

**В. Ю. Павлов, Г. В. Пономарев**

**ПУТИ МОДИФИКАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ  
ХЛОРОФИЛЛОВ *a* И *b* И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**(ОБЗОР)**

Систематизированы и проанализированы обширные литературные данные по методам модификации периферических заместителей хлорофиллов *a* и *b* и их различных полусинтетических производных. Особое внимание уделено специфическим трансформациям, обусловленным наличием уникального макроциклического тетрапиррольного фрагмента. Приведены также данные о некоторых основных путях модификации экзоциклического фрагмента хлорофиллов.

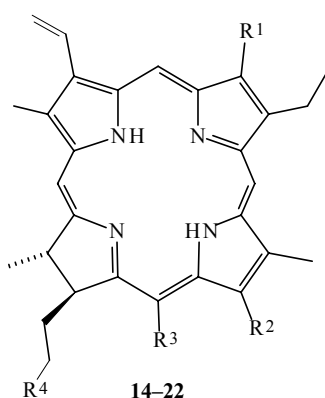
**Ключевые слова:** пиррофеофорбид, порфирин, родин *g*<sub>7</sub>, феофетин, феофорбид, хлорин *e*<sub>6</sub>, хлорофилл, хлорофиллаза, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, фотоиндуцированный электронный перенос, фотосенсибилизатор, фотосинтез.

В обзоре обобщены обширные сведения по основным методам модификации периферических заместителей хлорофиллов и их производных, а также о некоторых вариантах модификации их экзоциклического фрагмента, основанные на классических трудах Р. Вильштеттера, Г. Фишера и наиболее современных исследованиях в этой области.

Большой интерес к модификации периферических заместителей хлорофиллов обусловлен широким спектром полезных свойств их направленно модифицированных производных [1]. В частности, их используют в качестве модельных соединений для изучения процесса фотосинтеза [2, 3]. Уникальная способность производных хлорофиллов избирательно накапливаться в опухолевых тканях и вызывать под действием лазерного облучения фотодинамический эффект успешно используется в фотодинамической терапии (ФДТ) и флюоресцентной диагностике злокачественных новообразований [4–8].

Фундаментальные данные по химии хлорофиллов приведены в книгах [9–15] и обзорах [16–28], некоторые пути модификации хлорофиллов обсуждаются в работах [1, 4, 7, 29–47].





- 14** хлорин  $e_6$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{COOH}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOH}$   
**15** триметилвый эфир хлорина  $e_6$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  
 $R^2 = R^4 = \text{COOMe}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOMe}$   
**16** хлорин  $e_4$ :  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{COOH}$   
**17** диметилвый эфир хлорина  $e_4$ :  
 $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{COOMe}$   
**18** изохлаорин  $e_4$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOH}$ ,  
 $R^4 = \text{COOH}$   
**19** диметилвый эфир изохлаорина  $e_4$ :  $R^1 = \text{Me}$ ,  
 $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $R^4 = \text{COOMe}$   
**20** филлохлаорин:  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{COOH}$   
**21** родин  $g_7$ :  $R^1 = \text{CHO}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{COOH}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOH}$   
**22** триметилвый эфир родина  $g_7$ :  $R^1 = \text{CHO}$ ,  
 $R^2 = R^4 = \text{COOMe}$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOMe}$

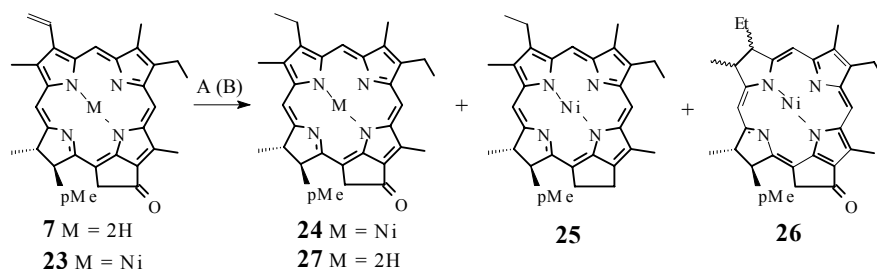
Схема 2. Названия и структурные формулы основных нефорбиновых производных хлорофиллов *a* и *b*

### Пути модификации винильной группы

Винильная группа легко вступает в реакции восстановления, окисления, присоединения, замещения и элиминирования. В нейтральных и щелочных условиях она ведет себя как изолированная двойная связь, однако в кислых условиях ее поведение во многом определяется сопряжением с макроциклом.

### Восстановление винильной группы

Восстановление винильной группы в этильную осуществляют с помощью широкого спектра реагентов ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ,  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [22, 28],  $\text{PtO}_2$  [22],  $\text{Pd/C}$  [49–52],  $\text{Ni}$  Ренея [53]). Выбор наиболее эффективной восстановительной системы определяется строением восстанавливаемого тетрапиррольного субстрата. Так, восстановление никелевого комплекса **23** на  $\text{Ni}$  Ренея в системе  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  приводит к образованию трех основных соединений **24–26** [53 и цит. лит.], а при восстановлении свободного основания **7** на  $\text{Pd/C}$  в ацетоне образуется производное **27** с выходом более 90% [52] (схема 3).



А:  $\text{Ni}$  Ренея в  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (для получения **24–26** из **23**); В:  $\text{Pd/C}$  в  $\text{Me}_2\text{CO}$  (для получения **27** из **7**)

Схема 3. Восстановление периферической винильной группы\*

\* Здесь и далее в формулах используется сокращение  $p = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ , т. е.  $p\text{Me} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ .



окисляется в ацеталь **33**, который в кислой среде гидролизуется до альдегида **34**. Восстановление производного **34** с помощью  $\text{NaBH}_4$  приводит к образованию гидроксиэтильного производного **35** [65]. Формально вышеописанную последовательность превращений можно рассматривать как метод гидратации винильной группы производных хлорофиллов против правила Марковникова [28, 56, 65, 66]. Нуклеофильное замещение гидроксигруппы в 3-(2-гидроксиэтильном) заместителе хлора **35** на атом хлора с образованием хлорпроизводного **36** легко протекает под действием системы  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Cl}_3\text{CCN}$  [56].

Недавно был предложен эффективный метод защиты винильной группы хлорофиллов с использованием селеноорганического реагента  $o\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCNO}$  [67]. Регенерация винильной группы из производного **37** может быть произведена с выходом  $\sim 100\%$  при условии выделения хлора **15** (схема 6).

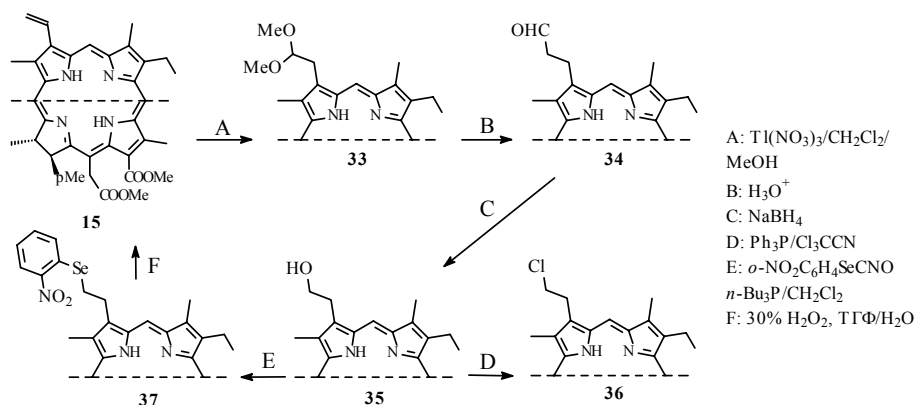
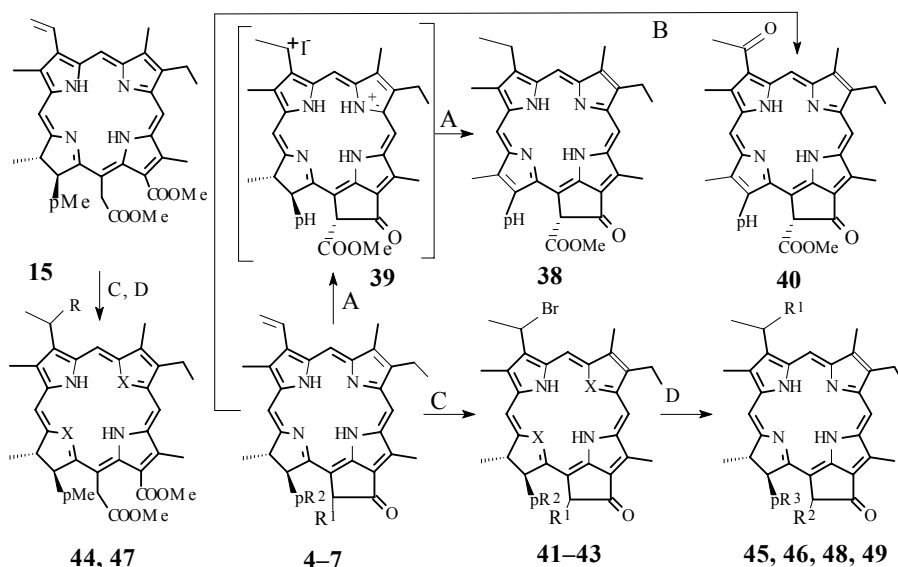


Схема 6. Синтез и пути модификации 3<sup>2</sup>-гидроксиэтильного заместителя

### Присоединение к винильной группе

Нагревание винилхлорина **4** с  $\text{HI}$  в  $\text{RN}_4\text{I}/\text{AcOH}$  приводит к этилпорфиру **38**. Предполагают, что принцип трансформации винилхлоринов в этилпорфирины (так называемая "HI-изомеризация") подразумевает первоначальное образование интермедиата **39**, который далее в несколько стадий трансформируется в соединение **38**. Выдерживанием хлорина **4** в системе  $\text{HI}/\text{AcOH}$  при комнатной температуре в присутствии кислорода получают ацетилпорфирин **40** с выходом 20–40% (так называемая "оксо-реакция") (подр. см. [68]) (схема 7).

Гидробромирование винильной группы хлоринов **5–7**, **15** проводят действием раствора  $\text{HBr}$  в  $\text{AcOH}$ . Обработка соответствующих пербромидов **41–44** спиртом [60, 69], водой или тиолом [70] приводит к алкокси-производным **45–47**, спирту **48** и меркаптопроизводному **49** (схема 7).

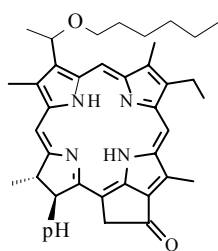


**4**  $R^1 = \text{COOMe}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; **5**  $R^1 = \text{COOMe}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; **6**  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ; **7**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ;  
**14**  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ; **41**  $X = \text{N}\cdot\text{HBr}$ ,  $R^1 = \text{COOMe}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; **42**  $X = \text{N}\cdot\text{HBr}$ ,  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ;  
**43**  $X = \text{N}\cdot\text{HBr}$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; **44**  $X = \text{N}\cdot\text{HBr}$ ,  $R = \text{Br}$ ; **45**  $R^1 = \text{OAlk}$ ,  $R^2 = \text{COOMe}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ;  
**46**  $R^1 = \text{OAlk}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ; **47**  $R = \text{OAlk}$ ,  $X = \text{N}$ ; **48**  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ;  
**49**  $R^1 = \text{SR}^4$  ( $R^4$  – остаток сахара),  $R^2 = R^3 = \text{H}$

A:  $\text{HI}/\text{PH}_4^+\Gamma/\text{AcOH}/\text{нагревание}$  (для получения **38** из **4** через первоначальное образование **39**);  
 B:  $\text{HI}/\text{AcOH}/\text{кислород}/\text{комнатная температура}$  (для получения **40** из **4**);  
 C:  $\text{HBr}-\text{AcOH}$ ;  
 D:  $\text{ROH}$  ( $R = \text{Alk}$ ) – для получения **45–47** из, соответственно, **41**, **43–44**; ( $R = \text{H}$ ) – для получения **48** из **42**;  $R^4\text{SH}$  ( $R^4$  – остаток сахара) – для получения **49**

Схема 7. Модификация периферической винильной группы с помощью галогеноводородов

Отмечено, что функционализация спиртами винильной группы производных хлорофиллов является удобным методом конструирования препаратов для ФДТ [6, 7, 60 и цит. лит.]. Так, соединение **50** (коммерческое название Photochlor®) проходит клинические испытания в США в качестве перспективного препарата для ФДТ рака [5, 6 и цит. лит.] (схема 8).



50 Photochlor®

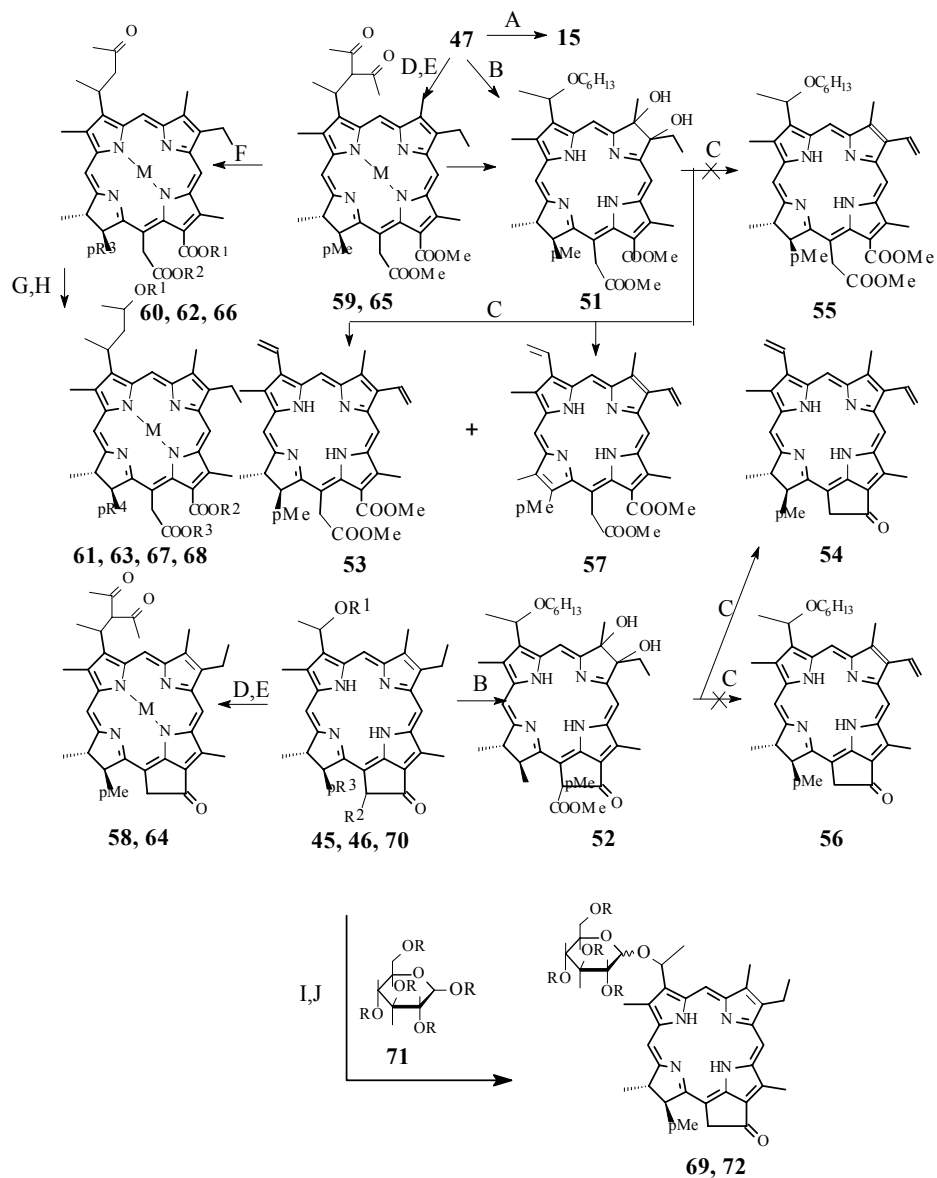
Схема 8

Предложены различные пути трансформации 3<sup>1</sup>-алкоксиэтильного [69, 71, 72] и 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильного [22, 70, 73–76] заместителя производных хлорофиллов.

**Термолиз 3<sup>1</sup>-алкоксиэтильных производных.** Нагревание в высоком вакууме алкоксиэтильного производного **47** приводит к образованию винилхлорина **15**. В более жестких условиях (1,2-дихлорбензол, 165 °С, 5 ч) происходит элиминирование спирта и воды в бактериохлоринах **51**, **52**, а также декарбометоксилирование соединения **52** с образованием соответствующих хлоринов **53**, **54**. Это превращение было обнаружено при попытке осуществления двойной дегидратации в положении 7, 8 бактериохлоринов **51**, **52** с целью получения легко функционализуемой 8-винильной группы соединений **55**, **56**. Отмечено, что в результате пиролиза бактериохлорина **51** образуется дивинилпорфирин **57** [69].

**Модификация 3<sup>1</sup>-алкоксиэтильного заместителя СН-кислотами.** В присутствии ацетата цинка соединения **46**, **47** легко взаимодействуют с СН-кислотой ацетилацетоном, образуя цинковые комплексы **58**, **59** с высоким выходом [71, 72]. При щелочной обработке хлорина **59** реализуется кетонное расщепление его β-дикетонатного остатка с образованием кетона **60**, восстановлением которого с помощью NaBH<sub>4</sub> получают спирт **61** [72]. Деметаллирование металлокомплексов **58–61** 6 н. соляной кислотой [71, 72] с последующей этерификацией интермедиатов **62**, **63** приводит к свободным основаниям **64–67**, а при ацетилировании гидроксигруппы хлорина **67** получают ацетат **68** [72].

**Гликозилирование 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильного заместителя.** В работе [70] сообщают о получении гликозидпирофеофорбидного соединения **69** гликозилированием 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильной группы хлорина **70** углеводом **71** в присутствии BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Удаление ацетильных групп углеводного фрагмента соединения **69** осуществляют при комнатной температуре в системе MeONa–MeOH и получают O-гликозидное производное **72** с выходом 87% (схема 9).



**45**  $R^1 = C_6H_{13}$ ,  $R^2 = COOMe$ ,  $R^3 = Me$ ; **46**  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = Me$ ; **58–61**  $M = Zn$ ;  
**60**  $R^1 = R^2 = R^3 = K$ ; **61**  $R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = K$ ; **62**  $M = 2H$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ; **63**  $M = 2H$ ,  
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ; **64**, **65**  $M = 2H$ ; **66**  $M = 2H$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = Me$ ; **67**  $M = 2H$ ,  $R^1 = H$ ,  
 $R^2 = R^3 = R^4 = Me$ ; **68**  $M = 2H$ ,  $R^1 = Ac$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = Me$ ; **69**, **71**  $R = Ac$ ; **70**  $R^1 = R^2 = H$ ,  
 $R^3 = Me$ ; **72**  $R = H$

A: нагревание в высоком вакууме; B:  $OsO_4/H_2S$ ; C: 1,2-дихлорбензол, 165 °C, 5 ч;  
D: ацетилацетон /  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ , 40–70 мин; E: 6 н. HCl; F: KOH/диоксан / 55 °C / 4 ч,  
далее 6 н. HCl, 4%  $H_2SO_4$  в MeOH; G:  $NaBH_4$  / MeOH / 40 °C / несколько часов, 6 н. HCl,  
 $CH_2N_2$  в  $Et_2O$ ; H:  $Ac_2O$  / пиридин / 6 ч; I:  $BF_3 \cdot Et_2O$  / **71**; J: MeONa/MeOH

Схема 9. Пути модификации 3<sup>1</sup>-алкокси- и 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильного заместителя производных хлорофиллов



**Создание стереогенного центра на основе 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильного заместителя.** При взаимодействии рацемической смеси 3<sup>1</sup>*R*- и 3<sup>1</sup>*S*-изомеров **70** с винилацетатом (донором ацильной группы) в толуоле в присутствии липазы *Amano PS* или *Toyobo* образуется соответствующий ацетат **73**, метанолиз которого в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит к смеси исходных спиртов, обогащенной 3<sup>1</sup>*R*-изомером **70**. Невысокий диастереомерный избыток (44%) винилацетата **73** обусловлен тем, что из-за большого размера хлоринного фрагмента 3-(1-гидроксиэтильная) группа хлорина **70** не может эффективно связаться с активным центром фермента, вследствие чего каталитическая активность липазы значительно понижена [73] (схема 10).

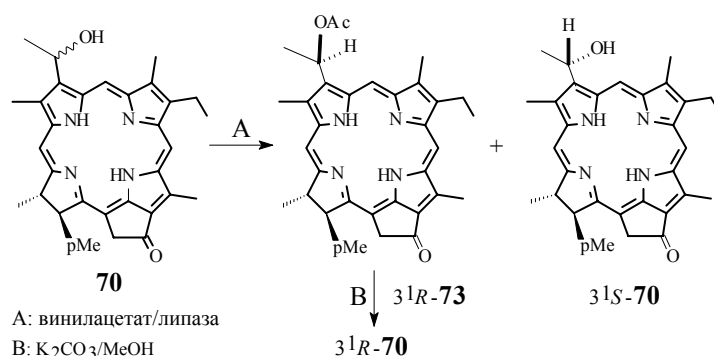


Схема 10. Создание стереогенного центра на основе 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильной группы

**Окисление 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильной группы в ацетильный заместитель.** Под действием KMnO<sub>4</sub> в Me<sub>2</sub>CO [22], (PyH)<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [74] и наиболее эффективно – с использованием системы Pr<sub>4</sub>NRuO<sub>4</sub>–Me(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O [73, 75] 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильную группу окисляют в ацетильную. Так, обработка хлорина **70** системой Pr<sub>4</sub>NRuO<sub>4</sub>–Me(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O приводит к ацетильному производному **74** с высоким выходом [73]. Интересно отметить, что обработка (PyH)<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> хлорина **75**, содержащего 3-(1-гидроксиэтильный) заместитель в присутствии 8-гидроксиметильного, приводит к образованию соответствующего 8-формилпроизводного **76** с выходом 79% [76]. По всей видимости, инертность 3-(1-гидроксиэтильной) группы по отношению к (PyH)<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> связана с пространственными затруднениями при координации объемной молекулы (PyH)<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> с достаточно малодоступной гидроксигруппой в положении 3<sup>1</sup> пиррофенфорбида **75** (схема 11).

Ацетильная группа легко вступает в реакции восстановления [73, 75, 77] и нуклеофильного присоединения [75, 77, 78].

**Восстановление ацетильной группы в 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильный заместитель.** Восстановление ацетильного фрагмента хлорина **74** до 3-(1-гидроксиэтил)производного **70** легко протекает под действием NaBH<sub>4</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH [75], при этом спирт **70** образуется в виде смеси диастереомеров.

Асимметрическое восстановление бораном ацетильной группы хлорина **74** в присутствии хиральных оксаборолидинов **77**, **78** приводит к селективному образованию хиральных производных **70**. Оксаборолидины

в такого рода превращениях являются эффективными хиральными компонентами. Отмечено, что восстановление на тетрапиррольном субстрате в присутствии (*S*)-оксаборолидинов приводит к образованию (*3*<sup>1</sup>*S*)-спирта **70** в качестве основного соединения, хотя восстановление "обычных" прохиральных кетонов ArCOX, наоборот, приводит к образованию *R*-спиртов. Такая "обращенная" стереоселективность связана с мультифункциональностью тетрапиррольного хромофора, различными стерическими эффектами и необычными электронными взаимодействиями между тетрапирролом и восстанавливающими агентами [73] (схема 11).

**Нуклеофильное присоединение к ацетильной группе.** Ацетильная группа легко образует дикетали [75, 78]. Так, под действием CH(OMe)<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и HCl/MeOH хлорин **74** трансформируется в производное **79** [75], кратковременная обработка которого 5% соляной кислотой приводит к образованию исходного ацетилхлорина **74** с выходом 100%. Эту последовательность превращений можно рассматривать как метод защиты ацетильной группы. Ацетильная группа 3-ацетилхлоринов малоактивна в отношении реактивов Гриньяра. Так, при действии EtMgBr на хлорин **80** с выходом 60% образуется спирт **81** – продукт атаки реактивом Гриньяра группы 8-СНО хлорина **80**. По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H, хлорин **81** образуется в виде эквимольной смеси диастереомеров. Таким образом, EtMgBr избирательно атакует наиболее активную 8-формильную группу в присутствии трех других потенциальных мест атаки (3,13-карбонильные и СООМе в 17-пропионовом остатке) [77] (схема 11).

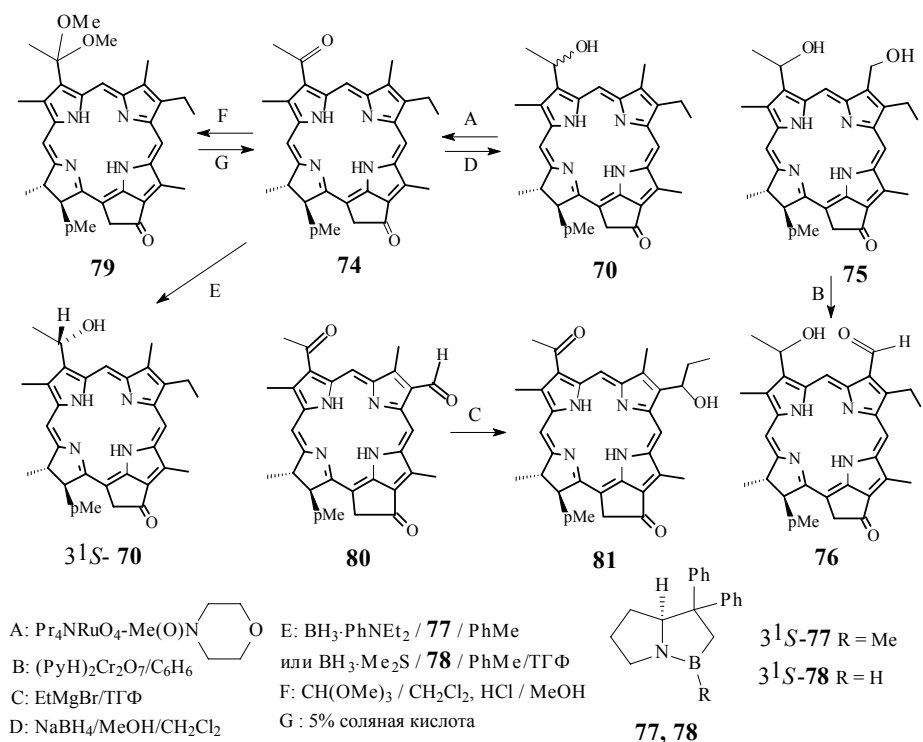


Схема 11. Окисление 3<sup>1</sup>-гидроксиэтильной группы в ацетильную группу и ее пути модификации

### Замещение при винильной группе

В условиях реакции Хека винилхлорины реагируют с различными ртутьорганическими молекулами [79–81]. Так, при обработке цинкового комплекса **82** модифицированным нуклеозидом **83** образуются *транс*- и *гем*-изомеры **84**, **85** с выходами, соответственно, 29 и 13%; безметалльный пиррофеофорбид **7** дает в основном *транс*-изомер **86** с выходом 17% и лишь следы *гем*-изомера **87**, а введение в реакцию цинкового комплекса  $13^1$ -деоксопроизводное **88** приводит к *транс*- и *гем*-изомерам **89**, **90** в практически эквивалентных количествах (8 и 9.6% соответственно) [81]. По всей видимости, выход и соотношение образующихся изомеров главным образом определяются строением исходного тетрапиррола (схема 12).

Известно, что *N,N*-диметилметилениммониййодид (соль Эшенмозера) является эффективным реагентом для введения диметиламинотимильной группы в пиррольный гетероцикл [82]. Так, при использовании в качестве пиррольных субстратов соединений **15**, **82** образуются соответствующие производные **91**, **92** с хорошим выходом. Исследование спектров ЯМР  $^1\text{H}$  аддуктов **91**, **92** показало, что диметиламинотимильная группа конденсируется с винильной группой только в *транс*-положение. Кватернизация аминов **91**, **92** с помощью MeI приводит к водорастворимым иодметилатам **93**, **94** [83, 84] (схема 12).

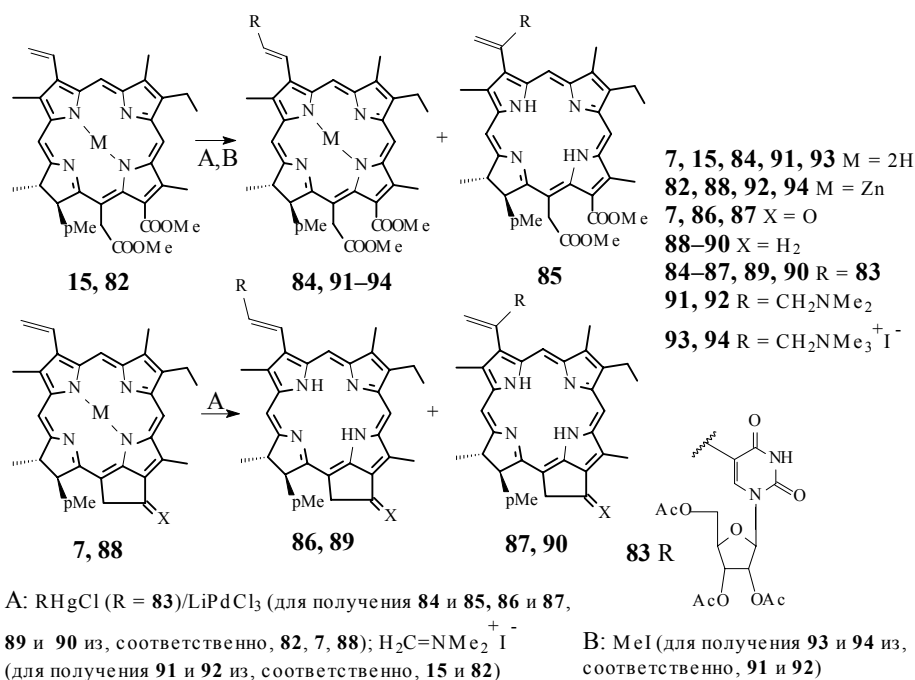
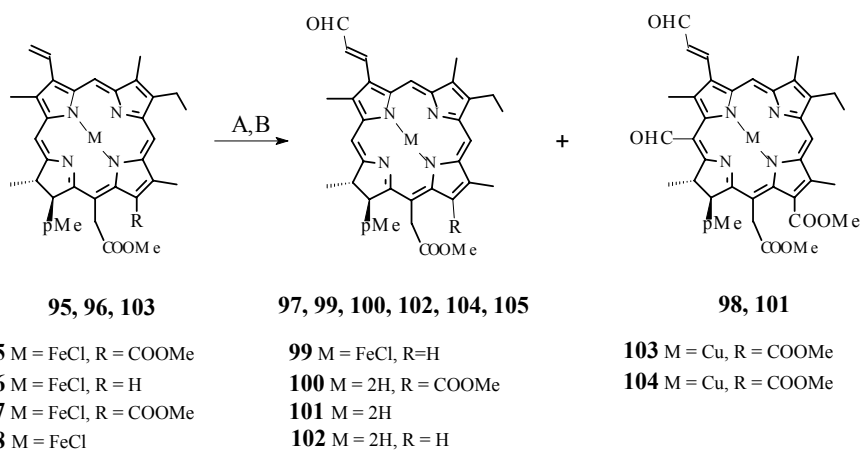


Схема 12. Введение остатков нуклеозидов и диметиламинотимильной группы по периферии хлороинового макроцикла

Повышенная электронная плотность на периферической винильной группе обуславливает ее активность в условиях реакции Вильсмайера. Так, при кратковременном нагревании до 100 °С металлокомплексов **95**, **96** в смеси POCl<sub>3</sub>/DMФА с последующим деметаллированием интер-медиатов **97** и **98**, **99** получают соответствующие формилпроизводные **100** и **101**, **102**. Отмечено, что при использовании в качестве субстрата металлокомплекса **95** образуются продукты моно- (**100**) и диформилирования **101**. В аналогичных условиях металлокомплекс **96** образует соединение **102** – результат атаки исключительно винильной группы хлорина **96** [85]. Селективная функционализация винильной группы может быть достигнута и в случае проведения реакции Вильсмайера на медном металлокомплексе. Так, при формилировании металлокомплекса **103** системой POCl<sub>3</sub>/DMФА после деметаллирования интермедиата **104** получают формильное производное **100** [50, 86] (схема 13).



A: POCl<sub>3</sub> / DMФА (для получения **97** и **98**, **99**, **104** из, соответственно, **95**, **96**, **103**)

B: кислотная обработка (для получения **100**, **101**, **102** из, соответственно, **97** и **104**, **98**, **99**)

Схема 13. Варианты введения альдегидной группы по периферии хлоринового макроцикла с использованием реакции Вильсмайера

### Элиминирование винильной группы

Электрофильное элиминирование винильной группы винилхлоринов (так называемое девинилирование) легко реализуется при их нагревании в расплаве резорцина. Основными побочными процессами, протекающими при девинилировании, являются 13<sup>2</sup>-декарбометоксилирование (см. раздел "Декарбометоксилирование в положении 13<sup>2</sup>-экзоцикла"), окисление хлоринового макроцикла в термически более устойчивый порфириновый и в случае девинилирования производных *b*-ряда – дополнительное деформирование. Так, при нагревании в расплаве резорцина металлокомплекса **105** образуется девинилхлорин **106**, а при использовании металлокомплекса *b*-ряда **107** – 3-девинил-7-деформилхлорин **108** [22] (схема 14).

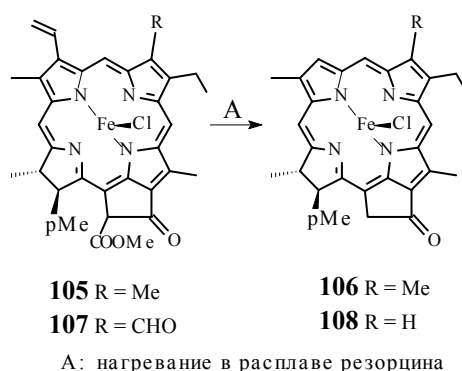


Схема 14. Элиминирование периферической винильной группы

## Пути модификации формильной группы

### Варианты введения формильной группы

К основным методам введения формильной группы в хлорированный макроцикл относятся окисление винильной группы (подробнее см. главу "Окисление винильной группы"), окисление группы 15-CH<sub>2</sub>COOH (подробнее см. раздел "Пути модификации карбоксильных групп продуктов раскрытия экзоцикла"), реакция Вильсмайера (подробнее см. [52, 65, 67, 87–89] и раздел "Замещение при винильной группе").

Для введения формильной группы предложена также фотохимическая модификация периферических заместителей [90, 91]. Так, при облучении хлорина **109** в растворе CCl<sub>4</sub> с последующим гидролизом промежуточного дихлорметильного производного **110** получают формильное производное **111** с хорошим выходом. Предполагают, что механизм образования интермедиата **110** основывается на сенсбилизации CCl<sub>4</sub>, частичном фотолизе до радикала CCl<sub>3</sub><sup>•</sup> и возможном стереоспецифическом замещении метильной группы хлорина **109** в положении 7 (схема 15).

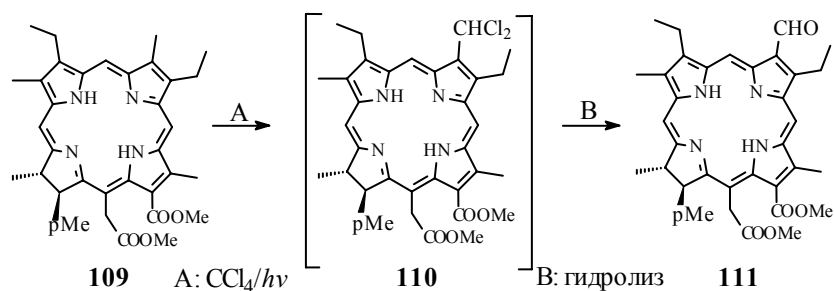
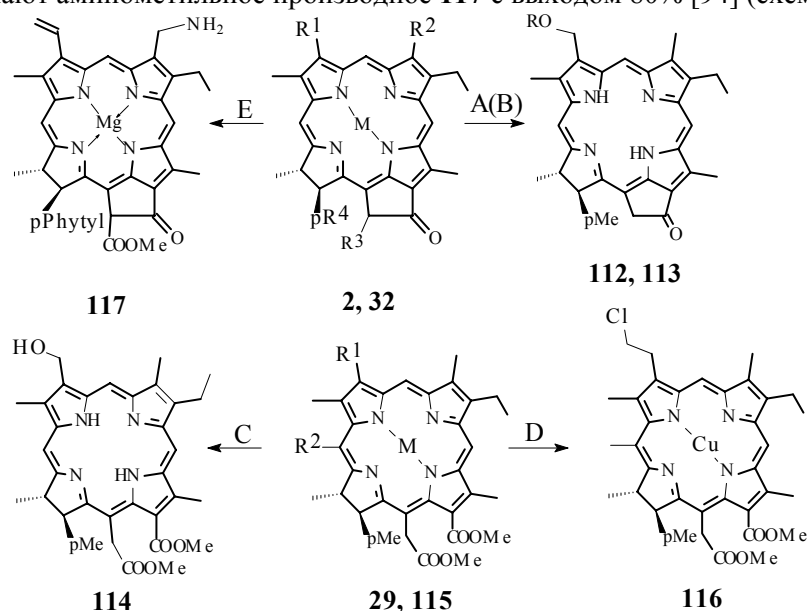


Схема 15. Фотохимический путь введения формильной группы

### Восстановление формильной группы

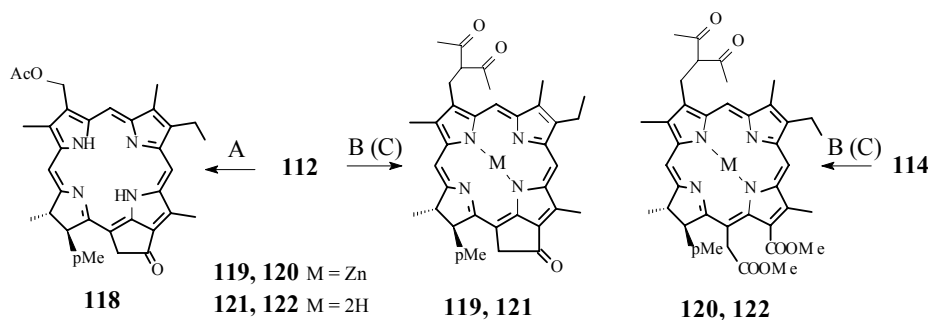
Формильная группа легко восстанавливается в гидроксиметильную под действием  $\text{NaBH}_4$  или  $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$  [22]. При использовании этих восстановителей на тетрапиррольном субстрате, содержащем несколько карбонильных групп, трудно достигнуть селективности восстановления формильной группы [28]. Избирательное восстановление формильной группы пиррофофорбида **32** в гидроксиметильный заместитель с образованием производного **112** проводят под действием  $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$  [92],  $\text{Bu}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  [55] или  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  [63]. Восстановительное алкилирование альдегидной группы хлорина **32** до метоксиметильного производного **113** проводят с приемлимым выходом под действием системы  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Et}_3\text{SiH}$  [92]. Под действием  $\text{NaBH}_4$  альдегид **29** трансформируют в спирт **114** [71]. Восстановление альдегидной группы в *мезо*-положении с помощью  $\text{NaBH}_4$  в условиях высокой кислотности приводит к метильной группе [50, 65]. Так, при обработке металло-комплекса **115** системой  $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$  получают производное **116** с высоким выходом [65]. В литературе также описано восстановительное аминирование альдегидной группы хлоринов [93, 94]. Так, при обработке хлорофилла **2** системой  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  получают аминометильное производное **117** с выходом 80% [94] (схема 16).



**2** M = Mg, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CHO, R<sup>3</sup> = COOMe, R<sup>4</sup> = Phytlyl; **29** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = H; **32** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; **112** R = H; **113** R = Me; **115** M = Cu, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, R<sup>2</sup> = CHO  
 A:  $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BH}(\text{OAc})_3^-$  или  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (для получения **112** из **32**); B:  $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{SO}_4 / \text{Et}_3\text{SiH}$  (для получения **113** из **32**); C:  $\text{NaBH}_4$  (для получения **114** из **29**); D:  $\text{NaBH}_4 / \text{AcOH}$  (для получения **116** из **115**); E:  $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{NaBH}_3\text{CN} / \text{MeOH}$  (для получения **117** из **32**)

Схема 16. Различные варианты восстановления альдегидной группы

Предложены методы модификации гидроксиметильной группы хлоринов **112**, **114**. Так, при обработке спирта **112** хлористым ацетилом в пиридине получают ацетоксипроизводное **118** [63]. Реакцией хлоринов **112**, **114** с СН-кислотой ацетилацетоном в присутствии ацетата цинка получают металлокомплексы **119**, **120**, кратковременная обработка которых 6 н. соляной кислотой приводит к свободным основаниям **121**, **122** [71] (схема 17).



A:  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ /ацетилацетон/110 °С (для получения **119, 120** из, соответственно, **112, 114**);  
 AcCl/пиридин (для получения **118** из **112**)  
 B: бн. соляная кислота (для получения **121, 122** из, соответственно, **119, 120**)

Схема 17. Пути модификации гидроксиметильной группы

### Окисление формильной группы

Окисление альдегидных групп хлорофиллов позволяет ввести карбоксильную группу в различные положения хлорофилового цикла. Так, альдегиды **12, 32** окисляют в карбоксипроизводные **123, 30** действием  $NH_2SO_3H$  и  $NaClO_2$  в присутствии 2-метил-2-бутена [63] (схема 18).

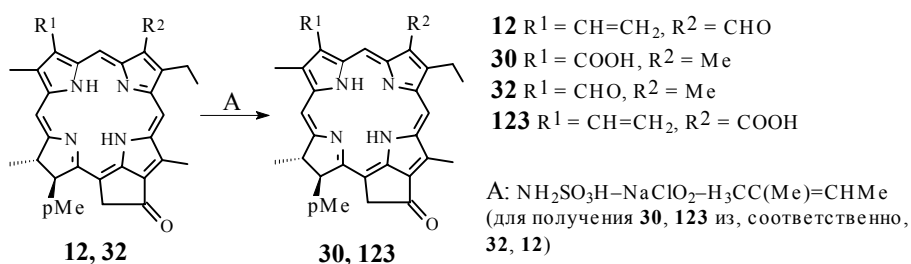


Схема 18. Окисление формильных групп производных хлорофиллов в карбоксильный заместитель

Введение карбоксильной группы в положения 3 или 7 макроцикла хлорофилла открывает широкие возможности ее дальнейшей модификации. Так, она может быть легко трансформирована в амидную [63, 95–97], сложноэфирную или ангидридную [63, 97] группы.

### Нуклеофильное присоединение к формильной группе

Альдегидная группа хлорофилла **2** и других формилхлорофилов содержит мощный нуклеофильный центр, что обуславливает легкость ее взаимодействия с широким спектром нуклеофилов.

### Получение иминопроводных

При комнатной температуре взаимодействие альдегида **10** с  $NH_2OH \cdot HCl$  в пиридине приводит к образованию альдоксима **124** [98]. Повышение температуры реакции до 100 °С позволяет получить оксимины в положении 13<sup>1</sup> различных производных хлорофиллов. В этих условиях

соединение **10** образует 3,13<sup>1</sup>-диоксим **125** [98], а производное **5** – 13<sup>1</sup>-монооксим **126** [99]. В аналогичных условиях альдегид **22** трансформируется в альдоксим **127**, при нагревании которого в уксусном ангидриде получают цианопроизводное **128** [85]. В работе [100] сообщают о получении оксима **129**.

Предложен метод разделения хлоринов рядов *a* и *b* с использованием реагента Жирара "Т" [49, 101]. Так, при действии этим реагентом на смесь хлоринов **5**, **10** в присутствии AcOH региоселективно образуется гидразид **130**. Ввиду высокой полярности гидразида **130** по сравнению с соединением **5** они легко разделяются колоночной хроматографией. Кислотный сольволиз гидразида **130** смесью MeOH/Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> приводит к исходному альдегиду **10**. Таким образом, реагент Жирара "Т" позволяет эффективно разделять форбиновые производные *a*- и *b*-рядов [49] (схема 19).

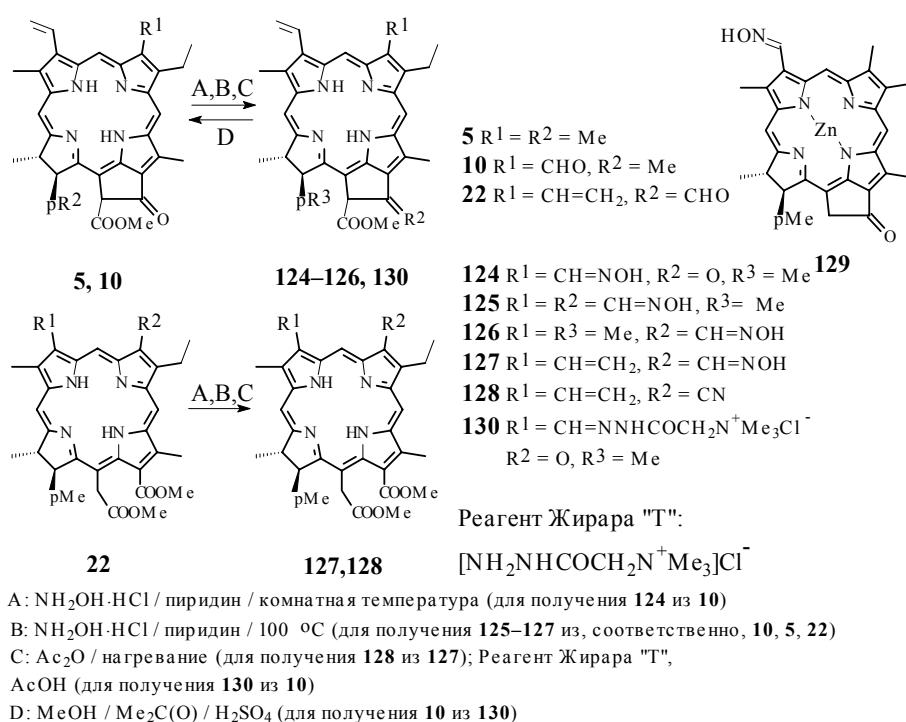


Схема 19. Получение иминопроводных на основе формильной группы производных хлорофиллов

Иминопроводные получают также на основе формильной группы в положении 15 (подробнее см. раздел "Пути модификации карбоксильных групп продуктов раскрытия экзоцикла").

### Получение винильных производных

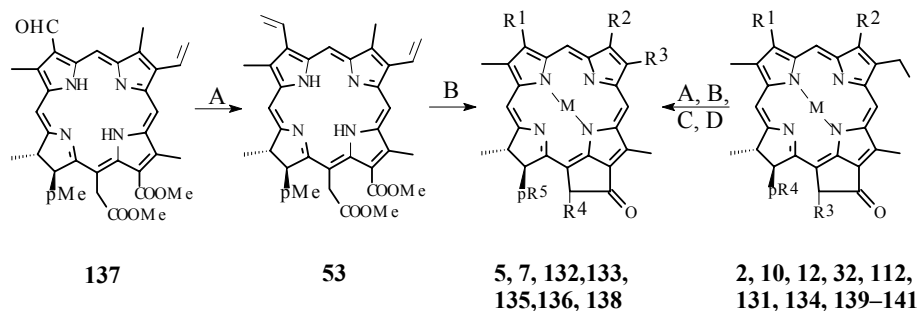
Использование реакции Виттига [51, 55, 56, 58, 102–106], Кневенагеля [104], Мак-Мурри [107–109], а также других конденсаций [57, 105, 110, 111] позволяет при правильном выборе стратегии эффективно конструировать различные винильные производные на основе формильной группы хлорофиллов.

**Реакция Виттига.** Обработка металлокомплекса **131** фосфораном



( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ ) приводит к образованию винильного производного **132** с выходом 32% [55], а при использовании в качестве формильного субстрата хлорофилла **2** образуется 7-винилпроизводное **133** с выходом 60% [102]. Безметалльные производные хлорофиллов тоже реагируют с фосфораном [55, 56, 103, 104] и его гомологами [51, 104], при этом форбиновые производные **10**, **12**, **32**, **134** образуют соответствующие этилиденхлорины **135**, **136**, **7**, **5** с низким выходом, а нефорбиновый хлорин **137** – производное **53** с выходом более 80% [56, 103].

Для получения винилфорбиновых производных было предложено два эффективных пути. Первый из них заключается в предварительном конструировании по реакции Виттига из формилхлорина **137** дивинилхлорина **53**, циклизация которого под действием сильного основания приводит к форбиновой структуре **138** с выходом 82% (подробнее см. главу "Рециклизация экзоцикла") [56]. Второй подход заключается в трансформации альдегидной группы форбиновых хлоринов **32**, **134** в реакционноспособные фосфониевые соли **139**, **140**, которые действием параформальдегида в присутствии эпоксипропана трансформируют в производные **7**, **5** с хорошим выходом. Для этого альдегидную группу хлоринов **32**, **134** восстанавливают в гидроксиметильные производные **112**, **141**, при обработке которых системой  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$  получают фосфониевые соли **139**, **140** [55] (схема 20).



**2** M = Mg,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Phytyl}$ ; **5** M = H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOMe}$ ; **7** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ; **10** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Me}$ ; **12** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Me}$ ; **32** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; **112** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; **131** M = Zn,  $\text{R}^1 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; **132** M = Zn,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ; **133** M = Mg,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Phytyl}$ ; **134** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CHO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COOMe}$ ; **135** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}=\text{CHMe}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Me}$ ; **136** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}=\text{CHMe}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Me}$ ; **138** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^4 = \text{COOMe}$ ; **139** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{Br}^-$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; **140** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{Br}^-$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COOMe}$ ; **141** M = 2H,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{COOMe}$

A:  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$  (для получения **5**, **7**, **53**, **132**, **133** из, соответственно, **134**, **32**, **137**, **131**, **2**)  
 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHMe}$  (для получения **135**, **136** из, соответственно, **10**, **12**); B:  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (для получения **138** из **53**);  $\text{Cu}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  (для получения **112**, **141** из, соответственно, **32** и **134**); C:  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$  (для получения **139**, **140** из, соответственно, **112**, **141**); D: параформальдегид / 1,2-эпоксипропан (для получения **5**, **7** из, соответственно, **140**, **139**)

Схема 20. Функционализация альдегидных групп хлорофиллов и их производных с использованием реакции Виттига

Наиболее детально реакция Виттига на формильном субстрате **32**

изучена в работе [104].

**Реакция Кневенагеля.** Катализируемое основанием взаимодействие альдегида **32** с малондинитрилом, диметилмалонатом и метилцианоацетатом приводит к соответствующим винильным производным **142–145** [104]. Показано, что выходы соединений **142–145** определяются нуклеофильной активностью используемых активированных метиленовых компонентов и стерическими эффектами при совместной координации объемной молекулы альдегида **32** с нуклеофилом (схема 21).

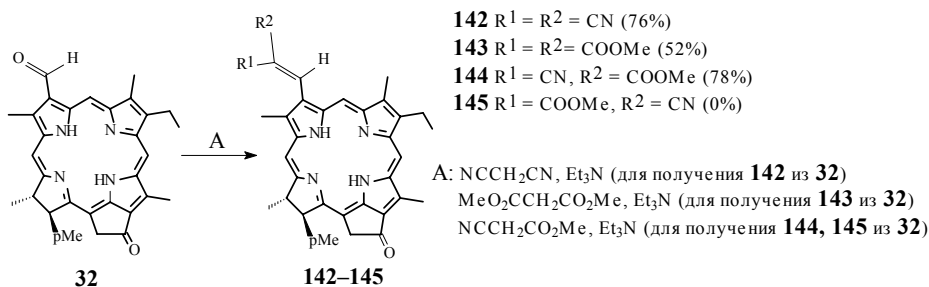
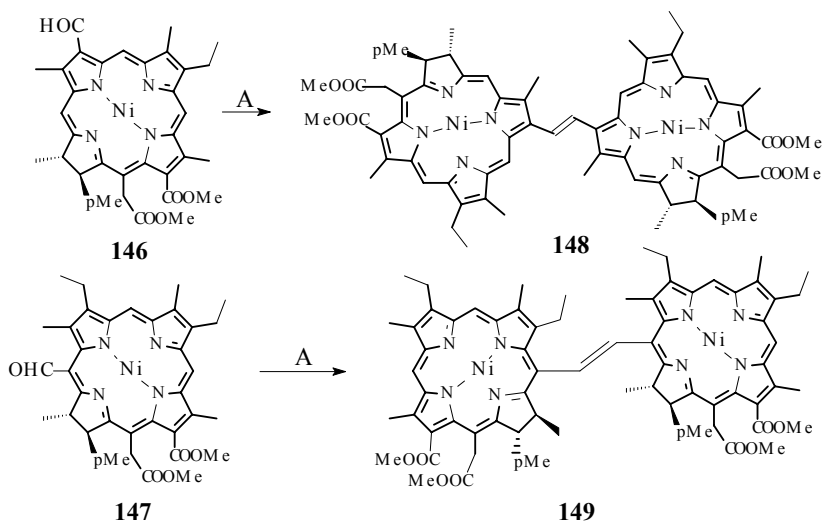


Схема 21. Взаимодействие альдегидной группы производного хлорофиллов с СН-кислотами по реакции Кневенагеля

**Реакция Мак-Мурри.** Эффективным методом синтеза гомо- [107–109] и гетеродимеров [108] различных тетрапирролов, мономеры которых соединены системой двойных связей, является реакция Мак-Мурри [112, 113]. В качестве субстратов для получения такого типа димеров чаще всего используют содержащие карбонильную группу тетрапирролы, при этом она может находиться в различных положениях макроцикла. Так, нагревание в 1,2-диметоксиметане никелевых комплексов **146, 147** с TiCl<sub>3</sub>(1,2-диметоксиэтан)<sub>1.5</sub> и цинк-медной парой приводит к соответствующим симметричным *транс*-этиленовым димерам **148, 149** [107] (схема 22).



A: TiCl<sub>3</sub>(1, 2-диметоксиэтан)<sub>1.5</sub> /Zn-Cu (для получения **148, 149** из, соответственно, **146, 147**)

Схема 22. Восстановительная димеризация формильных производных хлорофинов в условиях реакции Мак-Мурри

### Получение циангидринов и ацеталей

Формильная группа хлорофилла **2** реагирует с HCN и MeOH с образованием, соответственно, циангидрина **150** и ацетала **151** [22]. При взаимодействии с активными нуклеофилами альдегидные группы безметалльных производных хлорофиллов тоже образуют ацетали [56, 78, 103, 114, 115]. Так, обработка хлорина **32** 2,2-диметил-1,3-пропандиолом в присутствии *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H приводит к образованию циклического ацетала **152** с количественным выходом, а при использовании в качестве нуклеофила полициклического диола **153** образуются стереоизомерные ацетали **154**, **155** с выходом 79% [114]. При обработке альдегида **29** триметилортоформиатом в MeOH в присутствии TsOH получают димилацеталь **156** с выходом 92% [56].

Высокая поляризация связи C=O альдегидной группы хлорофиллов обуславливает легкость ее взаимодействия с реактивом Гриньяра. Так, при действии MeMgI на формильное производное **32** региоселективно образуются соответствующие спирты **157–159** с выходом от 75 до 81% в виде рацемической смеси диастереомеров [116] (схема 23).

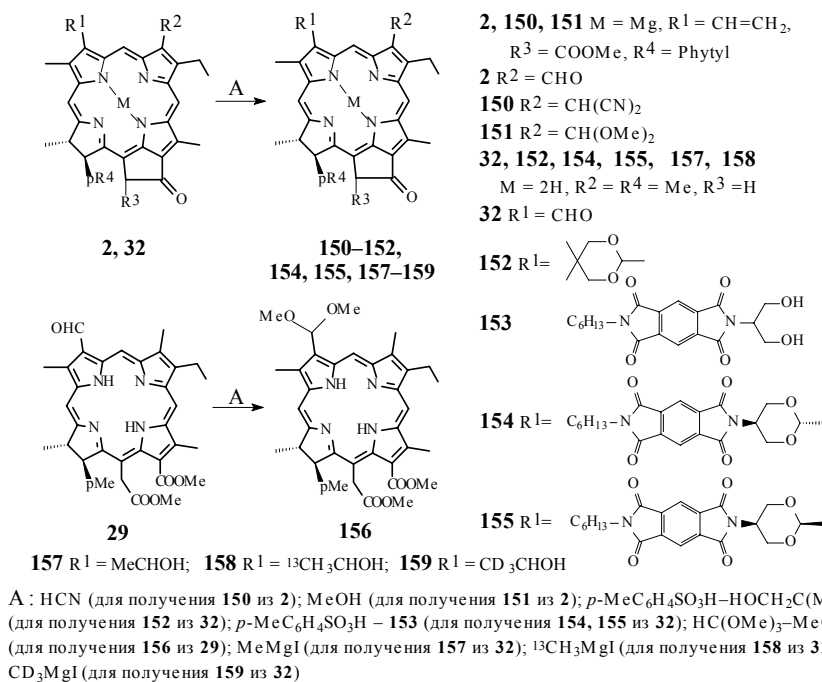
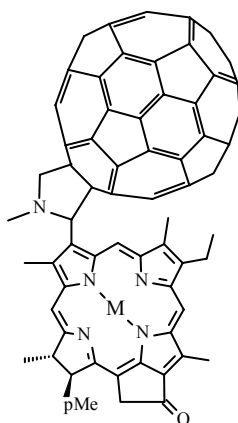


Схема 23. Получение циангидринов и ацеталей на основе формильной группы и их химические свойства

**Другие конденсации.** Для синтеза фуллеренпирофеофорбидных димеров использовался метод, предложенный Прато с сотр. [117]. Он заключается в присоединении азаметинового илида по связи 6–6 фуллерена. Так, нагревание в толуоле формилхлорина **32** с фуллереном и *N*-метилглицином приводит к образованию эпимеров **160** с выходом 49%, при обработке которых Zn(OAc)<sub>2</sub> в CHCl<sub>3</sub>/MeOH получают цинковый комплекс **161** с выходом 86% [118] (схема 24).



**160** M=2H    **161** M=Zn

Схема 24. Фуллерен-пирофеофорбидный димер

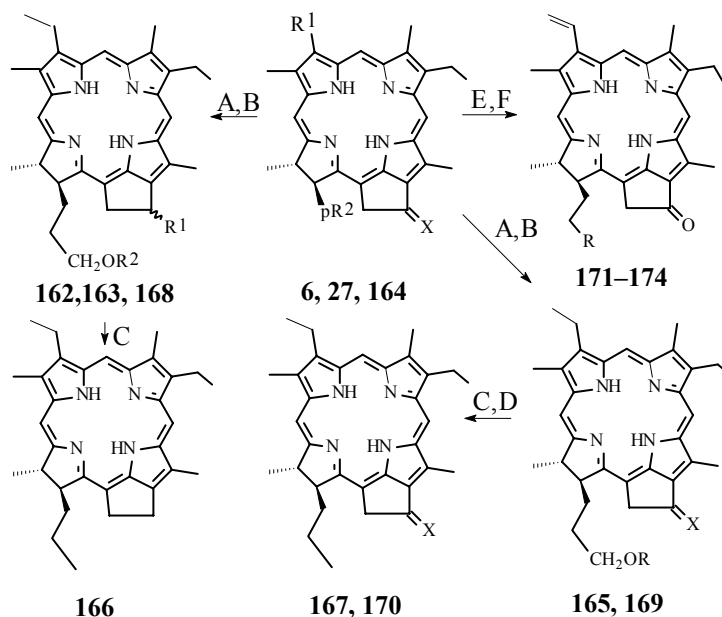
### Пути модификации 17-(2-алкоксикарбонилэтильной) группы хлорофиллов

#### Восстановление сложноэфирной группы

Под действием  $\text{LiAlH}_4$  происходит восстановление обоих карбонильных фрагментов хлорина **27** с образованием соединений **162**, **163**. Отмечено, что при этом группа  $17\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$  гладко восстанавливается до группы  $17\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , а  $13^2$ -карбонильный фрагмент – как до спиртовой, так и до метиленовой группы, что и обуславливает наличие двух основных продуктов восстановления **162**, **163** хлорина **27**. Предварительная защита  $13^2$ -карбонильного фрагмента хлорина **27** в виде кетала **164** позволяет под действием  $\text{LiAlH}_4$  при  $-78^\circ\text{C}$  провести региоселективное восстановление сложноэфирной группы хлорина **27** до гидроксипроизводного **165** [119] (схема 25).

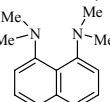
Предложены также пути трансформации спиртовых групп хлоринов **163**, **165** в метильные с образованием соединений **166**, **167**. Для этого спирты **163**, **165** сначала обрабатывают системой  $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с образованием мезитильных производных **168**, **169**, а затем восстанавливают их  $\text{LiAlH}_4$ , получая метильные производные **166**, **170** с выходом более 50%. Удаление защитной группы в хлорине **170** проводят обработкой соляной кислотой в ацетоне, что приводит к образованию хлорина **167** [119] (схема 25).

Превращение карбоксильной группы хлорина **6** в аминоэтильное производное **171** было проведено по реакции Курциуса в мягких условиях: карбоксипроизводное **6** нагревали с *t*-BuOH в присутствии дифенилфосфорилазида и  $\text{Et}_3\text{N}$ . Соответствующий азид **172**, теряя молекулу азота, перегруппировывается в изоцианат **173**, который *in situ* при взаимодействии с *t*-BuOH образует *трет*-бутилуретан **174**. Выход уретана **174** был повышен до 30% при замене триэтиламина на значительно более эффективный акцептор протонов **175**, который препятствовал образованию  $\text{HN}_3$  и за счет этого понижал выход побочных соединений. Кватернизованный амин **171** был получен кислотным гидролизом уретана **174** в EtAc с выходом 65% [120] (схема 25).



**6**  $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{O}$ ; **27**  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $X = \text{O}$ ; **162**  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ;  
**163**  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ; **164**  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $X = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ; **165**  $R = \text{H}$ ,  $X = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ; **167**  $X = \text{O}$ ;  
**168**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ms}$ ; **169**  $R = \text{Ms}$ ,  $X = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ; **170**  $X = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ; **171**  $R = \text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ ;

**172**  $R = \text{N}_3$ ; **173**  $X = \text{NCO}$ ; **174**  $R = \text{NHC}(\text{O})\text{Bu}$ ; **175**



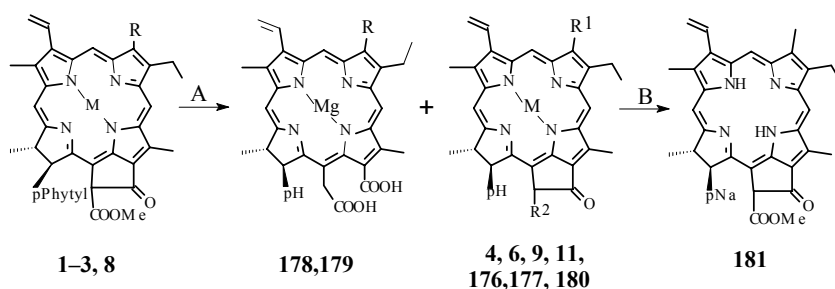
A:  $\text{LiAlH}_4 / 0^\circ\text{C}$  (для получения **162**, **163** из **27**);  $\text{LiAlH}_4 / -78^\circ\text{C}$  (для получения **165** из **164**);  
 B:  $\text{MsCl} / \text{Et}_3\text{N}$  (для получения **168**, **169** из, соответственно, **163** и **175**); C:  $\text{LiAlH}_4 / 0^\circ\text{C}$  для  
 получения **166** из **168**);  $\text{LiAlH}_4 / -7^\circ\text{C}$  (для получения **167** из **169**); D:  $\text{HCl} / \text{ацетон}$  (для  
 получения **170** из **167**); E:  $\text{N}_3\text{PO}(\text{OPh})_2 / t\text{-BuOH}$  / **175** (для последовательного получения  
**172–174** из **6**); F:  $3\text{M HCl} / \text{EtOAc}$  (для получения **171** из **174**)

Схема 25. Различные варианты восстановления сложноэфирной группы

### Гидролиз сложноэфирной группы

Эффективный гидролиз сложноэфирной группы хлорофиллов протекает в кислой и щелочной среде, а также под действием ферментов.

**Кислотный гидролиз.** Встряхивание в течение 5–30 мин эфирного раствора хлорофилла **1** с 30% соляной кислоты приводит к гидролизу фитилпропионатного остатка и удалению атома магния из молекулы хлорофилла с образованием феофорбида **4** [121, 122]. Гидролиз хлорофилла **2** до феофорбида **9** требует более высокой концентрации соляной кислоты, чем гидролиз хлорофилла **1** до феофорбида **4**. Это обстоятельство, а также различие в коэффициентах распределения  $\text{Et}_2\text{O}$ /соляная кислота успешно применяют для разделения соединений серий *a* и *b* [123]. По данным работы [124], гидролиз фитольного остатка феофетинов **3**, **8** в системе соляная кислота– $\text{Et}_2\text{O}$  сопровождается гидролизом фрагмента  $13^2\text{-CO}_2\text{Me}$  до группы  $13^2\text{-CO}_2\text{H}$  и ее последующим элиминированием с образованием соответствующих пирпроизводных **6**, **11**. Для региоселективного гидролиза фитилпропионатного остатка хлоринов **3**, **8** было предложено использование 80% водной  $\text{CF}_3\text{COOH}$  при  $0^\circ\text{C}$ , что позволяет получать хлорины **4**, **9** с выходом более 90% [124] (схема 26).



**1** M = Mg, R = Me; **2** M = Mg, R = CHO; **3** M = 2H, R = Me; **4** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOMe; **6** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **8** M = 2H, R = CHO; **9** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = COOMe; **11** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = H; **176** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOH; **177** M = Mg, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = COOH; **178** R = Me; **179** R = CHO; **180** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOH

A: соляная кислота / Et<sub>2</sub>O (для получения **4, 9** из, соответственно, **1** и **2**; побочное образование **6, 11** из, соответственно, **3** и **8**); 80% CF<sub>3</sub>COOH / 0 °C (для получения **4** и **9** из, соответственно, **3** и **8**); холодный раствор щелочи (образование **176, 178** и **177, 179** из, соответственно, **1** и **2**); фермент хлорофиллаза / водный ацетон (для получения **180** из **1**)  
 B: разбавленный раствор NaOH (для получения **181** из **4**)

Схема 26. Различные варианты гидролиза сложноэфирной группы

**Щелочной гидролиз.** Выдерживание хлорофиллов **1, 2** в холодном растворе щелочи приводит к отщеплению фитольного остатка с сохранением иона магния в макроцикле. Побочными реакциями являются гидролиз группы 13<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>Me до карбоксигруппы с образованием хлорофиллинов **176, 177** и продуктов раскрытия экзоцикла **178, 179** [37] (схема 26). Под действием водного раствора LiOH в ТГФ/MeOH метилпропионатный остаток производных пиррофеофорбида **7** гидролизуют до карбоксильной группы с выходом 80–82% [60].

**Ферментативный гидролиз.** Высокоэффективный гидролиз фитилпропионатного остатка хлорофиллов проводят под действием фермента хлорофиллазы [125 и цит. лит.], открытого Вильштеттером и Штоллем более 90 лет назад [126]. По данным работы [127], инкубирование хлорофилла **1** с хлорофиллазой в водном ацетоне при 22 °C приводит в течение 70 мин к образованию хлорофиллида **180** с выходом 96% (подробнее см. раздел "Различные варианты получения сложных эфиров на основе 17-(2-гидрокси(алкокси)карбонилэтильной) группы хлорофиллов").

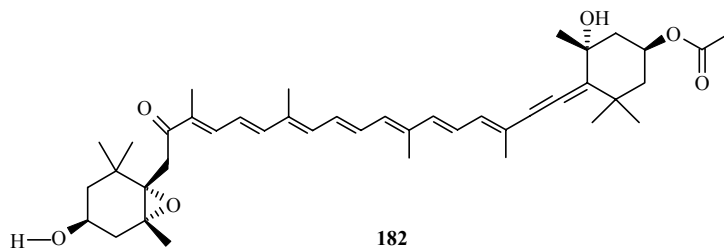
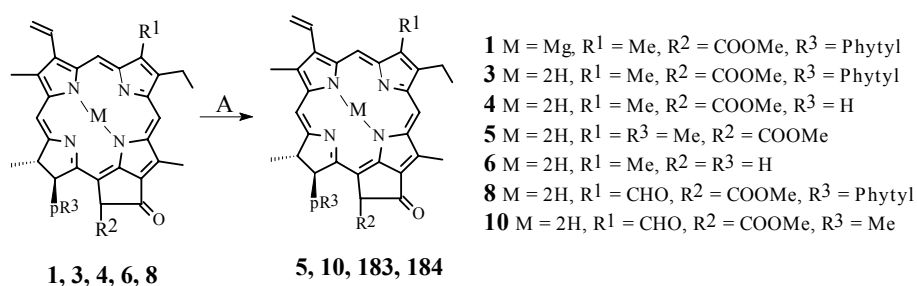
17-(2-Гидроксикарбонилэтильная) группа легко образует соли с сильными основаниями. Так, под действием разбавленного раствора NaOH феофорбид **4** и его различные производные превращаются в соответствующие водорастворимые натриевые соли **181** с высоким выходом [128, 129] (схема 26).

#### Различные варианты получения сложных эфиров на основе 17-(2-гидрокси (алкокси)карбонилэтильной) группы хлорофиллов

Под действием метанола в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [49] феофетины **3, 8** превращают с высоким выходом в соответствующие метиловые эфиры **5, 10**. Этерификацией кислоты **4** diazometаном получают метиловый эфир **5** [52].

Перезэтерификацию метиловых эфиров в их  $C_{(5)}-C_{(10)}$  гомологи проводят под действием  $ROH/H_2SO_4$  [59]. С целью получения сложных эфиров, содержащих длинноцепочечные и (или) лабильные фрагменты, используют стратегию предварительной активации сложноэфирной (карбоксильной) группы или проводят реакцию с высокоактивными этерифицирующими системами в мягких условиях [59, 66, 97, 124, 130–133]. Так, взаимодействие пиррофеофорбида **6** с полиеновым спиртом фукоксантином **182** в присутствии 2-хлор-1-метилпиридинийиодида и 4-диметиламинопиридина приводит к образованию сложного эфира **183** с приемлимым выходом [97].

Использование в качестве катализатора перезэтерификации фермента хлорофиллазы (см. раздел "Гидролиз сложноэфирной группы") позволяет в мягких условиях получать сложные эфиры, исходя из хлорофиллов и их производных [127, 134 и цит. лит.]. Так, инкубирование в присутствии хлорофиллазы хлорофилла **1** с метиловым эфиром аминокислоты серина приводит к образованию сложного эфира **184** с выходом 70–80% [134]. Показано, что производное **184** проявляет высокую противораковую активность [134] (схема 27).



**183** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = остаток фукоксантина **182**; **184** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOMe, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOMe

A: MeOH / кислота (для получения **5** или **10** из, соответственно, **3** и **8**); CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O (для получения **5** из **4**); **182** / 2-хлор-1-метилпиридинийиодид / 4-диметиламинопиридин (для получения **183** из **6**); фермент хлорофиллаза / HOCH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOMe (для получения **184** из **1**)

Схема 27. Этерификация 17<sup>2</sup>-карбоксильной и перезэтерификация 17<sup>2</sup>-сложноэфирной группы

### Получение амидных производных на основе 17-(2-гидроксикарбонилэтильной) группы хлорофиллов

Создание амидной связи на основе 17-(2-гидроксикарбонилэтильной) группы хлорофиллов и их производных является эффективным методом получения соединений, перспективных для использования в медицине [132, 135–157 и цит. лит.] и технике [158]. Оптимальной стратегией получения таких биоконъюгатов является применение методов пептидной химии. Так, при взаимодействии хлорина **14** с ди-*трет*-бутиласпаратом в присутствии дициклогексилкарбодиимида получают соединение **185**. Под действием  $\text{CF}_3\text{COOH}$  удаляют защиты карбоксильных групп аминокислотного остатка аддукта **185** и получают амидное производное **186** [4 и цит. лит.] – эффективный препарат (коммерческое название – "NPe6") для лечения различных форм рака методом ФДТ [4–6, 8, 142 и цит. лит.]. Отмечено, что диамид **187** является побочным продуктом получения амида **185** (схема 28).

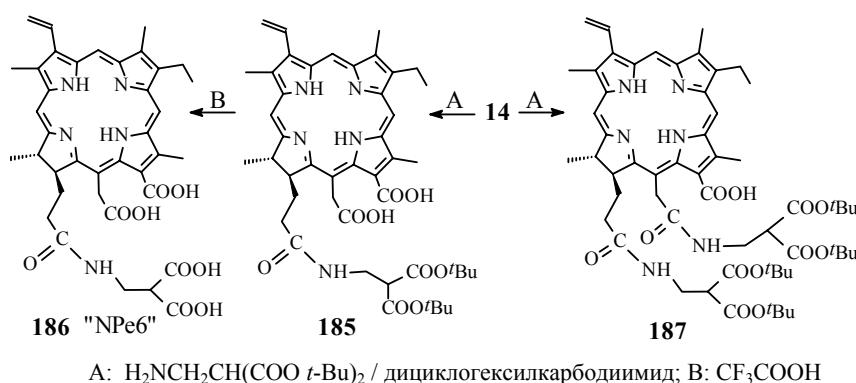
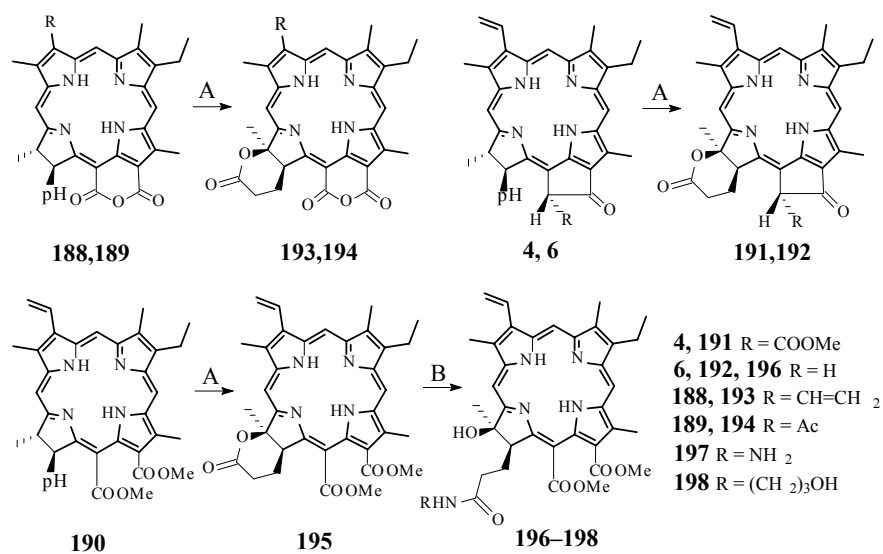


Схема 28. Стратегия синтеза эффективного препарата "NPe6" для лечения различных форм рака методом ФДТ

Разработан также альтернативный подход к получению 17<sup>2</sup>-амидных производных. Так, обработка 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном-1,4 различных производных хлорофиллов **4**, **6**, **188–190**, содержащих свободную 17<sup>2</sup>-карбоксильную группу, приводит к образованию лактонов **191–195** [159, 160]. При раскрытии лактона **195** N-нуклеофилами получают амиды **196–198** с хорошими выходами [161] (схема 29).





A: 2, 3-дихлор-5, 6-дицианобензохион (для получения **191-195** из, соответственно, **4, 6, 188-190**)  
 B: NH<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> или HO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (для получения, соответственно, **196-198** из **195**)

Схема 29. Стереоселективный синтез лактонного цикла в кольце D и получение 17<sup>2</sup>-амидных производных путем его раскрытия N-нуклеофилами

## Пути модификации экзоциклического фрагмента

Основной проблемой выделения и модификации хлорофиллов является высокая реакционная способность их экзоциклического фрагмента. Мощная активация атома водорода в положении 13<sup>2</sup> двумя карбонильными группами обуславливает легкость енолизации с участием связи C(13<sup>1</sup>)-C(13<sup>2</sup>). Для направленной модификации экзоцикла необходимо учитывать способность его енолят-аниона к быстрому и необратимому окислению кислородом воздуха (так называемый процесс "алломеризации" [9]) в присутствии оснований и (или) металлов (подр. см. [22, 28]). В настоящем обзоре наиболее детально рассматриваются некоторые базовые пути модификации экзоцикла без участия кислорода воздуха.

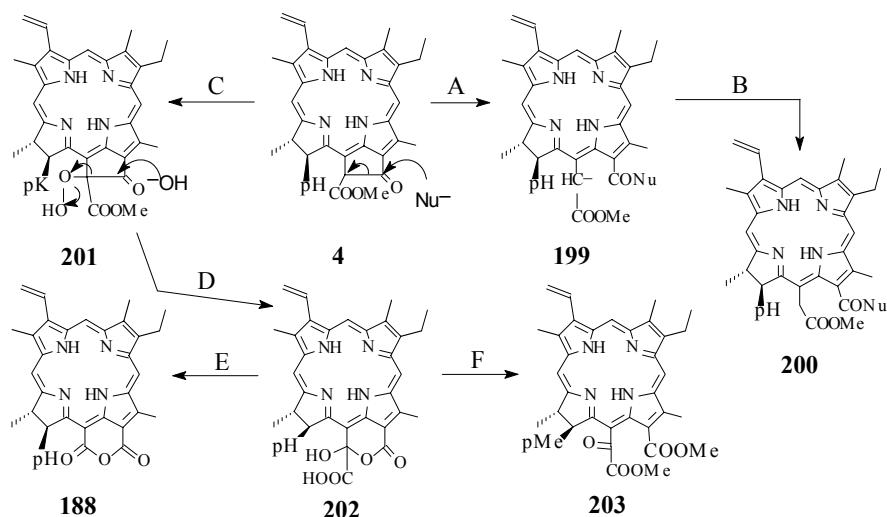
### Раскрытие экзоциклического фрагмента

**Механизмы раскрытия экзоцикла.** Под действием различных нуклеофилов экзоцикл хлорофиллов и их производных легко раскрывается с разрывом связи C(13<sup>1</sup>)-C(13<sup>2</sup>). Легкость раскрытия экзоцикла обусловлена наличием резонансно стабилизированного и стерически доступного нуклеофильного центра при атоме углерода 13<sup>1</sup>.

Механизм раскрытия экзоцикла без участия кислорода рассматривают как катализируемое основанием нуклеофильное присоединение к 13<sup>1</sup>-карбонильной группе форбина **4**, который через промежуточное образование карбоаниона **199** трансформируется в соединение **200** [28, 162].

Вероятно, ключевой стадией раскрытия экзоцикла с участием кисло-

рода является фрагментация в кислых условиях первоначально образующегося гидропероксида **201** с образованием так называемого "нестабильного хлорина" **202** [11]. Упаривание растворителя приводит к циклизации хлорина **202** в пурпурин **188**, а при этерификации диазометаном соединения **202** реализуется раскрытие его экзоциклического фрагмента с образованием производного **203** [49] (схема 30).



A:  $\text{Nu}^-$ ; B:  $\text{NuH}$ ; C: кислород воздуха,  $\text{KOH}$ ; D: подкисление; E: упаривание; F:  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$

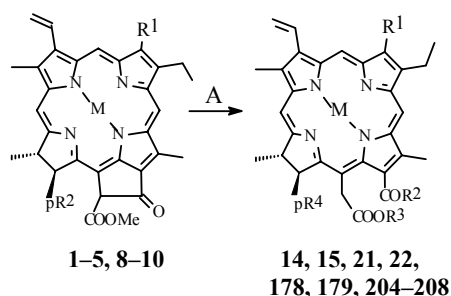
Схема 30. Варианты раскрытия экзоциклического фрагмента

**Раскрытие экзоцикла под действием O-нуклеофилов.** Щелочной гидролиз хлорофиллов **1**, **2** в отсутствие кислорода приводит, соответственно, к образованию магниевых комплексов **178**, **179** [22, 25]. Аналогично из свободных оснований **4**, **9** получают хлорины **14**, **21** [22].

Под действием метилат-аниона раскрытие экзоцикла феофорбидов **5**, **10** приводит к образованию хлоринов **15**, **22**. Так, при выдерживании феофорбидов **5**, **10** в течение 1 сут в атмосфере азота в системе  $\text{Ru}/\text{CH}_2\text{N}_2/\text{MeOH}$  получают хлорины **15**, **22** [22]. Метанолиз экзоциклического фрагмента феофорбидов **5**, **10** в системе  $\text{MeONa}/\text{TГФ}/\text{MeOH}$  позволяет получать триметилвые эфиры хлоринов **15** [50] и **22** [51] с хорошим выходом. Кратковременная обработка феофорбидов **5**, **10** 0.5% раствором  $\text{KOH}$  в  $\text{MeOH}$  в присутствии пиридина приводит, соответственно, к образованию триэфиров **15**, **22** с выходом более 70% [162] (схема 31).

**Раскрытие экзоцикла под действием N-нуклеофилов.** Под действием широкого спектра аминов экзоцикл хлорофиллов **1**, **2** и их производных **3**, **5**, **8** легко раскрывается с образованием соответствующих  $13^1$ -карбоксамидов **204–208** [22, 25, 147, 163–167]. Показано, что эффективность аминолиза экзоцикла определяется основностью используемого амина и стерическими эффектами при координации нуклеофильного центра  $13^1$  с азотсодержащим нуклеофилом [22, 25, 163]. Отмечено, что в присут-

ствии воды или этанола скорость образования 13<sup>1</sup>-карбоксамидов в большинстве случаев возрастает [166] (схема 31).



**1** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Phytlyl; **2** M = Mg, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = Phytlyl; **3** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Phytlyl; **4** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **5** M = 2H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **8** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = Phytlyl; **9** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = H; **10** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = Me; **14** M = 2H, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **15** M = 2H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OMe; **21** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **22** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; **178** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **179** M = Mg, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **204** M = Mg, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Phytlyl; **205** M = Mg, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Phytlyl; **206** M = 2H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>4</sup> = Phytlyl; **207** M = 2H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; **208** M = 2H, R<sup>1</sup> = CHO, R<sup>2</sup> = NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Phytlyl; **204–208** R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> = H, Alk, Ar, Hetero

A: щелочь / отсутствие O<sub>2</sub> (для получения **14, 21, 178, 179** из, соответственно, **4, 9, 1** и **2**); пиридин / CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> / MeOH, MeONa / ТГФ / MeOH или KOH / MeOH / пиридин (для получения **15, 22** из, соответственно, **5** и **10**); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH (для получения **204–208** из, соответственно, **1–3, 5** и **8**)

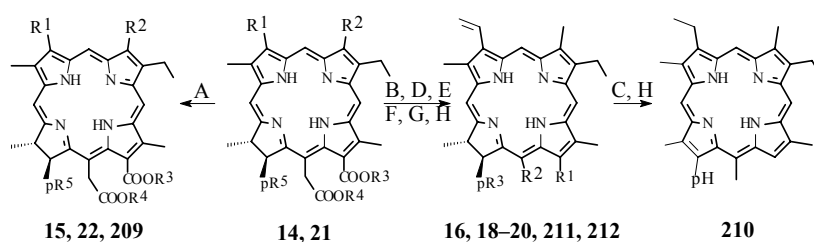
Схема 31. Нуклеофильное раскрытие экзоцикла без участия кислорода

### Пути модификации карбоксильных групп продуктов раскрытия экзоцикла

Карбоксильные группы хлоринов **14, 21** могут быть легко трансформированы в сложноэфирные. Так, взаимодействие хлоринов **14, 21** с CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> приводит, соответственно, к триметилowym эфирам **15, 22**. Этерификацией хлорина **14** бромметилацетатом в присутствии N,N-диизопропилэтиламина получают триэфир **209** [168]. Показано, что соединение **209** обладает значительной противораковой активностью [169 и цит. лит.].

Свободные карбоксильные группы хлорина **14** декарбоксилируются в следующем порядке: 15-CH<sub>2</sub>COOH > 13-COOH, при этом последовательно образуются хлорины **16, 20**. При пиролизе хлорина **20** получают устойчивый филлопорфирин XV **210** [37].

Селективным гидролизом триэфира **15** получают монокислоту **211** [22]. Активация группы 13-COOH хлорина **211** с помощью дициклогексилкарбодиимида позволяет получать биологически активные амиды **212** [170]. При пиролизе группа 13-COOH хлорина **211** отщепляется с образованием хлорина **19**. Гидролизом диэфира **19** получают дикислоту **18**, при пиролизе которой в пиридине получают хлорин **20** и порфирин **210** [22] (схема 32).



- 14** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H    **21** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CHO, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H  
**15** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me    **22** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CHO, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me  
**16** R<sup>1</sup> = COOH, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H    **209** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>OC(O)Me  
**18** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOH    **211** R<sup>1</sup> = COOH, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOMe, R<sup>3</sup> = Me  
**19** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOMe, R<sup>3</sup> = Me    **212** R<sup>1</sup> = C(O)NHR, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOMe, R<sup>3</sup> = Me,  
**20** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me    R – остаток стероидов и других гормонов

A : CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (для получения **15, 22** из, соответственно, **14, 21**); AcOCH<sub>2</sub>Br/EtN(*i*-Pr)<sub>2</sub> (для получения **209** из **14**);

B : пиролиз (для последовательного получения **16, 20** из **14**); C : пиролиз (для получения **210** из **20**);

D : гидролиз (для получения **211** из **15**); E : дициклогексилкарбодимид/RNH<sub>2</sub> (для получения **212** из **211**);

F : пиролиз (для получения **19** из **211**); G : гидролиз (для получения **18** из **19**); H : пиролиз (для получения **20** и **210** из **18**)

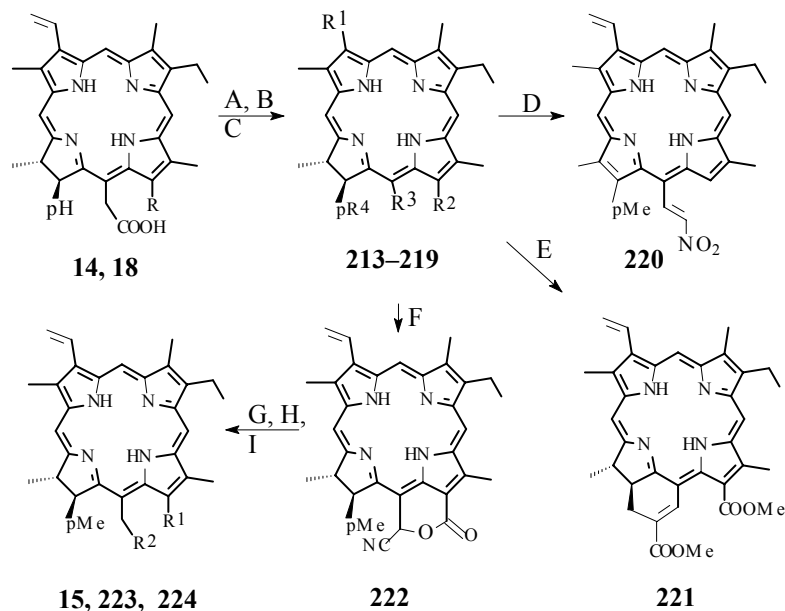
Схема 32. Этерификация и пиролиз карбоксильных групп продуктов раскрытия экзоцикла

Конечным продуктом пиролиза хлоринов *b*-ряда является порфирин **210**, что указывает на реализацию восстановления группы 7-СНО хлоринов *b*-ряда в жестких условиях [11].

Несмотря на близость структур хлоринов **14** и **18** их химические свойства значительно различаются. Так, обработка хлорина **14** перманганатом калия и последующая этерификация интермедиата **213** приводят к образованию формильного производного **214** с выходом менее 10%. В схожих условиях хлорин **18** трансформируется не в аналогичное формильное производное **215**, а с выходом более 20% образуется хлорин **216** – продукт окисления винильной и 13-СН<sub>2</sub>СООН групп хлорина **18**. При нагревании альдегида **214** с NH<sub>2</sub>ОН·НСl в водном пиридине происходит деформилирование с образованием родохлорина **217**, а в случае формильного производного **216** получают альдоксим **218**, который при нагревании с Ас<sub>2</sub>О образует нитрил **219** с хорошим выходом [85]. Отмечено, что при взаимодействии MeNO<sub>2</sub> с формильным производным **214** в присутствии пиридина и EtNH<sub>2</sub> образуется нитрометиленовое производное **220** [22] (схема 33).

Наличие в хлорине **214** трех С-нуклеофильных центров, расположенных по одну сторону хлоринового макроцикла, открывает большие возможности его дальнейшей модификации. Важно отметить, что направленная модификация хлорина **214** возможна как по пиррольному кольцу С, так и по кольцу D. Так, под действием системы MeONa/MeOH хлорин **214** вступает в реакцию внутримолекулярной альдольной конденсации с образованием пентациклического производного **221**, при этом реализуется модификация пиррольного кольца D [22]. Принцип построения дополнительного цикла на основе кольца С был использован Р. Вудвордом в качестве одной из последних стадий тотального синтеза хлорофилла **1** [171–174]. Так, при обработке хлорина **214** циановодородом получают

цианолактон **222**, при восстановлении которого системой Zn/AcOH с последующей этерификацией интермедиата **223** получают нитрил **224**. При сольволизе нитрила **224** системой AcOH–MeOH образуется производное **15** (схема 33).



**14** R = COOH; **15** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = COOMe; **18** R = H; **213** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = COOH, R<sup>3</sup> = CHO, R<sup>4</sup> = H; **214** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = COOMe, R<sup>3</sup> = CHO, R<sup>4</sup> = Me; **215** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CHO, R<sup>4</sup> = Me; **216** R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CHO, R<sup>4</sup> = Me; **217** R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = COOMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **218** R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH=NOH, R<sup>4</sup> = Me; **219** R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CN, R<sup>4</sup> = Me; **223** R<sup>1</sup> = COOH, R<sup>2</sup> = CN; **224** R<sup>1</sup> = COOMe, R<sup>2</sup> = CN

A: KMnO<sub>4</sub> (для получения **213** из **14**); этерификация (для получения **214** из **213**); KMnO<sub>4</sub>, этерификация (для получения **216** из **18**); B: NH<sub>2</sub>OH·HCl / нагревание (для получения **217**, **218** из, соответственно, **214** и **216**); C: As<sub>2</sub>O / нагревание (для получения **219** из **218**); D: MeNO<sub>2</sub> / EtNH<sub>2</sub> / пиридин (для получения **220** из **214**); E: MeONa / MeOH (для получения **221** из **214**); F: HCN (для получения **222** из **214**); G: Zn / AcOH (для получения **223** из **222**); H: этерификация (для получения **224** из **223**); I: AcOH / MeOH (для получения **15** из **224**)

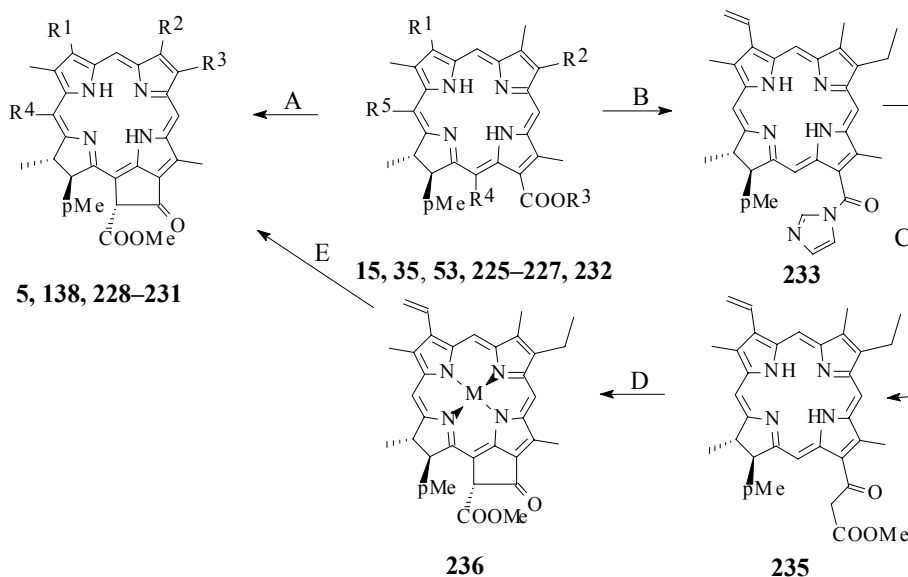
Схема 33. Дополнительные варианты модификации карбоксильных групп продуктов раскрытия экзоцикла

### Рециклизация экзоцикла

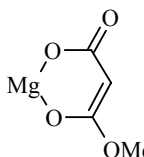
**Катализируемая основаниями рециклизация экзоцикла.** В анаэробных условиях под действием сильных оснований различные производные хлорофиллов **15**, **35**, **53**, **225–227**, содержащие фрагменты 13-COOMe и 15-CH<sub>2</sub>COOMe, гладко циклизуются в соответствующие феофорбиды **5**, **228**, **138**, **229–231** [50, 51, 56, 65]. Так, кратковременное нагревание хлорина **226** с *t*-BuOK в системе *t*-BuOH/Py приводит к феофорбиду **230** с выходом 97% [65]. Предполагается, что рециклизация экзоцикла проходит по механизму конденсации Дикмана [51] (схема 34).

Рециклизация экзоцикла является оптимальным методом получения форбинов **138**, **228–231**, синтез которых непосредственно из феофорбидов **5**, **10** неэффективен (см. также "Получение винильных производных").

**Фотолитическая рециклизация экзоцикла.** Альтернативный путь построения экзоциклического фрагмента хлорофилла основывается на использовании в качестве исходного соединения хлорина **232**, содержащего фрагмент 13-COOH и вакантное положение 15 [175]. Так, обработка хлорина **232** N,N'-карбонилдиимидазолом приводит к карбоксимидазолу **233**, при взаимодействии которого с хелатом **234** получают β-кетозфир **235**. Циклизацию нефорбинового хлорина **235** в форбиновый металлокомплекс **236** проводят последовательной обработкой 2 экв.  $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_3$  и фотолизом. Деметаллирование металлокомплекса **236** проводят действием  $\text{SO}_2$  и соляной кислоты и в результате получают феофорбид **5**. Важно отметить, что этот многостадийный путь построения экзоциклического фрагмента был предварительно разработан и оптимизирован на модельных порфириновых системах [176–180] (схема 34).



**5**  $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ; **15**  $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ; **35**  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ; **53**  $R^1 = R^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ; **138**  $R^1 = R^3 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ; **225**  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ; **226**  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = R^5 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ; **227**  $R^1 = R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = R^5 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ ; **228**  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ; **229**  $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ; **230**  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ; **231**  $R^1 = R^3 = \text{Et}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{Me}$ ;

**232**  $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ; **234** ; **236**  $M = \text{Ti}^{3+}\text{CF}_3\text{COO}^-$

A : основание (для получения **5**, **228**, **138**, **229–231** из, соответственно, **15**, **35**, **53**, **225–227**);  
 B : N,N'-карбонилдиимидазол (для получения **233** из **232**); C : **234** (для получения **235** из **233**);  
 D :  $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_3$ , фотолиз (для получения **236** из **235**); E :  $\text{SO}_2$  и соляная кислота (для получения **5** из **236**)

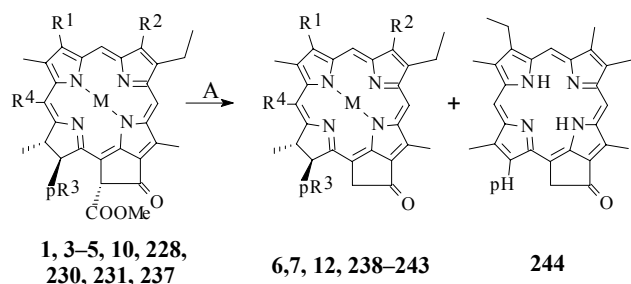
Схема 34. Пути рециклизации экзоциклического фрагмента

## Декарбометоксилирование в положении 13<sup>2</sup>-экзоцикла

При нагревании в высококипящих растворителях форбиновые производные хлорофиллов, содержащие группу COOMe в циклопентаноновом фрагменте, **1**, **3–5**, **10**, **228**, **230**, **231**, **237** легко теряют ее с образованием соответствующих устойчивых пиропроизводных **238**, **239**, **6**, **7**, **12**, **240–243**. Элиминирование фрагмента 13<sup>2</sup>-COOMe легко протекает как на металлокомплексах **1**, **237** [181, 182], так и на безметалльных производных **3–5**, **10**, **228**, **230**, **231** [11, 43, 49, 50, 65, 181]. Отмечено, что при продолжительном нагревании феофорбида **4** в пири-дине протекает побочная реакция – термическая изомеризация пиропроизводного **6** в устойчивый филлоэритрин **244** [11].

Универсальным растворителем для проведения декарбометоксилирования феофорбидов рядов *a* и *b* является коллидин (2,4,6-триметилпиридин) [49]. Так, применение коллидина позволяет получать пиропеофорбид **7** с выходом более 90%, при этом время пиролиза феофорбида **5** составляет 90 мин и не наблюдается образования побочных продуктов. В аналогичных условиях феофорбид **10** трансформируется в пиропеофорбид **12** с выходом более 80% [49].

Эффективный метод декарбометоксилирования соединения **5** предложен в патенте [183]. Так, при пиролизе хлорина **5** в двухфазной системе H<sub>2</sub>O/высококипящий растворитель образуется пиропроизводное **7** с количественным выходом, причем использование двухфазной системы применяют для крупномасштабного получения пиропроизводного **7** (схема 35).



А: нагревание в высококипящем растворителе (для получения **238**, **239**, **6**, **7**, **12**, **240–243** из, соответственно, **1**, **3–5**, **10**, **228**, **230**, **231**, **237**); побочное образование **244** при пиролизе **4**)

**1**, **238** M = Mg, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Phytol, R<sup>4</sup> = H; **3**, **239** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Phytol, R<sup>4</sup> = H; **4**, **6** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **5**, **7** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H; **10**, **12** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = CHO, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H; **228**, **240** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H; **230**, **241** M = 2H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; **231**, **242** M = 2H, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; **237**, **243** M = Mg, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H

Схема 35. Декарбометоксилирование в положении 13<sup>2</sup> хлорофиллов и их форбиновых производных

Анализ данных по методам модификации периферических замести-

телей хлорофиллов *a* и *b* свидетельствует об их поистине неисчерпаемом синтетическом потенциале и перспективности этих реакций при разработке направленных методов синтеза производных, обладающих широким спектром полезных свойств.

*Авторы выражают искреннюю благодарность к. х. н. А. С. Лермонтову и А. Э. Воронкову (Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва) за эффективную помощь в систематизации литературных данных.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **6**.
2. D. Gust, T. A. Moore, In *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **8**, 153.
3. Н. В. Коновалова, Р. П. Евстигнеева, В. Н. Лузгина, *Успехи химии*, **70**, 1059 (2001).
4. E. D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brückner, *Tetrahedron*, **54**, 4151 (1998).
5. T. D. Mody, *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, **4**, 362 (2000).
6. R. K. Pandey, *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, **4**, 368 (2000).
7. R. K. Pandey, G. Zheng, in *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **6**, 157.
8. I. MacDonald, T. J. Dougherty, *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, **5**, 105 (2001)
9. R. Willstätter, A. Stoll, *Untersuchungen über Chlorophyll*, J. Springer, Berlin, 1913.
10. H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akad. Verlagsges., Leipzig, 1937, **2**, Pt 1.
11. H. Fischer, A. Stern, *Die Chemie des Pyrrols*, Akad. Verlagsges., Leipzig, 1940, **2**, Pt 2.
12. *The Chlorophylls*, Eds. L. P. Vernon, G. R. Seely, Acad. Press, London, 1966.
13. Г. П. Гуринович, А. Н. Севченко, К. Н. Соловьев, *Спектроскопия хлорофилла и родственных ему соединений*, Наука и техника, Минск, 1968.
14. G. S. Marks, *Heme and Chlorophyll*, Van Nostrand, London, 1969.
15. H. Scheer, *Chlorophylls*, CRC Press, Boca Raton Ann Arbor, Boston, London, 1991.
16. A. Stoll, E. Wiedemann, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **1**, 159 (1938).
17. A. Stoll, E. Wiedemann, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **2**, 538 (1952).
18. J. C. Kephart, *Econ. Bot.*, **9**, 3 (1955).
19. S. Aronoff, in *Handbuch der Pflanzenphysiologie*, Ed. W. Ruhland, Springer-Verlag, Berlin, 1960, **5**, Pt 1, 234.
20. A. S. Holt, in *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, Ed. T. W. Goodwin, Acad. Press, London, 1965, 3.
21. S. Aronoff, in *The Chlorophylls*, Eds. L. P. Vernon, G. R. Seely, Acad. Press, London, 1966, 3.
22. G. R. Seely, in *The Chlorophylls*, Eds. L. P. Vernon, G. R. Seely, Acad. Press, London, 1966, 67.
23. H. H. Inhoffen, *Pure and Appl. Chem.*, **17**, 443 (1968).
24. H. H. Inhoffen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **26**, 284, (1968).
25. A. H. Jackson, in *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, Ed. T. W. Goodwin, 2<sup>nd</sup> ed., Acad. Press, London, 1975, **1**, 1.
26. H. Brockmann, Jr., in *The Porphyrins*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **2**, 288.
27. A. H. Jackson, in *The Chemistry of Natural Products*, Ed. R. H. Thomson, Blackie, Glasgow, 1985, 395.
28. P. H. Hynninen, in *Chlorophylls*, Ed. H. Scheer, CRC Press, Boca Raton Ann Arbor, Boston, London, 1991, 145.



29. J. E. Falk, *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Elsevier, Amsterdam, 1964.
30. A. Treibs, *Das Leben und Wirken von Hans Fischer*, Hans Fischer Gesellschaft, München, 1971.
31. *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975.
32. J.-H. Fuhrhop, in *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, 593.
33. F. R. Hopf, D. G. Whitten, in *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, 667.
34. J. H. Fuhrhop, K. M. Smith, in *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, 757.
35. K. M. Smith, in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Ed. S. Coffey, 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier, Amsterdam, 1977, **4 B**, 237.
36. D. Dolphin, *The Porphyryns*, Acad. Press, New York, 1978.
37. R. K. DiNello, C. K. Chang, in *The Porphyryns*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **1**, 289.
38. H. Scheer, in *The Porphyryns*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **2**, 1.
39. H. Scheer, H. H. Inhoffen, in *The Porphyryns*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **2**, 45.
40. F. R. Hopf, D. G. Whitten, in *The Porphyryns*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **2**, 161.
41. J. W. Buchler, in *The Porphyryns*, Ed. D. Dolphin, Acad. Press, New York, 1978, **2**, 389.
42. K. M. Smith, in *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. P. G. Sammes, Pergamon Press, Oxford, 1979, **4**, 321.
43. О. И. Койфман, К. А. Аскарлов, Б. Д. Березин, Н. С. Ениколопян, в кн. *Порфирины: структура, свойства, синтез*, под ред. Н. С. Ениколопяна, Наука, М, 1985, 175.
44. Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, в кн. *Порфирины: структура, свойства, синтез*, под ред. Н. С. Ениколопяна, Наука, Москва, 1985, 239.
45. K. M. Smith, in *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **1**, 1.
46. M. D. G. H. Vicente, in *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **1**, 149.
47. H. J. Callot, R. Ocampo, in *The Porphyrin Handbook*, Eds. K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Acad. Press, Boston, MA, 2000, **1**, 349.
48. G. B. Moss, *Pure and Appl. Chem.*, **59**, 779 (1987).
49. G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2517 (1973).
50. K. M. Smith, G. M. F. Bisset, M. J. Bushell, *Bioorg. Chem.*, **9**, 1 (1980).
51. K. M. Smith, M. J. Bushell, J. Rimmer, J. F. Unsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2437 (1980).
52. K. M. Smith, D. A. Goff, D. J. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4946 (1985).
53. K. M. Smith, D. A. Goff, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4954 (1985).
54. A. S. Holt, H. V. Morley, *Can. J. Chem.*, **37**, 507 (1959).
55. R. Fischer, N. Engel, A. Henseler, A. Gossauer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1046 (1994).
56. B. Gerlach, S. E. Brantley, K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **63**, 2314 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 243863 (1998).
57. M. R. Wasielewski, D. G. Johnson, M. P. Neimczyk, G. L. Gaines, M. P. O'Neil, W. A. Svec, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6482 (1990).
58. G. P. Wiederrecht, W. A. Svec, M. P. Niemczyk, M. R. Wasielewski, *J. Phys. Chem.*, **99**, 8918 (1995).
59. H. Tamiaki, S. Miyata, Y. Kureishi, R. Tanikaga, *Tetrahedron*, **52**, 12421 (1996).
60. R. K. Pandey, A. B. Sumlin, S. Constantine, M. Aoudia, W. R. Potter, D. A. Bellnier, W. B. Henderson, M. A. Rodgers, K. M. Smith, T. J. Dougherty, *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 194 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 142405 (1996).
61. R. K. Pandey, M. Isaac, I. MacDonald, C. J. Medforth, M. O. Senge, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **62**, 1463 (1997).
62. А. Ф. Миронов, *Рос. хим. журн.*, № 5, 23 (1998).
63. A. Osuka, Y. Wada, S. Shinoda, *Tetrahedron*, **52**, 4311 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 289075 (1996).
64. D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, P. A. Liddel, in *Methods in Enzymology*, Ed. L. Packer,

- Acad. Press, N. Y., 1992, **213**, 87.
65. K. M. Smith, J. M. F. Bisset, M. J. Bushell, *J. Org. Chem.*, **45**, 2218 (1980).
  66. M. R. Wasielewski, W. A. Svec, B. T. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1961 (1978).
  67. S. E. Brantley, B. Gerlach, M. M. Olmstead, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 937 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 185929 (1997).
  68. P. H. Hynninen, *Liebigs Ann. Chem.*, 835 (1990).
  69. G. Zheng, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *J. Org. Chem.*, **64**, 3751 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 73470 (1999).
  70. A. A. Aksenova, Yu. L. Sebyakin, A. F. Mironov, *Russian J. Bioorg. Chem.*, **27**, 124 (2001).
  71. V. Yu. Pavlov, A. V. Reshetnikov, G. V. Ponomarev, in *Abstracts of 1-st International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines*, Dijon, France, 2000, 519.
  72. A. В. Решетников, Т. А. Бабушкина, Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, *XTC*, 213 (2001).
  73. H. Tamiaki, M. Kouraba, K. Takeda, S.-i. Kondo, R. Tanikaga, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2101 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 230557 (1998).
  74. A. F. Mironov, *Proceedings of SPIE, The International Society for Optical Engineering*, **2728**, 150 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 201808 (1996).
  75. H. Tamiaki, T. Miyatake, R. Tanikaga, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 267 (1997).
  76. H. Tamiaki, M. Omoda, M. Kubo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1631 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 228575 (1999).
  77. H. Tamiaki, T. Tomida, T. Miyatake, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1415 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 81273 (1997).
  78. H. Falk, G. Hoornaert, H.-P. Isenring, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 2347 (1975).
  79. I. K. Morris, K. M. Snow, N. W. Smith, K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **55**, 1231 (1990).
  80. X. Jiang, R. K. Pandey, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1607 (1996).
  81. X. Jiang, R. K. Pandey, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 365 (1995).
  82. M. Ono, R. Lattman, K. Inomata, C. Lehmann, T. Früh, A. Eschenmoser, *Croat. Chem. Acta*, **58**, 627 (1985).
  83. R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, N. W. Smith, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Tetrahedron*, **48**, 7591 (1992).
  84. K. M. Smith, R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, N. W. Smith, P. Iakovides, T. J. Dougherty, *Proceedings of SPIE, The International Society for Optical Engineering*, **1645**, 274 (1992).
  85. A. W. Nichol, *J. Chem. Soc. (C)*, 903 (1970).
  86. V. Wray, U. Jürgens, H. Brockmann, Jr., *Tetrahedron*, **35**, 2275 (1979).
  87. H. Brockmann, jun., U. Jürgens, M. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2133 (1979).
  88. U. Jürgens, H. Brockmann, Jr., *Liebigs Ann. Chem.*, 472 (1982).
  89. S. Mettath, M. Shibata, J. L. Alderfer, M. O. Senge, K. M. Smith, R. Rein, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *J. Org. Chem.*, **63**, 1646 (1998).
  90. U. Jürgens, H. Brockmann, Jr., *J. Chem. Res. S.*, 181 (1979).
  91. U. Jürgens, H. Brockmann, Jr., *J. Chem. Res. M.*, 2379 (1979).
  92. H. Tamiaki, M. Amakawa, Y. Shimono, R. Tanikaga, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *Photochem. and Photobiol.*, **63**, 92 (1996).
  93. H. Tamiaki, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *Photosynth. Res.*, **41**, 245 (1994).
  94. R. C. Davis, S. L. Ditson, A. F. Fentiman, R. M. Pearlstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6823 (1981).
  95. P. A. Liddell, D. Barrett, L. R. Makings, P. J. Pessiki, D. Gust, T. A. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5350 (1986).
  96. D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, A. A. Krasnovsky, jun., P. A. Liddell, D. Nicodem, J. DeGraziano, P. Kerrigan, L. R. Makins, P. J. Pessiki, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 5684 (1993).
  97. A. Osuka, S. Shinoda, S. Marumo, H. Yamada, T. Katoh, I. Yamazaki, Y. Nishimura, Y. Tanaka, S. Taniguchi, T. Okada, K. Nozaki, T. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 3255 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 55637 (1996).
  98. A. Stoll, E. Wiedemann, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 456 (1934).
  99. A. Stoll, E. Wiedemann, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 163 (1934).
  
  100. S. Knapp, B. Huang, T. J. Emge, S. Sheng, K. Krogh-Jespersen, J. A. Potenza, H. J. Schugar, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7977 (1999).
  101. H. R. Wetherell, M. J. Hendrickson, *J. Org. Chem.*, **24**, 710 (1959).

102. T. J. Michalski, J. E. Hunt, J. C. Hindman, J. J. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4875 (1985).
103. B. Gerlach, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5431 (1996).
104. H. Tamiaki, M. Kouraba, *Tetrahedron*, **53**, 10677 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 205387 (1997).
105. M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.*, **92**, 435 (1992).
106. G. P. Wiederrecht, M. P. Niemczyk, W. A. Svec, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 81 (1996).
107. L. Jaquinod, D. J. Nurco, C. J. Medforth, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, M. M. Olmstead, K. M. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1013 (1996).
108. R. Paolesse, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, L. Jaquinod, K. R. Gerzevske, D. J. Nurco, M. O. Senge, S. Licocchia, T. Boschi, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3869 (1996).
109. L. Jaquinod, M. O. Senge, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, K. M. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1840 (1996).
110. D. J. Johnson, M. P. Niemczyk, D. W. Minsek, G. R. Wiederrecht, W. A. Svec, G. L. Gaines, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 5692 (1993).
111. G. Zheng, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, A. N. Kozyrev, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2409 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 277323 (1997).
112. J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, *J. Org. Chem.*, **54**, 3748 (1989).
113. J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, **89**, 1513 (1989).
114. A. Osuka, S. Marumo, Y. Wada, I. Yamazaki, T. Yamazaki, Y. Shirakawa, Y. Nishimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2909 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 29485 (1996).
115. H. Tamiaki, M. Kubo, T. Oba, *Tetrahedron*, **56**, 6245 (2000).
116. H. Tamiaki, Y. Shimono, A. Graham, M. Rattray, R. Tanikaga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 2085 (1996).
117. M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9798 (1993).
118. J. Helaja, A. Y. Tauber, Y. Abel, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, I. Kilpeläinen, P. Hynninen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2403 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 336858 (1999).
119. R. J. Abraham, A. E. Rowan, N. W. Smith, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1047 (1993).
120. A.-S. Fabiano, D. Allouche, Y.-H. Sanejouand, N. Paillous, *Photochem. and Photobiol.*, **66**, 336 (1997).
121. P. H. Hynninen, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1771 (1973).
122. P. H. Hynninen, M. R. Wasielewski, J. J. Katz, *Acta Chem. Scand., B.*, **33**, 637 (1979).
123. P. H. Hynninen, S. Lötjönen, *Synthesis*, 539 (1980).
124. M. R. Wasielewski, W. A. Svec, *J. Org. Chem.*, **45**, 1969 (1980).
125. R. Gaffar, S. Kermasha, B. Bisakowski, *J. Biotechnology*, **75**, 45 (1999).
126. R. Willstätter, A. Stoll, *Liebigs Ann. Chem.*, **380**, 148 (1911).
127. T. J. Michalski, J. E. Hunt, C. Bradshaw, A. M. Wagner, J. R. Norris, J. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5888 (1988).
128. I. Sakata, S. Nakajima, K. Koshimizu, N. Samejima, K. Inohara, H. Takata, Eur. Pat. Appl. EP 142732; *Chem. Abstr.*, **103**, 123271 (1985).
129. M. Nakazato, Jpn. Pat. 04139186; *Chem. Abstr.*, **117**, 178303 (1992).
130. S. G. Boxer, R. R. Bucks, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1883 (1979).
131. S. G. Boxer, G. L. Closs, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5406 (1976).
132. M. Karasawa, T. Otani, M. Uchimoto, K. Aizawa, H. Kawabe, Eur. Pat. Appl. EP 322198; *Chem. Abstr.*, **112**, 76802 (1990).
133. P. Wongsinkongman, A. Brossi, H.-K. Wang, K. F. Bastow, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 583 (2002).
134. V. Rosenbach-Belkin, L. Chen, L. Fiedor, I. Tregub, F. Pavlotsky, V. Blumfeld, Y. Salomon, A. Scherz, *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 174 (1996).
135. J. C. Bommer, B. F. Burnham, Eur. Pat. Appl. EP 200218; *Chem. Abstr.*, **106**, 85048 (1987).
136. A. Dagan, S. Gatt, S. Cerbu-Karabat, J.-C. Mazière, C. Mazière, R. Santus, E. L. Engelhardt, K. A. Yeh, C. C. Stobbe, M. C. Fenning, J. D. Chapman, *Int. J. Cancer*, **63**, 831 (1995).
137. D. Kessel, *J. Photochem. and Photobiol., B.*, **39**, 81, (1997).
138. N. S. Soukos, M. R. Hamblin, T. Hasan, *Photochem. and Photobiol.*, **65**, 723 (1997).
139. T. V. Akhlynina, D. A. Jans, A. A. Rosenkranz, N. V. Statsyuk, I. Y. Balashova, G. Toth, I. Pavo, A. B. Rubin, A. S. Sobolev, *J. Biol. Chem.*, **272**, 20328 (1997).
140. L.-M. Wong Kee Song, K. K. Wang, A. R. Zinsmeister, *Cancer*, **82**, 421 (1998).

141. N. S. Soukos, L. A. Ximenez-Fyvie, M. R. Hamblin, S. S. Socransky, T. Hasan, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2595 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 22293 (1999).
142. S. W. Taber, V. H. Fingar, C. T. Coots, T. J. Wieman, *Clin. Cancer Res.*, **4**, 2741 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 179373 (1999).
143. R. K. Pandey, A. N. Kozyrev, T. J. Dougherty, US Pat. 5864035; *Chem. Abstr.*, **130**, 139207 (1999).
144. T. V. Akhlynina, D. A. Jans, N. V. Statsyuk, I. Y. Balashova, G. Toth, I. Pavo, A. Rosenkranz, B. S. Naroditsky, A. S. Sobolev, *Int. J. Cancer*, **81**, 734 (1999).
145. J. Kbadem, A. A. Veloso, F. Tolentino, T. Hasan, M. Hamblin, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **40**, 3132 (1999).
146. B. Robinson, A. R. Morgan, H. L. Narciso, Jr., PCT Int. Appl. WO 97 05127; *Chem. Abstr.*, **126**, 211973 (1997).
147. G. Zheng, M. Aoudia, D. Lee, M. A. Rodgers, K. M. Smith, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3113 (2000).
148. C. R. Rovaldi, A. Pievsky, N. A. Sole, P. M. Friden, D. M. Rothstein, P. Spacciapoli, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 3364 (2000).
149. A. Gijssens, L. Missiaen, W. Merlevede, P. Dewitte, *Cancer Res.*, **60**, 2197 (2000).
150. I. Sheyhedin, T. Okunaka, H. Kato, Y. Yamamoto, N. Sakaniwa, C. Konaka, K. Aizawa, *Lasers in Surgery and Medicine*, **26**, 83 (2000).
151. M. Del Governatore, M. R. Hamblin, E. E. Piccinini, G. Ugolini, T. Hasan, *British J. Cancer*, **82**, 56 (2000).
152. J. Usuda, T. Okunaka, K. Furukawa, T. Tsuchida, Y. Kuroiwa, Y. Ohe, N. Saijo, K. Nishio, C. Konaka, H. Kato, *Int. J. Cancer*, **93**, 475 (2001).
153. T. Nagae, K. Aizawa, N. Uchimura, D. Tani, M. Abe, K. Fujishima, S. E. Wilson, S. Ishimaru, *Lasers in Surgery and Medicine*, **28**, 381 (2001).
154. K. Mori, S. Yoneya, K. Anzail, S. Kabasawa, T. Sodeyama, G. A. Peyman, D. Moshfeghi, *Retina—The J. of Retinal and Vitreous Diseases*, **21**, 499 (2001).
155. J. Kopeček, P. Kopečková, T. Minko, Z. R. Lu, C. M. Peterson, *J. Controlled Release*, **74**, 147 (2001).
156. J. G. Shiah, Y. Sun, P. Kopečková, C. M. Peterson, R. C. Straight, J. Kopeček, *J. Controlled Release*, **74**, 249 (2001).
157. S. I. Ogura, Y. Fujita, T. Kamachi, I. Okura, *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, **5**, 486 (2001).
158. Y. Kureishi, H. Shiraishi, H. Tamiaki, *J. Electroanal. Chem.*, **496**, 13 (2001).
159. A. F. Mironov, A. V. Efremov, O. A. Efremova, R. Bonnett, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6775 (1997).
160. A. F. Mironov, A. V. Nechaev, *Russian J. Bioorg. Chem.*, **27**, 141 (2001).
161. A. B. Нечаев, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 2002.
162. S. Löfjónen, P. H. Hynninen, *Synthesis*, 541 (1980).
163. A. Weller, R. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1575 (1954).
164. F. C. Pennington, S. D. Boyd, H. Horton, S. W. Taylor, D. G. Wolf, J. J. Katz, H. H. Strain, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3871 (1967).
165. P. A. Ellsworth, C. B. Storm, *J. Org. Chem.*, **43**, 281 (1978).
166. F. C. Pennington, N. B. Boettcher, J. J. Katz, *Bioorg. Chem.*, **3**, 204 (1974).
167. L. Ma, D. Dolphin, *Tetrahedron*, **52**, 849 (1996).
168. R. D. Poterz, S. A. Chernomorsky, US Pat. 5599831; *Chem. Abstr.*, **126**, 154558 (1997).
169. D. Kessel, R. D. Poretz, *Photochem. and Photobiol.*, **71**, 94 (2000).
170. S. C. Mohr, R. Ray, PCT Int. Appl. WO 97 34637; *Chem. Abstr.*, **127**, 304808 (1997).
171. R. B. Woodward, *Angew. Chem.*, **72**, 651 (1960).
172. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3800 (1960).
173. R. B. Woodward, *Pure and Appl. Chem.*, **2**, 383 (1962).
174. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron*, **46**, No. 22, 7599 (1990).
175. K. M. Smith, W. M. Lewis, *Tetrahedron*, **37**, 399 (1981).

176. M. T. Cox, T. T. Howarth, A. H. Jackson, G. W. Kenner, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1232 (1969).
177. G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 844 (1972).
178. M. T. Cox, T. T. Howarth, A. H. Jackson, G. W. Kenner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 512 (1974).
179. M. T. Cox, A. H. Jackson, G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 516 (1974).
180. G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 527 (1974).
181. F. C. Pennington, H. H. Strain, V. A. Svec, J. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1418 (1964).
182. A. Y. Tauber, R. K. Kostianen, P. H. Hynninen, *Tetrahedron*, **50**, 4723 (1994).
183. B. C. Robinson, A. S. Phadke, S.-J. S. H. Lee, D. Sengupta, US Pat. 5973141; *Chem. Abstr.*, **131**, 299317 (1999).

*Государственное учреждение  
Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича  
РАМН, Москва, 119121  
e-mail: geli@softel.ru*

*Поступило в редакцию 22.10.2002*