

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

УДК 546.271

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ КАТИОННЫХ МЕЗО-АРИЛПОРФИРИНОВ С ЗАМЕЩЕННЫМ ПРОИЗВОДНЫМ КЛОЗО-ДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА $[B_{10}H_9NH=C(CH_3)CH_2C\equiv CH]^-$

© 2023 г. Ю. С. Бортневская^а, Н. С. Захаров^а, А. П. Жданов^б,
М. С. Григорьев^с, К. А. Жданова^{д, *}, Н. А. Брагина^а, К. Ю. Жижин^{б, **}

^аМИРЭА – Российский технологический университет, пр-т Вернадского, 86, Москва, 119571 Россия

^бИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

^сИнститут физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина, Ленинский пр-т, 31, Москва, 117342 Россия

^дИнститут “Международный Томографический Центр” СО РАН,
ул. Институтская, 3а, Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: zhdanova_k@mirea.ru

**e-mail: zhizhin@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 13.02.2023 г.

После доработки 07.03.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

Представлен подход к получению водорастворимых конъюгатов катионных мезо-арилпорфиринов типа A_3B и производных клозо-декаборатного аниона $[B_{10}H_9NH=C(CH_3)NHCH_2C\equiv CH]^-$ на основе клик-реакции. Строение полученных конъюгатов установлено современными методами анализа. Исследованы их основные спектрально-люминесцентные характеристики.

Ключевые слова: катионные мезо-арилпорфирины, замещенные клозо-декабораты, клик-реакция

DOI: 10.31857/S0044457X23600238, **EDN:** UGMJJE

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности во всем мире [1]. Традиционные методы лечения рака, такие как химиотерапия, хирургия и лучевая терапия, имеют ряд тяжелых побочных эффектов, что обуславливает актуальность поиска новых методов лечения раковых заболеваний или повышение эффективности уже существующих [2, 3]. Одними из таких методов являются фотодинамическая (ФДТ) и ^{10}B -нейтронозахватная (БНЗТ) терапия. Оба метода отличаются неинвазивностью и практическим отсутствием токсического воздействия на организм человека, а также отсутствием множественной лекарственной устойчивости [4–9]. Для успешного проведения процедуры ФДТ необходимо совместное действие трех компонентов: фотосенсибилизатора (ФС), лазерного излучения и кислорода в тканях [9]. Для БНЗТ требуется наличие борсодержащего агента и нейтронного излучения [10]. Общей задачей данных подходов является поиск терапевтических агентов и средств их доставки, отвечающих условиям биобезопасности, биосовместимости и таргетности [11–20]. Создание агентов для возможного бинарного применения в ФДТ и БНЗТ

может решить сразу несколько задач: придание водорастворимости обычно гидрофобным ФС за счет наличия кластерного аниона бора; появление флуоресцентных свойств у борсодержащих препаратов, позволяющих осуществлять визуализацию тканей *in vivo*; таргетность за счет эффекта повышенной проницаемости и удержания. Учитывая вышесказанное, создание подобных конъюгатов является актуальной задачей бионеорганической химии.

Ранее нами были разработаны подходы к получению конъюгатов нитрилевых производных клозо-декаборатного аниона $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ и аминоксодержащих мезо-арилпорфиринов, изучены их фотофизические свойства [21, 22]. Выход полученных конъюгатов составлял величину ~70%. В настоящее время широкое распространение получили линкеры на основе 1,2,3-триазола, образующегося в ходе биполярного циклоприсоединения ароматических азидов к алкинам или клик-реакции, что может значительно увеличить общий выход в реакциях [23, 24]. В связи с этой целью настоящей работы – синтез водорастворимых конъюгатов мезо-арилпорфиринов и клозо-декаборатного аниона с помощью клик-реакции, установление оптимальных параметров проведе-

ния реакции и выделения продуктов, изучение физико-химических свойств полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты. В работе использовали коммерческие препараты аналитической чистоты фирмы Sigma-Aldrich, силикагель для колоночной хроматографии (Macherey-Nagel), пластины для ТСХ, покрытые силикагелем 60 F254 (Macherey-Nagel), а также органические растворители отечественного производства (ООО “Химмед Синтез”): хлористый метилен (х. ч.), гексан (х. ч.), этилацетат (х. ч.), метанол (х. ч.) и этанол (х. ч.), очищенные по стандартным методикам.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C растворов исследуемых веществ в CDCl_3 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. В качестве внешнего стандарта использовали тетраметилсилан или эфират трехфтористого бора.

MALDI масс-спектры записывали на масс-спектрометре Bruker autoflex speed time-of-flight (TOF) (Bruker Daltonics Inc., Germany), оснащенном твердотельным УФ-лазером с длиной волны 355 нм (частота 1 кГц, 1000 импульсов для каждого образца) и рефлектроном и работающем в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Для регистрации масс-спектров MALDI использовали стальную мишень MTP 384 ground steel (Bruker Daltonics Inc., Германия).

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре TermoSpectronic Helios Alpha в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см, стационарные спектры флуоресценции — на спектрофлуориметре Панорама Флюорат-02 (Люмекс) с $\lambda_{\text{ex}} = 420$ нм.

Рентгеноструктурный анализ. Рентгенодифракционный эксперимент проводили в ЦКП ИФХЕ РАН на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker KAPPA APEX II (излучение MoK_α) с использованием фрагмента кристалла размерами $0.12 \times 0.08 \times 0.04$ мм при температуре 100 К.

Параметры элементарной ячейки уточнены по всему массиву данных. Структура расшифрована прямым методом (SHELXTL) [25] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 по всем данным в анизотропном приближении для неводородных атомов, кроме разупорядоченных, с помощью программного комплекса OLEX2 [26]. Атомы Н боргидридного фрагмента локализованы из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и уточнены изотропно без каких-либо ограничений. Атомы Н групп NH, CH, CH_2 и CH_3 размещены в геометрически вычисленных позициях и уточнены с изотропными температур-

ными параметрами, равными $1.2U_{\text{экв}}$ атома N или C для NH, CH, CH_2 и $1.5U_{\text{экв}}$ атома C для CH_3 .

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 2240403).

Синтез 4-(4-бром-*n*-бутоксифенил)бензальдегида (1). В 30 мл ацетона растворяли 3 г (24.6 ммоль) *n*-гидроксифенилбензальдегида, 6.89 г (31.9 ммоль) 1,4-дибромбутана и 4.41 г (3.9 ммоль) карбоната калия. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 12 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр. Экстрагировали в системе хлористый метилен—вода с подкислением 1 М раствором соляной кислоты до нейтральной среды. Реакционную массу концентрировали под вакуумом. Целевой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60, элюировали смесью хлористый метилен—гексан (5 : 1) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход составил 4.52 г (76%).

$R_f = 0.4$ (дихлорметан : гексан = 7 : 1). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2928, 2849 (CH_2), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1467 (Ar), 1160, 1138 ($\text{C}-\text{O}$), 642, 550 ($\text{C}-\text{Br}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.73 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1.87 (2H, м, OCH_2CH_2), 2.55 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.43 (2H, т, OCH_2), 7.51 (2H, д, 2,6-(ArH)), 8.22 (2H, д, 3,5-(ArH)), 9.9 (1H, с, CHO).

Синтез 5-(4-ацетамидофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутоксифенил)порфирина (2). В 200 мл хлористого метилена растворяли 200 мг (3.00 ммоль) пиррола, 0.580 г (2.20 ммоль) 4-(4-бром-*n*-бутоксифенил)бензальдегида и 0.122 г (0.75 ммоль) 4-ацетиминобензальдегида. Реакционную массу насыщали инертным газом при перемешивании в течение 15 мин, добавляли 40 мкл (0.28 ммоль) эфирата трехфтористого бора и 200 мкл абсолютно-го этанола и перемешивали 40 мин в токе инертного газа при комнатной температуре, после чего добавляли 0.681 г (3.00 ммоль) DDQ и перемешивали еще в течение 60 мин. Затем реакционную смесь подвергали экстракции в системе хлористый метилен—вода и концентрировали под вакуумом. Целевой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60, элюировали смесью хлористый метилен—этилацетат (30 : 1) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.174 г (15%).

$R_f = 0.5$ (хлористый метилен : этилацетат = 30 : 1). Масс-спектр, m/z : найдено: 1120.434 $[\text{M}-1]^+$ (для $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{Br}_3\text{N}_5\text{O}_4$ рассчитано: 1121.79). Электронный спектр (хлористый метилен, λ_{max} , нм (lg ϵ)): 423.4 (6.30), 519.4 (4.79), 558.8 (4.67), 594.4 (4.20), 652.6 (4.32). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.75 (2H, с, NH-пиррол), 2.07–2.17 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.19–2.28 (6H, м, OCH_2CH_2), 2.30 (3H, с, NHCH_3), 3.62 (6H, т, CH_2Br), 4.23 (6H, т, OCH_2), 7.17 (6H, д, 3,5-

(ArH)), 7.80 (2H, д, β -ArNHAc), 8.03–8.16 (8H, м, 2,6-(ArH) + α -ArNHAc), 8.86 (8H, д, СН-пиррол).

Синтез 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутокси)фенил)порфирина (3). В 8 мл трифторуксусной кислоты растворяли 0.050 г (0.10 ммоль) 5-(4-ацетидафенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутокси)фенил)порфирина и в течение 30 мин прикапывали 12 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при кипячении на масляной бане в течение 40 ч при температуре 80°C, охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали в системе хлористый метилен–вода и промывали водным раствором аммиака до изменения окраски органического слоя с зеленой на бордовую. Реакционную массу концентрировали под вакуумом. Целевой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60, элюировали смесью хлористый метилен–этилацетат (70 : 1) и сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 0.045 г (87%).

$R_f = 0.6$ (хлористый метилен : этилацетат = 70 : 1) Масс-спектр, m/z : найдено: 1077.95 [M]⁺ (для C₈₇H₁₁₅N₅O₃ рассчитано: 1077.9). Электронный спектр (хлористый метилен, $\lambda_{\max}$, нм (lgε)): 423.8 (6.07), 519.9 (4.76), 559.2 (4.63), 594.7 (4.18), 652.4 (4.29). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): –2.74 (2H, с, NH-пиррол), 2.12–2.18 (12H, м, OCH₂CH₂CH₂CH₂Br), 3.76 (6H, т, CH₂Br), 4.27 (6H, т, OCH₂), 7.06 (2H, д, β -ArNH₂), 7.25 (6H, д, 3,5-ArH), 7.99 (2H, д, α -ArNH₂), 8.11 (6H, д, 2,6-ArH), 8.85–8.94 (8H, дд, СН-пиррол).

Синтез 5-(4-азидофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутокси)фенил)порфирина (4). В круглодонной колбе растворяли 0.112 г (0.103 ммоль) порфирина 3 в 10 мл ледяной TFA. К полученному раствору в течение 15 мин прикапывали раствор 0.014 г (0.21 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды. Полученную смесь перемешивали на ледяной бане при 0°C 30 мин, после чего к реакционной массе прикапывали в течение 15 мин раствор 0.027 г (0.42 ммоль) азидата натрия в 5 мл воды. Вторую стадию реакции проводили при комнатной температуре. После окончания реакции смесь подвергали экстрагированию в системе хлористый метилен–вода и обрабатывали водным раствором аммиака до изменения окраски органического слоя с зеленой на бордовую. Органический слой упаривали на ротаторном испарителе. Для выделения целевого соединения реакционную массу очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле G 60, элюировали в системе органических растворителей хлористый метилен–гексан (3 : 1) (целевое соединение элюируется с первой фракцией), сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 0.091 г (80%).

$R_f = 0.85$ (дихлорметан). ИК-спектр (ν , см^{–1}): 3020, 2950 (C–H); 2150–2200 (–N₃); 1450–1580

(NH, пиррол); 1300 (C–O); 1150–1290 (–N₃); 1020 (Ar–O–); 860 (1,4-замещ. Ar); 820 (δ -CH–Ar); 750 (δ -(CH₂)₄). Электронный спектр (хлористый метилен, $\lambda_{\max}$, нм (lgε)): 423.6 (6.15), 519.6 (4.78), 558.0 (4.65), 594.4 (4.19), 652.5 (4.31). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): –2.74 (2H, с, NH-пиррол), 2.04–2.20 (12H, м, OCH₂CH₂CH₂CH₂Br), 3.75 (6H, т, CH₂Br), 4.23 (6H, т, OCH₂), 7.21 (6H, д, 3,5-ArH), 7.32 (2H, д, β -ArN₃), 8.10 (6H, д, 2,6-ArH), 8.18 (2H, д, α -ArN₃), 8.91–8.98 (8H, д, СН-пиррол). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 158.91, 151.66, 151.00, 148.08, 142.75, 141.53, 134.85, 133.29, 132.13, 131.89, 131.46, 130.73, 126.68, 120.65, 120.00, 116.97, 114.08, 69.64, 33.04, 29.20, 28.93.

Синтез комплекса цинка 5-(4-азидофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутокси)фенил)порфирина (5). К раствору 0.030 г (0.023 ммоль) порфирина 4 в 10 мл хлористого метилена приливали раствор 0.062 г (0.249 ммоль) дигидрата ацетата цинка в 5 мл метанола. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, экстрагировали в системе дихлорметан–вода. Органический слой собирали и упаривали на ротаторном испарителе. Твердое вещество пурпурного цвета очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60, в качестве элюента использовали смесь растворителей хлористый метилен–гексан (8 : 1). Целевое соединение элюируется с первой фракцией. Продукт перекристаллизовывали из метанола, сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 0.030 г (94%).

$R_f = 0.82$ (хлористый метилен). Электронный спектр (хлористый метилен, $\lambda_{\max}$, нм (lgε)): 424.0 (6.17), 558.3 (4.69), 594.8 (4.22). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.08–2.18 (12H, м, OCH₂CH₂CH₂CH₂Br), 3.69 (6H, т, CH₂Br), 4.43 (6H, т, OCH₂), 7.26 (6H, д, 3,5-ArH), 7.35 (2H, д, β -ArN₃), 8.15 (6H, д, 2,6-ArH), 8.19 (2H, д, α -ArN₃), 8.94–8.99 (8H, д, СН-пиррол).

Синтез производного клозо-декаборатного аниона (Bu₄N)[2-B₁₀H₉NH=C(CH₃)NHCH₂C≡CH] (6). К раствору 0.408 г (1.015 ммоль) (Bu₄N)[2-B₁₀H₉NCCH₃] в 20 мл хлористого метилена приливали 0.097 мл (1.514 ммоль) пропаргиламина. Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере сухого аргона в течение 1 ч. После прекращения реакции раствор концентрировали на ротаторном испарителе, полученный твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этанола и изопропилового спирта. Продукт сушили над P₂O₅. Выход 0.376 г (82%).

Спектр ЯМР ¹¹B (CDCl₃, δ, м.д.): 0.8 (д, 1В, В(10)), J^{B–H} = 146 Гц), –6.6 (д, 1В, В(1), J^{B–H} = 139 Гц), –17.3 (с, 1В, В(2)), –26.0 (д, 4В, В(3,5,6,9), J^{B–H} = 116 Гц), –29.2 (д, 3В, В(3,7,8), J^{B–H} = 122 Гц); Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.08–2.18 (12H, м,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.69 (6H, т, CH_2Br), 4.43 (6H, т, OCH_2), 7.26 (6H, д, 3,5-ArH), 7.35 (2H, д, $\beta\text{-ArN}_3$), 8.15 (6H, д, 2,6-ArH), 8.19 (2H, д, $\alpha\text{-ArN}_3$), 8.94–8.99 (8H, д, CH -пиррол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.50...–1.00 (м, 9H, B_{10}H_9), 8.20 (с, 1H, $\text{NH}-\text{C}=\text{NH}$), 6.25 (с, 1H, $\text{NH}-\text{C}=\text{NH}$), 3.86 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J = 2.4$ Гц), 2.85 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J = 2.0$ Гц), 3.03 (м, 8H, Bu_4N), 2.30 (с, 3H, $\text{NH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.46 (м, 8H, Bu_4N), 1.28 (м, 8H, Bu_4N), 0.82 (м, 12H, Bu_4N); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 165.4 ($\text{C}=\text{NH}$), 81.1 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 70.4 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 33.9 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 58.4 (Bu_4N), 24.6 (Bu_4N), 23.2 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{NH}$), 20.7 (Bu_4N), 14.1 (Bu_4N). HRMS (ESI) $m/z = 213.3151$ а.е.м. (найденно для $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{HNCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}]$, для $\{[\text{A}]\}$ вычислено: 213.3124).

Синтез конъюгата 7. К раствору 0.050 г (0.043 ммоль) соединения **5** в 15 мл THF добавляли 0.020 г (0.043 ммоль) соединения **6**. К полученной смеси приливали раствор 0.013 г (0.051 ммоль) пентагидрата сульфата меди(II) и 0.013 г (0.064 ммоль) раствора аскорбата натрия в 3 мл воды. Реакционную массу кипятили в течение 15 ч, затем экстрагировали в системе хлористый метилен–вода. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество пурпурного цвета очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60. В качестве элюента использовали смесь хлористого метилена и метанола в объемном соотношении 30 : 1. Целевое соединение элюируется со второй фракцией. Сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.042 г (85%).

$R_f = 0.4$ (дихлорметан : метанол = 30 : 1). ESI-MS масс-спектр, m/z : найдено: 691.1524 $[\text{M}+]^2+$ (для $\text{C}_{61}\text{H}_{65}\text{B}_{10}\text{Br}_3\text{N}_9\text{O}_3\text{Zn}$ рассчитано: 1382.3040). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм ($\lg\epsilon$)): 426 (5.62), 554 (4.18), 595 (3.87). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.76–1.35 (9H, уш. м, B_{10}H_9), 1.88–1.99 (6H, м, CH_2Br), 3.35 (6H, с), 2.91 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.61 (6H, м, OCH_2CH_2), 4.09 (6H, м, OCH_2), 5.78 (1H, м, $\text{NH}=\text{CH}$), 7.12 (8H, м, 3,5-ArH), 8.03 (8H, уш. с, 2,6-ArH), 8.39 (1H, м, NH), 8.69 (2H, с, βPyr), 8.89 (6H, уш. с, βPyr). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 165.26, 158.33, 150.63, 150.44, 149.49, 144.06, 142.09, 135.77, 134.74, 132.29, 131.22, 121.30, 120.73, 118.43, 117.72, 112.28, 67.12, 58.63, 44.93, 29.44, 26.73, 23.61, 19.37, 13.39.

Синтез конъюгата 8. Навеску 0.030 г (0.021 ммоль) соединения **7** растворяли в 15 мл безводного пиридина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Осадок, образовавшийся в ходе реакции, отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Затем растворяли в метаноле и переосаждали диэтиловым эфиром. Целевое соединение сушили при пониженном давлении над P_2O_5 . Выход 0.022 г (73%).

$R_f = 0.1$ (метанол). ESI-MS масс-спектр, m/z : найдено: 668.2897 $[\text{M}-\text{Zn} + \text{Na}]^{2+}$ (для $\text{C}_{76}\text{H}_{76}\text{B}_{10}\text{N}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ рассчитано: 1335.7064). ЭСП (ДМФА, λ_{max} , нм ($\lg\epsilon$)): 429 (5.70), 562 (4.24), 610 (3.93). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.18 (3H, м, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$), 1.87–1.99 (9H, м, B_{10}H_9), 2.22 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Py}$), 3.79 (6H, м, OCH_2CH_2), 4.25 (6H, м, OCH_2), 4.76 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Py}$), 5.27 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 7.29 (8H, м, 3,5-ArH), 8.01 (8H, м, 2,6-ArH), 8.21 (6H, м, 3,5-Py), 8.32 (4H, м, 4-Py), 8.38 (2H, д, $J = 8$ Гц), 8.62 (2H, м, $\beta\text{-Pyr}$), 8.76 (6H, м, $\beta\text{-Pyr}$), 9.06 (1H, с, $\text{CH}=\text{NH}$), 9.17 (6H, м, $\beta\text{-Pyr}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 158.58, 150.03, 149.35, 146.16, 144.96, 143.46, 142.62, 135.33, 131.43, 128.60, 122.50, 120.67, 117.88, 113.50, 67.14, 60.78, 46.11, 29.48, 28.45, 26.44, 25.54, 16.15.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе предложен подход к получению новых конъюгатов катионных мезо-арилпорфиринов с производными аниона $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ на основе клик-реакции. Для этого на первом этапе работы получены ω -бромзамещенные порфирины типа АЗВ, содержащие реакционноспособную аминогруппу (схема 1). Бензальдегид **1** получен по стандартному методу О-алкилирования 4-гидроксibenзальдегида 1,4-дибромбутаном в ацетоне в присутствии избытка основания карбоната калия (5 экв) с выходом 76%.

Ранее для получения аминпорфиринов типа АЗВ нами предложен удобный подход по модифицированному методу Адлера [21], когда синтез проводили при кипячении в смеси трех растворителей: нитробензола, уксусной и пропионовой кислот. Однако оказалось, что использование данного подхода для синтеза порфирина **2** приводит к образованию трудноразделимой смеси продуктов. По всей видимости, в этих условиях (кипячение выше 150°C) происходит отщепление молекулы бромоводорода от терминальной метиленовой группы с образованием смеси побочных продуктов. В связи с этим для синтеза мезо-арилпорфирина **2** была использована монопиррольная конденсация по Линдсею [27]. Данный метод является более мягким: реакция протекает при комнатной температуре в хлороформе с использованием катализатора Льюиса — эфирата трехфтористого бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). После хроматографической очистки выход соединения **2** составил 13%.

Для получения аминсодержащего порфирина **3** удаляли ацетильную защитную группу в соединении **2** при кипячении и перемешивании в трифторуксусной кислоте (TFA) с медленным введением по каплям концентрированной соляной кислоты. Очистку целевого соединения проводили колоночной хроматографией на силикагеле. Выход соединения **3** составил 87%, его строение и

индивидуальность подтверждены методами ТСХ, ЯМР ^1H , ИК- и УФ-спектроскопии, а также масс-спектрометрии MALDI-TOF. В спектре ЯМР ^1H соединения **3** присутствуют сигналы от протонов в β -положениях пиррольных групп при 8.85–8.91 м.д., а также сигналы в форме дублетов от протонов *мета*-фенильных групп при 7.85 и 7.25 м.д. с интегральной интенсивностью 1 : 3, что свидетельствует о наличии несимметричной системы

протонов в порфирине типа АЗВ. По сравнению с порфирином **2** было зафиксировано исчезновение сигналов от протонов ацетильной группы в области сильного поля, что подтверждало исчерпывающее удаление ацетильной защиты. В ИК-спектре соединения **3** в диапазонах 3380–3310 и 1650–1590 см^{-1} присутствуют полосы валентных и деформационных колебаний первичной аминогруппы.

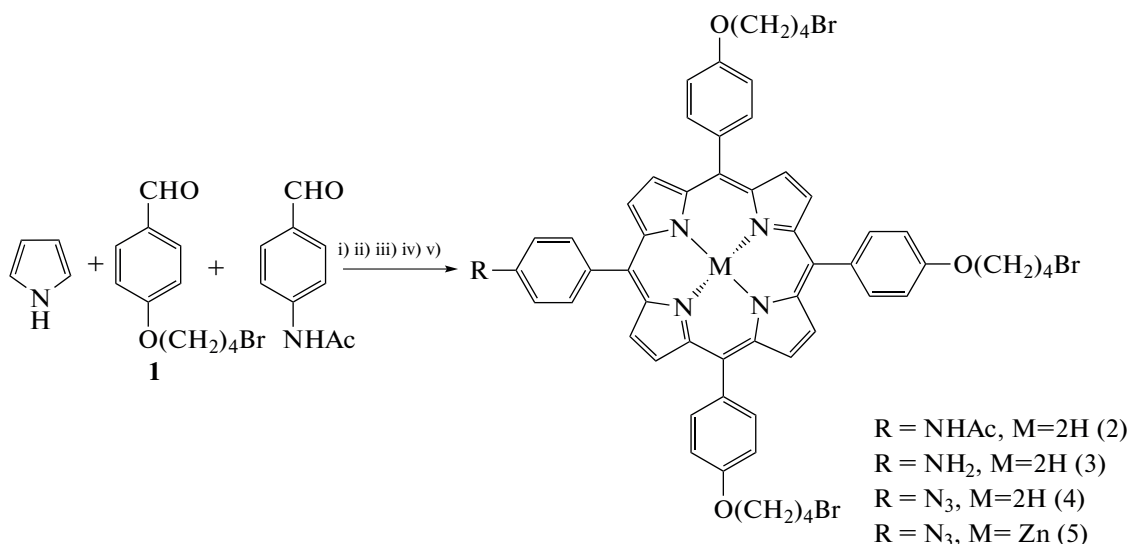


Схема 1. Реагенты и условия проведения реакций: i) ацетон, K_2CO_3 , $t^\circ\text{C}$; ii) CHCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DDQ, rt ; iii) TFA, HCl, 80°C ; iv) TFA, NaNO_2 , 0°C , затем NaN_3 rt ; v) ZnOAc_2 , CH_2Cl_2 – CH_3OH .

Для получения целевого конъюгата с помощью клик-реакции требовалось получить азидо-содержащий порфирин **4** по методу Хьюсгена–Мельдаля–Шарплесса [23]. На начальном этапе аминпорфирин обрабатывали смесью TFA и водного раствора нитрита натрия при 0°C во избежание получения побочных продуктов и сильного экзотермического эффекта. Образовавшееся диазосоединение обрабатывали водным раствором азидата натрия при комнатной температуре (схема 1) для получения целевого продукта **4**. Выход соединения **4** составил 80%. Наличие азидной группы в полученном соединении подтверждено методом ИК-спектроскопии, в диапазонах 2150–2200 и 1150–1290 см^{-1} наблюдаются полосы симметричных и асимметричных валентных колебаний азидной группы. В спектре ЯМР ^{13}C азидата **4** наблюдается пик при 70 м.д., соответствующий сигналу фенильной группы, связанной с N_3 . Для проведения клик-реакции необходимо защитить полость порфиринового макроцикла, так как в клик-реакции участвуют соли меди, способные к комплексообразованию с исходным порфирином. Поэтому на основе порфирина **4** стандартным методом был получен его комплекс цинка **5**.

Для синтеза соединения **6** использовали подход, основанный на процессе нуклеофильного

присоединения первичных аминов к активированным тройным связям нитрильных производных *клозо*-декаборатного аниона [13]. В данном случае в качестве нуклеофила использовали пропаргиламин. Реакция протекает в мягких условиях и позволяет селективно получать производные с терминальной тройной связью. Соединение было охарактеризовано методами мультядерной ЯМР-спектроскопии и ESI-масс-спектрометрии. Кроме того, структура полученного соединения была установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Так, структура амидина **6** построена из тетрабутиламмониевых катионов и замещенных *клозо*-декаборатных анионов. Экзополлиэдрический заместитель в анионе расположен в экваториальном поясе. Длина связи $\text{B}(1)\text{N}(1)$ составляет 1.524 Å, что соответствует ординарной связи бор–азот [28]. Амидиновый заместитель плоский, длины связей $\text{N}(1)\text{C}(1)$ и $\text{C}(1)\text{N}(2)$ составляют 1.303 и 1.335 Å соответственно, что указывает на наличие сопряжения в заместителе. Пропаргильная группа имеет линейную геометрию и параметры связей, характерные для данного типа заместителей. Стоит отметить, что структура стабилизирована за счет диводородных связей. Так, *Z*-конфигурация амидинового фрагмента обусловлена образованием внутримолекулярной

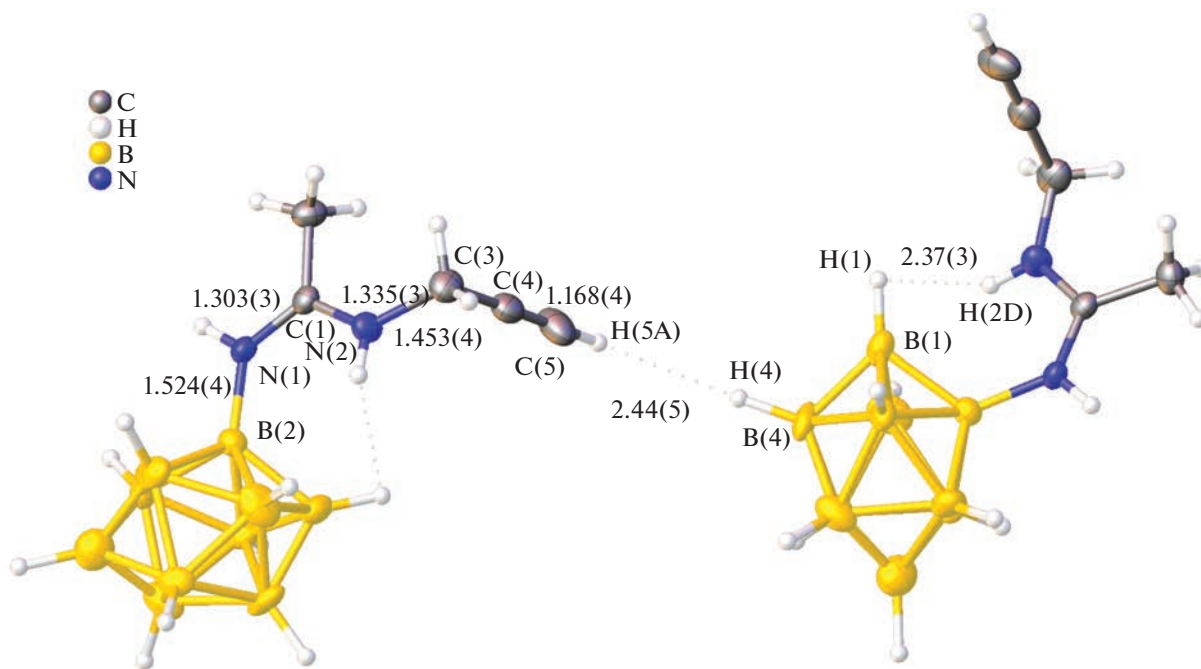
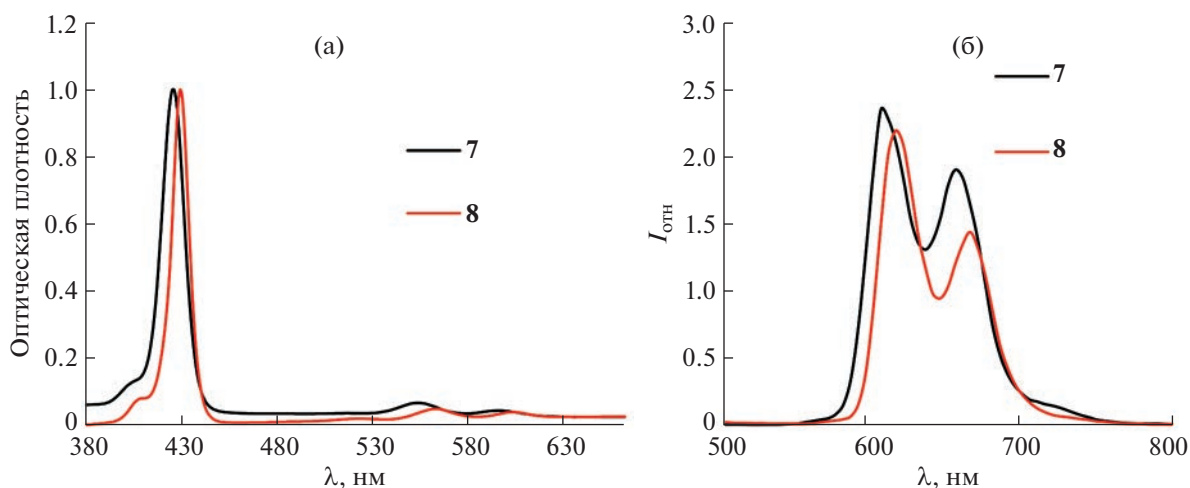


Рис. 1. Кристаллическая структура соединения 6.


 Рис. 2. Нормализованные спектры поглощения соединений 7, 8 в ДМФА (а); спектры стационарной флуоресценции соединений 7 и 8 в ДМФА ($\lambda_{\text{ex}} = 420$ нм, $C = 1 \times 10^{-6}$ М) (б).

связи между протоном аминогруппы и апикальным атомом водорода кластера $\text{N}(2)\text{H}(2\text{D})\dots\text{H}(1)\text{B}(1)$ (2.37 Å). Протон терминальной тройной связи участвует в образовании межмолекулярного протон-гидридного взаимодействия с атомом водорода соседнего кластера $\text{C}(5)\text{H}(5\text{A})\dots\text{H}(4')\text{B}(4')$ (2.44 Å). Данный тип связи обуславливает образование полимерных цепей из замещенных анионов.

Ключевой этап в синтезе конъюгата порфирина с замещенным производным *клозо*-декаборатного аниона состоял в проведении реакции 1,3-бипольного циклоприсоединения производных кластерных анионов бора с терминальной тройной

связью к азидопорфиру. В качестве ацетиленовой компоненты использовали соединение 6 (схема 2). Катализатором реакции служила водная смесь медного купороса и аскорбата натрия, генерирующая соль одновалентной меди *in situ*. Были подобраны оптимальные условия проведения данной реакции. Так, использовали два существующих подхода: кипячение в системе вода–ТГФ или перемешивание при небольшом нагреве (40°C) в системе ДМФА–*трет*-бутиловый спирт. Реакционную массу подвергали экстракции. Выход соединения 6 составил 88%, что свидетельствует о высокой эффективности синтеза.

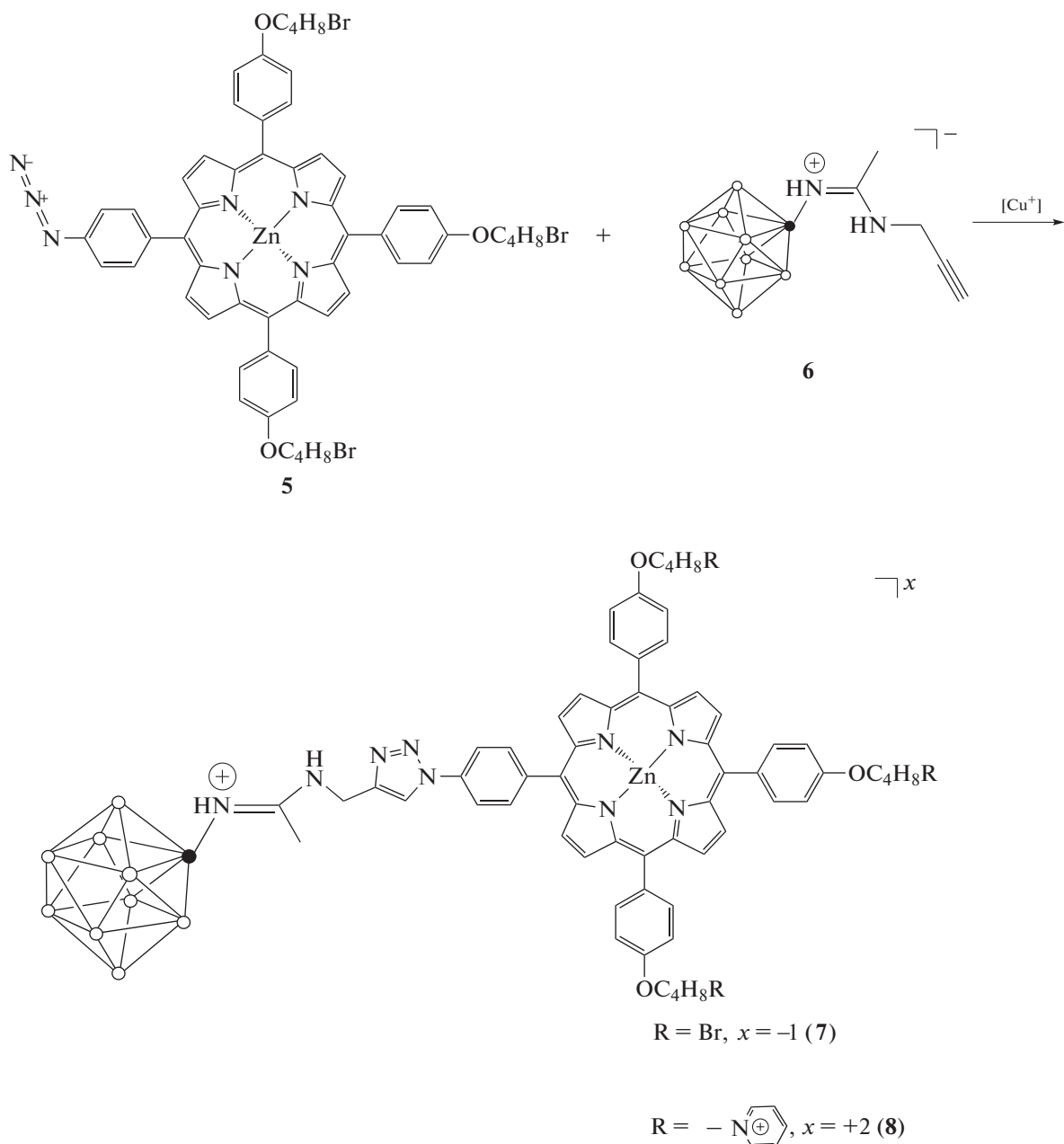


Схема 2.

Конечная стадия получения положительно заряженного производного борсодержащего порфиринового конъюгата (соединение **8**) заключается в проведении реакции кватернизации пиридином бромзамещенного порфирина **7**. Катионный порфирин с терминальными пиридиновыми группами, отделенными от макроцикла алифатическими спейсерами, синтезировали в соответствии со стандартной методикой кватернизации при кипячении в пиридине. Целевой конъюгат в ходе реакции выпадает в осадок. Продукты синтеза очищали и выделяли путем перекристаллизации в системе диэтиловый эфир–метанол. Выход

соединения **8** составил 95%. Структура и индивидуальность полученных соединений подтверждены методами ТСХ, ^1H ЯМР- и УФ-спектроскопии, а также ESI масс-спектрометрии.

В электронных спектрах поглощения полученных борсодержащих конъюгатов наблюдается bathochromный сдвиг полос порядка 8–10 нм по сравнению со спектрами исходных порфиринов (рис. 2а). Так, значения полосы Соре для соединения **5** составляет 420 нм, тогда как для конъюгата **8** – 429 нм. Данное явление можно объяснить сопряжением между кластерным анионом бора и порфирином. В спектрах флуоресценции для конъюгата **8** также

наблюдается батохромный сдвиг полос (10–15 нм) и небольшое уменьшение интенсивности флуоресценции (рис. 2б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработана стратегия, позволяющая получать водорастворимые конъюгаты порфиринов и производных *клозо*-декаборатного аниона, установлены оптимальные условия проведения реакции, выделения продуктов, все полученные соединения исследованы современными физико-химическими методами.

Клик-реакции являются перспективными методами для дальнейшего получения конъюгатов с азидозамещенными порфиринами, позволяющими получать целевые соединения с высоким выходом.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10239).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaccarella S., Georges D., Bray F. et al. // The Lancet Regional Health – Europe. 2022. P. 100551. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100551>
2. Prasad R., Jain N.K., Conde J. et al. // Mater. Today Adv. 2020. 100087. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2020.100087>
3. Trotti A., Pajak T.F., Gwede C.K. et al. // The Lancet Oncology. 2007. V. 8. № 7. P. 613. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70144-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70144-4)
4. Chen C., Wu C., Yu J. et al. // Coord. Chem. Rev. 2022. V. 461. P. 214495. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214495>
5. Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Vyalba F.Yu. et al. // Pharmaceutics. 2023. V. 15. P. 269. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010269>
6. Barth R., Mi P., Yang W. et al. // Cancer Commun. 2018. V. 38. № 35. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7>
7. Suzuki M. // Int. J. Clin. Oncol. 2020. V. 25. P. 43. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4>
8. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. // Photochem. Photobiol. Sci. 2015. V. 14. № 10. P. 1765. <https://doi.org/10.1039/c5pp00132c>
9. Mironov A.F., Zhdanova K.A., Bragina N.A. // Russ. Chem. Rev. 2018. V. 87. P. 859. <https://doi.org/10.1070/RCR4811>
10. Worm D.J., Hoppenz P., Els-Heindl S. et al. // J. Med. Chem. 2020. V. 63. № 5. P. 2358. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01136>
11. Zhou Z., Zhang L., Zhang Z. et al. // Asian J. Pharm. 2021. V. 16. P. 668. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.12.003>
12. Matveev E.Yu., Novikov S.S., Levitskaya V.Y. et al. // Fine Chemical Technologies. 2022. V. 17. № 5. P. 427. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-5-427-438>
13. Нелюбин А.В., Соколов М.С., Селиванов Н.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. С. 1562.
14. Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Быков А.Ю. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. С. 1588.
15. Kanygin V., Zaboronok A., Taskaeva I. et al. // J. Fluor. 2021. V. 31. P. 73. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02637-5>
16. Matsumoto Y., Hattori K., Arima H. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2020. V. 163. P. 109201. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109201>
17. Li Y., Chyan M.-K., Hamlin D.K. et al. // Nucl. Med. Biol. 2021. V. 92. P. 217. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.04.005>
18. Lee W., Sarkar S., Ahn H. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020. V. 522. № 3. P. 669. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.144>
19. Korolkov I.V., Ludzik K., Kozlovskiy A.L. et al. // Mater. Today Commun. 2020. V. 24. P. 101247. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101247>
20. Авдеева В.В., Гараев Т.М., Малинина Е.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. С. 35.
21. Zhdanova K.A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V. et al. // Russ. Chem. Bull. 2014. V. 63. № 1. P. 194. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0413-1>
22. Ezhov A.V., Vyal'ba F.Yu., Kluykin I.N. et al. // Macroheterocycles. 2017. V. 10. № 4–5. P. 505. <https://doi.org/10.6060/mhcl171254z>
23. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. V. 41. № 14. P. 2596. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
24. Polevaya Y.P., Tyurin V.S., Beletskaya I.P. // J. Porphyrins Phthalocyanines. 2014. V. 18. № 1. P. 20. <https://doi.org/10.1142/S1088424613500636>
25. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. 2015. V. 71. P. 3. <https://doi.org/doi.org/10.1107/S2053273314026370>
26. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Crystallogr. 2009. V. 42. № 2. P. 339. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
27. Lindsey J.S., Hsu H.C., Schreiman I.C. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 4969. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)85109-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)85109-6)
28. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. II. 1987. P. S1. <https://doi.org/10.1039/p298700000s1>