



УДК 547.979.057

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ *O*- И *S*-ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРОФЕОФОРБИДА *a*

© 2001 г. А. А. Аксенова, Ю. Л. Себякин, А. Ф. Миронов[#]

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 31.08.2000 г. Принята к печати 05.09.2000 г.

В рамках работ по созданию фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака осуществлен синтез новых *O*- и *S*-гликозилированных производных пиррофеофорбида *a*. Полученные амфифильные конъюгаты обладают достаточной растворимостью в воде и предназначены для изучения закономерностей проникновения и накопления фотосенсибилизаторов в злокачественных тканях.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы; гликозилированные порфирины.

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие фотодинамической терапии (ФДТ) рака в значительной мере связано с созданием новых фотосенсибилизаторов (ФС), имеющих улучшенные спектральные, фотохимические и биологические характеристики [1]. Поиск ФС нового поколения требует создания модельных структур, позволяющих установить зависимость между биологическими свойствами указанных соединений и их химическим строением. Обобщение большого экспериментального материала позволило сделать вывод о том, что наибольшее средство к опухолям проявляют амфифильные соединения, которые легко встраиваются в плазматическую мембрану [2–4]. В связи с этим водорастворимые производные порфиринов, содержащие ковалентно связанные остатки сахаров, представляют значительный интерес для ФДТ. Введение в состав молекулы ФС моносахаридных фрагментов позволяет целенаправленно регулировать амфифильность ФС, ускорить выведение его из организма и повысить селективность накопления в опухоли [5, 6].

Хотя к настоящему времени синтезировано большое количество гликопорфиринов [7], какого-либо систематического исследования их фотодинамических свойств не проводилось. С целью изучения влияния природы углеводных остатков и типа связи между углеводом и порфирином на физико-химические и биологические свойства ФС нами осуществлен синтез ряда гликозилированных производных феофорбида *a*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

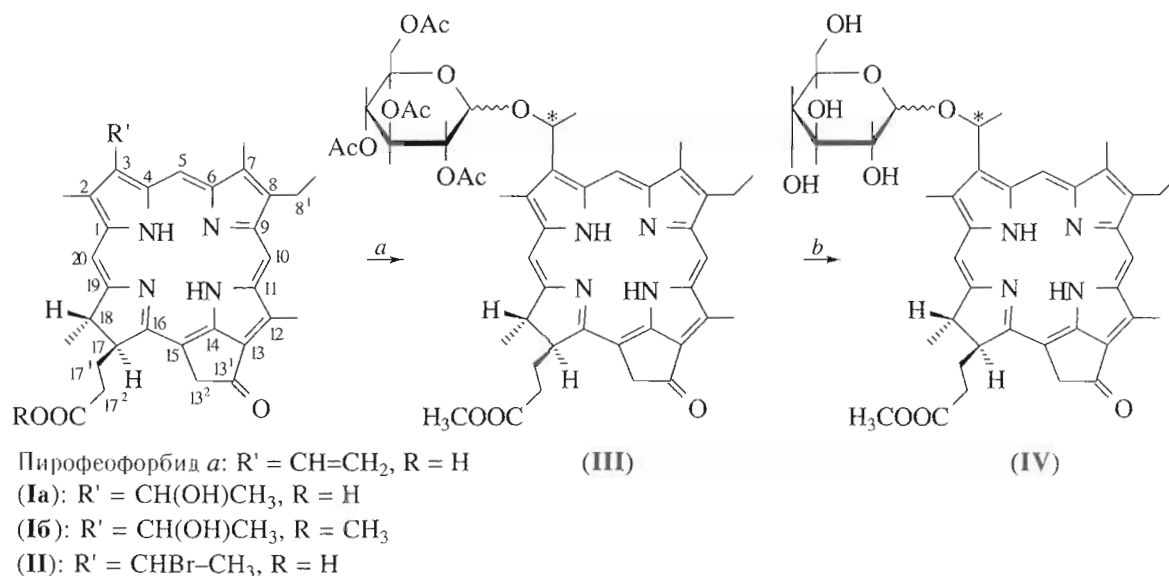
Ранее мы описали получение нескольких гликоконъюгатов феофорбида *a* и пиррофеофорбида *a* с простой эфирной связью по 6-му положению углевода [8]. Феофорбид *a* зарекомендовал себя достаточно эффективным ФС и хорошо изучен, однако он весьма лабилен в присутствии основных агентов и кислорода [3, 9]. Поэтому в дальнейших исследованиях в качестве исходного соединения мы использовали более устойчивый пиррофеофорбид *a*.

В данной работе сообщается о синтезе некоторых *O*- и *S*-гликозидов на основе гидроксид- и тиопроизводных пиррофеофорбида *a*. Порфиринил-*O*-гликозиды широко представлены в литературе (см. [5]), данные же по *S*-гликозидам немногочисленны [10]. Известно, что серосодержащие ФС часто проявляют более высокую активность при ФДТ по сравнению с их кислородными аналогами [11]. Кроме того, *S*-гликозидная связь значительно более устойчива к кислотному гидролизу, что немаловажно для биологических исследований. В связи с изложенным нам показалось интересным синтезировать названные соединения с целью изучения влияния типа гликозидной связи на их свойства.

Для получения *O*-гликозида (IV) нами был использован метод гликозилирования перацетатов углеводов в присутствии кислот Льюиса (схема 1). Этот подход позволяет с хорошим выходом получать аномерно чистые алкилгликозиды [12]. При этом используются доступные реагенты и все стадии процесса проходят без каких-либо затруднений. Необходимый для синтеза 3-(α -гидроксиэтил)пиррофеофорбид (Ia) получен обработкой пиррофеофорбида *a* 50% НВг в уксусной кислоте и

Сокращения: ФДТ – фотодинамическая терапия; ФС – фотосенсибилизаторы.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 434-86-78; e-mail: mironov@httos.mitht.msk.ru).



* Смесь изомеров

Схема 1. Схема 1. *a*: 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопираноза, BF₃ · OEt₂; *b*: MeONa/MeOH.

последующим гидролизом образующегося бромида (II). Реакцию гликозилирования проводили в среде безводного хлористого метилена при комнатной температуре. В качестве кислоты Льюиса использовались SnCl₄ и эфиратный комплекс трехфтористого бора. Наличие в соединении (Ia) двух реакционных центров (ОН- и СООН-групп) обуславливает возможность образования сложноэфирной связи между двумя молекулами (Ia) в условиях реакции. Чтобы исключить этот процесс, остаток пропионовой кислоты переводили в метиловый эфир (Ib).

Показано, что выход реакции гликозилирования и наличие побочных продуктов зависит от соотношения реагентов и времени реакции. Оптимальным оказалось соотношение пентаацетат β-*D*-глюкозы–гидроксипиррофеофорбид–кислота Льюиса, 2 : 1 : 2. Использование большего (5–10-кратного) избытка кислоты Льюиса приводит к образованию ее нерастворимого комплекса с гидроксипроизводным пиррофеофорбида и снижению выхода. Оптимальное время реакции составило 12–15 ч. При этом выход продукта (III) составил 36% и аномерная чистота – 83%. Увеличение времени реакции до 24 ч позволяет повысить полноту протекания реакции, однако при этом происходит увеличение количества α-аномера (до 30%). Значительно более высокое время выдержки приводило к частичной деградации как продукта, так и исходных соединений, в частности, наряду с целевым продуктом отмечено образование пиррофеофорбида *a*.

Обе кислоты Льюиса (SnCl₄ и BF₃ · OEt₂) дают примерно одинаковые результаты, однако по-

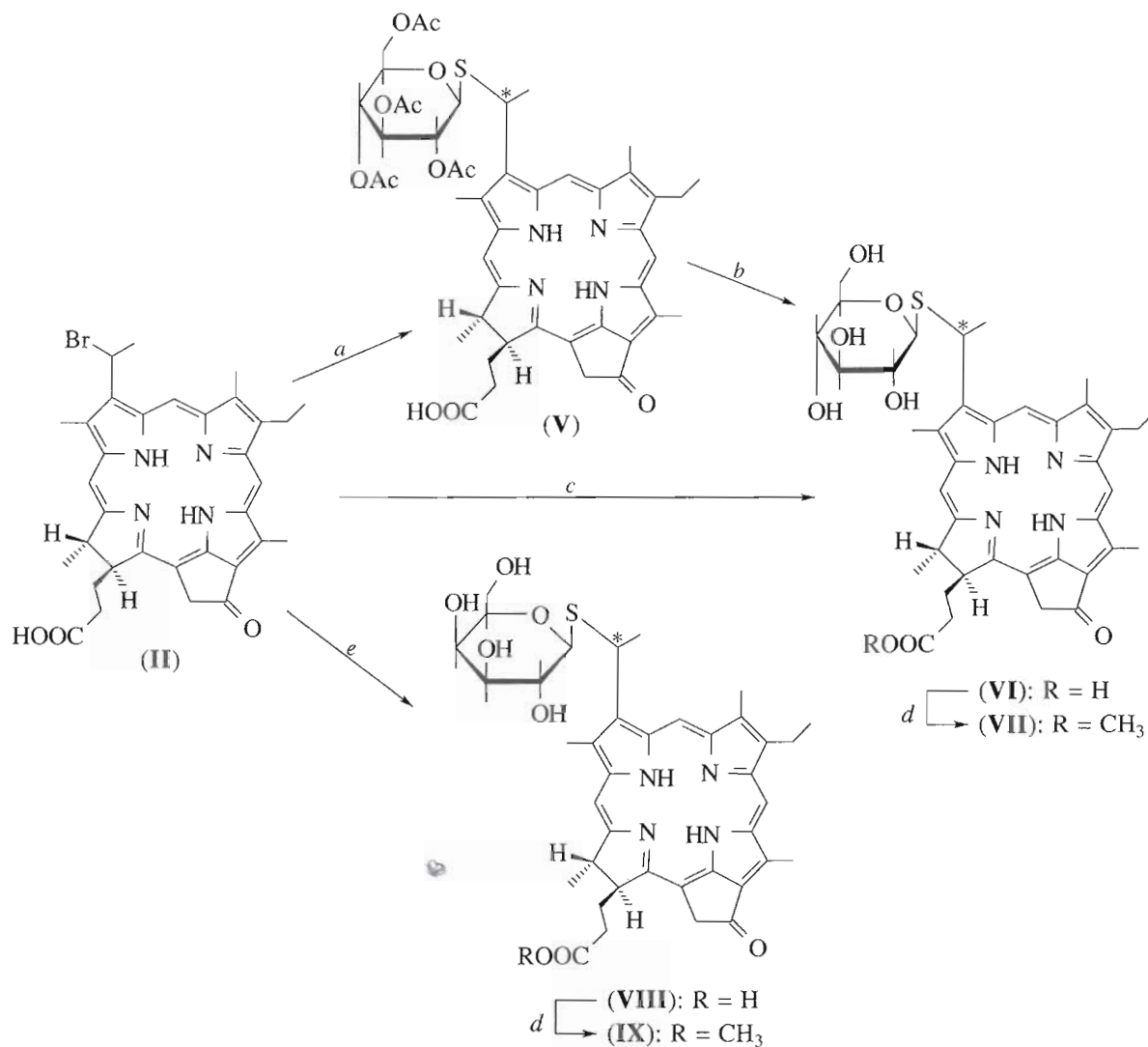
следний является все же более эффективным промотором, так как он менее подвержен гидролизу, чем SnCl₄ (что приводит к появлению примеси α-аномера).

Соединение (III) образуется в виде смеси диастереомеров, о чем свидетельствует расщепление сигналов *мезо*-протонов в ¹H-ЯМР-спектре на 2 синглета с соотношением интенсивностей 2 : 3 [8, 13]. Сигналы аномерных протонов представлены двумя дублетами с соотношением интенсивностей 83 : 17: первый – с химическим сдвигом 4.53 м.д. и константой спин-спиновой взаимодействия *J*_{1,2} 8.4 Гц, что соответствует β-конфигурации аномерного центра, второй соответствует α-аномеру (δ 4.91 м.д. и *J*_{1,2} 2.2 Гц).

Деацетилирование соединения (III) в абсолютном метаноле в присутствии метилата натрия приводило к целевому продукту (IV).

Для получения тиоглюкозидов (VI), (VII) исходным соединением служил бромид (II). Были рассмотрены варианты использования в качестве синтона β-*D*-глюкозилмеркаптана как в виде 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетилированного производного (способ А), так и со свободными ОН-группами в виде натриевой соли (способ Б). В первом случае реакцию проводили в безводном хлороформе. Через 4 ч по данным ТСХ основным компонентом реакционной смеси был пиррофеофорбид *a* и выход продукта (V) не превышал 10%. Удаление защитных групп MeONa/MeOH приводило к соединению (VI).

При использовании в качестве реагента β-*D*-глюкозилмеркаптана натрия (2-кратный избыток) в безводном DMF реакция полностью проте-



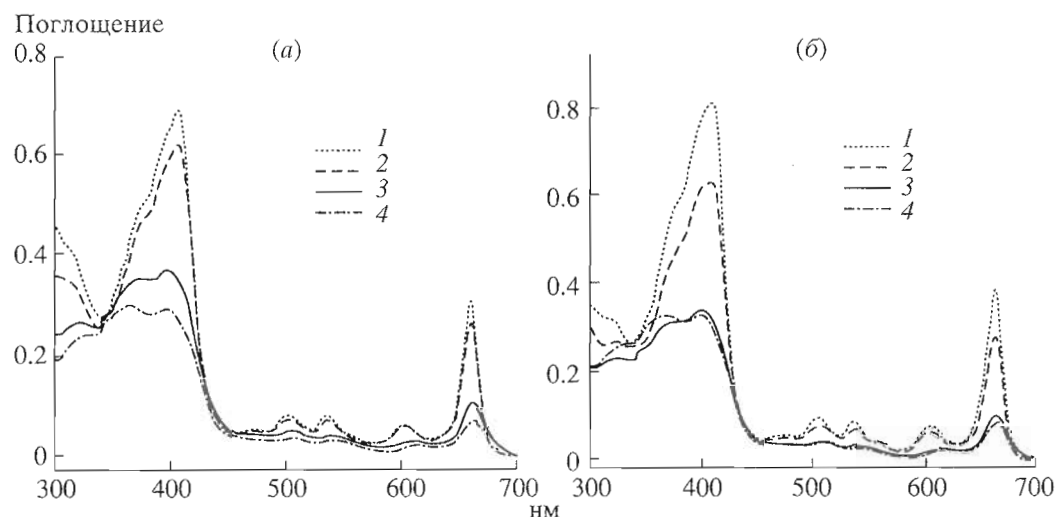
* Смесь изомеров

Схема 2. *a*: 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозилмеркаптан; *b*: MeONa/MeOH; *c*: β-*D*-глюкопиранозилмеркап- тид натрия, DMF; *d*: 3% H₂SO₄ в MeOH; *e*: β-*D*-галактопиранозилмеркап- тид натрия, DMF.

кает за 30–40 мин. Наряду с целевым продуктом также отмечено образование небольшого количества пирофеофорбида *a* в результате отщепления HBr. На выход оказывает влияние последовательность добавления реагентов. Наибольший выход (54%) наблюдался при постепенном добавлении бромида к суспензии глюкозилмеркап- тид в DMF. Теоретически при использовании незащищенного углевода алкилирование может идти как по меркаптогруппе, так и по первичной спиртовой. Однако идентичность характеристик продуктов, полученных обоими способами, позволяет заключить, что алкилирование идет исключительно по меркаптогруппе. Метилловый эфир (VII) получали обработкой кислоты (VI) 3% H₂SO₄ в метаноле в течение 8 ч с выходом 87%. По данным

¹H-ЯМР-спектра, полученное соединение не содержит примеси α-аномера. Сигнал аномерного протона представлен дублетом с химическим сдвигом 4.66 м.д. и константой спин-спиновой взаимодействия 9 Гц, характерной для β-аномера. Сигналы *мезо*-протонов 5-Н и 20-Н расщепляются на 2 синглета с одинаковой интенсивностью каждый, что свидетельствует об образовании эквимолярной смеси диастереомеров.

Тиогалактозиды (VIII), (IX) получали аналогично, однако выход был несколько ниже (44%) из-за высокой гигроскопичности исходного галактозилмеркап- тид и как следствие – частичного гидролиза бромида. В ¹H-ЯМР-спектре соединения (IX) в области аномерных протонов имеется дублет с химическим сдвигом 5.05 м.д. и КССВ



Спектры поглощения соединений (IV) (а) и (VII) (б) (с 5 мкМ) в этаноле (1); смесях этанол–вода, 6 : 4 (2) и 1 : 9 (3); воде (4).

10 Гц, что говорит о β -конфигурации образовавшегося продукта. Расщепление сигналов мезо-протонов аналогично описанному для соединения (VII).

Полученные амфифильные конъюгаты (IV), (VII), (IX) имеют тенденцию к образованию агрегатов в водных и водно-спиртовых растворах, что было подтверждено изучением спектров поглощения данных соединений в смеси этанол–вода при фиксированной концентрации (5 мкМ) (рисунок). В абсолютном спирте они имеют типичный спектр поглощения с полосой Сорс около 407 нм и 4 Q-полосами 504, 536, 604 и 661 нм (электронные спектры соединения (IX) идентичны спектрам (VII) и на рисунке не показаны). При увеличении содержания воды в смеси наблюдается уменьшение интенсивности и уширение полосы Сорс мономера (407 нм), сопровождающееся небольшим гипсохромным сдвигом. В 20% спирте полоса Сорс расщепляется на 2 полосы 398 и 364 нм, что свидетельствует об образовании агрегатов с “face-to-face” ориентацией молекул, которые обычно характеризуются сдвигом полосы Сорс в коротковолновую область [14, 15].

В настоящее время синтезированные соединения проходят биологические испытания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР снимали в дейтерохлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker MSL 200 (Германия) с рабочей частотой 200 МГц, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Химические сдвиги приведены в миллионных долях, константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Jasco-7800 (Япония). Масс-спектры регистрировали на времяразрешенном масс-спектрометре

MALDI VISION 2000. Для колоночной хроматографии применяли силикагель L 40/100 (Chemapol). Для препаративной ТСХ использовали силикагель 60Н (Merck) на пластинках 20×20 с толщиной слоя 1 мм. Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck).

Пирофеофорбид *a* получали по методу [8]. 2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилмеркаптан, β -D-глюкопиранозилмеркапид натрия и β -D-галактопиранозилмеркапид натрия получали в соответствии с методом [16].

3-(1-Гидроксиэтил)-3-девинилпирофеофорбид *a* (1a) и его метиловый эфир (1б). Пирофеофорбид *a* (54 мг, 0.1 ммоль) растворяли в 3 мл 40% $\text{H}_2\text{N}_2/\text{AcOH}$, смесь выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной смеси, содержащей бромид (II), добавляли 5 мл ацетона и 15 мл воды, через 0.5 ч нейтрализовали 20% NaOH . Экстрагировали хлороформом, промывали водой, высушивали сульфатом натрия, упаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем в системе хлороформ–ацетон (7 : 1). Выход соединения (1a) 32 мг (57%). Полученный продукт перемешивали в темноте в растворе 5% H_2SO_4 в метаноле (5 мл) в течение 8 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 30 мл хлороформа, промывали раствором NaHCO_3 водой. После удаления растворителя и пересаживания из хлороформа с гетрорлейным эфиром получали 33 мг (93%) соответствующего метилового эфира (1б).

Масс-спектр (1б), m/z : 552.6 (M^+). Электронный спектр (хлороформ), $\lambda_{\text{макс}}$ нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 658 (44.5); 601.2 (6.6); 532 (8.4); 501 (9.9); 405.5 (102.3). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 9.66 (1H, с, 10-H), 9.52 и 9.49 (по 0.5H каждый, 2 с, 5-H), 8.54 и 8.52 (по 0.5H каждый, 2 с,

20-Н), 6.41 (1Н, м, НОСНCH_3), 5.26 (2Н, кв, 13^2-H), 4.4 (1Н, м, 18-Н), 4.28 (1Н, м, 17-Н), 3.68 (3Н, с, 17^2-COOCH_3), 3.65 (2Н, м, 8^1-H), 3.63 (3Н, с, 12-CH_3), 3.45 и 3.41 (3Н суммарно, 2 с, 2-CH_3), 3.23 (3Н, с, 7-CH_3), 2.50 (2Н, м, 17^1-H), 2.22 (2Н, м, 17^2-H), 2.11 (3Н, д, НОСНCH_3), 1.77 (3Н, д, 18- CH_3), 1.67 (3Н, т, 8^1-CH_3).

Метилловый эфир 3-[1-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозилокси)этил]-3-девинилпирофеофорбида (III). Пентаацетат β -*D*-глюкозы (78 мг, 0.2 ммоль) растворяли в 4 мл безводного дихлорметана и добавляли 0.025 мл (0.2 ммоль) эфирата трехфтористого бора. Смесь выдерживали в темноте 0.5 ч и добавляли к раствору 57 мг (0.1 ммоль) соединения (I6) в 3 мл сухого дихлорметана. Реакционную массу перемешивали 15 ч при комнатной температуре, добавляли 30 мл хлороформа, промывали раствором NaHCO_3 , водой, высушивали сульфатом натрия, упаривали. Продукт выделяли препаративной ТСХ в системе хлороформ–метанол, 30 : 1, собирая фракцию с R_f 0.7. Выход тетраацетата (III) 32.3 мг (36%). Масс-спектр: m/z 896.7 (M^+). Электронный спектр (хлороформ), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 410.7, 505.6, 536.8, 607.6, 664.4 (2.1 : 0.3 : 0.32 : 0.33 : 1). $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3): 9.59 и 9.55 (1Н суммарно, 2 синглета с соотношением интенсивностей 2 : 3, 5-Н), 9.53 и 9.51 (1Н суммарно, 2 с, 10-Н), 8.57 и 8.54 (1Н, 2 с, 20-Н), 6.45 (1Н, м, ОСНCH_3), 5.35–5.05 (4Н, м, 13^2-H , $3'\text{-H}$, $4'\text{-H}$), 4.91 (0.17Н, д, $1'\text{-H}$ α -аномера, $J_{1,2}$ 2.2), 4.77 (1Н, дд, $2'\text{-H}$), 4.53 (0.87Н, д, $1'\text{-H}$ β -аномера, $J_{1,2}$ 8.4), 4.45 (1Н, м, 18-Н), 4.32 (1Н, м, 17-Н), 4.28 (2Н, м, $6'\text{-H}$), 3.9 (1Н, м, $5'\text{-H}$), 3.68 и 3.67 (3Н суммарно, 2 с, 17^2-COOCH_3), 3.72 (2Н, м, 8^1-H), 3.60 и 3.52 (3Н суммарно, 2 с, 12-CH_3), 3.40 и 3.38 (3Н суммарно, 2 с, 2-CH_3), 3.26 и 3.23 (3Н суммарно, 2 с, 7-CH_3), 2.6 (Н, м, 17^1-H), 2.25–2.16 (5Н, м, ОСНCH_3), 17^2-H), 2.13, 2.0, 1.87 и 1.83 (12Н, 4 с, ОСОCH_3), 1.79 (3Н, д, 18- CH_3), 1.73 (3Н, т, 8^1-CH_3).

Метилловый эфир 3-[1-(β -*D*-глюкопиранозилокси)этил]-3-девинилпирофеофорбида (IV). Соединение (III) (32 мг, 0.036 ммоль) растворяли в 3 мл смеси хлороформ–метанол (1 : 1), добавляли 0.2 мл 0.1 н. раствора MeONa в метаноле, перемешивали 1 ч. Нейтрализовали катионообменной смолой КУ-2 (H^+), смолу отфильтровывали, промывали метанолом, упаривали. Продукт очищали препаративной ТСХ в системе растворителей хлороформ–метанол (12 : 1), перекристаллизовывали из хлороформа с гексаном. Выход 22 мг (87%). R_f 0.3. Масс-спектр: m/z 728.9 (M^+). Электронный спектр (хлороформ), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 664.4 (49.3), 607.2 (7.1), 536.4 (8.5), 505.4 (8.6), 410.6 (99.1). $^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 6 : 1): 9.52 и 9.50 (1Н суммарно, 2 синглета с соотношением

интенсивностей 2 : 3, 5-Н), 9.41 и 9.39 (1Н суммарно, 2 с, 10-Н), 8.43 (1Н, уш. с, 20-Н), 6.15 (1Н, кв, ОСНCH_3), 5.85 (2Н, кв, 13^2-H), 4.81 (0.17Н, д, $1'\text{-H}$ α -аномера, $J_{1,2}$ 1.6), 4.38 (2Н, м, 18-Н, $2'\text{-H}$), 4.26 (0.87Н, д, $1'\text{-H}$ β -аномера, $J_{1,2}$ 8), 4.22–3.88 (6Н, м, 17-Н, $3'\text{-H}$, $4'\text{-H}$, $5'\text{-H}$, $6'\text{-H}$), 3.65 (2Н, м, 8^1-H), 3.55 (3Н, с, 17^2-COOCH_3), 3.50 (3Н, с, 12-CH_3), 3.31 (3Н, с, 2-CH_3), 3.27 (3Н, с, 7-CH_3), 2.55 (Н, м, 17^1-H), 2.20 (2Н, м, 17^2-H), 2.06 и 2.04 (3Н суммарно, 2 д с соотношением интенсивностей 3 : 2, ОСНCH_3), 1.7 (3Н, д, 18- CH_3), 1.6 (3Н, т, 8^1-CH_3).

Метилловый эфир 3-[1-(β -*D*-глюкопиранозилокси)этил]-3-девинилпирофеофорбида (VII). *Способ А.* К 100 мг (0.19 ммоль) пирофеофорбида *a* при охлаждении до 0°C добавляли 2 мл 40% раствора HBr в ледяной уксусной кислоте и выдерживали в темноте при комнатной температуре 20 ч. Уксусную кислоту удаляли в вакууме, полученный бромид (II) растворяли в 5 мл сухого хлороформа, добавляли 135 мг (0.38 ммоль) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозилмеркаптана. Реакционную массу выдерживали 4 ч при комнатной температуре. Продукт (V) выделяли с помощью препаративной ТСХ в системе хлороформ–метанол, 22 : 1 (R_f 0.6). Выход 11.5 мг (7%). Масс-спектр (V): m/z 912.4 (M^+). $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3): 9.65 (1Н, м, 5-Н), 9.55 и 9.52 (по 0.5Н каждый, 2 с, 10-Н), 8.59 и 8.54 (по 0.5Н каждый, 2 с, 20-Н), 5.85 (1Н, м, SCHCH_3), 5.2–4.95 (5Н, м, 13^2-H , $2'\text{-H}$, $3'\text{-H}$, $4'\text{-H}$), 4.82 (1Н, д, $1'\text{-H}$, $J_{1,2}$ 9.5), 4.52 (2Н, дд, $6'\text{-H}$), 4.33 (1Н, м, 18-Н), 4.1 (2Н, м, $5'\text{-H}$, 17-Н), 3.71 (2Н, м, 8^1-H), 3.68 и 3.66 (по 1.5Н каждый, 2 с, 17^2-COOCH_3), 3.61 и 3.58 (по 1.5Н каждый, 2 с, 12-CH_3), 3.45 и 3.41 (по 1.5Н каждый, 2 с, 2-CH_3), 3.28 и 3.23 (по 1.5Н каждый, 2 с, 7-CH_3), 2.6 (Н, м, 17^1-H), 2.3 (2Н, м, 17^2-H), 2.07 (3Н, д, ОСНCH_3), 1.95, 1.87, 1.77 и 1.75 (12Н, 4 с, ОСОCH_3), 1.82 (3Н, д, 18- CH_3), 1.7 (3Н, т, 8^1-CH_3).

Соединение (V) дезацетилировали аналогично ацетату (III), обрабатывали 3% H_2SO_4 в метаноле в течение 5 ч, разбавляли 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом, промывали раствором NaHCO_3 , водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Продукт выделяли с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе хлороформ–метанол (12 : 1), собирая фракцию с R_f 0.31. Получали 7.3 мг (78%) соединения (VIII). Масс-спектр: m/z 744.8 (M^+). Электронный спектр (хлороформ), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 666 (62.2), 609 (9.0), 537.4 (10.2), 506.6 (11.0), 411.6 (118.5). $^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 6 : 1): 9.45 и 9.39 (по 0.5Н каждый, 2 с, 5-Н), 9.31 и 9.29 (по 0.5Н каждый, 2 с, 10-Н), 8.42 и 8.37 (по 0.5Н каждый, 2 с, 20-Н), 5.75 (1Н, м, SCHCH_3), 5.03 (2Н, кв, 13^2-H), 4.66 (1Н, д, $1'\text{-H}$, $J_{1,2}$ 9), 4.32 (2Н, м, 18-Н, $2'\text{-H}$), 4.1–3.7 (6Н, м, 17-Н, $3'\text{-H}$, $4'\text{-H}$, $5'\text{-H}$,

6'-H), 3.51 (2H, м, 8'-H), 3.46 (3H, с, 17²-COOCH₃), 3.31 (3H, с, 12-CH₃), 3.24 (3H, с, 2-CH₃), 3.12 и 3.10 (по 1.5H каждый, с, 7-CH₃), 2.7 (H, м, 17¹-H), 2.4 (2H, м, 17²-H), 2.19 и 2.13 (3H суммарно, д, OCHCH₃), 1.67 и 1.65 (3H суммарно, 2 д, 18-CH₃), 1.55 и 1.53 (3H суммарно, 2 т, 8¹-CH₃).

Способ Б. Бромид (II), полученный как описано выше из 54 мг (0.1 ммоль) пиррофеофорбида *a*, затирали в абсолютном эфире, осадок небольшими порциями вносили в суспензию 44 мг (0.2 ммоль) β-D-глюкозилмеркаптида натрия в безводном DMF при интенсивном перемешивании. Через 0.5 ч растворитель удаляли в вакууме при температуре не выше 60°C, этерифицировали и выделяли как описано в способе А. Получали 40 мг (54%) соединения (VII).

Метилловый эфир 3-[1-(β-D-галактопиранозилтио)этил]-3-девинилпиррофеофорбида (IX). Получали аналогично (VII) способом Б, выход 44%. Масс-спектр: *m/z* 744.8 (M⁺). Электронный спектр (хлороформ), λ_{макс}, нм (ε × 10⁻³): 665.4 (60.4), 608.2 (8.9), 537.4 (9.9), 506.3 (10.9), 411.2 (114.5). ¹H-ЯМР (CDCl₃-CD₃OD, 6 : 1): 9.43 и 9.37 (по 0.5H каждый, 2 с, 5-H), 9.31 и 9.28 (по 0.5H каждый, 2 с, 10-H), 8.40 и 8.35 (по 0.5H каждый, 2 с, 20-H), 5.72 (1H, м, SCHCH₃), 5.05 (1H, д, 1'-H, J_{1,2} 10), 5.0 (2H, кв, 13²-H), 4.29 (2H, м, 18-H, 2'-H), 4.2–3.63 (6H, м, 17-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 3.48 (2H, м, 8¹-H), 3.42 (3H, с, 17²-COOCH₃), 3.30 (3H, с, 12-CH₃), 3.22 (3H, с, 2-CH₃), 3.11 и 3.08 (по 1.5H каждый, 2 с, 7-CH₃), 2.6 (H, м, 17¹-H), 2.35 (2H, м, 17²-H), 2.17 и 2.13 (3H суммарно, 2 д, OCHCH₃), 1.65 и 1.62 (3H суммарно, 2 д, 18-CH₃), 1.54 и 1.51 (3H суммарно, 2 т, 8¹-CH₃).

Работа выполнена при поддержке гранта Минобразования РФ (программа “Фундаментальные

исследования в области химических технологий”) и гранта РФФИ “Ведущие научные школы” (№ 1Г-106-865).

Авторы выражают благодарность профессору Есипову С.Е. (ИБХ РАН) за съемку масс-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonnett R. Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. Gordon and Breach Science Publishers, 2000. 305 p.
2. Moan J., Peng Q., Evensen J. F. // Photochem. Photobiol. 1987. V. 46. P. 713–721.
3. Boyle R.W., Dolphin D. // Photochem. Photobiol. 1996. V. 64. P. 469–485.
4. Valles M.A. // Afinidad. 1993. V. 50. P. 469–479.
5. Driaf K., Krausz P., Verneuil B., Spiro M., Blais J.-S., Bolbach G. // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34. P. 1027–1030.
6. Bourhim A., Czernecki S., Krausz P., Viari A., Vigny P. // J. Carb. Chem. 1990. V. 9. P. 761–765.
7. Sternberg E.D., Dolphin D. // Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 4151–4202.
8. Аксенова А.А., Себякин Ю.Л., Миронов А.Ф. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 126–129.
9. Ando T., Suzuki Y., Geka R., Irie K., Koshimizu K., Takemura T., Nakajima S., Sakata I. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. P. 5107–5110.
10. Sylvain I., Benhaddon R., Carre V., Cottaz S., Driguez H., Granet R., Guilloton M., Krausz P. // J. Porph. and Phthal. 1999. V. 3. P. 1–4.
11. Karagianis G., Reiss J.A., Scourides P.A. // Aust. J. Chem. 1993. V. 46. P. 1755–1762.
12. Любешкин А.В., Себякин Ю.Л., Евстигнеева Р.П. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 710–713.
13. Adams K.R., Berenbaum C.R., Bonnett R., Nizhnik A.N., Salgado A., Valles M.A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1992. № 12. P. 1465–1470.
14. Barber D.C., Freitag-Beeston R.A., Whiten D.C. // J. Phys. Chem. 1991. V. 95. P. 4074.
15. van Esch J.H., Peters A.-M. H., Nolte R. J. M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1990. № 7. P. 638.
16. Cerny M., Stanek J., Pacak J. // Monatsh. Chem. 1963. V. 94. P. 290–294.

Synthesis and Properties of *O*- and *S*-Glycosylated Derivatives of Porphyrin *a*

A. A. Aksenova, Yu. L. Sebyakin, and A. F. Mironov[#]

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

New *O*- and *S*-glycosylated derivatives of porphyrin *a* were synthesized in the context of the design of photosensitizers for photodynamic cancer therapy. The resulting amphiphilic conjugates were found to be sufficiently water-soluble and suitable for the study of the photosensitizer penetration and accumulation in tumors.

Key words: glycosylated porphyrins, photodynamic cancer therapy, photosensitizers

[#] To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 434-8678; e-mail: mironov@httos.mitht.msk.ru.

The full English version of the paper is published in *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2001, vol. 27, no. 2, and is also available (free) at <http://www.maik.ru/>.