

Конъюгаты производных хлорофилла *a* с бетулином

М. В. Мальшакова,^a Д. В. Белых,^{a,b@} И. Н. Алексеев,^a О. В. Витязева,^b А. В. Кучин^a

Посвящается Академику Ирине Петровне Белецкой по случаю ее юбилея

^aИнститут химии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, Россия

^bСыктывкарский государственный университет, 167001 Сыктывкар, Россия

@E-mail: belykh-dv@mail.ru

*Впервые синтезирован ряд конъюгатов производных хлорофилла *a* с бетулином методом этерификации и переэтерификации природных порфиринов гидроксильными группами бетулина при действии йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния.*

Ключевые слова: Метилфеофорбид *a*, пирофеофорбид *a*, феофорбид *a*, хлорин, хлорофилл, бетулин, этерификация, переэтерификация, конъюгат.

Conjugates of Chlorophyll *a* Derivatives with Betulin

M. V. Malshakova,^a D. V. Belykh,^{a,b@} I. N. Alekseev,^a O. V. Vityazeva,^b and A. V. Kuchin^a

Dedicated to Academician Irina P. Beletskaya on the occasion of her Anniversary

^aInstitute of Chemistry, Komi Scientific Centre of Ural Division of Russian Academy of Sciences, 167982 Syktyvkar, Russia

^bSyktyvkar State University, 167001 Syktyvkar, Russia

@Corresponding author E-mail: belykh-dv@mail.ru

*A series of new conjugates of chlorophyll *a* derivatives with betulin was synthesized by esterification and transesterification of natural porphyrins with betulin hydroxyl groups under action of 2-chloro-1-*N*-methylpyridinium iodide.*

Keywords: Methylpheophorbide *a*, pyropheophorbide *a*, pheophorbide *a*, chlorin, chlorophyll, betulin, esterification, transesterification, conjugate.

Введение

Интенсивное развитие исследований в области химии и биохимии порфиринов объясняется уникальностью выполняемых ими биологических функций. Основные направления практического применения производных хлорофилла *a* в медицине – онкология и гематология.^[1]

Последние два десятилетия дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда социально значимых болезней препаратов на основе тритерпе-

ноидов лупанового ряда, поскольку они проявляют широкий спектр биологической активности.^[2-4] Присутственный интерес к фармакологическим свойствам производных лупана отмечен после обнаружения в этой группе чрезвычайно перспективных антивирусных, противоопухолевых и анти-ВИЧ агентов.^[5]

В связи с этим, по аналогии с результатами по изучению конъюгатов природных хлоринов и холестерина, описанными в работе^[6], можно предположить, что сочетание в одной молекуле фрагмента бетулина и хлоринового макроцикла может дать

соединение направленного действия, избирательно поражающее злокачественное новообразование или же соединение, проявляющее иную биологическую активность. Таким образом, введение фрагмента β ,28-дигидрокси-20(29)-лупена (бетулина) на периферию хлоринового макроцикла является на сегодняшний день актуальной задачей.

В настоящей работе впервые получен ряд конъюгатов производных хлорофилла *a* с бетулином методом этерификации и переэтерификации природных порфиринов гидроксильными группами бетулина при действии йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H ЯМР были записаны на приборе "Bruker Avance 300" (300 МГц) в CDCl_3 . Масс-спектры были зарегистрированы на приборе Vision 2000. Для колоночной хроматографии был использован силикагель Silica gel 60 (0.060-0.200 mm, 70-230 mesh). Метилфеофорбид **1**, феофорбид **5** и пиррофеофорбид **7** были получены согласно литературным методикам.^[7,8] Карбокси-хлорин **3** был получен по методике^[9]. При описании спектров ЯМР номера атомов углерода бетулинового фрагмента обозначаются знаком «'».

Соединение 4. 100 мг (0.13 ммоль) карбоксилхлорина **3** растворяли в смеси 5 мл пиридина и 10 мл хлористого метилена. Реакционную массу охлаждали до 0 °С. Затем добавляли 27 мг (0.13 ммоль) дициклогексилкарбодимида (DCC) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при 0 °С. Далее добавляли 57 мг (0.13 ммоль) бетулина и выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 48 часов. По окончании реакционную смесь разбавляли хлороформом, пиридин отмывали 5 % раствором соляной кислоты, избыток кислоты отмывали водой до нейтральной среды промывных вод. Хлороформенный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали, элюент: тетра-хлорметан-ацетон – 3:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – хлороформ-метанол – 5.0:0.3). Выход продукта **4** составил 27 мг (17 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ м.д.: 9.71 (с 1H, 10-H); 9.63 (с 1H, 5-H); 8.83 (с 1H, 20-H); 7.99 (д д 1H, 17.7 и 11.7 Гц, 3(1)-H); 7.65 (уш м 1H, 13(1)-NH (амидный)); 6.93 (уш м 1 H, 13(3)-NH (амидный)); 6.36 (уш д 1H, 17.7 Гц, 3(2)-H (*транс*)); 6.15 (уш д 1H, 11.7 Гц, 3(2)-H (*цис*)); 15(1)- CH_2 : 5.59 (д 1H, 18.9 Гц), 5.32 (д 1H, 19.5 Гц); 4.47 (уш к 1H, 6.9 Гц, 18-H); 4.37 (уш д 1H, 9.3 Гц, 17-H); 4.20 (уш с 2H, 29- CH_2' (*транс*)); 3.98 (уш с 2H, 29- CH_2' (*цис*)); 3.82 (д 1H, 10.7 Гц, 28- $\text{CH}_2\text{OH}'$); 3.36 (д 1H, 10.8 Гц, 28- $\text{CH}_2\text{OH}'$); 3.64 (с 3H, 15(3)- CH_3); 3.49-3.58 (уш м 1H, 28- $\text{CH}_2\text{OH}'$); 2.60-2.71 (уш м 1 H, 3- CHOH'); 3.53 (с 3H, 17(4)- CH_3); 3.51 (с 3H, 12(1)- CH_3); 3.39 (с 3H, 2(1)- CH_3); 3.30 (с 3H, 7(1)- CH_3); 3.75-3.55 (м 2H, 8(1)- CH_2); 3.54-3.20 (м 4H, 13(2)- CH_2 , 13(3)- CH_2); 3.10 (уш д 1H, 4.2 Гц, 3- CHOH'); 2.70-2.51 (м 4H, 13(5)- CH_2 , 13(6)- CH_2); 2.42-1.94 (уш м 2H, 19- CH' , 21- CH_2'); 2.13-2.31 (м 4H, 17(1)- CH_2 , 17(2)- CH_2); 1.75 (с 3H, 30- CH_3'); 1.70 (уш с 3H, 18(1)- CH_3); 1.11-1.66 (м 23H, 8(2)- CH_3 , 1- CH_2' , 2- CH_2' , 6- CH_2' , 7- CH_2' , 11- CH_2' , 12- CH_2' , 15- CH_2' , 16- CH_2' , 22- CH_2' , 9- CH' , 13- CH'); 1.13 (с 3H, 27- CH_3'); 1.00 (с 3H, 23- CH_3'); 0.97 (с 3H, 24- CH_3'); 0.89 (с 3H, 26- CH_3'); 0.65 (с 3H, 25- CH_3'); 0.66-0.92 (м 2H, 5- CH' , 18- CH'); -1.54 (уш с 1H, I-NH); -1.75 (уш с 1H, III-NH). Масс-спектр (MALDI), m/z : для $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{72}\text{H}_{99}\text{N}_6\text{O}_6$) рассчитано: 1191.74, найдено: 1191.46.

Соединение 6. 100 мг (0.17 ммоль) феофорбида **5** растворяли в смеси 5 мл пиридина и 10 мл хлористого метилена. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Затем добавляли 35 мг (0.17 ммоль) дициклогексилкарбодимида

(DCC) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при 0 °С. Далее добавляли 75 мг (0.17 ммоль) бетулина и выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем реакционную массу разбавляли хлороформом (100 мл), пиридин отмывали 5 % раствором соляной кислоты, избыток кислоты отмывали водой. Хлороформенный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали (элюент: тетрахлорметан-ацетон – 10:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – тетрахлорметан-ацетон – 4:1). Выход продукта **6** составил 35 мг (20 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ м.д.: 9.58 (с 1H, 10-H); 9.44 (с 1H, 5-H); 8.59 (с 1H, 20-H); 8.01 (д д 1H, 17.8 и 11.4 Гц, 3(1)-H); 7.74 (д д 1H, 17.6 и 1.4 Гц, 3(2)-H (*транс*)); 7.57 (д д 1H, 11.4 и 1.4 Гц, 3(2)-H (*цис*)); 6.29 (с 1H, 13(2)-H); 4.72 (уш с 2H, 29- CH_2' (*транс*)); 4.61 (уш с 2H, 29- CH_2' (*цис*)); 4.45-4.61 (м 2H, 18-H, 17-H); 3.91 (с 3H, 13(4)- CH_3); 3.83 (д 1H, 10.7 Гц, 28- $\text{CH}_2\text{OH}'$); 3.37 (д 1H, 10.8 Гц, 28- $\text{CH}_2\text{OH}'$); 3.71-3.67 (м 2H, 8(1)- CH_2); 3.73 (с 3H, 12(1)- CH_3); 3.45 (с 3H, 2(1)- CH_3); 3.28 (с 3H, 7(1)- CH_3); 3.22-3.18 (м 1H 3- CHOH'); 2.43-2.34 (м 5H, 17(1)- CH_2 , 17(2)- CH_2 , 19- CH'); 1.90-1.82 (м 5H, 18(1)- CH_3 , 21- CH_2'); 1.72 (с 3H, 30- CH_3'); 1.77-1.23 (м 23H, 8(2)- CH_3 , 1- CH_2' , 2- CH_2' , 6- CH_2' , 7- CH_2' , 11- CH_2' , 12- CH_2' , 15- CH_2' , 16- CH_2' , 22- CH_2' , 9- CH' , 13- CH'); 1.06 (с 3H, 27- CH_3'); 1.02 (с 3H, 23- CH_3'); 0.96 (с 3H, 24- CH_3'); 0.85 (с 3H, 26- CH_3'); 0.79 (с 3H, 25- CH_3'); 0.91-0.74 (м 2H, 5- CH' , 18- CH'); 0.38 (уш с 1H, I-NH); -1.68 (уш с 1H, III-NH). Масс-спектр (MALDI), m/z : для $[\text{MH}]^+$ ($\text{C}_{65}\text{H}_{85}\text{N}_4\text{O}_6$) рассчитано: 1016.66, найдено: 1016.57.

Соединение 8 (Схема 1, *iii*). 100 мг (0.19 ммоль) пиррофеофорбида **7** растворяли в смеси 5 мл пиридина и 10 мл хлористого метилена. Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом до 0 °С. Затем добавляли 31 мг (0.19 ммоль) дициклогексилкарбодимида (DCC) и перемешивали в течение 20 минут при 0 °С. Далее добавляли 66 мг (0.19 ммоль) бетулина и выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 48 часов. По окончании реакционную смесь разбавляли хлороформом, пиридин отмывали 5 % раствором соляной кислоты, избыток кислоты отмывали водой. Хлороформенный раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали (элюент: тетрахлорметан-ацетон – 10:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – тетрахлорметан-ацетон – 4:1). Выход продукта **8** составил 38 мг (21 %).

Соединение 8 (Схема 1, *vi*). 280 мг (0.49 ммоль) феофорбида **5** растворяли в 10 мл толуола, добавили 250 мг (0.98 ммоль) йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния, 240 мг (1.96 ммоль) 4-диметиламинопиридина, 440 мг (0.98 ммоль) бетулина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. По окончании реакционную смесь разбавляли хлороформом и обрабатывали 5 % соляной кислотой, а затем водой. Далее реакционную массу высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали (элюент: гексан-эфир – 3:1 до полного отделения непрореагировавшего бетулина, затем тетрахлорметан-ацетон – 10:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – тетрахлорметан-ацетон – 4:1). Выход продукта **8** составил 120 мг (26 %).

Соединение 8 (Схема 1, *vi*). 100 мг (0.19 ммоль) пиррофеофорбида **7** растворяли в 10 мл толуола, добавили 195 мг (0.38 ммоль) йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния, 185 мг (0.76 ммоль) 4-диметиламинопиридина, 85 мг (0.19 ммоль) бетулина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. По окончании реакционную смесь разбавляли хлороформом и обрабатывали 5 %-ной соляной кислотой, а затем водой. Далее реакционную массу высушивали над без-

водным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали (элюент: тетрахлорметан-ацетон – 10:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – тетрахлорметан-ацетон – 4:1). Выход продукта **8** составил 40 мг (22 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ м.д.: 9.51 (с 1H, 10-H); 9.39 (с 1H, 5-H); 8.59 (с 1H, 20-H); 8.03 (д д 1H, 18 и 12 Гц, 3(1)-H); 6.31 (уш д 1H, 18 Гц, 3(2)-H (*транс*)); 6.20 (уш д 1H, 12 Гц, 3(2)-H (*цис*)); 13(2)-CH₂: 5.31 (д 1 H, 20 Гц), 5.15 (д 1H, 20 Гц); 4.69-4.58 (уш м 4H, 29-CH₂' (*транс*, *цис*)); 4.35 (м 1H, 17-H); 4.54 (к 1H, 7 Гц, 18-H); 4.20 (д 1H, 11 Гц, 28-CH₂ОН'); 3.69 (д 1H, 11 Гц, 28-CH₂ОН'); 3.71-3.67 (м 2H, 8(1)-CH₂); 3.70 (с 3H, 12(1)-CH₃); 3.45 (с 3H, 2(1)-CH₃); 3.26 (с 3H, 7(1)-CH₃); 3.22-3.18 (м 1H, 3-СНОН'); 2.75-2.30 (м 4H, 17(1)-CH₂, 17(2)-CH₂); 1.87 (д 3H, 7.1 Гц, 18(1)-CH₃); 1.70 (с 3H, 30-CH₃'); 1.72 (т 3H, 7.5 Гц, 8(2)-CH₃); 1.77-1.23 (м 20H, 1-CH₂', 2-CH₂', 6-CH₂', 7-CH₂', 11-CH₂', 12-CH₂', 15-CH₂', 16-CH₂', 22-CH₂', 9-СН', 13-СН'); 0.94 (с 3H, 27-CH₃'); 0.98 (с 3H, 23-CH₃'); 0.77 (с 3H, 24-CH₃'); 0.99 (с 3H, 26-CH₃'); 0.83 (с 3H, 25-CH₃'); 0.91-0.69 (м 1H, 5-СН'); 1.64-1.57 (м 1H, 18-СН'); 2.42-2.33 (м 1H, 19-СН'); 1.63-1.04 (м 2H, 19-CH₂'); 0.36 (уш с 1H, I-NH); -2.12 (уш с 1H, III-NH). Масс-спектр (MALDI), *m/z*: для [MH]⁺ (C₆₃H₈₃N₄O₄) рассчитано: 959.63, найдено: 959.36.

Соединение 9. 200 мг (0.33 ммоль) метилфеофорбида **1** растворяли в 10 мл толуола, добавили 170 мг (0.66 ммоль) йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния, 165 мг (1.32 ммоль) 4-диметиламинопиридина, 150 мг (0.33 ммоль) бетулина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов. По окончании реакционную смесь разбавляли хлороформом и обрабатывали 5 % соляной кислотой, а затем водой. Далее реакционную массу высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали (элюент: гексан-эфир – 3:1 до полного отделения непрореагировавшего бетулина, затем тетрахлорметан-ацетон – 10:1). Контроль за хроматографированием осуществляли при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент – тетрахлорметан-ацетон – 4:1). Выход продукта **9** составил 55 мг (10 %). Выход побочного продукта метилпирофеофорбида **10** составил 140 мг (77 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ м.д.: 9.51, 9.48 (с 1H, 10-H); 9.33, 9.31 (с 1H, 5-H); 8.61, 8.58 (с 1H, 20-H); 8.03-7.90 (м 2H, 3(1)-H); 6.25 (уш д 2H, 18 Гц, 3(2)-H (*транс*)); 6.16 (уш д 2H, 11 Гц, 3(2)-H (*цис*)); 6.29, 6.26 (с 1 H, 13(2)-H); 4.59-4.50 (уш м 4H, 29-CH₂' (*транс*, *цис*)); 4.52-4.34 (м 4H, 17-H, 18-H); 4.55 (д 1H, 11 Гц, 28-CH₂ОН'); 4.16 (д 1H, 11 Гц, 28-CH₂ОН'); 3.71-3.67 (м 4H, 8(1)-CH₂); 3.70, 3.72 (с 3H, 12(1)-CH₃); 3.42, 3.40 (с 3H, 2(1)-CH₃); 3.18, 3.17 (с 3H, 7(1)-CH₃); 4.78-4.70 (м 1H, 3-СНОН'); 2.70-2.25 (м 8H, 17(1)-CH₂, 17(2)-CH₂); 1.86 (д 6H, 7.1 Гц, 18(1)-CH₃); 1.57 (с 3H, 30-CH₃'); 1.70 (т 6H, 7.5 Гц, 8(2)-CH₃); 1.75-1.25 (м 20H, 1-CH₂', 2-CH₂', 6-CH₂', 7-CH₂', 11-CH₂', 12-CH₂', 15-CH₂', 16-CH₂', 22-CH₂', 9-СН', 13-СН'); 0.92 (с 3H, 27-CH₃'); 1.02 (с 3H, 23-CH₃'); 0.47 (с 3H, 24-CH₃'); 0.97 (с 3H, 26-CH₃'); 0.58 (с 3H, 25-CH₃'); 0.83-0.34 (м 1H, 5-СН'); 1.62-1.50 (м 1H, 18-СН'); 2.42-2.33 (м 1H, 19-СН'); 1.63-1.04 (м 2H, 19-CH₂'); 0.46 (уш с 2H, I-NH); -1.69 (уш с 2H, III-NH). Масс-спектр (MALDI), *m/z*: для [MH]⁺ (C₁₀₀H₁₁₉N₈O₁₀) рассчитано: 1591.89, найдено: 1591.96.

Результаты и обсуждение

Получение конъюгатов проводилось при взаимодействии активированной дициклогексилкарбодиимидом карбоксильной группы производных хлорофилла с бетулином. Исходным соединением для получения исходных карбокси-производных хлорофинов является метилфеофорбид **1**, из которого согласно

описанным в литературе методикам синтезируются карбоксилхлорин **3**, феофорбид **5** и пирофеофорбид **7**. Далее посредством активирования карбоксильных групп полученных производных хлорофиллов дицикло-гексилкарбодиимидом были проведены реакции с бетулином, приводящие к соответствующим конъюгатам **4**, **6**, **8**. Реакции осуществлялись в мягких условиях, при комнатной температуре. Структуры полученных производных природных порфиринов с бетулином подтверждены методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Полученные результаты позволяют говорить о большей реакционной способности гидрокси-группы бетулина в положении 28' по сравнению с гидрокси-группой в положении 3', что можно объяснить большей пространственной затрудненностью последней. Участие в реакциях этерификации гидроксильной группы в положении 28 молекулы бетулина при образовании конъюгатов с одним хлориновым фрагментом **4**, **6** и **8** следует из сопоставления спектров этих соединений со спектрами бетулина и конъюгата **9**, при образовании которого задействованы обе гидроксильные группы молекулы бетулина. Сигнал протона соседнего с гидроксильной группой в положении 3 в спектре бетулина (в области 3.2-3.1 м.д.) остается практически неизменным в спектрах соединений **4**, **6** и **8**. Этерификация гидроксильной группы в положении 3 при образовании соединения **9** приводит к существенному сдвигу этого протона в слабое поле (до 4.78-4.70 м.д.).

Кроме того, было изучено взаимодействие сложноэфирных и карбоксильных производных хлорофиллов с бетулином в присутствии йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния и 4-диметиламинопиридина. Из литературы известно, что сложноэфирная группа в положении 13(2) метилфеофорбида **1** претерпевает переэтерификацию различными спиртами в присутствии вышеуказанных соединений.^[10] Такой способ является достаточно простым и удобным методом для модификации производных хлорофилла, поскольку не требует многостадийного синтеза исходного соединения, содержащего необходимый реакционный центр. Таким образом, при взаимодействии метилфеофорбида **1** с бетулином при использовании йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния при кипячении в толуоле был получен продукт реакции, отличный по хроматографической подвижности от исходных соединений, который по данным спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии представлял собой конъюгат **9**, содержащий два фрагмента метилфеофорбида **1** и один фрагмент бетулина. Полученные данные свидетельствуют о том, что в более жестких условиях в реакции могут быть задействованы обе гидроксильные группы бетулина, что является перспективным для использования введения не только одного, но и двух хлориновых макроциклов в молекулу бетулина. Однако, в условиях реакции было получено и выделено побочное соединение **10** (метилпирофеофорбид **10**), представляющее собой продукт декарбоксилирования экзоцикла метилфеофорбида **1**.

Описанный способ переэтерификации сложноэфирных производных хлорофилла может быть перенесен на этерификацию карбоксильных производных.

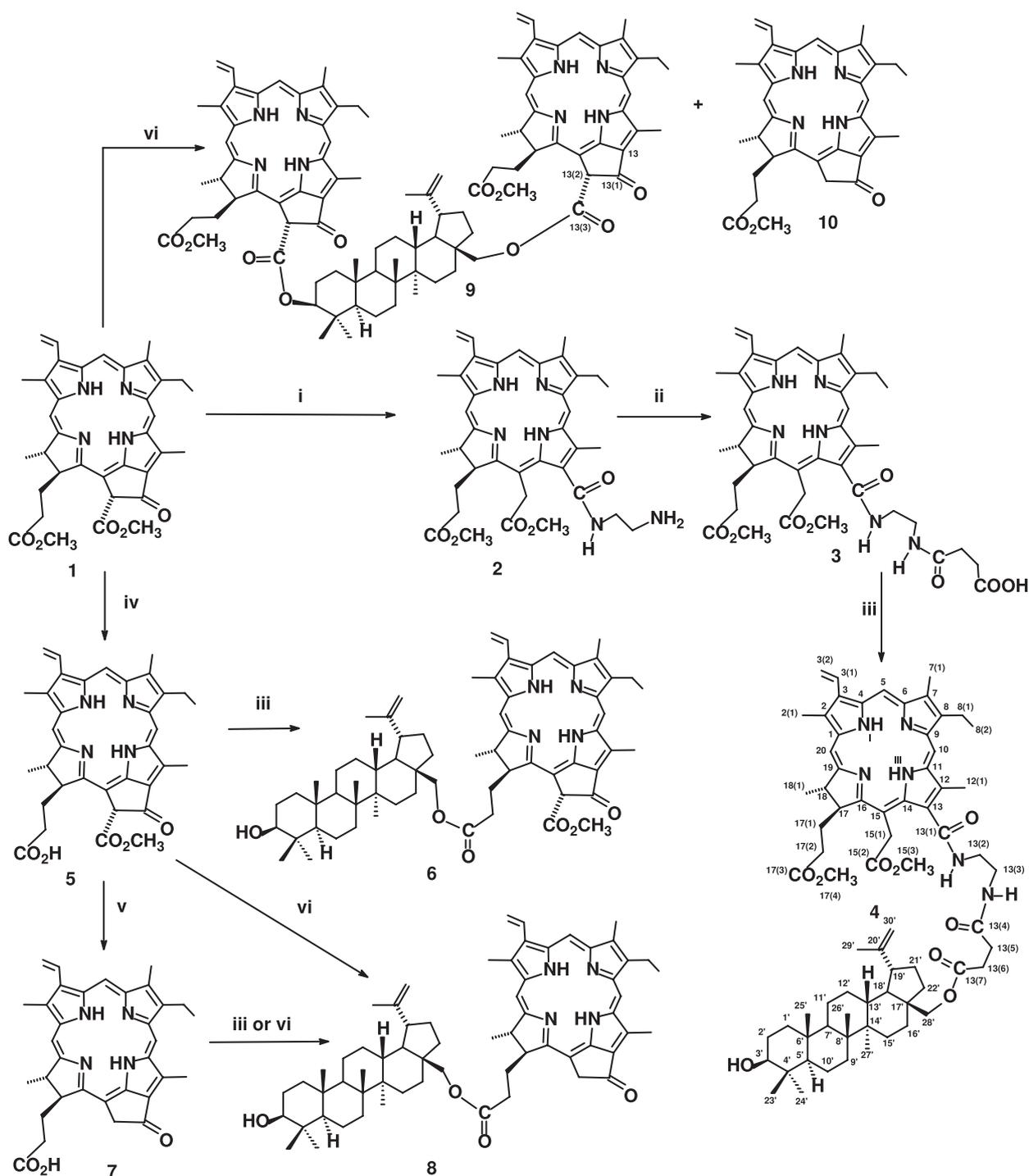


Схема 1. i – $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, хлороформ, комн. темп, 3 ч.; ii – янтарный ангидрид, пиридин, хлористый метилен, комн. темп, 4 ч.; iii – хлористый метилен, пиридин, дициклогексилкарбодимид, 0 °С, бетулин, комн. темп., 48 ч.; iv – HCl , ацетон, комн. темп, 24 ч.; v – коллидин, кипячение, 40 мин.; vi – бетулин, йодид 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния, 4-диметиламинопиридин, толуол, кипячение, 5-9 ч.

Таким образом, с целью введения двух фрагментов бетулина на периферию производных хлорофилла было осуществлено взаимодействие феофорбида *a* **5** с бетулином в аналогичных условиях. Однако, хлорин с двумя бетулиновыми фрагментами получен не был. В реакции удалось задействовать лишь один реакционный центр – карбоксильную группу феофорбида *a* **5** в положении 17(3). Что касается второго реакционного центра – сложноэфирной группы феофорбида *a* в положении 13(2), то в условиях реакции

экзоцикл претерпевает конкурирующий процесс – декарбоксилирование, что приводит к удалению сложноэфирной группы и образованию соединения **8**. Это же соединение **8** образуется при взаимодействии пиррофеофорбида *a* с бетулином в присутствии йодида 2-хлоро-1-*N*-метилпиридиния при кипячении в толуоле.

Таким образом, в настоящей работе синтезирован ряд конъюгатов, содержащих хлориновый макроцикл и бетулиновый фрагмент, а кроме того получен димерный хлорин с бетулиновым спейсером.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ 12-03-31107; программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-П-34-2009.

References

Список литературы

1. Mody T.D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 362.
2. Melzig M.F., Bormann H. *Planta Med.* **1998**, *7*, 655.
3. Schmidt M.L., Kuzmanoff K.L., Ling-Indeck L., Pezzuto J.M. *Eur. J. Cancer* **1997**, *12*, 2007.
4. Kim D.S.H.L., Pezzuto J.M., Pisha E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1707.
5. Pisha E., Chai H., Lee I., Chagwedera T.E., Farnsworth N.R., Cordell G.A., Beecher C.W.W, Fong H.H.S., Kinghorn A.D., Brown D.M., Wani M.C., Wall M.E., Hieken T.J., Das Gupta T.K., Pezzuto J.M. *Nat. Med.* **1995**, *1*, 1046-1051.
6. Nikolaeva I.A., Morozova J.V., Zavalova M.G., Novikov R.A., Tkachev Y.V., Timofeev V.P., Misharin A. Yu., Ponomarev G.V. *Macroheterocycles* **2010**, *3*, 150-156.
7. Pandey R.K., Hetmar C.K. *Chem. Ind.* **1998**, 739.
8. *Porfiriny: Struktura, Svoistva, Sintez* [*The Porphyrins: Structure, Properties, Synthesis*] (Enikolopyan, Ed.). Moscow: Nauka, **1985** (in Russ.).
9. Kuchin A.V., Malrshakova M.V., Belykh D.V., Olshevskaya V.A., Kalinin V.N. *Dokl. Akad. Nauk* **2009**, *425*, 769. [*Dokl. Chem. (engl. transl.)* **2009**, *425*, 80].
10. Shinoda S., Osuka A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4945.

Received 07.02.2013

Accepted 17.02.2013