

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<sup>a</sup>, Н. С. Захаров<sup>a</sup>, А. П. Жданов<sup>b</sup>,  
М. С. Григорьев<sup>c</sup>, К. А. Жданова<sup>d, \*</sup>, Н. А. Брагина<sup>a</sup>, К. Ю. Жижин<sup>b, \*\*</sup>

<sup>a</sup>МИРЭА – Российский технологический университет, пр-т Вернадского, 86, Москва, 119571 Россия

<sup>b</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

<sup>c</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина, Ленинский пр-т, 31, Москва, 117342 Россия

<sup>d</sup>Институт “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 нитрилиевых 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 фотофизических 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  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{13}\text{C}$**  растворов исследуемых веществ в  $\text{CDCl}_3$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) 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), оснащенный 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  $\text{MoK}_\alpha$ ) 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,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$  размещены в геометрически вычисленных позициях и уточнены с изотропными температур-

ными параметрами, равными  $1.2U_{\text{экр}}$  атома N или C для NH, CH,  $\text{CH}_2$  и  $1.5U_{\text{экр}}$  атома C для  $\text{CH}_3$ .

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*-гидробензальдегида, 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  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход составил 4.52 г (76%).

$R_f = 0.4$  (дихлорметан : гексан = 7 : 1). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2849 ( $\text{CH}_2$ ), 1675 (C=O), 1467 (Ar), 1160, 1138 (C–O), 642, 550 (C–Br). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.73 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.87 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.55 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.43 (2H, т,  $\text{OCH}_2$ ), 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-трипс(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-ацетамидобензальдегида. 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  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 0.174 г (15%).

$R_f = 0.5$  (хлористый метилен : этилацетат = 30 : 1). Масс-спектр,  $m/z$ : найдено: 1120.434 [ $\text{M}-1$ ]<sup>+</sup> (для  $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{Br}_3\text{N}_5\text{O}_4$  рассчитано: 1121.79). Электронный спектр (хлористый метилен,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ )): 423.4 (6.30), 519.4 (4.79), 558.8 (4.67), 594.4 (4.20), 652.6 (4.32). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.30 (3H, с,  $\text{NHCH}_3$ ), 3.62 (6H, т,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.23 (6H, т,  $\text{OCH}_2$ ), 7.17 (6H, д, 3,5-

(ArH)), 7.80 (2H, д,  $\beta$ -ArNHAc), 8.03–8.16 (8H, м, 2,6-(ArH) +  $\alpha$ -ArNHAc), 8.86 (8H, д, СН-пиррол).

**Синтез 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутоксифенил)порфирина (3).** В 8 мл трифторуксусной кислоты растворяли 0.050 г (0.10 ммоль) 5-(4-ацетидамофенил)-10,15,20-трис(4-(4-бром-*n*-бутоксифенил)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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.045 г (87%).

$R_f = 0.6$  (хлористый метилен : этилацетат = 70 : 1) Масс-спектр,  $m/z$ : найдено: 1077.95 [M]<sup>+</sup> (для C<sub>87</sub>H<sub>115</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> рассчитано: 1077.9). Электронный спектр (хлористый метилен,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 423.8 (6.07), 519.9 (4.76), 559.2 (4.63), 594.7 (4.18), 652.4 (4.29). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): –2.74 (2H, с, NH-пиррол), 2.12–2.18 (12H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.76 (6H, т, CH<sub>2</sub>Br), 4.27 (6H, т, OCH<sub>2</sub>), 7.06 (2H, д,  $\beta$ -ArNH<sub>2</sub>), 7.25 (6H, д, 3,5-ArH), 7.99 (2H, д,  $\alpha$ -ArNH<sub>2</sub>), 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*-бутоксифенил)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 подвергли экстрагированию в системе хлористый метилен–вода и обрабатывали водным раствором аммиака до изменения окраски органического слоя с зеленой на бордовую. Органический слой упаривали на ротормном 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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.091 г (80%).

$R_f = 0.85$  (дихлорметан). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3020, 2950 (C–H); 2150–2200 (–N<sub>3</sub>); 1450–1580

(NH, пиррол); 1300 (C–O); 1150–1290 (–N<sub>3</sub>); 1020 (Ar–O–); 860 (1,4-замещ. Ar); 820 ( $\delta$ -CH–Ar); 750 ( $\delta$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). Электронный спектр (хлористый метилен,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 423.6 (6.15), 519.6 (4.78), 558.0 (4.65), 594.4 (4.19), 652.5 (4.31). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): –2.74 (2H, с, NH-пиррол), 2.04–2.20 (12H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.75 (6H, т, CH<sub>2</sub>Br), 4.23 (6H, т, OCH<sub>2</sub>), 7.21 (6H, д, 3,5-ArH), 7.32 (2H, д,  $\beta$ -ArN<sub>3</sub>), 8.10 (6H, д, 2,6-ArH), 8.18 (2H, д,  $\alpha$ -ArN<sub>3</sub>), 8.91–8.98 (8H, д, СН-пиррол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , 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*-бутоксифенил)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 ротормном 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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.030 г (94%).

$R_f = 0.82$  (хлористый метилен). Электронный спектр (хлористый метилен,  $\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 424.0 (6.17), 558.3 (4.69), 594.8 (4.22). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 2.08–2.18 (12H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.69 (6H, т, CH<sub>2</sub>Br), 4.43 (6H, т, OCH<sub>2</sub>), 7.26 (6H, д, 3,5-ArH), 7.35 (2H, д,  $\beta$ -ArN<sub>3</sub>), 8.15 (6H, д, 2,6-ArH), 8.19 (2H, д,  $\alpha$ -ArN<sub>3</sub>), 8.94–8.99 (8H, д, СН-пиррол).

**Синтез производного клосо-декаборатного аниона (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH=C(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>C≡CH] (6).** К раствору 0.408 г (1.015 ммоль) (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCCH<sub>3</sub>] 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 ротормном испарителе, полученный твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этанола и изопропилового спирта. Продукт сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.376 г (82%).

Спектр ЯМР <sup>11</sup>B (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.8 (д, 1В, В(10)), J<sup>B–H</sup> = 146 Гц), –6.6 (д, 1В, В(1), J<sup>B–H</sup> = 139 Гц), –17.3 (с, 1В, В(2)), –26.0 (д, 4В, В(3,5,6,9), J<sup>B–H</sup> = 116 Гц), –29.2 (д, 3В, В(3,7,8), J<sup>B–H</sup> = 122 Гц); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 2.08–2.18 (12H, м,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.69 (6H, т, CH<sub>2</sub>Br), 4.43 (6H, т, OCH<sub>2</sub>), 7.26 (6H, д, 3,5-ArH), 7.35 (2H, д, β-ArN<sub>3</sub>), 8.15 (6H, д, 2,6-ArH), 8.19 (2H, д, α-ArN<sub>3</sub>), 8.94–8.99 (8H, д, CH-пиррол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.50...–1.00 (м, 9H, B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>), 8.20 (с, 1H, NH–C=NH), 6.25 (с, 1H, NH–C=NH), 3.86 (д, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH, J = 2.4 Гц), 2.85 (т, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH, J = 2.0 Гц), 3.03 (м, 8H, Bu<sub>4</sub>N), 2.30 (с, 3H, NH=C–CH<sub>3</sub>), 1.46 (м, 8H, Bu<sub>4</sub>N), 1.28 (м, 8H, Bu<sub>4</sub>N), 0.82 (м, 12H, Bu<sub>4</sub>N); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 165.4 (C=NH), 81.1 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 70.4 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 58.4 (Bu<sub>4</sub>N), 24.6 (Bu<sub>4</sub>N), 23.2 (CH<sub>3</sub>–C=NH), 20.7 (Bu<sub>4</sub>N), 14.1 (Bu<sub>4</sub>N). HRMS (ESI) *m/z* = 213.3151 а.е.м. (найденно для [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)HNCH<sub>2</sub>C≡CH], для {[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<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.042 г (85%).

*R<sub>f</sub>* = 0.4 (дихлорметан : метанол = 30 : 1). ESI-MS масс-спектр, *m/z*: найдено: 691.1524 [M+]<sup>2+</sup> (для C<sub>61</sub>H<sub>65</sub>B<sub>10</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Zn рассчитано: 1382.3040). ЭСП (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>max</sub>, нм (lgε)): 426 (5.62), 554 (4.18), 595 (3.87). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0.76–1.35 (9H, уш. м, B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>), 1.88–1.99 (6H, м, CH<sub>2</sub>Br), 3.35 (6H, с), 2.91 (6H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.61 (6H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.09 (6H, м, OCH<sub>2</sub>), 5.78 (1H, м, NH=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, β-Pyr), 8.89 (6H, уш. с, β-Pyr). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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 переосадили диэтиловым эфиром. Целевое соединение сушили при пониженном давлении над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.022 г (73%).

*R<sub>f</sub>* = 0.1 (метанол). ESI-MS масс-спектр, *m/z*: найдено: 668.2897 [M-Zn + Na]<sup>2+</sup> (для C<sub>76</sub>H<sub>76</sub>B<sub>10</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na рассчитано: 1335.7064). ЭСП (ДМФА, λ<sub>max</sub>, нм (lgε)): 429 (5.70), 562 (4.24), 610 (3.93). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д.): 1.18 (3H, м, CH<sub>3</sub>CH=), 1.87–1.99 (9H, м, B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>), 2.22 (6H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Py), 3.79 (6H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.25 (6H, м, OCH<sub>2</sub>), 4.76 (6H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Py), 5.27 (2H, с, –CH<sub>2</sub>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, β-Pyr), 8.76 (6H, м, β-Pyr), 9.06 (1H, с, CH=NH), 9.17 (6H, м, β-Pyr). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 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

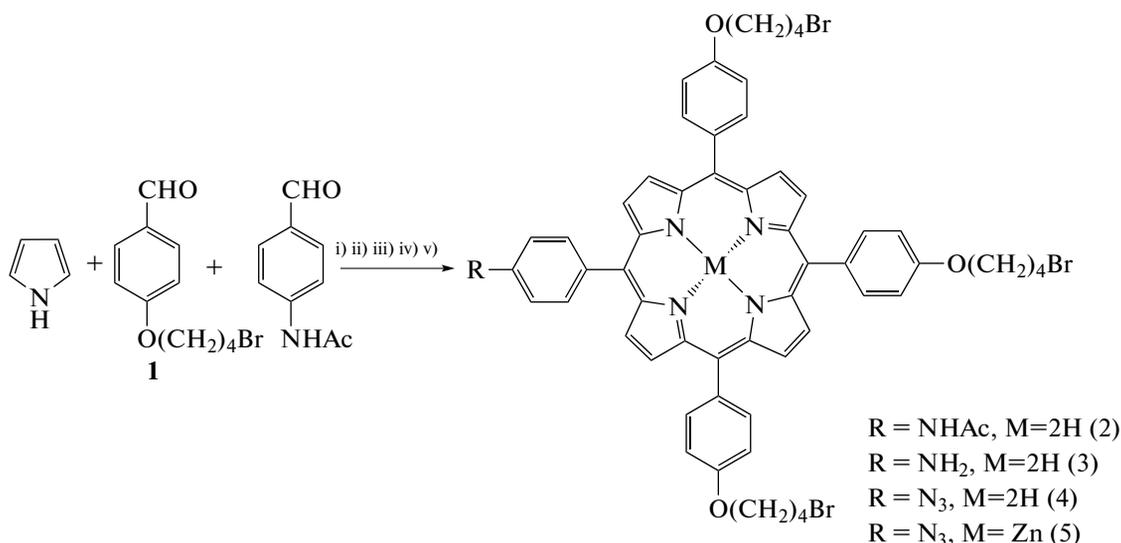
В настоящей работе предложен подход к получению новых конъюгатов катионных мезо-арилпорфиринов с производными аниона [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>12-</sup> на основе клик-реакции. Для этого на первом этапе работы получены ω-бромзамещенные порфирины типа АЗВ, содержащие реакционноспособную аминогруппу (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 – эфира трехфтористого бора (BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O). После хроматографической очистки выход соединения **2** составил 13%.

Для получения аминосодержащего 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  $^1\text{H}$ , ИК- и УФ-спектроскопии, а также масс-спектрометрии MALDI-TOF. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3** присутствуют сигналы от протонов в  $\beta$ -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  $\text{cm}^{-1}$  присутствуют полосы валентных и деформационных колебаний первичной аминогруппы.



**Схема 1.** Реагенты и условия проведения реакций: i) ацетон,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $t^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , DDQ, rt; iii) TFA, HCl,  $80^\circ\text{C}$ ; iv) TFA,  $\text{NaNO}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , затем  $\text{NaN}_3$  rt; v)  $\text{ZnOAc}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ .

Для получения целевого конъюгата с помощью клик-реакции требовалось получить азидо-содержащий порфирин **4** по методу Хьюсгена–Мельдаля–Шарплесса [23]. На начальном этапе аминопорфирин обрабатывали смесью TFA и водного раствора нитрита натрия при  $0^\circ\text{C}$  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  $\text{cm}^{-1}$  наблюдаются полосы симметричных и асимметричных валентных колебаний азидной группы. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  азидата **4** наблюдается пик при 70 м.д., соответствующий сигналу фенильной группы, связанной с  $\text{N}_3$ . 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

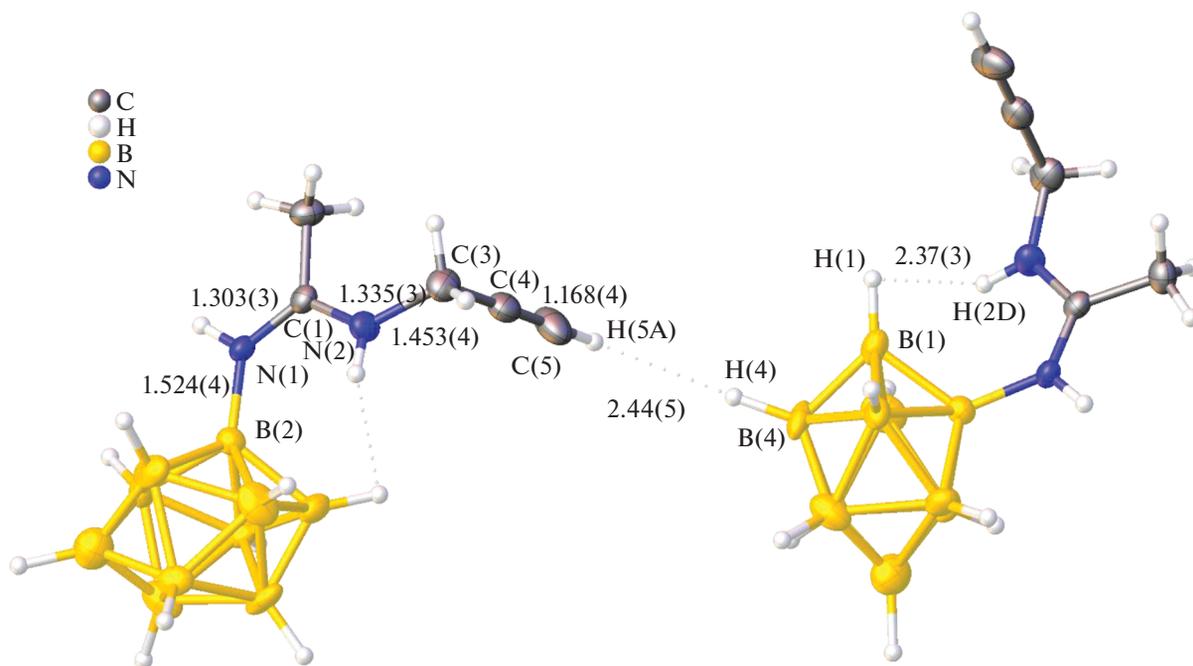


Рис. 1. Кристаллическая структура соединения 6.

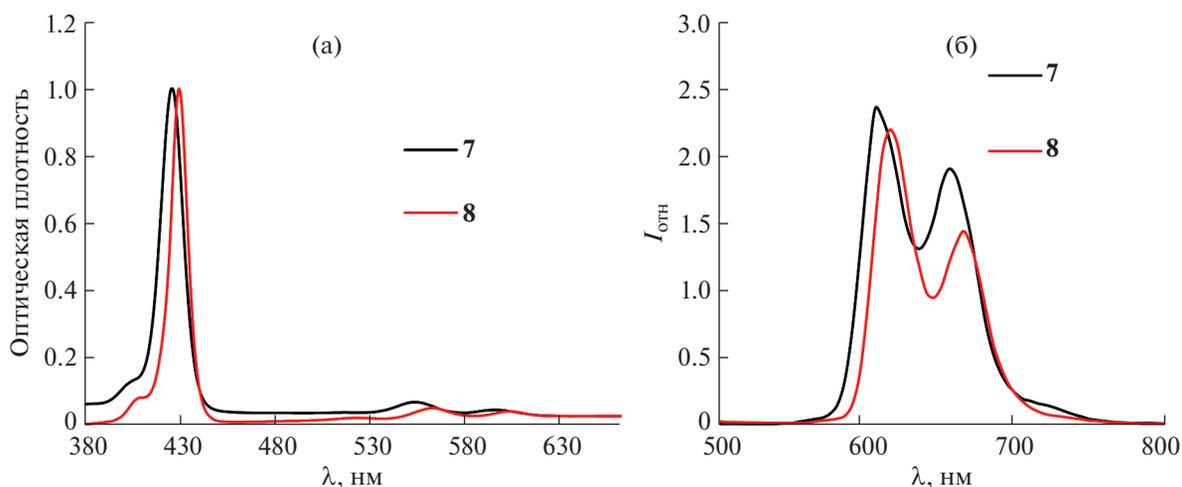


Рис. 2. Нормализованные спектры поглощения соединений 7, 8 в ДМФА (а); спектры стационарной флуоресценции соединений 7 и 8 в ДМФА ( $\lambda_{\text{ex}} = 420 \text{ nm}$ ,  $C = 1 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) (б).

связи между протоном аминогруппы и апикальным атомом водорода кластера N(2)H(2D)...H(1)B(1) (2.37 Å). Протон терминальной тройной связи участвует в образовании межмолекулярного протон-гидридного взаимодействия с атомом водорода соседнего кластера C(5)H(5A)...H(4')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-биполярного 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.

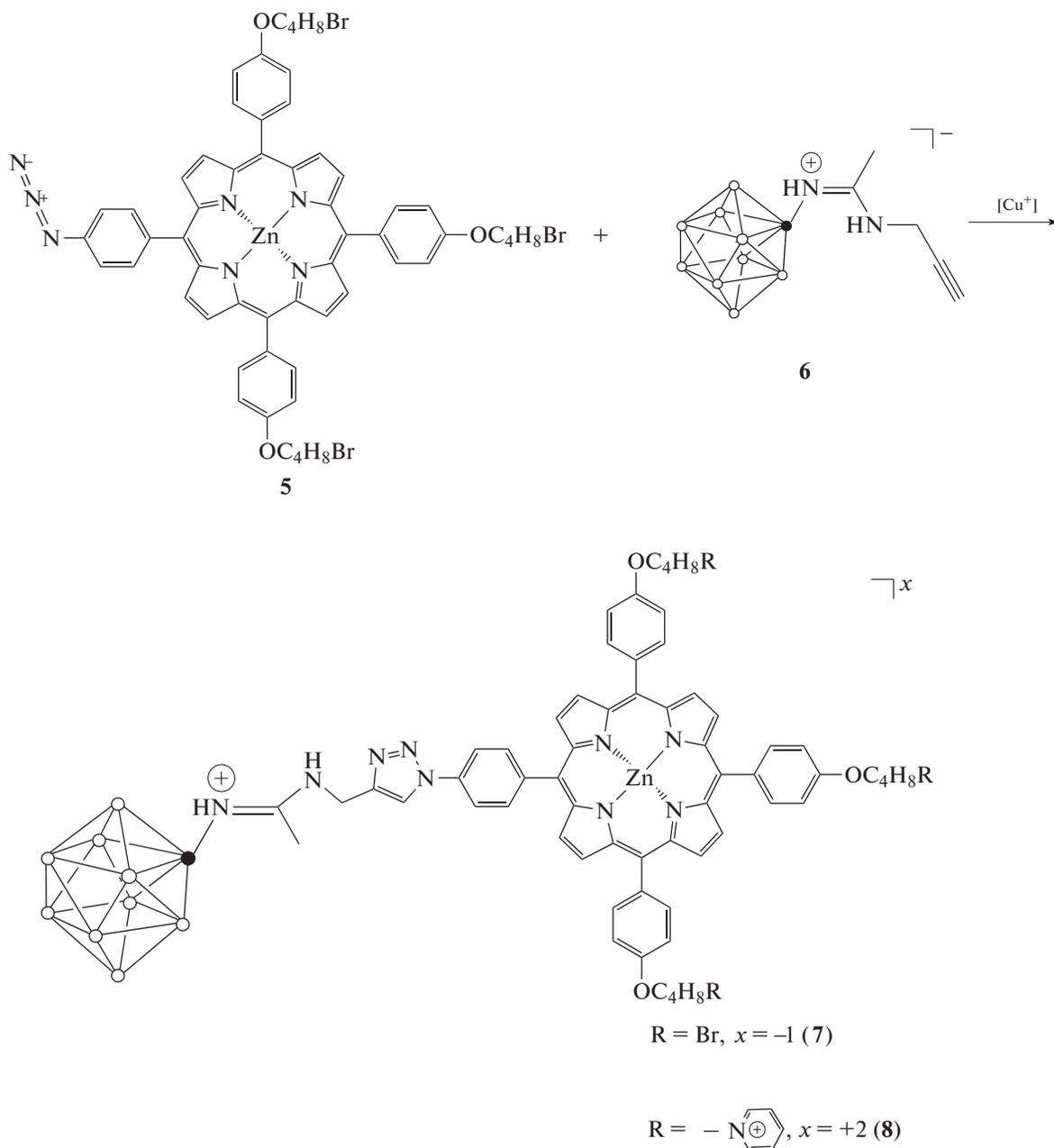


Схема 2.

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,  $^1\text{H}$  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, значение полосы Sore 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 методиками 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.lanep.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/RCCR4811>
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. неорганической химии*. 2022. Т. 67. С. 1562.
14. Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Быков А.Ю. и др. // *Журн. неорганической 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. неорганической 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. // *Macrocyclic heterocycles*. 2017. V. 10. № 4–5. P. 505. <https://doi.org/10.6060/mhc171254z>
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/S205327314026370>
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>