

Получение гидрофилизированных хлоринов при взаимодействии феофитина *a* с этаноламином

Д. В. Белых,^{a@} Н. А. Тонких^b

^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

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

*Изучено взаимодействие феофитина *a* с этаноламином в различных условиях. Показано, что при действии этаноламина на феофитин *a* в среде хлороформа происходит размыкание экзоцикла с образованием соответствующего 13-амидного производного хлорина *e*₆. Последующее удаление хлороформа и продолжение реакции с этаноламином без растворителя приводит к хемоселективному амидированию фитилпропионатного заместителя с образованием соответствующего 13,17-диамидного производного хлорина *e*₆. На основании полученных результатов предложена методика получения гидрофилизированных производных хлорина *e*₆ с двумя и тремя фрагментами этаноламина на периферии макроцикла непосредственно из феофитина *a* «в одной колбе».*

Ключевые слова: Феофитин *a*, метилфеофорбид *a*, хлорин *e*₆, гидрофилизированные хлорины, этаноламин, амидирование.

Obtaining of Hydrophilized Chlorins by the Interaction of Pheophytin *a* with Ethanolamine

D. V. Belykh^{a@} and N. A. Tonkykh^b

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

^bPitirim Sorokin Syktyvkar State University, 167001 Syktyvkar, Russian Federation

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

*The interaction of pheophytin-*a* with ethanolamine under various conditions was studied. It was shown that the action of ethanolamine on pheophytin-*a* in a chloroform medium results in opening of the exocycle with the formation of the corresponding 13-amide derivative of chlorin *e*₆. Subsequent removal of chloroform and continuation of the reaction with ethanolamine without a solvent leads to chemoselective amidation of the phytolpropionate substituent with the formation of the corresponding 13-,17-diamide derivative of chlorin *e*₆. Based on the results obtained, a method for obtaining hydrophilized chlorin *e*₆ derivatives with two and three ethanolamine fragments on the periphery of the macrocycle directly from pheophytin-*a* "in one flask" was proposed.*

Keywords: Pheophytin *a*, methylpheophorbide *a*, chlorin *e*₆, hydrophilized chlorins, ethanolamine, amidation.

Введение

Исследование химических превращений хлорофилла *a* (**Mg-1**) (Схема 1) и его производных представляет интерес с точки зрения синтеза новых фотосенсибилизаторов медицинского назначения (противоопухолевых, антибактериальных и противовирусных) и диагностических препаратов для онкологии.^[1-15] В связи с этим большой актуальной задачей является повышение эффективности способов получения хлоринов из хлорофилла за счет использования более доступных исходных соединений. Метилфеофорбид *a* (**2**) (Схема 1) на сегодняшний день является наиболее доступным производным хлорофилла *a*, в большинстве случаев именно это соединение используют в качестве исходного при синтезе различных хлоринов.^[16] Сходные реакционные центры имеются в молекуле феофитина *a* (**1**) (Схема 1), отличающегося от метилфеофорбида *a* (**2**) наличием в положении 17 фитольного фрагмента, который может оказывать влияние на возможности использования соединения **1** в препаративных целях. Один из способов получения феофитина *a* представляет собой адаптированную к биомассе спирулины как к исходному сырью методику Г. Фишера,^[17,18] заключающийся в экстракции хлорофилла *a* из спирулины этиловым спиртом с последующим деметаллированием хлорофилла *a* соляной кислотой с образованием феофитина *a* (**1**) (Схема 1). В результате образуется осадок, содержащий 94-98% феофитина *a*,^[19] который может быть использован без дополнительной очистки как исходное соединение в дальнейших превращениях.^[17] Получение метилфеофорбида *a* (**2**) происходит на следующей стадии и требует использования токсичного метанола и колоночной хроматографии. Тот факт, что получение из биомассы спирулины феофитина *a* (**1**) в достаточно чистом виде на одну стадию короче получения метилфеофорбида *a* (**2**) и для выделения **1** не требуется колоночная хроматография,^[17-19] обуславливает интерес к изучению химических свойств **1** с целью выявления возможностей его использования в качестве альтернативы при синтезе макроциклических соединений.

Фрагмент этаноламина является фармакофором, придающим противоопухолевую активность.^[20-22]

Имеются предварительные данные о том, что производные хлорина *e*₆ с фрагментом этаноламина могут обладать темновой и фотоиндуцированной противоопухолевой активностью.^[22-24] Ранее нами было установлено, что хлорины с двумя (**3**) и тремя (**4**) фрагментами этаноламина (Рисунок 1) оказывают эффективное фотоиндуцированное цитотоксическое действие^[24] и могут быть использованы для модификации слоистого силиката для получения гибридных материалов с фотокаталитической функцией.^[25] В последнем случае наличие двух или трех фрагментов этаноламина на периферии макроцикла настолько повышает гидрофильность молекулы в целом, что позволяет выполнить нанесение хлоринов на силикатную подложку без использования органических растворителей.^[25] Таким образом, разработка методов синтеза хлоринов с фрагментами этаноламина на периферии макроцикла из более доступных исходных соединений представляет значительный интерес. Известно, что производные хлорина *e*₆ с одним, двумя и тремя фрагментами этаноламина могут быть получены при действии на метилфеофорбид *a* (**2**) этаноламина (Схема 2).^[26] Аналогичные реакции в принципе возможны и для более доступного феофитина *a* (**1**), однако его реакционная способность во взаимодействии с этаноламином может отличаться от реакционной способности метилфеофорбида *a* (**2**). В связи с этим в настоящей работе изучено взаимодействие феофитина *a* (**1**) с этаноламином с целью получения соединений с двумя и тремя фрагментами этаноламина (соединения **3** и **4**, Рисунок 1), минуя стадию получения метилфеофорбида *a* (**2**) (Схема 2).

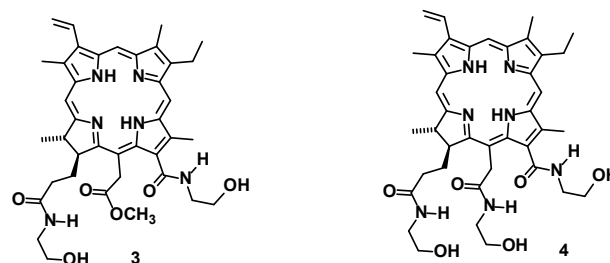


Рисунок 1. Производные хлорина *e*₆ с фрагментами этаноламина на периферии макроцикла.

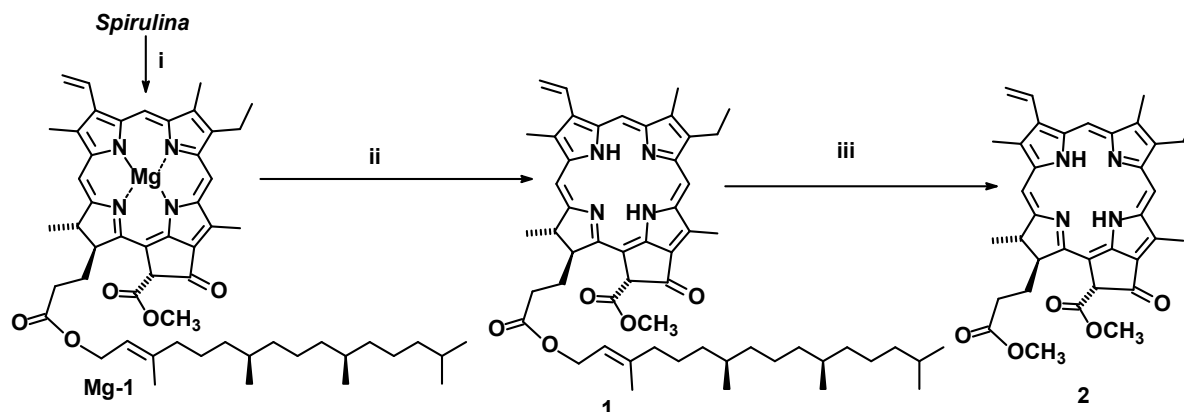


Схема 1. Реагенты и условия. i: экстракция этиловым спиртом (настаивание или перемешивание при комн. темп.), частичное упаривание экстракта (до 15–20 % от исходного объема); ii: подкисление экстракта 10 % HCl, 3–5 % по объему от упаренного экстракта; iii: CH₃OH–H₂SO₄ (смесь 20 к 1 по объему).

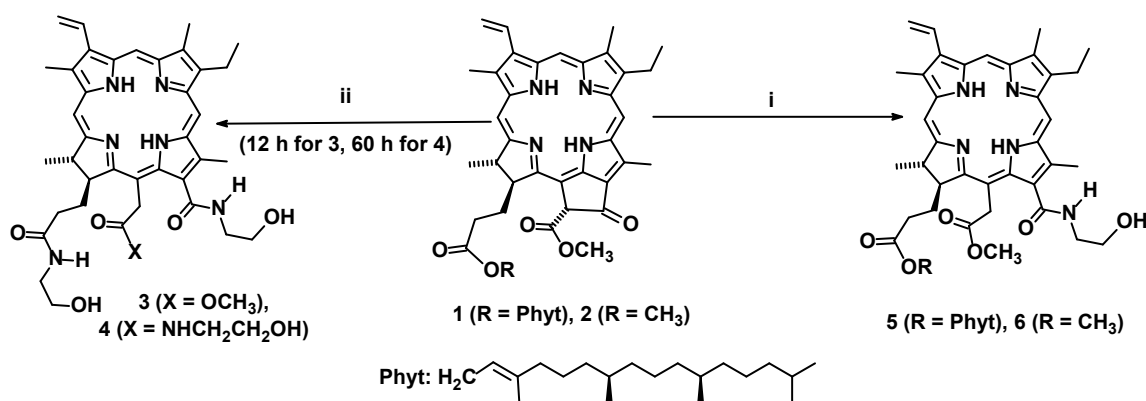


Схема 2. Реагенты и условия. i: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CHCl_3 , комн. темп., 1 ч ($\text{R} = \text{Phyt}$ (**5**) выход 40%, $\text{R} = \text{CH}_3$ (**6**) выход 63%,^[26]
ii: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CHCl_3 , комн. темп., 1 ч, затем упаривание хлороформа при пониженном давлении без выделения **5**, комн. темп. (12 ч для получения соединения **3**, выход 35% (из **1**, $\text{R} = \text{Phyt}$) выход 62% (из **2**, $\text{R} = \text{CH}_3$)^[26], 60 ч для получения соединения **4**, выход 28% (из **1**, $\text{R} = \text{Phyt}$) выход 44 % (из **2**, $\text{R} = \text{CH}_3$)^[26]).

Экспериментальная часть

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 и 75 МГц соответственно) для растворов веществ в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$. 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). Феофитин *a* получен из воздушно-сухой биомассы Спирулины по методике, описанной в работе.^[17]

Хлорин *e₆* 13(1)-N-(2-гидроксиэтил)амид 15(2)-метилловый 17(3)-фитиловый эфир (15). 500 мг феофитина а 1 растворили в 18.0 мл хлороформа, к полученному раствору добавили 2.5 мл этаноламина и перемешивали в течение часа. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (около 150 мл) и удаляли этаноламин, отмывая 3% соляной кислотой, а затем избыток кислоты отмывали от хлороформенной фазы водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный раствор продуктов реакции в хлороформе отделяли от воды, сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе при температуре не выше 50 °С. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюэнт – смесь CCl₄ с ацетоном от 80:1 до 50:1 по объему). За ходом разделения следили при помощи ТСХ на пластинах Silufol (элюэнт – смесь CCl₄ с ацетоном 4 к 1 по объему). Фракцию, содержащую основное вещество, упаривали и получали 214 мг (40%) целевого соединения в виде темного, сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI) *m/z*: для MH⁺ (C₅₇H₈₂N₅O₆) найдено: 932.6 вычислено: 932.6; для MNa⁺ (C₅₇H₈₁N₅NaO₆) найдено: 954.5 вычислено: 954.6. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ_H м.д. (сигналы, соответствующие протонам фитильного фрагмента, обозначены буквой Р): -1.81 (1H, уш.с, 1-NH), -1.57 (1H, уш.с, 11-NH), CH₃-P7(1), CH₃-P11(1): 0.89 (3H, д, *J* = 6.4 Гц) и 0.92 (3H, д, *J* = 7.3 Гц); 0.96 д (6H, *J* = 6.4 Гц, P-15-CH(CH₃)₂), CH₂-P5, CH₂-P6, CH-P7, CH₂-P8, CH₂-P9, CH₂-P10, CH-P11, CH₂-P12, CH₂-P13, CH₂-P14, CH-P15: 1.03–1.54 м (19H) и 1.55–1.66 (2H, м); 1.67 (3H, т, *J* = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 1.69 (3H, с, CH₃-P3(1)), 1.80 (3H, д, *J* = 7.3 Гц, 18-CH₃), 2.00 (2H, уш. т, *J* = 7.3 Гц, CH₂-P4), 17-CH₂CH₂COOPhyt: 1.85–2.00 (1H, м), 2.16–2.40 (2H, м) и 2.55–2.70 (1H, м); 3.25 (3H, с, 2-CH₃), 3.35 (3H, с, 7-CH₃), 3.43–3.38 (1H, м, 13-CONHCH₂CH₂OH), 3.50 (3H, с, 12-CH₃), 3.53–3.64 (6H, м, 13-CONHCH₂CH₂OH, 8-CH₂CH₃), 3.67 (3H, с, 15-CH₂CO₂CH₃), 4.47 (1H, уш. д, *J* = 9.2 Гц, 17-H), 4.50–4.70 (3H, м, 18-H, CH₂-P1), 5.27–5.36 (2H, м, CH-P2 и H¹⁵⁽¹⁾_В), 5.54 (1H, д, *J* = 18.3 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_А), 6.10 (1H, д, *J* = 11.9 Гц, 3-CH=CHцис), 6.31 (1H, д, *J* = 17.4

Гц, 3-CH=CHТранс), 6.87 (1H, уш. т, $J = 5.5$ Гц, 13-CONHCH₂CH₂OH), 8.02 (1H, дд $J = 17.6$ и 11.9 Гц, 3-CH=CH₂), 8.89 (1H, с, H²⁰), 9.51 (1H, с, H⁵), 9.58 (1H, с, H¹⁰). ¹³C ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_c м.д. (сигналы, соответствующие атомам углерода фитольного фрагмента, обозначены буквой Р): 11.22 (C(7(1))), 11.75 (C(2(1))), 12.17 (C(12(1))), 16.36 (P-3a), 17.65 (C(8(2))), 19.51 (C(8(1))), 19.74 (P-11a), 19.83 (P-7a), 22.72 (P-15a), 22.81 (P-16), 23.17 (C(18(1))), 24.51 (P-13), 24.86 (P-9), 25.09 (P-5), 28.05 (P-15), 29.88 (C(17(2))), 31.41 (C(17(1))), 32.71 (P-11), 32.86 (P-7), 36.74 (P-6), 37.35 (P-12), 37.41 (P-10), 37.49 (P-8), 37.95 (C(15(1))), 39.45 (P-14), 39.90 (P-4), 43.26 (13(1)-NHCH₂CH₂OH), 49.29 (C(18)), 52.21 (C(15(3))), 53.22 (C(17)), 61.55 (P-1, 13(1)-NHCH₂CH₂OH), 93.77 (C(20)), 98.81 (C(5)), 101.27 (C(10)), 102.25 (C(15)), 117.87 (P-2), 121.60 (C(3(2))), 127.89 (C(13)), 129.38 (C(3(1))), 129.78 (C(12)), 130.20 (C(2)), 134.58 (C(7)), 134.85 (C(4)), 134.95 и 135.02 (C(3), C(11)), 135.99 (C(1)), 138.99 (C(8)), 142.93 (P-3), 144.60 (C(14)), 148.84 (C(9)), 154.02 (C(6)), 166.91 (C(16)), 169.04 (C(19)), 170.24 (13-CON), 173.26 (C(17(3))), 174.24 (C(15(2))).

Хлорин *e*₆ 13(1),17(3)-N,N'-(2-гидроксипентил)диамид 15(2)-метилвый эфир (3). 505 мг феофитина *a* (1) растворили в 18.2 мл хлороформа, к полученному раствору добавили 5.04 мл этаноламина и перемешивали в течение часа. Хлороформ из полученной смеси отгоняли на ротаторном испарителе при температуре не выше 40 °С и остаток после упаривания оставляли на сутки. Реакционную смесь наносили на колонку с силикагелем (колонку наполняли «мокрым способом» с CCl₄), элюировали сначала четыреххлористым углеродом, а затем смесью хлороформа с метанолом (9:1). Элюат, содержащий основной продукт реакции (контроль ТСХ, Silufol, элюэнт – смесь CCl₄ с ацетоном 4 к 1 по объему), упаривали и переосаждали из хлороформа с гексаном. Получили 148 мг (37%) целевого соединения 3 в виде темного, сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI) *m/z*: для MH⁺ (C₃₉H₄₉N₆O₆) найдено: 697.4 вычислено: 697.4; для MNa⁺ (C₃₉H₄₈N₆NaO₆) найдено: 719.4 вычислено: 719.4. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ_H м.д.: -2.00 (уш.с, 1H, N¹H); -1.81 (уш.с, 1H, N^{III}H); 1.67 (т 3H, *J* 7.3 Гц, C⁸⁽²⁾H₃); 1.73 (д 3H, *J* 7.3 Гц, C¹⁸⁽¹⁾H₃); 17-CONHCH₂CH₂OH: 0.96-1.09 (м 1H) и 1.84-1.97 (м 1H); 17-CONHCH₂CH₂OH: 1.62-1.77 (м 1H) и 1.98-2.14 (м 1H); C¹⁷⁽¹⁾H₂: 1.13-1.26 (м 1H) и 1.76-1.86 (м 1H) C¹⁷⁽²⁾H₂: 2.16-2.30 (м 1H), 2.37-2.52 (м 1H)); 3.27 (с, 3H, C⁷⁽¹⁾H₃); 3.47 (с, 3H, C²⁽¹⁾H₃); 3.50 (с, 3H, C¹²⁽¹⁾H₃); 3.58 (с, 3H, C¹⁵⁽³⁾H₃); 3.68 (к, 2H, C⁸⁽¹⁾H₂, *J* 7.3 Гц); 13-CONHCH₂CH₂OH: 3.59-3.66 (м 1H) и 3.76-3.96 (м 1H); 3.76-3.96 (м 2H, 13- и 17-CONHCH₂CH₂OH); 13-CONHCH₂CH₂OH: 3.76-3.96 (м 2H); 3.98-4.15 (уш. м 1H, 17-CONHCH₂CH₂OH); 4.36 (к 1H, *J* 7.3 Гц, C¹⁸H); 4.43-4.50 (уш. м 1H, C¹⁷H); 5.32, 5.40 (все д, по 1H, C¹⁵⁽¹⁾H₂, *J* 19.1 Гц, *J*

19.1 Гц); 6.17 (д 1H, C^{3(2)-цис}H, J 11.7 Гц); 6.36 (д 1H, C^{3(2)-транс}H, J 17.6 Гц); 7.35 (т 1H, J 5.1 Гц, C¹³⁽¹⁾NH); 8.07 (д-д, 1H, C³⁽¹⁾H, J 17.6 Гц, J 11.7 Гц); 8.83 (с, 1H, H²⁰); 9.61 (с, 1H, H⁵); 9.63 (с, 1H, H¹⁰). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ_с м.д.: 11.28 (C⁷⁽¹⁾); 11.85 (C²⁽¹⁾); 12.14 (C¹²⁽¹⁾); 17.59 (C⁸⁽²⁾); 19.57 (C⁸⁽¹⁾); 23.55 (C¹⁸⁽¹⁾); 30.45 (C¹⁷⁽²⁾); 31.65 (C¹⁷⁽¹⁾); 38.77 (C¹⁵⁽¹⁾); 40.30 (17-CONHCH₂CH₂OH), 43.73 (13-CONHCH₂CH₂OH), 49.41 (C¹⁸); 52.22 (C¹⁵⁽³⁾); 52.27 (C¹⁷); 59.27 (17-CONHCH₂CH₂OH); 61.52 (13-CONHCH₂CH₂OH); 93.42 (C²⁰); 98.82 (C¹⁰); 101.49 (C⁵); 102.70 (C¹⁵); 122.01 (C³⁽²⁾); 127.48 (C¹³); 129.31 (C³⁽¹⁾); 129.67 (C¹²); 130.54 (C²); 134.95 (C⁷); 134.99 (C⁴); 135.15, 135.18 (C³; C¹¹); 136.33 (C¹); 139.24 (C⁸); 144.78 (C¹⁴); 148.70 (C⁹); 154.05 (C⁶); 166.43 (C¹⁶); 169.45 (C¹⁹); 169.93 (C¹³⁽¹⁾); 172.89 (C¹⁷⁽³⁾); 173.92 (C¹⁵⁽²⁾).

Хлорин e₆ 13(1),15(2),17(3)-N,N',N''-(2-гидроксиэтил)триамид (4). Получали аналогично диамиду, с той разницей, что после удаления хлороформа смесь оставляли на трое суток. Из 144 мг феофитина *a* получали 34 мг (28%) целевого соединения в виде темного, сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI) *m/z*: для MH⁺ (C₄₀H₅₂N₇O₆) найдено: 726.5 вычислено: 726.4; для MNa⁺ (C₄₀H₅₁N₇NaO₆) найдено: 748.5 вычислено: 748.4. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ_H м.д.: -2.17 (1H, уш.с, I-NH), -1.84 (1H, уш.с, III-NH), 1.68 д (3H, J = 6.4 Гц, 18-CH₃), 1.71 т (3H, J = 7.3 Гц, 8-CH₂CH₃), 17-CH₂CH₂CO OCH₃: 1.55-1.65 м (1H), 1.99-2.26 м (3H); 3.41 с (3H, 2-CH₃), 3.54 с (3H, 7-CH₃), 3.57 с (3H, 12-CH₃), 13-CONHCH₂CH₂OH, 15-CONHCH₂CH₂OH, 13-CONHCH₂CH₂OH, 8-CH₂CH₃: 3.05-3.29 м (4H), 3.32-3.37 м (2H), 3.43-3.49 м (1H), 3.49-3.95 м (7H); 4.41 уш. д (1H, J = 9.2 Гц, 17-H), 4.62 к (1H, J = 6.4 Гц, 18-H), 4.69 т (1H, J = 5.5 Гц, 17-CONHCH₂CH₂OH), 4.75 т (1H, J = 5.5 Гц, 15-CONHCH₂CH₂OH), 5.02 т (1H, J = 5.5 Гц, 13-CONHCH₂CH₂OH), 5.09 д (1H, J = 17.4 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_B), 5.40 д (1H, J = 17.4 Гц, H¹⁵⁽¹⁾_A), 6.20 д (1H, J = 11.0 Гц, 3-CH=CHN_{цис}), 6.48 д (1H, J = 18.3 Гц, 3-CH=CHN_{транс}), 7.78 уш. т (1H, J = 4.6 Гц, 17-CONHCH₂CH₂OH), 7.95 уш. т (1H, J = 5.5 Гц, 15-CONHCH₂CH₂OH), 8.36 дд (1H, J = 18.3 и 11.0 Гц, 3-CH=CH₂), 9.01 уш. т (1H, J = 4.0 Гц, 13-CONHCH₂CH₂OH), 9.16 с (1H, H²⁰), 9.79 с (1H, H⁵), 9.80 с (1H, H¹⁰). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆) δ_с м.д.: 11.53 (C⁷⁽¹⁾), 12.17 (C²⁽¹⁾), 12.58 (C¹²⁽¹⁾), 18.32 (C⁸⁽²⁾), 19.45 (C⁸⁽¹⁾), 23.54 (C¹⁸⁽¹⁾), 31.14 (C¹⁷⁽¹⁾), 33.27 (C¹⁷⁽²⁾), 41.85 (C¹⁵⁽¹⁾), 41.98 (15(2)-NHCH₂CH₂OH), 42.41 (17(3)-NHCH₂CH₂OH), 43.07 (13(1)-NHCH₂CH₂OH), 48.69 (C¹⁸), 53.39 (C¹⁷), 60.18, 60.29 (13-NHCH₂CH₂OH, 15-NHCH₂CH₂OH, 17-NHCH₂CH₂OH), 94.63 (C²⁰), 98.88 (C⁵), 100.67 (C¹⁰), 104.51 (C¹⁵), 122.25 (C³⁽²⁾), 129.95 (C¹³), 130.85 (C³⁽¹⁾), 130.89 (C¹²), 130.16 (C²), 133.85 (C⁷), 133.92 (C⁴), 135.39 (C³), 135.45 (C¹¹), 135.99 (C¹), 136.65 (C⁸), 144.63 (C¹⁴), 148.97 (C⁹), 153.10 (C⁶), 168.70 (C¹⁶), 169.33 (C¹⁹), 169.45 (13-CON), 172.17 (17-CON), 172.51 (15-CON).

Обсуждение результатов

В качестве исходного соединения использовался феофитин *a* (1), полученный по описанной ранее методике^[17] (Схема 1), содержащий не более 5% примесей (анализ методом количественного ¹H ЯМР согласно^[19]). Это позволяет сравнивать выходы синтезов с использованием полученного феофитина *a* (1) в качестве исходного соединения с аналогичными синтезами, проведенным с использованием в качестве исходного соединения метилфеофорбида *a* (2), чистота которого, определенная аналогичным методом,^[19] выше 98% (Схема 2). Размыкание экзоцикла феофитина *a* (1) при действии этаноламина в хлороформе происходит аналогично реакции с метилфеофорбидом *a* (2). Удаление этаноламина при обработке реакционной смеси и последующая колоночная хроматография позволяет вы-

делять соответствующее 13-амидное производное хлорина *e*₆ (5) (Схема 2) с выходом 40%, что несколько ниже, чем в аналогичной реакции метилфеофорбида *a* (2). В спектре ¹H ЯМР продукта реакции наблюдаются сигналы протона амидной группы и дублетов метиленовой группы в положении 15 (Рисунок 2), формирующихся в результате размыкания экзоцикла 1 этаноламином. Фрагмент фитола сохраняется (соответствующие сигналы наблюдаются в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР, Рисунок 2), что свидетельствует о хемоселективности взаимодействия.

Ранее было установлено, что при использовании метилфеофорбида *a* в качестве исходного соединения для синтеза ди- и триамидных производных с 2-гидроксиэтильными фрагментами в амидной группе взаимодействие с этаноламином удобнее проводить «в одной колбе»: размыкание экзоцикла 2 при действии этаноламина проводится в среде хлороформа, затем растворитель удаляется и амидирование сложноэфирных групп образовавшегося 13-амидного производного проводится в среде этаноламина, который играет роль реагента и растворителя.^[26] Промежуточный моноамид (6) при этом не выделяют, а образование ди- или триамида регулируют, изменяя время взаимодействия. Изучение взаимодействия феофитина *a* (1) с этаноламином показывает, что, как и в случае метилфеофорбида *a* (2), образовавшееся в результате размыкания экзоцикла 13-амидное производное хлорина *e*₆ (5) реагирует с этаноламином с образованием сначала диамидного (13,17), а затем и триамидного производного (3 и 4, соответственно), аналогично превращениям метилфеофорбида *a*. Если, по аналогии с получением ди- и триамидных производных (3, 4) из метилфеофорбида *a* (2), основную часть хлороформа удалить при пониженном давлении, то при действии избытка этаноламина на 5 в течение 12 ч происходит амидирование сложноэфирной группы в положении 17 с образованием диамидного производного 3. В спектре ¹H ЯМР продукта реакции наблюдаются сигналы протонов двух амидных групп и отсутствуют сигналы фрагмента фитола, что свидетельствует об амидировании заместителя в положении 17 (Рисунок 3). Кроме того, в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР наблюдаются сигналы двух фрагментов этаноламина.

Сопоставление результатов реакции феофитина *a* (1) с этаноламином с аналогичными превращениями метилфеофорбида *a* (2) позволяет отметить, что выходы целевых амидных производных 3 и 4 при использовании в качестве исходного соединения метилфеофорбида *a* (2) примерно в полтора раза выше, чем в случае феофитина *a* (1). Судя по выходам 13-амидных производных хлорина *e*₆, образующихся при размыкании экзоцикла феофитина *a* (1) и метилфеофорбида *a* (2), основное снижение выхода ди- и триамидного производных происходит, вопреки ожиданиям, на стадии размыкания экзоцикла. Эти данные позволяют предположить, что снижение выхода соединения 5 при его препаративном получении связано не с потерями целевого продукта при выделении, а со снижением реакционной способности феофитина *a* (1). Поскольку строение заместителей в экзоциклах феофитина *a* (1) и метилфеофорбида *a* (2) полностью совпадает, снижение реакционной способности 1 связано с другими факторами. Одним из таких факторов может быть более

сильная агрегация феофитина *a* (**1**) по сравнению с метилфеофорбидом *a* (**2**) в растворе, в результате которой снижается доступность экзоцикла для взаимодействия с этаноламином. Интересно, что большой объем фитиль-

ного заместителя сложноэфирной группы в положении 17 соединения **5** не препятствует хемоселективному амидированию фитилпропионатного заместителя.

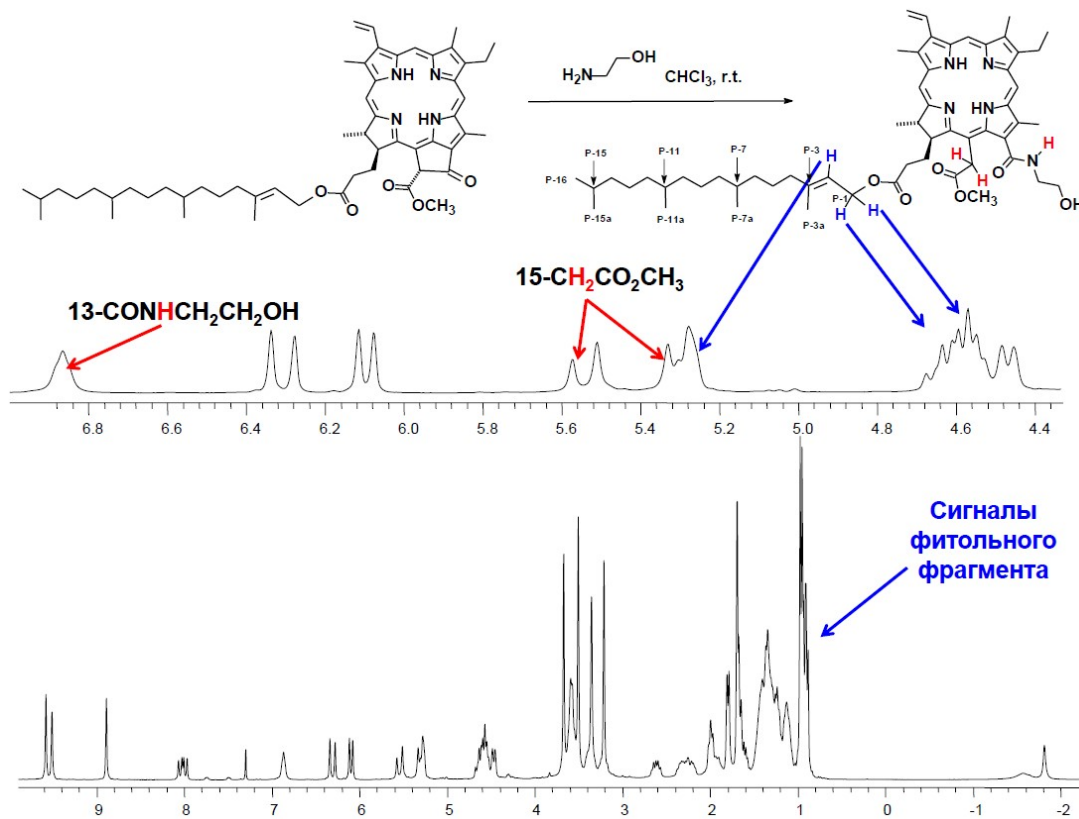


Рисунок 2. Спектр ^1H ЯМР продукта взаимодействия феофитина *a* с этаноламином в среде хлороформа **6** (CDCl_3 , 300 МГц).

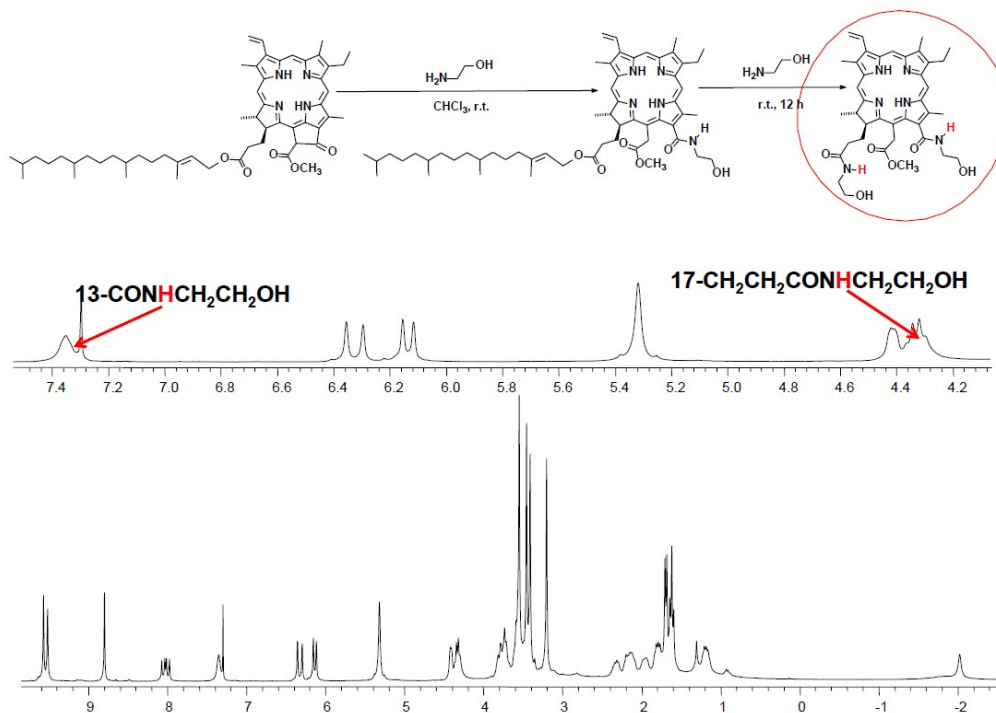


Рисунок 3. Спектр ^1H ЯМР продукта взаимодействия феофитина *a* с этаноламином в среде хлороформа с последующим действием этаноламина без растворителя (амидирование сложноэфирной группы в положении 17, соединение **3**) (CDCl_3 , 300 МГц).

Заключение

Таким образом, в настоящей работе изучено взаимодействие феофитина *a* (1) с этаноламином с целью получения соединений с двумя и тремя гидроксильными группами, минуя стадию получения метилфеофорбида *a* (2). Показано, что при действии этаноламина на феофитин *a* (1) в среде хлороформа происходит размыкание экзоцикла с образованием соответствующего 13-амидного производного хлорина *e*₆. Последующее удаление хлороформа и продолжение реакции с этаноламином без растворителя приводит к хемоселективному амидированию фитилпропионатного заместителя с образованием соответствующего 13,17-диамидного производного хлорина *e*₆ (3). Вся последовательность превращений, необходимых для синтеза гидрофилизованных хлоринов 3 и 4 может быть осуществлена для феофитина *a* (1) в тех же условиях, что и для метилфеофорбида *a* (2). Выход диамидного и триамидного производных хлорина *e*₆ 3 и 4 при их получении «в одной колбе» из феофитина *a* (1) без выделения продукта размыкания экзоцикла оказался относительно низким, что обусловлено низким выходом на стадии размыкания экзоцикла. Фитилпропионатный заместитель феофитина *a* (1) вступает в реакцию амидирования почти так же хорошо, как и метилпропионатный заместитель моноамида (6). Полученные результаты показывают, что феофитин *a* (1) является приемлемой альтернативой при получении гидрофильных производных хлорина *e*₆ с двумя и тремя гидроксильными группами. Относительно низкий выход моноамида из феофитина *a* (1) в значительной степени компенсируется сокращением синтеза на одну стадию и возможностью проведения процесса без использования токсичного метанола.

Благодарности. Спектральные исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадания № 125020301261-5 в Институте химии Коми научного центра Уральского отделения РАН).

Литература

References

1. Abrahamse H., Hamblin M.R. *Biochem. J.* **2016**, 473(4), 347–364. doi: 10.1042/BJ20150942.
2. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. *Cancers* **2017**, 9, 19. doi: 10.3390/cancers9020019.
3. Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsvadze 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., Zahn D.R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Rusakova N.V., Semenishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Mamardashvili 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. doi: 10.6060/mhc200814k.
4. Ormond A.B., Freeman H.S. *Materials* **2013**, 6(3), 817–840. doi: 10.3390/ma6030817.
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. doi: 10.3390/jcm11010233.
6. Hamblin M. R. *Curr Opin Microbiol.* **2016** 33, 67–73. doi: 10.1016/j.mib.2016.06.008.
7. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. *Dyes Pigm.* **2020**, 173, 107948. doi: 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
8. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu., Belykh D.V., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Syrбу S.A., Koifman M.O., Gubarev Y.A., Bunin D.A., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Tsvadze A.Yu., Dudkin S.V., Lyubimtsev A.V., Maiorova L.A., Kishalova M.V., Petrova M.V., Sheinin V.B., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A., Zenkevich E.I., Morshnev P.K., Berezin D.B., Drondel E.A., Kustov A.V., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Eshtukova-Shcheglova E.A., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Morozova N.B., Pankratov A.A., Grin M.A., Abramova O.B., Kozlovtsseva E.A., Drozhzhina V.V., Filonenko E.V., Kaprin A.D., Ryabova A.V., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Makarov V.I., Loschenov V.B., Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Bortnevskaya Yu.S., Bragina N.A., Solovieva A.B., Kuryanova A.S., Timashev P.S. *Macroheterocycles* **2022**, 15, 207–302. doi: 10.6060/mhc224870k.
9. Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Jankovic P., Gribova G.P., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu., Otvagin V.F. *Pharmaceutics* **2024**, 16, 479. doi: 10.3390/pharmaceutics16040479.
10. Krylova L.V., Otvagin V.F., Gribova G.P., Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Zelepukin I.V., Nyuchev A.V., Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Berezin D.B., Koifman M.O., Vatsadze S.Z., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. *J. Med. Chem.* **2025**, 68(2), 1901–1923. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c02643.
11. Belykh D.V., Pylina Y.I., Kustov A.V., Startseva O.M., Belykh E.S., Smirnova N.L., Shukhto O.V., Berezin D.B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2024**, 23, 409–420. doi: 10.1007/s43630-023-00527-w
12. Berezin D.B., Bondareva T.V., Shukhto O.V., Kustova T.V., Razgovorov P.B., Kustov A.V. *ChemChemTech* **2025**, 68(6), 70–82. doi: 10.6060/ivkkt.20256806.7166.
13. Kustov A.V. *ChemChemTech* **2023**, 66(12), 32–42. doi: 10.6060/ivkkt.20236612.6902.
14. Luciano M., Brückner Ch. *Molecules* **2017**, 22, 980. doi: 10.3390/molecules22060980.
15. Lebedeva N.Sh., Gubarev Y.A., Koifman M.O., Koifman O.I. *Molecules* **2020**, 25, 4368; doi: 10.3390/molecules25194368.
16. Belykh D.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89(12), 2604–2649. doi: 10.1134/S1070363219120430.
17. Khudyaeva I.S., Shevchenko O.G., Belykh D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69(4), 742–750. doi: 10.1007/s11172-020-2827-2.
18. Karimov D.R., Makarov V.V., Kruchin S.O., Berezina D.B., Smirnova N.L., Berezina M.B., Zheltova E.I., Strelnikov A.I., Kustov A.V. *Chemistry of Plant Raw Materials [Химия растительного сырья]* **2014**, (4), 189–196.
19. Belykh D.V., Zainullina E.N., Startseva O.M. *Macroheterocycles* **2020**, 13(3), 260–268. doi: 10.6060/mhc200607b.

20. Contassot E., Tenan M., Schnuriger V., Pelte M.-F., Dietrich P.-Y. *Gynecologic Oncology* **2004**, 93, 182–188. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.040.
21. De Petrocellisa L., Bisogno T., Ligresti A., Bifulco M., Melck D., Di Marzo V. *Fundamental and Clinical Pharmacology* **2002**, 16, 297–302. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00094.x.
22. Girard D., Weagle G., Gupta A., Berruber G., Chapados C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 360–365. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.10.069.
23. Belykh D.V., Kozlov A.S., Pylina Y.I., Khudyaeva I.S., Benditkis A.S., Krasnovsky A.A. *Macroheterocycles* **2019**, 12, 68–74. doi: 10.6060/mhc190128b.
24. Pylina Ya.I., Khudyaeva I.S., Belykh D.V. *Macroheterocycles* **2022**, 15, 25–33. doi: 10.6060/mhc224176b.
25. Loukhina I.V., Gradova M.A., Startseva O.M., Gradov O.V., Belykh D.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2024**, 94, 363–374. doi: 10.1134/S1070363224020129.
26. Belykh D.V., Karmanova L.P., Spirikhin L.V., Kuchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 126–134. doi: 10.1134/S1070428007010174.

Received 29.09.2025

Accepted 28.11.2025