

И.Н. Федулова*аспирант,***Н.А. Брагина***доцент,***А.Ф. Миронов***заведующий кафедрой**кафедра Химии и технологии**биологически активных**соединений**им. Н.А. Преображенского**МИТХТ им. М.В. Ломоносова***СИНТЕЗ МЕЗО-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ДИПИРРОЛИЛМЕТАНОВ С
ДЛИННОЦЕПОЧНЫМИ
ГИДРОФОБНЫМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ С ЦЕЛЮ
ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНС-ЗАМЕЩЕННЫХ
ПОРФИРИНОВ**

УДК 547.979.7

Описан синтез мезо-арилзамещенных дипирролилметанов с длинноцепочными гидрофобными заместителями, которые использовали для получения транс-замещенных тетрафенилпорфиринов. Данные липопорфирины будут изучены в составе модельных липидных мембран.

В настоящее время активно проводятся исследования по созданию супрамолекулярных комплексов и изучению межмолекулярных взаимодействий по типу “хозяин - гость”.

Структурный матрикс молекулы порфирина идеально подходит для использования в качестве матрицы при создании молекулы - “хозяина”, в которой размещены функциональные группы, отвечающие за взаимодействие с лигандом. Сопряженная 20-π-электронная система макроцикла порфирина служит удобным зондом для детектирования слабых межмолекулярных взаимодействий с молекулой “гостя” при помощи спектральных методов, среди которых успешно используются методы ЯМР, UV (в видимой области), КД, флуоресценции, ИК- и Рамановской спектроскопии [1]. Порфирины используют как модели гемовых белков, гемовых ферментов, ансамблей хлорофилла. Кроме того, предлагается использовать их в качестве сенсоров небольших органических субстратов: аминокислот, сахаридов, нуклеотидов, гормонов и феромонов; катионные порфирины образуют комплексы с фрагментами ДНК [1].

Как известно, в биологических системах порфирины функционируют в большинстве случаев только в составе сложноорганизованных мембранных ансамблей. В связи с этим представляет значительный интерес изучение процессов молекулярного узнавания на мембранном уровне.

Ранее были созданы липопорфириновые ансамбли для моделирования процессов переноса электронов и транспорта кислорода [2]. Для этого были синтезированы в том числе и тетраарилпорфирины, имеющие 4 или 8 остатков высших жирных кислот, стероидов и природных липидов, связанных с молекулой тетрафенилпорфиринов амидной связью [3]. Ковалентное присоединение остатков высших жирных кислот или спиртов к молекуле порфирина также возможно осуществить, исходя из ди-, тетра- и окта(оксифенил)производных тетрафенилпорфиринов, соответственно ацилированием хлорангидридами высших жирных кислот [4] или алкилированием алкилбромидом [5]. Методом получения оксифенилпорфиринов служит гидролиз метоксипроизводных тетрафенилпорфиринов, которые синтезируют конденсацией пиррола с соответствующими метоксибензальдегидами [6].

Целью настоящей работы является синтез транс-замещенных тетрафенилпорфиринов по методу с использованием дипирролилметанов, содержащих остатки природных высших жирных спиртов и кислот и их дальнейшее изучение в

составе модельных мембран. Метод на основе дипирролилметанов обладает целым рядом преимуществ, что объясняет возросший интерес к данному методу и его широкое использование [7].

Построение молекулы порфирина из мезо-замещенных дипирролилметанов и замещенных бензальдегидов позволяет получать симметричные структуры с требуемым набором заместителей. Кроме того, использование 2-х различных альдегидов при конденсации с дипирролилметаном дает возможность получить несимметричные порфирины

типа АВ₃ [8]. Существенными факторами являются простота получения исходных дипирролилметанов и достаточно высокие выходы (50-60%) порфиринов.

Нами были получены ранее не описанные в литературе мезо-арилдипирролилметаны (3) и (4), имеющие длинные гидрофобные заместители. Мезо-арилзамещенные дипирролилметаны (3) и (4) синтезировали с высокими выходами конденсацией замещенных бензальдегидов (1) и (2) с большим избытком пиррола, выступающего в роли реагента и растворителя по методу [9].

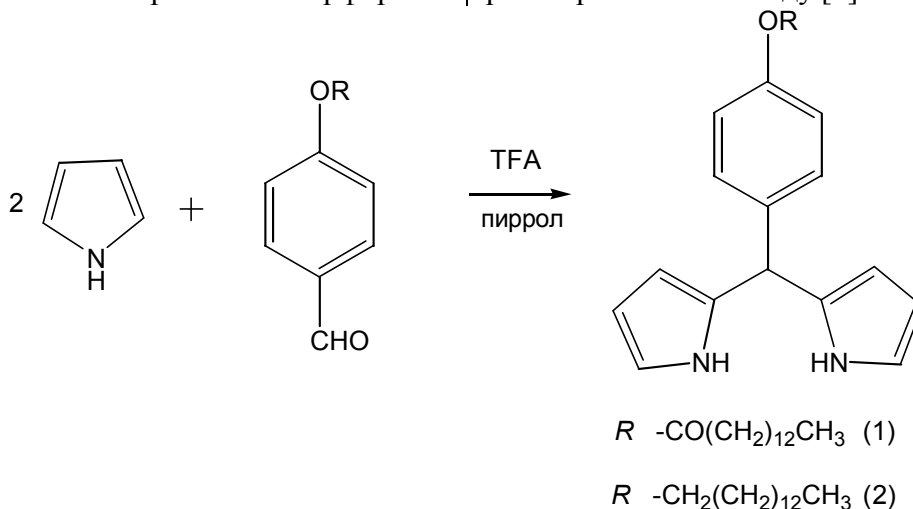


Рисунок 1.

Мезо-(4-тетрадецилоксифенил)дипирролилметан (3) получали конденсацией пиррола и бензальдегида (1) в соотношении 80:1 в присутствии каталитического количества ТФУК (рис.1). Многократный избыток пиррола, выступающего в роли реагента и растворителя, значительно снижает выход побочных олигомерных продуктов. Реакцию проводили в течение 30 мин при комнатной температуре в токе инертного газа. О завершении процесса конденсации судили по данным ТСХ. Реакционную массу разбавляли хлористым метилом, встряхивали над 0,1 N NaOH и промывали водой до нейтральной реакции. Избыток пиррола удаляли в вакууме. Продукты реакции разделяли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле. В систему растворителей добавляли 1% триэтиламина во избежание разрушения дипирролилметана (3) на силикагеле, имеющем слабокислый характер. После

отделения от побочных олигомерных продуктов дипирролилметан (3) кристаллизовали из этанола. Выход (3) составил 76 %.

Мезо-(4-тетрадеcanoилоксифенил)дипирролилметан (4) получали аналогичным образом, конденсацией пиррола и 4-тетрадеcanoилоксибензальдегида (2) (рис 1). Обработку реакционной массы в данном случае нельзя проводить в сильнощелочной среде из-за возможного гидролиза сложноэфирной связи, использовали слабый раствор гидрата аммиака. Выход (4) составил 55%.

Замещенные бензальдегиды (1) и (2) получали из *n*-гидроксибензальдегида соответственно путем алкилирования тетрадецилбромидом и ацилирования хлорангидридом миристиновой кислоты. Полученные дипирролилметаны (3) и (4) были использованы нами для синтеза мезо-арилзамещенных тетрафенилпорфиринов (5) и (6).

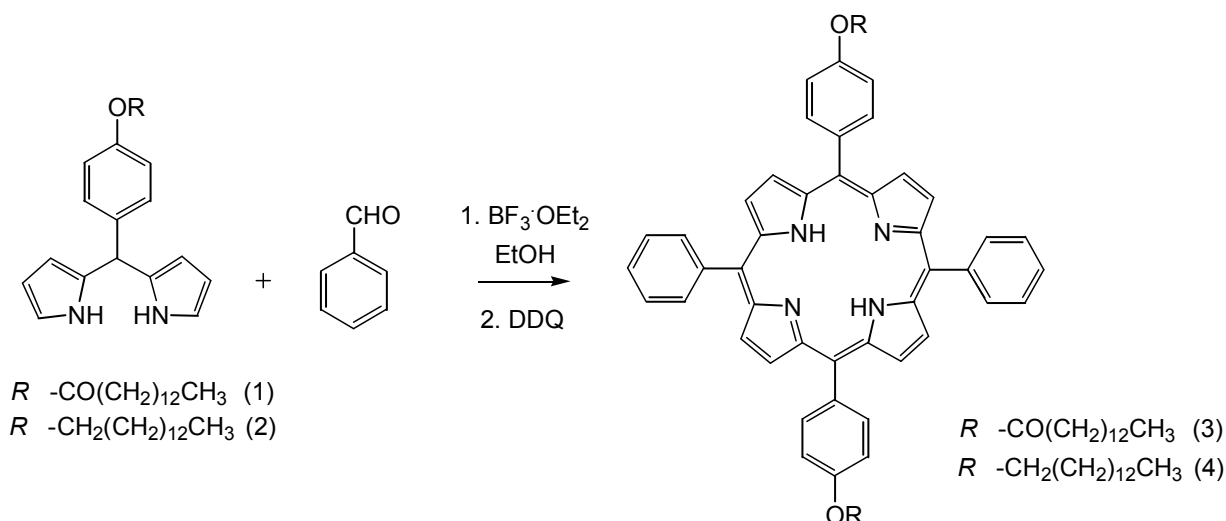


Рисунок 2.

Порфирины (5) и (6) получали конденсацией соответствующих мезо-арилзамещенных дипирролилметанов (3) и (4) с бензальдегидом в присутствии кислотного катализатора – эфира трехфтористого бора, с последующим окислением образующегося порфириногена до порфирина под действием производных бензохинона (рис 2). Очистку целевых порфиринов (3) и (4) осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 5,15-бис(4-тетрадецилоксифенил)-10,20-дифенилпорфина (5) составил 50%, 5,15-бис(4-тетрадеканилоксифенил)-10,20-дифенилпорфина (6) – 38%.

Структура и индивидуальность полученных соединений была подтверждена данными ТСХ, ИК-, УФ- и ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Синтезированные порфирины с длинноцепочечными заместителями (5) и (6) обладают высокой растворимостью в органических растворителях. Наличие в порфиринах остатков природных высших жирных кислот и спиртов позволит включать эти соединения в модельные фосфолипидные мембраны без нарушения их целостности и создавать супрамолекулярные ансамбли на мембранном уровне.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Maiya G.B. New porphyrin architectures and host-guest chemistry.// J. Porphyrins Phtalocyanines. 2004. V. 8. P. 1118-1128.
2. Пикуз С.С., Себякин Ю.Л. Модельные системы на основе липид-порфириновых ансамблей и липопорфиринов в биохимических исследованиях.// Биоорг. химия. 1996. т. 22. № 10-11. С. 725-736.
3. Groves J.T., Neumann R. Regioselective oxidation catalysis in synthetic phospholipid vesicles. Membrane-spanning steroidal metalloporphyrins.// J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. P. 2900 - 2909.
4. Tsuchida E., Hasegawa E., Komatsu T., Nakata T., Nishide H. Synthesis and haracterization of a membrane-spanning porphirinatoiron (II).// Chem. Lett. 1990. P. 389-392.
5. Семейкин А.С., Сырбу С.А., Койфман О.И. Мезо-фенилзамещенные порфирины, модификация в арильных группах. // Изв. ВУЗов (Х и ХТ). 2004. Т. 47. № 5. С. 46-55.
6. Сырбу С.А., Семейкин А.С. Синтез (гидроксифенил)порфиринов.// Ж. Орг. Хим. 1999. Т. 35. № 10. С. 1262-1265.
7. Rao P.D., Dhanalekshmi S., Littler B.J., Lindsey J.S.. Rational synthesis of porphyrins.// J. Org. Chem. 2000. V. 65. № 22. P. 7323 - 7344.
8. Caminos D, Durantini E. Synthesis of asymmetrically meso-substituted porphyrins bearing amino groups as potential cationic photodynamic agents.// J. Porphyrins Phtalocyanines. 2005. V. 9. P. 334-337.
9. Littler B.J., Miller M.A., Hung C-H., Wagner R.W., Lindsey J.S.// J. Org. Chem. 1999. V.64. P. 1391-1396.