

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЕОФОРБИДА *a* С ПЕРВИЧНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

*Е.А. Ларкина, Буй Т. Л. Ань, Е.П. Ткачевская, А.Ф. Мионов*

**П** оказано влияние структуры первичного алифатического амина и условий проведения реакции его с феофорбидом *a* и метилфеофорбидом *a* (растворитель, присутствие третичного амина) на выход конечного продукта – хлорина  $e_6$ -13-алкиламида.

Для применения в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) в различных областях науки и техники тетрапирролы должны обладать соответствующими структурными и физико-химическими свойствами. Так, изменение гидрофильности/липофильности, химической природы, числа и расположения заряженных групп, количества ароматических колец в молекуле, присутствие центрального атома металла в тетрапиррольной структуре и т.д. влияет на локализацию молекулы фотосенсибилизатора в клетке или возможность применения ФС в различных искусственных фотокаталитических системах [1–3]. Введение углеводородных заместителей с длинной цепью в молекулу фотосенсибилизатора способствует его взаимодействию с клеткой, проникновению в нее и распределению в органеллах, что в свою очередь влияет на степень проявления фотока-

талитического эффекта. Известно, что увеличение гидрофобности фотосенсибилизатора может повышать степень подавления роста микроорганизмов и инсектицидную активность [4, 5].

В настоящей работе нами было изучено превращение природного феофорбида *a* (I) и его метилового эфира (II) в соответствующие амиды хлорина  $e_6$  (III) и (IV). В основе реакции лежит нуклеофильное раскрытие циклопентанового кольца феофорбида *a* под действием аминов в хлороформе [6, 7] (Схема 1). Поскольку активность нуклеофильного реагента в данном случае в первую очередь зависит от доступности электронной пары на атоме азота, то при работе с высшими алифатическими аминами нами были использованы лишь первичные амины. В случае вторичных аминов наличие второго заместителя создавало бы пространственные затруднения при нуклеофильной атаке.

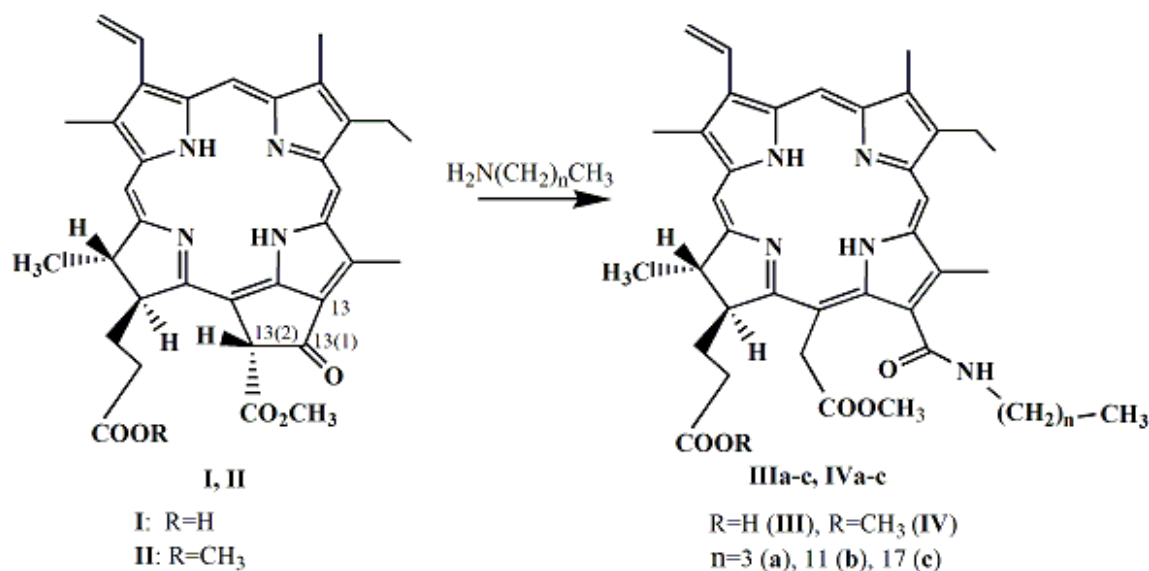


Схема 1. Реакция нуклеофильного замещения при взаимодействии феофорбида *a* (I) или метилфеофорбида *a* (II) с первичными алифатическими аминами.

Можно ожидать корреляцию между нуклеофильным характером атома азота и его основностью, хотя нуклеофильность является кинетическим понятием, а основность обычно рассматривают с точки зрения термодинамики протонирования. Известно, что увеличение

длины алкильного заместителя (при переходе от пропиламина к бутиламину и т.д.) не оказывает существенного влияния на основность амина и, следовательно, его нуклеофильность [8, стр. 284]. В нашем случае при увеличении длины углеводородной цепи

от C<sub>4</sub> до C<sub>18</sub> скорость реакции снижалась в 2 раза и выход целевого продукта уменьшался с ~70 до ~50%, что свидетельствовало о большой роли пространственных факторов в процессе нуклеофильного замещения. Таким образом, учет пространственных и электронных факторов необходим для объяснения протекания этой реакции.

Присутствие в реакционной смеси соединений, способных изменить кислотно-основные свойства амина, может оказать влияние на легкость протекания реакции. Первичный амин проявляет свойства слабой кислоты, отдавая протон более сильному основанию. Третичные амины и пиридин, введенные нами в сферу реакции, провоцируя проявление кислотных свойств первичным амином, способствовали локализации отрицательного заряда на атоме азота жирного амина, и это новое переходное состояние является более сильным нуклеофилом по сравнению с исходным амином, что приводило к сокращению времени реакции и увеличению выхода, максимально на 10%. Применение диметилформаида (ДМФА) как компонента среды для проведения реакции значительно сокращало время реакции, что

может быть связано с сольватацией переходного состояния [9, стр. 117-118].

Наряду с атакой реакционного центра (C13(1)) нельзя исключать возможность взаимодействия амина с карбоксильной группой (образования соли). Это побудило нас использовать существенный избыток амина (20-ти-кратный по молям).

Для исключения возможности солеобразования между амином и карбоксильной группой последнюю модифицировали, получая из феофорбида *a* (I) его метиловый эфир (II). В последнем случае реакция с амином протекала как минимум в два раза быстрее и наблюдалось небольшое увеличение выхода (на ~5%).

Таким образом, при изучении реакции нуклеофильного замещения природных хлоринов было установлено, что реакция облегчается в случае этерифицированной карбоксильной группы остатка пропионовой кислоты феофорбида *a*. Увеличение реакционной способности амина жирного ряда находится в зависимости от основности среды (от присутствия сильного амина), а также от пространственных факторов, обусловленных взаимодействиями нековалентного характера.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Миронов, А. Ф. Современное состояние химии фотосенсибилизаторов на основе природных порфиринов, хлоринов и бактериохлоринов / А. Ф. Миронов // Успехи химии порфиринов. – С.-Пб. : ВВМ, 2004. – С. 271–292.
2. Osterloh, J. Mechanisms of porphyrinoid localization in tumors / J. Osterloh, G. H. Vicente // J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2002. – Vol. 6, № 5. – P. 305–324.
3. Залесский, В. Н. Молекулярная медицина: трансформация процессов внутриклеточной релокализации фотосенсибилизаторов как резерв эффективности их фотоцитотоксического действия / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник // Український медичний часопис. – 2005. – № 1 (45). – С. 92–97.
4. Фотоинактивация микроорганизмов *in vitro* в присутствии фотосенсибилизаторов / В. П. Романов [и др.] // Сибирский мед. журнал. – 2001. – № 1. – С. 39–41.
5. Ben Amor, T. Porphyrins and related compounds as photoactivatable insecticides. 2. Phototoxic activity of meso-substituted porphyrins / T. Ben Amor, L. Bortolotto, G. Jori // Photochem. Photobiol. – 1998. – Vol. 68. – P. 314–318.
6. Synthesis of chlorine e6 amide derivatives / D. V. Belykh, L. P. Karmanova, L. V. Spirikhin, A. V. Kutchin // Mendeleev Commun. – 2002. – Vol. 12. – P. 77–78.
7. Chlorin-based symmetrical and unsymmetrical dimers with amide linkages: effect of the substituents on photodynamic and photophysical properties / G. Zheng [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – P. 3113–3121.
8. Реутов, О. А. Органическая химия. В 4-х ч. Ч. 3 / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 544 с.
9. Реутов, О. А. Органическая химия. В 4-х ч. Ч. 2 / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 623 с.