УДК 547.930, 547.759, 547.799

# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОТОПОРФИРИНА IX

*В.Ю. Павлов, аспирант, А.Е. Степанов, ведущий научный сотрудник,*
*В.И. Швец, заведующий кафедрой*
*кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова*
*e-mail: vyupavlov@rambler.ru*

*В продолжение поиска новых высокоактивных субстанций, перспективных для лечения онкологических и некоторых других видов распространенных заболеваний человека, осуществлен синтез производных протопорфирина IX, содержащих бензодиазепиновый заместитель. Обнаружено, что использование в гетероциклическом синтезе порфиринов, содержащих ацетилацетонатные заместители, приводит в мягких условиях региоселективного синтеза бензодиазепинового гетероцикла, помимо образования порфирин-бензодиазепинов, к кетонному расщеплению ацетилацетонатного остатка.*

*In the course of searching new highly active substances which are prospective for treating tumors and some other types of widespread diseases the synthesis of protoporphyrin IX bearing the benzodiazepine residue, was performed. It was found that the use of porphyrins containing acetylacetonate residues in the heterocyclic synthesis leads to ketone splitting of the acetylacetonate moiety under the mild conditions of regioselective synthesis of benzodiazepine in addition to the formation of porphyrin-benzodiazepines.*

***Ключевые слова:*** *протопорфирин IX, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор.*
***Key words:*** *protoporphyrin IX, photodynamic therapy, photosensitizer.*

Синтез новых высокоактивных субстанций, которые могли бы служить основой для создания медицинских препаратов, предназначенных для лечения тяжелых распространенных заболеваний человека (онкология, вирусные инфекции, иммунные расстройства и др.), является актуальным и перспективным направлением научного поиска биомедицинского комплекса наук. Это направление, а также конструирование новых субмикронных транспортных систем для лекарственных субстанций, служит предметом систематического изучения на кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова [1].

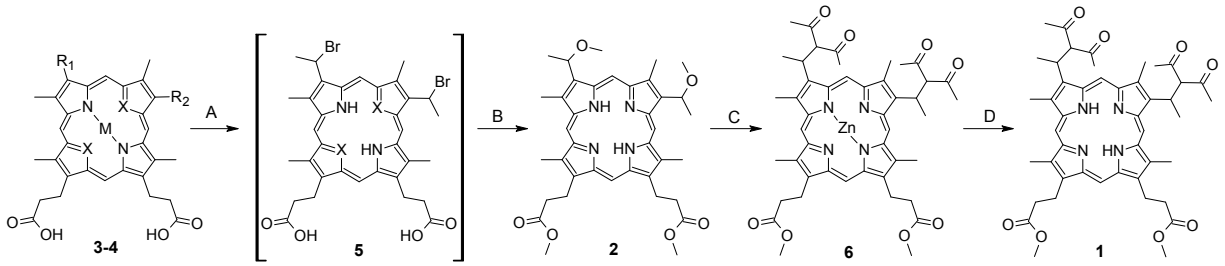
Интересной и многообещающей для медицинского использования группой биологически активных молекул являются производные природных порфиринов. Так, уникальное сочетание в производных протопорфирина IX фотофизических свойств, низкой системной токсичности и аффинности к гиперпролиферирующим тканям обуславливает перспективность их использования в качестве эффективных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований, глазных болезней, а также в кардиологии, косметологии, урологии, гинекологии и других областях медицины [2-7]. В нашей стране интенсивные исследования в данной области в течение ряда лет проводятся в группах профессоров А.Ф. Миронова в МИТХТ им. М.В. Ломоносова [2] и Г.В. Пономарева в НИИ БМХ им. В.Н. Ореховича РАМН [8].

Важным требованием, предъявляемым к ФС для ФДТ, является их способность к избирательному накоплению в пораженных тканях, так как недостаточная селективность приводит к низкой эффективности лечения и значительной чувствительности кожи к дневному свету. Основная сложность в направленном синтезе и отборе ФС, обладающих достаточной тропностью к пораженным тканям, обусловлена отсутствием четкой информации о механизме накопления ФС [9].

Одно из перспективных направлений в повышении тропности ФС к пораженным тканям состоит в направленной модификации периферических заместителей в производных протопорфирина IX [3-7, 10-11]. Недавно был разработан региоселективный метод введения гетероциклических заместителей в производные природных порфиринов, заключающийся в последовательном введении по периферии тетрапиррольного макроцикла ацетилацетонатного остатка и гетероциклического синтеза [12-14].

В связи с этим, цель настоящей работы состояла в дальнейшем развитии синтетического потенциала ацетилацетонатных производных протопорфирина IX в гетероциклическом синтезе на примере исследования конденсации наиболее доступного ацетилацетонатного производного **1** [15-17] с рядом классических гетероциклизующих реагентов.

Порфирин **2** – синтетический предшественник ацетилацетонатного производного **1** – получен с выходом более 70% [14] выдерживанием коммерчески доступных порфиринов **3-4** в насыщенном растворе бромоводорода в уксусной кислоте с последующей обработкой образующегося пербромида **5** абсолютным метанолом [18] (схема 1). Производное **1** синтезировано с высоким суммарным выходом 79% [19] нагреванием порфирина **2** в течение 2.5 при 110°C с ацетилацетоном и ацетатом цинка с последующей кратковременной обработкой цинкового комплекса **6** 6 N соляной кислотой [14-17]. Данные $^1$H-ЯМР и электронных спектров поглощения производных **1-2** соответствовали опубликованным ранее [15-17], в масс-спектрах наблюдали пики, соответствующие $[MH]^+$ порфиринов **1-2**, причем их интенсивность была максимальна [19].



**3:** M=[FeCl]$^{2+}$, X=N, R$^1$=R$^2$=Vinyl; **4:** M=2H, X=N*HCl, R$^1$=R$^2$=CH(OH)CH$_3$; **5:** X=N*HBr

A: HBr/AcOH (*d*=1.44, 24 ч); B: MeOH (24 ч); C: ацетилацетон/ацетат цинка/110$^0$C/2 ч 30 мин; D: 6 N соляная кислота/2 мин

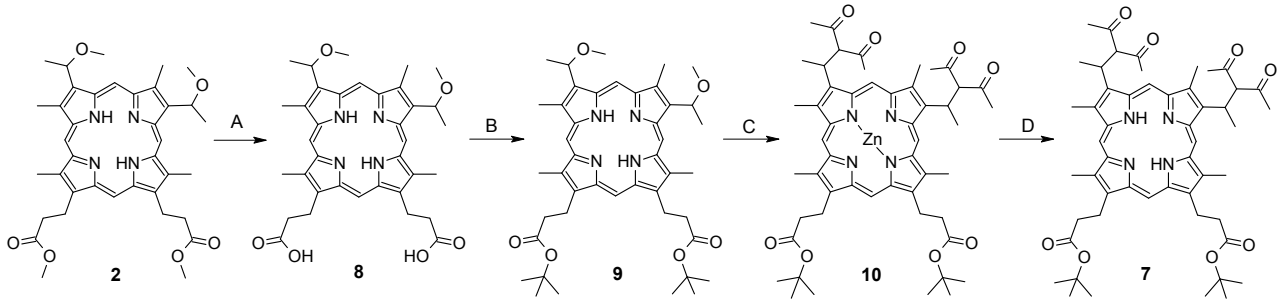
Схема 1. Синтез диметилового эфира 3,8-ди-(1-метил-2-ацетил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX.

В ходе работы подробно исследовано взаимодействие производного **1** с классическими гетероциклизующими реагентами – гидроксиламином, 1,2-диаминобензолом и амидинами. Оказалось, что проведение превращений в условиях эффективного синтеза изоксазолов, бензодиазепинов и пиримидинов [20-21] на основе 3-алкилпентан-2,4-дионов в случае производного протопорфирина IX **1** не продуктивно – во всех случаях наблюдалась неспецифическая деструкция исходного порфирина [19].

По всей видимости, отсутствие среди продуктов реакции целевых бензодиазепинов и амидинов обусловлено преимущественной модификацией пропионовых остатков в условиях реакции. Поэтому было сделано предположение, что при блокировании нуклеофильного центра в сложноэфирной группе за счет ее трансформации в пространственно затрудненный *трет*-бутоксикарбонильный заместитель удастся добиться направленного синтеза целевых порфирин-гетероциклов [19].

Для синтеза ди-*трет*-бутилового эфира **7** сложноэфирные группы порфирина **2** были подвергнуты гидролизу в 25% соляной кислоте при комнатной температуре в течение 5 ч [22]. Производное **8** активировали оксалилхлоридом и затем кипятили с *трет*-бутиловым спиртом [23]; после хроматографической очистки выход ди-*трет*-бутилового эфира **9** составил 80%. Далее производное **9** конденсировали с ацетилацетоном в условиях метода, использованного в случае тетраметилового гематопорфирина IX **2**, и в результате, после деметаллирования цинкового комплекса **10**, с выходом 82% был получен целевой порфирин **7** (схема 2).

Порфирины **7, 9-10** охарактеризованы совокупностью данных $^1$H-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и электронных спектров поглощения. В масс-спектрах имелись пики, соответствующие $[MH]^+$ порфиринов **7, 9-10**, причем их интенсивность была максимальна [19]; электронные спектры поглощения практически идентичны таковым для диметиловых эфиров **1-2**. Наличие в производных **7, 9-10** *трет*-бутильных заместителей подтверждено данными $^1$H-ЯМР-спектров, сигналы протонов которых зарегистрированы в виде синглетов при 1.41-1.46 м.д.



A: 25%-я соляная кислота, 5 ч; B: оксалилхлорид, далее *t*-BuOH; C: ацетилацетон/ацетат цинка/110$^0$C/2 ч 30 мин; D: 6 N соляная кислота/2 мин

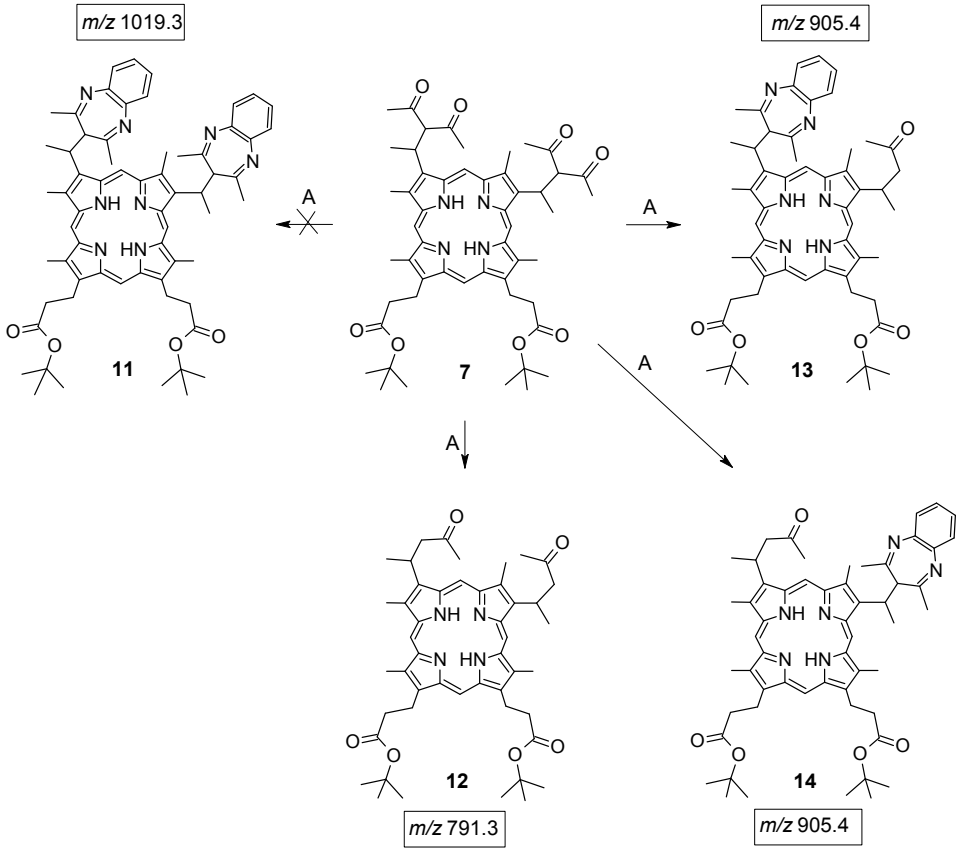
Схема 2. Синтез ди-*трет*-бутилового эфира 3,8-ди-(1-метил-2-ацетил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX.

Попытки синтезировать пиримидины конденсацией “защищённого” производного **7** реакцией с амидинами с использованием EtONa в EtOH не привели к желаемому результату, хотя в аналогичных условиях “обычные” β-дикарбонильные соединения образуют пиримидины с хорошими выходами [20].

Неожиданный результат был получен при попытке получения производного **11** в мягких условиях эффективного синтеза “обычных” бензодиазепинов [21] (схема 3).

После выдерживания порфирина **7** с 1,2-диаминобензолом в присутствии AcOH при 43°C с последующей хроматографической очисткой выделено две фракции, причём более полярная из них содержала два трудноразделимых компонента. Согласно данным масс-спектрометрического анализа этих фрак-

ций, веществу в более подвижной фракции соответствовал молекулярный ион с *m/z* 791.3, а менее подвижной - 905.4, причём иона с *m/z* 1019.3, то есть рассчитанного для целевого порфирин-бензодиазепина **11**, не было зарегистрировано в спектрах этих фракций [19].



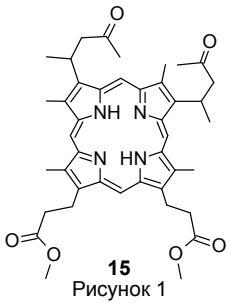

A: 1,2-диаминобензол/AcOH/43$^0$C (5 ч)

Схема 3. Синтез порфирин-бензодиазепинов на основе ди-*трет*-бутилового эфира 3,8-ди-(1-метил-2-ацетил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX.

Можно предположить, что молекулярный ион с *m/z* 791.3 соответствует продукту **12** кетонного расщепления обоих ацетилацетонатных остатков исходного порфирина, а молекулярный ион с *m/z* 905.4 - смеси изомеров **13-14**, в которых один из ацетилацетонатных остатков трансформирован в бензодиазепин, а другой подвергся кетонному расщеплению (схема 3).

Сопоставление $^1$H-ЯМР-спектра раствора вещества с *m/z* 791.3 с известными данными для направленно полученного продукта **15** кетонного расщепления порфирина **1** [17, 24] (рис. 1) показало их практически полную идентичность за исключением того, что в случае производного **12** сигналы протонов $CO_2C\underline{H}_3$-групп замещены на сигнал протонов $CO_2{}^tC_4\underline{H}_9$-групп (синглет при 1.44 м.д.). Выход дикетопроизводного **12** составил 32%.

Данные $^1$H-ЯМР-спектров подтвердили предположение о том, что фракция, содержащая соединения с *m/z* 905.4, является смесью изомерных монокетомонобензодиазепиновых производных **13-14**. В $^1$H-ЯМР-спектре этой фракции форма и положение сигналов протонов заместителей [3- и 8-(1-метил-3-оксобутил)] и



**15**

Рисунок 1

тетрапиррольного макроцикла мало отличаются от таковых для соответствующих протонов в спектре дикетона **12**. Согласно данным интегральных интенсивностей, производные **13-14** в смеси находятся в эквимолярном соотношении, что свидетельствует об одинаковой скорости кетонного расщепления по положениям 3 и 8. Выход изомерных монобензодиазепиновых производных **13-14** составил 41%.

Характеристическая особенность $^1$H-ЯМР-спектров производных **13-14** – наличие двух типов сигналов равной интенсивности (синглеты при 2.68 и 2.67 м.д. и мультиплет при 1.94-1.92 м.д.) от протонов метильных групп бензодиазепинового фрагмента. Вероятно, различие в форме и сдвиге сигналов протонов ме-

тильных групп обусловлено различным электронным окружением – одна из групп направлена в сторону от тетрапиррольного макроцикла, а другая находится под влиянием его кольцевого тока. Неэквивалентность протонов метильных групп объемных заместителей производных природных порфиринов была также продемонстрирована в ряде предшествующих работ [15-17].

Наличие в производных **13-14** *экзо*-бензодиазепинового хромофорного заместителя детектируется методом электронной спектроскопии: электронные спектры являются суперпозицией спектров порфириновых и бензодиазепиновых фрагментов. Это обстоятельство свидетельствует об отсутствии существенных взаимодействий между хромофорами в основном состоянии.

Таким образом, показано, что по способности вступать в гетероциклический синтез ацетилацетонатные заместители производных протопорфирина IX значительно отличаются от «обычных» 3-алкилпентан-2,4-дионов, и это обусловлено стерическим и электронным влиянием уникального тетрапиррольного макроцикла. На примере синтеза порфиринбензодиазепиновых диад продемонстрирована перспективность использования ацетилацетонатного заместителя производных протопорфирина IX в качестве удобного строительного блока для конструирования тетрапиррол-гетероциклических ансамблей.

## Экспериментальная часть

В работе использовали протогемин IX, дигидрохлорид гематопорфирина IX, оксалилхлорид, *трет*-бутанол и 1,2-диаминобензол (Sigma), а также ацетат цинка, ацетилацетон, гидрокарбонат натрия, уксусную и соляную кислоту, органические растворители и осушающие агенты отечественного производства.

Хлороформ и хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора, диэтиловый эфир, бензол и пиридин - над гидроксидом натрия. Перегнанные растворители хранили над молекулярными ситами 4Å. Ацетилацетон перегоняли непосредственно перед использованием. Применяли петролейный эфир с т. кип. 40-70°C.

Контроль за выделением и очисткой полученных порфиринов осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60 $F_{254}$ (Merck) с толщиной слоя силикагеля 0.25 мм в системе хлористый метилен – ацетон, 20:1. Препаративную ТСХ проводили на пластинах Kieselgel 60 $F_{254}$ (Merck) с толщиной слоя силикагеля 2 мм. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 0.040-0.063 мм и щелочной окиси алюминия 0.040-0.230 мм (Merck).

Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT LCQ методом ионизации в электроспрее. Спектры $^1$H-ЯМР регистрировали в дейтерохлороформе на приборах Brucker AMX-III и Varian VXR-400 (рабочая частота 400 МГц). Электронные спектры записаны на спектрофотометре Hewlett-Packard 8453 для растворов образцов в хлороформе.

**Ди-*трет*-бутиловый эфир 3,8-ди-(1-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (9).** 150 мг (0.2291 ммоль) диэфира **2** выдерживали 5 ч в 100 мл 25% соляной кислоты. Добавляли 20% водный раствор гидроксида натрия до полного осаждения дикислоты, которую отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора. Затем дикислоту **8** суспендировали в 20 мл хлористого метилена, доводили до кипения, по каплям добавляли 1 мл оксалилхлорида и кипятили 20 мин. Упаривали досуха в вакууме, добавляли 10 мл хлористого метилена, доводили до кипения и прибавляли 10 мл *трет*-бутанола. Кипятили 1 ч, охлаждали и упаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл хлористого метилена и добавляли 50 мл 5% водного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и хроматографировали на окиси алюминия в системе хлористый метилен – ацетон, 20:1. Остаток осаждали из системы хлористый метилен – петролейный эфир. Выход порфирина **9**: 135 мг (80%). Электронный спектр, $\lambda_{макс.}$, нм (ε): 400 ($1.62\times10^5$), 501 ($1.51\times10^4$), 532 ($1.08\times10^4$), 570 ($8\times10^4$), 623 ($5.2\times10^3$). Спектр $^1$H-ЯМР, δ, м.д.: 10.32 с, 10.30 с, 10.18 с, 10.04 с (4H, 4×*мезо*-H), 6.09 к (2H, 2×C<u>H</u>-Me, $J$= 6.8 Гц), 4.46-4.39 два перекр. т (4H, 2×$C\underline{H}_2CH_2CO_2{}^tC_4H_9$), 3.71 с, 3.69 с, 3.67 с, 3.65 с, 3.62 с, 3.61 с (18H, 4×$C\underline{H}_3$-кольца, 2×$CH(OC\underline{H}_3)$), 3.34-3.29 два перекр. т (4H, 2×$CH_2C\underline{H}_2CO_2{}^tC_4H_9$), 2.31 д, 2.29 д (6H, 2×CH-$C\underline{H}_3$), 1.46 с (18H, 2×$CH_2CH_2CO_2{}^tC_4\underline{H}_9$), –3.56 уш. с (2H, 2×NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 739.1 (100) $[MH]^+$.

**Ди-*трет*-бутиловый эфир 3,8-ди-(2-ацетил-1-метил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX (7).** Нагревали 100 мг (0.1353 ммоль) порфирина **9** и 1.66 г (7.600 ммоль) ацетата цинка в 25 мл ацетилацетона в течение 2.5 ч при 110ºC. Ацетилацетон удаляли в вакууме масляного насоса. К остатку последовательно добавляли 25 мл хлористого метилена, 25 мл 6 N соляной кислоты и встряхивали 2 мин. Далее приливали 100 мл воды и отбрасывали водную фазу. Органический слой промывали 100 мл 5% водного раствора гидрокарбоната натрия, 2×50 мл воды, сушили сульфатом натрия и хроматографировали на окиси алюминия в системе хлороформ – метанол, 100:1. Остаток осаждали из системы хлористый метилен – петролейный эфир. Выход производного **7**: 97 мг (82%).

Электронный спектр, $\lambda_{макс.}$, нм (ε): 402 (1.58 $\times10^5$), 500 (1.41$\times10^4$), 532 (1.18$\times10^4$), 570 (8.4 $\times10^3$), 622 (4.9$\times10^3$). Спектр $^1$Н-ЯМР, δ, м.д.: 10.40 с, 10.19 с, 10.11 с, 10.08 с (4Н, 4×*мезо*-Н), 5.58-5.26 м (4Н, 2×C<u>H</u>(CH$_3$)CHAc$_2$ и 2× CH(CH$_3$)C<u>H</u>Ac$_2$), 4.45-4.38 два перекр. т (4Н, 2× C<u>H$_2$</u>CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 3.68 с, 3.66 с, 3.62 с, 3.57 с (12Н, 4×CH$_3$-кольца), 3.26-3.19 два перекр. т (4Н, 2×CH$_2$C<u>H$_2$</u>CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 2.64 с, 2.62 с (6Н, 2× CH(CH$_3$)CH[C(O)C<u>H$_3$</u>][C(O)CH$_3$]), 2.11-2.00 м (6Н, 2×CH(C<u>H$_3$</u>)CHAc$_2$), 1.55-1.46 м (6Н, 2× CH(CH$_3$)CH[C(O)CH$_3$][C(O)C<u>H$_3$</u>]), 1.41 с (18Н, 2×CH$_2$CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$<u>H$_9$</u>), – 3.51 уш. с (2Н, 2×NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 875.3 (92) [*MH*]$^+$.

**Конденсация ди-*трет*-бутилового эфира 3,8-ди-(2-ацетил-1-метил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX (7) с 1,2-диаминобензолом**

При интенсивном перемешивании нагревали в течение 5 ч при 43°С 63.9 мг (0.0864 ммоль) порфирина **7**, 18.7 мг (0.1728 ммоль) 1,2-диаминобензола в 10 мл бензола в присутствии 1 капли AcOH. Промывали 50 мл воды, сушили сульфатом натрия и хроматографировали на пластине с силикагелем в системе хлороформ – диэтиловый эфир – пиридин, 100:3:1. Остаток осаждали из системы хлористый метилен – петролейный эфир.

**Ди-*трет*-бутиловый эфир 3,8-ди-(1-метил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX (12).** Выход порфирина **12**: 22 мг (32%). Электронный спектр, $\lambda_{макс.}$, нм (ε): 401 (1.64$\times10^5$), 499 (1.36$\times10^4$), 534 (1.27$\times10^4$), 568 (8.9$\times10^3$), 621 (5.1$\times10^3$). Спектр $^1$Н-ЯМР, δ, м.д.: 10.24 с, 10.22 с, 10.10 с, 10.08 с (4Н, 4×*мезо*-Н), 5.31-5.15 м (2Н, 2×C<u>H</u>(CH$_3$)CH$_2$Ac), 4.43-4.35 два перекр. т (4Н, 2×C<u>H$_2$</u>CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 3.81-3.65 м (4Н, 2× CH(CH$_3$)C<u>H$_2$</u>Ac), 3.66 с, 3.65 с, 3.64 с, 3.63 с (12Н, 4×CH$_3$-кольца), 3.32-3.25 два перекр. т (4Н, 2×CH$_2$C<u>H$_2$</u>CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 2.13-2.10 два д (6Н, 2×CH(C<u>H$_3$</u>)CH$_2$Ac, *J*=5.7 Гц, *J*=6.5 Гц), 2.09 с (6Н, 2×CH(CH$_3$)CH$_2$C(O)C<u>H$_3$</u>), 1.44 с (18Н, 4× CH$_2$CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$<u>H$_9$</u>), – 3.59 уш. с (2Н, 2×NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 791.3 (98) [*MH*]$^+$.

**Ди-*трет*-бутиловый эфир 3-[1-метил-(2,4-диметил-3*H*-1,5-бензодиазепин-3-ил)-этил]-8-(1-метил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX (13) и 8-[1-метил-(2,4-диметил-3*H*-1,5-бензодиазепин-3-ил)этил]-3-(1-метил-3-оксобутил)дейтеропорфирина IX (14).** Выход смеси изомерных порфиринов **13-14**: 32 мг (41%). Электронный спектр, $\lambda_{макс.}$, нм (ε): 218 (2.31$\times10^4$), 263 (5.9$\times10^3$), 403 (1.56$\times10^5$), 500 (1.43$\times10^4$), 536 (1.31$\times10^4$), 570 (9.4$\times10^3$), 622 (4.7$\times10^3$). Спектр $^1$Н-ЯМР, δ, м.д.: 10.54 с, 10.48 с, 10.36 с, 10.34 с, 10.18 с, 10.16 с, 10.15 с, 10.10 с (8Н, 8×*мезо*-Н), 7.46-7.23 м (8Н, фенильные протоны), 5.33-5.11 м (2Н, 2×C<u>H</u>(CH$_3$)CH$_2$Ac), 4.78-4.71 м (2Н, 2×CH(CH$_3$)-3<u>*H*</u>-бензодиазепин), 4.48-4.38 м (8Н, 4×C<u>H$_2$</u>CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 3.84-3.62 м (4Н, 2×CH(CH$_3$)C<u>H$_2$</u>Ac), 3.70 с, 3.69 с, 3.68 с, 3.67 с, 3.65 с, 3.64 с, 3.63 с, 3.62 с (24Н, 8×CH$_3$-кольца), 3.59-3.49 м (2Н, 2×C<u>H</u>(CH$_3$)-3*H*-бензодиазепин), 3.38-3.30 м (8Н, 4× CH$_2$C<u>H$_2$</u>CO$_2{}^t$C$_4$H$_9$), 2.15-2.11 два д (6Н, 2× CH(C<u>H$_3$</u>)CH$_2$Ac, *J*=5.8 Гц, *J*=6.3 Гц), 2.10 с (6Н, 2×CH(CH$_3$)CH$_2$C(O)C<u>H$_3$</u>), 2.68 с, 2.67 с (6Н, 2× C<u>H$_3$</u> бензодиазепинового заместителя), 1.94-1.92 м (6Н, 2×C<u>H$_3$</u> бензодиазепинового заместителя), 1.67-1.61 м (6Н, 2×CH(C<u>H$_3$</u>)-3*H*-бензодиазепин), 1.52 с, 1.51 с (36Н, 4×CH$_2$CH$_2$CO$_2{}^t$C$_4$<u>H$_9$</u>), –3.49 уш. с, –3.61 уш. с (4Н, 4×NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 905.4 (100) [*MH*]$^+$.

*Работа выполнена при финансовой поддержке и в рамках проекта № 2.1.1.2715 аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы, 2009-2010 гг.» Федерального агентства по образованию Российской Федерации, а также при частичной финансовой поддержке ООО «Руснанофарм».*

## ЛИТЕРАТУРА:

1. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии 21 века / В. И. Швец, А. П. Каплун, Ю. М. Краснопольский, А. Е. Степанов, В. П. Чехонин // Российские нанотехнологии. – 2008. – Т. 3, № 11-12. – С. 52–66.

2. Миронов, А. Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А. Ф. Миронов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. –- № 8. – С. 32–40.

3. Sternberg, E. D. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy / E. D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brückner // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 4151–4202.

4. Mody, T. D. Pharmaceutical development and medical applications of porphyrin-type macrocycles / T. D. Mody // J. Porphyrins & Phthalocyanines. – 2000. – Vol. 4. – P. 362–367.

5. Pandey, R. K. Recent advances in photodynamic therapy / R. K. Pandey // J. Porphyrins & Phthalocyanines. – 2000. – Vol. 4. – P. 368–373.

6. MacDonald, I. Basic principles of photodynamic therapy / I. MacDonald, T. J. Dougherty // J. Porphyrins & Phthalocyanines. – 2001. – Vol. 5. – P. 105–129.

7**.** Павлов, В. Ю. Современные аспекты химии протопорфирина IX / В. Ю. Павлов // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – С. 1–28.

8. Новый способ фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы

(экспериментальное исследование) / В. Г. Копаева, Ю. В. Андреев, Г. М. Сухин, Т. И. Ронкина, В. Я. Кишкина, Г. Ф. Качалина, В. И. Васин, Г. В. Пономарев, Г. В. Кириллова, В. Ю. Ковтун // Офтальмохирургия. – 1993. – № 3. – С. 50–57.

9. Berlin, K. Are porphyrin mixtures favorable photodynamic anticancer drugs? A model study with combinatorial libraries of tetraphenylporphyrins / K. Berlin, R.K. Jain, C. Richert // Biotechnology and Bioengineering (Combinatorial Chemistry). – 1998. – Vol. 61. – P. 107–118.

10. Решетников, А. В. Водорастворимые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы для фотодинами-ческой терапии рака / А. В. Решетников, В. И. Швец, Г. В. Пономарев // Успехи химии порфиринов. СПб. : НИИ Химии СПбГУ, 1999. – Т. 2. – С. 70–110.

11. Vallés, M. A. HpD and second generation photosensitisers for the photodynamic therapy of cancer / M. A. Vallés // Afinidad. – 1993. – Vol. 50. – P. 469–479.

12. Синтез пиразол-порфиринов и пиразол-хлоринов циклизацией периферических β-дикетонатных групп порфиринов и хлоринов с фенилгидразинами / Г. В. Пономарев, В. Ю. Павлов, И. О. Константинов, В. П. Тимофеев, Б. Г. Кимель // Журн. орг. химии. – 2003. – Т. 39. – С. 1751–1752.

13. Синтез новых производных протопорфирина IX и хлорофилла *a* / В. Ю. Павлов, И. О. Константинов, Г. В. Пономарёв, В. П. Тимофеев, Б. Г. Кимель // Журн. орг. химии. – 2005. – Т. 41. – С. 1859–1868.

14. Павлов, В. Ю. Новые методы введения фармакогенных заместителей в производные протопорфирина IX и хлорофилла *a* / В. Ю. Павлов // Автореф. дис. … канд. хим. наук. – 2006. – 24 с.

15. Пономарёв, Г. В. Синтез новых производных дейтеропорфирина-IX взаимодействием тетра-эфиров гематопорфирина-IX с ацетилацетоном в присутствии ацетата цинка / Г. В. Пономарёв, Г. В. Кириллова, А. М. Шульга // Химия гетероцикл. соединений. – 1991. – Т. 27. – С. 1564–1565.

16. Пономарёв, Г. В. Взаимодействие порфиринов, содержащих гидрокси(алкокси)этильные или алкоксиметильные заместители, с нуклеофилами в присутствии ацетата цинка – новый перспективный метод модификации порфиринов по периферии макроцикла / Г. В. Пономарёв, Г. В. Кириллова, Д. В. Яшунский // Химия гетероцикл. соединений. – 2000. – Т. 36. – С. 1197–1208.

17. Порфирины. 39. Синтез и химические превращения порфиринов и хлоринов с 2-ацетил-1-метил-3-оксобутильными заместителями / А. В. Решетников, Т. А. Бабушкина, Г. В. Кириллова, Г. В. Пономарев // Химия гетероцикл. соединений. – 2001. – Т. 37. – С. 213–223.

18. Кириллова, Г. В. Способ получения 2,4-ди-(α-алкоксиэтил)-6,7-ди-(2-карбалкоксиэтил)-1,3,5,8-тетраметилпорфиринов / Г. В. Кириллова, В. Г. Яшунский, Т. А. Бабушкина, Г. В. Пономарёв // А. с. 857138 СССР.

19. Павлов, В. Ю. Новые методы введения фармакогенных заместителей в производные протопорфирина IX и хлорофилла *a* / В. Ю. Павлов // Дис. … канд. хим. наук. – 2006. – 160 с.

20. Kübel, B. Einfache Synthese von 4-(Heteroarylmethyl)phenolen und deren Acylierung / B. Kübel // Lieb. Ann. – 1980. – P. 1392–1401.

21. Drewes, S. E. Reactions of 1,2-diaminobenzene with 1,3-diketones / S. E. Drewes, U. J. Upfold // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1977. – P. 1901–1905.

22. Brunner, H. Benzoporphyrins and acetylene-substituted porphyrins as improved photosensitizers in the photodynamic tumor therapy with porphyrin platinum conjugates / H. Brunner, K.-M. Schellerer // Monatsh. Chem. – 2002. – Vol. 133. – P. 679–705.

23. DiNello, R. K. Reactions of protoporphyrin with tetracyanoethylene / R. K. DiNello, D. Dolphin // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – P. 5196–5204.

24. Карнаух, И. М. Масс-спектры порфиринов, содержащих остатки β-дикетонов / И. М. Карнаух, А. С. Московкин, Г. В. Пономарёв // Химия гетероцикл. соединений. – 1993. – Т. 29. – С. 1478–1483.