

УДК 547.82

Устимова М.А., Лебедева А.Ю., Федорова О.А.

СИНТЕЗ НОВЫХ БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

Устимова Мария Алексеевна, обучающаяся кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева, e-mail: ustimova.maria@yandex.ru;

Лебедева Анна Юрьевна, инженер-исследователь, аспирант лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем № 107 ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, Россия, Москва;

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

119991, ул. Вавилова д. 28

Федорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор РХТУ им. Д. И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская площадь, дом 9

В данной работе были подобраны оптимальные условия синтеза и получен ряд новых бисстириловых красителей, в которых стириловые фрагменты связаны между собой алкильным линкером и располагаются относительно друг друга как «голова-к-голове», «голова-к-хвосту» и «хвост-к-хвосту». Структуры полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Ключевые слова: стириловые красители, бисстириловые красители, ДНК.

SYNTHESIS OF NEW BIS(STYRYL) DYES

Ustimova M.A.¹, Lebedeva A.Y.², Fedorova O.A.^{1,2}.

¹D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

²A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia.

Optimal synthesis conditions were selected and a number of new bis(styryl) dyes with styryl fragments connected by an alkyl linker and are arranged relative to each other as "head-to-head", "head-to-tail" and "tail-to-tail" were obtained. The structures of the compounds were confirmed by mass spectrometry, NMR spectroscopy and elemental analysis.

Key words: styryl dyes, bis(styryl) dyes, DNA.

Стириловые красители один из наиболее широко используемых классов красителей. Они обладают уникальными оптическими свойствами, а реакции их получения сравнительно просты [1]. Структурной единицей стириловых красителей является арилвиниловый или гетарилвиниловый фрагмент, который принимает участие в образовании сопряженной хромофорной системы. Донором в хромофорной системе, как правило, выступает атом кислорода или кватернизованный атом азота, поэтому такие бисстирилы обычно находятся в виде солей. Стириловые красители обладают рядом положительных свойств: интенсивная флуоресценция, высокая фотостабильность (в сравнении с классическими цианиновыми красителями), покрытие спектра от УФ до ближней ИК-области [1]. Такие красители активно используются в современной науке и технологиях.

В работах, посвященных биохимическим исследованиям, стириловые красители известны как

соединения, способные к направленному связыванию с ДНК [2]. Такие ДНК-связывающие реагенты обладают высоким потенциалом использования в качестве химиотерапевтических лекарственных средств, которые могут подавлять репликацию гена или транскрипцию в опухолевых клетках. Одна из самых сложных задач в этой области является разработка молекул, которые связываются с ДНК с высокой селективностью и большим константами ассоциации. Поэтому получение новых структур бисстириловых красителей и изучение их фотофизических свойств является актуальной темой научных исследований.

Целью настоящей работы является получение новых бисстириловых красителей, в структуре которых стириловые фрагменты связаны между собой алкильным мостиком. Для наглядности мы обозначили их как «голова-к-голове», «голова-к-хвосту» и «хвост-к-хвосту» (Схема 1).

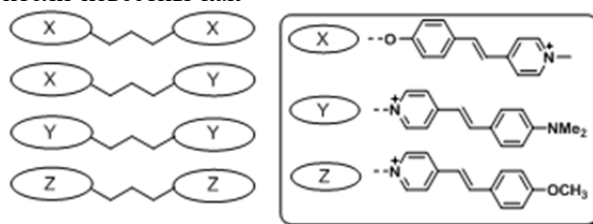


Схема 1

Для получения бисстирилового красителя 5 «голова-к-голове» (X-X) вначале проводили реакцию алкилирования 4-гидроксibenзальдегида 1,3-дibромпропаном в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре (Схема 2). Так как молекула дибромпропана имеет два реакционных центра, возможно образование двух продуктов: моно- и дизамещенного соединения. Для увеличения выхода продукта моноалкилирования использовался избыток реагента (2) 1,5:1. Индивидуальные продукты были выделены методом колоночной хроматографии: носитель – силикагель, элюент – хлороформ. Выходы составили 58% для моно- и 27% для ди-замещенного продукта. Продукт бис алкилирования 3b конденсировали затем с тозилатом 1,4 – диметилпиридиния, в качестве основания использовали пирролидин, что приводило к получению симметричного бисстирилового красителя 5 «голова-к-голове» с выходом 45%.

Первой стадией получения бисстирила 9 «хвост-к-хвосту» (Y-Y) является синтез моностирилового красителя 8 с помощью реакции спекания 4-(диметиламино)бензальдегида с 4-пиколином в основных условиях (Схема 3). Затем проводили кватернизацию полученного красителя 1,3-дibромпропаном. Использование избытка реагента 8 приводит к получению продукта бискватернизации краситель 9b «хвост-к-хвосту» с выходом 33%. Тогда как избыток дибромидов способствовал

получению преимущественно продукта монокватернизации 9a со следами бис-продукта. Выходы составили 25% и 3% соответственно.

Аналогичным способом был получен другой бисстириловый краситель 12b «хвост-к-хвосту» (Z-Z). Вначале реакцией конденсации между *n*-метоксibenзальдегидом 10 и 4-пикалином в растворе ДМФА был получен моностирил 11, в качестве основания использовался *трет*-бутилат калия (Схема 4). Далее также проводилась реакция алкилирования соединения 11 дибромпропаном при различных соотношениях. Избыток исходного моностирила обуславливал получение бисстирилового красителя 12b «хвост-к-хвосту» с выходом 35%. В то время как при избытке дибромидов 10:1 были получены моно- и бис-продукты с выходами соответственно 42% и 6%.

Для получения несимметричного красителя «голова-к-хвосту» продукт моно алкилирования 3a так же вводили в реакцию с четвертичной солью 4 (тозилатом 1,4 – диметилпиридиния), продуктом реакции является моностириловый краситель 13 (Схема 5). Заключительным этапом синтеза является реакция кватернизации моностирилового красителя 8 стириловым красителем 13. В качестве растворителя были использованы ацетонитрил, толуол, *о*-ксилол и ДМФА. Однако, целевого продукта выделено не было.

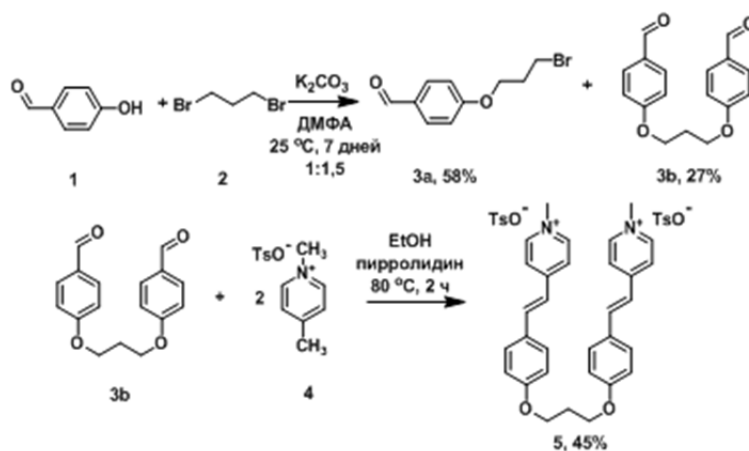


Схема 2

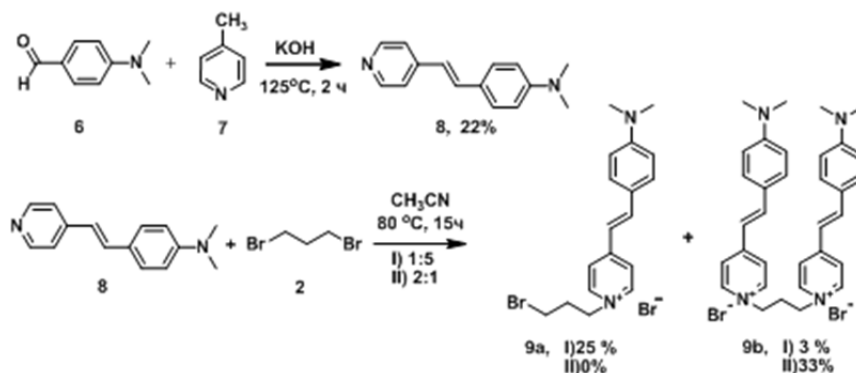


Схема 3

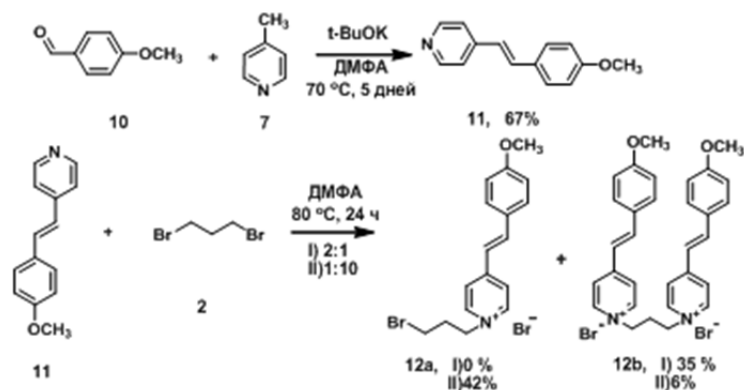


Схема 4

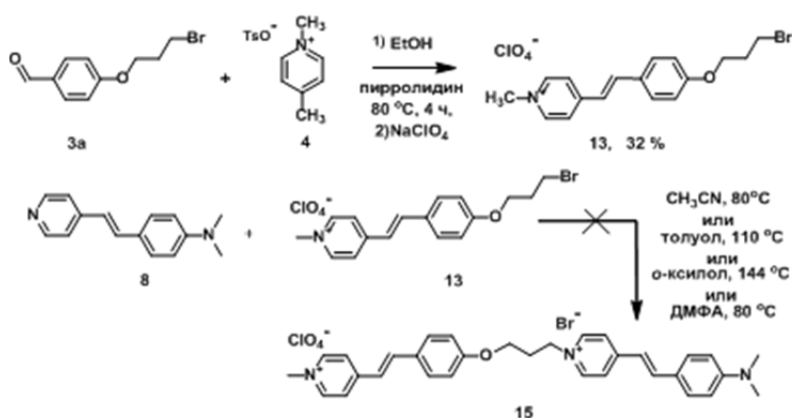


Схема 5

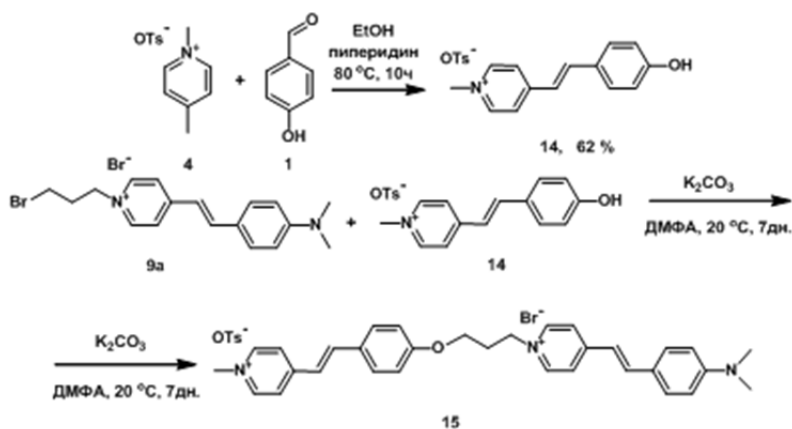


Схема 6

Нами была предложена альтернативная схема получения синтеза красителя «голова-к-хвосту». Для получения моностирилового красителя 14 проводили реакцию конденсации 4-гидроксibenзальдегида с четвертичной солью (4) (Схема 6). Заключительной стадией получения является стадия алкилирования красителя 14 красителем 9a. В результате реакции был получен целевой продукт. Несомненным плюсом методики является проведение реакции при комнатной температуре, что уменьшает вероятность осомления и полимеризации. В настоящее время проводится оптимизация методики выделения красителя.

Таким образом, нами были получены различные бисстириловые красители, содержащие в качестве доноров хромоформных систем атомы O и N, связанные между собой алкильным мостиком.

Полученные структуры были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке проекта РНФ 16-13-10226 и программы РАН ОХИМ N5.

Список литературы

1. Deligeorgiev T. et al. Styryl dyes—synthesis and applications during the last 15 years //Coloration Technology. – 2010. – Vol. 126. – P. 55-80.
2. Manna A., Chakravorti S. Modification of a styryl dye binding mode with calf thymus DNA in vesicular medium: from minor groove to intercalative //The Journal of Physical Chemistry B. – 2012. – Vol. 116. – P. 5226-5233.