

# ПОЛУЧЕНИЕ ИНДОТРИКАРБОЦИАНИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ ПОВЫШЕННОЙ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ

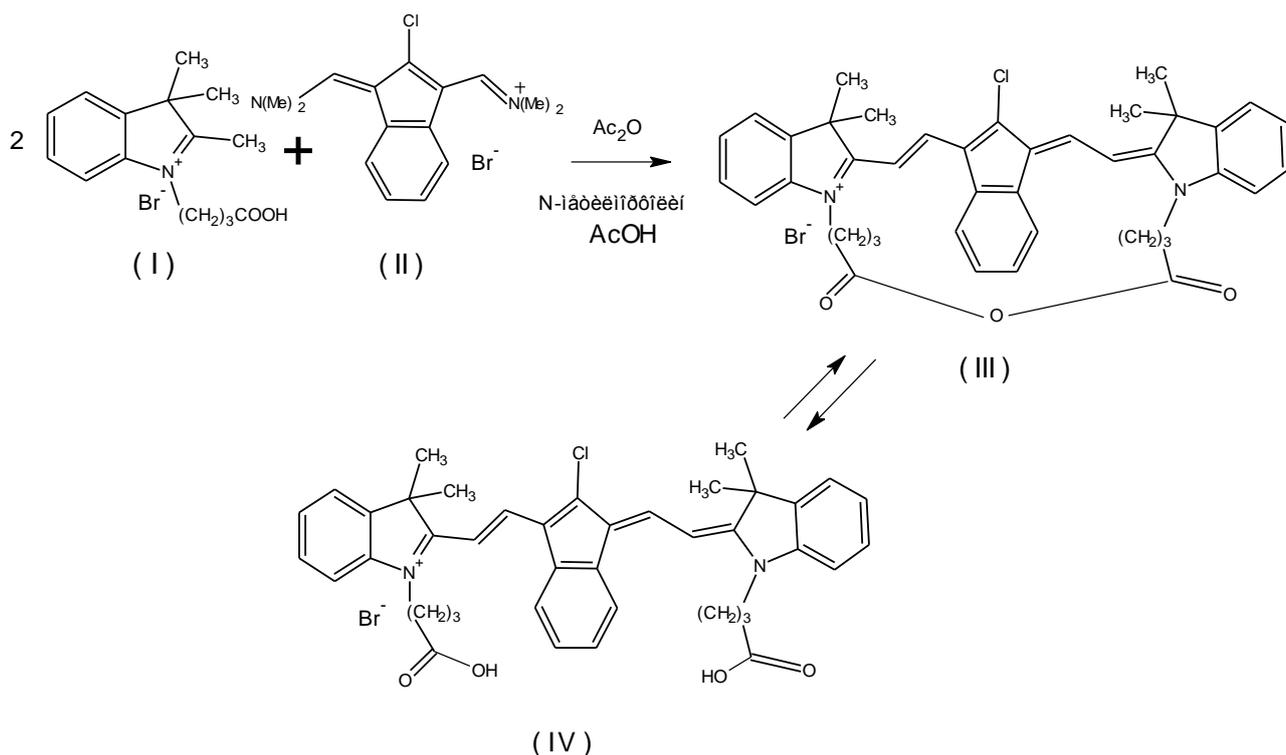
Луговский А.П.<sup>а</sup>, Самцов М.П.<sup>а</sup>, Е.С. Воропай<sup>б</sup>, Луговский А. А.<sup>б</sup>, А.И. Хмельницкий<sup>б</sup>,  
Петров П.Т.<sup>в</sup>, П.В. Курман<sup>в</sup>

<sup>а</sup> НИИПФП им. А.Н. Севченко БГУ, Беларусь,  
220064, ул. Курчатова 7, г. Минск, e-mail: samtsov@bsu.by

<sup>б</sup> Белорусский государственный университет, 220030 пр. Независимости 4, г. Минск, Беларусь

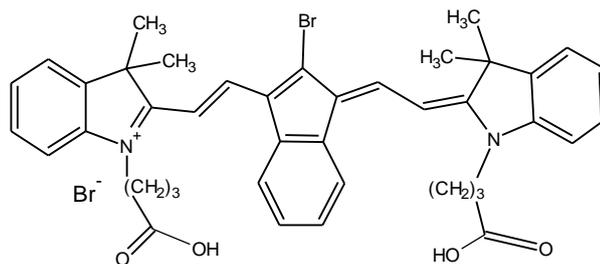
<sup>в</sup> «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», ул. акад.  
В.Ф.Купревича, 4/2, 220141, г. Минск, Беларусь

Трикарбоцианиновые красители являются перспективными фотосенсибилизаторами для активации излучением в спектральном диапазоне, соответствующим наибольшей прозрачности биологических тканей. Эффективность индотрикарбоцианиновых красителей в качестве активного вещества для фотодинамической терапии возрастает при использовании в качестве аниона отрицательно заряженного атома брома [1]. Для осуществления модификации с целью повышения водорастворимости и увеличения проникновения в клетки биологической ткани в качестве исходной молекулы трикарбоцианинового красителя использовано соединение с легко модифицируемыми функциональными группами (карбоксильными группами) (IV).



Классический метод синтеза этого красителя – это конденсация четвертичной индоцениновой соли (I) с производным глутаконового альдегида (II) в среде уксусного ангидрида в присутствии оснований (триэтиламин, ацетатнатрия, N-метилморфолин) [2]. Было обнаружено, что проведение реакции в таких условиях приводит к образованию смеси красителей (III) и (IV). Так в хроматограмме проявляется пик строго соответствующий по молекулярной массе положительно заряженному иону соединения (IV) равный 661 г/моль. Кроме данного пика на хроматограмме также наблюдался пик молекулярного иона с массой 706 г/моль. Детальный анализ этого молекулярного иона указывает на наличие дублета с

соотношением ионов 705,4 и 707,2 г/моль, что соответствует структуре соединения (V) – веществу, включающему в своей структуре атом брома с природным изотопным составом.



( V )

Данное соединение получается в результате нуклеофильного замещения мезо-атома хлора в процессе синтеза на атом брома. Нуклеофильная реакционная способность атома хлора была отмечена и ранее [3,4] при проведении реакций этого класса красителей в полярных растворителях в присутствии активных нуклеофилов (вторичные амины, тиолы, цианид анион и т.д.). При этом использование четвертичной соли индоленина с анионами сильных кислот (хлорная, тетрафторборная) при аналогичных условиях не приводило к образованию продуктов мезо-замещения.

Изменение температурного режима и порядка смешения реагентов, а также частичная замена уксусного ангидрида на неполярный 1,2-дихлорэтан повлияло на соотношение конечных продуктов реакции (III) и (IV) в сторону преимущественного образования (III), однако, полностью устранить наличие нежелательного продукта мезо-замещения (V) не удалось.

Реакционную смесь, полученную после проведения конденсации, проанализировали после воздействия на нее бромида натрия в высокополярном растворителе (N,N-диметилформамид и этиловый спирт). В обоих случаях первоначальное соотношение продуктов реакции (III) и (IV) оставалось неизменным, что, очевидно, свидетельствует о нуклеофильном замещении мезо-атома хлора в переходном состоянии в процессе конденсации. В пользу этого предположения также указывает сохранение количественного соотношения продуктов (III) и (IV) в зависимости от времени проведения реакции (5, 10, 15, 25 минут). Атака активной метильной группы четвертичной соли индоленина иминной формой альдегида (II) происходит с образованием диметилацетамида в качестве продукта реакции на этой стадии. Высокая полярность диметилацетамида, а также близкое расположение уходящего бромид аниона к мезо-заместителю, по-видимому, способствует нуклеофильному замещению аниона хлора на бром. Подавление этого побочного процесса возможно при использовании кислой среды. Следует отметить, что промежуточным продуктом конденсации по одной альдегидной группе является гемицианиновый краситель, который обладает большим дипольным моментом, чем конечный краситель и, следовательно, большей полярностью связи у мезо-атома углерода и его нуклеофильной активностью. В связи с этим, можно предположить, что гемицианиновый краситель или одно из переходных состояний, приводящих к этому соединению, и участвует в реакции мезо-замещения.

Образование диметилацетамида при использовании кислой среды (уксусная кислота), благодаря взаимодействию последней с уходящей диметиламинной группой сильно замедляется, кроме того, кислая среда значительно понижает активность нуклеофильных частиц, в данном случае бромид аниона.

При использовании в качестве растворителя реакционной системы среды системы уксусный ангидрид : уксусная кислоты в мольном соотношении 3:10 присутствие мезо-бромзамещенного красителя (V) не наблюдалось. Необходимый для дальнейшей

модификации краситель (IV) получался с выходом до 80%. Данное соединение существует в двух формах: циклического ангидрида и двухосновная дикарбоновая кислота (III), (IV).

При высаждении красителя (III) из реакционной смеси этилацетатом или диэтиловым эфиром выделяется преимущественно ангидридная форма, однако, последующая промывка горячей водой от побочных продуктов реакции приводит к образованию смеси двух форм. Более удобным методом выделения соединения (IV) оказалось использование воды в качестве высаждающего компонента. В данном случае большинство побочных продуктов остаются в маточном растворе, а в осадке форма красителя со свободными карбоксильными группами.

Нами установлено, что проведение дальнейшей модификации более эффективно проходит с использованием ангидридной формы красителя (III). Было обнаружено, что перекристаллизация формы (IV) из 1,2-дихлорэтана происходит с одновременным отщеплением эквимолярного количества воды с образованием циклической ангидридной формы (III).

Необходимо отметить, что карбоксильная форма (IV) хорошо растворима в 1,2-дихлорэтано, а форма (III) плохо. Таким образом, при нагревании формы (IV) и ее полном растворении в дальнейшем наблюдается высаждение ангидридной формы (III) с азеотропным отделением воды. При этом данная операция позволяет отделить трикарбоцианиновый краситель от побочных продуктов реакции неполярного характера, растворимых в 1,2-дихлорэтано.

Таким образом, в результате проведенных исследований найден оптимальный метод синтеза мезо-хлорзамещенного индотрикарбоцианинового красителя с противоионом бром с высоким выходом и отсутствием каких-либо следовых количеств примесей, что является принципиально важным при синтезе фармацевтических субстанций.

1. Мельников Д.Г., Самцов М.П., Воропай Е.С., Луговский А.А., Ляшенко Л.С., Истомин Ю.П. Спектрально-люминесцентные свойства индотрикарбоцианинового красителя в биотканях // *Журн. прикл. спектроскопии*, 2010, **77**, 438.
2. Луговский А.А., Самцов М.П., Воропай Е.С., Луговский А.П., Каплевский К.Н. Синтез модифицированных моносахаридами трикарбоцианиновых красителей – новых фотосенсибилизаторов для ФДТ // *Вестн. БГУ*, 2012, 28.
3. Слонимский Ю.Л., Радченко И.Д., Толмачев А.И. Полиметиновые красители с углеводородными мостиками // *Журн. органич. химии*, 1979, **14**, 400.
4. Tung C.-H. [et al.] Monofunctional near-infrared fluorochromes for imaging application // *Bioconjugate Chem.*, 2005, 16, 1275.

## SYNTHESIS OF INDOTRICARBOCYANINE DYE HIGH DEGREE OF PURIFICATION

Lugovskii A.P.<sup>a</sup>, Samtsov M.P.<sup>a</sup>, Voropay E.S.<sup>b</sup>, Lugovskii A.A.<sup>b</sup>, Khmelnitsky A.I., Petrov P.T.<sup>c</sup>, Kurman P.V.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *A.N. Sevchenko Research Institute for Applied Physical Problems, 7 Kurchatov Str., Minsk, 220064, Minsk, Belarus, e-mail: [samtsov@bsu.by](mailto:samtsov@bsu.by)*

<sup>b</sup> *Belarussian State University, 4, Nezavisimosti av., Minsk, Belarus, 220030, e-mail: [lugovski@bsu.by](mailto:lugovski@bsu.by)*

<sup>c</sup> *State Institution "The Institute of Bioorganic chemistry". 4/2 Academician V.F.Kuprevich Street, Minsk BY-220141, Belarus*