

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФГБОУ ВПО «Московский технологический университет»

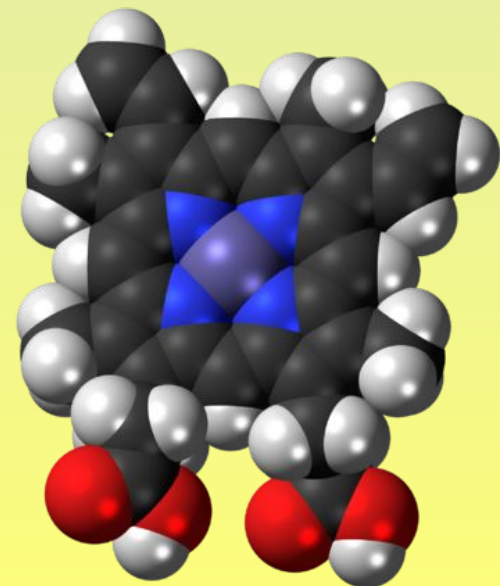
Институт тонких химических технологий
Кафедра неорганической химии

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПОРФИРИНОВ И ИХ АНАЛОГОВ

Работу выполнил студент группы ХХМО-02-15
Ф.В. Пономарев

Магистерская программа 04.04.01.10
«Медицинская химия»

Преподаватель: проф., к.х.н. Л.Ю. Аликберова

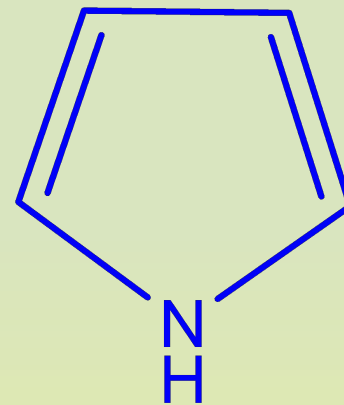


Москва 2016

План лекции

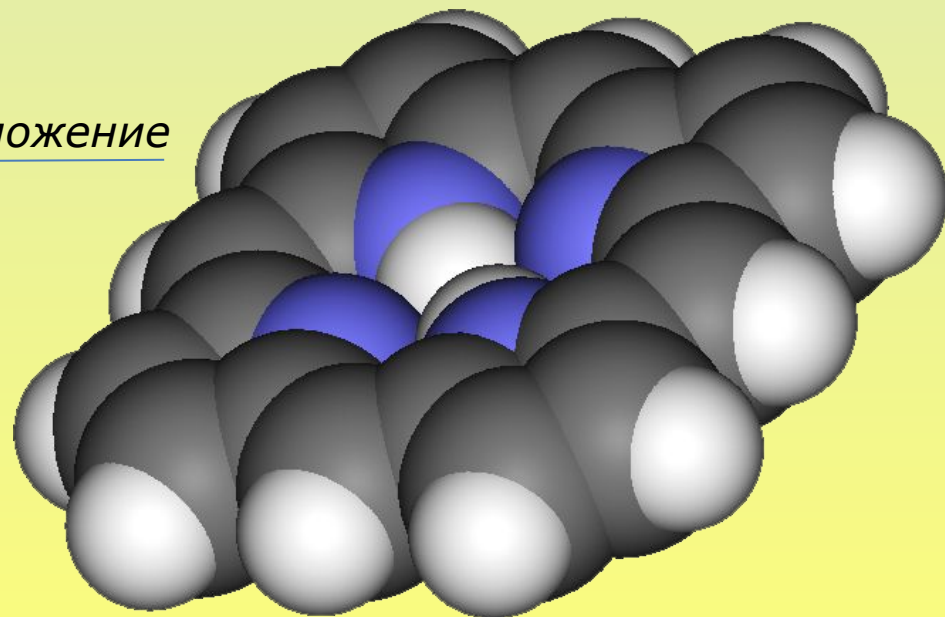
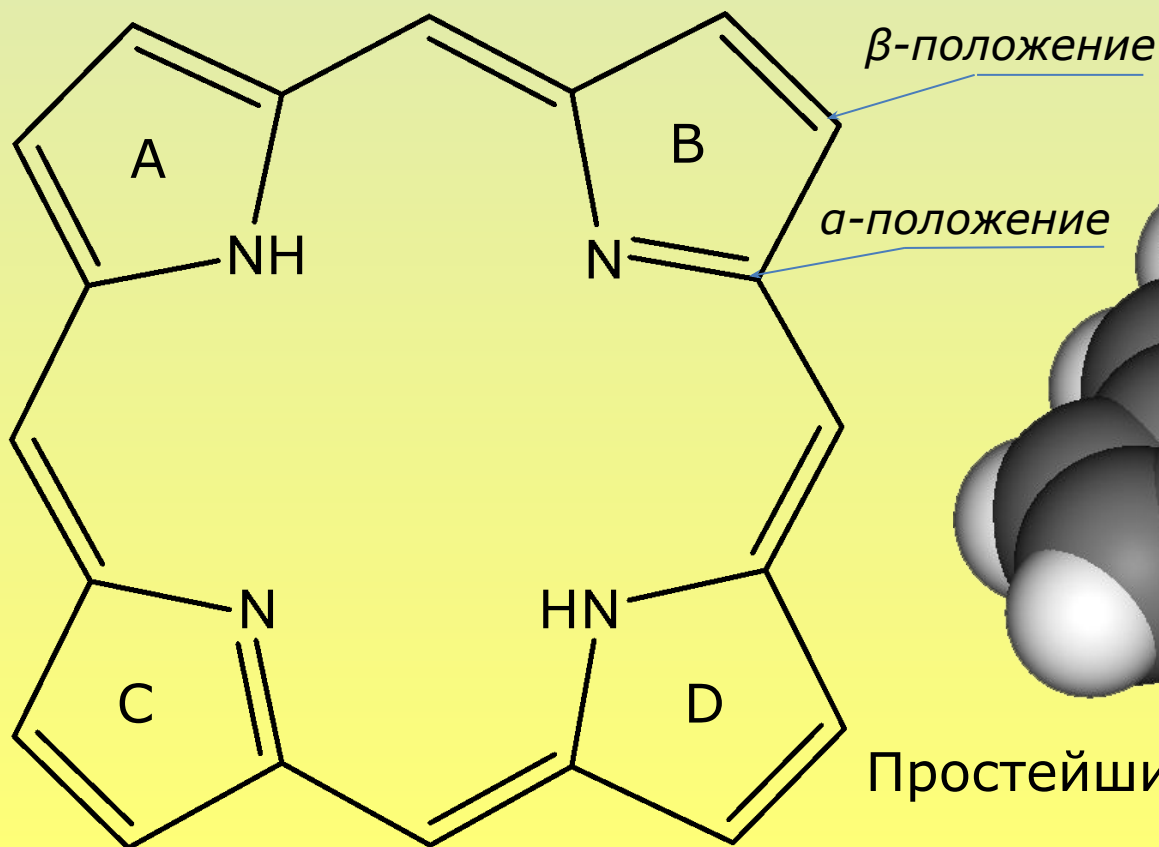
- ❖ Номенклатура порфиринов
- ❖ Применение порфиринов и их аналогов
- ❖ Порфирины в живых системах
- ❖ Синтез порфиринов
- ❖ Аналоги порфиринов
- ❖ Фотодинамическая терапия

Порфирины — природные и синтетические тетрапиррольные соединения, формально — производные порфина, макроцикла, образованного четырьмя *пиррольными* ядрами, соединенными по α -положениям четырьмя метиновыми группами.



Пиррол —
составная часть,
ядро порфина

мезо-положение



Простейший порфирин — *порфин*

Методы получения порфиринов и их аналогов

1. Выделение из природных источников



2. Микробиологический синтез



3. Химический синтез

4. Химическая модификация природных соединений



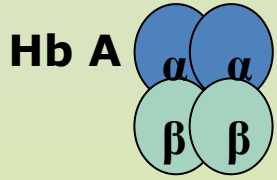
Применение порфиринов и их аналогов

- Медицина (ФДТ)
- Техника и технология (пигменты, органические полупроводники, нелинейная оптика, жидкие кристаллы, катализаторы)
- Биохимические исследования (фотосинтетические модели, искусственные ферменты)



Гемопротейды в организме человека содержат порфириновые структуры

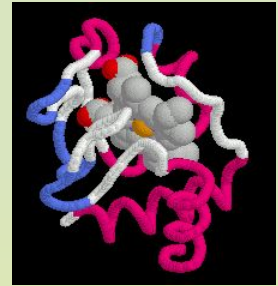
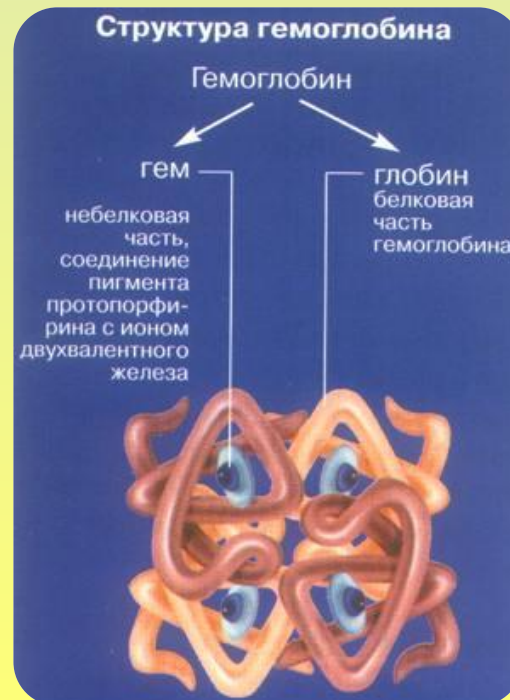
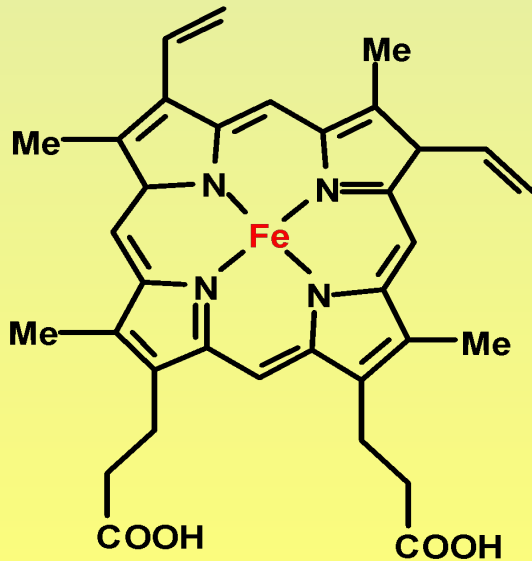
4 субъединицы:



Гемоглобин

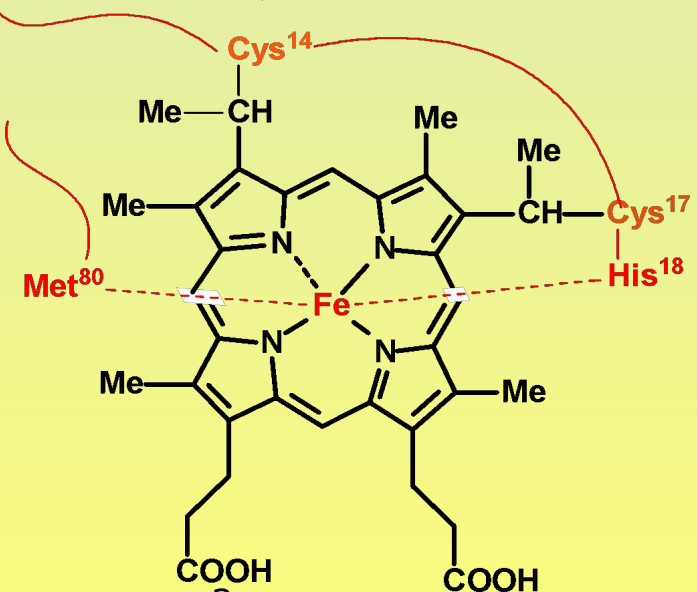
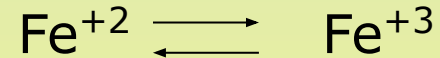
Миоглобин

Простетическая группа – гем (комплекс протопорфина IX с Fe^{+2})



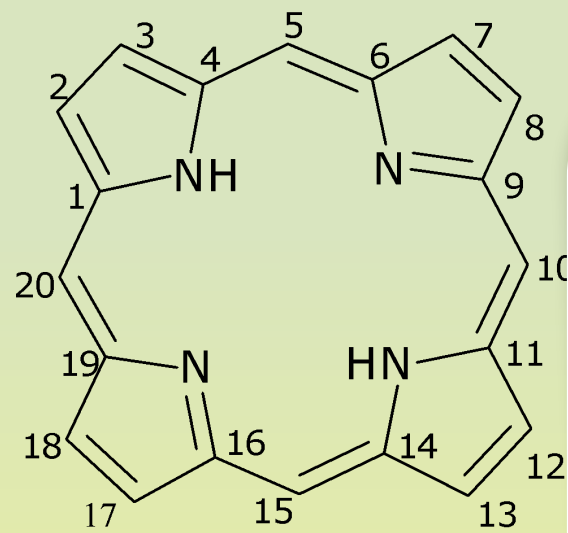
Цитохромы

Простетическая группа – комплекс порфирина с Fe в переменной валентности

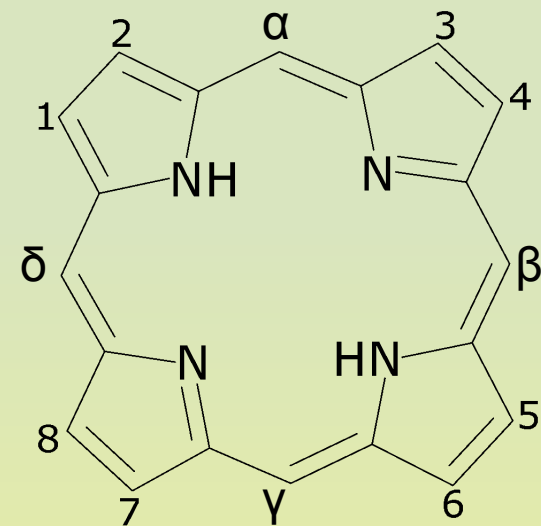
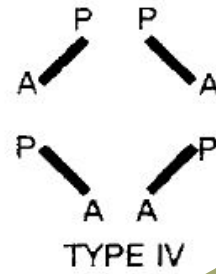
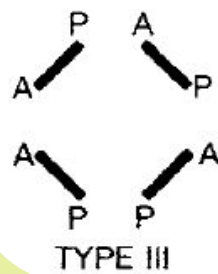
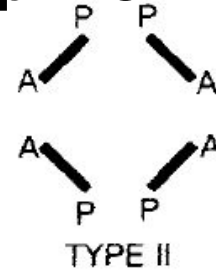
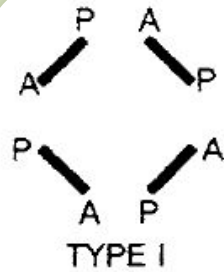


Гем (Fe^{+2}) ферро-форма
Гемин (Fe^{+3}) ферри-форма

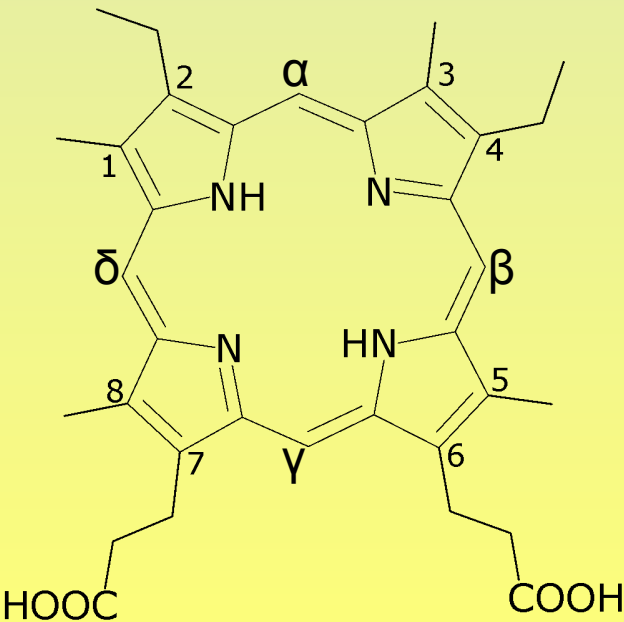
Номенклатура и типы порфиринов



По IUPAC



По Фишеру



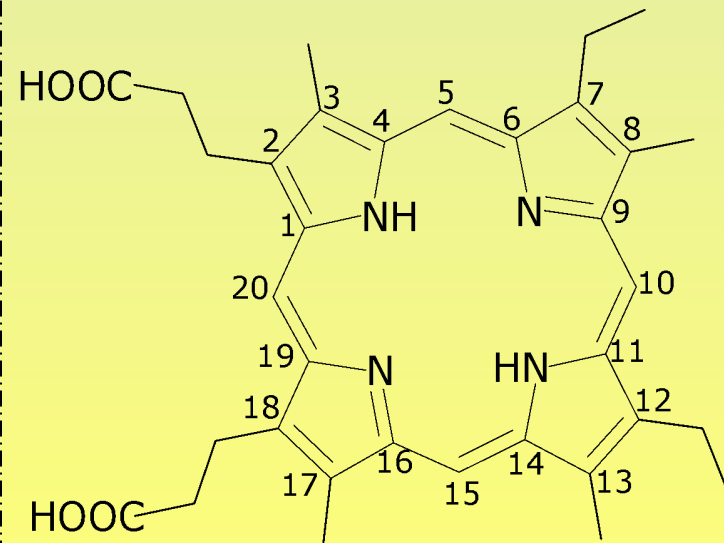
Мезопорфирин IX:

по IUPAC

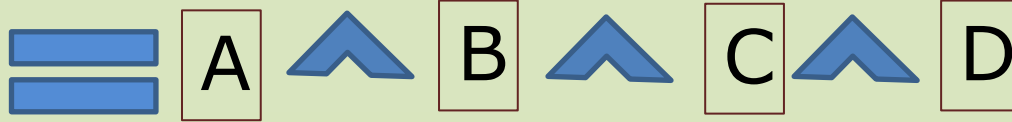
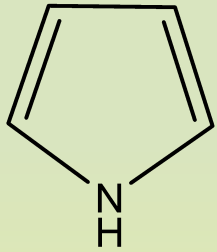
7, 12-
диэтил-3,8,13,17-
тетраметилпорфирин-
2,16-дипропионовая
кислота

по Фишеру

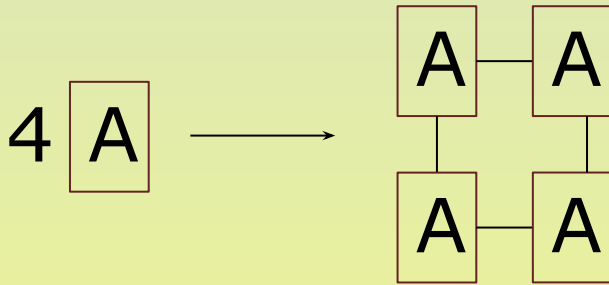
2, 4-диэтил-1,3,5,8-
тетраметилпорфирин-
6,7-дипропионовая
кислота



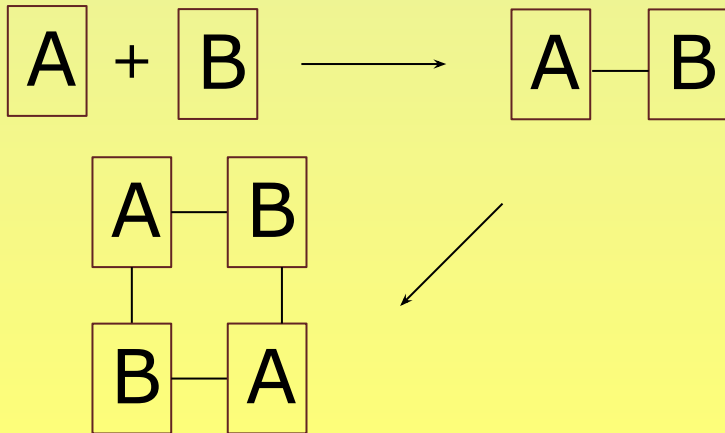
Стратегии к химическому синтезу порфиринов



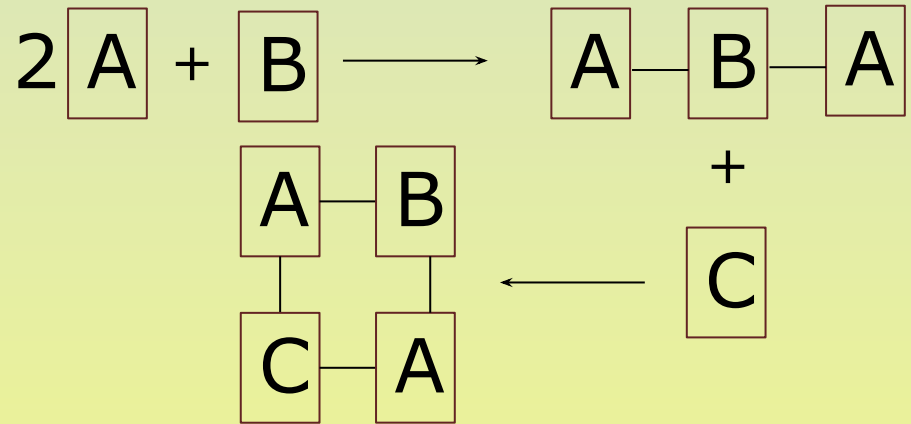
I. Конденсация по монопиррольному типу



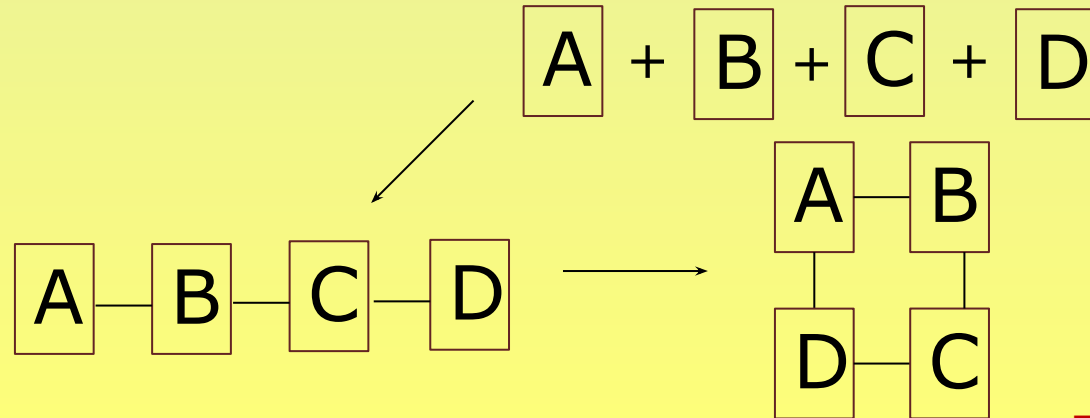
II. Синтез пирролов на основе дипиррольных соединений

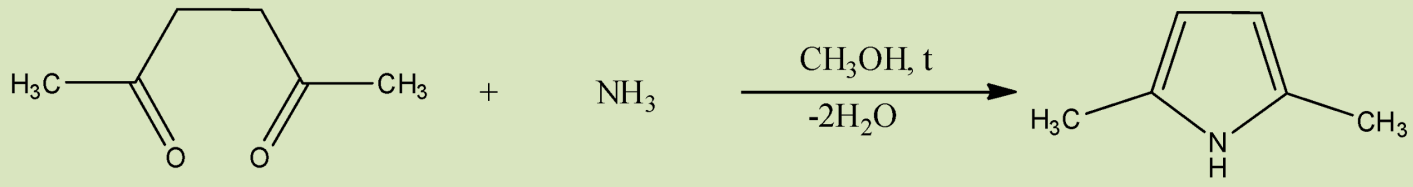


III. Сборка на основе трипиррольных соединений



IV. Через линейные тетрапиррольные соединения

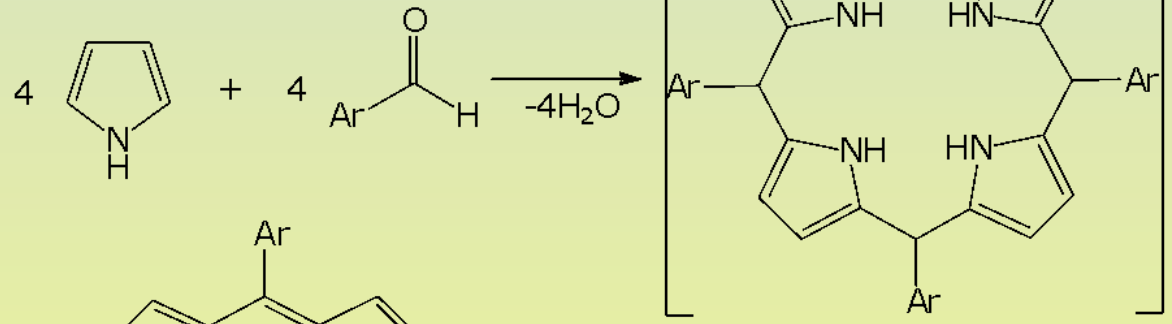




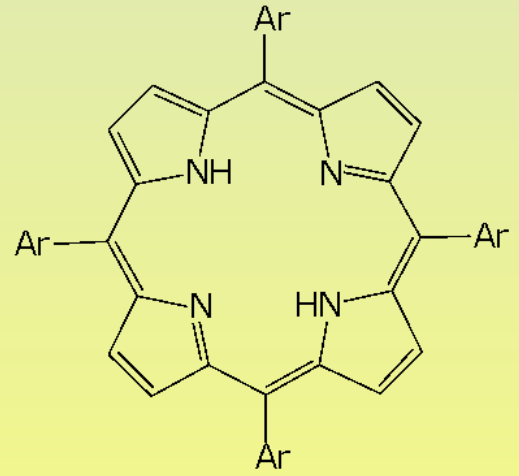
Получение пирролов по Паалю-Кнорру

I. Конденсация по монопиррольному типу

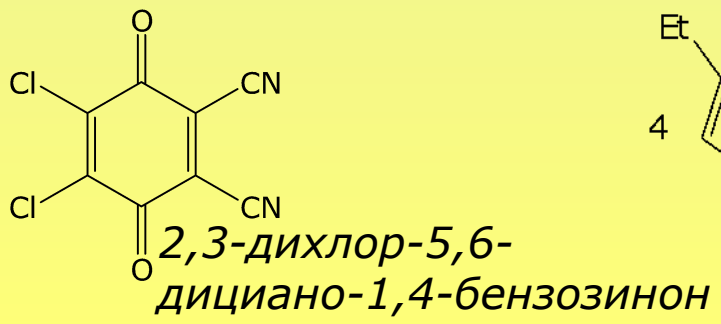
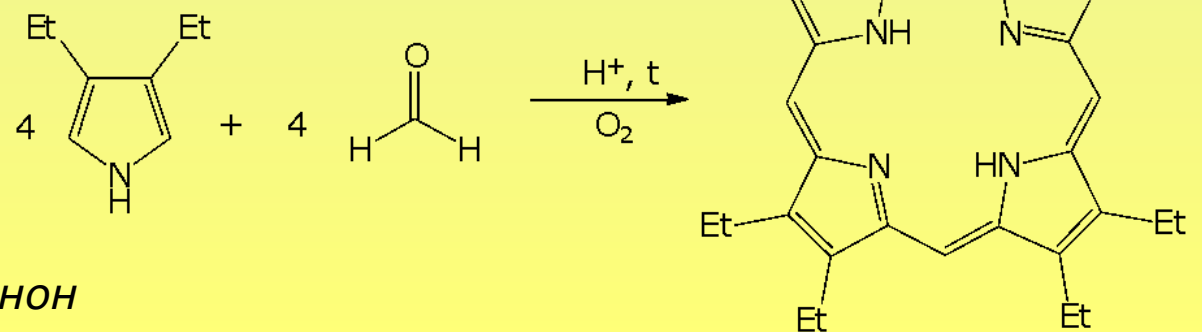
А) По Адлеру-Лонго: в среде H^+ ; Δ ; O_2 $\eta \sim 40\%$



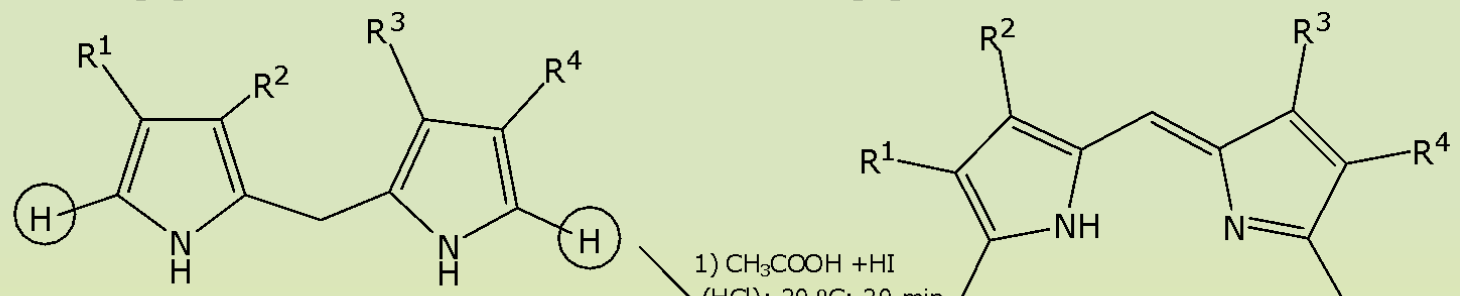
Б) По Линдсею:
 1 стадия — CF_3COOH или $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в CHCl_3 , инертная атмосфера;
 2 стадия — окисление в инертной атмосфере



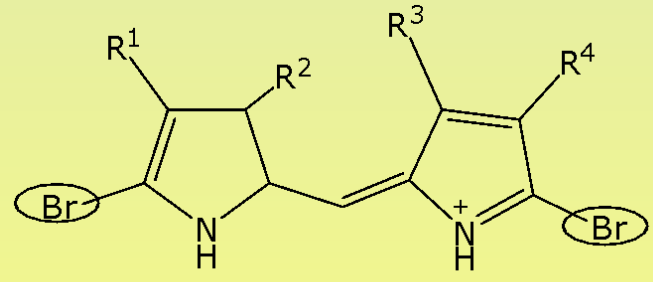
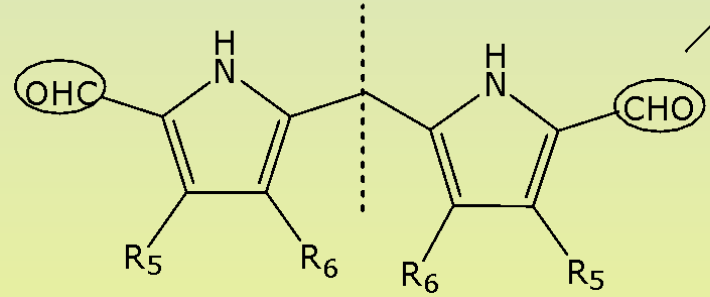
С DDQ $\eta \sim 40-60\%$



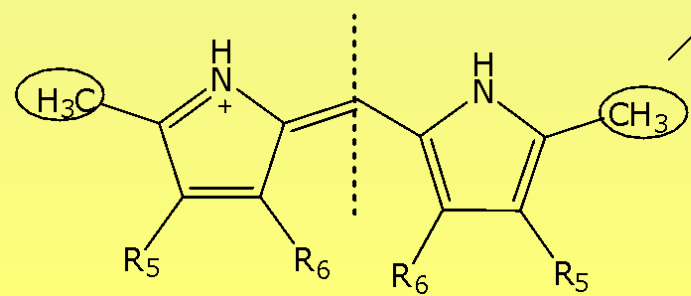
II. Синтез пирролов на основе дипиррольных соединений



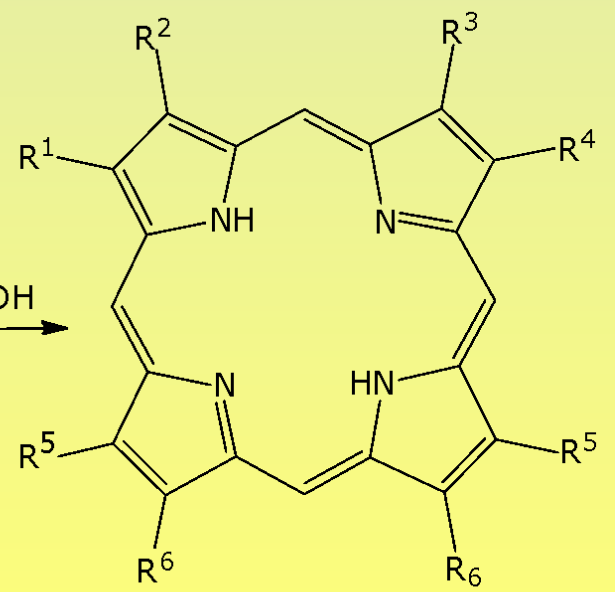
из дипирролилиметанов



из дипирролилиметенов

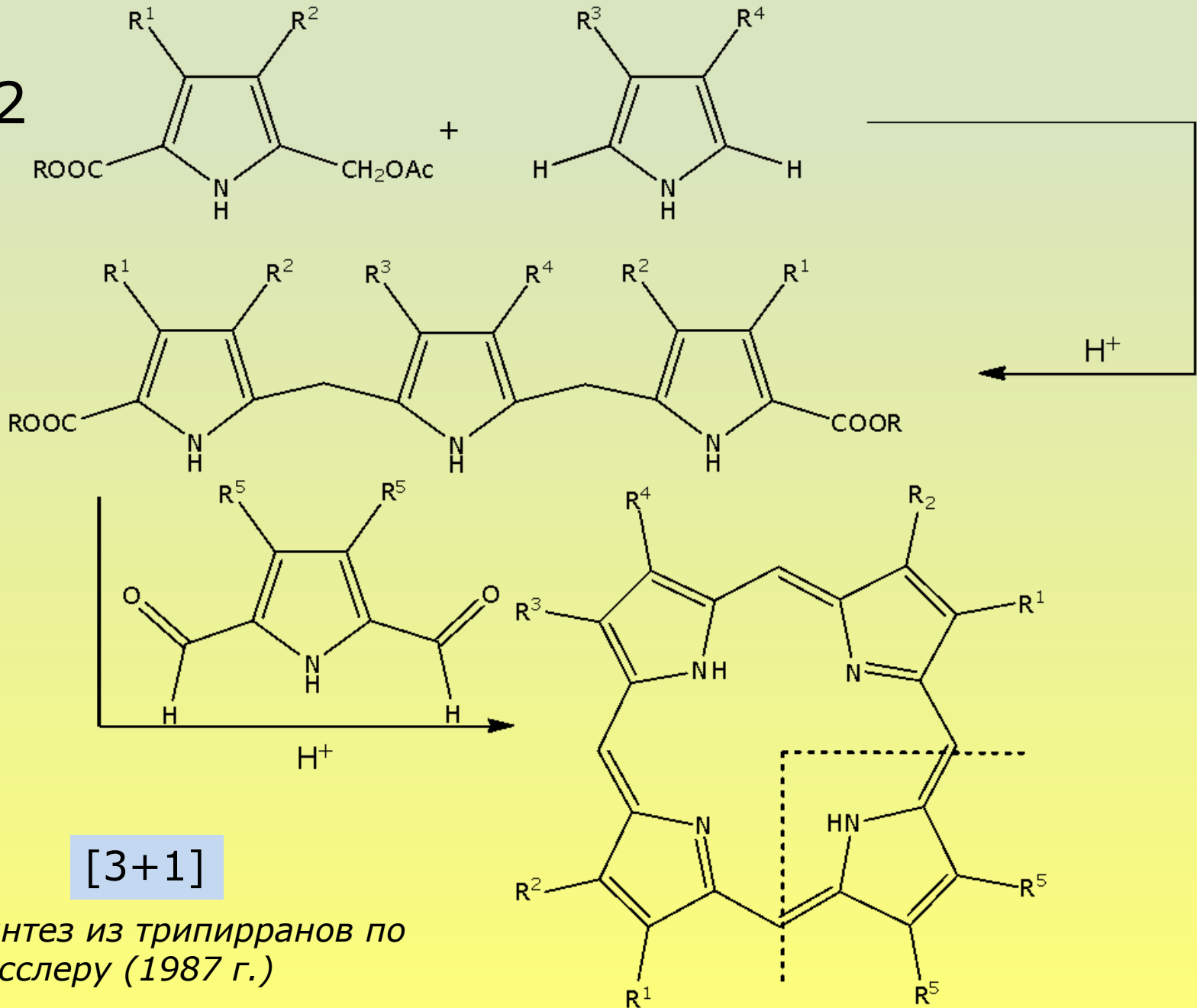


HCOOH



III. Сборка на основе трипиррольных соединений

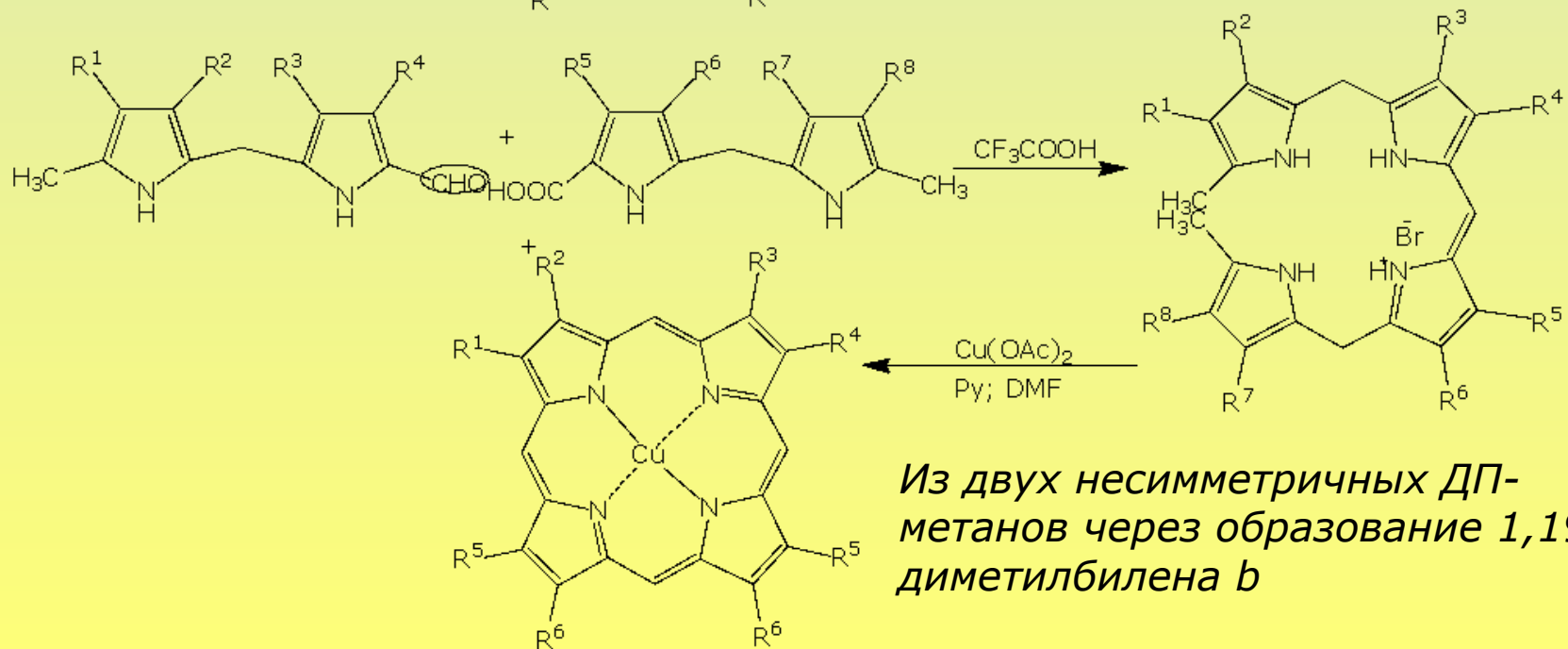
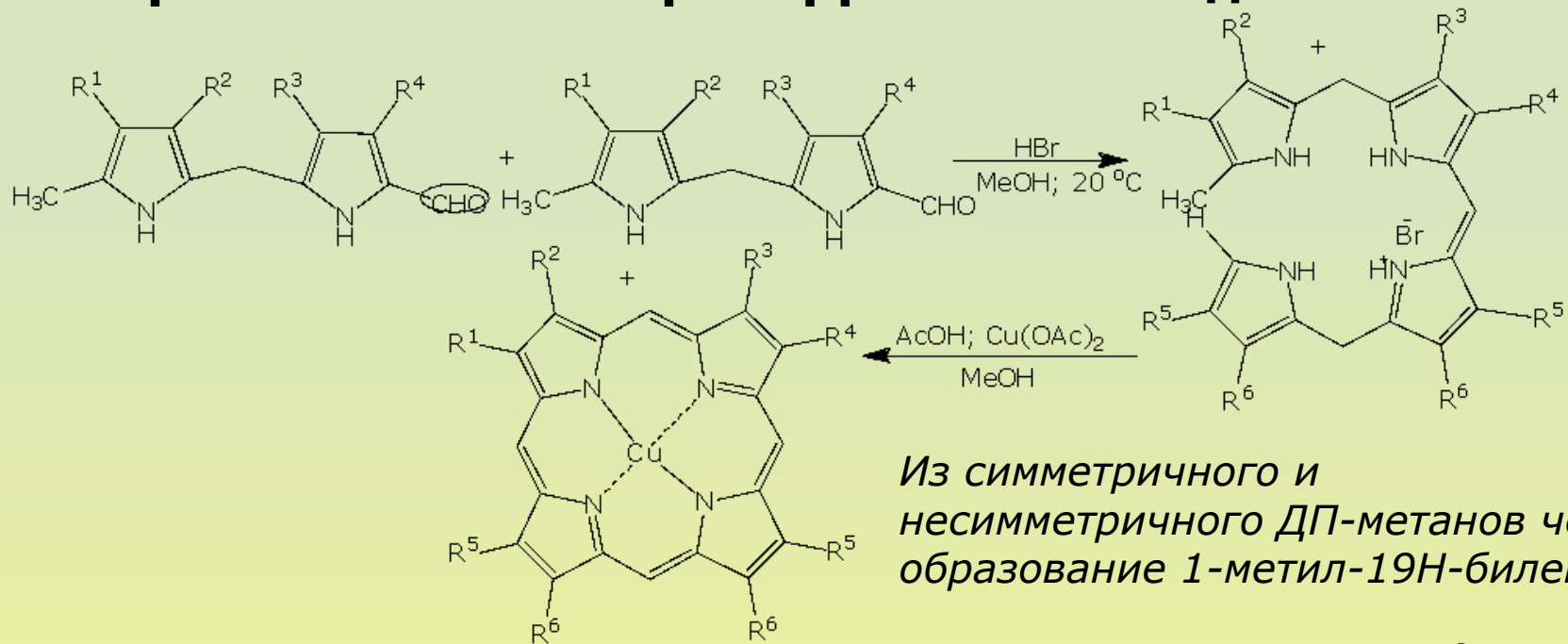
2



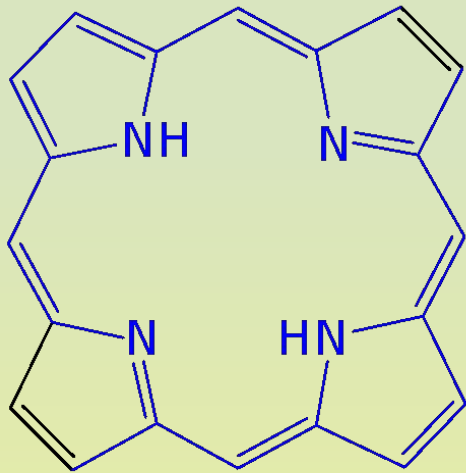
[3+1]

*Синтез из трипирранов по
Сэслеру (1987 г.)*

IV. Через линейные тетрапиррольные соединения

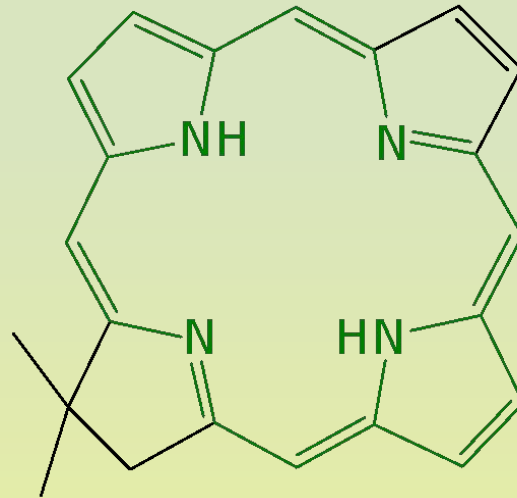


Порфирины и их аналоги



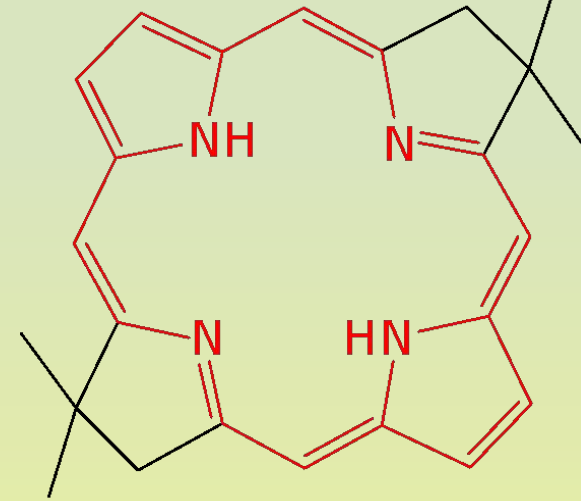
Порфирины

$\lambda_{\max} \sim 500-600$ нм



Хлорины

$\lambda_{\max} \sim 600-700$ нм

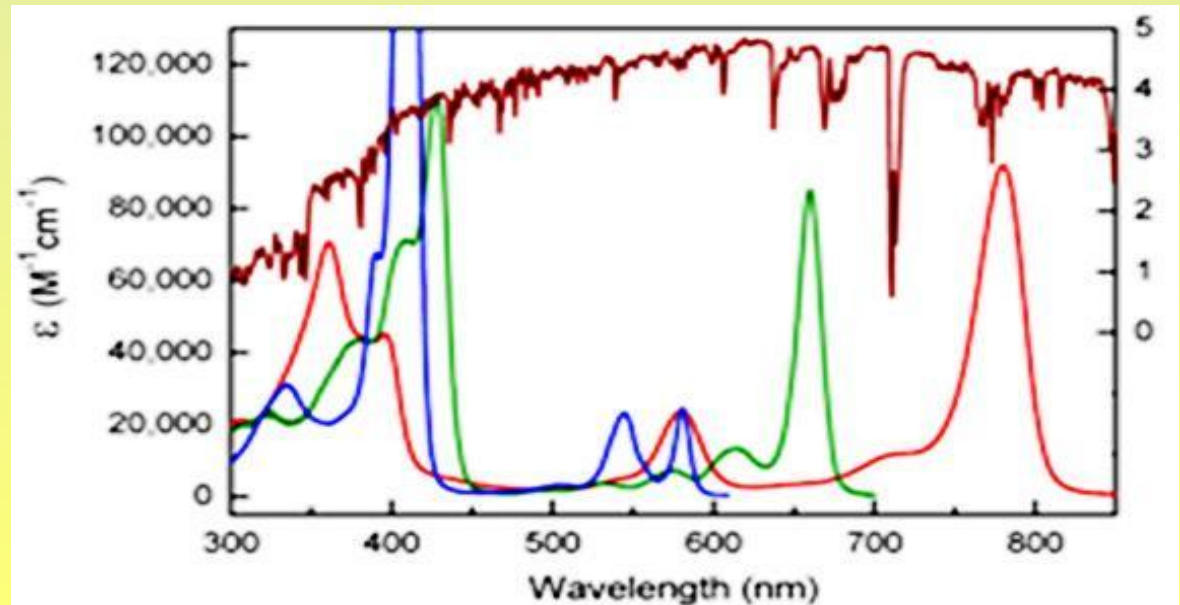


Бактериохлорины

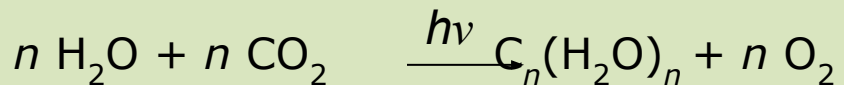
$\lambda_{\max} \sim 700-800+$ нм

Химические модификации с добавлением новых хромоформных групп обеспечивают гипсохромный или батохромный сдвиг

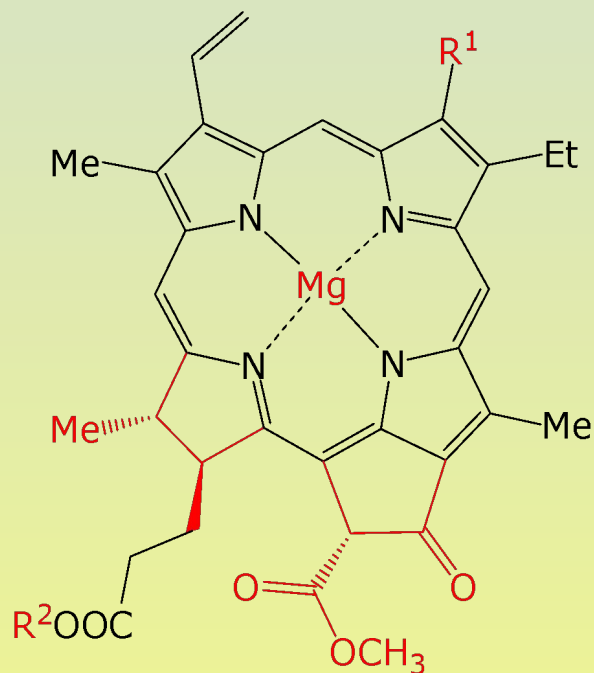
λ_{\max}



Природные хлорофиллы



Зеленый лист или вернее микроскопическое зерно – хлорофилл, является фокусом, точкой в мировом пространстве, в котором с одного конца притекает энергия солнца, с другой – берут начало все проявления жизни на земле.
Тимирязев К.А.

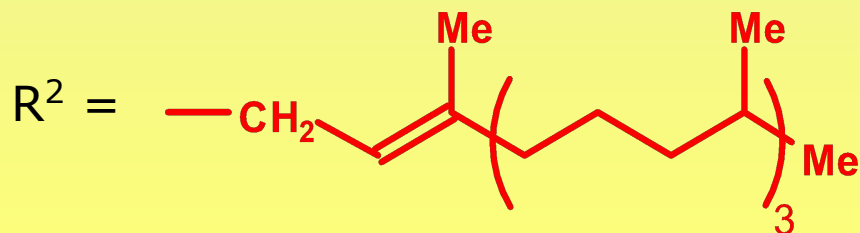


$\text{R}^1 = \text{Me}$ – Хлорофилл *a*
(Фишер 1940 г.)

$\text{R}^1 = \text{CHO}$ – Хлорофилл *b*

Особенности структуры:

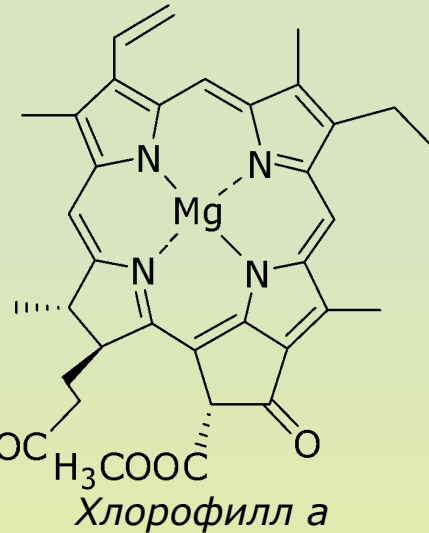
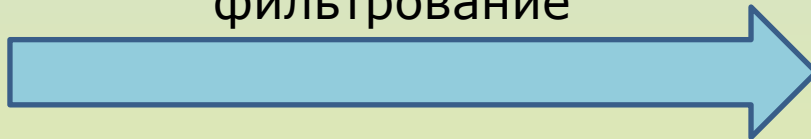
- Хлориновая система
- Наличие цикlopентенонового кольца
- Наличие остатка фитола
- 3 хиральных центра
- 7-8-*транс*-конфигурация



- остаток фитола $\text{C}_{20:1}$

Модификации хлорофилла *a*

Кипячение в ацетоне,
фильтрование

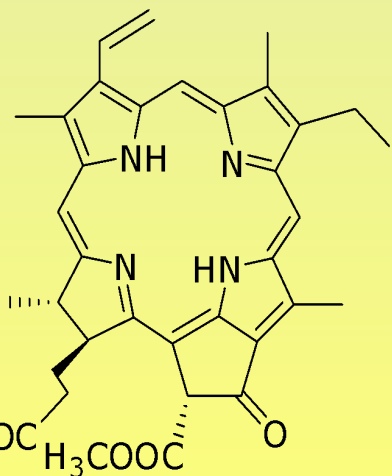


Spirulina platensis
alga powder

1. HCl, H_2O
2. CH_2N_2 в
 $(C_2H_5)_2O$

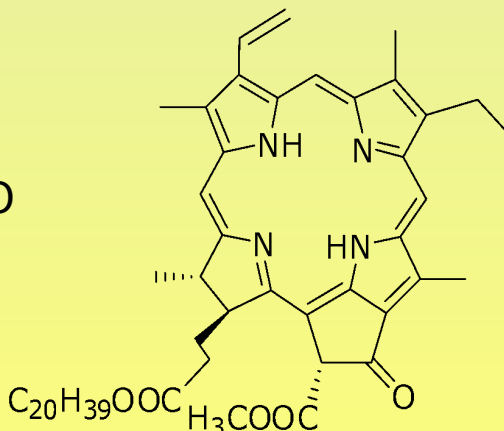
$HCOOCH_2CH_2COOH$

3. CH_2N_2 в $(C_2H_5)_2O$ | 1. $NaOH/O_2$;
2. HCl до $pH \sim 5$

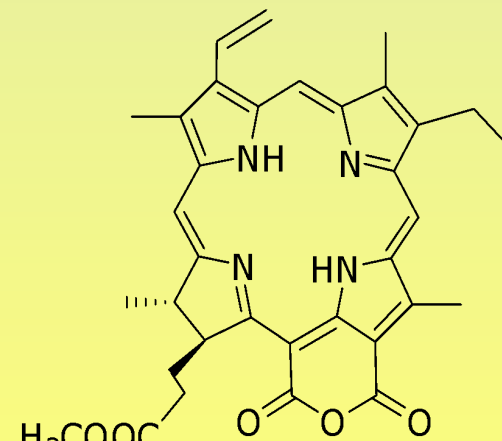


Метилвый эфир феофорбида *a*

1. HCl, H_2O
2. CH_2N_2 в
 $(C_2H_5)_2O$

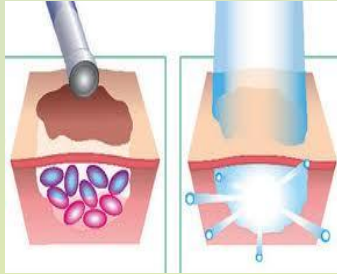


Феофитин *a*



Метилвый эфир
пурпурина-18

Фотодинамическая терапия — это форма фототерапии



Фотосенсибилизаторы (ФС)

Терапия

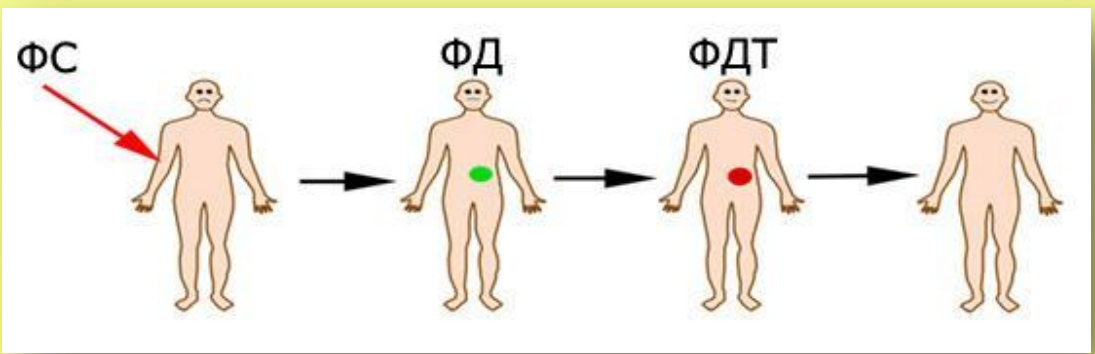
Диагностика

Тераностика

ФДТ
(фотодинамическая терапия)

ФД
(флуоресцентная диагностика)

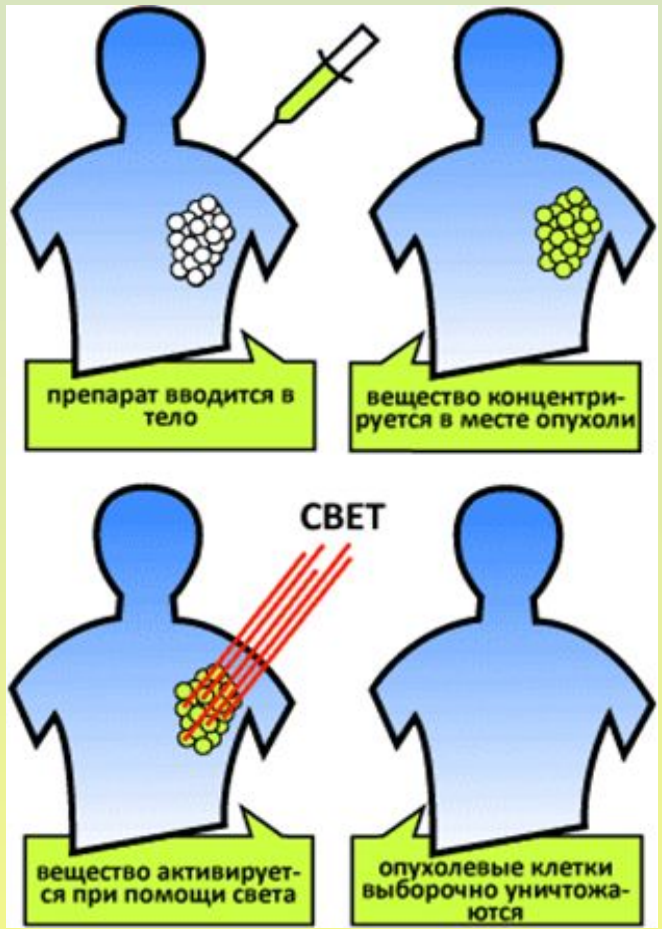
от
thera(peia) — забота и уход и *(diag)nostikos* — способность распознавать



Механизм действия ФДТ

Поглощенная доза облучения $\sim E_{\text{поглощения}}$

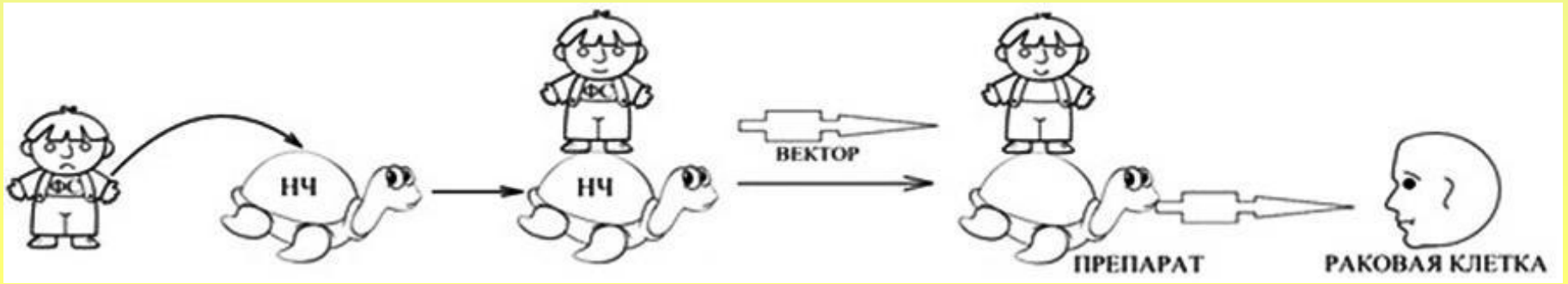
$$E_{\text{поглощения}} = h\nu_{\text{поглощения}} = \frac{hc}{\lambda_{\text{поглощения}}}$$



В историческом плане разработку ФС для ФДТ можно сравнить с восхождением альпиниста на гору.

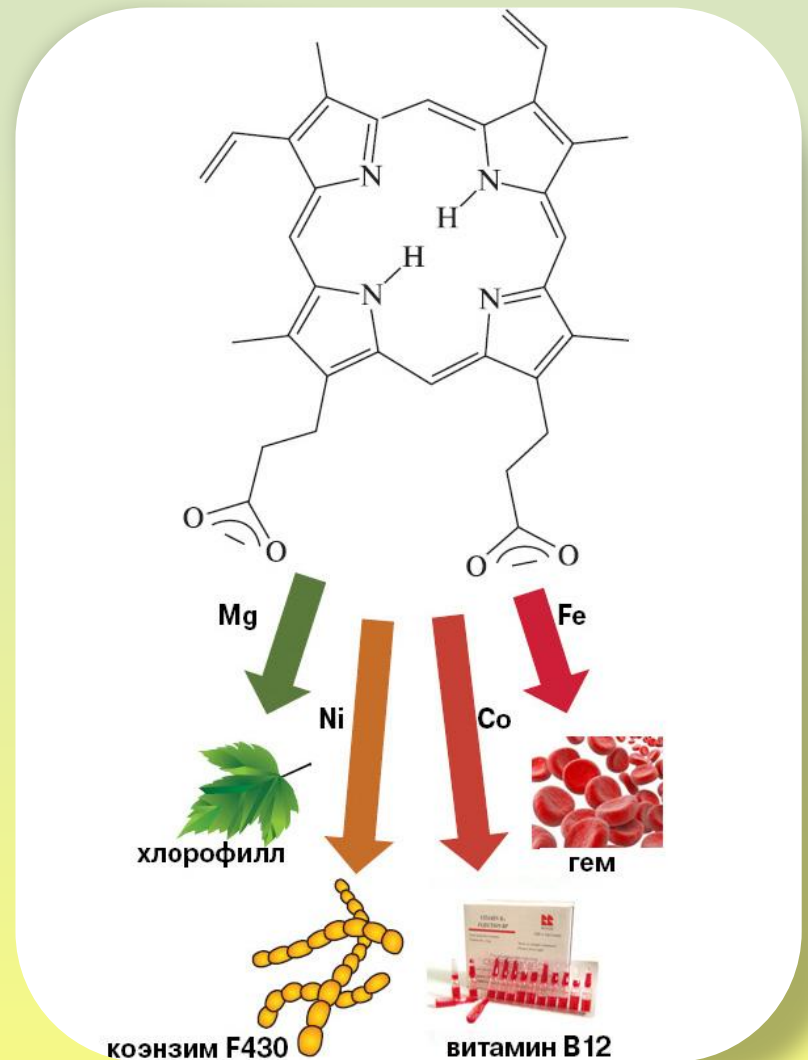
1. ФС первого поколения на основе порфиринов
2. Разработка ФС на основе природных и синтетических хлоринов и бактериохлоринов
3. Наноразмерные средства доставки ФС для антимикробной и противораковой ФДТ

Проблема таргетной доставки



Заключение

- Порфирины — природные пигменты, являющиеся производными порфина.
- Порфириновую структуру имеют многие соединения, обнаруженные в живых организмах.
- Порфирины широко применяются в медицине (ФДТ) и технике.
- Порфирины можно получить различными способами из моно-, ди-, три- и тетрапиррольных соединений.
- Хлорины и бактериохлорины — это гидрированные аналоги порфиринов, на основе которых создаются фотосенсибилизаторы нового поколения.



Спасибо за внимание!