

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**  
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS  
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>



УДК 551.464.797.9

**НАУЧНАЯ СТАТЬЯ**

*К 85-летию со дня рождения профессора А.Ф. Миронова*

**Аминокислотные производные природных хлоринов  
как платформа для создания таргетных фотосенсибилизаторов  
в онкологии**

**А.Ф. Миронов<sup>1</sup>, П.В. Островерхов<sup>1,@</sup>, С.И. Тихонов<sup>1</sup>, В.А. Погорильий<sup>1</sup>,  
Н.С. Кирин<sup>1</sup>, О.О. Чудакова<sup>2</sup>, А.А. Цыганков<sup>2</sup>, М.А. Грин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

<sup>2</sup>Институт фундаментальных проблем биологии, Российская академия наук, Пущино, Московская область, 142290 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: [ostroverhov@mirea.ru](mailto:ostroverhov@mirea.ru)

**Цели.** Целью настоящей работы является получение аминокислотных производных хлорофилла *a* и бактериохлорофилла *a* для направленной доставки пигментов в опухолевые очаги, увеличения биосовместимости и, как следствие, уменьшения побочного токсического действия. Кроме фотодинамической эффективности для полученных конъюгатов фотосенсибилизаторов с аминокислотами ожидается дополнительный цитотоксический эффект, вызванный участием последних во внутриклеточных биохимических процессах, включая взаимодействие с компонентами глутатионовой антиоксидантной системы, приводящее к уязвимости опухолевых клеток к окислительному стрессу.

**Методы.** В настоящей работе реализована оптимизация структуры высокоэффективного ИК-фотосенсибилизатора на основе *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида (DPBP), поглощающего при 800 нм и показавшего фотодинамическую эффективность для лечения глубокозалегающих и пигментированных опухолей, путем введения на периферию макроцикла метиловых эфиров *L*-лизина, *L*-аргинина, метионинсульфоксимиона (MSO) и бутионинсульфоксимиона (BSO). Структура полученных соединений доказана методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии, а фотоиндуцированная цитотоксичность исследована *in vitro* на линии клеток HeLa.

**Результаты.** Были получены конъюгаты *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида с аминокислотами и их производными, такими как, лизин, аргинин, метионинсульфоксимин и бутионинсульфоксимин. Показана хелатирующая способность конъюгата DPBP с лизином и получен его Sn(IV)-комплекс.

**Выводы.** Биологические испытания DPBP с метионинсульфоксимином и бутининсульфоксимином показали 5–6 кратное увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности по сравнению с исходным фотосенсибилизатором DPBP. При этом обнаружена высокая интернализация пигментов опухолевыми клетками, а темновая цитотоксичность (при отсутствии облучения) DPBP-MSO и DPBP-BSO увеличилась в 4 раза по сравнению с исходным соединением DPBP, что может быть объяснено участием производных метионина в биохимических процессах опухолевой клетки.

**Ключевые слова:** хлорины, аминокислоты, бактериохлорины, фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, фотоиндуцированная цитотоксичность

**Для цитирования:** Миронов А.Ф., Островерхов П.В., Тихонов С.И., Погорилый В.А., Кирин Н.С., Чудакова О.О., Цыганков А.А., Грин М.А. Аминокислотные производные природных хлоринов как платформа для создания таргетных фотосенсибилизаторов в онкологии. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(6):16-33. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>

## RESEARCH ARTICLE

*Dedicated to professore A.F.Mironov on the occasion of his 85th birthday*

# Amino acid derivatives of natural chlorins as a platform for the creation of targeted photosensitizers in oncology

**Andrei F. Mironov<sup>1</sup>, Petr V. Ostroverkhov<sup>1,\*</sup>, Sergei I. Tikhonov<sup>1</sup>, Viktor A. Pogorilyy<sup>1</sup>, Nikita S. Kirin<sup>1</sup>, Olga O. Chudakova<sup>2</sup>, Anatolii A. Tsygankov<sup>2</sup>, Mikhail A. Grin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup>Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

\*Corresponding author, e-mail: [ostroverhov@mirea.ru](mailto:ostroverhov@mirea.ru)

**Objectives.** This study aims to obtain the amino acid derivatives of chlorophyll a and bacteriochlorophyll a for the targeted delivery of pigments to tumor foci. This will increase biocompatibility and, as a result, reduce toxic side effects. In addition to photodynamic efficiency, an additional cytotoxic effect is expected for the obtained conjugates of photosensitizers (PSs) with amino acids. This is owing to the participation of the latter in intracellular biochemical processes, including interaction with the components of the glutathione antioxidant system, leading to the vulnerability of tumor cells to oxidative stress.

**Methods.** In this work, we have implemented the optimization of the structure of a highly efficient infrared PS based on O-propyloxim-N-propoxybacteriopurpurinimide (DPBP), absorbing at 800 nm and showing photodynamic efficacy for the treatment of deep-seated and pigmented tumors, by introducing L-lysine, L-arginine, methionine sulfoximine (MSO), and buthionine sulfoximine (BSO) methyl esters. The structure of the obtained compounds was proved by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy, and the photoinduced cytotoxicity was studied in vitro on the HeLa cell line.

**Results.** Conjugates of DPBP with amino acids and their derivatives, such as lysine, arginine, MSO, and BSO have been prepared. The chelating ability of DPBP conjugate with lysine was shown, and its Sn(IV) complex was obtained.

**Conclusions.** Biological testing of DPBP with MSO and BSO showed a 5–6-fold increase in photoinduced cytotoxicity compared to the parent DPBP PS. Additionally, a high internalization of pigments by tumor cells was found, and the dark cytotoxicity (in the absence of irradiation) of DPBP-MSO and DPBP-BSO increased fourfold compared to the initial DPBP compound. This can be explained by the participation of methionine derivatives in the biochemical processes of the tumor cell.

**Keywords:** chlorins, amino acids, bacteriochlorins, photosensitizers, photodynamic therapy, photo-induced cytotoxicity

**For citation:** Mironov A.F., Ostroverkhov P.V., Tikhonov S.I., Pogorilyy V.A., Kirin N.S., Chudakova O.O., Tsygankov A.A., Grin M.A. Amino acid derivatives of natural chlorins as a platform for the creation of targeted photosensitizers in oncology. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(6):16-33 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-6-16-33>

## ВВЕДЕНИЕ

Введение аминокислот в молекулы фотосенсибилизаторов (ФС), с одной стороны, увеличивает гидрофильность пигментов, а, с другой стороны, улучшает селективность их накопления в опухолевых тканях, так как аминокислоты вовлечены в большое количество внутриклеточных процессов, в том числе, в ускоренную пролиферацию опухолевых клеток [1, 2]. Кроме того, некоторые аминокислоты, включая непротеиногенные, сами по себе могут влиять на различные процессы внутри клетки, ослабляя ее защиту, например, от окислительного стресса. Благодаря структурным особенностям некоторых аминокислот их можно использовать в качестве комплексообразующих агентов для катионов металлов и металлоорганических комплексов, которые имеют собственную противоопухолевую активность [3].

В клинической практике уже применяются производные природных хлоринов с аминокислотами, которые хорошо зарекомендовали себя для терапии опухолей различного генеза [4, 5]. Эстафета подобных исследований была продолжена на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского в группе профессора М.А. Грина и профессора А.Ф. Миронова, где впервые получены производные бактериохлорина с метиловыми эфирами L-лизина, L-аргинина, метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином, а также структурные изомеры некоторых из вышеупомянутых конъюгатов. Публикация данной работы приурочена к юбилею выдающегося ученого, работающего в области создания новых фотосенсибилизаторов, и создателя первого отечественного препарата «Фотогем» профессора А.Ф. Миронова.

Разработка новых высокоспецифичных противоопухолевых препаратов является актуальной задачей медицинской и фармацевтической химии [6]. В первую очередь необходимость разработки таргетных противоопухолевых препаратов продиктована большим количеством побочных эффектов и общей системной токсичностью химиотерапевтических препаратов, используемых в клинической онкологии [7].

Для целевой доставки препаратов в опухолевые очаги, увеличения биосовместимости и, как следствие, уменьшения побочного токсического действия часто применяют стратегию присоединения к лидерной молекуле фрагментов других биомолекул, таких как аминокислоты [1, 2], пептиды [8, 9], углеводы [10–12] и др.

Особый интерес представляет присоединение аминокислот, за счет которых увеличивается гидрофильность противоопухолевых препаратов, их биодоступность с одновременным снижением побочного действия. Известен ряд эндогенных переносчиков аминокислот, которые концентрируются в опухолевых клетках и способствуют интернализации аминокислотных производных различных фармакологически активных субстанций [13]. Например, система транспорта гистидина в организме состоит на 50% из белка-переносчика SLC15A4 (PHT1), на 30% из других аминокислотных транспортеров и только 20% всего гистидина доставляется в клетки с помощью пассивного транспорта и других транспортирующих систем. Основной белок-переносчик PHT1 транспортирует гистидин и олигопептиды из лизосом в цитозоль эукариотических клеток. Известно о сверхэкспрессии транспортеров аргинина CAT-1 в клетках рака прямой кишки. Исследование *in vitro* показало, что отключение CAT-1 в опухолевых клетках вызывает апоптоз и их гибель, а сам белок-переносчик является уникальным молекулярным биомаркером и терапевтической мишенью в опухолевых клетках. Исследования показывают, что внутриклеточный транспорт определенных аминокислот является общей особенностью большинства неопластических клеток [14]. Классическим примером использования аминокислот в химическом дизайне алкилирующих агентов является создание противоопухолевого препарата Мелфалана (рис. 1) (торговое название «Сарколизин»), который является производным бис- $\beta$ -хлорэтиламина и аминокислоты L-фенилаланина. Мелфалан менее токсичен, чем исходный хлорметин (эмбихин). Резистентность опухолевых клеток к мелфалану также развивается медленнее, чем к хлорметину [15], что связано в первую очередь с наличием в структуре препарата остатка аминокислоты [16].

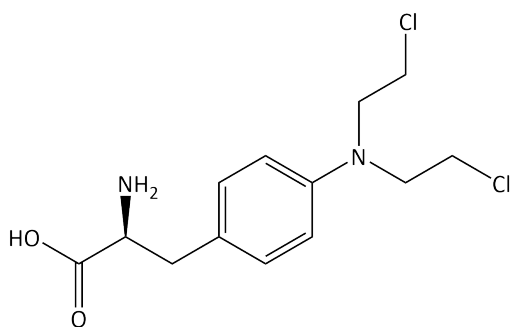


Рис. 1. Структурная формула Мелфалана.  
Fig. 1. Structure of Melphalan.

Подобная стратегия включения аминокислот в состав таргетных препаратов реализуется и для фотосенсибилизаторов (ФС). Основным цитотоксическим агентом в фотодинамической терапии (ФДТ) является синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), действие которого не является специфичным, так как активные формы кислорода взаимодействуют и разрушают различные биомолекулы, такие как липиды, белки, нуклеиновые кислоты и др. Время жизни биохимически активной синглетной формы кислорода в клетках составляет 250 нс [17]. Рассчитанная на основании этой величины диффузия молекулы  $^1\text{O}_2$  хорошо согласуется с экспериментальными данными о радиусе действия  $^1\text{O}_2$  в клетках и тканях, который не превышает 50 нм [18]. Поскольку размеры клеток тканей человека значительно больше (порядка 100 мкм), то  $^1\text{O}_2$  расходуется недалеко от места его образования. В связи с этим, эффективность цитотоксического действия фотосенсибилизатора напрямую зависит от места его локализации в опухолевой клетке. Подтверждением этому является тот факт, что прямой корреляции между квантовым выходом синглетного кислорода и цитотоксичностью ФС не обнаружено.

Накопленный опыт работы нашей научной группы с фотосенсибилизаторами хлоринового и бактериохлоринового ряда показывает, что чаще всего внутриклеточное накопление пигментов происходит неспецифически (диффузно или гранулярно в цитоплазме) [19, 20] и не затрагивает жизненно важных компартментов клетки, что в совокупности с небольшим радиусом действия  $^1\text{O}_2$  ограничивает эффективность фотосенсибилизаторов.

В настоящее время приоритеты ученых, работающих в области создания противоопухолевых препаратов, сместились в направлении разработки субклеточно-ориентированных препаратов [21], в частности, митохондриально-таргетных [22]. Повреждение митохондрий, являющихся энергетическим депо клетки, нарушает биосинтез белка и может привести к запуску апоптотического пути гибели опухолевых клеток [23].

Известно, что молекулы, содержащие положительно заряженные группировки, обладают мембранотропными свойствами по отношению к митохондриям [24]. Одним из известных катионных доменов в митохондриально-ориентированных препаратах является остаток гуанидина [25], который за счет делокализованного положительного заряда связывается с карбоксильными и фосфатными группами на мембранах, обеспечивая эффективный трансмембранный перенос фотосенсибилизаторов.

Аминокислоты неоднократно применялись для модификации фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и хлоринов. Целью такой модификации являлось увеличение гидрофильности пигментов, а также митохондриальное нацеливание препаратов. Примером успешного использования аминокислот для повышения гидрофильности пигментов является ферментативная переэтерификация хлорофилла а различными аминокислотами, пептидами и белками, реализованная в израильской научной группе. Использование в качестве катализатора переэтерификации фермента хлорофиллазы позволило авторам в мягких условиях получать сложные эфиры хлорофилла а, например, с метиловым эфиром серина (хлорофиллидсерин) (рис. 2). Последний показал 100-кратное увеличение фотоцитотоксичности на культуре клеток меланомы M2R по сравнению с официальным препаратом Фотосаном [26].

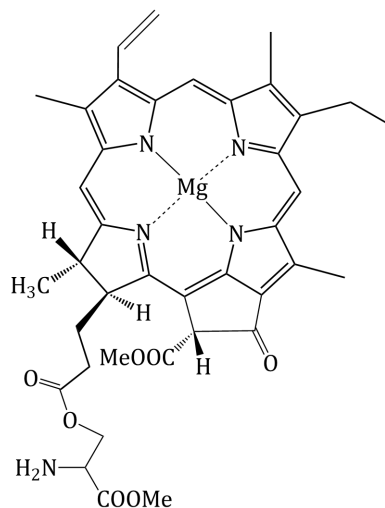


Рис. 2. Структурная формула хлорофиллидсерина.  
Fig. 2. Structure of chlorophyllidserine.

В экспериментах *in vivo* водорастворимый хлорофиллидсерин удалялся из нормальной ткани за 72 ч и преимущественно накапливался в опухоли, обладая низкой кожной токсичностью. Данный ФС проявил высокую фотодинамическую активность на меланоме M2R у мышей [27].

Группой профессора К. Смита проводился химический синтез различных аминокислотных производных хлорина  $e_6$ . Лидерное соединение, полученное



в ходе исследования, представляет собой моно L-аспартилхлорин  $e_6$  (рис. 3). Этот препарат, получивший название Талапорфин, относится к ФС второго поколения и применяется при лечении различных форм рака [4, 5]. По своим фармакодинамическим параметрам, торможению роста опухоли (ТРО), увеличению продолжительности жизни (УПЖ), скорости выведения из организма препарат превосходит широко используемый в ФДТ рака препарат Фотофрин.

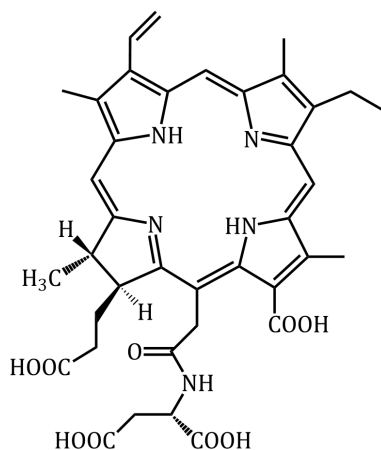


Рис. 3. Структурная формула Талапорфина.  
Fig. 3. Structure of Talaporfin.

Схема синтеза Талапорфина включает получение метилфеофорбида  $a$ , раскрытие экзоцикла в последнем метоксидом натрия и этерификацию продукта диазометаном с получением триметилового эфира хлорина  $e_6$ . Щелочной гидролиз сложноэфирных групп и взаимодействие хлорина  $e_6$  с диметилловым эфиром аспарагиновой кислоты после удаления защитных групп приводит к моно L-аспартилхлорину  $e_6$  [28].

Амидирование хлорина  $e_6$  может проходить по одной из трёх карбоксильных групп в связи с чем долгое время полагали, что аспарагиновая кислота присоединилась по 17<sup>3</sup>-положению. Однако в дальнейшем структура моно L-аспартилхлорина  $e_6$ , являющегося фармацевтической субстанцией препарата, была окончательно выяснена с использованием региоселективного химического синтеза [29].

Наличие гуанидиновой группы самостоятельно или в составе аргинина, присоединенного к фотосенсибилизатору хлоринового ряда Вертепорфину (препарат Визудин), обеспечивают накопление последнего в митохондриях опухолевых клеток. Этот факт был обнаружен в ходе исследования внутриклеточного распределения модифицированного препарата методом флуоресцентной микроскопии на линии клеток карциномы человека, устойчивых к действию цисплатина [30]. Другие аминокислоты, включая лизин, серин, тирозин, ориентируют 5-(4-карбокси-фенил)-10,15,20-трис(3-метоксифенил)порфирин в лизосомы опухолевых клеток HeLa [31].

Способность гуанидиновой группы протонироваться в физиологических жидкостях обеспечивает участие аргинина во многих метаболических процессах. Поэтому включение последнего в структуру лекарственных препаратов, в том числе фотосенсибилизаторов, во многом определяет их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Известна работа, в которой были получены производные фталоцианина цинка и аргинина со свободной и этерифицированной карбоксильной группой аминокислоты. Два препарата сравнивали в различных биологических тестах и было показано, что по фотофизическим параметрам оба ФС отличаются незначительно, тогда как результаты биологических испытаний выявили значительные различия в их свойствах. Для конъюгата Zn-комплекса фталоцианина с этиловым эфиром аргинина обнаружилось двукратное увеличение накопления в опухолевых клетках и пятикратное усиление фотоиндуцированной цитотоксичности [32].

Кроме противоопухолевой ФДТ в настоящее время активно развивается противомикробная ФДТ. Тропность фотосенсибилизаторов к грамотрицательным бактериям значительно повышается при наличии в их структуре положительно заряженных групп. Введение лизина в молекулу тетрафенилпорфирина усиливает антимикробную активность последнего по отношению к антибиотикоустойчивым штаммам *Staphylococcus aureus*, *E. coli* и *P. Aeruginosa*, причем наиболее перспективным оказался тетра-замещенный остатками лизина тетрафенилпорфирин [33].

Известное свойство аминокислот хелатировать катионы металлов за счет наличия в их молекулах карбоксильной, amino, тиольной, гидроксильной и других групп активно используется при создании металлокомплексов порфиринов и родственных соединений, содержащих металл на периферии макроцикла.

Другой важной внутриклеточной мишенью для таргетной терапии является тиолсодержащий трипептид – глутатион. Это ключевая молекула, которая играет важную роль в регулировании редокс-статуса, лекарственной детоксикации и защите клетки от повреждения свободными радикалами, пероксидами и токсинами [34]. В настоящее время проводятся активные исследования терапевтических агентов, действующих на глутатионовую антиоксидантную систему. Некоторые из них уже находятся на этапе доклинических испытаний *in vitro* и *in vivo*. [35]. Серосодержащие аминокислоты – цистеин, метионин и его производные метионинсульфоксимин (MSO) и бутионинсульфоксимин (BSO) являются таргетными молекулами, нацеленными на компоненты антиоксидантной системы опухолевых клеток, делая последние уязвимыми к фотодинамическому воздействию.

Все вышесказанное мотивировало нас на развитие исследований по синтезу и изучению биологических свойств конъюгатов природных хлоринов с аминокислотами с целью получения целевых фотосенсибилизаторов с оптимальной амфифильностью, улучшенной биодоступностью и высокой фотодинамической эффективностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все используемые в работе растворители были приготовлены по стандартным методикам. Колоночная хроматография проводилась на силикагеле 60 (0.040–0.063 мм, Merck, Германия). Для препаративной ТСХ использовали стеклянные пластины с силикагелем 60 (Merck), для аналитической ТСХ алюминиевые пластины с силикагелем Kieselgel 60 F<sub>245</sub> (Merck).

Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Shimadzu UV1800 UV/VIS (Shimadzu, Япония) в кюветах толщиной 10 мм; в качестве растворителя использовался дихлорметан. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (Bruker Daltonics, Германия) в CDCl<sub>3</sub>.

Масс-спектры получены на спектрометре Bruker Ultraflex TOF/TOF (Bruker Daltonics) методом MALDI с 2,5-дигидроксibenзойной кислотой в качестве матрицы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью первого этапа работы было получение лизинсодержащего производного бактериопурпуринамида и структурных изомеров данного конъюгата, в которых аминокислота присоединена как по α-, так и по ε-аминогруппе.

Лизин является незаменимой аминокислотой и участвует в ряде метаболических процессов внутри клетки. Во многом это обусловлено наличием аминогруппы в боковой цепи, которая способна протонироваться в физиологических условиях. Возникающий при этом положительный заряд обеспечивает связывание аминокислоты с мембранами опухолевых и бактериальных клеток. Электронодонорный атом азота ε-аминогруппы лизина, а также наличие в молекуле α-NH<sub>2</sub>- и α-COOH- групп позволяет аминокислоте создавать устойчивые комплексы с различными металлами, что увеличивает терапевтический и диагностический потенциал лизинсодержащих ФС. Лидерным соединением в настоящей работе был выбран *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринамид **1**, являющийся производным природного бактериохлорофилла *a*, синтез которого описан нами ранее [34]. Модификация пигмента проводилась по остатку пропионовой кислоты в 17-ом положении

макроцикла. Ввиду ограниченной растворимости используемых в работе производных аминокислот в органических растворителях и низкой растворимости бактериохлоринов в воде, была выбрана стратегия синтеза, включающая первоначальное получение активированного эфира *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринамида и последующее присоединение производных аминокислот.

Для активации *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринамида нами был получен сукцинимидный эфир, стабильный как в водных средах, так и в органических растворителях. В качестве конденсирующего реагента использовали дициклогексилкарбодиимид (схема 1).

Для присоединения лизина по ε-аминогруппе использовали метиловый эфир α-*N*-трет-бутилоксикарбониллизина с последующим деблокированием α-аминогруппы присоединенной аминокислоты действием трифторуксусной кислоты.

Структуру соединения **2** после выделения и хроматографической очистки подтвердили при помощи масс-спектрометрии (рис. 4) и ЯМР-спектроскопии (рис. 5).

В масс-спектре наблюдается сигнал молекулярного иона ([M]<sup>+</sup> 837.58), а также типичная для данного бактериопурпуринамида фрагментация с отщеплением одной (M<sup>+</sup>-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), либо двух оксипропильных групп (M<sup>+</sup>-2-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) (рис. 4).

В свою очередь, в ЯМР-спектре наблюдаются сигналы протонов как бактериохлорина, так и аминокислотного остатка, включая сигналы протонов углеводородной боковой цепи лизина в виде мультиплета в области 1.8–2.3 м.д. и сигнал амидного протона при 8.25 м.д. (рис. 5).

Получение структурного изомера **3**, в котором амид образован за счет α-аминогруппы лизина, проводили аналогично соединению **2**, однако в качестве аминокислотной компоненты использовали метиловый эфир ε-*N*-трет-бутилоксикарбониллизина (схема 1). Структура лизин-бактериопурпуринамида **3** была подтверждена методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

Поскольку комплексы олова в настоящее время рассматриваются как альтернатива платиносодержащим препаратам, интересно было изучить комплексобразование лизина с оловом, чтобы затем воспроизвести реакцию металлизации на конъюгате **2** [36–39]. С этой целью было реализовано взаимодействие Вос-защищенного по ε-аминогруппе лизина с триметилолова хлоридом Me<sub>3</sub>SnCl. Реакция проводилась в присутствии триэтиламина Et<sub>3</sub>N (схема 2).

В масс-спектре металлокомплекса **5** наблюдается изотопное расщепление сигнала молекулярного иона, подтверждающее наличие атома олова в молекуле (рис. 6).

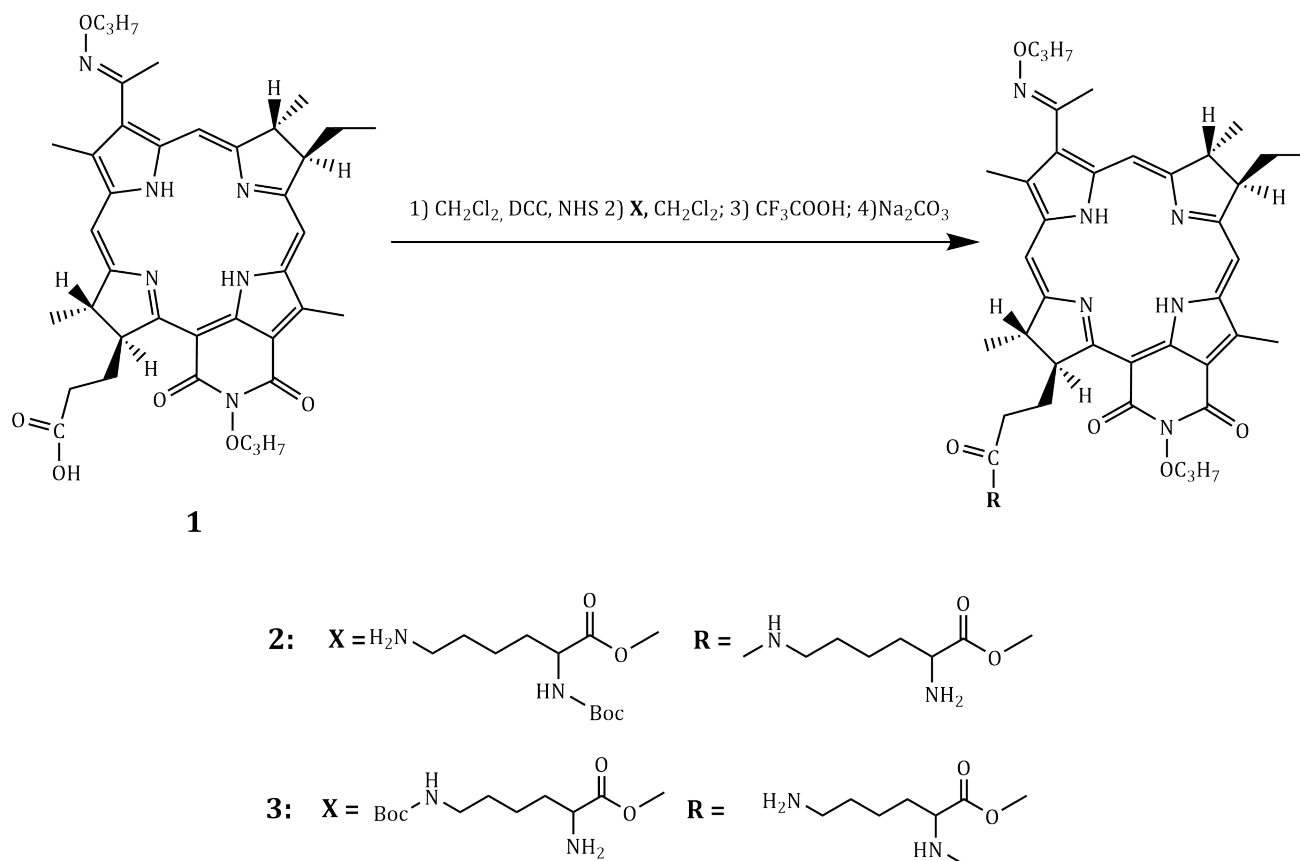


Схема 1. Получение конъюгатов *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида с метиловым эфиром лизина.  
 Scheme 1. Preparation of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopheophytin conjugates with lysine methyl ester.

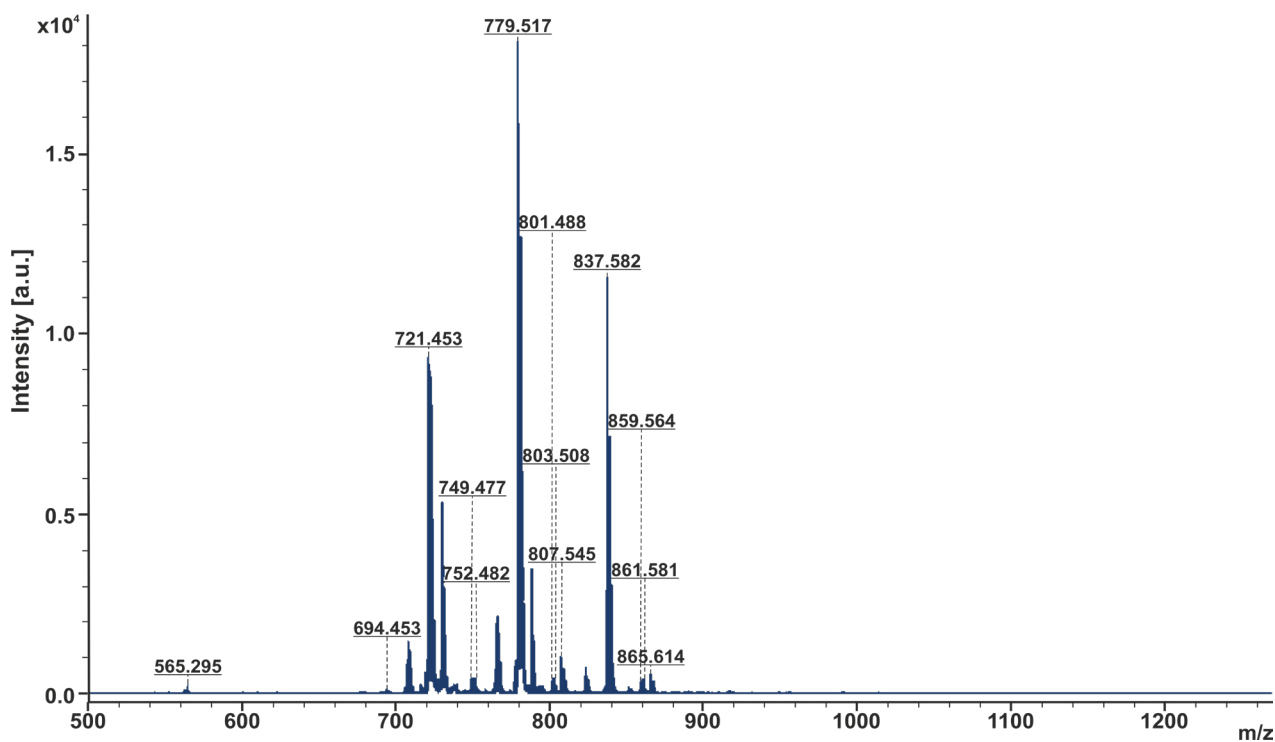


Рис. 4. Масс-спектр MALDI TOF соединения 2.  
 Fig. 4. MALDI TOF mass spectrum of compound 2.

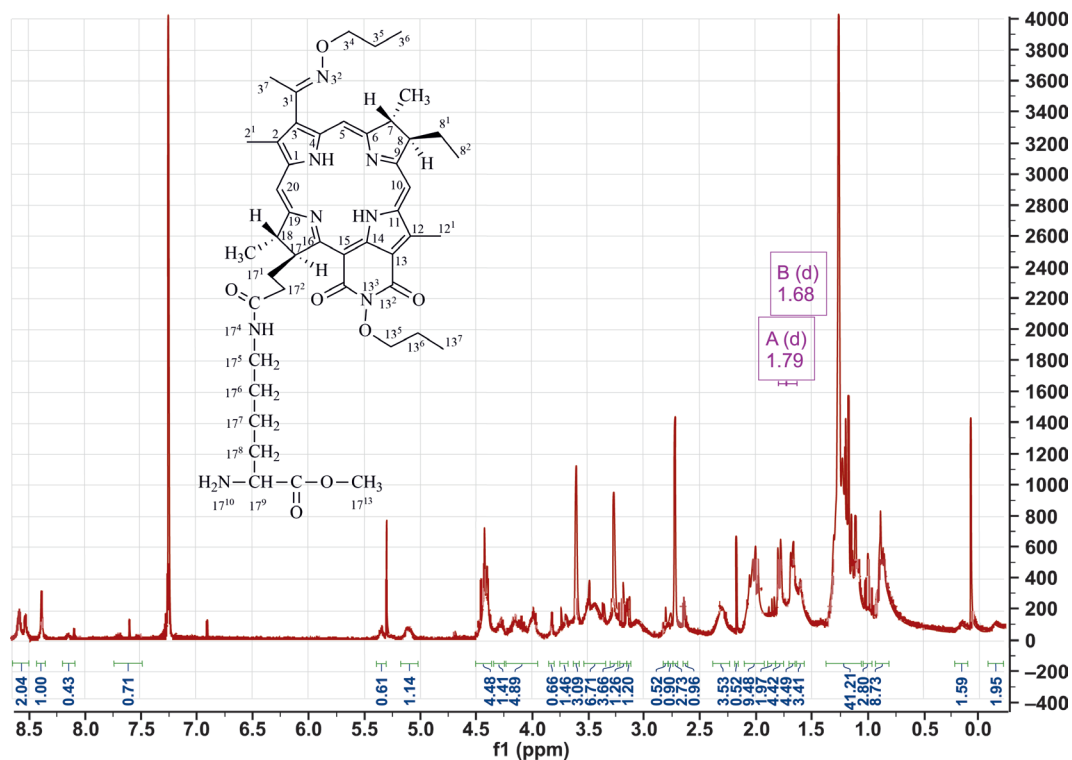
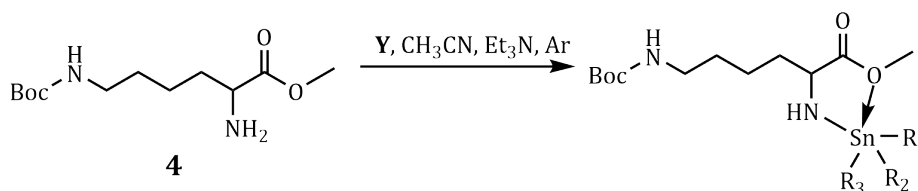


Рис. 5.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр соединения 2.  
 Fig. 5.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound 2.



5:  $\text{Y} = (\text{CH}_3)_3\text{SnCl}$   $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$

6:  $\text{Y} = (\text{Ph})_2\text{SnCl}_2$   $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Ph}$   $\text{R}_3 = \text{Cl}$

Схема 2. Получение комплексов олова с Boc-производным лизина (5 и 6).  
 Scheme 2. Preparation of tin complexes with Boc-derivative of lysine (5 and 6).

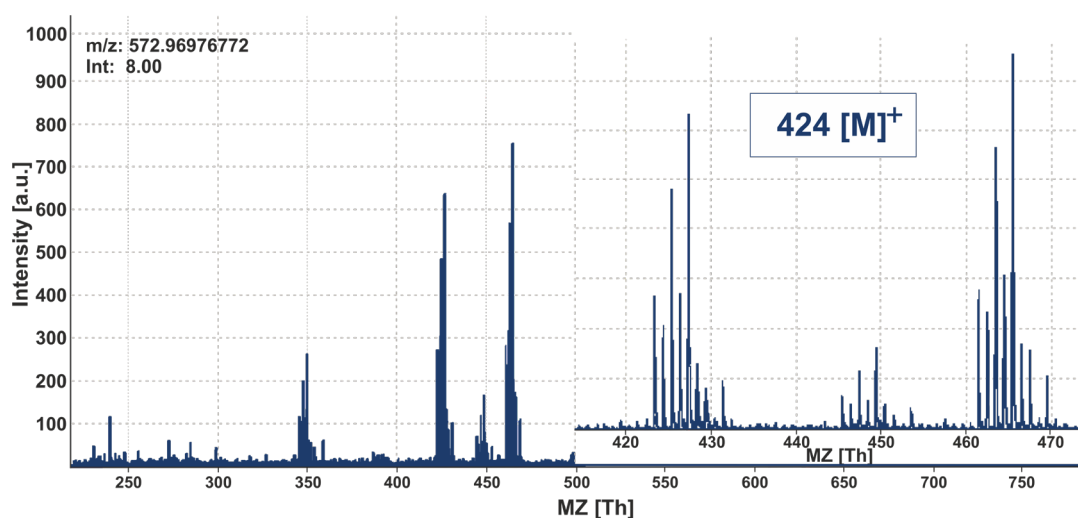


Рис. 6. Масс-спектр MALDI TOF металлокомплекса 5.  
 Fig. 6. MALDI TOF mass spectrum of metal complex 5.



Аналогичным образом в основных условиях была проведена реакция  $\alpha$ -*N*-Boc-Lys с дихлоридом дифенилолова  $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$ . Для подтверждения структуры был получен масс-спектр MALDI соединения **6**, в котором присутствовал молекулярный ион, соответствующий требуемой массе,  $m/z$  568  $[\text{M}]^+$  с характерными сигналами изотопов олова (рис. 7).

После того, как были подобраны условия комплексообразования для производных лизина, нами был получен оловоорганический комплекс на осно-

ве конъюгата дипропоксибактериопурпуринида с лизином, присоединенным по  $\epsilon$ -аминогруппе последнего ( $\epsilon$ -*N*-Lys-DPBP) **2** (схема 3).

Для соединения **7** был получен масс-спектр (рис. 8), где присутствует ожидаемый сигнал молекулярного иона со значением  $m/z$  1001  $[\text{M}]^+$  и характерными сигналами изотопов олова.

Как было отмечено ранее аргинин, аналогично лизину, в физиологических условиях является положительно заряженной аминокислотой, так как

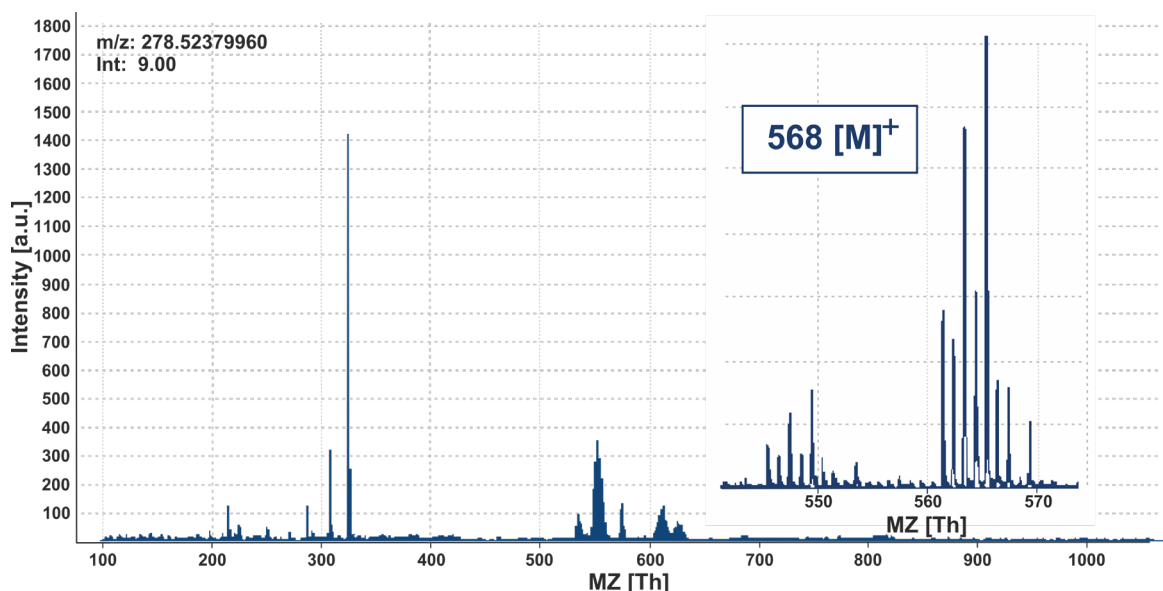


Рис. 7. Масс-спектр MALDI TOF соединения **6**.  
Fig. 7. MALDI TOF mass spectrum of compound **6**.

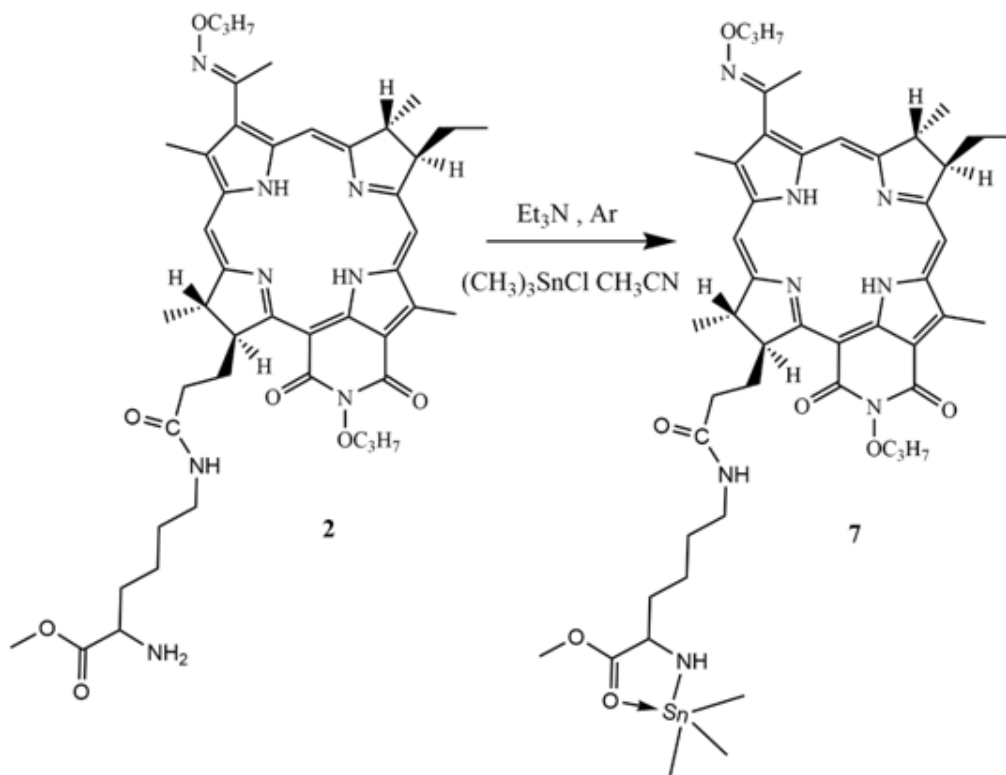


Схема 3. Получение комплекса олова  $\epsilon$ -*N*-Lys-DPBP **7**.  
Scheme 3. Preparation of tin complex  $\epsilon$ -*N*-Lys-DPBP **7**.

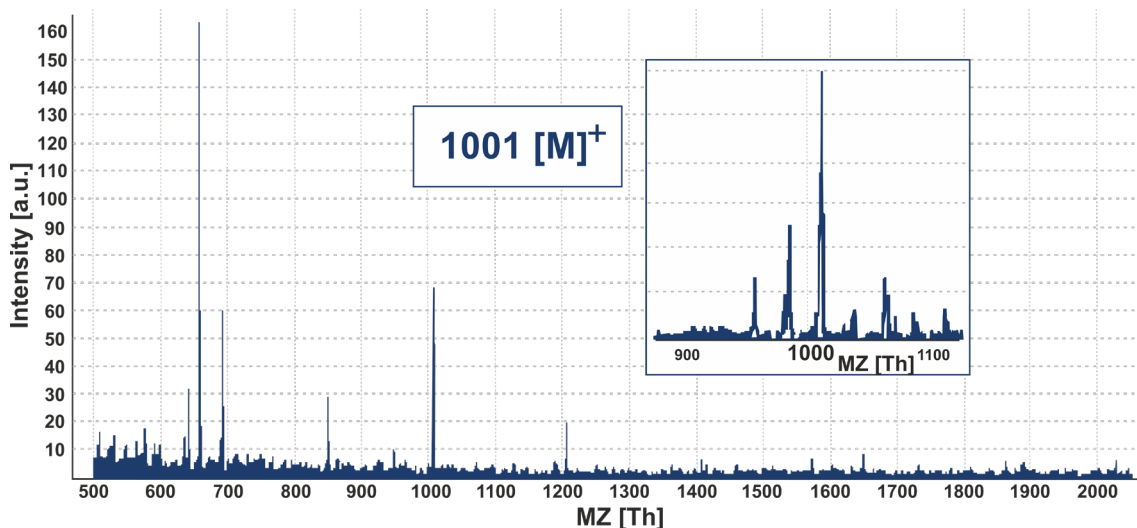


Рис. 8. Масс-спектр MALDI TOF соединения 7.  
Fig. 8. MALDI TOF mass spectrum of compound 7.

гуанидиновая группа боковой цепи способна протонироваться. Известны работы, где описано накопление ФС, содержащих гуанидиновую группу, в митохондриях, что повышает фотоиндуцированную цитотоксичность подобных пигментов. В нашей работе аргинин явился второй аминокислотой, которая была введена в молекулу ФС по методу, описанному выше для лизил-DPBP (схема 4).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре полученного конъюгата **8** присутствует уширенный сигнал протонов amino и имино-групп гуанидинового фрагмента аргинина в области 8.26 м.д. (рис. 9).

Из литературы известно, что таргетными молекулами для взаимодействия с компонентами глю-

татионовой антиоксидантной системы являются производные метионина: метионинсульфоксимин (MSO) и бутионинсульфоксимин (BSO), введение которых в лидерный *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид мы реализовали в настоящей работе (схема 5). Амидирование остатка пропионовой кислоты в положении 17<sup>3</sup> макроцикла проводили по традиционной методике в присутствии активирующего агента 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимда (EDC).

Для оценки фотоиндуцированной активности производных DPBP с метиловыми эфирами метионинсульфоксимиона (DPBP-MSO) **9** и бутионинсульфоксимиона (DPBP-BSO) **10** была выбрана линия

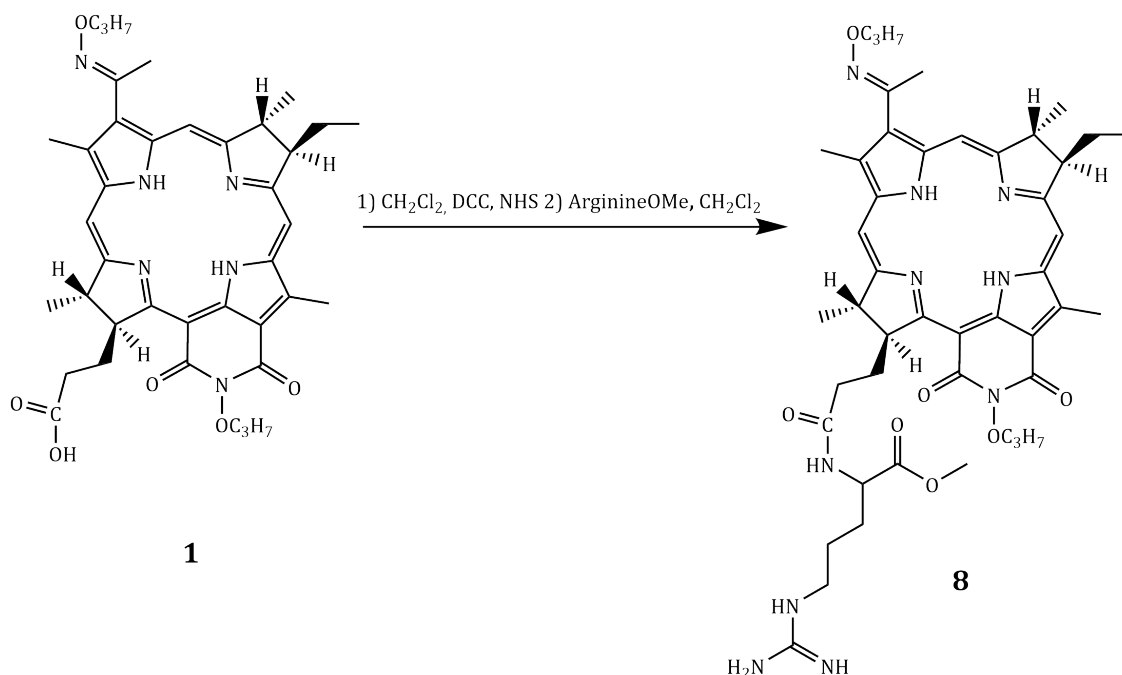


Схема 4. Синтез *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринида с метиловым эфиром аргинина.  
Scheme 4. Synthesis of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopheophytin with arginine methyl ester.

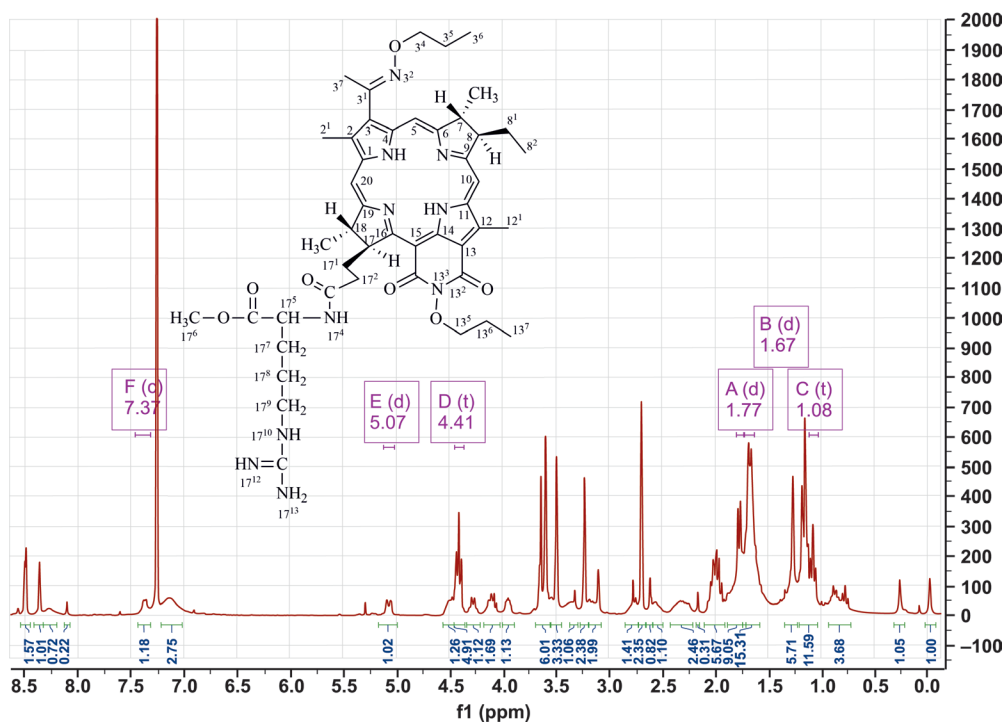


Рис. 9. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр соединения 8.  
Fig. 9. <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound 8.

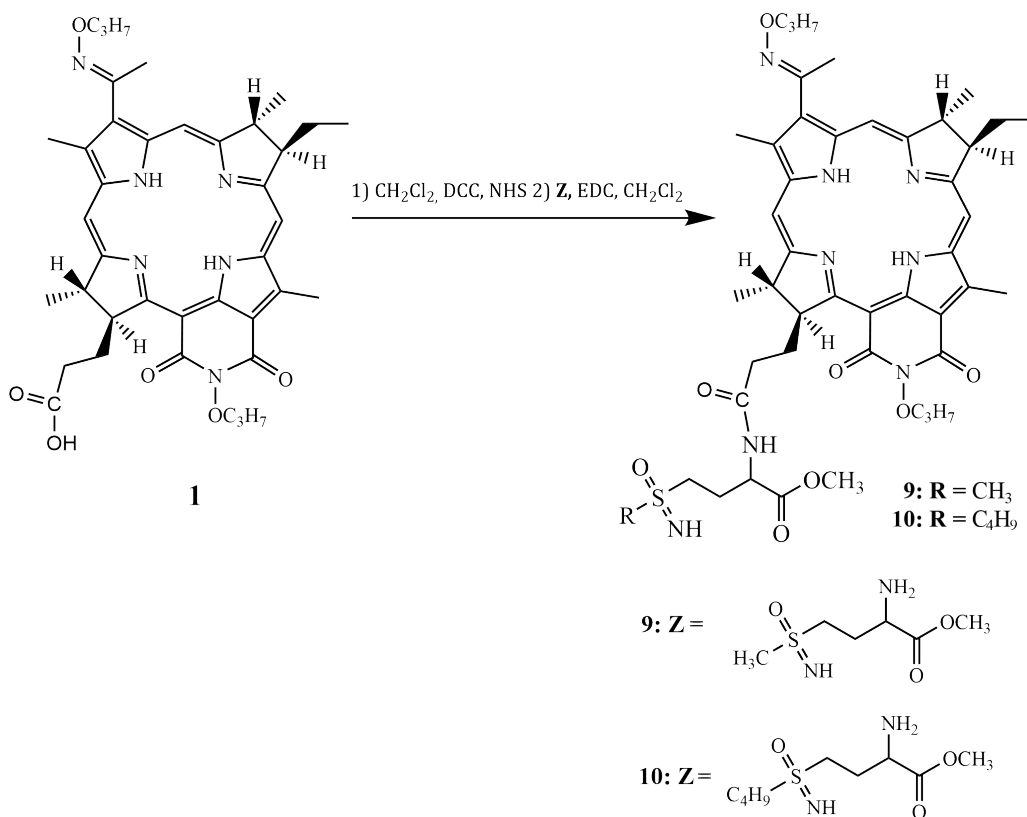


Схема 5. Синтез конъюгата *O*-пропилоксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида с метиловым эфиром *L*-метионинсульфоксимины и *L*-(*S*,*R*)-бутионинсульфоксимины.  
Scheme 5. Synthesis of the conjugate of *O*-propyloxime-*N*-propoxybacteriopurpurinimide with methyl ester of *L*-MSO and *L*-(*S*,*R*)-BSO.

клеток HeLa [40]. В качестве препарата сравнения был взят *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид, а оценку выживаемости опухолевых клеток проводили как визуально, с помощью инвертированного микроскопа, так и с использованием МТТ-теста, результаты которого приведены в таблице<sup>1</sup>.

Представленные результаты показывают 5-и и 6-и кратное увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности производных DPBP-MSO и DPBP-BSO по сравнению с исходным соединением DPBP. Полумаксимальная ингибирующая концентрация ИК<sub>50</sub> незначительно изменялась при облучении в присутствии ФС в среде инкубации и после отмывки клеток от ФС, что показывает высокую интернализацию пигмента опухолевыми клетками. При этом темновая цитотоксичность увеличилась в 4 раза у DPBP-MSO и DPBP-BSO по сравнению с исходным соединением DPBP.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Конъюгат *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид с метиловым эфиром лизина (2).** Соединение 1 (1 экв, 28.7 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена, добавляли 1,3-дициклогексилкарбодиимида (1.5 экв, 43.1 мкмоль, 9 мг) и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Далее в реакционную массу добавляли *N*-гидрокси-сукцинимид (1.5 экв, 43.1 мкмоль, 8 мг) и перемешивали в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, полученный осадок отделяли фильтрованием на фильтре Шотта и растворитель удаляли в вакууме. Полученный активированный эфир *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид (1 экв, 25.2 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена и добавляли метиловый эфир  $\alpha$ -*N*-*трет*-бутилоксикарбониллизина (2 экв,

50.4 мкмоль, 13.8 мг), после чего реакционную смесь перемешивали 24 ч. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (2 экв, 8.5 мкл) и перемешивали еще 24 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировался хроматографически ( $R_f = 0.55$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 40/1, v/v). Растворитель удаляли в вакууме и соединение 2 очищали с помощью препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 40/1, v/v). Выход продукта составил 11 мг (55%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> [M]<sup>+</sup>: 838.47, найдено: 837.48.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 8.6 (H, с, 10-H), 8.54 (H, с, 5-H), 8.4 (H, с, 20-H), 8.25 (H, м, 17<sup>4</sup>-NH), 5.10 (H, м, 17-H), 4.47 (2H, м, 17<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.45 (4H, т,  $J = 6.7$  Гц, 3<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.28 (H, м, 18-H), 4.15 (2H, м, 7-H), 3.99 (H, м, 8-H), 3.63 (3H, с, 17<sup>13</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, с, 12-CH<sub>3</sub>), 3.43 (2H, м, 17<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.27 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>), 2.72 (3H, с, 3<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.30 (4H, м, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 2.05 (2H, м, 17<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>), 2.01 (6H, м, 3<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>, 8<sup>1a</sup>, 8<sup>1b</sup>-H), 1.86 (2H, м, 17<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>), 1.79 (3H, д,  $J = 7.2$  Гц, 7-CH<sub>3</sub>), 1.68 (3H, д,  $J = 6.2$  Гц, 18-CH<sub>3</sub>), 1.6 (2H, м, 17<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>), 1.17 (6H, м, 13<sup>7</sup>-CH<sub>3</sub>, 3<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (3H, м, 8<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 0.16 (с, NH), -0.13 (с, NH).

**Конъюгат *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид с метиловым эфиром лизина (3).** Активированный эфир *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимид (1 экв, 25.2 мкмоль, 20 мг) растворяли в 2 мл хлористого метилена и добавляли  $\epsilon$ -*N*-*трет*-бутилоксикарбониллизин (2 экв, 50.4 мкмоль, 13.8 мг), реакционную смесь перемешивали 24 ч, после чего был добавлен двукратный избыток трифторуксусной кислоты, и реакция была оставлена еще на 24 ч. Ход реакции контролировался хроматографически ( $R_f = 0.6$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 35/1, v/v). Растворитель удаляли в вакууме и соединение 3 очищали с помощью препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 35/1, v/v).

Фотоиндуцированная цитотоксичность соединений 1, 9 и 10 в клетках HeLa *in vitro*  
Photoinduced cytotoxicity of compounds 1, 9 and 10 in HeLa cells *in vitro*

№	ФС / PS	Варианты проведения эксперимента / Experiment options		
		Воздействие в присутствии ФС в среде инкубации Exposure in the presence of PS in the incubation medium	Воздействие без ФС в среде инкубации Exposure without PS in the incubation medium	Темновая цитотоксичность Dark cytotoxicity
		Величина ИК <sub>50</sub> , нМ / IC <sub>50</sub> value, nM		
1	DPBP	111 ± 8	129 ± 24	2141 ± 763
2	DPBP-BSO	20 ± 0.7	21 ± 2	485 ± 63
3	DPBP-MSO	16 ± 1	20 ± 5	563 ± 258

<sup>1</sup> Биологические испытания проводились в МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России под руководством зав. отд., к.б.н. Панкратова А.А. [Biological tests were performed at the P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia under the leadership of the Head of the Department, Cand. Sci. A.A. Pankratov.]



Выход продукта составил 10 мг (50%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{46}H_{62}N_8O_7$   $[M]^+$ : 838.47, найдено: 837.58.

$^1H$  ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 8.62 (Н, с, 10-Н), 8.52 (Н, с, 5-Н), 8.42 (Н, с, 20-Н), 8.17 (Н, м, 17<sup>4</sup>-NH), 5.13 (Н, м, 17-Н), 4.44 (4Н, т,  $J = 6.5$  Гц, 3<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.30 (Н, м, 18-Н), 4.17 (2Н, м, 7-Н), 4.00 (Н, м, 8-Н), 3.75 (2Н, м, 17<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.66 (3Н, с, 17<sup>13</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.62 (3Н, с, 12-CH<sub>3</sub>), 3.15 (2Н, м, 17<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.28 (3Н, с, 2-CH<sub>3</sub>), 2.73 (3Н, с, 3<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.28 (4Н, м, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 2.06 (2Н, м, 17<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>) 2.00 (6Н, м, 3<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>, 8<sup>1a</sup>, 8<sup>1b</sup>-Н), 1.86 (2Н, м, 17<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>), 1.8 (3Н, д,  $J = 6.9$  Гц, 7-CH<sub>3</sub>), 1.68 (3Н, д,  $J = 5.9$  Гц, 18-CH<sub>3</sub>), 1.61 (2Н, м, 17<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>), 1.18 (6Н, м, 13<sup>7</sup>-CH<sub>3</sub>, 3<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (3Н, м, 8<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 0.08 (с, NH), -0.22 (с, NH).

**Комплекс триметилолова(IV) с  $\epsilon$ -N-Вос-лизином (5).** Метилловый эфир  $\epsilon$ -N-Вос-лизина **4** (1 экв, 1 ммоль, 260 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 100 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли триметилолово хлорид (1 экв, 1 ммоль, 200 мг). Реакция проводилась при перемешивании в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Далее проводили экстракцию реакционной смеси в системе  $H_2O-CH_2Cl_2$  для удаления избытка триэтиламина, а полученный органический экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан–метанол (20/1, v/v). Выход составил 130 мг (50%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{15}H_{32}N_2O_4^{118}Sn$   $[M]^+$ : 424.14 (100.0%), 422.14 (74.8%), 420.14 (42.2%), 423.14 (36.8%), 421.14 (29.3%), 428.14 (16.9%), 425.14 (16.7%), 426.14 (14.3%), 429.14 (2.8%), 416.14 (2.8%), 427.14 (2.3%), 418.14 (1.9%), 419.14 (1.3%); найдено: 424.14  $[M]^+$  (100%), 422.14 (74.1%), 420.14 (40.2%), 423.14 (32.1%), 421.14 (28.3%), 428.14 (15.9%), 425.14 (14.0%), 426.14 (14.3%), 429.14 (2.8%), 416.14 (2.8%), 427.14 (2.6%), 418.14 (1.9%), 432.14 (1.3%).

**Комплекс дифенилолова(IV) с  $\epsilon$ -N-Вос-лизином (6).** Метилловый эфир  $\epsilon$ -N-Вос-лизина (1 экв, 1 ммоль, 260 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 100 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли дифенилолово дихлорид (1 экв, 1 ммоль, 343 мг) и перемешивали в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Далее экстрагировали реакционную смесь в системе  $H_2O-CH_2Cl_2$  для удаления избытка триэтиламина, а полученный органический экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан–метанол (30/1, v/v). Выход составил 57 мг (22%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{24}H_{33}ClN_2O_4^{118}Sn$   $[M]^+$ : 568.12 (100.0%), 566.11

(78.7%), 567.12 (45.3%), 564.11 (40.2%), 565.12 (31.6%), 570.11 (28.4%), 569.12 (25.3%), 568.11 (21.4%), 570.12 (19.5%), 572.12 (17.5%), 569.11 (13.8%), 571.12 (11.5%), 566.12 (7.4%); найдено: 566.32 (100%), 568.11 (70.7%), 567.12 (42.3%), 564.11 (36.2%), 565.12 (31.6%), 570.11 (28.4%), 569.12 (25.3%), 568.11 (21.4%), 570.12 (19.5%), 572.12 (17.5%), 569.11 (13.8%), 571.12 (1.5%).

**Комплекс олово (IV)  $\epsilon$ -Lys-DPBP (7).** Соединение **2** (1 экв, 0.01 ммоль, 10 мг) растворяли в 4 мл ацетонитрила и добавляли 50 мкл триэтиламина, спустя 30 мин добавляли триметилолово хлорид (2.5 экв, 0.025 ммоль, 5 мг) и перемешивали в течение суток. Ход реакции контролировали хроматографически. Затем проводили экстракцию реакционной смеси в системе  $H_2O-CH_2Cl_2$  для удаления избытка триэтиламина, а полученный экстракт хроматографировали с помощью препаративной ТСХ в системе дихлорметан–метанол (30/1, v/v). Выход составил 2 мг (20%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{49}H_{70}N_8O_7^{118}Sn$   $[M]^+$  1002.44 (100.0%), 1000.44 (75.9%), 1001.44 (59.5%), 1003.44 (49.0%), 999.44 (41.9%), 998.44 (38.6%), 1006.44 (15.6%), 1004.44 (14.8%), 1004.45 (13.3%), 1002.45 (10.2%), 1007.45 (8.6%), 1005.44 (7.2%), 1003.45 (6.1%); найдено: 1001.44 (100%), 1000.44 (70.1%), 1002.44 (58.5%), 1003.44 (48.0%), 999.44 (41.9%), 998.44 (38.6%), 1006.44 (13.1%), 1004.44 (14.8%), 1004.45 (7.3%), 1002.45 (5.2%).

**Конъюгат O-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринамида с аргинином (8).** Конъюгат **8** был получен из 20 мг соединения **1** по методике, аналогичной получению конъюгатов дипропоксибактериопурпуринамида с лизином **2** и **3** с предварительным получением активированного сукцинимидного эфира DPBP. Выход целевого соединения **8** составил 14.6 мг (73%).

Электронный спектр,  $\lambda_{max}$ , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 420, 544, 798 (1 : 0.50 : 0.37 : 0.44).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{46}H_{62}N_{10}O_7$   $[M]^+$ : 867.01, найдено: 867.6.

$^1H$  ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 8.50 (Н, с, 10-Н), 8.49 (Н, с, 5-Н), 8.36 (Н, с, 20-Н), 8.26 (3Н, уш.с, 17<sup>12</sup>-NH, 17<sup>13</sup>-NH<sub>2</sub>), 7.37 (Н, д,  $J = 8.5$  Гц, 17<sup>4</sup>-NH), 7.14 (уш.с, 17<sup>10</sup>-NH), 5.07 (Н, д,  $J = 9.5$  Гц, 17-Н), 4.49 (Н, м, 17<sup>5</sup>-Н), 4.41 (4Н, т,  $J = 6.6$  Гц 3<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.28 (Н, м, 18-Н), 4.14 (2Н, м, 7-Н), 3.99 (Н, м, 8-Н), 3.64 (3Н, с, 17<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.60 (3Н, с, 12-CH<sub>3</sub>), 3.35 (2Н, м, 17<sup>7</sup>-Н) 3.23 (3Н, с, 2-CH<sub>3</sub>), 3.13 (2Н, м, 17<sup>8</sup>-Н), 2.69 (3Н, с, 3<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.57 (2Н, м, 17<sup>9</sup>-Н), 2.31 (4Н, м, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>a</sup>, 17<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>, 17<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 1.99 (6Н, м, 3<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>, 13<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>, 8<sup>1a</sup>, 8<sup>1b</sup>-Н), 1.77 (3Н, д,  $J = 7.1$  Гц, 7-CH<sub>3</sub>), 1.67 (3Н, д,  $J = 6.8$  Гц, 18-CH<sub>3</sub>), 1.16 (6Н, м, 13<sup>7</sup>-CH<sub>3</sub>, 3<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.08 (3Н, т,  $J = 7.28$  Гц, 8<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 0.26 (с, NH), -0.02 (с, NH).

**Конъюгат *O*-пропилноксим-*N*-пропокси-бактериопурпуринимида с метиловым эфиром *L*-метионинсульфоксимины (9).** Соединение **1** (1 экв, 35.9 мкмоль, 20 мг) растворяли в 1 мл хлористого метилена и добавляли EDC·HCl (1.5 экв, 53.8 мкмоль, 11 мг), после чего реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0 °С. Затем добавляли раствор метилового эфира *L*-метионинсульфоксимины (4 экв, 143.6 мкмоль, 33 мг) в 1 мл хлористого метилена, и реакционную смесь перемешивали еще 48 ч в инертной атмосфере аргона без доступа света. Продукт экстрагировали смесью 4% водная соляная кислота–хлороформ (250/25, v/v), затем экстракт очищали препаративной ТСХ в системе дихлорметан–метанол (45/1, v/v). Выход составил 8 мг (40%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{45}H_{60}N_8O_8S$   $[M]^+$ : 872.43, найдено: 872.38.

Электронный спектр,  $\lambda_{max}$ , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 419, 543, 798 (1 : 0.50 : 0.39 : 0.42).

$^1H$  ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 8.51 (с, Н, 5-Н), 8.44 (с, Н, 10-Н), 8.41 (с, Н, 20-Н), 5.04 (д,  $J = 8.7$  Гц, Н, 17-Н), 4.35 (м, 4Н,  $-OCH_2CH_2CH_3$ ), 4.07 (м, 2Н, 18-Н, 7-Н), 3.92 (м, Н, 8-Н), 3.58 (с, 3Н,  $OCH_3$ ), 3.53 (с, 3Н, 12- $CH_3$ ), 3.2 (с, 3Н, 2- $CH_3$ ), 3.07 (с, Н,  $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH-$ ), 2.72 (м, 2Н,  $CH_3-S-CH_2-$ ), 2.64 (с, 3Н,  $CH_3-S$ ), 1.97 (м, 2Н,  $CH_3-S-CH_2-CH_2-$ ), 1.71 (д,  $J = 7.1$  Гц, 3Н, 7- $CH_3$ ), 1.63 (д,  $J = 7.0$  Гц, 9Н,  $-OCH_2CH_2CH_3$ , 18- $CH_3$ ), 1.0 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3Н, 8 $^2$ - $CH_3$ ), 0.1 (с, Н, NH),  $-0.2$  (с, Н, NH).

**Конъюгат *O*-пропилноксим-*N*-пропокси-бактериопурпуринимида с метиловым эфиром *L*-(*S,R*)-бутионинсульфоксимины (10).** Получение конъюгата **10** из 25 мг соединения **1** проводили аналогично получению соединения **9**. Выход составил 9 мг (36%).

Масс-спектр,  $m/z$ : рассчитано для  $C_{48}H_{66}N_8O_8S$   $[M]^+$ : 914.47, найдено: 914.69.

Электронный спектр,  $\lambda_{max}$ , нм (относительная интенсивность пиков): 368, 420, 545, 799 (1 : 0.47 : 0.34 : 0.46).

$^1H$  ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 9.06 (с, Н, S=NH), 8.60 (с, Н, 5-Н), 8.53 (с, Н, 10-Н), 8.45 (с, Н, 20-Н), 5.12 (д,  $J = 8.5$  Гц, Н, 17-Н), 4.44 (м, 4Н,  $O-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 4.33 (м, 3Н, 13 $^1$ - $CH_3$ ), 4.17 (м, 2Н, 18-Н, 7-Н), 4.00 (м, Н, 8-Н), 3.88 (м, 2Н,  $O-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 3.66 (с, 3Н,  $O-CH_3$ ), 3.62 (с, 3Н, 12- $CH_3$ ), 3.29 (с, 3Н, 2- $CH_3$ ), 3.24 (т,  $J = 7.4$  Гц, Н, NH-CH), 2.73 (д,  $J = 7.6$  Гц, 7Н,  $CH_2-S-CH_2$ , 3 $^1$ - $CH_3$ ), 2.71 (м, 2Н, 17 $^2$ - $CH_2$ ), 2.33 (м, 2Н, 8 $^1$ - $CH_2$ ), 2.04 (м, 2Н, NH-CH- $CH_2$ ), 1.79 (д,  $J = 7.3$  Гц, 3Н, 7- $CH_3$ ), 1.70 (д,  $J = 6.8$  Гц, 9Н,  $O-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 1.26 (с, 2Н,  $S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 1.18 (м, 2Н,  $S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 1.09 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3Н, 8 $^2$ - $CH_3$ ), 0.89 (с, 3Н,  $(CH_2)_3-CH_3$ ), 0.15 (с, Н, NH),  $-0.14$  (с, Н, NH).

**Исследование фотоиндуцированной активности *in vitro* соединений (9) и (10).**

Цитотоксичность оценивали с помощью стандартного теста МТТ. Клетки культивировали в стандартных условиях при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5%  $CO_2$  в среде DMEM с добавлением *L*-глутамины (2 мМ) и фетальной телячьей сыворотки (10%, ПанЭко, Россия). Фотоиндуцированную эффективность оценивали следующим образом: клетки HeLa высевали в 96-луночный планшет для микротитрования с плоским дном (Costar, США). Исследуемые соединения добавляли через 24 ч после инокуляции. Концентрация варьировалась в диапазоне 0.05–28.00 мкМ. Затем клетки облучали галогенной лампой через широкополосный фильтр КС-19, пропускающий свет с длиной волны более 720 нм. Плотность мощности составляла  $21.0 \pm 1.0$  мВт/см $^2$ , а расчетная доза света – 10 Дж/см $^2$ . Облучение проводили с удалением ФС из среды и без него. После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях в течение 24 ч. Для анализа цитотоксичности ФС клетки помещали в затемненные условия на 24 ч. Выживаемость оценивали визуальным осмотром и колориметрически с использованием теста МТТ. Ингибирование роста клеток более чем на 50% считалось биологически значимым. Это значение было рассчитано как среднее значение трех независимых тестов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе был получен ряд конъюгатов *O*-пропилноксим-*N*-пропоксибактериопурпуринимида с аминокислотами и их производными, такими как лизин, аргинин, метионинсульфоксимины и бутионинсульфоксимины. Структура всех полученных соединений была надежно подтверждена комплексом физико-химических методов анализа. Показана хелатирующая способность конъюгата ДРВР с лизином и получен Sn(IV)-комплекс. Проведены биологические испытания и показана высокая фотоиндуцированная цитотоксичность производных ДРВР с метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином.

### Финансовая поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90262 Аспиранты, а также это исследование было поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706-2020-0019).

### Financial support

The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 19-33-90262, and this study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 0706-2020-0019).

**Вклад авторов**

**А.Ф. Миронов** – научное консультирование на всех этапах работы;

**П.В. Островерхов** – сбор и обработка материала по лизинновым производным бактериопурпуринимида;

**Н.С. Кирич** – сбор и обработка материала по аргининовым производным бактериопурпуринимида;

**В.А. Погорилый** – сбор и обработка материала по синтезу и изучению свойств конъюгатов бактериопурпуринимида с метионинсульфоксимином и бутионинсульфоксимином;

**С.И. Тихонов** – сбор и обработка материала по синтезу и изучению свойств металлокомплексов бактериопурпуринимидов с внешними хелатирующими группами;

**А.А. Цыганков** – руководство биотехнологической частью работы, включающей выращивание биомассы и выделение бактериохлорофилла *a*;

**О.О. Чудакова** – сбор и обработка материала по оптимизации условий выращивания биомассы и выделения бактериохлорофилла *a*;

**М.А. Грин** – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

**Authors' contributions**

**A.F. Mironov** – scientific consulting at all stages of the work;  
**P.V. Ostroverkhov** – collecting and processing materials on the lysine derivatives of bacteriopurpurinimide;

**N.S. Kirin** – collecting and processing materials on the arginine derivatives of bacteriopurpurinimide;

**V.A. Pogorilyy** – collecting and processing materials on the synthesis and study of the properties of the conjugates of bacteriopurpurinimide with MSO and BSO;

**S.I. Tikhonov** – collecting and processing materials on the synthesis and study of the properties of metal complexes of bacteriopurpurinimides with external chelating groups;

**A.A. Tsygankov** – management of the biotechnological part of the work, including the cultivation of biomass and isolation of bacteriochlorophyll *a*;

**O.O. Chudakova** – collecting and processing materials to optimize the conditions for cultivating biomass and isolating bacteriochlorophyll *a*;

**M.A. Grin** – concept and design of the study, collecting and processing materials.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Rakesh K.P., Darshini N., Manukumar H.M., Vivek H.K., Eissa M.Y.H., Prasanna D.S., Mallesha N. Xanthone. Conjugated amino acids as potential anticancer and DNA binding agents: molecular docking, cytotoxicity and SAR studies. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2018;18(15):2169-2177.

<https://doi.org/10.2174/1871520618666180903105256>

2. Sun J., Wei Q., Zhou Y., Wang J., Liu Q., Xu H. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC Syst. Biol.* 2017;11(s5):87.

<https://doi.org/10.1186/s12918-017-0464-7>

3. Girasolo M., Rubino S., Portanova P., Calvaruso G., Ruisi G., Stocco G. New organotin(IV) complexes with L-Arginine, N<sub>α</sub>-t-Boc-L-Arginine and L-Alanyl-L-Arginine: Synthesis, structural investigations and cytotoxic activity. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2010;695(4):609-618.

<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.11.002>

4. Mody T.D. Pharmaceutical development and medical applications of porphyrin-type macrocycles. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2000;4(4):362-367.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4%3C362::AID-JPP250%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4%3C362::AID-JPP250%3E3.0.CO;2-Z)

5. Pandey R.K. Recent advances in photodynamic therapy. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2000;4(4):368-373.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4%3C368::AID-JPP244%3E3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4%3C368::AID-JPP244%3E3.0.CO;2-6)

6. Zheng W., Zhao Y., Luo Q., Zhang Y., Wu K., Wang F. Multi-targeted anticancer agents. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017;17:3084-3098.

<https://doi.org/10.2174/1568026617666170707124126>

7. Stevens M., Frobisher C., Hawkins M., Jenney M., Lancashire E., Reulen R., Taylor A., Winter D. The British childhood cancer survivor study: objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008;50:1018-1025.

<https://doi.org/10.1002/pbc.21335>

8. He R., Finan B., Mayer J.P., DiMarchi R.D. Peptide conjugates with small molecules designed to enhance efficacy and safety. *Molecules.* 2019;24:11-14.

<https://doi.org/10.3390/molecules24101855>

9. Hoppenz P., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide-drug conjugates and their targets in advanced cancer therapies. *Front. Chem.* 2020;8:1-24.

<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00571>

10. Calvaresi E.C., Hergenrother P.J. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer. *Chem. Sci.* 2013;4:2319-2333.

<https://doi.org/10.1039/c3sc22205e>

11. Hossain F., Andreana P.R. Developments in carbohydrate-based cancer therapeutics. *Pharmaceuticals.* 2019;12(2):84.

<https://doi.org/10.3390/ph12020084>

12. Posocco B., Dreussi E., De Santa J., Toffoli G., Abrami M., Musiani F., Grassi M., Farra R., Tonon F., Grassi G., Dapas B. Polysaccharides for the delivery of antitumor drugs. *Materials (Basel).* 2015;8(5):2569-2615.

<https://doi.org/10.3390/ma8052569>

13. Zhang L., Sui C., Yang W., Luo Q. Amino acid transporters: Emerging roles in drug delivery for tumor-targeting therapy. *Asian J. Pharm. Sci.* 2020;15(2):192-206.

<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.12.002>



14. Lu Y., Wang W., Wang J., Yang C., Mao H., Fu X., Wu Y., Cai J., Han J., Xu Z., Zhuang Z., Liu Z., Hu H., Chen B. Overexpression of arginine transporter CAT-1 is associated with accumulation of L-arginine and cell growth in human colorectal cancer tissue. *PLoS One*. 2013;8(9):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073866>
15. Facon T., Mary J.Y., Hulin C., Benboubker L., Attal M., Pegourie B., Renaud M., Harousseau J.L., Guillerme G., Chaleteix C., Dib M., Voillat L., Maisonneuve H., Troncy J., Dorvaux V., Monconduit M., Martin C., Casassus P., Jaubert J., Jardel H., Doyen C., Kolb B., Anglaret B., Grosbois B., Yakoub-Agha I., Mathiot C., Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9594):1209-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61537-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61537-2)
16. Spanswick V.J., Lowe H.L., Newton C., Bingham J.P., Bagnobianchi A., Kiakos K., Craddock C., Ledermann J.A., Hochhauser D., Hartley J.A. Evidence for different mechanisms of “unhooking” for melphalan and cisplatin-induced DNA interstrand cross-links *in vitro* and in clinical acquired resistant tumour samples. *BMC Cancer*. 2012;12(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-436>
17. Baker A., Kanofsky J.R., Quenching of singlet oxygen by biomolecules from L1210 leukemia cells. *Photochem. Photobiol.* 1992;55(4):523-8. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1992.tb04273.x>
18. Moan J. On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1990;6(3):343-347. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(90\)85104-5](https://doi.org/10.1016/1011-1344(90)85104-5)
19. Grin M., Mironov A., Shtil A. Bacteriochlorophyll *a* and its derivatives: chemistry and perspectives for cancer therapy. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2012;8(6):683-697. <https://doi.org/10.2174/1871520610808060683>
20. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov M.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsigankov A.A., Majouga A.G. Synthesis and Investigation of photophysical and biological properties of novel s-containing bacteriopurpurinimides. *J. Med. Chem.* 2017;60(24):10220-10230. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00577>
21. Kessel D. Subcellular targets for photodynamic therapy: Implications for initiation of apoptosis and autophagy. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2012;2(02):56-59. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0177>
22. Kang J.H., Ko Y.T. Dual-selective photodynamic therapy with a mitochondria-targeted photosensitizer and fiber optic cannula for malignant brain tumors. *Biomater. Sci.* 2019;7(7):2812-2825. <https://doi.org/10.1039/c9bm00403c>
23. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;49(1-2):71-86. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00126-0)
24. Thomas A.P., Palanikumar L., Jeena M.T., Kim K., Ryu J.H. Cancer-mitochondria-targeted photodynamic therapy with supramolecular assembly of HA and a water soluble NIR cyanine dye. *Chem. Sci.* 2017;8:8351-8356. <https://doi.org/10.1039/c7sc03169f>
25. Mahalingam S.M., Ordaz J.D., Low P.S. Targeting of a photosensitizer to the mitochondrion enhances the potency of photodynamic therapy. *ACS Omega*. 2018;3(6):6066-6074. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00692>
26. Rosenbach-Belkin V., Chen L., Fiedor L., Tregub I., Pavlitsky F., Brumfeld V., Salomon Y., Scherz A. Serine conjugates of chlorophyll and bacteriochlorophyll: Photocytotoxicity *in vitro* and tissue distribution in mice bearing melanoma tumors. *Photochem. Photobiol.* 1996;64(1):174-181. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb02439.x>
27. Brandis A.S., Salomon Y., Scherz A. Chlorophyll Sensitizers in Photodynamic Therapy. In: Grimm B., Porra R.J., Rüdiger W., Scheer H. (eds). Chlorophylls and Bacteriochlorophylls. Advances in Photosynthesis and Respiration, vol 25. Dordrecht: Springer, 2006, 461-483. [https://doi.org/10.1007/1-4020-4516-6\\_32](https://doi.org/10.1007/1-4020-4516-6_32)
28. Hargus J., Fronczek F., Vicente M., Smith K. Mono-(L)-aspartylchlorine- $e_6$ . *Photochemistry and Photobiology*. 2007;83:1006-1015. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00092.x>
29. Jinadasa R.G.W., Hu X., Grac M., Vicente H., Smith K.M. Syntheses and cellular investigations of 17<sup>3-</sup>, 15<sup>2-</sup>, and 13<sup>1-</sup>-amino acid derivatives of chlorin  $e_6$ . *J. Med. Chem.* 2011;54(21):7464-7476. <https://doi.org/10.1021/jm2005139>
30. Serra V.V., Zamarron A., Faustino M.A.F., La Cruz M.C.I.D., Blázquez A., Rodrigues J.M.M., Neves M.G.P.M.S., Cavaleiro J.A.S., Juarranz A., Sanz-Rodríguez F. New porphyrin amino acid conjugates: Synthesis and photodynamic effect in human epithelial cells. *Bioorganic Med. Chem.* 2010;18(16):6170-6178.
31. Wang A., Zhou R., Zhou L., Sun K., Jiang J., Wei S. Positively charged phthalocyanine-arginine conjugates as efficient photosensitizer for photodynamic therapy. *Bioorganic Med. Chem.* 2017;25(17):1643-1651. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.029>
32. Meng S., Xu Z., Hong G., Zhao L., Zhao Z., Guo J., Ji H., Liu T. Synthesis, Characterization and *in Vitro* Photodynamic Antimicrobial Activity of Basic Amino Acid-Porphyrin Conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:35-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.029>
33. Lu S.C. Regulation of glutathione synthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009;30(1-2):42-59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.005>
34. Singh S., Khan A.R., Gupta A.K. Role of glutathione in cancer pathophysiology and therapeutic interventions. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2012;9(4):303-16.
35. Grin M.A., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Tikhonov S.I., Majouga A.G., Mironov A.F. Bacteriochlorophyll *a* derivatives with sulfur-containing amino acids as promising photosensitizers for cancer PDT. *Macroheterocycles*. 2018;11:89-94. <https://doi.org/10.6060/mhc180176p>
36. Gielen M. Organotin compounds and their therapeutic potential: a report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Applied Organometallic Chemistry*. 2002;16(9):481-494. <https://doi.org/10.1002/aoc.331>
37. Gielen M. Tin-based antitumor drugs. Coordination Chemistry Reviews. 1996;151:41-51. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(96\)90193-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(96)90193-9)



38. Gielen M., Biesemans M., Willem R. Organotin compounds: from kinetics to stereochemistry and antitumour activities. *Applied organometallic chemistry*. 2005;19(4):440-450. <https://doi.org/10.1002/aoc.771>

39. Bregadze V.I., Glazun S.A. Metal-containing carboranes with antitumor activity. *Russian Chemical Bulletin*. 2007;56(4):643-659.

40. Montero D., Tachibana C., Rahr Winther J., Appenzeller-Herzog C., Intracellular glutathione pools are heterogeneously concentrated. *Redox Biol.* 2013;1(1):508-513.

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.10.005>

#### Об авторах:

**Миронов Андрей Федорович**, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [mironov\\_af@mirea.ru](mailto:mironov_af@mirea.ru). Scopus Author ID 55968884300, <https://orcid.org/0000-0001-8353-1904>

**Островерхов Петр Васильевич**, аспирант, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [ostroverhov@mirea.ru](mailto:ostroverhov@mirea.ru). Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

**Тихонов Сергей Иванович**, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [tihonov\\_s@mirea.ru](mailto:tihonov_s@mirea.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8262-3380>

**Погорильный Виктор Алексеевич**, аспирант, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [pogorilyj@mirea.ru](mailto:pogorilyj@mirea.ru). Scopus Author ID 57201999616, <https://orcid.org/0000-0003-3556-8600>

**Кирич Никита Сергеевич**, аспирант, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [kirin@mirea.ru](mailto:kirin@mirea.ru). Researcher ID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

**Чудакова Ольга Олеговна**, младший научный сотрудник, Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (142290, Россия, Московская обл., г. Пушкино, ул. Институтская, д. 2). E-mail: [chuda94@yandex.ru](mailto:chuda94@yandex.ru). Researcher ID T-8560-2018, <https://orcid.org/0000-0003-3484-6613>

**Цыганков Анатолий Анатольевич**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии и физиологии фототрофных организмов, директор Института фундаментальных проблем биологии РАН. Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (142290, Россия, Московская обл., г. Пушкино, ул. Институтская, д. 2). E-mail: [ttt-00@mail.ru](mailto:ttt-00@mail.ru). Scopus Author ID 7102020614, ResearcherID K-6541-2013, <https://orcid.org/0000-0003-2376-5658>

**Грин Михаил Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: [grin@mirea.ru](mailto:grin@mirea.ru). Scopus Author ID 6603356480, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>

#### About the authors:

**Andrei F. Mironov**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: [mironov\\_af@mirea.ru](mailto:mironov_af@mirea.ru). Scopus Author ID 55968884300, <https://orcid.org/0000-0001-8353-1904>

**Petr V. Ostroverkhov**, Postgraduate Student, Assistant of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: [ostroverhov@mirea.ru](mailto:ostroverhov@mirea.ru). Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

**Sergei I. Tikhonov**, Assistant of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: [tihonov\\_s@mirea.ru](mailto:tihonov_s@mirea.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8262-3380>

**Viktor A. Pogorilyy**, Postgraduate Student, Assistant of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: pogorilyj@mirea.ru. Scopus Author ID 57201999616, <https://orcid.org/0000-0003-3556-8600>

**Nikita S. Kirin**, Postgraduate Student, Assistant of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kirin@mirea.ru. Researcher ID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

**Olga O. Chudakova**, Junior Researcher, Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Separate Division of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences (2, ul. Institutskaya, Pushchino, Moscow oblast, 142290, Russia). E-mail: chuda94@yandex.ru. Researcher ID T-8560-2018, <https://orcid.org/0000-0003-3484-6613>

**Anatolii A. Tsygankov**, Dr. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Biotechnology and Physiology of Phototrophic Organisms, Director of the Institute of Fundamental Problems of Biology of the Russian Academy of Sciences, Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Separate Division of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences (2, ul. Institutskaya, Pushchino, Moscow oblast, 142290, Russia). E-mail: ttt-00@mail.ru. Scopus Author ID 7102020614, ResearcherID K-6541-2013, <https://orcid.org/0000-0003-2376-5658>

**Mikhail A. Grin**, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: grin@mirea.ru. Scopus Author ID 6603356480, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>

*Поступила: 07.10.2020; получена после доработки: 19.11.2020; принята к опубликованию: 26.11.2020.  
The article was submitted: October 07, 2020; approved after reviewing: November 19, 2020; accepted for publication: November 26, 2020.*