

А. В. Решетников, Т. А. Бабушкина<sup>а</sup>, Г. В. Кириллова<sup>б</sup>,  
Г. В. Пономарев

## ПОРФИРИНЫ

### 39\*. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОРФИРИНОВ И ХЛОРИНОВ С 2-АЦЕТИЛ-1-МЕТИЛ-3-ОКСОБУТИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Порфирины и хлорины, содержащие остатки ацетилацетона в периферических заместителях  $[-\text{CH}(\text{Me})\text{CHAc}_2]$ , в щелочных условиях превращаются в соответствующие дезацетилированные соединения с остатками  $[-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ac}]$ . Восстановлением последних в форме кислот с помощью борогидрида натрия после этерификации получены соответствующие спирты и их ацетаты с разветвленным периферическим заместителем  $[-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{Me}]$ . Порфирины и хлорины с такими заместителями в водорастворимой форме могут представить интерес в качестве новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака.

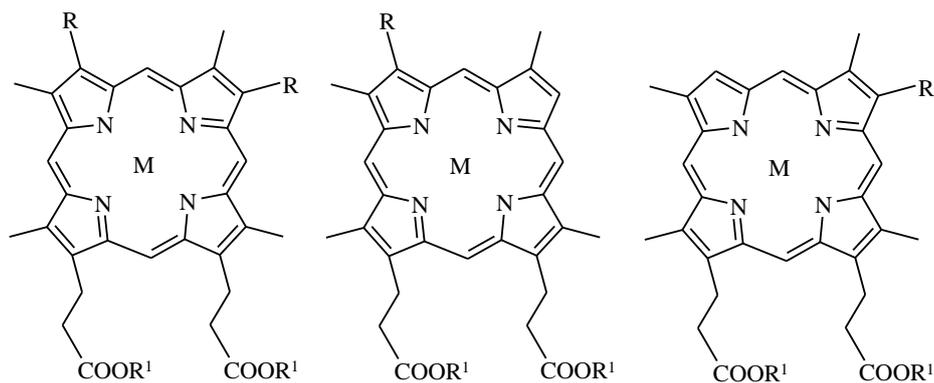
**Ключевые слова:** ацетилацетон, дейтеропорфирин-IX, феофорбид А, хлорин  $e_6$ , кетонное расщепление.

В области синтетических работ по химии тетрапирролов имеется тенденция к созданию соединений с заданными свойствами на основе так называемого структурно-функционального подхода, нашедшего применение при конструировании и получении новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии опухолей, характеризующихся повышенной туморотропностью и высокой эффективностью разрушения опухолевой ткани при облучении [2–7]. Порфирины, содержащие алкоксиметильные или 1-(алк)оксиэтильные заместители (например, тетраметилловый эфир гематопорфирина-IX) [1, 8–11], легко и с высоким выходом реагируют с ацетилацетоном и другими  $\beta$ -дикетонами в присутствии ацетата цинка с образованием Zn-комплексов (например, **1** [1,10]), из которых кратковременной обработкой HCl получают порфирины (например, **2**).

Данная работа является логическим продолжением работ, посвященных исследованию химических свойств порфиринов, содержащих остатки  $\beta$ -дикетонов, и их производных, с целью поиска соединений, обладающих избирательной туморотропностью. Порфирины, содержащие остатки  $\beta$ -дикетонов, не исследовались с точки зрения их применимости в фотодинамической терапии опухолей. То же самое можно сказать и об их производных.

Чтобы выяснить влияние 2-ацетил-1-метил-3-оксобутильного заместителя на фотодинамические свойства порфиринов, нами были получены аналогичным путем новые порфирины **3–6**, содержащие по периферии только одну такую группу. При получении таких соединений, мы исходили из хорошо известных диметилловых эфиров 2- и 4-ацетилдейтеропорфирина-IX **7** и **8** [12–15],

\* Сообщение 38 см. [1].



1–6 R = CH(Me)CHAc<sub>2</sub>; 7, 8 R = Ac; 9,10 R = CH(OH)Me; 11–19 R = CH(Me)CH<sub>2</sub>Ac;  
 20–28 R = CH(Me)CH<sub>2</sub>CH(OH)Me; 29–31 R = CH(Me)CH<sub>2</sub>CH(OAc)Me;  
 1–10, 14–19, 23–31 R<sup>1</sup> = Me; 11–13, 20–22 R<sup>1</sup> = K; 1, 3, 5, 11–16, 20–25 M = Zn;  
 2, 4, 6, 17–19, 26–31 M = 2H

восстановлением которых борогидридом натрия были получены индивидуальные изомеры – диметилловый эфир 2-(1-окси)этил-**(9)** и диметилловый эфир 4-(1-окси)-этилдейтеропорфирина-IX **(10)**. Их строение подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H с использованием экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера. Эти эксперименты показали, что хроматографически более подвижный изомер соответствует структуре диметиллового эфира 2-(1-окси)этил-**9**, а менее подвижный – 4-(1-окси)этилдейтеропорфирина-IX **10**, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [15, 16] относительно хроматографической подвижности этих соединений.

При нагревании изомеров **9** и **10** в ацетилацетоне в присутствии ацетата цинка были получены Zn-комплексы порфиринов **3** и **5** с высоким выходом. Порфирины с заместителями –CH(CH<sub>3</sub>)CH(COCH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, что отмечалось также в работе [1], в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеют несколько отличительных особенностей. Во-первых, два очень уширенных сигнала при 5.26 и 5.50–5.55 м. д. Во-вторых, широкий бесструктурный сигнал от метильной группы –CH(CH<sub>3</sub>)– в области 2.00–2.12 м. д. В-третьих, протоны метильных заместителей ацетильных групп проявляются в виде двух сигналов – острого синглета при 2.60–2.61 и уширенного при 1.50–1.58 м. д.

Исследование методом двойного резонанса структуры **3** показало, что облучение протона, сигнал которого проявляется при 5.26 м. д., приводит к улучшению разрешения мультиплета и росту интенсивности сигнала при 5.55 м. д. Подавление взаимодействия протонов, проявляющихся при 5.55 и 2.12 м. д., выражалось в изменении структуры каждого из сигналов. Это означает, что сигналы при 5.55 и 2.12 м. д. связаны и отвечают соответственно протонам –CH(CH<sub>3</sub>)CH(COCH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>. Протону группы CH(CH<sub>3</sub>)CH(COCH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub> приписан сигнал с химическим сдвигом 5.26 м. д.

Различия в форме и сдвиге сигналов в остатках метилов ацетильных групп связаны, по-видимому, с различным окружением: одна из них максимально удалена от макроцикла, а другая находится под влиянием π-тока макроцикла. Аналогичное отнесение установлено и в Zn-комплексе порфирина **5**. Исследование методом двойного резонанса свободных

оснований **4** и **6**, а также дизамещенных производных **1** и **2** подтвердило сделанные отнесения. Для исследования биологических свойств диметилловые эфиры порфиринов **2**, **4** и **6** были переведены в соответствующие дикислоты гидролизом в соляной кислоте согласно методике, приведенной в работе [17].

В ИК спектрах 2,4-ди-, 2- и 4-(2-ацетил-1-метил-3-оксобутил)дейтеро-порфиринов-IX **2**, **4**, **6**, рассматриваемых как структурные аналоги 3-порфиринил-2,4-пентандиона (очень объемный заместитель в положении 3), наблюдался острый пик при  $1700\text{ см}^{-1}$ , характерный для кетогруппы, в то время как при  $1730\text{--}1740\text{ см}^{-1}$  – поглощение сложноэфирных карбониллов. Данное отличие от спектра ацетилацетона, в котором имеется очень широкая полоса в области  $1639\text{--}1538\text{ см}^{-1}$  с интенсивностью более чем в 100 раз превышающей ее у обычного карбонила [18, 19], позволяет сделать предположение о практически полном отсутствии у таких порфиринов енольной формы.

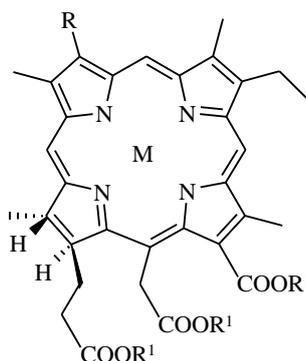
Обычно для получения водорастворимых порфиринов соответствующие метилловые эфиры подвергают щелочному омылению при нагревании порфиринов в диоксане или тетрагидрофуране при  $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ . В случае порфиринов, содержащих остатки  $\beta$ -дикетонов, этот процесс сопровождается также и дезацетилированием [20]. Так, при нагревании порфирина **2** был получен продукт дезацетилирования, который после этерификации соответствовал структуре **17**. В настоящей работе мы подвергали щелочному омылению не свободные основания таких порфиринов, а их Zn-комплексы, поскольку известно, что металлокомплексы порфиринов более устойчивы в щелочной среде, чем свободные основания. В результате щелочного омыления и дезацетилирования из комплексов **1**, **3** и **5** были получены соединения **11**, **12**, **13**, которые этерифицировали диазометаном до соответствующих диметилловых эфиров **14–16**. После демеаллирования соляной кислотой были получены диметилловые эфиры порфиринов **17–19**. В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  концевая метильная группа заместителя  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COCH}_3$  проявлялась как синглет при 2.10 м. д., а протоны метиленовой группы (данные двойного резонанса) находились в области сигналов ядерных метильных групп (3.80–3.60 м. д.). В ИК спектрах полоса поглощения кетогруппы у всех производных сдвигалась примерно на  $15\text{ см}^{-1}$  в область высоких частот по сравнению с  $\beta$ -дикетоновыми производными. Последующий щелочной гидролиз этих порфиринов давал карбоксильные производные, пригодные для использования в качестве фотосенсибилизаторов.

При попытке восстановления диметилловых эфиров порфиринов **17–19** была получена смесь продуктов восстановления, содержащая порфирины с восстановленными остатками эфиров пропионовых кислот. Образование таких  $\gamma$ -оксипропильных производных при использовании в качестве восстановителя борогидрида натрия ранее наблюдалось при восстановлении диметилловых эфиров моноацетилпорфиринов [21]. Использование соответствующих кислот порфиринов – **11–13** – в щелочных условиях позволило нам избежать восстановления эфирных остатков и получить искомые гидроксibuтилпорфирины **20–22** с высоким выходом.

Поскольку процесс дезацетилирования и одновременного омыления сложноэфирных групп проходит одинаково легко как со свободными основаниями, так и с их Zn-комплексами, то оптимальный вариант

получения соответствующих гидроксипроизводных заключается в щелочном дезацетилировании Zn-комплексов **1**, **3** и **5** до комплексов **11–13** и восстановлении *in situ* щелочных растворов этих соединений до комплексов **20–22**. Последние этерифицировали диазометаном и выделяли комплексы **23–25**, которые переводили обработкой HCl в соответствующие диметилвые эфиры порфиринов **26–28**. Соединения **26–28**, содержащие свободную гидроксильную группу, для получения удовлетворительных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  обработкой уксусным ангидридом в пиридине переводили в соответствующие ацетоксипроизводные **29–31**, позволившие получить однозначный пик молекулярного иона при масс-спектрометрии и улучшить кристаллизуемость соединений. У соединений **30** и **31** появляется два асимметрических центра, поэтому, например, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  производного **30** каждая из групп заместителя  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$  проявлялись в виде двух сигналов неравной интенсивности соответственно при 4.93 и 4.71, 2.13 и 2.11, 3.04 и 2.60, 5.30–5.24, 2.16 и 1.94, 1.36 и 1.21 м. д. Соотношение диастереомеров 3 : 1.

Водорастворимые комплексы порфиринов **29–31** получали щелочным гидролизом до дикислот с последующей обработкой N-метил-D-глюкозаминном. Аналогичным образом мы подошли к синтезу производных хлоринового ряда. Исходным соединением для синтеза этих хлоринов являлся триметилвый эфир 2-дезвинил-2-(1-метоксиэтил)хлорина  $e_6$  (**32**), полученный по известным методикам [6, 22, 23, 29]. Из данного хлорина были получены последовательно соединения **33** и **34**, **35** и **36**, **37** и **38**, **39**. В отличие от порфиринов, у хлоринов **33**, **34** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы протонов  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{COCH}_3$  скрыты под мультиплетными сигналами от протонов 8-H и 7-H, а у продукта восстановления **39** под этими мультиплетами скрыт сигнал от протона  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_3$ . Поэтому данные протоны детектировались только по возросшей интегральной интенсивности указанных мультиплетов. Для исследования биологических свойств полученные карбэтоксильные производные порфиринов растворяли в 1% водном растворе N-метил-D-глюкозамина, нейтрализовали до pH 8.2 1н. соляной кислотой и определяли концентрацию фотосенсибилизаторов спектрофотометрически [24].



- |  |                              |
|--|------------------------------|
| <b>32</b> R = CH(OH)Me,                        | R <sup>1</sup> = Me, M = 2H; |
| <b>33</b> R = CH(Me)CHAc <sub>2</sub> ,        | R <sup>1</sup> = Me, M = Zn; |
| <b>34</b> R = CH(Me)CHAc <sub>2</sub> ,        | R <sup>1</sup> = Me, M = 2H; |
| <b>35</b> R = CH(Me)CH <sub>2</sub> Ac,        | R <sup>1</sup> = K, M = Zn;  |
| <b>36</b> R = CH(Me)CH <sub>2</sub> Ac,        | R <sup>1</sup> = Me, M = 2H; |
| <b>37</b> R = CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(OH)Me,  | R <sup>1</sup> = K, M = Zn;  |
| <b>38</b> R = CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(OH)Me,  | R <sup>1</sup> = Me, M = 2H; |
| <b>39</b> R = CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(OAc)Me, | R <sup>1</sup> = Me, M = 2H  |

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, $m/z$ (отн. инт., %)	Спектр поглощения в видимой области, $\lambda_{max}$ ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ), нм	$R_f$
1	2	3	4	5
<b>ТМГ</b>	$C_{38}H_{36}N_4O_6$		402 (270.91); 499 (11.75); 533 (7.41); 568 (5.26); 595 (1.63); 621 (3.66)	0.52
<b>1</b>	$C_{46}H_{52}N_4O_8Zn$		404 (335.31); 495 (2.78); 533 (15.51); 568 (18.79)	0.39
<b>2</b>	$C_{46}H_{54}N_4O_8$		402 (197.13); 498 (13.45); 532 (9.29); 567 (6.33); 594 (1.19); 620 (4.35)	0.45
<b>3</b>	$C_{39}H_{42}N_4O_6Zn$		402 (258.51); 495 (2.91); 532 (14.75); 567 (16.93)	0.50
<b>4</b>	$C_{39}H_{44}N_4O_6$	664 ( $M^+$ , 85); 633 (4); 621 (3); 591 (2); 565 (100); 491 (5); 419 (5)	399 (195.62); 496 (15.79); 530 (9.97); 558 (7.15); 592 (1.33); 619 (4.82)	0.56
<b>5</b>	$C_{39}H_{42}N_4O_6Zn$		403 (250.68); 500 (2.55); 532 (12.02); 569 (14.02)	0.49
<b>6</b>	$C_{39}H_{44}N_4O_6$	664 ( $M^+$ , 100); 633 (3); 565 (47)	400 (195.62); 498 (15.46); 531 (9.64); 566 (6.81); 595 (1.16); 619 (4.65)	0.54
<b>7</b>	$C_{34}H_{36}N_4O_5$		415 (165.79); 508 (8.86); 545 (10.45); 575 (6.39); 632 (1.54)	0.56
<b>8</b>	$C_{34}H_{36}N_4O_5$		409 (158.53); 507 (8.86); 546 (10.45); 574 (6.82); 631 (1.60)	0.54
<b>9</b>	$C_{34}H_{38}N_4O_5$		400 (187.34); 496 (12.24); 530 (7.28); 566 (5.39); 594 (0.87); 618 (3.79)	0.33
<b>10</b>	$C_{34}H_{38}N_4O_5$		400 (185.74); 497 (12.67); 530 (8.03); 555 (6.07); 593 (1.25); 619 (3.75)	0.29
<b>17</b>	$C_{42}H_{50}N_4O_6$	706 ( $M^+$ , 100); 675 (5); 663 (7); 649 (52); 633 (10); 605 (5); 591 (12); 577 (5); 531 (5); 517 (10)	399 (177.96); 498 (14.67); 531 (9.90); 594 (1.24); 619 (4.77)	0.48
<b>18</b>	$C_{37}H_{42}N_4O_5$	622 ( $M^+$ , 100); 591 (4); 579 (5); 565 (40); 549 (10); 505 (3); 491 (5); 417 (5)	400 (207.86); 498 (16.11); 532 (9.71); 568 (7.23); 592 (1.03); 619 (4.55)	0,57
<b>19</b>	$C_{37}H_{42}N_4O_5$	622 ( $M^+$ , 100); 591 (3); 579 (10); 565 (58); 549 (20); 505 (10); 491 (16); 419 (20)	400 (209.57); 495 (15.41); 530 (9.65); 565 (7.16); 592 (1.09); 617 (4.67)	0.56
<b>26</b>	$C_{42}H_{54}N_4O_6$		400 (200.07); 498 (16.52); 532 (11.50); 568 (7.74); 595 (1.25); 619 (5.85)	0,25* 0,05
<b>27</b>	$C_{37}H_{44}N_4O_5$		400 (161.13); 497 (12.87); 531 (8.96); 564 (7.70); 590 (2.85); 616 (4.64)	0.22
<b>28</b>	$C_{37}H_{44}N_4O_5$		400 (164.95); 497 (13.17); 531 (9.18); 564 (7.88); 590 (2.91); 616 (4.75)	0.27
<b>29</b>	$C_{46}H_{58}N_4O_8$	794 ( $M^+$ , 100); 763 (2); 721 (2); 693 (7); 633 (2); 591 (2)	400 (195.74); 498 (15.70); 532 (10.93); 568 (7.35); 595 (1.19); 619 (5.55)	0.61
<b>30</b>	$C_{39}H_{46}N_4O_6$	668 ( $M^+$ , 100); 635 (9); 626 (12); 584 (14); 566 (19)	398 (206.96); 495 (14.69); 530 (9.18); 564 (6.84); 591 (1.17); 618 (4.51)	0.63
<b>31</b>	$C_{39}H_{46}N_4O_6$	668 ( $M^+$ , 100); 626 (10); 605 (10); 584 (12)	398 (203.68); 496 (16.46); 531 (10.17); 565 (7.26); 592 (0.97); 618 (4.84)	0.60

1	2	3	4	5
32	C <sub>38</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	670 (M <sup>+</sup> , 100); 654 (8); 638 (42); 623 (3); 611 (13); 597 (17); 579 (10); 565 (12); 511 (22); 479 (18)	411 (280.1); 498 (18.7); 530 (8.6); 558 (7.8); 602 (10.6); 659 (53.4)	0.58
33	C <sub>42</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> OZn	801 (M <sup>+</sup> , 100); 759 (10); 743 (2); 729 (2); 701 (38); 653 (9); 541 (42)	410 (138.4); 512 (4.1); 555 (2.4); 591 (8.0); 632 (55.0)	0.25
34	C <sub>42</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>		400 (142.31); 499 (15.15); 525 (5.17); 555 (2.36); 602 (6.28); 657 (59.48)	0.47
36	C <sub>40</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>		401 (112.25); 498 (16.72); 525 (4.53); 544 (3.14); 599 (6.27); 654 (53.65)	0.49
38	C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>		404 (232.7); 498 (17.8); 525 (8.0); 561 (6.6); 600 (7.3); 656 (50.3)	0.22
39	C <sub>42</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	740 (M <sup>+</sup> , 100); 709 (9); 681 (21); 667 (17); 653 (10); 639 (8); 593 (12); 581 (40)	398 (189.37); 496 (14.08); 523 (2.96); 555 (1.11); 598 (5.56); 654 (53.72)	0.53

\* Для системы хлороформ—ацетон, 5 : 1.

В результате данного исследования разработаны и оптимизированы методики получения порфириновых и хлориновых производных **17–19, 29–31, 33, 34, 36** и **39**, водорастворимые формы которых, содержащие объемные амфифильные заместители, обладают повышенным сродством к раковым клеткам в тестах *in vitro*, превышающим таковое для известных производных тетрапиррольного ряда. Начаты исследования по изучению корреляций структура–функциональная активность для этих фотосенсбилизаторов *in vitro* на культурах клеток аденокарциномы яичника CaOv [25, 26] и нейроглиомы РС 12.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за выделением и очисткой полученных соединений осуществляли при помощи ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), элюент хлороформ–этанол–ацетон, 99 : 1 : 10, или 49.5 : 0.5 : 10. Колоночную хроматографию проводили в системах хлороформ–ацетон (хлористый метилен–метанол) с использованием силикагеля 100/160 или окиси алюминия (Lachema, Chemapol, Czechia). Масс-спектры получены на спектрометрах VG 7070E (VG Analytical, Manchester) и SFQ-710 (Finnigan, USA) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборах WM-250 (Bruker, Germany) и JEOL L400 (Jeol, Tokyo, Japan) в CDCl<sub>3</sub> с TMC в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры снимали на приборах Perkin-Elmer 683 (USA) и Unicam SP-1000 (Cambridge, UK) в таблетках KBr. Спектры в видимой области измеряли на спектрофотометре Hitachi 557 (Japan).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[2-ацетил-1-метил--3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (2) и его Zn-комплекс (1).** Получение и свойства см. [1, 10].

**Диметилловый эфир 2-[2-ацетил-1-метил--3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (4) и его Zn-комплекс (3).** Растворяют 1 г (1.72 ммоль) диметилового эфира 2-(1-гидрокси-этил)дейтеропорфирина-IX (9) в 25 мл свежеперегнанного ацетилацетона, содержащего 10 г Zn(OAc)<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O. Нагревают несколько минут при 60 °С для превращения исходного соединения в цинковый комплекс, после чего повышают температуру до 110 °С на 1 ч 10 мин. Ацетилацетон удаляют в вакууме и промывают остаток теплой водой. Остаток растворяют в хлористом метилене, хроматографируют на окиси алюминия (IV ст. акт.) и затем на силикагеле в системе хлористый метилен–метанол, 30 : 1, кристаллизуют из

этанол и получают 0.75 г (60 %) комплекса **3**. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 1697, 1700, 1732, 1740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.28, 9.98, 9.76, 9.62 (4H, все с, *мезо*-H); 9.06 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.50 (1H, уш. м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 5.26 (1H, уш. м,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.16, 4.22 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.83, 3.74, 3.61, 3.54, 3.44 (3H, 3H, 6H, 3H, 3H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.15, 3.11 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.60 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.12 (3H, уш. д,  $J = 5$ ,  $-\text{CHCH}_3$ ); 1.50 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ).

Деметаллируют 2 мин комплекс **3** 6 н. соляной кислотой (1 : 1) к раствору порфирина в хлороформе. Органический слой отделяют, нейтрализуют водным аммиаком, промывают водой, фильтруют через 2 см окиси алюминия (I ст. акт.) и получают 0.65 г (95 %) порфирина **4**, который кристаллизуют из смеси хлороформ-метанол. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 3315 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1697, 1700, 1732, 1740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.27, 10.13, 10.09, 10.04 (4H, все с, *мезо*-H); 9.12 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.53 (1H, уш. м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 5.26 (1H, уш. м,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.42, 4.41 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.83, 3.74, 3.66, 3.65, 3.64, 3.62 (18H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.28 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.60 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.05 (3H, уш. д,  $-\text{CHCH}_3$ ); 1.54 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); -3.78 (2H, с, NH).

**Диметилловый эфир 4-[2-ацетил-1-метил-3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (6) и его Zn-комплекс (5)**. Получают аналогично соединениям **4** и **3**.

**Комплекс 5**. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 1700, 1732, 1739. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.28, 10.00, 9.96, 9.90 (4H, все с, *мезо*-H); 9.04 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.50 (1H, уш. м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 5.26 (1H, уш. м,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.42, 4.29 (4H, два т,  $J = 7.8$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.74, 3.73, 3.70, 3.66, 3.64, 3.51 (все по 3H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.29, 3.21 (4H, два т,  $J = 7.8$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.61 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.00 (3H, уш. д,  $-\text{CHCH}_3$ ); 1.53 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ).

**Порфирин 6**. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 3315 (NH); 1700, 1732, 1739. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.24, 10.14, 10.13, 10.05 (4H, все с, *мезо*-H); 9.10 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.50 (1H, уш. м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 5.26 (1H, с,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.46, 4.43 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.75, 3.74, 3.71, 3.68, 3.65 (все 3H, последний 6H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.31, 3.27 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.61 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.03 (3H, уш. д,  $-\text{CHCH}_3$ ); 1.55 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); -3.79 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}$ ).

**Диметилловый эфир 2-ацетилдейтеропорфирина-IX (7) и диметилловый эфир 4-ацетилдейтеропорфирина-IX (8)**. Получены по известным методикам [12–14].

**Порфирин 7**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.75, 9.94, 9.87 (1H, 2H, 1H, все с, *мезо*-H); 9.06 (1H, с,  $\beta$ -H); 4.37, 4.28 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.77, 3.75, 3.66, 3.63, 3.57, 3.50 (все 3H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.26 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 3.23 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); -2.86 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}$ ).

**Порфирин 8**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.73, 9.95, 9.92, 9.91 (4H, все с, *мезо*-H); 9.04 (1H, с,  $\beta$ -H); 4.40, 4.28 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.78, 3.70, 3.66, 3.64, 3.51 (6H, 3H, 3H, 3H, 3H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.27 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 3.25, 3.23 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); -2.90 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}$ ).

**Диметилловый эфир 2-(1-гидроксиэтил)дейтеропорфирина-IX (9)**. Растворяют 1 г (1.72 ммоль) порфирина **7** в 320 мл смеси хлороформ-метанол, 2:1, нагревают до 40 °С и при интенсивном перемешивании добавляют 1.3 г (37.14 ммоль) борогидрида натрия, через 9 мин охлаждают до 0 °С и нейтрализуют добавлением 5.8 мл раствора 6 н. соляной кислоты, органические растворители упаривают в вакууме, порфирин экстрагируют из нейтральной суспензии хлороформом ( $2 \times 20$  мл), упаривают, и остаток хроматографируют на колонке  $35 \times 200$  мм с окисью алюминия (IV ст. акт.), элюируя системой хлороформ-ацетон, 95 : 5, кристаллизуют из смеси хлороформ-метанол и получают 0.91 г (91 %) порфирина **9** в виде мелких игольчатых кристаллов. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.12 (1H, с,  $\alpha$ -*мезо*-H); 9.90 (1H, с,  $\beta$ -*мезо*-H); 9.84 (1H, с,  $\gamma$ -*мезо*-H); 9.80 (1H, с,  $\delta$ -*мезо*-H); 9.00 (1H, с,  $\beta$ -H); 6.01 (1H, кв,  $J = 7.9$ ,  $-\text{CHCH}_3$ ); 4.27 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $6-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 4.24 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $7-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.66 (3H, с,  $7-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.64 (3H, с,  $6-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.60 (3H, с,  $3-\text{CH}_3$ ); 3.52 (3H, с,  $5-\text{CH}_3$ ); 3.48 (3H, с,  $8-\text{CH}_3$ ); 3.33 (3H, с,  $1-\text{CH}_3$ ); 3.22 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $6-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.20 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $7-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.12 (1H, с,  $-\text{OH}$ ); 2.00 (3H, д,  $J = 7.9$ ,  $-\text{CHCH}_3$ ); -4.16 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}$ ).

**Диметилловый эфир 4-(1-гидроксиэтил)дейтеропорфирина-IX (10)**. Растворяют 1 г (1.72 ммоль) диметилового эфира 4-ацетилдейтеропорфирина-IX (**8**) в 300 мл смеси хлороформ-метанол, 2:1, нагревают до 40 °С и при интенсивном перемешивании добавляют 1.4 г (40 ммоль) борогидрида натрия. Через 15 мин охлаждают до 0 °С и при перемешивании добавляют 6 мл раствора 6 н. соляной кислоты. Растворители отгоняют в вакууме, порфирин экстрагируют из нейтральной суспензии хлороформом ( $2 \times 20$  мл),

хлороформ упаривают, и остаток хроматографируют на колонке 35 × 200 мм с окисью алюминия (IV ст. акт.), элюируя системой хлороформ–ацетон, 19 : 1. Кристаллизуют из смеси хлороформ–метанол. Выход порфирина **10** в виде крупных кристаллов 0.92 г (92 %). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 10.25 (1H, с, β-мезо-H); 10.03 (1H, с, δ-мезо-H); 10.00 (1H, с, γ-мезо-H); 9.92 (1H, с, α-мезо-H); 9.05 (1H, с, β-H); 6.24 (1H, к, J = 7.3, –CHCH<sub>3</sub>); 4.38 (2H, т, J = 7.5, 6-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 4.35 (2H, т, J = 7.5, 7-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 3.66 (6H, с, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.57 (3H, с, 8-CH<sub>3</sub>); 3.55 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.48 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 3.26 (4H, т, J = 7.5, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 2.32 (1H, с, –OH); 2.11 (3H, д, J = 7.3, –CHCH<sub>3</sub>); –3.99 (2H, с, 2 × –NH–).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[1-метил-3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (17).** Растворяют 0.72 г (0.91 ммоль) Zn-комплекса **1** в 7.2 мл свежеперегнанного диоксана и добавляют 7.2 мл 20 % водного раствора КОН. Реакцию ведут при перемешивании 4 ч при 50–55 °С. Нейтрализуют до pH 4 раствором соляной кислоты (6 н., примерно 5 мл) при охлаждении до 0 °С и интенсивном перемешивании. Диоксан упаривают, к остатку добавляют 20 мл хлороформа и 10 мл воды, этерифицируют раствором диазометана в диэтиловом эфире, органический слой упаривают, остаток фильтруют через 2 см окиси алюминия (I ст. акт.) со слоем безводного сульфата натрия сверху, элюируя хлороформом. Хроматографируют на колонке 30 × 200 мм с силикагелем в системе хлороформ–ацетон, 15 : 1. Наиболее подвижную фракцию упаривают и получают 0.385 г вещества, которое деметаллируют как показано выше и получают 0.34 г порфирина **17** (53 %) в виде призматических кристаллов. ИК спектр, см<sup>-1</sup>, (CO): 3310 (NH); 1713, 1734, 1738. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 10.24, 10.23, 10.11, 10.09 (4H, все с, мезо-H); 5.20 (2H, уш. м, 2 × –CHCH<sub>3</sub>); 4.43 (4H, два уш. т, J = 7.5, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.76, 3.73, 3.69, 3.66, 3.65 (3H, 3H, 3H, 3H, 6H, все с, 6 × –CH<sub>3</sub>); 3.80–3.60 (4H, уш. м, 2 × –CH<sub>2</sub>Ac); 3.29 (4H, два т, J = 7.5, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 2.13, 2.12 (6H, два д, J = 5.5 и 6.5, –CHCH<sub>3</sub>); 2.10 (6H, с, 2 × –COCH<sub>3</sub>); –3.78 (2H, с, 2 × –NH–).

**Диметилловый эфир 2-[1-метил-3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (18).** Получают как показано выше для порфирина **17** из 0.75 г (1.03 ммоль) порфирина **3** в 7.5 мл диоксана и 7.5 мл 20 % водного раствора КОН за 3 ч при 50–55 °С. Нейтрализуют соляной кислотой (6 н., примерно 5.2 мл) до pH 3–3.5. Выход 0.46 г (65 %). Деметаллируют как описано выше для соединений **3** и **4**. Кристаллизуют из смеси хлороформ–метанол в течение 3 сут в холодильнике. Выход 0.42 г (56%) больших прозрачных кристаллов вишневого цвета. ИК спектр, см<sup>-1</sup> (CO): 3315 (ν<sub>NH</sub>); 1710, 1715, 1734. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 10.26, 10.13, 10.09, 10.04 (4H, все с, мезо-H); 9.09 (1H, с, β-H); 5.21 (1H, кв, –CHCH<sub>3</sub>); 4.42 (4H, уш. т, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.78, 3.75 (6H, с, 2 × –CH<sub>3</sub>); 3.70, 3.67 (2H, д, J<sub>AB</sub> = 5.0, –CH<sub>2</sub>Ac); 3.653, 3.648, 3.64 (3H, 6H, 3H, все с, 3 × –CH<sub>3</sub>); 3.28 (4H, уш. т, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 2.13 (3H, д, J = 6.0, –CHCH<sub>3</sub>); 2.10 (3H, с, –COCH<sub>3</sub>); –3.79 (2H, с, 2 × –NH–).

**Диметилловый эфир 4-[1-метил-3-оксобутил]дейтеропорфирина-IX (19).** Получают из соединения **5** аналогично порфиру **18**. ИК спектр, см<sup>-1</sup> (CO): 3315 (ν<sub>NH</sub>); 1715, 1719, 1735, 1739. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 10.23, 10.13, 10.12, 10.04 (4H, все с, мезо-H); 9.07 (1H, с, β-H); 5.20 (1H, м, –CHCH<sub>3</sub>); 4.43 (4H, два т, J = 7.5, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.74, 3.71, 3.68, 3.66, 3.65 (18H, с, 6 × –CH<sub>3</sub>); 4.08, 3.70 (2H, м, –CH<sub>2</sub>Ac); 3.29 (4H, два т, J = 7.5, 2 × –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, д, перекр. с сигн. 2.10, –CHCH<sub>3</sub>); 2.10 (3H, с, –COCH<sub>3</sub>); –3.80 (2H, с, 2 × –NH–).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[1-метил-3-гидроксибутил]дейтеропорфирина-IX (26) и диметилловый эфир 2,4-ди[1-метил-3-ацетоксибутил]дейтеропорфирина-IX (29).** Получают восстановлением промежуточного комплекса **11** в форме дикислоты. После проведения кетонного расщепления органический слой (содержит 0.626 г комплекса **11**) отделяют, добавляют 10 мл метанола и 3.13 г NaBH<sub>4</sub> и перемешивают 6 ч при 40 °С. По окончании реакции смесь охлаждают до 0 °С и осторожно нейтрализуют соляной кислотой (примерно 13.7 мл 6 н. раствора). Органические растворители частично упаривают и соединение **20** отделяют центрифугированием из нейтрального раствора. Для получения комплекса **23** соединение **20** растворяют в метаноле и добавляют раствор диазометана в диэтиловом эфире до полноты этерификации (по ТСХ). Растворители упаривают, и остаток фильтруют через 1–1.5 см окиси алюминия (III ст. акт.), элюируя хлороформом. Хроматографируют на колонке 30 × 200 мм с силикагелем в системе хлороформ–ацетон, 5 : 1, или хлористый метилен–ацетон, 3 : 1. Исходное соединение элюируется первым, далее следует смесь продуктов моновосстановления и, наконец, искомое соединение. Выход 0.386 г (60 %). Деметаллирование осуществляют как для соединения **4**. Кристаллизуют из смеси хлороформ–метанол. Выход **26** 0.284 г (80 %) в виде крупных

игольчатых кристаллов красного цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (выборочно),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.24, 10.22, 10.10, 10.07 (4H, все с, *мезо*-H); 4.42 (4H, два уш. т,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.72, 3.65, 3.63, (18H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.28 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); -3.78 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Диметилловый эфир 2,4-ди[3-ацетоксибутил]-1-метилдейтеропорфирина-IX (29).** Получают из порфирина **26**, как в случае соединений **30** и **31**, увеличивая время реакции до 24 ч. ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$  (CO): 3312 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1732, 1736. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.18, 10.17, 10.12, 10.10 (4H, все с, *мезо*-H); 5.32, 4.97 (2H, м,  $2 \times -\text{C}_{(1)}\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2)}\text{H}_2\text{C}_{(3)}\text{H}(\text{OAc})\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ ); 4.67 (2H, м,  $2 \times -\text{CHCH}_3$ ); 4.43 (4H, два уш. т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.72, 3.71, 3.669, 3.670, 3.661, 3.660 (18H, все с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.310, 3.300 (4H, два т,  $J = 7.5$  Гц,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.00, 2.60 (4H, м,  $2 \times -\text{C}_{(2)}\text{H}_2-$ ); 2.14, 2.10 (6H, д. д,  $J = 6.8$ ,  $2 \times -\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.55 (6H, с,  $2 \times -\text{Ac}$ ); 1.370, 1.360, (6H, два д,  $2 \times -\text{C}_{(3)}\text{CH}_3$ ); -3.77 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Диметилловый эфир 2-[3-гидроксibuтил]-1-метилдейтеропорфирина-IX (27) и диметилловый эфир 2-[1-метил-3-ацетоксибутил]дейтеропорфирина-IX (30).** Получают аналогично порфиру **26** из 0.67 г (1.02 ммоль) комплекса **12** и 3.36 г (86.15 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в 10 мл метанола при перемешивании 3.5 ч при 40 °С. Нейтрализуют 14.6 мл раствора 6 н. соляной кислоты. Выход соединения **24** 0.26 г (40 %) и **27** 0.22 г (37 %) в виде крупных игольчатых кристаллов красного цвета (после демеаллирования аналогично **3** и кристаллизации из смеси хлороформ-метанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (выборочно),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.26, 10.14, 10.08, 10.02 (4H, все с, *мезо*-H); 9.07 (1H, с,  $\beta$ -H); 4.75 (1H, м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 4.41 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 4.07 (1H, м,  $-\text{CHOH}$ ); 3.74, 3.64 (6H, 12H, с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.28 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.45, 2.85 (2H, м,  $J_{\text{AB}} = 17.5$ ,  $-\text{CH}_2-$ ); 2.13 (3H, д. д,  $J_{\text{H,CH}_3} = 7.2$ ,  $-\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.38 (3H, д,  $J_{\text{H,CH}_3} = 7.2$ ,  $-\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ ); -3.81 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Ацетат 30.** Получают из 0.21 г (0.32 ммоль) **27** обработкой 6 ч смесью 10 мл пиридина и 1 мл уксусного ангидрида. Выход ацетата **30** 0.21 г (86 %), игольчатые кристаллы красного цвета (из смеси хлороформ-метанол). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$  (CO): 3312 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1733, 1739. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.20, 10.14, 10.08, 10.03 (4H, все с, *мезо*-H); 9.08 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.28 (1H, м,  $-\text{C}_{(3)}\text{HOAc}$ ); 4.71 (1H, м,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 4.43, 4.41 (4H, два т,  $J = 7.7$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.753, 3.739, 3.660, 3.657, 3.644, 3.636 (18H, с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.294, 3.287 (4H, два т,  $J = 7.8$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.04, 2.60 (2H, м,  $J_{\text{HA,HB}} = 13.0$ ,  $J_{\text{HA,C(1)H}} = J_{\text{HA,C(3)H}} = 8.2$ ,  $-\text{C}_{(2)}\text{H}_2-$ ); 2.16 (3H, с,  $-\text{Ac}$ ); 2.12 (3H, д,  $-\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.36 (3H, д,  $-\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ ); -3.80 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Диметилловый эфир 4-[3-гидроксibuтил]-1-метилдейтеропорфирина-IX (28) и диметилловый эфир 4-[1-метил-3-ацетоксибутил]дейтеропорфирина-IX (31).** Получают из соединения **13** аналогично.

**Порфирин 28.** Спектр ЯМР,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.31, 10.23, 10.11, 10.03 (4H, все с, *мезо*-H); 9.07 (1H, с,  $\beta$ -H); 4.70 (1H, м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 4.43, 4.41 (4H, два т,  $J = 7.45$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 4.10 (1H, м,  $-\text{CHOH}$ ); 3.73, 3.71, 3.66, 3.65, 3.64 (3H, 3H, 6H, 3H, 3H, с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.28 (4H, два т,  $J = 7.45$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.83, 2.56 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ); 2.13 (3H, д. д,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 1.38 (3H, д,  $-\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ ); -3.86 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Ацетат 31.** ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$  (CO): 3310 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1732. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 10.18, 10.13, 10.12, 10.05, 10.03 (4H, все с, *мезо*-H); 9.08 (1H, с,  $\beta$ -H); 5.35-5.23 (1H, м,  $-\text{CHOAc}$ ); 4.72-4.39 (1H, уш. м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 4.45, 4.43 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.74, 3.71, 3.67, 3.65 (3H, 3H, 6H, 6H, с,  $6 \times -\text{CH}_3$ ); 3.30 (4H, два т,  $J = 7.5$ ,  $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 3.00, 2.60 (2H, м,  $-\text{C}_{(2)}\text{H}_2-$ ); 2.17, 1.94 (3H, с,  $-\text{Ac}$ ); 2.14, 2.10 (3H, д,  $-\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.36, 1.21 (3H, д,  $-\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ ); -3.80 (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Триметилловый эфир 2-дезвинил-2-(1-метоксиэтил)хлорина  $e_6$  (32).** Получают с выходом 65 % согласно известным процедурам [6, 22, 27] выдерживанием 12 ч 3 г хлорина  $e_6$  [28] в 45 мл раствора  $\text{H}_2\text{V}$  в уксусной кислоте ( $d = 1.44-1.46$ ) с последующей обработкой промежуточного пербромада метанолом. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 9.76, 9.69, 8.71 (3H, все с, *мезо*-H); 5.87 (1H, м,  $-\text{CHCH}_3$ ); 5.28 (2H, м,  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ); 4.42 (2H, м, 7-H, 8-H); 4.25 (3H, с, 6-COOCH<sub>3</sub>); 3.79 (2H, к, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.76, 3.62, 3.57 (9H, все с,  $3 \times -\text{CH}_3$ ); 3.54 (3H, два с,  $-\text{CHOCH}_3$ ); 3.44, 3.30 (6H, с,  $2 \times -\text{CH}_3$ ); 2.54, 2.20 (4H, м,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.12 (3H, д,  $-\text{CHCH}_3$ ); 1.74 (3H, д, 8- $\text{CH}_3$ ); 1.70 (3H, т, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); -1.36, -1.48 (2H, с неравн. инт.,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Триметилловый эфир 2-дезвинил-2-[2-ацетил-1-метил-3-оксibuтил]хлорина  $e_6$  (34) и его Zn-комплекс (33).** Аналогично порфиринам **3-6** из 1 г (1.49 ммоль) триметилового эфира 2-дезвинил-2-(1-метоксиэтил)хлорина  $e_6$  **32** получают 0.78 г (65 %) комплекса **33** и затем 0.71 г (64 %) хлорина **34**.

**Комплекс 33.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 9.55, 9.54, 9.50, 9.49, 8.48 (0.5H, 0.5H, 0.5H, 0.5H, 1H, дв. с, дв. с, *мезо*-H); 5.30–4.95 (2H, д, д,  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ); 5.20 (1H, уш. м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 5.05 (1H, уш. м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.32, 4.24 (2H, д, д, 7-H, 8-H); 4.17 (3H, с, 6- $\text{COOCH}_3$ ); 3.80 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 3.78 (2H, к, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.54, 3.43, 3.38, 3.30 (12H, с, с, дв. с, дв. с,  $4 \times -\text{CH}_3$ ); 2.52, 2.48 (1.5H, 1.5H, с,  $1 \times -\text{COCH}_3$ ); 2.52, 2.22, 2.08 (1H, под сигн. от  $-\text{COCH}_3$ , 3H, м,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 1.82 (3H, уш. д,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 1.70 (6H, перекр. д и т, 8- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.65, 1.61 (1.5H, 1.5H, уш. с,  $1 \times -\text{COCH}_3$ ).

**Хлорин 34.** ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 3300 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1700, 1724, 1730, 1733, 1738. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 9.71, 9.57, 8.70 (3H, с, *мезо*-H); 5.50–5.10 (2H, д, д,  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ); 5.38 (1H, уш. м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 5.16 (1H, уш. м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $-\text{CHAc}_2$ ); 4.41 (2H, д, д, 7-H, 8-H); 4.25 (3H, с, 6- $\text{COOCH}_3$ ); 3.80 (2H, к, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.76, 3.63, 3.57, 3.45, 3.37 (15H, с,  $5 \times -\text{CH}_3$ ); 2.55 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.50, 2.29, 2.16 (1H - под сигн. от  $-\text{COCH}_3$ , 3H, м,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 1.90 (3H, уш. сигн.,  $-\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.72 (6H, перекр. д и т, 8- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.65 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ );  $-1.54$  (2H, с,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Триметилловый эфир 2-дезвинил-2-[1-метил-3-оксобутил]хлорина  $e_6$  (36).** Получают из 0.78 г (0.97 ммоль) цинкового комплекса триметилового эфира 2-дезвинил-2-[1-метил-3-ацетил-3-оксобутил]хлорина  $e_6$  **33** аналогично порфирину **18** при щелочном гидролизе 4 ч. Выход 2-дезвинил-2-[1-метил-3-оксобутил]хлорина **35** 0,57 г (90%), из которого обработкой раствором  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в  $\text{MeOH}$  (4 %) получают его триметилловый эфир **36** с выходом 0.52 г (85 %). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 3305 (NH); 1715, 1725, 1732, 1739. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 9.68, 9.51, 8.66 (3H, с, *мезо*-H); 5.27 (2H, д, д,  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ); 4.92 (1H, к,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 4.40 (2H, д, д, 7-H, 8-H); 4.24 (3H, с, 6- $\text{COOCH}_3$ ); 3.78 (2H, к, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.75, 3.62 (6H, с,  $2 \times -\text{CH}_3$ ); 3.58 (2H, м,  $-\text{CH}_2-$ ); 3.56, 3.43, 3.32 (9H, с,  $3 \times -\text{CH}_3$ ); 2.49, 2.14 (4H, м,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 2.11 (3H, с,  $-\text{COCH}_3$ ); 2.00 (3H, дв. д,  $-\text{C}_{(1)}\text{CH}_3$ ); 1.70 (6H, перекр. д и т, 8- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $-1.34$ ,  $-1.42$  (2H, 2 с неравн. инт.,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

**Триметилловый эфир 2-дезвинил-2-[1-метил-3-ацетоксибутил]хлорина  $e_6$  (39).** Получают из 0.57 г (0.87 ммоль) цинкового комплекса 2-дезвинил-2-[1-метил-3-оксобутил]хлорина  $e_6$  **35** аналогично порфирину **30**. Выход хлорина **39** 0.26 г (40 %). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$  (CO): 3310 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1726, 1731, 1735. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 9.67, 9.44, 8.66, 8.64 (1H, 1H, 0.5H, 0.5H, с, с, дв. с, *мезо*-H); 5.40–5.10 (2H, д, д,  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ); 5.22 (0.5H, м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $1/2 \times -\text{CHOAc}$ ); 4.80 (1H, уш. м,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 4.50–4.30 (2H, м, 7-H, 8-H); 4.41 (0.5H, м под сигн. от  $\gamma$ -*мезо*- $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $1/2 \times -\text{CHOAc}$ ); 4.24 (3H, с, 6- $\text{COOCH}_3$ ); 3.78 (2H, к, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.75, 3.61, 3.56, 3.41, 3.35, 3.34, 3.30 (3H, 3H, 3H, 2H, 0.5H, 0.5H, 3H, с,  $5 \times -\text{CH}_3$ ); 2.80, 2.50 (2H, м,  $-\text{C}_{(3)}\text{H}_2-$ ); 2.50, 2.16 (4H, м,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 1.99 (3H, д, д,  $-\text{C}_{(1)}\text{HCH}_3$ ); 1.99, 1.95 (3H, с,  $-\text{OCOCH}_3$ ); 1.71, 1.70 (6H, перекр. д и т, 8- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34, 1.32 (3H, два д,  $-\text{C}_{(4)}\text{H}_3$ );  $-1.32$ ,  $-1.40$  (2H, 2 с неравн. инт.,  $2 \times -\text{NH}-$ ).

Авторы выражают искреннюю благодарность А. М. Шульге за съемку и интерпретацию спектров ЯМР  $^1\text{H}$  порфиринов **9** и **10**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, Д. В. Яшунский, *XTC*, 1197 (2000).
2. R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, A. B. Sumlin, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 491 (1992).
3. R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, N. W. Smith, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Tetrahedron*, **48**, 7591 (1992).
4. X. Jiang, R. K. Pandey, K. M. Smith, *Tetrah. Lett.*, **36**, 365 (1995).
5. X. Jiang, R. K. Pandey, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1607 (1996).
6. R. K. Pandey, A. B. Sumlin, S. Constantine, M. Auodia, W. R. Potter, D. A. Bellnier, B. W. Henderson, M. A. Rodgers, K. M. Smith, T. J. Dougherty, *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 194 (1996).
7. R. W. Boyle, D. Dolphin, *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 469 (1996).
8. Г. В. Пономарев, *XTC*, 1422 (1976).
9. Г. В. Пономарев, *XTC*, 943 (1980).
10. Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, А. М. Шульга, *XTC*, 1564 (1991).

11. Г. В. Пономарев, А. М. Шульга, *ХГС*, 126 (1992).
12. W. S. Caughey, J. O. Alben, W. Y. Fujimoto, J. Lyndal York, *J. Org. Chem.*, **31**, 2631 (1966).
13. H. Jr. Brockmann, K. M. Bliesener, H. Inhoffen, *Ann.*, **718**, 148 (1968).
14. А. Ф. Миронов, В. Д. Румянцева, М. А. Кулиш, Т. В. Кондукова, Б. В. Розынов, Р. П. Евстигнеева, *ЖОХ*, **41**, 1114 (1971).
15. K. M. Smith, E. M. Fujinari, K. C. Langry, D. W. Parish, H. D. Tappa, *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 6638 (1983).
16. P. S. Clezy, V. Diakiw, *Aust. J. Chem.*, **28**, 1589 (1975).
17. А. В. Решетников, И. В. Жигальцев, С. Н. Коломейчук, А. П. Каплун, В. И. Швец, О. С. Жукова, А. В. Карменян, А. В. Иванов, Г. В. Пономарев, *Биоорганич. химия*, **25**, 782 (1999).
18. D. Dolphin, A. Wick, *Tabulation of infrared spectral data*, J. Wiley & Sons, NY, London, Sydney, Toronto, 1977, 179.
19. L. J. Bellamy, *The Infra-Red Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London, 1975, 160.
20. И. М. Карнаух, А. С. Московкин, Г. В. Пономарев, *ХГС*, 1478 (1993).
21. Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, Б. В. Розынов, И. А. Богданова, *ХГС*, 860 (1973).
22. Г. В. Кириллова, В. Г. Яшунский, Т. А. Бабушкина, Г. В. Пономарев, А. с. СССР 857138; *Б. И.*, № 31, 115 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 35331 (1982).
23. Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев, *Тез. докл. V Всесоюз. конф. по координац. и физической химии порфиринов*, Иваново, 1988, 56.
24. Г. В. Пономарев, А. В. Решетников, Т. Н. Гусева-Донская, В. И. Швец, Р. Ф. Баум, В. В. Ашмаров, Пат. России, решение о выдаче от 22 янв. 1999 г. по заявке № 98100545.
25. A. V. Ivanov, A. V. Reshetnickov, V. I. Shvets, G. V. Ponomarev, *Abstr. of 7th Internat. Conf. "Laser Applications in Life Sciences"*, Bratislava, 1998.
26. А. В. Иванов, А. В. Решетников, А. А. Дмитриев, А. Т. Градюшко, В. И. Швец, Г. В. Пономарев, *Мат. Второго съезда фотобиологов России*, Пушино, 1998, 362.
27. R. K. Pandey, T. J. Dougherty, USA Pat. 5.002.962; *Chem. Abstr.*, **113**, 58795 (1990).
28. S. Löjtönen, P. H. Hynninen, *Synthesis*, 541 (1980).

Институт биомедицинской химии РАМН,  
Москва 119832, Россия  
e-mail: gelii@ibmh.msk.su

Поступило в редакцию 15.03.99

<sup>а</sup>ГНЦ РФ, Институт биофизики,  
Москва 123182, Россия

<sup>б</sup>НПЦ "ФАРМЗАЩИТА" Министерства  
здравоохранения РФ,  
Химки 141400, Московская обл., Россия