



УДК 547.979.731:542.953.2

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ *N*-ГИДРОКСИ- И *N*-ГИДРОКСИАЛКИЛЦИКЛОИМИДОВ ХЛОРИНА r_6

© 2004 г. А. Ф. Миронов[#], Р. Д. Рузиев, В. С. Лебедева*Московская государственная академия тонкой химической технологии
им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, просп. Вернадского, 86*

Поступила в редакцию 23.07.2003 г. Принята к печати 17.11.2003 г.

Осуществлен синтез 13,15-циклоимидов хлорина r_6 двух типов, различающихся характером заместителей при атоме азота дополнительного шестичленного кольца. В первом случае при азоте находится гидроксильная группа и ее производные в виде простых и сложных эфиров, во втором – остатки алифатических спиртов. Синтезированные циклоимиды обладают достаточной стабильностью и имеют интенсивную полосу поглощения в области 710–718 нм. При обработке циклоимидов периодатом натрия в присутствии тетраоксида осмия, а также реагентом Вильсмейера образуются 3-формил- и 3-(2-формилвинил)производные соответственно. Превращение винильной группы в формильную и 2-формилвинильную приводит к дальнейшему батохромному смещению длинноволновой полосы в среднем на 30 нм. Для увеличения гидрофильности циклоимидов осуществлено введение дополнительной гидроксильной группы в положение 18 макроцикла.

Ключевые слова: 13,15-циклоимиды хлорина r_6 , *N*-гидрокси- и *N*-(ω -гидроксиалкил)замещенные; формилциклоимиды; 17,18- δ -лактоны и 18-гидроксихлорины.

ВВЕДЕНИЕ

Природные хлорины благодаря своей доступности, уникальным химическим и фотофизическим свойствам широко используются при создании новых высокоэффективных сенсibilizаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) рака [1, 2].

В отличие от природных хлоринов, поглощающих в области 670 нм, пурпурин 18 (**Ia**), содержащий дополнительный ангидридный цикл, имеет основную полосу поглощения при 698 нм. Хорошие спектральные свойства этого соединения, его доступность и структурные особенности послужили основными критериями при выборе его в качестве ключевого вещества для разработки новых фотосенсibilizаторов второго поколения. При этом основное внимание было уделено замене лабильного в присутствии оснований ангидридного кольца в пурпурине 18 на более устойчивый имидный цикл [3–5], модификации винильной группы в пирроле А для улучшения спектральных характеристик и введению дополнительных гидрофильных заместителей в гидрофобный порфириновый макроцикл с целью изменения общей амфифильности получаемых фотосенсibilizаторов и повышения их тропности к злокачественным новообразованиям [1].

В настоящей работе предложены новые подходы к синтезу циклоимидов хлорина r_6 из пурпурина 18 (**Ia**) с использованием в качестве нуклео-

фильных реагентов гидрохлорида гидроксилamina и аминоспиртов. В результате были получены циклоимиды (**IVa**), (**IVб**)–(**VIIIa**), (**VIIIб**), содержащие при атоме азота гидроксильную, метоксильную и ацетоксильную группы, а также остатки этилового и *n*-пропилового спиртов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее превращение ангидридного кольца пурпурина 18 (**I**) в циклоимид протекало в две стадии (схема 1). На первой стадии под действием алкиламина происходило раскрытие ангидрида с образованием смеси моноамидов дикарбоновой кислоты (**IIa**), (**IIб**), которая при обработке DCC или диазометаном и затем раствором щелочи в метаноле давала циклоимид (**III**) [4].

Мы показали, что при использовании более сильного нуклеофильного реагента гидроксилamina это превращение можно осуществить значительно проще без выделения промежуточных соединений и с весьма высоким выходом [6–8]. Так, в результате обработки пурпурина 18 (**Ia**) и его метилового эфира (**Iб**) (схема 2) гидрохлоридом гидроксилamina в пиридине были получены целевые соединения (**IVa**) и (**IVб**) с выходом 67 и 91% соответственно. Масс-спектры последних содержат интенсивные пики молекулярных ионов с m/z 579.7 (**IVa**) и 594.4 (**IVб**). В электронных спектрах обоих соединений наблюдается батохромный сдвиг максимума основной полосы поглощения до 718 нм.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 434-86-78; факс: (095) 434-87-11; эл. почта: hitos.milht@g.23.relcom.ru).

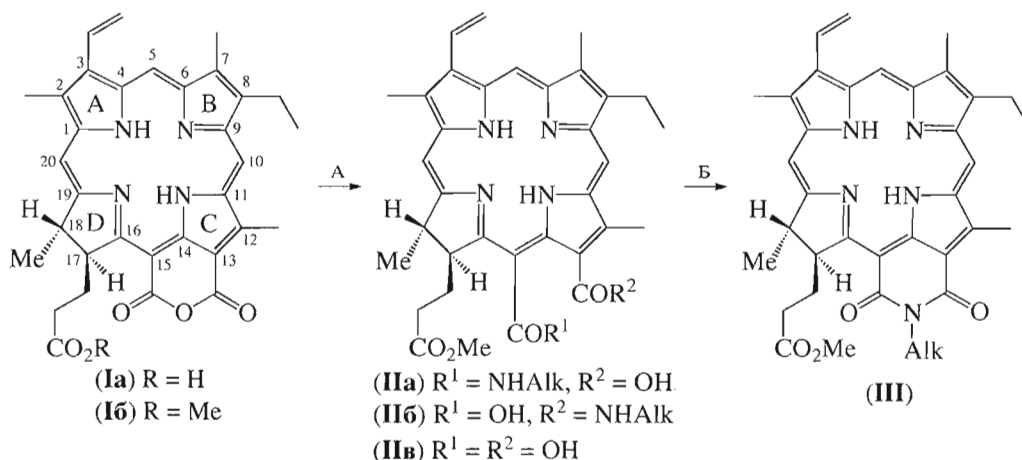


Схема 1. Превращения ангидридного кольца в циклоимид. А – Alk–NH₂; Б – CH₂N₂ (1), NaOH/MeOH (2).

При обработке соединения (IVa) диазометаном был получен *N*-метоксициклоимид (V), при обработке соединений (IVa) и (IVб) уксусным ангидридом – *N*-ацетоксициклоимиды (VIa) и (VIб). Наличие в спектрах ¹H-ЯМР соединений (V), (VIa) и (VIб) характерных хим. сдвигов трех мезо-протонов, а также протонов Н17 и Н18 свидетельствует о сохранении хлороинового макроцикла. Наблюдаемый в спектре соединения (V) дополнительный синглет интенсивностью в три протона при 4.37 м.д. был отнесен к метоксильной группе у имидного атома азота (¹³C–CH₃).

Спектры NOESY выявили для соединения (VIa) (рис. 1) близкие контакты протонов винильной группы с одним из мезо-протонов с δ 9.24 м.д. и протонами метильной группы с δ 3.29 м.д., на основании чего первый сигнал отнесен к мезо-протону при C5, а второй – к метильной группе в положении 2. Кросс-пики мезо-протона при C5 позволили определить положение сигнала CH₃ при C7 (δ 3.11 м.д.), хим. сдвиги этильной группы при C8 (δ 3.58 м.д., кв, 1.64 м.д., т), 10-мезо-протона (δ 9.49 м.д.) и метильной группы при C12 (δ 3.74 м.д.). Метильная группа в положении 2 имеет выраженный кросс-сигнал с 20-мезо-протоном (δ 8.48 м.д.). Исходя из взаимодействия последнего, установлены хим. сдвиги для Н18-протона (δ 4.33 м.д., кв) и метильной группы при C18 (δ 1.70 м.д., д). Аналогичным образом установлено положение сигнала Н17. В спектре ему соответствует два уширенных дублета при δ 5.22 и 5.16 м.д. примерно равной интенсивности. Три протона ¹³C–CH₃ также представлены двумя синглетами при 2.62 и 2.61 м.д.

N-Замещенные циклоимиды хлорина р₆, содержащие остатки C₂- и C₃-алифатических спиртов, были получены при взаимодействии пурпурина 18 (Ia) и его метилового эфира (Iб) с аминоэтанолом и 3-аминопропанолом (схема 2). Образующуюся смесь моноамидов без выделения циклизовали при помощи уксусного ангидрида, в результате чего по-

лучены *N*-(2-гидроксиэтил)- (VIIa) и *N*-(3-гидрокси-пропил)циклоимиды (VIIIa) и (VIIIб) с выходами 37–45%. В спектрах ¹H-ЯМР соединений (VIIa), (VIIIa) и (VIIIб) имеются триплеты в области 4.73–4.61 м.д. интенсивностью в два протона, соответствующие метиленовой группе при атоме азота. Масс-спектры этих соединений содержат интенсивные пики молекулярных ионов с *m/z* 608.4 (VIIa), 621.7 (VIIIa) и 636.8 (VIIIб). В электронных спектрах соединений (VIIa), (VIIIa) и (VIIIб) максимумы полос поглощения находятся в области 711 нм. Предварительные данные по фотодинамической активности циклоимида (VIIIa) *in vitro* опубликованы в работе [9], а в настоящее время эти соединения изучаются на животных [10, 11].

Модификация природных хлоринов по пиррольному кольцу А обычно значительно улучшает их спектральные свойства. Так, замена виниль-

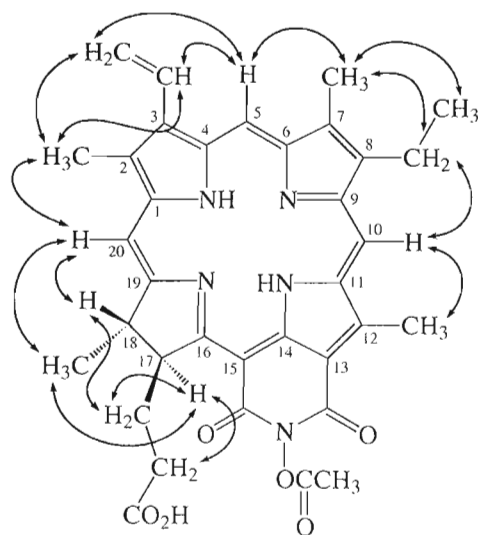


Рис. 1. NOE-взаимодействие ¹H-ЯМР-NOESY-спектра 13,15-*N*-ацетоксициклоимида хлорина р₆ (VIa).

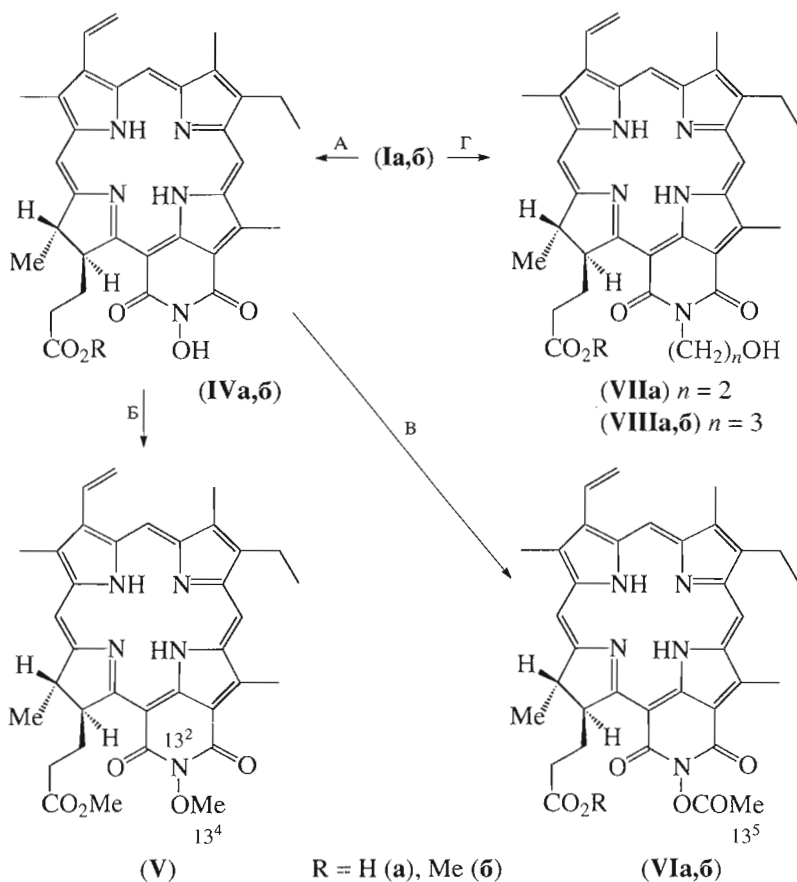


Схема 2. Синтез и химические превращения *N*-гидроксид- и *N*-(ω -гидроксиалкил)циклоимидов хлорина r_6 . А – $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; Б – CH_2N_2 или NaH и CH_3I ; В – Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; Г – $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ и Ac_2O .

ной группы на электроакцепторную формильную группу, как было показано на примере тринатриевой соли 3-формилхлорина r_6 , приводит к батохромному сдвигу основной полосы на 35 нм [12, 13]. С учетом этого нами проведен ряд превращений винильной группы циклоимидов (схема 3). Окисление циклоимидов (VIa) и (VIIa) $\text{NaIO}_4\text{-OsO}_4$ привело к 3-формилциклоимидам (IX) и (X) с выходом 62–64%. Наличие формильной группы в хлоринах (IX) и (X) подтверждено данными спектров $^1\text{H-NMR}$, где имеются однопротонные сигналы при 11.35 (IX) и 11.36 м.д. (X). В спектре хлорина (IX) также присутствуют сигналы трех мезо-протонов при 10.07, 9.60 и 8.67 м.д. Для соединения (X) хим. сдвиги трех мезо-протонов находятся при 10.10, 9.61 и 8.68 м.д. Масс-спектры этих соединений содержат интенсивные пики молекулярных ионов с m/z 623.2 (M^+) (IX) и 624.9 ($M^+ + \text{H}$) (X). Максимумы поглощения для соединений (IX) и (X) находятся в области 747 и 746 нм.

Существенное смещение (на 20 нм) максимума поглощения в длинноволновую область наблюдается также в случае замещения атома водорода винильной группы на формильную. Для получения циклоимидов с 2-формилвинильной группой нами

была использована реакция Вильсмейера [14–16]. Мы показали, что формилирование Cu(II)-N -ацетоксициклоимид (XI) реагентом Вильсмейера (DMF-POCl_3) в DMF протекает избирательно и приводит к $\text{Cu(II)-3-(2-формилвинил)-N}$ -ацетоксициклоимиду (XII) с выходом 75% [17, 18]. Использование в реакции в качестве растворителя CHCl_3 вместо DMF уменьшает время взаимодействия и повышает выход продукта реакции (XII) до 90%. Масс-спектр циклоимид (XII) содержит пики молекулярных ионов с m/z 724.5 (M^+) (69%) и 726.5 (M^+) (31%), что соответствует природному распределению ионов ^{63}Cu и ^{65}Cu . После удаления металла смесью $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (15 : 85) получен 3-(2-формилвинил)-3-девинил-*N*-гидроксициклоимид (XIII). *N*-Гидроксициклоимид (XIII), содержащий 2-формилвинильную группу в положении 3 пиррольного кольца А, поглощает в области 744 нм, его масс-спектр содержит пик молекулярного иона с m/z 622.4. Для повышения растворимости *N*-гидроксициклоимид (XIII) в органических растворителях был получен его ацетат (XIV), масс-спектр которого имеет пик молекулярного иона с m/z 663.3. В спектре $^1\text{H-NMR}$ хлорина (XIV) имеется сигнал интенсивностью в один протон в

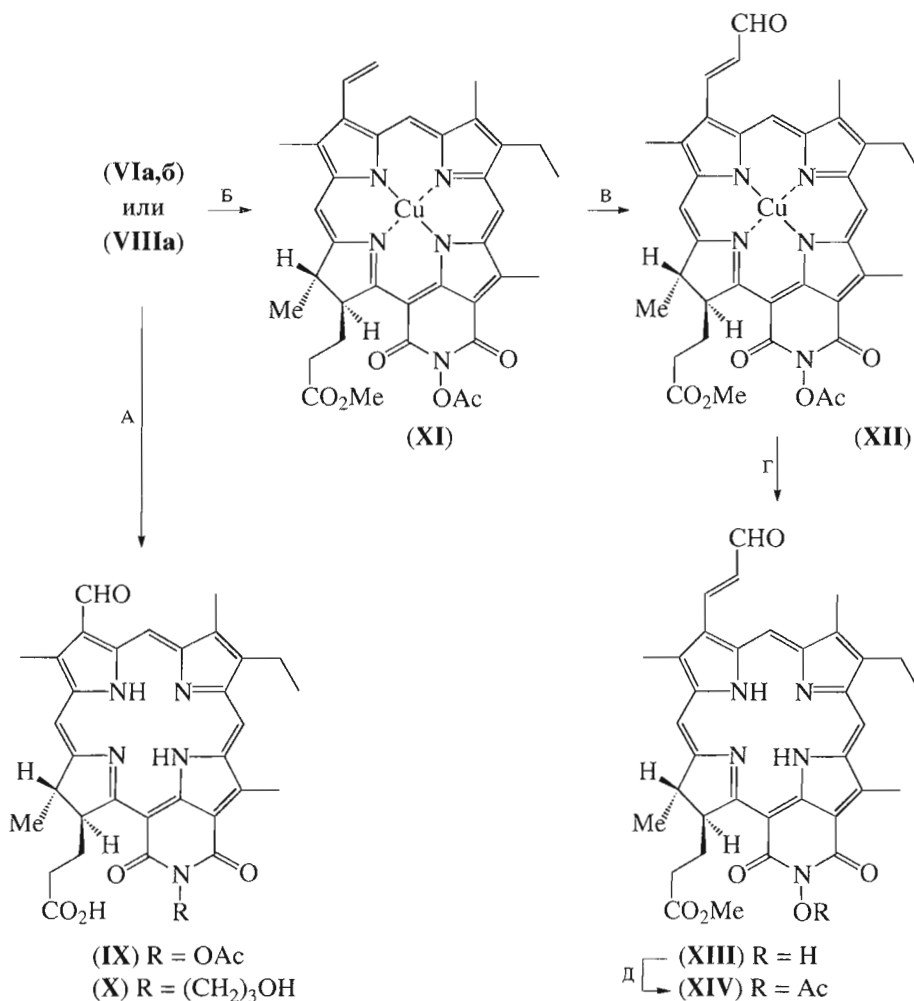


Схема 3. Синтез 3-формил- и 3-(2-формилвинил)-3-девинилциклоимидов хлорина p_6 . А – NaIO₄/OsO₄, диоксан; Б – Cu(OAc)₂–MeOH, CHCl₃; В – DMF–POCl₃, CHCl₃ (1), NaHCO₃, H₂O (2); Г – H₂SO₄/TFA; Д – Ac₂O.

области 10.10 м.д., проявляющийся в виде дублета, который был отнесен к протону 3²-CHO-группы.

Как известно, введение гидроксильных групп в хлорины позволяет существенно изменять гидрофильность подобных соединений. Гидроксильные группы могут находиться как на периферии молекулы в составе различных заместителей [19], так и в самом макроцикле [20]. Недавно в нашей лаборатории был предложен регио- и стереонаправленный метод гидросилирования природных хлоринов и их производных [21]. Метод основан на внутримолекулярной циклизации остатка пропионовой кислоты в пурпурине 18 под действием 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинона (DDQ) в соседнее положение 18 с образованием соответствующего δ-лактона [22] и раскрытии последнего под действием NaOH [23].

В настоящей работе возможность подобного окисления была проверена на *N*-гидрокси- и *N*-(3-гидроксипропил)циклоимидах хлорина p_6 (схема 4). Так, обработка *N*-ацетоксидциклоимида хлорина p_6 (VIa) DDQ приводит к δ-лактону соответствующего

хлорина p_6 (XV) с выходом 55%. Аналогичным образом из соединения (VIIa) получен δ-лактон *N*-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина p_6 (XVI). Масс-спектры δ-лактонов циклоимидов (XV) и (XVI) содержат интенсивные пики молекулярных ионов с m/z 620.3 ($M^+ + H$) (XV) и 619.6 (M^+) (XVI). В электронных спектрах интенсивный максимум основной полосы поглощения Q соединений (XV) и (XVI) находится при 707–708 нм, а полоса Soret – при 418–419 нм, что означает существенный батохромный сдвиг по сравнению с δ-лактоном пурпурина 18 (699 и 411 нм соответственно).

Структура δ-лактонов (XV) и (XVI) была также подтверждена спектрами ¹H-ЯМР. Спектры соединений (XV) и (XVI) аналогичны спектру δ-лактона пурпурина 18 [22] и отличаются от последнего лишь дополнительными сигналами протонов метильной и метиленовых групп при N13². В отличие от исходных циклоимидов (VIa) и (VIIa), в спектрах соединений (XV) и (XVI) отсутствуют квартеты H18-протонов в области 4.32–4.33 м.д.,

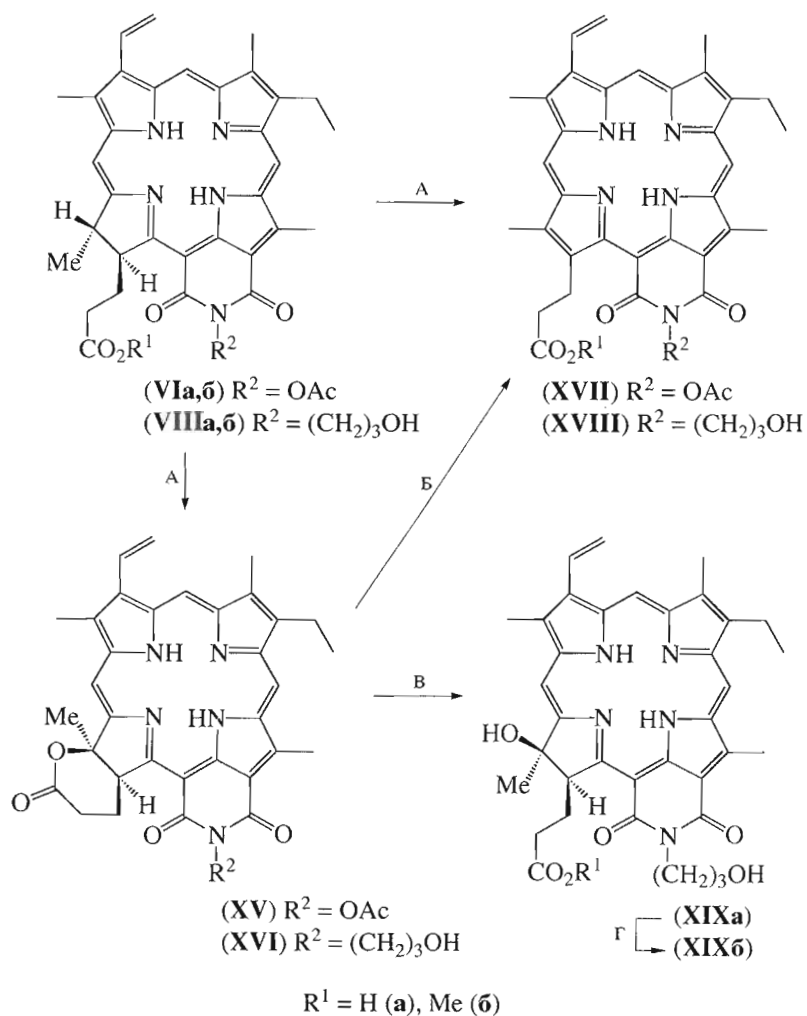


Схема 4. Синтез и превращения δ -лактонов *N*-замещенных циклоимидов хлорина r_6 . А – DDQ, CHCl_3 ; Б – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, MeOH ; В – 50% NaOH , THF; Г – CH_2N_2 .

а сигналы 18-CH_3 -группы сдвинуты в слабое поле с 1.70–1.72 до 2.15–2.18 м.д. и проявляются в виде синглета. Протоны H17 имеют хим. сдвиги в области 5.57–5.69 м.д.

Ранее на примере δ -лактонов пурпурина 18 и 13,15-диметилового эфира хлорина r_6 было показано, что лактонное кольцо располагается над основным хлориновым макроциклом [22, 23]. По-видимому, аналогичное расположение в пространстве можно ожидать и для δ -лактонного кольца циклоимидов хлорина r_6 (XV) и (XVI). Спектры NOESY соединения (XVI) выявили наличие сильных взаимодействий между H17 и 18-CH_3 , свидетельствующее о том, что данные заместители находятся по одну сторону от плоскости макроцикла и, следовательно, образовавшееся лактонное кольцо расположено над плоскостью хлорина как показано на рис. 2а. Последующий анализ спектров NOESY позволил сделать отнесение для протонов двух метиленовых групп в δ -лактонном цикле, а также заместителя при имидном атоме азота. Протоны *N*-гидроксипропиль-

ного заместителя в соединении (XVI) имеют следующие значения хим. сдвигов: триплет (2 H) в области 4.67 м.д. соответствует CH_2 -группе при соседнем атоме азота, мультиплет (2 H) в области 3.81 м.д. – 13^4-CH_2 и триплет (2 H) в области 2.24 м.д. – метиленовой группе рядом с гидроксильной группой. Сильные кросс-пики между тремя метиленовыми группами в соединении (XVI) позволяют предположить структуру, изображенную на рис. 2б. Аналогичным образом было сделано отнесение всех основных сигналов в соединении (XV).

При раскрытии δ -лактонного цикла в соединении (XVI) в метаноле в присутствии $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ образуется продукт его дегидратации – порфирин (XVII). Последний был также получен при окислении метилового эфира производного (VIб) действием DDQ по известной методике [24]. Аналогичным образом был получен порфирин (XVIII). Масс-спектры синтезированных порфиринов содержат пики молекулярных ионов с m/z 635.0 ($M^+ + \text{H}$) (XVII) и 634.3 (M^+) (XVIII). Спектры ^1H -ЯМР

также подтверждают структуру порфиринов. В них отсутствуют характерные для хлоринов сигналы протонов Н17, Н18 и метильной группы при С18. Кроме того, хим. сдвиги *мезо*-протонов Н5, Н10 и Н20 смещены в слабое поле. Электронные спектры поглощения соединений (XVII) и (XVIII) имеют необычное соотношение интенсивностей полос I > II > III > IV, так называемый “ретро-этио”-тип спектра [25]. Кроме того, наблюдается батохромный сдвиг полосы Соре и гипсохромный сдвиг полосы I по сравнению с исходными хлоринами до 434–435 и 669 нм соответственно.

18-Гидроксициклоимид (XIXa) был получен раскрытием соответствующего δ-лактона 50%-ным раствором щелочи в THF. В масс-спектре соединения (XIXa) имеется пик молекулярного иона с *m/z* 637.4. Обработка 18-гидроксициклоимида (XIXa) диазометаном приводит к соответствующему метиловому эфиру (XIXб). В спектре ¹H-ЯМР 18-гидроксициклоимида (XIXб) метильная группа в положении 18 проявляется в виде синглета, а не дублета, характерного для природных хлоринов.

Методом NOESY показано, что 18-CH₃-группа и Н17 ориентированы с одной стороны хлоринового макроцикла и, следовательно, образовавшаяся гидроксильная группа при С18 расположена над плоскостью макроцикла. Эти результаты находятся в хорошем соответствии с литературными данными для 18-гидроксиурпурина 18 [22] и диметилового эфира 18-гидроксихлорина р₆ [23]. Электронный спектр хлоринов (XIXa), (XIXб) практически не отличается от спектра исходного циклоимида (XVI) с максимумом поглощения при 711 нм.

Таким образом, модификацией ангидридного кольца пурпурина 18 (Ia), (Iб) получены два новых типа хлоринов с шестичленным имидным кольцом, отличающиеся заместителями у атома азота, *N*-гидроксициклоимиды (IVa), (IVб), дальнейшие превращения которых позволили получить производные с =N-OR-группой, и *N*-замещенные циклоимиды (VIIa), (VIIб), (VIIIa), (VIIIб), содержащие остатки алифатических спиртов. Синтезированные соединения по сравнению с пурпурином 18 устойчивы в более широком диапазоне рН и, кроме того, имеют улучшенные спектральные характеристики с максимумом основной полосы поглощения в области 710–718 нм. Модификацией винильной группы синтезированных циклоимидов получены производные с существенным батохромным сдвигом максимума поглощения до 739–747 нм, а введение гидроксильной группы в пиррольное кольцо D макроцикла *N*-гидроксиалкилциклоимидов открывает дополнительные возможности усиления гидрофильных свойств в ряду циклоимидных производных хлорина р₆.

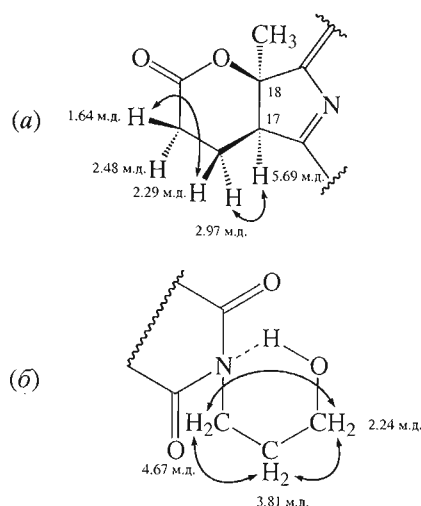


Рис. 2. Отнесение хим. сдвигов протонов лактонного кольца (а) и 3-гидроксипропильного заместителя (б) хлорина (XVI) с помощью метода NOESY и предполагаемая структура циклоимидного кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитическая ТСХ проведена на пластинках HPTLC-Kieselgel 60 с концентрирующей зоной (Merck, Германия). Для препаративной ТСХ применяли Kieselgel 60 H (Merck, Германия) (А) и силикагель СЕМАРОЛ L 5/40 (Чехия) (Б) на пластинках 20 × 20 см с толщиной слоя 1 мм. Электронные спектры соединений записаны на спектрофотометре “Jasco 7800” в области 400–800 нм в CHCl₃. Спектры ¹H-ЯМР (δ, м.д.; КССВ, Гц) в CDCl₃ регистрировали на спектрометре “Bruker MSL 200”. Спектры ¹H-ЯМР для соединений (VIa), (XV) и (XVI) записаны на спектрометре “Bruker AMX-600” в CDCl₃. ИК-спектры соединений в таблетках KBr сняты на спектрометрах “Hitachi 270-30” и “Nicolet Magna 750” в области 400–3400 см⁻¹. Масс-спектры записаны на приборе “МСБХ” (SELMi, Украина) с использованием метода плазменно-десорбционной масс-спектрометрии, основанного на бомбардировке образца осколками деления ²⁵²Cf в сочетании с времяпролетным анализатором. Масс-спектр для соединения (XIV) получен на приборе “Micromass Autospec” (EI, 70 эВ, 200°C). Используемый в синтезах пурпурин 18 (Ia) приготовлен из сине-зеленых водорослей *Spirulina platensis* по методике [26].

13,15-*N*-Гидроксициклоимид хлорина р₆ (IVa). Смесь 27.2 мг (0.048 ммоль) пурпурина 18 (Ia) и 33.5 мг (0.482 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в 4 мл пиридина перемешивали 12 ч при 25°C. Реакционную массу разбавляли 5 мл CHCl₃, промывали 0.1 н. раствором HCl (3 × 50 мл) и затем водой. Органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄ и растворитель упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (Б) в системе CHCl₃–EtOH (80 : 5). После перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 18.8 мг

(67%) циклоимида (**IVa**). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 424 (61.0), 487 (2.5), 516 (2.9), 557 (1.6), 662 (5.4), 718 (25.0). Масс-спектр, m/z : 579.7 (M^+). Для $C_{33}H_{33}N_5O_5$ вычислено M_r 579.66.

Метиловый эфир 13,15-*N*-гидроксициклоимида хлорина p_6 (IVб). Аналогично, из 15.4 мг (0.027 ммоль) метилового эфира пурпурина 18 (**1б**) [27] и 18.5 мг (0.266 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 4 мл пиридина после хроматографии реакционной массы на пластине (Б) в системе $CHCl_3$ -EtOH (20 : 1) и перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получен целевой продукт (**IVб**) с выходом 14.0 мг (91%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 423 (86.3), 487 (2.6), 518 (3.2), 557 (14.9), 683 (11.4), 718 (23.5). Масс-спектр, m/z : 594.4 (M^+ + Н). Для $C_{34}H_{35}N_5O_5$ вычислено M_r 593.69.

Метиловый эфир 13,15-*N*-метоксициклоимида хлорина p_6 (V). а) Раствор 26.0 мг (0.044 ммоль) 13,15-*N*-гидроксициклоимида хлорина p_6 (**IVa**) в 3 мл хлороформа и избытка эфирного раствора diazometана перемешивали 15 мин при 25°C и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (Б) в хлороформе. Выделенное вещество перекристаллизовывали из смеси хлороформ-гексан. Выход продукта (**V**) 23.7 мг (89%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (120.7), 483 (3.9), 513 (5.4), 552 (22.9), 654 (7.7), 711 (43.5). ИК-спектр, ν_{\max} , cm^{-1} : 3381 сл, 3334 сл, 2961 ср, 2928 ср, 2870 ср, 2850 ср, 1734 с, 1706 с, 1667 с, 1600 ср, 1544 с, 1524 с, 1451 ср, 1437 ср, 1395 ср, 1347 ср, 1175 с, 1116 сл, 1099 сл, 1061 ср, 1047 сл, 986 ср, 898 ср, 777 ср. Спектр 1H -ЯМР: 9.52 (1 Н, с, Н10), 9.28 (1 Н, с, Н5), 8.53 (1 Н, с, Н20), 7.86 (1 Н, дд, J 18 и 12, 3¹-CH), 6.25 (1 Н, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.17 (1 Н, дд, J 12 и 1, 3²-CH₂), 5.28 (1 Н, д, J 9, Н17), 4.37 (3 Н, с, 13⁴-CH₃), 4.34 (1 Н, кв, J 8, Н18), 3.78 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.59 (2 Н, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.58 (3 Н, с, 17⁵-CH₃), 3.32 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.12 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.78 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.48 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.45 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 1.98 (2 Н, м, 17²-CH₂), 1.72 (3 Н, д, J 8, 18-CH₃), 1.64 (3 Н, т, J 8, 8²-CH₃), 0.21 и 0.10 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 608.4 (M^+ + Н). Для $C_{35}H_{37}N_5O_5$ вычислено M_r 607.72.

б) К раствору 15.0 мг (0.025 ммоль) метилового эфира 13,15-*N*-гидроксициклоимида хлорина p_6 (**IVб**) в 3 мл абс. диоксана добавляли 1.8 мг (0.075 ммоль) NaH; реакционную смесь перемешивали 20 мин при 25°C, добавляли 7.1 мг (0.050 ммоль) CH_3I и перемешивание продолжали еще 1 ч. Реакционную массу разбавляли 5 мл хлороформа, промывали водой, органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (Б) в хлороформе. После перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получали 12.5 мг (81%) продукта (**V**).

13,15-*N*-Ацетоксициклоимид хлорина p_6 (VIa). а) Раствор 16.8 мг (0.029 ммоль) 13,15-*N*-гидроксициклоимида хлорина p_6 (**IVa**) в 5 мл абс. диок-

сана и 80 мкл (0.850 ммоль) уксусного ангидрида перемешивали 15 мин при 25°C, затем добавляли 50 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и перемешивали образовавшуюся суспензию 5 ч. Продукт экстрагировали хлороформом, органический слой отделяли, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (Б) в системе хлороформ-ацетон (2 : 1). После перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получили 12.4 мг (69%) продукта (**VIa**). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (109.0), 483 (2.6), 513 (3.7), 552 (21.2), 654 (6.3), 711 (39.1). ИК-спектр, ν_{\max} , cm^{-1} : 3431 ср, 3372 ср, 3334 ср, 2961 ср, 2926 ср, 2870 ср, 2853 ср, 1806 ср, 1710 с, 1676 ср, 1601 с, 1543 с, 1524 с, 1452 сл, 1397 ср, 1307 с, 1176 с, 1063 ср, 1044 с, 986 с, 961 ср, 899 с, 861 ср. Спектр 1H -ЯМР: 9.49 (1 Н, с, Н10), 9.24 (1 Н, с, Н5), 8.48 (1 Н, с, Н20), 7.83 (1 Н, дд, J 18 и 12, 3¹-CH), 6.24 (1 Н, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.14 (1 Н, дд, J 12 и 1, 3²-CH₂), 5.22 и 5.16 (1 Н, д, J 9, Н17), 4.33 (1 Н, кв, J 7, Н18), 3.74 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.58 (2 Н, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.29 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.11 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.76 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.62 и 2.61 (3 Н, с, 13⁵-CH₃), 2.47 (2 Н, м, 17¹-CH₂ и 17²-CH₂), 1.98 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 1.70 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.64 (3 Н, т, J 8, 8²-CH₃), 0.24 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 621.4 (M^+). Для $C_{35}H_{35}N_5O_6$ вычислено M_r 621.69.

б) К раствору 99.5 мг (0.176 ммоль) пурпурина 18 (**1a**) в 8 мл пиридина добавляли 122.3 мг (1.76 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и перемешивали 12 ч при 25°C, затем приливали 0.5 мл (5.30 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивали 20 мин. Реакционную массу разбавляли 15 мл хлороформа, промывали 0.1 н. раствором HCl и водой. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. После хроматографии на пластине (Б) в системе хлороформ-ацетон (2 : 1) и перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан целевой продукт (**VIa**) получили с выходом 61.6 мг (56%).

Метиловый эфир 13,15-*N*-ацетоксициклоимида хлорина p_6 (VIб). Аналогично предыдущему опыту а) из 14.0 мг (0.024 ммоль) хлорина (**IVб**) и 70 мкл (0.740 ммоль) уксусного ангидрида после хроматографирования реакционной массы на пластине (Б) в хлороформе и перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получили целевой продукт (**VIб**) с выходом 11.1 мг (73%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418 (44.3), 512 (4.0), 552 (17.3), 663 (8.8), 710 (31.8). Спектр 1H -ЯМР: 9.54 (1 Н, с, Н10), 9.30 (1 Н, с, Н5), 8.50 (1 Н, с, Н20), 7.85 (1 Н, дд, J 18 и 12, 3¹-CH), 6.28 (1 Н, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.17 (1 Н, дд, J 12 и 1, 3²-CH₂), 5.24 и 5.18 (1 Н, д, J 9, Н17), 4.33 (1 Н, кв, J 7, Н18), 3.75 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.64 (2 Н, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.55 (3 Н, с, 17⁵-CH₃), 3.31 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.12 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.64 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.62 и 2.61 (3 Н, с, 13⁵-CH₃), 2.42 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.36 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 1.99 (1 Н, м, 17²-CH₂), 1.69 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.62 (3 Н,

т, J 8, 8^2 -CH₃), 1.04 и 0.11 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 635.2 (M^+). Для C₃₆H₃₇N₅O₆ вычислено M_r 635.71.

13,15-*N*-(2-Гидроксиэтил)циклоимид хлорина р₆ (VIIa). Раствор 38.5 мг (0.068 ммоль) пурпурина 18 (Ia) в 20 мл хлороформа и 16.6 мг (0.272 ммоль) аминокэтанола перемешивали 48 ч при 25°C. Реакционную массу промывали водой, органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 1 мл уксусного ангидрида и перемешивали еще 15 мин. В реакционную смесь приливали 30 мл 5% раствора NaHCO₃ и перемешивали 12 ч. Продукт экстрагировали хлороформом, органический слой промывали водой, сушили Na₂SO₄ и растворитель упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (А) в системе хлороформ–метанол (50 : 4). После перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 16.3 мг соединения (VIIa) (40%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (90.8), 513 (4.6), 552 (17.2), 654 (6.7), 711 (32.6). Спектр ¹H-ЯМР: 9.58 (1 Н, с, Н10), 9.33 (1 Н, с, Н5), 8.55 (1 Н, с, Н20), 7.87 (1 Н, дд, J 17 и 11, 3¹-CH), 6.25 (1 Н, дд, J 17 и 1, 3²-CH₂), 6.18 (1 Н, дд, J 11 и 1, 3²-CH₂), 5.28 (1 Н, д, J 9, Н17), 4.73 (2 Н, т, J 9, 13³-CH₂), 4.31 (1 Н, кв, J 7, Н18), 4.19 (2 Н, т, J 9, 13⁴-CH₂), 3.77 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.62 (2 Н, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.32 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.14 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.72 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.47 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.43 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 1.94 (1 Н, м, 17²-CH₂), 1.71 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.65 (3 Н, т, J 8, 8²-CH₃), 0.11 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 608.4 (M^+ + Н). Для C₃₅H₃₇N₅O₅ вычислено M_r 607.72.

13,15-*N*-(3-Гидроксипропил)циклоимид хлорина р₆ (VIIIa). Аналогично, из 46.0 мг (0.082 ммоль) пурпурина 18 (Ia) и 24.4 мг (0.326 ммоль) 3-аминопропанола с последующей обработкой уксусным ангидридом и хроматографией реакционной массы на пластине (Б) в системе хлороформ–метанол (50 : 4) получали 18.8 мг (37%) целевого продукта (VIIIa). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (128.3), 484 (6.6), 513 (7.4), 552 (18.6), 671 (12.1), 711 (31.5). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3425 ср, 3384 ср, 3145 сл, 3051 сл, 2961 ср, 2926 ср, 2867 сл, 2847 сл, 1721 ср, 1677 ср, 1646 с, 1599 ср, 1544 с, 1526 с, 1500 с, 1454 ср, 1403 с, 1391 с, 1350 с, 1309 ср, 1284 сл, 1174 ср, 1117 сл, 1063 ср, 1051 ср, 988 ср, 898 ср, 790 ср. Спектр ¹H-ЯМР: 9.59 (1 Н, с, Н10), 9.34 (1 Н, с, Н5), 8.54 (1 Н, с, Н20), 7.88 (1 Н, дд, J 18 и 11, 3¹-CH), 6.25 (1 Н, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.13 (1 Н, дд, J 11 и 1, 3²-CH₂), 5.26 (1 Н, д, J 8, Н17), 4.61 (2 Н, т, J 6, 13³-CH₂), 4.32 (1 Н, кв, J 7, Н18), 3.75 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.70 (2 Н, м, 13⁴-CH₂), 3.65 (2 Н, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.29 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.11 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.81 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.56 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.36 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.23 (2 Н, м, 13⁵-CH₂), 1.94 (1 Н, м, 17²-CH₂), 1.72 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.64 (3 Н, т, J 8, 8²-CH₃), 0.12 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 621.7 (M^+). Для C₃₆H₃₉N₅O₅ вычислено M_r 621.73.

Метилловый эфир 13,15-*N*-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (VIIIb). Аналогично предыдущему, из 35.0 мг (0.061 ммоль) метилового эфира пурпурина 18 (Ib) и 54.9 мг (0.732 ммоль) 3-аминопропанола получали 17.3 мг целевого продукта (45%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм (относительная интенсивность): 420, 484, 512, 552, 665, 711 (1 : 0.07 : 0.08 : 0.16 : 0.11 : 0.24). Спектр ¹H-ЯМР: 9.63 (1 Н, с, Н10), 9.33 (1 Н, с, Н5), 8.54 (1 Н, с, Н20), 7.93 (1 Н, дд, J 18 и 11, 3¹-CH), 6.30 (1 Н, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.15 (1 Н, дд, J 11 и 1, 3²-CH₂), 5.33 (1 Н, д, J 8, Н17), 4.65 (2 Н, т, J 6, 13³-CH₂), 4.37 (1 Н, кв, J 7, Н18), 3.80 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.81 (2 Н, м, 13⁴-CH₂), 3.63 (2 Н, кв, J 7, 8¹-CH₂), 3.58 (3 Н, с, 17⁵-CH₃), 3.33 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.14 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.70 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.55 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.39 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.23 (2 Н, м, 13⁵-CH₂), 1.93 (1 Н, м, 17²-CH₂), 1.73 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.66 (3 Н, т, J 7, 8²-CH₃), 0.15 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 636.8 (M^+ + Н). Для C₃₇H₄₁N₅O₅ вычислено M_r 635.77.

3-Формил-3-девинил-13,15-*N*-ацетоксициклоимид хлорина р₆ (IX). К раствору 17.4 мг (0.028 ммоль) 13,15-*N*-ацетоксициклоимида хлорина р₆ (VIa) в 5 мл диоксана прибавляли суспензию 0.3 мг (1.2 мкмоль) OsO₄ в 10 мкл метилхлорида и 24.6 мг (0.115 ммоль) NaIO₄ в 0.5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 25°C, разбавляли 10 мл хлороформа, органический слой отделяли, промывали водой (3 × 250 мл) и сушили Na₂SO₄. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на пластине (Б) в системе хлороформ–этанол (50 : 2). После перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан выход продукта (IX) составил 10.9 мг (62%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (80.3), 493 (3.8), 523 (4.0), 564 (21.8), 747 (47.1). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3380 сл, 2964 ср, 2922 с, 2868 ср, 2848 ср, 2737 сл, 1802 ср, 1713 с, 1680 с, 1603 сл, 1583 сл, 1545 ср, 1521 ср, 1450 сл, 1397 сл, 1371 ср, 1306 сл, 1280 сл, 1174 с, 1064 ср, 1044 ср, 1007 сл, 962 ср, 898 ср, 803 с, 716 с. Спектр ¹H-ЯМР: 11.35 (1 Н, с, 3-CHO), 10.07 (1 Н, с, Н5), 9.60 (1 Н, с, Н10), 8.67 (1 Н, с, Н20), 5.25 и 5.16 (1 Н, д, J 9, Н17), 4.36 (1 Н, кв, J 7, Н18), 3.79 (3 Н, с, 12-CH₃), 3.62 (3 Н, с, 2-CH₃), 3.60 (2 Н, кв, J 7, 8¹-CH₂), 3.16 (3 Н, с, 7-CH₃), 2.78 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 2.61 и 2.60 (3 Н, с, 13⁵-CH₃), 2.53 (1 Н, м, 17²-CH₂), 2.36 (1 Н, м, 17¹-CH₂), 1.93 (1 Н, м, 17²-CH₂), 1.69 (3 Н, д, J 7, 18-CH₃), 1.63 (3 Н, т, J 7, 8²-CH₃), -0.14 (2 Н, с, NH). Масс-спектр, m/z : 623.2 (M^+). Для C₃₄H₃₃N₅O₇ вычислено M_r 623.66.

3-Формил-3-девинил-13,15-*N*-(3-гидроксипропил)циклоимид хлорина р₆ (X). Аналогично, из 7.8 мг (0.013 ммоль) *N*-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (VIIIa), 0.14 мг (0.551 мкмоль) OsO₄ и 10.6 мг (0.050 ммоль) NaIO₄ после хроматографирования на пластине (Б) в системе хлороформ–этанол (50 : 2) и перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 5.0 мг (64%)

целевого продукта (X). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (54.9), 493 (3.1), 523 (3.2), 564 (14.3), 625 (2.8), 746 (30.1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 3374 сл, 3323 сл, 2962 ср, 2919 ср, 2851 ср, 2734 сл, 1721 сл, 1686 с, 1646 ср, 1600 сл, 1583 сл, 1548 ср, 1521 ср, 1454 сл, 1422 сл, 1398 ср, 1166 ср, 1063 ср, 980 сл, 898 ср, 801 ср, 717 с. Спектр ^1H -ЯМР: 11.36 (1 H, с, 3-CHO), 10.10 (1 H, с, H5), 9.61 (1 H, с, H10), 8.68 (1 H, с, H20), 5.32 (1 H, д, J 8, H17), 4.60 (2 H, т, J 6, 13^3-CH_2), 4.37 (1 H, кв, J 7, H18), 3.80 (3 H, с, 12-CH_3), 3.77 (2 H, м, 13^4-CH_2), 3.64 (3 H, с, 2- CH_3), 3.62 (2 H, кв, J 8, 8^1-CH_2), 3.18 (3 H, с, 7- CH_3), 2.78 (1 H, м, 17^1-CH_2), 2.58 (1 H, м, 17^2-CH_2), 2.42 (1 H, м, 17^1-CH_2), 2.22 (2 H, м, 13^5-CH_2), 1.95 (1 H, м, 17^2-CH_2), 1.73 (3 H, д, J 7, 18- CH_3), 1.64 (3 H, т, J 8, 8^2-CH_3), -0.29 (2 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 624.9 ($M^+ + \text{H}$). Для $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$ вычислено M_r 623.71.

Сu(II)-комплекс метилового эфира 3-(2-формилвинил)-3-девинил-13,15-N-ацетоксициклоимида хлорина p_6 (XII). а) К 19.7 мг (0.027 ммоль) медного комплекса 13,15-N-ацетоксициклоимида (XI) [27], растворенного в 4 мл DMF, приливали 1.8 мл реагента Вильсмейера, полученного из 1.4 мл (18.1 ммоль) DMF и 1.2 мл (12.8 ммоль) POCl_3 , при перемешивании 15 мин при 0°C . Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 25°C , затем разбавляли 100 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и выдерживали еще 1 ч, после чего экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой (3 \times 100 мл), сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (Б) в системе хлороформ-метанол (100 : 2). После перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получали 15.4 мг (75%) продукта (XII). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 392 (46.4), 426 (62.9), 513 (3.8), 557 (7.3), 656 (11.7), 711 (51.6). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 2957 сл, 2925 сл, 1803 сл, 1735 сл, 1708 ср, 1679 с, 1636 сл, 1591 сл, 1501 сл, 1452 сл, 1438 сл, 1384 сл, 1362 сл, 1288 сл, 1206 ср, 1180 ср, 1126 сл, 1107 сл, 1076 сл, 1035 сл, 1005 сл, 963 сл, 942 сл, 930 сл, 850 сл, 827 сл. Масс-спектр, m/z : 724.5 (M^+) (69%), 726.5 (M^+) (31%). Для $\text{C}_{37}\text{H}_{35}^{63}\text{CuN}_5\text{O}_7$ вычислено M_r 724.71; для $\text{C}_{37}\text{H}_{35}^{65}\text{CuN}_5\text{O}_7$ вычислено M_r 726.71.

б) Из 19.7 мг (0.027 ммоль) Cu(II)-комплекса N-ацетоксициклоимида (XI) и 1.8 мл комплекса DMF- POCl_3 в 4 мл хлороформа при перемешивании 18 ч при 25°C получен продукт (XII) с выходом 18.5 мг (90%).

Метильный эфир 3-(2-формилвинил)-3-девинил-13,15-N-гидроксициклоимида хлорина p_6 (XIII). К 15.4 мг (0.021 ммоль) Cu(II)-комплекса циклоимида (XII) добавляли смесь 0.15 мл H_2SO_4 и 1.2 мл TFA и перемешивали 2 ч при 25°C . Реакционную массу нейтрализовали 5% раствором NaHCO_3 , экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой (3 \times 100 мл), сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматогра-

фировали на пластине (Б) в системе хлороформ-метанол (50 : 4). После перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получали продукт (XIII) с выходом 5.3 мг (40%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 390 (35.7), 420 (37.8), 490 (3.0), 525 (2.6), 567 (12.4), 744 (24.1). Масс-спектр, m/z : 622.4 ($M^+ + \text{H}$). Для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ вычислено M_r 621.70.

Метильный эфир 3-(2-формилвинил)-3-девинил-13,15-N-ацетоксициклоимида хлорина p_6 (XIV). Смесь 5.3 мг (0.08 ммоль) гидроксициклоимида (XIII) и 0.2 мл уксусного ангидрида перемешивали 20 мин, после чего реакционную массу нейтрализовали 5% раствором NaHCO_3 , экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой (3 \times 50 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. После хроматографирования на пластине (Б) в системе хлороформ-метанол (50 : 1) и перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получали 4.3 мг (75%) продукта (XIV). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 376 (36.4), 418 (65.8), 489 (3.5), 523 (3.3), 562 (19.6), 678 (6.2), 739 (37.4). Спектр ^1H -ЯМР: 10.10 (1 H, д, J 8, 3^2-CHO), 9.57 и 9.37 (каждый 1 H, с, 5 и 10H), 8.74 (1 H, д, J 17, 3^1-CH), 8.67 (1 H, с, H20), 7.35 (1 H, дд, J 8 и 17, 3^2-CH), 5.28 и 5.20 (1 H, д, J 7, H17), 4.37 (1 H, кв, J 7, H18), 3.78 (3 H, с, 12-CH_3), 3.61 (2 H, кв, J 8, 8^1-CH_2), 3.57 (3 H, с, 17^5-CH_3), 3.44 (3 H, с, 2- CH_3), 3.15 (3 H, с, 7- CH_3), 2.65 (2 H, м, 17^1-CH_2), 2.61 (3 H, с, 13^5-CH_3), 2.40 (2 H, м, 17^2-CH_2), 1.72 (3 H, д, J 7, 18- CH_3), 1.63 (3 H, т, J 8, 8^2-CH_3), -0.02 (2 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 663.3 (M^+). Для $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$ вычислено M_r 663.72.

(17S, 18R)-17⁴,18-Лактон 13,15-N-ацетоксициклоимида хлорина p_6 (XV). Смесь 10.4 мг (0.017 ммоль) 13,15-N-ацетоксициклоимида (VIa) и 6 мг (0.033 ммоль) DDQ в 5 мл хлороформа перемешивали 20 мин при 25°C . Реакционную массу промывали водой (5 \times 50 мл), органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (А) в системе хлороформ-ацетон (5 : 1) и перекристаллизовывали из смеси хлороформ-гексан. Получали 5.7 мг (55%) целевого продукта (XV). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418 (110.0), 483 (4.6), 513 (5.6), 552 (23.7), 652 (7.5), 708 (42.1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 3431 ср, 2961 сл, 2923 сл, 2867 сл, 2847 сл, 1728 сл, 1681 сл, 1640 с, 1601 ср, 1545 ср, 1526 ср, 1383 сл, 1307 сл, 1168 сл, 1062 сл, 987 ср, 898 сл. Спектр ^1H -ЯМР: 9.68 и 9.67 (1 H, с, H10), 9.49 (1 H, с, H5), 8.77 и 8.76 (1 H, с, H20), 7.92 (1 H, дд, J 18 и 12, 3^1-CH), 6.31 (1 H, дд, J 18 и 1, 3^2-CH_2), 6.22 (1 H, дд, J 12 и 1, 3^2-CH_2), 5.66 и 5.57 (1 H, дд, J 7 и 5, H17), 3.84 и 3.82 (3 H, с, 12-CH_3), 3.67 (2 H, кв, J 8, 8^1-CH_2), 3.38 (3 H, с, 2- CH_3), 3.20 (3 H, с, 7- CH_3), 2.97 (1 H, м, 17^1-CH_2), 2.65 и 2.64 (3 H, с, 13^5-CH_3), 2.46 (1 H, м, 17^2-CH_2), 2.28 (1 H, м, 17^1-CH_2), 2.16 и 2.15 (3 H, с, 18- CH_3), 1.69 (3 H, т, J 8, 8^2-CH_3), 1.63 (1 H, м, 17^2-CH_2), 0.5 и 0.4 (1 H, с, NH), 0.12 и 0.10 (1 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 620.3 ($M^+ + \text{H}$). Для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$ вычислено M_r 619.68.

(17S, 18R)-17⁴,18-Лактон 13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (XVI). Аналогично, из 9.8 мг (0.016 ммоль) 13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (VIIIa) и 7.1 мг (0.031 ммоль) DDQ в 5 мл хлороформа после хроматографирования на пластине (A) в системе хлороформ–ацетон (5 : 1) и перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 5.0 мг (51%) целевого продукта (XVI). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (99.7), 483 (1.5), 513 (2.4), 552 (17.2), 651 (3.55), 707 (33.9). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3380 сл, 3331 сл, 2956 ср, 2919 с, 2851 ср, 1758 ср, 1738 ср, 1683 с, 1644 с, 1603 сл, 1586 сл, 1545 с, 1526 с, 1454 сл, 1431 сл, 1397 ср, 1384 ср, 1349 сл, 1331 сл, 1313 сл, 1168 ср, 1084 сл, 988 с, 962 сл, 910 ср, 802 ср, 789 с, 702 с, 674 с. Спектр ¹H-ЯМР: 9.70 (1 H, с, H10), 9.52 (1 H, с, H5), 8.87 (1 H, с, H20), 7.92 (1 H, дд, J 18 и 12, 3¹-CH), 6.28 (1 H, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.21 (1 H, дд, J 12 и 1, 3²-CH₂), 5.69 (1 H, дд, J 7 и 5, H17), 4.67 (2 H, т, J 6, 13³-CH₂), 3.83 (3 H, с, 12-CH₃), 3.81 (2 H, м, 13⁴-CH₂), 3.66 (2 H, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.40 (3 H, с, 2-CH₃), 3.19 (3 H, с, 7-CH₃), 2.97 (1 H, м, 17¹-CH₂), 2.48 (1 H, м, 17²-CH₂), 2.29 (1 H, м, 17¹-CH₂), 2.24 (2 H, т, J 6, 13⁵-CH₂), 2.18 (3 H, с, 18-CH₃), 1.66 (3 H, т, J 8, 8²-CH₃), 1.64 (1 H, м, 17²-CH₂), -0.18, -0.33 (2 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 619.6 (M⁺). Для C₃₆H₃₇N₅O₅ вычислено M_r 619.72.

2,7,12,18-Тетраметил-3-винил-8-этил-17-(2-метоксикарбонилэтил)-13,15-N-ацетоксициклоимид порфирина (XVII). Смесь 10.1 мг (0.016 ммоль) метилового эфира 13,15-N-ацетоксициклоимида (VIb) и 7.0 мг (0.031 ммоль) DDQ в 5 мл хлороформа перемешивали 30 мин, реакцию массу промывали водой (5 × 50 мл), органический слой отделили, сушили Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. После хроматографирования на пластине (B) в системе хлороформ–этанол (100 : 2) и перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан выход целевого продукта (XVII) составлял 4.6 мг (45%). Электронный спектр, λ_{\max} , нм (относительная интенсивность): 434, 534, 622, 669 (9.64:0.14:0.73:1.00). Спектр ¹H-ЯМР: 9.46 с, 9.43 с, 9.40 с (мезо-протоны), 7.88 (1 H, дд, J 18 и 11, 3¹-CH), 6.17 (1 H, дд, J 18 и 2, 3²-CH₂), 6.10 (1 H, дд, J 11 и 2, 3²-CH₂), 4.13 (2 H, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.83 (2 H, т, J 8, 17¹-CH₂), 3.75 с (3 H), 3.39 с (3 H), 3.37 с (3 H) и 3.36 с (3 H), (2-, 7-, 12- и 18-CH₃), 3.14 (2 H, т, J 8, 17²-CH₂), 2.70 (3 H, с, 13⁵-CH₃), 1.66 (3 H, т, J 8, 8²-CH₃), -2.06 и -2.35 (2 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 635.0 (M⁺ + H). Для C₃₆H₃₅N₅O₆ вычислено M_r 633.71.

2,7,12,18-Тетраметил-3-винил-8-этил-17-(2-метоксикарбонилэтил)-13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимид порфирина (XVIII). Аналогично, из 12.1 мг (0.019 ммоль) метилового эфира 13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (VIIIb) и 7.2 мг (0.032 ммоль) DDQ в 5 мл хлороформа после хроматографирования на пластине (B) в системе хлороформ–этанол (100 : 2) и перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 5.5 мг (44%)

целевого продукта (XVIII). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 435 (123.0), 533 (1.8), 619 (9.2), 669 (13.0). Спектр ¹H-ЯМР: 9.62 (2 H, с, мезо-H), 9.55 (1 H, с, мезо-H), 7.96 (1 H, дд, J 18 и 1, 3¹-CH), 6.24 (1 H, дд, J 18 и 2, 3²-CH₂), 6.12 (1 H, дд, J 11 и 2, 3²-CH₂), 4.71 (2 H, т, J 6, 13³-CH₂), 4.13 (2 H, т, J 8, 17¹-CH₂), 3.90 (2 H, кв, J 7, 8¹-CH₂), 3.86 (2 H, м, 13⁴-CH₂), 3.81, 3.70, 3.43 и 3.40 (3 H, с, 2-, 7-, 12- и 18-CH₃), 3.25 (2 H, т, J 8, 17²-CH₂), 2.30 (2 H, м, 13⁵-CH₂), 1.71 (3 H, т, J 7, 8²-CH₃), -1.89 и -2.32 (2 H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 634.3 (M⁺). Для C₃₇H₃₉N₅O₅ вычислено M_r 633.75.

(17S, 18R)-18-Гидрокси-13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимид хлорина р₆ (XIXa). Раствор 27.0 мг (0.044 ммоль) циклоимида (XVI) в 5 мл THF и 5 мл 50% водного раствора NaOH перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную массу разбавляли 30 мл воды, нейтрализовали уксусной кислотой, экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл), органический слой промывали водой (3 × 100 мл), сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (A) в системе хлороформ–метанол (10 : 2). После перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан получали 11.3 мг (40%) продукта (XIXa). Электронный спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (78.0), 484 (4.4), 514 (4.9), 554 (16.9), 654 (6.1), 711 (29.6). Масс-спектр, m/z : 637.4 (M⁺). Для C₃₆H₃₉N₅O₆ вычислено M_r 637.74.

Метилловый эфир (17S, 18R)-18-гидрокси-13,15-N-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина р₆ (XIXb). К раствору 11.3 мг (0.018 ммоль) хлорина (XIXa) в 5 мл хлороформа добавляли избыток эфирного раствора диазометана, перемешивали 5 мин при 25°C и реакцию смесь упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине (A) в системе хлороформ–метанол (10 : 0.5). Получали после перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан 10.5 мг (91%) соединения (XIXb). Электронный спектр, λ_{\max} , нм (относительная интенсивность): 420, 484, 514, 554, 654, 711 (2.64 : 0.15 : 0.17 : 0.57 : 0.21 : 1.00). Спектр ¹H-ЯМР: 9.63 (1 H, с, H10), 9.36 (1 H, с, H5), 8.80 (1 H, с, H20), 7.84 (1 H, дд, J 18 и 12, 3¹-CH), 6.25 (1 H, дд, J 18 и 1, 3²-CH₂), 6.14 (1 H, дд, J 12 и 1, 3²-CH₂), 5.45 (1 H, д, J 7, H17), 4.64 (2 H, т, J 6, 13³-CH₂), 3.81 (3 H, с, 12-CH₃), 3.78 (2 H, м, 13⁴-CH₂), 3.64 (2 H, кв, J 8, 8¹-CH₂), 3.47 (3 H, с, 17⁵-CH₃), 3.24 (3 H, с, 7-CH₃), 3.16 (3 H, с, 2-CH₃), 2.22 (2 H, м, 17¹-CH₂) и (2 H, 17²-CH₂), 2.04 (2 H, м, 13⁵-CH₂), 1.54 (3 H, с, 18-CH₃), 1.66 (3 H, т, J 8, 8²-CH₃), -0.07 и -0.06 (2 H, с, NH).

Работа выполнена при поддержке ИНТАС (грант № 01–0461), гранта Президента РФ на поддержку ведущих научных школ (№ НШ–2013.2003.3) и Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 1722р/3634).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bonnett R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*. London: Gordon and Breach Science Publishers, 2002.
- Миронов А.Ф. // *Росс. хим. журн.* 1998. Т. 42. С. 23–36.
- Lee S.-J., Jagerovic N., Smith K.M. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1993. P. 2369–2377.
- Kozyrev A.N., Zheng G., Zhu C., Dougherty T.J., Smith K.M., Pandey R.K. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 36. P. 6431–6434.
- Zheng G., Potter W.R., Camacho S.H., Missert J.R., Wang G., Bellnier D.A., Henderson B.W., Rodgers M.A.J., Dougherty T.J., Pandey R.K. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 1540–1559.
- Mironov A.F., Lebedeva V.S. // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 905–908.
- Миронов А.Ф., Лебедева В.С. // Тез. докл. V Международной конф. по наукоемким химическим технологиям. Ярославль, 1998. Т. 1. С. 227–228.
- Mironov A.F., Lebedeva V.S., Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.I., Fomina G.I. // *Proc. SPIE*. 1999. V. 3563. P. 59–67.
- Feofanov A., Grichine A., Karmakova T., Pljutinskaya A., Lebedeva V., Filyasova A., Yakubovskaya R., Mironov A., Egret-Charlier M., Vigny P. // *Photochem. Photobiol.* 2002. V. 75. P. 633–643.
- Кармакова Т.А., Шаронов Г.В., Гришин А.И., Плютинская А.Д., Филясова А.И., Феофанов А.В., Казачкина Н.И., Якубовская Р.И., Лебедева В.С., Рузиев Р.Д., Миронов А.Ф., Виньи П. // Тез. докл. Всероссийской научно-практической конф. с международным участием “Отечественные противоопухолевые препараты”. Рос. биотерапевт. журн. Москва, 2003. Т. 1. С. 25.
- Karmakova T., Sharonov G., Grichine A., Pljutinskaya A., Nazarova A., Feofanov A., Kazachkina N., Yakubovskaya R., Lebedeva V., Ruziyev R., Mironov A., Refregiers M., Maurizot J.-C., Vigny P. // *X Congress of the European Society for Photobiology*. Vienna, 2003. P. 92.
- Mironov A.F., Efremova O.A., Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.I., Fomina G.I., Shitova L.A., Zharkova N.N. // *Proc. SPIE*. 1996. V. 2924. P. 102–108.
- Grichine A., Feofanov A., Karmakova T., Kazachkina N., Pecherskih E., Yakubovskaya R., Mironov A., Egret-Charlier M., Vigny P. // *Photochem. Photobiol.* 2000. V. 73. P. 267–277.
- Mettath S., Shibata M., Alderfer J.L., Senge M.O., Smith K.M., Rein R., Dougherty T.J., Pandey R.K. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 1646–1656.
- Wray V., Jurgens U., Brockmann H. // *Tetrahedron*. 1979. V. 35. P. 2275–2283.
- Smith K.M., Bisset G.M.F., Bushell M.J. // *Bioorg. Chem.* 1980. V. 9. P. 1–26.
- Рузиев Р.Д., Лебедева В.С., Амалицкий Д.В., Миронов А.Ф. // Тез. докл. III съезда биохимического общества. Санкт-Петербург, 2002. С. 209.
- Рузиев Р.Д., Лебедева В.С., Миронов А.Ф. // Тез. докл. V школы-конференции молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. Звенигород, 2002. С. 74.
- Bonnett R., Grahn M.F., Salgado A., Turkish M., Valles M.A., Williams N.S. // *Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers / Eds Spinelli P., Dal Fante M., Marchesini R.* Amsterdam: Elsevier, 1992. P. 866–869.
- Adams K.R., Berenbaum M.C., Bonnett R., Nizhnik A.N., Salgado A., Valles M.A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1992. P. 1465–1470.
- Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 6775–6778.
- Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R., Martinez G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1998. P. 3601–3608.
- Миронов А.Ф., Нечаев А.В. // *Биоорган. химия*. 2001. Т. 27. С. 141–144.
- Kenner G.W., McCombie S.W., Smith K.M. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1973. P. 2517–2527.
- Kozyrev A.N., Zheng G., Lazarou E., Dougherty T.J., Smith K.M., Pandey R.K. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 3335–3338.
- Brandis A.S., Kozyrev A.N., Mironov A.F. // *Tetrahedron*. 1992. V. 48. P. 6491–6499.
- Smith K.M. *Porphyryns and Metalloporphyryns*. Amsterdam–Oxford–New York: Elsevier, 1975. P. 835, 798.

Synthesis and Chemical Transformations of *N*-Hydroxy- and *N*-Hydroxyalkylcycloimides of Chlorin p_6

A. F. Mironov[#], R. D. Ruziev, and V. S. Lebedeva

[#]Phone: +7 (095) 434-8678; fax: +7 (095) 434-8711; e-mail: htos.mitht@g.23.relcom.ru
Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

Two series of chlorin p_6 13,15-cycloimides that differ in their substituents at the nitrogen atom of the additional six-membered ring were synthesized. The compounds of the first series have a hydroxyl, alkoxy, or acyloxy group at the 13,15-cycloimide nitrogen and those of the second series, residues of aliphatic alcohols. The cycloimides synthesized are satisfactorily stable and display an intensive light absorption maximum at 710–718 nm. Treatment of the cycloimides with sodium periodate in the presence of osmium tetroxide and with the Vilsmeier reagent resulted in the formation of 3-formyl- and 3-(2-formylvinyl)derivatives, respectively. The conversion of vinyl into formyl group or 2-formylvinyl group leads to an additional bathochromic shift of the long-wave maximum by 30 nm on an average. An extra hydroxy group was introduced at position 18 of the macrocycle to increase the cycloimide hydrophilicity. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 5; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: formyl-, *N*-hydroxy-, and (*N*- ω -hydroxyalkyl)substituted chlorin p_6 13,15-cycloimides, 17,18- δ -lactones and 18-hydroxychlorins