

Федеральное
агентство по
образованию

**Вестник
МИТХТ**

4/2006

август

**Научно-
технический
журнал**

Издается с февраля
2006 г.
Выходит один раз в два
месяца

Учредитель:
МИТХТ
им. М.В. Ломоносова

Главный редактор:
В.С. Тимофеев

Зам. главного
редактора:
А.К. Фролова
В.В. Фомичев

Редакционная
коллегия:
Р.Р. Биглов
Д.В. Дробот
В.Ф. Корнюшко
Н.Т. Кузнецов
А.И. Мирошников
Ю.П. Мирошников
А.Н. Озерин
Л.А. Серафимов
С.М. Сухорукова
В.А. Тверской
А.Ю. Цивадзе
В.И. Швец
В.Д. Юловская

© МИТХТ им. М.В. Ломоносова

ISSN 1819-1487

СОДЕРЖАНИЕ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А.Ф. Миронов, М.А. Грин. Сенситизаторы бактериохлоринового ряда: перспективы использования в фотодинамической терапии.....	5
Н.В. Гроза, И.В. Иванов, А.Б. Голованов, Г.И. Мягкова. Химический синтез ω -гидроксипроизводных растительных жирнокислотных субстратов.....	29
Л.Ю. Гурьева, А.А. Северьянова, Ю.Л. Себякин. Активные производные D-галактозы и D-лактозы в синтезе неогликоконъюгатов.....	33
Г.А. Желтухина, Е.И. Ефимова, Т.А. Кромовая, В.Е. Небольсин. Синтез и необычно легкая внутримолекулярная циклизация в ряду аспартильных производных гистамина.....	39
О.В. Краденова, Д.А. Круговов, Е.А. Ларкина, Е.П. Ткачевская, О.Т. Касаикина. Влияние феофорбида <i>a</i> на темновое и фотоокисление олефинов.....	44
А.А. Мезенцева, Е.В. Бурляева, А.Ф. Миронов. Расчеты квантово-химических параметров производных хлорина с дополнительными циклами.....	50
Н.Г. Морозова, М.А. Маслов, В.В. Мягченков, Г.А. Серебренникова. Модельный синтез катионного неогликолипида.....	55
Ф.В. Тоукач, И.С. Бушмаринов, Ю.А. Книрель. Новая электронная база данных по бактериальным углеводам (BCSDB).....	59
И.Н. Федулова, Н.В. Новиков, О.А. Угольников, Н.А. Брагина, А.Ф. Миронов. Синтез мезо-арилзамещенных липопорфиринов с целью создания наноразмерных ансамблей с липидами.....	67
С.В. Цуканов, В.Д. Румянцева, А.Ф. Миронов. Формилирование металлокомплексов <i>m</i> - и <i>n</i> -изомеров тетраанизилпорфиринов.....	71
ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	
Ю.А. Стрижакова, Т.В. Усова, В.Ф. Третьяков. Горючие сланцы – потенциальный источник сырья для топливно-энергетической и химической промышленности.....	76
В.Ф. Третьяков, М.С. Якимова, Т.Н. Мастюгина, Т.Н. Бурдейная. Биоэтанол – альтернативный источник получения моторных топлив и химических продуктов.....	86
Информационные сообщения.....	92
Abstract.....	93

Review MITHT

4/2006

Редакция:
И.М. Агаянц
Ю.А. Наумова
Л.Г. Семерня

Адрес редакции:
119571, г. Москва,
пр. Вернадского, 86,
к. Л-119
телефон: (495) 936-82-88

Подписано в печать
18.08.2006г. Формат
60х90/8. Бумага писчая.
Гарнитура Times.
Печать ризограф.
Уч. изд. листов 4,4.
Заказ № 492.
Тираж 500 экз.

CONTENTS

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- A.Mironov, M.Grin. Sensitizers of the bacteriochlorin series: prospects of the usage in photodynamic therapy..... 5
- N.Groza, I.Ivanov, A.Golovanov, G.Myagkova. Chemical synthesis of ω -hydroxyderivatives of plant fatty acid substrates..... 29
- L. Guryeva, A. Severyanova, Y. Sebyakin. Active derivatives based on *D* – galactose and *D* – lactose in synthesis of neoglycoconjugates 33
- G. Zheltukhina, E. Efimova, T. Kromova, V. Nebolsin. Synthesis and easy intramolecular cyclization in a number of aspartyl derivatives of histamine..... 39
- O. Kradenova, D. Krugovov, E. Larkina, E. Tkachevskaya, O. Kasaikina. Pheophorbide *a* effect upon dark- and photooxidation of olefins..... 44
- A.Mezentseva, E.Burlyeva, A.Mironov. Quantum chemical parameters calculations for chlorine derivatives with additional rings..... 50
- N. Morozova, M. Maslov, V. Myagchenkov, G. Serebrennikova. Model synthesis of cationic neoglycolipid..... 55
- F.Toukach, I.Bushmarinov, Y.Knirel. New bacterial carbohydrate structure database (BCSDB)..... 59
- I. Fedulova, N. Novikov, O. Ugolnikova, N. Bragina, A. Mironov. Synthesis of meso-arylsubstituted lypoporphyrins to design nanosized lipid assemblies..... 67
- S.Tsukanov, V. Rumyantseva, A.Mironov. Formylation of metallocomplexes of *p*- and *m*-tetraanizylporphyrins..... 71

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCE

- Yu.Strizhakova, T. Usova, V.Tretjakov. Oil shale – potential feedstock for fuel and energy sector and chemical industry... 76
- V. Tretjakov, M.Yakimova, T.Mastyunina. Bioethanol – source for motor fuel components and petrochemicals production.... 86
- Abstract..... 93

Николай Алексеевич Преображенский 1896 – 1968 г.г.



Николай Алексеевич Преображенский - ученый с мировым именем, один из организаторов научного направления химии природных и биологически активных соединений в нашей стране. Он относится к замечательной плеяде отечественных химиков, внесших огромный вклад в развитие биоорганической химии.

Вся жизнь профессора Н. А. Преображенского – это яркий пример беззаветного служения науке и воспитания талантливой научной молодежи. Сотни химиков, работающих у нас в стране и за рубежом, с благодарностью сегодня вспоминают своего Учителя, открывшего им путь в мир большой химии.

Николай Алексеевич Преображенский родился в Костроме 20 октября 1896 года в семье священника, и это определило начальные этапы его обучения, которые проходили в Костромской семинарии. Однако, в 1916 году он уходит из семинарии и поступает в Московский государственный университет. После окончания физико-математического факультета МГУ Н. А. Преображенский работал научным сотрудником Научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИХФИ), а в 1926 году поступил в аспирантуру к выдающемуся российскому ученому А. Е. Чичибабину, который предложил ему в качестве темы диссертационной работы разработку синтеза природного алкалоида пилокарпина. После окончания аспирантуры Николай Алексеевич работал ассистентом и затем доцентом кафедры органического синтеза Московского высшего химико-технологического училища, впоследствии преобразованного в Военно-химическую академию им. К.Е. Ворошилова. Одновременно Н. А. Преображенский с 1931 по 1940 г.г. возглавлял лабораторию алкалоидов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского.

Ученая степень доктора химических наук была присуждена Н.А. Преображенскому без защиты решением Президиума АН СССР в 1935 г.

Начав под руководством А. Е. Чичибабина работу по получению пилокарпина, Н. А. Преображенский успешно завершает ее и в середине 30-х годов публикует результаты по полному синтезу пилокарпина и других алкалоидов этой группы. За этим последовали исследования в ряду алкалоидов ипекакуаны, хинного дерева. Для тропановых алкалоидов подробно изучена стереохимия и разработаны промышленные методы синтеза тропина и кокаина.

В 1939 г. Н. А. Преображенский был избран заведующим кафедрой химии и технологии тонких органических соединений МИТХТ, где и

проработал почти 30 лет. Одновременно с 1945 г он также заведовал лабораторией синтеза витаминов во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте (ВНИВИ), где под его руководством были развернуты исследования по синтезу витаминов, которые дали начало новому промышленному направлению в области природных биологически активных соединений, включая витамины А, В₁, В₂, В₆, В₁₅, С, Е, К, Р, РР, липоевую кислоту, псевдоинон, изофитол, фарнезол, нерол, гераниол, цитраль и др.

Характерной чертой Н. А. Преображенского был постоянный поиск новых перспективных областей развития научных исследований. Так, в конце 50-х – начале 60-х годов он резко меняет направление своих исследований. Являясь ведущим специалистом в области синтеза сложных природных соединений, которые получили высокую оценку крупнейших мировых ученых, включая такого выдающегося химика, как лауреат Нобелевской премии Р. Вудвард, Н. А. Преображенский прекращает работы по синтезу алкалоидов и вместе со своими многочисленными учениками начинает интенсивные исследования в области природных липидов, белков, простагландинов, хромопротеидов. Он является одним из активных ученых, внесших огромный вклад в становление в нашей стране биоорганической химии.

Одновременно со сменой научной тематики меняются и лекционные курсы, читаемые в МИТХТ. Если первая монография, написанная Н. А. Преображенским совместно с В. И. Генкиным, называлась «Химия синтетических лекарственных веществ» (1954 г.), то в середине 60-х годов совместно с сотрудниками кафедры была подготовлена новая монография «Химия биологически активных природных соединений».

Н.А.Преображенский активно внедрял серьезные научные исследования в учебный процесс. Уже на III и IV курсах студенты включались в реальные научные исследования кафедры и к окончанию института многие из них имели публикации в научных журналах.

Почти пятьдесят лет отделяют нас от того времени, когда Николай Алексеевич сформулировал необходимость перехода к химии высокомолекулярных природных биологически активных соединений. Все последующее развитие убедительно доказало правильность данного выбора.

Выдающиеся научные исследования Н.А. Преображенского отмечены присуждением ему в 1952 г. Государственной премии 1-й степени. В 1956 г. Н. А. Преображенскому присвоено звание Заслуженного деятеля науки и техники, а в 1967 – звание Героя Социалистического труда. Он был награжден несколькими орденами и медалями СССР.

А.Ф. Миронов,
М.А. Грин

СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ БАКТЕРИОХЛОРИНОВОГО РЯДА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УДК: 547.979.733

В настоящем обзоре собраны данные за последние 10-15 лет по синтезу и химической модификации бактериохлорофилла *a*. Обсуждается эффективность использования бактериохлориновых производных в фотодинамической терапии. Описаны направленные химические модификации, приводящие к повышению стабильности, улучшению фотофизических свойств и созданию водорастворимых форм новых фотосенсибилизаторов.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие внимание ученых, работающих в области создания новых фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака, обращено к соединениям с интенсивным поглощением в области 770 – 850 нм. Использование ФС с таким терапевтическим окном поглощения открывает новые возможности для диагностики и лечения злокачественных новообразований [1]. Особое значение это имеет для окрашенных опухолей, например, меланомы. Важно также, что в этом диапазоне могут использоваться недорогие полупроводниковые лазеры.

Перспективными соединениями для ФС, поглощающих в близкой ИК-области, являются природные и синтетические бактериохлорины, при использовании которых свет проникает в ткань на глубину до 8-10 мм.

Как известно, в порфириновых системах две периферические двойные связи в противоположных пиррольных кольцах (В и D) являются перекрестно-сопряженными и их наличие не является необходимым для сохранения ароматичности. При восстановлении одной или двух связей ароматичность образующихся хлоринов и бактериохлоринов сохраняется, а изменение симметрии приводит к значительному

батохромному сдвигу Q-полосы. Среди трех соединений - порфирина, хлорина и бактериохлорина с одинаковыми заместителями в макроциклах наиболее интенсивным поглощением в ближней ИК-области обладают бактериохлорины ($\lambda_{\max} = 760-780$ нм, $\epsilon = 4 \cdot 10^4$ М⁻¹см⁻¹) [2]. Кроме того, они хорошо генерируют активные формы кислорода (АФК), что также является необходимым условием для успешной ФДТ [3].

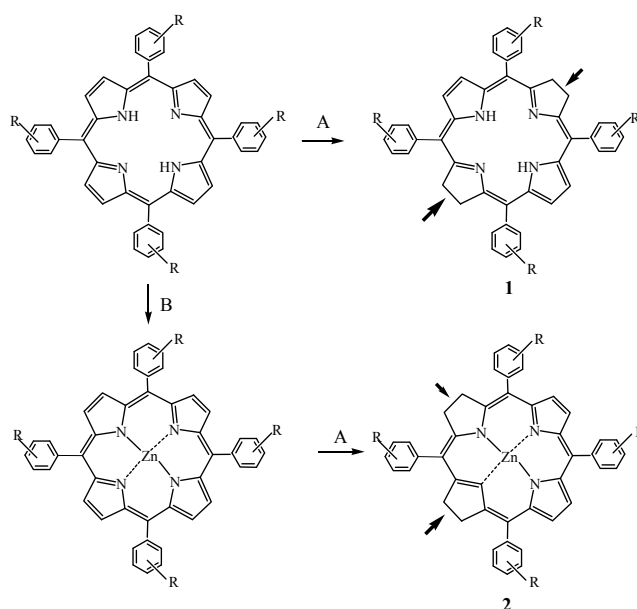
К сожалению, наиболее доступный природный тетрагидропорфирин – бактериохлорофилл *a* и ряд синтетических бактериохлоринов склонны к окислению до соответствующих хлоринов и порфиринов, и это существенно ограничивает их внедрение в клиническую практику. Высокая гидрофобность и связанная с ней низкая растворимость в полярных растворителях также осложняют практическое использование известных бактериохлоринов.

Основные работы, посвященные химическим превращениям бактериохлорофилла *a* (Бхл *a*), направлены на повышение химической стабильности и создание водорастворимых форм бактериохлориновых фотосенсибилизаторов.

Существует два подхода к получению производных бактериохлорина. Синтетический путь включает восстановление в различных порфиринах двойных связей в пиррольных кольцах В и D. Второй подход основан на направленной модификации природных бактериохлорофиллов и, в первую очередь, бактериохлорофилла *a*.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИОХЛОРИНЫ

Для восстановления порфиринов до хлоринов и бактериохлоринов можно использовать либо каталитическое гидрирование, либо обработку металлами в спиртовой среде (кипячение с натрием в амиловом спирте).



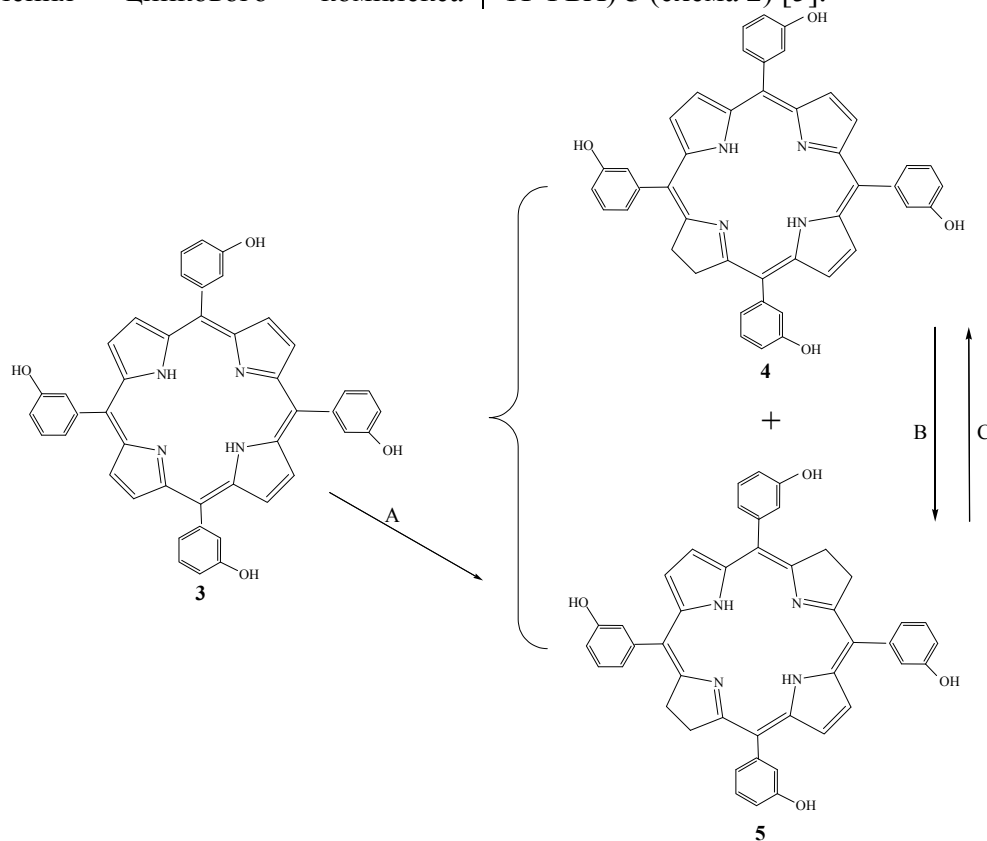
A: $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Py}$.

Схема 1. Восстановление порфиринов и их металлокомплексов диимидом.

Иной подход связан с использованием в качестве восстановителя диимида $\text{NH}=\text{NH}$, который образуется из *n*-тозилгидразида. При восстановлении порфиринов в виде свободных оснований диимидом образуется смесь, состоящая из хлорина и бактериохлорина 1, тогда как продуктами восстановления цинкового комплекса

являются хлорин и изобактериохлорин 2 (схема 1) [4].

Диимидный метод был использован Р. Боннетом с сотр. для восстановления 5,10,15,20-тетракис(*m*-гидроксифенил) порфирина (*m*-ТГФП) 3 в соответствующие хлорин (*m*-ТГФХ) 4 и бактериохлорин (*m*-ТГФБХ) 5 (схема 2) [5].



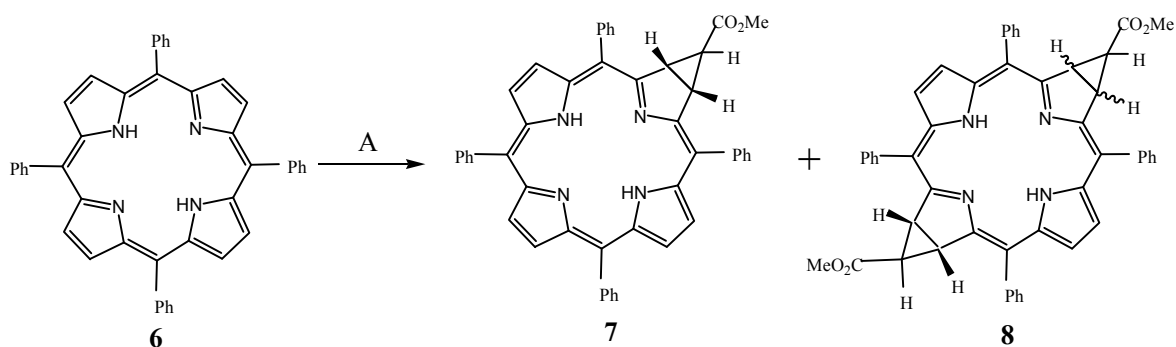
A: $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Py}$, $[\text{N}_2\text{H}_2]$; B: $[\text{N}_2\text{H}_2]$, C: *o*-хлоранил

Схема 2. Восстановление диимидом 5,10,15,20-тетракис-(*m*-гидроксифенил)порфирина.

Хотя положение длинноволновой полосы поглощения и ее коэффициенты молярной экстинкции существенно увеличиваются в ряду порфирин-хлорин-бактериохлорин, их фотофизические свойства, включая квантовые выходы триплета и синглетного кислорода, различаются незначительно [6]. Фотодинамическая эффективность соединений в указанном ряду увеличивается с каждой ступенью восстановления. Так, при глубине фотонекроза опухоли 5 мм дозы введенного ФС уменьшаются от 6.25 ммоль/кг для порфирина, до 0.75 ммоль/кг для хлорина и 0.39 ммоль/кг для бактериохлорина [5].

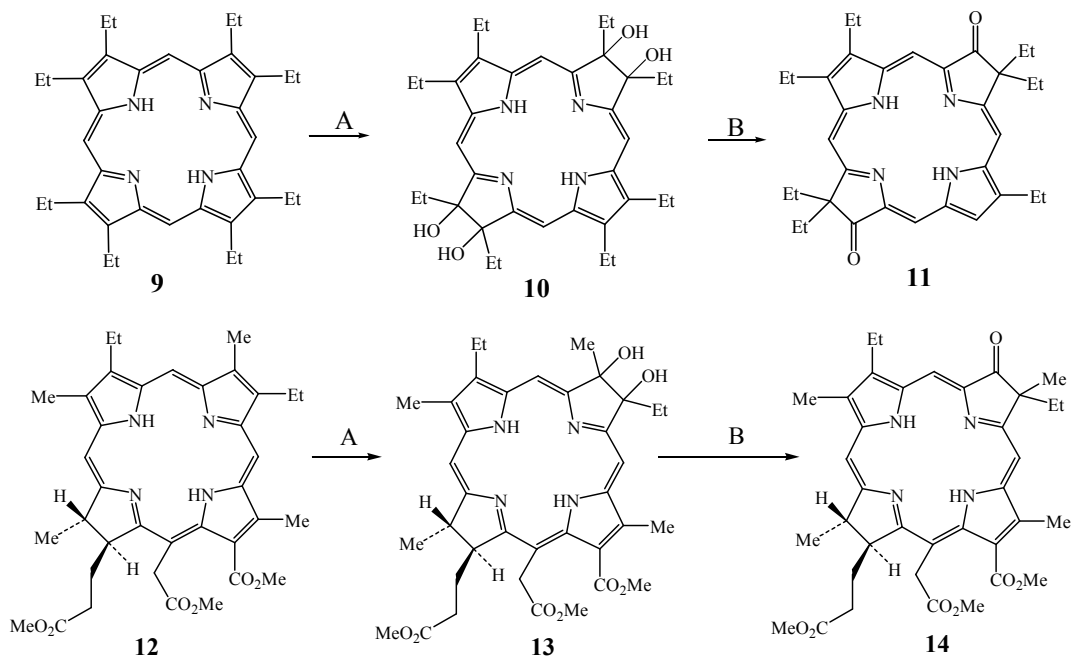
Вместе с тем, в экспериментах *in vivo* бактериохлорин **5** оказался менее стабильным, чем хлорин **4** (препарат Фоскан), и значительное его количество окислялось в клетках в течение первых суток.

Интересный подход к получению ди- и тетрагидропорфириновых производных был предложен Калло с сотр. [7]. Ими было показано, что при действии на тетрафенилпорфирин (ТФП) **6** эфира диазоуксусной кислоты карбен атакует двойные связи в пиррольных кольцах В и D с образованием продуктов циклоприсоединения – хлорина **7** ($\lambda_{\max}=650$ нм) и бактериохлорина **8** ($\lambda_{\max}=720$ нм) (схема 3).



A: $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, CuI

Схема 3. Взаимодействие ТФП с метиловым эфиром диазоуксусной кислоты.



A: OsO_4/Py , H_2S ; B: H_2SO_4

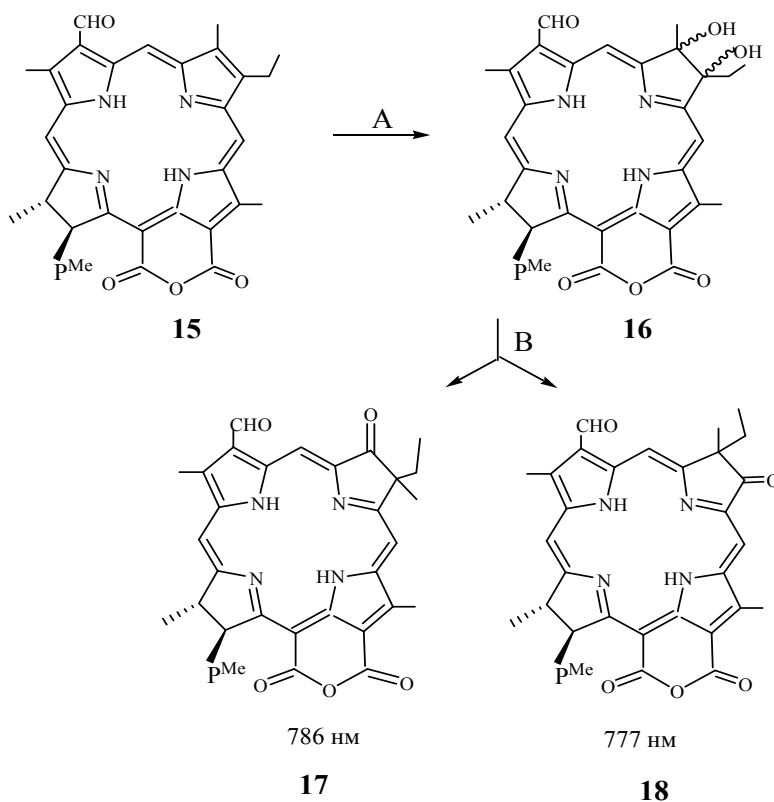
Схема 4. Окисление порфиринов и хлоринов тетраоксидом осмия.

Еще один способ получения бактериохлоринов основан на обработке порфиринов тетраоксидом осмия (схема 4).

Реакция октаэтилпорфирина **9** с OsO_4 дает тетрагидроксисбактериохлорин **10**, а последующая пинаколиновая перегруппировка приводит к дикетобактериохлорину **11** [8]. Позже Р. Панди с сотр. использовали этот подход для получения дигидрокси- и кетобактериохлоринов из мезохлорина e_6 **12** [9-12]. Первоначально образующийся осматный комплекс с молекулой пиридина

затем расщеплялся сероводородом в диол **13**. Последний в кислой среде давал кетобактериохлорин **14**.

Еще одним примером получения бактериохлоринов из производных хлорофилла *a* является осмирование метилового эфира 3-формил-3-девинилпурпурина **18** **15** с образованием дигидроксисбактериохлорина **16**, который после пинаколиновой перегруппировки дает смесь оксобактериохлоринов **17** и **18** (схема 5) [10].



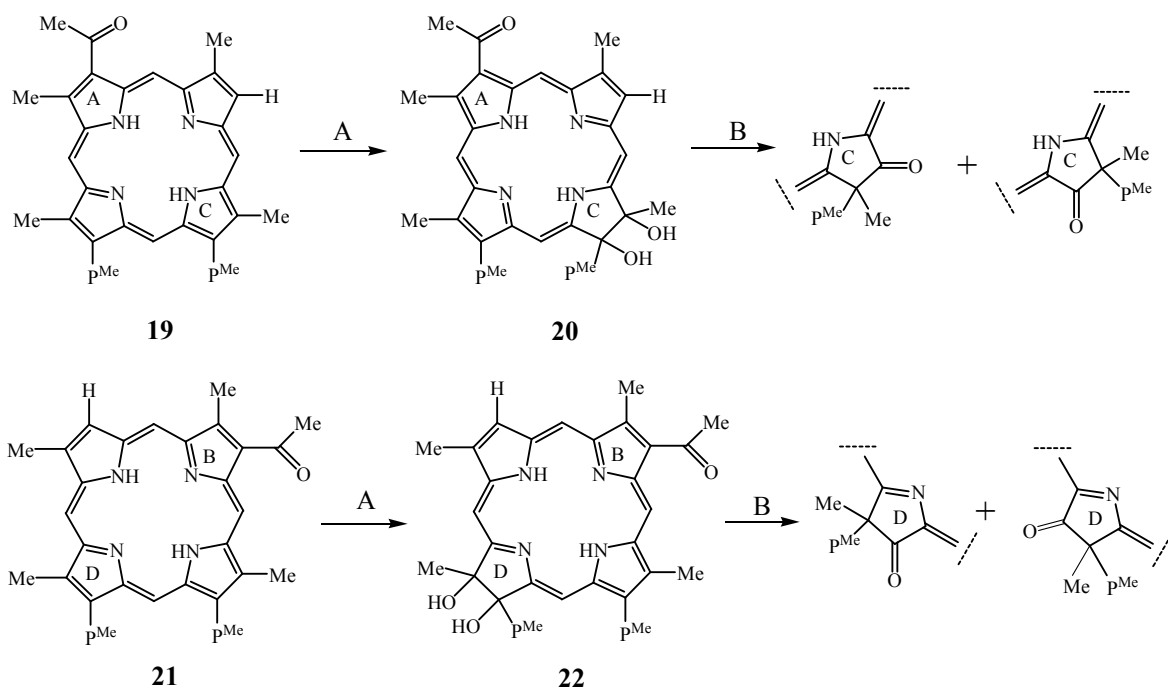
A: OsO_4/Py , H_2S ; B: H_2SO_4

Схема 5. Окисление 3-формил-3-девинилпурпурина **18**.

Было изучено влияние электроно-акцепторных заместителей в порфиринах и хлоринах на региоспецифичность реакции (схема 6) [11]. Показано, что наличие подобной группы в одном из пирролов ориентирует гидроксирование в противоположное пиррольное кольцо. Так, при реакции с 3-ацетилдейтеропорфирином IX **19** преимущественно атакуется пиррол С с образованием диола **20**, а изомерный 8-ацетилдейтеропорфирин **21** превращается в хлорин **22**. В случае двух ацетильных групп

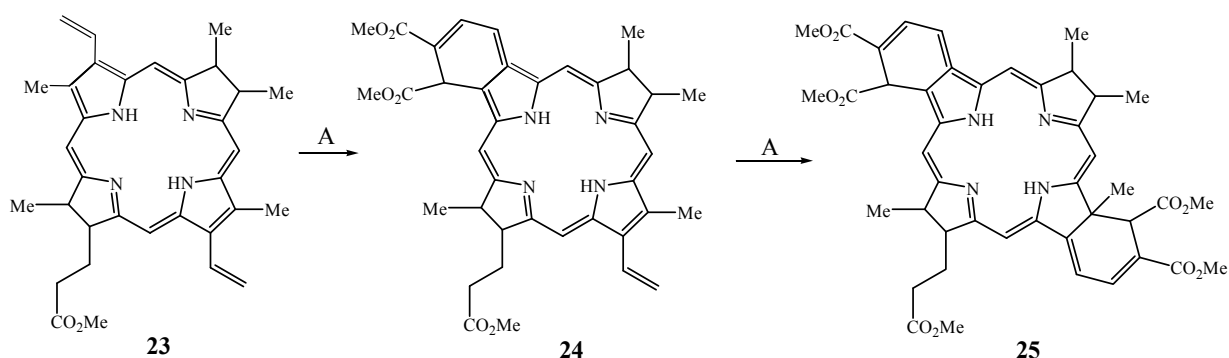
в соседних кольцах А и В (3,8-диацетилпорфирин IX) подобная региоспецифичность не проявляется. При наличии в макроцикле одного гидрированного пиррольного кольца (пиррофеофорбид, хлорин e_6 и др.) реакция протекает направленно в противоположный пиррол (например, **12** → **13**).

Бактериохлорины могут быть также получены из дивинилпорфиринов **23** путем ступенчатой реакции Дильса-Альдера с участием двух винильных групп (схема 7) [13,14].



A: OsO_4/Py , H_2S ; B: H_2SO_4

Схема 6. Влияние электроноакцепторных заместителей в порфиринах и хлоринах на региоселективность окисления OsO_4 .



A: диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), диазациклоундецен (ДБУ).

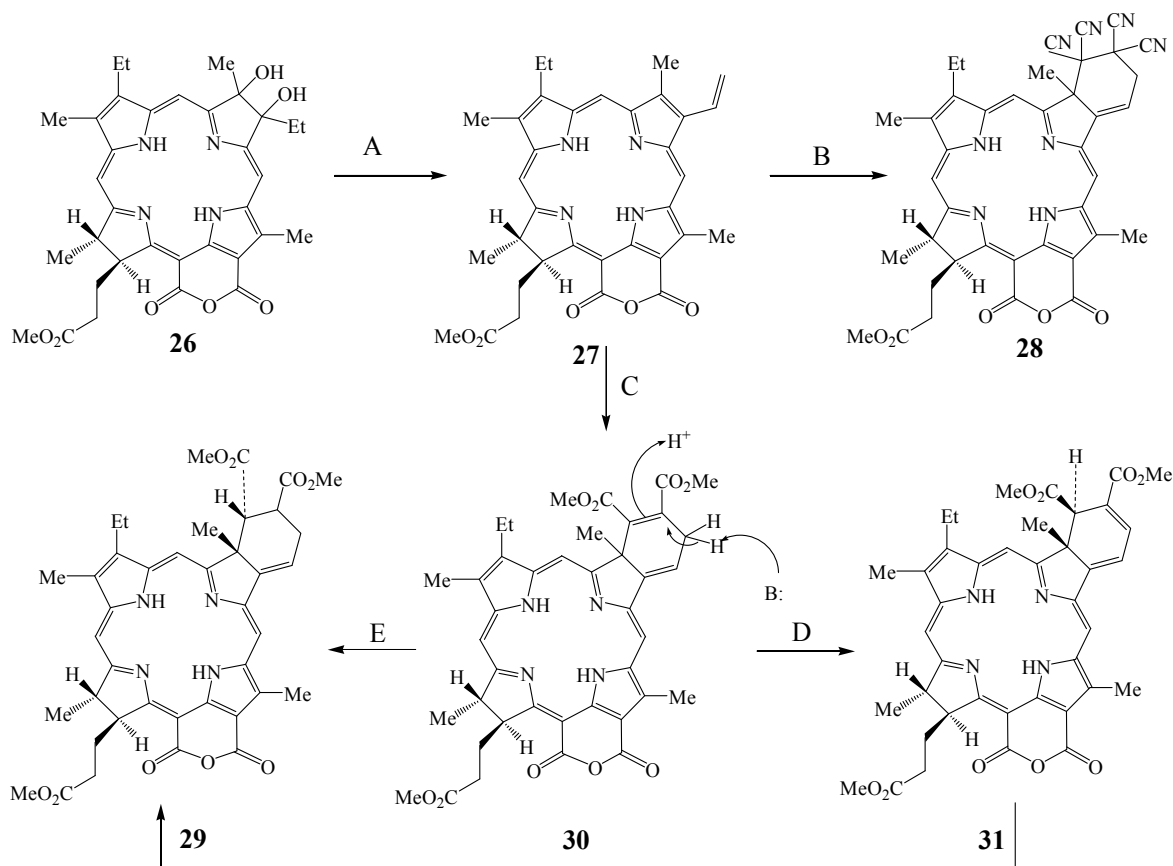
Схема 7. Реакция Дильса-Альдера с дивинилпорфиринами.

Первоначально образующийся хлорин **24** затем присоединяет вторую молекулу диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), давая бактериохлорин **25**, в спектре которого Q-полоса смещается в район 800 нм.

Аналогичный подход был использован при получении бактериохлорина из метилового эфира 7,8-дигидрокси-мезо-пурпурина **18** **26** [15]. Кипячение последнего в *o*-дихлорбензоле приводило к

метилому эфиру 8-винил-8-деэтил-мезо-пурпурина **18** **27** с 60% выходом. Вышеописанная реакция с разными диенофилами (ТЦЭ и ДМАД) давала аддукты **28** и **29** и **31** (схема 8).

К этой реакции близка внутримолекулярная циклизация Ni-комплекса **5**, 10- бис(винилформил) порфирина **32** с образованием бактериохлорина с двумя шестичленными экзоциклами, сопряженными с основным макроциклом **33** (схема 9) [16].



А: о-дихлорбензол, кипячение, В: тетрацианэтилен (ТЦЭ), С: ДМАД, D: Et₃N, E: ДБУ

Схема 8. Взаимодействие 8-винил-8-деэтил-мезопурпурина 18 с диенофилами.

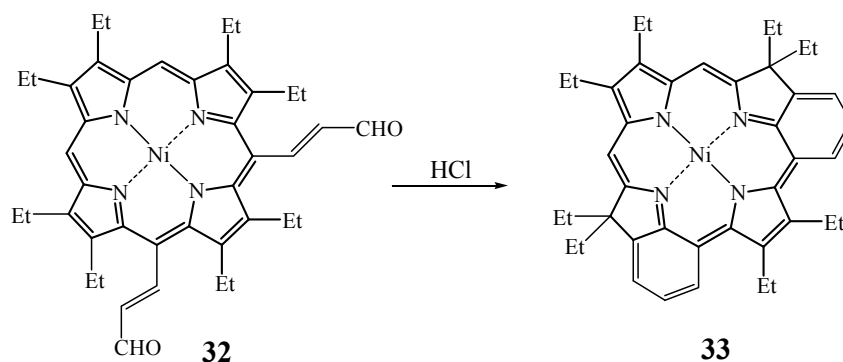


Схема 9. Внутримолекулярная циклизация бис - (винилформил) порфиринов.

ПРИРОДНЫЕ БАКТЕРИОХЛОРИНЫ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ

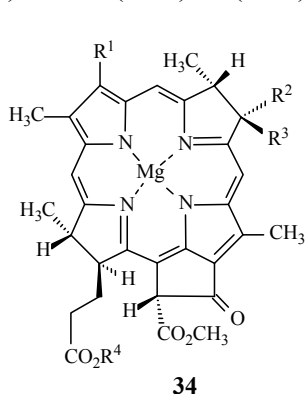
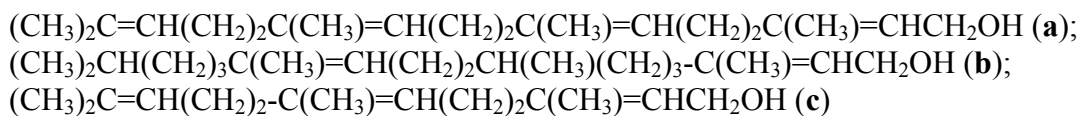
Бактериохлорофиллы (Бхл) представляют самостоятельную группу природных хлорофиллов и широко распространены в природе, главным образом в многочисленных фотосинтезирующих бактериях [17-19]. Пигменты различаются по степени гидрирования макроцикла и по характеру заместителей. Известно несколько модификаций бактериохлорофиллов. Так, из пурпурных бактерий выделены бактериохлорофиллы *a* и *b*, из зеленых

бактерий – бактериохлорофиллы *a*, *c*, *d* и *e*, из серных бактерий – бактериохлорофиллы *c*, *d* и *e*, из отдельных типов фотосинтезирующих бактерий – бактериохлорофилл *g*.

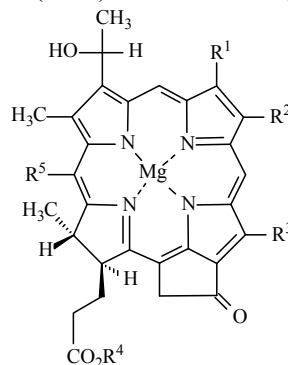
Перечисленные бактериохлорофиллы обычно подразделяют на две достаточно большие группы (схема 10). Для первой, куда входят бактериохлорофиллы *a*, *b* и *g*, характерно наличие тетрагидропорфиринового макроцикла **34** и в качестве алкоксильного радикала R⁴ для первых двух остатки фитола (**a**), гераниола (**b**) и 2,10-

фитадиенола, а для третьего – фарнезола (с) и геранилгераниола. Вторая группа с дигидропорфириновым макроциклом

35, для которой также используется название хлоробиум-хлорофиллы, включает бактериохлорофиллы *c*, *d* и *e*.

**34**

Бактериохлорофилл *a*: $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$,
 $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$;
 Бактериохлорофилл *b*: $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$,
 $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (= \text{CHCH}_3)$;
 Бактериохлорофилл *g*: $\text{R}^1 = -\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (= \text{CHCH}_3)$.

**35**

Бактериохлорофилл *c*: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$,
 $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$;
 Бактериохлорофилл *d*: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_5\text{H}_{11}$,
 $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^5 = \text{H}$;
 Бактериохлорофилл *e*: $\text{R}^1 = \text{CHO}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_5\text{H}_{11}$,
 $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$.

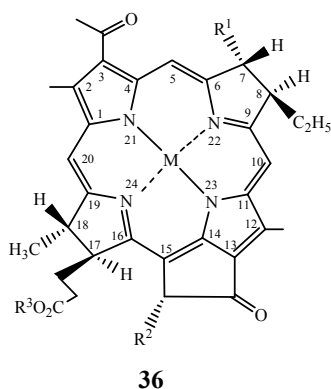
Схема 10. Основные типы природных бактериохлорофиллов.

Для этих бактериохлорофиллов характерно наличие пентанового кольца, α -гидроксиэтильной группы в положении 3, метильного заместителя при δ -мезо-углеродном атоме и этерифицирующего спирта R^4 – 2,6-фитадиенола $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{OH}$ и 2,16,20-фитатриенола $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{OH}$.

Пигменты первой группы имеют интенсивные полосы поглощения в ближней ИК-области спектра. Особое внимание обращают на себя бактериохлорофиллы *a* и *b*, максимумы которых не только наиболее смещены в красную область, но и имеют самые высокие коэффициенты экстинкции. В свою очередь, из двух последних обычно выбирают Бхл *a* в качестве исходного

материала при разработке новых фотосенсибилизаторов для медицинских применений.

Все соединения бактериохлорофиллового ряда, упомянутые в тексте, можно подразделить на две группы. Первая включает производные Бхл *a*, содержащие экзоциклический фрагмент (форбиновые производные) **36**:

**36**

бактериохлорофилл *a*: $\text{M}=\text{Mg}$, $\text{R}^1=\text{Me}$,
 $\text{R}^2=\text{COOMe}$, $\text{R}^3=\text{фитил}$;

бактериофеофетин *a*: $\text{M}=2\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Me}$,
 $\text{R}^2=\text{COOMe}$, $\text{R}^3=\text{фитил}$;

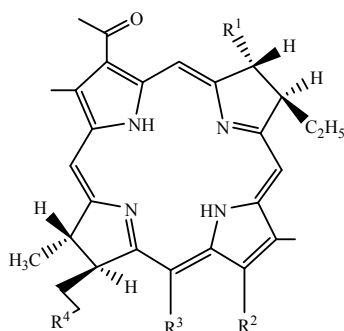
бактериофеофорбид *a*: $\text{M}=2\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Me}$,
 $\text{R}^2=\text{COOMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$;

бактериопирофеофорбид *a*: $\text{M}=2\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Me}$,
 $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$;

фитил – остаток спирта фитола



Ко второй группе относятся производные, не содержащие экзоциклического фрагмента (нефорбиновые производные) **37**:



37

Бхл *a* имеет ограниченную фотоцитотоксичность и в экспериментах *in vitro* быстро разрушается. При липосомальном введении животным обнаруживается быстрое выведение Бхл *a* из опухоли и разрушение ее сосудистого русла, приводящее к некрозу [20].

Источником для получения Бхл *a* является биомасса пурпурных бактерий, таких как, *Rh. sphaeroides*, *Rh. Roseopersiana* и *Rh. Capsulata*. В нашей лаборатории для выделения Бхл *a* используют биомассу *Rh. Capsulata* [21], которая не содержит других бактериохлорофиллов, что значительно облегчает выделение и очистку основного пигмента [22, 23]. На основе Бхл *a* в разных научных группах были предприняты исследования, целью которых явилась разработка методов получения стабильных производных со спектральными характеристиками, не уступающими исходному бактериохлорофиллу, а в ряде случаев и превосходящими их.

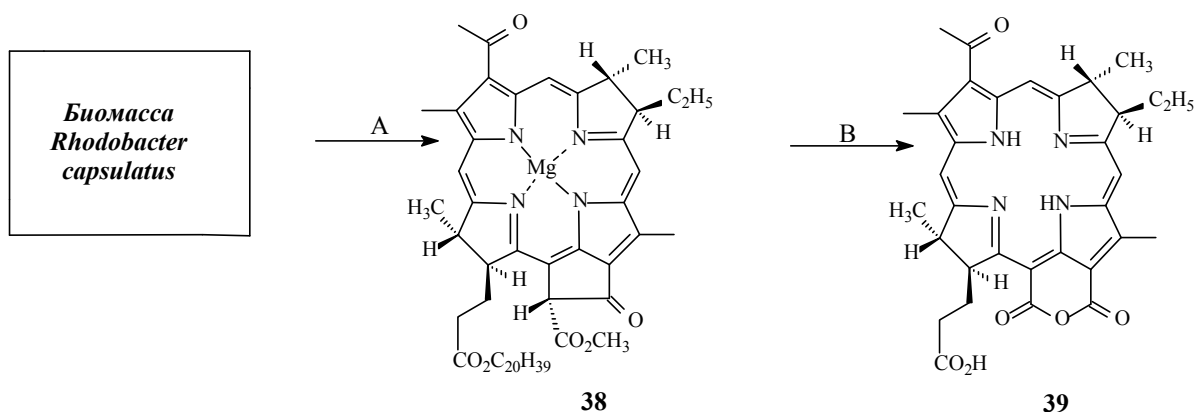
бактериохлорин *e*₆: $R^1=Me$, $R^2=R^4=COOH$, $R^3=CH_2COOH$;

бактериохлорин *p*: $R^1=Me$, $R^2=R^3=R^4=COOH$;

триметилловый эфир бактериохлорина *p*: $R^1=Me$, $R^2=R^3=R^4=COOMe$;

Новые фотосенсибилизаторы должны были быть менее гидрофобными и обладать достаточной растворимостью в полярных растворителях. Кроме того желательно иметь в них функциональные группы для присоединения других биоактивных молекул для повышения тропности к раковым клеткам и направленного внутриклеточного транспорта.

Одним из путей для решения этих задач, явился синтез в нашей лаборатории бактериопурпурина **39**, наличие в котором ангидридного кольца значительно улучшало спектральные характеристики [24]. Для этого бактериохлорофилл *a* **38** экстрагировали из биомассы пурпурных бактерий *Rh. capsulata* и затем без выделения и дополнительной очистки окисляли в щелочной среде кислородом воздуха. Последующая обработка соляной кислотой приводила к образованию ангидридного кольца и получению бактериопурпурина **39** (БП) (схема 11).



А: изопропанол; В: 1. O_2/KOH , 2. HCl

Схема 11. Получение бактериопурпурина.

Превращение пентанонового кольца в ангидридный цикл в хлорофилле *a*, наблюдалось еще в начале XX века основоположником химии хлорофилла,

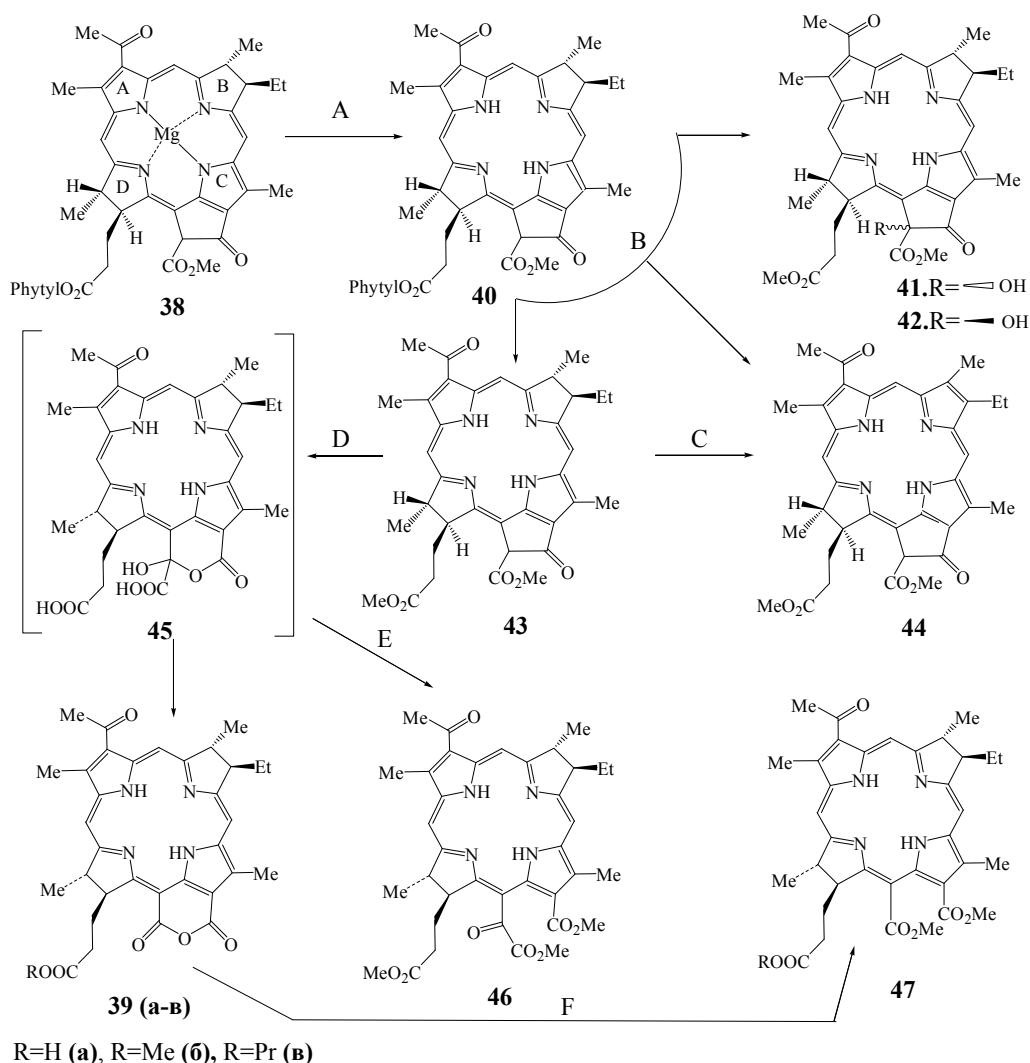
лауреатом Нобелевской премии Р. Вильштеттером [25]. Именно он ввел термин «алломеризация» для описания процесса автоокисления, который катализируется основаниями.

В настоящее время установлено, что механизм алломеризации включает образование енола в пентаноновом кольце, который далее окисляется, образуя лактон (нестабильный хлорин), который, в свою очередь, превращается в ангидридный цикл, сопряженный с хлориновым макроциклом (пурпурин 18). Наличие экзоцикла, приводящее к увеличению цепи сопряжения в молекуле, вызывает bathochromный сдвиг полос поглощения Q_x (545 нм) и Q_y (818 нм) и появление пурпурно-красного окрашивания, с чем связано название соединения – «пурпурин» [26].

Алломеризацию бактериохлорофилла *a* первым наблюдал Фишер в 1938 году [27]. А недавно появилось сообщение об образовании 13²-гидрокси- алломеров в метанольном растворе Бхл *a* [28].

Процесс окисления Бхл *a* в БП 39 был

достаточно подробно изучен (схема 12) [29]. При действии на бактериофеофитин *a* 40 раствором 5% H_2SO_4 в метаноле наряду с целевым метиловым эфиром бактериофеофорбида 43 получали смесь продуктов окисления. Анализ последней показал, что она состоит из хлорина 44 и смеси диастереомеров 13²-(R/S)-гидроксипроизводных 41 и 42 (эпимеры). Наличие гидроксильной группы в пентаноновом кольце и стереохимия были надежно доказаны с помощью 1H ЯМР, при этом было найдено, что соотношение между R и S изомерами составляет 1:4. Эти исследования показали, что S-эпимер, в котором карбометоксильная группа в 13²-положении и остаток пропионовой кислоты в положении 17 расположены с разных сторон плоскости макроцикла, термодинамически более стабилен в кислых условиях [30, 31].



A: 0.1% HCl; B: 5% $H_2SO_4/MeOH$; C: O_2 воздуха; D: KOH/CH_3OH ; E: CH_2N_2 ; F: $KOH/CH_3OH, CH_2N_2$

Схема 12. Химические превращения Бхл *a* в кислой и щелочной средах.

Однако, работа с производными Бхл *a* в кислой среде сильно осложнена из-за быстрого окисления пигмента. Поэтому в дальнейшем алломеризация была исследована в щелочных условиях. Так, бактериофеофорбид **43** в растворе КОН – пропанол при барботировании воздуха алломеризуется с образованием «нестабильного бактериохлорина» **45**. Механизм алломеризации в щелочных условиях неизвестен, но косвенным подтверждением образования интермедиата **45** может служить получение бактериохлорина с остатком глиоксальной кислоты в положении 15 макроцикла **46** при действии на бактериофеофорбид **43** диазометана. Превращение «нестабильного бактериохлорина» **45** в БП происходит в процессе упаривания растворителя, причем возможно образование как свободной кислоты **39 a**,

так и пропилового эфира **39 в**. Поскольку БП **39 a** обладает низкой растворимостью в органических растворителях, целесообразно превращать последний в метиловый эфир **39 б**. В нашей лаборатории с целью повышения выхода БП разработан метод его получения без выделения бактериофеофорбида в качестве промежуточного соединения. В этом случае алломеризация Бхл *a* в растворе КОН-изопропанол при пропускании воздуха протекает более длительно (1.5-2.0 ч), что, по-видимому, связано с присутствием каротиноидов, которые являются ловушками радикалов [32].

Ангидридный цикл в БП обладает повышенной реакционной способностью, что может быть использовано для получения различных производных бактериохлорофилла *a* (рис.1).

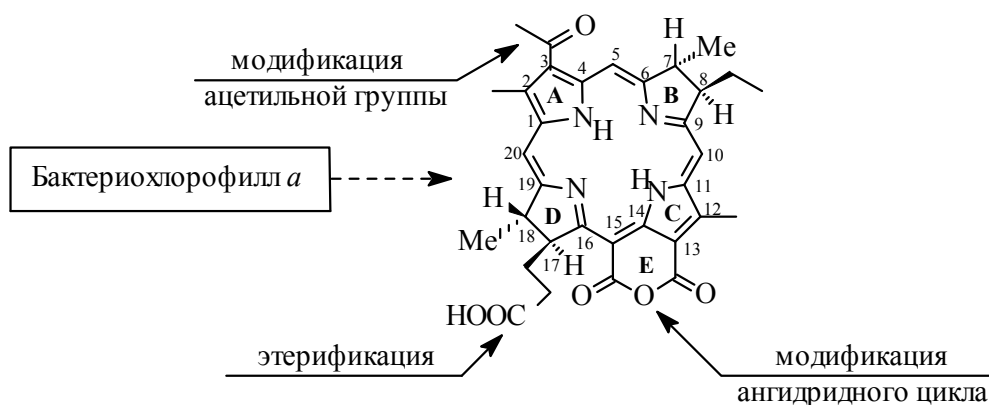


Рис. 1. Возможные химические модификации бактериопурпурина.

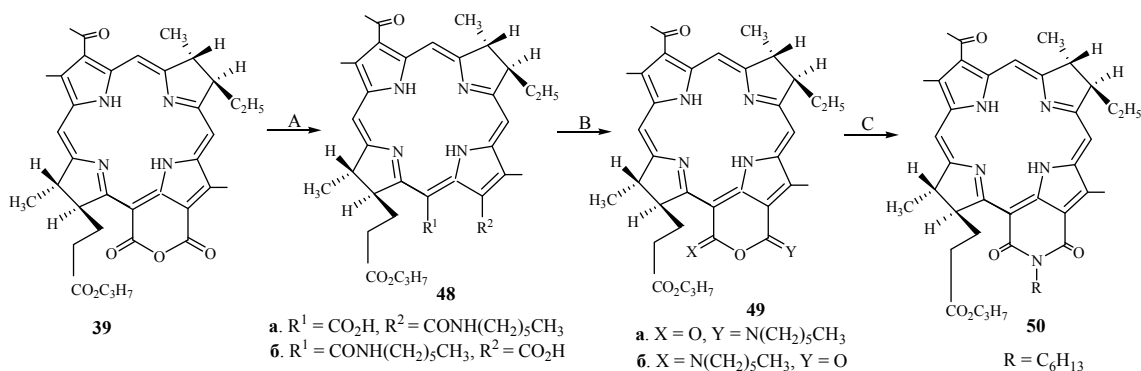
Однако, бактериопурпурин устойчив лишь в нейтральной и кислой средах, а в присутствии оснований происходит быстрое раскрытие ангидридного цикла с образованием бактериохлорина *p*, поглощающего при 770 нм.

С целью повышения стабильности и улучшения спектральных характеристик был предложен метод замены атома кислорода в экзоцикле на азот с превращением ангидридного цикла в имидный. Первоначально реакция была выполнена на пурпурине **18** [33], а затем на бактериопурпурине [34].

При обработке бактериопурпурина **39 в**

алкиламином (в работе [34] использовался гексиламин) происходит раскрытие ангидридного цикла и образуется смесь двух изомеров **48 a, б** (схема 13). Их превращение в циклоимид **50** осуществляли двумя способами. В первом смесь амидов **48 a, б** обрабатывали ДЦК, и полученные циклические изоимиды **49 a, б** под действием основания диазибидициклоундецена (ДБУ) перегруппировывались в циклоимид **50**.

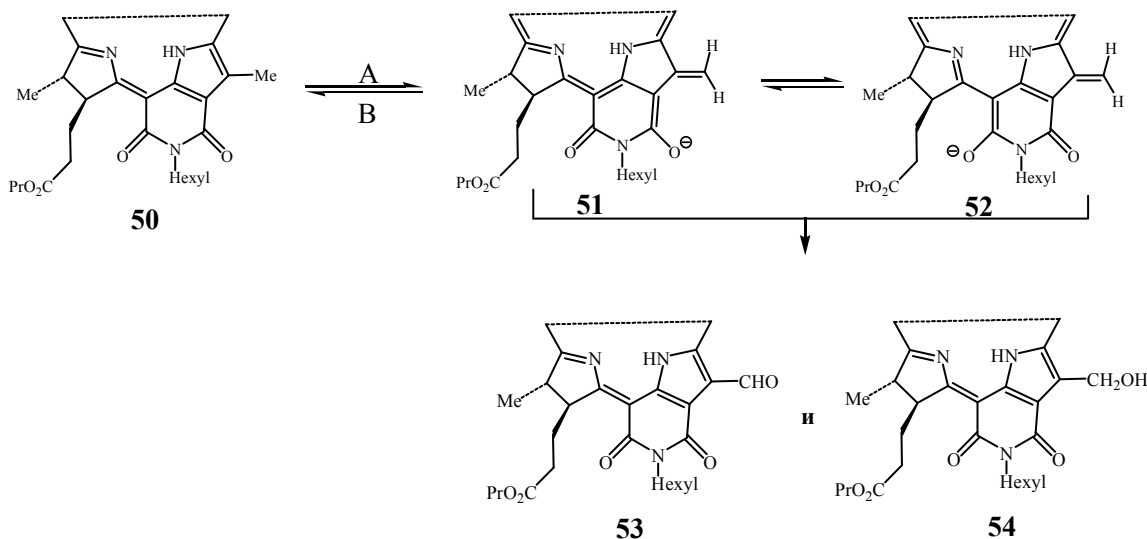
Во втором случае смесь **48 a, б** обрабатывали диазометаном, а затем метанольной щелочью. Второй способ проще в исполнении и дает более высокие выходы.



A: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$; 1 способ - B: ДЦК; C: ДБУ; 2 способ – из **48** в **50**, C: 1. CH_2N_2 , 2. $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$

Схема 13. Синтез циклических имидов в ряду бактериохлорофилла *a*.

В щелочной среде наряду с образованием целевого циклоимида **50** происходило окисление 12- CH_3 группы с образованием двух минорных продуктов: 12-формил (4-6%) **53** и 12-гидроксиметил (2-4%) **54** производных (схема 14).



A: KOH ; B: HCl

Схема 14. Возможный механизм образования 12-формил- и 12-гидроксиметилциклоимида бактериохлорофиллина *p* в присутствии щелочи.

Авторы работы [35] полагают, что такое необычное окисление является следствием енолизации, приводящей к таутомерам **51** и **52**, которые склонны к окислению на воздухе. В свою очередь кето-енольная таутомерия в циклоимиде возможна благодаря сильному электроакцепторному эффекту имидного экзоцикла, сопряженного с основной тетрапиррольной системой.

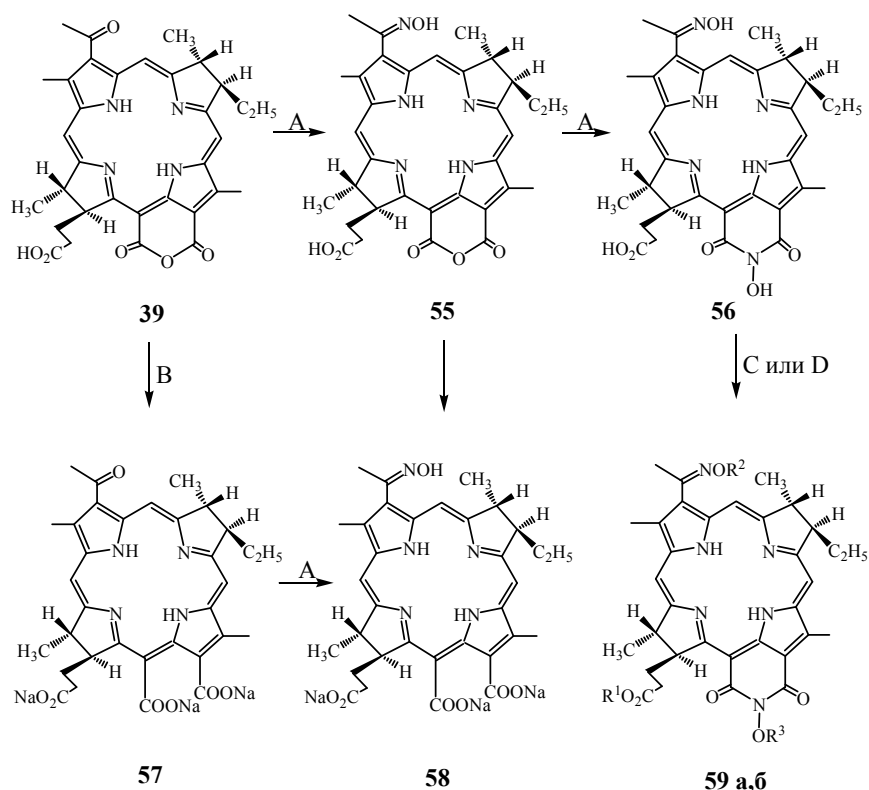
В отличие от природного бактериохлорофилла *a*, полученные циклоимидные аналоги являются более стабильными и их спектральные характеристики выгодно отличаются от соответствующих предшественников (полоса Q 710 нм).

Дальнейшее повышение фотодинамической активности производных бактериохлорофиллина *p* может быть достигнуто за счет введения в пиррол А и имидный экзоцикл заместителей, содержащих трифторметильные группы [36, 37]. Фторсодержащие заместители повышают растворимость соединений в липидах, что увеличивает скорость транспорта подобных молекул через биологические мембраны. Авторы отмечают, что на активность ФС *in vivo* влияют не только природа заместителей, но и их расположение в макроцикле. Так, циклоимид с бис-(трифторметил)бензильной группировкой при атоме азота экзоцикла вызывает более эффективное торможение

роста опухоли (100%-ная регрессия опухоли через 90 дней), по сравнению с изомером, содержащим указанный заместитель в верхней части макроцикла (66%-ная регрессия опухоли через 90 дней).

Принципиально новые возможности для получения циклоимидов и их последующих химических превращений открылись при замене алкиламинов на более сильные нуклеофильные агенты гидроксиламин и гидразингидрат [38, 39]. В отличие от пурпурина 18 наличие в бактериопурпурине ацетильной группы создает дополнительный

реакционный центр при реакции с этими нуклеофилами. Так, при обработке БП **39** гидроксиламином (пиридин, 20°) первоначально образуется оксим **55** [40]. Для доказательства этого были выполнены химические превращения, включающие раскрытие ангидридного цикла в оксime **55** и обработку бактериохлорина *p* **57** гидроксиламином в пиридине. Идентичность полученных продуктов указывает на то, что при обработке БП гидроксиламином в реакцию в первую очередь вступает ацетильная группа (схема 15).



a: R¹ = H; R² = R³ = COCH₃

б: R¹ = R³ = CH₃; R² = H

A: NH₂OH·HCl, Py; B: NaOH/CH₃OH; C: Ac₂O; D: CH₂N₂, (C₂H₅)₂O

Схема 15. Взаимодействие бактериопурпурина с гидроксиламином.

Последующее изучение взаимодействия бактериопурпурина с гидроксиламином показало, что при использовании избытка реагента и увеличении времени до 10 ч вторая молекула гидроксиламина вступает в реакцию с ангидридным циклом, давая оксим N-гидроксициклоимида бактериохлорина *p* **56**. Последнее соединение может быть получено как из бактериопурпурина **39**, так и из промежуточного оксима **55**. Ход реакции отслеживался хроматографически и спектрально по изменению положения длинноволновой полосы Q_y.

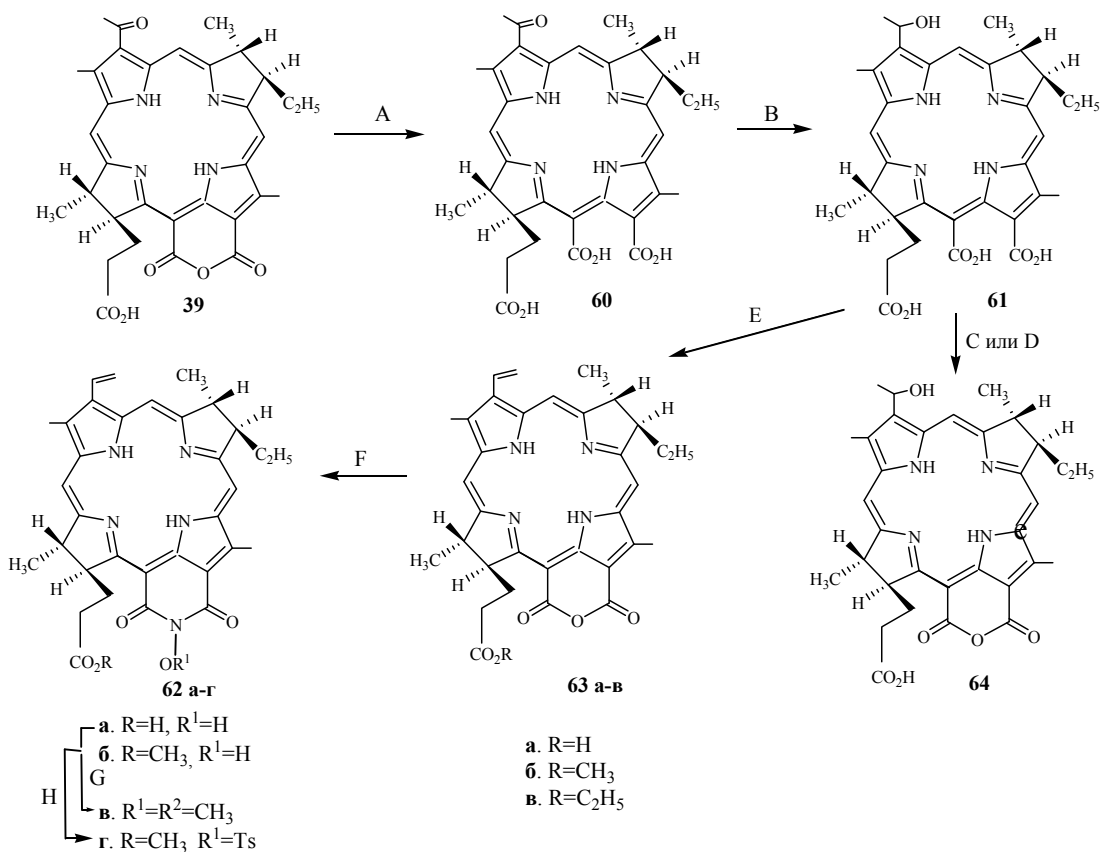
В течение первых трех часов максимум при 818 нм смещался до 792 нм, что соответствует образованию оксима **55**, после чего он постепенно возвращался в длинноволновую область (812 нм). Мы полагаем, что на этом этапе происходит взаимодействие оксима со второй молекулой гидроксиламина с образованием соединения **56**. Наличие в N-гидроксициклоимиде **56** подвижного атома водорода позволяет существенно расширить круг циклоимидов за счет реакций ацилирования и алкилирования [41]. Так, обработка

уксусным ангидридом приводит к образованию диацетата **59 a**, который оказался весьма лабильным и при хранении распадался на моноацетат и исходное соединение **56**. При обработке оксима **56** диазометаном с хорошим выходом образуется N-метоксициклоимид **59 б**. Это соединение оказалось значительно устойчивее ацетата и показало хорошую фотодинамическую активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

В отличие от гидроксильной группы в циклоимидном кольце кислотность атома водорода в оксимной функции (пиррол А) настолько понижена, что она не участвует в реакции с диазометаном. Кроме того, тщательный анализ N-метоксипроизводного

59 б показал, что вещество является смесью двух изомеров с очень близкими значениями R_f . Выделенные изомеры были охарактеризованы спектрами ^1H ЯМР, включая спектроскопию 1D NOE, и на основании полученных данных сделан вывод, что оксим существует в виде двух стереоизомерных син- и анти- форм. Подобные изомеры могут образовываться при взаимодействии кетонов с гидроксиламином [42].

Поскольку ацетильная группа в БП сильно осложняет протекание реакции с гидроксиламином, было решено превратить ее в винильную. Последняя была получена из α -гидроксиэтильной группы в спирте **61** под действием *n*-толуолсульфокислоты (схема 16) [43].



A: NaOH, CH₃OH; B: NaBH₄; C: HCl, диоксан; D: TsCl, C₅H₅N; E: TsOH, CHCl₃; F: NH₂OH·HCl, Py; G: CH₂N₂, Et₂O; H: TsCl, Py

Схема 16. Синтез и модификации 3-винил-3-деацетилбактериопурпурина **63 a**.

Восстановление ацетильной группы проводилось не на бактериопурпурине **39**, а на бактериохлорине **60**, так как ранее было показано, что обработка бактериопурпурина боргидридом натрия способствует превращению ангидридного экзоцикла в δ -лактонный [44, 45]. Полученную из БП трикислоту **60** восстанавливали

боргидридом натрия в спирт **61**. Обработка последнего соляной кислотой в диоксане, однако, приводила лишь к замыканию ангидридного цикла, но не к дегидратации α -гидроксиэтильной группы. Образование соединения **64** также наблюдалось при действии тозилхлорида на спирт **61**. Более эффективный способ получения винильной

группы основан на обработке спирта **61** *n*-толуолсульфокислотой. При этом наряду с образованием винильной группы происходит замыкание ангидридного экзоцикла с возвращением основной спектральной полосы в область 783 нм. При проведении реакции в хлороформе образуется свободная кислота **63 а**, а при добавлении в реакционную среду метилового или этилового спиртов происходит образование метилового **63 б** или этилового **63 в** эфиров.

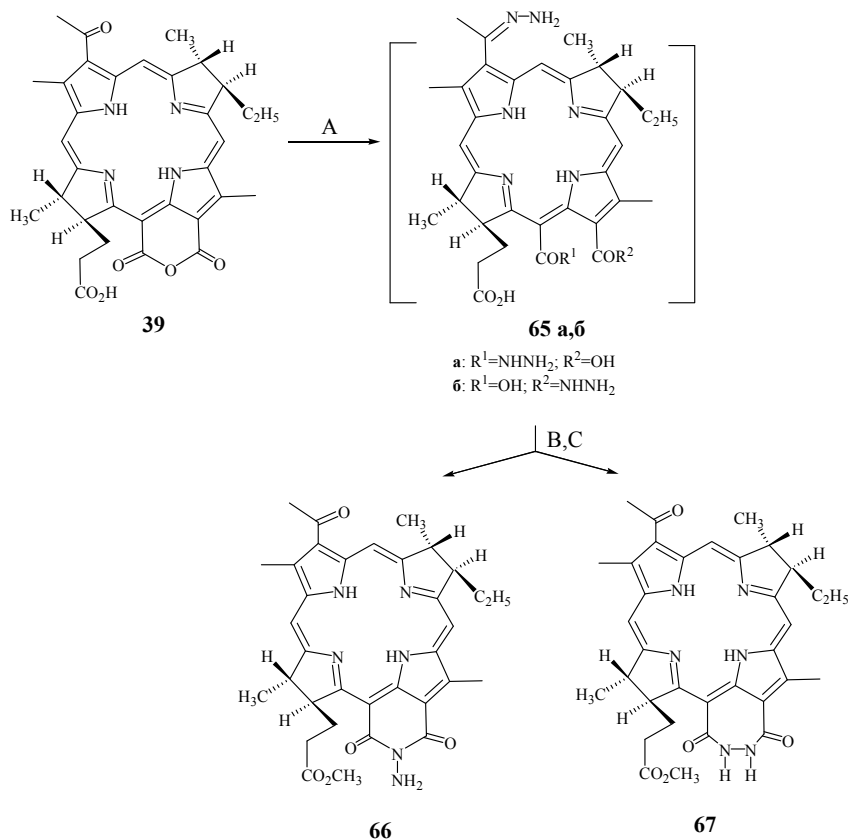
Изучение N-гидроксициклоимидов бактериохлорина показало, что гидроксильная группа может быть успешно использована для получения алкил-замещенных производных. Однако, введение ацильных радикалов этим путем менее перспективно из-за лабильности N-O-ацильных производных.

В связи с этим нами был разработан метод получения N-аминоциклоимидов бактериохлорина *p* [46]. Как известно, гидразин и его производные обладают высокой нуклеофильностью по отношению к sp^2 -углеродным атомам. В связи с этим

ангидриды кислот являются удобными реагентами для ацилирования гидразина [47].

В случае БП **39** нами было показано, что обработка его гидразингидратом в пиридине первоначально приводит к моногидразиду, очевидно, в виде двух изомеров **65 а, б** (схема 17). Ацетильная группа при этом превращается в гидразон. При последующей обработке реакционной массы HCl происходит внутримолекулярная циклизация с образованием дополнительного шести- или семи- членного цикла **66** или **67**. Гидразон на этой стадии превращался в исходный кетон.

Известно, что при ацилировании гидразина после присоединения первой ацильной группы последующее ацилирование, в силу частичной дезактивации первого атома азота, обычно протекает по второй аминогруппе [48]. Так, при взаимодействии гидразина с ангидридами ароматических дикарбоновых кислот образуются симметричные гидразиды с увеличением исходного пятичленного цикла до шестичленного (схема 18) [49].



A: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, пиридин; B: 1N HCl; C: CH_2N_2 , Et_2O

Схема 17. Реакция бактериопурпурина с гидразингидратом.

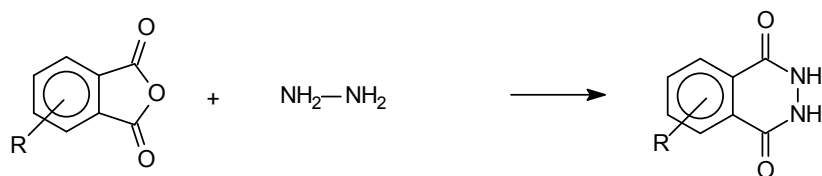


Схема 18. Образование циклических гидразидов при взаимодействии гидразина с ангидридами ароматических дикарбоновых кислот.

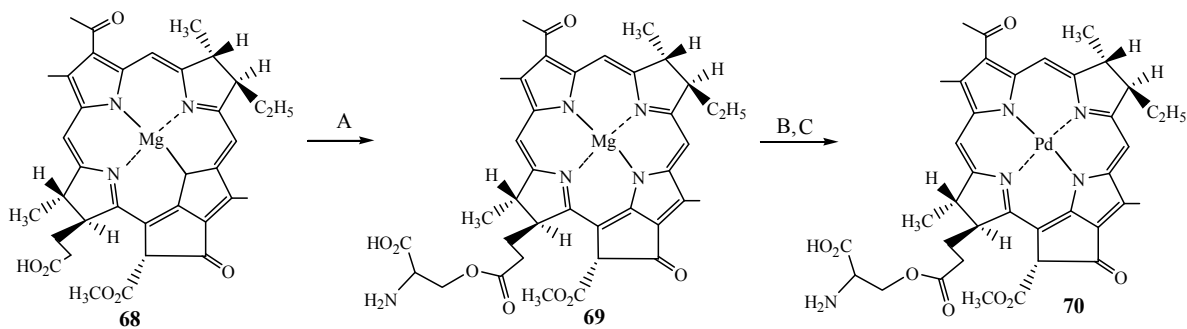
В случае бактериопурпурина это могло бы привести к образованию гидразида с шести- или семичленным циклами, соединения **66** и **67**, соответственно. Использование двумерного гетероядерного резонанса и изучение спектров ^1H ЯМР полученного соединения при различных температурах, а также химические модификации, включающие образование оснований Шиффа, алкилирование и ацилирование аминогруппы подтвердили шестичленную структуру экзоцикла. Разработанный способ получения N-аминоциклоимидных производных бактериохлорина *p* **66** отличается простотой проведения и высокими выходами [50].

Амфифильные и водорастворимые производные бактериохлоринов

Известно, что природные бактериохлорины отличаются повышенной гидрофобностью [2]. Для успешного их использования в ФДТ необходимо иметь более сбалансированное соотношение гидрофобных и гидрофильных заместителей в макроцикле. Обычно это достигается введением в молекулу одной, двух или трех

карбоксильных групп, аминокислотных остатков или гидроксилсодержащих функций [51-54]. Так, введение серина по остатку пропионовой кислоты путем ферментативной переэтерификации Бхл *a* позволяет существенно повысить его растворимость в воде. Подобные конъюгаты бактериохлорофиллида *a* (Бхлфд *a*) с серином, сохраняя фотофизические свойства Бхл *a*, генерируют с высоким выходом АФК, но подвержены фотоокислению, демееталлированию в слабо кислой среде и биodeградации, что ограничивает возможность их использования в клинике.

Замена центрального атома Mg на Pd, этерификация остатка пропионовой кислоты и переэтерификация карбометоксильной группы в пентаноновом кольце приводят к стабильным производным [Pd]-Бхлфд *a* с высокой фотодинамической активностью [55]. Квантовый выход АФК для этих соединений достаточно высок и составляет от 1 в неполярных растворителях до 0.5 в водных растворах. Бактериохлорофиллид *a* **68** и его комплекс с серином **69** показали высокую противоопухолевую активность на линии клеток мышины меланомы M2R (LD_{50} 0.2-0.5 mM) (схема 19) [56].



A: серин; B: HCl; C: $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

Схема 19. Получение комплексов производных бактериохлорофилла *a* с серином.

Замена Mg на Pd **70** увеличила фотодинамическую активность, что привело к уменьшению значения LD₅₀ до 0.01-0.03 мМ. Кроме того, благодаря высокой флуоресценции **69** в раковой ткани по сравнению со здоровой (селективность 8-10), последний, наряду с ФДТ,

может использоваться также для флуоресцентной диагностики (ФД).

Серия новых отрицательно заряженных водорастворимых производных Бхл *a* была получена в институте им. Вейсмана, Израиль (схема 20).

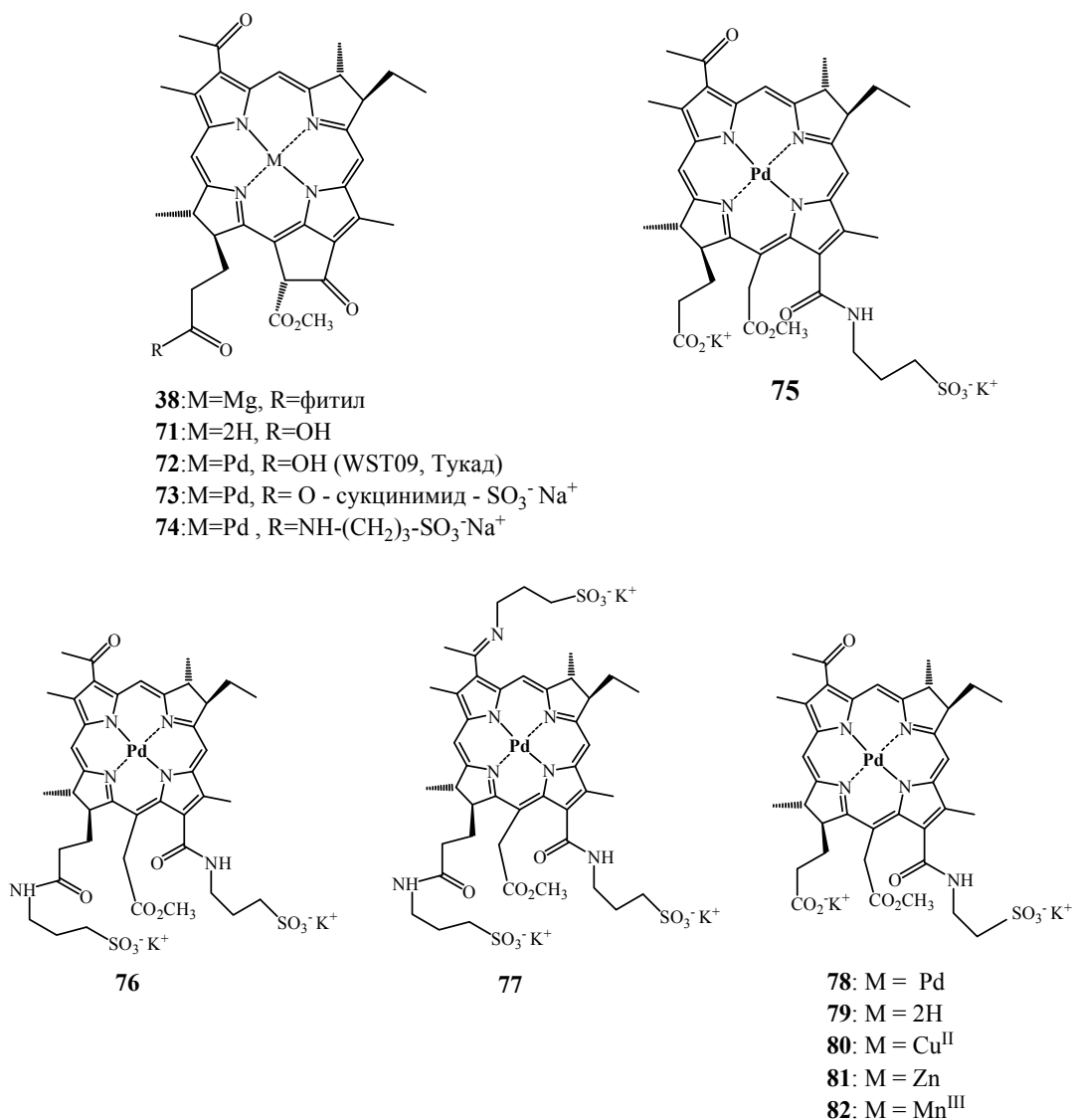


Схема 20. Отрицательно заряженные ФС на основе бактериофеофорбида и его металлокомплексов.

Эти соединения оказались перспективными для сосудистой ФДТ (ВФДТ, vascular-targeted photodynamic therapy, VPT). Установлено, что повреждение сосудов, обеспечивающих кровоснабжение опухоли, является важнейшим фактором ее некроза. ВФДТ эффективна в лечении твердых опухолей, а также неопухолевых процессов, связанных с повышенной васкуляризацией, например, возрастная

дегенерация желтого тела. Регрессия и некроз опухоли наступают в результате как гибели самих раковых клеток, так и из-за окклюзии или перфорации сосудов опухоли. Однако, гемморагический некроз опухоли, вызываемый вышеперечисленными производными бактериохлорофилла *a*, может давать нежелательные последствия, особенно при локализации опухолей в таких жизненно важных органах, как

бронхи и легкие. Метод ВФДТ приводит к некрозу центральной части опухоли, который может распространяться на 95% ее объема. Однако раковые клетки на периферии опухоли могут не погибнуть и дать повторный рост. В связи с этим метод ВФДТ не универсален, и его можно рассматривать лишь в совокупности с химиотерапией, лучевой и фотодинамической терапией.

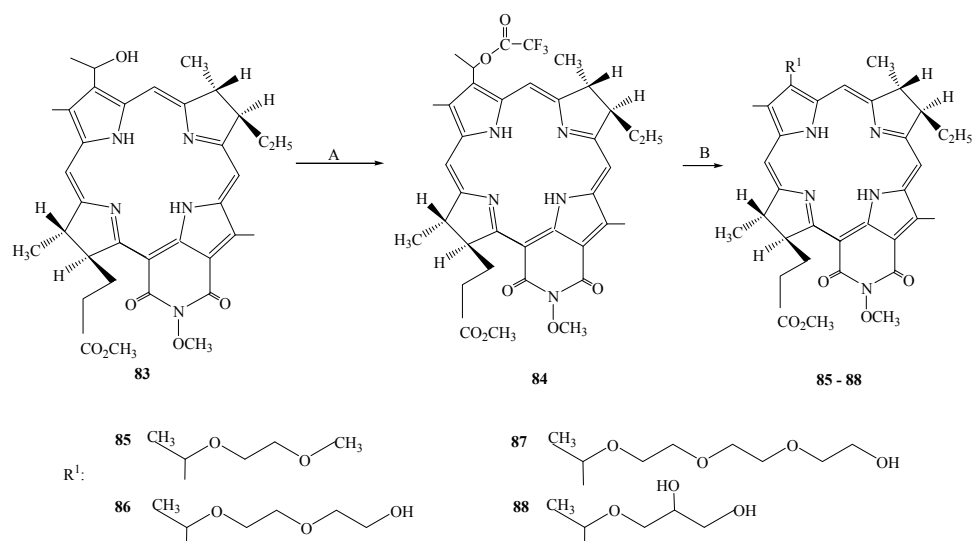
Водорастворимые отрицательно заряженные ФС были получены аминлизом пентанонового экзоцикла в бактериофеофорбиде и его металлокомплексах, изучены их гидрофильные свойства и способность к агрегации в водных растворах [57].

Амфифильность оценивали как коэффициент распределения октанол/вода (P). Показано влияние периферических заместителей на способность полученных соединений растворяться в воде и полярных органических растворителях. Найдено, что раскрытие экзоцикла в бактериофеофорбиде значительно повышает гидрофильность бактериохлоринов и, как следствие, увеличивает их способность растворяться в полярных растворителях. Кроме того, соединения с открытым циклом **75** - **82** хорошо растворяются в водных растворах (PBS) – до 40 мг/мл, что значительно выше растворимости соединений с пентаноновым кольцом, имеющих полярные заместители на периферии макроцикла (соединение **74** – 4 мг/мл). Коэффициент P сильно увеличивается (1:19) при замене центрального иона металла Pd (II) на Mn (III) **82**. В то же время уменьшение углеродной цепи в алкильном заместителе **75** по сравнению с **78** практически не сказывается на коэффициенте распределения. Все соединения с открытым экзоциклом в водных растворах образуют агрегаты (2-8 молекул), которые диссоциируют при разбавлении, включении в мицеллы, а также в растворах с физиологическими концентрациями сывороточного альбумина.

Среди новых ФС бактериохлоринового

ряда, разработанных в Институте им. Вейсмана при сотрудничестве с фирмами Steba-Biotech и Negma – Lagards, следует отметить препарат Тукад (Tookad), который представляет собой Pd-комплекс бактериофеофорбида **72**. Тукад проявляет высокую активность к таким опухолям как, глиома крыс [58], рак простаты [59], перевитая карцинома толстой кишки человека HT29 в экспериментах на лабораторных животных. Основным механизмом действия включает разрушение сосудов опухоли, что приводит к гипоксии и некрозу опухоли. В настоящее время препарат находится на второй стадии клинических испытаний, которые проводятся в медицинских центрах Канады, Европы и Израиля. Поскольку Тукад плохо растворим в водных растворах (октанол:вода = 24:1), его вводят в виде суспензии с Кремофором (Cremophor). При действии на Тукад **72** таурином (2-сульфоэтиламин) происходит раскрытие пентанонового цикла и образование дианиона (кодовое название WST11) **78** [60]. Новый препарат обладает хорошей растворимостью в фосфатном буфере (до 50 мг/мл), где находится в виде небольших агрегатов. В растворах, содержащих сыворотку крови, он подвергается дезагрегации и присутствует в виде мономеров в комплексе с сывороточным альбумином (БСА) и липидами высокой плотности.

Иной подход для увеличения гидрофильности циклоимидов бактериохлорина p был использован авторами настоящего обзора. С этой целью был предпринят синтез производных, которые содержат в пирроле А гидроксилсодержащие заместители, присоединенные к макроциклу за счет простой эфирной связи (схема 21). Для этого исходный бактериопурпурин **39** по схеме 16 превращали в бактериохлорин p **60** и затем в спирт **61**. Последующее замыкание ангидридного цикла и обработка гидроксиламином и диазометаном давали 3-(α -гидроксиэтил)-3-деацетил-N-гидроксиметилциклоимид бактериохлорина p **83**.



A: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; B: 1. $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OMe}$, 2. $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}$, 3. $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{H}$, 4. $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

Схема 21. Синтез циклоимидов бактериохлорина *p* с полярными заместителями в пирроле А.

Гидроксильную группу в пирроле А активировали с помощью ангидрида трифторуксусной кислоты, и полученный трифторацетат **84** конденсировали с метиловым эфиром этиленгликоля, ди- и триэтиленгликолем и глицерином, получая соединения **85 - 88**.

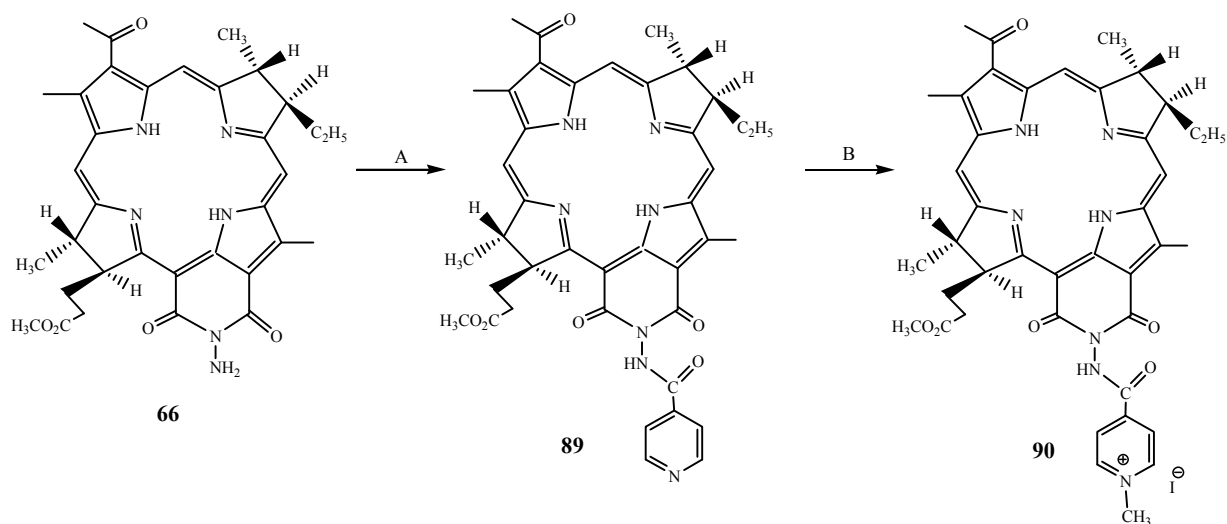
В экспериментах *in vitro* на линиях клеток HeLa и A549 и *in vivo* на мышах с лимфомой было показано, что фотоцитотоксичность вышеназванных соединений в 20 выше, чем у исходного бактериопурпурина [61].

Причина столь высокой активности полученных препаратов связана с повышенной селективностью к раковым клеткам (тропность 8-13) и значительным квантовым выходом генерации синглетного кислорода (0.54-0.57). Анализ распределения ФС в тканях показал наибольшее накопление в сосудах опухоли, приводящее к гипоксии и некрозу последней, что полностью согласуется с данными израильских исследователей по механизму действия производных бактериохлорофилла *a*.

Значительно меньше известно о введении положительно заряженных заместителей в бактериохлорины. Однако, именно такие фотосенсибилизаторы могут оказаться наиболее эффективными в фотодинамической антимикробной терапии. Метод основан на инактивации вирусов, бактерий, дрожжевых грибов и простейших активными формами кислорода, которые генерируются фотосенсибилизаторами при

освещении [62]. Имеющиеся литературные данные показывают, что данный метод значительно отстает по уровню фундаментальной разработки и практическому использованию от фотодинамической терапии рака. Имеются лишь отдельные данные о фотосенсибилизации непатогенных дрожжей в присутствии порфиринов и фталоцианинов [63-65]. Как известно, внешняя поверхность бактерий несет отрицательный заряд, в связи с чем, наиболее эффективного связывания с бактериальными клетками и фотодинамического действия следует ожидать от катионных фотосенсибилизаторов.

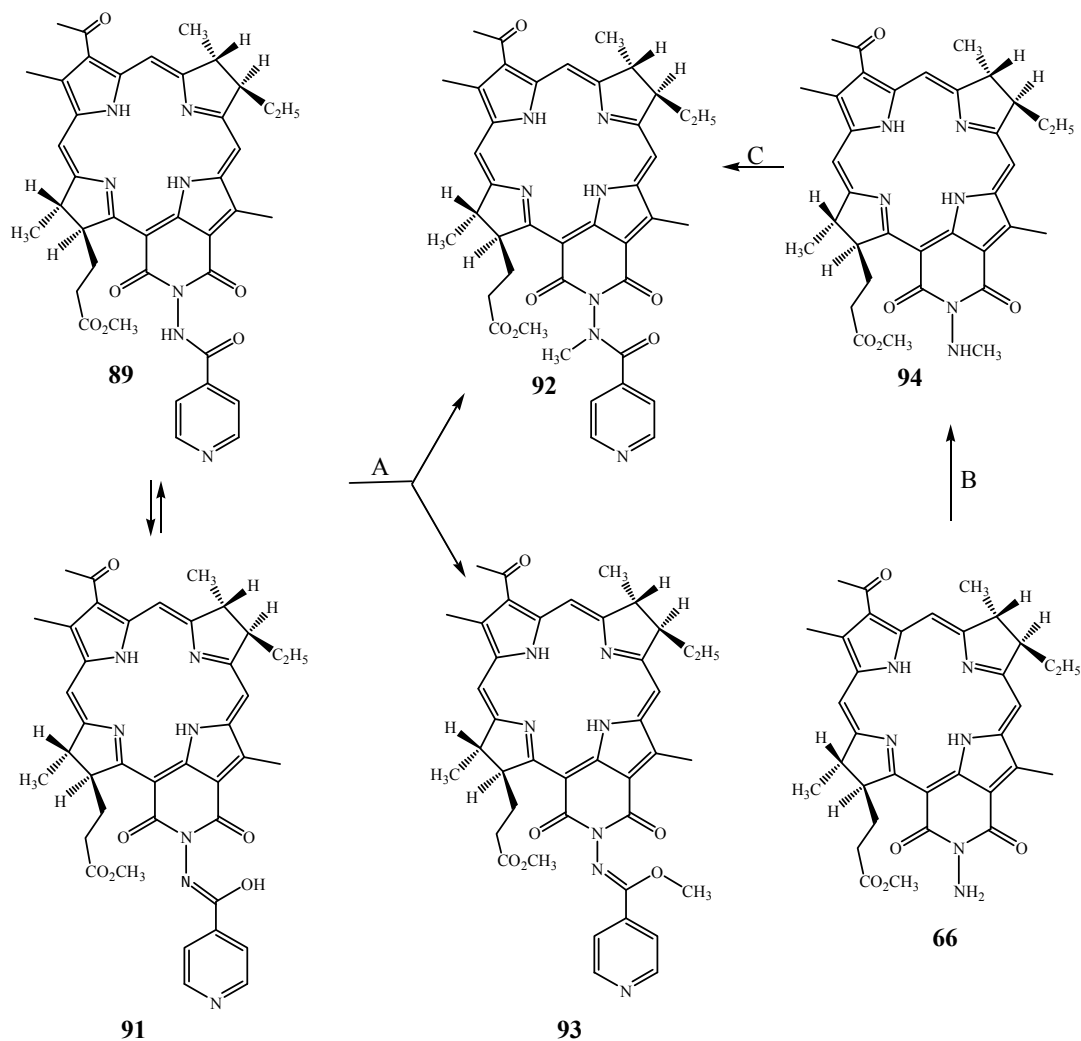
Для синтеза подобных фотосенсибилизаторов могут быть использованы N-аминоциклоимиды бактериохлорина. Первоначально планировалось использовать для этих целей N,N-диметиламинопроизводное. Однако, обработка последнего избытком иодистого метила или диметилсульфата не приводила к кватернизации атома азота [46]. Более успешным оказалось введение в N-аминопроизводное **66** остатка изоникотиновой кислоты **89** с последующей кватернизацией атома азота в пиридиновом кольце **90** (схема 22) [66]. Катионный фотосенсибилизатор **90** является значительно более гидрофильным соединением по сравнению с исходными бактериохлоринами **66** и **89**. В связи с этим для него характерна лучшая растворимость в водноспиртовых растворах, что делает его более перспективным для последующего медицинского применения.



А: хлорангидрид изоникотиновой кислоты, Py; В: CH_3I , кипячение

Схема 22. Синтез катионного циклоимида бактериохлорина *p*.

В ходе синтеза было обнаружено, что полученный гидразид **89** существует в двух изомерных формах, очевидно за счет кето-енольной таутомерии. Для установления структуры изомеров **89** и **91** была проведена их химическая модификация, включающая обработку диазометаном (схема 23).



А: CH_2N_2 , Et_2O ; В: CH_3I , CHCl_3 ; С: хлорангидрид изоникотиновой кислоты, Py

Схема 23. Химические превращения циклоимида **89**.

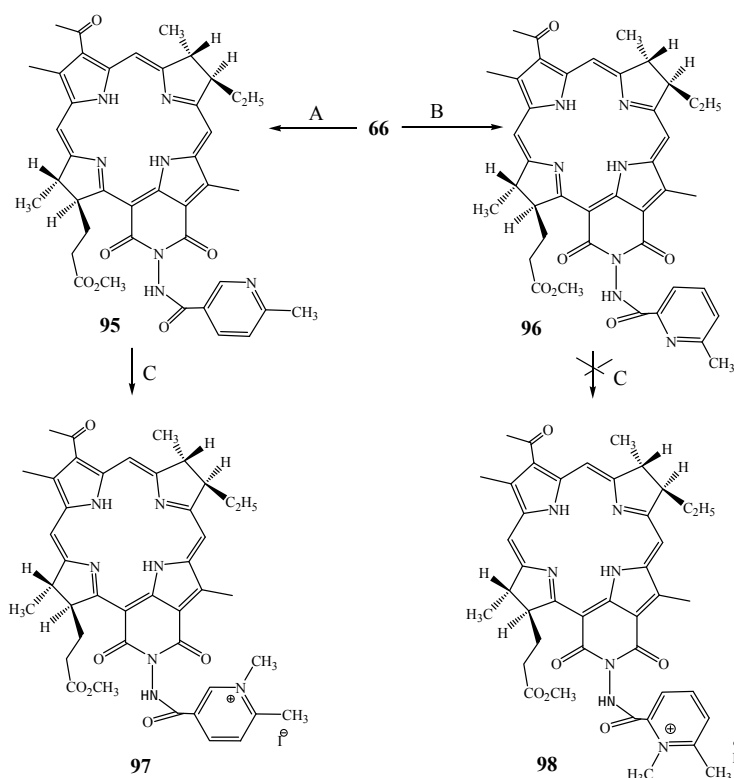
В результате были получены два вещества с одинаковой молекулярной массой, но различной хроматографической подвижностью, что позволило выделить их в индивидуальном виде. Более подвижному изомеру была приписана структура N-метилгидразида **92**, а второму изомеру – O-метилимидата **93**.

Структура N-метилгидразида была подтверждена встречным синтезом. Для этого N-аминоциклоимид **66** обрабатывали стехиометрическим количеством иодистого метила, и N-монометиламиноциклоимид **94** конденсировали с хлорангидридом изоникотиновой кислоты. Полученное соединение по молекулярной массе и хроматографической подвижности оказалось идентичным быстродвижущемуся изомеру **92**. Другой изомер **93** оказался весьма лабильным и быстро разрушался с образованием N-аминоциклоимиды **66**.

В спектрах ^1H ЯМР быстродвижущегося изомера **92** сохранялось удвоение сигналов, подобное тому, что наблюдалось для исходного гидразида **89**. Данное явление,

по-видимому, связано с существованием в амидах еще одного вида изомерии, которая возникает из-за отсутствия свободного вращения вокруг связи $\text{C}(\text{O})-\text{N}$. Поскольку барьер вращения для таких изомеров сравнительно не высокий, то он может быть преодолен повышением температуры. Действительно, при съемке спектров ^1H ЯМР соединений **89** и **92** при 50° происходило слияние сигналов. В то же время, в изомере **93**, спектр ^1H ЯМР которого был снят в первые часы после выделения вещества, подобное удвоение сигналов отсутствует, что соответствует наличию лишь одного Z- или E-изомера.

Наряду с изоникотиновой кислотой для синтеза катионных фотосенсибилизаторов были использованы и другие пиридинкарбоновые кислоты, а также более сложные соединения хинолинового ряда [66]. Взаимодействие N-аминоциклоимиды **66** с хлорангидридами 6-метилникотиновой и 6-метилпиколиновой кислот протекало аналогично реакции с изоникотиновой кислотой, и с высокими выходами были получены соединения **95** и **96** (схема 24).



А: хлорангидрид 6-метилникотиновой кислоты, пиридин; В: хлорангидрид 6-метилпиколиновой кислоты, пиридин; С: CH_3I , кипячение

Схема 24. Синтез и кватернизация циклоимидов с остатками пиридинкарбоновых кислот.

Однако попытка кватернизации полученных гидразидов показала существенные различия в их реакционной способности. В случае гидразида 6-метилникотиновой кислоты **95** кватернизация проходила успешно и с высоким выходом был получен катионный циклоимид **97**.

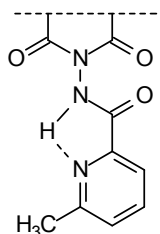


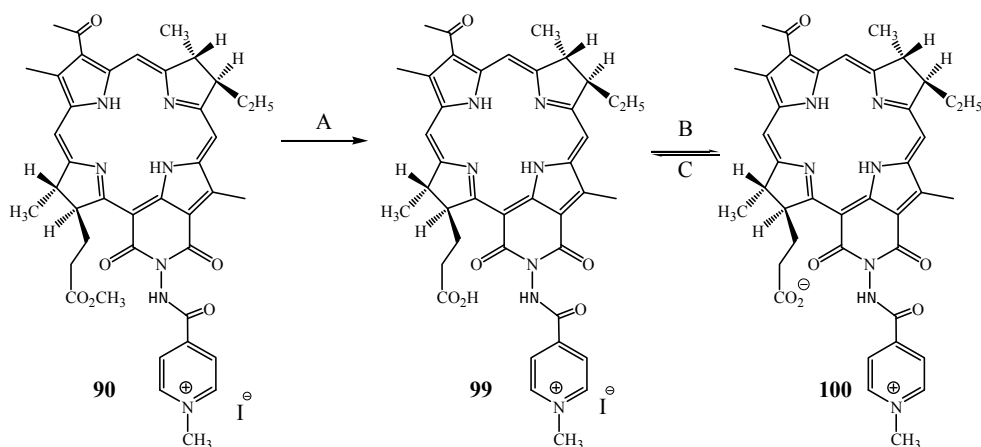
Рис.2. Образование пятичленного кольца в гидразиде **96**.

Напротив, соединение **98** не образуется даже при многочасовом кипячении гидразида 6-метилпиколиновой кислоты **96**. По-видимому, это связано с образованием пятичленного цикла (рис. 2) за счет внутримолекулярной водородной связи

между атомами азота гетероцикла и амидным водородом.

В пользу жесткого закрепления пиридинового кольца в плоскости амидной связи свидетельствуют также данные спектров ^1H ЯМР, в которых отсутствует удвоение сигналов протонов. Подобные различия в химической активности мы также наблюдали для гидразидов с остатками изомерных хиолинкарбоновых кислот.

Логическим продолжением исследований в области гидрофильных фотосенсибилизаторов явился синтез цвиттер-ионных циклоимидов, имеющих N-метилпиридиниевую и карбоксильную группы в нижней части макроцикла **100**. Для введения отрицательного заряда, пространственно сближенного с катионной группировкой, проводили гидролиз метилового эфира остатка пропионовой кислоты в циклоимиде **90** (схема 25).



A: $(\text{CH}_3)_2\text{CO}/\text{HCl}$, Ar, t; B: $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$; C: HCl

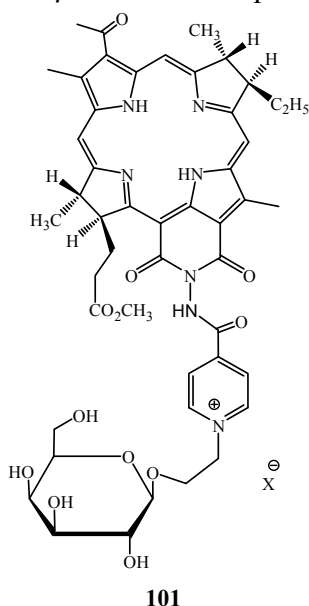
Схема 25. Синтез цвиттер-ионного циклоимида бактериохлоринового ряда.

Однако традиционный метод гидролиза сложных эфиров в щелочной среде был неприемлем из-за лабильности в подобных условиях имидного экзоцикла. Поэтому гидролиз метилового эфира циклоимида проводили в среде HCl /диоксан в атмосфере аргона. Полученное бетаиновое производное циклоимида бактериохлорина **100** обладало достаточно высокой растворимостью в воде, что позволило отказаться от Кремофора, обычно используемого для растворения

гидрофобных соединений и обладающего собственной токсичностью [67, 68].

Введение в состав бактериохлориновых производных моносахаридов также позволяет регулировать амфифильность фотосенсибилизаторов. Кроме того, углеводсодержащие порфирины способны селективно накапливаться в неопластических тканях, специфически взаимодействуя с рецепторами на поверхности опухолевых клеток [69-71]. В нашей лаборатории осуществлен синтез нового углеводсодержащего фотосенсибилизатора

на основе циклоимида бактериохлорина *p*. В качестве исходного соединения был взят ранее описанный циклоимид, содержащий остаток изоникотиновой кислоты **89**. Углеводный компонент – 6-дегидрокси-6-иодо-D-галактопиранозид получали по схеме, включающей реакцию перацетата D-галактозы с бромэтанолом в условиях кислотного катализа, замену атома брома на иод кипячением с иодистым натрием в ацетоне и последующее удаление защитных группировок под действием 0.1 М раствора метилата натрия. Введение углеводного фрагмента в молекулу пигмента осуществляли путем кватернизации атома азота пиридинового кольца вышеописанным производным галактозы. С высоким выходом (70%) получен гликоконъюгат **101**, а также его ацетилированный аналог, при использовании 1-O-(2-иодэтил)-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-галактопиранозида.



За счет положительного заряда и гидрофильного углеводного остатка полученное соединение хорошо растворяется в воде и, как показали предварительные биологические испытания, может рассматриваться в качестве перспективного фотосенсибилизатора для ФДТ рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор имеет химическую направленность, так как написан химиками - органиками. В него не вошли многочисленные работы по биологическим испытаниям производных бактериохлорофилла *a*. Несомненно, что эти соединения чрезвычайно востребованы онкологами и специалистами других областей медицины (дерматология, офтальмология) в связи с перспективой их использования в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ.

Первые работы по синтезу бактериопроизводных, в которых участвовала и наша группа, появились 10-12 лет тому назад, а сейчас уже некоторые ФС находятся на разных стадиях клинических испытаний. Все это говорит о быстром развитии данной области химии тетрапиррольных соединений.

Совершенно очевидно, что для успешного использования ФДТ в клинической практике у медиков в наличии должен быть целый ряд ФС с различными терапевтическими окнами поглощения. Производные бактериохлорофилла *a*, поглощающие в ближней ИК-области спектра, имеют свою область использования, где другие ФС оказываются малоэффективными.

ЛИТЕРАТУРА:

1. D.Dolphin. //Can. J. Chem. – 1994. – Vol.72. – P. 1005-1011.
2. R. Bonnett. Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. – UK: Gordon and Breach Science Publishers, 2000. – P. 178-185.
3. C. Musewald, G. Hartwich, F. Pollinger-Dammer et al. //J. Phys. Chem. B. – 1998. – Vol.102. – P. 8336-8342.
4. H. W. Jr. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester et al. //J. Am.Chem. Soc. – 1969 – Vol.91 – P. 7485-7492.
5. R. Bonnett, R.D. White, U-J.Winfield et al. //J. Biochem. – 1989. – Vol.261 – P. 277-280.
6. R. Bonnett, P. Charlesworth, B.D. Djelal et al. //J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1999. – Vol.2. – P. 325-328.

7. H. L. Callot, A.W. Johnson, A. Sweeney. //Chem. Soc. Perkin Trans. – 1973. – Vol.1. – P.1424-1431.
8. C. K. Chang, S. Cotiriu, W.Wu. //J. Chem. Soc, Chem. Commun. – 1986. – P. 1213-1220.
9. R. K. Pandey, F-Y. Shiau, A. B. Sumlin et al. //Bioorg et al. Med. Chem. Lett. – 1994 – Vol.4. – P. 1263-1270.
10. A.N. Kozyrev, R.K. Pandey, C.J. Medforth et al. //Tetrahedron Letters. – 1996. – Vol.37. – P. 747-751.
11. R. K. Pandey, M. Isaac, I. MacDonald et al. //J. Org. Chem. – 1997. – Vol.62. – P. 1463-1473.
12. R. K. Pandey, F-Y. Shiau, M. Isaac et al. //Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol.33. – P. 7815-7820.
13. R. K. Pandey, F-Y. Shiau, K. Ramachandran et al. //J. Chem. Soc, Perkin Trans. – 1992. – Vol.1. – P. 1377-1384.
14. P.Yon-Hin, T. P. Wijesekera, D. Dolphin. //Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol.32. – P. 2875-2882.
15. G.Zheng, A.N. Kozyrev, T. J. Dougherty et al. //Chem. Lett. – 1996. – P. 1119-1123.
16. A.R. Morgan, D.Skalkos, G. M. Grabo et al. //J. Med. Chem. – 1991. – Vol.34. – P. 2126-2136.
17. Chlorophyll, ed. by H. Scheer, CRC Press. Inc., 1991.
18. И. Дайзенхофер, Х. Михель. Фотосинтетический реакционный центр пурпурных бактерий. М.: 1990.
19. T.Mizoguchi, Y. Saga, H. Tamiaki. //Photochem.Photobiol.Sci. – 2002. – Vol.1. – P. 780-787.
20. B.W. Henderson, A.B. Sumlin, B.L. Owcharczak et al. //Photochem.Photobiol. B-Biol. – 1991. – V.10. – P. 303-313.
21. А.Ф. Миронов, А.В. Ефремов. Патент РФ «Способ получения бактериохлорофилла а», № 2, 144.085, 12.07.1996.
22. A.A. Tsygankov, T.V. Laurinavichene, I.N. Gogotov. //Biotechnol. Tech. – 1994 – Vol.8 – P. 575- 578.
23. A.A. Tsygankov, T.V. Laurinavichene, V.E. Bukatin et al. //Biochem. Microbiol. – 1997. – Vol.33. – P. 485-490.
24. A.F. Mironov, A.N. Kozyrev, A.S. Brandis. //Proc. SPIE. – 1992–Vol.1922. – P.204-208.
25. R. Willastatter, A. Stoll. Untersuchungen uber Chlorophyll, Springer. – Berlin. – 1913.
26. G.R. Seely. In Chlorophylls / G.R. Seely, L.P. Vernon. – New York, London: Academic Press, 1966. – P. 67-119.
27. H. Fischer, R. Lambrecht, H.Z. Mittenzwei. Physiol. //Chem. – 1939. – Vol.1. – P. 253-259.
28. G. Hartwich, L. Fiedor, I. Simonin et al. //J. Am. Chem. Soc. – 1998. – Vol.120. – P. 3675-3683.
29. A.N. Kozyrev, Y. Chen, L.N. Goswami et al. //J. Org. Chem. – 2006. – Vol.71. – P. 1949-1960.
30. M.R. Wasielewski, W.A. Svec. //J. Org. Chem. – 1980. – Vol.45. – P. 1969-1974.
31. A.Osuka, S.Marumo, Y.Wada et al. Bull. //Chem. Soc. Jpn. – 1995. – Vol.68. – P. 2909-2915.
32. P. Hynninen in Chlorophylls: H. Scheer., Ed.: CRC Press: Boca Raton. – 1991. – P. 145-209.
33. S-J. Lee, N. Jagerovic, K.M. Smith. //J. Chem. Soc. Perkin Trans.– 1993. – Vol.1. – P.2369-2374.
34. A.N. Kozyrev, G. Zheng, C.F. Zhu et al. //Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol.37. – P. 6431-6434.
35. A.N. Kozyrev, T. J. Dougherty, R. K. Pandey. //Chem Commun. – 1998. – P. 481-482.
36. A.L. Gryshuk, A. Graham, S.K. Pandey et al. //Photochem.Photobiol – 2002. – Vol.76. – P. 555-559.
37. A.L. Gryshuk, Y. Chen, W.R. Potter et al. //J. Porphyrins Phthalocyanines – 2004. – Vol.8. – P. 671-679.
38. A.F. Mironov, V.S. Lebedeva. //Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol.39. – P. 910-905.
39. A.F. Mironov, V.S. Lebedeva, R.I. Yakubovskaya et al. //Proc. SPIE – 1999. – Vol.3563– P. 59-67.

40. A.F. Mironov, M.A. Grin, A.G. Tsiprovskiy. //J. Porphyrins Phthalocyanines – 2002. – Vol.6– P. 358-361.
41. А.Ф. Миронов, М.А. Грин, А.Г. Ципровский и др. //Биоорг. химия. – 2003. – Т.29. – С. 214-221.
42. Д. Бартон, У. Д. Оллис. Общая органическая химия, перевод с англ., под ред. Н.К. Кочеткова.– М.: Химия, 1982. – Т. 2. – С.521-523 (а); –Т. 3. – С.61-77 (б).
43. A.F. Mironov, M.A. Grin, D.V.Dzardanov et al. //Mendeleev Commun. – 2001 – P. 205-206.
44. A.F. Mironov, A.V. Efremov, O.A. Efremova, R. Bonnett. //Mendeleev Commun. – 1997. – P.244-245.
45. A.F. Mironov, A.V. Efremov, O.A. Efremova, R. Bonnett and G. Martinez. //J. Chem. Soc.,Perkin Trans.1 – 1998. – Vol.1. – P.3601-3607.
46. A.F. Mironov, M.A. Grin, A.G. Tsiprovskiy et al. //J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2003. – Vol.7. – P. 707-712.
47. D.E. Remy, R.E. Whitfield, N.L. Needles. //J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1967. – P. 681-695.
48. A.R. McCarthy, W.D. Ollis, A.N. Barnes et al. //J.Chem.Soc. (B) – 1969. – P.1185-1193.
49. K. Belnaik, E. Domagaliva, H. Hopkala. //Roczniki Chem. – 1967. – Vol.41. – P.831-843.
50. А.Ф. Миронов, М.А. Грин, А.Г. Ципровский и др. Патент РФ Гидразиды в ряду бактериохлорофилла *a*, обладающие фотодинамической активностью, и способ их получения, № 2,223.274, 10.02.2004.
51. M. Hoebeke, H.J. Schuitmaker, L.E. Jannink et al. //Photochem.Photobiol. – 1997. – Vol.66. – P. 502-508.
52. A. Scherz, J. Salomon, L. Fiedor. 1994. EP Appl. 584552.
53. L. Fiedor, V. Rosenbach-Belkin, M. Sai et al. //Plan.Physiol. Biochem. – 1996. – Vol.34. – P.393- 398.
54. H. Stiel, K. Teuchner, D. Leupold et al. //Photochem.Photobiol. – 2000. – Vol.72. – P.204-209.
55. Scherz A, Salomon Y, Brandis A et al. 2000, PCT Pat WO00/33833.
56. I.G. Meerovich, I.Yu. Kubasova, N.A. Oborotova et al. //Proc.SPIE. – 2005. – Vol.5973. – P.121-131.
57. A. Brandis, O. Mazor, E. Neumark et al. //Photochem.Photobiol. – 2005. – Vol.81. – P.983-993.
58. S. Schreiber, S. Gross, A. Brandis et al. //Int. J. Cancer – 2002. – V.99. – P. 279-285.
59. N.V. Koudinova, J.H. Pinthus, A. Brandis et al. //Int. J.Cancer. – 2003. – Vol.104. – P. 782-789.
60. O. Mazor, A. Brandis, V. Plaks et al. //Photochem.Photobiol. – 2005. – Vol.81. – P. 983-993.
61. G.V. Sharonov, T.A. Karmakova, R. Kassies, A.D. Pljutinskaya, M. Refregiers, R.I.Yakubovskaya, M.A. Grin, A.F. Mironov, J.-C. Maurizot, P. Vigny, C. Otto, A.V. Feofanov. Free Radical //Biology and Medicine. – 2006. – Vol.40. – P.407- 419.
62. M. Wainwright, //J. Antimicrob. Chemother. – 1998–Vol.42. – P. 13-28.
63. Z. Malik, I. Hanania, J. Nitzan. //Photochem. Photobiol. – 1990. – V.5. – P. 281-293.
64. T. Ito. //Photochem.Photobiol. – 1991. – Vol.34. – P. 521-524.
65. М.Г. Страховская, А.Ф. Миронов, А.М. Серегин. //ДАН. – 2002. – Т. 384. – С. 263-266.
66. A.F. Mironov, M.A. Grin, A.G. Tsiprovskiy, R. Titeev, E. Nizhnik, I. Lonin. //Mendeleev Commun. – 2004. – Vol.5. – P. 204-207.
67. A. Grichin, A. Feofanov, T. Karmakova, N. Kazachkina, E. Pecherskih, R. Yakubovskaya, A. Mironov, M. Egret-Charlier ana P. Vigny. //Photochem. Photobiol. – 2001–Vol.73. – P.267-275.
68. A. Feofanov, A. Grichin, T. Karmakova, V. Lebedeva, A. Filyasova, R. Yakubovskaya, A. Mironov, M. Egret-Charlier and P. Vigny. //Photochem. Photobiol. – 2002–V.75 – P. 633-641.
69. K.R. Adams, M.C. Berenbaum, R. Bonnett et. al. //J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1992. – Vol.1. – P. 1465-1470.
70. А.А. Аксенова, Ю.Л.Себякин, А.Ф.Миронов. //Биоорг.химия. – 2000. – Т.26, № 2. – С. 126-129.
71. G. Zheng, A. Graham, M. Shibata et al. //Org. Chem. – 2001. – Vol.66. – P. 8709-8716.

Н.В. Гроза,
И.В. Иванов,
А.Б. Голованов,
Г.И. Мягкова

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ω-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЖИРНОКИСЛОТНЫХ СУБСТРАТОВ

УДК: 547.465.5.087

Разработана универсальная схема получения 18-гидроксипроизводных природных растительных полиненасыщенных жирных кислот, 18-гидрокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновой кислоты (18-HODE) и 18-гидрокси-(9Z,12Z,15Z)-октадекатриеновой кислоты (18-HOTrE), на основе ацетиленовой стратегии синтеза с последующим восстановлением тройных связей на катализаторе Линдлара.

ВВЕДЕНИЕ

Переокисное окисление липидов является общим процессом для всех биологических организмов. Продукты как ферментативной, так и неферментативной окислительной трансформации эфиров полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) регулируют механизмы развития растений и их адаптации к условиям окружающей среды, клеточного апоптоза [1]. Гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот в растениях синтезируются под действием липоксигеназ и являются субстратами для дальнейшего метаболизма. Среди многочисленных соединений, обладающих сигнальными свойствами, производные жасмоновой кислоты, альдегиды и дивинильные эфиры ПНЖК (соединения с антимикробной и антигрибковой активностью), длинноцепные спирты, травматин [1,2].

Эндогенными субстратами ферментативной окислительной трансформации в растениях являются октадекадиеновые и октадекатриеновые жирные кислоты — аналоги линолевой (18:2) и α-линоленовой (18:3) кислот [2]. В представленной работе с целью изучения механизмов взаимодействия растений с патогенами, вредителями, абиотического стресса и различных стадий развития была разработана универсальная схема получения 18-гидроксипроизводных полиненасыщенных жирных кислот C₁₈: 18-гидрокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновой кислоты (18-HODE) и 18-гидрокси-(9Z,12Z,15Z)-

октадекатриеновой кислоты (18-HOTrE). 18-HODE и 18-HOTrE были синтезированы через соответствующие полиацетиленовые предшественники с применением металлоорганических реагентов в реакции кросс-сочетания пропаргилбромида с терминальными ацетиленовыми спиртами с последующим стереоселективным восстановлением тройных связей на катализаторе Линдлара (5% Pd/CaCO₃, отравленном тетраацетатом свинца).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения метаболизма жирных кислот в клетках растений была разработана универсальная схема получения терминальных гидроксипроизводных полиненасыщенных жирных кислот C₁₈: 18-гидрокси-(9Z,12Z,15Z)-октадекатриеновой (9) и 18-гидрокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновой (6) кислот. Стратегия синтеза основана на образовании полиацетиленовых предшественников (5) и (8) (схема 1), которые получены с использованием реакции кросс-сочетания [3] единого для двух полиненасыщенных кислот пропаргильного фрагмента, метилового эфира 11-бром-9-ундециновой кислоты (4) [4], с 3,6-гептадин-1-олом (3) или 6-гептин-1-олом (7) [5], соответственно. 3,6-Гептадин-1-ол (3) получали с применением реакции кросс-сочетания терминального ацетиленового спирта, 3-бутин-1-ола (1), и 1-(тозилокси)-3-триметилсилил-2-пропина (2) [6] с последующим снятием триметилсилильной защиты при помощи фторида аммония. Каталитическое гидрирование [4] метиловых эфиров полиацетиленовых кислот (5) и (8) на катализаторе Линдлара в присутствии хинолина в сухом бензоле с последующим омылением полиеновых промежуточных эфиров с использованием водно-метанольного раствора LiOH привело к получению свободных полиненасыщенных жирных кислот (6) и (9), соответственно.

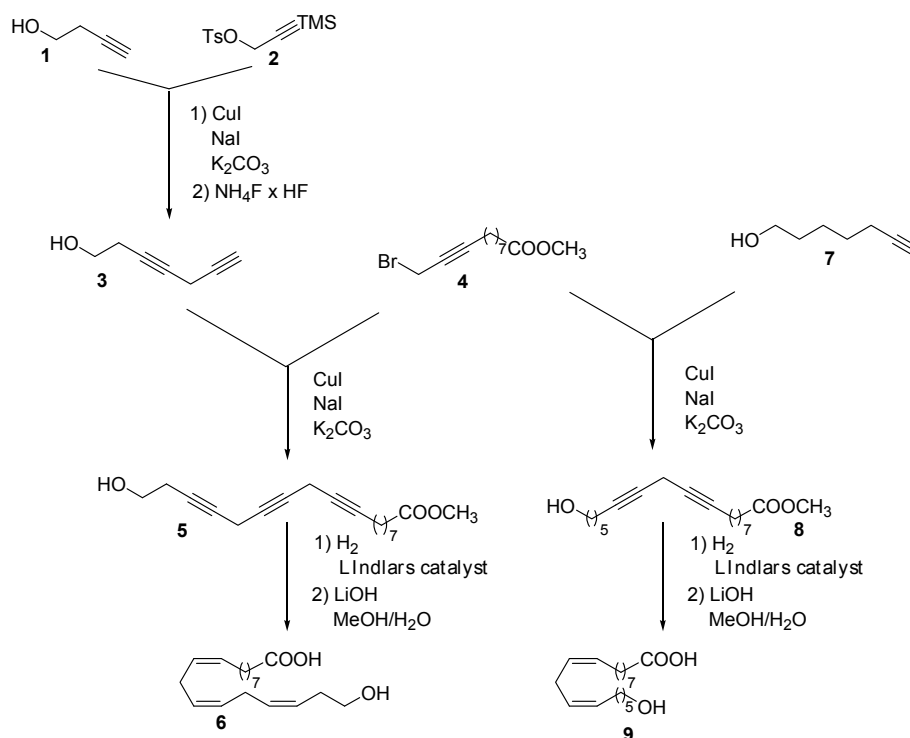


Схема 1. Синтез 18-гидрокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновой кислоты (18-HODE) и 18-гидрокси-(9Z,12Z,15Z)-октадекатриеновой кислоты (18-HOTrE).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

¹H- и ¹³C-ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker MSL 200 МГц или Bruker MSL 300 МГц в CDCl₃ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта для ¹H-ЯМР и относительно сигнала дейтерия в CDCl₃ ($\delta^{13}\text{C}=77.19$ ppm) для ¹³C-ЯМР. Приведены химические сдвиги в миллионных долях, константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. HPLC анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10Avp, снабженном SPD-10Advp UV-детектором. HPLC анализ на обращенной фазе проводили с использованием колонки Nucleosil C₁₈; 250 x 4 мм, размер частиц 5 мкм (Machery-Nagel, Германия) при скорости элюирования 1 мл/мин (элюент MeOH/H₂O, 85:15 по объему). Препаративное HPLC разделение метиловых эфиров полиеновых кислот проводили с использованием колонки Lichrospher 100 RP18; 250 x 22.5 мм, размер частиц 10 мкм (Knauer, Берлин, Германия) при скорости элюента 10 мл/мин (элюент MeOH/H₂O, 90:10). Колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием Silica Gel 60 (Merck, Германия, размер частиц 70-230 мкм). Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) применяли пластины Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия). Масс-спектры ESI MS регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MAT-900XL, температура ионизации 180°C, напряжение электронов 70 эВ. Растворители сушили или использовали реагенты высокой степени чистоты Merck, Aldrich. Стеклопосуду и шприцы перед использованием сушили при 140 °C. Реакции кросс-сочетания проводили в атмосфере сухого аргона.

3,6-Гептадин-1-ол (3). К суспензии предварительно осушенных и измельченных солей CuI (5.64 г, 29.60 ммоль), NaI (4.44 г, 29.60 ммоль) и K₂CO₃ (3.06 г, 22.20 ммоль) в 20 мл сухого диметилформамида (DMF) в токе аргона прибавляли тозилат (2) (4.50 г, 15.95 ммоль) и 3-бутин-1-ол (1) (1.01 г, 14.50 ммоль) в 5 мл сухого DMF. Реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании при комнатной температуре, разлагали 150 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, продукты экстрагировали диэтиловым эфиром (далее – эфир) (3 x 80 мл), объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 x 50 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – эфир/гексан, 2:3), собирали

фракции, содержащие продукт с $R_f = 0.18$ (эфир/гексан, 2:3). К раствору 1.61 г. продукта в 20 мл DMF прибавляли раствор NH_4F (1.65 г, 44.57 ммоль) в 7 мл H_2O . Полученную гомогенную смесь оставляли на ночь при перемешивании при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляли 25 мл H_2O , органические продукты экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир/гексан, 2:3). Выход соединения (**3**) 0.72 г (46%). $R_f = 0.32$ (эфир/гексан, 2:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3600-3200 (OH), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$). ^1H -ЯМР-спектр (200 МГц, CDCl_3): 3.61 (т, 2H, $J=6.4$ Гц, 1- CH_2), 3.08 (м, 2H, 5- CH_2), 2.35 (тт, 2H, $J=2.5$ и 6.4 Гц, 2- CH_2), 2.04 (м, 1H, 7-CH). ^{13}C -ЯМР-спектр (50 МГц, CDCl_3): 78.73, 77.88, 75.35, 68.73, 61.13, 23.09, 9.60.

Метилловый эфир 18-гидрокси-9,12,15-октадекатриеновой кислоты (5). В насыщенной аргоном предварительно осушенной круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, суспендировали в 15 мл DMF безводные соли K_2CO_3 (1.17 г, 8.47 ммоль), NaI (1.69 г, 11.30 ммоль) и CuI (2.15 г, 11.30 ммоль). К суспензии прибавляли метилловый эфир 11-бром-9-ундециновой кислоты (**4**) (1.70 г, 6.21 ммоль), затем гептадиинол (**3**) (0.61 г, 5.65 ммоль) в 5 мл DMF. Полученную реакционную смесь непрерывно перемешивали 24 часа при комнатной температуре, разлагали 150 мл насыщенного водного NH_4Cl , липофильные продукты экстрагировали эфиром (3 x 70 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 x 100 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем в токе аргона (элюент – эфир/гексан, 1:1). Выход соединения (**5**) 1.15 г, (67%). $R_f = 0.30$ (эфир/гексан, 3:1). ^1H -ЯМР-спектр (200 МГц, CDCl_3): 3.62 (т, 2H, $J=6.4$ Гц, 18-CH), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 3.06 (м, 4H, 11- и 14- CH_2), 2.36 (тт, 2H, $J=2.1$ и 6.4 Гц, 17- CH_2), 2.23 (т, 2H, $J=7.4$ Гц, 2- CH_2), 2.07 (м, 2H, 8- CH_2), 1.20-1.60 (м, 2H, CH_2). ^{13}C -ЯМР-спектр (50 МГц, CDCl_3): 174.18, 80.83, 76.23, 75.31, 74.50, 74.14, 73.95, 61.24, 51.31, 34.15, 29.08, 28.71 (3C), 24.96, 23.20, 18.71, 9.78.

18-Гидрокси-(9Z,12Z,15Z)-октадекатриеновая кислота (6). Суспензию катализатора Линдлара (1.00 г) в 10 мл сухого бензола насыщали H_2 при комнатной температуре, затем охлаждали до 10°C . Метилловый эфир (**5**) (0.968 г, 3.20 ммоль) в 20 мл бензола и 1.1 мл хинолина прибавляли к суспендированному катализатору в токе аргона. Аргон постепенно замещали на водород, реакционную смесь перемешивали 2 часа при 10°C . Количество водорода измеряли при помощи газовой бюретки. После окончания поглощения H_2 катализатор отфильтровывали, фильтрат промывали водным раствором HCl (2M, 1 x 100 мл), растворитель упаривали. Сырой остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (RP-HPLC) (элюент – метанол/вода, 90:10 по объему). Выход чистого промежуточного продукта 0.809 г (75%). $R_f = 0.45$ (эфир/гексан, 5:1). RP-HPLC: $R_t = 8.77$ мин (метанол/вода, 85:15). Водный раствор LiOH (0.4M, 15 мл) прибавляли к раствору продукта (0.392 г, 1.30 ммоль) в 20 мл метанола, реакционную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре, метанол упаривали, остаток подкисляли водным раствором 1M HCl до pH 5.0. Липофильные продукты экстрагировали эфиром (3 x 50 мл), эфирные экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир/гексан, 3:1). Выход соединения (**6**) 0.332 г (89%). RP-HPLC: $R_t = 6.30$ мин (метанол/вода/уксусная кислота, 85:15:0.1 по объему). $R_f = 0.26$ (эфир/гексан, 5:1 с 1% уксусной кислоты). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3): 5.52 (м, 1H) и 5.28-5.40 (м, 5H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.65 (т, 2H, $J=6.4$ Гц, 18- CH_2), 2.80 (м, 4H, 11- и 14- CH_2), 2.34 (м, 4H, 2- и 17- CH_2), 2.04 (м, 2H, 8- CH_2), 1.60 (м, 2H, 3- CH_2), 1.28-1.40 (м, 8H, CH_2). ^{13}C -ЯМР-спектр (75 МГц, CDCl_3): 179.53, 131.31, 130.52, 128.81, 127.85, 125.66, 62.34, 34.16, 30.84, 29.61, 29.19, 29.13 (3C), 27.31, 25.90, 25.80, 24.81. Масс-спектр ESI MS (m/z): 317 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Метилловый эфир 18-гидрокси-9,12-октадекадиеновой кислоты (8). В насыщенной аргоном предварительно осушенной круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, суспендировали в 15 мл DMF безводные соли K_2CO_3 (0.74 г, 5.36 ммоль), NaI

(1.07 г, 7.14 ммоль) и CuI (1.36 г, 7.14 ммоль). К суспензии прибавляли метиловый эфир 11-бром-9-ундециновой кислоты (**4**) (0.98 г, 3.57 ммоль), затем 6-гептин-1-ол (**7**) (0.40 г, 3.57 ммоль) в 4 мл DMF. Полученную реакционную смесь непрерывно перемешивали 24 часа при комнатной температуре, разлагали 150 мл насыщенного водного NH_4Cl , липофильные продукты экстрагировали эфиром (3 x 80 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (1 x 100 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем в токе аргона (элюент – эфир/гексан, 2:1). Выход соединения (**8**) 0.84 г (79%). $R_f = 0.41$ (эфир/гексан, 3:1). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3): δ 3.59 (с, 3H, OCH_3), 3.52 (т, 2H, $J = 6.4$ Гц, 18- CH_2), 3.06 (м, 2H, 11- CH_2), 2.21 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц, 2- CH_2), 2.04 (м, 4H, 8- и 14- CH_2), 1.20-1.60 (м, 16H, CH_2). ^{13}C -ЯМР-спектр (75 МГц, CDCl_3): 174.22, 80.38, 80.16, 74.91, 74.72, 62.74, 51.35, 34.11, 32.35, 29.04, 28.75 (4C), 25.11, 24.96, 18.75 (2C), 9.71.

18-Гидрокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновая кислота (9). Суспензию катализатора Линдлара (506 мг) в 10 мл сухого бензола насыщали H_2 при комнатной температуре, затем охлаждали до 10°C . Метиловый эфир (**8**) (723 мг, 2.41 ммоль) в 15 мл бензола и 0.4 мл хинолина прибавляли к суспендированному катализатору в токе аргона. Аргон постепенно замещали на H_2 , реакционную смесь перемешивали 1.5 часа при 10°C . Количество водорода измеряли при помощи газовой бюретки. После окончания поглощения H_2 катализатор отфильтровывали, фильтрат промывали водным раствором HCl (2M, 1 x 100 мл), растворитель упаривали. Сырой остаток очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (RP-HPLC) (элюент – метанол/вода, 90:10 по объему). Выход чистого промежуточного продукта 566 мг (77%). $R_f = 0.56$ (эфир/гексан, 3:1). RP-HPLC: $R_t = 8.69$ мин (метанол/вода, 85:15). Водный раствор LiOH (0.3M, 20 мл) в токе аргона прибавляли к раствору продукта (400 мг, 1.30 ммоль) в 30 мл метанола, реакционную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре, метанол упаривали, остаток подкисляли водным раствором 1M HCl до pH 5.0. Липофильные продукты экстрагировали эфиром (3 x 50 мл), эфирные экстракты сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Продукт очищали на колонке с силикагелем (элюент – эфир/гексан, 3:1). Выход соединения (**9**) 241 мг (63%). RP-HPLC: $R_t = 6.05$ мин (метанол/вода/уксусная кислота, 85:15:0.1 по объему). $R_f = 0.15$ (эфир/гексан, 5:1 с 1% уксусной кислоты). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl_3): 5.28-5.40 (м, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.62 (т, 2H, $J = 6.4$ Гц, 18- CH_2), 2.75 (м, 2H, 11- CH_2), 2.31 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц, 2- CH_2), 2.06 (м, 4H, 8- и 14- CH_2), 1.58 (м, 4H, 3- и 17- CH_2), 1.20-1.40 (м, 12H, CH_2). ^{13}C -ЯМР-спектр (75 МГц, CDCl_3): 179.32, 130.23, 129.93, 128.32, 128.10, 63.01, 34.17, 32.61, 29.64, 29.57, 29.22, 29.14 (2C), 27.31 (2C), 25.77, 25.54, 24.83. Масс-спектр ESI MS (m/z): 319 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 04-03-32454 и № 05-03-32392)

ЛИТЕРАТУРА:

1. I.Stenzel, B.Hause, O.Miersch, T.Kurz, H.Maucher, H.Weichert, J.Ziegler, I.Feussner, C.Wasternack. //Plant Molecular Biology. – 2003. – Vol.51. – P.895-911.
2. I.Feussner, C.Wasternack. //Annu. Rev. Plant Biol. – 2002. – Vol.53. – P.275-297.
3. И.В. Иванов, Н.В.Гроза, Е.Е.Мнасиа, Г.И. Мягкова. //Биоорган. Химия. – 1995. – Т.21, № 10. – С.802-805.
4. И.В. Иванов, Н.В.Гроза, Кюн Х., Г.И. Мягкова. //Биоорган. химия. – 1998. – Т.24, № 6. – С.454-457.
5. H.Sprecher. //Progr. Chem. Fats Other Lipids. – 1978. – Vol.15. – P.219-254.
6. М.А. Lapitskaya, L.L.Vasiljeva, K.K.Pivnitsky. //Synthesis. – 1993. – P.65-66.

Л.Ю. Гурьева,
А.А. Северьянова,
Ю.Л. Себякин

АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ D-ГАЛАКТОЗЫ И D-ЛАКТОЗЫ В СИНТЕЗЕ НЕОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ

УДК 547.455+547.458.2

Осуществлён синтез активных производных углеводов *D*-галактозы и *D*-лактозы и неогликоконъюгатов на их основе. Для получения модифицированных гликолипидов предложен подход с использованием *N*-гидроксисукцинимидных эфиров углеводов.

Гликоконъюгаты – высокомолекулярные природные структуры, которые встречаются в источниках растительного, бактериального и животного происхождения и играют важную роль практически во всех биологических процессах. К таким углеводсодержащим комплексам относятся гликолипиды, гликопротеины, пептидогликаны, протеогликаны, липополисахариды. Гликоконъюгаты, являясь важнейшими компонентами мембран, выполняют структурные и метаболические функции, экспонируя свои углеводные фрагменты на поверхности клеток участвуют в межклеточном взаимодействии и процессах узнавания.

Для изучения роли гликоконъюгатов в протекании вышеперечисленных и многих других биохимических процессов, а также тонких механизмов этих реакций широко используются синтетические аналоги природных гликоконъюгатов, которые в последнее время принято называть неогликоконъюгатами. Неогликоконъюгаты являются низкомолекулярными соединениями и находят применение в различных биохимических исследованиях, связанных с выделением и изучением специфичности лектинов, получением антител к углеводным детерминантам заданной структуры, сорбентов для аффинной хроматографии. В свете интенсивного развития таких исследований разработка новых удобных методов синтеза неогликоконъюгатов представляет несомненный интерес.

Существуют различные методы синтеза неогликоконъюгатов, но наиболее эффективными являются методы с использованием классических приемов химии углеводов, где отдельно синтезируются углеводные компоненты, имеющие в своем составе активные функциональные группировки, посредством которых впоследствии идет присоединение углевода к агликону.

Целью представленной работы является синтез активных производных *D*-галактозы и *D*-лактозы и их использование для получения различных типов биологически активных неогликоконъюгатов, включая модифицированные гликолипиды и гликолипопептиды.

В последнее время внимание исследователей привлекают оксиаминовые производные углеводов, которые отличаются высокой реакционной способностью и, кроме того, уникальная О-*N* гликозидная связь нашла применение для создания новейших противоопухолевых препаратов [1].

По сравнению с описанной в литературе схемой получения аналогичных гликозидов через бромпроизводные углеводов, нами предложен и реализован новый подход, который заключается в проведении реакции полных ацетатов сахара (1) с *N*-гидроксисукцинимидом в условиях кислотного катализа с последующей обработкой соответствующего *N*-оксисукцинимидного эфира углевода (2) гидразингидратом (схема 1). Данная схема позволяет значительно упростить синтез активных оксиаминов, что является перспективным для их дальнейшего использования в синтезах неогликоконъюгатов.

Целевой и промежуточные продукты охарактеризованы данными ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

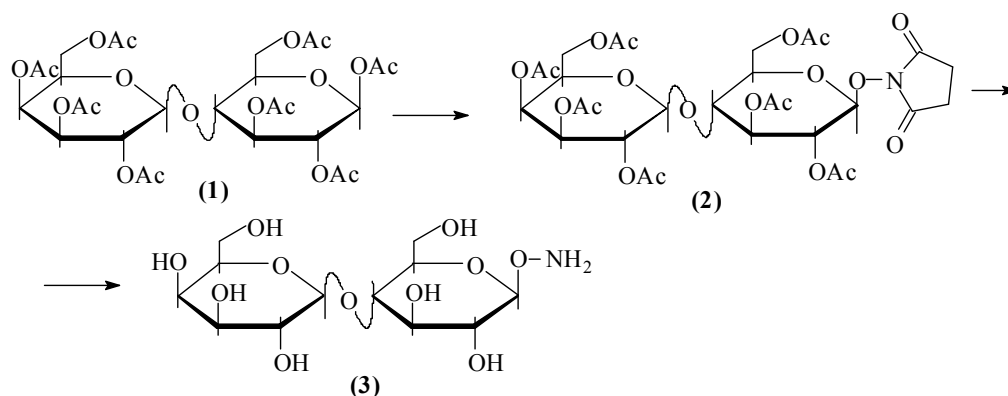


Схема 1.

Оксиаминовое производное *D*-лактозы (3) использовано для создания болаамфифила (6), который потенциально может служить в качестве ингибитора

рецепторов патогенной адгезии клеток. Реакцию проводили с дихлорангидридом себаценовой кислоты в диметилформамиде в присутствии пиридина (схема 2).

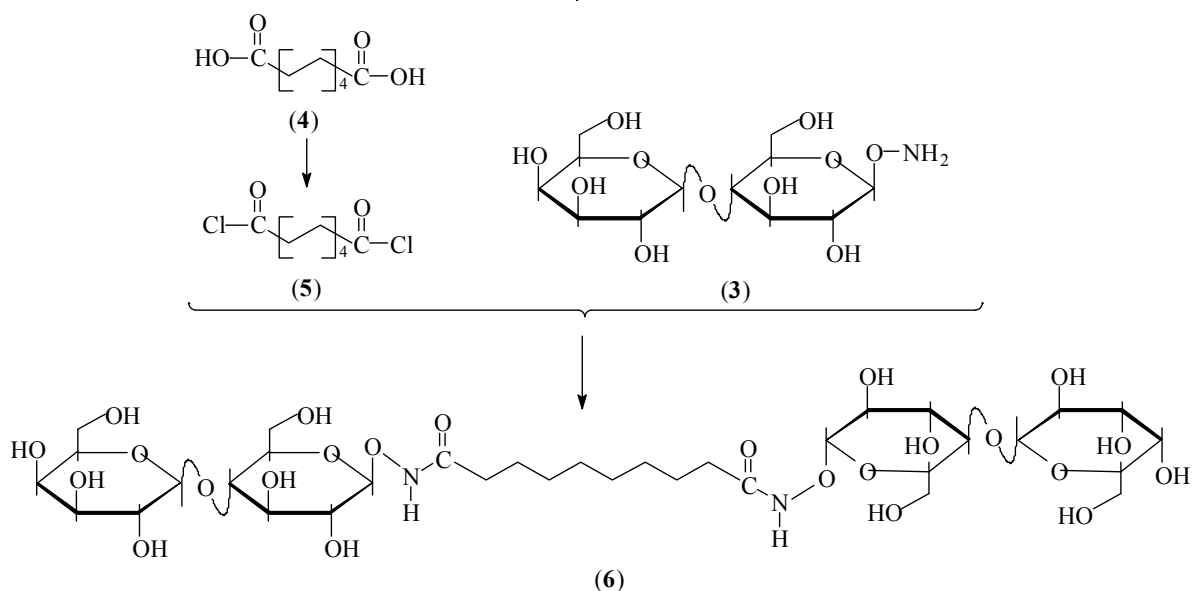


Схема 2.

В ¹H-ЯМР-спектре синтезированного образца присутствовали сигналы протонов алифатической цепи и протонов углеводного кольца *D*-лактозы. В масс-спектре зарегистрирован сигнал молекулярного иона.

Для получения катионного димерного амфифила (10) с линкером углеводной природы по схеме 3 нами использовалось диiodпроизводное лактозы (8), при синтезе которого отработаны различные варианты реакции.

Наилучшие результаты (выход 76%, время реакции 6 ч) наблюдались при комнатной температуре и соотношении исходных реагентов *D*-лактоза-iod-трифенилфосфин, 1:2,5:5.

Структура соединения (10) подтверждалась данными ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

С целью получения димерного поверхностно-активного вещества (14) согласно представленной схеме 4, использовали третичный диамин (13) и 2 эквивалента иодпроизводного галактозы (12). Реакция протекала при нагревании до 125⁰С в среде диметилформамида. Структура конечного соединения (14) была подтверждена с помощью данных ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре соединения присутствовали характеристические полосы, соответствующие гидроксильным группам (3400-3300 см⁻¹), алифатическим цепям (2830, 1460, 1380 см⁻¹ C-H), углеводному скелету (C-O, 1160-1040 см⁻¹, 4 полосы) и соли третичного амина (2580 см⁻¹). В масс-спектре присутствовал пик молекулярного иона соединения (14).

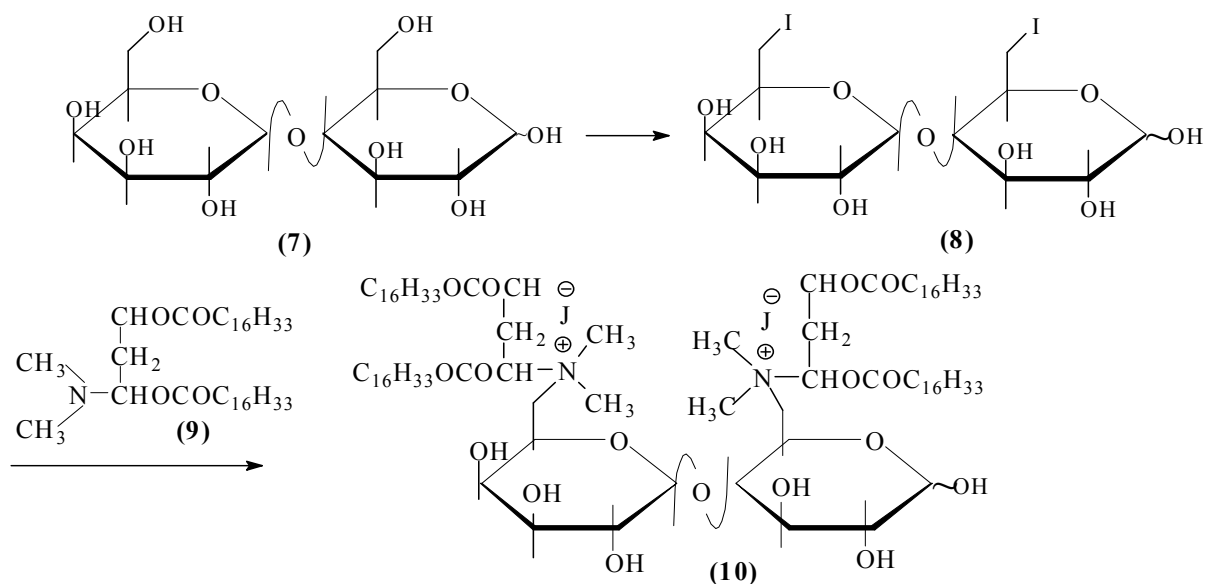


Схема 3.

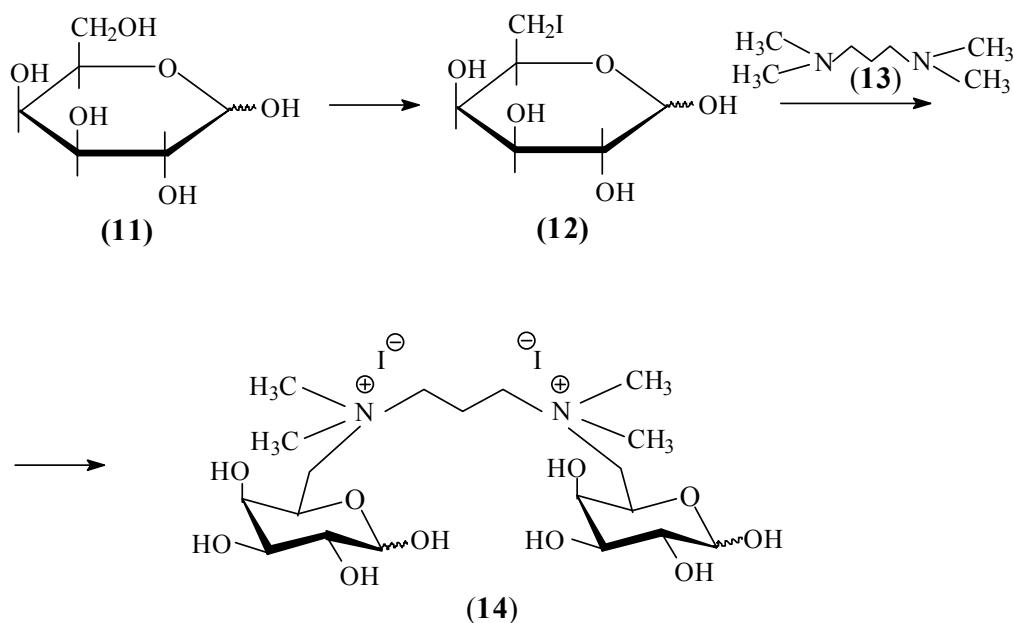


Схема 4.

Интерес к синтезу подобных соединений связан с тем, что димерные амфифилы проявляют высокую трансфекционную активность, в несколько раз превышающую активность мономеров, имеют низкие значения критической концентрации мицеллообразования, практически не обладают цитотоксичностью, могут применяться в качестве моделей биологических мембран, служить катализаторами фазового переноса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР снимали в дейтерохлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker WM-200» (ФРГ) с

рабочей частотой 200 МГц. Внутренний стандарт - гексаметилдисилоксан. ИК-спектры снимали в вазелиновом масле на спектрофотометре «Shimadzu IR-435» (Япония). Электронные спектры получены на спектрофотометре Jasco-UV 7800. Масс-спектры получены на времяпролетном масс-спектрометре VISION 2000 методом MALDI с использованием в качестве матрицы 2,4-дигидроксibenзойной кислоты. Температуру плавления определяли на приборе «Voetius» (ФРГ).

Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках Silufol (Чехословакия) в системах:

петролейный эфир – этилацетат, 6:1 (А);
 хлороформ-метанол, 1:2 (Б);
 хлороформ-метанол, 1:3 (В);
 хлороформ-метанол, 9:1 (Г);
 толуол-ацетонитрил, 3:1 (Д);
 хлороформ-метанол, 4:1 (Е),
 хлороформ-метанол-гидрат аммиака, 3:2:0.3 (Ж).

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L40/100 μ (Чехия), препаративную хроматографию проводили на пластинах с силикагелем L5/40 μ (Чехия) и обращено-фазовым силикагелем «Merck» RP-18 F₂₅₄ SV.

Обнаружение пятен веществ при ТСХ осуществляли нагревом над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие свободные аминогруппы проявляли раствором нингидрина. Вещества с *N*-гидроксисукцинимидными группами, проявляли специфическим проявителем на *N*-гидроксисукцинимиды [2]. Производные третичных и четвертичных аминов обнаруживали с помощью реактива Драгендорфа (раствора 1.7 г Bi(NO₃)₃·5H₂O в 100 мл 20% уксусной кислоты и 40 г KI в 100 мл H₂O) [2].

Получение О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил- β -D-лактозил)-N-оксисукцинимид (2).

К раствору 5 г (7.4 ммоль) 1,2,3,6,2',3',4',6'-окта-О-ацетил- β -D-лактопиранозид (1) в 22 мл безводного хлористого метилена прибавляли 1.0 мл (8.2 ммоль) эфиратного комплекса трехфтористого бора. Через 15 мин к реакционной смеси прибавляли 0.9 г (8.2 ммоль) N-гидроксисукцинимид и выдерживали 1 ч при 20°C. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (А). Затем реакционную массу нейтрализовали 25%-ым раствором аммиака до pH 7. Нейтрализацию проводили в бане со льдом. Раствор промывали 5x100 мл воды, органический слой сушили, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали под слоем смеси растворителей петролейный эфир-этилацетат, 1:1, осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и перекристаллизовывали из этилового спирта.

Образовавшееся после обработки реакционной массы масло хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя продукт реакции системой растворителей петролейный эфир - этилацетат, 2:3. Выход 2.33 г (43%), R_f 0.42 (А), т.пл. 89-91°C (из этилового спирта), [α]_D²³ (с 1.0, CHCl₃).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 2.09, 2.06, 2.04, 2.02, 2.00, 1.99, 1.90 (7с, 21H, COCH₃), 2.67 (с, 4H, CH₂CH₂), 3.70 (ддд, 1H, H-5), 3.84 (ддд, 1H, H-5'), 4.01-4.13 (м, 4H, H-6, H-6'), 4.37 (дд, 1H, H-4), 4.50 (д, 1H, H-1', J_{1,2} 7.9 Гц), 4.92 (дд, 1H, H-3'), 5.05-5.07 (м, 2H, H-2, H-2'), 5.09 (д, 1H, H-1, J_{1,2} 6.3 Гц), 5.14 (дд, 1H, H-3), 5.27 (дд, 1H, H-4').

Вычислено %: С 49.12; Н 5.36; N 1.91. С₃₀H₃₉NO₂₀. Найдено %: С 48.97; Н 5.43; N 2.09.

Получение 1-О-амино- β -D-лактозида (3).

К раствору 200 мг (0.273 ммоль) О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил- β -D-лактозил)-N-оксисукцинимид (2) в 35 мл этанола прибавляли 13.3 мл (1.911 ммоль) гидразингидрата. Смесь оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным ТСХ в системах (А) и (Б). По окончании реакции избыток гидразингидрата и растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на пластине в системе хлороформ-метанол, 1:2.

Продукт перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 1-О-амино- β -D-лактозида (3) 0.026 г (27%), R_f 0.20 (Б), т.пл. 138-140°C (из этанола).

¹H-ЯМР-спектр (D₂O, δ, м.д.): 3.41 (дд, 1H, H-2), 3.53-3.69 (м, 3H, H-2', H-3, H-3'), 3.76-3.81 (м, 1H, H-6, H-6'), 3.88 (д, 1H, H-4'), 4.07-4.18 (м, 2H, H-5, H-5'), 4.24 (м, 1H, H-4), 4.34 (д, 1H, H-1, J_{1,2} 8.0 Гц), 4.92 (д, 1H, H-1', J_{1,2} 7.5 Гц).

ИК-спектр (вазелиновое масло, $\nu_{\max}$, см^{-1}): 3340(O-H), 3320(N-H), 2920(C-H), 1638(N-H), 1435,1356(C-H), 1212(C-O), 1114-1035(C-O, 4 полосы, углеводный скелет).

Получение дихлорангидрида себаценовой кислоты (5).

Растворяли 200 мг (0.99 ммоль) себаценовой кислоты (4) в 0.7 мл (9.6 ммоль) тионилхлорида. Оставляли реакционную смесь при комнатной температуре на 7 суток. Затем удаляли избыток тионилхлорида в вакууме.

Получали 230 мг (97 %) целевого соединения (5), которое без дополнительной обработки использовали на следующей стадии.

Получение N,N' -бис(1- β -D-лактозид-1-ил)алкан-1,10-дикарбоксамида (6).

К раствору 100 мг (0.51 ммоль) 1-O-амино- β -D-лактозида (3) в 4 мл диметилформамида прибавляли 61.3 мг (0.26 ммоль) соединения (5) и 10 мкл пиридина. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 6 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (Б). Затем растворитель удаляли в вакууме, а образовавшийся остаток хроматографировали на колонке, элюируя целевой продукт системой растворителей хлороформ-метанол, 2:1.

Получали 0.154 г (65%) соединения (6), R_f 0.64 (В).

Вычислено %: С 46.38; Н 6.82; N 3.18. $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{24}$. Найдено %: С 46.31; Н 6.78; N 3.16.

Масс-спектр, m/z : 880 (M^+).

Получение 6,6'-дииодо-6,6'-дидезокси- β -D-лактозы (10)

В круглодонную колбу помещали 87 г (1.42 ммоль) β -D-лактозы (7) и растворяли в 10 мл ДМФА в атмосфере аргона. По мере растворения углевода, добавляли 1.867 г (7.12 ммоль) трифенилфосфина и 0.904 г (3.56 ммоль) иода. Реакцию проводили при перемешивании на магнитной мешалке при комнатной температуре, за её ходом следили по данным ТСХ в системе (Г). Далее смесь выпаривали приблизительно до $\frac{1}{3}$ начального объёма и приливали 18 мл метанола, pH раствора доводили до 8, добавляя метилат натрия, и перемешивали на магнитной мешалке в течение 1.5 часа. Смесь нейтрализовали ионообменной смолой КУ-2 до pH 7. Смолу отфильтровывали и раствор упаривали. Остаток обрабатывали водой и оставшийся трифенилфосфоксид отфильтровывали. Раствор экстрагировали хлороформом и водный слой выпаривали до получения кристаллов. Целевой продукт получали перекристаллизацией из ацетонитрила.

Получали 0.462 г (76%) 6,6'-дииодо-6,6'-дидезокси- β -D-лактозы (8), R_f 0.5(В), т.пл. 250°C (разложение). Проба Бельштейна положительная.

ИК-спектр (в вазелиновом масле, ν , см^{-1}): 3375 (ОН), 1160-1040 (4 полосы, углеводный скелет).

Получение 6,6'-дидезокси-6,6'-ди(N,N' -диметил-дигексадецил-L-глутаминилиодил) - β -D-лактозы (10).

К раствору 0.050 г (0.089 ммоль) соединения (8) в 3 мл диметилформамида прибавляли 0.111 г (0.178 ммоль) соединения (9). Реакционную массу нагревали при 120°C в течение двух недель. За ходом реакции наблюдали по данным ТСХ (система (Д)). По окончании реакции к реакционной массе приливали 10 мл диэтилового эфира и охлаждали. Продукт выпадал в виде масла, эфир декантировали и осадок сушили в вакууме.

Получали 0.078 г (15%) 6,6'- N,N' -диметил- β -D-лактозил дигексадецил-L-глутаминилиодида (10).

ИК-спектр (вазелиновое масло $\nu_{\max}$, см^{-1}): 3375 (ОН), 2900 (CH_3), 2831 (CH_2), 1760(C=O эфир), 1461.9(CH_2), 1364(CH_3), 1155(N-C), 1090(C-O эфир), 1020(C-O эфир), 1160-1040 (4 полосы, углеводный скелет).

Масс-спектр, m/z : 1554 (M^+).

Получение 6-дезоксигалактозы (12).

К раствору 0.5 г (2.78 ммоль) D-галактозы (11) в 12.5 мл безводного диметилформамида прибавили 1.82 г (6.95 ммоль) трифенилфосфина и 1.41 г (5.56 ммоль) кристаллического иода. Выдерживали реакционную массу при 80°C в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ в системе (Е). Удаляли растворитель в вакууме до 1/3 первоначального объёма и добавляли 19 мл метанола. Прибавляли метилат натрия до pH 8 и перемешивали на магнитной мешалке в течение 1.5 ч. Обессоливали раствор ионообменной смолой КУ-2, отфильтровывали и упаривали до сухого остатка. Приливали 50 мл воды и отфильтровывали выпавший в осадок трифенилфосфоксид. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме и полученное масло светло-жёлтого цвета растирали под слоем эфира до образования светло-жёлтого кристаллического осадка.

Получали 0.480 г (61.8%) 6-дезоксигалактозы (12), R_f 0.42 (Е), т.пл. 125-130°C. Проба Бельштейна положительная.

ИК-спектр: (в вазелиновом масле, ν , см^{-1}) 3300(О-Н), 2830(CH_2), 1460(CH_2), 1380(CH_3), 1457(CH_2 -галоген), 1140-1030(С-О, 4 полосы, углеводный скелет).

Вычислено %: С 25.85; Н 4.82. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{I}$. Найдено %: С 26.63; Н 5.60.

Получение 1,3-бис-(N-(6-Д-галактопиранозил)-N,N-диметиламмоний)пропандиодида (14).

К раствору 0.1 г (0.346 ммоль) 6-дезоксигалактозы (12) в 2.5 мл безводного диметилформамида приливали 0.02 г (0.156 ммоль) N,N,N',N'-тетраметил-1,3-пропандиамина (13) в 2 мл диметилформамида и реакционную смесь нагревали при 125°C в течение трех недель. За прохождением реакции наблюдали по данным ТСХ в системе (Ж). Растворитель удаляли, остаток промывали хлороформом и сушили в вакууме. Полученное масло светло-жёлтого цвета растирали под слоем смеси петролейный эфир-эфир, 2:1 до образования желтоватого осадка.

Получали 0.053 г (48%) 1,3-бис-(N-(6-Д-галактопиранозил)-N,N-диметиламмоний)пропандиодида (14), R_f 0.1 (Ж).

ИК-спектр: (в вазелиновом масле, ν , см^{-1}) 3300(О-Н), 2580(соль третичного амина), 2900(CH_2), 1435(CH_2), 1340(CH_3), 1140-1030(4 полосы, углеводный скелет).

Масс-спектр: 449.385 [M^+ -Me].

ЛИТЕРАТУРА:

1. S.Cao, D.Tropper, R.Roy. Stereoselective phase transfer catalyzed syntheses of glycosyloxysuccinimides and their transformations into glycoprobes. //Tetrahedron. – 2000. – Vol.51. – P. 6679-6686.
2. А.А.Лурье. Хроматографические материалы. – М.: Химия, 1978. – С. 122.

Г.А. Желтухина,
Е.И. Ефимова,
*Т.А. Кромова,
*В.Е. Небольсин
*ООО «Фарминтерпрайsez»

СИНТЕЗ И НЕОБЫЧНО ЛЕГКАЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ В РЯДУ АСПАРТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИСТАМИНА

УДК 547.781

Осуществлен синтез семейства природных аспартильных производных гистамина и родственных соединений. Исследована побочная реакция необычно легкой циклизации бензиловых эфиров Asp-НА.

Одним из путей дезактивации биогенных аминов в ЦНС животных, находящихся на разных этапах эволюционного развития, является ацилирование их аминокислот, например, β -аланином [1], L-глутаминовой кислотой по γ -карбоксилу. Предполагают [2], что образующиеся в результате γ -L-глутамиламины, как и сами биогенные амины, могут участвовать в нейротрансмиссии [3].

Возможность биосинтеза родственных, а именно N-ацетил-L-аспартильных производных биогенных аминов**, в мозге крысы продемонстрирована в работе Е. Квамме [4]. Основные биологические функции таких соединений к настоящему времени не ясны. Высказано предположение о том, что образование конъюгатов N-ацетиласпарагиновой кислоты (N-Ас-Асп) с биогенными аминами защищает последние от действия моноаминоксидаз и других оксидаз [5]. Кроме того, N-ацетиласпартилгистамин (N-Ас-Асп-НА), возможно, является интермедиатом в биосинтезе N-Ас-Асп-пептидов [6].

Ранее нами был синтезирован и охарактеризован природный пептидоамин – γ -L-глутамилгистамин – из нервных тканей различных животных и установлено его регуляторное действие на важнейшие биохимические системы организма [7].

С целью изучения биологической активности аспартильных производных гистамина нами осуществлен синтез соединений, обнаруженных ранее в гомогенате

мозга мыши [4] и являющихся эндогенными метаболитами ацетиласпарагиновой кислоты: α -, β -N-ацетиласпартилгистамин (N-Ас- α -АспНА 10, N-Ас- β -АспНА 11) и N-ацетиламиносукцинимидогистамин 9. Кроме того, нами были синтезированы α - и β -N-аспартильные производные гистамина (α -АспНА 4, β -АспНА 5) и аминосукцинимидогистамин 6.

Для аспартильных производных гистамина в литературе не приведены методики синтеза и физико-химические константы.

Нами осуществлен синтез соединений данного ряда (4, 5, 6, 9, 10, 11) с использованием методов пептидной химии в растворе [8]. Известно, что при синтезе пептидов, включающих аминокислотную последовательность Asp-His, может протекать реакция образования циклического сукцинимидного производного при действии кислот и оснований. С целью исключения таких воздействий в ходе синтеза на пептидоамин Asp-НА, представляющий собой декарбоксилированный AspHis, для защиты NH_2 - и α - или β -COOH групп аспарагиновой кислоты нами были выбраны соответственно бензилоксикарбонильная (Z-) и бензильная (Bzl-) защитные группы, удаляемые гидрогенолизом. Амидная связь создавалась методом активированных пентафторфениловых эфиров, как наиболее активных из известных. Реакция пептидообразования с эквивалентным количеством гистамина в безводном диметилформамиде, судя по ТСХ, протекала с высоким выходом. При этом, наряду с целевыми продуктами 1 или 2 наблюдалось образование побочного соединения - циклического сукцинимидного производного 3, строение которого подтверждено масс-спектрометрически, (m/z 342.7) (схема 1).

** Далее по тексту и в схемах аспарагиновая кислота в L-форме.

В ходе хроматографирования на колонке для разделения смеси линейного и циклического продуктов и даже при хранении этой смеси содержание побочного продукта увеличивалось практически до 100 %. Вследствие такой необычно легкой циклизации защищенных производных AspHA, разделение смеси соединений **1** или **2** с **3** на этой стадии нам представилось нецелесообразным. Поэтому смесь этих защищенных продуктов

подвергалась гидрированию без выделения. Отделение незащищенных линейных целевых продуктов **4** и **5** от примеси циклического производного **6** проводилось на конечной стадии, используя различную растворимость этих соединений в изопропанол. В результате использования такой схемы выходы α -AspHA и β -AspHA, считая на исходные Z-Asp(OBzl) или Z-Asp-OBzl, удалось повысить до 40 %.

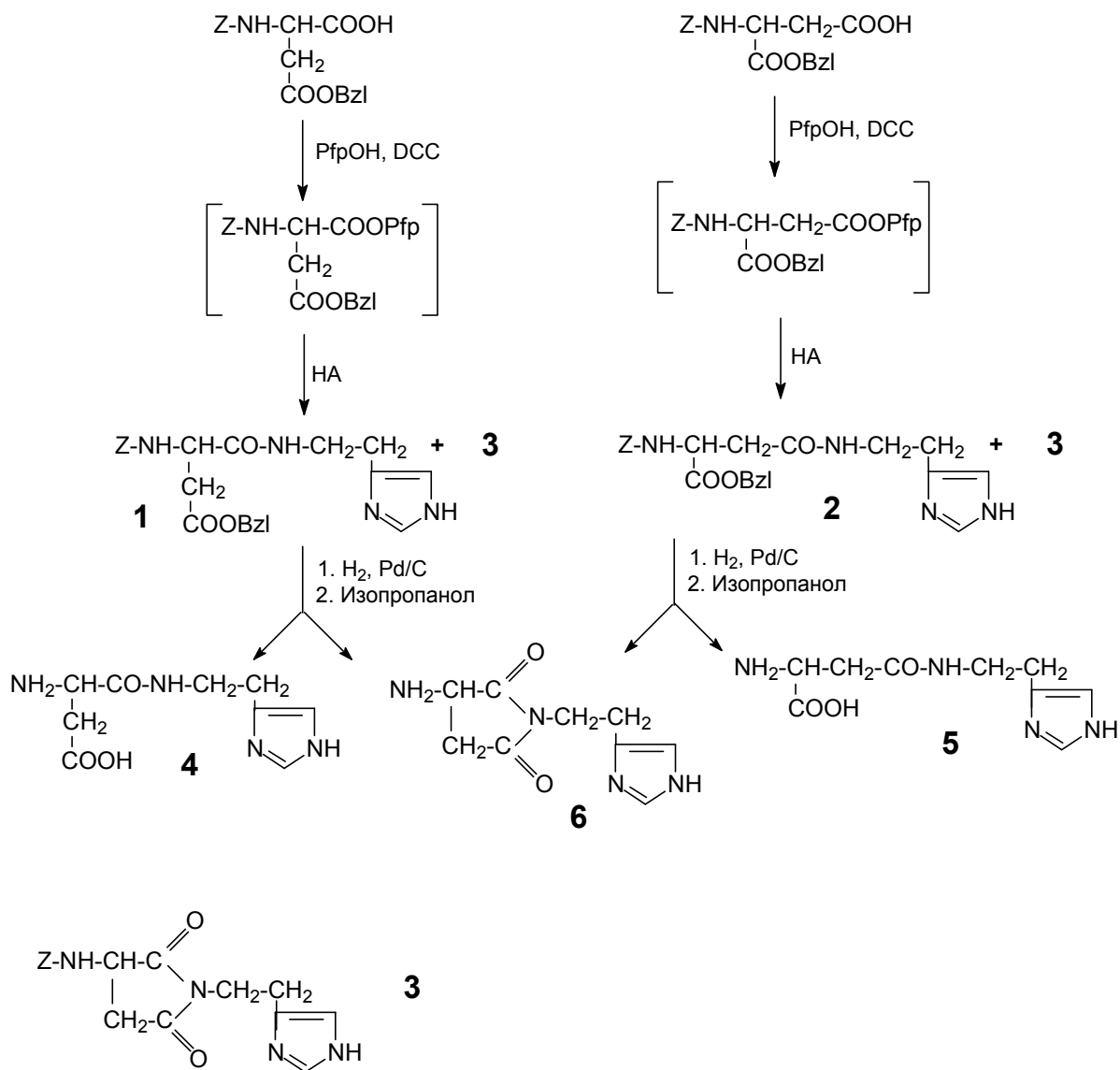


Схема 1. Синтез α -AspHA (**4**), β -AspHA (**5**) и аминосукцинимидогистамина (**6**).

При синтезе ацетильных производных аспартилгистамина в качестве исходных соединений использовали β -AspOBzl или α -AspOBzl. Ацетилирование проводили действием уксусного ангидрида на соответствующие аминсвободные бензиловые эфиры аспарагиновой кислоты в воде.

Реакции активации карбоксильной группы и создания пептидной связи проводились в условиях, описанных выше для Z-защищенных производных (схема 2). При синтезе Ас-производных Asp-НА также наблюдалось образование циклического производного **9**. В отличие от предыдущей

схемы 1, отделение N-Ас- α -Asp(OBzl)HA **7** от соответствующего циклического производного **9** удалось провести непосредственно после реакции пептидообразования, используя различную растворимость этих соединений в хлороформе. Анализ масс- и ПМР спектров продемонстрировал отсутствие бензильной защиты у соединения **9**. Из сравнения ИК-Фурье спектров соединений **7** и **9** видно, что для циклического производного **9** характерна сильная полоса поглощения при 1700 см^{-1} и слабая при 1779 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильных групп в составе сукцинимидных производных [9]. В то же время в спектре этого соединения исчезала полоса поглощения сложноэфирной связи при 1735 см^{-1} , наблюдаемая в спектре линейного аналога **7**, защищенного по карбоксильной группе бензильной защитой.

N-Ас- α -Asp(OBzl)HA был выделен в индивидуальном состоянии, но вследствие повышенной его склонности к циклизации, протекающей как при непродолжительном хранении, так и в ходе гидрирования на палладиевом катализаторе в безводном метаноле в течение 2 часов, целевой линейный α -AspHA все же не удалось получить в индивидуальном состоянии без дополнительной очистки. Поэтому при синтезе соответствующего N-Ас-пептида β -строения **11**, как и в случае синтеза аминокислотных пептидов, гидрированию подвергалась смесь β -бензилзащищенного пептида **8** и циклического производного **9**, с последующим переосаждением из органических растворителей. Использование данной схемы синтеза позволило нам и в этом случае повысить выход до 50 %, считая на исходный α -AspOBzl.

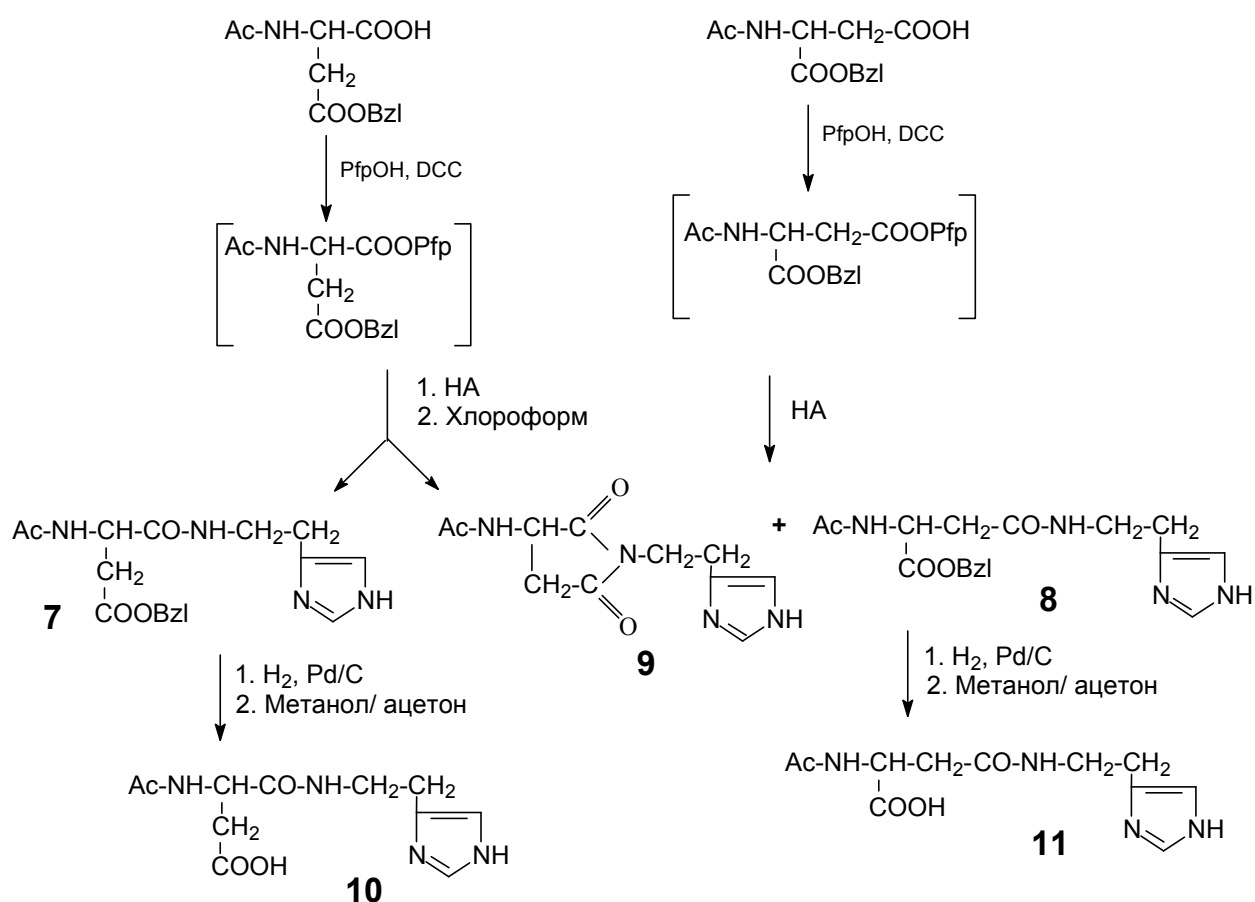


Схема 2. Синтез Ас- α -AspHA (**10**), Ас- β -AspHA (**11**) и N-ацетиламиносукцинимидогистамина (**9**).

Целенаправленный синтез циклических соединений **6** и **9** нами был осуществлен путем обработки реакционной смеси, получаемой после образования пептидной связи, триэтиламино (pH 8) в течение 15 мин, с последующей сушкой в вакууме над CaCl_2 в течение двух часов. Циклическое строение полученных таким образом веществ было подтверждено ИК-Фурье и ^1H -ЯМР спектроскопией, а также масс-спектрометрией.

Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F₂₅₄» («Merck», Германия) в системе растворителей: изопропанол – вода – аммиак 6:1:3. Хроматограммы проявляли хлор-толидиновым реактивом, реактивом Паули, нингидрином, йодом. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре «Perkin Elmer 341» (США). ^1H -ЯМР спектры регистрировали на приборе Bruker AMX-400 (Германия). ИК-Фурье спектры снимали в таблетках KBr на

приборе Nicolet Magna-750 (США). Температуру плавления определяли на приборе Boetius (Германия). Масс-спектры высокого разрешения получали на времяпролётном масс-спектрометре методом матричной лазернодесорбционной ионизации, в качестве матрицы 2,5-дигидрооксибензойная кислота, на приборе REFLEXTM III (Bruker, Германия). Аналитическую ВЭЖХ проводили на хроматографе Waters (США) в условиях: колонка Symmetry 300 C₁₈, 3,9 x 150 мм, 5 мкм, детекция при 214 нм, элюция 0,1%-ной водной TFA с градиентом ацетонитрила от 0% до 60% за 18 мин (1); колонка Separon SGX C₁₈, 3,3 x 150 мм, 7 мкм, детекция при 214 нм, элюция 0,1%-ной водной TFA с градиентом ацетонитрила от 0% до 60% за 30 мин (2); на хроматографе System Gold (США) в условиях: колонка Phenomenex (США) C₁₈, 2 x 250 мм, 5 мкм, детекция при 214 нм, изократическое элюирование 0,1% TFA (3).

Физико-химические характеристики синтезированных соединений:

4: R_f 0.71. T_{пл} 207-209°. Масс-спектр, m/z: [M+H]⁺ 227.0. [α]_D²⁰ – 7.47° (C 0.35; MeOH-H₂O 1:1). ^1H -ЯМР (D₂O) δ: 2.20-2.35 (m, 2H, α-CH₂-HA), 2.5 (t, J 6 Гц, 2H, β-CH₂-Asp), 3.0-3.15; 3.2-3.35 (m, 2H, β-CH₂-HA), 3.65 (t, J 6 Гц, H, α-CH-Asp), 6.7 (s, 1H, 4-CH-Im), 7.6 (s, 1H, 2-CH-Im), ИК-Фурье, ν/см⁻¹: 3048 (вал. NH₃⁺), 1669 (амид I), 1606, 1402 (вал. COO⁻), 1575, 1500 (деф. NH₃⁺, амид II). Найдено, %: C 47.50; H 6.20; N 24.32. C₉H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: C 47.78; H 6.24; N 24.76. ВЭЖХ в условиях 1: индивидуальный пик, время удерживания 1.68 мин.

5: R_f 0.67. T_{пл} 196-198°. Масс-спектр, m/z : [M+H]⁺ 227.1. [α]_D²⁰ – 10.52° (C 0.29; MeOH-H₂O 1:1). ^1H -ЯМР, D₂O, δ, м.д.: 2.20-2.35 (m, 4H, β-CH₂-Asp, α-CH₂-HA), 3.12 (t, J 5 Гц, 2H, β-CH₂-HA), 3.61 (dd, J 4 Гц, J 6 Гц, 1H, α-CH-Asp), 6.65 (s, H, 4-CH-Im), 7.45 (s, H, 2-CH-Im). ИК-Фурье, ν/см⁻¹: 3057 (вал. NH₃⁺), 1626 (амид I), 1567, 1410 (вал. COO⁻), 1597 (деф. NH₃⁺), 1528 (амид II). Найдено, %: C 47.78; H 6.35; N 24.83. C₉H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: C 47.78; H 6.24; N 24.76. ВЭЖХ в условиях 3: индивидуальный пик, время удерживания 4.32 мин.

6: R_f 0.76. T_{пл} 150-152°. [α]_D²⁵ – 42.72° (C 0.32; MeOH-H₂O (1:1)). Масс-спектр, m/z : [M+H]⁺ 209.0. ^1H -ЯМР, CD₃OD, δ, м.д.: 1.26 (dd, J₁ 5 Гц, J₂ 17 Гц, 1H, β-CH₂-Asp), 1.85 (t, J 5 Гц, 2H, α-CH₂-HA), 2.0 (dd, J₁ 10 Гц, J₂ 17 Гц, H, β-CH₂-Asp), 3.0 (t, J 5 Гц, H, β-CH₂-HA), 3.17 (m, H, α-CH-Asp), 7.21 (s, H, CH-4-Im), 8.14 (s, H, CH-2-Im). ИК-Фурье, ν/см⁻¹: 3449, 3338 (вал. NH₂), 1781, 1701 (вал. C=O в циклическом имиде), 1560 (деф. NH₂). Найдено, %: C 51.05; H 5.67; N 26.00. C₉H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 51.92; H 5.81; N 26.91.

10: R_f 0.65. T_{пл} 112-114°. [α]_D²⁰ – 1.6° (C 1; H₂O). ^1H -ЯМР (CD₃OD) δ: 1.75 (s, 3H, Ac), 2.40 (d, J 8 Гц, 2H, β-CH₂-Asp), 2.6 (t, J 8 Гц, 2H, α-CH₂-HA), 3.10-3.20 (m, 2H, β-CH₂-HA), 4.31 (t, J 8 Гц, 1H, α-CH-Asp), 6.9 (s, 1H, 4-CH-Im), 8.05 (s, 1H, 2-CH-Im). ИК-Фурье, ν/см⁻¹ (в пленке): 3319 (вал. NH); 1662 (амид I); 1570 (амид II). Найдено, %: C 49.29; H

6.32; N 23.80. $C_{11}H_{16}N_4O_4$. Вычислено, %: C 49.25; H 6.01; N 23.86. ВЭЖХ в условиях 2: время удерживания 6.96 мин.

11: R_f 0.65. Гигроскопичное. $[\alpha]_D^{20} + 6.56^\circ$ (C 0.27; MeOH-H₂O (1:1)). Масс-спектр, m/z : $[M+H]^+$ 269.0. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ : 1.90 (s, 3H, Ac), 2.45-2.70 (m, 2H, β -CH₂-Asp), 2.85 (t, J 6 Гц, 2H, α -CH₂-HA), 3.36-3.48 (m, 2H, β -CH₂-HA), 4.38-4.42 (m, 1H, α -CH-Asp), 7.20 (s, 1H, 4-CH-Im), 8.50 (s, 1H, 2-CH-Im). ИК-Фурье, ν/cm^{-1} : 3271 (вал. NH), 1654 (амид I), 1551 (амид II). Найдено, %: C 46.48; H 6.37; N 19.64. $C_{11}H_{16}N_4O_4 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 46.15; H 6.34; N 19.57. ВЭЖХ в условиях 1: время удерживания 4.15 мин.

9: R_f 0.80. $T_{пл}$ 226-228°. $[\alpha]_D^{20} - 8.78^\circ$ (C 0.41; MeOH-H₂O (1:1)). Масс-спектр, m/z : $[M+H]^+$ 251.0. ¹H-ЯМР (CD₃OD+DMSO- d_6) δ : 2.20 (s, 3H, Ac), 2.80-2.95 (m, 1H, β -CH₂-Asp), 3.08 (t, J 9 Гц, 2H, α -CH₂-HA), 3.25 (dd, J 10 Гц, J 22.5 Гц, 1H, β -CH₂-Asp), 3.95 (t, J 9 Гц, 2H, β -CH₂-HA), 4.65-4.75 (m, 1H, α -CH₂-Asp) 7.15 (s, 1H, 4-CH-Im), 7.90 (s, 1H, 2-CH-Im). ИК-Фурье, ν/cm^{-1} : 3266 (вал. NH), 1772, 1700 (вал. C=O в циклическом имиде), 1659 (C=O ацетил), 1584 (деф. NH). Найдено, %: C 52.67; H 5.45; N 22.40. $C_{11}H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 52.79; H 5.64; N 22.39. ВЭЖХ в условиях 2: время удерживания 8.91 мин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. J. Borycz, J.A. Borycz, M. Loubani and I.A. Meinertzhagen, //J. Neurosci. – 2002. – Vol. 22. – P. 10549.
2. B.A. Battelle, M.K. Hart. //Comparative Biochemistry and physiology. – 2002. – Vol.133. – P.135.
3. H. Konishi, Y. Kakimoto. //J. Neurochem. – 1976. – Vol.27 – P.1461-1463.
4. E. Kvamme, K.L. Reichelt, P.D. Edminson. //Proceedings of the tenth FEBS meeting. – 1975. – P. 127-136.
5. K.L. Reichelt, E. Wedege, E Kvamme. //J. Neurochem. – 1971. – Vol 18. – P.2129-2136.
6. K.L. Reichelt, E. Kvamme. //J. Neurochem. – 1973. – Vol. 21 – P.849.
7. V.E.Nebolsin, G.A. Zheltukhina, V.V. Krzechkovskaya, V.L. Kovaleva, R.P.Evstigneeva. //Vopr. Med. Chem. – 2001. – Vol. 47 – P.301-307.
8. Э.Гросс, И.Майенхофер Е. Основные методы образования пептидных связей. – М.: Мир, 1983. – 421 с.
9. M.A. Ondetti, A. Deer, T. Sheehan et al. //Biochemistry. – 1968. – Vol. 7 – P. 4069-4075.

О.В.Краденова,
*Д.А.Круговов,
Е.А.Ларкина,
Е.П. Ткачевская,
*О.Т.Касаикина

*ИХФ им. Н.Н.Семенова РАН

ВЛИЯНИЕ ФЕОФОРБИДА *a* НА ТЕМНОВОЕ И ФОТООКИСЛЕНИЕ ОЛЕФИНОВ

УДК 541.127:541.128:541.182

Рассмотрены особенности поведения феофорбида *a* (Ф) в условиях фотосенсибилизированного и темнового окисления природного олефина лимонена.

Показано, что феофорбид *a* является фотосенсибилизатором окисления лимонена, но не влияет на его темновое окисление и не взаимодействует с пероксидами. Однако Ф расходуется в реакциях с радикалами, образующимися при катализированном распаде H_2O_2 , и образует комплексы с соединениями цинка и кобальта.

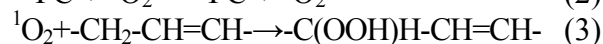
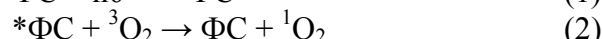
Фотосенсибилизаторы различной структуры находят применение в медицине, косметологии, технике, в осуществлении фоточувствительных биофизических процессов и химических реакций [1, 2]. В качестве фотосенсибилизаторов представляют интерес выделенные из природных источников (крапива, шпинат, микроводоросль *Spirulina platensis*) и модифицированные восстановленные формы порфиринов – хлорины и бактериохлорины.

Целью данной работы было выделение феофорбида *a* (Ф) и изучение его поведения в условиях фотосенсибилизированного и темнового окисления природного олефина лимонена в присутствии добавок пероксида и соединений металлов. Лимонен R(+) (4-изопропенил-1-метил-1-циклогексен) (ЛН) – природный циклоолефин терпенового ряда, содержащий две ненасыщенные связи, входит в состав практически всех эфирных масел. По кинетическим параметрам окисляемости лимонен близок к природным маслам и липидам клеточных мембран [3,4], поэтому ЛН использовали в качестве модельного олефина.

Феофорбид *a* получали на основе

хлорофилла *a*, выделенного из биомассы *Spirulina platensis*, согласно [11]. Чистоту контролировали методами ТСХ и электронной спектроскопии.

Известная схема фотокатализа окисления олефинов в присутствии фотосенсибилизаторов (ФС) имеет следующий вид [5]:



Основным продуктом фотосенсибилизированного окисления является гидропероксид, образующийся по реакции синглетного кислорода (1O_2) с α -С-Н связью олефина. Гидропероксиды относительно легко распадаются на свободные радикалы, которые далее реагируют с липидами, белками и другими компонентами микроокружения. Природным тушителем возбужденных состояний и синглетного кислорода (1O_2) является β -каротин [5,6].

Особенности Ф как фотосенсибилизатора исследовали на примере фотоокисления лимонена (ЛН) в инертном растворителе хлорбензоле. Электронный спектр поглощения Ф имеет несколько характеристических максимумов (рис.1). Облучение осуществляли при помощи лампы ДРШ 1000 с использованием оранжевого светофильтра ОС-11, который обеспечивал облучение Ф в длинноволновой характеристической полосе 668 нм. Фотоокисление лимонена проводили в кварцевой кювете ($l = 1$ см) при комнатной температуре ($[Ф] = 8 \cdot 10^{-7} M$, $[ЛН] = 1,2 M$). Степень окисления лимонена контролировали по изменению содержания гидропероксидов йодометрическим титрованием.

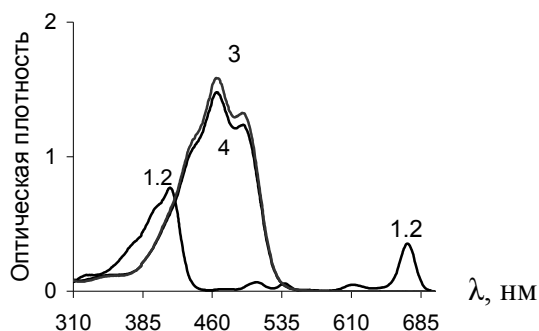


Рис. 1а. Спектры феофорбида *a* ($[Ф] = 8 \cdot 10^{-7} \text{M}$) (1,2) и β -каротина ($[\beta\text{-К}] = 1.2 \cdot 10^{-5} \text{M}$) (3,4) в растворе хлорбензол – лимонен ($[ЛН] = 1.24 \text{M}$) до (1,3) и после облучения в течение 18 мин (2,4).

В таблице 1 приведены данные по влиянию облучения на содержание гидропероксидов (LOOH) в растворах лимонена в хлорбензоле. Исходный раствор ЛН содержал $1,7 \cdot 10^{-2} \text{M}$ LOOH. Облучение в присутствии Ф приводит к увеличению концентрации LOOH. Это означает, что имеет место фотоокисление ЛН, катализируемое Ф. Фактор катализа, определяемый как отношение $\Delta\text{LOOH}/(\Delta t \cdot [Ф]) = 3,5 \text{ c}^{-1}$, свидетельствует о достаточно высокой эффективности Ф как катализатора.

Добавки тушителя β -каротина, как и следовало ожидать, уменьшают количество образовавшегося LOOH. Полосы поглощения Ф и β -каротина не совпадают (рис.1), что позволяет наблюдать за расходом каждого компонента смеси. Оказалось, что Ф не расходуется при

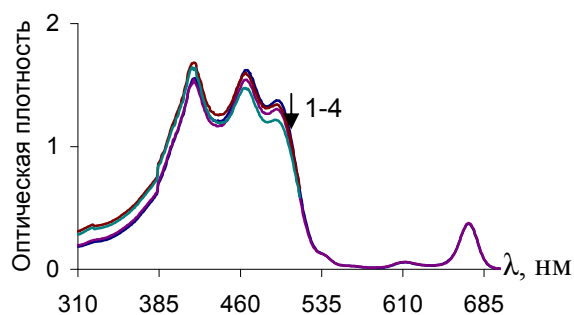


Рис. 1б. Изменение оптических спектров системы феофорбид *a*- β -каротин в растворе хлорбензол-лимонен ($[ЛН] = 1.24 \text{M}$) до (1) и после облучения лампой в течение 3(2)+5(3)+10(4) мин; $[\beta\text{-К}] = 1.2 \cdot 10^{-5} \text{M}$, $[Ф] = 8 \cdot 10^{-7} \text{M}$.

облучении растворов ЛН, как взятый отдельно, так и в смеси с β -каротином, т.е. Ф проявляет качества истинного фотосенсибилизатора. Из рис.1 а, б видно, что β -каротин расходуется при облучении растворов ЛН, причем в присутствии Ф расхождение более интенсивное. По-видимому, фотокаталитическое действие Ф не ограничивается реакциями 1-3, а включает также стадию образования радикалов в исследуемой системе. Этим обстоятельством можно объяснить наблюдаемое расходование β -каротина, который известен как эффективный акцептор радикалов разных типов [7]. Радикалы могут генерироваться при фотораспаде LOOH в ароматическом растворителе. Как видно из таблицы, при облучении в присутствии β -каротина содержание LOOH уменьшается.

Таблица 1. Влияние облучения на содержание гидропероксидов в растворе ЛН в хлорбензоле в присутствии Ф и β -каротина, $[ЛН] = 1,2 \text{ M}$ (время облучения 18 мин).

Добавки к системе	$[\text{LOOH}], \text{M}$	$\Delta[\text{LOOH}], \text{M}$
Без добавки, без облучения	$1.7 \cdot 10^{-2}$	0
Феофорбид <i>a</i>	$2.1 \cdot 10^{-2}$	$+3 \cdot 10^{-3}$
Феофорбид <i>a</i> и β -каротин	$1.9 \cdot 10^{-2}$	$+2 \cdot 10^{-3}$
β -каротин	$1.6 \cdot 10^{-2}$	$-1 \cdot 10^{-3}$

Важным фактором, определяющим возможность применения фотосенсибилизаторов как в химических синтезах, так и в фотодинамической терапии, является их инертность в темновых процессах. Для азотсодержащих соединений, например, содержащих аминогруппы, известны

реакции с пероксильными и другими радикалами, а также реакции с пероксидами с образованием катион-радикалов и других активных частиц [8,9]. Поэтому было исследовано влияние Ф на темновое окисление лимонена и поведение Ф по отношению к H_2O_2 и радикалам,

образующимся при распаде H_2O_2 под действием соединений металлов.

Окисление лимонена в растворе хлорбензола проводили молекулярным кислородом в термостатируемой (60°C) стеклянной ячейке. Степень окисления контролировали по количеству поглощенного

кислорода, которое в случае окисления лимонена практически совпадает с количеством образовавшегося гидропероксида [3,4]. Для измерения поглощенного кислорода использовали газометрическую установку типа Варбург.

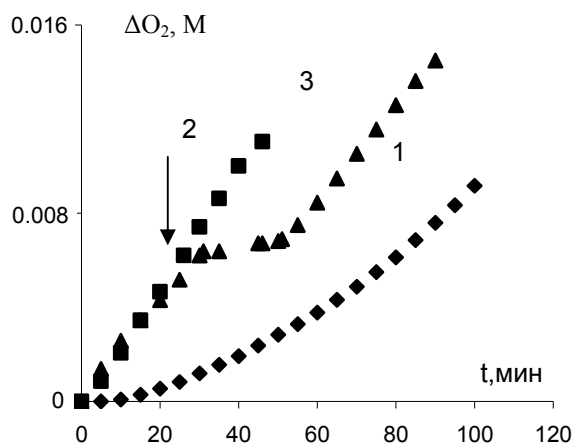


Рис. 2а. Кинетические кривые поглощения O_2 при окислении лимонена ($[\text{LH}] = 1\text{M}$, 60°C): 1 — в процессе автоокисления; 2 — в присутствии $1 \cdot 10^{-2}\text{M}$ $\text{Cu}(\text{асас})_2$; 3- при введении добавок ингибитора (обозначено стрелкой) $[\alpha\text{-токоферол}] = 5 \cdot 10^{-4}\text{M}$.

На рис. 2а представлены типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении ЛН: в автоокислении (кривая 1) и в режиме катализированного $\text{Cu}(\text{асас})_2$ окисления (2), когда скорость инициирования радикалов увеличивается за счет катализированного распада LOOH . При введении ингибитора (α -токоферол) в окисляющийся лимонен процесс поглощения кислорода прекращается, и наблюдаются периоды индукции равные $\tau = 2[\text{LH}]/w_i$ (см. кривую 3, рис.2 а).

Из рис.2б видно, что добавка 1mM Ф практически не влияет на кинетику поглощения O_2 при окислении лимонена. Это означает, что Ф не изменяет скорости обрыва цепей (не ингибирует окисление) и не влияет на скорость образования радикалов при распаде гидропероксида (w_i). Факт, что феофорбид а не влияет на скорость процесса темнового окисления лимонена, указывает на «закрытость» атомов азота в этом соединении и его инертность по отношению к пероксильным радикалам и гидропероксидам лимонена.

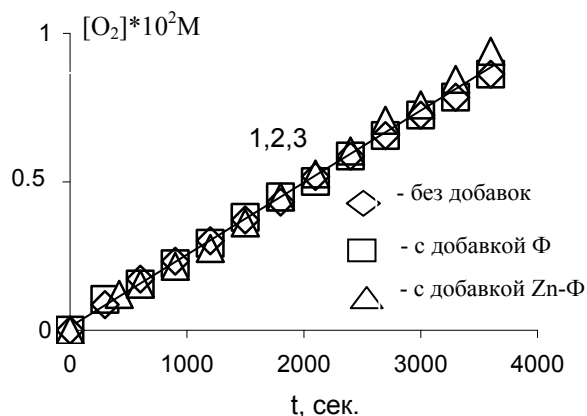


Рис. 2б. Кинетические кривые поглощения O_2 при окислении лимонена 1 — без добавок, 2 — в присутствии феофорбида а, $[\text{Ф}] = 1 \cdot 10^{-3}\text{M}$ и 3- с добавкой цинкового комплекса феофорбида а, $[\text{ZnФ}] = 1 \cdot 10^{-3}\text{M}$, $[\text{LH}] = 1\text{M}$, $[\text{LOOH}] = 4 \cdot 10^{-2}\text{M}$, хлорбензол, 60°C .

Реакцию Ф и H_2O_2 проводили непосредственно в кювете спектрофотометров Ultrospec 1100 pro и SPECORD UV-VIS. К раствору Ф в этаноле добавляли микрошприцом H_2O_2 (пергидроль, содержащий 30% H_2O_2). При этом никаких изменений в спектре поглощения не наблюдалось. Однако при совместном присутствии H_2O_2 и соединений переходных металлов кобальта и железа регистрировали уменьшение оптической плотности растворов Ф в главных максимумах. Эти данные указывают на отсутствие непосредственного взаимодействия Ф с H_2O_2 и расходование Ф в реакциях с радикалами, образующимися при катализированном распаде H_2O_2 . Если добавка ацетилацетоната железа к раствору Ф (без H_2O_2) не приводила к заметным изменениям спектров поглощения Ф (рис. 3), то при введении $\text{Co}(\text{асас})_2$ (рис. 4, кривая 1), наблюдали заметные изменения: уменьшение оптической плотности и изменение формы характеристической полосы 411 нм, а также изменение

соотношения оптических плотностей остальных максимумов (рис.4 ср. кр. 0 и 1). При добавлении H_2O_2 наблюдали падение оптической плотности в характеристических максимумах, свидетельствующее о реакции Ф и комплекса Со-Ф с радикалами, образующимися при распаде H_2O_2 , катализированном соединениями Со.

На рис. 5 показано, что при добавлении к раствору Ф ацетата цинка наблюдаются более быстрые, чем в случае $\text{Co}(\text{acac})_2$, изменения в спектрах поглощения, свидетельствующие об образовании цинкового комплекса Ф. Примечательно,

что в присутствии $5 \cdot 10^{-2} \text{M}$ $[\text{H}_2\text{O}_2]$ характер изменения спектров (рис. 5) практически не меняется. Это означает, что и Ф, и его комплекс с цинком, и $\text{Zn}(\text{Ac})_2$ инертны по отношению к H_2O_2 . Цинковый комплекс Ф (ZnФ) был получен и выделен в индивидуальном виде по реакции Ф с избытком ацетата цинка в растворе хлороформа. Оказалось, что добавление ZnФ в окисляющийся лимонен не влияет на скорость поглощения кислорода (рис.2 б, кр. 3), т.е. ZnФ так же, как и Ф, не реагирует с пероксильными радикалами и гидропероксидом лимонена.

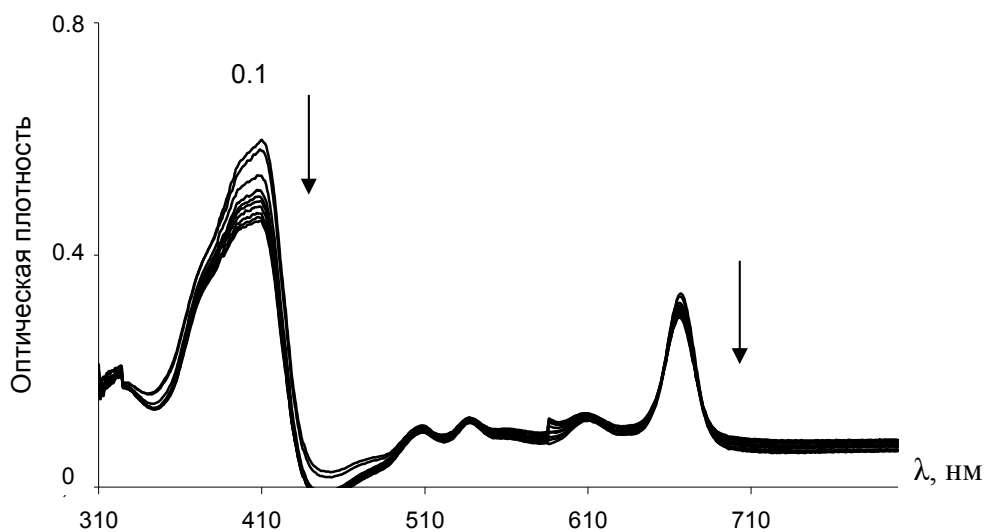


Рис. 3. Спектры поглощения раствора $8 \cdot 10^{-7} \text{M}$ [Ф] и $6 \cdot 10^{-6} \text{M}$ $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ в этаноле, сразу после смешения (0), через сутки (1); далее после добавления $5 \cdot 10^{-2} \text{M}$ $[\text{H}_2\text{O}_2]$ к раствору (1) спектры снимали с интервалом 3 мин; 22°C .

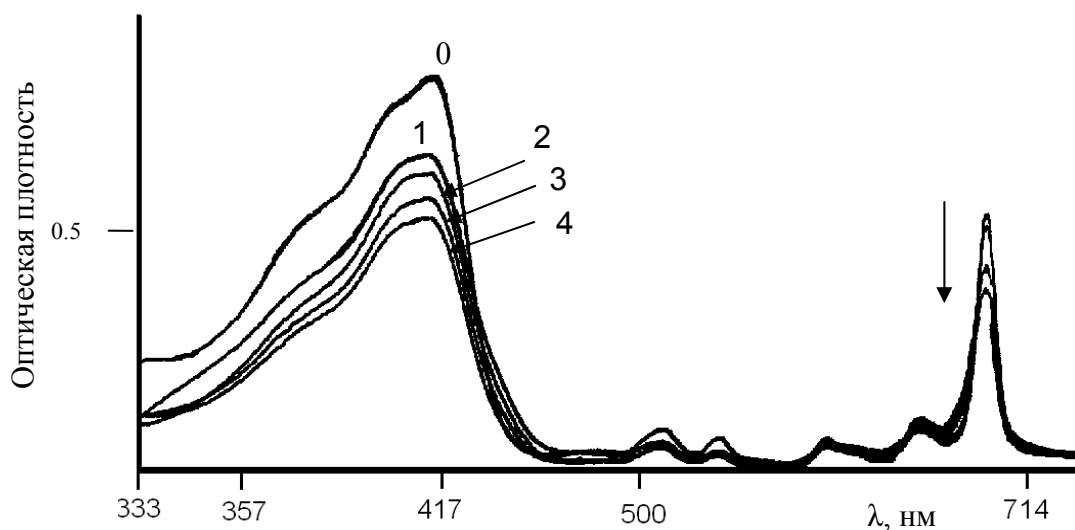


Рис. 4. Спектры поглощения раствора $8 \cdot 10^{-7} \text{M}$ [Ф] и $6 \cdot 10^{-6} \text{M}$ $[\text{Co}(\text{acac})_2]$ в этаноле, сразу после смешения (0), через сутки (1); далее после добавления $5 \cdot 10^{-2} \text{M}$ $[\text{H}_2\text{O}_2]$ к раствору (1), через 0,5 (2); 10 (3) и 30 (4) минут; 22°C

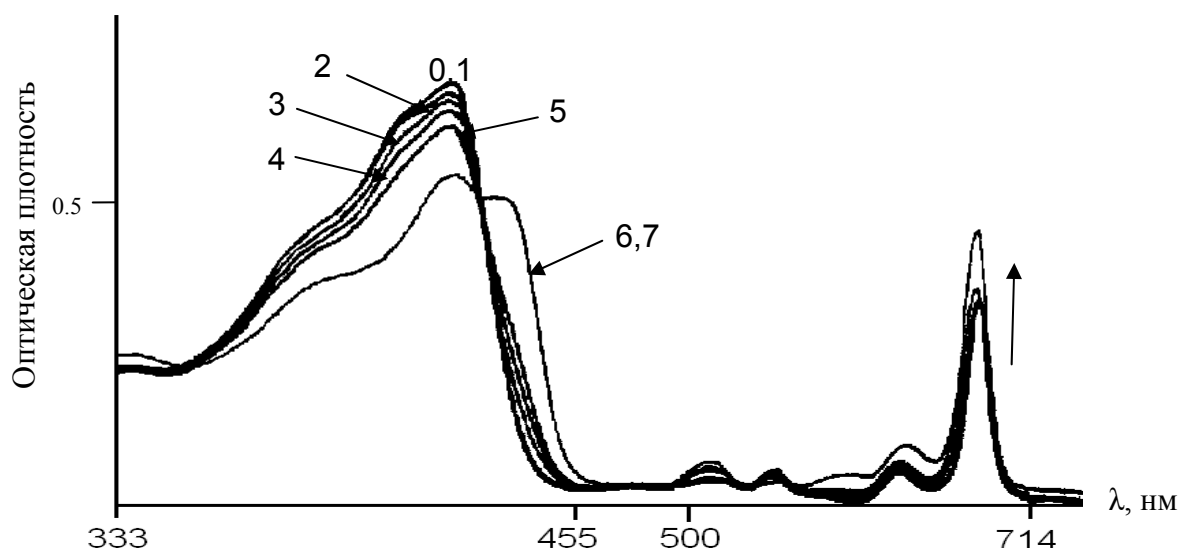


Рис. 5. Изменение в спектрах этанольного раствора $8 \cdot 10^{-7} \text{M}$ [Ф] (0) при добавлении $6 \cdot 10^{-6} \text{M}$ $[\text{Zn}(\text{Ac})_2]$ сразу (1) и через 3 (2), 5 (3), 45 (4) и 70 (5) минут, 6- через 1 сутки после смешения, 7- после добавления $5 \cdot 10^{-2} \text{M}$ $[\text{H}_2\text{O}_2]$ к раствору (6); 22°C .

Таким образом, можно считать установленным, что феофорбид *a* и его комплекс с цинком не окисляются при непосредственном взаимодействии с пероксильными радикалами и пероксидами. Однако Ф реагирует со свободными радикалами, образующимися при распаде H_2O_2 , катализированном переходными металлами. Из характера изменения электронных спектров можно предположить, что радикалы присоединяются к двойным связям и разрушают хромофорную систему тетрапиррола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы R+ Лимонен (Fluka), β -каротин (Fluka Chemica-Biochemica) использовали без дополнительной очистки. Окисление лимонена проводили при 60°C в растворе хлорбензола. Хлорбензол очищали стандартными методами [10]. Скорость поглощения кислорода измеряли на газометрической установке при $\text{P}_{\text{O}_2} = 0.1 \text{ МПа}$ с объемом реакционной смеси 4 мл. Концентрацию пероксидов определяли иодометрически.

Для проведения реакций фотосенсиблизированного окисления использовали прибор ДРШ – 1000, снабженный ртутно-кварцевой лампой с диапазоном пропускания 220-800 нм, со

светофильтром оранжевым ОС – 11, диапазон пропускания 600-750 нм.

УФ спектры регистрировали на спектрофотометрах Ultrospec 1100 pro и SPECORD UV-VIS.

Для получения феофорбида *a* из биомассы микроводоросли *Spirulina platensis* 50 г лиофилизированной биомассы суспендировали в 400 мл ацетона и для разрушения клеточных стенок обрабатывали жидким азотом в течение 1 ч. Смесь размораживали и кипятили при интенсивном перемешивании 2.5 ч в атмосфере аргона. Осадок отфильтровывали и промывали ацетоном до полного исчезновения окраски растворителя ($\approx 700 \text{ мл}$). В объединенные растворы прибавляли 100 мл воды и однократно экстрагировали хлорофилл *a* 500 мл петролейного эфира. Растворитель упаривали, остаток растворяли в 37.5 мл ацетона и добавляли 62.5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивали в токе аргона 1.5 ч в темноте при комнатной температуре и далее экстрагировали каротиноиды петролевым эфиром ($3 \times 90 \text{ мл}$). Водную фазу разбавляли 150 мл воды и извлекали феофорбид *a* хлороформом ($2 \times 62.5 \text{ мл}$). Водную фракцию нейтрализовали 10%

раствором NaOH и экстрагировали остатки феофорбида *a* 25 мл хлороформа. Объединенные экстракты промывали водой, раствором NaHCO₃ и повторно водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до 15 мл. Продукт переосаждали 40 мл петролейного эфира. Осадок отфильтровывали и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле в системе изопропанол/хлороформ 1:12. Феофорбид *a* перекристаллизовывали из смеси метанол/дихлорметан. Получали 122 мг. Электронный спектр ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 408.20, 507.10, 537.30, 609.00, 668.00 нм (в этаноле) и 413.10, 507.40, 538.00, 611.40, 668.40 нм (в хлорбензоле), $R_f = 0.4$ (хлороформ/метанол 15:1).

Для получения Zn-комплекса

феофорбида 20 мг феофорбида *a* растворяли в 10 мл хлороформа, приливали 5 мл насыщенного раствора ацетата цинка в метаноле. Перемешивали 30 мин. Образование Zn-комплекса контролировали методами электронной спектроскопии и ТСХ в системе хлороформ/метанол 15:1. Реакционную смесь промывали водой (5×50 мл), осушали над Na₂SO₄, отфильтровывали и отгоняли растворитель в вакууме. Далее проводили переосаждение из смеси петролейный эфир/хлороформ. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход цинкового комплекса феофорбида *a* составил 75% (16.8 мг).

Электронный спектр ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 418.00, 568.00, 613.00, 662.60 (хлороформ), $R_f = 0.46$ (хлороформ/метанол 15:1).

Работа частично поддержана грантами РФФИ № 04-03-32569, НШ-5236.2006.3, I-ОХНМ, грантом президента Российской Федерации № МК-3124.2006.3.

ЛИТЕРАТУРА:

1. А.Ф. Миронов. //Соросовский образовательный журнал.— 1996. — №8. — С. 32-40.
2. А.Ф. Миронов. //Итоги науки и техники. Современные проблемы лазерной физики. — 1990. — Т.3. — С. 5-61.
3. Г.М. Кузнецова, Т.В.Лобанова, И.Ф.Русина, О.Т.Касаикина. //Изв. РАН, Сер.хим. — 1996 — №7. — С.1676-1681.
4. Л.М.Писаренко, В.Г.Кондратович, О.Т. Касаикина. //Изв. РАН, Сер. хим. — 2004. — №10. — С. 2110-2123.
5. E.N. Frankel. Lipid oxidation. /The Oily Press, Dundee (Scotland) — 1998. — 303 p.
6. C.S.Foot. //W.A.Pryor, Ed. v.2. N. Y: Academic Press. — 1976. — P.85.
7. O.T.Kasaikina, V.V.Vedutenko, A.M.Kashkay, V.D.Kortenska, M.I.Boneva, N.V.Yanishlieva. //Oxid. Comm. — 2002. — Vol. 25, № 2. — P.232-243.
8. Н.М.Эмануэль, Е.Т.Денисов, З.К.Майзус. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. — М.: Наука, 1965 — 375 с.
9. Emanuel, D. Gal: Modelling of Oxidation Processes, Prototype: The Oxidation of Ethylbenzene. — Budapest: Akademiai Kiado, 1986. — 107 p.
10. А.А.Вайсберг, Д.Проскауэр, Дж.Риддик, Э.Тупс. Органические растворители. — М.: Изд-во. иностр. лит., 1958. — С.154.
11. A.S.Brandis, A.N.Kozyrev, A.F.Mironov. //Tetrahedron. — 1992.— Vol. 48. — P. 6491-6499.

А.А. Мезенцева,
Е.В. Бурляева,
А.Ф. Миронов

РАСЧЕТЫ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНА С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЦИКЛАМИ

УДК 681.3

Описывается методика и результаты расчета квантово-химических параметров молекул и прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина с дополнительными сопряженными циклами. Расчеты квантово-химических параметров производились в рамках полуэмпирических методов с помощью программы MORAS 7.0 с учетом конформационной гибкости исследуемых молекул.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных задач фотодинамической терапии рака является создание фотосенсибилизаторов второго поколения. Одним из важнейших критериев при отборе новых сенсибилизаторов является наличие в электронных спектрах этих соединений интенсивной полосы поглощения в красной и ближней инфракрасной области спектра. Наиболее доступный из природных зеленых пигментов хлорофилл *a* имеет подобную полосу поглощения при 665 нм. Как известно, в ближней инфракрасной области спектра биологические ткани имеют высокую прозрачность, поэтому свет с подобной длиной волны хорошо проникает в ткани. Химические модификации хлорофилла позволяют существенно улучшить спектральные характеристики. В частности, введение дополнительных сопряженных циклов в молекулу хлорина приводит к образованию интенсивного максимума при 700-710 нм [1].

Квантово-химические расчеты являются важным инструментом для прогнозирования спектральных свойств новых фотосенсибилизаторов, позволяя существенно оптимизировать химический синтез в ряду производных хлорина.

Задачей данной работы являлся расчет квантово-химических параметров молекул и прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина. Исследовались различные заместители у пиррольного кольца E (рис.1) в положениях 13,15.

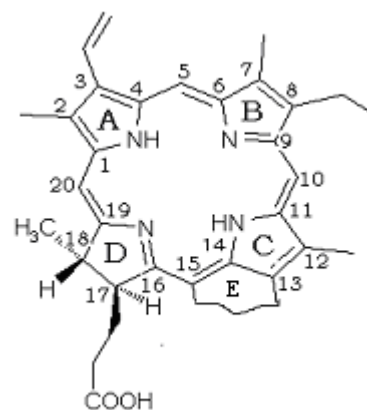


Рис. 1 Структура исследованных соединений.

Структуры соединений были предоставлены кафедрой химии и технологии биологически активных соединений МИТХТ им. М.В. Ломоносова [2].

ИССЛЕДУЕМЫЕ СТРУКТУРЫ

В работе рассматривались две группы соединений. В первую группу включены производные хлорина, имеющие два атома азота в дополнительном экзоцикле (рис.2):

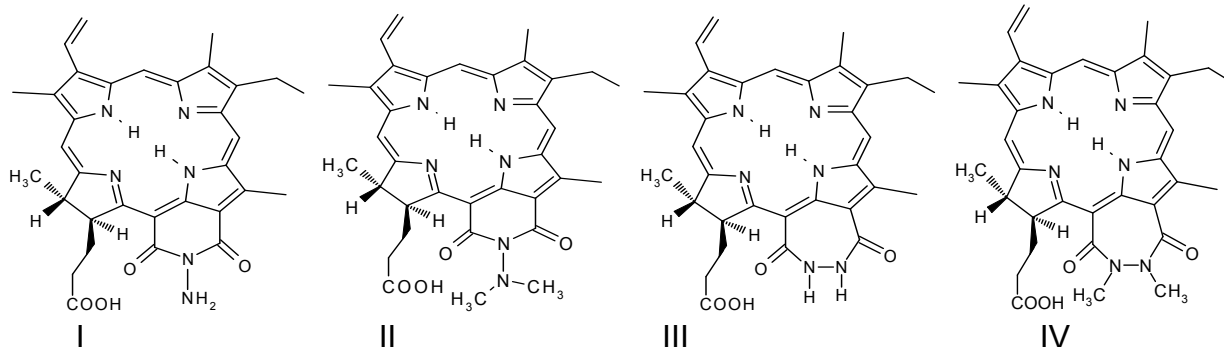


Рис.2. Первая группа исследуемых структур.

Во вторую группу включены ещё не синтезированные соединения, содержащие во внешнем экзоцикле гетероатомы кислорода, фосфора, серы и бора (рис. 3).

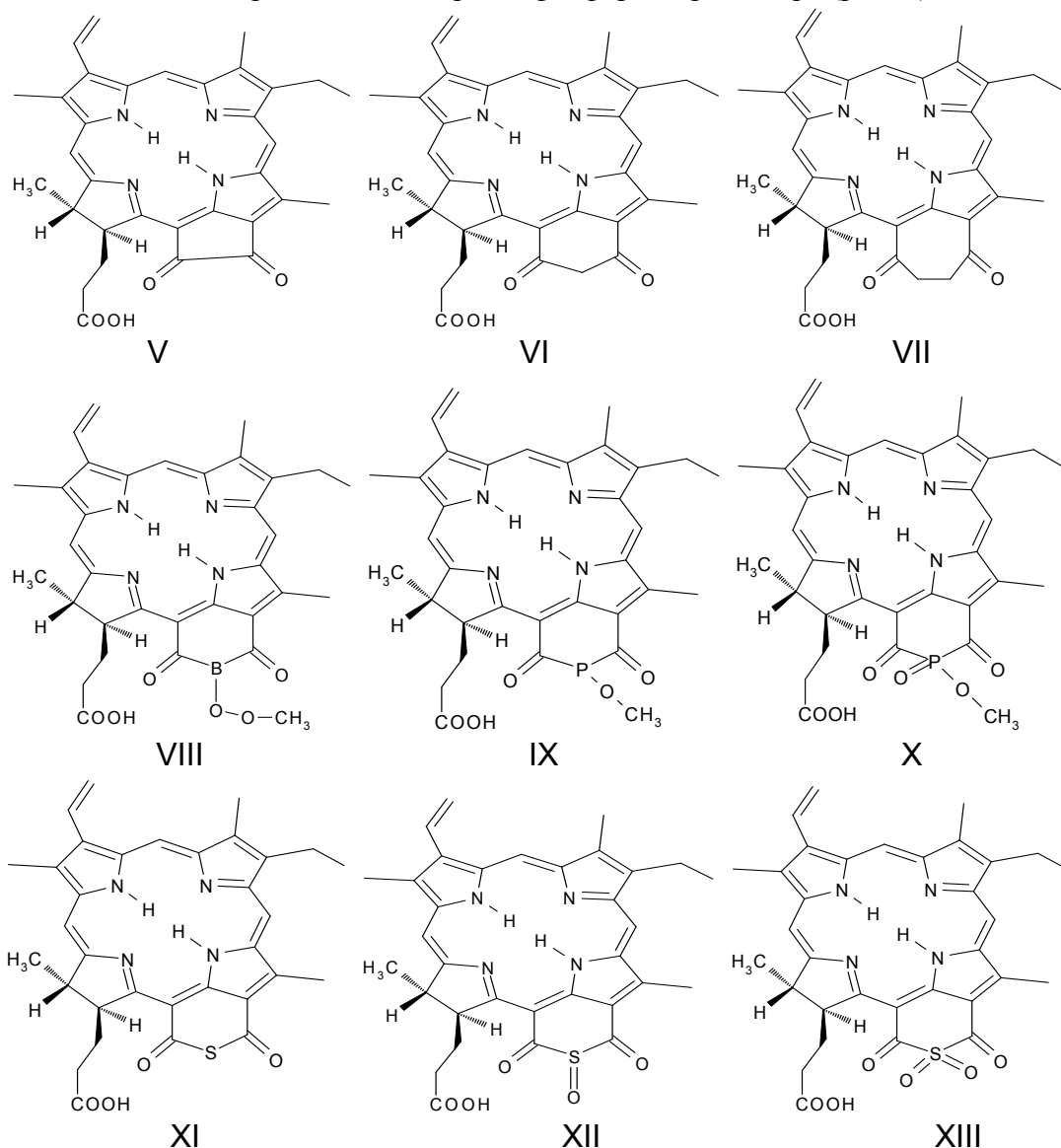


Рис.3. Вторая группа исследуемых структур.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕДУРЫ РАСЧЕТОВ

Расчеты квантово-химических параметров выполнялись с помощью программы MORAS 7.0 под управлением программного комплекса, разработанного на кафедре Информационных технологий [3]. Программный комплекс предназначен для исследования зависимости между структурой конформационногибких соединений и их свойствами, включая биологическую активность, токсичность и т.п. Комплекс реализован в виде набора макросов MS Excel, под управлением которых работает программа MORAS.

Конформационное разнообразие производных хлорина обуславливается

различным положением в пространстве заместителей. Проведенный анализ показал, что отдельные конформеры существенно различаются по своим квантово-химическим параметрам. Так, различия в теплотах образования для конформеров исследованных соединений достигали 41,9 кДж/моль. Поскольку неизвестно, какая именно трехмерная структура отвечает за характерный для данного соединения максимум поглощения, требуется анализировать параметры всех энергетически приемлемых трехмерных структур.

Генерация набора конформаций, заданной формулы, выполнялась с помощью модуля MS Excel. При генерации

конформеров предполагалось, что ядро молекулы имеет плоскую структуру. Это предположение подтверждается многочисленными исследованиями. При генерации конформеров хлориновых производных для тех связей, которые можно свободно вращать, использовался угол поворота 120°. Результаты генерации записывались в книгу MS Excel, каждый лист которой описывал отдельный конформер: координаты атомов в трехмерном пространстве и вид химической связи между отдельными атомами.

Расчет теплоты образования

Теплота образования представляет собой одну из важнейших термодинамических характеристик молекулы. По величине теплоты образования можно судить о возможности существования молекулы при нормальных условиях: чем меньше теплота образования, тем устойчивее молекула [4].

В рамках программы MORAC выполняется оптимизация трехмерной структуры молекулы. Оптимизируемым параметром является общая электронная энергия молекулы, представляющая собой потенциальную энергию электронов в молекуле. Значение этой энергии вычисляется на каждом шаге оптимизации. При успешном окончании оптимизации кроме этой энергии вычисляется энергия отталкивания остовов (энергия электростатического взаимодействия положительных точечных зарядов). Оба этих параметра оптимизированной молекулы записываются в файлы результатов оптимизации (*.arg, *.out). Значение электронной энергии в этих файлах фиксируется в переменной ELECTRONIC ENERGY, значение энергии отталкивания остовов - в переменной CORE-CORE REPULSION. Далее рассчитывается энергия атомизации – сумма этих энергий, к которой добавляются энергии отдельных атомов (эти энергии представляют собой параметры полуэмпирического метода, в нашем случае AM1). Если в молекулу входит несколько одинаковых атомов, их энергии учитываются несколько раз. Теплота образования молекулы рассчитывается как разность значений теплот образования отдельных атомов,

входящих в молекулу (это табличные, экспериментально полученные величины), и энергии атомизации. Если в молекулу входит несколько одинаковых атомов, их теплоты образования учитываются несколько раз.

Программа MORAC запускалась для каждой конформации в отдельности. Задание на оптимизацию генерировалось в рамках макроса MS Excel и включало в себя параметры оптимизации и данные о начальной структуре конформации, полученные в результате генерации конформаций.

При оптимизации задавались следующие параметры оптимизации:

- AM1 – метод оптимизации;
- PULAY – ускоренная процедура оптимизации;
- PRECISE – повышение точности вычислений в 1000 раз по сравнению со стандартной;
- NOMM – отключить коррекцию параметров программы для пептидов.

Наряду с теплотой образования, для исследуемых соединений рассчитывались и другие квантово-химические параметры, в частности, парциальные заряды атомов. В результате оптимизации для всех трехмерных структур оптимизационная процедура достигла сходимости. Координаты атомов полученной структуры и значения индексов фиксировались в книге MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Выбор энергетически приемлемых конформеров выполнялся с помощью модуля MS Excel, параметром которого является значение энергетического порога (по умолчанию 21 кДж/моль). Данные о конформерах, энергия образования которых превышает минимальную теплоту образования на величину, большую энергетического порога, не учитывались, поскольку при нормальных условиях молекула не может перейти в такое состояние (табл. 1).

Сравнительный анализ теплоты образования исследованных соединений проводился в рамках подгрупп, на которые исследуемые соединения были разделены по типу гетероатома в кольце E.

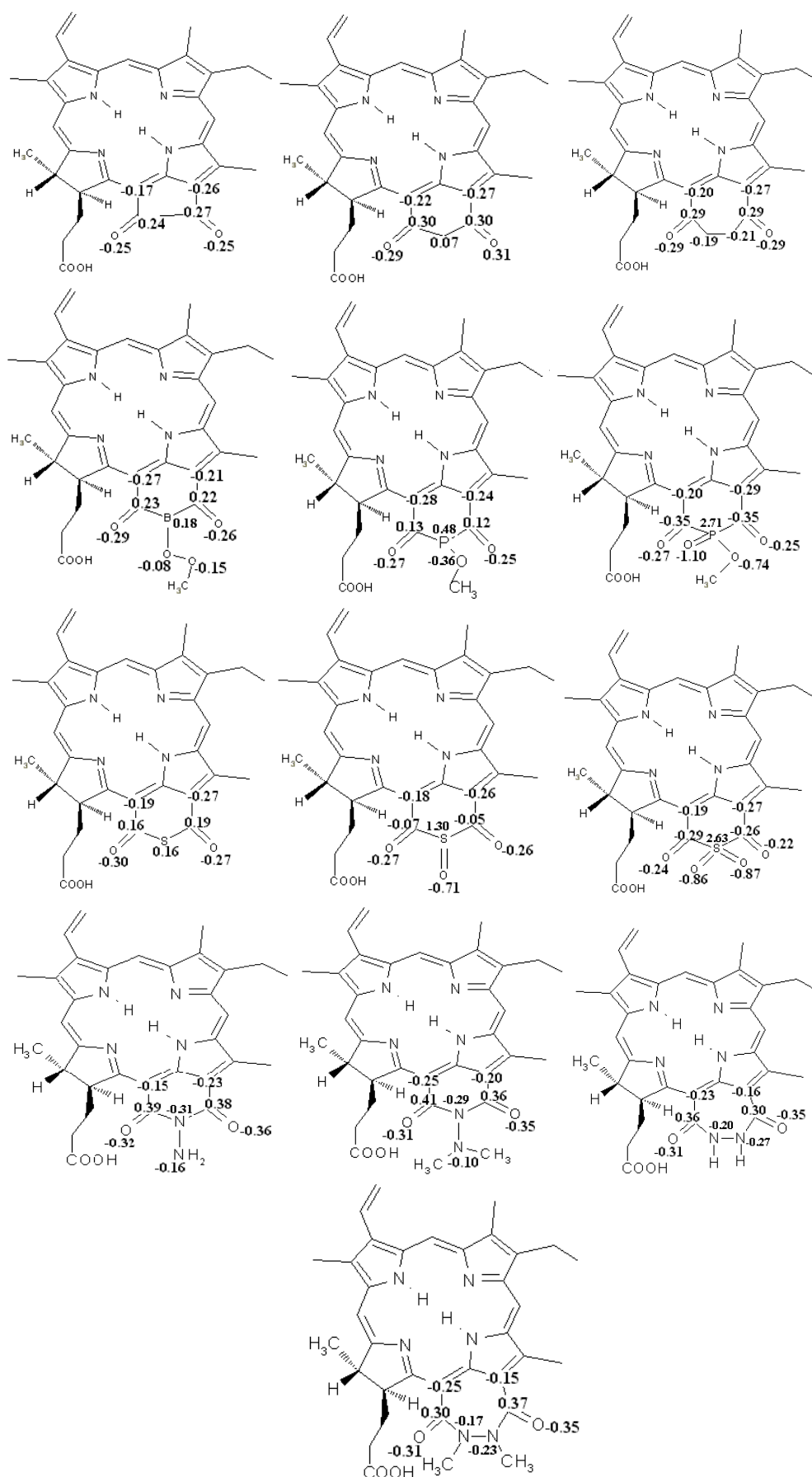


Рис.4 Заряды атомов в дополнительном экзоцикле.

Таблица 1. Количество конформеров.

Структура	Количество конформеров после оптимизации	Теплота образования, кДж/моль		Количество энергетически приемлемых конформеров
		min	max	
I	27	212.52	234.05	27
II	27	268.08	275.37	27
III	27	240.97	265.98	27
IV	27	306.62	322.17	27
V	27	173.80	194.84	27
VI	27	67.29	82.58	27
VII	27	66.91	93.86	27
VIII	243	-40.68	-9.30	243
IX	81	-47.05	-20.53	71
X	81	-298.62	-263.89	81
XI	27	140.99	165.13	27
XII	27	85.35	111.83	27
XIII	27	11.82	29.71	27

В первой группе попарно сравнивались соединения I и III; II и IV. По результатам расчетов получилось, что теплота образования соединений I и II значительно меньше, чем у III и IV, соответственно (табл. 1). Это, вероятно, связано с тем, что у N-аминоциклоимидов в кольце сохраняется сопряжение (заряд у азота в аминогруппе приблизительно равен нулю). У циклических гидразидов III и IV два находящихся рядом атома азота имеют достаточно сильный отрицательный заряд (приблизительно -0.25 , см. рис. 2). В результате этого происходит увеличение теплоты образования. В связи с этим образование хлоринов с 7-членным циклом менее вероятно, что подтверждается экспериментальными данными [5].

Соединения второй группы разделены на подгруппы в зависимости от наличия гетероатома в цикле E и его природы. Таким образом, между собой сравнивались соединения V, VI и VII; IX и X (фосфор); XI, XII и XIII (сера). В первой подгруппе наиболее предпочтительными по теплоте образования оказались соединения VI и VII, что, очевидно, связано с отсутствием напряжения в экзоциклах. И напротив, наличие двух положительных зарядов в 5-

членном цикле соединения V (рис. 2) приводит к увеличению теплоты образования. Сравнение соединений IX и X показало, что предпочтительным по теплоте образования является соединение X. Вероятно, это связано с тем, что 5-ти валентный фосфор в соединении X имеет больший положительный заряд, чем атом фосфора в соединении IX. Низкая теплота образования соединений с фосфором связана с его высокой реакционной способностью. При сравнении соединений с атомом серы предпочтительным по теплоте образования оказалось соединение XIII. Вероятно, это связано с тем, что 6-ти валентная сера имеет больший положительный заряд. Для соединения VIII с атомом бора теплота образования оказалась отрицательной, что свидетельствует о возможности существования такой молекулы при нормальных условиях.

Таким образом, на основе расчетов квантово-химических параметров молекул выполнено прогнозирование теплоты образования ряда производных хлорина. Сравнение теплот образования, полученных для различных соединений, позволило выявить наиболее энергетически устойчивые соединения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Н.А.Пухликова, В.И.Гаель, В.А.Кузьмицкий. //Ученые записки МИТХТ. – 2004. – Вып. 4. – С.12-17.
2. А.Ф. Миронов. //Российский химический журнал. – 1998. – Т.42. – С.23-36.
3. Е.В.Бурляева, А.В.Гаврилов. //Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. – 2002. – № 11. – С. 7-12.
4. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990. – 383 с.
5. A.F.Mironov, M.A.Grin, F.V.Toukach. //Mendeleev comm.–2003.–№ 4.–P.156-158.

Н.Г.Морозова,
М.А.Маслов,
В.В.Мягченков,
Г.А.Серебренникова

МОДЕЛЬНЫЙ СИНТЕЗ КАТИОННОГО НЕОГЛИКОЛИПИДА

УДК 547.95:547.462.2

Разработан удобный подход к синтезу углеводсодержащих амфифилов нейтральной и катионной природы на примере получения неогликолипидов глюко-ряда. Данные соединения предназначены для направленного транспорта лекарственных средств в эукариотические клетки.

Адресная доставка генов в определенные органы, ткани или клетки-мишени является одной из важнейших проблем генной терапии [1]. Для ее решения используют «адресные маркеры», в качестве которых могут выступать некоторые биополимеры, такие как антитела к определенным антигенам, белки, узнаваемые клеточными рецепторами, а также другие вещества, позволяющие использовать механизмы лиганд-опосредованного эндоцитоза. В качестве «молекулярного адреса» для клеток печени, обладающих асиалогликопротеиновыми рецепторами, хорошие результаты показали галактозосодержащие липосомы [2, 3]. Существует и ряд других клеток с углевод-узнающими рецепторами.

Целью данной работы явился модельный синтез глюкозосодержащего амфифила, предназначенный для отработки удобной универсальной схемы получения катионных неогликолипидов с различными углеводными маркерами для адресной доставки терапевтического гена. Гидрофобным доменом служил остаток тетрадеканола, непосредственно связанный с катионной головкой, представленной четвертичным атомом азота. Глюкозильный остаток соединялся с катионной головкой через гексаметиленовый спейсер, чтобы получить достаточную подвижность для реализации адресной функции. Стратегия синтеза состояла в предварительном создании липоаминной матрицы с

последующим размещением на ней углеводного звена. Синтез целевого соединения (6) включал следующие этапы (схема 1).

– Построение липоаминной матрицы:

- сульфонилирование аминогруппы.
- моноалкилирование аминогруппы.

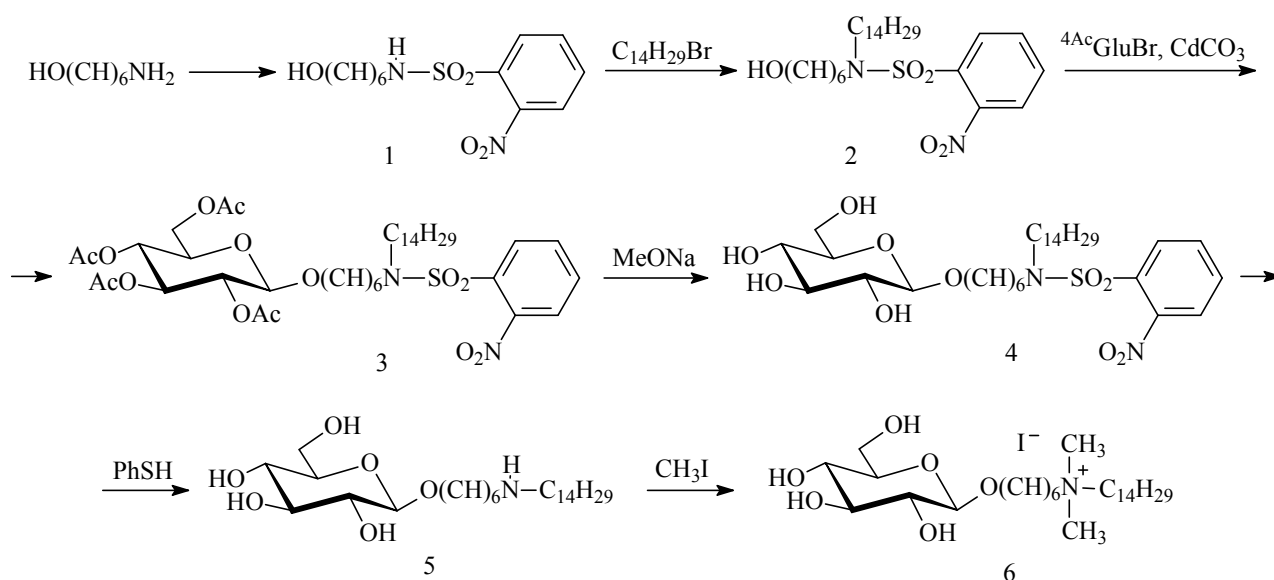
– Введение углеводного маркера в ходе реакции гликозилирования.

– Удаление защитных групп.

– Достройка катионной «головки» в условиях кватернизации.

Исходным соединением явился 6-аминогексанол, который на первой стадии был подвергнут *N*-сульфонилованию действием 20%-ного избытка 2-нитрофенилсульфонилхлорида в присутствии триэтиламина [4]. Этот прием широко используется в химии аминов, так как обеспечивает в дальнейшем направленное получение *N*-моноалкилпроизводного. Реакция проходила в среде безводного дихлорметана в присутствии молекулярных сит 4Å при температуре 19-20 °С. Для завершения реакции, по данным ТСХ, потребовалось 40 ч. Образовавшийся продукт, легко детектируемый с помощью УФ-лампы, выделяли колоночной хроматографией с выходом 80%. Структура полученного соединения была подтверждена данными элементного анализа и ¹H-ЯМР спектра, где видны характерные для ароматики сигналы в области 7.0 - 7.5 м.д.

Алкилирование соединения (1) проводилось нами при 3-х кратном избытке тетрадецилбромидом в присутствии карбоната калия в безводном ДМФА [4]. Наибольшая полнота превращения исходного соединения (1) была достигнута через 8 ч от начала реакции. Выход продукта (2) после хроматографической очистки на колонке составил 87%.



На следующем этапе синтеза продукт алкилирования (2) подвергнулся гликозилированию взаимодействием с 3-х кратным избытком ацетобромглюкозы, которое осуществлялось в аппарате Сокслета в присутствии карбоната кадмия и прокаленного силикагеля в среде кипящего толуола [5]. Оптимальное время реакции составило 4.5 ч. После разделения компонентов реакционной массы колоночной хроматографией и изучения полученных фракций с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии было установлено, что наряду с целевым продуктом (3) (выход 45%) реакционная масса содержала ацетилпроизводное исходного спирта (2), о чём свидетельствуют соответствующие сигналы протонов в ^1H -ЯМР-спектре. Появление ацетильного производного агликона нередко наблюдается при гликозилировании сложных спиртов из-за двоякого расщепление промежуточного ортоэфирного карбокатиона. Кроме основного направления, в результате протонирования атома кислорода во втором положении углевода отщепляется ацетильный остаток, что, с одной стороны, делает возможным образование ацетил-производного исходного спирта. С другой же стороны, реакционная масса обогащается смесью α - и β -2-оксигликозидов, что снижает выход целевого продукта. Выход ацетата исходного спирта (2) составил 16%, следовательно, можно говорить о том же

выходе сопутствующей ему аномерной смеси 2-оксигликозидов.

Следующим этапом синтеза стало изучение альтернативных подходов к деблокированию NH_2 - и OH - групп. В первом случае сначала в присутствии метилата натрия в среде метанола деблокировались гидроксильные группы, а далее под действием тиофенола в присутствии карбоната калия в среде ДМФА удалялась нитрофенильная защита.

Во втором подходе сначала отщеплялась нитрофенильная группа, а затем ацетильные остатки, но такая последовательность оказалась менее удобной в препаративном отношении, так как промежуточный продукт нестабилен и при хранении «теряет» ацетильные группы под действием внутримолекулярного основного катализа. Таким образом, сравнительный анализ двух подходов указал на преимущество опережающего деацетилирования: дольше сохраняется в молекуле удобная УФ-детектируемая метка; промежуточные вещества более устойчивы и легче поддаются хроматографической очистке.

Для очистки продукта полного деблокирования (5) использовался силикагель с обращенной фазой. В ^1H -ЯМР спектре соединения (5) отсутствовали сигналы протонов ацетильных групп в области 2.0 - 2.2 м.д. и ароматического кольца при значениях химического сдвига 7.0 - 7.5 м.д., а также наблюдался сдвиг

сигналов протонов NCH_2 -группы в область сильного поля.

Завершающей стадией явилась отработка реакции кватернизации, которая обычно проводится в полярных растворителях (метанол, метилэтилкетон и др.) без или в присутствии или отсутствии нуклеофильных промоторов. Исходя из растворимости вторичного амина (5), нами был опробован также ДМСО. Однако, этот выбор оказался неудачным, так как при нагревании реакционная масса осмолялась,

а накопления целевого продукта не наблюдалось. В случае метилэтилкетона в качестве нуклеофильных агентов были использованы пространственно затрудненный третичный амин - диизопропилэтиламин, карбонаты калия и цезия. Наилучшие результаты были получены при использовании карбоната цезия. Реакция проводилась в метилэтилкетоне при кипении в течение 4 ч. Структура целевого катионного липида (6) была подтверждена данными масс- и ^1H -ЯМР-спектров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе были использованы перегнанные растворители, реагенты отечественного (Химмед, Реахим, Экрос) и зарубежного (Merck) производства.

Хроматографическое выделение и очистка веществ проводилась на силикагеле Kieselgel 60 (40-63 мкм, Merck) и LiChroprep[®] RP-18 (Merck).

ТСХ проводили на силуфоле (Чехия), Сорбфиле (Россия), Kieselgel 60 F₂₅₄ и HPTLC RP-18 F₂₅₄s (Merck). Вещества обнаруживали с помощью реактива Драгендорфа, раствора фосформолибденовой кислоты с последующим прогреванием и с помощью УФ-лампы. ^1H -ЯМР (δ , м.д.) регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре «Bruker MSL-400» (400 МГц) в дейтерохлороформе и дейтерометаноле.

Для ТСХ применяли следующие системы:

- Бензол: этилацетат (2.5: 1) (А)
- Петролейный эфир: этилацетат (2.2:1) (Б)
- Хлороформ: метанол (20:1) (В)
- Толуол: ацетон : вода (2:10:1.5) (Г)
- Толуол: ацетон (1:3) (Д)

6-*N*-(2-Нитрофенилсульфонил)аминогексано́л (1). К смеси 1.17 г (10.0 ммоль) 6-аминогексанола, 3.5 мл безв. триэтиламина и молекулярных сит $4\text{\AA}$ в 20 мл безв. дихлорметана и при интенсивном перемешивании и 0°C (лед) добавили 2.65 г (12.0 ммоль) 2-нитрофенилсульфонилхлорида. Реакционную массу перемешивали 40 ч при $19 - 20^\circ\text{C}$, фильтровали через Celite 545, растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке, элюируя смесью хлороформ : метанол, 100:1. Выход 2.41 г (80%), Т.пл. $77-78^\circ\text{C}$, R_f 0.38 (В). ^1H -ЯМР спектр: 1.31 - 1.80 (м, 8 H, $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}$), 3.05 - 3.19 (м, 2 H, CH_2NH), 3.6 (т, 2 H, $J = 6.4$, HOCH_2), 5.21-5.39 (м, 1 H, NH), 7.67-7.82 (м, 2 H), 7.84-7.96 (м, 1 H), 8.05-8.21 (м, 1 H, аром. протоны).

6-[*N*-(2-Нитрофенилсульфонил)-*N*-тетрадецил]аминогексано́л (2). К смеси 0.5 г (1.66 ммоль) соединения (1) и 0.57 г (4.12 ммоль) карбоната калия в 10 мл безв. ДМФА при 60°C и интенсивном перемешивании прикапывали 0.91 мл (3.06 ммоль) тетрадецилбромид. Через 2.5 ч реакционную массу разбавили 30 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (3*20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали на ротонном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат, 5:1. Выход 0.72 г (87%), R_f 0.61 (Б). ^1H -ЯМР спектр: 0.86 (т, 3 H, $J = 6.8$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), 1.19-1.45 (м, 26 H, $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_{11}$), 1.47-1.62 (м, 6 H, OCH_2CH_2 , 2 NCH_2CH_2), 3.20-3.35 (м, 4 H, CH_2NCH_2), 3.62 (т, 2 H, $J = 6.5$, HOCH_2), 7.58-7.65 (м, 3 H), 7.95-8.05 (м, 1 H, аром. протоны).

{6-[*N*-(2-Нитрофенилсульфонил)-*N*-тетрадецил]аминогексил}-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозид (3). Смесь 0.34 г (0.7 ммоль) соединения (2) и 0.6 г (3.5 ммоль) прокаленного карбоната кадмия поместили в 30 мл безв. толуола и нагревали до кипения в аппарате Сокслета. После 2-3-х кратного обращения паров (через прокаленный гранулированный силикагель) равными порциями прикапывали раствор 1.41 г (3.42

ммоль) ацетобромглюкозы в 15 мл безв. толуола в течение 30 мин. Через 4.5 ч реакционную массу фильтровали, упаривали на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке, элюируя смесью петролейный эфир - этилацетат, 5:1 с постепенным увеличением полярности до 3.5:1. Выход 0.27 г (45%), $[\alpha]_D^{20} -7$ (с 1, CHCl_3), R_f 0,55 (А). ^1H -ЯМР спектр: 0.85 (т, 3 H, $J = 6.7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), 1.16-1.28 (м, 26 H, $(\text{CH}_2)_{11}$, $(\text{CH}_2)_2$), 1.42-1.53 (м, 6 H, OCH_2CH_2 , 2 NCH_2CH_2), 1.98 (с, 3 H), 2.00 (с, 3 H), 2.02 (с, 3 H), 2.07 (с, 3 H, 4 OCOCH_3), 3.16-3.29 (м, 4 H, CH_2NCH_2), 3.43 (дт, 1 H, $J = 6.7$, 9.8, OCHH_a), 3.66 (ддд, 1 H, $J = 2.7$, 4.9, 9.3, H-5 Glc), 3.81 (дт, 1 H, $J = 6.2$, 9.8, OCHH_b), 4.10 (дд, 1 H, $J = 2.7$, 12.4, H_a -6 Glc), 4.25 (дд, 1 H, $J = 4.9$, 12.4, H_b -6 Glc), 4.46 (д, 1 H, $J = 8.0$, H-1 Glc), 4.95 (дд, 1 H, $J = 8.0$, 9.3, H-2 Glc), 5.06 (т, 1 H, $J = 9.3$, H-3 Glc), 5.18 (т, 1 H, $J = 9.3$, H-4 Glc), 7.55 - 7.70 (м, 3 H), 7.95-8.05 (м, 1 H, аром. протоны).

6-[N-(2-Нитрофенилсульфонил)-N-тетрадецил]аминогексил- β -D-глюкопиранозид (4). К раствору 0.47 г (0.57 ммоль) соединения (3) в 4 мл метанола, добавили 1 мл 1 N раствора метилата натрия в метаноле. Через 0.5 ч реакционную массу нейтрализовали катионообменной смолой *Amberlit IR-120*, фильтровали и упаривали на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол - ацетон, 1:1. Выход 0.24 г (63.6%). $[\alpha]_D^{20} -1.3$ (с 1, CHCl_3), R_f 0.5 (Д). ^1H -ЯМР спектр: 0.85 (т, 3 H, $J = 6.7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), 1.16-1.38 (м, 26 H, $(\text{CH}_2)_{11}$, $(\text{CH}_2)_2$), 1.42-1.52 (м, 6 H, OCH_2CH_2 , 2 NCH_2CH_2), 3.20-3.40 (м, 9 H, CH_2NCH_2 , H-2, 3, 4, 5 Glc, OCHH_a), 3.47-3.75 (м, 3 H, H_{ab} -6 Glc, OCHH_b), 4.30 (д, 1 H, $J = 7.4$, H-1 Glc), 7.55-7.70 (м, 3 H), 7.95-8.05 (м, 1 H, аром. протоны).

6-N-Тетрадециламиногексил- β -D-глюкопиранозид (5). К раствору 0.2 г (0.3 ммоль) соединения (4) в 10 мл безводн. ДМФА добавили 0.33 мл (3.2 ммоль) тиофенола и при перемешивании и 19-20°C добавили 0.415 г (3.0 ммоль) карбоната калия. Через 2 ч реакционную массу фильтровали, упаривали на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с обращенным силикагелем *Lichroprep*[®] RP-18, элюируя смесью метанол - аммиак, 5:1. Выход 0.08 г (58%), $[\alpha]_D^{20} -10.5$ (с 1, CHCl_3 - CH_3OH , 1:1), R_f 0.5 (Г). ^1H -ЯМР спектр: 0.85 (т, 3 H, $J = 6.7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), 1.08-1.31 (м, 26 H, $(\text{CH}_2)_{11}$, $(\text{CH}_2)_2$), 1.39-1.51 (м, 6 H, 2 NCH_2CH_2 , OCH_2CH_2), 2.42-2.55 (м, 4 H, CH_2NHCH_2), 3.12-3.16 (м, 2 H, H-2, 4 Glc), 3.29-3.32 (м, 2 H, H-3, 5 Glc), 3.41 (дт, 1 H, $J = 6.5$, 12.4, OCHH_a), 3.64 (дд, 1 H, $J = 4.4$, 12.1, H_a -6 Glc), 3.69 (дд, 1 H, $J = 2.5$, 12.1, H_b -6 Glc), 3.73-3.8 (м, 1 H, OCHH_b), 4.15 (д, 1 H, $J = 7.8$, H-1 Glc).

N, N-Диметил-N-тетрадецил-N-[6-(β -D-глюкопиранозил)гексил]аммониййодид (6). К раствору 0.010 г (0.02 ммоль) соединения (5) и 0.012 г (0.037 ммоль) карбоната цезия в 1.5 мл метилэтилкетона при перемешивании и температуре 70°C прикапывали 0.04 мл (6.4 ммоль) CH_3I . Через 4 ч реакционную массу фильтровали, упаривали на роторном испарителе, сушили на вакуумном насосе. Выход 0.013 г. (86%), $[\alpha]_D^{20} -3.7$ (с 1, CH_3OH), R_f 0.8 (Г). Масс-спектр, m/z : 504.4 $[\text{M}^+]$. ^1H -ЯМР спектр: 0.85 (т, 3 H, $J = 6.7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), 1.08-1.34 (м, 26 H, $(\text{CH}_2)_{11}$, $(\text{CH}_2)_2$), 1.46-1.52 (м, 2 H, OCH_2CH_2), 1.7-1.78 (м, 4 H, 2 NCH_2CH_2), 3.02-3.26 (м, 4 H, CH_2NCH_2), 3.31 (с, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.33-3.55 (м, 12 H, H-2, 3, 4, 5, 6 Glc, OCH_2CH_2 , 4 OH), 4.29 (д, 1 H, $J = 6.9$, H-1 Glc).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 04-03-32452а), а также гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-4570.2006.3).

ЛИТЕРАТУРА:

1. G.Y. Wu, C.H. Wu eds. Liver diseases, targeted diagnosis and therapy using specific receptors and ligands. Marcel Dekker Inc. – 1991.
2. T. Ren, G.S. Zhang, D. Liu. //Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – P. 1007-1015.
3. C. Jacopin, H. Hofland, D. Scherman, J. Herscovici. //Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001 – V.11. – P. 419-422.
4. T. Nagasaki, T. Taniguchi, S. Tamagaki. //Bioconjugate. Chem. – 2003. – Vol.14. – P. 513-516.
5. А.М.Толкач, С.Г. Полоник, Н.И. Уварова. А.С. 1428755 СССР//Б.И. 1988, №37.

***Ф.В. Тоукач,**
****И.С. Бушмаринов,**
***Ю.А. Книрель**
***Институт Органической Химии**
им. Н.Д. Зелинского РАН
****Высший Химический Колледж РАН**

НОВАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БАЗА ДАННЫХ ПО БАКТЕРИАЛЬНЫМ УГЛЕВОДАМ (BCSDB)

УДК 547.29

Создана открытая структурная база данных по бактериальным углеводам. В работе освещается структура базы данных, ее интерфейс и специально разработанный язык линейной кодировки структур углеводов.

1. ВВЕДЕНИЕ

Углеводы играют важную роль в живой природе, создавая универсальную систему сохранения клеток, регулирования жизненных процессов и информационного межклеточного взаимодействия. Они участвуют в патологии инфекционных и раковых заболеваний и используются для их профилактики, диагностики и терапии. В отличие от геномики и протеомики, гликомика – наука, занимающаяся идентификацией углеводов и анализом их строения и свойств – не располагает универсальной базой данных, необходимой для ориентации в постоянно расширяющемся информационном пространстве данных о природных углеводах.

Целью гликомики является создание каталога всех известных полисахаридов и выявление влияния их структур на здоровье человека и развитие болезней [1,2,3]. Естественно, для решения подобной задачи необходимо накопление статистической информации по структурам и свойствам углеводов.

Установление точной структуры углеводов долгое время являлось препятствием для сбора подобных данных, но развитие современных аналитических методов, таких как масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса, позволило эффективно и надежно определять строение большинства природных углеводов [4, 5].

Сегодня основной задачей гликомики является обработка уже накопленных

сведений об углеводах. Однако следует заметить, что на настоящий момент опубликовано более 30000 структур природных углеводов, и ориентироваться в этом объеме информации практически невозможно. Следовательно, необходимо создание открытых, доступных любому исследователю обновляемых баз данных по различным разделам гликомики.

Наиболее крупным проектом такого рода был CarbBank [6], объединивший данные об углеводных структурах, опубликованных до 1995 года. Однако за прошедшие 11 лет объем накопленной структурной информации об углеводах как минимум удвоился, и данных CarbBank стало недостаточно.

На настоящий момент существует несколько баз данных по структурам углеводов, объединяющих данные из различных источников, в том числе из CarbBank (GLYCOSCIENCES [7], GlycoSuite[8], CFG Glycan Database [1]), однако они ориентированы в основном на информацию об углеводах млекопитающих и/или о синтетических углеводах. В то же время, антигены многих бактерий имеют углеводную природу, и распознавание бактерий иммунной системой человека определяется структурой этих соединений. Иммунологическую роль углеводов бактерий трудно переоценить. Таким образом, отсутствие единой базы данных по бактериальным углеводам является серьезным пробелом в информационном пространстве гликомики. В то же время, коллектив лаборатории химии углеводов ИОХ РАН много лет занимается установлением строения и синтезом бактериальных углеводов и в лаборатории был накоплен уникальный библиографический материал именно в этой области.

Целью данной работы было создание единой открытой базы мирового уровня по бактериальным углеводам и их производным (Базы Данных по Структурам Бактериальных Углеводов, далее БДСБУ). Так как языком базы данных является английский, в данном тексте будет встречаться также обозначение BCSDb (Bacterial Carbohydrate Structure DataBase).

1. СТРУКТУРА БДСБУ

Каждая запись в базе данных содержит структурную, ЯМР-спектроскопическую, биологическую, серологическую и библиографическую информацию о конкретном углеводе. Данные в записи разбиты на поля, подробное описание которых приведено в таблице 1.

Таблица 1. Описание содержимого полей в БДСБУ.

Поле	Значение
ID	Индекс в БДСБУ.
TH	Указывает, была ли структура установлена в данной статье.
AU	Список авторов.
TI	Название статьи.
JN	Полное название журнала без аббревиатур.
PY	Год публикации.
VL	Том, номер в скобках. Номер в скобках дублируется в поле VL1.
PG	Номера страниц. Указываются первая и последняя страница. Номера первой и последней страниц дублируются в полях PG1 и PG2.
PB	Издательство.
RL	WWW-ссылка на данные статьи.
EA	Электронный адрес автора для корреспонденции.
AD	Участвующие институты.
AB	Аннотация статьи.
ST1	Строковое представление структуры. Однозначная кодировка разработана и документирована (см. Кодировка структуры).
ST2	Тип структуры (повторяющееся звено полимера, биологическое повторяющееся звено полимера, предполагаемое биологическое звено, олигосахарид, моносахарид, повторяющееся звено циклической структуры).
ST3	Молекулярная масса или степень полимеризации
SL	Расположение структуры внутри статьи. Свободнотекстовое поле.
AG	Информация об агликоне.
MF	Молекулярная формула (только для моно- и олигосахаридов).
NMRH	Отнесение спектра ЯМР ^1H . Формат этого поля включает названия остатков, химические сдвиги протонов в каждом остатке и последовательность позиций замещения, начиная от невозстанавливающего конца, обеспечивающую однозначную локализацию остатков в структуре,
NMRC	Отнесение спектра ЯМР ^{13}C . Формат поля аналогичен полю HNMR.
NMRS	Растворитель, использованный в ЯМР-экспериментах.
NMRT	Температура образца в ЯМР-экспериментах (в Кельвинах).
SO	Биологический источник без аббревиатур. Сначала род, затем вид, на третьем месте штамм и номер группы. Это три отдельных поля.
NC	(Тривиальное) название соединения.
MT	Названия методов, использованных для установления структуры. Свободнотекстовое поле.
BA	Биологическая активность. Текст, в большинстве случаев ограниченный данными, представленными в статье.
EI	Ферменты, которые синтезируют либо расщепляют структуру.

BG	Наличие биосинтетических или генетических данных. Текст, в большинстве случаев ограниченный данными, представленными в статье.
SY	Наличие данных по синтезу данной структуры. Свободнотекстовое поле.
KW	Ключевые слова, связанные с аннотацией или полным текстом статьи.
NT	Любые комментарии, включая тип соединения, найденные ошибки, нестехиометрические замещения и т. д.
3D	Наличие трехмерной структуры и конформационные данные. Свободный текст.
RR	Перекрестные ссылки идентификаторов записей БДСБУ (ID) с другими структурами из данной статьи.
CA, RN, PT, PR, SD, OT	Перекрестные ссылки на Chemical Abstracts, регистрационный номер вещества в СА, номер патента, белковые БД, спектроскопические БД, прочие БД.
U1, U2, U3, U4	Вспомогательные поля, не показываемые пользователю: имя автора записи, дата последнего обновления и т.д.

2. НАПОЛНЕНИЕ БД

База данных содержит 7645 записей о бактериальных углеводах с известной структурой, что соответствует более чем 99%-ному покрытию по бактериальным углеводам, структуры которых опубликованы на данный момент. Из них около 2500 записей импортировано из базы данных CarbBank, содержащей данные, опубликованные до 1995 г. Остальные записи созданы путем обработки оригинальных источников 1995-2006 гг. с использованием библиографической базы данных коллектива лаборатории химии углеводов ИОХ РАН. Все записи, в том числе импортированные из CarbBank, проверены автоматически и многие проверены вручную, выявленные ошибки исправлены перед наполнением.

Для импорта из формата CarbBank был создан специальный конвертер. Созданы средства автоматической проверки синтаксиса строкового представления структуры, записи имен остатков, определения принадлежности остатков в записи к пространству имен моносахаридов БД. Ошибки записи, не связанные с возможными искажением или потерей информации о структуре, корректируются автоматически, прочие ошибки,

выявленные автоматически, отправляются на ручную проверку. Более 50% записей базы прошли подобную проверку вручную после выявления ошибок.

3. ПОЛЬЗОВАТЕЛЬСКИЙ ИНТЕРФЕЙС

Для базы данных создан дружественный веб-интерфейс, который включает следующие основные элементы:

Поиск по ID. Пользователь указывает один или несколько идентификаторов БДСБУ для получения соответствующей записи.

Библиографический поиск. Эта форма позволяет делать запросы по авторам, названию статьи, терминам из аннотации, названию журналов, году публикации, номерам тома и страниц. Имена авторов проиндексированы с целью предотвращения опечаток. Построение запроса возможно также с использованием ключевых слов и слов, содержащихся в аннотациях к статьям и их заголовках. Язык запросов поддерживает логические операции И, ИЛИ (символы & и | либо AND и OR), группирование терминов (кавычки) и группирование запросов (скобки). Возможно применение поискового фильтра, позволяющего учитывать, была ли структура углевода установлена или уточнена в искомой публикации (рис. 1).

Bibliographic search	
Authors: "Tomassen J" OR Toukach Query syntax rules	Author index: Toman R Tomas JM Tomatsu K Tomita K Tommassen J Tomochika KI Tomshich SV Close this window
Title: pestis* AND plague Query syntax rules	☒ in abstracts too
Journal: Any Acta Biochimica Polonica Acta Chemica Scandinavica B Acta Chimica Acta Cientifica Venezolona	Year: Any 1941 1957 1961 1964 Vol: * Page: *
Keywords: structur* AND (nmr* OR mass*) Query syntax rules	☐ in title too
☒ Filter out records if structure elucidation is not described in the paper	
Search in: ☒ all database ☐ results of the previous query(SO:Escherichia coli)	
Go! & display 30 records per page.	

Рис. 1. Поиск по библиографическим данным.

Поиск по биологическому источнику. Эта форма позволяет вести поиск в базе данных, используя в качестве критерия поиска информацию о роде, виде и штамме/серотипе. Все три поля проиндексированы во избежание опечаток, а для поля штамм

поддерживается режим использования символов-заменителей (wildcards). После выбора определенного рода микроорганизмов автоматически генерируются списки видов и штаммов/серотипов, соответствующих этому роду (рис. 2).

Bacterium search		
Genus: Hafnia Haloferax Halomonas Heamophilus Helicobacter Herbidospira Herpetomonas	Species: Any sp. influenzae	Strain/serogroup: Any 981 type c type f Specify: *
Search in: ☒ all database ☐ results of the previous query		
Go! & display 30 records per page.		
List of microorganisms	Home	Help

Рис. 2. Поиск по бактериологическим данным.

Структурный поиск. Эта форма позволяет использовать в качестве критерия поиска фрагмент структуры и поддерживает два режима: *эксперт* и *мастер*. В режиме *эксперт* пользователь может самостоятельно указать фрагмент структуры углевода для запуска поисковой программы. Это требует знания правил кодировки структур (см. раздел Кодирование структур), но снимает ограничения поисковых возможностей, накладываемых режимом *мастер* (максимальное число моносахаридных

остатков, множественные связи между ними и т. д.). Режим *мастер* позволяет пользователю построить тот же линейный код структуры, используя только визуальные операции с топологией, названиями остатков, конфигурациями, размерами циклов, типами связей, присоединением заместителей и т.д. Этот метод не требует набора символов вручную и знания правил кодировки структур. Все вышеперечисленные параметры могут быть выбраны из выпадающих списков и дочерних окон (рис. 3).

Рис. 3. Мастер структур.

Результат поиска по любому запросу отображается в виде списка записей, каждая из которых представлена в сжатом виде. Эта форма отображает наиболее важную информацию: авторов, название публикации, выходные данные, структуру и биологический источник. Если число найденных записей превышает лимит, указанный в запросе, результат разбивается на несколько страниц, по которым пользователь имеет возможность перемещаться (рис. 4). Расширенная запись, которую можно увидеть, развернув «сжатую», включает все данные, имеющиеся по данному углеводу в БДСБУ.

На этапе формирования запроса может быть указана одна из двух областей поиска: вся база данных или только результаты

предыдущего запроса. На этапе отображения результатов запрос может быть уточнен («искать в найденном») дополнительными ограничениями на библиографические данные, структуру или биологический источник.

Пополнение базы данных. Пользователь может предложить пополнение, заполнив специальную форму или загрузив собственный заранее подготовленный файл в документированном формате. Загруженные пользователем данные помещаются в специальную область базы данных и недоступны для поиска, пока администратор не проверит (в том числе с использованием доступных ему автоматических средств) и не подтвердит возможность их включения в БДСБУ.

6.

Arbatsky NP, Shashkov AS, Widmalm G, Knirel YA, Zych K, Sidorczyk Z
Structure of the O-specific polysaccharide of *Proteus penneri* strain 25 containing N-(L-alanyl) and multiple O-acetyl groups in a tetrasaccharide repeating unit

$$\begin{array}{c}
 \text{aDGlc pA3Ac4Ac (1-4) +} \\
 | \\
 \text{-4) bDGlc pA (1-3) bDGlc pNAc6Ac (1-6) bDGlc pN3Ac (1-} \\
 | \\
 \text{xLAla (1-2) +}
 \end{array}$$

Proteus penneri 25

Carbohydrate Research **298** (1997) 229-235
Publisher: Elsevier

Based on sugar and methylation analyses, including 2D COSY, 1H-detected 1H,13C heteronuclear multiple-bond connectivity (HMB) Proteus penneri strain 25 was established: -4 bDGlc pN(L-Ala)(1-, where D-GlcN(L-Ala) is 2-(L- group, L-alanine, lipopolysaccharide, LPS, m Proteus, Proteus penneri, repeating unit, strain,

Structure type:
Location inside paper: PS-I, p.234

Related record ID(s): [174](#)

CSDB-II ID: 44

Collapse this record

Structure type: oligomer
Location inside paper: p. 1576

Methods: 2D NMR, deacetylation, carboxyl reduction, HPLC, MALDI-TOF, circular dichroism spectropolarimetry, partial hydrolysis
Comments, role: extracellular polysaccharide hydrolysis product

Related record ID(s): 37, 121

NMR conditions: in D2O at 303K

¹H NMR data:

Linkage	Residue	H1	H2	H3	H4	H5	H6
3	xSLac	3.44 3.83	3.95	1.25			
4	bDGlc p	4.53	3.28	3.51	3.29	3.50	3.67 3.95
0	xDGlc	4.65	3.27	3.59	3.78	3.59	

¹³C NMR data:

Linkage	Residue	C1	C2	C3	C4	C5	C6
3	xSLac	64.9	80.5	17.3			
4	bDGlc p	103.0	74.5	76.5	70.9	77.7	62.2
0	xDGlc	97.0	76.0	82.3	76.0	76.3	60.8

CSDB ID: 120

Рис.4. Пример вывода записи базы данных.

4. КОДИРОВАНИЕ СТРУКТУР

Линейная кодировка, разработанная специально для БДСБУ, предназначена для однозначного описания структур любых углеводов. Ниже приведено краткое описание правил записи структур с ее помощью:

Топология. Моносахаридные остатки описываются последовательностью терминов, таких как <residue name>(<goes by>-<goes to>), где **goes by** обозначает положение внутри остатка (номер атома углерода), которым он замещает другой остаток (обычно 1 или 2), а **goes to** – в какое положение он замещает соседний остаток. В случае моносахарида на восстанавливаемом конце обозначение в скобках не требуется. Например, **A(1-3)B(1-4)C** – это линейный фрагмент, в котором остаток А замещает своим первым положением остаток В в положение 3, остаток В замещает остаток С в положение

4, а остаток С ничего не замещает. Здесь и далее латинские заглавные буквы обозначают названия остатков. Если данная структура – полимер, крайний левый и крайний правый остатки должны иметь открытые связи: **-2)A(1-3)B(1-4)C(1-** кодирует ту же структуру, что и выше, но с одним отличием: это полимер из повторяющихся звеньев, соединённых между собой 1-2 связью.

Если в углеводе имеются разветвления, то одна из цепей принимается за главную, а остальные – за боковые. Правила для определения главной цепи описаны ниже. Боковые цепи заключаются в квадратные скобки с обозначением связей в круглых скобках. Например, **A(1-3)[B(1-4)]C** – это разветвлённый фрагмент, в котором остаток А замещает остаток С в положение 3, в то время как остаток В замещает тот же остаток С в положение 4. В более сложных случаях несколько боковых цепей,

связанных с одним остатком, разделяются в квадратных скобках запятыми. Боковые цепи также могут быть разветвлённые и тогда предусмотрено вложение квадратных скобок друг в друга, например, -4)A(1-3)[D(2-6)B(1-4),F(1-3)[G(1-4)]E(1-2)]C(1- соответствует структуре, приведенной на рис. 5.

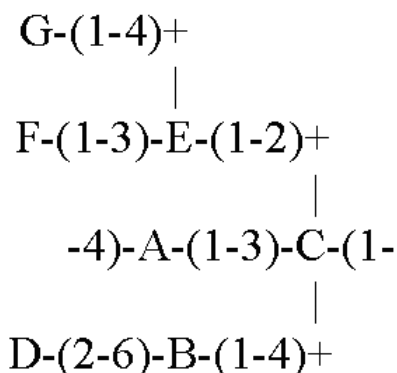


Рис. 5. Пример разветвленной углеводной структуры.

Неуглеводные заместители. Все одновалентные заместители (Ac, Me, Fo и другие остатки, которые сами не могут быть замещены) обозначаются как отдельные остатки. Так, фрагмент **aDGal(1-3)bDGlcNAc** записывается как **aDGal(1-3)[Ac(1-2)]bDGlcN**. Если моновалентный остаток – агликон на восстанавливающем конце, он записывается следующим образом: **aDGlc(1-Me**. В процессе поиска структуры (но не при наполнении базы данных) одновалентные остатки могут быть указаны обычным путём, например **bDQuiNAc3NAc4Ac**. Фосфаты и сульфаты с соответствующими связями заключаются в скобки следующим способом: **aDGlc(1-P-4)bLFuc** (в цепи), **P-4)bLFuc** (на восстанавливающем конце) или **aDGlc(1-P** (на восстанавливающем конце). Заместители, которые связываются с одним и тем же остатком двумя связями, записываются дважды с разделением двоеточием. Например, запись:

-2)[xRPyr(2-4):xRPyr(2-6)aDGal(1- соответствует ацеталю пирувата в положениях 4 и 6 остатка галактозы. Если такой остаток находится на восстанавливающем конце цепи, используется следующая запись: **xRPyr(2-4)[xRPyr(2-6)aDGal(1-....**

Различия между главной и боковой цепями; порядок боковых цепей. Для однозначности кодировки необходимо

определить, какая цепь закодирована как главная, а какие как боковые:

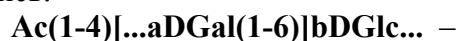
– в случае полимера цепь, формирующая его остов, всегда является главной.

– в случае олигомеров и фрагментов структуры, если одна цепь является моносахаридным или другим неодновалентным остатком, а другая представлена одновалентным заместителем, первая цепь принимается за главную. Например, запись:



является правильной,

а запись:



– неправильной. Если обе цепи являются моносахаридными остатками или обе одновалентными заместителями, главной считается цепь, находящаяся в положении с меньшим номером. Например,

...Ac(1-3)[Ac(1-4)]bDGlc... – правильно, а

...Ac(1-4)[Ac(1-3)]bDGlc... – неправильно.

– при наличии нескольких боковых цепей, связанных с одним моносахаридным остатком их располагают внутри квадратных скобок в порядке убывания номера положения, в которое они присоединены: **...[Ac(1-6),Ac(1-2)]...**, но не **...[Ac(1-2),Ac(1-6)]...**

Названия моносахаридных остатков. Полное название каждого моносахаридного остатка состоит из нескольких полей, следующих одно за другим без разделителей в следующей последовательности:

– аномерная конфигурация. Обозначается одной строчной буквой: **a** – альфа, **b** – бета, **x** – данный остаток не имеет аномерных форм или представлен смесью аномеров, **?** – аномерная конфигурация неизвестна. Одновалентные заместители не требуют этого поля.

– абсолютная конфигурация.

Обозначается одной заглавной буквой: **D**, **L**, **R** или **S** – соответствует стандартным обозначениям абсолютных конфигураций, **X** – данный остаток не имеет абсолютных форм, **?** – абсолютная конфигурация неизвестна. Если абсолютная конфигурация является частью основного названия остатка (например, **aAbe**), в качестве абсолютной конфигурации указывается **X** (**aXAbe**). Одновалентные заместители не

требуют этого поля.

– основное название остатка; если необходимо, включает информацию о дезоксигенировании. Первая буква – заглавная, остальные – строчные (например, 6dTal).

– указатель размера цикла. Обозначается одной строчной буквой: **p** – пираноза, **f** – фураноза, **a** – открытая цепь. Если не указано, остаток может быть в любой форме.

– указатель карбоксильной группы. Заглавная буква **A** обозначает остаток урановой кислоты (например, aDGlcA).

– указатель аминокислотной группы или аминокислот. Одна или несколько заглавных букв **N**; если положение аминокислотной группы отличается от 2, это указывается перед заглавной буквой **N** (например, aLRhap4N). Если аминокислоты включены в название остатка, они не указываются (например, xLLys, но не xLLysN6N).

– любые другие модификаторы, если таковые присутствуют. Допускаются несколько модификаторов, например, aDGlcA3N.

– модификатор **-ol**, если остаток является полиолом (если эта информация не содержится в основном названии, например, как в случае **Gro**). Этот указатель не может сочетаться с указателем размера цикла.

Примеры: **aD6dTalA**, **aXKdo**, **xLGro**, **?DManN-ol**, **Ac**, **xRPyr**, **bDFucN3N**.

5. ТЕХНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для управления базой данных используется СУБД MySQL 4, основные функциональные и административные инструменты реализованы на языках Perl 5 и PHP 4. Оформление веб-сайта и интерактивное взаимодействие с пользователем осуществляется с помощью страниц на языках JavaScript и DHTML. Совместимость с браузерами не ограничена, за исключением структурной формы в режиме *master*, которая требует браузера Microsoft Internet Explorer 5 или более позднюю версию.

Входная страница БДСБУ доступна по адресу <http://www.glyco.ac.ru/bcsdb/>.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была создана открытая база данных мирового уровня по бактериальным углеводам, существенно облегчающая интерпретацию накопленной информации по этим соединениям. Она расширяет возможности специалистов всего мира, исследующих структуру и биологические функции бактериальных углеводов и родственных соединений, включая гликолипиды и гликопротеины. Идеология БДСБУ представлена на XVIII Международном симпозиуме по гликоконъюгатам [9] и III Немецко-русско-польской встрече по бактериальным углеводам [10].

Разработка базы данных БДСБУ поддерживается грантами РФФИ 05-07-90099 и ГПРФ МК-1700.2005.4. Проект был инициирован в рамках работ по гранту МНТЦ 1197р.

ЛИТЕРАТУРА:

1. R. Raman, M.Venkataraman, S.Ramakrishnan, W.Lang, S.Raguram, R. Sasisekharan. Advancing Glycomics: Implementation Strategies at the Consortium for Functional Glycomics. Glycobiology. – 2006. – Vol. 16. – P. 82R-90R.
2. J. Lowe, J.Marsh. //Annu. Rev. Biochem. – 2003. – Vol.72. – P.643-691.
3. C. von der Lieth, T. Lutteke, M. Frank: //Biochim Biophys Acta. – 2006. – Vol. 1760. – P. 568-577.
4. D. Harvey. //Expert Rev Proteomics. – 2005. – Vol.2. – P. 87-101.
5. Y.Guerardel, LChang, E. Maes, C. Huang, K. Khoo. //Glycobiology. – 2006. – Vol.16. – P. 244-257.
6. S. Doubet, K. Bock, D. Smith, A. Darvill, P. Albersheim. //Trends Biochem Sci. – 1989. – Vol.14. – P. 475-477.
7. T. Lutteke, A. Bohne-Lang, A. Loss, T. Götz, M. Frank, C. von der Lieth: //Glycobiology. – 2006. – Vol. 16. – P. 71R-81R.
8. C. Cooper, H. Joshi, M. Harrison, M. Wilkins, N. Packer. //Nucleic Acids Res. – 2003. – Vol. 31. – P. 511-513.
9. F.V. Toukach, Y.A. Knirel: //XVIII International Symposium on Glycoconjugates, Italy, Florence. – 2005. – P. 216-217.
10. F.V. Toukach, Y.A. Knirel. //III German-Russian-Polish meeting on bacterial carbohydrates, Poland, Wroclaw. – 2004. – P. O2.

И.Н.Федулова,
Н.В.Новиков,
О.А.Угольников,
Н.А.Брагина,
А.Ф.Миронов

СИНТЕЗ мезо-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЛИПОПОРФИРИНОВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ АНСАМБЛЕЙ С ЛИПИДАМИ

УДК 547.979.7

Описан синтез мезо-арилзамещенных порфиринов с длинноцепочечными гидрофобными заместителями с использованием дипирролилметанов и монопиррольной конденсации. Данные липопорфирины обладают жидко-кристаллическими свойствами и могут быть использованы для создания супрамолекулярных наноразмерных ансамблей с липидами.

ВВЕДЕНИЕ

Порфирины обладают уникальной структурой, благодаря которой они занимают особое место среди биологически активных соединений. Как известно, в биологических системах порфирины функционируют в большинстве случаев только в составе сложноорганизованных мембранных ансамблей. Ранее были созданы липопорфириновые ансамбли для моделирования процессов переноса электронов и транспорта кислорода [1].

В настоящее время супрамолекулярные ансамбли нанометровых размеров на основе амфифильных порфиринов и липидов представляют собой перспективные объекты для нанотехнологии [2,3]. Введение тетрапиррольных соединений в липидные агрегаты открывает возможность получения супрамолекулярных ансамблей с принципиально новыми свойствами. Данные комплексы могут найти широкое применение для транспорта лекарственных препаратов, диагностики, создания сенсоров для молекулярного узнавания, изучения процессов фаго- и эндоцитоза.

Присутствие липидной составляющей обеспечивает способность подобных ансамблей к самоорганизации. В то же время, порфириновая составляющая позволяет использовать оптическую спектроскопию для исследования различных взаимодействий, таких, как, например, процессы межмолекулярного

узнавания. Сопряженная конъюгированная 20-π-электронная система макроцикла порфирина служит удобным зондом для детектирования слабых межмолекулярных взаимодействий с молекулой «гостя» при помощи спектральных методов, среди которых успешно используются такие методы как ЯМР, УФ, КД, ИК- и Рамановская спектроскопия. Процессы агрегации-деагрегации порфиринов при взаимодействии с лигандами могут быть оценены по интенсивности флуоресценции и изменению цвета раствора.

Поскольку необходимым условием получения супрамолекулярных ансамблей в водных средах является амфифильность самоорганизующихся молекул, в молекулы порфиринов необходимо ввести структурные фрагменты липидов, например, углеводородные остатки с различной длиной цепи. Показано, что такие соединения обладают жидко-кристаллическими свойствами [2]. Жидкие кристаллы на основе порфиринов представляют большой интерес для оптоэлектроники и устройств отображения и хранения информации [3].

Широкое применение порфиринов в технике, технологии и медицине ограничено малой доступностью большинства порфиринов, многие из которых получают с весьма низким выходом. В связи с этим особый интерес и актуальность приобретают вопросы химии синтетических порфиринов. В этом плане привлекательны порфирины, содержащие в мезо-положениях арильные заместители, которые можно подвергать разнообразным химическим превращениям [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашей работы явился синтез липофильных мезо-замещенных тетрафенилпорфиринов для создания наноразмерных супрамолекулярных ансамблей

с липидами. Для синтеза были выбраны методы на основе дипирролилметанов и монопиррольной конденсации, которые позволили получить симметричные *транс*-замещенные порфирины типа A_2B_2 и A_4 .

Ранее были синтезированы липопорфирины, имеющие 4 или 8 остатков высших жирных спиртов, кислот, стероидов и природных липидов, связанных с молекулой тетрафенилпорфирина [1, 3, 5]. Ковалентное присоединение липофильных остатков высших жирных кислот и спиртов к молекуле порфирина осуществляли, исходя из ди-, тетра- и окта(оксифенил)производных тетрафенилпорфиринов, соответственно ацилированием хлорангидридами высших жирных кислот [3] или алкилированием алкилбромидом [5]. Методом получения оксифенилпорфиринов служил гидролиз метоксипроизводных тетрафенилпорфиринов, которые синтезируют конденсацией пиррола с соответствующими метоксибензальдегидами [6].

Мы предлагаем альтернативный подход к синтезу липопорфиринов, согласно которому остатки высших жирных кислот и спиртов вводят в молекулы бензальдегидов на начальных стадиях синтеза порфиринов. Длина гидрофобных заместителей в порфиринах была выбрана нами в соответствии с размером гидрофобной области природных фосфолипидов, образующих биологические мембраны. Были получены *мезо*-арилдипирролилметаны (3) и (4), имеющие длинные гидрофобные

заместители [7]. *Мезо*-арилзамещенные дипирролилметаны (3) и (4) синтезировали с высокими выходами (75% и 55%) конденсацией замещенных бензальдегидов (1) и (2) с большим избытком пиррола, выступающего в роли реагента и растворителя по методу [8]. Замещенные бензальдегиды (1) и (2) получали ацилированием или алкилированием *n*-гидроксibenзальдегида, соответственно, хлорангидридом миристиновой кислоты и тетрадецилбромидом.

Порфирины (5) и (6) получали конденсацией соответствующих *мезо*-арилзамещенных дипирролилметанов (3) и (4) с бензальдегидом в присутствии эфира трехфтористого бора, с последующим окислением образующегося порфириногена до порфирина под действием производных бензохинона (Схема 1). Очистку целевых порфиринов (5) и (6) осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход 5,15-бис(4-тетрадецилоксифенил)-10,20-дифенилпорфирина (6) составил 50%, 5,15-бис(4-тетрадеканойлоксифенил)-10,20-дифенилпорфина (5) - 38%.

Структура и индивидуальность полученных соединений была подтверждена данными ТСХ, ИК-, УФ- и ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Для получения симметричных 5,10,15,20-тетрафенилпорфиринов (8)-(10) мы использовали усовершенствованный метод монопиррольной конденсации [9].

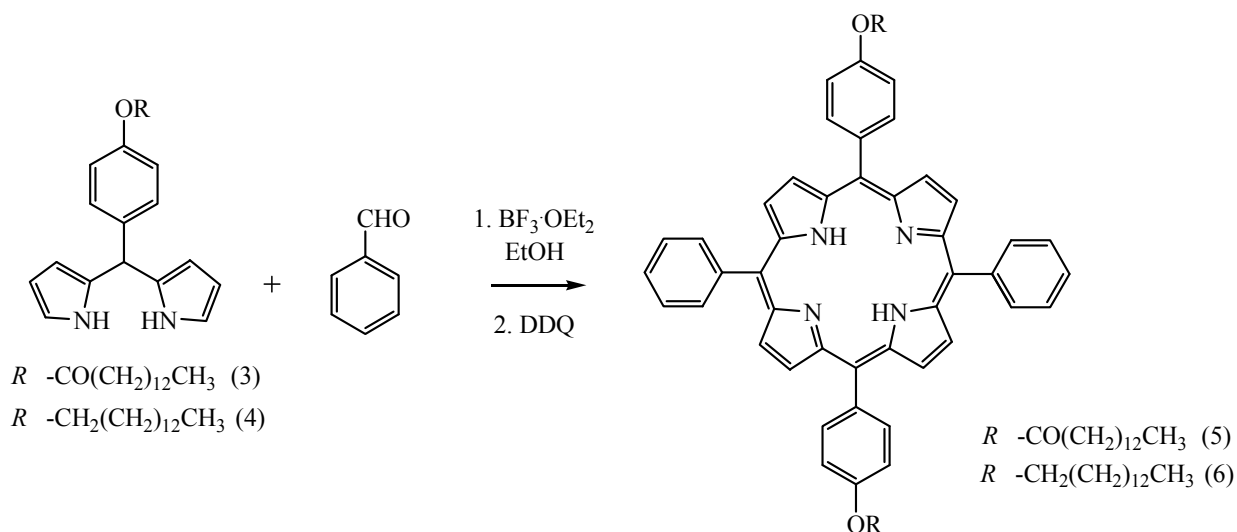


Схема 1.

Первоначально предложенный Ротмундом и Адлером метод монопиррольной конденсации заключается в конденсации бензальдегида и пиррола в кипящей пропионовой кислоте [10]. Выходы этой реакции составляют 20% с простыми бензальдегидами, однако, метод имеет большие ограничения. Позднее Линдсей и соавторы разработали альтернативную процедуру, позволяющую получать порфирины с высокими выходами, используя лабильные альдегиды [9]. Синтетическая

стратегия заключается в выборе условий реакции, при которых образование циклического тетраарилпорфириногена термодинамически более выгодно, чем образование линейных полипирролилметанов. Было показано, что максимальные выходы порфиринов достигаются при концентрациях бензальдегида и пиррола, равных 10^{-2} М. Согласно данному методу нами были синтезированы симметричные порфирины (8)-(10), исходя из пиррола и замещенных альдегидов (1), (2), (7) (Схема 2).

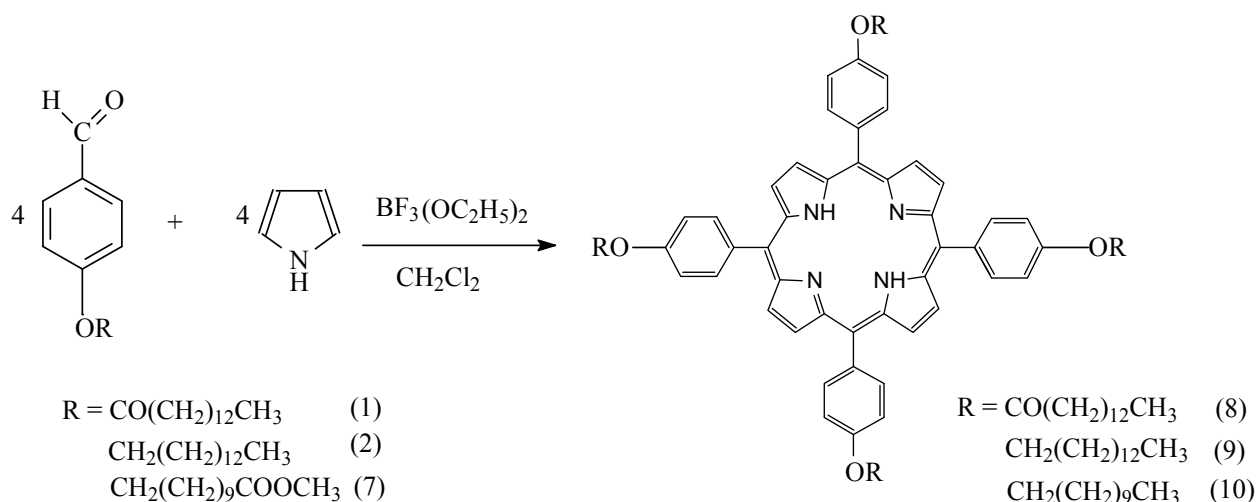


Схема 2.

Образование порфиринов (5),(6),(8)-(10) было подтверждено данными электронной спектроскопии. В электронном спектре на границе УФ и видимой области имеется полоса Соре при 420 нм, а также присутствуют 4 полосы поглощения, что свидетельствует об образовании порфириновых систем. Структура и индивидуальность соединений (5), (6), (8)-(10) были подтверждены данными ТСХ, электронной и ^1H ЯМР-спектроскопии.

Полученные порфирины с длинными гидрофобными цепями имеют хорошую растворимость в органических растворителях. Простая эфирная связь обладает высокой стабильностью, что позволит осуществлять дальнейшую модификацию порфиринов в различных условиях. Порфирин (8) будет подвергнут основному гидролизу для получения амфифильного липопорфирина со свободными терминальными карбоксильными группами, которые также дают возможность провести модификацию структуры порфирина. Наличие в

порфиринах длинноцепочечных остатков высших жирных кислот и спиртов позволит включать эти соединения в мицеллы и модельные фосфолипидные мембраны без нарушения их целостности и создавать супрамолекулярные ансамбли на мембранном уровне.

Были проведены предварительные эксперименты по солюбилизации порфирина (6) в мицеллах при соотношениях порфирин: детергент 1:100, 1:200, 1:400. В качестве детергента использовали лизо-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (LPPC), который является лизо-производным природного фосфолипида – дипальмитоилфосфатидилхолина. Анализ спектров флуоресценции соединения (6) при различных концентрациях порфирина в составе мицелл LPPC показал, что при увеличении содержания порфирина в мицелле происходит самотушение флуоресценции. Это подтверждает способность к эффективному встраиванию порфиринов с длинноцепочечными остатками в липидные агрегаты.

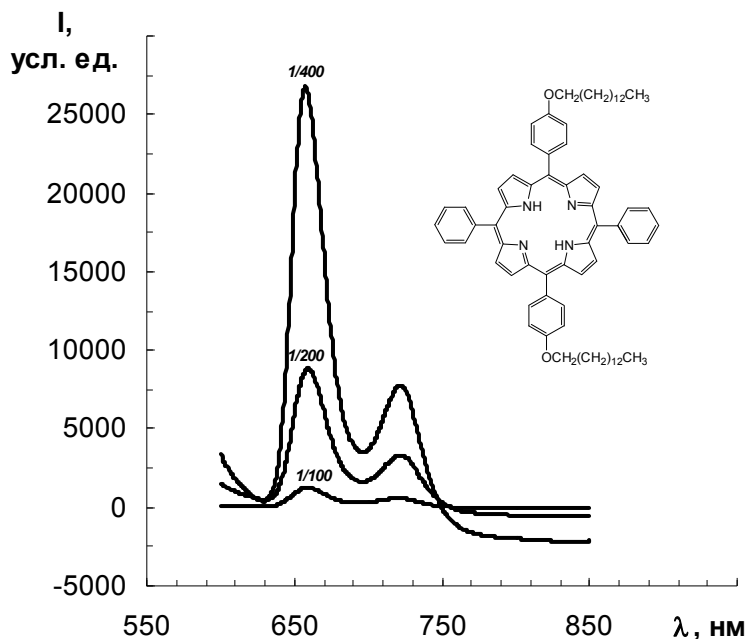


Рис.1 Спектры флуоресценции соединения (6) при различных концентрациях порфирина в составе мицелл из LPPC (соотношение порфирин:детергент (мольн) 1:100, 1:200, 1:400, $\lambda_{ex}=513$ нм).

Методом ДСК было показано, что липопорфирины (5,6) обладают жидко-кристаллическими свойствами, что	открывает возможность их использования в качестве материалов для нанотехнологий.
---	---

ЛИТЕРАТУРА:

1. С.С.Пикуз, Ю.Л.Себякин. //Биоорг. химия. – 1996. – Т. 22. – С. 725-736.
2. R.Bimal Patel, S.Kenneth Suslik. //J.Am.Chem.Soc. – 1998. – Vol. 120. – P. 11802-11803.
3. Miao Yu, Guo. A Liu and Xiao L. //J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2005. – Vol. 9. – P. 231-239.
4. J.Stephen, Vigmond, C.Martin. Chang. //Tetrahedron Letters. – 1994. – Vol. 35. – P. 2455-2458.
5. А.С.Семейкин, О.И.Койфман, Г.Е.Никитина, Б.Д.Березин. //Ж. Общ. Хим. – 1984. – Т. 54, вып. 7. – С. 1599-1603.
6. С.А.Сырбу, А.С. Семейкин. //Ж. Орг. Хим. – 1999. – Т. 35, № 10. – С. 1262-1265.
7. И.Н.Федулова, Н.А.Брагина, А.Ф. Миронов. //Вестник МИТХТ. – 2006. – Т.1, №1. – С. 50-52.
8. Chang-Hee Lee, Jonathan S. Lindsey. //Tetrahedron Letters. – 1994. – Vol.50. – P. 11427-11440.
9. J.S.Lindsey, Hsu H.C., I.C. Schreiman. //Tetrahedron Lett. – 1986 – Vol. 27, № 41. – P.4969 – 4970.
10. A.D.Adler, F.Longo, J.Finarely, J.Goldmacher, L.Kosakoff. //J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32. – P.476.

С.В.Цуканов,
В.Д.Румянцева,
А.Ф.Миронов

ФОРМИЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ *м*- И *п*- ИЗОМЕРОВ ТЕТРААНИЗИЛПОРФИРИНОВ

УДК 547.979.733

*И*сследована реакция формилирования по Вильсмейеру металлокомплексов изомерных *м*- и *п*-метоксизамещенных тетрафенилпорфиринов. Показано, что формилпроизводные *м*-изомеров образуют продукты циклизации не только в растворах, но и в твердом состоянии. Способность к подобным превращениям уменьшается в ряду $Co > Cu > Ni > Pd > Pt$.

Платиновые и палладиевые комплексы порфиринов широко используется в аналитической биохимии в качестве меток для люминесцентного иммуноанализа [1-3]. Метод основан на иммунохимической реакции антиген-антитело и благодаря своей уникальной специфичности используется для определения различных биологически активных соединений, включая белки, полисахариды, гормоны, антибиотики, лекарства и др. При иммунофлуоресцентном методе регистрация осуществляется за счет флуоресцентной метки, в качестве которой могут быть использованы Pt- и Pd-комплексы порфиринов, предварительно введенные в состав индикаторной молекулы антигена или антитела [4].

Для более эффективного присоединения металлопорфирина к белку может быть использована формильная и другие функциональные группы [5].

Ранее нами был осуществлен синтез платинового комплекса β -формил-тетра-*мезо*-(*п*-метоксикарбонилфенил)порфирина [6]. Однако этот комплекс получался с сравнительно низким выходом (29%) и имел плохую растворимость. Поэтому в настоящей работе в качестве исходных соединений нами были взяты тетра-*мезо*-фенилпорфирины, содержащие в *мета*- и *пара*- положениях фенильного кольца метоксильные группы. Можно было ожидать, что подобные комплексы будут иметь лучшую растворимость. Наряду с Pt- и Pd-производными в настоящей работе

также была исследована реакционная способность при формилировании по Вильсмейеру комплексов с другими металлами (Co, Cu и Ni). При этом особое внимание было уделено стабильности полученных формилпроизводных и изучению влияния метоксильной группы в фенильном радикале на возможные последующие превращения.

Формилирование изомеров (I) и (II) проводили при кипячении растворов в хлороформе с комплексом Вильсмейера, полученным взаимодействием равных объемов диметилформамида и оксохлорида фосфора при 0°C. Далее металлокомплексы β -формилпорфиринов (III) и (IV) подвергали хроматографической очистке. Оказалось, что для всех металлов выход формилпроизводных в случае *м*-изомера (III) значительно ниже, чем для *п*-изомера (IV) (таблица). Даже для наименее активного Pt-комплекса ТФП (*п*-OCH₃)₄ он составил 77.6%, что близко к выходу формил-Pt-тетра-*мезо*-толилпорфирина [7]. Причиной снижения выхода является более высокая вероятность образования побочных продуктов циклизации в случае *м*-изомера. Нами было показано, что медный комплекс (IIIг) при хранении превращался в 2 продукта циклизации (Vг) и (VIг). Структура этих соединений подтверждена данными масс-спектров: m/z 806.1 и 821.2 соответственно. Электронные спектры формилпроизводных и продуктов циклизации аналогичны литературным данным [8].

Никелевый комплекс (IIIд) оказался более устойчивым, однако масс-спектр показывает наличие небольшого количества продуктов циклизации. В отличие от этих двух соединений кобальтовый комплекс (IIIе) наиболее легко замыкается в кетон (VIе) с m/z 817.9. Вещество имеет темно-зеленый цвет, меньшую величину R_f и значительный

батохромный сдвиг (~50 нм). *n*-Изомер (**IIe**) дает формилпроизводное (**IVe**) с хорошим выходом. При синтезе Pd-комплекса (**IIIб**) продукт выделяли в неизменном состоянии при хроматографической очистке в хлористом метиле. Если же использовать нестабилизированный этанол хлороформ,

то он во время очистки замыкался в соединения (**VIб**) и (**Vб**) в соотношении (2:3). При стоянии на свету раствора соединения (**IIIб**) он постепенно изменяет окраску на бурую, а раствор соединения (**Vб**) при стоянии на свету за несколько дней превращается в кетон (**VIб**).

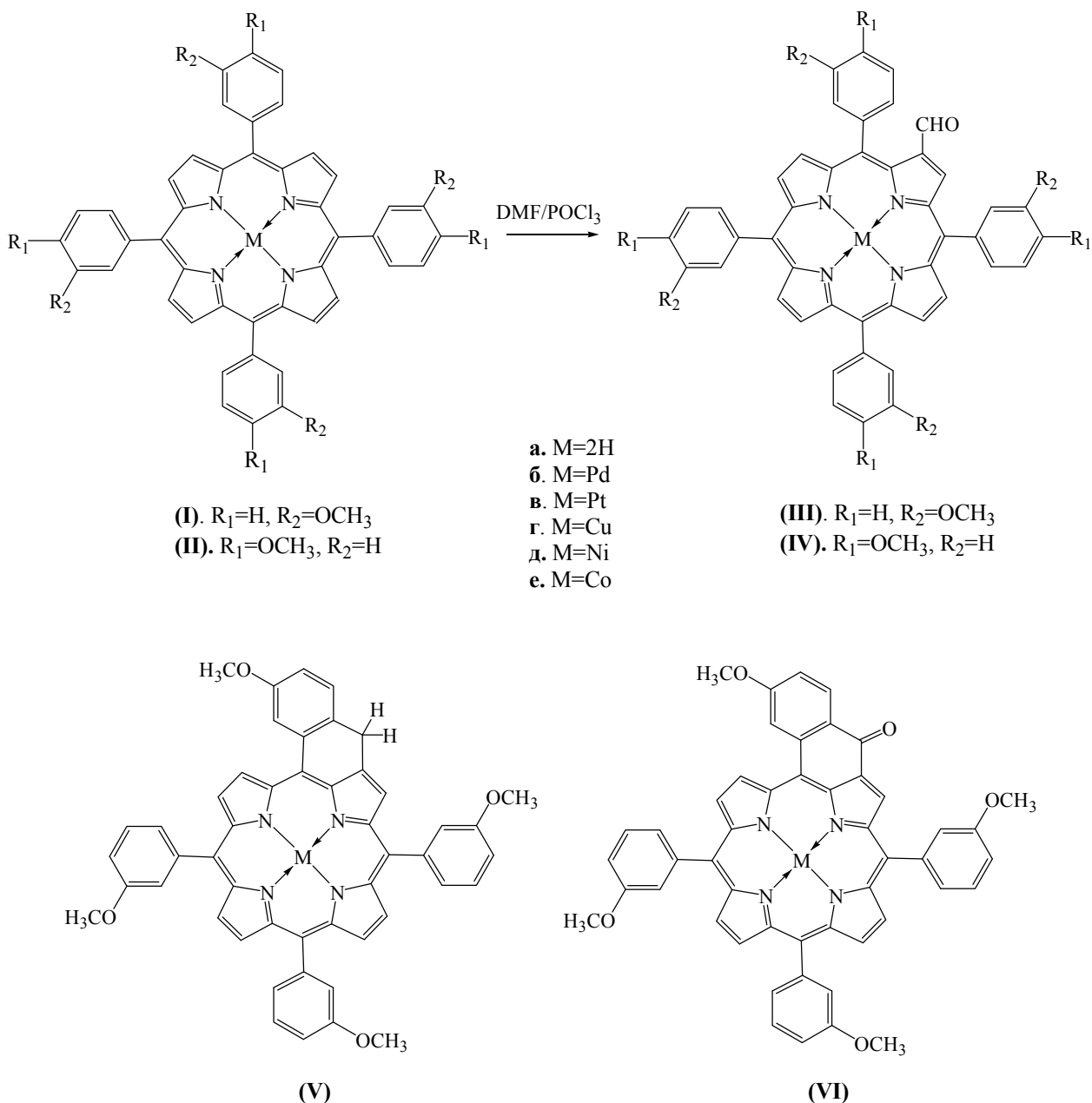


Рис.1. Схема формилирования металлокомплексов порфиринов.

Pt-комплекс (**IIIв**) не претерпевал изменений даже при обработке TsOH и хлоранилом [8] в смеси хлороформ бензол (100:1), что свидетельствует о наименьшей реакционной способности Pt-комплекса. Направленный синтез комплекса (**VIв**) мы провели, исходя из Cu-комплекса (**VIг**), удалив медь смесью ТФК- H_2SO_4 (6:1), с образованием свободного вердина (**VIа**).

Введение платины осуществляли действием *цис*-бис(бензонитрил)дихлорплатины (**II**) в бензонитриле [9] с выходом 66.5%.

Следует отметить значительно меньшую растворимость формилпроизводных *n*-изомера по сравнению с *m*-изомерами, что полностью согласуется с литературными данными для ТФП(*n*- OCH_3)₄ [10]. Таким образом, из металлокомплексов

формилпорфиринов наиболее удачными для применения в качестве фосфоресцентной метки является

соединение (IVв), которое получается с высоким выходом и устойчиво в кислой среде.

Формилирование металлокомплексов ТФП

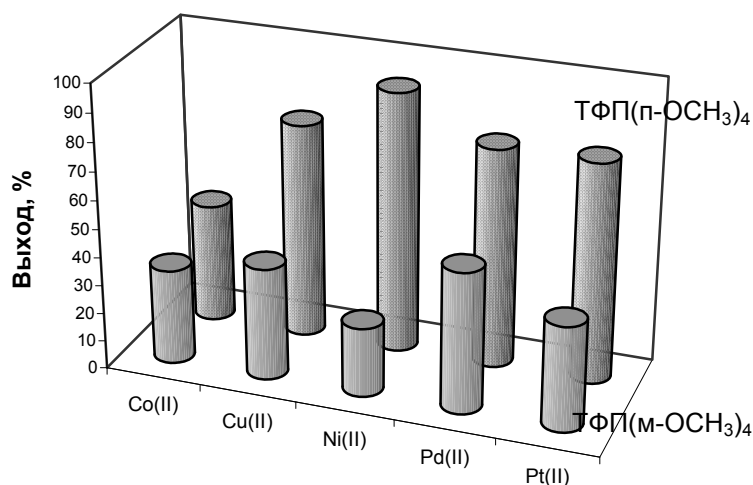


Рис. 2. Диаграмма выходов формилпорфиринов.

Все металлокомплексы формилпорфиринов в электронных спектрах имеют bathochromный сдвиг на 12-15 нм по сравнению с исходными соединениями (I) и (II), а в ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний C=O ~1660-1670 см⁻¹, а для вердинов ~1645-1650 см⁻¹, что соответствует литературным данным [11].

Эти результаты с учетом работ других авторов [8,12,13] свидетельствуют о серьезном влиянии природы центрального иона металла и положения электронодонорного заместителя в фенильном кольце на внутримолекулярную циклизацию и реакционную способность порфирина. Если в предыдущих исследованиях внутримолекулярная циклизация наблюдалась преимущественно при деметаллировании в сильноокислой среде, то мы обнаружили ее при каталитическом количестве ионов водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР в шкале δ (м.д.) получены на приборе Bruker DPX-300 (300 МГц) (Германия) для растворов в дейтерохлороформе с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Электронные спектры записаны на спектрометре Jasco 7800 (Япония) в хлороформе. Масс-спектры измерены на приборе Bruker Ultraflex TOF

(Германия). ИК-спектры получены на ФТ-спектрометре Bruker EQUINOX55 (Германия) в таблетках с KBr. Контроль за протеканием реакций осуществляли и индивидуальность полученных соединений доказывали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Chemapol, Чехия) в хлороформе. Препаративную и колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (Merck, Германия). ВЭЖХ выполняли на хроматографе Waters «Breeze» на колонке Nova-Pack с 18.4 мм, 4.6×150 мм. Соединения (IIIв), (IVв) элюировали смесью 10% А – 90% В (элюент А: Н₂О; элюент В: ацетон-ацетонитрил, 6:4), детектировали при 400 нм.

Общая методика формилирования металлопорфиринов.

К кипящему раствору металлопорфирина в сухом хлороформе прибавляли комплекс Вильсмейера, приготовленный из равных объемов DMF и POCl₃ при 0°C. Реакционную смесь кипятили, по окончании реакции охлаждали и выливали при интенсивном перемешивании в насыщенный раствор ацетата натрия. Органическую фазу отделяли, промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, упаривали и перекристаллизовывали.

Платиновый (II) комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (IIIв) получали по общей методике формилирования из 39.5 мг (0.043 ммоль) платинового комплекса порфирина (Iв) в 50 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 6 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IIIв) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 15 мг (37.0%) комплекса (IIIв); время удерживания 140 сек; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 415.2 (261), 518.2 (23.1), 559 (18.2); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C=O); масс-спектр, m/z: 954.4 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 9.46 (1H, с, β -H), 9.30 (1H, с, CHO), 8.82 (6H, с, β -H), 7.70 (12H, м, Ph, *o*- и *m*-H), 7.45 (4H, м, Ph, *n*-H), 3.95 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 61.50, H 4.08, N 5.76. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 61.57, H 3.80, N 5.86.

Платиновый (II) комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(*n*-метоксифенил)порфирина (IVв) получали по общей методике формилирования из 25 мг (0.027 ммоль) платинового комплекса порфирина (IIв) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IVв) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Пластинки красного цвета. Получали 20 мг (77.6%) комплекса (IVв); время удерживания 300 сек; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418.8 (246), 522.6 (20.8), 560 (17); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O); масс-спектр, m/z: 956.3 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 9.47 (1H, с, β -H), 9.36 (1H, с, CHO), 8.8 (6H, с, β -H), 8.1 (8H, м, Ph, *o*-H), 8.07 (8H, м, Ph, *m*-H), 4.13 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 61.41, H 3.77, N 5.86. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 61.57, H 3.80, N 5.86.

Палладиевый комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (IIIб) получали по общей методике формилирования из 35 мг (0.042 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (Iб) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 1,5 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IIIб) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Пластинки красного цвета. Получали 18 мг (49.8%) комплекса (IIIб); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 429.4 (313), 534.0 (18.9), 572.2 (14.8); ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1669 (C=O); ¹H-ЯМР: 9.48 (1H, с, β -H), 9.33 (1H, с, CHO), 8.89 (1H, д, β -H), 8.82 (5H, м, β -H), 7.7 (12H, м, Ph, *o*- и *m*-H), 7.34 (4H, м, Ph, *n*-H), 3.96 (12H, с, OCH₃). Найдено, %: C 67.48, H 4.08, N 6.14. C₄₉H₃₆N₄O₅Pt. Вычислено, %: C 67.86, H 4.18, N 6.48.

Палладиевый комплекс 2-формил-5,10,15,20-тетракис(*n*-метоксифенил)порфирина (IVб) получали по общей методике формилирования из 11 мг (0.013 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (IIб) в 20 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 1.0 мл (0.013 ммоль) DMF и 1.0 мл (0.011 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. Фракцию, содержащую порфирин (IVб) (R_f=0.2), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 8.8 мг (77.4%) комплекса (IVб); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 432.8 (244), 536.8 (19.3), 575.6 (15.1); ¹H-ЯМР: 9.45 (1H, с, β -H), 9.35 (1H, с, CHO), 8.80 (6H, м, β -H), 8.05 (8H, м, Ph, *o*-H), 7.26 (8H, м, Ph, *m*-H), 4.09 (12H, с, OCH₃).

Палладиевый комплекс 3,2'-метилден-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (Vб) и палладиевый комплекс 3,2'-карбонил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (VIб) При проведении реакции по общей методике формилирования из 67 мг (0.08 ммоль) палладиевого комплекса порфирина (Iб) в 30 мл хлороформа. Комплекс Вильсмейера готовили из 2.0 мл (0.026 ммоль) DMF и 2.0 мл (0.021 ммоль) POCl₃. Реакционную массу кипятили 2 ч с обратным холодильником. При колоночной хроматографии органической фазы в хлороформе было получено 3 фракции

(Vб), (IIIб), (VIб). Фракции упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол.

Соединение (Vб). Получали 9 мг (13.2%); $R_f=0.57$ в системе хлороформ-этанол, 15:1; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 436.0 (118), 552.2 (8.8), 588.2 (7.4), 667.0 (6.9); масс-спектр, m/z : 849.1 $[M]^+$.

Соединение (VIб). Получали 7 мг (10.1%); $R_f=0.36$ в системе хлороформ-этанол, 15:1; электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 459.0 (155), 626.0 (13.9); ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O); масс-спектр, m/z : 864.2 $[M]^+$; ^1H -ЯМР: 9.27 (1H, д, β -H), 9.23 (1H, с, β -H), 8.74, 8.60, 8.59, 8.55, 8.54 (1+1+1+1+1H, 5д, β -H), 8.41 (1H, д, цикл. Ph, m -H), 7.62 (10H, м, Ph, o - и m -H), 7.3 (3H, м, Ph, n -H), 6.92 (1H, дд, цикл. Ph, n -H), 3.99, 3.97, 3.96 (6+3+3H, 3с, OCH₃).

Платиновый (II) комплекс 3,2'-карбонил-5,10,15,20-тетракис(м-метоксифенил)порфирина (VIв). 30 мг (0.04 ммоль) порфирина (VIa) растворяли в 20 мл бензонитрила, добавляли 28.3 мг (0.06 ммоль) *цис*-бис(бензонитрил)дихлорплатины (II) и кипятили в токе азота 2 ч. Бензонитрил упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле в хлороформе, отбирали наиболее подвижную зеленую фракцию, содержащую комплекс (VIв) ($R_f=0.15$). Раствор упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол. Получали 25 мг (66.5%) комплекса (VIв); электронный спектр, $\lambda_{\max}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 450.0 (123), 609.8 (17.4); масс-спектр, m/z : 951.6 $[M]^+$; ^1H -ЯМР: 9.22 (1H, д, β -H), 9.18 (1H, с, β -H), 8.71, 8.56, 8.55, 8.52, 8.50 (1+1+1+1+1H, 5д, β -H), 8.41 (1H, д, цикл. Ph, m -H), 7.62 (10H, м, Ph, o - и m -H), 7.31 (3H, м, Ph, n -H), 6.92 (1H, дд, цикл. Ph, n -H), 3.99, 3.97, 3.95 (6+3+3H, 3с, OCH₃).

ЛИТЕРАТУРА:

1. А.П.Савицкий, Д.Б.Папковский, Г.В.Пономарев. //ДАН СССР. – 1989. – Т. 304. – С. 1005-1008.
2. Н.С.Осин, А.В. Лепешкина, В.Д.Румянцева, Д.Б. Папковский, З.Б.Иткин, Г.В.Пономарев, С. А.Павицкий, В.Г.Петухов, А.Ф.Миронов. Способ проведения иммуноанализа: А.с. СССР 1561042.// Б.И. 1990. №16. С. 192.
3. R.R.De Haas, van Gijlswijk R.P., van der Tol E. et al. //J. Histochem. Cytochem. – 1999. – Vol. 47. – P. 183-196.
4. D.B.Papkovsky, D'Riordan. // J. Fluorescence. – 2005. – Vol. 15. – P. 569-584.
5. A.E.Soini, D.V.Yashunsky, D.V.Meltova. // J. Porphyrins Phthalocyanines. – 2001. – Vol. 5. – P. 735-741.
6. В.Д.Румянцева, Л.И.Коноваленко, Е.А.Нагаева, А.Ф.Миронов. //Биоорган. химия. – 2005. – Т. 31. – С. 103-107.
7. J.W.Buchler, C. Dreher, G. Herget. // Lieb. Ann. Chem. – 1988. – S. 43-54.
8. Ю.В.Ишков, З.И.Жилина. //ЖОрХ. – 1995. – Т. 31. – С. 136-139.
9. W. W.-S.Lee, K.-Y.Wong, X.-M.Li, Y.-B.Leung, C.-S.Chan, K.S.Chan. //J. Mater. Chem. – 1993. – Vol. 3. – P. 1031-1035.
10. Б.Д.Березин, Н.С.Ениколопан. Порфирины: Структура. Свойства. Синтез. – М.: Наука, 1985. – С. 78.
11. K.Henrick, P.G.Owston, R.Peters, P.A.Tasker. //Inorg. Chim. Acta. – 1980. – Vol. 45. – P. L161-L163.
12. H.J.Callot, E.Schaefer, R.Cromer, F.Metz. //Tetrahedron. – 1990. – Vol.46. – P. 5253-5262.
13. L.Barloy, D.Dolphin, D.Dupre, T.P. Wijesekera //J. Org. Chem. – 1994. – V. 59. – P. 7976-7985.

Ю.А. Стрижакова,***Т.В. Усова,****В.Ф. Третьяков*****РГУ нефти и газа им. М.И. Губкина****ГОРЮЧИЕ СЛАНЦЫ –
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК
СЫРЬЯ ДЛЯ ТОПЛИВНО-
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

УДК 662.67

Представлена информация о мировых ресурсах горючих сланцев и перспективных направлениях их использования. Показано, что горючие сланцы можно рассматривать в качестве альтернативного источника углеводородного сырья (моторное топливо, химические продукты).

Горючие полезные ископаемые составляют основу мирового топливно-энергетического комплекса, который в настоящее время базируется, главным образом, на нефти. В 2000 году ее потребление достигло 4 млрд. тонн в год, что составляет 40% от общего топливно-энергетического баланса. Остальные 60% восполняют уголь (25%), природный газ (25%), ядерная энергия (7%) и энергия водорода (3%) [1]. Прогнозируется ежегодное увеличение объема потребления на 2.0-2.5%. Однако, принимая во внимание темпы развития таких стран как Китай, Индия, Бразилия, которые в последние годы резко увеличили свои потребности в энергоносителях, интенсивность добычи будет возрастать в еще большей степени (в 2004 г. в Китае было добыто 175 млн. тонн сырой нефти, импортировано 117 млн. тонн, что составило 6.3 % мирового объема торговли нефтью, 23% от импорта США и 56% от нефтяного импорта Японии) [2]. При этом из потенциальных нефтяных ресурсов мира (246.5 млрд. т) уже добыто 110 млрд. т, а ежегодный прирост запасов не восполняет их убыль [2]. Кроме того, современные прогнозы показывают только постоянный рост цен на топливные ресурсы, особенно на нефть. И, надо отметить, такие прогнозы не могут предусмотреть климатические и политические составляющие, которые также приводят к резкому удорожанию топливно-сырьевых ресурсов.

Мировые нефтяные и газовые ресурсы неравномерно распределены на Земле: основная масса их залегает на территории стран Персидского залива (30% мировой добычи) и Северной Америки (20%); 15 – 20% приходится на другие регионы, такие как Россия, Иран, Китай, Норвегия, Мексика, Венесуэла, Англия. Многие страны лишены существенных запасов нефти и газа, однако обладают значительными запасами других горючих ископаемых – углей и горючих сланцев. В этих странах, например в Южной Африке, уголь широко используется в качестве основного энергетического и химического сырья.

Российская минерально-сырьевая база представляет собой фундамент жизнедеятельности государства. На протяжении долгих лет основную массу валютных поступлений составлял экспорт природных ресурсов страны. Основу современного российского экспорта продолжают составлять энергоносители и сырье (в 2002 г. их доля составила более 70%), которые стали определяющим источником бюджетных доходов страны. Такая «топливно-сырьевая специализация», которая вполне устраивает развитые страны-импортеры, приводит к негативным последствиям для экономики страны.

Известно, что все крупнейшие месторождения нефти России были введены в эксплуатацию еще в советские времена. В течение последних десяти лет велись работы лишь по интенсификации добычи на них, объем геологоразведочных работ сократился более чем в 4 раза, прирост разведанных запасов не компенсирует добычу, действующие месторождения выработаны более чем на 50%, доля трудноизвлекаемых запасов достигла 55%, обводненность добываемой нефти в целом по отрасли превышает 80%.

При этом, несмотря на то, что по потенциальным ресурсам углеводородов Россия занимает в мире место в десятке лидеров, активных запасов при существующих объемах добычи хватит по разным оценкам на 10-20 лет. Большая часть потенциальных ресурсов сконцентрирована в труднодоступных северных районах со сложными условиями эксплуатации и транспортировки, что многократно увеличивает их себестоимость. По прогнозам, вектор добычи будет постепенно сдвигаться на территории еще более удаленные как от основных районов внутреннего потребления, так и от традиционных экспортных рынков сбыта, что также требует сооружения масштабной транспортной инфраструктуры. Значительная часть новых месторождений находится на территории с исключительно тяжелыми природными условиями, что приведет к еще большему удорожанию их разработки. В настоящее время в мире отсутствует опыт добычи нефти в таких природных условиях. В дополнение следует отметить, что на комплексную подготовку (разработку и создание инфраструктуры) нового месторождения к добыче требуется около 10 лет.

Таким образом, высокая доля нефти, нефтепродуктов и газа в экспорте и внутреннем рынке страны ставит экономику России в зависимость от мировой конъюнктуры цен на эти товары. Очевидно, что сохранение такой односторонней направленности ведет к замедлению темпов экономического роста страны, постепенному отставанию от других стран в области научно-технического прогресса (для сравнения - при наличии крупной научной базы в настоящее время Россия занимает на мировом рынке наукоемкой продукции лишь 0.3 %, в то время как доля США составляет 36%, Японии – 30%) и эффективности производства, а, следовательно, и к утрате способности к самостоятельному развитию.

В таких условиях решающее значение приобретает стратегия социально-экономического развития на длительную перспективу, т.е. ориентирование на более

рациональное использование сырьевых, производственных и финансовых ресурсов, реализация имеющегося научно-технического потенциала и освоение высоких технологий.

Вовлечение в топливный баланс местных топлив – горючих сланцев и углей – одно из направлений стабилизации функционирования региональных теплоэнергетических комплексов страны. Кроме того, развитие регионального топливного комплекса позволит избежать зависимости от нестабильности поставок топливной отрасли, сохранить и создать дополнительные рабочие места.

В стратегическом отношении вовлечение местных топлив повышает эффективность использования традиционных топливных ресурсов (качественные угли, нефть, газ), запасы которых ограничены. Именно поэтому это направление в последнее время все чаще можно встретить в программах развития, как отдельных регионов, так и ряда стран. Так, например, одним из направлений долгосрочной целевой программы республики Беларусь по обеспечению не менее 25% объема производства электрической и тепловой энергии за счет использования местных топлив и альтернативных источников энергии на период до 2012 года, является проведение НИОКР в области разработки технологии использования горючих сланцев и горючих отходов в энергохимическом производстве, газификации и сжигания бурых углей месторождений республики и т.п.

В качестве альтернативных источников углеводородного сырья могут рассматриваться природный газ и твердые горючие ископаемые – уголь и горючие сланцы. В мировом опыте имеются примеры решения подобных проблем: производство синтетических топлив из синтез-газа, полученного газификацией бурых углей в ЮАР (заводы «Сасол-1», «Сасол-2» и «Сасол-3»), переработка горючих сланцев месторождения Ирати в Бразилии (процесс «Петросикс»), переработка горючих сланцев провинции Фушунь, КНР, комплексная переработка горючих сланцев в Эстонии.

Горючие сланцы, разведанные запасы которых в России и за рубежом очень велики (табл.1-3), среди известных источников твердых горючих ископаемых заслуживают особого внимания. Одним из основных преимуществ горючих сланцев перед другими видами твердых горючих ископаемых, является высокое атомное соотношение Н/С в их органической массе, равное в некоторых случаях 1.7 (нефть 1.9; уголь 0.4-0.5), а также уникальный состав органического вещества, позволяющий получать на их основе широкий спектр химической продукции, в том числе

моторных топлив и высококачественных смазочных масел.

В 1990 г. специалистами института товароведения и университета г. Болоньи (Италия) при проведении анализа стратегического значения технологий производства синтетических топлив был выполнен сравнительный анализ запасов углеводородного сырья в различных регионах мира (табл. 2), исходя из которого можно сделать вывод, что потенциальные запасы сланцевой смолы как минимум в 5 раз превышают запасы нефти.

Таблица 1. Мировые извлекаемые запасы энергоресурсов на начало 1979 г., млрд. т. усл. топлива [3].

Углеводороды	Доказанные запасы	Потенциальные ресурсы	Всего
Нефть	128.3	305.3	433.6
Сланцевая смола и нефть из битуминозных песков	124.3	531.3	655.6
Газовый конденсат	9.5	16.7	26.2
Всего жидких углеводородов	262.1	853.3	1115.4
Природный газ	88.9	230.4	319.3

Таблица 2. Запасы топлива в различных регионах мира [4, 5].

Регион	Нефть, 10^9 баррель	Газ, 10^{12} м^3	Уголь, 10^9 т		Сланцы (смола), 10^9 баррель	Нефтяные пески (смола), 10^9 баррель
			Антрацит и битум	Бурый и лигнит		
Европа	14	5	34+30	64+37	50-100	-
СНГ	59	45	102	136	3500	1000
Африка	60	8	62		100	-
Средний Восток	662	38	-	-	50	-
Юго-Восток	18	6	-	-	20	-
Китай	24	1	152	14	30-170	-
Индия	8	1	60	2	-	-
Австралия	2	1	45	45	60	-
Мексика	52	2	1	1	-	-
США	34	5	130	130	2000-8000	175
Канада	8	3	-	3	50-160	1400
Латинская Америка	70	5	13	3	-	2000
Всего	1011	120	599+30	398+37	5860 - 12160	4575

Таблица 3. Энергетические ресурсы мира, $1,67 \times 10^{11}$ бар. у. т. [6].

Сырая нефть	Природный газ	Горючие сланцы	Уголь	Нефтяные пески	Уран	Дейтерий
37.0	19.6	79.0	320.0	6.1	1.2×10^5	7.5×10^9

Как видно, мировые запасы горючих сланцев в переводе на нефтяной эквивалент существенно больше запасов нефти и природного газа. По некоторым оценкам

мировых запасов нефти и газа, при сохранении современных уровней добычи и потребления, хватит на 70 лет, а сланцевой «нефти» - на 150-170 лет.

Исходя из разведанных запасов сланцев, этот срок увеличивается в несколько раз [7]. Автор [8], анализируя обеспеченность нефтяными ресурсами при сохранении темпов добычи, приводит усредненное значение в 48.3 года (табл. 4). В [9] при оценке имеющихся мировых энергетических ресурсов, приводится соотношение добычи нефти к имеющимся ресурсам, которое составляет 41 год (табл. 5).

Отсутствие данных о ежегодной добыче горючих сланцев не позволяет с определенной точностью рассчитать подобным образом обеспеченность этим видом ресурсов. Однако, ориентируясь на равнозначный порядок запасов сланцев и угля, и, принимая уровень добычи, равным ежегодной добыче угля, можно приблизительно оценить этот срок в 200 лет.

Таблица 4. Запасы и относительные темпы добычи нефти [8].

Страна, континент	Запасы, % от мировых	Обеспеченность, лет (отношение количества запасов к годовой добыче)
Россия	13.9	71.0
Европа (без РФ)	1.9	9.0
Азия (без РФ)	62.6	74.0
Африка	6.6	28.0
Америка	14.6	27.0
в том числе США	1.9	9.4
Австралия	0.4	16.0
В целом по Земле	100	48.3

Таблица 5. Мировые энергетические ресурсы по данным на 1998 год [9].

Углеводороды	Мировые ресурсы, млрд. т	Ежегодная добыча, млрд. т	Обеспеченность, лет (в расчетах использовались величины, переведенные в ед. усл. топлива)
Уголь	486	2.2	218
Нефть	143	3.5	41
Природный газ	132	2.0	63
Горючие сланцы [10]	411	-	-

Таким образом, следует отметить несомненную значимость горючих сланцев как мощного резервного источника энергетического сырья, мировые потенциальные запасы в виде смолы термического разложения которых, согласно прогнозам, могут компенсировать возникающий дефицит энергоресурсов и удовлетворить потребность в энергии.

Из сравнительной характеристики твердых горючих ископаемых следует, что горючие сланцы относятся к наиболее богатым источникам химического сырья (табл. 6). Высокое содержание в них летучих веществ при относительно малом содержании нелетучей горючей массы в остатке является основой для получения не только энергии, но и синтетических жидких топлив. Горючие сланцы среди всех известных твердых горючих ископаемых занимают особое место, поскольку

представляют собой сложный органо-минеральный комплекс. Соотношение органического вещества и минеральной массы в сланцах чаще всего составляет 1:4 или 1:3, реже 1:2 и 1:1, использование их сопряжено с определенными техническими и иногда экологическими трудностями.

В 1944 г. в Энергетическом институте им. Г.М. Кржижановского АН СССР (ЭНИН) под руководством д.т.н. И.С. Галынкера были начаты исследования по использованию пиролиза бурых углей, торфов и горючих сланцев. В 50-е годы был разработан новый способ технологической переработки сланцев, названный «Галотер» [11]. Для нагрева сланцевого сырья по этой технологии в качестве твердого теплоносителя стали использовать собственную горячую золу сланца. Сырьем установок с твердым теплоносителем (УТТ) являются мелкозернистые фракции

сланца (сланцевая мелочь) с размерами частиц 0-25мм, что составляет 60-70% от общего количества добычи. Позднее

зарубежные фирмы («Госко», США, «Лурги», Германия) запатентовали свои аппаратные версии этого процесса.

Таблица 6. Характеристика твердых минеральных топлив [4].

№ п/п	Показатели	Виды топлив				
		Антрацит	Каменный уголь	Бурый уголь	Торф	Горючие сланцы
1	Удельная теплота сгорания, МДж/кг	28.09	30.56	14.6	11.9	11.1
2	Содержание органических веществ, %	85	75	60	58	32
3	Выход летучих (смолы и газа к горючей массе), %	5	30	40	70	80

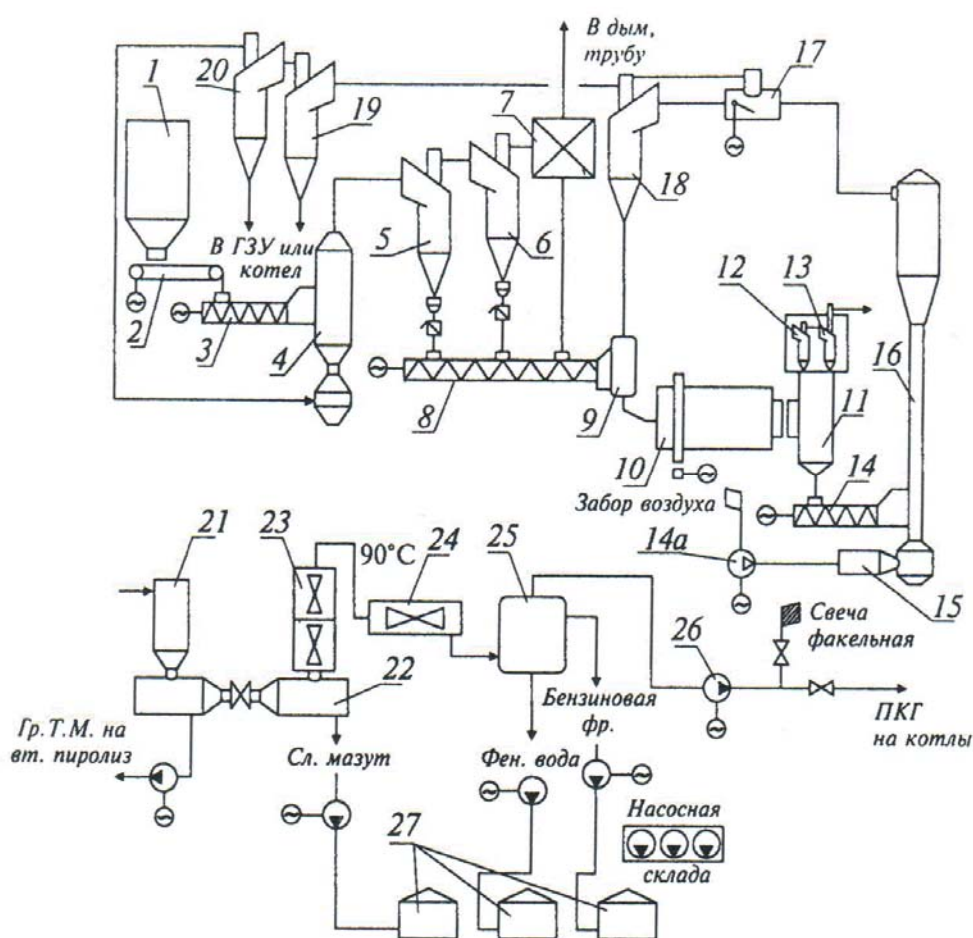


Рис.1. Принципиальная схема установки с твердым теплоносителем для переработки горючих сланцев УТТ (процесс «Галотер»):

1- бункер сырого сланца; 2- питатель (конвейер) сырого сланца; 3- шнек сырого сланца; 4- АФС; 5- ЦСС первой ступени; 6- ЦСС второй ступени; 7- бат. циклон или рук. фильтр; 8- шнек сухого сланца; 9- смеситель; 10- бар.реактор; 11- пыл. камера; 12- циклон парогазовой смеси первой ступени; 13- циклон парогазовой смеси второй ступени; 14- шнек полукокса; 14а- нагнетатель воздуха; 15- топка розжига; 16- АФТ; 17- байпас теплоносителя; 18- циклон теплоносителя; 19- зольный циклон первой ступени; 20 – зольный циклон второй ступени; 21- скруббер; 22- барельет; 23 – воздушный холодильник тяжелых и средних фракций; 24- воздушный холодильник бензиновых фракций и подсмольной воды; 25- сепаратор; 26- газодувка; 27 – металлический резервуар.

Разработка процесса пиролиза и его аппаратного оформления потребовала многолетних исследований и испытаний в лабораторных условиях, на пилотных и демонстрационных установках. Были исследованы процессы переработки горючих сланцев бывшего СССР, в том числе и высокосернистые сланцы Поволжья, и некоторых зарубежных месторождений. С 1946 по 1994 г.г. работы по созданию процесса «Галотер» (рис. 1) проводились под руководством Б.И. Тягунова и В.И. Чикула. Первая пилотная установка мощностью 2.5 т/сутки была построена в 1947 г. и работала до 1952 г. в г. Таллинне на заводе «Ильмарине». На основе этой установки было смоделировано практически все основное оборудование УТТ-200.

В конце 70-х г.г. в г. Кивиыли была создана установка (производительность 15 кг/ч) по сланцу, на которой был тщательно отработан режим пиролиза, а полученные результаты были использованы

при совершенствовании и создании УТТ-500 и УТТ-3000 [11].

На сегодняшний день Эстония располагает самым крупным в мире сланцеперерабатывающим комбинатом в г. Кохтла-Ярве – RAS «Kiviter», сланце-химическим заводом в г. Кивиыли - RAS «Eesti Kivioeli» и объединением АО «Нарвские электростанции». Последнее включает в себя две электростанции Балтийскую и Эстонскую, а также завод масел. Балтийская и Эстонская электростанции являются крупнейшими в мире электростанциями, работающими на горючем сланце. В состав завода масел входит две установки УТТ-3000, на которых производятся сланцевые топливные масла различных фракций и высококалорийный коксовый газ, а также технологическая установка по производству дорожного битума. Применяемая технология позволяет перерабатывать также резиновую крошку, органические отходы нефти и масел.

Таблица 7. Технологические параметры УТТ-3000 [12].

Наименование		Расчетные значения	Фактические значения
Производительность, тонн/ч		139	110 – 130
Потребление электроэнергии, МВт/ч		4.5	4.4
Выход по Фишеру, %		76.9	73-78
Продукты пиролиза на 1 тонну сухого сланца, кг/т	Суммарная сланцевая смола	147.8	135 – 150
	Газовый бензин	9.0	10 - 12
	Газ полукоксования	50.7	44.1 – 50.0
	Подсмольная вода	23.1	23.5 – 31.0
	Полукок для «дожига» в аэрофонтанной топке	769.4	Нет данных
Расход воздуха для сжигания полукокса в аэрофонтанной топке, м ³ /т при н.у.		60000	52000 – 58000
Объем зольного остатка, удаляемого из установки, т/ч		82.7	Нет данных
Качество перерабатываемого горючего сланца	Фракционный состав, мм	0 – 25	0 – 35
	Теплотворная способность, кДж/кг	мин. 8800	7920 – 10730
	Влажность, %	макс. 12.4	10 – 12
Максимальное значение теплотворной способности суммарной сланцевой смолы, кДж/кг		38000	38000
Минимальное значение теплотворной способности газа полукоксования, кДж/кг		41020	39600
Содержание органического вещества в зольном остатке, ТОС %		Нет данных	1.2 – 2.5

В настоящее время функционируют две установки УТТ-3000 в г. Нарва на Эстонской электростанции (табл. 7). Согласно оценке [12] в 2002 г. количество смолы, полученной на двух агрегатах УТТ-3000 составило 60-70% от суммарного потребления сланцевой смолы в Эстонии. УТТ, используемые в Эстонской сланцеперерабатывающей промышленности зарекомендовали себя как экономически рентабельные и экологически приемлемые,

удовлетворяющие современным природоохранным нормам.

По запасам горючих сланцев Россия занимает одно из первых мест в мире и обладает большим опытом и огромным запасом знаний в области технологии переработки и применения этих видов ресурсов.

Значительные сланцевые месторождения имеются в Волжском, Прибалтийском (Ленинградская обл.), Оленекском, Синско-Ботомском и Вычегодском бассейнах (табл. 7).

Таблица 7. Геологические ресурсы горючих сланцев и сланцевой смолы России, млн. т [13].

Бассейн	Ресурсы горючих сланцев	Ресурсы сланцевой смолы
Прибалтийский (российская часть)	10246.7	1386.2
Тимано-Печорский	4888.0	351.4
Вычегодский	58105.8	4590.0
Центральный	59.6	5.4
Волжский	25822.4	2805.5
Южно-Уральский	47.55	2.8
Оленекский	380000.0	19000.0
Синско-Ботомский	220000.0	5500.0
Иркутская обл. и Забайкалье	111.7	60.5
Всего	700288.85	33701.8

До настоящего времени разрабатывались лишь два российских месторождения: Ленинградское (Прибалтийский бассейн, г. Сланцы) и Кашпирское (Волжский бассейн, г. Сызрань). На базе этих месторождений были построены сланцеперерабатывающие комбинаты в г. Сызрань (Самарская обл.) и г. Сланцы (Ленинградская обл.) в 1932 и 1952 г.г., соответственно.

В 1993-96 г.г. был разработан проект создания в России энерготехнологического комплекса для глубокой переработки сланца в синтетическую нефть, газ и электроэнергию. В 1994 г. на основе опыта промышленной эксплуатации УТТ, АО «Ленинградсланец» совместно с рядом проектных организаций было разработано технико-экономическое обоснование строительства энерготехнологического комплекса в г. Сланцы для переработки сланца Ленинградского месторождения в установках с твердым теплоносителем [4, 14] (рис. 2). Переработка сланца предусматривается в трех установках с

твердым теплоносителем производительностью по сырому сланцу 3000 тонн в сутки. Основные продукты переработки - сланцевый мазут, высококалорийный полукоксовый газ и сырой сланцевый бензин. Отходами производства являются дымовые газы и сланцевая зола. Полукоксовый газ и сырой сланцевый бензин предназначены для использования в качестве топлива на собственной тепловой электрической станции установленной мощностью 136 МВт. Сланцевый мазут и электроэнергия напряжением 110 кВ с частотой 50 Гц являются основными товарными продуктами. Сланцевый мазут является аналогом нефтяных мазутов марок М40 и М100 с несколько меньшей теплотой сгорания, но с лучшими потребительскими качествами, такими как температура застывания, вязкость, содержание влаги и механических примесей, серы. Годовой объем реализуемой основной продукции по проекту составляет 285300 тонн сланцевого мазута и $6.06 \cdot 10^8$ кВт·ч электроэнергии.

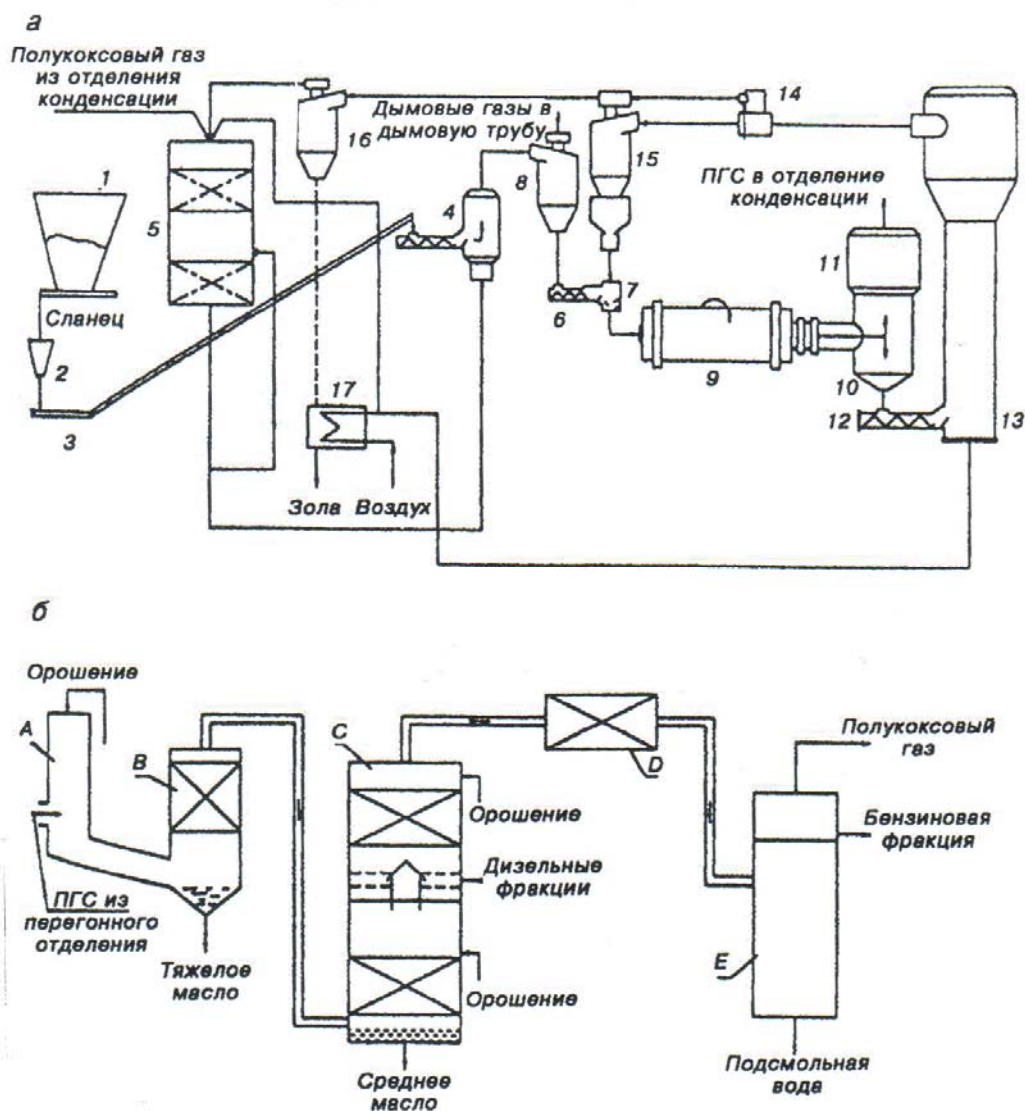


Рис.2. Принципиальная схема энерготехнологической установки:

а- схема перегонного отделения: 1- бункер; 2- дробилка; 3- транспортер; 4- аэрофонтанная сушилка; 5- котел-утилизатор; 6- шнековый питатель; 7- смеситель; 8- циклон; 9-реактор-пиролизер; 10- осадительная камера; 11- очистка парогазовой смеси; 12- шнековый питатель; 13- аэрофонтанная топка; 14- разделительное устройство; 15- циклон теплоносителя; 16- циклон; 17- теплообменник зольный;

б – схема отделения конденсации: А- скруббер, В, D- охладители; С- ректификационная колонна; Е- сепаратор.

Также проектом предусмотрена техническая возможность увеличения объема переработки сланца до 4.5 млн. тонн в год [4]. На УТТ-3000 возможна утилизация органических отходов (резинотехнические изделия, замазученный грунт и т.п.) с соответствующим увеличением выработки мазута и электроэнергии. К вспомогательной реализуемой продукции относятся очищенная шахтная вода, известняковый щебень, облицовочная плитка и другие строительные материалы

из отходов производства и попутно добываемого сырья. По мнению специалистов, себестоимость получаемой синтетической нефти составит минимально – 45.8, максимально – 97.1 долларов США за тонну, а полукоксового газа – 6.3 – 13.2 долларов США за 1000 м³. Срок окупаемости проекта с начала строительства – 6.8 лет.

В 1996 году проект был включен в федеральную программу «Топливо и энергия», в 1997 году был издан приказ

Минэнерго о выделении средств на строительство. Однако, последовавшие экономические события: нефтяной кризис, обвал в промышленности, дефолт, дефицит бюджета и т.п., не позволили начать строительство.

Горючие сланцы Волжского бассейна, в отличие от ленинградских сланцев, характеризуются высоким содержанием сернистых соединений. Поэтому основным вопросом при выборе процесса их переработки является комплексное использование горючих сланцев, включая утилизацию серы.

В работе [11] по данным НТЦ «Экосорб», рассмотрена возможность переработки горючих сланцев Кашпирского месторождения

на УТТ-500. Показано, что при переработке рядового сланца с содержанием условной органической массы 33.0%, промышленный выход суммарной сланцевой смолы составит 8.8% на сухую массу сланца, а выход газа полукоксования 50-60 нм³/т сланца.

На основании проведенных исследований была разработана принципиальная схема переработки сланцев Кашпирского месторождения с использованием УТТ-500 (рис. 3), внедрение которой на Сызранском сланцеперерабатывающем заводе, по мнению разработчиков, позволит значительно снизить себестоимость выпускаемой продукции и сократить количество вредных веществ до допустимых пределов.

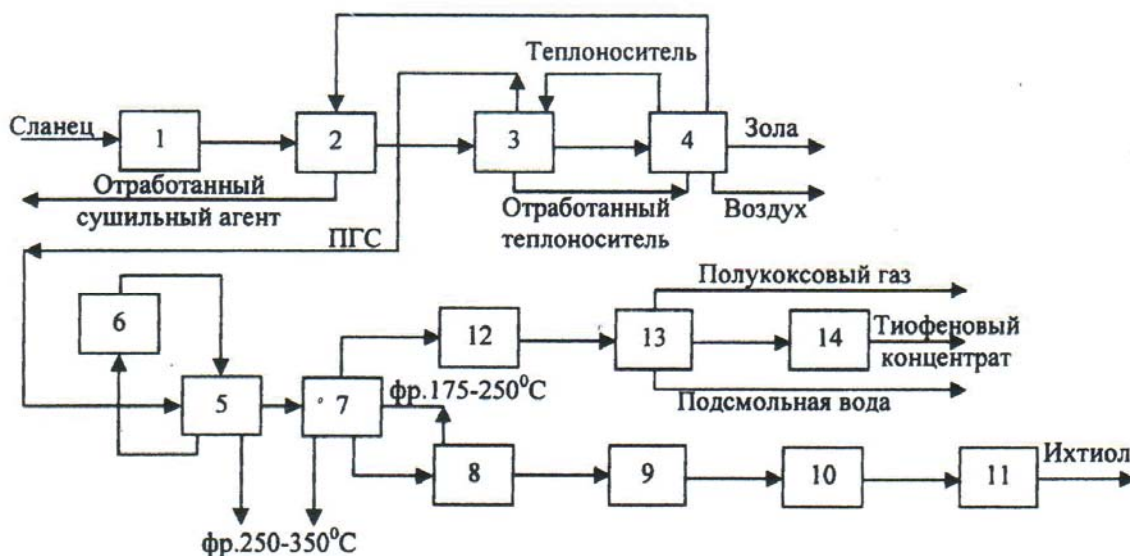


Рис.3. Принципиальная схема термической переработки высокосернистых горючих сланцев: 1- дробление; 2- сушка; 3- пиролиз (барабанный реактор); 4- приготовление теплоносителя (аэрофонтанная топка); 5- первая стадия конденсации парогазовой смеси – скруббер-стояк; 6- оросительный холодильник; 7- вторая стадия конденсации парогазовой смеси – ректификационная колонна; 8- смешение; 9- очистка; 10- сульфирование; 11- нейтрализация; 12- третья стадия конденсации легких фракций парогазовой смеси; 13- сепарация; 14- ректификация.

Кроме того, при применении данной технологии, отпадает необходимость дополнительной обработки и разделения получаемой суммарной сланцевой смолы, а такая организация производства позволит выпускать не только традиционные товарные продукты, но также бензиновые фракции и газовый бензин, которые могут быть использованы для получения соединений тиофенового ряда (содержание

тиофеновых соединений в легких и средних фракциях смолы – 30-35%). Если получение высококачественных топлив требует дополнительных затрат на гидроочистку, то выделение продуктов тиофенового ряда не только компенсирует капитальные затраты на производство, но и позволит добиться значительной коммерческой эффективности предприятия в целом. Так, например, при объеме

переработки 100 тыс. т/год, суммарное производство сланцевой смолы составит более 6000 т/год. Из этой смолы можно выделить: 1940 т натрий-ихтиола, 650 т ихтиола медицинского, 650 т пластификатора и 3400 т мастики. При этом можно получить около 50 т тиофена и 150 т метилтиофенов [11]. Стоимость тиофенов – ценных соединений, используемых в медицине, ветеринарии, различных отраслях промышленности и сельского хозяйства – на мировом рынке от 100 до 1000 долларов США за 1 кг при их возрастающем дефиците.

Таким образом, совокупность различных факторов: увеличивающаяся потребность в дополнительных источниках углеводородного сырья; наличие огромных ресурсов горючих сланцев; ориентирование на обеспечение энергетической безопасности; накопленный опыт и новые возможности современных технологических процессов переработки и конкурентоспособность продуктов сланцехимии, показывают возможность восстановления сланцеперерабатывающей промышленности в России.

ЛИТЕРАТУРА:

1. G.Mamdouh. //Applied energy. – 2003. – Vol. 75 – P.33-42.
2. В.И.Старостин. //Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №6. – С.48-55.
3. Ю.В.Поконова, В.С.Файнберг. //ВИНИТИ. Итоги науки и техники. Сер. Технология органических веществ». 1985. – Т.10. – 320 с.
4. С.Л.Климов, Г.Б. Фрайман, Ю.В.Шувалов, Г.П. Грудин. Комплексное использование горючих сланцев. – Москва, 2000. – 184 с.
5. Обзор исследовательских и опытных работ в области использования горючих сланцев за рубежом. – Кохтла-Ярве: НИИ Сланцев, 1995. – 145 с.
6. Ayhan Demirbas. //Energy Conversion and Management. – 2002. – Vol. 43. – P. 1091-1097.
7. А.И.Блохин, С.В.Онуфриенко, М.С.Петров, Г.П.Стельмах, А.В.Скляр. //Журнал Энергетик. – 2004. – №8. – С.5-9.
8. Л.В.Оганесян. //Известия секции наук о Земле РАЕН. – 1999. – Вып. 2. – С.5-11.
9. Boris Alpern, M.J. Lemos de Sousa. //International Journal of Coal Geology. – 2002. – Vol. 50 – P. 3-41.
10. Adnon Al-Narahshen, Awni Y.Al-Otoom, Reyad A. Shawabken. //Energy. – 2005. – Vol. 30 – P. 2784-2795.
11. А.И.Блохин, М.И.Зарецкий, Г.П.Стельмах, Т.С.Эйвазов. Новые технологии переработки высокосернистых сланцев. – М.: Светлый стан, РАН, 2001. – 192 с.
12. N.Golubev. //Symposium on Oil Shale. – 2002. – P. 98.
13. Справочник Минерально-сырьевая база угольной промышленности России (состояние, динамика, развитие). – М.:МГУ, 1999. – Т.1. – С. 451.
14. Э.П.Волков, Д.Ю.Жогин, М.С.Петров, О.П.Потапов, Г.П.Стельмах. //Известия Академии наук. Энергетика. – 1996 г. – №1. – С. 3-13.

В.Ф. Третьяков
М.С. Якимова,
***Т.Н. Мастюнина,**
***Т.Н.Бурдейная,**

*** Институт нефтехимического
 синтеза им. А.В.Топчиева РАН**

БИОЭТАНОЛ – АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ МОТОРНЫХ ТОПЛИВ И ХИМИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ

УДК 547.262

***К**аталитическая конверсия биоэтанола – новый путь получения органического сырья и компонентов моторных топлив из альтернативных нефти источников. Варьированием состава катализаторов и условий проведения процесса могут быть синтезированы углеводороды различных классов от олефинов до ароматических.*

Неуклонный рост цен на нефтяное сырье во всем мире, наблюдающийся в последние несколько лет, приводит к удорожанию и основных продуктов нефтепереработки. В настоящее время ведется активный поиск новых видов сырья, которое в ближайшее время может заменить нефть, как в производстве топлива, так и в химической промышленности. Обычно в качестве альтернативы нефти рассматривают природный газ или уголь, однако они, также как и нефть, относятся к невозобновляемым источникам энергии [1]. Кроме того, существует также проблема возрастания количества выбросов CO₂ в атмосферу при сжигании любого органического вещества. Наиболее перспективный возобновляемый источник сырья - биомасса, которая по своей сути является природным аккумулятором углеродных соединений, причем большинство из них получается при поглощении диоксида углерода из воздуха [2,3].

Одним из древнейших способов переработки биомассы является производство из нее этилового спирта [4]. Этиловый спирт, в свою очередь, может быть использован как моторное топливо, однако, вследствие высокой гигроскопичности, такое топливо нельзя применять при минусовых температурах [5].

Другой путь – дегидратация этанола с получением этилена, диэтилового эфира

или углеводородов различного строения. Промышленный процесс производства этилена и бутадиена по методу С.В. Лебедева существовал в нашей стране в довоенный период, но после открытия крупных залежей нефти был полностью вытеснен более дешевым нефтяным этиленом. Производство других углеводородов из этанола ни в России, ни в мире налажено не было, хотя научные разработки в этой области имеются. Осуществление прямой конверсии ферментационных смесей и этанола в углеводороды возможно на катализаторах на основе ZSM-5 - цеолитах семейства пентасилов [6-8]. Эти катализаторы используются в таких промышленных процессах как алкилирование ароматических углеводородов, риформинг, а также превращение метилового спирта в бензин [9-11].

В цеолитах типа пентасилов основным элементом кристаллической решетки является фрагмент из пяти- и шестичленных колец, сочетание которых даёт цепочки, образующие слои [12-14]. Внутри цеолита формируется система каналов, сечение которых представляет собой круглое десятичленное кольцо диаметром 0.54-0.56 нм. Средний размер пор этих цеолитов таков, что препятствует образованию углеводородов с числом атомов углерода в молекуле большим, чем 12, что обеспечивает высокую селективность процесса превращения этанола в углеводороды бензинового ряда. В соответствии со схемой процесса каталитического превращения спирта на цеолитсодержащих катализаторах ZSM-5 в углеводороды, предложенной в работе [8], этилен - продукт дегидратации спирта - является промежуточным соединением. Далее происходит образование

насыщенных и ароматических углеводородов по реакциям олигомеризации, циклизации, гидрирования.

Было отмечено, что на состав продуктов превращения этанола оказывает влияние силикатный модуль (Si/Al) цеолитного компонента каталитической системы. Так, при конверсии этанола на катализаторах на основе высококремнистых цеолитов ZSM-5 с Si/Al выше 100 основным продуктом является газ, содержащий этилен и олефины C_3 - C_4 . При конверсии этанола на кислотных цеолитных катализаторах HZSM-5 с модулем менее 80 возможно получение жидкого продукта, представляющего собой смесь ароматических, насыщенных и олефиновых углеводородов нормального и изостроения. Общим недостатком работ [15, 16] является низкая объемная скорость подачи этанола – около 1 ч^{-1} , что ведет к значительному увеличению стоимости процесса.

Целью данной работы являлось изучение зависимости состава продуктов конверсии этанола на катализаторе HZSM-5 с Si/Al=30 от температуры и давления и оптимизация данного процесса.

Исследование каталитической конверсии 96%-ного этанола проводилось на установке проточного типа в интервале температур 300 – 450 °C, давлений 0.1 –

0.6 МПа при объемных скоростях подачи этилового спирта ($W_{\tilde{N}_2H_5OH}$) 5 и 10 ч^{-1} . Состав газообразных продуктов реакции конверсии этилового спирта определяли хроматографически на приборе «КристаллЛюкс-4000М» с детектором по теплопроводности, насадочная колонка длиной 2 м, диаметром 3 мм, фаза Porapak Q, газ-носитель гелий $30 \text{ см}^3/\text{мин}$, термопрограммированный режим 30-150°C ($5^\circ\text{C}/\text{мин}$). Анализ жидкой углеводородной фракции проводили с помощью пламенно-ионизационного детектора на капиллярной колонке длиной 30 м, диаметром 3 мм, фаза SE-30, газ-носитель гелий $20 \text{ см}^3/\text{мин}$, термопрограммированный режим 30-175°C.

На рис. 1 представлена зависимость состава газообразного продукта конверсии этанола на HZSM-5 при $W_{\tilde{N}_2H_5OH} = 10 \text{ ч}^{-1}$ от температуры реакции и давления в системе.

Видно, что при увеличении давления во всем изученном интервале температур содержание C_2 -компонента в газовом продукте реакции уменьшается, тогда как содержание пропан-пропеновой и бутан-бутеновой фракций увеличивается. Экспериментальные данные показывают, что изменение условий превращения этанола позволяет варьировать состав продуктов: от этилена до олефинов C_3 - C_4 .

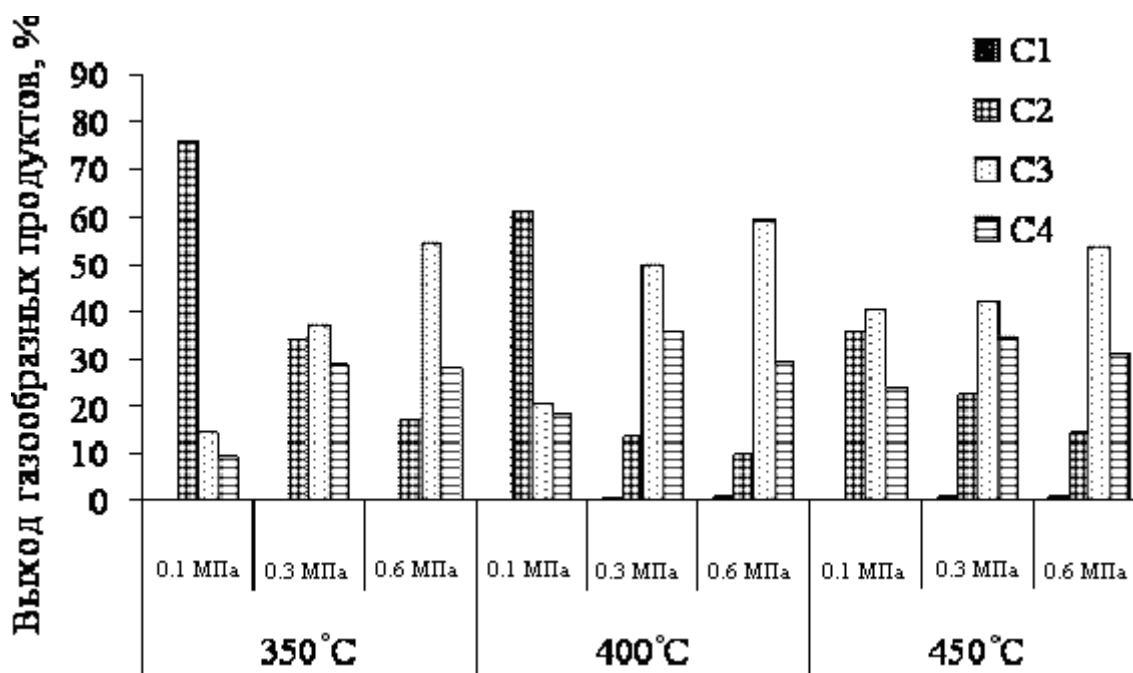


Рис. 1. Зависимость состава газообразного продукта превращения этанола на HZSM-5 при $W_{\tilde{N}_2H_5OH} = 10 \text{ ч}^{-1}$ от температуры и давления.

Так при $T=300^{\circ}\text{C}$, $P=0.1$ МПа и $W_{\text{N}_2\text{H}_5\text{OH}}=10 \text{ ч}^{-1}$ в процессе превращения этилового спирта на HZSM-5 производительность по газу составляет $3070 \frac{\text{г}}{\text{г катализатора} \cdot \text{ч}}$, а содержание этилена в газообразном продукте превышает 80%. Максимальное содержание фракций $\text{C}_3\text{-C}_4$ в газовом продукте превращения этанола достигалось при $T=400^{\circ}\text{C}$, $P=0.6$ МПа и $W_{\text{N}_2\text{H}_5\text{OH}}=10 \text{ ч}^{-1}$. Полученный газ содержал более 50% пропилена и около 30% бутенов.

В настоящее время этилен получают в основном крекингом нефтяного сырья, он является одним из основных продуктов нефтехимической промышленности, применяется для синтеза винилхлорида, этиленоксида, полиэтилена и других

соединений. Олефины $\text{C}_3\text{-C}_4$ являются сырьём для синтеза многих органических веществ, используются в качестве реагентов процесса алкилирования ароматических углеводородов и мономеров для производства синтетических каучуков. Пропилен и бутилены получают пиролизом нефтепродуктов. При недостатке нефтяного сырья возможность получения лёгких олефинов из биоэтанола можно рассматривать как альтернативу существующим промышленным технологиям.

На рис. 2 представлены зависимости выхода жидкой углеводородной фракции от температуры при различных значениях давления в системе. Как видно из рисунка, при увеличении давления от 0.1 до 0.3 МПа во всём изученном интервале температур выход углеводородной фракции увеличивается.

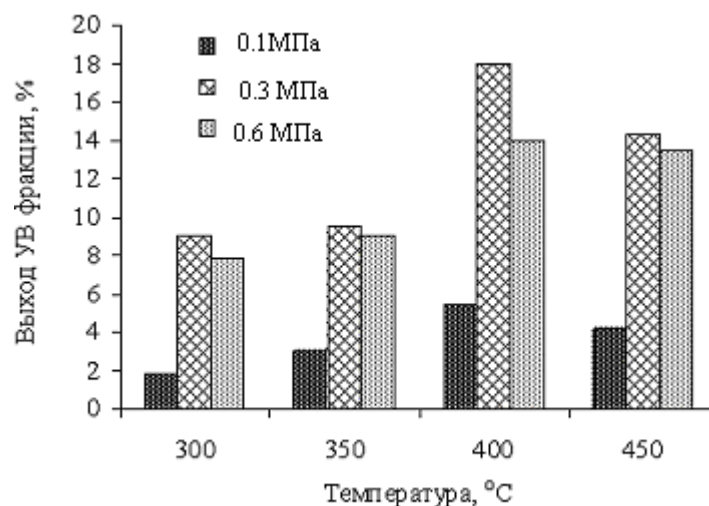


Рис. 2. Зависимость выхода жидкой углеводородной фракции (%) от температуры и давления.

Повышение давления в системе приводит к смещению равновесия реакций олигомеризации, алкилирования и ароматизации, протекающих с уменьшением объёма, в сторону продуктов. При дальнейшем увеличении давления выше 0.3 МПа выход жидкой углеводородной фракции уменьшается, при этом увеличивается выход газа. Это можно объяснить интенсификацией с ростом давления реакций уплотнения и образования кокса, приводящих к потере селективности цеолита по жидким продуктам.

Исследование конверсии этанола на HZSM-5 при объёмной скорости подачи

этилового спирта 10 ч^{-1} показало, что максимальный выход жидкого углеводородного продукта достигает 18.0% при температуре 400°C и давлении в системе 0.3 МПа. На рис. 3 представлены сравнительные данные по выходу углеводородного продукта, полученного при объёмных скоростях подачи сырья 5 и 10 ч^{-1} , в зависимости от температуры. При увеличении времени контакта увеличивается выход жидкой углеводородной фракции. Максимальное содержание углеводородного продукта 27.0% достигнуто при температуре 400°C , давлении 0.3 МПа и объёмной скорости подачи этанола 5 ч^{-1} .

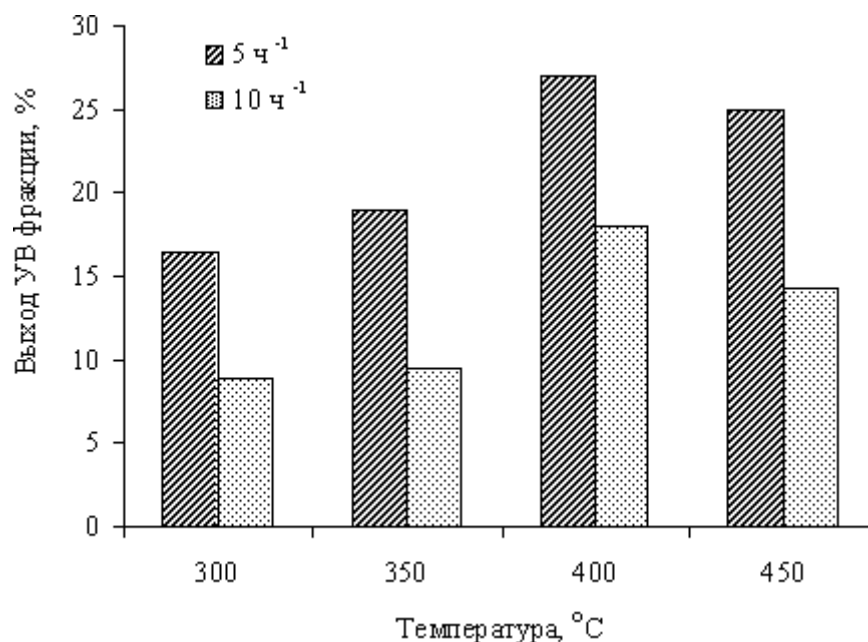


Рис. 3. Зависимость выхода жидкого углеводородного продукта (%) от температуры и объёмной скорости подачи этилового спирта.

Анализ состава жидких продуктов превращения этанола методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии показал, что полученные углеводородные фракции содержат насыщенные и ненасыщенные углеводороды, циклоалканы, толуол, ксилолы и другие алкилзамещённые ароматические углеводороды. Результаты анализа состава углеводородной фракции, полученной при оптимальных условиях проведения конверсии этанола на

катализаторе HZSM-5 (Si/Al=30), $T=400^{\circ}\text{C}$, $P=0.3$ МПа и $W_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}=5$ ч⁻¹, представлены в таблице 1. Октановое число углеводородной фракции было определено исследовательским (ОЧим) и моторным (ОЧмм) методами. Высокие значения ОЧим=98.3 и ОЧмм=88.0, а также чувствительности (ОЧим – ОЧмм = 10.3) указывают на значительное содержание олефиновых и ароматических углеводородов в продукте каталитической конверсии этилового спирта.

Таблица 1. Состав жидкого углеводородного продукта, полученного в процессе конверсии этанола на HZSM-5 при $T=400^{\circ}\text{C}$, $P=0.3$ МПа и $W_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}=5$ ч⁻¹.

Компонент	Содержание, %
С ₄ , в том числе	6.1
н-бутан	2.1
изобутан	1.6
бутены	1.3
2-метилпропен	1.1
С ₅ , в том числе	13.0
н-пентан	3.4
метилбутан	3.0
неопентан	1.2
пентены	2.5
2-метилбутен	2.9
С ₆ , в том числе	6.4
н-гексан	1.6
метилпентаны	2.7
метилциклопентан	1.3
метилпентены	0.8

Продолжение табл.1.

Бензол	1.9
C ₇ , C ₈ , в том числе гептены	6.7
метилциклогексан	4
Толуол	1.5
Толуол	14.7
C ₈ -диены, C ₉ , в том числе	3.9
Диметилгексадиены	2.5
Ксилолы, этилбензол	23.9
Кумол, пропилбензол, триметилбензолы, метилэтилбензолы	15.1
Тетраметилбензолы, диэтилбензолы, метилизопропилбензолы и т.д.	5.7
Алкилнафталины, в том числе	2.6
этилнафталин	0.7
диметилнафталин	0.6
метилэтилнафталин	0.3

Углеводородный продукт в основном представлен ароматическими углеводородами, содержание которых составляет более 60%. При этом следует отметить, что количество бензола не превышает 2%, в то время как содержание толуола, ксилолов и этилбензола составляет 14.7, 16.4 и 7.5%, соответственно. Ароматические углеводороды являются ценным продуктом нефтепереработки и могут использоваться как высокооктановый компонент моторного

топлива, а также как сырьё нефтехимического синтеза. Полученные результаты совпадают с лучшими мировыми данными [17-19], однако более высокая скорость подачи сырья позволяет значительно сократить расход катализатора.

В таблице 2 приведены сравнительные данные по содержанию различных классов углеводородов в продукте конверсии этанола на HZSM-5 и в автомобильном бензине.

Таблица 2. Содержание углеводородов различных классов в продукте конверсии этанола и в автомобильном бензине (%).

	Углеводородный продукт конверсии этанола на HZSM-5 (T=400°C, P=0.3 МПа, W _{N₂H₅OH} =5ч ⁻¹)	Бензин ГОСТ Р 51105-97 [20]
ароматические углеводороды, в том числе бензол	~ 64 1.9	< 55 < 5
насыщенные углеводороды	~ 14	~ 50
ненасыщенные углеводороды	~ 20	< 20
серосодержащие углеводороды	-	< 0.05

Концентрация насыщенных углеводородов в полученном продукте конверсии этанола ниже, чем в товарном бензине, к тому же в нём велико содержание ароматических и олефиновых углеводородов. Сейчас в России, в соответствии с введённым в действие в 2004 году стандартом на бензин Евро-3 (EN № 228-2000) [21], суммарное содержание ароматических углеводородов в топливе не должно превышать 42%, олефинов – 18%, а бензола – 1%. Для того, чтобы использовать полученную

углеводородную фракцию в качестве моторного топлива, её необходимо подвергнуть гидрированию. Тем не менее, когда традиционные источники получения нефтепродуктов иссякнут, одним из реальных путей получения топливных углеводородов может стать их производство из биоэтанола. Одним из преимуществ использования биоэтанола в качестве сырья также является то, что углеводородный продукт конверсии спирта не содержит серо- и азотсодержащих соединений, что делает

его наиболее безопасным с точки зрения экологических характеристик топлива.

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать цеолитные катализаторы на основе HZSM-5 как перспективные и открывающие возможность получения этилена, пропан-пропеновой и бутан-бутеновой фракций, ароматических углеводородов, являющихся сырьём нефтехимического синтеза, а также

компонентов моторных топлив из биоэтанола. В отсутствие нефти производство их из возобновляемого сырья станет необходимостью. Представленные данные свидетельствуют, что каталитическая конверсия этанола, полученного ферментацией биомассы, является альтернативой традиционным процессам переработки нефтяного сырья, которая также предотвращает увеличение содержания техногенного CO₂ в атмосфере Земли.

ЛИТЕРАТУРА:

1. В.Ф.Третьяков, Т.Н. Бурдейная. // Рос. хим. ж. – 2003. – Т 47, № 6. – С. 48-52.
2. В.В.Волков, А.Г.Фадеев, В.С.Хотимский, О.И.Бузин, М.В.Цодиков, Ф.А.Яндиева, И.И.Моисеев. // Рос. хим. ж. – 2003. – Т. XLVII, № 6. – С. 71-82.
3. J.Zalvidar, J.Nielsen, L.Olsson. // Applied microbiology and biotechnology. – 2001. – Vol. 56. – P. 17-34.
4. А.А.Кухаренко, А.Ю.Винаров, Т.Е.Сидоренко, А.И.Бояринов. Интенсификация микробиологического процесса получения этанола из крахмал- и целлюлозосодержащего сырья. Москва, 1999. – 93 с.
5. В.Е.Емельянов, В.И.Аксёнов, О.М.Понадий, С.Н.Онойченко, С.П.Евдукушин. //Нефтепереработка и нефтехимия. – 1998. – №11. – С.25-29.
6. J.C.Oudejans, P.Van Den Oosterkamp., H.Van Bekkum. // Applied Catalysis. – 1982. –Vol. 3. – P. 109-115.
7. T.M.Nguyen, R.Le Van Mao. //Applied Catalysis. – 1990. – Vol. 58. – P. 119-129.
8. A.Talukdar, K.Bhattacharyya, S.Sivasanker. //Applied Catalysis. – 1997. – Vol. 148. – P. 357-371.
9. V.R.Choudhary, S.D. Sansare. //Applied Catalysis. – 1984. – Vol. 10 – P. 147-153.
10. S.Chaudhuri, C.Halik, J.Lercher. //Journal of molecular catalysis. – 1990. – Vol. 62. – P. 289-295.
11. T. Vestberg. //Acta Academiae Aboensis, Ser. B. – 1985. – Vol. 45. – P. 11.
12. О.В. Крылов. Гетерогенный катализ. – М.: ИКЦ Академкнига, 2004. – 679 с.
13. В.Б.Фенелонов. Введение в физическую химию формирования супрамолекулярной структуры адсорбентов и катализаторов. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2004. – 442 с.
14. Ch.Baerlocher, W.Meier, D.Olson. Atlas of zeolite framework types. ELSEVIER (Fifth Revised Edition), 2001. – P. 308.
15. W.Moser, R.Thompson, C.-C.Chiang, H.Tong. //Journal of catalysis. – 1989. – Vol. 117. – P. 19-32.
16. E.Costa, A.Uguina, J.Aguado, P.Hernandez. //Industrial and engineering chemistry. Process design and development. – 1985. – Vol. 24. – P. 239-244.
17. Le Van Mao, T.Nguyen., J.Yao. //Applied Catalysis. – 1990. – Vol. 61. – P. 161-173.
18. C.Tsakiris, G.Pop, D.Ivanescu, C.Florea, O.Muntean, G.Bozga. //Revista de chimie. – 1995. – Vol. 46. – P. 214-218.
19. A.Aguayo, A.Gaubo, A.Tarrio, A.Atutxa, J.Bilbao. //Journal of chemical technology and biotechnology. – 2002. – Vol. 77. – P. 211-216.
20. Э.Ф.Каминский, В.А. Хавкин. Глубокая переработка нефти: технологический и экологический аспекты. – Москва: «Техника», 2001. – 384 с.
21. А.М.Данилов, Э.Ф.Каминский, В.А. Хавкин. // Рос. хим. ж. – 2003. – Т. XLVII, № 6. – С.4-11.

Информация: конференции, съезды, симпозиумы, colloquiums

30 мая – 1 июня 2006 года состоялась Международная научная конференция «Математические методы в технике и технологиях» (ММТТ-19) в г. Воронеже на базе Воронежской государственной технологической академии (ВГТА). Организаторами конференции ММТТ-19 являлись: Минобрнауки РФ, ВГТА, ВГТУ, РХТУ, МГУИЭ, МИТХТ и другие ведущие вузы и НИИ.

Первая конференция состоялась в Новосибирском Академгородке в 1973 году (тогда она называлась «Математические методы в химии»). В последующие годы конференции проводили в Новосибирске (1975), Ростове Великом (1979), Ереване (1983), Грозном (1985), Новочеркасске (1989), Казани (1991), Туле (1993, 1996), Твери (1995), Владимире (1998), Новгороде Великом (1999), Санкт-Петербурге (2000, 2003), Смоленске (2001), Тамбове (2002), Костроме (2004), Казани (2005).

МНК ММТТ-19 была посвящена обсуждению разнообразных вопросов математизации и компьютеризации технологических процессов и систем (Computer Aided Process Engineering) и подведению итогов. Конференция собрала большую аудиторию ученых и специалистов из крупных академических, образовательных и промышленных центров Российской Федерации, стран СНГ и Европы.

Работа конференции проводилась по следующим основным направлениям:

1. Качественные и численные методы исследования дифференциальных уравнений.
2. Математические вопросы оптимизации и оптимального управления технологических процессов.
3. Математическое моделирование технологических процессов.
4. Математическое моделирование и проектирование экологически безопасных технологических процессов.
5. Компьютерная поддержка производственных процессов (синтез, конструирование и проектирование, надежность и безопасность).
6. Интеллектуальные системы в технике, технологиях и медицине.
7. Математические методы и задачи в экономических, гуманитарных науках и медицине.
8. Математическое моделирование информационно-измерительных систем.
9. Информационные технологии в образовании.

Одновременно с конференцией ММТТ-19 состоялась международная школа молодых ученых (ШМУ-11). На школе ведущими учеными были прочитаны лекции и организованы секции:

1. Информатизация технических систем и процессов.
2. Интеллектуализация управляемых систем и процессов.
3. Автоматизация технических систем и процессов.

На пленарном заседании конференции были заслушаны доклады Острикова А.Н. Научные школы Воронежской государственной технологической академии, Акиньшина А.Н. Научные и культурно-исторические ценности Воронежского края, Тимофеева В.С. Современные проблемы и методы подготовки научных кадров высшей квалификации. На открытии Школы молодых ученых были прочитаны лекции проф. Костиным В.А. «Дробное интегро-дифференцирование и его приложение» и проф. Карташевым Э.М. «Тепловое разрушение материалов», которые были внимательно выслушаны и по ним задано большое количество вопросов.

Всего на конференции приняло участие 192 человека из 62 организаций. На секциях было сделано 184 доклада.

По инициативе сопредседателя оргкомитета конференции, президента МИТХТ, проф. Тимофеева В.С. была организована экскурсия на Воронежский завод синтетического каучука, где все присутствующие были ознакомлены с производством синтетического каучука и процессом его управления.

Культурная программа конференции включала в себя загородную экскурсию в усадьбу русского поэта Веневитинова Д.В., романтическая поэзия которого насыщена философскими и вольнолюбивыми мотивами, автобусную экскурсию по г. Воронежу и прогулку на теплоходе по Воронежскому водохранилищу.

Следующая юбилейная Международная научная конференция «Математические методы в технике и технологиях – 20» (ММТТ-20) и Международная «Школа молодых ученых – 12» (ШМУ-12) будут проходить в г. Ярославле. Конференция состоится 30 мая – 1 июня 2007 г. на базе Ярославского государственного технического университета. В рамках конференции ММТТ-20 будет проведен 2-й Международный научно-методический симпозиум «Современные проблемы многоуровневого образования».

Научные доклады и сообщения, представляемые на конференцию ММТТ-20, ШМУ-12 и Симпозиум, должны содержать не опубликованные ранее результаты. Тексты докладов и сообщений Оргкомитет ММТТ-20 принимает до 15 января 2007 года.

Член оргкомитета ШМУ-11, профессор Лапшенков Г.И.

ABSTRACT

- A.Mironov, M.Grin. Sensitizers of the bacteriochlorin series: prospects of the usage in photodynamic therapy 5
Materials concerning synthesis and chemical modification of the bacteriochlorophyll a for 10-15 years past were collected in this review. Effectiveness of the bacteriochlorin derivatives usage in photodynamic therapy was discussed. Directional chemical modifications, which lead to increasing of stability, improvement of photophysic properties and creation of water-soluble photosensitizers were report.
- N.Groza, I.Ivanov, A.Golovanov, G.Myagkova. Chemical synthesis of ω -hydroxyderivatives of plant fatty acid substrates. 29
A common synthetic procedure for the synthesis of (9Z,12Z)-18-hydroxy-9,12-octadecadienoic acid (18-HODE) and (9Z,12Z,15Z)-18-hydroxy-9,12,15-octadecatrienoic acid (18-HOTrE) – analogues of substrates of plant lipids oxygenation was developed. The synthetic route is based on formation of polyacetylenic precursors followed by stereoselective reduction of the triple bonds on Lindlar's catalyst.
- L. Guryeva, A. Severyanova, Y. Sebyakin. Active derivatives based on D-galactose and D-lactose in synthesis of neoglycoconjugates. 33
Synthesis of active derivatives of carbohydrates D-galactose and D-lactose and neoglycoconjugates on their basis is carried out. For receiving modified glycolipids the approach with use N-hydroxysuccinimide ethers of carbohydrates is offered.
- G. Zheltukhina, E. Efimova, T. Kromova, V. Nebolsin. Synthesis and easy intramolecular cyclization in a number of aspartyl derivatives of histamine 39
A series of natural and novel aspartyl derivatives of histamine were obtained by the classical peptide chemistry methods in a solution. During the synthesis of N-acetylasparylhistamine easy and spontaneously cyclization of the protected Ac-Asp-OBzl into succinimide derivative was observed even after one day storage.
- O. Kradenova, D. Krugovov, E. Larkina, E. Tkachevskaya, O. Kasaikina. Pheophorbide a effect upon dark- and photooxidation of olefins 44
Peculiarities of pheophorbide's a behavior in conditions of photosensitized and dark oxidation of natural olefin limonene have been analyzed. It is shown that phaeophorbide a is the photosensitizer of limonene oxidation, but it does not act upon its dark oxidation and it does not interreact with peroxides. Although pheophorbide is spent in reactions with radicals formed under H₂O₂ catalyzed decomposition, and it forms complexes with compounds including zinc and cobalt.
- A.A. Mezentseva, E.V. Burlyeva, A. Mironov. Quantum chemical parameters calculations for chlorine derivatives with additional rings 50
Quantum-mechanical calculations are the important tools for forecasting thermodynamical properties of new photosensitizers which allows to optimize essentially chemical synthesis in a number of chlorine derivatives. The calculations were carried out by means of the program MOPAC 7.0.
- N. Morozova, M. Maslov, V. Myagchenkov, G. Serebrennikova. Model synthesis of cationic neoglycolipid 55
A convenient approach for synthesis of both neutral and cationic carbohydrate-based amphiphiles has been elaborated. Compounds synthesized intended for target delivery of pharmaceutical substances into eukaryotic cells.

- F.Toukach, I.Bushmarinov, Y.Knirel. New bacterial carbohydrate structure database (BCSDB). 59
A new free glycomic database (Bacterial Carbohydrate Structure Database) was established. It contains data on the structure, bibliography, NMR spectra, biochemical and other properties of all bacterial carbohydrates reported before 2006. The paper describes the database architecture and interface and BCSDB structure encoding language.
- I. Fedulova, N. Novikov, O. Ugolnikova, N. Bragina, A. Mironov. Synthesis of meso-arylsubstituted lypoporphyrins to design nanosized lipid assemblies 67
Synthesis of meso-arylsubstituted porphyrins with hydrophobic long chain groups by using the dipyrromethanes method and monopyrrolic condensation is described. Data lypoporphyrins possess liquid crystalline properties and will be used to design supramolecular nanosized lipid assemblies.
- S.Tsukanov ,V. Rummyantseva, A.Mironov. Formylation of metallocomplexes of p- and m-tetraanizylporphyrins. 71
The Vilsmeier formylation reaction a of metallocomplexes of m- and p- methoxy-substituted tetraphenylporphyrins was investigated. Formyl derivatives of m-isomers were shown to form cyclization products not only in solutions but in solid state. Ability to such transformations decreases in a number Co>Cu>Ni>Pd>Pt.
- Yu.Strizhakova, T. Usova, V.Tretjakov. Oil shale – potential feedstock for fuel and energy sector and chemical industry 76
The world oil shale resources and promising ways of their possible commercial utilization are discussed. It is shown, that oil shales are one of the most perspective alternative feedstock for fine chemical industry and motor fuels production, because of high hydrocarbons content.
- V.Tretjakov, M.Yakimova, T.Mastyunina. Bioethanol – source for motor fuel components and petrochemicals production 86
Catalytic conversion of bioethanol to hydrocarbons is a new way for fuel components and other valued organic compounds production from non-petroleum sources. Varying structural parameters of HZSM-5 it is possible to produce selectively either aromatic hydrocarbons, either olefins and paraffins.