

КООРДИНАЦИОННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

УДК 547.979.733

СИНТЕЗ *ТРАНС*-ЗАМЕЩЕННЫХ КАТИОННЫХ ПОРФИНАТОВ ЦИНКА
И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2022 г. К. А. Жданова^а*, И. О. Савельева^а, А. Ю. Усанев^а, М. Н. Усачев^а,
Т. А. Шмиголь^б, М. А. Градова^с, Н. А. Брагина^а

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

^бРоссийский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
ул. Островитянова, 1, стр. 6, Москва, 117997 Россия

^сФедеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова,
ул. Косыгина, 4, корп. 1, Москва, 119991 Россия

*e-mail: zhdanova_k@mirea.ru

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

После доработки 24.05.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Предложен подход к получению новых катионных порфиринов типа *транс*-АВАВ и их комплексов с Zn(II). Продукты реакций на всех стадиях синтеза исследованы с помощью мультиядерной спектроскопии ЯМР, ЭСП, ESI масс-спектрометрии и масс-спектров высокого разрешения. Изучены фотофизические свойства полученных соединений, а также антимикробная фотодинамическая активность по отношению к бактериям *S. aureus*. Показано эффективное ингибирование роста/размножения бактерий в диапазоне концентраций от 2×10^{-6} до 1×10^{-5} моль/л.

Ключевые слова: катионные мезо-арилпорфирины, фотодинамическая терапия, комплекс Zn(II)

DOI: 10.31857/S0044457X2260075X

ВВЕДЕНИЕ

Порфирины являются особым классом гетероциклических азотсодержащих соединений, которые в настоящее время нашли применение в ряде таких областей, как катализ, полупроводники, материалы для электроники, медицина [1–5]. Особое значение приобрело использование порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований и фотодинамической инактивации различных микроорганизмов [6, 7]. Молекулярный механизм фотодинамического действия основан на образовании активных форм кислорода фотосенсибилизатором при взаимодействии с источником света и кислородом, растворенным в клетках [8, 9]. В последнее десятилетие интерес к антимикробной фотодинамической терапии как к методу лечения инфекционных заболеваний значительно увеличился. Это вызвано тем, что широкое применение антибиотиков привело к развитию устойчивости патогенных организмов к противомикробным препаратам, что представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения [10, 11].

ФС на основе катионных порфиринов, имеющих один или более положительных зарядов, показали свою эффективность в инактивации вирусов, бактерий и грибков [12–15]. Установлено, что наличие положительного заряда способствует сильному электростатическому взаимодействию тетрапиррольного макроцикла с отрицательно заряженными участками на поверхности бактерий, что повышает эффективность фотоинактивации последних [16–18]. Главными преимуществами использования порфиринов в качестве ФС для ФДТ являются их ароматическая стабильность, эффективное поглощение света в видимой области, высокий выход синглетного кислорода $^1\text{O}_2$, легкость функциональной модификации и структурное разнообразие, длительное время жизни триплетного состояния и минимальная темновая токсичность [18].

Природа и количество катионных заместителей, наличие ионов металлов оказывают влияние на оптические и фотофизические свойства, а также в значительной мере влияют на степень гидрофобности исходного соединения [19].

Цель работы – синтез и изучение антибактериальной фотодинамической активности сим-

метричных катионных мезо-арилпорфиринов типа транс-АВАВ. В работе приведен анализ влияния структуры соединений на их фотохимическую и антимикробную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Спектры ЯМР (^1H и ^{13}C) растворов исследуемых веществ в CDCl_3 (CD_3OD) записывали 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 внешних стандартов использовали тетраметилсилан или эфират трехфтористого бора.

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

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и масс-спектрометрию высокого разрешения (МСВР) проводили на ультравысокоэффективной жидкостной хроматографической системе Vanquish, сопряженной с гибридным масс-спектрометром высокого разрешения Q-Exactive HF-X при ионизации электроспреем. Хроматографическое разделение осуществляли на обращенно-фазовой колонке Hypersil Gold C8 длиной 50 мм с внутренним диаметром 2.1 мм, диаметром частиц сорбента 1.9 мкм (Thermo Scientific, Германия, каталожный номер № 10238700). В качестве компонента А подвижной фазы использовали деионизированную воду Milli Q с удельным сопротивлением 18.2 Ом/см. В качестве компонента Б подвижной фазы использовали изопропиловый спирт для ВЭЖХ (Scharlau, Испания, каталожный номер № 603-117-00-0). Объемная скорость потока подвижной фазы 0.25 мл/мин. Температура колонки 40°C. Объем аликвоты, наносимой на колонку, 3 мкл. Режим элюирования градиентный. Градиент изменения состава подвижной фазы: 0.0–1.0 мин – компонент Б, 5%; 1.0–12.0 мин –

линейное увеличение компонента Б до 95%; 12.0–14.0 мин – компонент Б, 95%; 14.0–14.1 мин – ступенчатое снижение компонента Б до 5%; 14.1–15.0 мин – компонент Б, 5%. Условия ионизации: напряжение на распыляющем капилляре ± 4.0 кВ (в зависимости от полярности); расход распыляющего газа 35 у.е.; расход вспомогательного газа 15 у.е.; расход осушающего газа 5 у.е.; температура распыляющего капилляра 200°C; температура входного капилляра масс-спектрометра 350°C; температура вспомогательного газа 200°C; напряжение на входной линзе ионной оптики 50 В. Электронные спектры были записаны на спектрофотометре TermoSpectronic Helios Alpha или НАСН DR-4000V в кварцевых кюветках с длиной оптического пути 1 см, стационарные спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Agilent) или Perkin Elmer LS-50. Длина волны возбуждения соответствовала максимуму поглощения в полосе Core.

Фотохимические эксперименты, в том числе оценку фотостабильности, проводили при облучении насыщенных воздухом спиртовых растворов порфиринов в кварцевых кюветках. В качестве источника освещения использовали осветительную систему, состоящую из галогенной лампы мощностью 150 Вт, трехлинзового сферического конденсора с отражателем, тепловым и УФ-фильтрами и светофильтра ЖС-16, пропускающего свет с $\lambda \geq 500$ нм. Мощность светового потока составляла 10 мВт/см².

Эффективность фотосенсибилизированной генерации синглетного кислорода в растворах порфиринов оценивали по динамике снижения оптической плотности в полосе поглощения селективного акцептора $^1\text{O}_2$ – 1,3-дифенилизобензофурана (DPBF) при 415 нм, который добавляли к раствору порфирина в этаноле непосредственно перед началом облучения ($C_{\text{DPBF}} = 0.1$ мМ). Во всех фотохимических экспериментах концентрацию порфиринов поддерживали на уровне 1.5 мкМ, при этом оптическая плотность растворов в области Q-полос поглощения не превышала 0.05 с целью минимизации эффекта светового фильтра. Расчеты квантового выхода синглетного кислорода (Φ_Δ) проводили по методике [18, 19] с использованием TRP ($\Phi_\Delta = 0.73$) и ZnTRP ($\Phi_\Delta = 0.94$) [18] в качестве стандартов.

Биологические исследования. Объектом изучения служил штамм 78 *Staphylococcus aureus* (Sa78), полученный из коллекции микроорганизмов ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Исследования проводили на экспериментальной установке на основе непрерывного светоизлучающего диода с длиной волны 420 нм. Интенсивность излучения составляла 3.9 мВт/см², экспозиции – 5, 10, 20, 40 мин (дозы облучения 1.2, 2.3, 4.7, 9.4 Дж/см² соответствен-

но). *S. aureus* инкубировали в течение 12 ч при 37°C в питательном бульоне Brain Heart Infusion (Difco, США), разводили в фосфатно-солевом буфере до достижения оптической плотности (D_{600}), равной 1, что соответствует концентрации 10^9 КОЕ/мл. Бактериальную суспензию (1 мл) дважды отмывали центрифугированием в стерильной дистиллированной воде (7000 об./мин, 3 мин) и ресуспендировали в 10 мл стерильной дистиллированной воды. До облучения суспензии клеток инкубировали с ФС в течение 10 мин в темноте при комнатной температуре. После облучения делали серию десятикратных разведений проб на агаризованной среде ГРМ-1 (Оболонск, Россия) и разливали в чашки Петри. Облученные и контрольные пробы инкубировали в термостате при 37°C. Учет результатов осуществляли путем подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) через 24 ч после инкубации при 37°C. В качестве контроля принимали значения колониеобразующей способности бактерий, не подвергавшихся облучению и не обработанных ФС. Бактерицидный эффект определяли как соотношение выживших бактерий в опыте и в контроле.

Ди(1*H*-пиррол-2-ил)метан (1). Смесь 0.66 г (22 ммоль) параформа в 154 мл (2.21 ммоль) пиррола перемешивали в течение 10 мин в атмосфере аргона, затем смесь нагревали до 55°C и добавляли 0.49 г (22.12 ммоль) InCl_3 . Реакционную массу перемешивали при нагревании в течение 7 ч, затем остужали и добавляли 0.49 г (12.25 ммоль) NaOH . Смесь концентрировали в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле G 60. Элюировали системой хлороформ : гексан = 1 : 1. Выход 108.1 мг (67%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.78 (с, 2H), 6.64 (м, 2H), 6.16 (дд, $J = 5.8, 2.8$ Гц, 2H), 6.05 (м, 2H), 3.96 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 129.01, 117.25, 108.30, 106.36, 26.38.

4-(4-Бромбутокси)-3-метоксибензальдегид (2). К раствору 2 г (13 ммоль) ванилина и 3.37 г (15.6 ммоль) 1,4-дибромбутана в 20 мл ацетона добавляли при перемешивании 2.15 г (15.6 ммоль) K_2CO_3 и кипятили в течение 8 ч. Экстрагировали в системе хлороформ–вода. Для очистки вещества реакционную массу подвергали колоночной хроматографии на силикагеле G 60. Элюировали системой хлороформ : этилацетат = 125 : 1. Сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 2.8 г (75%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.06 (4H, м, $\text{CH}_2\text{—CH}_2$), 3.50 (2H, т, $J = 6.1$ Гц, CH_2Br), 3.91 (3H, с, OCH_3), 4.13 (2H, т, $J = 5.6$ Гц, OCH_2), 6.96 (1H, д, $J = 8.1$ Гц, 5-(AgH)), 7.41 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, 6-(AgH)), 7.44 (1H, с, 2-(AgH)), 9.84 (1H, с, CHO).

5,15-Ди(4-(4-бромбутокси)-3-метоксифенил)порфирин (3a). В 100 мл хлористого метилена растворяли 0.146 г (1 ммоль) дипирролилметана и 0.287 г

(1 ммоль) бензальдегида **2**. Реакционную массу насыщали инертным газом при перемешивании в течение 15 мин, после чего добавляли 74.5 мкл (1 ммоль) трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивали 1 ч 40 мин в токе инертного газа при комнатной температуре в темноте, затем добавляли 227 мг (1 ммоль) DDQ и продолжали перемешивание еще 2 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме, экстрагировали в системе хлористый метилен/вода с добавлением водного раствора аммиака. Целевой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле G 60, элюировали системой хлористый метилен : триэтиламин = 100 : 0.1. Выход 135 мг (32.8%). ЭСП (λ , нм, lg ϵ): 411 (5.33), 505 (4.16), 541 (3.87), 577 (3.80), 630 (3.54). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 10.34 (с, 2H, мезо-10, 20), 9.42 (д, $J = 4.6$ Гц, 4H, Н3, Н7, Н13, Н17), 9.18 (д, $J = 5.6$ Гц, 4H, Н2, Н8, Н14, Н18), 9.13 (д, $J = 4.6$ Гц, 4H), 8.71 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.29 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H), 7.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.46 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.89 (т, $J = 7.0$ Гц, 4H), 4.36 (т, 4H), 3.96 (с, 6H), 2.40–2.23 (м, 4H), 1.96 (м, 4H), –3.20 (с, 2H). По данным МСВР рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$, вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 823.1489 [M + H]⁺.

Комплекс Zn(II)5,15-ди(4-(4-бромбутокси)-3-метоксифенил)порфирина (3b). К 30 мг (0.036 ммоль) порфирина **3a** в 5 мл хлороформа добавляли 118 мг (0.54 ммоль) ацетата цинка дигидрата в 5 мл метанола. Реакционную смесь кипятили в течение 24 ч. О завершении реакции судили по данным спектрофотометрического анализа. Реакционную массу экстрагировали в системе хлороформ–вода. Продукт сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 31 мг (99%). ЭСП (λ , нм, lg ϵ): 411 (5.28), 537 (4.07), 572 (3.56). $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$, [M + H]⁺ = 885.0624.

5,15-Ди(4-(4-пиридилбутокси)-3-метоксифенил)порфирин дибромид (4a). Порфирин **3a** (50 мг, 0.061 ммоль) растворяли в 4 мл пиридина. Реакция протекала при кипячении в течение 8 ч. Полученный осадок отфильтровывали и очищали с помощью перекристаллизации из диэтилового эфира в метаноле. Выход 51 мг (85%). ЭСП (λ , нм, lg ϵ): 413 (5.47), 506 (4.28), 543 (4.01), 581 (3.80), 634 (3.58). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO , δ , м.д.): 10.66 (с, 2H), 9.70 (д, $J = 4.7$ Гц, 4H), 9.34 (д, $J = 5.6$ Гц, 4H), 9.17 (д, $J = 4.7$ Гц, 4H), 8.74 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.39–8.27 (м, 4H), 7.97 (с, 2H), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.50 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.93 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H), 4.40 (т, $J = 6.0$ Гц, 4H), 4.00 (с, 6H), 2.43–2.27 (м, 4H), 2.08–1.93 (м, 4H), $J = 3.16$ (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO , δ , м.д.): 148.91, 148.49, 147.69, 146.56, 145.87, 145.59, 134.05, 133.38, 131.79, 129.17, 128.53, 119.79, 119.56, 112.76, 106.57, 69.00, 61.56, 56.84, 29.08, 26.25. [M – 2Br]⁺ = 824.2604.

Комплекс Zn(II)5,15-ди(4-(4-пиридилбутокси)-3-метоксифенил)порфирина дибромид (4b). Ме-

таллокомплекс **3b** (50 мг, 0.056 ммоль) растворяли в 4 мл пиридина. Реакция протекала при кипячении в течение 8 ч. Полученный осадок отфильтровывали и очищали с помощью перекристаллизации из диэтилового эфира в метаноле. Выход 52 мг (89%). ЭСП (λ , нм, $\lg \epsilon$): 419 (5.62), 548 (4.25), 586 (3.70). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО, δ , м.д.): 10.39 (с, 2H), 9.54 (д, $J = 4.5$ Гц, 4H), 9.33 (д, $J = 5.7$ Гц, 4H), 9.07 (д, $J = 4.4$ Гц, 4H), 8.75 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.39–8.26 (м, 4H), 7.88 (с, 2H), 7.77 (д, 2H), 7.46 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 4.93 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H), 4.40 (т, $J = 5.9$ Гц, 4H), 3.98 (д, $J = 1.8$ Гц, 6H), 2.45–2.25 (м, 4H), 2.09–1.93 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО, δ , м.д.): 150.43, 149.77, 148.49, 147.98, 146.57, 145.88, 136.28, 132.85, 132.69, 129.18, 124.81, 119.77, 119.73, 112.34, 106.81, 69.03, 61.60, 56.79, 29.11, 26.28. $[\text{M} - 2\text{Br}]^+ = 885.3000$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка новых ФС с повышенной селективностью и биодоступностью является путем к развитию метода фотодинамической инaktivации различных микроорганизмов [20–22]. В связи с этим в данной работе был разработан подход к синтезу катионных порфиринов с дополнительными гидрофильными метоксигруппами на периферии макроцикла, способствующими повышению амфифильных свойств порфиринов.

Ранее нами был предложен подход к получению катионных мезо-арилпорфиринов типа А4, согласно которому предварительно получают ω -

бромзамещенные бензальдегиды для реакции монопиррольной конденсации, а далее полученные бромзамещенные порфирины кватернизируют в пиридине [23, 24]. Подобный подход был применен нами для получения новых *транс*-АВАВ порфиринов и их комплексов Zn(II), содержащих пиридиновые заместители на периферии макроцикла. Целевые *транс*-А2В2 порфирины могут быть получены реакцией конденсации дипирролилметанов и соответствующих бензальдегидов в условиях, предложенных авторами [25]. Нами также было решено использовать данный подход, предварительно получив исходные реагенты.

Дипирролилметан **1** получали по методу [26] с использованием трихлорида индия с выходом 67%, бензальдегид – реакцией алкилирования 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида соответствующим дибромалканом в присутствии K_2CO_3 в ацетоне при кипячении в течение 8 ч с выходом 75%. Соединение **3a** получали конденсацией дипирролилметана **1** и бензальдегида **2** в стехиометрических соотношениях в хлористом метиле-не в инертной атмосфере аргона. В качестве катализатора использовали TFA, а в качестве окислителя – DDQ. Далее реакция протекала в течение 2 ч на воздухе (схема 1). Образование порфиринов было подтверждено данными электронной спектроскопии. В электронном спектре на границе УФ- и видимой области в районе 415 нм находилась полоса Soret, в видимой области спектра (517–650 нм) присутствовали также четыре полосы поглощения, что свидетельствовало об образовании порфириновой системы.

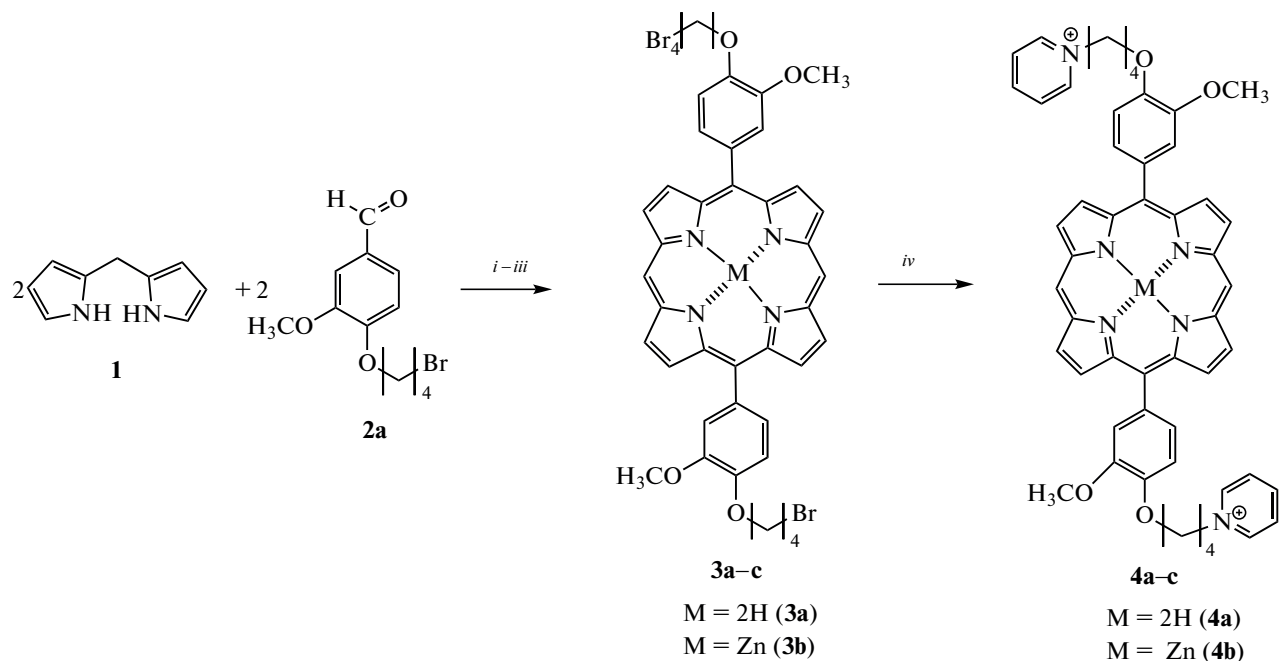


Схема 1. Реагенты и условия проведения реакций: *i* – TFA, CH_2Cl_2 , Ar; *ii* – DDQ; *iii* – ZnOAc_2 для **3b**, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; *iv* – Py, t , $^\circ\text{C}$.

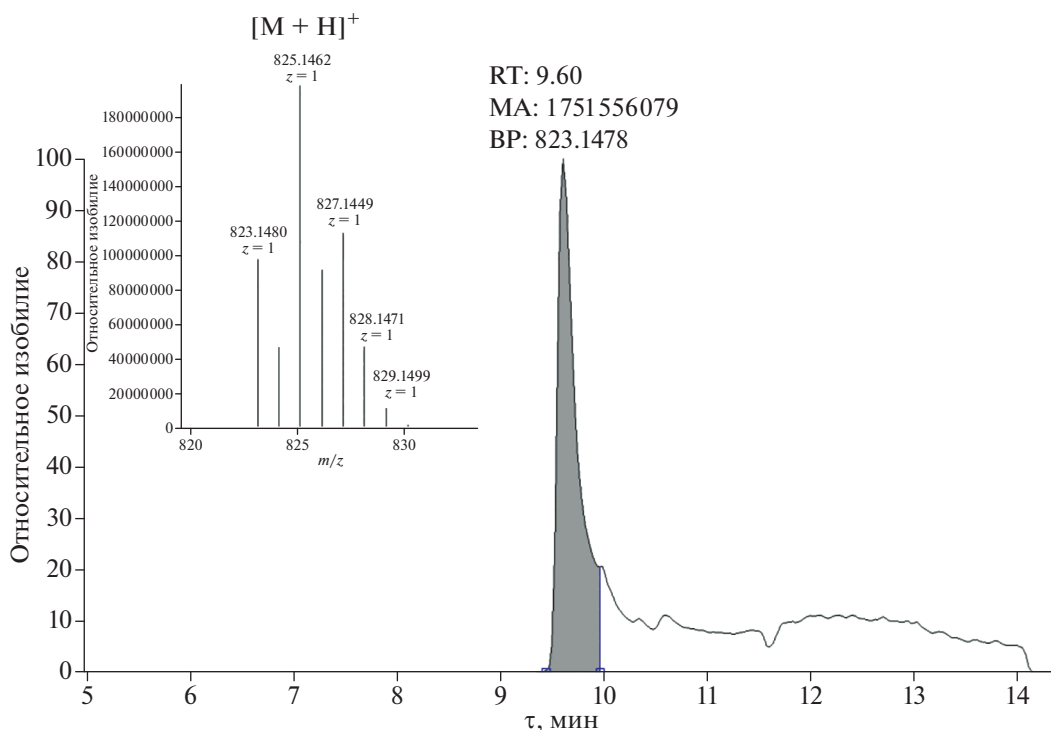


Рис. 1. Масс-хроматограмма и масс-спектр **3a** при регистрации положительно заряженных ионов $[M + H]^+ = 823.1489$.

Целевой порфирин **3a** выделяли колоночной хроматографией. На рис. 1 представлены масс-хроматограмма и масс-спектр соединения **3a** при регистрации положительно заряженных ионов. В спектре 1H ЯМР наблюдаются сигналы синглета при 10.33 м.д., соответствующего двум протонам незамещенного *мезо*-положения, а также два дублета при 9.42 и 9.18 м.д., соответствующие СН-пиррольным протонам с интегральной интенсивностью (4 : 4), свидетельствующие о наличии симметричной порфириновой системы.

Металлокомплекс **3b** получали взаимодействием 1 экв. свободного основания порфирина **3a** с 15 экв. ацетата цинка (схема 1). Для получения комплекса с цинком **3b** реакцию проводили при кипячении в течение 24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным спектрофотометрического анализа. Продукт выделяли из реакционной смеси при помощи экстракции в системе хлористый метилен–вода.

Целевые катионные производные порфиринов **4a**, **4b** получали реакцией кватернизации пиридина (схема 1). Для этого соединения **3a**, **3b** [21] кипятили в пиридине в течение 8 ч. Продукты реакции очищали перекристаллизацией из диэтилового эфира в метаноле. Индивидуальность и химическую структуру полученных соединений **3**, **4a**, **4b** подтверждали данными ТСХ, 1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и ESI масс-спектрометрии.

В 1H ЯМР-спектре соединений **4a**, **4b** наблюдаются сигналы синглета при 10.63 м.д., соответствующего двум протонам незамещенного *мезо*-положения, два дублета при 9.32 и 9.14 м.д., соответствующие СН-пиррольным протонам с интегральной интенсивностью (4 : 4), свидетельствующие о наличии симметричной порфириновой системы, а также три сигнала пиридиновых групп (9.66, 8.71, 8.27 м.д.) (рис. S7–8, S11–12).

Спектральные параметры и фотофизические свойства полученных катионных порфиринов приведены в табл. 1. Так, в спектре поглощения **4a** имеется пять полос: интенсивная полоса Sore в области 420 нм и четыре менее интенсивные Q-полосы. Исследуемые соединения относятся к этио-типу, интенсивности Q-полос: $\epsilon I > \epsilon II > \epsilon III > \epsilon IV$. Для цинкового металлокомплекса **4b** характерно наличие трех полос поглощения, а также bathochromic сдвиг полос на 6 нм [27]. Спектры флуоресценции показаны на рис. S17. При возбуждении в полосу Sore или любую из Q-полос полученных спектры испускания были идентичны. Квантовые выходы флуоресценции были измерены по сравнению с ТФП (возбуждение 513 нм) в толуоле.

Высокая эффективность комплекса **4b** в генерации синглетного кислорода приводит к ауто-сенсibilизации и, как следствие, к низкой фотостабильности данного металлокомплекса. Средняя скорость фотообесцвечивания в этаноле

Таблица 1. Фотофизические свойства соединений **4a**, **4b** в среде ДМФА при 298 К

№ соединения	$\lambda_{\max}/\lg \epsilon^a$					$\lambda_{\text{эм}}$, нм	Φ_F^b	Φ_{Δ}^c
	Core	Q1	Q2	Q3	Q4			
4a	413 (5.47)	506 (4.28)	543 (4.01)	581 (3.80)	634 (3.58)	640, 701	0.11	0.78
4b	419 (5.62)	—	548 (4.25)	586 (3.70)	—	596, 645	0.02	0.65

^a ϵ – коэффициент экстинкции.

^b Φ_F – квантовые выходы флуоресценции определены по сравнению со стандартом – ТФП в толуоле ($\Phi_F = 0.11$).

^c Φ_{Δ} – квантовый выход синглетного кислорода в этаноле.

составляет 3%/мин при облучении видимым светом с $\lambda > 500$ нм и мощностью 10 мВт/см². Аналогичное значение для свободного лиганда **4a** составляет всего 0.25%/мин (рис. 2).

Биологические испытания. Для целевых катионных порфиринов **4a** и **4b** было проведено исследование светоиндуцированной активности по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* 78, в результате которого выявлено, что цинковый

комплекс **4b** оказывает антибактериальное воздействие во всем тестируемом диапазоне концентраций при минимальной дозе облучения 2.3 Дж/см² по сравнению с **4a**, показавшим меньшую эффективность даже при максимальной дозе облучения. На рис. 3а показано изменение численности (КОЕ, %) *S. aureus* 78 при фотодинамической инактивации веществами **4a** и **4b** относительно выживших бактерий в контроле.

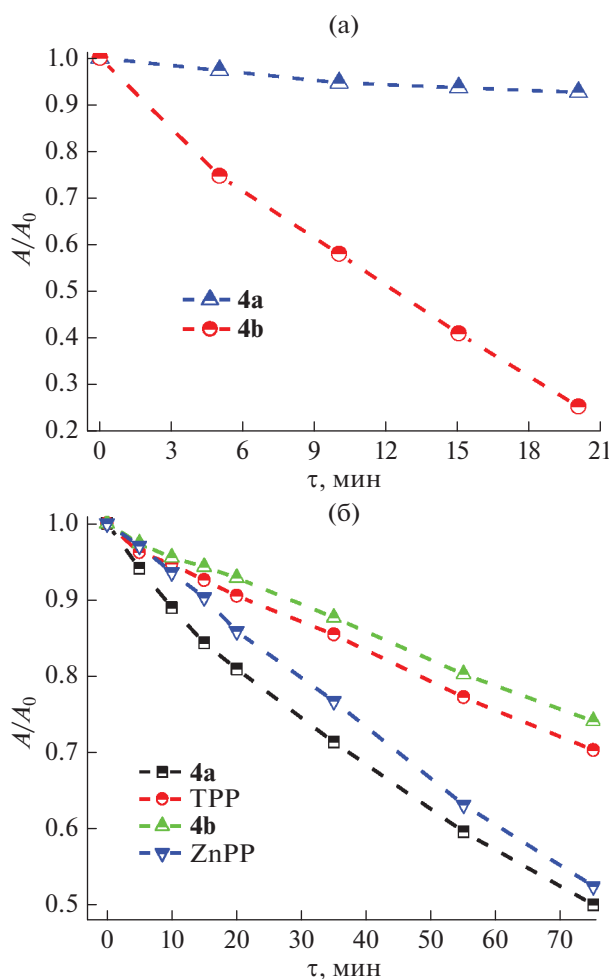


Рис. 2. Кинетические кривые фотообесцвечивания соединений **4a** и **4b** в этаноле (а) и фотосенсибилизированного окисления DPBF синглетным кислородом в присутствии соединений **4a** и **4b** (б).

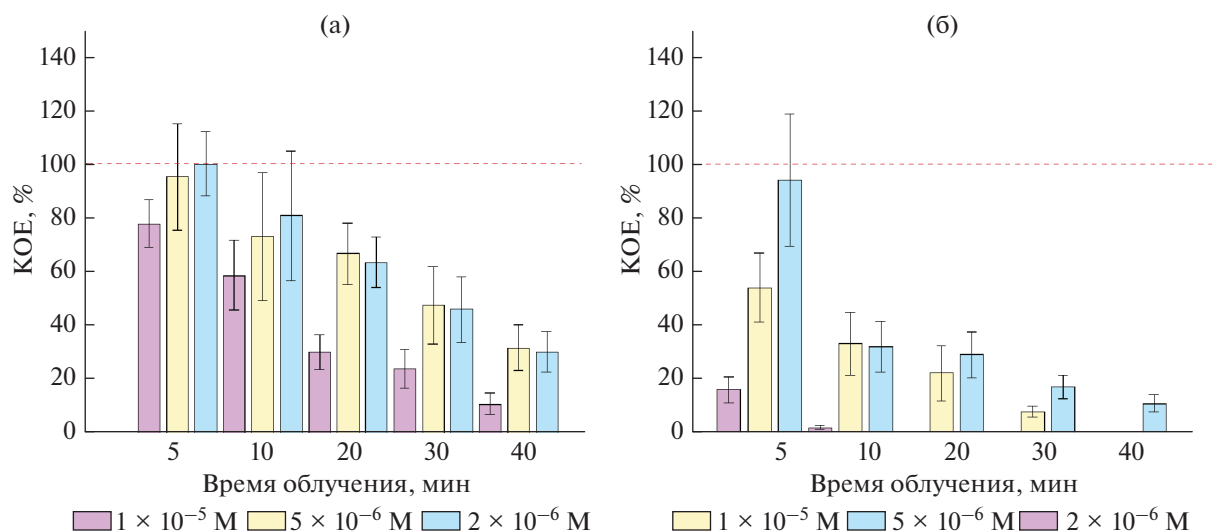


Рис. 3. Фотоинаktivация *Staphylococcus aureus* 78 (КОЕ/мл $\times 10^8$) при фотодинамической инаktivации комплексов **4a** (а) и **4b** (б) относительно выживших бактерий в контроле при облучении светодионом с длиной волны 420 нм.

Несмотря на то, что ранее нами была показана большая эффективность для незамещенных порфиринов [21, 22], в данной работе эффективность металлокомплексов оказалась выше (рис. 3б). В первую очередь это явление связано с растворимостью целевых соединений. Так, соединение **4b** лучше растворяется в водной среде в исследуемом диапазоне концентраций по сравнению с **4a**, что также согласуется с полученными данными по фотохимической активности целевых соединений. Следует отметить, что незамещенный метиленовый мостик при атомах N10, N20 порфиринового кольца приводит к большей гидрофобности транс-5,15-дизамещенных порфиринов по сравнению с тетрафенилзамещенными порфиринами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые катионные 5,15-дизамещенные порфирины. Полученные соединения охарактеризованы физико-химическими методами анализа, изучены их фотофизические свойства. В экспериментах по инаktivации бактерий *in vitro* установлено, что цинковый комплекс **4b** эффективно ингибирует рост грамположительных бактерий *S. aureus* в суспензии при световом облучении ($J = 2.3$ Дж/см²) в диапазоне концентраций от 2×10^{-6} до 1×10^{-5} М. В тех же условиях в случае порфирина **4a** наблюдается гораздо менее выраженный эффект: через 40 мин облучения фотоинаktivация бактерий составляет 70–90%.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-00286).

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы включают спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ЭСП, МСВР, хроматограммы, флуоресценцию полученных соединений (рис. S1–S17).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang Y., Ren K., Wang L. et al. // Chin. Chem. Lett. 2022. V. 33. № 1. P. 33. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.06.013>
- Shi Y., Zhang F., Linhardt R.J. // Dyes Pigm. 2021. V. 188. P. 109136. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109136>
- Zaitseva S.V., Zdanovich S.A., Tyurin D.V. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 3. P. 276. <https://doi.org/10.1134/S0036023622030160>
- Birin K.P., Abdulaeva I.A., Polivanovskaya D.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. № 2. P. 193. <https://doi.org/10.1134/S0036023621020029>

5. *Motorina E.V., Lomova T.N., Mozhzhukhina E.G. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 12. P. 1538. <https://doi.org/10.1134/S0036023619120106>
6. *Abrahamse H., Hamblin M.R.* // Biochem. J. 2016. V. 473. № 4. P. 347. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
7. *Sengupta D., Rai M., Mazumdar Z.H. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Let. 2022. V. 65. P. 128699. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128699>
8. *Hamblin M.R., Hasan T.J.* // Photochem. Photobiol. Sci. 2004. V. 3. P. 436. <https://doi.org/10.1039/b311900a>
9. *Jiang L., Gan C.R.R., Gao J.* // Small. 2016. V. 12. № 27. P. 3609. <https://doi.org/10.1002/sml.201600327>
10. *O'Neill J.* Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
11. *Soni K., Km J., Chandra H. et al.* // Bioresour. Technol. 2022. P. 101080. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101080>
12. *Lin Y., Zhou T., Bai R. et al.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2020. V. 35. № 1. P. 1080. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1755669>
13. *Zhdanova K.A., Savelyeva I.O., Ezhov A.V. et al.* // Pharmaceuticals. 2021. V. 14. P. 242. <https://doi.org/10.3390/ph14030242>
14. *Caruso E., Cerbara M., Malacarne M.C. et al.* // J. Photochem. Photobiol. B. 2019. V. 195. P. 39. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.04.010>
15. *Mora S.J., Cormick M.P., Milanese M.E. et al.* // Dyes Pigm. 2010. V. 87. № 3. P. 234. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2010.04.001>
16. *Caruso E., Malacarne M.C., Banfi S.* // J. Photochem. Photobiol. B. 2019. V. 197. P. 111548. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111548>
17. *Xuan W., Huang L., Wang Y. et al.* // J. Biophotonics. 2019. V. 12. P. 201800318. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800318>
18. *Amos-Tautua B., Songca S., Oluwafemi O.* // Molecules. 2019. V. 24. P. 245. <https://doi.org/10.3390/molecules24132456>
19. *Jelovica M., Grbčić P., Mušković M.* // ChemMed-Chem. 2018. V. 13. № 4. P. 360. <https://doi.org/10.1002/cmde.201700748>
20. *Spiller W., Kliesch H., Wöhrle D. et al.* // J. Porphyr. Phthalocyanine. 1998. V. 2. P. 145. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(199803/04\)2:2<145::AID-JPP60>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(199803/04)2:2<145::AID-JPP60>3.0.CO;2-2)
21. *Ahmad S., Yadav K.K., Narang U. et al.* // RSC Adv. 2016. V. 6. P. 36090. <https://doi.org/10.1039/C6RA03489F>
22. *Malatesti N., Muniti I., Jurak I.* // Biophys. Rev. 2017. V. 9. № 2. P. 149. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0257-7>
23. *Savelyeva I.O., Bortnevskaia Yu.S., Usanov A.Yu. et al.* // Macroheterocycles. 2021. V. 14. № 2. P. 140. <https://doi.org/10.6060/mhc210130z>
24. *Zhdanova K.A., Savelyeva I.O., Ignatova A.A. et al.* // Dyes Pigm. 2020. V. 181. P. 108561. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108561>
25. *Littler B.J., Ciringh Y., Lindsey J.S.* // J. Org. Chem. 1999. V. 6. P. 2864. <https://doi.org/10.1021/jo982452o>
26. *Frost J., Huber S.M., Breitenlechner S. et al.* // Angew. Chem. 2015. V. 54. № 2. P. 691. <https://doi.org/10.1002/anie.201409224>
27. *Ermilov E.A., Sebastian T., Werncke T. et al.* // J. Chem. Phys. 2006. V. 328. P. 428. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2006.07.040>