

## Chlorin $p_6$ Cycloimides: Synthesis, Properties and Possible Fields of Application

Victoriya S. Lebedeva,<sup>a@</sup> Ramzes D. Ruziev,<sup>b</sup> and Andrey F. Mironov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*M. V. Lomonosov State University of Fine Chemical Technologies, 119571 Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Federal Center of Nuclear Medicine Projects Design and Development of FMBA of Russia, 123098 Moscow, Russia*

<sup>@</sup>*Corresponding author E-mail: phsstr@gmail.com*

*In this work we summarize the recent knowledge about the synthesis, spectral properties and biological activity of the group of chlorophyll a derivatives bearing fused six-membered imide ring system. The presence of fused ring extended their long-wavelength absorptions from 660 to 705-718 nm. Chlorin  $p_6$  cycloimides are stable enough and their structure provides wide opportunities for modification, so they are used extensively to study the effect of various functional groups and their position in the macrocycle on the photodynamic activity of sensitizers.*

**Keywords:** Chlorin  $p_6$ , cycloimides, synthesis, properties, application.

## Циклоимиды хлорина $p_6$ : синтез, свойства и возможные области применения

В. С. Лебедева,<sup>a@</sup> Р. Д. Рузиев,<sup>b</sup> А. Ф. Миронов<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, 119571 Москва, Россия*

<sup>b</sup>*ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, 123098 Москва, Россия*

<sup>@</sup>*E-mail: phsstr@gmail.com*

*Систематизированы и обобщены данные по методам синтеза и способам модификации 13,15-циклоимидов хлорина  $p_6$ . Обсуждаются спектральные свойства и биологическая активность ряда производных 13,15-циклоимидов хлорина  $p_6$ .*

**Ключевые слова:** Хлорин  $p_6$ , циклоимиды, синтез, свойства, применение.

### Введение

Успешное применение фотодинамической терапии рака в медицинской практике стимулировало поиск новых фотосенсибилизаторов (ФС), фотофизические характеристики которых, тропность к злокачественным новообразованиям, низкая цитотоксичность и хорошее выведение из организма превосходили бы известные препараты первого поколения. Одним из перспективных направлений при разработке подобных ФС является химическая модификация природных хлоринов, позволяющая оптимизировать гидрофильно-гидрофобный баланс заместителей в макроцикле, влияющий на накопление хлоринов в опухолевых клетках, а также улучшить их фотофизические свойства и растворимость в физиологических средах. Удобными соединениями для

этих целей служат феофорбид  $a$ , пиромфеофорбид  $a$  и хлорин  $e_6$ , которые, благодаря своей близости к хлорофиллу  $a$ , способны легко утилизироваться в организме и обладают низкой темновой токсичностью. Данные по химии и фотодинамической активности этих соединений, а также их многочисленных производных подробно рассмотрены в монографиях<sup>[1-3]</sup> и обзорных статьях.<sup>[4-12]</sup> На основе хлорина  $e_6$  созданы препараты второго поколения Фотодитазин (Россия), Радахлорин (Россия), Фотолон (Республика Беларусь), моно-L-аспартилхлорин (Япония). В США в настоящее время проходит клинические испытания 3-(1'-гексилокси) этилпиромфеофорбид  $a$  (НРРН).

Особый интерес в ряду производных хлорофилла  $a$  представляют 13,15-циклоимиды хлорина  $p_6$  (в зарубежной литературе - пурпуринимиды). Наличие имид-

ного кольца, сопряженного с основным макроциклом, вызывает значительное смещение максимума поглощения этих соединений в длинноволновую область до 705-718 нм, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных фотосенсибилизаторов для ФДТ рака. Циклоимиды хлорина  $p_6$  обладают достаточной стабильностью, а их структура представляет широкие возможности для модификации, в связи с чем они активно используются для изучения влияния разнообразных функциональных групп и их расположения в макроцикле на фотодинамическую активность сенсибилизаторов. В последние годы циклические имиды хлорина  $p_6$  используются также как эффективные доноры электронов при создании искусственных фотосинтетических систем.

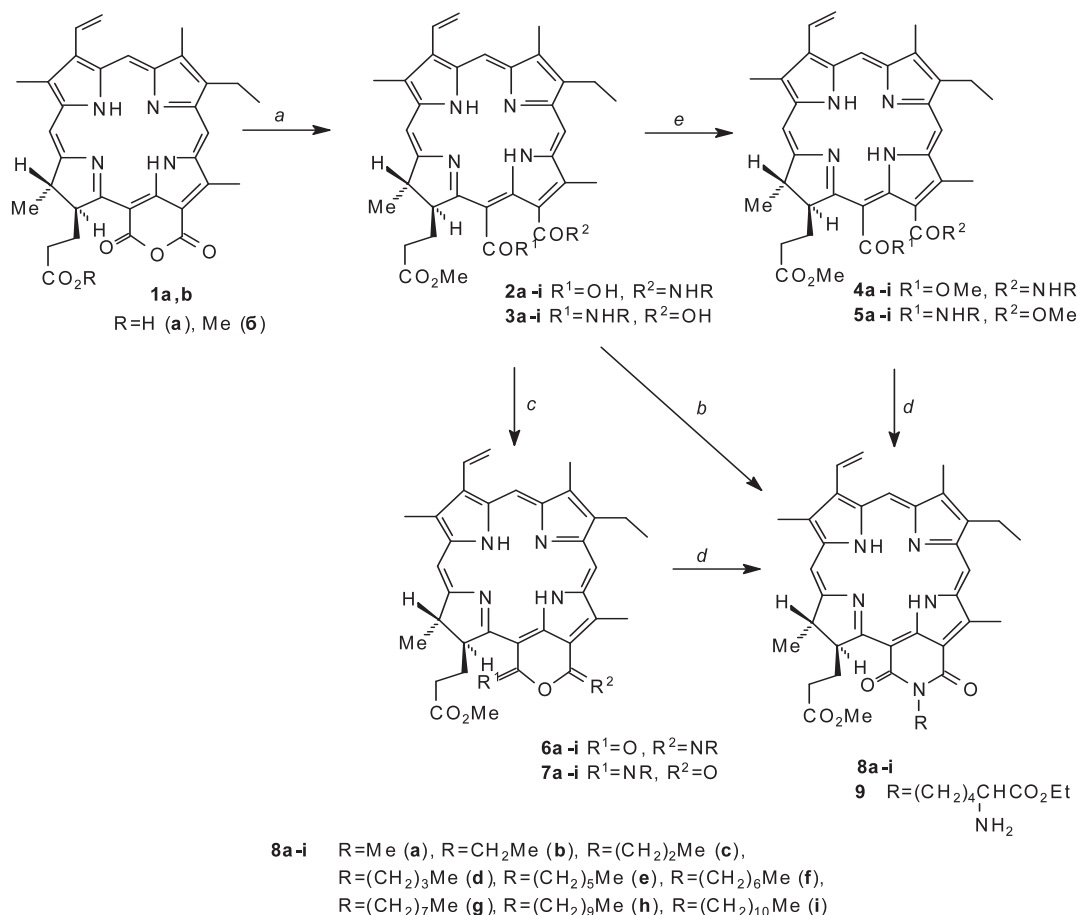
### Методы получения циклоимидов хлорина $p_6$

Смит и др.<sup>[13]</sup> впервые показали, что амидные производные пурпурина 18, полученные раскрытием ангидридного кольца под действием алкиламинов, могут образовывать имидные аналоги, если реакционную массу оставить при комнатной температуре на несколько недель. Позднее Ченг и Пандей<sup>[14-16]</sup> разработали метод получения подобных соединений с варьируемой липофильностью. При обработке пурпурина 18 1 различными алкиламинами ( $C_1$ - $C_{11}$ )<sup>[13,17,18]</sup> в хлористом

метиле при комнатной температуре образуется смесь соответствующих амидов 2 и 3 (Схема 1) в соотношении 6:1 с общим выходом 95%. Амид 3 является минорным продуктом, что обусловлено стерическими трудностями при раскрытии ангидридного цикла, вызванными соседним восстановленным пиррольным кольцом D.

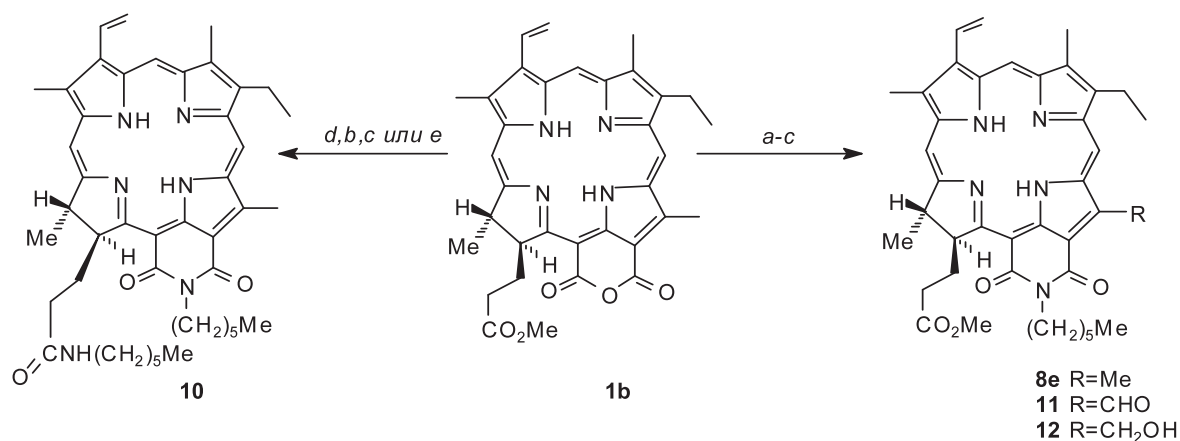
Выдерживание смеси амидов 2 и 3 в хлористом метиле или тетрагидрофуране в течение недели приводит к циклоимиду 8 с небольшим выходом. Кипячение реакционной массы также не способствует увеличению выхода имида 8. В присутствии глины Монтмориллонит К-10 в хлористом метиле из смеси амидов 2 и 3 образуются циклические имиды 8 с выходом порядка 10%. При использовании лизина в аналогичных условиях выход циклоимида 9 удалось поднять до 60%.<sup>[16]</sup>

Существенное улучшение метода было достигнуто за счет предварительной активации карбоксильной группы в соединениях 2 и 3 с помощью DCC.<sup>[17,18]</sup> В результате образуется смесь двух изомеров 6 и 7 в соотношении 6:1 с общим выходом 96%. После ее разделения с помощью колоночной хроматографии получены индивидуальные изомеры 6 и 7, поглощающие при 696 и 690 нм, соответственно. При нагревании изоимидов 6 и 7 в толуоле при 60°C, а также в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.9]ундец-7-ена (DBU) выход циклоимида 8 составил 60%. Использование вместо DBU более сильного основания, например гидроксида



a) RNH<sub>2</sub>; b) DCC; c) Монтмориллонит К-10; d) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Me, 60°C, DBU или KOH/MeOH; e) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

**Схема 1.** Синтез *N*-алкил- и *N*-(1-этоксикарбонил-1-аминопентил)циклоимидов хлорина  $p_6$ .



a)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ , 25°C; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; c)  $\text{KOH/MeOH}$ ; d)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ , 40°C; e)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ , HMDS, толуол,  $\Delta$

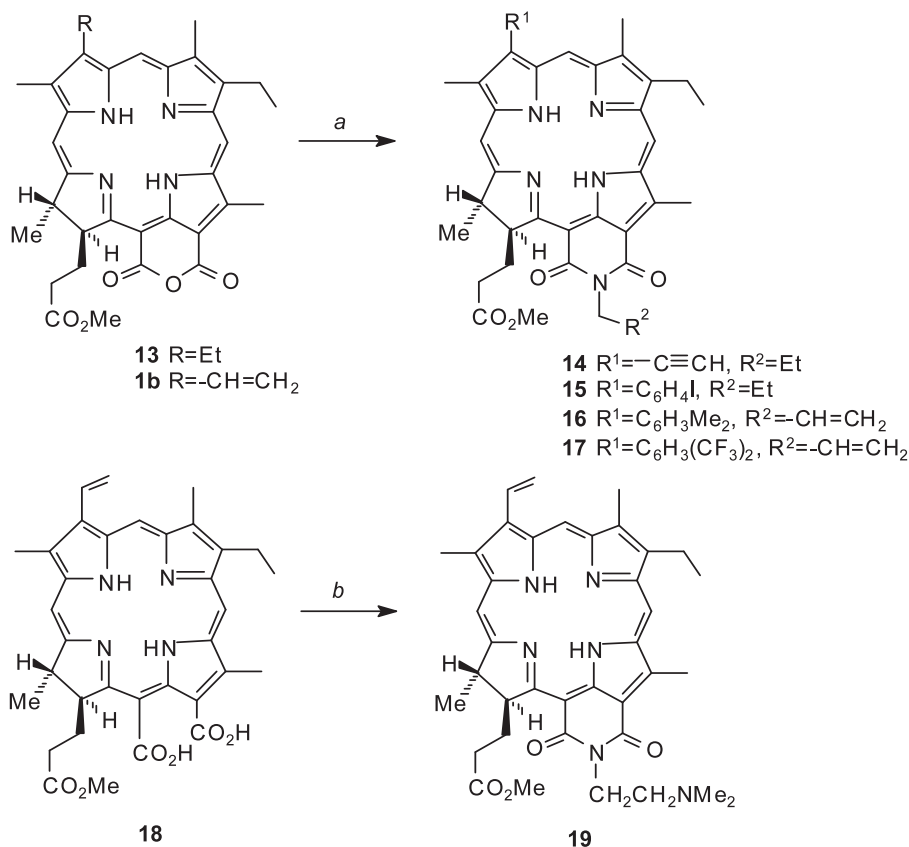
**Схема 2.** Получение эфиров и амидов *N*-гексилциклоимида хлорина *p*<sub>6</sub>.

калия, и метанола в качестве растворителя способствует увеличению выхода циклоимида **8** до 85%.

Предложен еще один метод получения циклоимидов, основанный на обработке смеси амидов **2** и **3** диазометаном с последующей циклизацией эфиров **4** и **5** в метаноле в присутствии гидроксида калия.<sup>[15]</sup> В этом случае выход соединения **8i** удалось повысить до 80%. По мнению авторов, второй метод является более удобным для получения *N*-алкилированных циклоимидов, поскольку не связан с необходимостью удаления образующейся дициклогексилмочевины.

При синтезе циклоимида **8e** были выделены также три побочных продукта с поглощением при 696, 717 и 705 нм. На основании данных спектра <sup>1</sup>H ЯМР хлорин с максимумом поглощения при 696 нм был идентифицирован как 17<sup>2</sup>-*N*-гексиламид *N*-гексилциклоимида хлорина *p*<sub>6</sub> **10** (Схема 2). При кипячении метилового эфира пурпурина **18 1b** с гексиламином в присутствии кислоты Льюиса и гексаметилдисилазана (HMDS) в толуоле этот циклоимид является основным продуктом.<sup>[15]</sup>

Другой побочный продукт с максимумом поглощения при 717 нм был выделен с выходом 10%. На



a)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$  или  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\Delta$ ; b)  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$ ,  $\Delta$

**Схема 3.** Синтез *N*-(2-пропинил)-, *N*-3-иодбензил-, *N*-3,5-диметилбензил-, *N*-3,5-бис-(трифторметил)бензил- и *N*-(диметиламиноэтил)циклоимидов мезохлорина *p*<sub>6</sub> и хлорина *p*<sub>6</sub>.

основании данных спектра  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектрометрии этому соединению приписана структура 12-формил-*N*-гексилимида **11**. Соединение с максимумом поглощения при 705 нм охарактеризовано как 12-гидроксиметил-*N*-гексилциклоимид **12**.

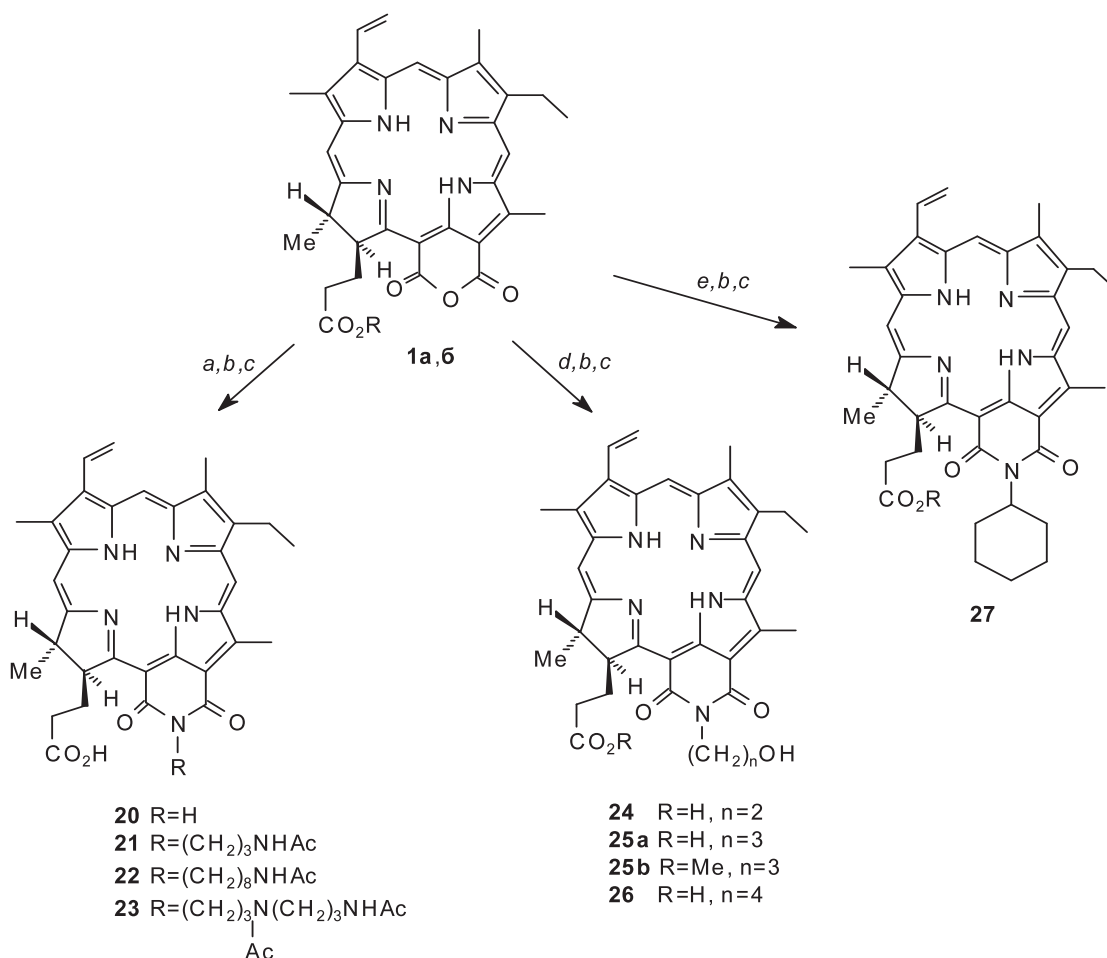
Предложены два возможных механизма образования 12-формилпроизводного **11**.<sup>[15]</sup> Первый предполагает участие хлора в реакции [4+2] циклоприсоединения с синглетным кислородом. Фотоокисление имида **8e** в водной среде в присутствии основания приводит к соответствующему 12-формилпроизводному **11**. При проведении реакции в темноте в атмосфере азота образования формилпроизводного не наблюдается. Второй механизм образования 12-формилциклоимида **11** может реализовываться путем окисления 12-гидроксиметилпроизводного **12** молекулярным кислородом в отсутствие света.

При нагревании производных пурпурина **18** с аминами был получен ряд циклоимидов с хорошими выходами. Так, кипячением метилового эфира мезопурпурина **18** **13** с пропаргиламином в бензоле синтезирован *N*-(2-пропинил)циклоимид **14** с выходом 85% (Схема 3).<sup>[19]</sup> Аналогичным образом из мезопурпурина **13** и пурпурина **1b** и 3-иодбензил-, 3,5-диметилбензил- и 3,5-бис(трифторметил)бензил- аминов получены *N*-3-иодбензил-, *N*-3,5-диметилбензил- и *N*-3,5-бис(трифторметил)бензил- циклоимиды **15**, **16**

и **17** с выходом 50-85%.<sup>[20]</sup> Фторированный циклоимид **17** проявил высокую фотодинамическую активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.<sup>[21]</sup>

Монометилловый эфир хлора *p*<sub>6</sub> **18** реагировал с 1,1-диметилэтилендиаминном при кипячении в толуоле с образованием *N*-диметиламиноэтилциклоимида **19** с выходом 60%.<sup>[22]</sup> Обнаружено, что циклоимидные производные и их структурные аналоги, содержащие диметиламиноэтильную группу у атома азота имидного кольца, связываясь с двойной спиралью ДНК, ингибируют синтез ДНК и РНК.<sup>[22]</sup>

В нашей лаборатории<sup>[23,24]</sup> предложен способ получения циклоимидов хлора *p*<sub>6</sub>, основанный на взаимодействии пурпурина **18** **1** с аммиаком, аминокислотами, эфирами аминокислот, ди- и триаминами с использованием уксусного ангидрида на стадии внутримолекулярной циклизации промежуточных амидов. Этим способом впервые был получен незамещенный по атому азота циклоимид **20**, а также циклоимиды, содержащие у азота остатки алифатических спиртов, эфиров аминокислот и ациламинов (Схема 4). Выходы *N*-ацетиламоалкил- **21**, **22**, *N*-(4-ацетил-7-ацетиламино-4-аза-1-гептил)- **23** и *N*-гидроксиалкил- **24**, **25a,b**, **26** циклоимидов хлора *p*<sub>6</sub> составили 30-37%. В электронных спектрах полученных соединений наблюдается батохромный сдвиг максимума основной полосы поглощения на 7-12 нм по сравнению с пурпурином **18**.



a) NH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>; b) Ac<sub>2</sub>O, 25°C или 70°C; c) NaHCO<sub>3</sub>; d) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH; e) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NH<sub>2</sub>

Схема 4. Синтез 13,15-циклоимида хлора *p*<sub>6</sub> и его *N*-замещенных производных.

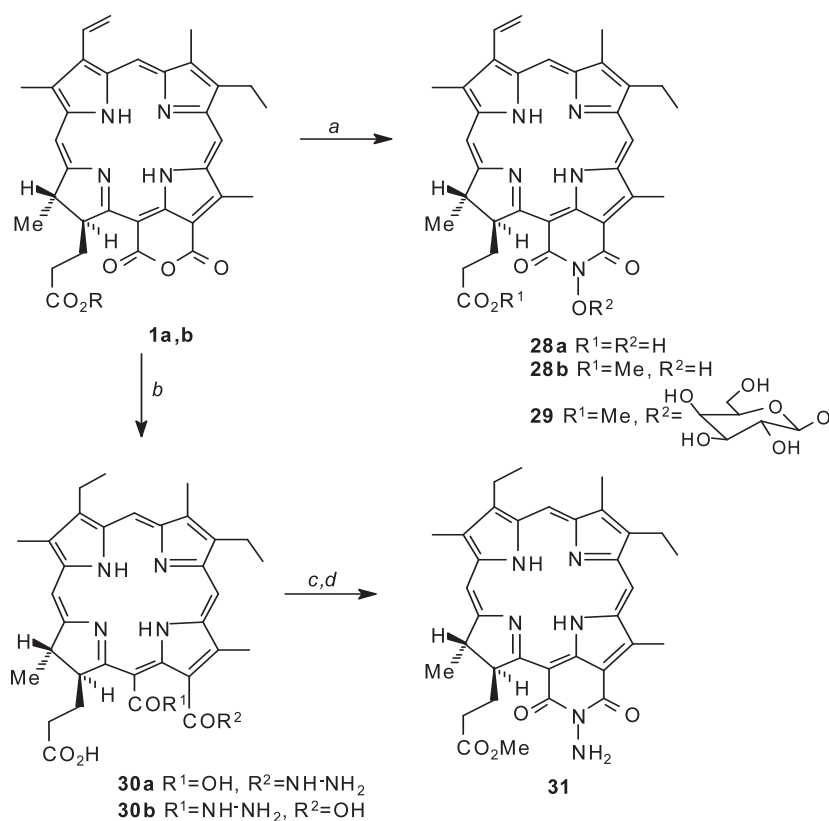
Изучена фотодинамическая активность *in vitro* и *in vivo* *N*-(3-гидроксипропил)циклоимида хлорина  $p_6$  **25a**.<sup>[25-28]</sup> Исследования на мышах с подкожной лимфомой Р338 показали, что наибольший фотодинамический эффект достигается при введении фотосенсибилизатора в дозе 4 мкмоль/кг и облучении через 1.5 часа после инъекции. При более коротком интервале между инъекцией хлорина **25a** и облучением (15 мин) и дозе 1 мкмоль/кг наблюдалась эффективная сосудисто-направленная ФДТ.

Взаимодействием пурпурина 18 **1a** с циклогексиламином с последующей обработкой образующейся смеси амидов уксусным ангидридом при нагревании был синтезирован 13,15-*N*-циклогексилциклоимид хлорина  $p_6$  **27** с выходом 23%.<sup>[29]</sup> Изучение внутриклеточного распределения циклоимида **27** на клетках глиомы U87 и аденокарциномы легкого человека A549 показало, что этот хлорин локализуется в основном в митохондриях. Результаты дальнейших исследований фотодинамической активности *N*-гексилциклоимида **27** *in vivo* на мышцах с привитой аденокарциномой A549 также свидетельствуют о перспективности использования этого фотосенсибилизатора для ФДТ рака.

Использование в реакции с пурпурином 18 **1** в качестве аминоконпоненты более нуклеофильных реагентов, одним из которых является гидросиламин, существенно упрощает синтез.<sup>[30]</sup> Гидрохлорид гидросиламина реагирует с пурпурином 18 **1a** и его метиловым эфиром **1b** в присутствии пиридина

с образованием *N*-гидроксициклоимидов **28a** и **28b** (Схема 5). Выход при этом достигает 93%. Максимум основной полосы поглощения в электронных спектрах соединений **28a** и **28b** смещен в длинноволновую область на 20 нм. Данный способ открывает широкие возможности для получения нового типа циклоимидов с *N*-OR связью при замене гидросиламина в реакции с пурпурином 18 на его *O*-замещенные производные. Следует отметить получение этим методом гликозилоксциклоимидов из пурпурина 18 и *O*-гликозилированного гидросиламина.<sup>[31]</sup> Превращение в циклоимид в данном случае, в отличие от известных синтезов, осуществляется без дополнительной защиты гидроксильных групп углеводного фрагмента. Взаимодействие метилового эфира пурпурина 18 **1b** с *O*-галактопиранозилгидросиламином в пиридине при комнатной температуре приводит к образованию циклоимида **29**, содержащего остаток галактозы, с максимумом поглощения при 714 нм.

Замена гидросиламина на гидразингидрат позволила получить *N*-аминоциклоимид **31**.<sup>[32]</sup> В этом случае промежуточно образующиеся гидразиды **30a** и **30b** обрабатывались соляной кислотой. Наличие в циклоимиде **31** реакционноспособной аминогруппы открывает широкие возможности для синтеза *N*-замещенных производных.<sup>[33]</sup> Следует отметить, что при обработке пурпурина 18 гидразингидратом происходит восстановление винильной группы в этильную, что приводит к гипсохромному смещению основной полосы  $Q$  на 12 нм.



a)  $NH_2OH\cdot HCl$  или  $NH_2OGal$ ; b)  $N_2H_4$ ; c)  $HCl$ ; d)  $CH_2N_2$

Схема 5. Синтез *N*-гидрокси-, *N*-(*O*-β-D-галактопиранозил)оксициклоимидов хлорина  $p_6$  и *N*-аминоциклоимида мезохлорина  $p_6$ .



## Модификация функциональных групп в циклоимидах хлорина $p_6$

Функциональные группы в циклоимидах хлорина  $p_6$  широко используются для различных химических превращений. За счет этого могут быть улучшены как спектральные характеристики разрабатываемых ФС, так и их растворимость в полярных растворителях. Направленная модификация циклоимидов позволяет также повысить их тропность к злокачественным новообразованиям.

### Химические превращения карбоксильной группы остатка пропионовой кислоты

Описаны реакции с диалкиламиноспиртами, полиаминами и аминокислотами.<sup>[34-41]</sup> Показано, что такая модификация не только улучшает их растворимость, но и в ряде случаев приводит к увеличению их сенсibiliзирующей активности. Ченг и Пандей,<sup>[15]</sup> синтезируя циклоимиды из метилового эфира пурпурина 18 **1b** и гексиламина в присутствии кислоты Льюиса и гексаметилдисилазана обнаружили, что в процессе реакции одновременно с образованием имидного цикла происходит замещение метоксикарбонильной группы в остатке пропионовой кислоты на амид. Основным продуктом в этих условиях является 17<sup>2</sup>-*N*-гексиламид *N*-гексилциклоимида **10**.

Сравнительная оценка биологической активности циклоимидных производных хлорина  $p_6$  со свободным

остатком пропионовой кислоты **32**, эфиров **33**, **34** и амида **35** (Рисунок 1) была выполнена на мышах СЗН с имплантированной опухолью RIF.<sup>[14,15]</sup> Циклоимиды вводились мышам в дозе 1 мкмоль/кг и через 24 ч после инъекции проводилось облучение лазером ( $\lambda_{\max} = 705$  нм). Все исследованные соединения показали хорошее накопление в опухолевых клетках (4.2-15.7 мкмоль/кг) и высокую селективность (отношение опухоль/мышца 2.2-8.4). При этом оказалось, что накопление в опухоли и фотодинамическая активность циклоимидов **32** и **33** были практически одинаковыми. Это может являться косвенным подтверждением ранее высказанного предположения о том, что *in vivo* сложные эфиры могут гидролизываться эстеразами до соответствующих карбоновых кислот.<sup>[15]</sup> В случае амида *N*-гексилциклоимида **35** наблюдалось снижение фотодинамической активности. Следует также отметить, что высокое накопление сенсibiliзатора в опухоли не является определяющим фактором эффективной фотодинамической терапии. Так, амид *N*-гексилциклоимида **35** способен накапливаться в опухоли в более высокой концентрации (6.4 мкмоль/кг) по сравнению со сложноэфирным производным **34**, однако не проявляет фотодинамической активности, а циклоимид **34** в аналогичных условиях вызывает 100% торможение роста опухоли на 7 день.

Присоединением аминокаротина по остатку пропионовой кислоты циклоимида **36a** в присутствии DCC синтезировано соединение **37** (Схема 6).<sup>[42]</sup> Полученный циклоимид не генерирует синглетный кислород, но хорошо накапливается в опухолях и обла-

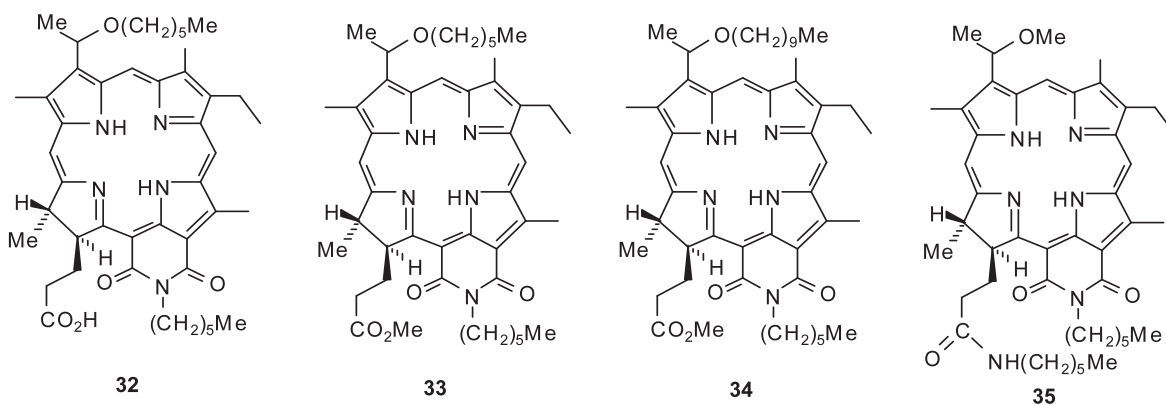


Рисунок 1. 3-(1'-Алкилокси)этил-*N*-гексилциклоимиды хлорина  $p_6$ .

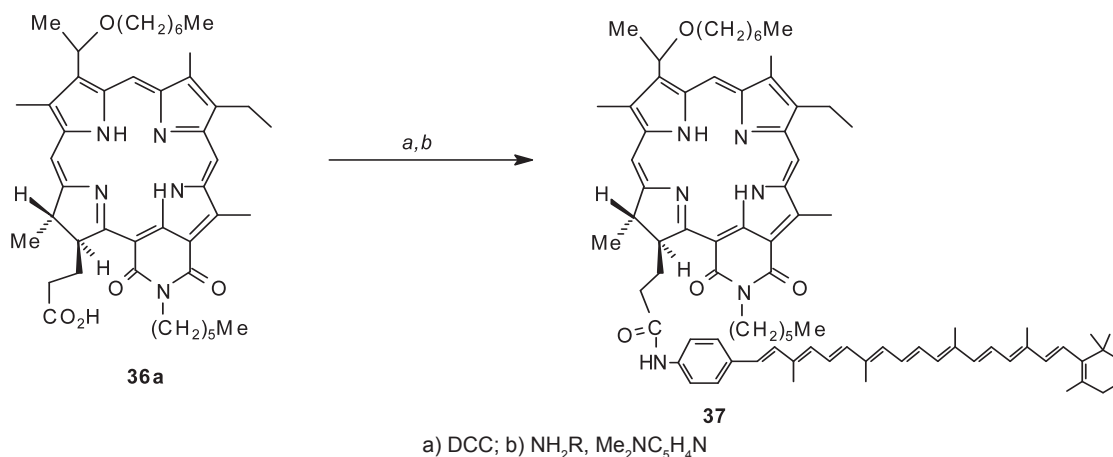


Схема 6. Получение 17<sup>2</sup>-*N*-каротиниламида *N*-гексилциклоимида хлорина  $p_6$ .

дает интенсивной флуоресценцией в области 715 нм, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного маркера в онкологии.

Конденсация циклоимида **38** с гептаацетатом аминалактозы под действием бензотриазол-1-илокси-*трис*(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфата (BOP) позволила получить конъюгат **39** с высоким выходом (88%) (Схема 7).<sup>[43]</sup> После деацетилирования соединения **39** был выделен лактозилциклоимид **40**. Присоединение углеводов к циклоидам хлорина *p*<sub>6</sub> наряду с улучшением растворимости в физиологических растворах в ряде случаев может обеспечить направленную доставку сенситизатора в опухоль за счет специфического связывания с соответствующими рецепторами на поверхности раковых клеток.<sup>[19]</sup>

Водорастворимый циклоимид **43** с пятью карбоксильными группами синтезирован взаимодействием *N*-3,5-бис(трифторметил)бензилциклоимида хлорина *p*<sub>6</sub> **41** с 4-аминобензил-*трет*-бутилдигидроксиаминопентауксусной кислотой с последующим гидролизом образующегося хлорина **42** действием трифторуксусной кислоты (Схема 8).<sup>[44]</sup> Сравнительное изучение фотодинамической активности циклоимидов

**42** и **43** на мышах СЗН с фибросаркомой (RIF) и мышах BALB/с с карциномой прямой кишки colon-26 показало, что по сравнению с исходным соединением **41** циклоимид **43** лучше накапливается в опухоли (отношение опухоль/кожа 5.06) и проявляет большую фотодинамическую активность (у 70% животных наблюдалось отсутствие опухоли на 90-й день).

#### Реакции с участием винильной группы

Ряд химических превращений выполнен по винильной группе в положении 3 макроцикла. С целью введения дополнительного гидрофобного заместителя в *N*-алкилциклоимиды последние обрабатывали раствором бромистого водорода в уксусной кислоте. Последующее взаимодействие образующихся 1-бромэтилзамещенных производных с соответствующими спиртами приводило к 3-алкоксициклоидам. Так, при обработке *N*-гексилциклоимида хлорина *p*<sub>6</sub> **8e** 30% раствором бромистого водорода в уксусной кислоте и затем 1-гептанолом был получен 3-(1'-гептилокси)этил-*N*-гексилциклоимид хлорина *p*<sub>6</sub> **36b** с выходом 60 % (Схема 9).<sup>[15,44]</sup> В качестве побочного продукта

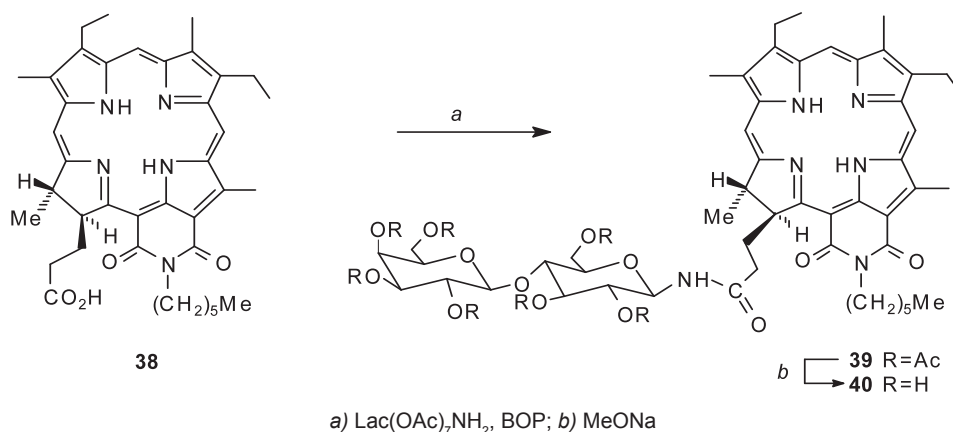


Схема 7. Синтез лактозилциклоимида мезохлорина *p*<sub>6</sub> **40**.

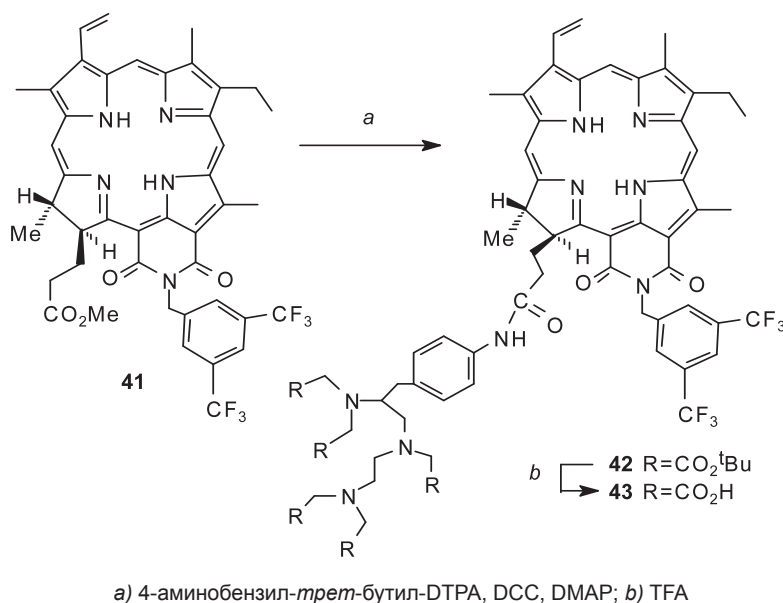


Схема 8. Получение водорастворимого циклоимида **43**.

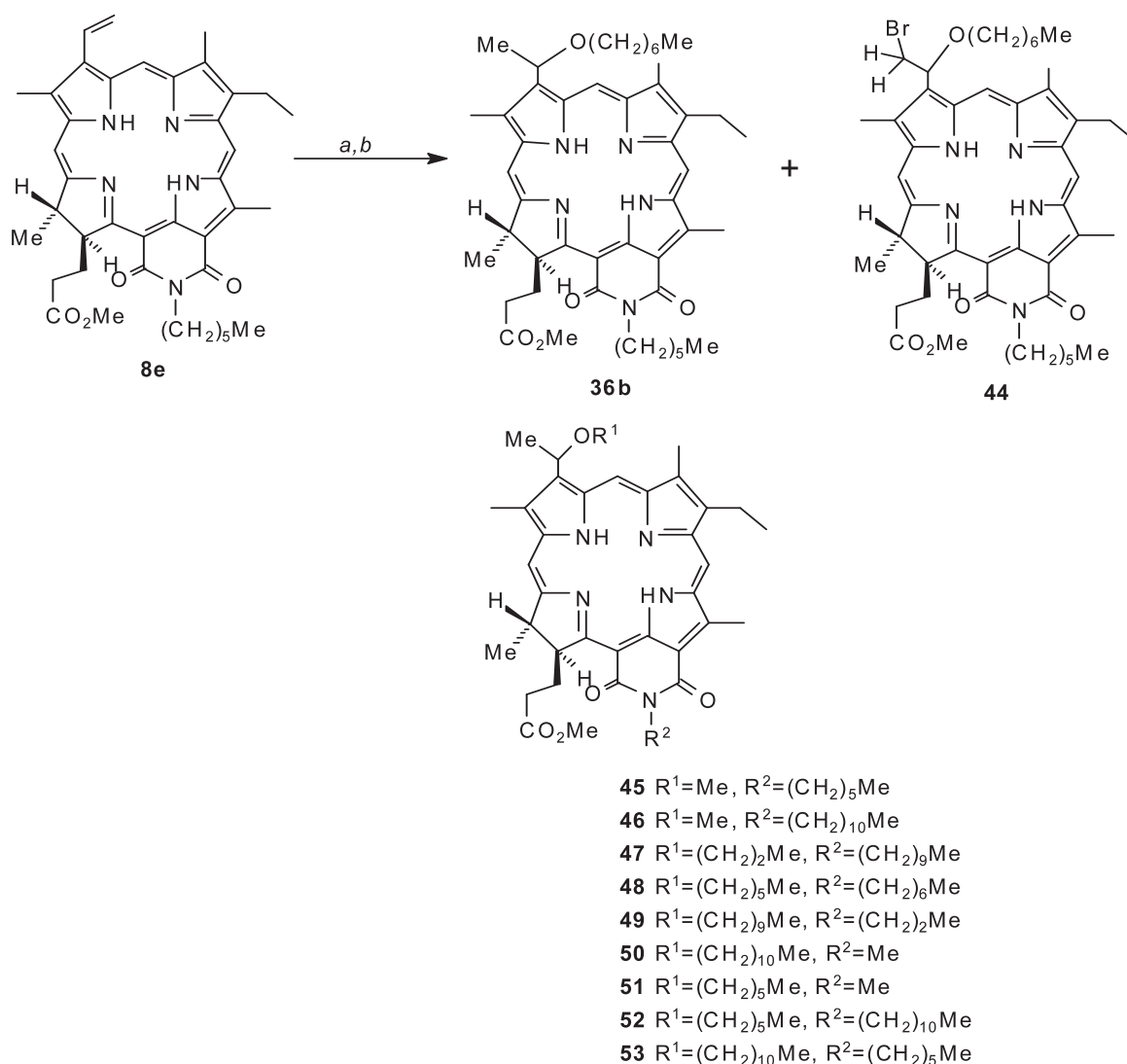
также образуется 3-(1-гептилокси-2-бром)этил производное **44**. Выход последнего можно снизить при проведении реакции в безводных условиях, используя свежеприготовленный раствор HBr/AcOH и безводный карбонат калия.

Аналогичным образом синтезирован ряд 3-(1'-О-алкокси)этилциклоимидов хлорина *p*<sub>6</sub> **45-53** с различной длиной углеводородной цепи при 3-О и 13<sup>2</sup>-N-атомах. Полученные алкоксипроизводные обладают интенсивным поглощением при 700 нм с  $\epsilon = 45000$ . Исследования, проведенные на этой серии *N*-алкилциклоимидов, показали, что противоопухолевая активность повышается с увеличением липофильности и достигает максимума при ее среднем значении ( $\log P = 10.3-10.8$ ). Среди изученных 3-алкоксизамещенных *N*-алкилциклоимидов лучшими кандидатами для ФДТ являются 3-(1'-гептилокси)этил-*N*-гексилциклоимид **36b** и 3-(1'-гексиллокси)этил-*N*-гептилциклоимид **48**.<sup>[3]</sup>

Введение в структуру хлоринов фторированных заместителей также повышает их липофильность, что способствует улучшению транспорта через липидные мембраны. В синтезированном ряду циклоимидных про-

изводных **54-57** с различным расположением ароматических заместителей, циклоимиды, имеющие трифторметильные группы, проявляли повышенную фотодинамическую активность.<sup>[20,21]</sup> При этом, среди соединений с аналогичной липофильностью, *N*-фторированные аналоги оказались более эффективны. Как и в случае нефторированных производных, в этом ряду соединений положение заместителей в молекуле значительно влияет на биологическую активность. Следует отметить, что в случае фторированных циклоимидов увеличение длины алкоксильной цепи в положении 3<sup>1</sup> макроцикла приводит к повышению фотодинамической активности и *O*-додецилпроизводное имеет наибольшую фотодинамическую активность (у 50 % животных наблюдалось отсутствие опухоли на 60-й день).

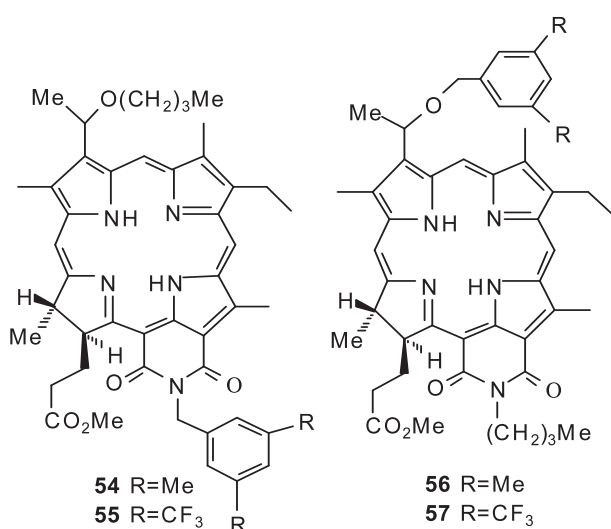
Окисление винильной группы в формильную позволяет существенно сместить максимум поглощения циклоимидов в длинноволновую область. Так, действием периодата натрия в присутствии каталитических количеств тетраоксида осмия циклоимид **8e** превращен в 3-формилхлорин **61**.<sup>[45]</sup> Аналогичным образом из соединений **15a**, **58a**, **59** и **60** получены формилпроизводные



a) HBr/AcOH; b)  $\text{Me}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$

**Схема 9.** Синтез 3-(1'-алкилокси)этил-*N*-алкилциклоимидов хлорина *p*<sub>6</sub>.

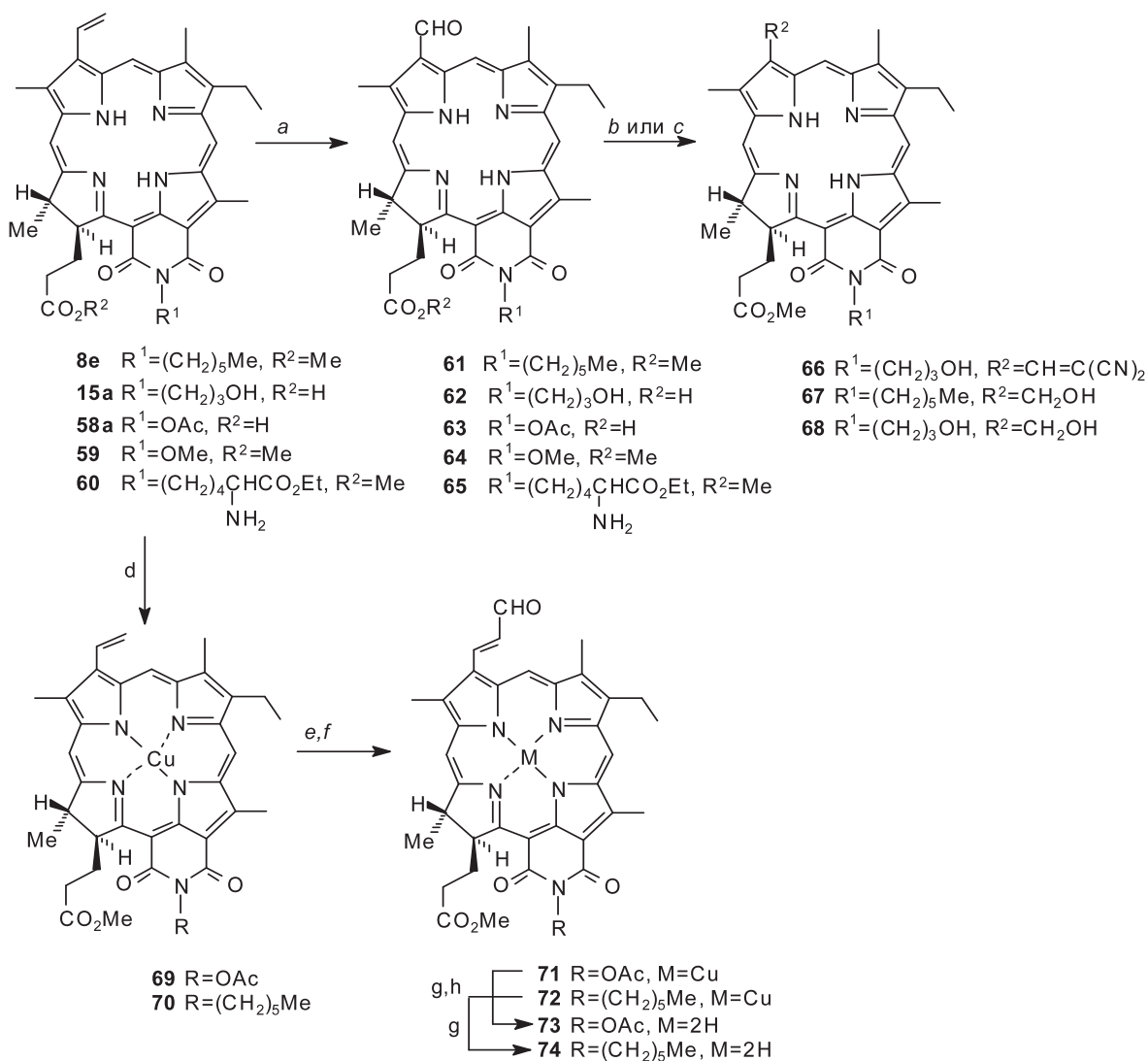




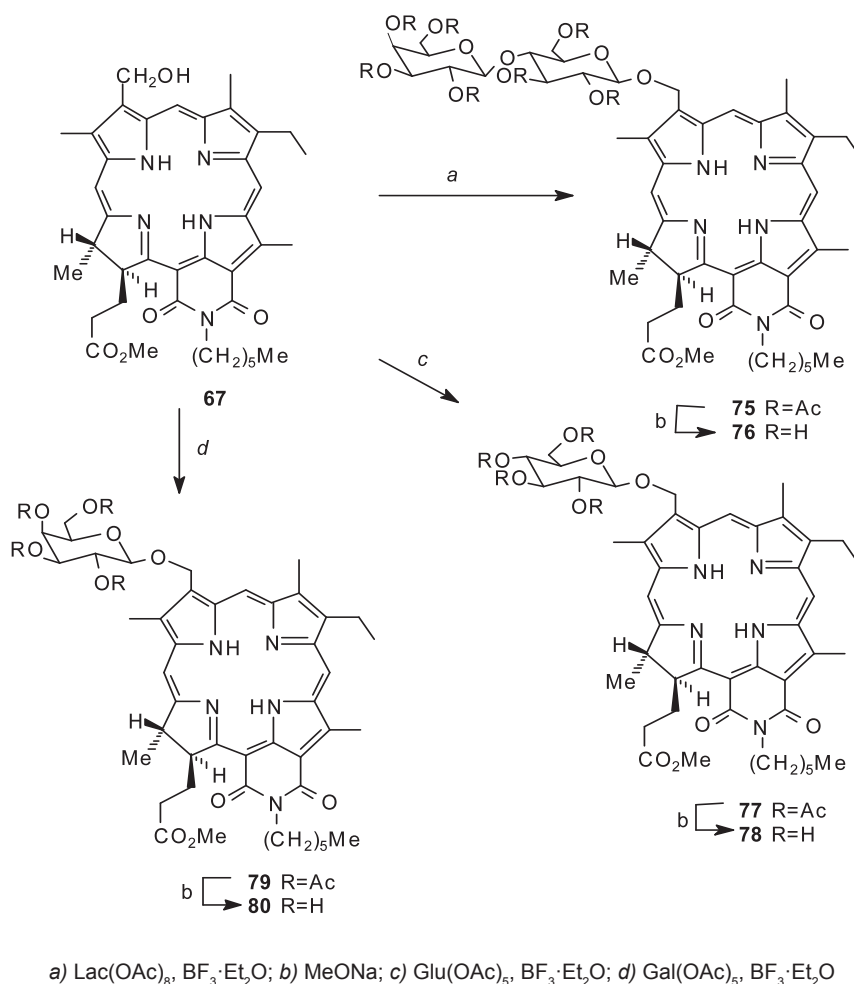
**62-65** (Схема 10).<sup>[18,23,24]</sup> Выход 3-формилхлоринов составил 60-65%. В электронных спектрах поглощения полученных соединений наблюдается смещение максимума основной полосы в длинноволновую область по сравнению с исходными циклоимидами

на 35-37 нм. Дальнейшее смещение максимума в длинноволновую область наблюдалось при конденсации 3-формилциклоимида **62** с малонитрилом.<sup>[23,24]</sup> Полученный хлорин **66** имел максимум поглощения при 754 нм. Восстановление формильной группы в циклоимидах **61** и **62** боргидридом натрия приводит к 3-гидроксиметилзамещенным циклоидами **67**, **68** и сопровождается существенным гипсохромным сдвигом максимума поглощения до 708 нм.<sup>[23,24]</sup>

При замещении одного из атомов водорода в винильной группе на формильный заместитель наблюдается батохромный сдвиг полосы *Q*, хотя и в меньшей мере, чем при введении формильной группы в положение 3 макроцикла. 3-(2'-Формилвинил)циклоимида **71**, **72** были получены обработкой медных комплексов циклоимидов **69** и **70** реагентом Вильсмейера. В химии хлоринов эта реакция обычно применяется для синтеза 20-формилхлоринов.<sup>[46-49]</sup> Однако, при наличии в хлориновом макроцикле винильной группы, она первой взаимодействует с комплексом Вильсмейера. После удаления металла из соединений **71** и **72** были выделены 3-(2'-формилвинил)производные **73** и **74** с интенсивной полосой поглощения при 744 нм.



**Схема 10.** Синтез 3-формил-, 3-(2'-формилвинил)циклоимидов хлорина *p<sub>6</sub>* и их химические превращения.



a)  $\text{Lac}(\text{OAc})_8$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{MeONa}$ ; c)  $\text{Glu}(\text{OAc})_5$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; d)  $\text{Gal}(\text{OAc})_5$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

**Схема 11.** Получение конъюгатов *N*-гексилциклоимида с лактозой, глюкозой и галактозой.

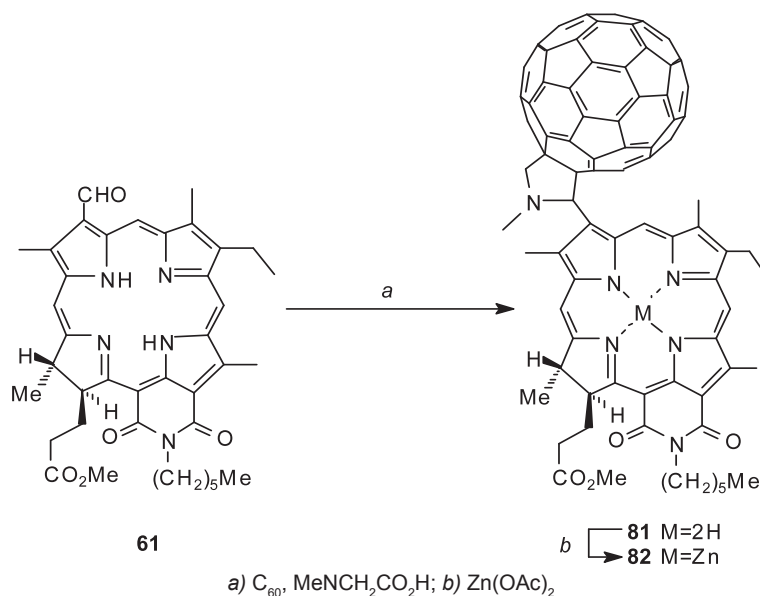
3-Формильная и 3-гидроксиметильная группы могут быть использованы при получении конъюгатов циклоимидов с другими биологически активными соединениями. Так, взаимодействием 3-гидроксиметил-*N*-гексилциклоимида **67** с октаацетатом  $\beta$ -лактозы в присутствии эфира трехфтористого бора получен лактозилциклоимид **75** (Схема 11).<sup>[43]</sup> В аналогичных условиях циклоимид **67** реагировал с пентаацетатами  $\beta$ -D-глюкозы и  $\beta$ -D-галактозы с образованием соединений **77** и **79** с выходом 75-80%. После деацетилирования циклоимидов **75**, **77** и **79** действием метилата натрия в смеси хлористый метилен-метанол были выделены гликозилциклоимиды **76**, **78** и **80**.

Следует отметить, что 3-лактозилциклоимид **76** имел в 4-5 раз большую фотодинамическую активность, чем 8- и 12-лактозилпроизводные в экспериментах *in vitro*, а *in vivo* это соединение было наиболее активно по сравнению с конъюгатами *N*-гексилциклоимида с глюкозой **78** и галактозой **80**.

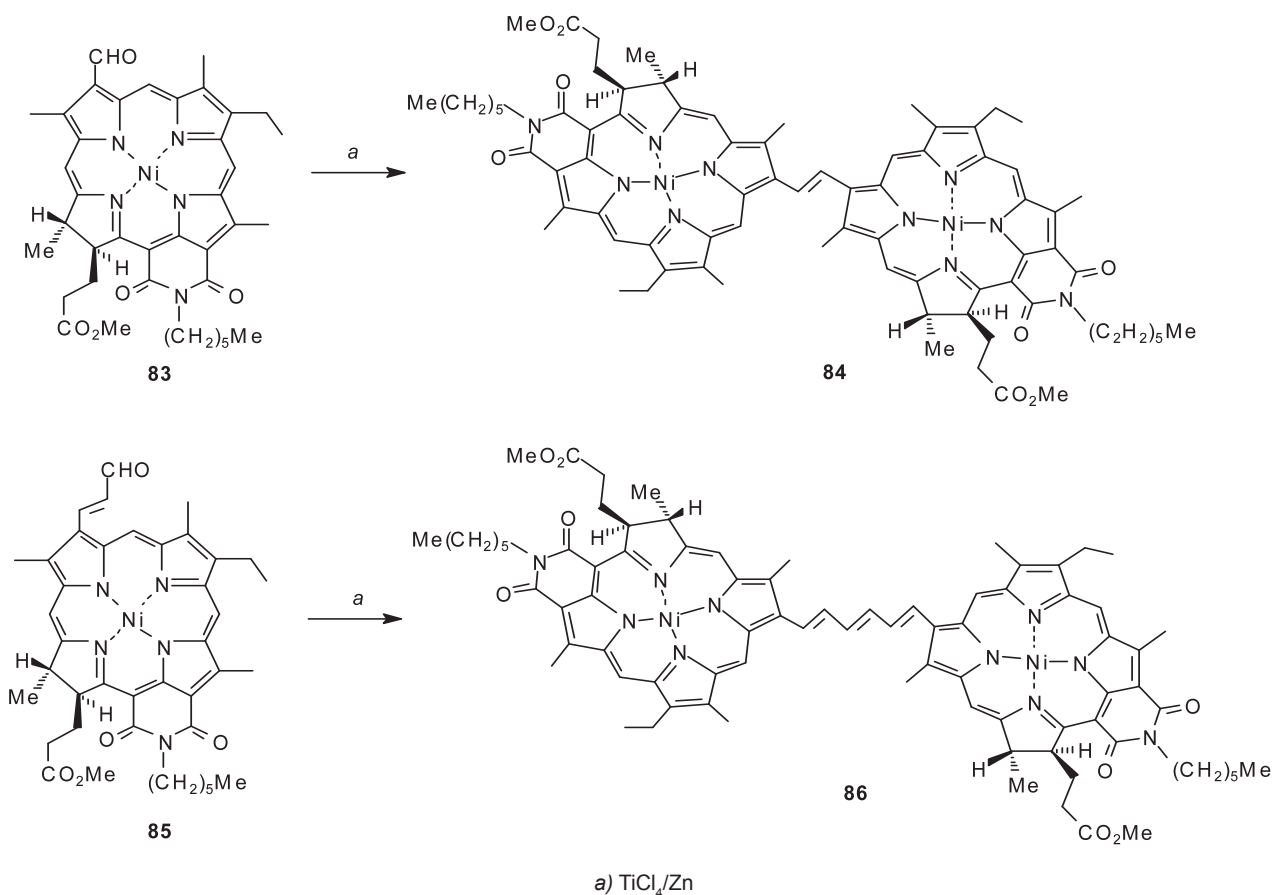
При кипячении 3-формил-*N*-гексилциклоимида **61** с фуллереном  $\text{C}_{60}$  и *N*-метилглицином была получена циклоимид-фуллереновая диада **81** (Схема 12) в виде смеси двух диастереомеров, каждый из которых имел два атропоизомера в соотношении 1:1:0.6:0.6.<sup>[50]</sup> Образование диастереомеров обусловлено созданием нового хирального центра в положении 2', а причиной атропоизомеризма является короткая связь между фуллереном и хлориновым макроциклом, что ограничивает свободное

вращение объемного заместителя. Изучение фотохимических свойств синтезированной диады показало, что в отличие от известных порфирин-фуллереновых систем, фотовозбуждение цинкового комплекса диады циклоимид хлорина  $p_6$  - фуллерен **82** приводит к образованию долгоживущего состояния с разделенными зарядами с чрезвычайно большим временем жизни (120 секунд при  $-150^\circ\text{C}$ ). Подобные донорно-акцепторные структуры вызывают большой интерес в связи с созданием искусственных модельных систем для изучения фотоиндуцированного переноса энергии возбуждения, электронного транспорта и других фотопроцессов, протекающих в природе.

Никелевые комплексы 3-формил- и 3-(2'-формилвинил)-*N*-гексилциклоимидов **83** и **85** в присутствии  $\text{TiCl}_4/\text{Zn}$  в тетрагидрофуране образуют  $\beta$ - $\beta'$ -связанные димеры **84** и **86** (Схема 13).<sup>[51]</sup> В электронных спектрах поглощения димеров **84** и **86** наблюдается расщепление полосы Соре ( $\lambda_{\text{max}} = 421$  и  $393$  нм), аналогичное спектру циклоимида мезохлорина  $p_6$ , а также интенсивные полосы поглощения в видимой области при 714-716 нм и две дополнительные полосы при 556-560 и 677-683 нм. Таким образом, увеличение длины спейсера практически не влияет на положение максимума поглощения соединений **84** и **86**. Электрохимические исследования соединений **84** и **86** показали, что димер с более длинным спейсером **86** легче восстанавливается и легче окисляется, чем исходный мономер.



**Схема 12.** Синтез донорно-акцепторной системы *N*-гексилциклоимид – фуллерен  $C_{60}$ .



**Схема 13.** Димеризация никелевых комплексов 3-формил- и 3-(2'-формилвинил)-*N*-гексилциклоимидов хлорина  $p_6$ .

#### Модификация заместителей при атоме азота циклоимида

Наличие гидроксильной и аминогрупп при атоме азота в циклоимидах открывает широкие возможности для получения разнообразных *N*-замещенных производных. Так, циклоимиды, содержащие гидроксильную группу при атоме азота, метилируются диазометаном, превращаясь в *N*-метоксициклоимид **59** с выходом 89% (Схема 14).<sup>[23,24]</sup> Алкилированием *N*-гидроксициклоими-

да **28b** йодистым метилом или 1-бром-3-хлорпропаном в присутствии гидрида натрия в диоксане синтезированы *N*-метокси- и *N*-(3-хлорпропилокси)циклоимиды **59** и **87**. В электронных спектрах этих соединений максимумы поглощения находятся в области 711 нм.

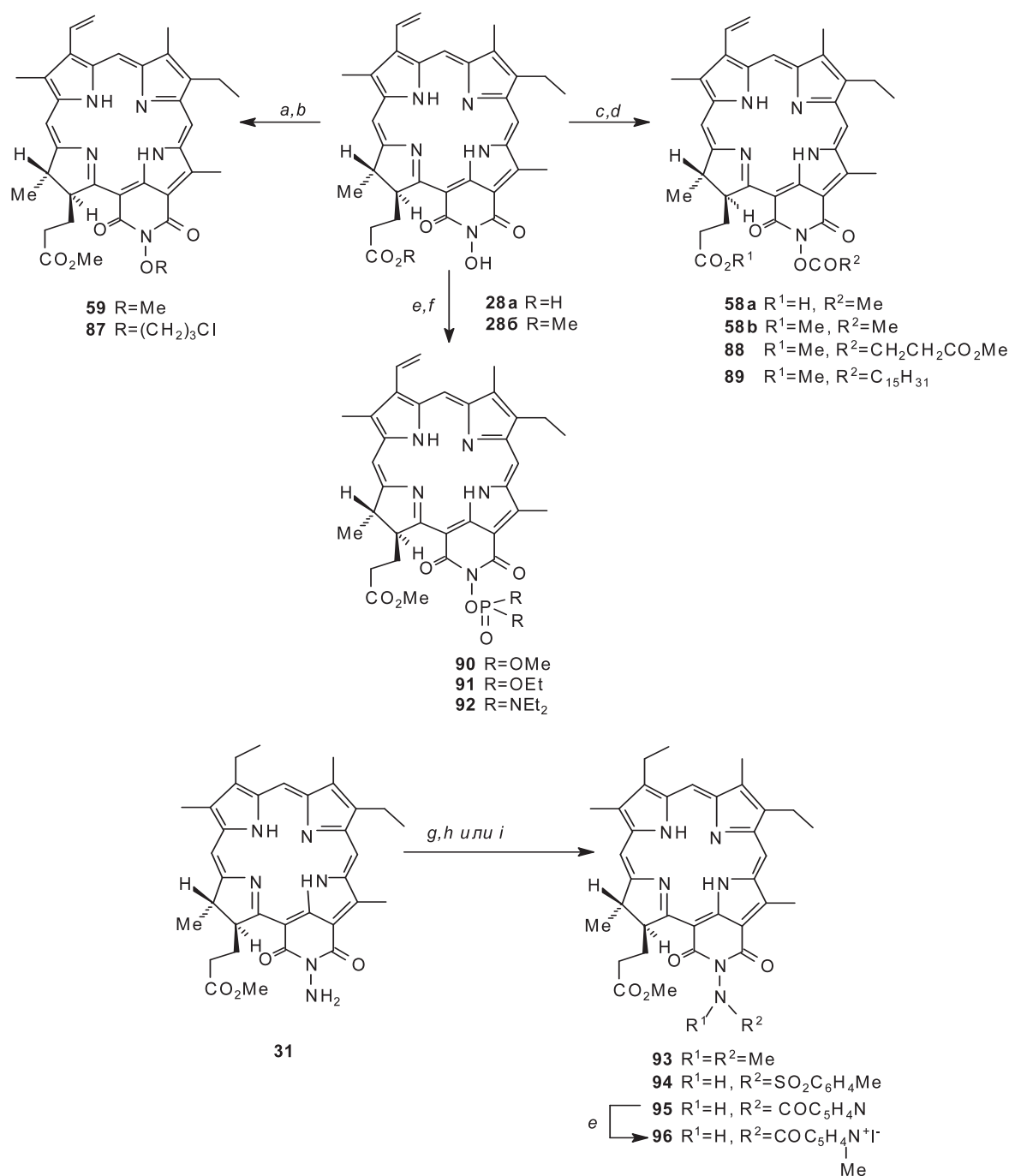
*N*-Гидроксициклоимиды реагируют с ангидридами карбоновых кислот. Обработка соединений **28a** и **28b** уксусным ангидридом в диоксане приводит к *N*-ацетоксициклоимидам **58a** и **58b** с выходом 69 и 73%.<sup>[23,24]</sup> При взаимодействии *N*-гидроксициклоимида

**28b** с янтарным ангидридом в пиридине получен *N*-метоксисукцинилоксициклоимид **88** с выходом 75%. Хлорангидриды карбоновых кислот, например пальмитоилхлорид, реагируют с *N*-гидроксициклоимидом **28b** в хлороформе в присутствии пиридина с образованием *N*-пальмитоилоксициклоимида хлорина *p*<sub>6</sub> **89** с высоким выходом. *N*-Гидроксициклоимид **28b** фосфорилировали оксихлоридом фосфора и обрабатывали спиртами и диэтиламино с образованием фосфатов **90**, **91** и фосфамида **92**.<sup>[52]</sup>

При изучении биологической активности алкилированных и ацилированных производных *N*-гидроксициклоимида хлорина *p*<sub>6</sub>, а также их сравнении с *N*-(3-гидроксипропил)циклоимидом **25a** было

обнаружено, что варьируя заместители при атоме азота имидного кольца можно изменять внутриклеточную локализацию фотосенсибилизатора, направляя его преимущественно в аппарат Гольджи (соединения **25a**, **58a**) или во внутриклеточные липидные капли (соединение **59**).<sup>[28]</sup> При этом оба типа локализации обеспечивают высокую фотоиндуцированную фототоксичность этих соединений.

Свободная аминогруппа при атоме азота имидного кольца также легко вступает в реакции алкилирования, тозилрования и ацетилирования.<sup>[31,32]</sup> Так, при обработке циклоимида **31** метилиодидом получено *N,N*-диметиламинопроизводное **93**. Аналогично из *N*-аминоциклоимида **31** и тозилхлорида синтезировано



a) NaH; b) CH<sub>3</sub>I или Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br; c) Ac<sub>2</sub>O или (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; d) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; e) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) MeOH, EtOH или NHEt<sub>2</sub>; g) MeI; h) ClSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me; i) ClCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N

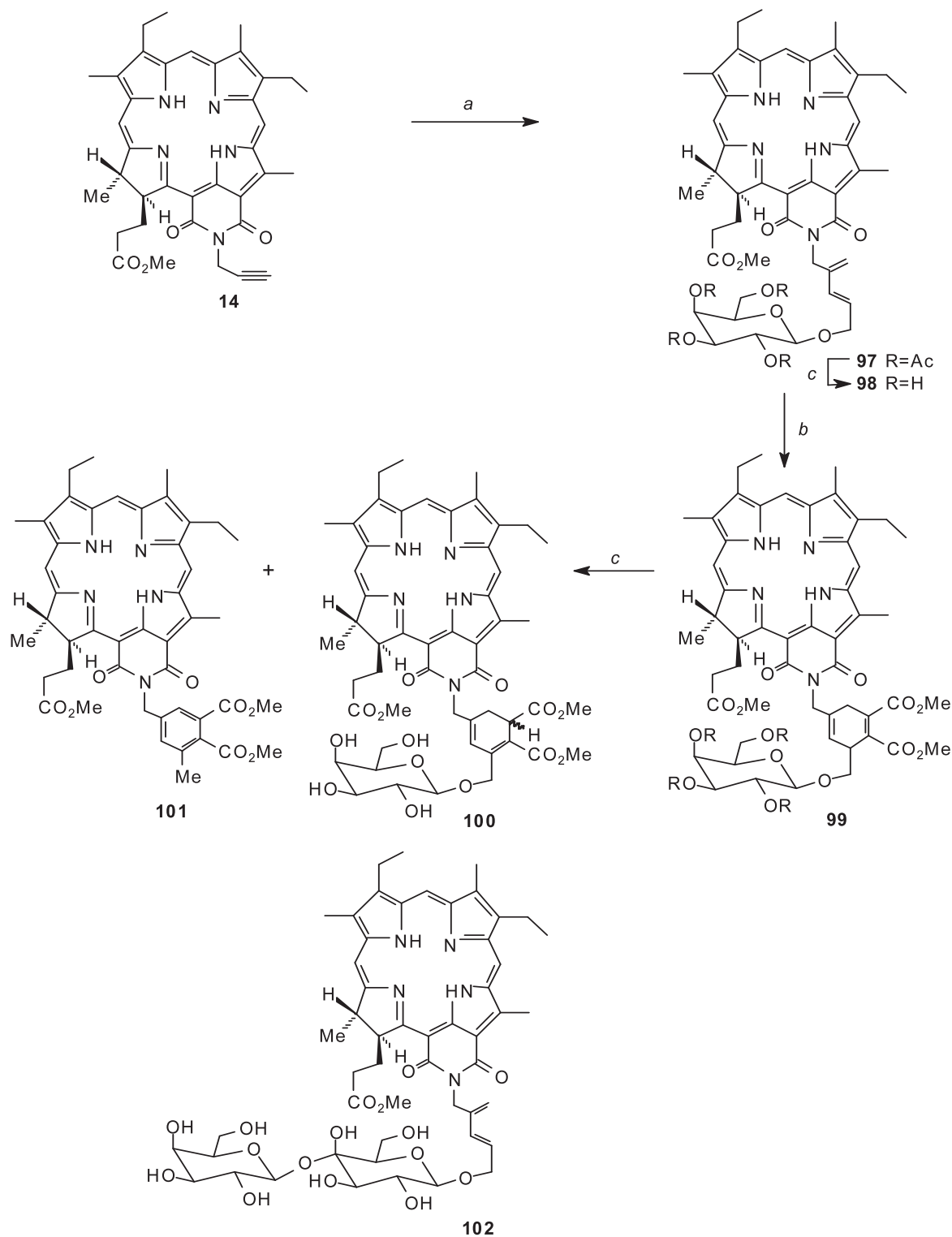
**Схема 14.** Синтез и химические превращения 13,15-*N*-гидрокси- и *N*-аминоциклоимидов.

$N$ -тозилзамещенное производное **94**. Ацилированием циклоимида **31** хлорангидридом изоникотиновой кислоты получен хлорин **95**, а кватернизация атома азота в пиридиновом кольце дает катионный циклоимид **96**, проявивший высокую антимикробную, фунгицидную и фотодинамическую активности.<sup>[53]</sup>

Ряд углеводовных производных получен из  $N$ -пропинилциклоимида **14**, синтезированного из пурпурина 18 и пропаргиламина.<sup>[19]</sup> Интерес к подобным

соединениям связан со способностью раковых клеток интенсивно экспрессировать на поверхности галектин Gal-1.<sup>[54]</sup> Такие сахара, как  $\beta$ -D-галактоза и  $\beta$ -D-лактоза обладают повышенной специфичностью к галектинам, что обеспечивает хорошее накопление фотосенсибилизаторов в опухоли.

$N$ -Пропинилциклоимид хлорина  $p_6$  **14** обрабатывали  $\beta$ -D-амилгалактопиранозой в хлористом метиле в присутствии соли рутения как катализатора (Схема 15).<sup>[19]</sup>



a) тетра-О-ацил-1-О-аллил- $\beta$ -D-галактопираноза,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_3$ ;  
b)  $\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$ ,  $\Delta$ ; c)  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Схема 15. Синтез углеводовных конъюгатов циклоимида хлорина  $p_6$ .

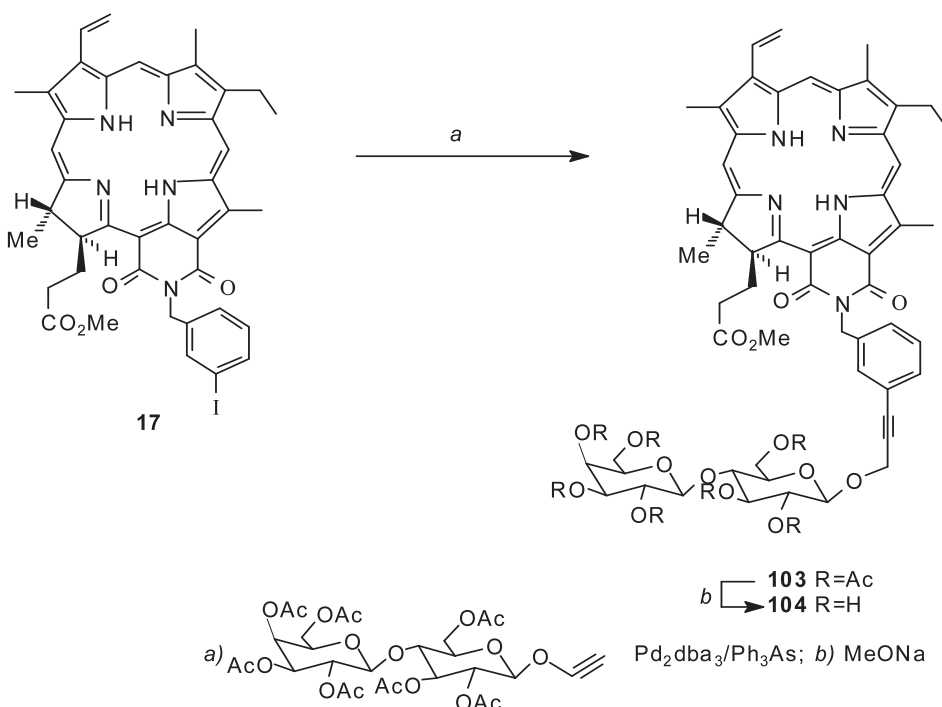


Схема 16. Получение лактозилциклоимида.

Соединение **97** выделено с выходом 40%. После кипячения циклоимида **97** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в толуоле синтезирован аддукт **99**. Обработкой соединения **97** метилатом натрия получено соединение **98**. В подобных условиях аддукт **99** превращается в циклоимиды **100** и **101**. Аналогичным образом синтезирован циклоимид хлорина  $p_6$ , содержащий лактозу **102**, с выходом 30%.

Изучение циклоимидов, содержащих фрагмент галактозы и лактозы, *in vitro* и *in vivo* показало, что по сравнению с исходным *N*-пропинилциклоимидом **14**, конъюгаты **98**, **100** и **102** обладают большей фотосенсибилизирующей активностью и наиболее эффективным среди них является циклоимид **102**. Интересно отметить, что уменьшение гибкости диеновой системы при переходе от соединения **98** к соединению **100** не вызывает снижения фотодинамической активности. На линии мышей СЗНс трансплантированной

опухолью RIF в дозе 5.0 ммоль/кг при использовании углеводсодержащих конъюгатов **98** и **100** наблюдалось излечение 50% мышей.<sup>[19]</sup>

Присоединение к циклоимиду **17** лактозы было осуществлено обработкой хлорина гептаацетатом пропаргиллактозы в присутствии трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) ( $\text{Pd}_2\text{-dba}_3$ ) и трифениларсина с образованием конъюгата **103** (Схема 16).<sup>[43]</sup> После деацетилирования соединения **103** был получен лактозилциклоимид **104**.

Аналогично получению конъюгатов *N*-пропинилциклоимида хлорина  $p_6$  с углеводами были синтезированы искусственные фотосинтетических системы циклоимид хлорина  $p_6$ -фуллерен.<sup>[55]</sup> В качестве субстрата выступало как свободное основание метилового эфира *N*-пропинилциклоимида **14**, так и его цинковый комплекс **105** (Схема 17). Соответствующее диеновое производное получали пропусканием этилена через

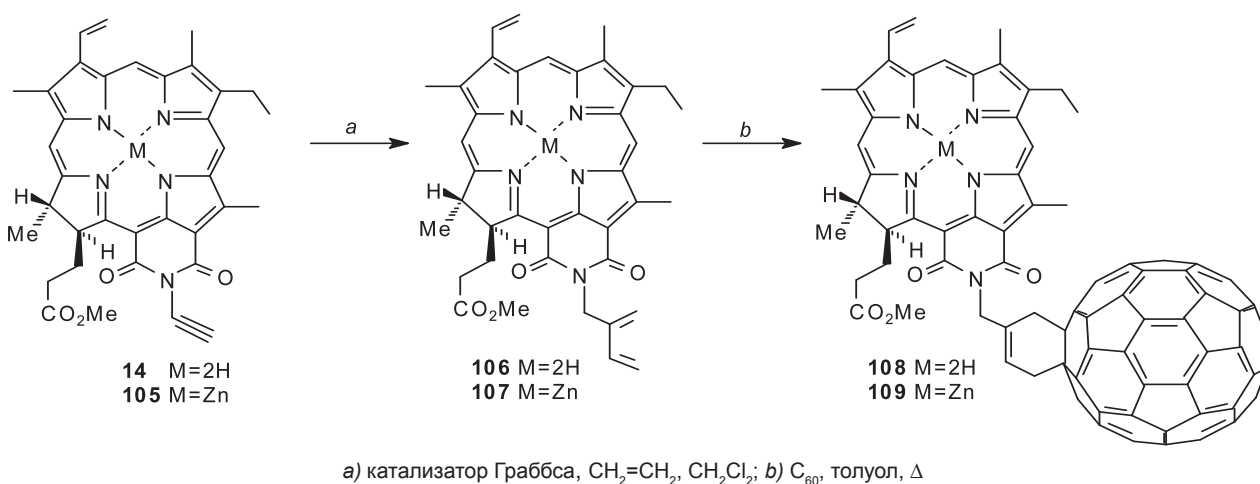


Схема 17. Синтез фотосинтетической системы циклоимид хлорина  $p_6$  – фуллерен  $\text{C}_{60}$ .



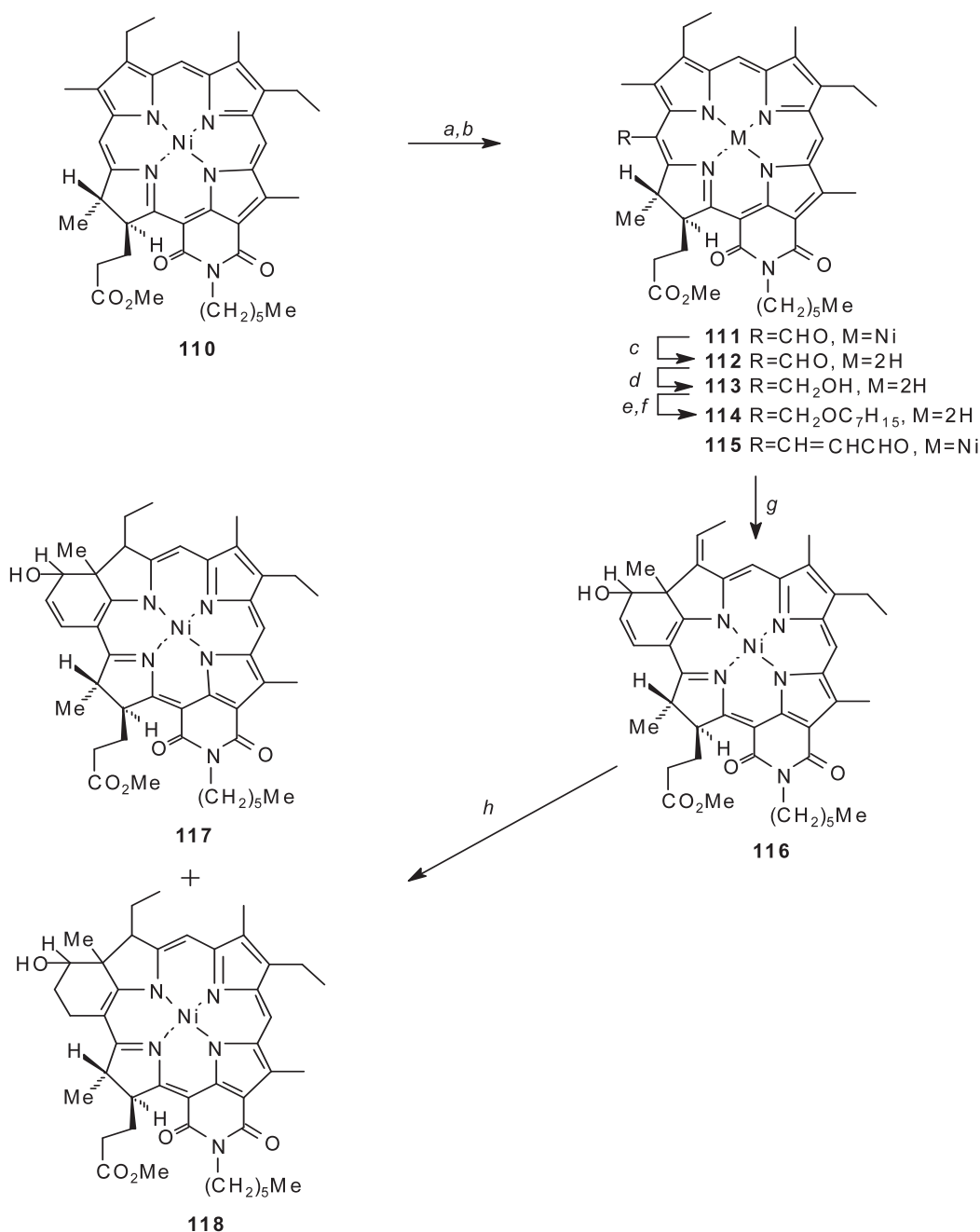
раствор циклоимидов в дихлорметане в присутствии соли рутения. Кипячение полученных диенсодержащих хлоринов **106** и **107** с фуллереном в толуоле приводило к образованию диад **108** и **109**.

*Реакции по 20-мезо-положению и модификация пиррольного кольца A*

20-мезо-Положение циклоимидов хлорина *p*<sub>6</sub> находится под влиянием близко расположенного гидрированного кольца D и проявляет повышенную склонность к реакциям электрофильного замещения. Под действием комплекса *N,N*-диметилформамида с POCl<sub>3</sub> происходит замещение водорода у атома углерода в 20-мезо-положении хлоринового макроцикла. Рунгта

и др.<sup>[56]</sup> формируя никелевый комплекс метилового эфира *N*-гексилциклоимид мезохлорина *p*<sub>6</sub> **110** комплексом DMF-POCl<sub>3</sub>, получили соответствующий 20-мезо-формилциклоимид **111**, деметаллирование которого серной кислотой давало свободное основание **112** (Схема 18). Последовательным восстановлением соединения **112** боргидридом натрия до 20-гидроксиметилциклоимид **113** и его обработкой раствором HBr/AcOH и 1-гептанолом получен 20-гептилоксиметилциклоимид **114**.

Использование комплекса 3-(*N,N*-диметиламино) акролеина с POCl<sub>3</sub> для синтеза различных хлориновых производных, содержащих в мезо-положении тетрапиррольного макроцикла 2-формилвинильную группу, впервые было описано в работах Смита с



a) DMF-POCl<sub>3</sub> или DMA-POCl<sub>3</sub>; b) NaHCO<sub>3</sub>; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; d) NaBH<sub>4</sub>; e) HBr/AcOH; f) C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>OH; g) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; h) H<sub>2</sub>/Pd-C

**Схема 18.** Синтез 20-мезо-замещенных *N*-гексилциклоимидов и циклоимидов изобактериохлоринов.

сопр.<sup>[57,58]</sup> В отличие от формилирования комплексом DMF-POCl<sub>3</sub>, формилирование хлоринов комплексом DMA-POCl<sub>3</sub>, вне зависимости от наличия реакционноспособной в условиях реакции Вильсмейера винильной группы, приводит к 20-мезо-замещенным производным. Взаимодействием никелевого комплекса *N*-гексилциклоимида мезохлорина *p*<sub>6</sub> **110** с комплексом DMA-POCl<sub>3</sub> был получен 20-(2'-формилвинил)циклоимид **115** с выходом 42%.<sup>[58]</sup>

20-(2'-Формилвинильные) производные хлоринов в кислой среде циклизуются с образованием «бензохлоринов». Под действием трифторуксусной кислоты формилвинилциклоимид **115** подвергался внутримолекулярной циклизации, превращаясь в смесь диастереоизомеров 3-этиленизобактериохлорина **116**, каталитическое гидрирование которых, в зависимости от продолжительности проведения реакции, приводит к циклоимидам **117** или **118**.

Обработкой никелевого комплекса 20-(2'-формилвинил)циклоимида **115** трифторметилтриметилсиланом получена смесь циклоимидов **119** и **120**, последующее взаимодействие которых с TFA при комнатной температуре привело к образованию никелевого комплекса фторированного изобактериохлорина **121** (Схема 19).<sup>[59]</sup> При замене TFA на серную кислоту в качестве основного продукта выделено свободное основание хлорина **122**.

Фторсодержащие циклоимиды изобактериохлоринов представляют интерес для оценки

фотодинамической активности замещенных изобактериохлоринов, а также для изучения их фармакокинетики с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии.

Металлокомплексы 20-формил- и 20-(2'-формилвинил)хлоринов под действием координационного комплекса Ti<sup>III</sup> с диметилowym эфиром 1,2-диметокси-этанэтиленгликоля TiCl<sub>3</sub>(DME)<sub>1.5</sub> и Zn-Cu пары (реакция МакМурри) димеризуются с образованием бис-макроциклических соединений, связанных одной или тремя двойными углерод-углеродными связями.<sup>[51]</sup> Однако, в случае циклоимидов хлорина *p*<sub>6</sub>, использование этого метода не привело к образованию ожидаемых димеров. Никелевый комплекс 20-(2'-формилвинил)-*N*-3,5-бис(трифторметил)бензилциклоимида мезохлорина *p*<sub>6</sub> **123** подвергался внутримолекулярной циклизации с образованием циклоимида бензоизобактериохлорина **124** (Схема 20). В качестве минорного компонента был также выделен хлорин **125**.<sup>[51]</sup> Увеличение времени реакции приводит к тому, что основным продуктом является изобензохлорин **124**.

В то же время, использование модификации реакции МакМурри с заменой TiCl<sub>3</sub>(DME)<sub>1.5</sub> – Zn(Cu) на TiCl<sub>4</sub>/Zn при обработке 20-формилциклоимида мезохлорина *p*<sub>6</sub> **111** позволило получить димер **126** (Схема 21). В аналогичных условиях 20-(2'-формилвинил) хлорин **115** реагировал с образованием димера **127**, в котором циклоимидные фрагменты связаны *транс-транс-транс*-гексатриеновым спейсером.<sup>[51]</sup>

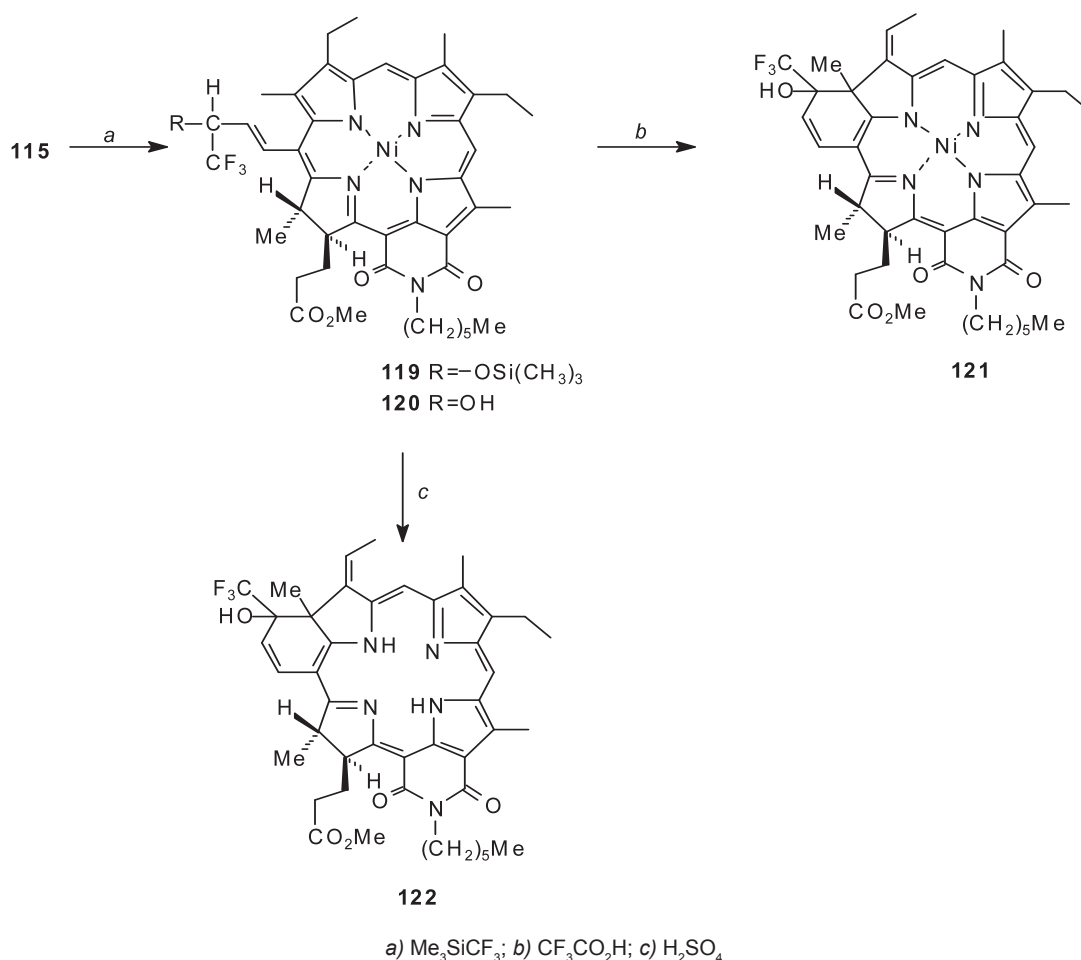
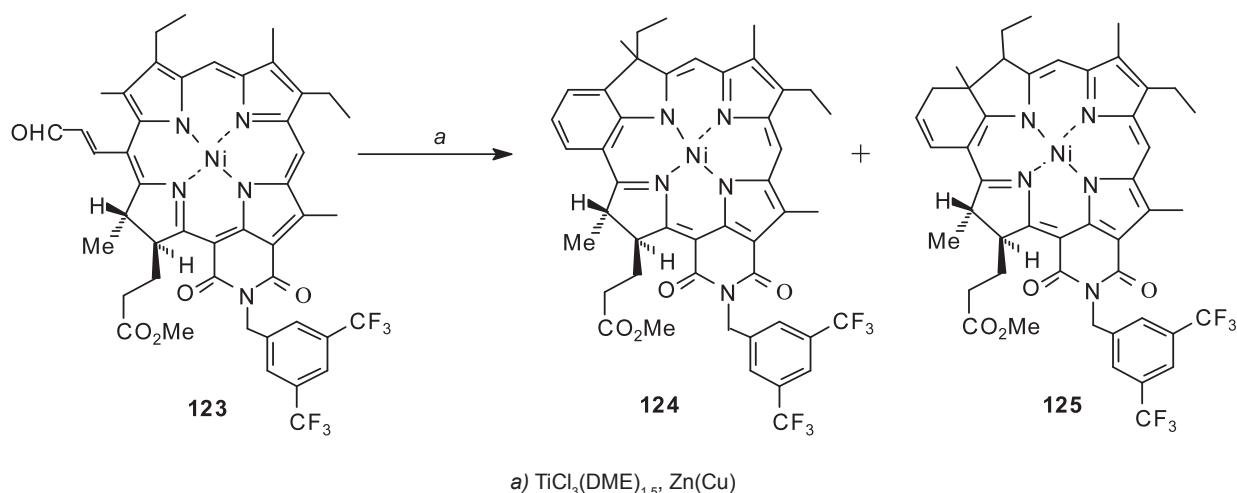
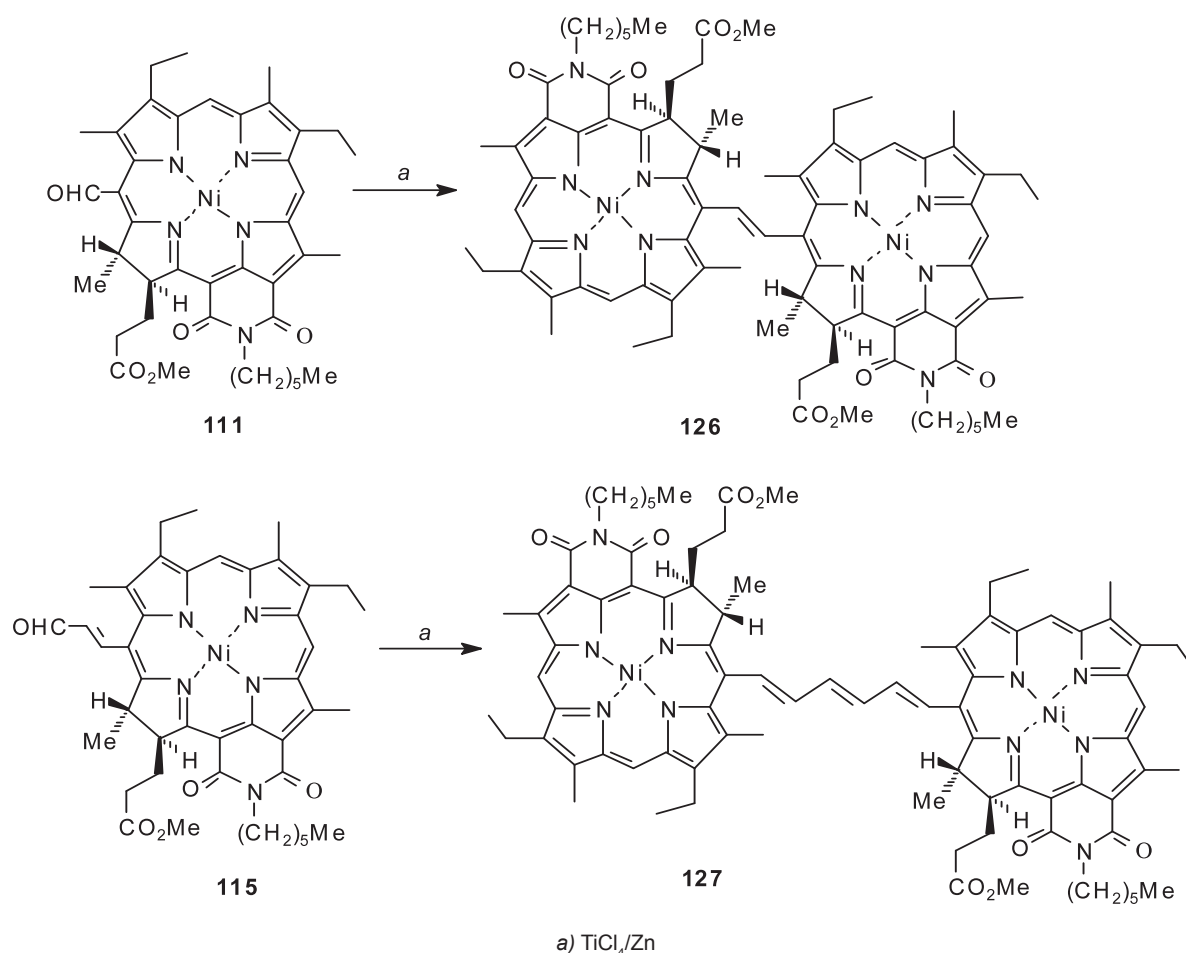


Схема 19. Получение циклоимидов фторзамещенных изобактериохлоринов.



**Схема 20.** Циклизация никелевого комплекса 20-(2'-формилвинил)производного *N*-3,5-бис(трифторметил)бензилциклоимида мезохлорина  $p_6$ .



**Схема 21.** Димеризация 20-формил- **111** и 20-(2'-формилвинил)- **115** *N*-гексилциклоимидов мезохлорина  $p_6$ .

### Превращения в пиррольном кольце *D*

Химическая модификация пиррольного кольца *D* в хлоринах существенно затруднена из-за наличия в нем двух  $sp^3$ -углеродных атомов. Кроме того, в присутствии окислителей этот пиррольный фрагмент теряет два атома водорода и хлориновый макроцикл переходит в более устойчивый порфирин. Одним из наиболее широко используемых окислителей является 2,3-дихлор-5,6-

дициан-1,4-бензохинон (DDQ).<sup>[60]</sup> В этой связи большой интерес представляет обнаруженная нами реакция, которая заключается во внутримолекулярной окислительной конденсации с участием неэтерифицированного остатка пропионовой кислоты в кольце *D* в присутствии DDQ, приводящая к образованию  $\delta$ -лактонного цикла с сохранением хлориновой структуры.<sup>[61,62]</sup> В то же время, если предварительно проэтерифицировать остаток пропионовой кислоты, то при обработке DDQ образуется

исключительно порфирин. Этим очевидно объясняется тот факт, что, несмотря на многочисленные работы по окислению производных хлорофилла *a*, образование хлоринов с  $\delta$ -лактонным циклом ранее не наблюдалось.

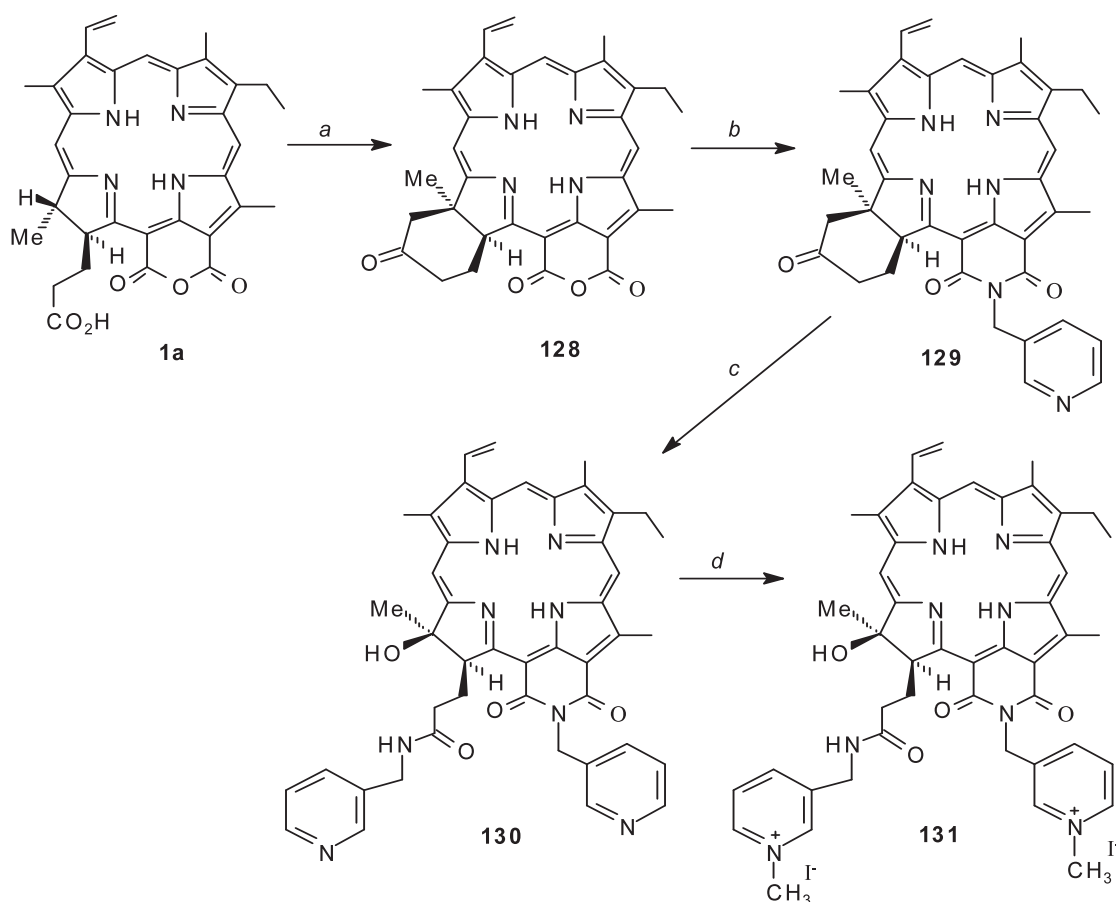
Обнаруженное превращение было изучено нами на широком круге соединений, включая феофорбид *a*, пиррофеофорбид *a*, хлорин *p<sub>6</sub>*,<sup>[63,64]</sup> пурпурин 18,<sup>[62]</sup> циклоимиды хлорина *p<sub>6</sub>*.<sup>[24,65]</sup> Показано, что во всех случаях реакция протекает стереонаправленно и образующийся  $\delta$ -лактон находится над плоскостью хлоринового цикла.

Обработка полученных лактонов кислотами и щелочами приводит к введению гидроксильной группы в положение 18 макроцикла и регенерации исходного кислотного остатка.<sup>[62]</sup> Раскрытие лактонного цикла протекает, также как и его образование, стереоспецифично и в результате остаток пропионовой кислоты и соседняя метильная группа сохраняют свою прежнюю «природную» конфигурацию, а гидроксильная группа располагается над плоскостью основного макроцикла. Данная реакция может быть использована для введения, наряду с гидроксильной группой, также дополнительных полярных заместителей по остатку пропионовой кислоты, что позволяет улучшить растворимость хлоринов в полярных растворителях. Использование в качестве нуклеофильных агентов аммиака, гидразингидрата, гидроксиламина, этаноламина и 3-аминометилпиридина позволило получить с высоким выходом группу 18-гидроксизамещенных хлоринов с остатком

пропионовой кислоты, модифицированным различными гидрофильными заместителями. На Схеме 22 показан один из описанных синтезов. Исходный пурпурин 18 **1a** при обработке DDQ превращался в лактон **128**. Его конденсация с 3-аминопиридином в стандартных условиях давала циклоимид **129**. При кипячении последнего в тетрагидрофуране с 3-аминометилпиридином с высоким выходом (73%) происходило раскрытие  $\delta$ -лактонного цикла с образованием соединения **130**. Полученный хлорин обрабатывали метилиодидом и в результате с количественным выходом был получен дикатион **131**. Хорошая растворимость этого соединения в воде за счет двух положительных зарядов и гидроксильной группы и интенсивное поглощение в ближней ИК-области спектра позволяет рассматривать его в качестве перспективного ФС для медицинского использования.

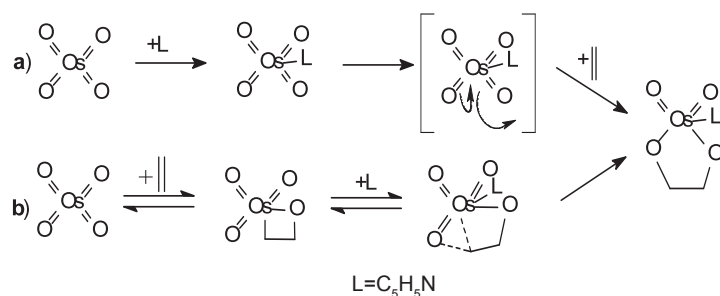
### Модификация пиррольного кольца В и превращения в кольцо С

Окисление 3-формилциклоимидов тетраоксидом осмия в присутствии пиридина приводит к 7,8-дигидроксидибактериохлоринам. Гидрокселирование двойных углерод-углеродных связей под действием тетраоксида осмия известно уже достаточно давно, однако дебаты по поводу механизма этой реакции продолжаются до сих пор. Было предложено два альтернативных механизма образования стабильного осмиевого комплекса с двумя связями углерод-кислород.

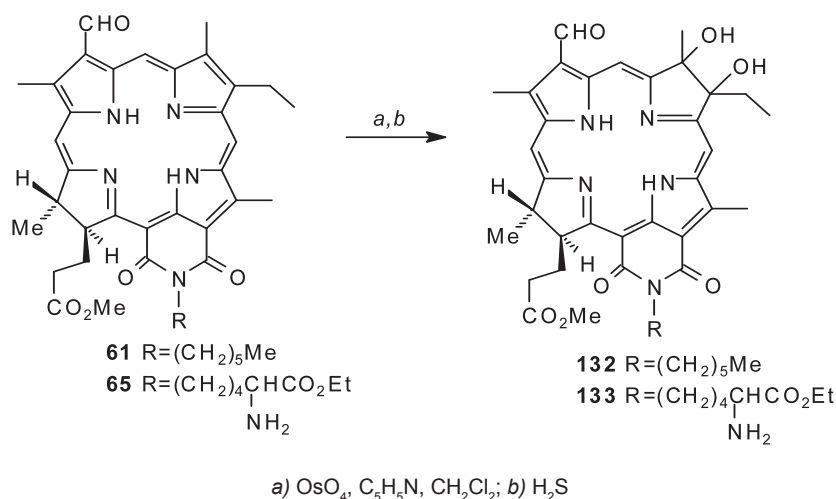


a) DDQ; b) 3-аминометилпиридин, THF, 20°C, 2 ч; c) 3-аминометилпиридин, THF, 66°C, 2.5 ч; d) CH<sub>3</sub>I

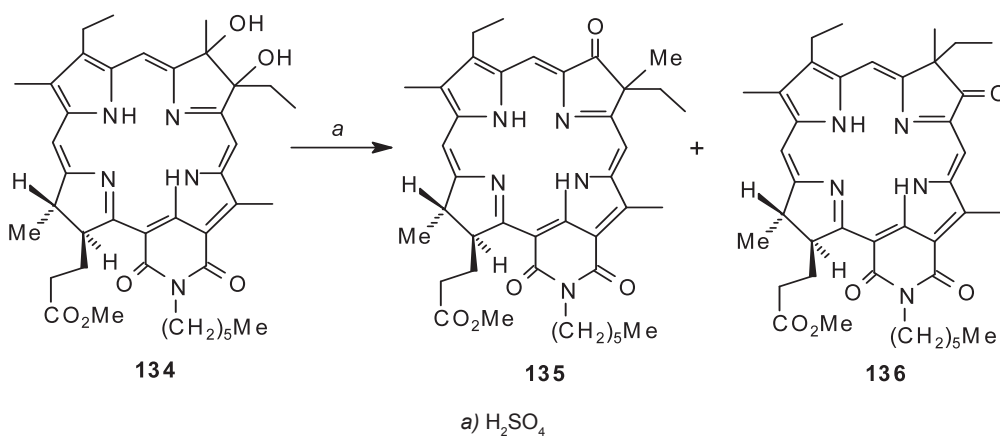
**Схема 22.** Синтез  $\delta$ -лактонов и 18-гидроксипроизводных циклоимидов хлорина *p<sub>6</sub>*.



**Схема 23.** Возможные механизмы гидроксирования C=C связей под действием тетраоксида осмия.



**Схема 24.** Синтез циклоимидов 7,8-дигидроксикаротиохлоринов.



**Схема 25.** Синтез *N*-гексилциклоимидов 7-кето- и 8-кетобактериохлоринов.

В результате циклоприсоединения две связи могут образовываться одновременно (а) или последовательно (б) (Схема 23).<sup>[3]</sup>

Было показано, что региоспецифичность окисления в этой реакции в значительной степени зависит от наличия электроноакцепторных групп в макроцикле.<sup>[66]</sup> Преимущественному окислению обычно подвергается пиррольное кольцо, соседнее с электроотрицательной группой. При этом основным продуктом реакции является дигидроксикаротиохлорин.<sup>[67]</sup> Так, окисление 3-формилциклоимидов **61** и **65** тетраоксидом осмия в присутствии пиридина приводит к 7,8-дигидроксикаротиохлоринам **132**, **133** (Схема 24).<sup>[16]</sup>

В результате пинаколиновой перегруппировки в кислых условиях дигидроксипроизводные могут

превращаться в соответствующие кетобактериохлорины. Способность заместителей к миграции при пинаколиновой перегруппировке также зависит от наличия электроноакцепторных групп. В случае хлориновых систем, когда в качестве электроноакцепторной группы выступает только экзоциклическое кольцо, например при обработке кислотой *N*-гексилциклоимид 7,8-дигидроксикаротиохлорина **134**, образуется 7-кетобактериохлорин **135** (за счет миграции 7- $CH_3$  группы) и 8-кетобактериохлорин **136** (за счет миграции 8- $CH_2CH_3$  группы) в соотношении 3:2 (Схема 25).<sup>[3]</sup> Биологические испытания этих соединений показали, что 7- и 8-кетобактериохлорины накапливаются в опухоли в высокой концентрации, при этом 7-кетопроизводные являются более эффективными.

В отличие от пинаколиновой перегруппировки вицинальных дигидроксидибактериохлоринов, приводящей к 7- и 8-кетоаналогам, при кипячении циклоимидов **134** и **137** в *o*-дихлорбензоле образуются только 8-кетодибактериохлорины **136** и **138** (Схема 26).<sup>[68]</sup> После хроматографического деления 8-кетодибактериоциклоимиды **136**, **138** были получены с выходом 9-12%. Другими продуктами этой реакции явились 8-винилциклоимиды **139** и **140** (выход 50-55%). Это указывает на то, что гидроксильная группа в положении 7 отщепляется первой с образованием карбокатиона, который быстро перегруппировывается в 8-кетопроизводное.

Особый интерес представляли продукты, которые по данным масс-спектрометрии имеют димерную структуру. Анализ данных спектров <sup>1</sup>H ЯМР/ROESY позволил приписать этим соединениям структуры **141** и **142**. В соответствии с предложенным механизмом<sup>[68]</sup> первоначально гидроксильная группа в положении 7 отщепляется и образующийся карбокатион быстро перегруппировывается в 8-кето-производное. В результате элиминирования второй гидроксильной группы генерируется термодинамически более выгодный карбокатион, который реагирует с винильным производным, что приводит к образованию димера.

При кипячении вицинального дигидроксидибактериоциклоимиды **134** и диметилового эфира родопорфирина IX **143** в *o*-дихлорбензоле получен гетеродимер **144** с выходом 31% (Схема 27).<sup>[68]</sup>

С целью изучения влияния взаимного расположения заместителей в сенсibilизаторах на фотодинамическую активность 8-винил-*N*-гексилциклоимид **139** за счет обработки раствором HBr/AcOH и затем 1-гептанолом был превращен в 8-(1'-гептилокси)этилзамещенный циклоимид **145** (Схема 28).<sup>[56]</sup> Показано, что это соединение накапливается в раковых клетках практически также, как и 3-(1'-гептилокси)этил-*N*-гексилциклоимид **36b**, однако при этом не проявляет фотодинамической активности. Очевидно, способность сенсibilизатора накапливаться в опухоли не является достаточным условием для его эффективности.

Производные бактериоциклоимидов могут быть также синтезированы взаимодействием 8-винилхлоринов с различными диенофилами. Циклоимиды **139** и **147** реагируют с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) и DBU с образованием соответствующих аддуктов **146** и **148** (Схема 29).<sup>[11]</sup> Изучение биологической активности этих соединений показало, что эти бактериоциклоимиды проявляют значительную фотодинамическую активность, вызывая слабую фотосенсибилизацию кожи.

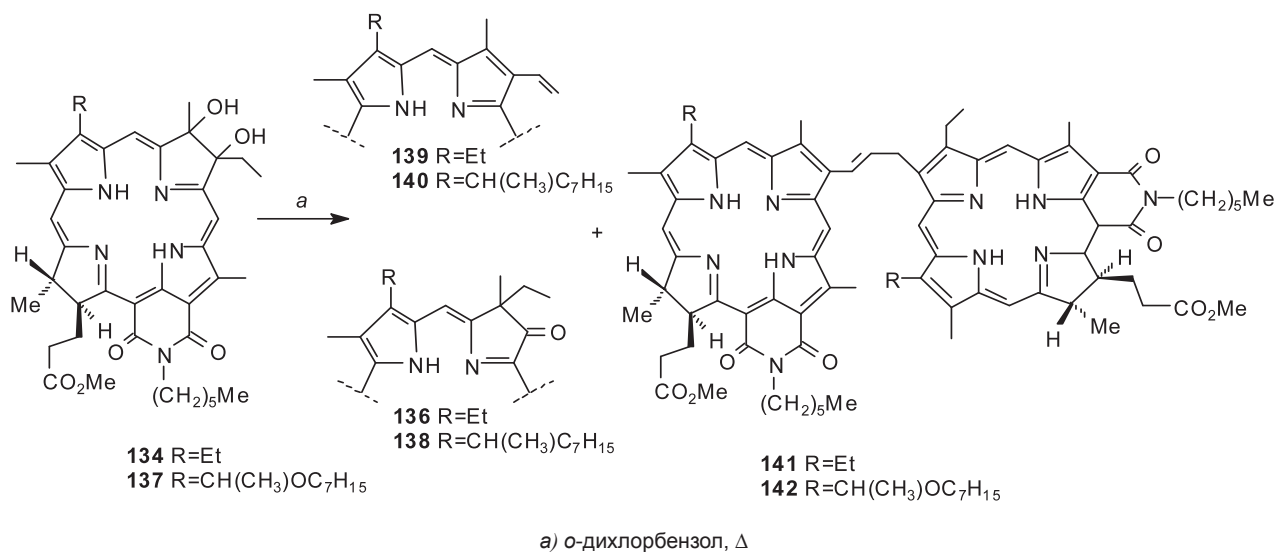


Схема 26. Получение бис-хлориновых димеров.

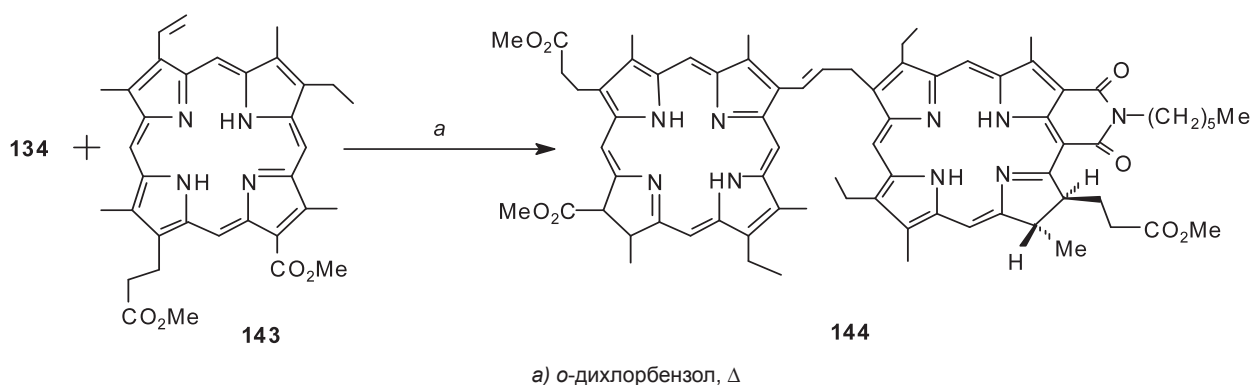
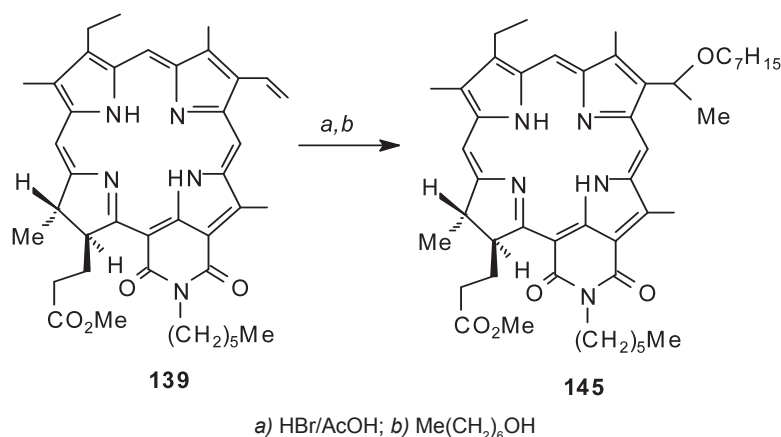
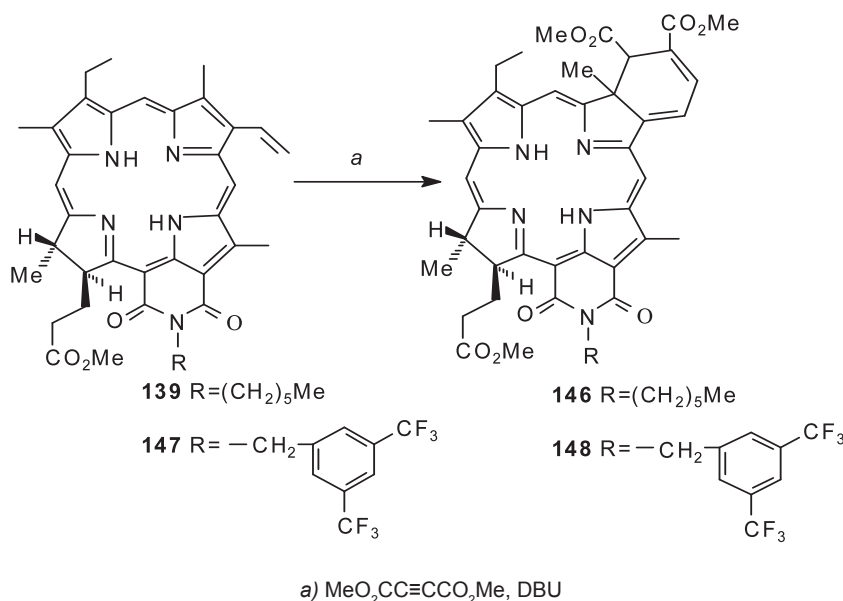


Схема 27. Синтез гетеродимера **144**.

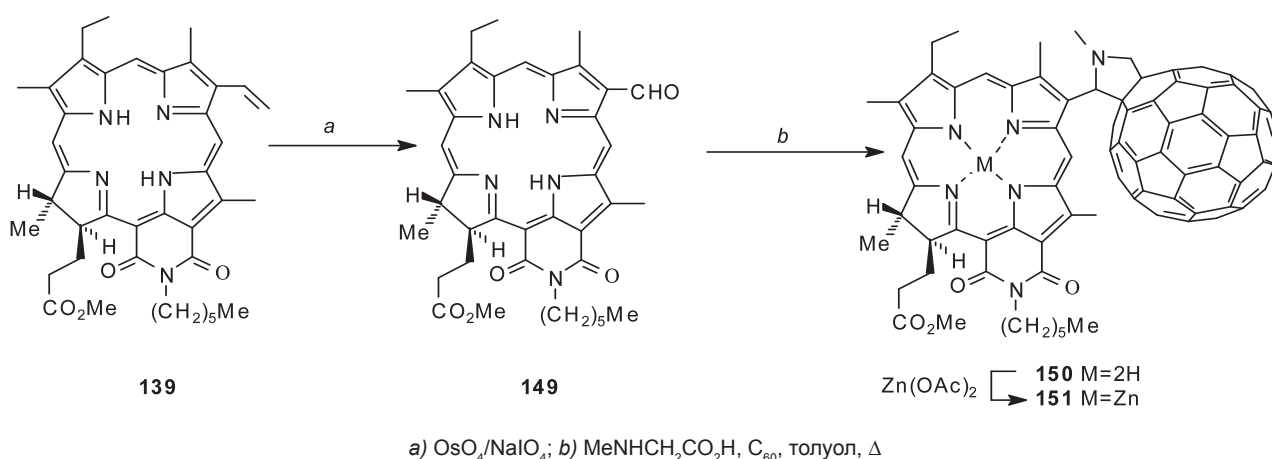




**Схема 28.** Синтез 8-(1'-гептилокси)этил-*N*-гексилциклоимида хлорина *p*<sub>6</sub>.



**Схема 29.** Получение бактериоциклоимидов **146** и **148** из соответствующих 8-винилциклоимидов.



**Схема 30.** Синтез 8-фуллерензамещенного *N*-гексилциклоимида.

Окисление 8-винилциклоимида **139** OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub> приводит к образованию 8-формилпроизводного **149**. Взаимодействием соединения **149** с фуллереном C<sub>60</sub> и *N*-метилглицином при кипячении в толуоле получена диада **150** (Схема 30).<sup>[50]</sup> Она представляет смесь изомеров с соотношением диастереомеров и атропоизомеров

1:1:0.3:0.3. Действием на соединение **150** ацетата цинка получен металлокомплекс диады **151**.

При взаимодействии *N*-гексилциклоимида **8e** с гидроксидом лития в присутствии кислорода получена смесь 12-гидроксиметилциклоимида **12** (33%) и 12-формилциклоимида **11** (26%) (Схема 31). Окисление

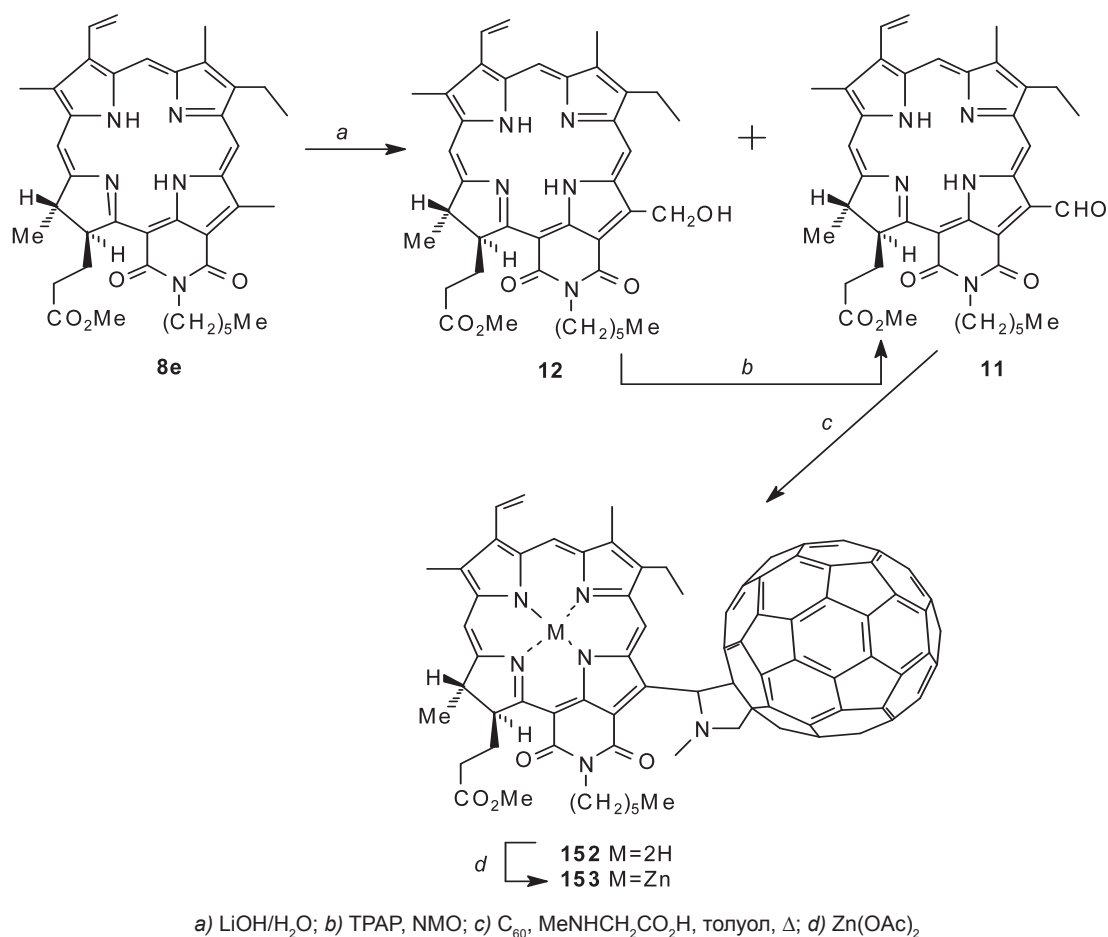
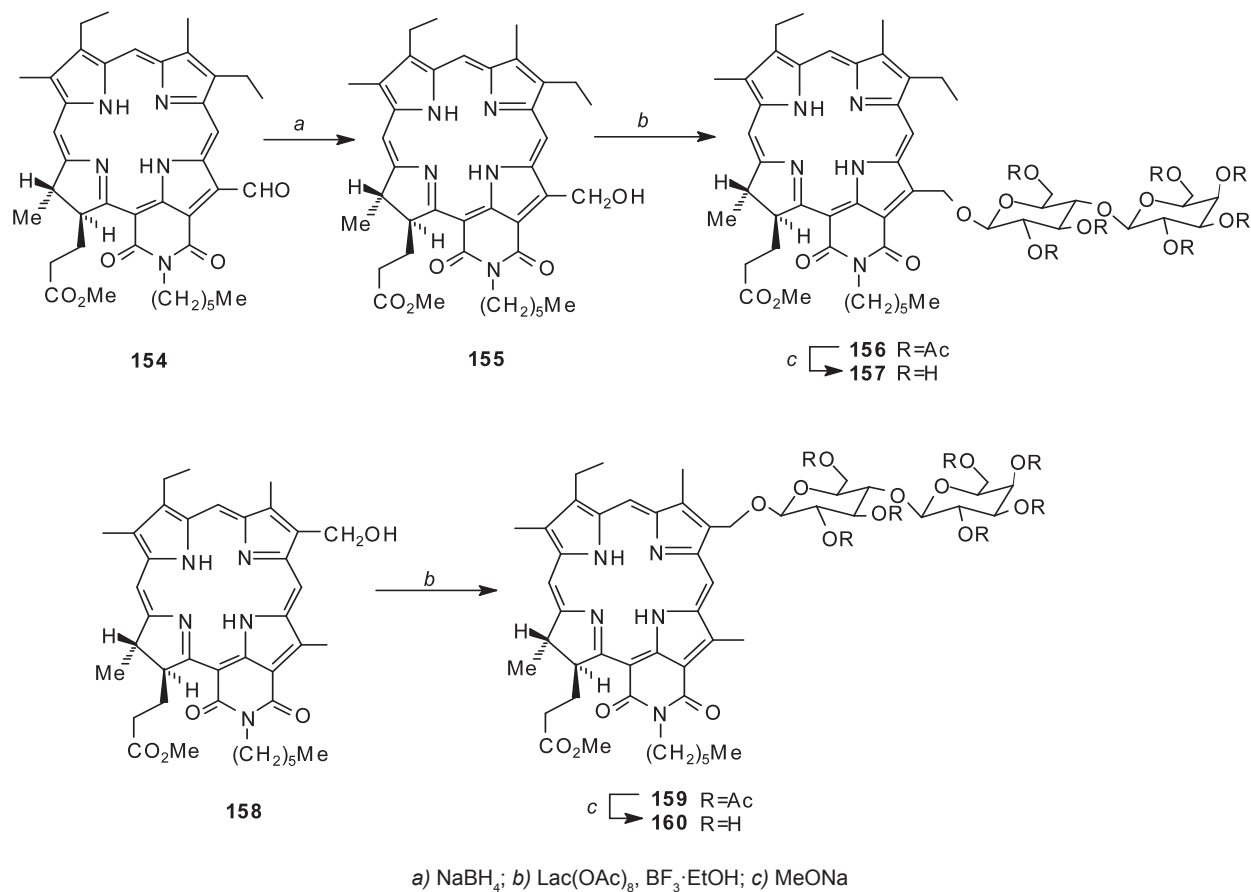
Схема 31. Получение 12-фуллерензамещенного *N*-гексилциклоимида.

Схема 32. Синтез 8- и 12-лактозилциклоимидов.

соединения **12** тетрапропиламмонийперпуринатом (ТРАП) в присутствии 4-метилморфолин- $N$ -оксида (НМО) дает 12-формилциклоимид **11** с выходом 65%. Взаимодействием циклоимида **11** с фуллереном получено соединение **152** в виде двух диастереомеров с выходом 27%. Интересно отметить, что, в отличие от диад **81** и **150**, в данном случае атропоизомеры не образуются. Возможно, имидное кольцо ограничивает вращение фуллеренового фрагмента относительно связи C12-C2'. Изучение спектров флуоресценции диад **81**, **150** и **152**, а также их цинковых комплексов **82**, **151** и **153** показало, что для них характерно значительное снижение интенсивности флуоресценции по сравнению с исходным циклоимидом и его цинковым комплексом, что указывает на быстрое тушение возбужденного синглетного состояния фуллереном.

Гидроксиметилпроизводные циклоимидов мезохлорина  $p_6$  **154** и **158** были использованы для получения конъюгатов с лактозой **156** и **159** (Схема 32).<sup>[42]</sup> После удаления ацетильной защиты действием метилата натрия были выделены соединения **157** и **160**.

## Заключение

Таким образом, химические превращения циклоимидов в ряду хлорофилла  $a$  открывают широкие возможности для синтеза разнообразных производных природных хлоринов. Эти соединения представляют особый интерес, поскольку обладают хорошими спектральными характеристиками, способностью накапливаться в опухолях в высоких концентрациях, а также, в большинстве случаев, высокой фотодинамической активностью, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных фотосенсибилизаторов для биологии и медицины.

## Список литературы

### References

- Hynninen P.H. *Chemistry of Chlorophylls: Modifications*. In: *The Chlorophylls*. (Scheer H., Ed.). CRC Press: Boca Raton, FL, **1991**. p. 146-209.
- Bonnett R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*. Gordon and Breach Science Publishers, **2000**. 324 p.
- Pandey R.K., Zheng G. Porphyrins as Photosensitizers in Photodynamic Therapy. In: *The Porphyrin Handbook. Applications: Past, Present and Future*. (Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Eds.). Academic press, Boston, Vol. 6, **2000**. p. 157-230.
- Mironov A.F. Fotodynamicheskaya Terapiya Raka [Photodynamic Cancer Therapy]. In: *Uspekhi Khimii Porfirinov [Advances in Porphyrin Chemistry]*. (Golubchikov O.A., Ed.). St. Petersburg, NII Khimii SPbGU, **1997**. p. 357-374 (in Russ.).
- Kessel D., Woodburn K. *Int. J. Biochem.* **1993**, 25, 1377-1383.
- Bonnett R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 19-33.
- Mironov A.F. *Proc. SPIE* **1996**, 2728, 150-164.
- Mironov A.F. *Russ. Khim. Zh.* **1998**, N. 5, 23-26 (in Russ.).
- Pandey R.K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 368-373.
- Osterloh J., Vicente M.G.H. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, 6, 305-324.
- Pandey R.K., Goswami L.N., Chen Y., Gryshuk A. *Lasers in Surgery and Medicine* **2006**, 38, 445-467.
- Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 340-362.
- Lee S.-J., Jagerovic N., Smith K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2369-2377.
- Zheng G., Potter W.R., Smith K.M., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Bioorg. J. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 123-127.
- Zheng G., Potter 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**, 44, 1540-1559.
- Pandey R.K., Dougherty T.J., Smith K.M., Shaiu F.Y. Patent WO № 95/32206, **1995**.
- Kozyrev A.N., Zheng G., Zhu C., Dougherty T.J., Smith K.M., Pandey R.K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6431-6434.
- Pandey R.K., Dougherty T.J., Smith K.M., Shiau F.-Y. Patent US № 5591847, **1997**.
- Zheng G., Graham A., Shibata M., Missert J.R., Oseroff A.R., Dougherty T.J., Pandey R.K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8709-8716.
- Gryshuk A., Chen Y., Goswami L., Pandey S., Missert J.R., Ohulchanskyy T., Potter W., Prasad P.N., Oseroff A., Pandey R.K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1754-1767.
- Gryshuk A., Graham A., Pandey S.K., Potter W.R., Missert J.R., Oseroff A., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Photochem. Photobiol.* **2002**, 76, 555-559.
- Kozyrev A.N., Zheng G., Lazarov E., Dougherty T.J., Smith K.M., Pandey R.K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3335-3338.
- Mironov A.F., Lebedeva V.S., Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.T., Fomina G.I. *Proc. SPIE* **1999**, 3563, 59-67.
- Mironov A.F., Ruziev R.D., Lebedeva V.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2004**, 30, 466-476.
- Feofanov A., Grichine A., Karmakova T., Pljutinskaya A., Lebedeva V., Filyasova A., Yakubovskaya R., Mironov A., Egret-Charlier M., Vigny P. *Photochem. Photobiol.* **2002**, 74, 633-643.
- Feofanov A., Sharonov G., Grichine A., Karmakova T., Pljutinskaya A., Lebedeva V., Ruziyev R., Yakubovskaya R., Mironov A., Refregier M., Maurizot J.-C., Vigny P. *Photochem. Photobiol.* **2004**, 79, 172-188.
- Nazarova A.I., Feofanov A.V., Karmakova T.A., Sharonov G.V., Pljutinskaya A.D., Yakubovskaya R.I., Lebedeva V.S., Mironov A.F., Maurizot J.-C., Vigny P. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2005**, 31, 482-494.
- Karmakova T., Feofanov A., Pankratov A., Kazachkina N., Nazarova A., Yakubovskaya R., Lebedeva V., Ruziyev R., Mironov A., Maurizot J.-C., Vigny P. *Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 28-36.
- Yan Y.-J., Zheng M.-Z., Chen Z.-L., Yu X.-H., Yang X.-X., Ding Z.-L., Xu L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6282-6291.
- Mironov A.F., Lebedeva V.S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 905-908.
- Lebedeva V.S., Ruziev R.D., Popov A.V., Sebyakin Y.L. *Mendelev Commun.* **2007**, 17, 212-213.
- Mironov A.F., Grin M.A., Nochovny S.A., Toukach P.V. *Mendelev Commun.* **2003**, 156-158.
- Mironov A.F., Grin M.A., Tsyprovskiy A.G., Dzardanov D.V., Golovin K.B., Feofanov A.V., Karmakova T.A., Yakubovskaya R.I. Patent RF № 2223274. Bull. Izobr. №4 (10.02.2004) (in Russ.).
- Pandey R.K., Sumlin A.B., Shiau F.-Y., Dougherty T.J., Smith K.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 491-494.
- Pandey R.K., Constantine S., Goff D.A., Kozyrev A.N., Dougherty T.J., Smith K.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 105-110.
- Pandey R.K., Sumlin A.B., Potter W.R., Bellnier D.A., Henderson B.W., Constantine S., Aoudia M., Rodgers M.A.J.,

- Smith K.M., Dougherty T.J. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 194-205.
37. Bellnier D.A., Henderson B.W., Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. *Photochem. Photobiol., B. Biol.* **1993**, *20*, 55-61.
  38. Pandey R.K., Sumlin A.B., Constantine S., Aoudia M., Potter W.R., Bellnier D.A., Henderson B.W., Rodgers M.A., Smith K.M., Dougherty T.J. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64*, 194-204.
  39. Henderson B.W., Bellnier D.A., Graco W.R., Sharma A., Pandey R.K., Vaughan L., Weishaupt K.R., Rodgers M.A.J., Dougherty T.J. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 4000-4007.
  40. Potter W.R., Henderson B.W., Bellnier D.A., Pandey R.K., Vaughan L.A., Weishaupt K.R., Dougherty T.J. *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 781-788.
  41. Dougherty T.J., Pandey R.K., Nava H.R., Smith J.A., Douglass H.O., Edge S.B., Bellnier D.A., O'Malley L., Cooper M. *Proc. SPIE* **2000**, *3909*, 25-27.
  42. Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Patent WO № 99/67248, **1999**.
  43. Pandey S.K., Zheng X., Morgan J., Missert J.R., Liu T.-H., Shibata M., Bellnier D.A., Oseroff A.R., Henderson B.W., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 448-464.
  44. Pandey R.K., Potter W.R., Dougherty T.J. Patent WO № 99/67249, **1999**.
  45. Pandey R.K., Dougherty T.J., Smith K.M., Shiau F.-Y. Patent WO № 95/32206, **1995**.
  46. Smith K.M., Lee S.-J., Shiau F.-Y., Pandey R.K., Jagerovic N. *Photodynamic Therapy Biomed. Lasers, Proceedings of the International Conference on Photodynamic Therapy and Medical Laser Applications (International Congress)*. Milan, Italy, 24-27 June **1992**, 769-773.
  47. Smith K.M., Graham M.F.B., Bushell M.J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2218-2224.
  48. Smith K.M., Goff D.A., Simpson D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946-4954.
  49. 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**, *63*, 1646-1656.
  50. Li G., Dobhal M.P., Shibata M., Pandey R.K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2393-2396.
  51. Goswami L.N., Ethirajan M., Dobhal M.P., Zhang M., Missert J.R., Shibata M., Kadish K.M., Pandey R.K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 568-579.
  52. Lebedeva V.S., Ruziev R.D., Mironov A.F. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 135-136.
  53. Grin M.A. Diss. Doc. Chem. Sci. Abstracts. Moscow, **2010**, 50 p. (in Russ.).
  54. Barondes S.H., Castronovo V., Cooper D.N.W., Cummings R.D., Drickamer K., Feizi T., Gitt M.A., Hirabayashi J., Hughes C., Kasai K., Leffler H., Liu F., Lotan R., Mercurio A.M., Monsigny M., Pillai S., Poirer F., Raz A., Rigby P.W.J., Rini J.M., Wang J.L. *Cell* **1994**, *76*, 597-598.
  55. Fukuzumi S., Ohkubo K., Imahoti H., Shao J., Ou Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10676-10683.
  56. Rungta A., Zheng G., Missert J.R., Potter W.R., Pandey R.K. *Bioorg. J. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1463-1466.
  57. Vicente M.G.H., Rezzano I.N., Smith K.M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1365-1368.
  58. Vicente M.G.H., Smith K.M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4407-4418.
  59. Mettath S., Li G., Srilkrishnan T., Mehta R., Grossman Z.D., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1961-1964.
  60. Kenner G.W., McCombie S.W., Smith K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2517-2527.
  61. Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6775-6778.
  62. Mironov A.F., Efremov A.V., Efremova O.A., Bonnett R., Martinez G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3601-3608.
  63. Mironov A.F., Nechaev A.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2001**, *27*, 120-123.
  64. Mironov A.F., Nechaev A.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2003**, *29*, 96-98.
  65. Nechaev A.V., Mironov A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2008**, *34*, 245-251.
  66. Pandey R.K., Isaac M., MacDonald I., Medforth C.J., Senge M.O., Dougherty T.J., Smith K.M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1463-1472.
  67. Pandey R.K., Shiau F.-Y., Isaac M., Ramaprasad S., Dougherty T.J., Smith K.M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7815-7818.
  68. Kozyrev A.N., Zheng G., Shibata M., Alderfer J.L., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1193-1196.

Received 11.01.2012

Accepted 29.02.2012