

# Химия биологически активных веществ

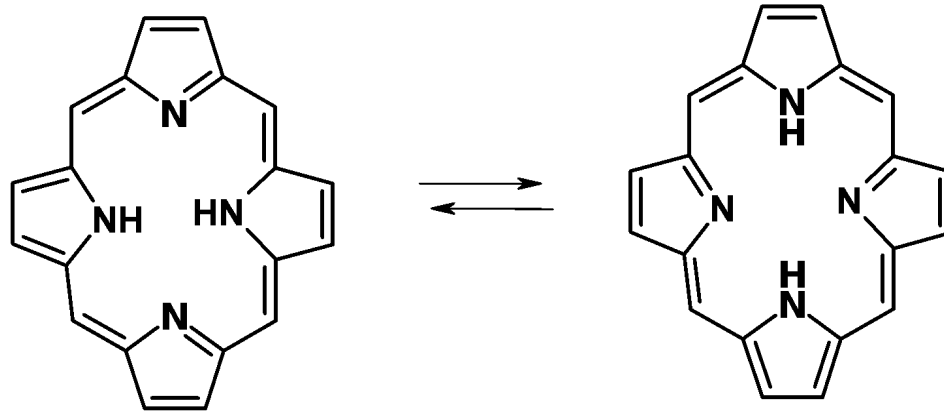
## Лекция 14

### Порфирины



# ПОРФИРИНЫ – производные порфина

**Порфин**-тетрапиррольное макроциклическое соединение, в котором четыре остатка пиррола поочередно соединены с метиновыми мостиковыми группами.



Порфин является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную систему из 26  $\pi$ -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленных пары электронов атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

В 1929 году Фишер осуществил один из самых тонких своих экспериментов — синтезировал гемин (так называют порфириновый комплекс с трехвалентным железом в отличие от гема — комплекса с двухвалентным железом). За это выдающееся достижение он был удостоен **Нобелевской премии**.

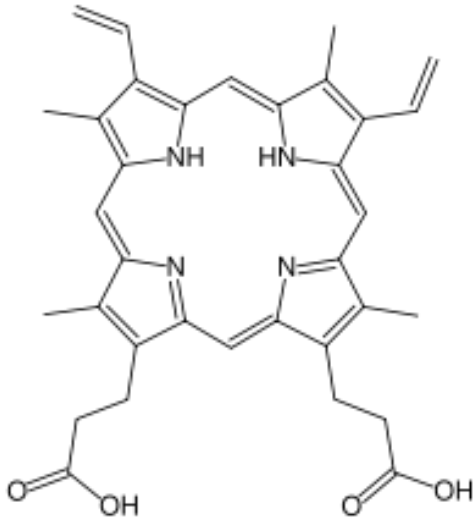
## В зависимости от типа заместителей в боковых цепях порфирины подразделяются:

**Этиопорфирины** – имеют в качестве заместителей 4 метильные и 4 этильные группы

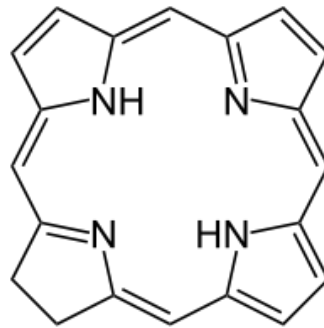
**Мезопорфирины** – 4 метильные, 2 этильные и 2 карбоксивинильные группы

**Протопорфирины** – 4 метильные, 2 винильные, 2 карбоксиэтильные группы

**Копропорфирины** – 4 метильные и 4 карбоксиэтильные группы

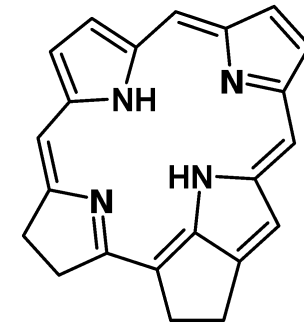


**протопорфин**



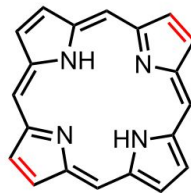
**хлорин**

3 пиррольных кольца,  
1 пирролиновое кольцо

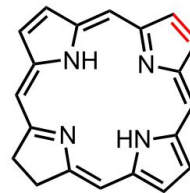


**форбин**

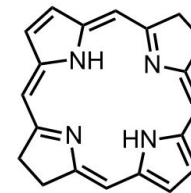
### Хлорин и бактериохлорин



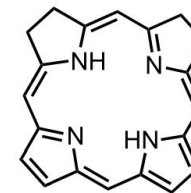
**Porphyrin**  
22 π e-



**Chlorin**  
20 π e-

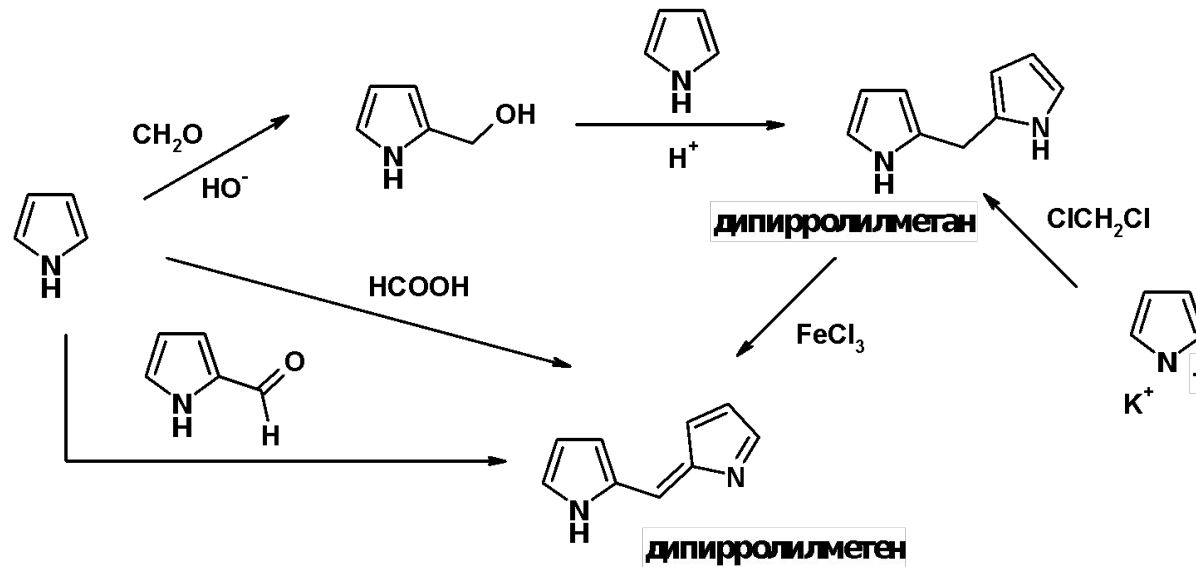


**Bacteriochlorin**  
18 π e-

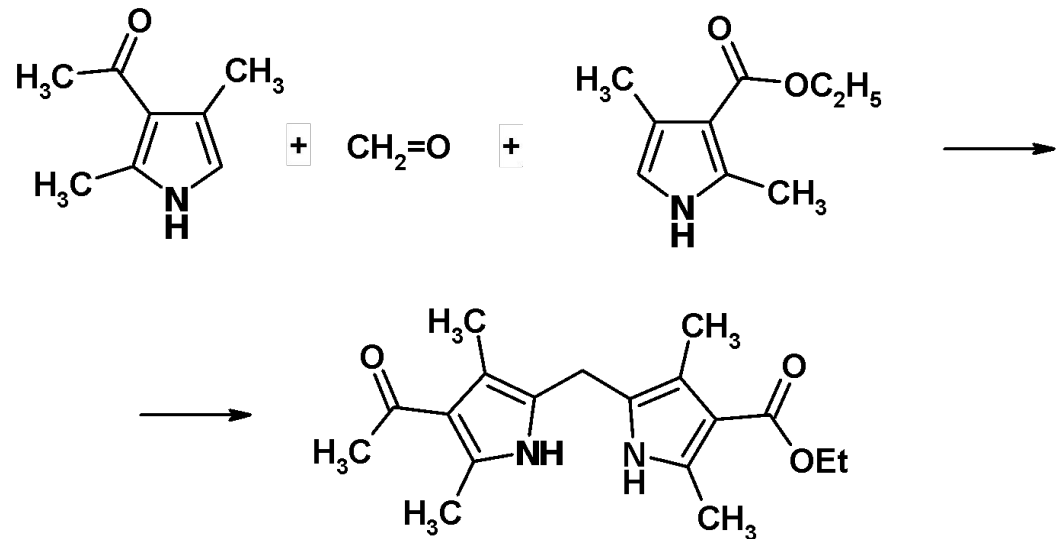


**Isobacteriochlorin**  
18 π e-

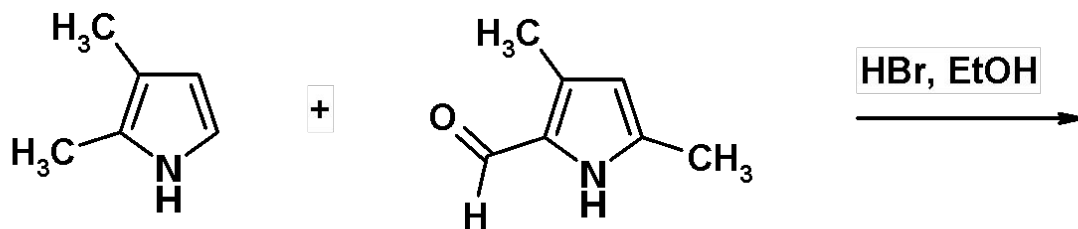
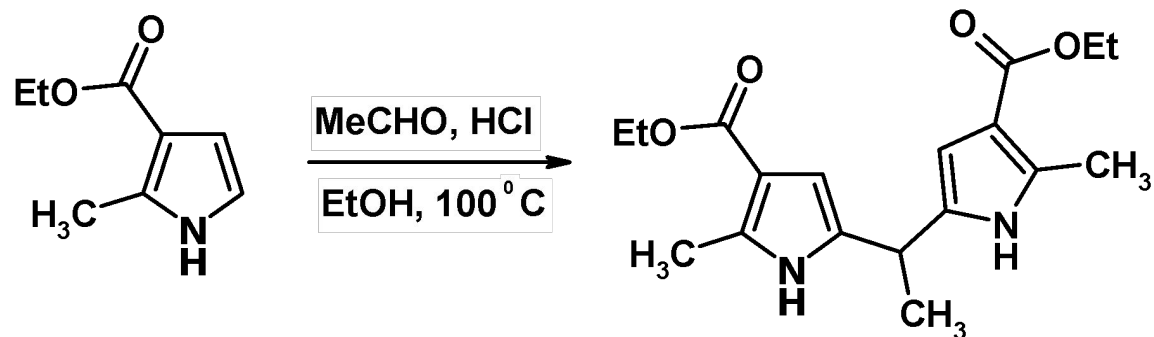
# Дипирролилметановые и дипирролилметеновые системы



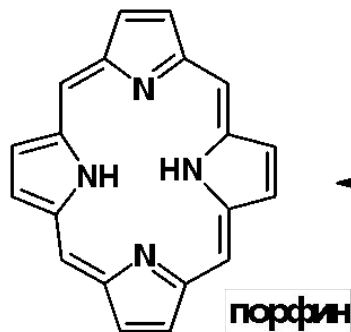
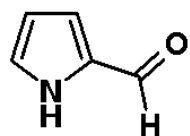
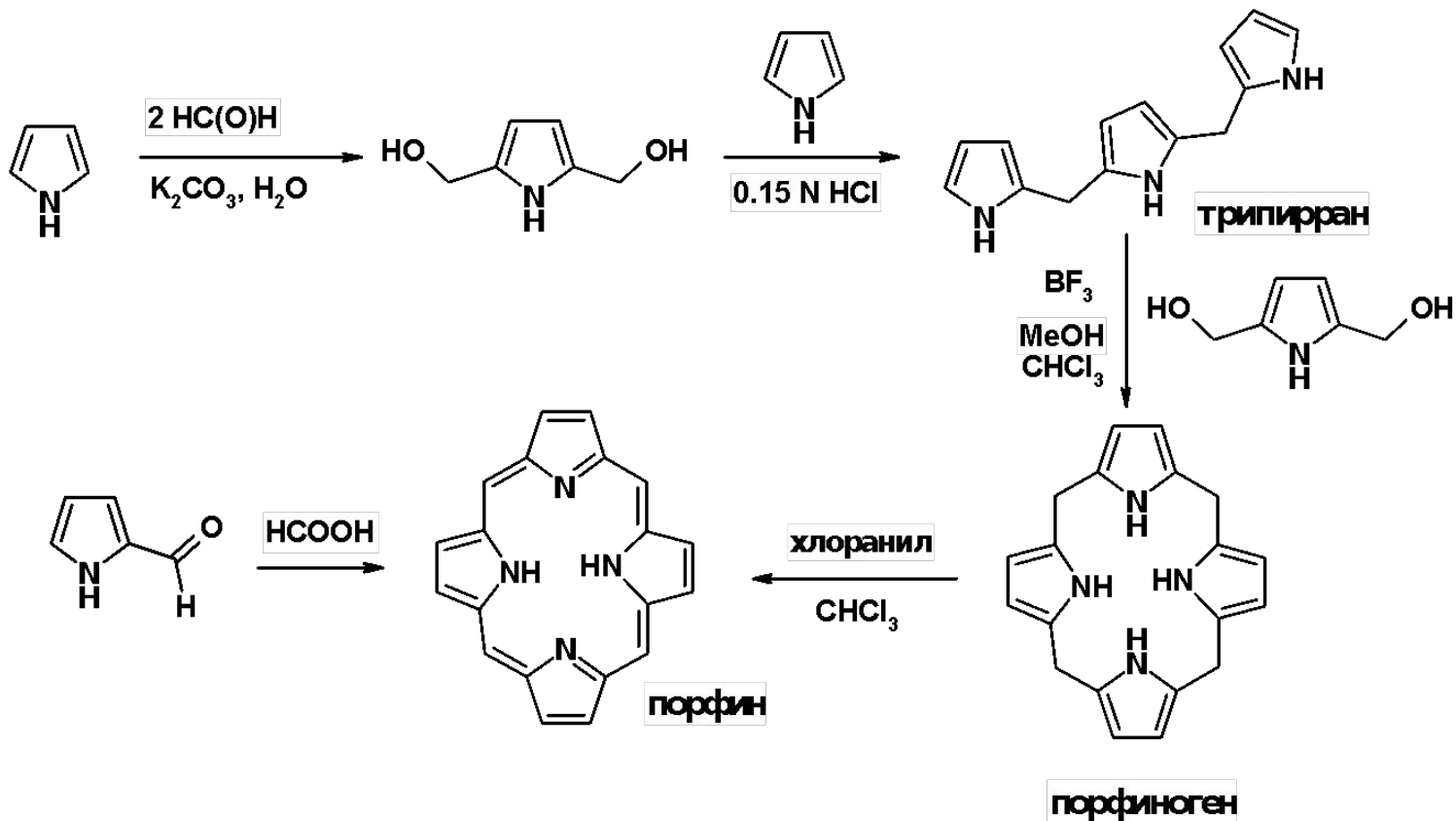
Образование  
несимметричных  
производных



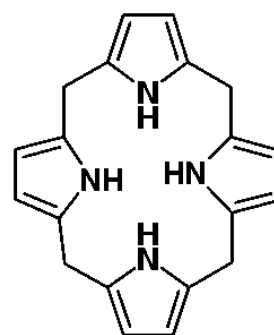
## Реакция 2,3-дизамещенных пирролов с ацетальдегидом



# Примеры синтезов простых порфиринов

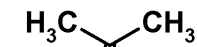
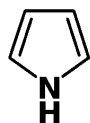


порфин

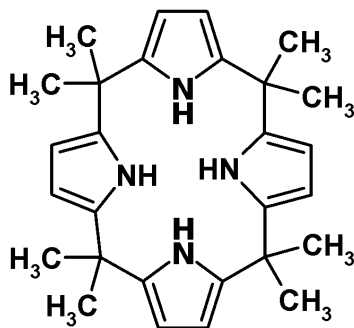
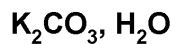


порфиноген

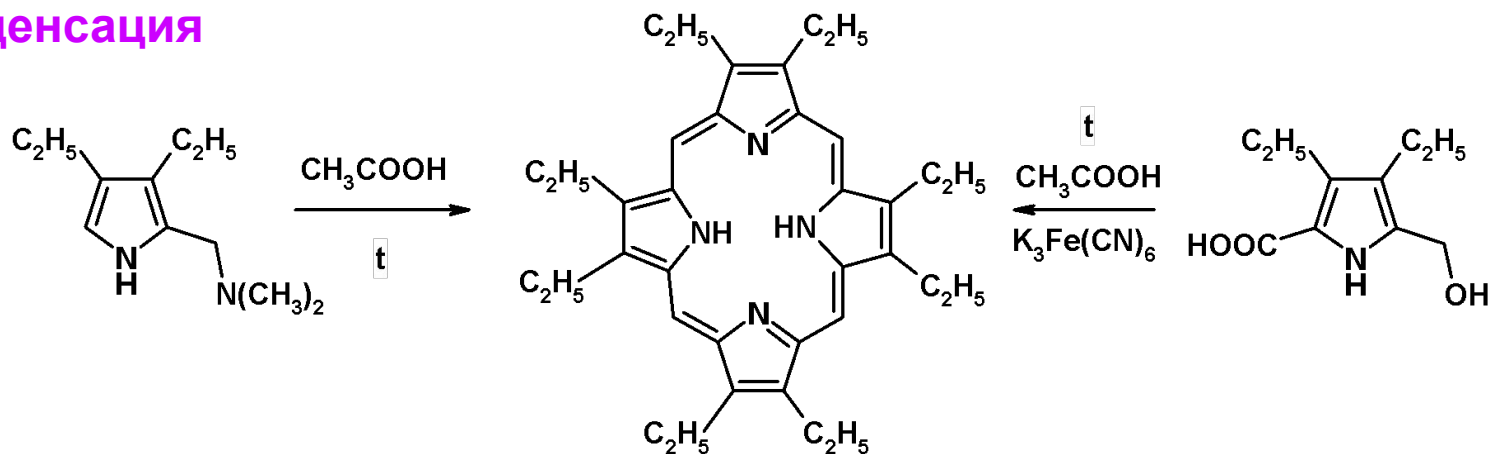
4



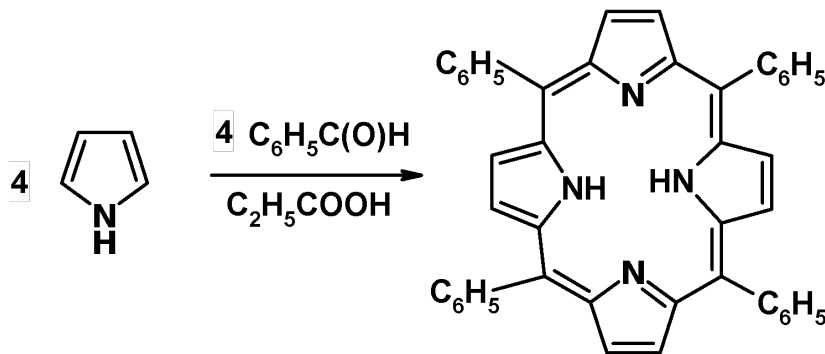
4



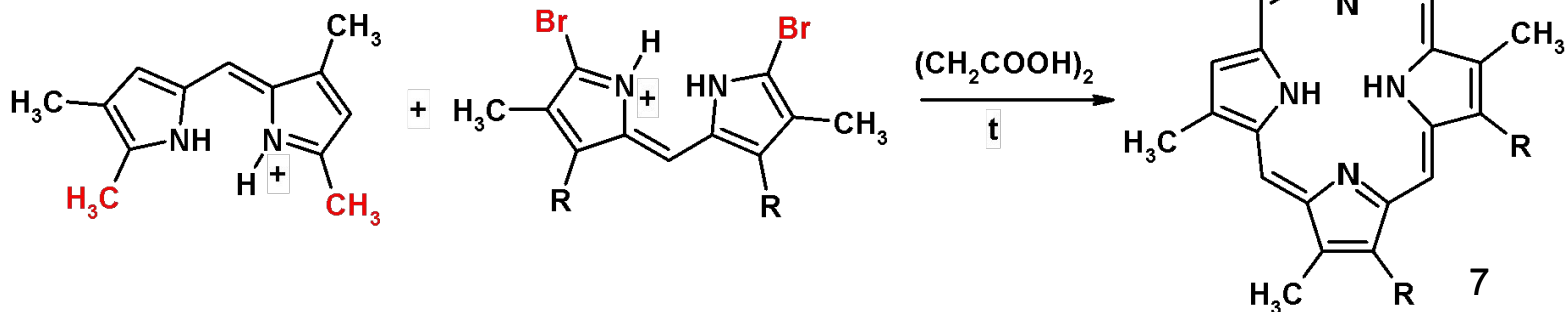
## Самоконденсация



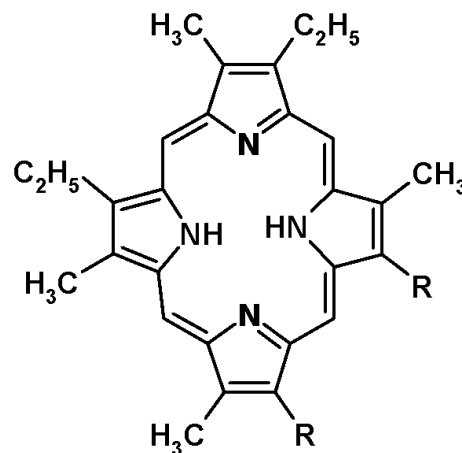
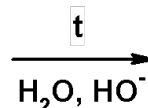
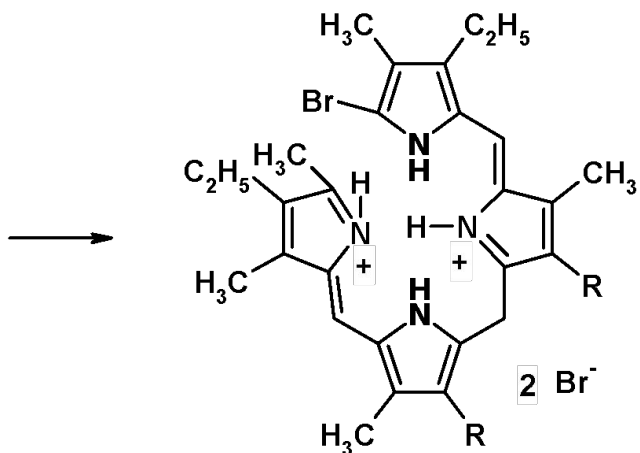
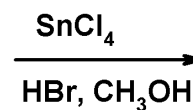
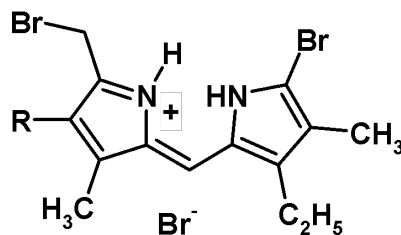
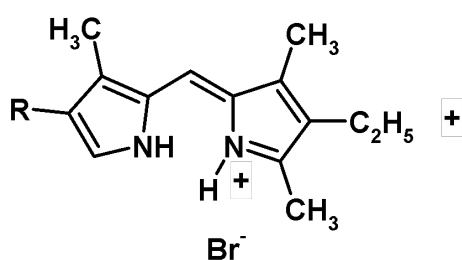
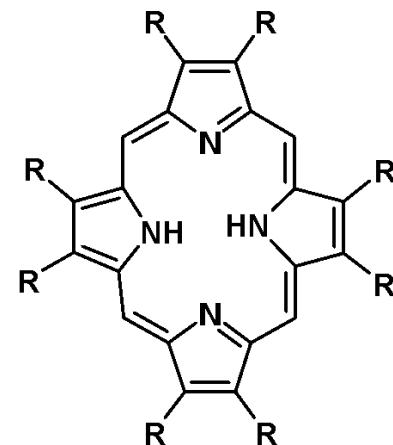
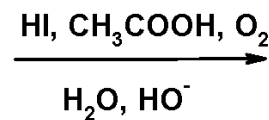
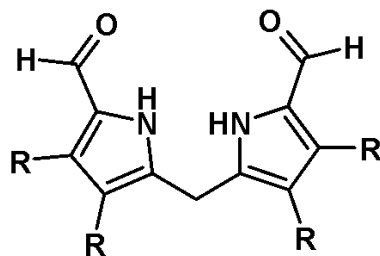
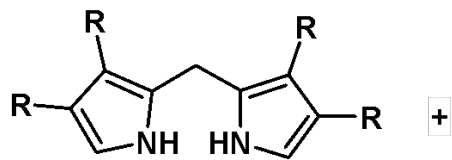
## Тетрафенил-замещенные порфирины



## Конденсация дипиррилметеновых систем

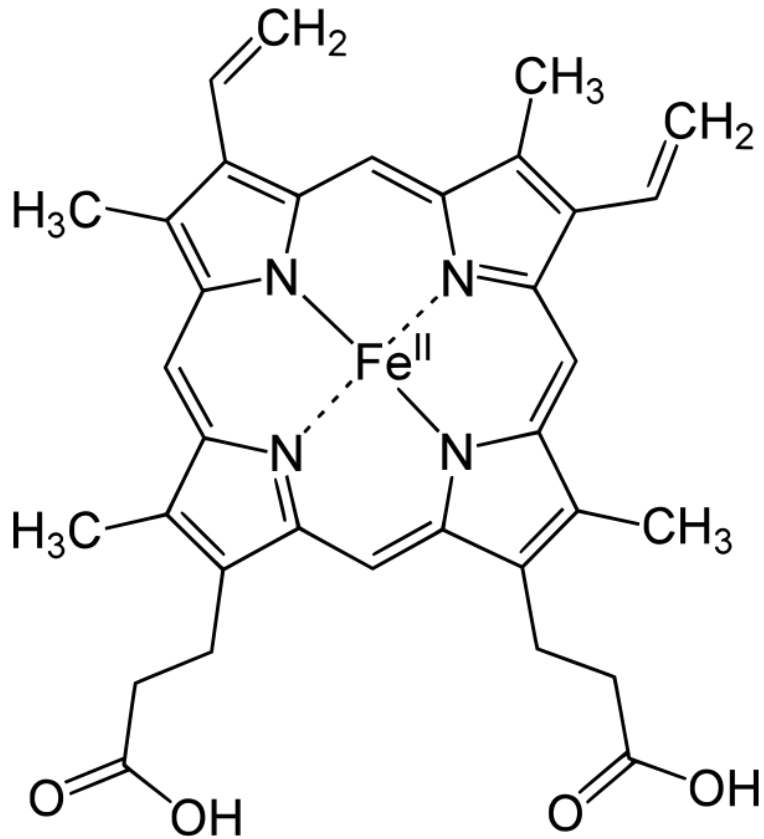


# Конденсация дипиррилметановых систем

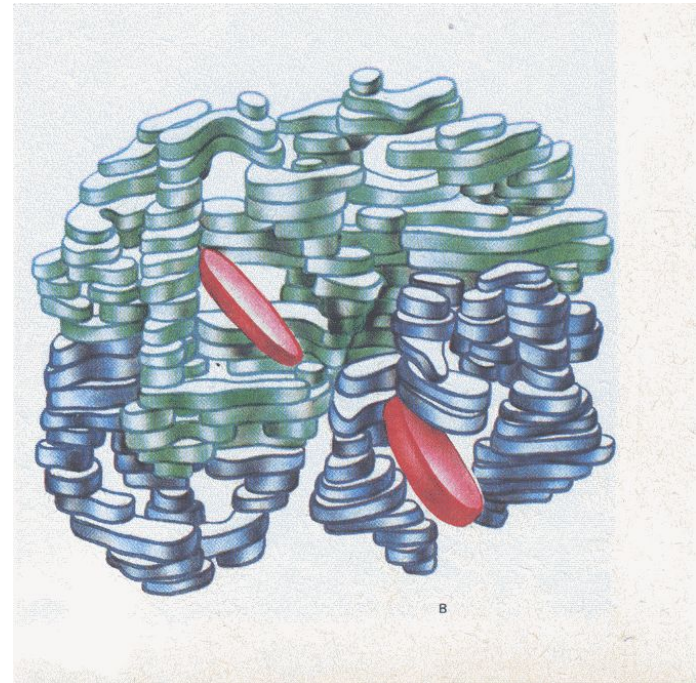




## ГЕМ

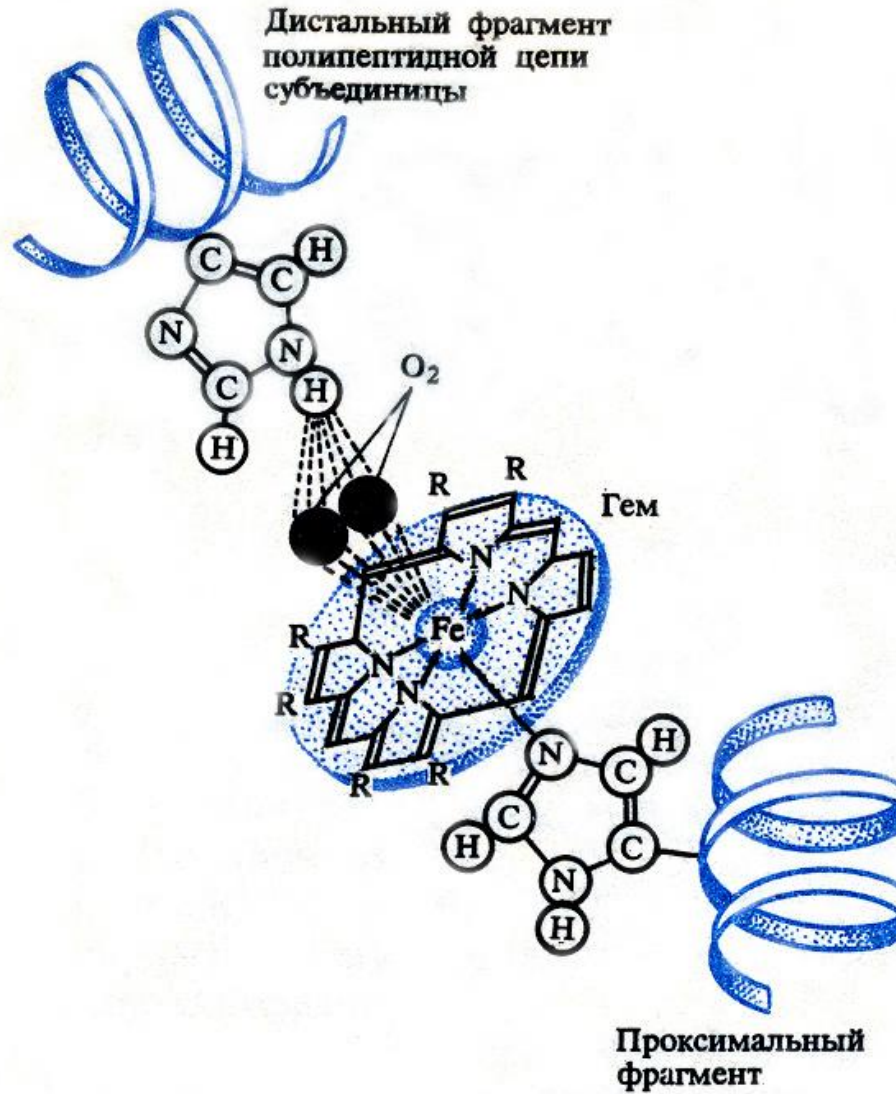


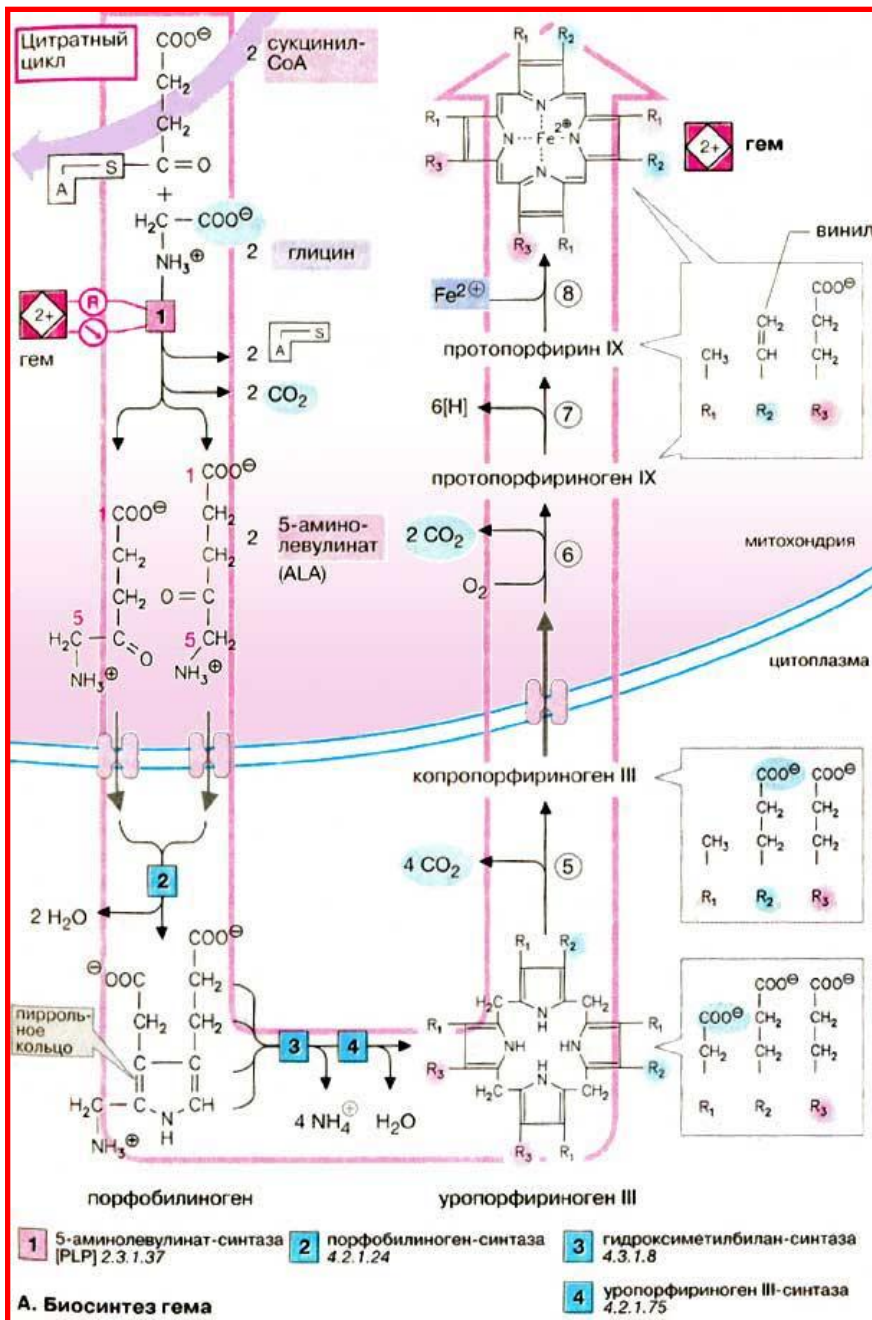
**Гемы** (от др.-греч. αἷμα — «кровь») — комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп (небелковых частей) белков — гемопротеинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.).



## ГЕМОГЛОБИН

# СВЯЗЫВАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА С КИСЛОРОДОМ

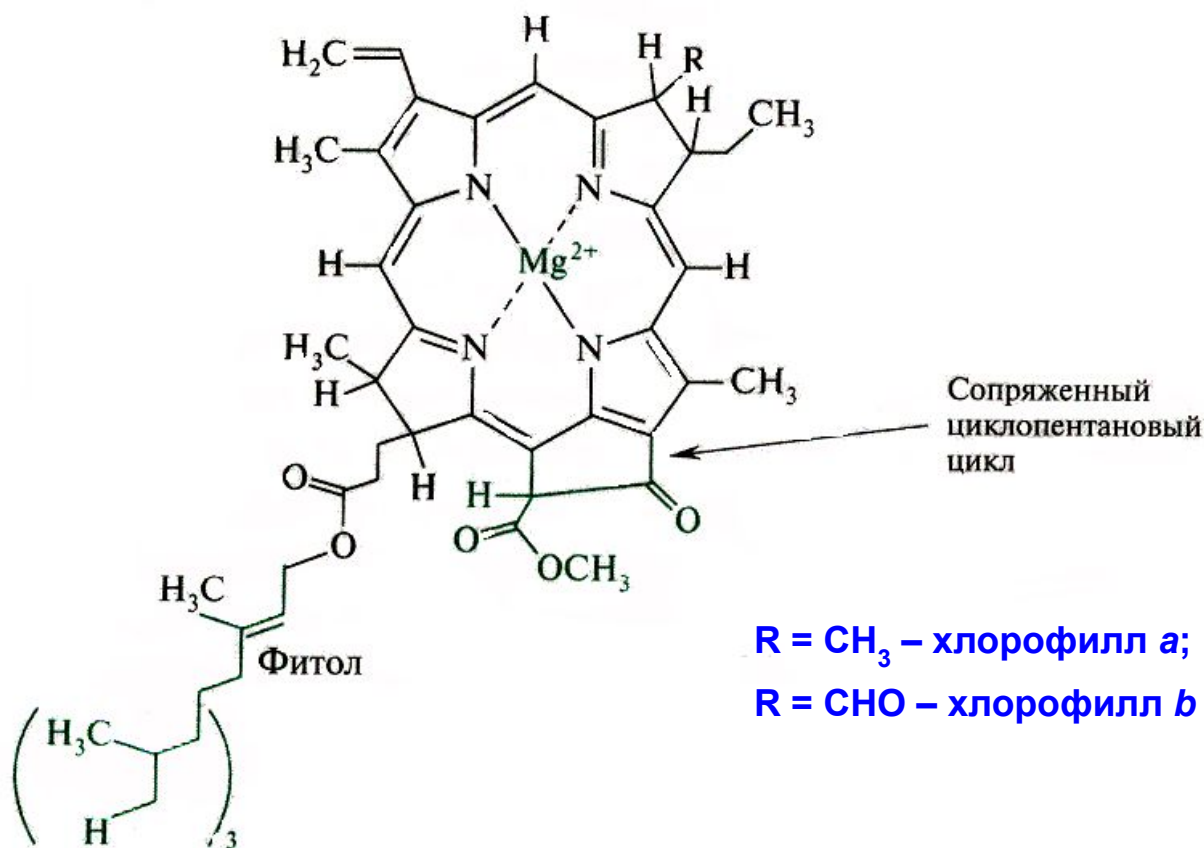




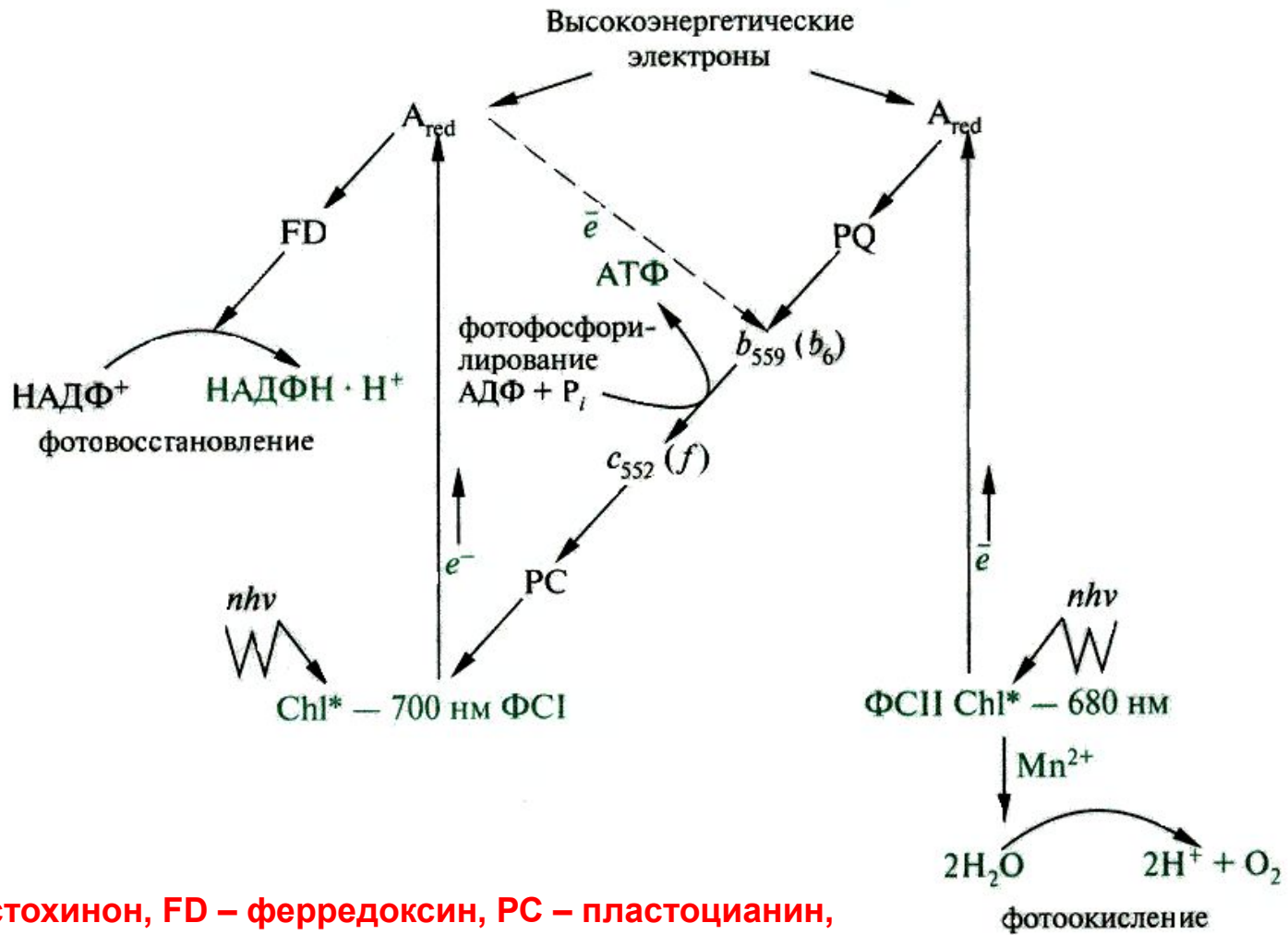
Известен ряд **заболеваний**, вызванных наследственными или приобретенными нарушениями порфиринового синтеза, так называемые **порфирии**; некоторые из них протекают очень тяжело. Многие из этих заболеваний приводят к выделению **предшественников гема** (копропорфиринов, уropорфиринов) с калом или **мочой**, которая вследствие этого может быть окрашена в темно-красный цвет. Также наблюдается отложение **порфиринов в коже**. При воздействии света это приводит к образованию трудноизлечимых волдырей. При порфириях часты также неврологические нарушения. Возможно, что в основе средневековых легенд о людях-вампирах (дракулах) лежит странное поведение больных порфириями (светобоязнь, необычные внешность и поведение, употребление **крови** в пищу, компенсирующее дефицит **гема** и зачастую улучшающее состояние при некоторых формах порфирий).

# Хлорофилл

**Хлорофилл** (от греч. χλωρός, «зелёный» и φύλλον, «лист») — зелёный пигмент, окрашивающий хлоропласты растений в зелёный цвет. При его участии осуществляется процесс фотосинтеза. По химическому строению хлорофиллы — **магниевые комплексы** различных тетрапирролов. Хлорофиллы имеют порфириновое строение и структурно близки гему. Хлорофилл зарегистрирован в качестве пищевой добавки E140.



## Зависимая от света фаза фотосинтеза

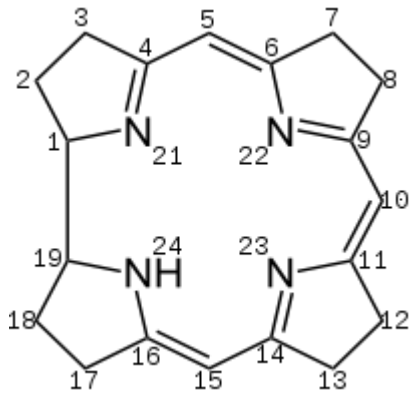


**PQ – пластохинон, FD – ферредоксин, PC – пластоцианин,**

**$b_{559} (b_6)$ - и  $c_{552} (f)$  – цитохромы,**

**Chl\* - электронно-возбужденный хлорофилл.**

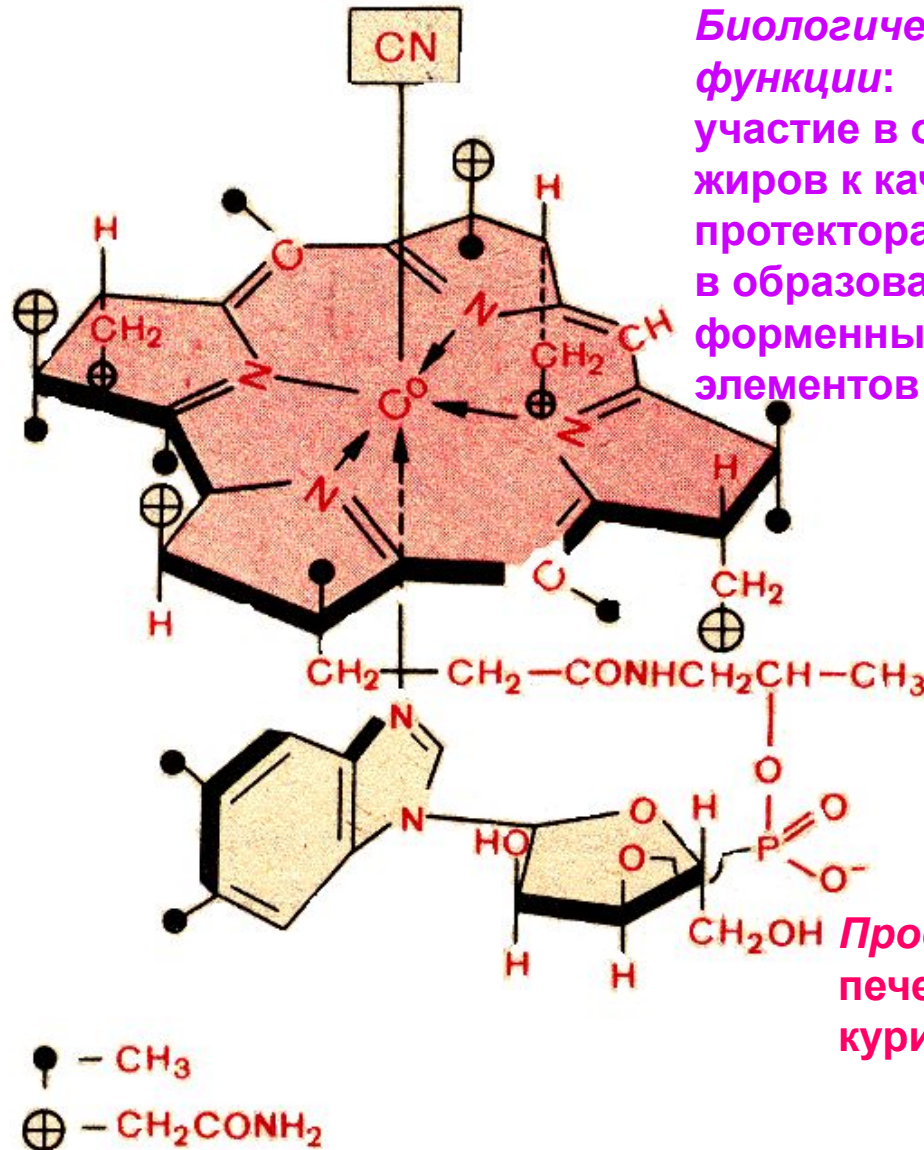
# Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин)



коррин

**Корриноиды** — это группа веществ, в основе которых лежит углеродный скелет коррина, циклическая структура, содержащей четыре пиррольных кольца, схожих с порфирином.

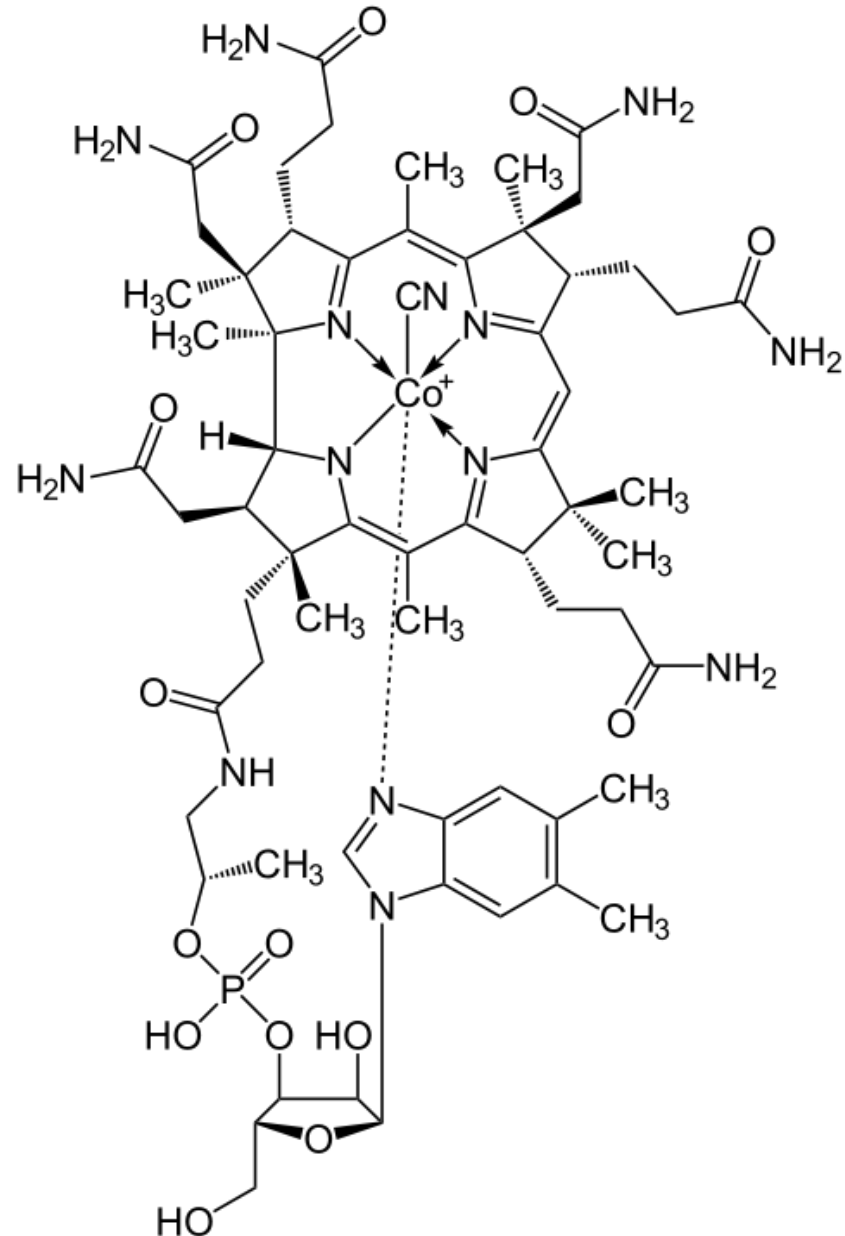
**Витаминами В<sub>12</sub>** называют группу кобальтсодержащих биологически активных веществ, называемых кобаламинами.



**Биологические функции:**  
участие в обмене жиров к качестве протектора КоА, в образовании ферментных элементов крови.

**Продукты:**  
печень, рыба, куриное яйцо

# Строение цианкобаламина



**Ковалентная связь С—Со кофермента  $V_{12}$  участвует в двух типах ферментативных реакций:**

1. Реакции переноса атомов, при которых атом водорода переносится непосредственно с одной группы на другую, при этом замещение происходит по алкильной группе, спиртовому атому кислорода или аминогруппе.

2. Реакции переноса метильной группы ( $—CH_3$ ) между двумя молекулами.

**В организме человека есть только два фермента с коферментом  $V_{12}$ :**

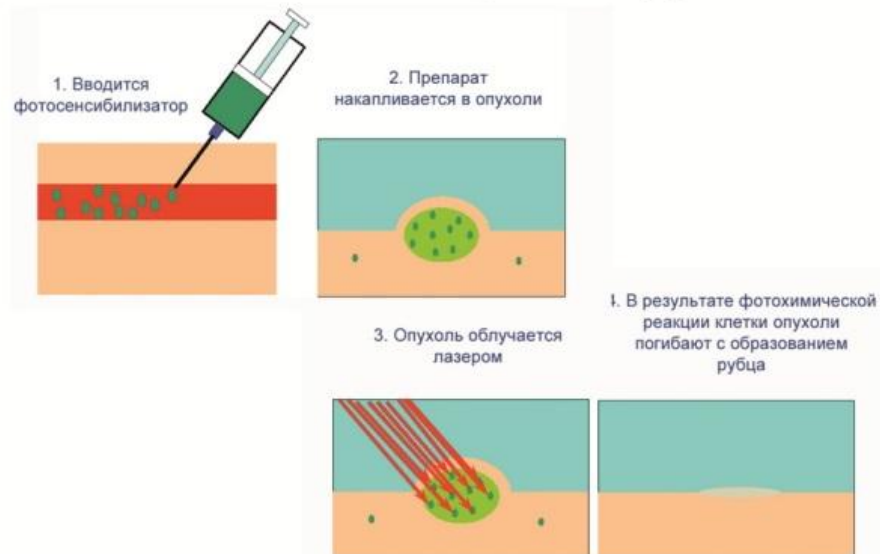
**Метилмалонил-КоА-мутаза**, фермент, использующий в качестве кофактора аденозилкобаламин и при помощи реакции, упомянутой выше в п. 1, катализирует перестановку атомов в углеродном скелете. В результате реакции из L-метилмалонил-КоА получается сукцинил-КоА. Эта реакция является важным звеном в цепи реакций биологического окисления белков и жиров.

**5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза**, фермент из группы метилтрансфераз, использующий в качестве кофактора метилкобаламин и при помощи реакции, упомянутой выше в п. 2, катализирует превращение аминокислоты гомоцистеина в аминокислоту метионин.

**Фотодинамическая терапия (ФДТ)** — метод лечения онкологических заболеваний, некоторых заболеваний кожи или инфекционных заболеваний, основанный на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (в том числе красителей), и, как правило, видимого света определённой длины волны.

Сенсибилизатор вводится в организм чаще всего внутривенно, но может применяться аппликационно или перорально. Вещества для ФДТ обладают свойством избирательного накопления в опухоли или иных целевых тканях (клетках). Затем поражённые патологическим процессом ткани облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие излучать свет определённой длины волны и высокой интенсивности. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, а также образуется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и радикалы вызывают в клетках опухоли некроз и апоптоз (два варианта гибели клеток). ФДТ также приводит к нарушению питания и гибели опухоли за счёт повреждения её микрососудов.

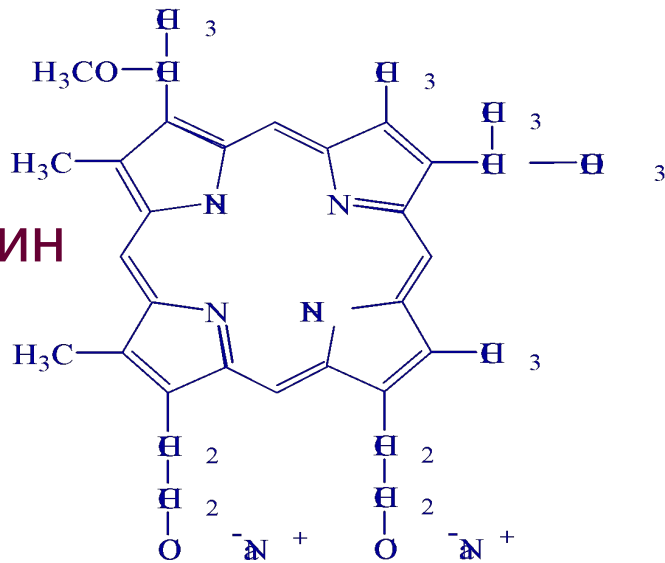
## Процедура ФДТ





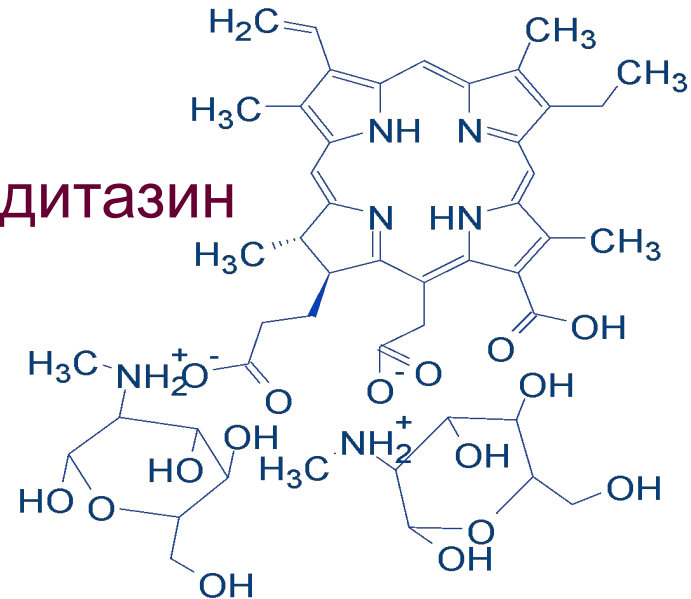
# Лекарственные препараты для фотодинамической терапии

## Димегин



Динатриевая соль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ди (1-метоксиэтил)-13,17-ди (2-оксикарбонил этил) порфирина

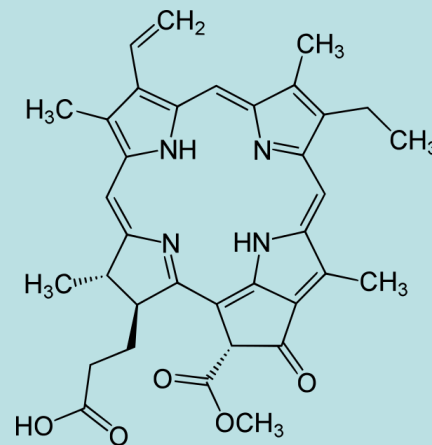
## Фотодитазин



N-метил-ди-D-глюкаминная соль хлорида e<sub>6</sub>

Сырьём для производства фотодитазина является зелёная микроводоросль *Spirulina Platensis*, культивируемая в асептическом биофотореакторе.

**Феофорбид а** — продукт распада хлорофилла. Используется в качестве фотосенсибилизатора. Хорошо зарекомендовал себя при использовании в фотодинамической терапии (ФДТ) карциномы плоского эпителия рта



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса  
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ
- Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической и биомолекулярной химии химико-технологического института УрФУ

**Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов**