

И.Н.Федулова,
Н.В.Новиков,
О.А.Угольников,
Н.А.Брагина,
А.Ф.Миронов

СИНТЕЗ мезо-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЛИПОПОРФИРИНОВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ АНСАМБЛЕЙ С ЛИПИДАМИ

УДК 547.979.7

Описан синтез мезо-арилзамещенных порфиринов с длинноцепочечными гидрофобными заместителями с использованием дипирролилметанов и монопиррольной конденсации. Данные липопорфирины обладают жидко-кристаллическими свойствами и могут быть использованы для создания супрамолекулярных наноразмерных ансамблей с липидами.

ВВЕДЕНИЕ

Порфирины обладают уникальной структурой, благодаря которой они занимают особое место среди биологически активных соединений. Как известно, в биологических системах порфирины функционируют в большинстве случаев только в составе сложноорганизованных мембранных ансамблей. Ранее были созданы липопорфириновые ансамбли для моделирования процессов переноса электронов и транспорта кислорода [1].

В настоящее время супрамолекулярные ансамбли нанометровых размеров на основе амфифильных порфиринов и липидов представляют собой перспективные объекты для нанотехнологии [2,3]. Введение тетрапиррольных соединений в липидные агрегаты открывает возможность получения супрамолекулярных ансамблей с принципиально новыми свойствами. Данные комплексы могут найти широкое применение для транспорта лекарственных препаратов, диагностики, создания сенсоров для молекулярного узнавания, изучения процессов фаго- и эндоцитоза.

Присутствие липидной составляющей обеспечивает способность подобных ансамблей к самоорганизации. В то же время, порфириновая составляющая позволяет использовать оптическую спектроскопию для исследования различных взаимодействий, таких, как, например, процессы межмолекулярного

узнавания. Сопряженная конъюгированная 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 такие методы как ЯМР, УФ, КД, ИК- и Рамановская спектроскопия. Процессы агрегации-деагрегации порфиринов при взаимодействии с лигандами могут быть оценены по интенсивности флуоресценции и изменению цвета раствора.

Поскольку необходимым условием получения супрамолекулярных ансамблей в водных средах является амфифильность самоорганизующихся молекул, в молекулы порфиринов необходимо ввести структурные фрагменты липидов, например, углеводородные остатки с различной длиной цепи. Показано, что такие соединения обладают жидко-кристаллическими свойствами [2]. Жидкие кристаллы на основе порфиринов представляют большой интерес для оптоэлектроники и устройств отображения и хранения информации [3].

Широкое применение порфиринов в технике, технологии и медицине ограничено малой доступностью большинства порфиринов, многие из которых получают с весьма низким выходом. В связи с этим особый интерес и актуальность приобретают вопросы химии синтетических порфиринов. В этом плане привлекательны порфирины, содержащие в мезо-положениях арильные заместители, которые можно подвергать разнообразным химическим превращениям [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашей работы явился синтез липофильных мезо-замещенных тетрафенилпорфиринов для создания наноразмерных супрамолекулярных ансамблей

с липидами. Для синтеза были выбраны методы на основе дипирролилметанов и монопиррольной конденсации, которые позволили получить симметричные *транс*-замещенные порфирины типа A_2B_2 и A_4 .

Ранее были синтезированы липопорфирины, имеющие 4 или 8 остатков высших жирных спиртов, кислот, стероидов и природных липидов, связанных с молекулой тетрафенилпорфирина [1, 3, 5]. Ковалентное присоединение липофильных остатков высших жирных кислот и спиртов к молекуле порфирина осуществляли, исходя из ди-, тетра- и окта(оксифенил)производных тетрафенилпорфиринов, соответственно ацилированием хлорангидридами высших жирных кислот [3] или алкилированием алкилбромидом [5]. Методом получения оксифенилпорфиринов служил гидролиз метоксипроизводных тетрафенилпорфиринов, которые синтезируют конденсацией пиррола с соответствующими метоксибензальдегидами [6].

Мы предлагаем альтернативный подход к синтезу липопорфиринов, согласно которому остатки высших жирных кислот и спиртов вводят в молекулы бензальдегидов на начальных стадиях синтеза порфиринов. Длина гидрофобных заместителей в порфиринах была выбрана нами в соответствии с размером гидрофобной области природных фосфолипидов, образующих биологические мембраны. Были получены *мезо*-арилдипирролилметаны (3) и (4), имеющие длинные гидрофобные

заместители [7]. *Мезо*-арилзамещенные дипирролилметаны (3) и (4) синтезировали с высокими выходами (75% и 55%) конденсацией замещенных бензальдегидов (1) и (2) с большим избытком пиррола, выступающего в роли реагента и растворителя по методу [8]. Замещенные бензальдегиды (1) и (2) получали ацилированием или алкилированием *n*-гидроксibenзальдегида, соответственно, хлорангидридом миристиновой кислоты и тетрадецилбромидом.

Порфирины (5) и (6) получали конденсацией соответствующих *мезо*-арилзамещенных дипирролилметанов (3) и (4) с бензальдегидом в присутствии эфира трехфтористого бора, с последующим окислением образующегося порфириногена до порфирина под действием производных бензохинона (Схема 1). Очистку целевых порфиринов (5) и (6) осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 5,15-бис(4-тетрадецилоксифенил)-10,20-дифенилпорфирина (6) составил 50%, 5,15-бис(4-тетрадеканойлоксифенил)-10,20-дифенилпорфина (5) - 38%.

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

Для получения симметричных 5,10,15,20-тетрафенилпорфиринов (8)-(10) мы использовали усовершенствованный метод монопиррольной конденсации [9].

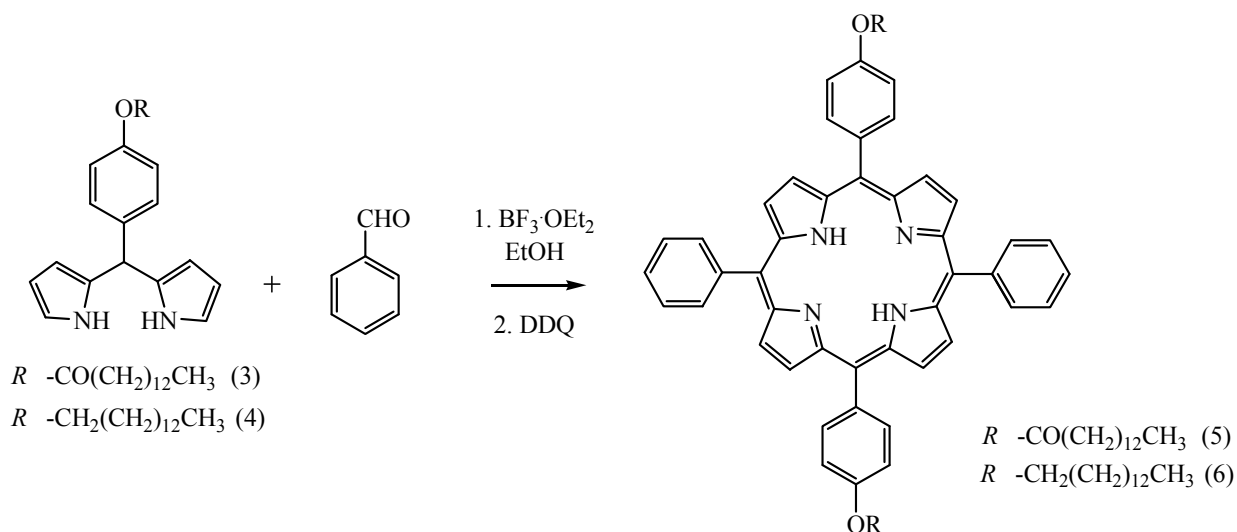


Схема 1.

Первоначально предложенный Ротмундом и Адлером метод монопиррольной конденсации заключается в конденсации бензальдегида и пиррола в кипящей пропионовой кислоте [10]. Выходы этой реакции составляют 20% с простыми бензальдегидами, однако, метод имеет большие ограничения. Позднее Линдсей и соавторы разработали альтернативную процедуру, позволяющую получать порфирины с высокими выходами, используя лабильные альдегиды [9]. Синтетическая

стратегия заключается в выборе условий реакции, при которых образование циклического тетраарилпорфириногена термодинамически более выгодно, чем образование линейных полипирролилметанов. Было показано, что максимальные выходы порфиринов достигаются при концентрациях бензальдегида и пиррола, равных 10^{-2} М. Согласно данному методу нами были синтезированы симметричные порфирины (8)-(10), исходя из пиррола и замещенных альдегидов (1), (2), (7) (Схема 2).

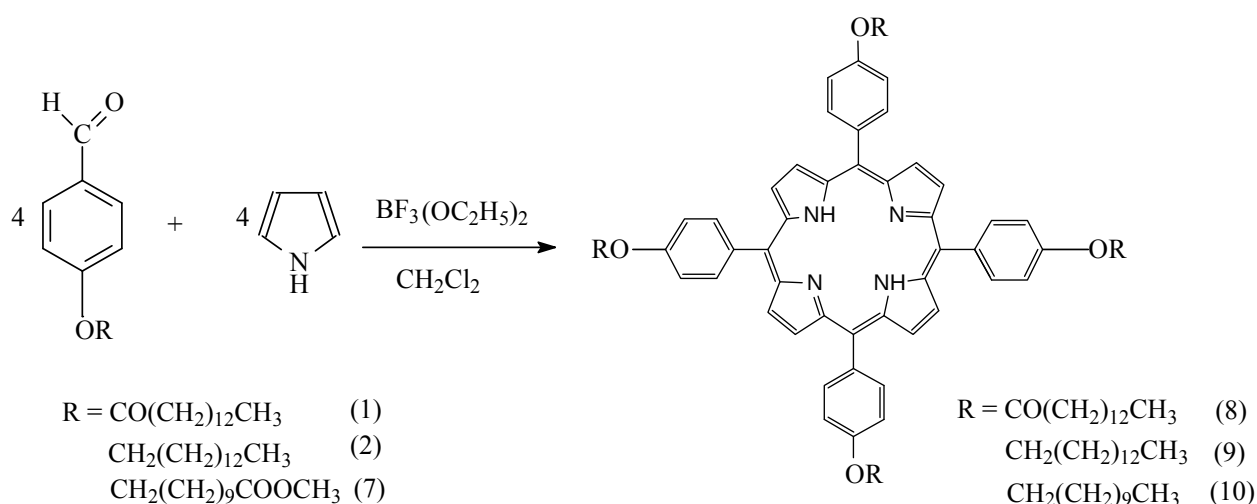


Схема 2.

Образование порфиринов (5),(6),(8)-(10) было подтверждено данными электронной спектроскопии. В электронном спектре на границе УФ и видимой области имеется полоса Соре при 420 нм, а также присутствуют 4 полосы поглощения, что свидетельствует об образовании порфириновых систем. Структура и индивидуальность соединений (5), (6), (8)-(10) были подтверждены данными ТСХ, электронной и ^1H ЯМР-спектроскопии.

Полученные порфирины с длинными гидрофобными цепями имеют хорошую растворимость в органических растворителях. Простая эфирная связь обладает высокой стабильностью, что позволит осуществлять дальнейшую модификацию порфиринов в различных условиях. Порфирин (8) будет подвергнут основному гидролизу для получения амфифильного липопорфирина со свободными терминальными карбоксильными группами, которые также дают возможность провести модификацию структуры порфирина. Наличие в

порфиринах длинноцепочечных остатков высших жирных кислот и спиртов позволит включать эти соединения в мицеллы и модельные фосфолипидные мембраны без нарушения их целостности и создавать супрамолекулярные ансамбли на мембранном уровне.

Были проведены предварительные эксперименты по солюбилизации порфирина (6) в мицеллах при соотношениях порфирин: детергент 1:100, 1:200, 1:400. В качестве детергента использовали лизо-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (LPPC), который является лизо-производным природного фосфолипида – дипальмитоилфосфатидилхолина. Анализ спектров флуоресценции соединения (6) при различных концентрациях порфирина в составе мицелл LPPC показал, что при увеличении содержания порфирина в мицелле происходит самотушение флуоресценции. Это подтверждает способность к эффективному встраиванию порфиринов с длинноцепочечными остатками в липидные агрегаты.

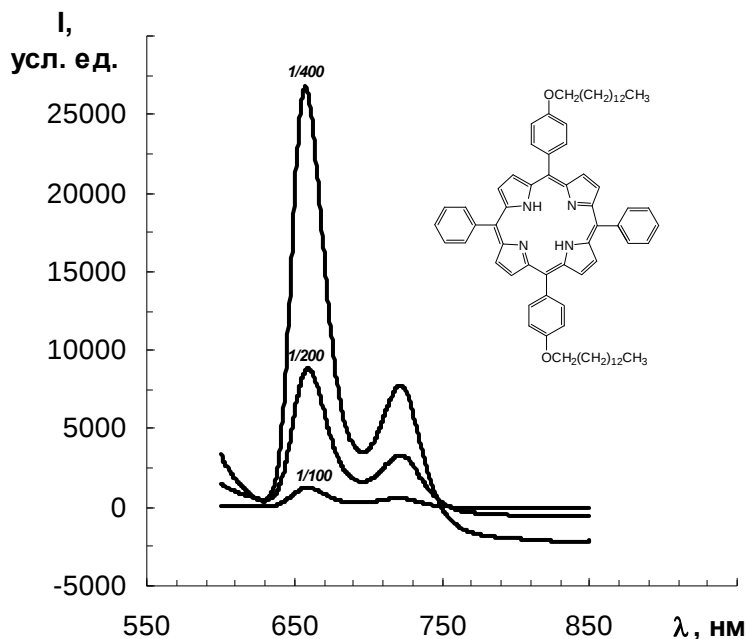


Рис.1 Спектры флуоресценции соединения (6) при различных концентрациях порфирина в составе мицелл из LPPC (соотношение порфирин:детергент (мольн) 1:100, 1:200, 1:400, $\lambda_{ex}=513$ нм).

Методом ДСК было показано, что липопорфирины (5,6) обладают жидко-кристаллическими свойствами, что	открывает возможность их использования в качестве материалов для нанотехнологий.
---	---

ЛИТЕРАТУРА:

1. С.С.Пикуз, Ю.Л.Себякин. //Биоорг. химия. – 1996. – Т. 22. – С. 725-736.
2. R.Bimal Patel, S.Kenneth Suslik. //J.Am.Chem.Soc. – 1998. – Vol. 120. – P. 11802-11803.
3. Miao Yu, Guo. A Liu and Xiao L. //J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2005. – Vol. 9. – P. 231-239.
4. J.Stephen, Vigmond, C.Martin. Chang. //Tetrahedron Letters. – 1994. – Vol. 35. – P. 2455-2458.
5. А.С.Семейкин, О.И.Койфман, Г.Е.Никитина, Б.Д.Березин. //Ж. Общ. Хим. – 1984. – Т. 54, вып. 7. – С. 1599-1603.
6. С.А.Сырбу, А.С. Семейкин. //Ж. Орг. Хим. – 1999. – Т. 35, № 10. – С. 1262-1265.
7. И.Н.Федулова, Н.А.Брагина, А.Ф. Миронов. //Вестник МИТХТ. – 2006. – Т.1, №1. – С. 50-52.
8. Chang-Hee Lee, Jonathan S. Lindsey. //Tetrahedron Letters. – 1994. – Vol.50. – P. 11427-11440.
9. J.S.Lindsey, Hsu H.C., I.C. Schreiman. //Tetrahedron Lett. – 1986 – Vol. 27, № 41. – P.4969 – 4970.
10. A.D.Adler, F.Longo, J.Finareilly, J.Goldmacher, L.Kosakoff. //J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32. – P.476.