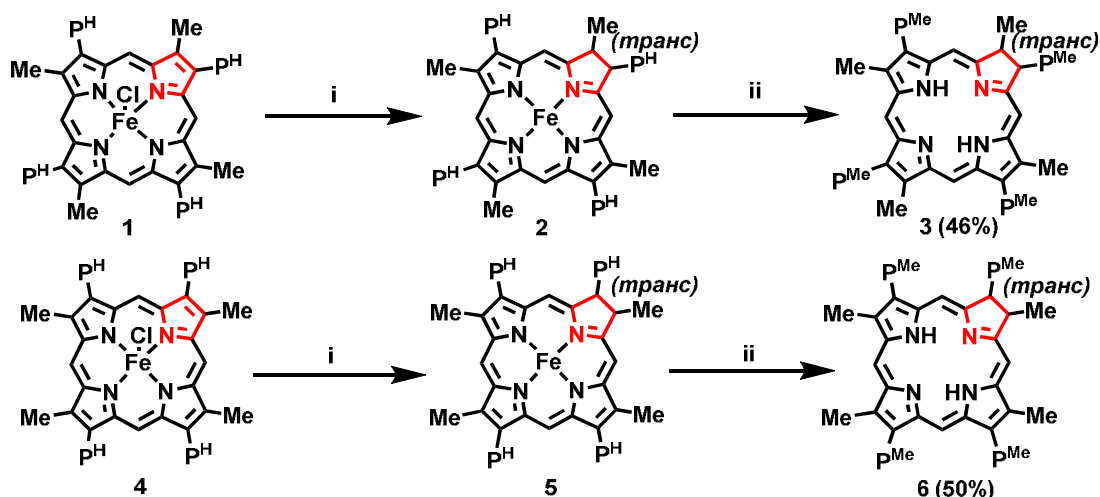


Схема 1. i: 1) Na (900 экв.), $C_5H_{12}OH$, $t_{кип}$; 2) HCl, H_2O . ii: 1) $FeSO_4$, CH_3COOH , HCl, $t_{комн.}$, 1ч; 2) H_2SO_4 , $t_{комн.}$, MeOH, 24 ч.

Синтезированные копрохлорины **3** и **6** не были использованы для дальнейших модификаций, однако данные соединения были получены впервые и имеют большое значение для понимания фундаментальных основ химии тетрапиррольных соединений.

Получение *N*-тозилгидразонов

Для получения *N*-тозилгидразонов метиловых эфиров пиррофеофорбидов *a* **9** и *d* **10**, соединения **7** и **8** были обработаны *p*-толуолсульфанилгидразидом в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 2). Стоит отметить, что из-за слабой активности кетонной группы C13 положения соединения **7**, для образования производного **9**, было необходимо использовать избыток *p*-толуолсульфанилгидразида, а также увеличенное время реакции.

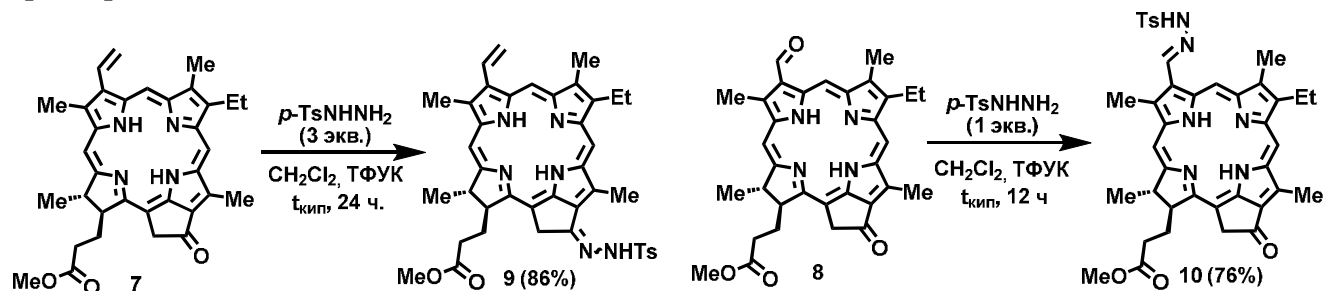


Схема 2

Для получения *N*-тозилгидразонов Ni(II)-комплексов β -алкилзамещенных тетрапиррольных соединений, были получены соответствующие мезо-формилпроизводные, при помощи введения исходных Ni(II)-комплексов порфиринов и хлоринов в реакцию Вильсмейера-Хаака. Затем мезо-формилпроизводные были обработаны *p*-толуолсульфанилгидразидом в присутствии трифторуксусной кислоты, в качестве катализатора (схема 3).

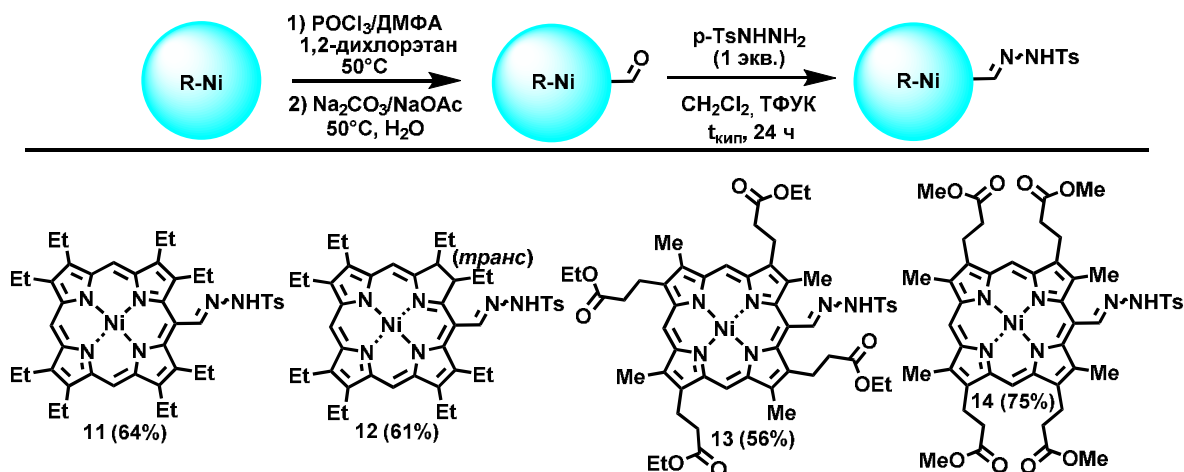


Схема 3

Реакции циклопропанирования

На следующем этапе были исследованы реакции циклопропанирования полученных *N*-тозилгидразонов тетрапиррольных соединений.

При проведении реакций с *N*-тозилгидразонами метиловых эфиров пиррофеофорбидов *a* **9** и *d* **10**, которые протекали в течение 4 часов при температуре кипения растворителя, в присутствии 10 эквивалентов K_2CO_3 в смеси 1,4-диоксана и стирола (1:2), были образованы соответствующие циклопропанпроизводные (схема 4). Для соединения **9** была получена смесь диастереомеров **15** и **16**, которую не удалось

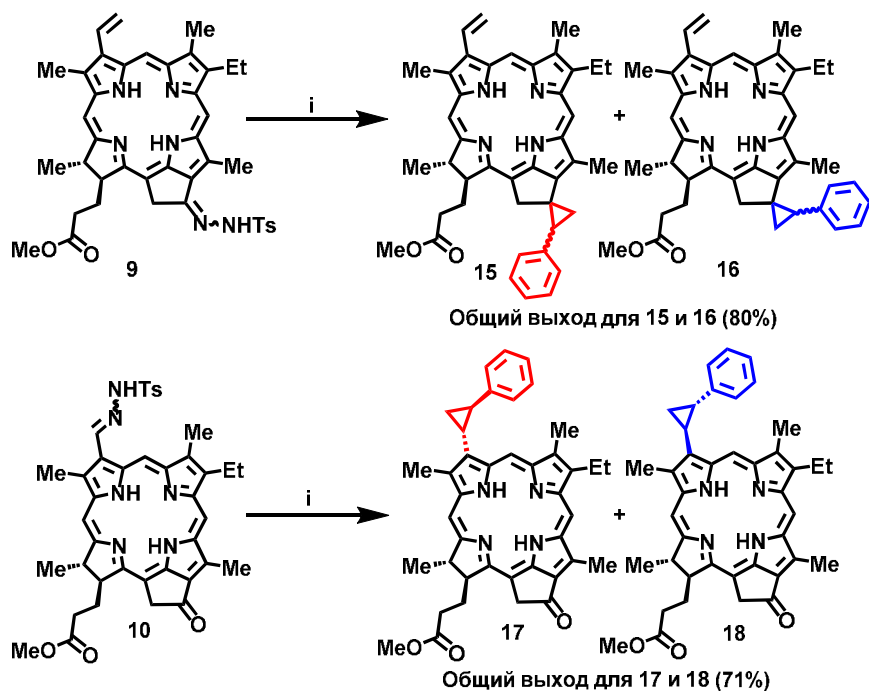


Схема 4. i: Стирол/1,4-диоксан (2:1), K_2CO_3 (10 экв.), $t_{кип.}$, 4 ч

разделить из-за одинаковой хроматографической подвижности. Тем не менее, структуру соединения удалось подтвердить при помощи экспериментов ЯМР. В случае превращения соединения **10**, была получена смесь двух диастереомеров **17** и **18**, которые удалось разделить с использованием метода препаративной ВЭЖХ, что

позволило охарактеризовать полученные соединения при помощи физико-химических методов анализа.

Для соединения **17** методом изотермического упаривания в течение 1 месяца из ацетонитрила был получен монокристалл, для которого была установлена структура методом РСА (рисунок 1а-б). Кристаллическая решетка для данного соединения орторомбическая, группа симметрии $P2_12_12_1$. Связь C(34)-C(35) имеет *E*-конфигурацию. Почти все неводородные атомы соединения **17**, за исключением периферийных алкильных фрагментов и фрагмента циклопропана, лежат в одной плоскости. Среднеквадратичные плоскости циклопропана и хлоринового кольца наклонены друг к другу под углом $73(1)^\circ$, в то же время угол между среднеквадратичными плоскостями хлоринового макроцикла и фенильного кольца равен приблизительно 0° .

Кристаллическая упаковка имеет характерную особенность, проявлением которой является наличие короткого параметра элементарной ячейки равного $5.5160(10)$ Å. Это означает, что между молекулами, связанными трансляцией вдоль этого параметра, должны существовать взаимодействия, которые связывают их в стэки (рисунок 1б). Если построить среднеквадратичные плоскости для хлоринового макроцикла, то расстояния между ними в стопках будет 3.6 Å. Ось стэка направлена вдоль кристаллографической оси *a*. Угол наклона порфиринового макроцикла к плоскости ортогональной направлению $[1\ 0\ 0]$ 50 градусов.

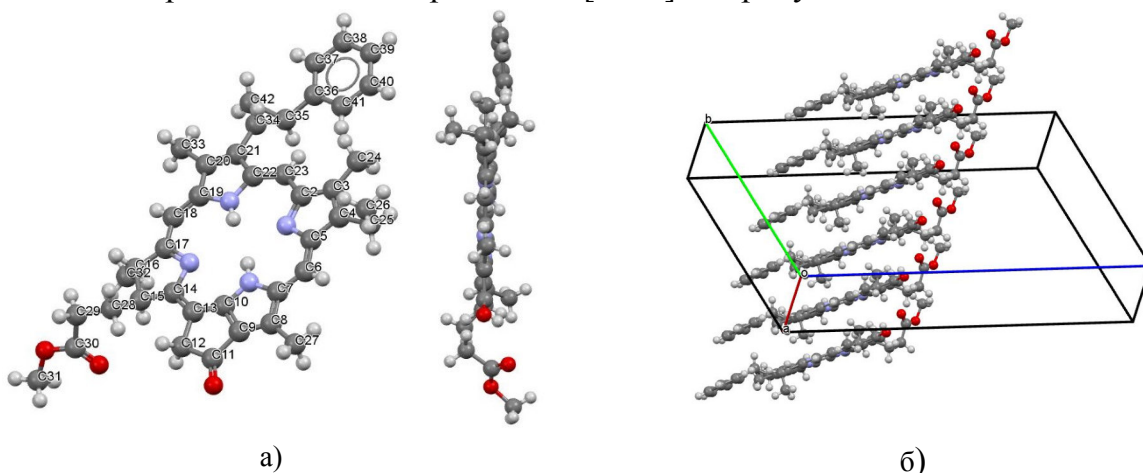


Рисунок 1. РСА монокристалла соединения **17**: а) Фрагмент кристаллической структуры соединения **17**; б) Фрагменты кристаллической упаковки соединения **17**, показывающий наличие одномерных стопок молекул, связанных трансляцией вдоль короткого параметра элементарной ячейки; (Брутто формула: $C_{41}H_{43}N_4O_3$; молекулярная масс: 638.78 г/моль; сингония: орторомбическая; группа симметрии: $P2_12_12_1$; $a = 5.5160(10)$ Å; $b = 19.977(3)$ Å; $c = 30.800(10)$ Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; $V = 3393.9(14)$ Å³; $Z = 4$; $D_c = 1.250$; Образец: монокристалл)
С-Н внедрение

В ходе исследования масс-спектров реакционной смеси реакции циклопропанирования *N*-тозилгидразона метилового эфира пирофеофорбида **d 10** было обнаружено, что помимо циклопропан производного, в данном процессе образуется

нехарактерный продукт с пиком молекулярного иона в области 622 *m/z*. Нами было предположено, что данное соединение может являться продуктом реакции С-Н внедрения карбена по метиленовой связи 1,4-диоксана.

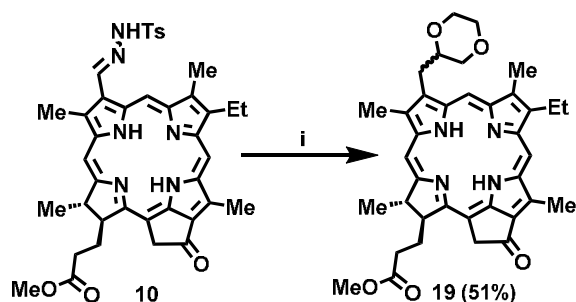


Схема 5. *i*: 1,4-диоксан, K_2CO_3 (10 экв.), $t_{кип.}$, 4 ч смеси диастереомеров **19**, с общим выходом 51%.

Для того, чтобы подтвердить нашу теорию, *N*-тозилгидразон метилового эфира пирофеофорбида **10** был введен в реакцию циклопропанирования, без использования стирола (схема 5). Реакция проходила с образованием диоксанового производного, в виде

Реакция внутримолекулярной циклизации

Далее было исследовано взаимодействие *N*-тозилгидразона Ni(II)-комплекса β -октаэтилпорфирина **11** со стиролом в присутствии основания (K_2CO_3) в 1,4-диоксане. В данной реакции не происходило образования ожидаемого циклопропанпроизводного **20**. Было установлено, что в данных условиях происходит

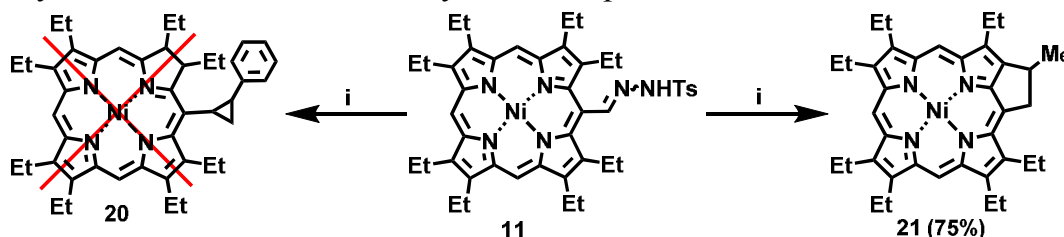
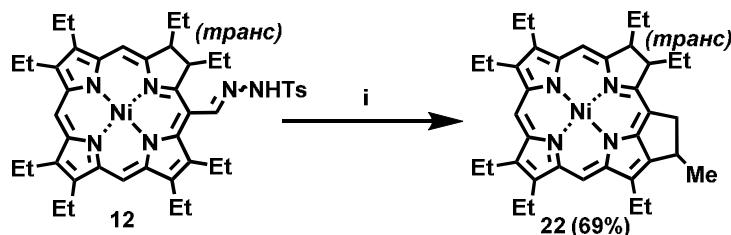


Схема 6. *i*: Стирол/1,4-диоксан (2:1), K_2CO_3 (10 экв.), $t_{кип.}$, 4 ч.

внутримолекулярная циклизация с образованием производного Ni(II)-комплекса β -октаэтилпорфирина **21**, содержащего аннелированный пятичленный цикл (схема 6).

Так же, образование циклопропанпроизводного не наблюдалось и при проведении аналогичной реакции с



с *N*-тозилгидразоном Ni(II)-комплекса β -октаэтилхлорина **12** (схема 7). В результате была получена смесь диастереомеров **22**. Однако, из-за одинаковой хроматографической подвижности выделить индивидуальные соединения не удалось. Следует отметить, что реакция протекала региоселективно по метиленовому фрагменту этильной группы β -положения невосстановленного пиррольного кольца.

В результате реакции с *N*-тозилгидразоном Ni(II)-комплекса тетраэтилового эфира копропорфирина I **13**, было получено три продукта внутримолекулярной циклизации **23**, **24** и **25** с общим выходом 65% (схема 8).

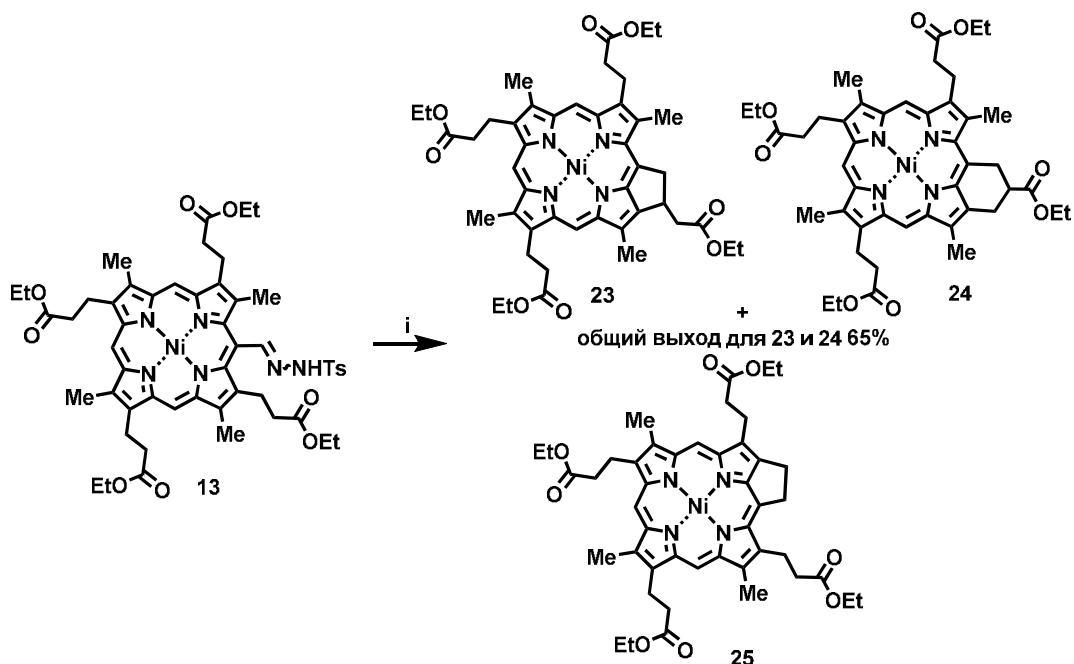


Схема 8. *i*: 1,4-диоксан, K_2CO_3 (10 экв.), $t_{кип.}$, 4 ч

Соединения **23** и **24** удалось выделить, что дало возможность подтвердить их структуру экспериментами ЯМР. Соединение **25** выделить не удалось, так как оно образовывалось в следовом количестве.

В случае *N*-тозилгидразона Ni(II)-комплекса тетраметилового эфира копропорфирина II **14** было образовано одно экзоциклическое производное **26** с выходом 72% (схема 9).

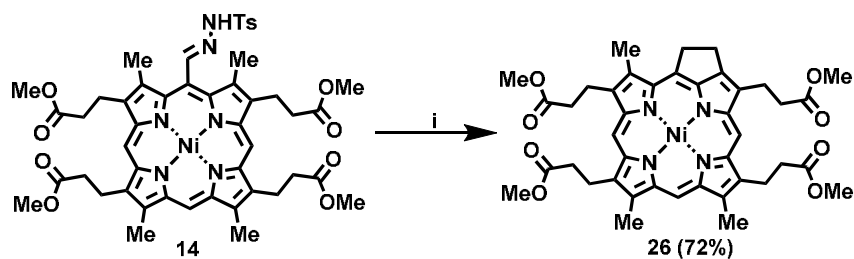


Схема 9. *i*: 1,4-диоксан, K_2CO_3 (10 экв.), $t_{кип.}$, 4 ч

С-Н борилирование

Вторым направлением исследования являлась разработка методики прямой С-Н функционализации с использованием катализаторов. Данная стратегия представляет собой мощный синтетический инструмент, позволяющий получать широкий спектр соединений в достаточно мягких условиях и с высокой региоселективностью. С ее помощью можно получить порфирины и хлорины, содержащие боронильные заместители, которые являются важнейшими прекурсорами для получения огромного числа новых производных тетрапиррольных соединений с заданными физико-химическими характеристиками.

На первом этапе нами была изучена реакция прямого С-Н борилирования мезо-положения метилового эфира пиррофеорбида **7** и β -октаэтилпорфирина **27**.

В работе Хата и др. было показано, что *мезо*-замещенные порфирины легко борилируются бис(пинаколато)дибором в присутствии $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридила (dtbpy) по β -положению тетрапиррольного кольца. Нами было предположено, что использование подобных условий при борилировании тетрапирролов, содержащих заместители во всех β -положениях приведет к образованию *мезо*-пинаколборонильных производных (схема 13а). Однако, образование предполагаемых продуктов не наблюдалось, так как β -октаэтилпорфирин **27** не вступал в реакцию в указанных условиях.

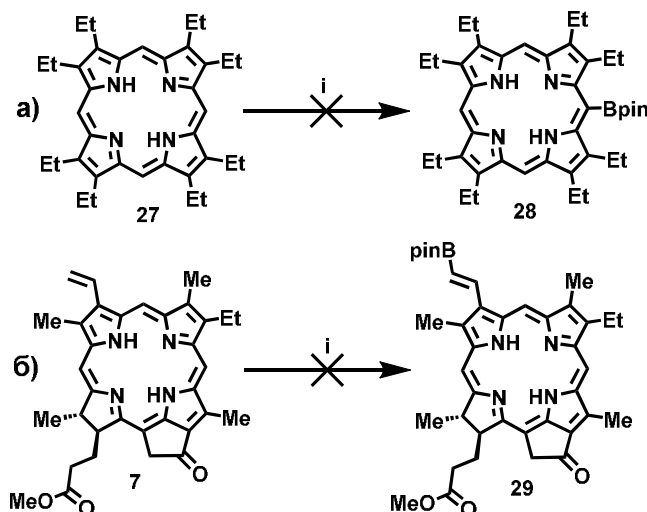


Схема 13. i: B_2pin_2 (0.5-10 экв.), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (0.5-10 моль %), dtbpy (1-10 моль %), 1,4-диоксан, $t_{\text{кпл}}$, 2-48 ч

В связи с этим нами были предприняты попытки Ir-катализируемого прямого борилирования метилового эфира пирофеофорбида *a* **7** (схема 13б), который помимо свободных *мезо*-положений содержит винильную группу в С3-позиции тетрапиррольного макроцикла, также доступную для прямой С-Н функционализации. Контроль реакции осуществлялся при помощи тонкослойной хроматографии. Тем не менее, также, как и β -октаэтилпорфирин **27**, метиловый эфир пирофеофорбида *a* **7** не вступал в реакцию борилирования.

Изменение количества катализатора, лиганда и времени реакции не привели к образованию целевого продукта. Причиной низкой реакционной способности в данных условиях реакции предположительно могло являться частичное координирование атомов Ir(I) азотами хлоринового кольца.

Для предотвращения снижения каталитической активности $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ нами был использован Ni(II)-комплекс метилового эфира пирофеофорбида *a* **30**, который был введен в реакцию С-Н борилирования, условия для которой были скорректированы.

Увеличение времени реакции, позволило выделить достаточное количество продукта для проведения ЯМР экспериментов. Было показано, что в данных условиях основным продуктом реакции является Ni(II)-комплекс *мезо*-пирофеофорбида *a* **31**,

который образуется при восстановлении Ni(II)-комплекса пирофеофорбида **а 30** водородом, выделяемым при борилировании лиганда dtbpy **32** (схема 14).

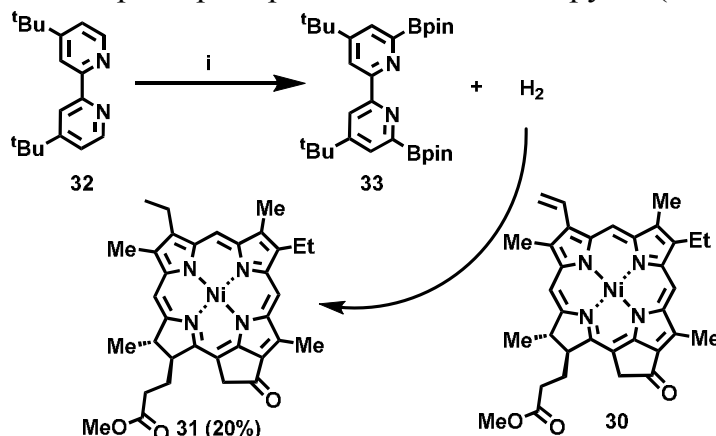


Схема 14. **i**: B_2pin_2 (4 экв.), $[Ir(COD)OMe]_2$ (10 моль %), dtbpy (20 моль %), 1,4-диоксан, $t_{кин}$, 2-3 ч

Непригодность $[Ir(COD)OMe]_2$ в качестве катализатора для реакции C-H борилирования привело к изменению стратегии функционализации Ni(II)-комплекса пирофеофорбида **а 30**.

При анализе литературных данных была обнаружена методика прямого борилирования двойной связи с использованием Cu(I) в качестве катализатора. Данный метод основан на взаимодействии ароматических соединений, содержащих терминальную винильную группу с B_2pin_2 в присутствии CuSCN и TEMPO в качестве мягкого окислителя. Отличительными особенностями этой реакции является исключительная стереоспецифичность (в качестве основного продукта образуется только *E*-изомер), мягкие условия и легкодоступность реагентов.

Эта методика была применена для борилирования Ni(II)-комплекса метилового эфира пирофеофорбида **а 30**. Проведенная оптимизация условий реакции показала, что максимальный выход продукта **34** (60%) наблюдается при использовании 0.2 экв. CuSCN, 0.4 экв. CyJohnPhos, 2 экв. LiO^tBu , 4 экв. TEMPO, 4 экв. B_2pin_2 (схема 15).

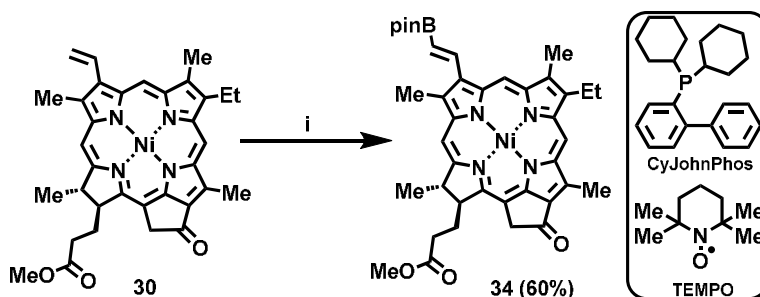


Схема 15. **i**: B_2pin_2 (4 экв.), CuSCN (20 моль %), CyJohnPhos (40 моль %), LiO^tBu (2 экв.), TEMPO (4 экв.), 1,2-дихлорэтан, $t_{кин}$, 15 ч

Для подтверждения пригодности данного метода для модификации других субстратов была проведена реакция прямого борилирования Ni(II)-комплекса диметилового эфира протопорфирина IX **35**. Было установлено, что максимальный выход бисборилированного продукта **36** достигался при использовании 10 эквивалентов B_2pin_2 (схема 16).

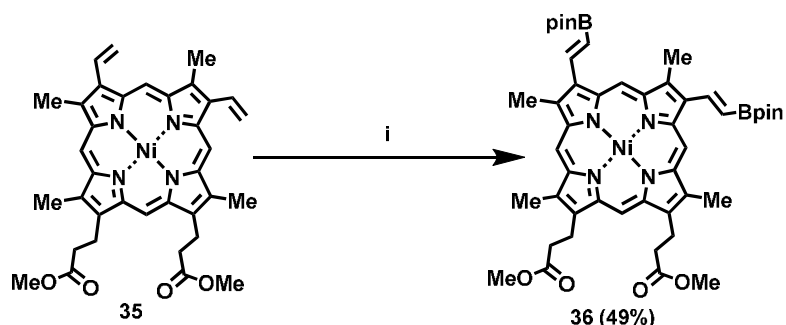


Схема 16. **i**: B_2pin_2 (10 экв.), $CuSCN$ (20 моль%), $CuJohnPhos$ (40 моль%), LiO^tBu (2 экв.), $TEMPO$ (4 экв.), 1,2-дихлорэтан, $t_{кин}$, 15 ч

Нами было предположено, что данная методика является также пригодной для модификации винильных групп, находящихся в *мезо*-положениях тетрапиррольного макроцикла. Для этого были получены Ni(II)-комплексы *мезо*-винилпроизводных β -октаэтилпорфирина **39** и β -октаэтилхлорина **40** с использованием реакции Виттига из соответствующих *мезо*-формилпроизводных **37** и **38**. Далее *мезо*-винилпроизводные **39** и **40** были введены в реакцию борилирования (схема 17), с образованием продуктов **41** и **42**.

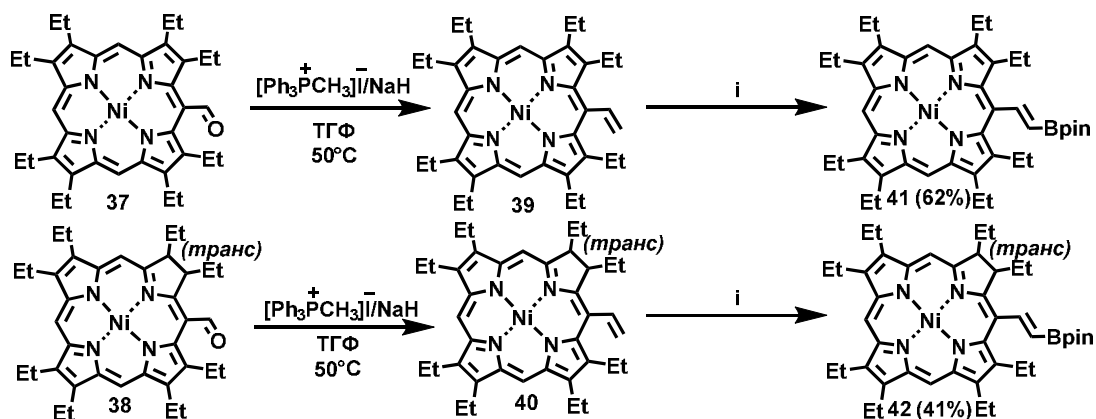


Схема 17. **i**: B_2pin_2 (4 экв.), $CuSCN$ (20 моль%), $CuJohnPhos$ (40 моль%), LiO^tBu (2 экв.), $TEMPO$ (4 экв.), 1,2-дихлорэтан, $t_{кин}$, 15 ч

Потенциальное прикладное значение полученных боронильных производных, было продемонстрировано на примере реакций кросс-сочетания Сузуки производного **41** с арилгалогенидами, которые содержали донорные и акцепторные заместители (схема 18). В результате реакции были получены производные **43a** и **43б** с выходами 53% и 50% соответственно.

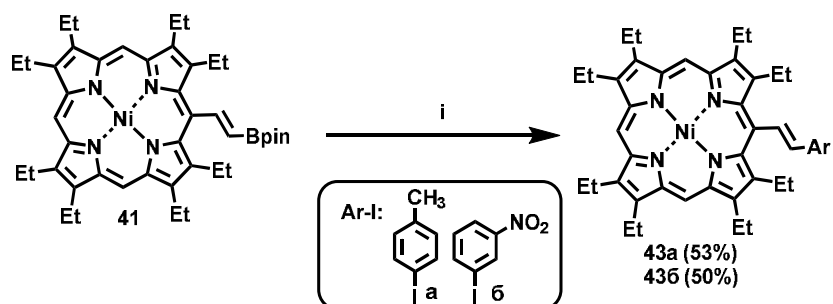


Схема 18. **i**: $Ar-I$ (4 экв.), $Pd[P(Ph)_3]_4$ (10 моль%), Cs_2CO_3 (6 экв.), 1,4-диоксан, 90 °C, 1,5 ч

Исследование электронных спектров поглощения полученных соединений

Для анализа влияния модифицированной структуры полученных соединений на их фотофизические свойства, были зарегистрированы электронные спектры поглощения (ЭСП) в CH_2Cl_2 и проведено сравнение со спектрами исходных соединений.

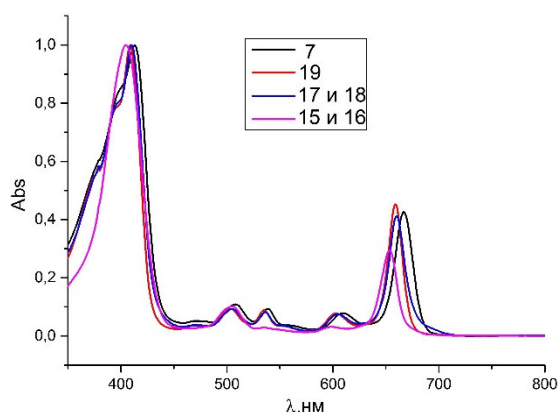


Рисунок 2: Сравнение ЭСП соединений **17, 18, 19, 20, 21** со спектром исходного соединения **7**. Наибольший гипсохромный сдвиг был выявлен для смеси диастереомеров **15** и **16** ($\epsilon=5,54 \cdot 10^{-6}$) (рисунок 2), что вероятно связано с исчезновением электроноакцепторной карбонильной группы в C13 положении.

Для того что бы объективно оценить влияние аннелированных циклов на фотофизические свойства тетрапиррольного макроцикла, были проведены реакции деметаллирования полученных Ni(II)-комплексов **21, 22, 23, 24, 26** смесью трифторуксусной и концентрированной серной кислот (схема 19).

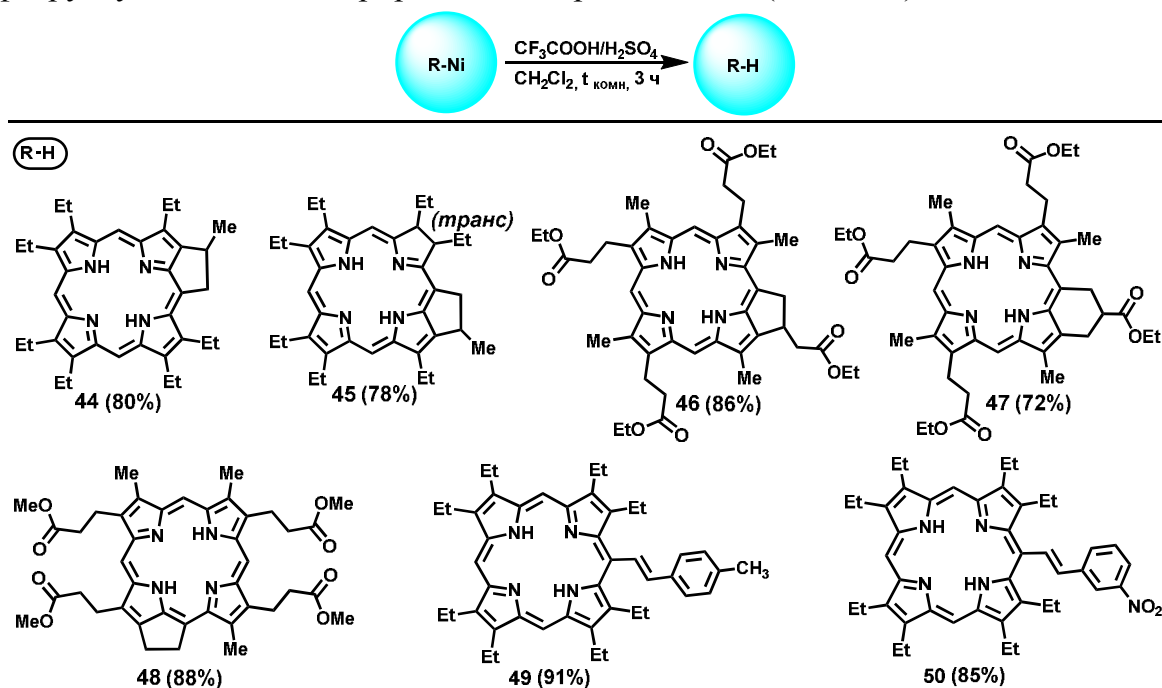


Схема 19

³ c (моль/л)

При сравнении электронных спектров поглощения β -октаэтилпорфирина и цикlopentanпроизводного **44** ($c=6,58 \cdot 10^{-5}$) (рисунок 3а), наблюдался незначительный батохромный сдвиг полосы Soret.

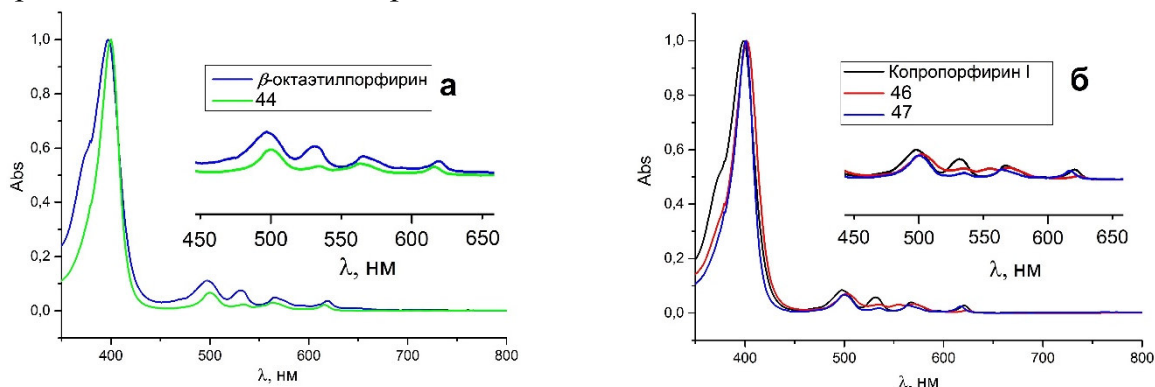


Рисунок 3: Сравнение ЭСП соединений 44, 46 и 47 со спектрами исходных соединений

Аналогичные изменения наблюдались для цикlopentan- и циклогексанпроизводных тетраэтилового эфира копропорфирина I **46** ($c=5,13 \cdot 10^{-5}$) и

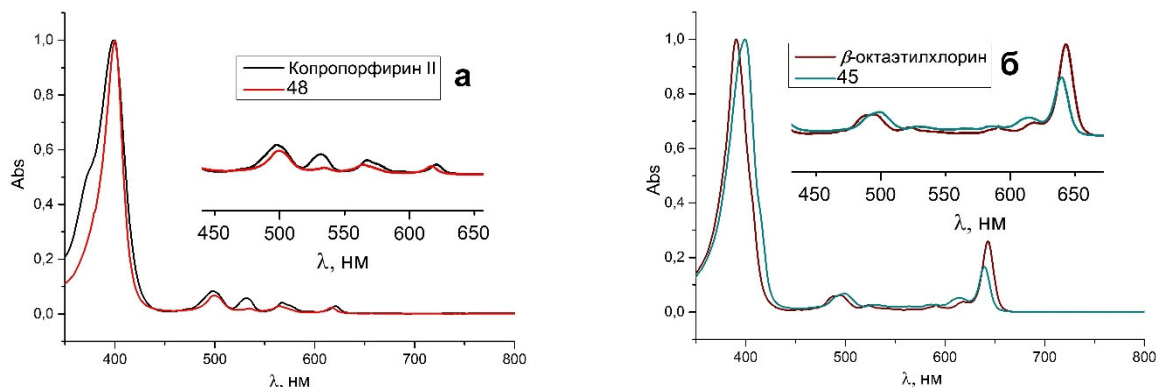


Рисунок 4: Сравнение ЭСП соединений 48 и 45 со спектрами исходных соединений 47 ($c=4,49 \cdot 10^{-5}$) соответственно (рисунок 3б), а также для цикlopentan производного тетраметилового эфира копропорфирина II **48** ($c=5,66 \cdot 10^{-5}$) (рисунок 4а).

При сравнении электронных спектров поглощения β -октаэтилхлорина и советующего цикlopentan производного **45** ($c=6,37 \cdot 10^{-5}$), наблюдался батохромный сдвиг полосы Soret с 390 нм до 399 нм, и незначительный гипсохромный сдвиг полосы Qu (рисунок 4б). Это связано с изменением геометрии макроцикла вследствие образования экзоцикла.

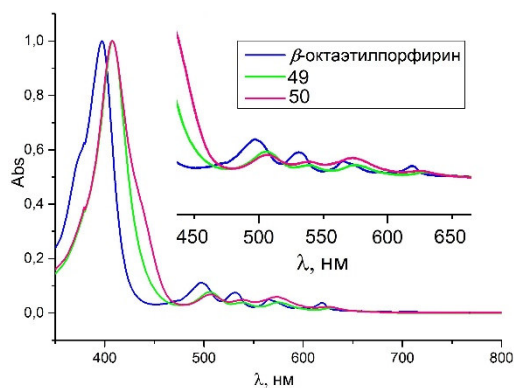


Рисунок 5: Сравнение ЭСП соединений 49 и 50 со спектром исходного β -октаэтилпорфирина

Анализ ЭСП продуктов реакции Сузуки показал, что расширение цепи сопряжения за счет сочетания с арильным фрагментом приводит к заметному батохромному смещению полосы Soret в производных **49** ($c=6,42 \cdot 10^{-5}$) и **50** ($c=5,71 \cdot 10^{-5}$) (рисунок 5). При этом наличие электроноакцепторной или электронодонорной группы в бензольном кольце заместителя слабо повлияло на электронный спектр поглощения.

Анализ ЭСП полученных продуктов показал, что произведённые периферийные модификации тетрапиррольного макроцикла приводят к изменению положения максимумов поглощения в электронных спектрах, характер которых зависит от типа модификации, что позволяет осуществить целенаправленное и контролируемое изменение спектра. Таким образом, с помощью разработанных методов периферийной функционализации можно настраивать оптические свойства порфиринов, оптимизируя их под конкретные задачи.

Выводы

1. Разработана методика получения ранее недоступных копрохлоринов I и II при помощи восстановления соответствующих копропорфиринов металлическим натрием в кипящем изоамиловом спирте. Соответствующие копрохлорины I и II были получены в виде *транс*-изомеров с выходами 46 и 50% соответственно.

2. На основе расчета энергии ключевых интермедиатов с помощью метода DFT был предложен вероятный механизм реакции восстановления копропорфиринов. Было показано, что при отрыве протона отрицательный заряд может быть локализован в положениях « β » и «*meso*». Протонирование *мезо*-положения приводит к соответствующему порфодиметену, а β -положения – к хлорину.

3. Впервые исследованы направления протекания реакций термического разложения *N*-тозилгидразонов метиловых эфиров пиррофторбидов *a* и *d* в присутствии основания (K_2CO_3). Показано, что при использовании избытка стирола образующиеся карбены вступают в реакции циклопропанирования, однако наиболее предпочтительным является реакция C-H внедрения соответствующих карбенов по метиленовому фрагменту 1,4-диоксана.

4. Впервые получены циклопентан- и циклогексан- производные Ni(II)-комплексов β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II путем реакции термического разложения соответствующих *мезо-N*-тозилгидразонов. Показано,

что образующиеся в процессе карбены вступают исключительно в реакции С-Н внедрения с метиленовыми фрагментами заместителей соседних β -положений.

5. При помощи квантово-химических расчетов с использованием метода DFT показаны вероятные пути реакций С-Н внедрения карбенов, образованных из *N*-тозилгидразонов метилового эфира пиррофеофорбида *d*, по метиленовой связи 1,4-диоксана, а также реакций С-Н внедрения карбенов, образованных из *мезо-N*-тозилгидразонов Ni(II)-комплексов β -октаэтилпорфирина и тетраэтилового эфира копропорфирина I, по метиленовым фрагментам заместителей соседних β -положений. Показано, что в сравнении с фенилкарбоксиметилкарбеном PhCCO₂Me карбены тетрапиррольных соединений являются более стабильными и не нуждаются в стабилизирующем металлическом катализаторе.

6. Разработан простой общий одностадийный стереоселективный метод синтеза пинаколборонатных производных природных и синтетических порфиринов и хлоринов, содержащих винильные группы, путем прямого С-Н боририрования биспинаколбораном при использовании CuSCN в качестве катализатора и TEMPO в качестве мягкого окислителя. Показано, что данный метод пригоден для модификации винильных групп, как в β - так и в *мезо*- положениях тетрапиррольного макроцикла.

7. При помощи разработанного метода синтезированы *E*-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ильные производные Ni(II)-комплексов 5-винил-1,2,4,6,8,10,12,16-октаэтилпорфирина, 5-винил-1,2,4,6,8,10,12,16-октаэтилхлорина, диметилового эфира протопорфирина IX и метилового эфира пиррофеофорбида *a* – ценные прекурсоры для синтеза разнообразных производных порфириновых соединений.

8. Было проведено исследование ЭСП полученных продуктов которое показало, что произведённые периферийные модификации тетрапиррольного макроцикла приводят к изменению положения максимумов поглощения в электронных спектрах, характер которых зависит от типа модификации, что позволяет осуществить целенаправленное и контролируемое изменение спектра. Это дает возможность настраивать оптические свойства порфиринов используя разработанные в работе методы периферийной функционализации.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. E.S. Belyaev, **G.L. Kozhemyakin**, V.S. Tyurin, V.V. Frolova, I.S. Lonin, G.V. Ponomarev, A.K. Buryak, I.A. Zamilatskov. Direct C-H borylation of vinylporphyrines via copper catalysis // *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, V. 20, P. 1926-1932.
2. **G.L. Kozhemyakin**, V.S. Tyurin, A.O. Shkirdova, E.S. Belyaev, E.S. Kirinova, G.V. Ponomarev, A.A. Chistov, A.V. Aralov, V.A. Tafeenko, I.A. Zamilatskov. Carbene functionalization of porphyrinoids through tosylhydrazones // *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, V. 19, P. 9199-9210.
3. **G.L. Kozhemyakin**, V.S. Tyurin, V.V. Frolova, G.V. Ponomarev, I.A. Zamilatskov. Synthesis of coprochlorins I and II via reduction of the corresponding coprohemin // *Tetrahedron Letters*, **2020**, V. 61., I. 46., 152510.

Публикации в сборниках научных конференций:

4. **Кожемякин Г.Л.,** Замилацков И.А., Эрзина Д.Р., Фролова В.В., Трапезникова А.П., Лони́на Н.Н., Цивадзе А.Ю. Синтез и превращения азометиновых производных β -аккилзамещенных порфиринов и хлоринов // «ФИЗИКОХИМИЯ – 2018». Москва, Россия – 2018 – с. 39-41.
5. **Кожемякин Г.Л.,** Фролова В.В., Трапезникова А.П., Замилацков И.А., Тюрин В.С., Пономарев Г.В. Synthesis and transformation of the azomethine derivatives of β -alkyl substituted porphyrins and chlorins // XIII Международная конференция «Химия порфиринов и их аналогов». Серебряный Плёс (Костромская область), Россия – 2019 – с. 115
6. **Кожемякин Г.Л.,** Замилацков И.А., Фролова В.В., Трапезникова А.П., Цивадзе А.Ю. Синтез и фотофизические свойства диад на основе синтетических β -октаэтилалкилхлоринов и производных Хлорофилла *a* // «ФИЗИКОХИМИЯ – 2019». Москва, Россия – 2019 – с. 61-62.
7. **Кожемякин Г.Л.,** Шкирдова А.О. Трансформация N-тозилгидразонов тетрапиррольных соединений в присутствии оснований // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2021». Москва, Россия – 2021 – с. 605.
8. **Kozhemyakin G.L.,** Frolova V.V., Ponomarev G.V., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A. Direct synthesis of borylated tetrapyrroles from natural and synthetic sources *via* copper(I) catalysis // European Symposium on Organic Chemistry «ESOC 2021». Virtual mini symposium, – 2021 – с. 77.
9. **Kozhemyakin G.L.,** Shkirdova A.O., Trapeznikova A.P., Ponomarev G.V., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A. Base-mediated transformation of *p*-Tosylhydrazones of tetrapyrrole compounds // International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines «ICPP-11». Virtual Meeting – 2021 – с. 402.