

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

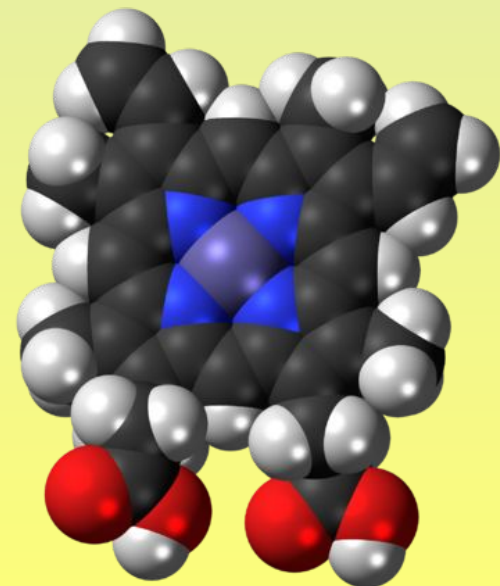
*Институт тонких химических технологий*  
Кафедра неорганической химии

# 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

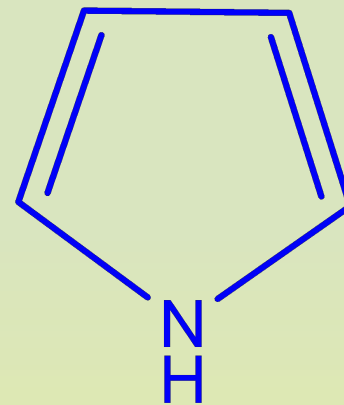


**Москва 2016**

# План лекции

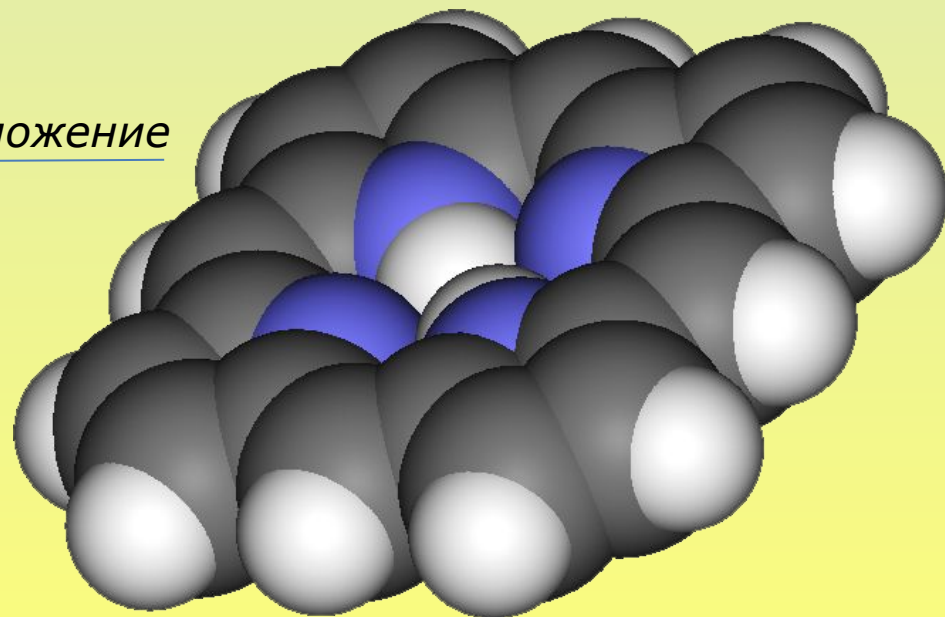
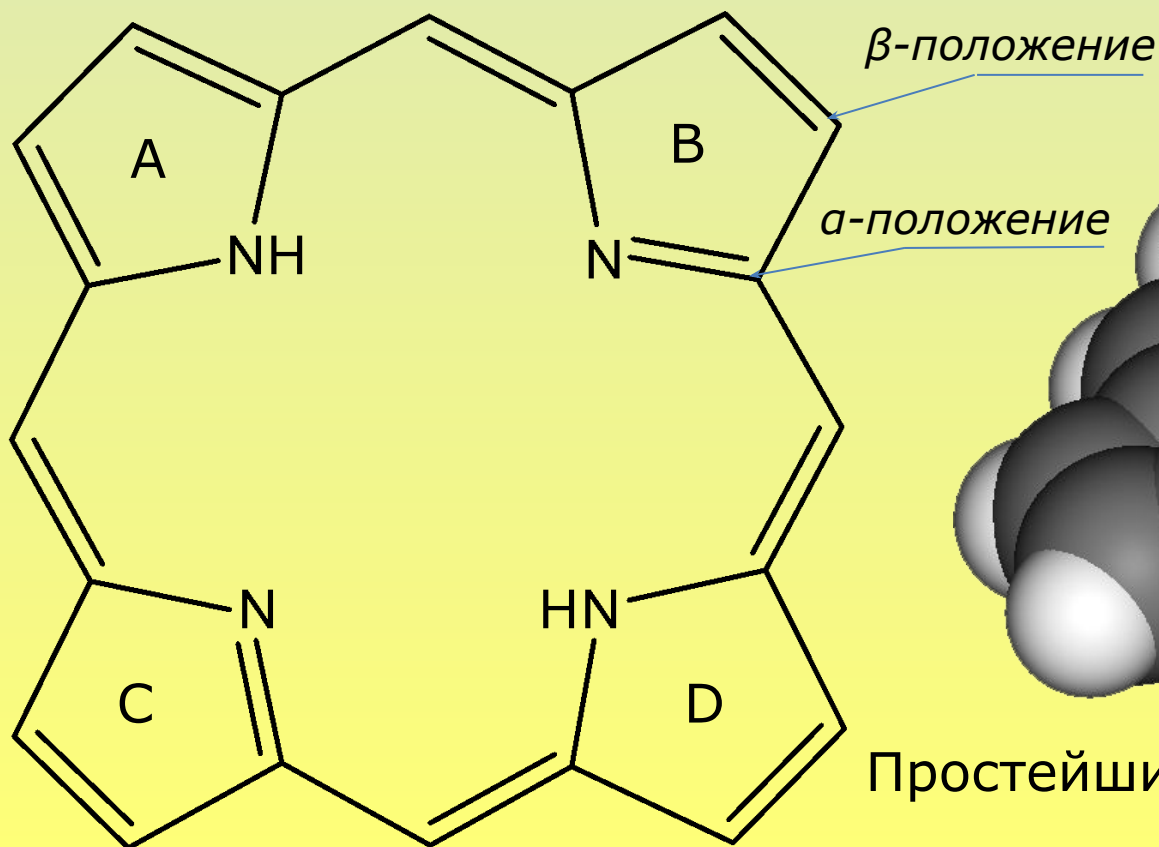
- ❖ Номенклатура порфиринов
- ❖ Применение порфиринов и их аналогов
- ❖ Порфирины в живых системах
- ❖ Синтез порфиринов
- ❖ Аналоги порфиринов
- ❖ Фотодинамическая терапия

**Порфирины** — природные и синтетические тетрапиррольные соединения, формально — производные порфина, макроцикла, образованного четырьмя *пиррольными* ядрами, соединенными по  $\alpha$ -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



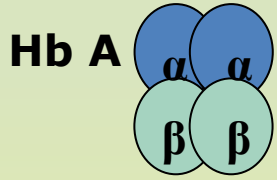
## Применение порфиринов и их аналогов

- 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

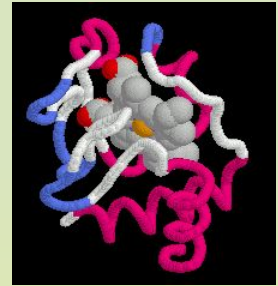
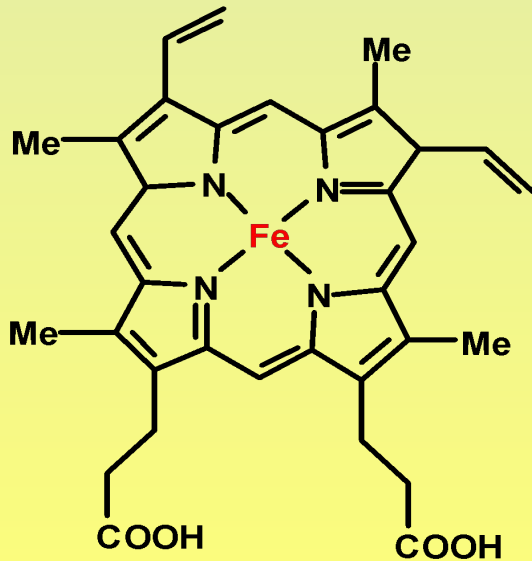
4 субъединицы:



**Гемоглобин**

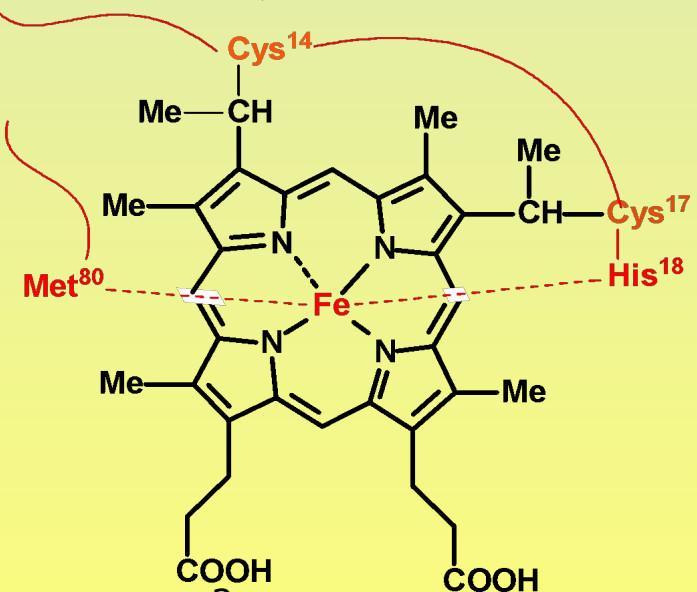
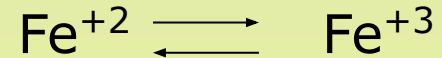
**Миоглобин**

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



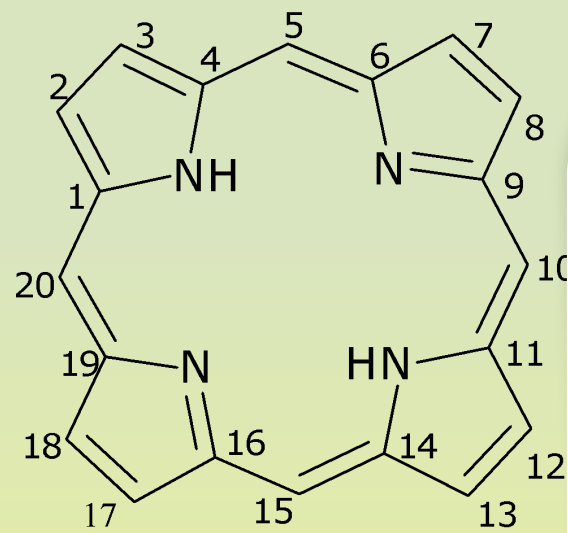
**Цитохромы**

Простетическая группа – комплекс порфирина с Fe в переменной валентности

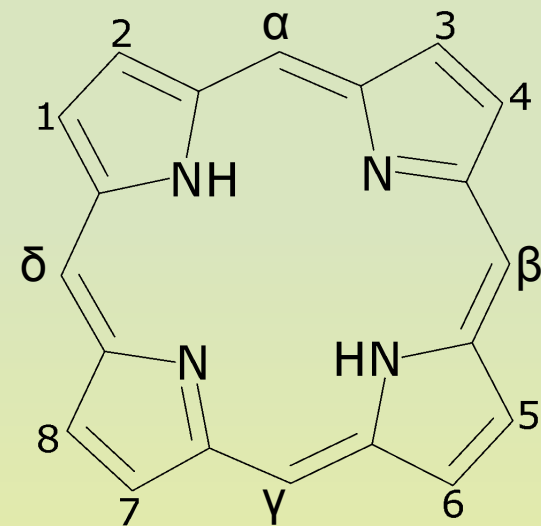
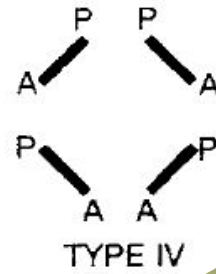
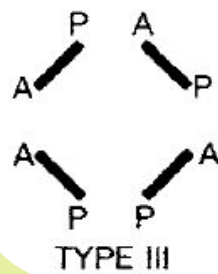
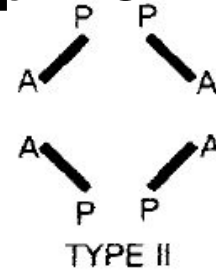
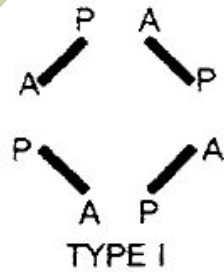


Гем ( $Fe^{+2}$ ) ферро-форма  
Гемин ( $Fe^{+3}$ ) ферри-форма

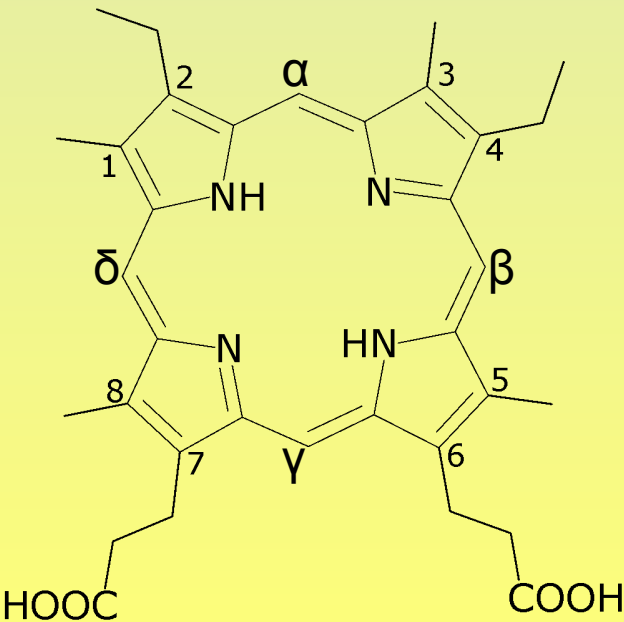
# Номенклатура и типы порфиринов



По IUPAC



По Фишеру



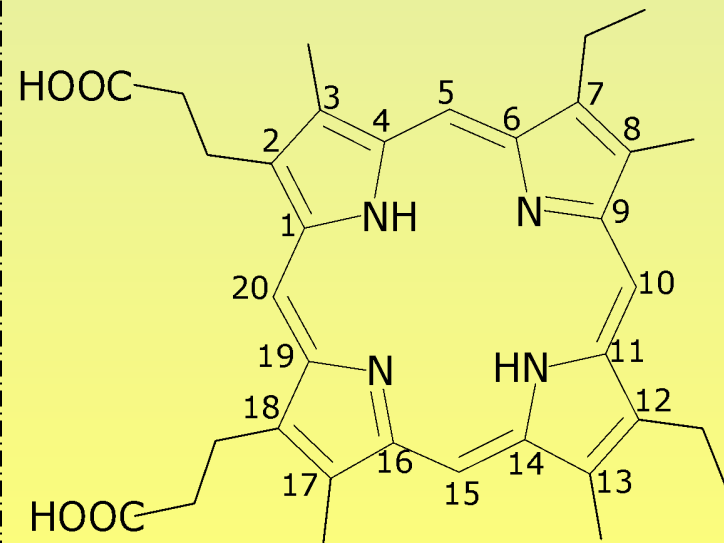
## Мезопорфирин IX:

по IUPAC

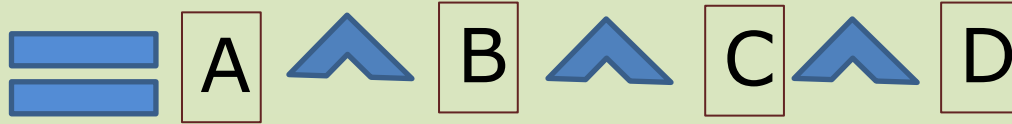
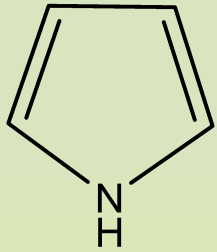
7, 12-  
диэтил-3,8,13,17-  
тетраметилпорфирин-  
2,16-дипропионовая  
кислота

по Фишеру

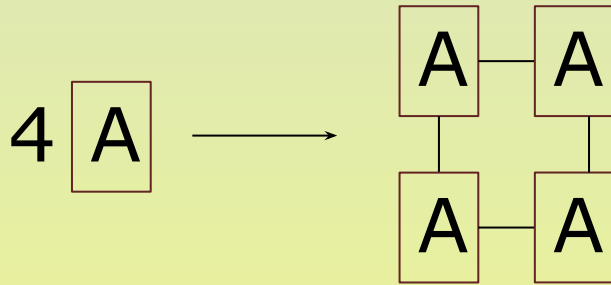
2, 4-диэтил-1,3,5,8-  
тетраметилпорфирин-  
6,7-дипропионовая  
кислота



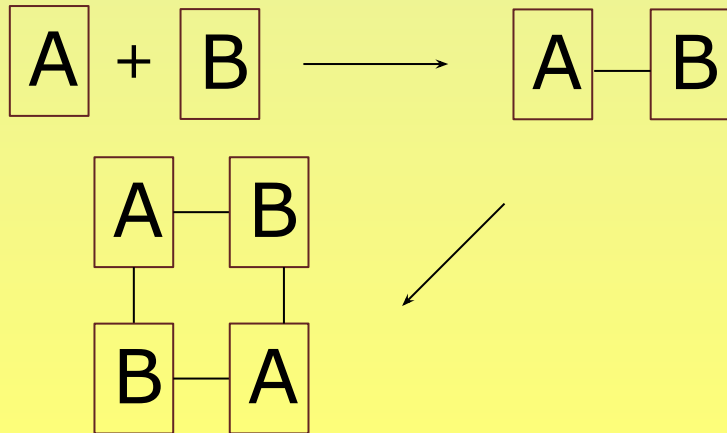
# Стратегии к химическому синтезу порфиринов



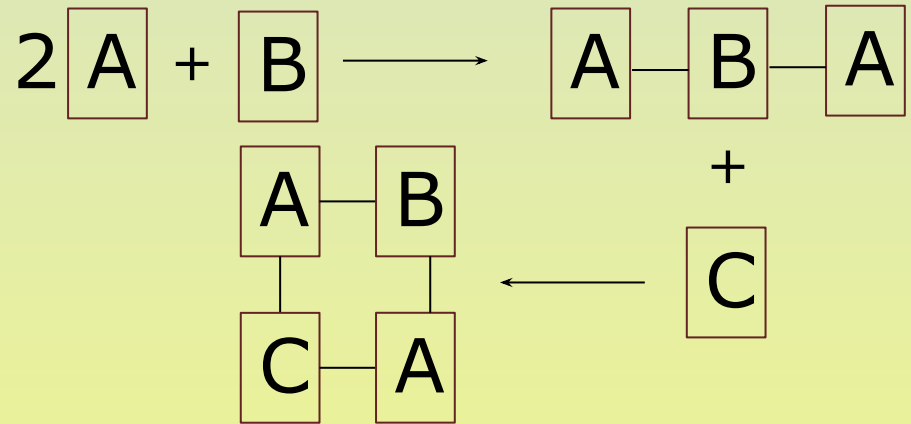
I. Конденсация по монопиррольному типу



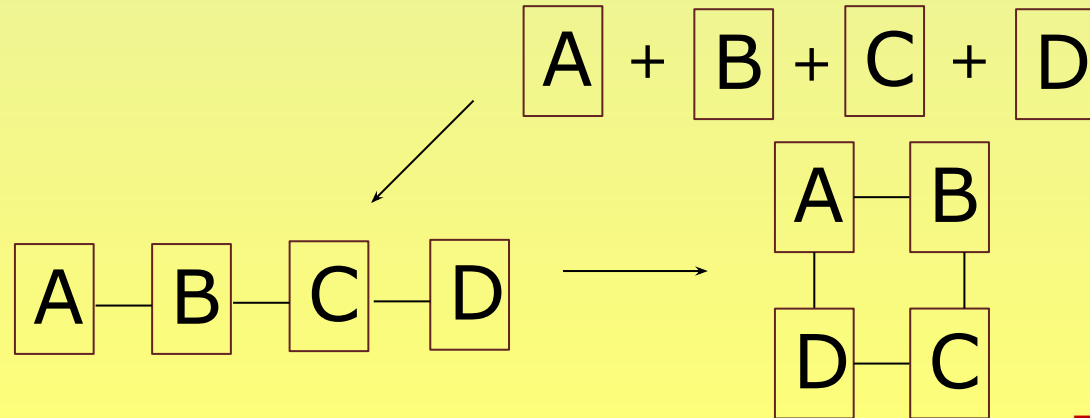
II. Синтез пирролов на основе дипиррольных соединений

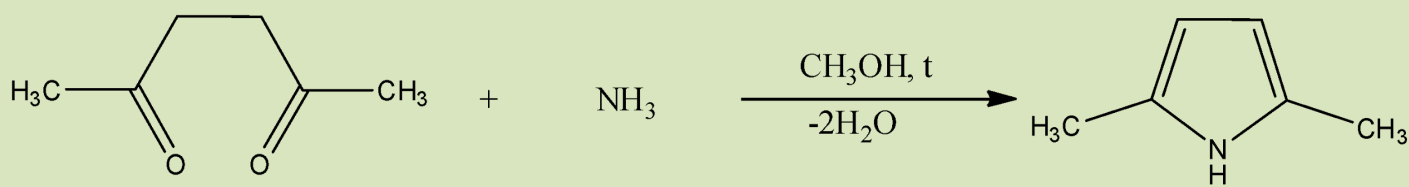


III. Сборка на основе трипиррольных соединений



IV. Через линейные тетрапиррольные соединения





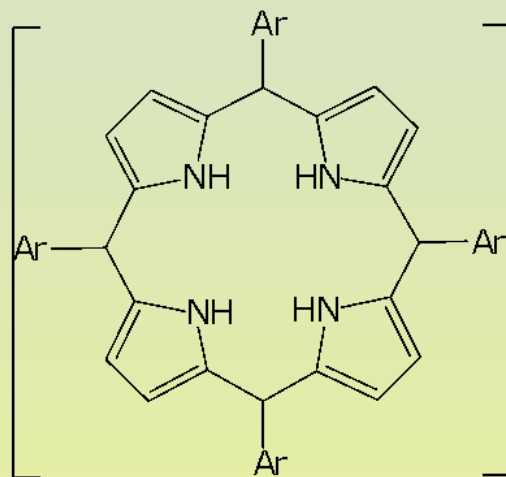
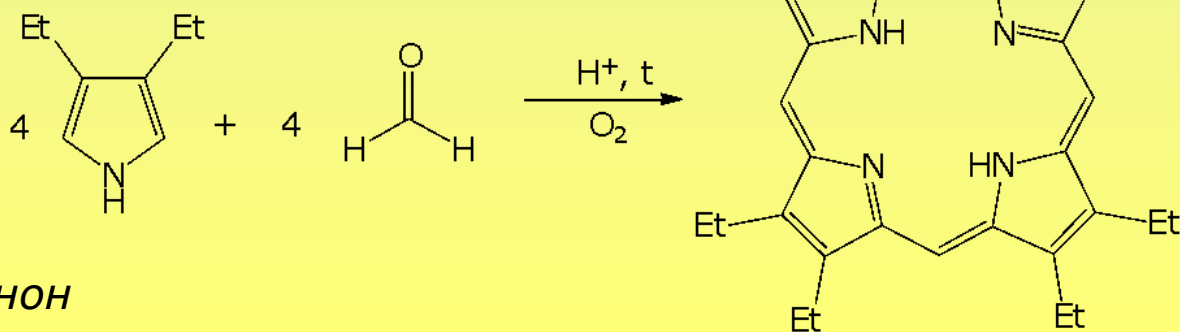
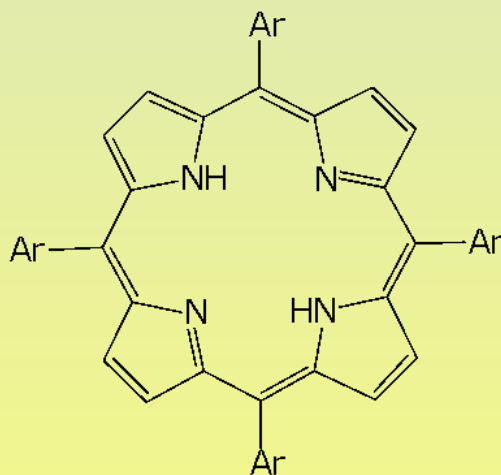
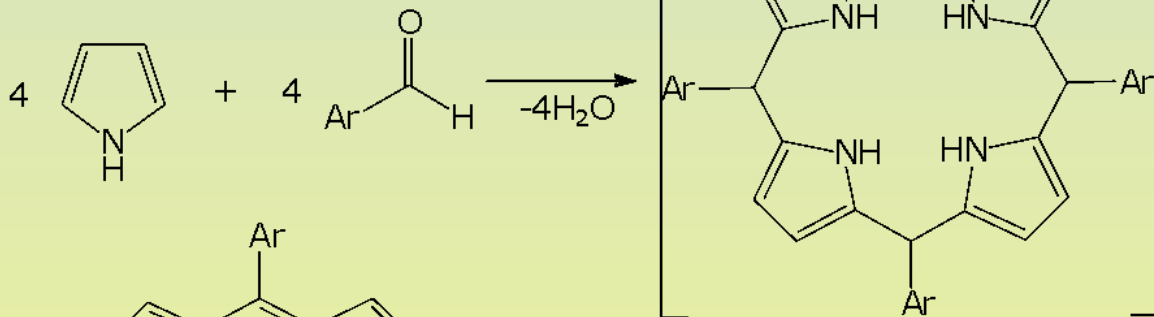
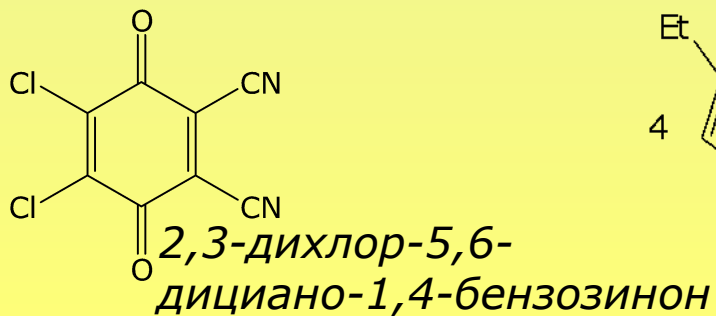
# Получение пирролов по Паалю-Кнорру

## I. Конденсация по монопиррольному типу

А) По Адлеру-Лонго: в среде  $\text{H}^+$ ;  
 $\Delta$ ;  $\text{O}_2$   $\eta \sim 40\%$

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

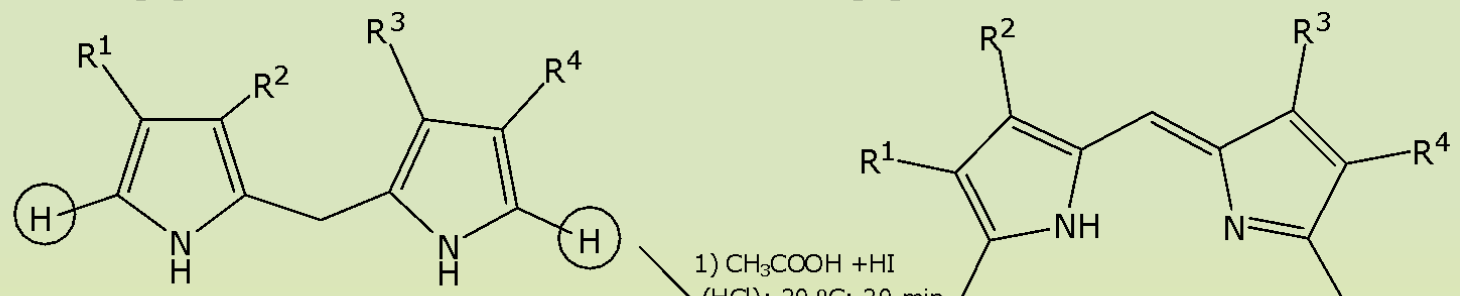
В) DDQ  $\eta \sim 40-60\%$



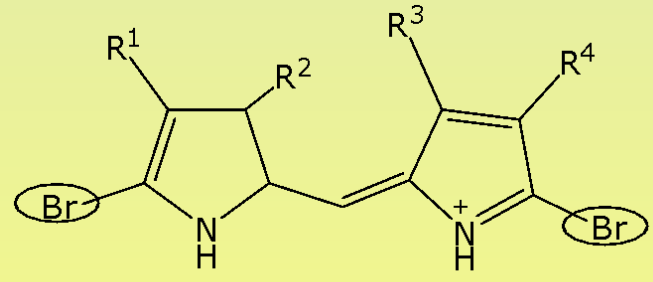
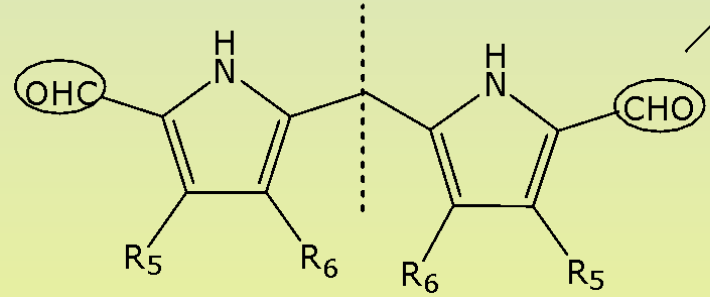
$\xrightarrow{[\text{O}]}$



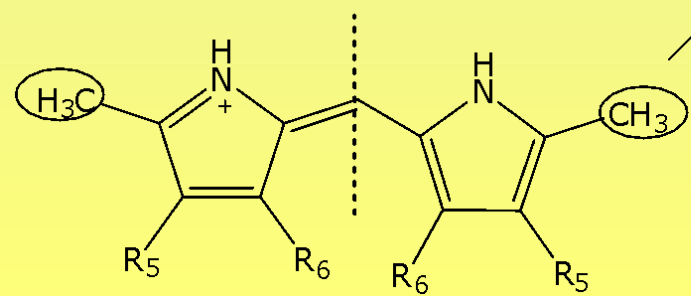
# II. Синтез пирролов на основе дипиррольных соединений



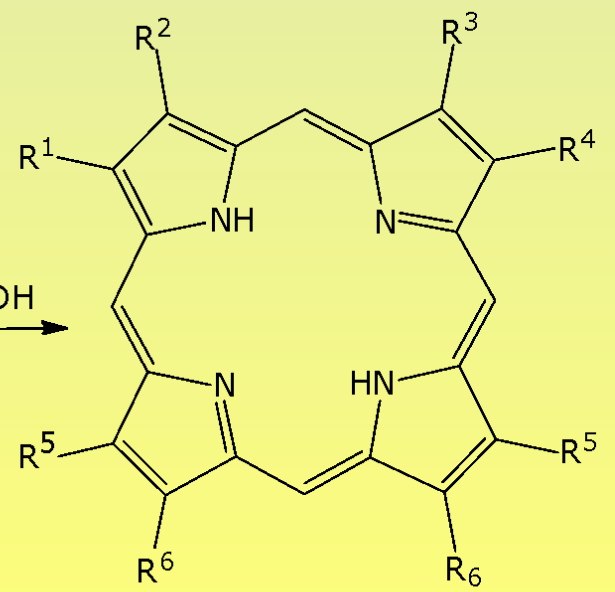
из дипирролилиметанов



из дипирролилиметенов

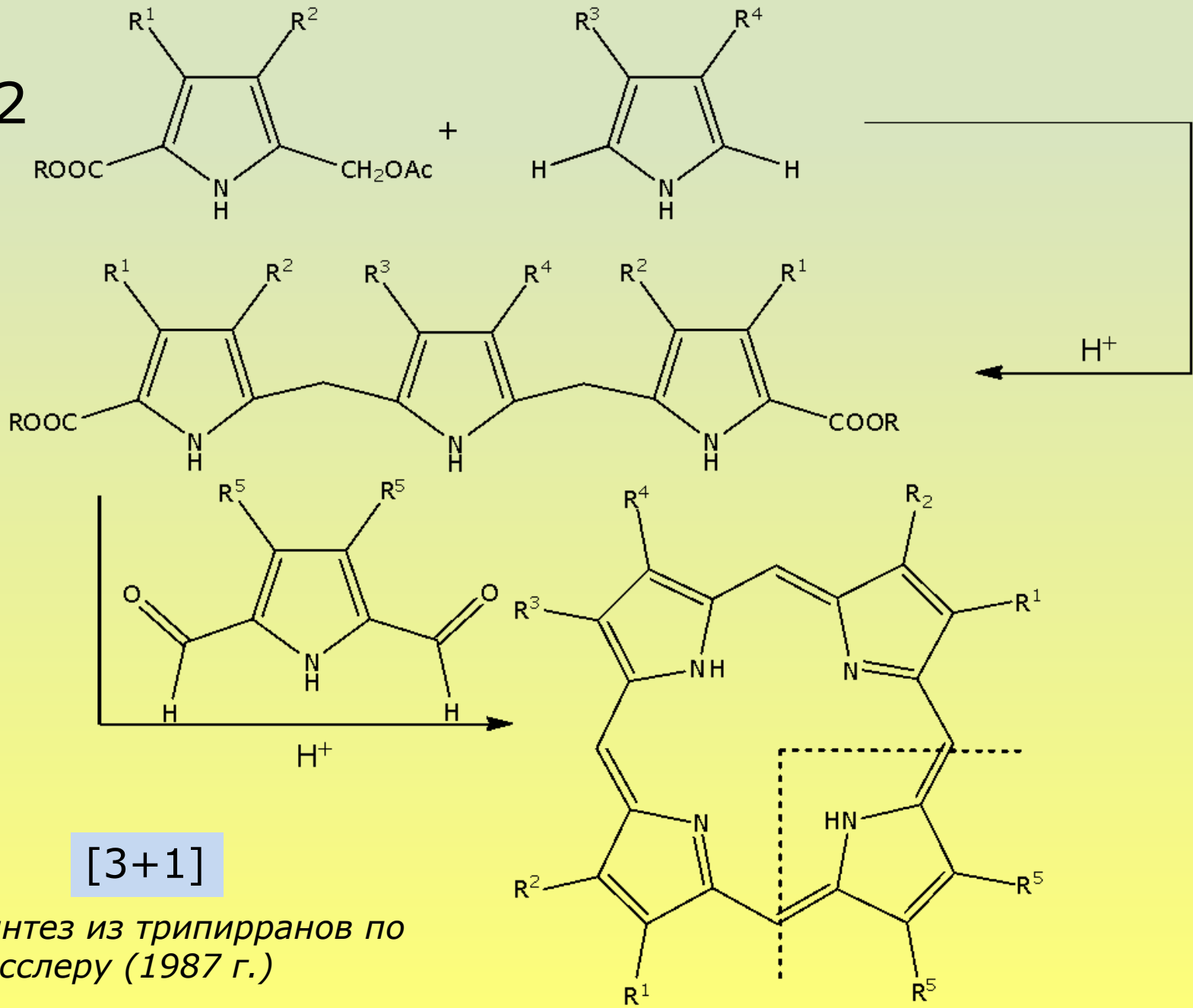


HCOOH



# III. Сборка на основе трипиррольных соединений

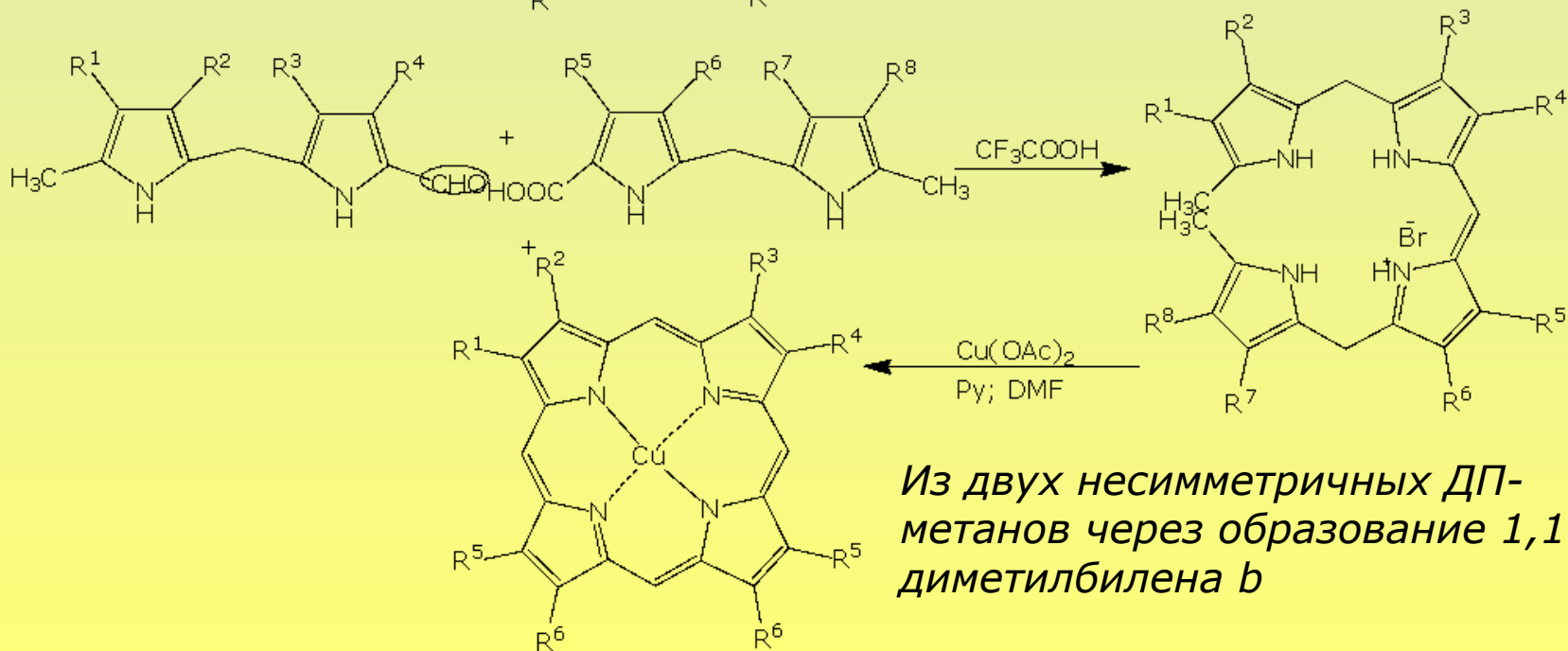
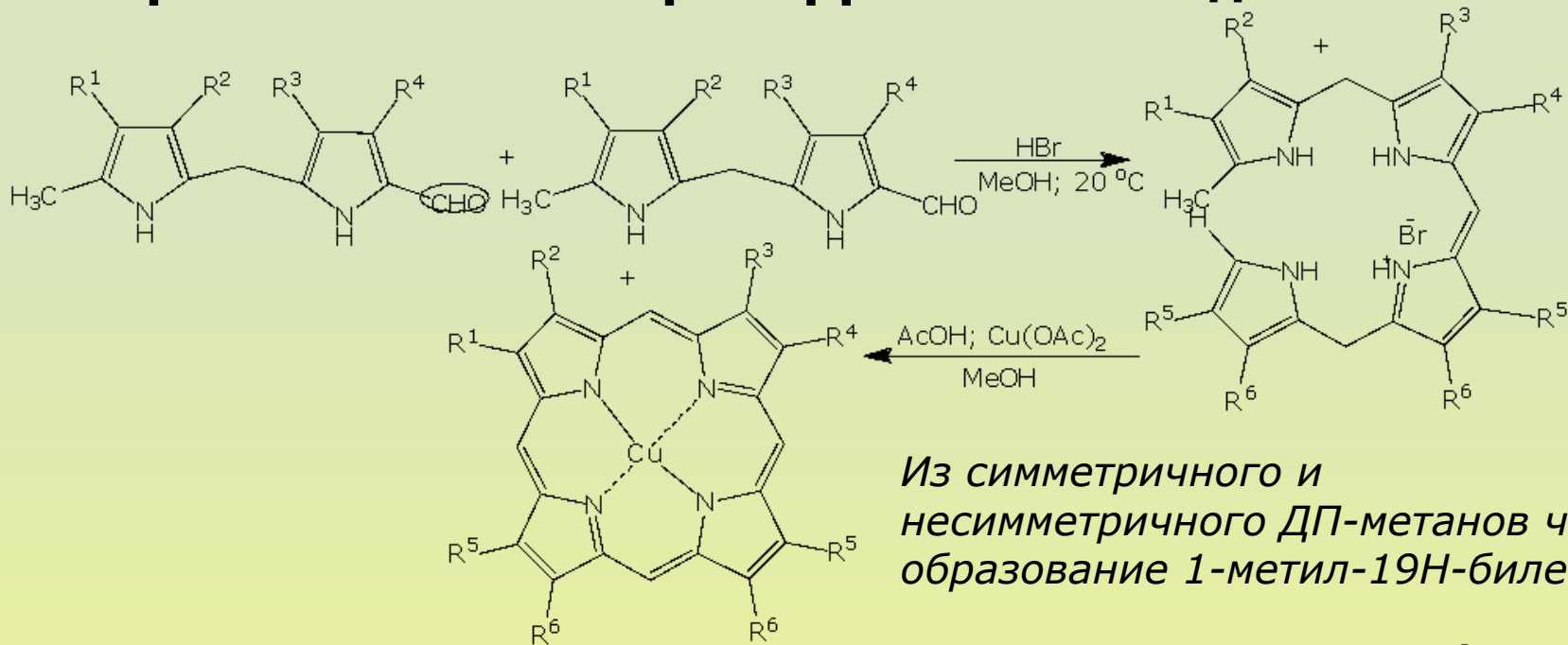
2



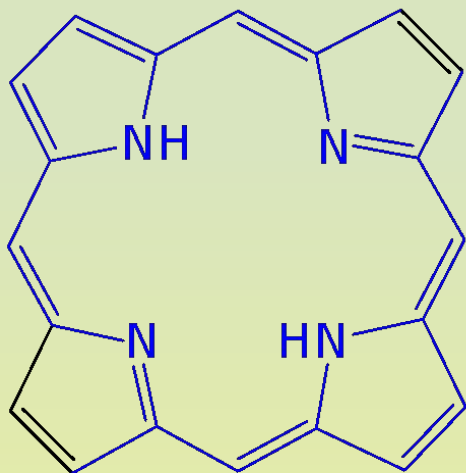
[3+1]

Синтез из трипирранов по Сэслеру (1987 г.)

# IV. Через линейные тетрапиррольные соединения

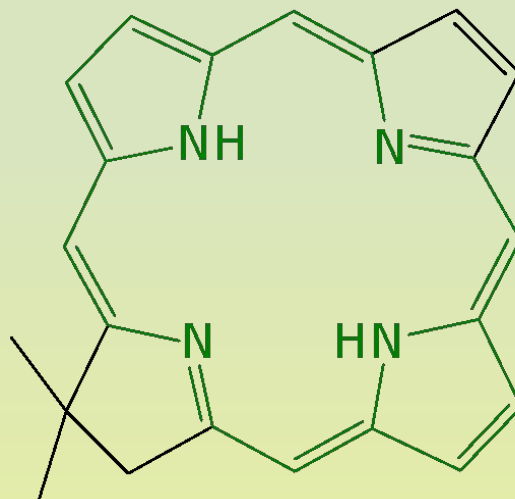


# Порфирины и их аналоги



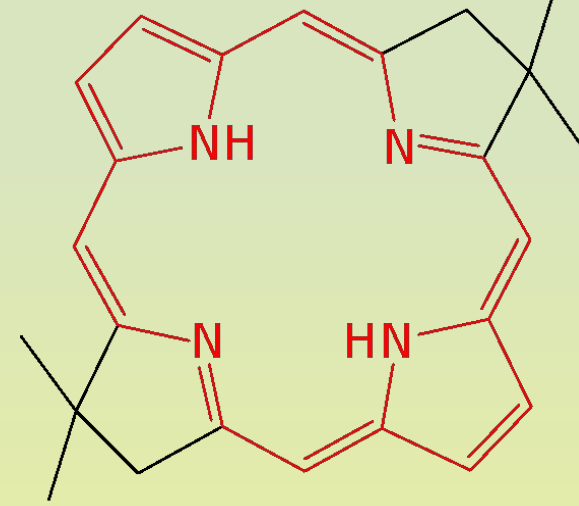
Порфирины

$\lambda_{\max} \sim 500-600$  нм



Хлорины

$\lambda_{\max} \sim 600-700$  нм

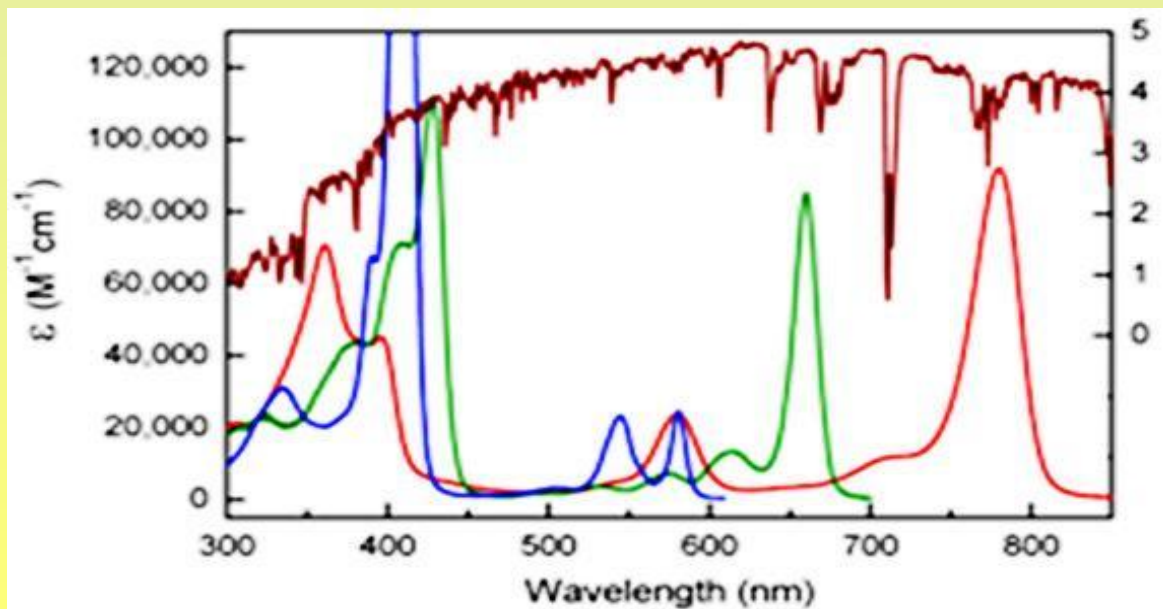


Бактериохлорины

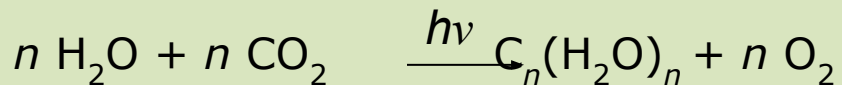
$\lambda_{\max} \sim 700-800+$  нм

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

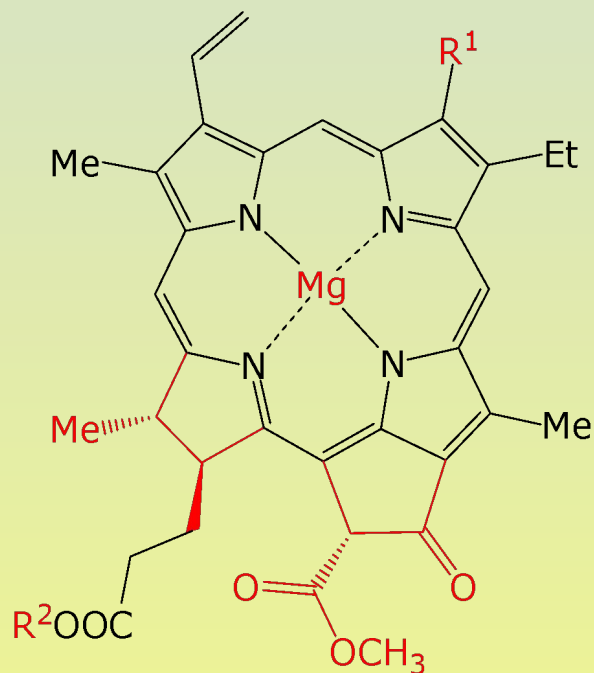
$\lambda_{\max}$



# 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.

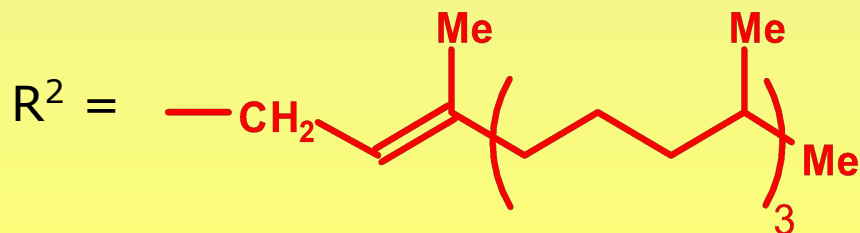


$\text{R}^1 = \text{Me}$  – Хлорофилл *a*  
(Фишер 1940 г.)

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

## Особенности структуры:

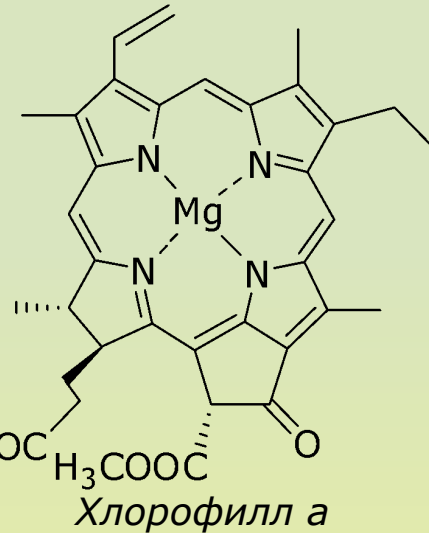
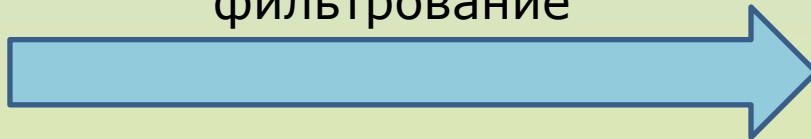
- Хлориновая система
- Наличие цикlopентенонового кольца
- Наличие остатка фитола
- 3 хиральных центра
- 7-8-*транс*-конфигурация



- остаток фитола  $\text{C}_{20:1}$

# Модификации хлорофилла *a*

Кипячение в ацетоне,  
фильтрование

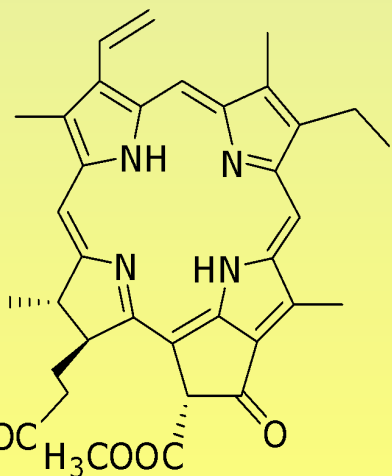


*Spirulina platensis*  
*alga powder*

1. HCl, H<sub>2</sub>O  
2. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в  
(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O

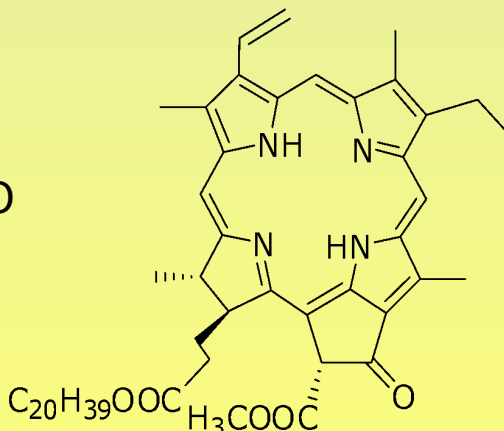
HCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH

3. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O | 1. NaOH/O<sub>2</sub>;  
2. HCl до pH ~5

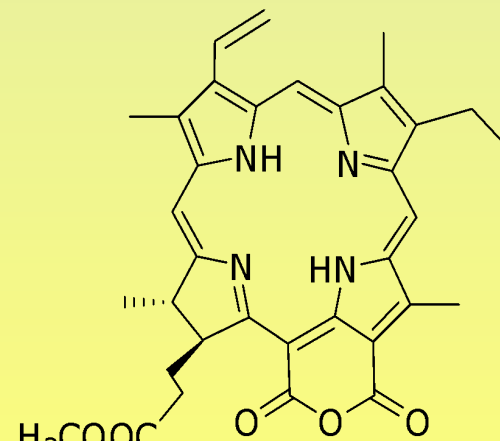


Метилловый эфир феофорбида *a*

1. HCl, H<sub>2</sub>O  
2. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в  
(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O

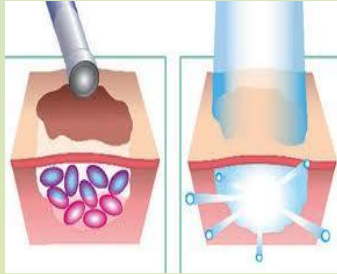


Феофитин *a*



Метилловый эфир  
пурпурина-18

**Фотодинамическая терапия** — это форма фототерапии



Фотосенсибилизаторы (ФС)

Терапия

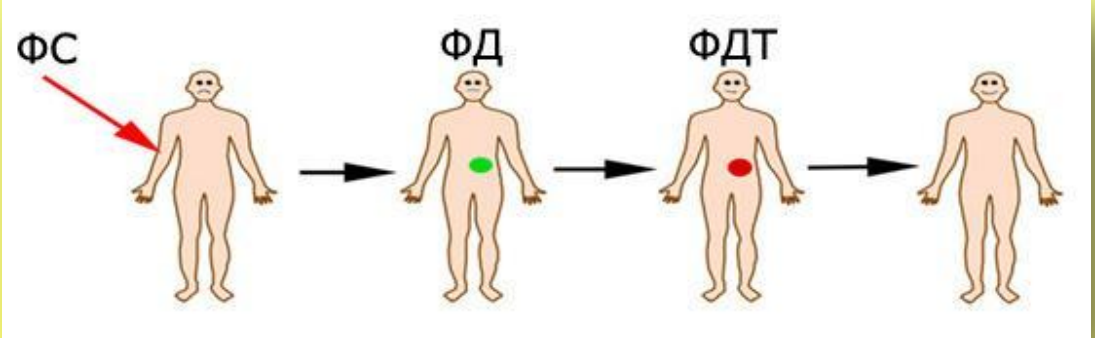
Диагностика

**Тераностика**

**ФДТ**  
(фотодинамическая терапия)

**ФД**  
(флуоресцентная диагностика)

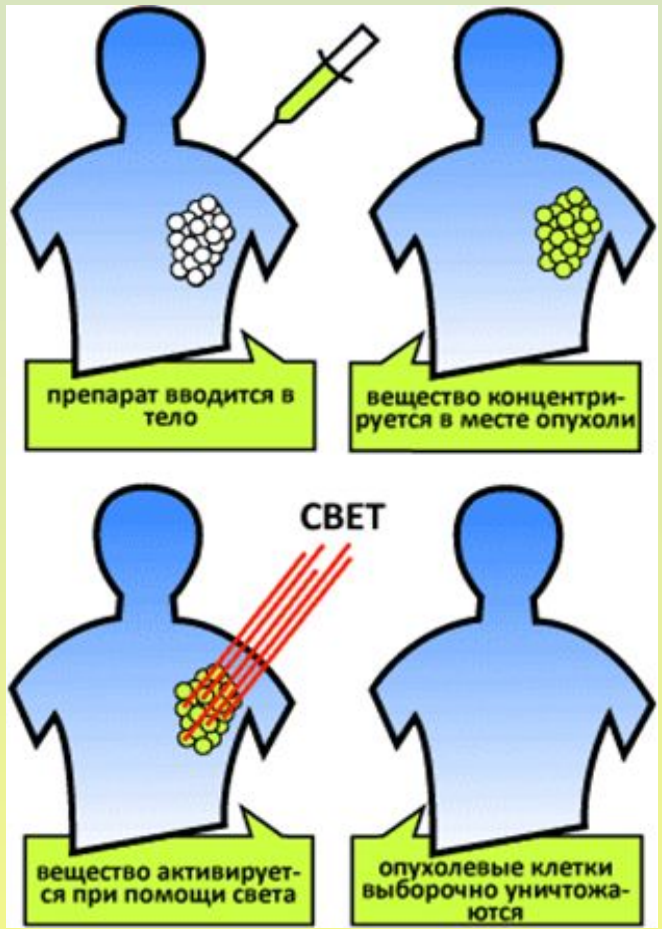
от  
*thera(peia)* — забота и уход и *(diag)nostikos* — способность распознавать



# Механизм действия ФДТ

Поглощенная доза облучения  $\sim E_{\text{поглощения}} \sim \frac{hc}{\lambda_{\text{поглощения}}}$

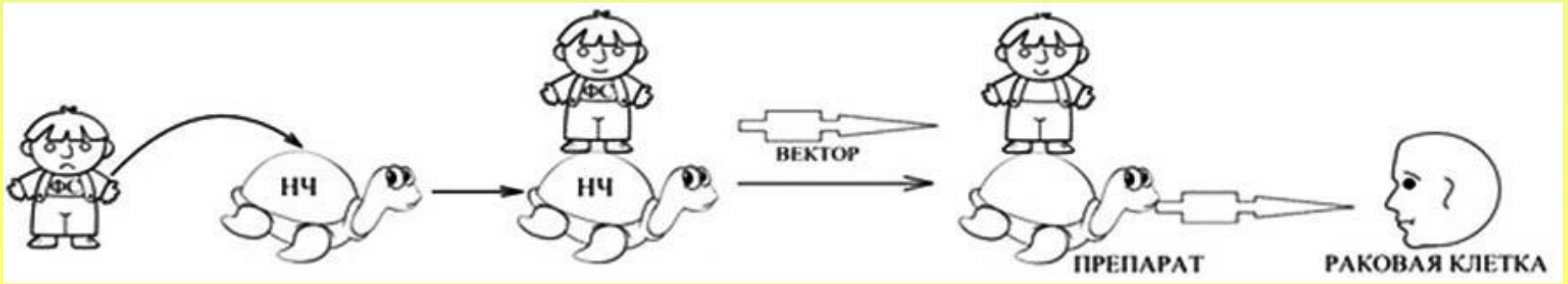
$$E_{\text{поглощения}} = h\nu_{\text{поглощения}} = \frac{hc}{\lambda_{\text{поглощения}}}$$



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

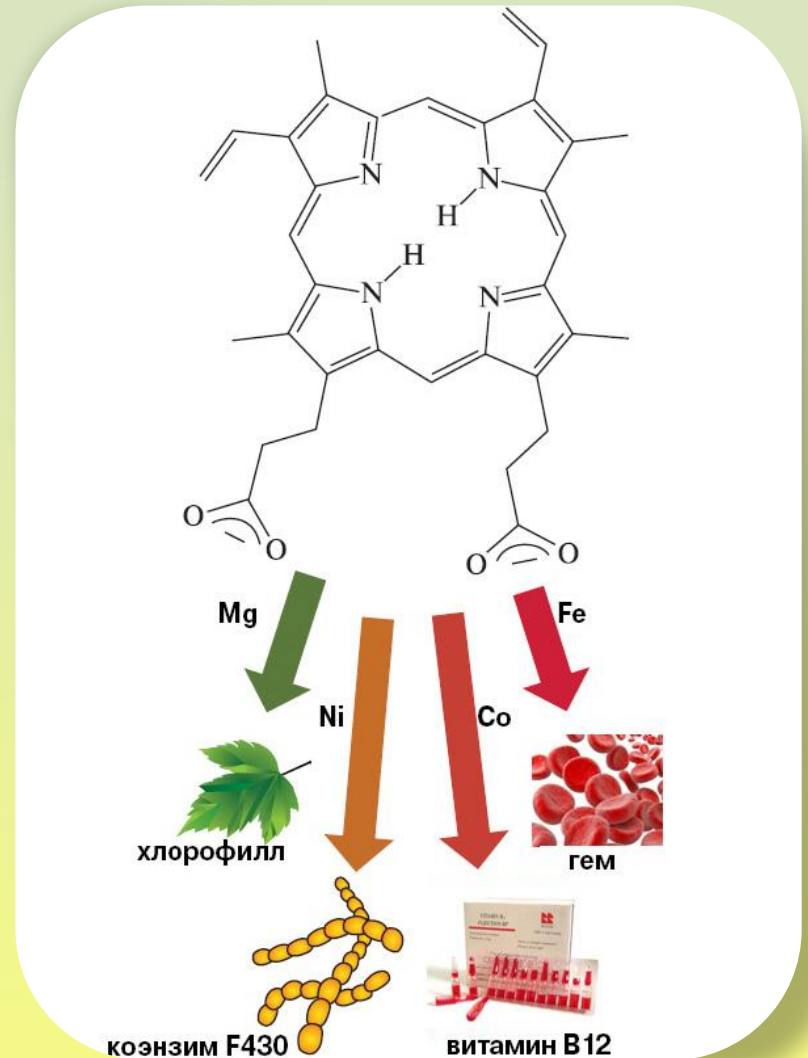
## Проблема таргетной доставки





# 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!**