

А. С. Московкин, Г. В. Пономарев

ПОРФИРИНЫ

32*. Масс-спектрометрическое изучение *vis*-дигидрокси- и *vis, vis*-тетрагидроксихлоринов

Проведено масс-спектрометрическое исследование дигидрокси- и тетрагидроксихлоринов, производных *vis*-диолов этиопорфирина-I и октаэтилпорфирина, *vis*-диола и *vis, vis*-тетраола тетраэтилового эфира копропорфирина-I, димеров бисхлоринов, связанных между собой метиленовым мостиком, а также продуктов их триметилсилилирования. Установлено, что в спектрах диолов порфиринов пики молекулярных ионов либо малоинтенсивны, либо полностью отсутствуют. В спектрах триметилсилильных производных максимальную интенсивность имеют пики ионов, обусловленные силилированием в исходных соединениях только одной из каждых двух соседних гидроксильных групп.

В последние годы появляется все больше публикаций о перспективности использования производных хлоринового ряда по сравнению с порфиринами для фотодинамической терапии рака [2]. Одним из удобных способов получения хлоринов является синтез *vis*-дигидроксихлоринов окислением соответствующих порфиринов с помощью тетраоксида осмия [3].

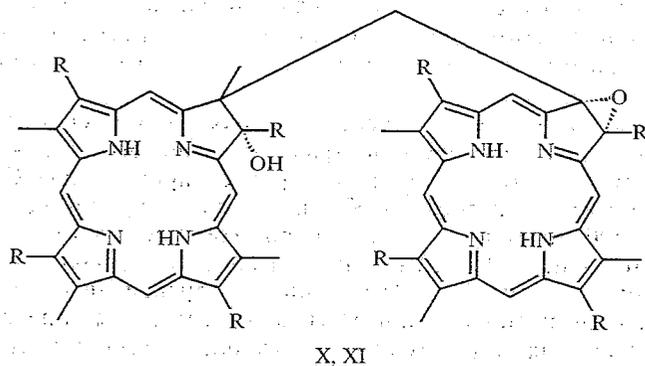
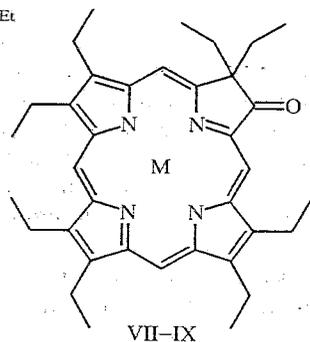
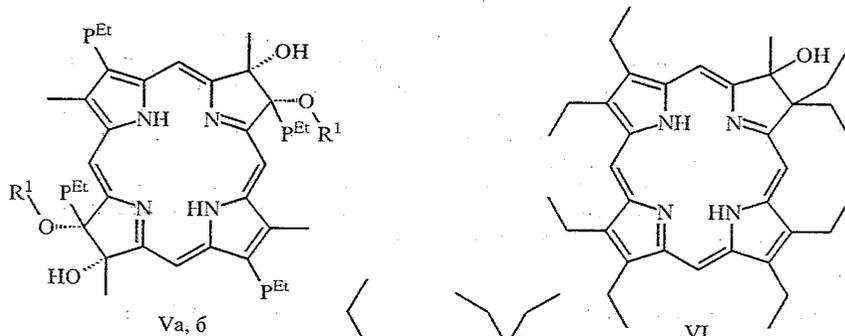
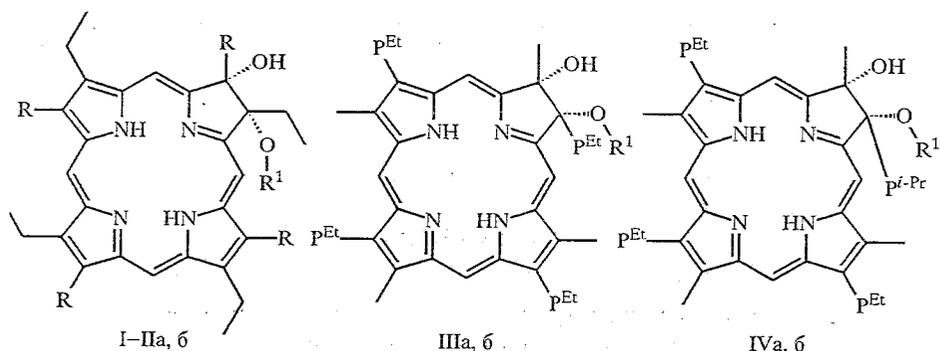
Цель настоящей работы. — изучение масс-спектрометрического поведения ряда гидроксизамещенных порфиринов, синтезированных нами ранее [4, 5].

Известно, что масс-спектрометрическая идентификация ди- и полигидроксизамещенных соединений встречает определенные трудности из-за склонности их молекулярных ионов M^+ к дегидратации [6]. Для масс-спектров этих соединений характерны низкая интенсивность пиков ионов M^+ и высокая, а часто и максимальная, интенсивность пиков ионов $[M-H_2O]^+$. В связи с этим значительный интерес вызывает изучение масс-спектров диолов и тетраолов порфиринов (ди- и тетрагидроксихлоринов).

С одной стороны, отличительной особенностью большинства порфиринов является присутствие в их масс-спектрах интенсивных пиков M^+ и небольшого числа менее интенсивных пиков фрагментарных ионов. С другой стороны, при температуре, которая необходима для испарения образцов в источнике ионов (200° и выше), наряду с процессом масс-спектрометрической дегидратации ионов M^+ возможен термический распад исходных гидроксизамещенных соединений. Для защиты гидроксильных групп их обычно переводят в *O*-ацетильные или *O*-триметилсилильные производные [7], что позволяет по характерному сдвигу масс определять молекулярный ион исходного соединения.

В настоящей работе изучено масс-спектрометрическое поведение под действием электронного удара дигидроксизамещенных этиопорфирина-I (Ia), октаэтилпорфирина (IIa), тетраэтилового эфира копропорфирина-I (IIIa), триэтилпропилового эфира (IVa), тетрагидроксикопропорфирина-I (Va), 2-гидрокси-3,3,7,7,8,8,12,13,17,18-октаэтилхлорина (VI), октаэтилпорфиринидкетона (VII) и его Pd- и Pt-комплексов (VIII и IX), а также димеров хлоринов (X и XI).

* Сообщение 31 см. [1].



Ia, 6, XI, R = Me; IIa, 6 R = Et; XI, R = P^{Et}; Ia—Va, R¹ = H; Ib—Vb R¹ = SiMe₃; VII, M = 2H;
VIII, M = Pd; IX, M = Pt; где P^{Et} = CH₂CH₂COOC₂H₅; P^{p-Pr} = CH₂CH₂COOCH(CH₃)₂.

В результате взаимодействия хлоринов I—Va с бис(триметилсилил)трифторацетамидом [8] получены соответствующие триметилсилильные производные I—Vб.

В масс-спектрах гидроксхлоринов Ia, IIa, Va интенсивность пиков молекулярных ионов не превышает 10%, а в спектрах соединений IIIa и IVa они вообще отсутствуют (табл. 1). Основным процессом фрагментации ионов M⁺ соединений I—Va является дегидратация, приводящая к появлению в их

Характеристические пики ионов и их интенсивность
в масс-спектрах соединений I—Va,б

Фрагмент	Значения m/z (интенсивность, %)				
	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va
M^+	512 (6)	568 (5)	800 (—)	814 (—)	834 (10)
$[M-CH_3]^+$	—	—	—	—	—
$[M-C_2H_5]^+$	—	—	—	—	—
$[M-OC_2H_5]^+$	—	—	—	—	—
$[M-CH(CH_3)_2]^+$	—	—	—	—	—
Φ_1^*	494 (100)	550 (100)	782 (100)	796 (100)	816 (100)
$[\Phi_1-H_2O]^+$	—	—	—	—	798 (27)
$[\Phi_1-HOSi(CH_3)_3]^+$	—	—	—	—	—
$[\Phi_1-CH_3]^+$	479 (9)	535 (6)	—	—	—
$[\Phi_1-C_2H_5]^+$	465 (18)	521 (7)	—	—	—
$[\Phi_1-OC_2H_5]^+$	—	—	737 (6)	751 (5)	771 (3)
$[\Phi_1-OCH(CH_3)_2]^+$	—	—	—	737 (3)	—
$[\Phi_1-CO_2-C_2H_4]^+$	—	—	710 (9)	724 (8)	—
$[\Phi_1-CH_2CO_2C_2H_5]^+$	—	—	695 (7)	709 (5)	—
$[\Phi_1-(CH_2)_2CO_2C_2H_5]^+$	—	—	691 (8)	681 ^{#2} (9)	715 (6)
M^{2+}	—	—	—	—	—
Φ_1^{2+}	247 (4)	275 (5)	391 (2)	398 (1)	408 (1)

Фрагмент	Значения m/z (интенсивность, %)				
	Iб	IIб	IIIб	IVб	Vб
M^+	584 (100)	640 (100)	872 (100)	886 (100)	978 (100)
$[M-CH_3]^+$	569 (4)	625 (2)	857 (5)	871 (3)	963 (3)
$[M-C_2H_5]^+$	555 (5)	611 (2)	—	—	—
$[M-OC_2H_5]^+$	—	—	827 (7)	841 (4)	933 (3)
$[M-CH(CH_3)_2]^+$	—	—	—	827 (2)	—
Φ_1^*	494 (25)	550 (20)	782 (74)	796 (35)	888 (55)
$[\Phi_1-H_2O]^+$	—	—	—	—	—
$[\Phi_1-HOSi(CH_3)_3]^+$	—	—	—	—	798 (5)
$[\Phi_1-CH_3]^+$	—	—	479 (6)	535 (4)	—
$[\Phi_1-C_2H_5]^+$	465 (12)	521 (8)	—	—	—
$[\Phi_1-OC_2H_5]^+$	—	—	737 (7)	751 (2)	843 (3)
$[\Phi_1-OCH(CH_3)_2]^+$	—	—	—	737 (2)	—
$[\Phi_1-CO_2-C_2H_4]^+$	—	—	710 (8)	724 (2)	816 (1)
$[\Phi_1-CH_2CO_2C_2H_5]^+$	—	—	695 (6)	709 (2)	801 (1)
$[\Phi_1-(CH_2)_2CO_2C_2H_5]^+$	—	—	681 (8)	681 ^{#2} (6)	787 (5)
M^{2+}	292 (1)	320 (3)	436 (2)	443 (2)	489 (3)
Φ_1^{2+}	247 (—)	275 (2)	391 (2)	398 (1)	444 (2)

* Фрагмент Φ_1 соответствует иону $[M-H_2O]^+$ в спектрах соединений I—Va и иону $[M-HOSi(CH_3)_3]^+$ в спектрах соединений I—Vб.

#2 Фрагмент $[\Phi_1-CH_2CH_2CO_2CH(CH_3)_2]^+$.

спектрах максимальных по интенсивности пиков ионов $[M-H_2O]^+$ (фрагмент Φ_1). Отрыв молекулы воды от молекулярного иона M^+ , по-видимому, происходит с участием атома водорода соседней гидроксильной группы, в результате чего фрагменты Φ_1 имеют структуру соответствующих оксиранов. Для соединения Va, имеющего четыре гидроксильные группы, расположенные попарно в противоположных пиррольных кольцах, также

происходит отрыв только одной молекулы воды с образованием пика $[M-H_2O]^+$, вероятно, из-за того, что образующийся оксирановый фрагмент Φ_1 становится достаточно стабильным, несмотря на наличие оставшихся двух вицинальных гидроксильных групп. Как известно [4], тетраол Va может существовать в виде двух изомеров, в которых вицинальные гидроксильные группы существуют по одну сторону (так называемый *цис*-изомер) или по разные стороны макроцикла (так называемый *транс*-изомер). Однако индивидуальные *цис*-Va и *транс*-Va имеют совершенно одинаковые масс-спектры.

Дальнейший распад фрагментов Φ_1 связан с типичным для производных этиопорфирина и октаэтилпорфирина отрывом метильных и этильных радикалов [9]. В случае производных копропорфирина происходит ступенчатый распад сложноэфирных групп.

Масс-спектры триметилсилильных производных I—Vб содержат максимальные по интенсивности пики, сдвинутые по сравнению с ионами M^+ для соединений I—Iva на 72 (хлорины I—IVб) и 144 а. е. м. (соединение Vб) (табл. 1). Данный сдвиг масс свидетельствует о том, что, вероятно, из-за стерических затруднений триметилсилилированию подвергается лишь одна из вицинальных гидроксильных групп.

Распад ионов M^+ соединений I—Vб протекает преимущественно с образованием вторых по интенсивности в масс-спектрах пиков фрагментов Φ_1 . Остальные пики в спектрах соединений I—Vб обусловлены отрывом от ионов M^+ и Φ_1 метильных, этильных и сложноэфирных радикалов.

В спектрах всех соединений I—Va,б присутствуют пики двухзарядных ионов Φ_1^{2+} , а для соединений I—Vб — также пики двухзарядных молекулярных ионов M^{2+} .

Интересно, что моногидроксихлорин VI значительно стабильнее *вис*-дигидроксихлоринов. Дегидратация его молекулярного иона протекает в незначительной степени и интенсивность пика иона $[M-H_2O]^+$ в спектре не превышает 2%. По-видимому, это связано с невозможностью отрыва молекулы воды с образованием соответствующего оксирана без предварительной перегруппировки молекулярного иона.

Особое место занимают порфиринкетоны VII—IX. Хотя их формально можно отнести к производным ряда хлорина, это одни из самых устойчивых тетрапиррольных соединений. В их масс-спектрах пики молекулярных ионов имеют максимальную интенсивность (табл. 2), а основные процессы

Таблица 2

Характеристические пики ионов и их интенсивность в масс-спектрах соединений VI—IX*

Фрагмент	Значения m/z (интенсивность, %)			
	VI	VII	VIII	IX
M^+	552 (100)	550 (100)	654 (100)	742 (70)* ²
$[M-CH_3]^+$	537 (4)	535 (5)	639 (2)	727 (2)
$[M-H_2O]^+$	534 (2)	—	—	—
$[M-C_2H_5]^+$	523 (15)	521 (14)	625 (12)	713 (10)
$[M-C_2H_5-CH_3]^+$	508 (1)	506 (6)	610 (6)	698 (4)
$[M-C_2H_5-2CH_3]^+$	493 (3)	491 (4)	595 (8)	683 (6)
$[M-2C_2H_5-CH_3]^+$	479 (3)	477 (1)	581 (2)	669 (4)
M^{2+}	276 (9)	275 (2)	327 (11)	371 (7)

* В спектрах соединений VIII и IX приведены значения соответственно для изотопов ^{106}Pd и ^{194}Pt .

*² m/z 743 (100).

Характеристические пики ионов и их интенсивность
в масс-спектрах соединений X, XI

Фрагмент	Значения m/z (интенсивность, %)		Фрагмент	Значения m/z (интенсивность, %)	
	X	XI		X	XI
M^+	988 (78)	1564 (8)	$[\Phi_3-C\text{H}_3]^+$	463 (24)	—
$[M-C\text{H}_3]^+$	975 (0,3)	—	$[\Phi_3-C_2\text{H}_5]^+$	449 (5)	—
$[M-H_2O]^+$	970 (5)	1546 (0,2)	$[\Phi_3-OC_2\text{H}_5]^+$	—	721 (6)
$[M-C_2\text{H}_5]^+$	959 (0,2)	—	$[\Phi_3-COOC_2\text{H}_5]^+$	—	693 (22)
$[M-OC_2\text{H}_5]^+$	—	1519 (3)	$[\Phi_3-CH_2COOC_2\text{H}_5]^+$	—	679 (16)
$[M-COOC_2\text{H}_5]^+$	—	1491 (0,6)	$\Phi_2^+ *$	247 (5)	391 (0,2)
$\Phi_2^+ *$	494 (55)	782 (11)	$\Phi_3^+ *2$	239 (19)	383 (3)
$\Phi_3^+ *2$	478 (100)	766 (100)			

* Φ_2^+ — фрагмент, соответствующий иону мономера эпоксипорфирина.

*2 Φ_3^+ — фрагмент, соответствующий иону мономера порфирина.

фрагментации ионов M^+ связаны с последовательным отрывом метильных и этильных радикалов [9].

Характерной особенностью диолов хлоринов, содержащих геминальную метильную группу рядом с гидроксигруппой, например, для производных этиопорфирина-I и копропорфирина-I, является их склонность к катионной димеризации в присутствии ацетата цинка [5]. Нами осуществлен синтез двух димеров X и XI, в масс-спектрах которых помимо достаточно интенсивных пиков молекулярных ионов наблюдаются фрагменты, характерные для каждого из макроциклов (табл. 3). Как и для соединения VI, дегидратация ионов M^+ димеров X и XI протекает в незначительной степени. Образование фрагментов Φ_3 и Φ_2 , имеющих структуру соответственно мономеров порфирина и его оксианового аналога, по-видимому, протекает в результате как масс-спектрометрической фрагментации ионов M^+ , так и возможного термического распада исходных димеров.

Таким образом, в результате масс-спектрометрического изучения ди- и тетрагидроксизамещенных хлоринов I—Va установлено, что для надежной идентификации этих соединений необходимо получение их триметилсиллил-производных I—Vб, в которых триметилсиллирование происходит только по одной из двух соседних гидроксильных групп. Напротив, для идентификации монооксиктаэтилхлорина VI предварительной защиты гидроксильной группы не требуется. В случае димеров хлоринов, содержащих оксиановую группировку в одном из макроциклов и оксигруппу в другом, надежная интерпретация масс-спектров также возможна без предварительного триметилсиллирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез дигидроксихлоринов осуществлен по [3], тетрагидроксихлорина — [4], димеров хлоринов — [5], хлорина IVa — нагреванием хлорина IIIa в изопропиловом спирте в присутствии безводного ацетата натрия, хлорина VI — восстановлением порфирикетонона VII с помощью NaBH_4 в смеси хлороформа с метанолом, комплексов VIII и IX — нагреванием порфирикетонона VII с PdCl_2 в ДМФА 30 мин при 105°C и с PtCl_2 в бензонитриле 2 ч при $215\text{--}220^\circ\text{C}$ соответственно.

Масс-спектры получены на приборе MAT-90 фирмы Finnigan MAT при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода образцов в источник ионов. Температура испарения соединений I—VI — $190\text{--}210^\circ\text{C}$, порфирикетононов VII—IX и димеров X, XI — $300\text{--}330^\circ\text{C}$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яшунский Д. В., Московкин А. С., Пономарев Г. В. // ХГС. — 1995. — № 7. — С 906.
2. Pandey R. K., Shiau F.-Y., Isaac M., Ramaprasad S., Dougherty T. J., Smith K. M. // Tetrah. Lett. — 1992. — Vol. 33. — P. 7818.
3. Chang C. K., Sotiriou C. C. // J. Org. Chem. 1987. — Vol. 52. — P. 926.
4. Ponomarev G. V., Shul'ga A. M. // Abstr. 15th Intern. Symposium on Macrocyclic Chemistry. — Odessa, 1990. — P. 76.
5. Пономарев Г. В., Шул'га А. М. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 126.
6. Вульфсон Н. С., Заикин В. Г., Микая А. И. // Масс-спектрометрия органических соединений. — М.: Химия, 1986. — С. 169.
7. Терентьев П. Б. // Масс-спектрометрия в органической химии. — М.: Высшая школа, 1979. — С. 171.
8. Dutt M. C. // J. Chromatogr. — 1982. — Vol. 248. — P. 115.
9. The Porphyrins / Ed. D. Dolphin. — N. Y.: Academic Press, 1978. — Vol. 3. — P. 395.

*Всероссийский центр медицины катастроф
«Защита» Минздравмедпрома России,
Москва 123182*

Поступило в редакцию 13.12.95

*Институт биологической и медицинской
химии РАМН, Москва 119832*