

Синтез, темновая и фотоиндуцированная цитотоксичность 1-алкокси-2-йодэтильных производных хлорофилла *a*

Д. В. Белых,^{a@} Е. И. Пушкарева,^a Г. В. Кутаева,^b Н. Д. Белых,^b Д. А. Серова,^c
И. О. Велегжанинов^d

^aИнститут химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000 Сыктывкар, Республика Коми, Россия

^bФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», 167001 Сыктывкар, Республика Коми, Россия

^cТехнопарк «Кванториум», 167000 Сыктывкар, Республика Коми, Россия

^dИнститут биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167982 Сыктывкар, Республика Коми, Россия

[@]E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

Установлено, что при действии йода и спиртов (метанол, этиленгликоль и др.) на производные хлорофилла *a* (метилпирофеофорбид *a*, метилфеофорбид *a* и др.) происходит образование соответствующих 1-алкокси-2-йодэтильных производных, при этом добавление дополнительных окислителей (например, фенилйод(III)-бистрифторацетата) для образования катиона йода не требуется. Выходы продуктов реакции в пределах от 40 до 90%, что позволяет считать предложенный нами метод хорошей альтернативой описанному в литературе. Выполнена оценка фотодинамического эффекта, оказываемого синтезированными 1-алкокси-2-йод-этильными производными на клетки человека линии HeLa. Показано, что наиболее выраженное фотосенсибилизирующее действие оказывают 1-алкокси-2-йодэтильные производные хлорина *e6* с фрагментами метанола и этиленгликоля и производное метилпирофеофорбида *a* с фрагментом диэтиленгликоля. Внедрение 1-алкокси-2-йодэтильного заместителя улучшает свойства соединения как потенциального фотосенсибилизатора, приводя к существенному увеличению фотоиндуцированной цитотоксичности относительно темновой.

Ключевые слова: Метилфеофорбид *a*, метилпирофеофорбид *a*, хлорин *e6*, хлориновый макроцикл, фотосенсибилизаторы, темновая и фотоиндуцированная токсичность, клетки HeLa, влияние атома йода.

Synthesis, Dark and Photoinduced Cytotoxicity of 1-Alkoxy-2-iodoethyl Derivatives of Chlorophyll *a*

D. V. Belykh,^{a@} E. I. Pushkareva,^a G. V. Kutaeva,^b N. D. Belykh,^b D. A. Serova,^c
and I. O. Velegzhaninov^d

^aInstitute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 167000 Syktyvkar, Komi Republic, Russia

^bPitirim Sorokin Syktyvkar State University, 167001 Syktyvkar, Komi Republic, Russia

^cTechnopark "Kvantorium", 167000 Syktyvkar, Komi Republic, Russia

^dInstitute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russia

[@]Corresponding author E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

It has been established that the action of iodine and alcohols (methanol, ethylene glycol, etc.) on chlorophyll *a* derivatives (methylpyropheophorbide *a*, methylpheophorbide *a*, etc.) leads to the formation of the corresponding 1-alkoxy-2-iodoethyl derivatives, while adding additional oxidizing agents (for example, phenyliodine(III)bistrifluoroacetate)

is not required for the formation of the iodine cation. The yields of the reaction products range from 40 to 90%, which makes it possible to consider the proposed method as a good alternative to that described in the literature. The photodynamic effect of the synthesized 1-alkoxy-2-iodo-ethyl derivatives on human HeLa cells was evaluated. It was shown that 1-alkoxy-2-iodoethyl derivatives of chlorin e_6 with methanol and ethylene glycol fragments and methylpyropheophorbide a derivative with diethylene glycol fragment have the most pronounced photosensitizing effect. The introduction of a 1-alkoxy-2-iodoethyl substituent improves the properties of the compound as a potential photosensitizer, leading to a significant increase in photoinduced cytotoxicity relative to dark cytotoxicity.

Keywords: Methylpheophorbide *a*, methylpyropheophorbide *a*, chlorin e_6 , chlorin macrocycle, photosensitizers, dark and photoinduced toxicity, HeLa cells, iodine atom effect.

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия является одним из интенсивно развивающихся методов лечения онкологических заболеваний, все шире внедряемых в клиническую практику.^[1-5] Кроме того, фотодинамический эффект используют для дезактивации патогенных микроорганизмов и терапии соответствующих патологий.^[3,6,7] Перспективными направлениями совершенствования фотосенсибилизаторов (ФС) медицинского назначения является усиление их способности к фотогенерации так называемых «активных форм кислорода» (АФК), прежде всего, синглетного кислорода и супероксиданионрадикала, и увеличение различия между концентрациями, при которых проявляется темновая и фотоиндуцированная токсичность. Из литературы известно, что порфириновые соединения с атомами галогена на периферии макроцикла обладают лучшими спектральными характеристиками по сравнению с аналогичными макроциклами, не содержащими галоген. Наличие атома галогена в молекуле обуславливает повышение квантового выхода фотогенерации синглетного кислорода^[8] и увеличение времени жизни триплетного состояния.^[9] В то же время, наличие в молекуле атома галогена может привести к возрастанию темновой токсичности.^[10,11] Усиление темновой токсичности нежелательно, если соединение планируется использовать как ФС, однако это оправдано, если сопровождается увеличением отношения между дозами, вызывающими токсический эффект в темноте и при индукции светом ($IC_{50(темн.)}/IC_{50(фото)}$), так как будет скомпенсировано снижением дозировки. Кроме того, учитывая тропность порфиринов к злокачественным новообразованиям, соединения с высокой токсичностью могут оказаться селективными противоопухолевыми цитостатиками. В связи с вышеизложенным, синтез производных хлорофилла *a* с атомами галогенов на периферии макроцикла и изучение их биологической активности представляет значительный интерес. В настоящей работе предложен простой способ синтеза 1-алкокси-2-йодэтильных производных хлорофилла *a* и выполнена оценка синтезированных соединений как потенциальных фотосенсибилизаторов медицинского назначения и противоопухолевых цитостатиков.

Экспериментальная часть

Электронные спектры (UV-Vis) записывали на спектрометре Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветах толщиной 10 мм (растворитель и образец сравнения: $CHCl_3$). Спектры ЯМР 1H

и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 и 75 МГц соответственно) для растворов веществ в $CDCl_3$. Масс-спектры ESI регистрировали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil. Для колоночной хроматографии применяли силикагель фирмы «Alfa Aesar» (0.06–0.2 мм). Метилфеофорбид *a* **1**, получали исходя из феофитина *a* (получен из воздушно-сухой биомассы Спирулины по методике, описанной в работе^[12]) согласно.^[13] Метилпирофеофорбид *a* **2**, хлорин e_6 13-N-метиламид 15,17 диметиловый эфир **3**, получали из метилфеофорбида *a* согласно.^[14] 13(2)-Дибутиламид метилфеофорбида *a* **4** получали согласно.^[15]

Синтез

1-Алкокси-2-йодэтильные производные хлорофилла a (общая методика). К раствору 30–60 мг (0.06–0.1 ммоль) исходного соединения в 7 мл хлороформа добавляли 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3–0.5 мл (5–15 ммоль) спирта и оставляли на 12 часов при комнатной температуре в темноте. Реакционную смесь разбавляли 100 мл хлороформа, промывали 5 % водным раствором тиосульфата натрия для удаления йода, а затем водой. Полученный хлороформенный раствор сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюэнт CCl_4 -ацетон в соотношении от 20 к 1 до 5 к 1 по объему). Элюат, содержащий основной компонент реакционной смеси, упаривали при пониженном давлении и остаток после упаривания кристаллизовали из смеси хлороформа с гексаном.

3-(1-Метокси-2-йодэтил)пирофеофорбид a метиловый эфир (5). Действием на 60 мг (0.109 ммоль) метилпирофеофорбида *a* 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.5 мл (12.36 ммоль) метилового спирта получили 69.5 мг (90%) соединения **5** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis ($CHCl_3$) λ нм: 666.5 (50%), 608.5 (8%), 538.0 (10%), 506.5 (11%), 411.0 (100%). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[MH^+]$ ($C_{35}H_{40}IN_4O_4$) вычислено 707.2, найдено 707.3; для $[MNa^+]$ ($C_{35}H_{39}IN_4NaO_4$) вычислено 729.2, найдено 729.2. ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц) δ н м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.78 (1H, уш.с, I-NH), 0.30 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, $J = 7.3$ Гц, 8- CH_2CH_3), 1.87 д (3H, $J = 7.3$ Гц, 18- CH_3), 17- $CH_2CH_2COOCH_3$: 2.22-2.42 м (2H), 2.52-2.82 м (2H); 3.32 с (3H, 7- CH_3), 3.48 с (3H, 2- CH_3), 3.65 с (3H, 17- $CH_2CH_2COOCH_3$), 3.66/3.67 с (3H, 3- $CH(OCH_3)CH_2I$), 3.76 к (2H, $J = 7.3$ Гц, 8- CH_2CH_3), 3.72 с (3H, 12- CH_3), 3- $CH(OCH_3)CH_2I$: 4.04 дд (1H, $J = 5.5$ и 11.0 Гц) и 4.25 дд (1H, $J = 11.0$ и 8.3 Гц); 4.36 уш. д (1H, $J = 8.3$ Гц, 17-H), 4.55 к (1H, $J = 7.3$ Гц, 18-H), 5.17 и 5.32 оба д (1H, $J = 20.2$ Гц, 13(2) CH_2), 5.93 дд (1H, $J = 5.5$ и 8.3 Гц, 3- $CH(OCH_3)CH_2I$), 8.65 (1H, с, H^{20}), 9.59 с (1H, H^{10}), 9.69/9.70 с (1H, H^5). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ с м.д.: 9.18 ($C^{3(2)}$), 11.41 ($C^{7(1)}$), 11.57 ($C^{2(1)}$), 12.13 ($C^{12(1)}$), 17.46 ($C^{8(2)}$), 19.54 ($C^{8(1)}$), 23.22 ($C^{18(1)}$), 29.90 ($C^{17(2)}$), 30.92 ($C^{17(1)}$), 48.08 ($C^{13(2)}$), 50.00 (C^{18}), 51.71 ($C^{17(4)}$), 51.78

(C¹⁷), 58.02 (C(3(1)OCH₃)), 79.29 (C³⁽¹⁾), 93.11 (C²⁰), 96.56/97.59 (C⁵), 104.18 (C¹⁰), 106.34 (C¹⁵), 128.84 (C¹³), 130.79 (C¹²), 133.92/134.01 (C²), 134.71 (C⁷), 134.90/134.92 (C³), 136.46 (C⁴), 138.13 (C¹¹), 140.65/140.69 (C¹), 145.13 (C⁸), 148.95 (C¹⁴), 151.15 (C⁹), 154.94 (C⁶), 160.61 (C¹⁶), 171.21 (C¹⁹), 173.46 (C¹⁷⁽³⁾), 196.12 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(2-Гидроксиэтокси)-2-йодэтил)пирофеофорбид а метиловый эфир (6). Действием на 60 мг (0.109 ммоль) метилпирофеофорбида *a* 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (5.4 ммоль) этиленгликоля получили 36.2 мг (45%) соединения **6** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 666.0 (48%), 609.0 (9%), 539.0 (12%), 506.0 (11%), 411.0 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₆H₄₂IN₄O₅) вычислено 737.2, найдено 737.1; для [MNa⁺] (C₃₆H₃₁IN₄NaO₅) вычислено 759.2, найдено 729.2. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.84 (1H, уш.с, I-NH), 0.18 (1H, уш.с, III-NH), 1.74 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.87 д (3H, *J* = 7.3 Гц, 18-CH₃), 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.18-2.38 м (2H), 2.47-2.81 м (2H); 2.47-2.81 м (1H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 3.34 (3H, 7-CH₃), 3.49 (3H, 2-CH₃), 3.63 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.66 (3H, 12-CH₃), 3.73 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.85-4.01 м (4H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I: 4.01-4.07 м (1H) и 4.25-4.32 м (1H); 4.32-4.38 м (1H, 17-H), 4.54 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.13 и 5.28 оба д (1H, *J* = 20.2 Гц, 13(2)CH₂), 6.08 дд (1H, *J* = 4.6 и 8.3 Гц, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 8.66 (1H, с, H²⁰), 9.50/9.51 с (1H, H¹⁰), 9.73/9.74 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.50 (C³⁽²⁾), 11.42 (C⁷⁽¹⁾), 11.60 (C²⁽¹⁾), 12.04 (C¹²⁽¹⁾), 17.46 (C⁸⁽²⁾), 19.52 (C⁸⁽¹⁾), 23.22 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.85 (C¹⁷⁽²⁾), 30.92 (C¹⁷⁽¹⁾), 48.05 (C¹³⁽²⁾), 49.98 (C¹⁸), 51.72 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.80 (C¹⁷), 62.15 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 71.59 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 77.96 (C³⁽¹⁾), 93.20 (C²⁰), 97.49 (C⁵), 104.13 (C¹⁰), 106.38 (C¹⁵), 128.93 (C¹³), 130.79 (C¹²), 133.66 (C²), 133.76 (C⁷), 134.45/134.63 (C³), 136.41 (C⁴), 138.16 (C¹¹), 140.47/140.51 (C¹), 145.16 (C⁸), 148.88 (C¹⁴), 151.16 (C⁹), 154.81 (C⁶), 160.69/160.72 (C¹⁶), 171.16 (C¹⁹), 173.45 (C¹⁷⁽³⁾), 196.05 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(5-Гидрокси-3'-оксапентокси)-2-йодэтил)пирофеофорбид а метиловый эфир (7). Действием на 60 мг (0.109 ммоль) метилпирофеофорбида *a* 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (3.2 ммоль) диэтиленгликоля получили 53 мг (62%) соединения **7** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 666.5 (51 %), 609.0 (8%), 538.0 (10%), 507.0 (11%), 411.5 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₈H₄₆IN₄O₆) вычислено 781.2, найдено 781.4; для [MNa⁺] (C₃₈H₃₅IN₄NaO₆) вычислено 803.2, найдено 803.2. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.81 (1H, уш.с, I-NH), 0.27 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 18-CH₃: 1.86 д (3H, *J* = 7.3 Гц)/1.88 д (3H, *J* = 6.4 Гц); 2.2-2.44 м (1H, 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)CH₂I), 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.18-2.43 м (2H), 2.50-2.83 м (2H); 3.34 (3H, 7-CH₃), 3.49 (3H, 2-CH₃), 3.66 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.69 (3H, 12-CH₃), 3.73 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.59-4.01 м (8H, 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)CH₂I: 4.07 дд (1H, *J* = 10.1 и 5.5 Гц) и 4.23-4.33 м (1H); 4.36 д (1H, *J* = 8.2 Гц, 17-H), 4.55 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.16 и 5.31 оба д (1H, *J* = 20.2 Гц, 13(2)CH₂), 6.08 дд (1H, *J* = 4.6 и 8.3 Гц, 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)CH₂I), 8.65 (1H, с, H²⁰), 9.56 с (1H, H¹⁰), 9.74 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.26 (C³⁽²⁾), 11.41 (C⁷⁽¹⁾), 11.64 (C²⁽¹⁾), 12.08 (C¹²⁽¹⁾), 17.46 (C⁸⁽²⁾), 19.54 (C⁸⁽¹⁾), 23.22 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.88 (C¹⁷⁽²⁾), 30.92 (C¹⁷⁽¹⁾), 48.08 (C¹³⁽²⁾), 50.00 (C¹⁸), 51.71 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.80 (C¹⁷), 61.88 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 69.51 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 70.68 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 72.47 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 78.03 (C³⁽¹⁾), 93.18 (C²⁰), 97.67 (C⁵), 104.17 (C¹⁰), 106.38 (C¹⁵), 128.88 (C¹³), 130.82 (C¹²), 133.94 (C²), 134.03 (C⁷), 134.80 (C³), 136.41 (C⁴), 138.16 (C¹¹), 140.56/140.59 (C¹), 145.16 (C⁸), 148.94 (C¹⁴),

151.14 (C⁹), 154.84 (C⁶), 160.66/160.69 (C¹⁶), 171.21 (C¹⁹), 173.46 (C¹⁷⁽³⁾), 196.08 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(17-Гидрокси-3',6'-октаокси)-2-йодэтил)пирофеофорбид а метиловый эфир (8). Действием на 30 мг (0.055 ммоль) метилпирофеофорбида *a* 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (2.2 ммоль) триэтиленгликоля получили 22 мг (48%) соединения **8** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 666.0 (38%), 607.5 (7%), 561.5 (5%), 537.5 (8%), 507.5 (8%), 416.0 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₄₀H₅₀IN₄O₇) вычислено 825.3, найдено 825.3; для [MNa⁺] (C₄₀H₄₉IN₄NaO₇) вычислено 847.3, найдено 847.1; для [MK⁺] (C₄₀H₄₉IN₄KO₇) вычислено 863.2, найдено 863.0. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.79 (1H, уш.с, I-NH), 0.30 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 18-CH₃: 1.86 д (3H, *J* = 7.3 Гц)/1.87 д (3H, *J* = 7.3 Гц); 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.24-2.42 м (2H), 2.53-2.81 м (2H); 3.33 (3H, 7-CH₃), 3.48 (3H, 2-CH₃), 3.65 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.71 (3H, 12-CH₃), 3.40-4.03 м (14H, 8-CH₂CH₃, 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH) (HSQC)), 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)CH₂I: 4.09 дд (1H, *J* = 9.2 и 5.5 Гц) и 4.25-4.34 м (1H); 4.36 д (1H, *J* = 7.3 Гц, 17-H), 4.55 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.17 и 5.32 оба д (1H, *J* = 20.2 Гц, 13(2)CH₂), 6.11 дд (1H, *J* = 5.5 и 6.4 Гц, 3-CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)CH₂I), 8.64 (1H, с, H²⁰), 9.59 с (1H, H¹⁰), 9.75 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.51 (C³⁽²⁾), 11.39 (C⁷⁽¹⁾), 11.69 (C²⁽¹⁾), 12.10 (C¹²⁽¹⁾), 17.52 (C⁸⁽²⁾), 19.50 (C⁸⁽¹⁾), 23.22 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.86 (C¹⁷⁽²⁾), 30.90 (C¹⁷⁽¹⁾), 48.12 (C¹³⁽²⁾), 50.00 (C¹⁸), 51.73 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.80 (C¹⁷), 61.66 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 3(1)CH(OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH): 69.58, 70.25, 70.45, 70.74; 72.57 (C(3(1)OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH)), 77.90 (C³⁽¹⁾), 93.10 (C²⁰), 97.86 (C⁵), 104.21 (C¹⁰), 106.25 (C¹⁵), 128.70 (C¹³), 130.68 (C¹²), 134.18 (C²), 135.01 (C⁷), 135.12 (C³), 136.40 (C⁴), 138.03 (C¹¹), 140.62 (C¹), 145.04 (C⁸), 149.02 (C¹⁴), 151.12 (C⁹), 154.89 (C⁶), 160.61 (C¹⁶), 171.22 (C¹⁹), 173.12 (C¹⁷⁽³⁾), 196.33 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(17-Гидрокси-3',6',9',12',15'-пентаоксагептадецилокси)-2-йодэтил)пирофеофорбид а метиловый эфир (9). Действием на 30 мг (0.055 ммоль) метилпирофеофорбида *a* 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (1.2 ммоль) гексаэтиленгликоля получили 21 мг (40 %) соединения **9** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 668.0 (50%), 609.5 (9%), 539.5 (10 %), 507.0 (19%), 410.5 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [M+2H⁺] (C₄₆H₆₃IN₄O₁₀) вычислено 958.4, найдено 958.0; для [MNa⁺] (C₄₆H₆₁IN₄NaO₁₀) вычислено 979.3, найдено 979.5; для [MK⁺] (C₄₆H₆₁IN₄KO₁₀) вычислено 995.3, найдено 995.4. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.78 (1H, уш.с, I-NH), 0.30 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 18-CH₃: 1.86 д (3H, *J* = 7.3 Гц)/1.88 д (3H, *J* = 7.3 Гц); 17-CH₂CH₂COOCH₃ (HSQC): 2.24-2.42 м (2H), 2.51-2.85 м (2H); 3.32 (3H, 7-CH₃), 3.49 (3H, 2-CH₃), 3.66 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.69 (3H, 12-CH₃), 3.40-4.03 м (26H, 8-CH₂CH₃, 3-CH(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH)), 3-CH(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH)CH₂I: 4.09 дд (1H, *J* = 10.1 и 6.4 Гц) и 4.29 дд (1H, *J* = 10.1 и 8.3 Гц); 4.36 д (1H, *J* = 7.3 Гц, 17-H), 4.55 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.16 и 5.31 оба д (1H, *J* = 20.2 Гц, 13(2)CH₂), 6.12 дд (1H, *J* = 6.4 и 8.3 Гц, 3-CH(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH)CH₂I), 8.64 (1H, с, H²⁰), 9.55 с (1H, H¹⁰), 9.74/9.75 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.50 (C³⁽²⁾), 11.41 (C⁷⁽¹⁾), 11.66 (C²⁽¹⁾), 12.08 (C¹²⁽¹⁾), 17.47 (C⁸⁽²⁾), 19.52 (C⁸⁽¹⁾), 23.22 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.90 (C¹⁷⁽²⁾), 30.94 (C¹⁷⁽¹⁾), 48.08 (C¹³⁽²⁾), 50.01 (C¹⁸), 51.71 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.80 (C¹⁷), 61.69 (C(3(1)-(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH))), 3(1)CH(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH): 69.58, 70.23, 70.40, 70.45, 70.52, 70.58, 70.72, 70.84; 72.56 (C(3(1)-(OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OCH₂CH₂OH))), 77.92 (C³⁽¹⁾), 93.15

(C²⁰), 97.84/97.88 (C⁵), 104.11 (C¹⁰), 106.29 (C¹⁵), 128.75 (C¹³), 130.74 (C¹²), 134.14/134.26 (C²), 134.99 (C⁷), 135.11 (C³), 136.43 (C⁴), 138.08 (C¹¹), 140.68/140.72 (C¹), 145.10 (C⁸), 148.94 (C¹⁴), 151.09 (C⁹), 154.94 (C⁶), 160.61 (C¹⁶), 171.26 (C¹⁹), 173.48 (C¹⁷⁽³⁾), 196.11 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-Метокси-2-йодэтил)феофорбид а метиловый эфир (10). Действием на 30 мг (0.049 ммоль) метилфеофорбида а 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.5 мл (12.36 ммоль) метилового спирта получили 18 мг (48%) соединения **10** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 666.5 (0.506, 50%), 608.5 (0.076 8%), 538.0 (0.101 10%), 506.5 (0.111 11%), 411.0 (1.012 100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₇H₄₂IN₄O₆) вычислено 765.2, найдено 765.2; для [MNa⁺] (C₃₇H₄₁IN₄NaO₆) вычислено 787.2, найдено 787.1. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.81 (1H, уш.с, I-NH), 0.19 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.87 д (3H, *J* = 6.4 Гц, 18-CH₃), 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.17-2.44 м (2H), 2.49-2.78 м (2H); 3.33 с (3H, 7-CH₃), 3.49 с (3H, 2-CH₃), 3.62 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.68 с (3H, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 3.75 с (3H, 12-CH₃), 3.77 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.93 с (3H, 13(2)-CO₂CH₃), 3-CH(OCH₃)CH₂I: 4.04 дд (1H, *J* = 4.6 и 10.1 Гц) и 4.18-4.26 м (1H), 4.25-4.32 м (1H, 17-H), 4.54 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.91 дд (1H, *J* = 4.6 и 7.3 Гц, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 6.32 с (1H, 13(2)-H), 8.69 с (1H, H²⁰), 9.65 с (1H, H¹⁰), 9.75 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.01 (C³⁽²⁾), 11.56 (C⁷⁽¹⁾), 11.82 (C²⁽¹⁾), 12.60 (C¹²⁽¹⁾), 17.27 (C⁸⁽²⁾), 19.73 (C⁸⁽¹⁾), 23.22 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.71 (C¹⁷⁽²⁾), 31.04 (C¹⁷⁽¹⁾), 50.33 (C¹⁸), 51.62 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.77 (C¹⁷), 53.01 (C¹³⁽⁴⁾), 58.30 (C(3(1)OCH₃)), 64.82 (C¹³⁽²⁾), 79.25 (C³⁽¹⁾), 93.11 (C²⁰), 96.60 (C⁵), 104.24 (C¹⁰), 106.67 (C¹⁵), 128.53 (C¹³), 130.33 (C¹²), 133.75 (C²), 135.12 (C⁷), 135.88 (C³), 136.09 (C⁴), 138.24 (C¹¹), 139.09 (C¹), 145.54 (C⁸), 148.63 (C¹⁴), 150.93 (C⁹), 154.42 (C⁶), 160.45 (C¹⁶), 170.82 (C¹⁹), 172.26 (C¹³⁽³⁾), 174.02 (C¹⁷⁽³⁾), 189.24 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(2-Гидроксиэтокси)-2-йодэтил)феофорбид а метиловый эфир (11). Действием на 30 мг (0.049 ммоль) метилфеофорбида а 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (5.4 ммоль) этиленгликоля получили 17.3 мг (44%) соединения **11** в виде темного сине-черного кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 666.0 (52%), 608.0 (9%), 537.0 (12%), 506.0 (10%), 411.5 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₈H₄₄IN₄O₇) вычислено 795.2, найдено 795.2; для [MNa⁺] (C₃₈H₄₃IN₄NaO₇) вычислено 817.2, найдено 817.1. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.76 (1H, уш.с, I-NH), 0.30 (1H, уш.с, III-NH), 1.75 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.87 д (3H, *J* = 7.3 Гц, 18-CH₃), 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.15-2.40 м (2H), 2.41-2.74 м (2H); 2.43-2.55 м (1H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 3.33 (3H, 7-CH₃), 3.49 (3H, 2-CH₃), 3.63 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.71/3.72 (3H, 12-CH₃), 3.75 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.94 с (3H, 13(2)-CO₂CH₃), 3.85-3.98 м (4H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I: 3.99-4.07 м (1H) и 4.22-4.29 м (1H); 4.29-4.38 м (1H, 17-H), 4.53 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 6.07 дд (1H, *J* = 5.5 и 9.2 Гц, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 6.29 с (1H, 13(2)CH), 8.67 (1H, с, H²⁰), 9.50/9.51 с (1H, H¹⁰), 9.73/9.74 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.42 (C³⁽²⁾), 11.42 (C⁷⁽¹⁾), 11.60 (C²⁽¹⁾), 12.17 (C¹²⁽¹⁾), 17.46 (C⁸⁽²⁾), 19.51 (C⁸⁽¹⁾), 23.16 (C¹⁸⁽¹⁾), 29.87 (C¹⁷⁽²⁾), 31.04 (C¹⁷⁽¹⁾), 50.11 (C¹⁸), 51.24 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.71 (C¹⁷), 52.93 (C¹³⁽⁴⁾), 62.15 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 64.73 (C¹³⁽²⁾), 71.62 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 77.96 (C³⁽¹⁾), 93.33 (C²⁰), 97.49 (C⁵), 104.55 (C¹⁰), 105.55 (C¹⁵), 129.31 (C¹³), 129.73 (C¹²), 134.05 (C²), 134.13 (C⁷), 134.85/134.98 (C³), 136.65 (C⁴), 138.27 (C¹¹), 141.00 (C¹), 145.42 (C⁸), 149.55 (C¹⁴), 151.40 (C⁹), 155.28 (C⁶), 161.61 (C¹⁶), 169.52 (C¹⁹), 171.97 (C¹³⁽³⁾), 173.29 (C¹⁷⁽³⁾), 189.50 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-Метокси-2-йодэтил)-13(2)-N,N-дибутиламид феофорбид а метиловый эфир (12). Действием на 50 мг (0.071 ммоль)

метилового эфира 13(2)-N,N-дибутиламида феофорбида а 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.5 мл (12.36 ммоль) метилового спирта получили 18.5 мг (55%) соединения **12** в виде темного сине-зеленого кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 668.0 (49%), 610.0 (8%), 537.0 (10%), 506.5 (11%), 469.0 (6%), 412.5 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₄₄H₅₇IN₅O₅) вычислено 862.3, найдено 862.3; для [MNa⁺] (C₄₄H₅₆IN₅NaO₅) вычислено 884.3, найдено 884.2. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.78 (1H, уш.с, I-NH), 0.24 (1H, уш.с, III-NH), 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂: 1.02 т (3H, *J* = 7.3 Гц) 0.79-1.09 м (3H); 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂: 1.17-1.55 м (6H), 1.65-2.01 м (6H), 2.32-2.43 м (1H); 1.76 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.84 д (3H, *J* = 7.3 Гц, 18-CH₃), 17-CH₂CH₂COOCH₃ (HSQC): 2.11-2.32 м (2H), 2.44-2.71 м (2H); 3.32 с (3H, 7-CH₃), 3.48 с (3H, 2-CH₃), 3.52 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.63-3.82 м (2H 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 3.67/3.68 с (3H, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 3.73 с (3H, 12-CH₃), 3.77 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3-CH(OCH₃)CH₂I: 4.03 дд (1H, *J* = 4.6 и 11.0 Гц) и 4.24-4.32 м (1H), 4.24 уш. д (1H, *J* = 8.2 Гц, 17-H), 4.51 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.86-5.98 м (1H, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 6.71 с (1H, 13(2)H), 8.65 (1H, с, H²⁰), 9.62 с (1H, H¹⁰), 9.69/9.70 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.12 (C³⁽²⁾), 11.39 (C⁷⁽¹⁾), 11.56 (C²⁽¹⁾), 12.10 (C¹²⁽¹⁾), 13.72, 14.02 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 17.43 (C⁸⁽²⁾), 19.54 (C⁸⁽¹⁾), 20.32, 20.39 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 23.17 (C¹⁸⁽¹⁾), 30.09 (C¹⁷⁽²⁾), 30.18 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 31.02 (C¹⁷⁽¹⁾), 46.60 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 50.08 (C¹⁸), 51.34 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.52 (C¹⁷), 58.04 (C(3(1)OCH₃)), 63.17 (C¹³⁽²⁾), 79.32 (C³⁽¹⁾), 93.21 (C²⁰), 97.67/97.74 (C⁵), 104.14 (C¹⁰), 107.74 (C¹⁵), 129.48/129.53 (C¹³), 131.33 (C¹²), 133.97 (C²), 134.04/134.10 (C⁷), 134.79/135.01 (C³), 136.53 (C⁴), 138.17 (C¹¹), 140.75/140.78 (C¹), 144.18/144.21 (C⁸), 145.19 (C¹⁴), 151.21 (C⁹), 155.02/155.11 (C⁶), 161.77 (C¹⁶), 167.75 (C¹⁹), 171.40 (C¹³⁽³⁾), 173.27 (C¹⁷⁽³⁾), 191.85 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-(2-Гидроксиэтокси)-2-йодэтил)-13(2)-N,N-дибутиламид феофорбид а метиловый эфир (13). Действием на 50 мг (0.071 ммоль) метилового эфира 13(2)-N,N-дибутиламида феофорбида а 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (5.4 ммоль) этиленгликоля получили 29.1 мг (46%) соединения **13** в виде темного сине-зеленого кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ нм: 669.0 (51%), 610.5 (8%), 558.0 (4%), 537.5 (10%), 506.0 (12%), 469.5 (7%), 411.5 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₄₅H₅₉IN₅O₆) вычислено 892.4, найдено 892.3; для [MNa⁺] (C₄₅H₅₈IN₅NaO₆) вычислено 914.3, найдено 914.3. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.83 (1H, уш.с, I-NH), 0.18 (1H, уш.с, III-NH), 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ HSQC: 1.03 т (3H, *J* = 7.3 Гц) 0.80-1.16 м (3H); 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂: 1.17-1.55 м (5H), 1.58-2.04 м (3H); 1.76 т (3H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.84 д (3H, *J* = 7.3 Гц, 18-CH₃), 17-CH₂CH₂COOCH₃: 2.07-2.40 м (2H), 2.41-2.76 м (2H); 3.33 с (3H, 7-CH₃), 3.48 с (3H, 2-CH₃), 3.52 с (3H, 17-CH₂CH₂COOCH₃), 3.43-3.82 м (2H 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 3.71 с (3H, 12-CH₃), 3.76 к (2H, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 3.83-4.39 м (7H, 3-CH(OCH₃)CH₂I, C(3(1)OCH₂CH₂OH), 17-H), 4.51 к (1H, *J* = 7.3 Гц, 18-H), 5.99-6.15 м (1H, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 6.70 с (1H, 13(2)H), 8.66 (1H, с, H²⁰), 9.61 с (1H, H¹⁰), 9.72/9.74 с (1H, H⁵). ЯМР ¹³C (CDCl₃) δс м.д.: 9.46 (C³⁽²⁾), 11.41 (C⁷⁽¹⁾), 11.57 (C²⁽¹⁾), 12.10 (C¹²⁽¹⁾), 13.74, 14.02 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 17.44 (C⁸⁽²⁾), 19.54 (C⁸⁽¹⁾), 20.33, 20.39 (13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 23.19 (C¹⁸⁽¹⁾), 30.09 (C¹⁷⁽²⁾), 30.16, 31.45 30.18 (13(2)CONCH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 31.02 (C¹⁷⁽¹⁾), 46.61, 48.56 (C¹³⁽²⁾), 13(2)CON(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 50.07 (C¹⁸), 51.39 (C¹⁷⁽⁴⁾), 51.53 (C¹⁷), 62.13 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 63.78 (C¹³⁽²⁾), 75.56 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 77.95 (C³⁽¹⁾), 93.31 (C²⁰), 97.56/97.64 (C⁵), 104.15 (C¹⁰), 107.83 (C¹⁵), 129.63 (C¹³), 129.66 (C¹²), 133.67/133.83 (C²), 134.48 (C⁷), 134.71 (C³), 136.52

(C⁴), 138.26 (C¹¹), 140.62 (C¹), 145.25 (C⁸, C¹⁴), 151.27 (C⁹), 154.97 (C⁶), 161.92 (C¹⁶), 167.72 (C¹⁹), 171.38 (C¹³⁽³⁾), 173.27 (C¹⁷⁽³⁾), 191.82 (C¹³⁽¹⁾).

3-(1-Метокси-2-йодэтил)хлорин е₆ 13-N-метиламид-15,17-диметиловый эфир (14). Действием на 50 мг (0.078 ммоль) хлорина е₆ 13-N-метиламида 15,17 диметилового эфира 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.5 мл (12.36 ммоль) метилового спирта получили 37.4 мг (60 %) соединения **14** в виде темного сине-зеленого кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ_{nm}: 660.0 (29%), 605.5 (3%), 524.5 (4%), 498.5 (9%), 399.0 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₈H₄₇IN₅O₆) вычислено 796.3, найдено 796.3; для [MNa⁺] (C₃₈H₄₆IN₅NaO₆) вычислено 818.2, найдено 818.2. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.90 (уш.с, 1H, N^H), -1.60 (уш.с, 1H, N^HH), 1.72-1.80 м (6H, C⁸⁽²⁾H₃, C¹⁸⁽¹⁾H₃), 1.80-1.90 (м 1H, C¹⁷⁽²⁾H₂(H_A)), 2.12-2.32 (м 2H, C¹⁷⁽²⁾H₂(H_B), C¹⁷⁽¹⁾H₂(H_A)), 2.52-2.69 (м 1H, C¹⁷⁽¹⁾H₂(H_A)), 3.29 (д, 3H, C¹³⁽²⁾H₃, *J* = 4.6 Гц), 3.39 (с 3H, C⁷⁽¹⁾H₃), 3.55 (с 3H, C²⁽¹⁾H₃), 3.60 (с 3H, C¹²⁽¹⁾H₃), 3.67 (с 3H, 3(1)OCH₃), 3.67 (с, 3H, C¹⁷⁽⁴⁾H₃), 3.86 (к 2H, C⁸⁽¹⁾H₂, *J* = 7.3 Гц), 3.85 (с, 3H, C¹⁵⁽³⁾H₃), 3-CH(OCH₃)CH₂I: 4.03 дд (1H, *J* = 5.5 и 10.1 Гц) и 4.21-4.34 м (1H), 4.42 (уш.д 1H, *J* 10.1 Гц, C¹⁷H), 4.53 (к 1H, *J* = 7.3 Гц, C¹⁸H), 5.32, 5.58 (все д, по 1H, C¹⁵⁽¹⁾H₂, *J* = 19.2 Гц, *J* = 19.2 Гц), 5.91-6.03 м (1H, 3-CH(OCH₃)CH₂I), 6.41 уш. к (1H, *J* 4.6 Гц, C¹³⁽¹⁾NH), 8.88 (с, 1H, C²⁰H), 9.76 (с, 1H, C¹⁰H); 9.85/9.86 (с, 1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (75 Гц, CDCl₃) δс м.д.: 9.58 (C³⁽²⁾), 11.50 (C⁷⁽¹⁾), 11.58 (C²⁽¹⁾), 11.98 (C¹²⁽¹⁾), 17.71 (C⁸⁽²⁾), 19.73 (C⁸⁽¹⁾), 23.08 (C¹⁸⁽¹⁾), 27.26 (C¹³⁽²⁾), 29.68 (C¹⁷⁽²⁾), 31.13 (C¹⁷⁽¹⁾), 37.72 (C¹⁵⁽¹⁾), 49.28 (C¹⁸), 51.64 (C¹⁷⁽⁴⁾), 52.11 (C¹⁵⁽³⁾), 53.20 (C¹⁷), 57.99 (C(3(1)OCH₃)), 79.37 (C³⁽¹⁾), 93.72 (C²⁰), 99.25/99.29 (C⁵), 101.37 (C¹⁰), 102.34 (C¹⁵), 128.55 (C¹³); 128.55 (C¹²), 130.27 (C²), 133.57 (C⁷), 133.64/133.69 (C³), 135.23 (C⁴), 135.42 (C¹¹), 136.50 (C¹), 138.08/138.16 (C⁸), 144.88 (C¹⁴), 149.58 (C⁹), 153.95 (C⁶), 167.05 (C¹⁶), 168.63 (C¹⁹), 170.06 (C¹³⁽¹⁾), 173.48 (C¹⁷⁽³⁾), 174.22 (C¹⁵⁽²⁾).

3-(1-(Гидроксиэтокси)-2-йодэтил)хлорин е₆ 13-N-метиламид-15,17-диметиловый эфир (15). Действием на 50 мг (0.078 ммоль) хлорина е₆ 13-N-метиламида 15,17-диметилового эфира 100 мг (0.39 ммоль) кристаллического йода и 0.3 мл (5.4 ммоль) этиленгликоля получили 33.0 мг (51%) соединения **15** в виде темного сине-зеленого кристаллического порошка. UV-Vis (CHCl₃) λ_{nm}: 603.5 (28%), 604.5 (3%), 553.0 (2%), 525.0 (4%), 498.5 (9%), 399.0 (100%). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [MH⁺] (C₃₉H₄₉IN₅O₇) вычислено 826.3, найдено 826.2; для [MNa⁺] (C₃₉H₄₈IN₅NaO₇) вычислено 848.2, найдено 848.2. ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц) δн м.д. (смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении 1:1, «/» разделены сигналы диастереомеров, отличающиеся по хим. сдвигу): -1.94 (уш.с, 1H, N^H), -1.63 (уш.с, 1H, N^HH), 1.75 (д, 3H, *J* = 7.3 Гц, C¹⁸⁽¹⁾H₃), 1.76 (т, 3H, *J* = 7.3 Гц, C⁸⁽²⁾H₃), 1.78-1.88 (м 1H, C¹⁷⁽²⁾H₂(H_A)), 2.09-2.32 (м 2H, C¹⁷⁽²⁾H₂(H_B), C¹⁷⁽¹⁾H₂(H_A)), 2.48 уш. с (1H, 3-

CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 2.52-2.70 (м 1H, C¹⁷⁽¹⁾H₂(H_A)), 3.29 (д, 3H, C¹³⁽²⁾H₃, *J* = 4.6 Гц), 3.38 (с 3H, C⁷⁽¹⁾H₃), 3.53 (с 3H, C²⁽¹⁾H₃), 3.59 (с 3H, C¹²⁽¹⁾H₃), 3.66 (с, 3H, C¹⁷⁽⁴⁾H₃), 3.85 (с, 3H, C¹⁵⁽³⁾H₃), 3.87 (к 2H, C⁸⁽¹⁾H₂, *J* = 7.3 Гц), 3.76-3.98 м (4H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 3-CH(OCH₃)CH₂I: 4.97-4.06 м (1H) и 4.30/4.33 т (1H, *J* = 9.2 Гц), 4.42 (уш.д 1H, *J* = 9.2 Гц, C¹⁷H), 4.52 (к 1H, *J* = 7.3 Гц, C¹⁸H), 5.31, 5.58 (все д, по 1H, C¹⁵⁽¹⁾H₂, *J* = 19.2 Гц), 6.03-6.15 м (1H, 3-CH(OCH₂CH₂OH)CH₂I), 6.42 уш. к (1H, *J* = 4.6 Гц, C¹³⁽¹⁾NH), 8.87 (с, 1H, C²⁰H), 9.76 (с, 1H, C¹⁰H), 9.86/9.87 (с, 1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (75 Гц, CDCl₃) δс м.д.: 9.90 (C³⁽²⁾), 11.48 (C⁷⁽¹⁾), 11.58 (C²⁽¹⁾), 12.00 (C¹²⁽¹⁾), 17.69 (C⁸⁽²⁾), 19.72 (C⁸⁽¹⁾), 23.07 (C¹⁸⁽¹⁾), 27.27 (C¹³⁽²⁾), 29.66 (C¹⁷⁽²⁾), 31.11 (C¹⁷⁽¹⁾), 37.70 (C¹⁵⁽¹⁾), 49.25 (C¹⁸), 51.64 (C¹⁷⁽⁴⁾), 52.12 (C¹⁵⁽³⁾), 53.22 (C¹⁷), 62.11 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 71.47 (C(3(1)OCH₂CH₂OH)), 77.98 (C³⁽¹⁾), 93.81 (C²⁰), 99.09/99.14 (C⁵), 101.36 (C¹⁰), 102.44 (C¹⁵), 128.68 (C¹³, C¹²), 130.42 (C²), 133.28 (C⁷), 133.35 (C³), 135.31 (C⁴), 135.56 (C¹¹), 136.50 (C¹), 137.89/137.97 (C⁸), 144.92 (C¹⁴), 149.70 (C⁹), 153.85 (C⁶), 167.19 (C¹⁶), 168.60 (C¹⁹), 170.02 (C¹³⁽¹⁾), 173.46 (C¹⁷⁽³⁾), 174.21 (C¹⁵⁽²⁾).

Оценка темновой и фотоиндуцированной токсичности 1-алкокси-2-йод-этильных производных хлорофилла *a*

Для оценки цитотоксичности производных хлорофилла *a* использовали человеческие клетки линии HeLa (БиолоТ, Россия). Культуры клеток выращивали на среде DMEM/F12 (PAA Laboratories GmbH, Austria) содержащей 10 % бычьей сыворотки (FBS) (HyClone, USA), без антибиотиков при 37 °C и 5 % CO₂. Исследование темновой и фотоиндуцированной цитотоксической активности проводили в соответствии с процедурой.^[16] Количество живых клеток оценивали методом FMCA в соответствии с экспериментальным планом.^[16] Исследования проводили в шести повторностях. В качестве количественной меры темновой и фотоиндуцированной токсичности использовали выживаемость клеток и величину IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток). Способность соединения проникать в клетку оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии в соответствии с процедурой.^[16]

Обсуждение результатов

Известно, что молекулярный бром реагирует с производными хлорофилла *a*^[17,18] и, при определенных условиях, возможно его хемоселективное присоединение с участием винильной группы.^[17] При действии молекулярного йода на метилпирофеофорбид *a* (**2**) аналогичные производные не образуются. Оказалось, что реакция возможна при одновременном действии на метилпирофеофорбид *a* молекулярного йода и метанола или этиленгликоля (Схема 1). В результате реакции образуются соответствующие 1-алкокси-2-йод-производные **5** и **6**.

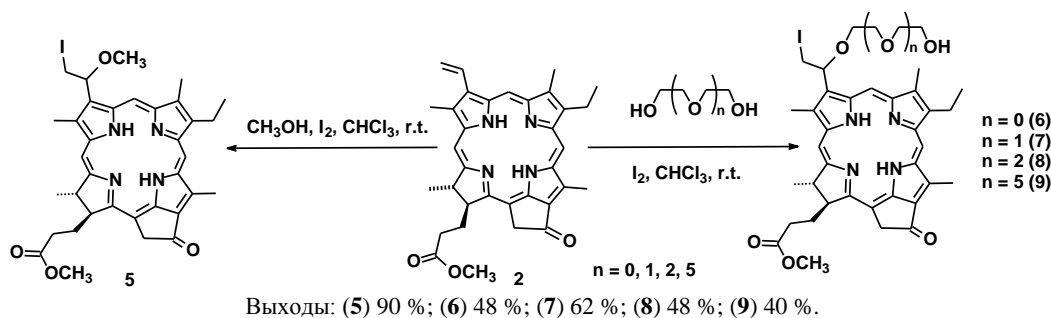


Схема 1.

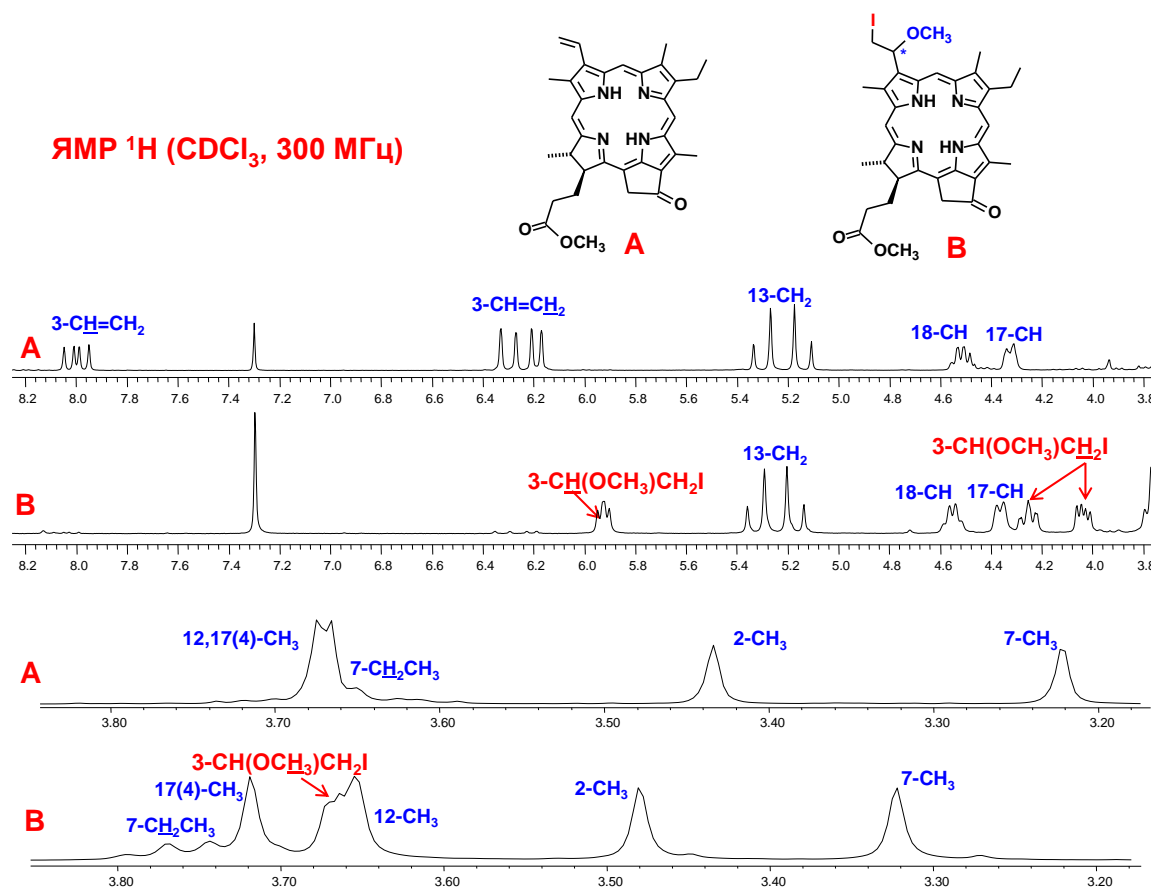


Рисунок 1. Спектры ЯМР ¹H метилпирофеорбида **2** (A) и продукта его взаимодействия с йодом и метанолом (**5**) (B) (CDCl₃, 300 МГц).

Строение полученных производных метилпирофеорбида **2** подтверждено данными спектроскопии UV-vis, ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрии. В масс-спектрах полученных соединений (MS-ESI) наблюдаются пики протонированного молекулярного иона и аддукта с катионом натрия, со значениями *m/z*, ожидаемыми для продуктов реакции. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C выполнено с привлечением двумерных экспериментов (COSY, HSQC). В спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции **5** и **6** по сравнению со спектром исходного метилпирофеорбида **2** отсутствуют сигналы протонов винильной группы и наблюдаются сигналы протонов 1,2-дизамещенной этильной группы (Рисунок 1, на примере соединения **5**). В спектрах ЯМР ¹³C продуктов реакции по сравнению со спектром исходного соединения, отсутствуют характерные сигналы *sp*²-гибридных атомов углерода винильной группы и наблюдаются сигналы атомов углерода 1-метокси-2-йод-этильной группы и метильной группы фрагмента метанола (Рисунок 2, на примере соединения **5**). Обращает на себя внимание сигнал атома углерода метиленовой группы, непосредственно связанный с атомом йода, который имеет самое маленькое значение химического сдвига (порядка 9 м.д.). Существенный сдвиг этого сигнала в сильное поле обусловлен так называемым «эффектом тяжелого атома». Этот эффект заключается в сильном экранировании ядер, связанных с атомом, имеющим большое количество электронов. Значи-

тельный сдвиг сигнала атома углерода метиленовой группы может служить дополнительным доказательством наличия атома йода в молекуле. Отнесение сигналов протонов образовавшейся 1-метокси-2-йодэтильной группы было выполнено на основе данных эксперимента HSQC (Рисунок 3, на примере соединения **5**). Для атома углерода, сигнал которого в спектре ЯМР ¹³C наблюдается при наименьшем значении хим. сдвига (в спектре соединения **5** это 9.17 м.д.), HSQC-взаимодействие проявляется с двумя диастереотопными протонами, как это и должно быть в метиленовой группе, связанной с атомом йода. Необходимо отметить, что образование 1-метокси-2-йодэтильного производного при действии на метилпирофеорбид **2** йода и метанола или этиленгликоля происходит нестереоселективно. В результате образуется смесь диастереомеров по положению 3(1) в соотношении примерно 1 к 1, как и можно было бы ожидать исходя из предполагаемого механизма реакции, предполагающего формирование карбокатиона (см. ниже). Наличие диастереомеров проявляется в спектре ЯМР ¹H (Рисунок 1), однако спектральные различия диастереомеров очень невелики и удается различить только сигналы некоторых протонов, расположенных в непосредственной близости от хирального центра (синглетов метоксильной группы в положении 3(1) и *мезо*-протона в положении 5). Методом ЯМР ¹³C образовавшиеся диастереомеры не различимы (при рабочей частоте использованного прибора).

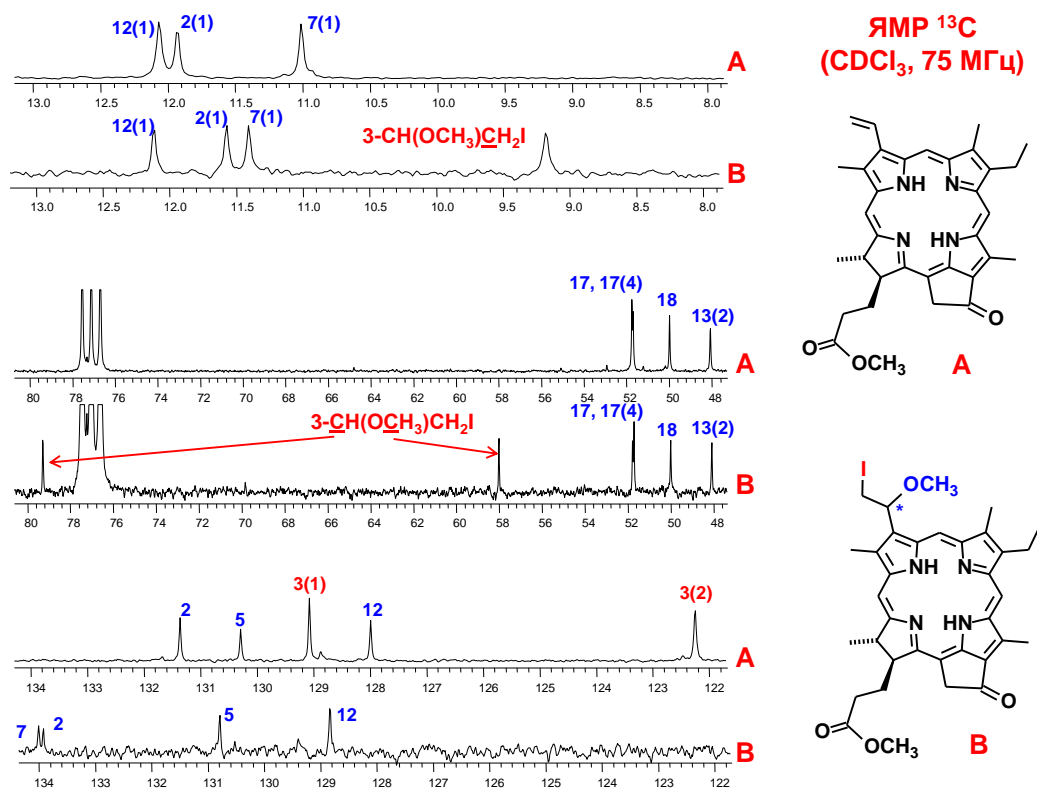


Рисунок 2. Спектры ЯМР ^{13}C метилпиррофеофорбида *a* (2) (A) и продукта его взаимодействия с йодом и метанолом (5) (B) (CDCl_3 , 75 МГц).

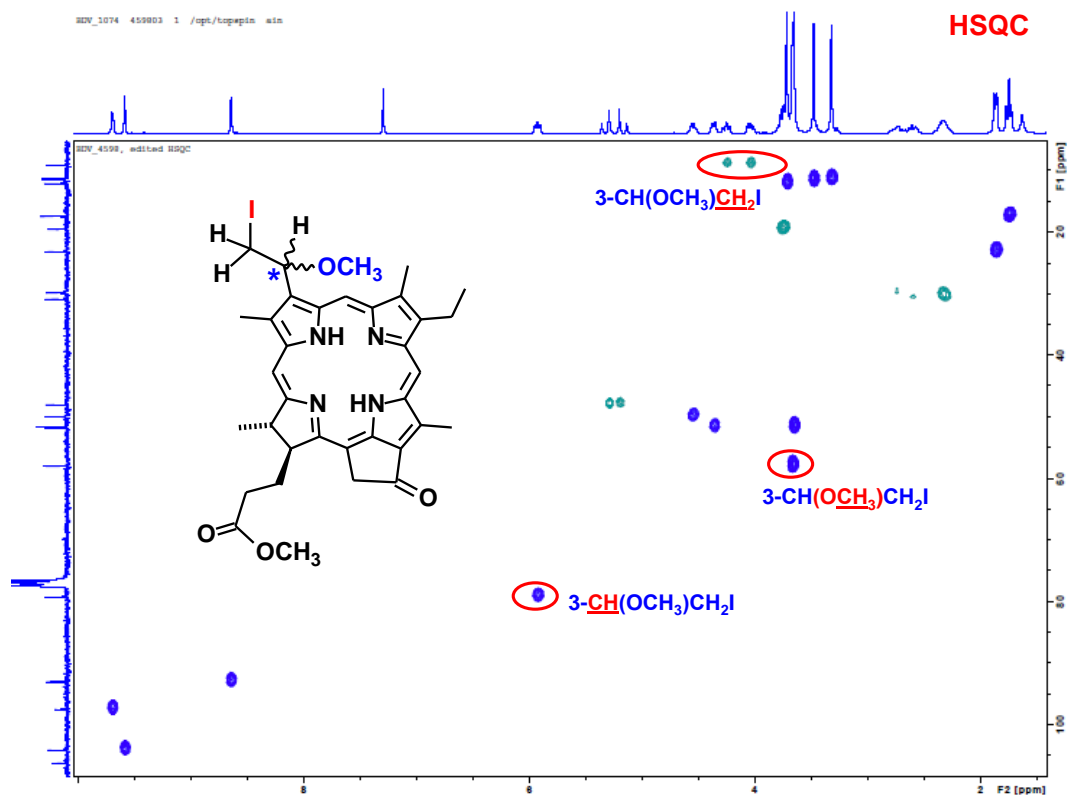


Рисунок 3. Спектр HSQC продукта взаимодействия метилпиррофеофорбида *a* с йодом и метанолом (5) (CDCl_3 , 300 МГц).

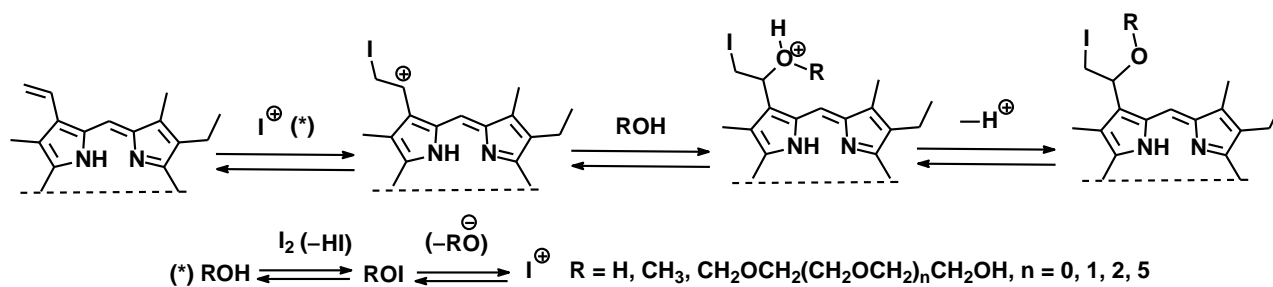


Схема 2.

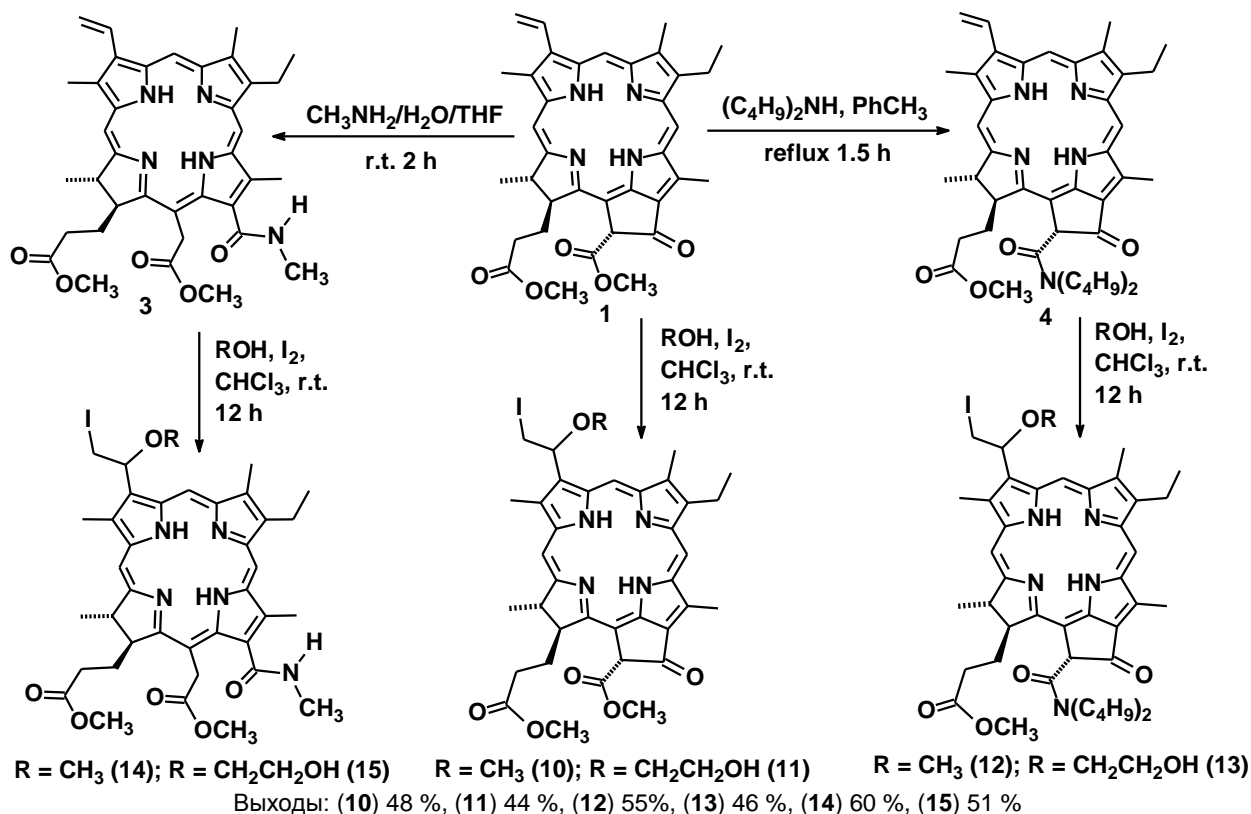


Схема 3.

Образование 1-алкокси-2-йодэтильных производных вместо 1,2-дийодэтильных производных можно объяснить следующим образом. Превращения, аналогичные представленным выше, описаны в литературе.^[19] При действии на метилпирофеофорбид *a* молекулярного йода и этиленгликоля в дихлорэтане, стимулированном фенилйод(III)бистрифторацетатом (Phniliodine(III)-bis(trifluoroacetate), PIFA). PIFA выступает в качестве окислителя при образовании катиона I⁺ из I₂. По всей видимости в нашем случае происходит аналогичная реакция, только в качестве окислителя выступает сам йод или, возможно, кислород воздуха (Схема 2). Образование карбокатиона в качестве интермедиата и обуславливает отмеченную выше нестереоселективность реакции.

Интересно, что выход соединения **6** при синтезе по предложенной нами методике сопоставим с выходом этого же соединения при получении с использованием

PIFA. Таким образом, реакция, для проведения которой, согласно описанной в литературе методике, необходимо использовать дорогостоящий PIFA, в принципе может происходить и без добавления дополнительных окислителей. Это может быть использовано в синтезе аналогичных 1-алкокси-2-йодэтильных производных хлорофилла *a*.

Для выяснения возможностей предложенной реакции было исследовано взаимодействие хлорофилов с различными заместителями в макроцикле с йодом и некоторыми спиртами (метанолом, этиленгликолем) (Схема 3). Реакции с участием метилфеофорбида *a* (**1**), его 13(2)-дибутиламида (**4**) и 13-N-метиламидного производного хлорофилла *a* (**3**) протекают аналогично реакциям с участием метилпирофеофорбида *a*. Спектральные изменения (ЯМР ¹H и ¹³C), наблюдающиеся при переходе от исходных соединений к продуктам реакции такие же,

как и для описанных выше метилпиррофеофорбида **а** (**2**) и продуктов аналогичных реакций с его участием (**5-9**). Выходы продуктов реакции в пределах от 40 до 90% (Схема 3), что позволяет считать предложенный нами метод хорошей альтернативой описанному в литературе.

Оценка фотодинамического эффекта, оказываемого исследуемыми соединениями на клетки *HeLa* (таблица 1), показывает, что наибольшую фотодинамическую активность проявляют производные **7**, **14** и **15**. В качестве количественной меры темновой и фотоиндуцированной токсичности использовали выживаемость клеток и величину IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток). В отличие от других исследованных веществ, фотоиндуцированное действие соединений **7**, **14** и **15** проявляется уже при концентрации в клеточной среде 0.1 мкМ, причем снижение доли выживших клеток при темновом воздей-

ствии проявляется только при концентрации 10 мкМ. Микроскопическое исследование взаимодействия соединений **7**, **14** и **15** с культурой *HeLa* показало, что эти соединения проникают внутрь клетки (Рисунок 4). Это позволяет предположить, что при фотодинамическом воздействии происходит повреждение внутриклеточных структур и макромолекул.

Как было отмечено выше, наличие в молекуле порфирина атома галогена может привести к возрастной темновой токсичности.^[10,11] Кроме того, молекулы синтезированных в настоящей работе соединений содержат структурный фрагмент, имеющийся у противоопухолевых цитостатиков с алкилирующим действием (таких как проспидин, спирибромин и др.): в этом фрагменте атом галогена отделен от полярной группы (гидроксил, карбонил, аминный азот и т.п.) двумя метиленовыми звеньями.

Таблица 1. Выживаемость клеток линии HeLa при темновом и фотоиндуцированном воздействии 1-алкокси-2-йодэтильных производных при концентрациях 0.1, 1.0 и 10 мкМ.

Соединение	Выживаемость клеток линии HeLa±SE при темновом и фотоиндуцированном воздействии, %					
	0.1 мкМ		1 мкМ		10 мкМ	
	темновое	фото	темновое	фото	темновое	фото
5	95.0±5.8	99.4±9.3	93.6±5.6	98.5±6.8	90.2±4.9	34±10
6	101.7±6.7	97.1±4.6	86.4±6.3	5.01±0.26	78.7±4.5	4.72±0.17
7	98.3±2.3	9.66±0.37	103.5±1.3	8.86±0.66	73.6±2.5	9.17±0.50
10	105.5±5.8	89.4±3.8	90.9±2.2	21.4±8.2	88.1±2.0	11.68±0.58
11	112.9±2.2	109.1±2.9	106.0±1.8	4.20±0.28	99.5±2.0	4.04±0.20
12	99.9±2.2	91.6±2.6	90.8±1.6	77.8±1.3	92.7±6.0	3.42±0.14
13	81±12	88.8±6.4	77±12/	73.6±7.6	72.3±6.3	72.9±9.3
14	99.1±7.1	8.4±2.6	97.4±8.9	6.19±0.35	62.3±5.5	5.97±0.33
15	93.1±6.3	3.44±0.19	97.9±6.8	3.61±0.23	57.0±6.7	3.51±0.33

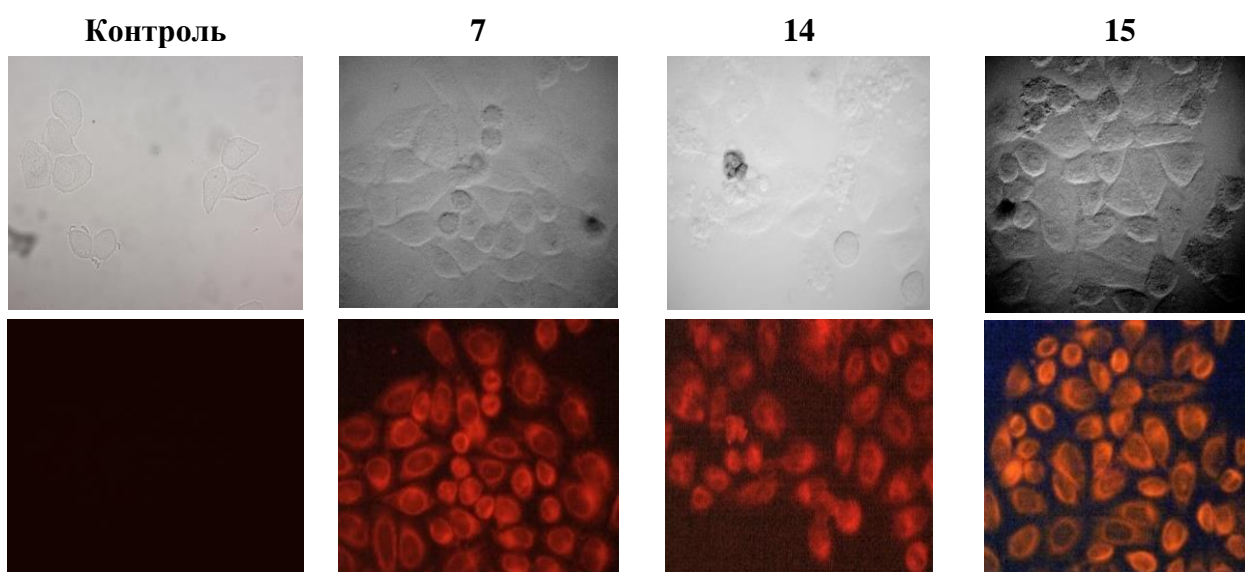


Рисунок 4. Световые микрофотографии (верхний ряд) и флуоресцентные микрофотографии (нижний ряд) клеток HeLa после 40-минутного воздействия соединений (10 мкМ).

Таблица 2. Значения $IC_{50(темн)} \pm SE$ (мкМ) при темновом и фотоиндуцированном воздействии соединений **7**, **14** и **15** в сопоставлении с соединениями **2** и **3**^[20,21] на клетки линии HeLa.

Соединение	$IC_{50(темн)} \pm SE^*$, мкМ	$IC_{50(фото)} \pm SE$, мкМ
14	10.46±0.22	0.0497±0.0040
15	62±11	0.0480±0.0014
3	4.01±0.80 ^[20, 21]	0.025±0.003
7	>100 (63±14 %)	0.021±0.013
2	> 100 (58.86±2.01 %) ^[20, 21]	1.42±0.16

*При $IC_{50} > 100$ мкМ в скобках указана доля выживших клеток (%) при концентрации соединения 100 мкМ.

Наличие такого фрагмента может привести к повышению токсичности. Для оценки соединений **7**, **14** и **15** как потенциальных противоопухолевых ФС и темновых цитостатиков были проведены дополнительные эксперименты и определены величины IC_{50} при темновом и фотоиндуцированном воздействии (Таблица 2). Оказалось, что темновая токсичность соединений **14** и **15** значительно ниже таковой для аналога этих соединений не содержащего в молекуле атома йода, что позволяет предполагать, что алкилирующее действие соединений **14** и **15** не оказывают. Сопоставимая с соединением **3** фотоиндуцированная токсичность позволяет рассматривать соединения **14** и **15** как потенциальные ФС. Аналогично при переходе от метилпирофеофорбида **a** (**2**) к содержащему атом йода в молекуле производному **7** происходит заметное усиление фотоиндуцированной токсичности (IC_{50} снижается примерно на два порядка). Усиление фотоиндуцированной токсичности может быть вызвано повышением квантового выхода фотогенерации синглетного кислорода. При сопоставимой темновой токсичности **7** и **2**, соединение **7** наряду с **14** и **15** может рассматриваться как потенциальный ФС. Таким образом, внедрение атома йода не приводит к повышению темновой токсичности и увеличивает соотношение $IC_{50(темн.)}/IC_{50(фото)}$, что, с одной стороны, не позволяет считать соединения **7**, **14** и **15** потенциальными темновыми противоопухолевыми цитостатиками, с другой стороны повышает их привлекательность как потенциальных ФС.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе показано, что при действии йода и спиртов на производные хлорофилла **a** (метилпирофеофорбид **a** (**2**), метилфеофорбид **a** (**1**), его 13(2)-дибутиламид (**4**), 13-N-метиламидное производное хлорина **e₆** (**3**)) происходит нестереоселективное образование соответствующих 1-алкокси-2-йодэтильных производных. Образование 1-алкокси-2-йодэтильных производных можно объяснить образованием катиона I^+ из I_2 (в качестве окислителя при этом выступает сам йод или, возможно, кислород воздуха). Образование карбокатиона в качестве интермедиата и обуславливает отмеченную выше нестереоселективность реакции. Добавление дополнительных окислителей

(например, описанный в литературе PIFA) для образования катиона йода не требуется. Выходы продуктов реакции в пределах от 40 до 90%, что позволяет считать предложенный нами метод хорошей альтернативой описанному в литературе. Выполнена оценка фотодинамического эффекта, оказываемого синтезированными 1-алкокси-2-йодэтильными производными на модели культуры клеток *HeLa*. Показано, что наиболее выраженное фотодинамическое действие оказывают хлориды **7**, **14** и **15**. Установлено, что для соединений **14** и **15**, по сравнению с не содержащим в молекуле атома йода **3**, наблюдается существенно меньшая темновая токсичность при сопоставимой фотоиндуцированной токсичности. Соединение **7** при темновой токсичности, сходной с таковой у аналога **2**, имеет значительно большую фотоиндуцированную токсичность. Таким образом, внедрение 1-алкокси-2-йодэтильного заместителя увеличивает соотношение $IC_{50(темн.)}/IC_{50(фото)}$, что позволяет считать соединения **7**, **14** и **15** перспективными для дальнейшего исследования в качестве ФС.

Благодарности. Спектральные исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Исследования биологической активности выполнены с применением оборудования ЦКП «Молекулярная биология» Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работа выполнена в рамках государственных заданий Института химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения РАН (Сыктывкар) № 122040600073-3 и Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар) № 22040600024-5.

Список литературы

References

1. Abrahamse H., Hamblin M.R. *Biochem. J.* **2016**, *473*, 347–364.
2. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. *Cancers* **2017**, *9*, 19.
3. Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tshivadze A.Yu., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck Th., von Borczyskowski Ch., Dietrich I., Zahn R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Ruskova N.V., Semenishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Mamedashvili N.Zh., Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritmov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsigankov A.A., Fedorov A.Yu., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvagin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Yu.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrбу S.A., Gubarev Yu.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S. *Macroheterocycles* **2020**, *13*, 311–467.
4. Ormond A.B., Freeman H.S. *Materials* **2013**, *6*(3), 817–840.
5. Kustov A.V., Privalov O.A., Strelnikov A.I., Koifman O.I., Lubimtsev A.V., Morshnev Ph.K., Moryganova T.M., Kustova T.V., Berezin D.B. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 233.
6. Hamblin M.R. *Curr. Opin. Microbiol.* **2016**, *33*, 67–73.

7. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. *Dyes Pigm.* **2020**, *173*, 107948.
8. Serra A., Pineiro M., Santos C.I., Gonsalves A.M. d'A. R., Abrantes M., Laranjo M., Botelho M.F. *J. Photochem. Photobiol. B* **2010**, *86*, 206–212.
9. Azenha E.G., Serra A.C., Pineiro M., Pereira M.M., de Melo J.S., Arnaut L.G., Formosinho S.J., Gonsalves A.M. d'A.R. *Chem. Phys.* **2002**, *280*, 177–190.
10. Songca S.P. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 1469–1476.
11. Gryshuk A.L., Chen Y., Potter W., Ohulchansky T., Oseroff A., Pandey R.K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1874–1881.
12. Khudyaeva I.S., Shevchenko O.G., Belykh D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 742–750.
13. *Porphyrins: Structure, Properties and Synthesis* (Enikolopyan N.S., Ed.) Moscow: Nauka, **1985**. 334 p. [*Порфирины: структура, свойства, синтез* (Ениколопян Н.С., ред.) М.: Наука, **1985**. 334 с.].
14. Belykh D.V., Tarabukina I.S., Matveev Yu.S., Kuchin A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 1300–1307.
15. Belykh D.V., Kopylov E.A., Gruzdev I.V., Kuchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 577–585.
16. Pylina Y.I., Shadrin D.M., Shevchenko O.G., Startseva O.M., Velegzhaninov I.O., Belykh D.V., Velegzhaninov I.O. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 103.
17. Lonin I.S., Kuzovlev A.S., Belyaev E.S., Ponomarev G.V., Koifman O.I., Tsivadze A.Y. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2014**, *18*, 123–128.
18. Liu R., Yin J., Li J., Wu J., Chen G., Jin Y., Wang J.J. *Chinese J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 544–551.
19. Obu T., Masuya T., Yasuda S., Ito S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3009–3012.
20. Belykh D.V., Kozlov A.S., Pylina Y.I., Khudyaeva I.S., Benditkis A.S., Krasnovsky A.A. *Macroheterocycles* **2019**, *12*, 68–74.
21. Pylina Y.I., Khudyaeva I.S., Belykh D.V. *Macroheterocycles* **2022**, *15*, 25–33.

Received 24.03.2022

Accepted 26.06.2022