

Vi(III)I-комплексы порфиринов для биомедицины: синтез и спектрально-оптические свойства

А. С. Горшкова, В. Д. Румянцева, И. П. Шилов

Висмутовые комплексы порфиринов представляют интерес для ИК-люминесцентной диагностики рака, поскольку обнаружены довольно интенсивные эмиссионные полосы в диапазоне 800–920 нм. В связи с пандемией COVID-19 соединения висмута представляют также интерес и в лечении коронавирусной инфекции. Синтезированы висмутовые комплексы порфиринов различной пространственной конфигурации и исследован ряд их спектрально-оптических свойств. Было оценено влияние различных заместителей на спектральные характеристики методами исследования электронных спектров поглощения, спектров люминесценции, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: висмутовые комплексы, порфирины, спектральные характеристики, ИК-люминесценция, спектры поглощения, коронавирусная инфекция.

Ссылка: Горшкова А. С., Румянцева В. Д., Шилов И. П. // Прикладная физика. 2020. № 6. С. 62.

Reference: A. S. Gorshkova, V. D. Rumyantseva, and I. P. Shilov, Applied Physics, No. 6, 62 (2020) [in Russian].

Введение

Интерес к препаратам висмута в первую очередь обусловлен их применением в медицине. Широкое применение висмута в медицинской практике объясняется его очень низкой токсичностью по сравнению, например, с оловом и свинцом, обладающими похожими на висмут химическими свойствами [1, 2]. В свете последних событий интерес представляет применение соединений висмута в лечении коронавирусной инфекции.

Коронавирус человека (Coronaviridae, Coronavirus) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вупос от больных с гриппоподобными симптомами [3]. Согласно современной таксономической классификации все известные коронавирусы

человека и животных разделены на четыре рода: α-, β-, γ- и δ-coronavirus. Особое место занимает род β-coronavirus, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний – SARS-CoV (тяжелый острый респираторный синдром коронавируса, более известный как вирус атипичной пневмонии) и MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома). Для лечения SARS-CoV были синтезированы, а затем проверены на ингибирующее действие против геликазной АТФазы SARS-CoV и на процессы дуплекс-разматывания восемь координационных комплексов висмута [4]. Ранее проведенные исследования [5–7] продемонстрировали крайне важную роль в жизненном цикле вируса НТФ/геликазного белка, что сделало его перспективной мишенью в противо-SARS терапии. По-видимому, ионы висмута могут замедлять биокаталитические процессы геликазы SARS-CoV за счет образования N-терминального металл-связывающего домена – области, богатой цистеином, с которой висмут эффективно связывается, образуя Vi-S-связи. Как показали данные анализа высвобождения фосфата, по которому измеряли эффективность ингибирования, а также результаты ингибирующего действия, направленного против дуплексного раскручивания, самыми эффективными из синтезированных соединений оказались именно висмутовые комплексы порфиринов –

Горшкова Анастасия Сергеевна^{1,2}, н.с.

Румянцева Валентина Дмитриевна^{1,2}, с.н.с, к.х.н.

Шилов Игорь Петрович³, зав. лаб., к.т.н.

¹ Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им В. А. Котельникова РАН, Россия, 141190, Фрязино, Московская обл., пл. акад. Введенского, 1.

E-mail: laserlab@ms.ire.rssi.ru

² МИРЭА – Российский технологический университет, Россия, 119571, Москва, Проспект Вернадского, 86.

Статья поступила в редакцию 30 октября 2020 г.

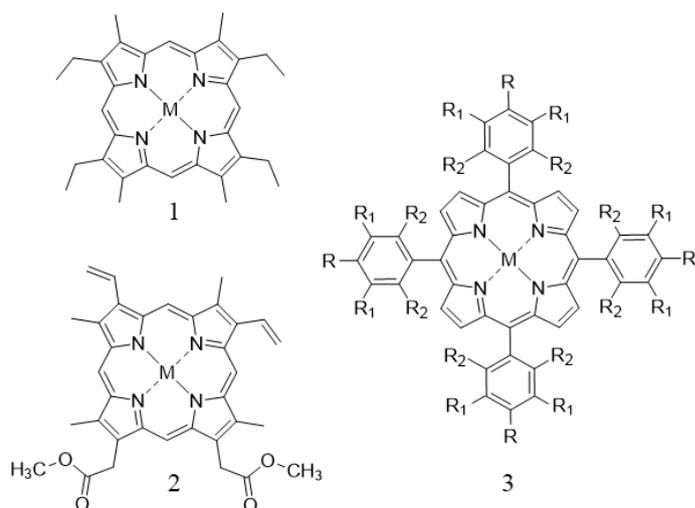
© Горшкова А. С., Румянцева В. Д., Шилов И. П., 2020

Bi(NO₃)-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин и Bi(NO₃)-5,10,15,20-тетраakis(4-метоксикарбонил-фенил)порфирин.

Следует отметить, что пока никаких эффективных средств для лечения COVID-19 не найдено, и возможно, в дальнейшем висмутовые комплексы порфиринов (ВКП) найдут свое применение для лечения этого недуга. ВКП могут найти также применение и в ИК-люминесцентной диагностике рака. Недавно было показано, что наиболее перспективным для биомедицинских диагностических исследований является ближний ИК (БИК)-диапазон спектра из-за большей глубины проникновения фотонов через биоткань и незначительной аутофлуоресценции в этом диапазоне спектра (800–1100 нм) [8]. Флуоресценция, вызываемая самой тканью, называется аутофлуоресценцией. В зависимости от длины волны в биотканях возбуждаются различные флуоресцирующие красители. Флавины обладают максимальными значениями возбуждения в ультрафиолетовом и синем диапазоне спектра. Максимум флуоресценции приходится на 520 нм. Большое значение имеет также соединительная ткань (кол-

лаген и эластин). Полоса возбуждения составляет 330–360 нм, а флуоресценция в области 410 нм. Однако главными фоновыми хромофорами являются эндогенные порфирины, у которых максимум поглощения располагается в области 400 нм, а флуоресценция простирается вплоть до 750 нм, т. е. вплоть до начала БИК-спектрального диапазона. Таким образом, можно заключить, что БИК-спектральный диапазон обладает минимальной фоновой аутофлуоресценцией.

Целью настоящей работы явился синтез и исследование спектрально-оптических характеристик ВКП различной пространственной конфигурации (рис. 1). В качестве объектов исследования были выбраны этиопорфирин II (1), имеющий плоскую структуру, природный протопорфирин IX (2) и различные производные тетрафенилпорфирина, имеющие на периферии -COOCH₃, изобутильную, мезитильную группы (3a, 3b и 3c, соответственно), и наиболее пространственно искаженный пентафторфенилпорфирин (3d). Было оценено влияние этих заместителей на спектрально-люминесцентные характеристики.



3a. R = COOCH₃, R₁ = R₂ = H; 3b. R = iBu, R₁ = R₂ = H;
3c. R = R₂ = CH₃, R₁ = H; 3d. R = R₁ = R₂ = F.

Рис. 1. Структурные формулы синтезированных порфиринов (M = 2H) и их висмутовых комплексов (M = Bi(III)I).

1. Экспериментальная часть.

Оборудование, приборы и методы синтеза

Электронные спектры поглощения (ЭСП) записаны на UV-vis спектрофотометре Helios Alpha Local Control System (TermoSpectronic, США). Спектры люминесценции изучались с помощью миниспектрометра типа FSD-10 (ООО НТЦ «Волоконно-оптических устройств», Москва). Спектры ¹H ЯМР в шкале δ (м.д.) получены на приборе Bruker DPX-300 (300 МГц) (Германия) в дейтерохлороформе. Фурье-ИК спектры зарегистрированы на приборе EQUINOX 55 фирмы Bruker (Германия) в среднем ИК-диапазоне (4000–700 см⁻¹) в виде порошка в бромиде калия с помощью приставки диффузного отражения EasiDiff™ Diffuse Reflectance Accessory фирмы PIKE Technologies, Inc. и в дальнем ИК-диапазоне (700–50 см⁻¹) в виде суспензии в вазелиновом масле на окнах из полиэтилена высокой плотности. Обработка спектров производилась в программе OPUS 6.0.

Структурные формулы синтезированных порфиринов (M = 2H) и их висмутовых комплексов (M = Bi(III)I).

Синтез этиопорфирина II (EP II) (1a) был осуществлён по методу Фишера [9]. Диметилловый

эфир протопорфирина IX (PP IX DME) (2a) получали из гемина крови по методу [10]. 5,10,15,20-Тетракис(4-метоксикарбонилфенил)порфирин [TPP(4-COOCH₃Ph)] (3a) синтезировали из пиррола и метилового эфира 4-формилбензойной кислоты по методу Ротемунда в пропионовой кислоте [11]. 5,10,15,20-Тетракис-мезитилпорфирин (TMP) (4a), тетракис(4-изобутил)фенилпорфирин [TPP(4-iBuPh)] (4c) и пентафтор-фенилпорфирин (TPPF₂₀) (5a) получены по методу Линдси [12]. Синтез висмутовых комплексов EP II, PP IX DME, TPP(4-COOCH₃Ph), TMP и TPPF₂₀ описан в работе [13].

2. Результаты исследований

2.1. Электронные спектры поглощения

ЭСП висмутовых комплексов (табл. 1) показывают значительный батохромный сдвиг полосы Core (до 477 нм) по сравнению со свободными основаниями порфиринов и характерное для комплексообразования слияние 4-х Q-полос свободного основания порфирина до 2-х Q-полос (или 1-й полосы в случае Bi(III)I-PP IX DME и Bi(III)ITPPF₂₀) за счет перераспределения электронной плотности (рис. 2).

В отличие от безметалльных порфиринов ВКП имеют глубоко зеленую окраску.

2.2. ИК-спектроскопия

Сравнение ИК-спектров поглощения исходных порфиринов, рассмотренных в настоящей работе показывает, что существенных различий в колебаниях азотно-углеродного циклов не наблюдается. В таблице 2 приведены частоты деформационных колебаний. Тем не менее, наблюдается естественное увеличение числа полос в этой области, связанное с усложнением строения молекулы и увеличением числа различных ССС фрагментов, включением в молекулу ароматических циклов. Можно лишь отметить некоторое повышение частот деформационных колебаний $\delta(\text{CNC})$ цикла при переходе к спектру тетрафенилпорфирина. Картина естественно меняется при переходе к висмутовым комплексам (рис. 3). В длинноволновых областях спектров наблюдаются полосы колебаний связей $\nu(\text{Bi-I})$ с частотами 90–130 см⁻¹, движения этих тяжелых атомов возмущают дополнительные деформационные колебания азотно-углеродного кольца. Несколько выше лежат полосы деформационных колебаний с участием атомов висмута, йода и азота $\delta(\text{NBiI})$ с частотами 150–165 см⁻¹. Еще выше лежат частоты деформационных колебаний пирамиды [BiN₄]. И наконец, в области 335–375 см⁻¹ – частоты валентных колебаний этого фрагмента комплекса с участием деформаций азотно-углеродного кольца.

Таблица 1

Электронные спектры поглощения висмутовых комплексов порфиринов в хлороформе

Соединение	λ_{max} , нм (lg ϵ)	
	Полоса Core	Q-полосы
Bi(III)I-EP II	474	532, 575
Bi(III)I-PP IX DME	477 (4.85)	586 (4.07)
Bi(III)I-TPP(4-COOCH ₃ Ph)	472 (5.03)	600 (3.87), 646 (3.96)
Bi(III)I-TMP	474 (5.17)	605 (3.91), 653 (4.01)
Bi(III)I-TPP (4-iBuPh)	474	600, 653
Bi(III)I-TPPF ₂₀	473 (5.18)	589 (4.13)

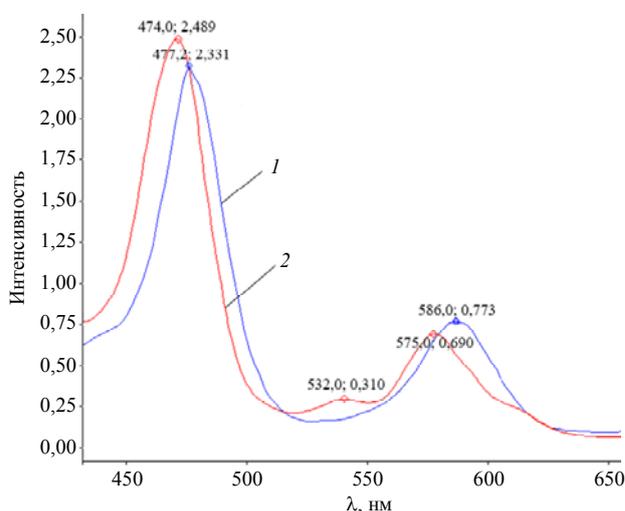


Рис. 2. Электронные спектры поглощения Bi(III)I-ком-плекса PP IX DME (1) и Bi(III)I-комплекса EP II (2).

Таблица 2

Частоты колебаний ИК спектров ВКП в области колебаний порфиринового цикла (см⁻¹)

Bi(III)I-PP IX DME	Bi(III)I-TMP	Bi(III)I-TPPF ₂₀	Bi(III)I- TPP(4-COOMePh)	Bi(III)I-EP II	Отнесение
$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	
110	117	91 103	80	101	$\nu(\text{BiI}) + \nu_{as}(\text{BiN})$
132	134	122 137	120 137	125	$\delta(\text{IBiNC}) + \nu(\text{BiN}) + \nu(\text{BiI})$
165	161	–	–	156	$\nu(\text{BiI}) + \nu(\text{BiN}) + \delta(\text{BiNC})$
	182	176	175	173	$\nu(\text{BiN}) + \delta(\text{BiNC}) + \delta(\text{IBiN})$
226 248	217 236	202 212 247	204 242	228	$\delta(\text{BiNC}) + \delta(\text{IBiN})$
226 248 300	260	267	253	277	$\delta(\text{BiNC})$
	290	280	280	301	$\delta(\text{NBiN}) + \delta\text{кольца}$
	314	302	293 305		
348 362	336 375	340 368 372	346	346 373	$\nu(\text{BiN}) + \delta(\text{BiNC})$
427	419 443	397 416 443	396 421 443	399 418	$\delta(\text{CNC}) + \delta\text{кольца} + \delta(\text{NBiN})$
500	470 487	471 504 523	467 490	461 492	$\delta(\text{CNC}) + \delta\text{кольца} + \delta(\text{NBiN})$
568	569	566 582	572	561	$\delta(\text{CNC}) + \delta\text{кольца}$
643	640	646	637	624	$\delta(\text{CNC}) + \delta\text{кольца}$
	667	670	650		
687	690	682	684	662 679	

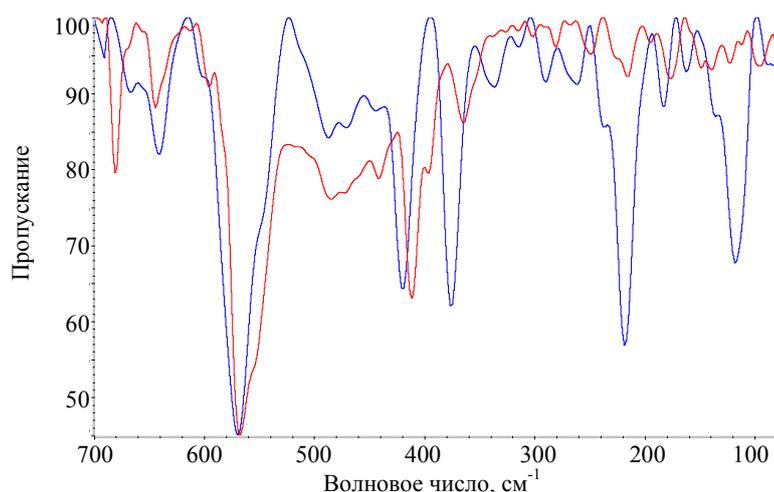


Рис. 3. ИК-спектры поглощения TMP (красный) и комплекса Bi(III)I-TMP (синий) в области частот колебаний порфиринового цикла.

2.3. Спектры люминесценции

Изучение спектров люминесценции ВКП (рис. 4) показало наличие двух эмиссионных полос: 650–800 нм (с максимумом в окрестности 730 нм) и 800–920 нм (с максимумом в области 900 нм).

Отметим, что первая полоса основная и наиболее интенсивная. Как было установлено в [14], при переходе от кристаллической формы Bi-комплексов к их растворам, происходит трансформация одной широкой эмиссионной полосы в двухполосную структуру. При этом осуществляется переход из

агрегированного состояния комплекса в не агрегированное.

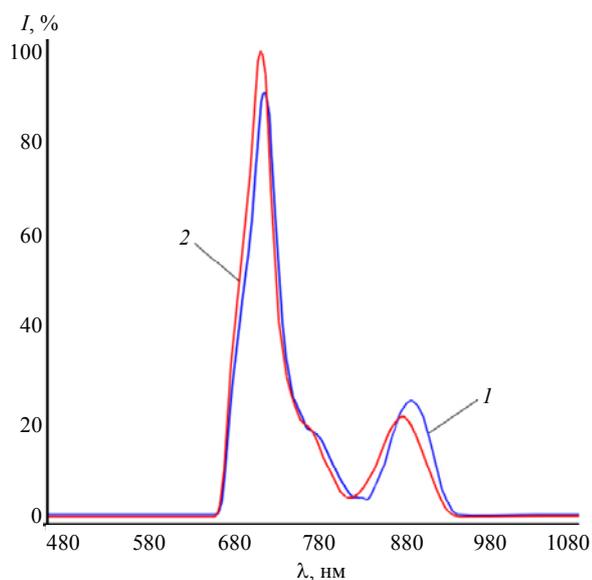


Рис. 4. Спектры люминесценции *Bi(III)*-комплекса *PP IX* (1) и *Bi(III)*-комплекса *EP II* (2). Длина волны возбуждающего излучения $\lambda_{\text{возб.}} = 473$ нм, растворитель – ДМСО.

Таким образом, подтверждено наличие эмиссионной полосы у ВКП в БИК-спектральном диапазоне, что показывает возможность использования данных комплексов для целей люминесцентной диагностики новообразований. В связи с чем целесообразно проведение дальнейших исследований фотофизических свойств ряда ВКП (в частности, времени жизни люминесценции, квантовый выход и т. д.).

Выводы

1. Сравнительные исследования ЭСП висмутовых комплексов порфиринов показывают значительный батохромный сдвиг полосы *Soret* (до 477 нм) по сравнению со свободными основаниями порфиринов.

2. В ИК-спектрах при координации иона висмута с порфириновыми макроциклами появляются полосы колебаний с участием связей висмут–йод и висмут–азот в длинноволновых областях спектров.

3. Изучение спектров люминесценции показало, что *Bi*-комплексы в различных органических растворах имеют двухполосную структуру, причем основная и наиболее интенсивная полоса

находится в диапазоне 650–800 нм. Вторая же наблюдаемая у ВКП эмиссионная полоса (800–920 нм) делает возможным использование данных комплексов для целей люминесцентной диагностики рака.

Работа выполнена при поддержке
Министерства науки и высшего образования РФ,
проект № 0706-2020-0019, а также в рамках
Госзадания № 0030-2019-0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юхин Ю. М., Михайлов Ю. И. Химия висмутовых соединений и материалов. – СО РАН. Новосибирск. 2001.
2. Горшкова А. С., Румянцева В. Д., Миронов А. Ф. // Тонкие химические технологии. 2018. Т. 13. № 2. С. 5.
3. Респираторная медицина в 3-х томах. Т. 2 / под ред. Чучалина А. Г. – М.: Литтерра, 2017.
4. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J., Zheng B., Zhu N., Sun H. // Chem. Commun. 2007. P. 4413.
5. Tanner J. A., Zheng B. J., Zhou J., Watt R. M., Jiang J. Q., Wong K. L., Lin Y. P., Lu L. Y., He M. L., Kung H. F., Kesel A. J., Huang J. D. // J. Chem. Biol. 2005. Vol. 12. P. 303.
6. Bernini A., Spiga O., Venditti V., Prischi F., Bracci L., Huang J. D., Tanner J. A., Niccolai N. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 343. № 4. P. 1101.
7. Tanner J. A., Watt R. M., Chai Y. B., Lu L. Y., Lin M. C., Peiris J. S., Poon L. L., Kung H. F., Huang J. D. // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 39578.
8. Ivanov A. V., Rumyantseva V. D., Shchamkhalov K. S., Shilov I. P. // Laser Phys. 2010. Vol. 20. № 12. P. 2056.
9. Fischer H., Orth H. Die Chemie des Pyrrols. Band II. Haelfte 1. 1938.
10. Smith K. M. Porphyrins and metalloporphyrins. – Elsevier. Amsterdam-Oxford-New York, 1975.
11. Койфман О. И., Семейкин А. С., Березин Б. Д. В кн.: Порфирины: Структура, свойства, синтез / Под ред. Ениколопяна Н. С. – М.: Наука, 1985.
12. Lindsey J. S., Schreiman I. C., Hsu H. C., Kearney P. C., Marquerettaz A. M. // J. Org. Chem. 1987. Vol. 52. P. 827.
13. Ageeva T. A., Golubev D. V., Gorhkova A. S., Ionov A. M., Koifman O. I., Mozhchil R. N., Rumyantseva V. D., Sigov A. S., Fomichev V. V. // Macroheterocycles. 2018. Vol. 11. № 2. P. 155.
14. Wagner B., Dehnhardt N., Schmid M., Klein B. P., Ruppenthal L., Müller P., Zugermeier M., Gottfried J. M., Lippert S., Halbich M.-U., Rahimi-Iman A., Heine J. // J. Phys. Chem. C. 2016. Vol. 120. № 49. P. 28363.

Bi(III)I-porphyrins complexes for biomedicine: synthesis and spectral-optical properties

A. S. Gorshkova^{1,2}, V. D. Rumyantseva^{1,2}, and I. P. Shilov¹

¹ Fryazino branch of V. A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics RAS
1 Vvedensky sq., Fryazino, Moscow Region, 141190, Russia

² MIREA – Russian Technology University
86 Vernadskogo prospect, Moscow, 119571, Russia

Received October 30, 2020

Bismuth porphyrins complexes are of interest for IR luminescence cancer diagnostics, since rather intense emission bands in the 800–920 nm range have been found. In connection with the COVID-19 pandemic, bismuth compounds are also of interest in the treatment of coronavirus infection. Due to the Covid-19 pandemic in 2020, bismuth compounds are of particular interest in the treatment of coronavirus infection. These complexes are also of significant interest for IR-luminescent diagnostics of cancer, since strong emission bands in the range of 800–950 nm were found. Bismuth porphyrins complexes of various spatial configurations were synthesized and their spectral-optical properties were investigated. The influence of various substituents on the spectral characteristics was evaluated by electronic absorption spectra, luminescence spectra, IR-, ¹H NMR-spectroscopy.

Keywords: bismuth complexes, porphyrins, spectral characteristics, IR-luminescence, absorption spectra, coronavirus infection.

REFERENCES

1. Yu. M. Yukhin and Yu. I. Mikhailov, *Chemistry of bismuth compounds and materials* (SB RAS. Novosibirsk, 2001) [in Russian].
2. A. S. Gorshkova, V. D. Rumyantseva, and A. F. Mironov, *Fine Chemical Technologies* **13**, 5 (2018) [in Russian].
3. *Respiratory medicine in 3 volumes*. Vol. 2. Ed. A.G. Chuchalin (Litterra, Moscow, 2017) [in Russian].
4. N. Yang, J.A. Tanner, Z. Wang, J. Huang, B. Zheng, N. Zhu, and H. Sun, *Chem. Commun.* 4413 (2007).
5. J. A. Tanner, B. J. Zheng, J. Zhou, R. M. Watt, J. Q. Jiang, K. L. Wong, Y. P. Lin, L.Y. Lu, M. L. He, H. F. Kung, A. J. Kesel, and J. D. Huang, *J. Chem. Biol.* **12**, 303 (2005).
6. A. Bernini, O. Spiga, V. Venditti, F. Prischi, L. Bracci, J. D. Huang, J. A. Tanner, and N. Niccolai, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **343**, 1101 (2006).
7. J. A. Tanner, R. M. Watt, Y. B. Chai, L. Y. Lu, M. C. Lin, J. S. Peiris, L. L. Poon, H. F. Kung, and J. D. Huang, *J. Biol. Chem.* **278**, 39578 (2003).
8. A. V. Ivanov, V. D. Rumyantseva, K. S. Shchamkhalov, and I. P. Shilov, *Laser Phys.* **20**, 2056 (2010).
9. H. Fischer and H. Orth. *Die Chemie des Pyrrols*. Band II. Haelfte 1. (1938).
10. K. M. Smith. *Porphyrins and metalloporphyrins* (Elsevier. Amsterdam-Oxford-New York, 1975).
11. O. I. Koifman, A. S. Semeikin, and B. D. Berezin. *In the book: Porphyrins: Structure, properties, synthesis*. Ed. N.S. Enikolopyan (Nauka, Moscow, 1985) [in Russian].
12. J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, and A.M. Marquerez, *J. Org. Chem.* **52**, 827 (1987).
13. T. A. Ageeva, D. V. Golubev, A. S. Gorshkova, A. M. Ionov, O. I. Koifman, R. N. Mozhchil, V. D. Rumyantseva, A. S. Sigov, and V. V. Fomichev, *Macroheterocycles* **11**, 155 (2018).
14. B. Wagner, N. Dehnhardt, M. Schmid, B. P. Klein, L. Ruppenthal, P. Müller, M. Zugermeier, J. M. Gottfried, S. Lippert, M.-U. Halbich, A. Rahimi-Iman, and J. Heine, *J. Phys. Chem. C.* **120**, 28363 (2016).