

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМФИФИЛЬНЫХ МЕЗО-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПОРФИРИНОВ

*И.Н. Федулова, Н.В. Новиков, О.А. Угольникова, Н.А. Брагина,  
И.П. Ушакова, А.Ф. Миронов*

Осуществлен синтез амфифильных мезо-арилзамещенных порфиринов, содержащих длинноцепные гидрофобные заместители с терминальными карбоксильными и гидроксильными группами, через дипирролилметаны и с использованием монопиррольной конденсации. Синтезированные соединения позволят изучить влияние фрагментов амфифильной структуры порфиринов на самоагрегацию порфиринов в мицеллярных и бислойных модельных мембранных системах.

Синтетические тетрафенилпорфирины находят все большее применение в технике и медицине, что обусловлено их коммерческой доступностью, устойчивостью, особыми фотофизическими и электрохимическими свойствами, легкостью синтеза и модификации. Так, мезо-замещенные порфирины и их производные широко используются в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) в фотодинамической терапии (ФДТ) рака и других направлениях фотомедицины [1, 2].

Амфифильные порфирины в этом качестве представляют особый интерес, так как обладают высоким сродством к липопротеинам плазмы крови и могут доставляться в клетки-мишени путем рецептор-опосредованного эндоцитоза в виде ассоциатов с липопротеинами низкой плотности (ЛНП) [3]. Сочетание гидрофобных и гидрофильных заместителей в молекуле порфирина способствует накоплению последних в клеточных органеллах, увеличивая эффективность фотосенсибилизации. Синтезу и фармакокинетическому поведению амфифильных порфиринов посвящены работы [4–6].

Включение молекул порфиринов в модельные мембранные структуры (мицеллы и липосомы) позволяет предсказывать ориентацию, локализацию и агрегационное поведение ФС в клетках и тканях. Варьируя заряд функциональных групп на периферии молекулы макроцикла, рН водной среды и природу липидного агрегата, можно оказывать

влияние на специфические взаимодействия порфиринов с мембранным окружением клетки [7, 8].

Эффективность процесса фотосенсибилизации в клетках и тканях определяется структурными (конформация) и функциональными (время жизни и квантовый выход возбужденного состояния) параметрами ФС. Агрегация порфиринов в водных растворах и модельных мембранных окружениях влияет на их физико-химические характеристики, изменяя спектры поглощения и флуоресценции, уменьшая время жизни и квантовый выход возбужденного состояния, что приводит к значительному снижению фотодинамической активности [3]. Способность порфиринов к образованию различного рода агрегатов определяется целым рядом факторов: структурой молекулы, температурой, рН и ионной силой среды, наличием детергентов и др. [9].

Агрегация природных и синтетических порфиринов, несущих карбоксильные группы, была изучена в ряде работ [10–12]. Было показано, что карбоксильные производные порфиринов и их металлокомплексы эффективно связываются с альбуминами – основными белками плазмы крови, что в конечном итоге увеличивает эффективность ФС за счет направленного транспорта. Кроме того, гидроксильные и карбоксильные группы могут быть использованы для ковалентного присоединения к порфиринам фрагментов водорастворимых

полимеров (например, полиэтиленгликоля), что позволяет данному конъюгату легко проникать в опухолевые ткани и накапливаться в них [13].

С целью изучения агрегационных процессов в водной среде и модельных мембранных окружениях нами были синтезированы новые амфифильные 5,15-ди- и 5,10,15,20-тетра-алкоксиарилзамещенные порфирины, имеющие длинные гидрофобные заместители с терминальными карбоксильными и гидроксильными группами (рис. 1). Введение карбоксильных групп в молекулу порфирина способствует его

солюбилизации в водной среде, а наличие в порфиринах длинноцепочечных остатков позволит включать эти соединения в мицеллы и модельные фосфолипидные мембраны без нарушения их целостности.

Варьирование количества и длины алкоксильных цепей, а также природы гидрофильных групп позволит оценить степень влияния элементов амфифильной структуры молекулы порфиринов на процессы агрегации и встраивания (ориентация и локализация) в мицеллярные и бислоиные липидные агрегаты.

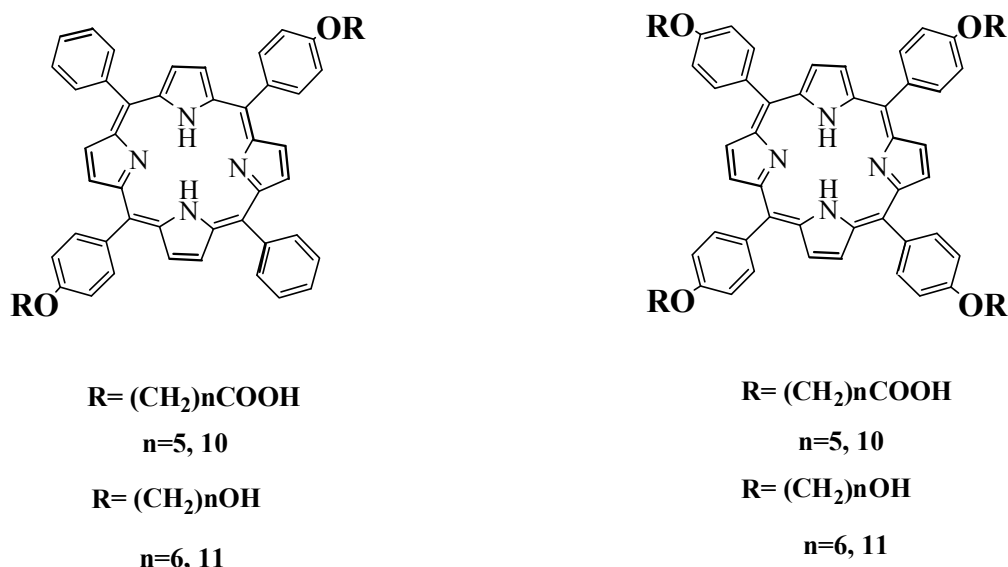


Рис. 1.

Ранее ковалентное присоединение липофильных остатков высших спиртов к молекуле порфирина осуществляли алкилированием (оксифенил)производных тетрафенилпорфиринов алкилбромидами в среде диметилформамида при длительном кипячении [8, 14]. Малорастворимые в органических растворителях оксифенилпорфирины получали гидролизом метоксипроизводных тетрафенилпорфиринов, синтезированных конденсацией пиррола с соответствующими метоксибензальдегидами [15].

Нами предложен более простой и удобный синтез липопорфиринов, согласно которому остатки высших жирных кислот и спиртов вводят в молекулы бензальдегидов и дипирролилметанов на начальных стадиях синтеза порфиринов [16, 17]. Это позволило существенно упростить схему, увеличить

общий выход порфиринов, избежать проблем с растворимостью промежуточных продуктов и облегчить очистку целевых порфиринов.

Синтез порфиринов осуществляли двумя путями: с использованием дипирролилметанов [18] и на основе монопиррольной конденсации [19] (схема 1).

Построение молекулы порфирина из мезо-замещенных дипирролилметанов и замещенных бензальдегидов позволяет получить симметричные структуры с требуемым набором заместителей. мезо-Арилзамещенные дипирролилметаны (**IIa**) и (**IIб**) с длинными гидрофобными заместителями синтезировали с выходами 45–80% конденсацией замещенных бензальдегидов (**Ia**) и (**Iб**) с большим избытком пиррола, служащего также растворителем [18].

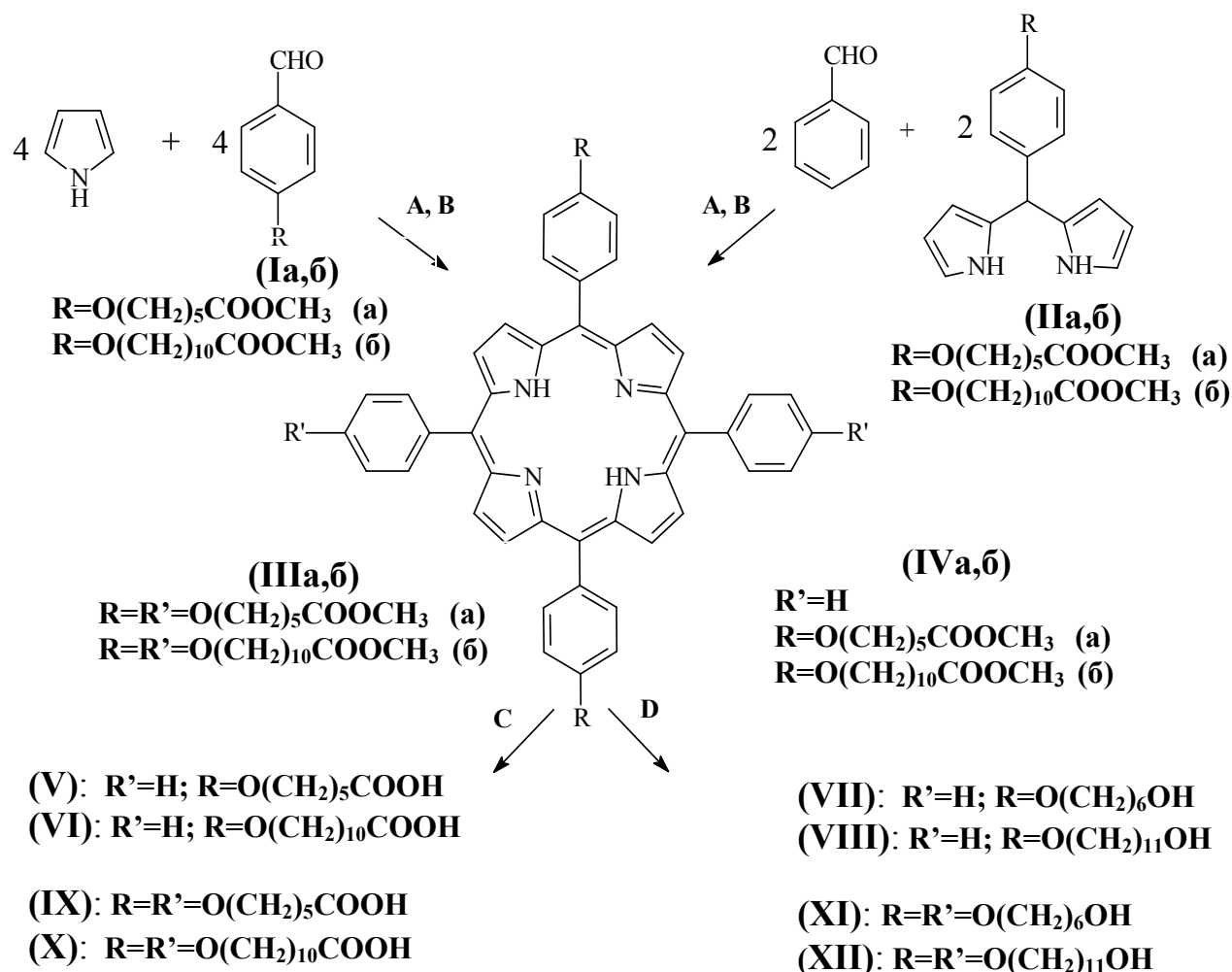


Схема 1. Реагенты и условия: **A** –  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , EtOH; **B** – DDQ; **C** – 50% водный KOH – ТГФ, кипячение, 20 ч; **D** –  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ.

Замещенные бензальдегиды **(Ia)** и **(Iб)** получали алкилированием *n*-гидроксибензальдегида метиловыми эфирами бромгексановой и бромундекановой кислот, соответственно [16]. *мезо*-5,15-Бис(4-(метоксикарбонилалкилоксифенил))-10,20-дифенилпорфины **(IVa)** и **(IVб)** были получены конденсацией соответствующих *мезо*-замещенных дипирролилметанов **(IIa)** и **(IIб)** с бензальдегидом с выходами 25-30% [16].

Для получения 5,10,15,20-тетрафенилпорфиринов мы использовали усовершенствованный метод монопиррольной конденсации, в условиях которого максимальные выходы порфиринов достигаются при концентрациях бензальдегида и пиррола, равных  $10^{-2}$  М [19]. Исходя из замещенных бензальдегидов **(Ia)** и **(Iб)** и пиррола нами были синтезированы симметричные *мезо*-

тетракис(4-(метоксикарбонилалкилоксифенил))порфины **(IIIa)** и **(IIIб)** с выходами 30–35%.

Модификация терминальной сложноэфирной группы позволила нам получить целевые амфифильные порфирины **(V–XII)**. Щелочным гидролизом в двухфазной системе водный раствор гидроксида калия – ТГФ с количественным выходом были получены соединения **(V, VI, IX, X)**. Восстановление алюмогидридом лития интермедиатов **(IIIa,б)** и **(IVa,б)** давало порфирины **(VII, VIII, XI, XII)**. Для всех синтезированных порфиринов были получены металлокомплексы с цинком.

Индивидуальность и структура полученных соединений были подтверждены данными ТСХ, УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Порфирины с карбоксильными группами **(V, VI, IX, X)** растворимы в органических растворителях и в водной

среде при щелочных значениях рН. Нами изучается способность полученных амфифильных порфиринов и их металлокомплексов к образованию агрегатов в водной и органической средах, влияние структуры и различных факторов среды на эти процессы. Амфифильные порфирины

(V–XII) могут быть использованы как для создания материалов с особыми фотохимическими и жидкокристаллическими свойствами, так и в качестве модельных соединений для исследования теоретических и прикладных аспектов ФДТ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали гидрид кальция, пятиокись фосфора, эфират трехфтористого бора, органические растворители отечественного производства; *n*-гидроксibenзальдегид, трифторуксусную кислоту (TFA) (Fluka); пиррол, бензальдегид, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), 6-бромгексановую и 11-бромундекановую кислоты (Merck), алюмогидрид лития (Aldrich). Хлороформ и хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора, пиррол – над гидридом кальция, тетрагидрофуран – над алюмогидридом лития.

ИК-спектры записывали на фурье-спектрометре Bruker Equinox 55 (Германия). Спектры ЯМР получали на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц, измерения проводили по шкале  $\delta$ , внутренний стандарт TMS, растворитель CDCl<sub>3</sub>. Электронные спектры снимали на спектрофотометре Jasco UV-7800 (Япония) в хлористом метиле. Масс-спектры регистрировали на приборе Bruker Ultraflex (Германия) TOF/TOF методом MALDI.

ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier). Хроматографическую очистку соединений осуществляли на открытых колонках с силикагелем G 60 (Sigma), флэш-хроматографию проводили в системе А: хлороформ–гексан, 4 : 1.

**мезо-(4-(5-Метоксикарбонилпентил)-оксифенил)дипирролилметан (IIa).** Через раствор 0.7 г (2.8 ммоль) 4-(5-метоксикарбонилпентилокси)бензальдегида (Ia) в 7.5 мл (111.9 ммоль) пиррола течение 5 мин пропускали инертный газ, затем прибавляли 9.5 мкл (0.128 ммоль) трифторуксусной кислоты и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 20 мл хлористого метилена, промывали 0.1 н. NaOH, затем водой до нейтральной реакции и сушили сульфатом натрия. Проводили флэш-хроматографию, элюировали системой А. Растворители удаляли в вакууме при 40 °С. Кристаллизовали из этанола, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход: 0.45 г (45%);  $R_f$  0.6 (хлороформ–гексан–триэтиламин, 4:1:0.1). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3380 ( $\nu_{NH}$  пиррол); 3100 ( $\nu_{CH}$  пиррол); 2927 ( $\nu_{асим}$  CH<sub>2</sub>); 2854 ( $\nu_{сим}$  CH<sub>2</sub>); 1733 ( $\nu_{C=O}$  COOCH<sub>3</sub>); 1610 ( $\delta_{NH}$  пиррол); 1561 ( $\nu_{C-C}$  пиррол); 1468 ( $\delta_{асим}$  CH<sub>2</sub>); 1364 (C–C<sub>мет.</sub>); 1245 ( $\nu_{асим}$  R–O–R'); 1027 ( $\nu_{сим}$  R–O–R'); 841 ( $\delta_{CH}$  Ar); 717 ( $\delta$ (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.43 (2H, m, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.73 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.29 (2H, t, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.9 (2H, t, OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOCH<sub>3</sub>), 6.77-7.03 (4H, d, ArH), 7.89 (2H, ушир. s, NH).

### мезо-(4-(10-Метоксикарбонилдецил)-оксифенил)дипирролилметан (IIб).

Получали из 0.412 г (1.34 ммоль) 4-метоксикарбонилдецилоксибензальдегида (Ia) в 3.7 мл (53.76 ммоль) пиррола аналогично соединению (IIa). Выход 0.45 г (86%);  $R_f$  0.6 (хлороформ–гексан–триэтиламин, 4:1:0.1). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3380 ( $\nu_{NH}$  пиррол); 3100 ( $\nu_{CH}$  пиррол); 2927 ( $\nu_{асим}$  CH<sub>2</sub>); 2854 ( $\nu_{сим}$  CH<sub>2</sub>); 1733 ( $\nu_{C=O}$  COOCH<sub>3</sub>); 1610 ( $\delta_{NH}$  пиррол); 1561 ( $\nu_{C-C}$  пиррол); 1468 ( $\delta_{асим}$  CH<sub>2</sub>); 1364 (C–C<sub>мет.</sub>); 1245 ( $\nu_{асим}$  R–O–R'); 1027 ( $\nu_{сим}$  R–O–R'); 841 ( $\delta_{CH}$  Ar); 717 ( $\delta$ (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1.55 (12H, ушир. m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 1.63 (2H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 1.97 (2H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.35 (2H, t, J = 7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 6.75-7.01 (4H, d, ArH), 7.90 (2H, ушир. d, NH).

### 5,10,15,20-Тетра(4-(10-метоксикарбонилпентил)оксифенил)порфирин (IIIa).

Раствор 375 мг (1.5 ммоль) 4-метокси-карбонилпентилоксибензальдегида (**Ia**) и 100 мг (1.5 ммоль) пиррола в 150 мл безводного дихлорметана с каталитическим количеством этанола насыщали при перемешивании инертным газом в течение 5 мин. Затем добавили 20 мкл (0.15 ммоль) эфирата трехфтористого бора. После 1 ч перемешивания в атмосфере инертного газа добавляли 300 мг (1.35 ммоль) DDQ и перемешивали еще 30 мин. Для очистки продукта проводили флэш-хроматографию на силикагеле (система А) и колоночную хроматографию на силикагеле (элюент – хлороформ). Кристаллизовали из петролейного эфира. Выход: 138 мг (31%);  $R_f$  0.9 (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): -2.81 (2H, s, NH), 1.63 (8H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78 (8H, m, J=7 Гц, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.95 (8H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.37 (8H, t, J=7 Гц, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.47 (8H, t, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>), 3.67 (12H, s, J=7 Гц, COOCH<sub>3</sub>), 7.21 (4H, d, J=7 Гц, (ArH)), 8.18 (4H, d, J=7 Гц, (ArH)), 8.82 (8H, m, β-N пиррол).

#### **5,10,15,20-Тетра(4-(10-метоксикарбо-нилдецил)оксифенил)порфирин (IIIб).**

Получали аналогично (**IIIa**), используя 460 мг (1.5 ммоль) 4-метоксикарбонилундецилоксибензальдегида (**Iб**), 100 мг (1.5 ммоль) пиррола, 20 мкл (0,15 ммоль) эфирата трехфтористого бора, 300 мг (1.35 ммоль) DDQ. Выход: 189 мг (34%);  $R_f$  0.9 (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): -2.72 (2H, s, NH), 1.31 (40H, ушир. m, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.60 (4H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.93 (8H, m, J=7 Гц, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (8H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.75 (8H, t, J=7 Гц, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>), 3.91 (12H, s, COOCH<sub>3</sub>), 4.27 (8H, t, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 7.46 (8H, d, 2,6-(ArH)), 8.22 (8H, d, 3,5-(ArH)), 8.9 (8H, s, пиррол).

#### **5,15-Бис(4-(5-метоксикарбонил-пентил)оксифенил)-10,20-дифенил-порфин (IVa).**

К раствору 0.40 г (1.59 ммоль) соединения (**IIa**) и 0.22 г (2.08 ммоль) бензальдегида в 50 мл хлороформа в атмосфере инертного газа прибавляли 20 мкл (0.16 ммоль) эфирата трехфтористого бора и 20 мкл абсолютного этанола при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали 1 ч, добавляли 0.23 г (0.99 ммоль) DDQ и перемешивали еще 1 ч. Олигомерные продукты отделяли флэш-хроматографией, элюировали системой А. Целевой продукт очищали колоночной хроматографией, элюировали системой А. Выход: 0.084 г (12%),  $R_f$  0.25 (CHCl<sub>3</sub>). Электронный спектр (λ<sub>max</sub>, нм): 418.2; 515.0; 550.4; 590.4; 646.0. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): -2.81 (2H, s, NH), 1.63 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.78 (4H, m, J=7 Гц, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.95 (4H, m, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-CH<sub>3</sub>), 2.37 (4H, t, J=7 Гц, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 3.67 (6H, s, J=7 Гц, OCH<sub>3</sub>), 2.37 (4H, t, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>), 7.21 (2H, d, J=7 Гц, 5,15-(ArH)), 7.69 (8H, m, J=7 Гц, 10,20-(ArH)), 8.04-8.18 (6H, d, J=7 Гц, 5,15-(ArH)), 8.18 (2H, m, J=7 Гц, 10,20-(ArH)), 8.82 (8H, m, β-N пиррол). Найдено, %: С 79.67; Н 5.98; N 6.72; C<sub>58</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 77.14; Н 6.03; N 6.2.

#### **5,15-Бис(4-(10-метоксикарбонил-децил)оксифенил)-10,20-дифенил-порфин (IVб).**

Получали аналогично (**IVa**), используя 0.70 г (1.60 ммоль) соединения (**IIб**) и 0.22 г (2.08 ммоль) бензальдегида. Выход: 0.27 г (52%);  $R_f$  0.3 (CHCl<sub>3</sub>). Электронный спектр (λ<sub>max</sub>, нм): 418.2; 515.0; 550.4; 590.4; 646.0. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 1.56 (24H, ушир. m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 1.66 (4H, q, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.99 (4H, q, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.33 (4H, t, J=7 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 3.67 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (4H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 7.77 (10H, d, J=7 Гц, 10,20-(ArH)), 8.2 (8H, d, J=7 Гц, 5,15-(ArH)), 8.84 (8H, m, β-N пиррол). Найдено, %: С 78.17; Н 6.61; N 5.57; C<sub>68</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 78.28; Н 7.14; N 5.37.

#### **5,15-Бис(4-(5-карбоксопентил)-оксифенил)-10,20-дифенилпорфин (V).**

К раствору 0.039 г (0.081 ммоль) порфирина (**IVa**) в 10 мл ТГФ приливали 50% водного раствора КОН. Реакционную массу перемешивали при 60°C в течение 16 ч, добавляли конц. HCl до полного перехода продукта в органическую фазу. Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия и упаривали. Кристаллизовали из диэтилового эфира. Выход: 0.032 г (85%);  $R_f$  0.27 (хлороформ-метанол, 30:1). Электронный спектр (λ<sub>max</sub>, нм (ε×10<sup>-3</sup>)): 418.2 (374.5); 514.8 (15.6); 550.4 (6.38); 590.4 (3.73); 645.8 (3.15).

**5,15-Бис(4-(5-карбоксидецил)окси-фенил)-10,20-дифенилпорфин (VI).**

Получали из 0.084 г (0.043 ммоль) порфирина (IVб) аналогично (V). Выход: 0.067 г (82%);  $R_f$  0.31 (хлороформ–метанол 30:1). Электронный спектр ( $\lambda_{max}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ )): 418.2 (660); 515.5 (23.2); 550.2 (9.81); 590.4 (6.09); 646.0 (0.49). Найдено, %: С 73.39; Н 6.85; N 5.92;  $C_{66}H_{70}N_4O_6$ . Вычислено, %: С 78.07; Н 6.95; N 5.52.

**5,15-Бис(4-(5-гидроксигексил)окси-фенил)-10,20-дифенилпорфин (VII).** К раствору 0.025 г (0.028 ммоль) порфирина (IVа) в ТГФ (10 мл) в атмосфере аргона добавляли алюмогидрид лития (0.026 г; 0.64 ммоль). Перемешивали 20 мин, добавляли 30 мкл воды. Реакционную массу упаривали, растворяли в хлороформе, отфильтровывали от неорганических примесей, упаривали, кристаллизовали из гептана. Выход 0.019 г (81%);  $R_f$  0.27 (хлороформ–метанол, 30:1). Электронный спектр ( $\lambda_{max}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ )): 418,2 (455.8); 515,2 (14.4); 550.2 (7.30); 590.2 (4.52); 645.8 (3.79).

**5,15-Бис(4-(11-гидроксиундецил)-оксифенил)-10,20-дифенилпорфин (VIII).** Получали из 0.024 г (0.023 ммоль) порфирина (IVб) аналогично (VII). Выход: 0.018 г (79%);  $R_f$  0.65 (хлороформ–метанол, 30:1). Электронный спектр ( $\lambda_{max}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-3}$ )): 418.2 (571.8); 514.8 (19.88); 549.8 (9.79); 590.2 (6.20); 645.8 (5.2).

**5,10,15,20-Тетра(4-(6-карбоксо-гексил)оксифенил)порфирин (IX).** Получали из 90 мг порфирина (IIIа) аналогично (V). Выход: 75 мг (87%). Масс-спектр,  $m/z$ : 1134.5.

**5,10,15,20-Тетра(4-(11-карбоксо-ундеканоил)оксифенил)порфирин (X).** Получали из 92 мг порфирина (IIIб) аналогично (V). Выход: 76 мг (88%). Масс-спектр,  $m/z$ : 1415.5.

**5,10,15,20-Тетра(4-(6-гидрокси-гексил)оксифенил)порфирин (XI).** Раствор 65 мг порфирина (IIIа) в 10 мл безводного ТГФ насыщали инертным газом 2 мин, при перемешивании добавляли 25 мг (0.66 ммоль)  $LiAlH_4$ . После выпадения осадка добавляли 5 мл хлороформа и 1 мл метанола для растворения целевого продукта. Реакционную массу фильтровали, маточник упарили и кристаллизовали из диэтилового эфира. Выход: 60 мг (96%);  $R_f$  0.2 (хлороформ–метанол, 9:1). Масс-спектр,  $m/z$ : 1078.6.

**5,10,15,20-Тетра(4-(11-гидрокси-ундеканоил)оксифенил)порфирин (XII).** Получали из 65 мг порфирина (IIIб) аналогично (XI). Выход: 61 мг (97%);  $R_f$  0.2 (хлороформ–метанол, 9:1). Масс-спектр,  $m/z$ : 1359.7.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Stremberg, E. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy / E. Stremberg, D. Dolphin, C. Bruckner // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54, № 17. – P. 4151-4202.
2. Hudson, R. Lipophilic cationic porphyrins as photodynamic sensitizers – Synthesis and structure – activity relationships / R. Hudson, H. Savoie, R. Boyle // *Photodiagn. Photodynam. Therapy*. – 2005. – Vol. 2. – P. 193-196.
3. The triplet excited state changes of amphiphilic porphyrins with different side-chain length in AOT reverse micelles / J. Yu [et al] // *J. Photochem. Photobiol. A*. – 2003. – Vol. 156. – P. 139-144.
4. Liposomal delivery of photosensitizers, benzoporphyrin derivative monoacid ring (BPD) to tumor tissue in mouse tumor model / A. Richter [et al] // *Photochem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 57. – P. 1000-1006.
5. Neural computing in cancer drug development. Predicting mechanism of action / J. Weinstein [et al] // *Science*. – 1992. – Vol. 258. – P. 447-451.
6. Cornia, M. Facile entry to 5,10,15,20-tetra-C-glycosylporphyrins / M. Cornia, G. Casiragni, S. Binacci // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 59. – P. 1226-1236.
7. Interaction of a chirally functionalized porphyrin derivate with chiral micellar aggregates. Construction of a system with stereoselective cytochrome-P450 biomimetic activity / V. Cantonetti [et al] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2004. – Vol. 15. – P. 1969-1977.

8. Guo, L. UV-visible and fluorescence spectral study on pH controlled transfer process of an amphiphilic porphyrin in nonionic micelle / L. Guo, Y. Liang // *Spectrochimica Acta, Part A*. – 2003. – Vol. 59. – P. 219-227.
9. Self-aggregates of cationic *meso*-tetraphenylporphyrin derivates in aqueous solution / P. Kubat [et al] // *Langmuir*. – 2003. – Vol. 19. – P. 422-428.
10. Chlorophyll *a* behavior formation of nanoscale self-assembled complexes / A. Agostiano [et al] // *J. Phys. Chem. B*. – 2002. – Vol. 106, № 49. – P. 12820-12829.
11. Peng, X. Molecular recognition of amino acid esters by porphyrinatozink (II), observation of a new binding mode / X. Peng, J. Huang, T. Li. // *Inorg. Chim. Acta*. – 2000. – Vol. 305. – P. 111-117.
12. Yin, Y. Aggregation of two carboxylic derivaties of porphyrin and their affinity to bovine serum albumine / Y. Yin, Y. Wang, J. Ma // *Spectrochimica Acta, Part A*. – 2006. – Vol. 64. – P. 1032-1038.
13. Pegylated tetraarylporphyrin entrapped in liposomal membranes. A possible novel drug – carrier system for photodynamic therapy / M. Kepczynski [et al] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2006. – Vol. 49. – P. 22-30.
14. Синтез, равновесная растворимость, электронные и ПМР спектры *мезо*-тетра(алкоксифенил)порфинов / А.С. Семейкин [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 1984. – Т. 54, вып. 7 – С. 1599-1603.
15. Сырбу, С. А. Синтез (гидроксифенил)порфиринов / С. А. Сырбу, А. С. Семейкин // *Журн. орг. химии*. – 1999. – Т. 35, № 10 – С. 1262-1265.
16. Федулова, И. Н. Синтез *мезо*-арилзамещенных дипирролилметанов с длинно-цепочечными гидрофобными заместителями с целью получения *транс*-замещенных порфиринов / И. Н. Федулова, Н. А. Брагина, А. Ф. Миронов // *Вестник МИТХТ*. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 50-52.
17. Синтез *мезо*-арилзамещенных липопорфиринов с целью создания наноразмерных ансамблей с липидами / И. Н. Федулова [и др.] // *Вестник МИТХТ*. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 67-70.
18. Refined synthesis of 5-substituted dipyrromethanes / B. Littler [et al] // *J. Org. Chem*. – 1999. – Vol. 64. – P. 1391-1396.
19. Lindsey, J. Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions / J. Lindsey, H. Hsu, I. Schreiman // *Tetrahedron Lett*. – 1986. – Vol. 27, № 41. – P. 4969-4970.