

На правах рукописи

Белых Дмитрий Владимирович

**ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ХЛОРОФИЛЛА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ И СИНТЕЗ АМИДОВ ХЛОРИНА E_6**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

СЫКТЫВКАР, 2001

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Хлорофиллы и их производные обладают рядом ценных в практическом отношении свойств. Эти соединения перспективны как фотосенсибилизаторы (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) различных заболеваний. Производные хлорофилла могут использоваться также как диагностические препараты в онкологии. Считается весьма вероятным, что производные феофорбида (а) и хлоринов e_6 и p_6 будут широко использоваться в клинической практике наряду с такими препаратами, как "Фотофрин-II" (Photofrin-II®). В качестве исходных веществ в синтезе фотосенсибилизаторов на основе хлорофилла (а) используют чаще всего метилфеофорбид (а), и пурпурин 18. Перспективными для использования как ФС являются различные амидные производные хлорина e_6 . Кроме того, замена винильной группы в положении 2 производных хлорофилла на альдегидную позволяет сместить "полосу I" электронного спектра поглощения производных хлорофилла в длинноволновую область. Это улучшает спектральные свойства получаемых хлоринов как ФС. В связи с этим разработка методов синтеза амидных производных хлорина e_6 и трансформации винильной группы производных хлорофилла в альдегидную является актуальной задачей.

Кроме фототоксических свойств интерес представляют также и каталитические свойства комплексов производных хлорофилла с различными переходными металлами. Возможность практического использования этих соединений как катализаторов напрямую зависит от их доступности. Таким образом, поиск удобных и доступных источников этих соединений и получение индивидуальных производных хлорофилла является актуальной задачей.

Целью настоящей работы является синтез амидов хлорина e_6 , 2-формильных производных хлорофилла, а также разработка методов получения производных хлорофилла (метилфеофорбидов (а), (b), пурпурина 18) из растительного сырья.

Научная новизна и практическая значимость. По реакции нуклеофильного раскрытия экзоцикла E метилфеофорбида (а) получен ряд вторичных и третичных амидов хлорина e_6 . Строение полученных амидов подтверждено методами ЯМР-, ИК-, электронной и масс-спектрологии. Установлено, что, в отличие от вторичных, третичные б-амиды 7,γ-диметилвые эфиры хлорина e_6 в растворе существуют в виде двух изомеров. Предложен метод превращения винильной группы метилпирофеофорбида (а) в альдегидную, включающий окисление

винильной группы в 1,2-дигидроксиэтильную перманганатом калия с последующим окислением образовавшегося диола йодной кислотой до метилпирофеофорбида (d). Предложен метод окисления хлорофилла (a) и его форбиновых производных, содержащихся в различных концентратах производных хлорофилла, позволяющий получить пурпурин 18 без предварительного выделения форбиновых производных из концентратов. Разработан способ получения метилфеофорбидов (a) и (b) из отходов переработки серпухи венценосной.

Апробация работы. Основное содержание работы изложено в 1 статье и тезисах 12 докладов. Результаты исследования докладывались и обсуждались на Тринадцатой Коми Республиканской молодежной научной конференции (Сыктывкар, 1997), Первой международной конференции по органической химии памяти Постовского (Екатеринбург, 1998), III Всероссийском Совещании "Лесохимия и органический синтез" (Сыктывкар, 1998), II Международной научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии – Химия-99" (Иваново, 1999), Молодежной школе-конференции "Металлорганическая химия на рубеже XXI века" (Москва, 1999), IV Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ" (Сыктывкар, 2000), IV Школе молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений (Иваново, 2000), XXI научной сессии Российского семинара по химии порфиринов и их аналогов (Иваново, 2000).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы из 112 наименований. Материалы работы изложены на 147 страницах, включают 19 таблиц, 13 рисунков и 11 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

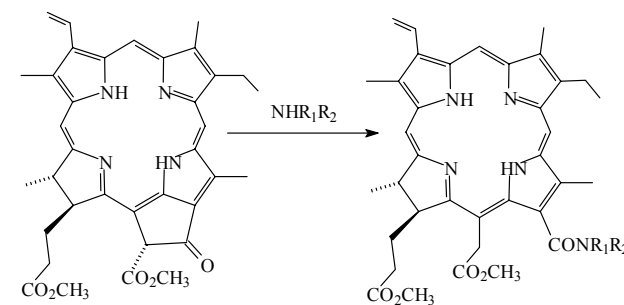
Литературный обзор состоит из двух частей. В первой части рассмотрены химические трансформации периферических групп и хлороинового цикла производных хлорофилла.

Во второй части рассмотрены различные методы выделения хлорофилла и его производных. Особое внимание уделено препаративному получению порфириновых соединений из различных растительных источников.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Часть 1. Синтез амидных производных хлорина e₆

Амидные производные хлорина e₆ были получены по реакции нуклеофильного раскрытия экзоцикла E метилфеофорбидов (a) (1) и (a') (2). Взаимодействие метилфеофорбида (a) с первичными и вторичными аминами можно представить следующей схемой:



Из литературы известно, что введение гидроксильных групп повышает общую гидрофильность ФС, улучшает их растворимость в воде и физиологических жидкостях и, как правило, способствует накоплению в ткани злокачественных новообразований. В связи с этим изучено взаимодействие метилфеофорбида (a) (1) (рис.1) с моноэтаноламином. Действием моноэтаноламина на метилфеофорбид (a) в хлороформе при комнатной температуре с хорошим выходом (64%) получен 6-N-(2-гидроксиэтил)-амид-7,γ-диметилловый эфир хлорина e₆ (3). При действии на 3 уксусного ангидрида в пиридине был получен соответствующий ацетат (4). Колоночной хроматографией выделены два побочных продукта этой реакции. При действии уксусного ангидрида в пиридине на побочный продукт, обладающий наименьшей

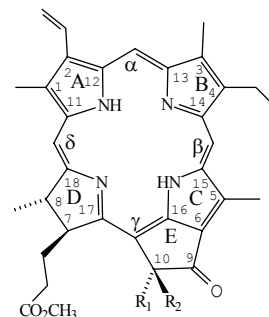


Рис.1

- (1) Метилфеофорбид (a): $R_1=CO_2CH_3$; $R_2=H$.
 (2) Метилфеофорбид (a'): $R_1=H$; $R_2=CO_2CH_3$

данным ЯМР-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), полученные третичные амиды (**10-12**), в отличие от вторичных амидов, существуют в виде двух изомеров в соотношении примерно 2:1 (для всех трех третичных амидов). На рисунках 3 и 4 приведены соответственно область слабого поля ПМР-спектра и область сильного поля спектра ЯМР C^{13} (J-MOD) 6-(N,N-диметил)-амида-7, γ -диметилового эфира хлорина e_6 . Во всех случаях перекрывающиеся ЯМР спектры изомеров совершенно одинаковы по количеству сигналов (ЯМР H^1 и C^{13}) и по мультиплетности (ЯМР H^1), и отличаются только химическими

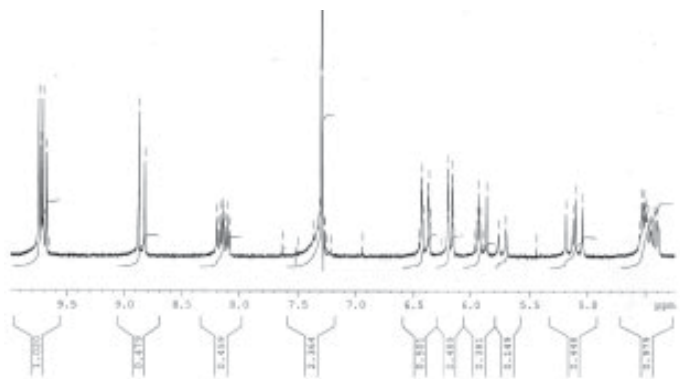


Рис. 3. Спектр ПМР 6-(N,N-диметил)-амида-7, γ -диметилового эфира хлорина e_6 ($CDCl_3$, 300 МГц, область слабого поля)

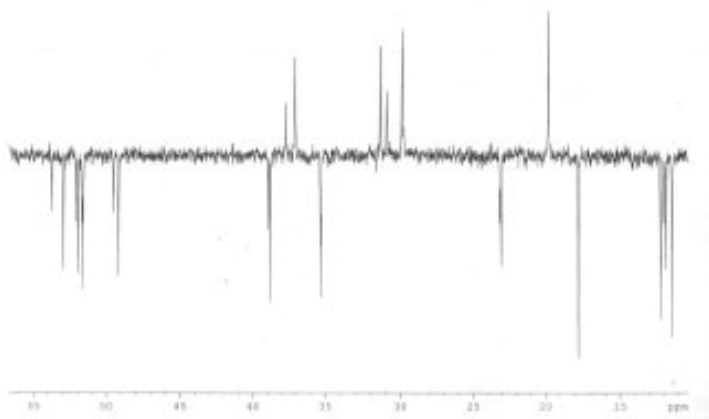
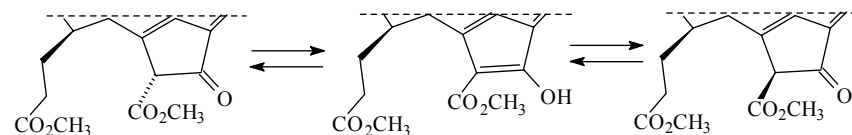


Рис. 4. Спектр ЯМР C^{13} (J-MOD) 6-(N,N-диметил)-амида 7, γ -диметилового эфира хлорина e_6 ($CDCl_3$, 300 МГц, область сильного поля)

сдвигами. Сопоставление литературных данных и результатов, полученных в настоящей работе, позволяет предположить, что существование этих изомеров связано с возможностью различного расположения амидной группы относительно хлоринового цикла. Стабилизация изомеров происходит, по всей видимости, за счет взаимодействия амидной группы в положении 6 со сложноэфирной группой в положении 10. Эти изомеры находятся в равновесии между собой.

Данные электронной спектроскопии (полоса I спектров **3-12** располагается в области 660-664 нм) позволяют считать полученные амиды потенциальными ФС.

При изучении побочных продуктов реакции моноэтаноламина, морфолина и диметиламина с чистым метилфеофорбидом (а) (**1**) и со смесью метилфеофорбидов (а) (**1**) и (а') (**2**) в соотношении примерно 1 к 1 было показано, что различия реакционной способности метилфеофорбидов (а) (**1**) и (а') (**2**) в применяемых для синтеза амидов условиях не наблюдается. Кроме раскрытия экзоцикла аминами, происходит обратимая изомеризация метилфеофорбида (а) по схеме:



Этот процесс, по-видимому, катализируется аминами.

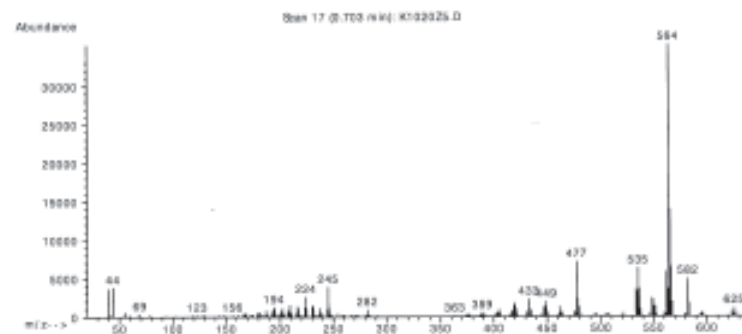
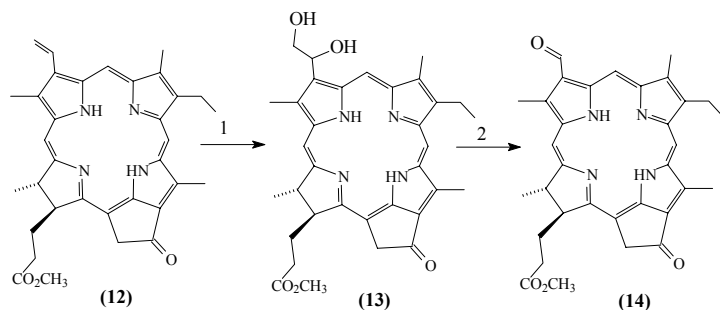


Рис.5. Масс-спектр 2-(1,2-дигидроксиэтил)-2-дезвинил-метилпирофеофорбида (а) (**13**)

Часть 2. Трансформация винильной группы в альдегидную

В настоящей работе исследовано взаимодействие метилпирофеофорбида (а) (12) с перманганатом калия в ацетоне. Основным продуктом реакции является 2-(1,2-дигидроксиэтил)-2-дезвинил-метилпирофеофорбид (а) (13) (выход 50-60%). Метилпирофеофорбид (d) (14) образовывался в незначительных количествах (выход 5%). Образование диола (13) подтверждено данными масс-спектрологии (рис.5). В масс-спектре полученного соединения наблюдается пик m/z 582, соответствующий молекулярному иону 2-(1,2-дигидроксиэтил)-2-дезвинил-метилпирофеофорбида (а) (13), а также интенсивный пик m/z 564, соответствующий фрагменту, образующемуся при отщеплении от диола молекулы воды. Действием на 13 периодата натрия в смеси ТГФ с уксусной кислотой и водой был получен метилпирофеофорбид (d) с выходом 53-56 %. Таким образом, трансформация метилпирофеофорбида (а) (12) в метилпирофеофорбид (d) (13) может быть проведена по схеме:



1. KMnO_4 (ацетон - вода, комнатная температура)
2. NaJO_4 (ТГФ - уксусная кислота - вода, комнатная температура)

Недостатками этого метода являются, во-первых, невысокий общий выход целевого вещества (25-30 %) и, во-вторых, многостадийность процесса. Увеличения общего выхода (до 40%) и упрощения получения метилпирофеофорбида (d) можно добиться, если перед второй стадией не проводить выделение диола, а использовать для окисления периодатом натрия непосредственно смесь пигментов, получающуюся на первой стадии.

Попытка применения этого метода для 6-N-(2-гидроксиэтил)-амида-7,γ-диметилового эфира хлорина e_6 (3) и 6-N-(2-ацетоксиэтил)-амида-7,γ-диметилового эфира хлорина e_6 (4) оказалась мало эффективной ввиду низких выходов соответствующих диолов на первой стадии (10-12 %). Снижение выхода диола возможно за счет побочных реакций, связанных с

активностью метиленовой группы в положении 10. Общий выход альдегида при окислении 6-N-(2-ацетоксиэтил)-амида-7,γ-диметилового эфира хлорина e_6 составил 4%.

Часть 3. Получение производных хлорофилла из растительного сырья

В настоящей работе исследован ряд источников производных хлорофилла с точки зрения пригодности для препаративного выделения порфириновых соединений.

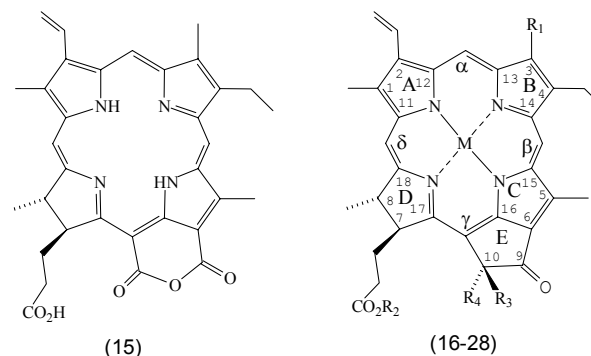


Рис.6. Производные хлорофиллов (а) и (b).

(15) пурпурин 18;

Для $M = H_2$

(16) этилфеофорбид (а) $R_1 = CH_3, R_2 = C_2H_5, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$.

(17) этилфеофорбид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = C_2H_5, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$.

(18) феофорбид (а) $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(19) феофорбид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(20) метилфеофорбид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(21) метилфеофорбид (b') $R_1 = CH=O, R_2 = CH_3, R_3 = CO_2CH_3, R_4 = H$;

(22) 10-гидрокси-метилфеофорбид (а) $R_1 = R_2 = CH_3, R_3, R_4 = OH, CO_2CH_3$;

(23) 10-гидрокси-метилфеофорбид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = CH_3, R_3, R_4 = OH, CO_2CH_3$;

(24) метилпирофеофорбид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = CH_3, R_3 = R_4 = H$.

(25) феофитин (а) $R_1 = CH_3, R_2 = Phyt, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(26) феофитин (b) $R_1 = CH=O, R_2 = Phyt, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

Для $M = Mg$

(27) хлорофилл (а) $R_1 = CH_3, R_2 = Phyt, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(28) хлорофилл (b) $R_1 = CH=O, R_2 = Phyt, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(29) этилхлорофиллид (а) $R_1 = CH_3, R_2 = C_2H_5, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$;

(30) этилхлорофиллид (b) $R_1 = CH=O, R_2 = C_2H_5, R_3 = H, R_4 = CO_2CH_3$.

Phyt – остаток спирта фитола, этерифицирующего фитилпропионатный остаток хлорофиллов высших растений: $C_{20}H_{39}$

Контроль за процессами выделения и разделения производных хлорофилла осуществляли методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ). Были найдены условия ВЭЖХ и ТСХ, позволяющие качественно определять соединения (1,2,12,15-28) (рис.6).

Раздел 1. Получение хлорофилла и его производных из крапивы (метод Фишера, экстракция в аппарате Сокслета, "диоксанный метод")

При получении феофитина по методу Фишера, заключающемуся в экстракции крапивы этанолом (перколяция) с последующим подкислением полученного экстракта соляной кислотой, используют различную растворимость феофитинов и соответствующих хлорофиллов в этаноле. В настоящей работе установлено, что в осадке, полученном при "дословном" воспроизведении этого способа, содержатся феофитины и этилфеофорбиды (а) и (б) рядов. Таким образом, при экстракции крапивы 96% этанолом происходит этанолиз фитилпропионатного остатка хлорофиллов и часть хлорофиллов переходит в соответствующие этилхлорофиллиды (29,30). При последующем подкислении экстракта образующиеся этилфеофорбиды выпадают в осадок, так как они, так же, как и феофитины, плохо растворимы в этаноле. Кроме феофитинов и этилфеофорбидов, в выпавшем осадке были обнаружены ксантофиллы, каротиноиды и ряд неидентифицированных бесцветных веществ (ТСХ-анализ). Эти вещества могут быть удалены из смеси переосаждением из хлороформа в гексан. Однако, судя по тому, что выход метилфеофорбидов при метилировании этой смеси довольно высок, содержание указанных примесей в осадке относительно невелико. Поскольку эти вещества почти не обнаруживаются в смеси метилфеофорбидов, смесь феофитинов можно использовать для метилирования без дополнительного переосаждения.

Экстракция в аппарате Сокслета значительно эффективнее перколяции при выделении пигментов. Поскольку экстрактивные вещества находятся в кипящем этаноле, возможность протекания ферментативного сольволиза существенно ограничивается. С другой стороны, весьма вероятно протекание неконтролируемого окисления хлорофилла, так называемой алломеризации. Какие из перечисленных факторов действуют в наибольшей степени, необходимо устанавливать экспериментально. Оказалось, что замена перколяции на экстракцию в аппарате Сокслета приводит к тому, что в получаемом осадке из производных хлорофилла содержатся только

феофитины (а) (25) и (б) (26). Таким образом, при применении экстракции в аппарате Сокслета пресекается действие ферментов, а неконтролируемого окисления хлорофиллов не происходит. Эти обстоятельства и большая эффективность экстракции в аппарате Сокслета, позволяют отдавать предпочтение модифицированной методике по сравнению с исходным методом Фишера. Получающаяся в обоих случаях смесь производных хлорофилла может быть использована для получения метилфеофорбидов (а) (1) и (б) (20) и пурпурина 18 (15).

Интересным способом выделения и частичной очистки хлорофилла является предложенный относительно недавно "диоксанный метод". Его применяют при выделении хлорофилла из свежего шпината. Диоксанный метод заключается в экстракции растительного сырья метанолом или ацетоном с последующим высаживанием хлорофилла в виде "хлорофилл-диоксанового аддукта" (экстракомплекса хлорофилла с диоксаном) водой из смеси экстракта с диоксаном. Одним из существенных преимуществ этого метода считается предотвращение процессов алломеризации. В настоящей работе "диоксанный метод" был применен для выделения хлорофилла из сухой крапивы. Экстракция проводилась этанолом (перколяция), и хлорофилл высаживался водой из смеси полученного экстракта с диоксаном. Установлено, что в выпавшем осадке из порфириновых соединений содержатся только хлорофиллы (а) (27) и (б) (28). Кроме этих соединений, в осадок выпадает большое количество липидов, которые могут быть удалены переосаждением из диэтилового эфира в гексан. Для получения метилфеофорбидов из крапивы "диоксанный метод" малоэффективен, так как в осадок не выпадают этилхлорофиллиды (29) и (30), образующиеся при экстракции, и поэтому происходит потеря порфириновых соединений.

Раздел 2. Исследование хлорофиллина-сырца

Хлорофиллин-сырец, получаемый из хвойной лапки сосны, считается богатым источником производных хлорофилла. Изучена возможность использования хлорофиллина-сырца как источника индивидуальных производных хлорофилла.

Производные хлорофилла экстрагировали из эфирного раствора хлорофиллина-сырца концентрированной соляной кислотой (32-34 %). По данным ТСХ, в полученном концентрате производных хлорофилла отсутствуют ожидаемые по литературным данным феофорбиды и феофитины (а) и (б) рядов (18,19,25,26). Колоночной хроматографией на силикагеле удалось выделить и идентифицировать только пурпурин 18 (15).

Препаративный выход этого соединения составил 0,6-1 % от массы исходного концентрата. Повысить содержание пурпурина 18 (15) в смеси производных хлорофилла, выделенных из хлорофиллина-сырца, за счет окисления кислородом воздуха содержащихся в этой смеси производных хлорофилла не удалось.

Раздел 3. Порфириновые соединения из отходов переработки серпухи венценосной.

В качестве источника производных хлорофилла была исследована липофильная фракция экстрактивных веществ серпухи венценосной, которая является отходом переработки этого растения при получения экидистероидов. Экидистероидсодержащий концентрат получают экстракцией серпухи венценосной 70%-ным водным этанолом с последующей отгонкой спирта из экстракта. При этом в осадок выпадает липофильная фракция, а в растворе вместе с другими веществами остаются экидистероиды. В липофильной фракции содержатся феофорбиды и этилфеофорбиды (a)- и (b)-рядов (16-19). Присутствующие в липофильной фракции липиды отделены переосаждением из хлороформа в гексан или петролейный эфир. Феофорбиды и этилфеофорбиды переведены в соответствующие метилфеофорбиды кипячением в 5%-ном растворе концентрированной серной кислоты в метаноле. Попутно при такой обработке осмалывается большая часть неокрашенных примесей и образующиеся при этом полярные вещества легко отделяются хроматографией на колонке с крупнозернистым силикагелем.

Из смеси метилфеофорбидов выделены метилфеофорбиды (a) (1) и (b) (20). Установлено, что, кроме этих соединений, в полученной смеси содержатся метилфеофорбиды (a') (2) и (b') (21), а также 10-гидроксипроизводные (22) и (23). Небольшие выходы 10-гидроксипроизводных свидетельствуют о том, что процессы неконтролируемого окисления хлорофилла и его производных при выделении хлоринов протекают в незначительной степени.

Декарбоксилирование метилфеофорбидов (a) и (b) с образованием соответствующих метилпирофеофорбидов (12) и (24) было проведено кипячением в пиридине.

Структура выделенных соединений подтверждена данными ЯМР H^1 , C^{13} , ИК- и электронной спектроскопии, а так же химическими превращениями.

Раздел 4. Окисление экзоцикла E хлорофилла (a) и его форбиновых производных для получения пурпурина 18

По литературным данным, пурпурин 18 (15) получают окислением чистых феофитина (a) (25) или метилфеофорбида (a) (1), а так же окислением форбиновых производных хлорофилла (a), содержащихся в смоле наперстянки, без предварительного выделения из концентрата. В настоящей работе установлено, что хлорофилл (a) и его форбиновые производные могут быть окислены в пурпурин 18 кислородом воздуха в 0,5%-ном растворе NaOH в этаноле при 30-50 °C без предварительного выделения форбиновых производных. В качестве источников форбиновых производных хлорофилла (a) использовались смесь метилфеофорбидов из серпухи венценосной, смесь феофитинов из крапивы и смесь хлорофиллов, полученная по "диоксановому методу".

III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментальной части описаны методы синтеза амидных производных хлорина e_6 и трансформации винильной группы метилпирофеофорбида (a) и некоторых из полученных амидов в альдегидную, а также методы выделения производных хлорофилла из различных источников. Приведены условия качественного определения ряда производных хлорофилла при помощи ТСХ и ВЭЖХ, а также спектральные характеристики полученных соединений.

ВЫВОДЫ

1. По реакции нуклеофильного раскрытия экзоцикла метилфеофорбида (a) получен ряд вторичных и третичных 6-амидов 7,γ-диметилловых эфиров хлорина e_6 . Предложен способ получения 6,7-N,N'-(2-гидроксиэтил)-диамида-γ-метилового эфира хлорина e_6 и 6,γ,7-N,N',N''-(2-гидроксиэтил)-триамида хлорина e_6 . Строение полученных амидов подтверждено методами ЯМР-, ИК-, электронной и масс-спектрологии.
2. Методами ЯМР и ВЭЖХ показано, что третичные 6-амиды-7,γ-диметилловые эфиры хлорина e_6 в растворе существуют в виде двух изомеров. Существование двух изомеров в случае вторичных амидов не наблюдается.
3. Установлено, что при получении 6-амидов-7,γ-диметилловых эфиров хлорина e_6 , наряду с процессом нуклеофильного раскрытия экзоцикла, происходит обратимая изомеризация метилфеофорбида (a) в

метилфеофорбид (a'). Показано, что реакционная способность метилфеофорбида (a) и метилфеофорбида (a') в реакции нуклеофильного раскрытия экзоцикла E аминами практически одинакова.

4. Предложен метод трансформации винильной группы метилпирофеофорбида (a) в альдегидную. Метод заключается в окислении винильной группы в 1,2-дигидроксиэтильную действием перманганата калия в ацетоне с последующим окислением 1,2-дигидроксиэтильной группы в альдегидную периодатом натрия в тетрагидрофуране с уксусной кислотой и водой.
5. Разработаны методы контроля за процессами выделения и разделения производных хлорофилла при помощи ВЭЖХ и ТСХ. Предложены условия для качественного ВЭЖХ-анализа смесей, содержащих метилфеофорбиды (a), (b), (a') и (b'); этилфеофорбиды (a) и (a'); 10-гидрокси-метилфеофорбиды (a) и (b); метилпирофеофорбиды (a) и (b), феофитин (a), феофорбид (a) и пурпурин 18.
6. Разработан способ получения метилфеофорбидов (a) и (b) из липофильной фракции экстрактивных веществ серпухи венценосной. Изучены различные варианты получения хлорофилла и его производных из крапивы. Разработан метод окисления хлорофилла (a) и его форбиновых производных, содержащихся в различных концентратах производных хлорофилла, позволяющий получить пурпурин 18 без предварительного выделения форбиновых производных хлорофилла (a) из концентратов. Исследован состав хлорофиллина-сырца из хвойной лапки сосны. Показано, что в этом концентрате содержится пурпурин 18.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Белых Д.В., Карманова Л.П., Кучин А.В. Хлорофилл и его производные: получение, структура. / Химия древесины, лесохимия и органический синтез. (Труды Коми научного центра УрО Российской АН, №162) // Сыктывкар, 1999, с. 13-27
2. Белых Д.В., Королева А.А. / Получение феофитина (a) и его определение методом ВЭЖХ. // Тринадцатая Коми Республиканская молодежная научная конференция. Тез. докл. Сыктывкар, 1997, с. 177.

3. Belykh D.V., Karmanova L.P., Kutchin A.V. / Isolation of phytol and chlorin e₆ from nettle (folia utricae) // International Memorial I. Postovsky Conference of Organic Chemistry, Ekaterinburg, 1998, p. 87.
4. Белых Д.В., Карманова Л.П., Кучин А.В. / Выделение хлорофилла в виде хлорофилл-диоксанового аддукта и получение фитола. // III Всерос. Совец. "Лесохимия и орг. синтез". Тез. докл., Сыктывкар, 1998, с. 29.
5. Белых Д.В., Карманова Л.П., Кучин А.В. / Выделение и разделение безметалльных аналогов хлорофилла и их анализ с использованием ВЭЖХ // III Всерос. Совец. "Лесохимия и орг. синтез". Тез. докл., Сыктывкар, 1998, с. 29.
6. Белых Д.В., Киселев К.Л., Карманова Л.П., Кучин А.В. Потапов Г.П. / Получение комплексов Co²⁺, Ni²⁺ и Cu²⁺ с порфириновыми лигандами из хлорофиллина-сырца // III Всерос. Совец. "Лесохимия и орг. синтез". Тез. докл. Сыктывкар, 1998, с. 31.
7. Л.П.Карманова, Д.В. Белых, А.В.Кучин Производные хлорофилла: Выделение и структура. // Тез. докл. II Международной научно-технической конференции "Актуальные проблемы химии и химической технологии. – Химия-99", Иваново, 1999, с.139.
8. Д.В. Белых, К.Л. Киселев. / Получение комплексов переходных металлов с производными хлорофилла // Молодежная школа-конференция "Металлорганическая химия на рубеже XXI века". Тез. докл. Москва, 1999, с.13.
9. Д.В. Белых, Л.П. Карманова, А.В. Кучин. / Получение производных хлорофилла. // IV Всероссийская конференция "Химия и технология растительных веществ". Тез. докл., Сыктывкар, 2000, с. 24.
10. Д.В. Белых, Л.П. Карманова, А.В. Кучин, Л.В. Спирихин. / Получение амидных производных хлорофилла e₆. // IV Всероссийская конференция "Химия и технология растительных веществ". Тез. докл., Сыктывкар, 2000, с. 26.
11. Природные терпеноиды и пигменты: выделение, превращения, свойства. / Л.П. Карманова, А.В. Кучин, Т.В. Хуршайнен, А.А. Королева, Д.В. Белых, В.В. Чудаков. // IV Всероссийская конференция "Химия и технология растительных веществ". Тез. докл., Сыктывкар, 2000, с. 80.
12. Белых Д.В., Карманова Л.П., Кучин А.В. / Получение производных хлорофилла // IV школа молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. Тез. докл. Иваново, 2000, с. 55.13.
13. Белых Д.В., Карманова Л.П., Спирихин Л.В., Кучин А.В. / "Получение амидных производных хлорофилла e₆" // XXI научная сессия Российского семинара по химии порфиринов и их аналогов. Иваново, 7 декабря 2000 г., Тез. докл., с.7.

Работа выполнена в Институте химии
Коми научного центра УрО РАН

Научные руководители:

доктор химических наук, член-корр. РАН

Кучин А.В.

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник

Карманова Л.П.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Березин Б.Д.

кандидат химических наук, доцент

Сырбу С.А.

Ведущая организация:

Костромской государственный университет

Защита состоится _____ в _____ часов
на заседании диссертационного совета № Д212.063.01 в Ивановском
государственном химико-технологическом университете по адресу:
153460, г. Иваново, пр-кт Ф. Энгельса, д.7.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ивановского
государственного химико-технологического университета по адресу:
153460, г. Иваново, пр-кт Ф. Энгельса, д.8.

Автореферат разослан _____

Ученый секретарь диссертационного совета

Хелевина О.Г.

Ответственный за выпуск

Белых Д.В.

Лицензия №0047 от 10.01.99

Формат бумаги 60x90/16

Тираж 100 экз.

Заказ № 24

Подписано в печать 02.03.01

Издательство Коми Научного Центра

Уральского Отделения Российской Академии Наук

167982, Республика Коми,

г. Сыктывкар, ул. Первомайская д. 48