

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 551.464.797.9

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-310-326>

EDN OOWRYZ



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Комплексы платины(II) на основе производных природных хлоринов с пиридинсодержащими хелатными группами: прототипы лекарств для комбинированной терапии в онкологии

Н.С. Кирин¹, П.В. Островерхов¹, М.Н. Усачев¹, К.П. Бирин^{1,2}, М.А. Грин¹

¹ МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

² Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина, Российская академия наук, Москва, 119071 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: n-kirin97@mail.ru

Аннотация

Цели. Целью настоящей работы является синтез Pt-содержащих производных природных хлоринов как потенциальных агентов для комбинированной терапии в онкологии. Известно, что соединения платины в качестве химиотерапевтических агентов занимают важное место в лечении онкологических заболеваний. Однако комплексы Pt(II) высокотоксичны для организма и не обладают селективностью накопления в опухолевых клетках. При комбинировании методов фотодинамической и химиотерапии в составе одного препарата пигменты будут отвечать за селективность накопления конъюгата в опухоли, а химиотерапевтический агент на основе комплексов Pt(II) — за цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток, не затрагивая здоровые клетки и, тем самым, минимизируя системную токсичность препарата на организм.

Методы. В работе реализованы методы синтеза пиридинсодержащих производных природных хлоринов и их металлокомплексов для применения их в качестве потенциальных бинарных агентов в онкологии. В ходе выполнения работы структуры полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса, ультрафиолетовой спектроскопии, а также хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. При выделении и очистке полученных соединений применялись препаративные методы, включая тонкослойную и колоночную хроматографию, центрифугирование и перекристаллизацию.

Результаты. Получены комплексы платины(II) пиридинсодержащих производных природных хлоринов с целью их применения в комбинированной терапии в онкологии, а также оптимизированы схемы синтеза целевых фотосенсибилизаторов для увеличения их выходов и последующего трансфера на промышленные площадки.

Выводы. Установлено, что пиридинсодержащие производные природных хлоринов обладают хелатирующими свойствами в отношении платины, могут быть получены с высокими выходами и после успешных доклинических испытаний могут рассматриваться как бинарные агенты в терапии рака.

Ключевые слова

фотодинамическая терапия, хлорины, бактериохлорины, комплексы платины, фотосенсибилизатор, комбинированная терапия, пиридины

Поступила: 19.06.2024

Доработана: 02.07.2024

Принята в печать: 08.07.2024

Для цитирования

Кирин Н.С., Островерхов П.В., Усачев М.Н., Бирин К.П., Грин М.А. Комплексы платины(II) на основе производных природных хлоринов с пиридинсодержащими хелатными группами: прототипы лекарств для комбинированной терапии в онкологии. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(4):310–326. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-310-326>

RESEARCH ARTICLE

Platinum(II) complexes based on derivatives of natural chlorins with pyridine-containing chelate groups as prototypes of drugs for combination therapy in oncology

Nikita S. Kirin¹✉, Petr V. Ostroverkhov¹, Maxim N. Usachev¹, Kirill P. Birin^{1,2}, Mikhail A. Grin¹

¹ MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

² Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: n-kirin97@mail.ru

Abstract

Objectives. To synthesize Pt-containing derivatives of natural chlorins as potential agents for the combination therapy in oncology. Platinum compounds are known to occupy an important place as chemotherapeutic agents in the treatment of oncological diseases. However, Pt(II) complexes are highly toxic to the body and are not selectively accumulated in tumor cells. If photodynamic and chemotherapy methods are combined in a single drug, the pigments are responsible for the selectivity of conjugate accumulation in the tumor, while a chemotherapeutic agent based on Pt(II) complexes is responsible for the cytotoxic effect on tumor cells. This will not affect healthy cells and thereby minimize the systemic toxicity of the drug to the body.

Methods. Methods for the synthesis of pyridine-containing derivatives of natural chlorins and their metal complexes for use as potential binary agents in oncology were applied. As part of the study, the structures of the compounds obtained were confirmed by mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy, ultraviolet spectroscopy, and high-resolution chromatography-mass spectrometry. Preparative methods, including thin-layer and column chromatography, centrifugation and recrystallization, were used to isolate and purify the compounds obtained.

Results. Platinum(II) complexes of pyridine-containing derivatives of natural chlorins were obtained for application in combination therapy in oncology. The schemes for synthesizing the target photosensitizers were optimized, in order to increase the yields and for subsequent transfer to industrial sites.

Conclusions. It was found that pyridine-containing derivatives of natural chlorins could be obtained in high yields, that they possess chelating properties for platinum, and can be considered as binary agents in cancer therapy after successful preclinical trials.

Keywords

photodynamic therapy, chlorins, bacteriochlorins, platinum complexes, photosensitizer, combination therapy, pyridines

Submitted: 19.06.2024

Revised: 02.07.2024

Accepted: 08.07.2024

For citation

Kirin N.S., Ostroverkhov P.V., Usachev M.N., Birin K.P., Grin M.A. Platinum(II) complexes based on derivatives of natural chlorins with pyridine-containing chelate groups as prototypes of drugs for combination therapy in oncology. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2024;19(4):310–326. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-4-310-326>

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия является одним из основных и наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний [1], основным преимуществом которого является прямой цитотоксический эффект на опухолевые клетки, реализуемый химиопрепаратами, которые, вместе с тем, имеют большое количество побочных эффектов за счет воздействия на нормальные клетки [2, 3].¹

Противоопухолевые препараты на основе платины занимают важное место в химиотерапии рака как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Тем не менее, они вызывают серьезные побочные эффекты и не всегда эффективны из-за лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Поэтому значительные усилия разработчиков лекарственных препаратов направлены на создание платиносодержащих

¹ Островерхов П.В. *Тераностика на основе природных хлоринов для неинвазивных методов диагностики и терапии в онкологии*: дис. ... канд. хим. наук. М.: 2022. 115 с. [Ostroverkhov P.V. *Theranostics based on natural chlorins for non-invasive diagnostic methods and therapy in oncology*: Diss. Cand. Sci. (Chem.). Moscow: 2022, 115 p.]

препаратов, обладающих более высокой избирательностью действия.

За последние десятилетия были получены разнолигандные комплексы на основе платины и изучена их биологическая активность (рис. 1). Около 30 препаратов прошли клинические испытания после открытия цитотоксического действия платины Розенбергом в 1964 г. [4]. Среди изученных препаратов, помимо цисплатина, только карбоплатин и оксаплатин используются в клинической практике. Остальные препараты используются локально, например, недаплатин был одобрен в Японии

для лечения различных типов рака, лобаплатин — в Китае для терапии метастатического рака молочной железы, хронического миелолейкоза и мелко-клеточного рака легких, а гептаплатин используется в Корее для лечения рака желудка [5].

Механизм действия препаратов платиновой группы включает интернализацию в клетку, где они подвергаются гидролизу перед связыванием с пуриновыми основаниями в ДНК, образование кросс-сшивок ветвей ДНК, инициацию процесса апоптоза клетки. Образование сшитых аддуктов приводит к нарушению экспрессии ДНК (рис. 2).

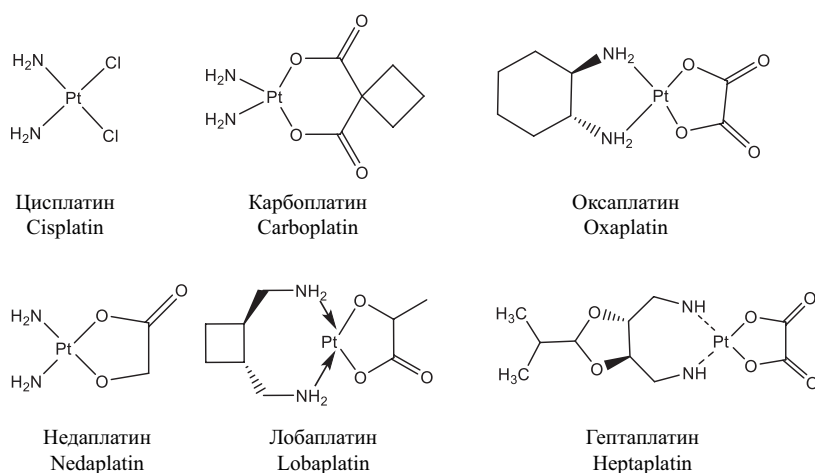


Рис. 1. Структура платиновых комплексов

Fig. 1. Structure of platinum complexes

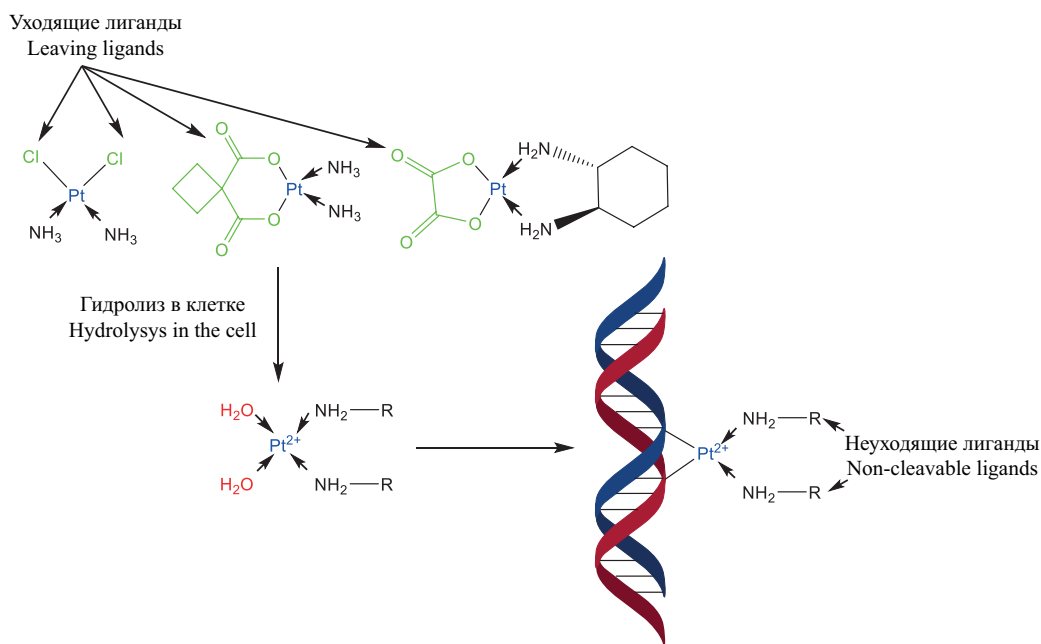


Рис. 2. Упрощенный механизм действия препаратов платины в клетке

Fig. 2. Simplified mechanism of action of platinum preparations in the cell

Использование фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией показало высокую эффективность как в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, так и в клинической практике. Из анализа научных работ можно выделить два подхода, первый из которых включает использование фотодинамической терапии (ФДТ) и химиотерапии с различными вариантами их сочетания. Во втором подходе разрабатываются новые препараты комбинированного действия [6].

В режиме монотерапии ФДТ и химиотерапия имеют свои недостатки и ограничения. В клинической практике в настоящее время для увеличения результативности противоопухолевого лечения активно применяют комбинированную терапию, которая включает использование двух различных методов воздействия на опухоль. Такой мультимодальный подход позволяет использовать синергетический эффект и добиться лучших результатов излеченности.

Tae-Gyu с соавторами оценили сочетанное действие химиотерапии цисплатина и ФДТ при карциноме молочной железы ЕМТ6 в экспериментах *in vivo* на мышах Nude [7].

В работе Kaplan с соавторами представлены данные по исследованию эффективности комбинированного лечения крыс с саркомой М-1 при использовании фотолонна и цисплатина в качестве фотодинамического и цитотоксического агентов [8]. Авторы применяли разные схемы лечения и дозы препаратов, а эффект лечения оценивали по абсолютной скорости роста опухоли, торможению роста опухоли и полной регрессии опухоли. Оказалось, что наиболее эффективная схема лечения включает фотодинамическую терапию с облучением через 2 ч после введения фотосенсибилизатора и последующее применение цисплатина через 1 и 4 дня после ФДТ с суммарной дозой химиопрепарата 2.5 мг/кг. К концу исследования полная регрессия опухоли была отмечена у 88.9%, а торможение роста опухоли наблюдалась у подавляющего числа животных-опухоленосителей. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что сочетание фотодинамической терапии с терапией цисплатином более эффективно по сравнению с монотерапией, поскольку приводит к синергическому эффекту и способствует снижению дозы цисплатина.

Один из первых примеров получения конъюгатов платины и фотосенсибилизатора описан в работе Brunner с соавторами в 1994 г. Он предположил, что селективность лечения опухолей цисплатином можно улучшить за счет его соединения с производным протопорфирина IX, т.к. последнее имеет некоторое сродство к рецепторам липопротеинов низкой плотности. Полученный карбоксилатный комплекс платины и производного протопорфирина

имел выраженный синергизм действия как в темноте, так и при облучении на клетках линии рака молочной железы человека MDA-MB-231 [9].

В более поздних работах Brunner показал, что природа неуходящих лигандов, присоединенных к платине, имеет сильное влияние на противораковую активность всего конъюгата [10–12].

Кроме протопорфиринов для конъюгирования с платиной используют синтетические порфирины с пегилированными заместителями [13]. Интересно, что замена протопорфирина на синтетические производные не приводила к серьезным изменениям антипролиферативных свойств конъюгатов при инкубации с клетками MDA-MB-231.

Мао получил новые платино-фталоцианиновые конъюгаты на основе фталоцианинов кремния с аксиальными пиридиновыми лигандами для связывания с цисплатином [14]. Стерические затруднения, возникающие между аксиальными лигандами после комплексообразования с цисплатином препятствует агрегации фталоцианинов, что обеспечивает сохранение фотофизических характеристик и фотодинамической активности.

В 2014 г. Springler и его коллеги предложили тетраакс(4-пиридил)порфирин, содержащий четыре пиридилных фрагмента, в качестве субстанции для комплексообразования с платиной [15]. Был получен ряд производных порфиринов с различными *цис*- и *транс*-комплексами платины, которые показали значительную токсичность к нескольким линиям опухолевых клеток при облучении. Среди них наиболее активным оказался конъюгат с трансплатином. Его темновая цитотоксичность была невысокой, в то время как фотоиндуцированная токсичность находилась в наномолярном диапазоне концентраций.

Позже Alberto и соавторы изучили влияние замещенных порфириновых лиганда на хлоридный и бактериохлоридный [16]. Было показано, что наряду с усилением поглощения в длинноволновой области, восстановление порфиринового лиганда снижало скорость гидролиза сопряженного комплекса платины, что, в свою очередь, может приводить к снижению нежелательной побочной токсичности, которая зависит, в том числе, от скорости образования аквакомплексов платины [17].

В 2021 г. в научной группе Springler был получен синтетический бактериохлорин с максимумом поглощения в области 750 нм, содержащий пиридиновые фрагменты для комплексообразования с платиной, а также фтор- и хлорзамещенные фенильные и сульфаниламидные группы для повышения устойчивости макроцикла к окислению [18, 19]. Исследования активности полученных бактериохлоринов с платиной *in vitro* на различных клеточных линиях показали

увеличение цитотоксичности на порядок по сравнению с безметалльным бактериохлорином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растворители были очищены и приготовлены по стандартным методикам². В работе использованы реагенты: калия гидроокись (*Sigma-Aldrich*, США), соляная кислота (х.ч.) (*Merck*, Германия), *N*-метил-*N*-нитрозомочевина (*Sigma-Aldrich*, США), натрия периодат (*Acros Organics*, Бельгия), тетраоксид осмия (*Tokyo Chemical Industry*, Япония), ацетат аммония (*Sigma-Aldrich*, США), натрия гидросульфит (*Sigma-Aldrich*, США), уксусная кислота (х.ч.) (*АЛЬДОСА*, Россия), карбонат калия (*Merck*, Германия), гидразин гидрат (*Sigma-Aldrich*, США), гидросиламин гидрохлорид (*Sigma-Aldrich*, США), цисплатин (*Clearysynth*, Индия), нитрат серебра (*Merck*, Германия), диазабициклоундецен (*Sigma-Aldrich*, США), изониазид (*Sigma-Aldrich*, США), трифторуксусная кислота (*АЛЬДОСА*, Россия), фенантролиндикетон (*Sigma-Aldrich*, США). Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины TLC Kieselgel 60 F₂₅₄ и TLC Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral (*Merck*, Германия). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Silicagel 60 (*Merck*, Германия). Для препаративной ТСХ использовали Aluminium oxide 60 G neutral (type E) и Silica gel 60 G (*Merck*, Германия). Хроматографию проводили в системе хлористый метилен–метанол в различных соотношениях. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали в дейтерохлороформе на спектрометре DPX-300 (*Bruker*, Германия) с рабочей частотой 300 МГц. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на масс-спектрометре Orbitrap Elite (*Thermo Scientific*, США) и на приборе micrOTOF II (*Bruker*, Германия) с использованием ионизации распылением в электрическом поле. Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Ultrospec 2100 Pro (*GE Health Care*, США) в кварцевых кюветах толщиной 10 мм. Все спектральные исследования выполняли при 25°C. Осаждение было проведено на центрифуге Hermle Z 206 A (*Hermle*, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжая описанные выше исследования, проводимые различными научными группами, в настоящей работе были получены пиридинсодержащие

комплексы природных хлоринов и их комплексы с Pt(II) в качестве прототипов препаратов для комбинированной фотодинамической и химиотерапии.

В качестве исходного соединения был выбран бактериофеофорбид (1), полученный из бактериохлорофилла, выделенного, в свою очередь, по стандартной методике из бактерии *Rhodobacter spheroids* [20], который затем был превращен в бактериохлорин *e*₆ путем нуклеофильного раскрытия циклопентанового кольца раствором NaOH в ацетоне при температуре 50°C в течение 1.5 ч.

Из бактериохлорина *e*₆ получали его триметильный эфир (2) действием диазометана (схема 1), при этом хроматографическая подвижность продукта значительно возросла, что позволило эффективно провести его хроматографическую очистку. Далее получали основание Шиффа (3) действием на соединение (2) гидразидом изоникотиновой кислоты. Реакцию проводили в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) в инертной среде в течение 96 ч, а в качестве катализатора использовали *n*-толуолсульфоокислоту. Хроматография продукта (3) показала наличие двух соединений с близкими значениями коэффициента удерживания *R*_f и одинаковыми молярными массами, что позволило предположить образование син- и анти-изомеров.

Введение фрагмента изоникотиновой кислоты приводит к гипсохромному сдвигу основной полосы поглощения на 15 нм (рис. 3).

Далее получали платиновый комплекс изоникотинилсодержащего бактериохлорина (4), для синтеза которого соединение (3) взаимодействовало с цисплатином в отношении 5 : 1, а также использовали эквимольное соотношение 1 : 1 нитрата серебра к соединению (3). Избыток цисплатина был необходим для увеличения общего выхода реакции, т.к. в ходе активации нитратом серебра может происходить восстановление платины. В результате реакции выпадал хлорид серебра, который отделяли центрифугированием. Реакцию проводили в атмосфере аргона в течение 48 ч.

Анализ электронных спектров поглощения показал, что платина координируется на периферии макроцикла, а не находится во внутренней полости последнего (рис. 4).

Структуру полученного соединения подтверждали масс-спектрометрией (рис. 5), где наблюдалось расщепление молекулярного иона [M+H]⁺ 1118.3 Да, соответствующее изотопному составу атомов платины.

² Гордон А.Дж., Форд Р.А. *Спутник химика: Физ.-хим. свойства, методики, библиография*. Пер. с англ. канд. хим. наук Е.Л. Розенберга и канд. хим. наук С.И. Копнель. М.: Мир, 1976. 541 с. [Gordon A.J., Ford R.A. *The Chemist's Companion*. New York: Wiley-Interscience; 1972.]

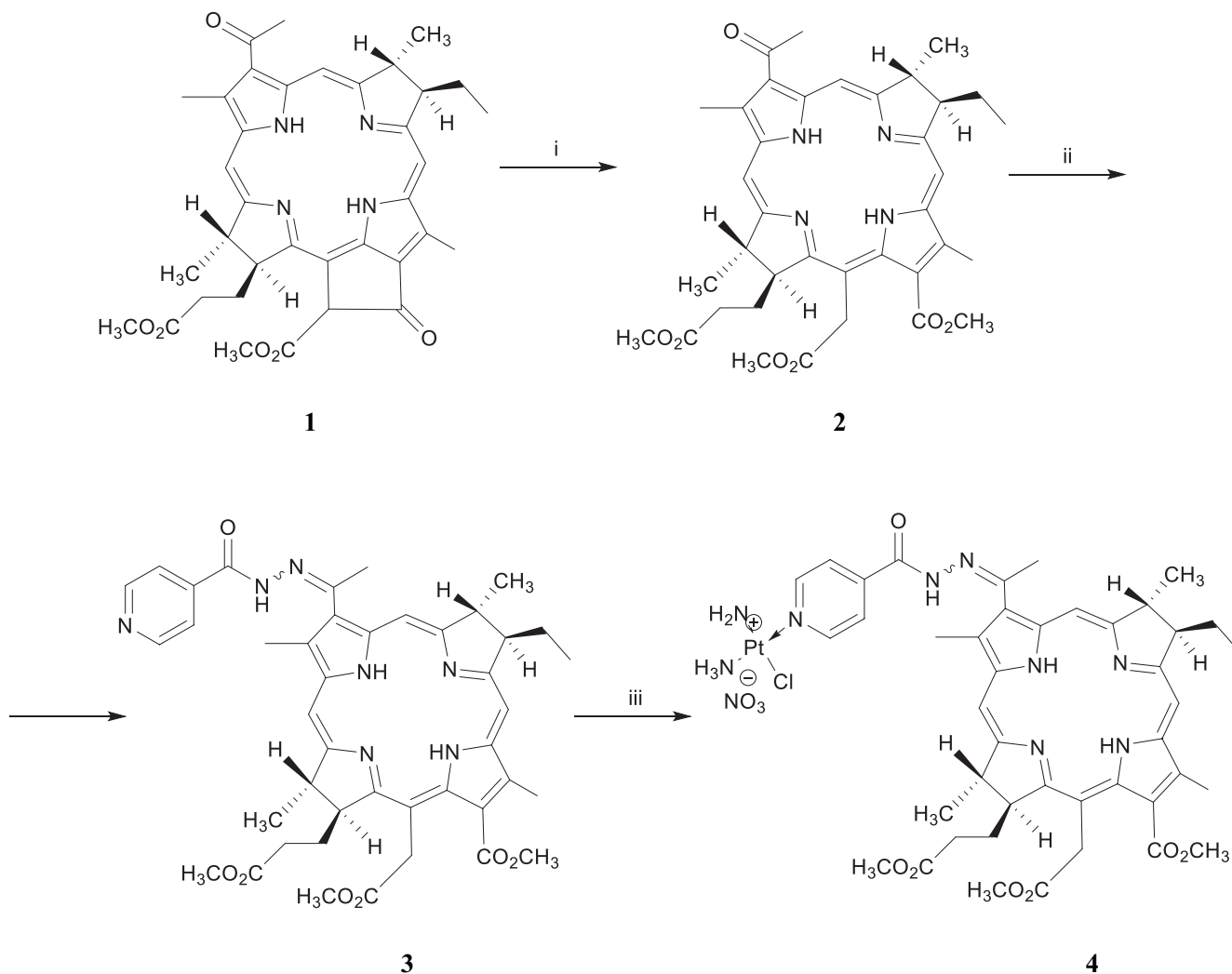


Схема 1. Получение производного бактериохлорина *e* с изониазидом и его комплекса с Pt(II). i: (1) NaOH, H₂O/ацетон; (2) HCl, H₂O/ацетон; (3) CH₂N₂, Et₂O/CH₂Cl₂, 1 ч; ii: гидразид изоникотиновой кислоты, TosOH, ДМФА, Ar, 24 ч; iii: Pt(NH₃)₂(H₂O)Cl, ДМФА, 24 ч

Scheme 1. Preparation of bacteriochlorin *e* derivative with isoniazid and its complex with Pt(II). i: (1) NaOH, H₂O/Acetone; (2) HCl, H₂O/Acetone; (3) CH₂N₂, Et₂O/CH₂Cl₂, 1 h; ii: isonicotinic acid hydrazone, TosOH, *N,N*-dimethylformamide (DMF), Ar, 24 h; iii: Pt(NH₃)₂(H₂O)Cl, DMF, 24 h

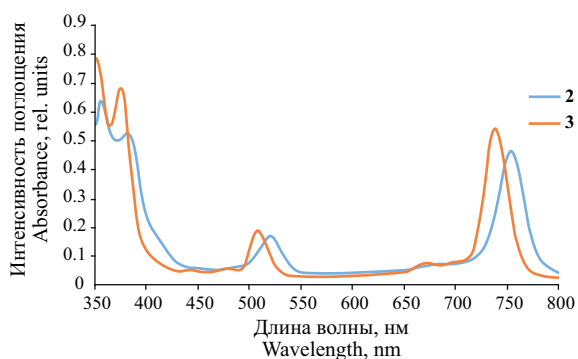


Рис. 3. Спектры поглощения соединений (2) и (3)
Fig. 3. Absorption spectra of compounds (2) and (3)

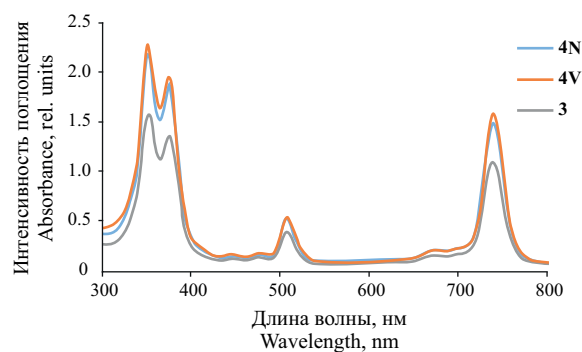


Рис. 4. Спектры поглощения соединений (3) и (4)
Fig. 4. Absorption spectra of compounds (3) and (4)

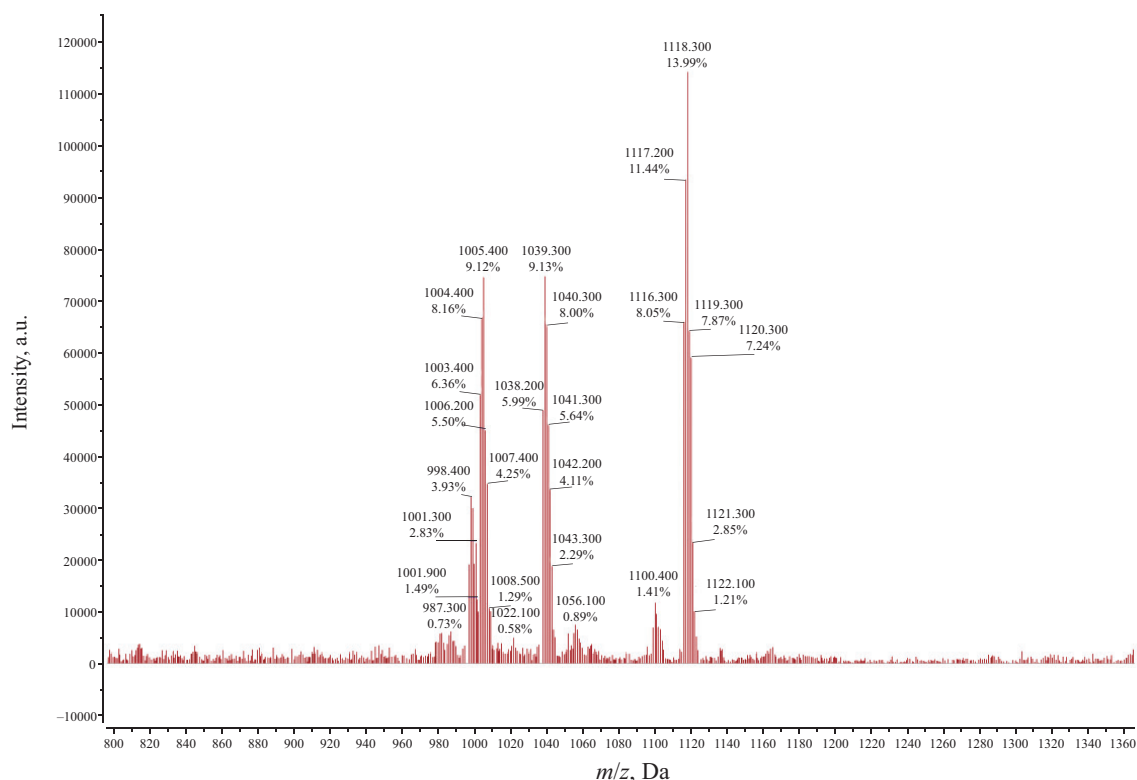


Рис. 5. Масс-спектр соединения (4)

Fig. 5. Mass spectrum of compound (4)

Аналогичным образом нами был получен монопиридинный платиновый комплекс природного хлорина (схема 2). В качестве исходного соединения был взят формилхлорин e_6 (6), полученный по реакции Лемье–Джонсона с использованием OsO_4 и $NaIO_4$ из триметилового эфира хлорина e_6 (5) [21]. Применение данного метода продиктовано наличием в пирроле А винильной группы и мягкими условиями реакции окисления, не затрагивающими хлориновый

макроцикл. Платиновый комплекс монопиридинного производного хлорина e_6 получали по схеме, включающей получение енимина (7) и последующее металлизирование дихлордиаминплатиной.

Полученный металлокомплекс (8) был охарактеризован с помощью хромато-масс-спектрометрии (рис. 6), где наблюдается пик молекулярного иона $M^+ = 1024.3232$ Да с изотопным расщеплением, характерным для соединений платины.

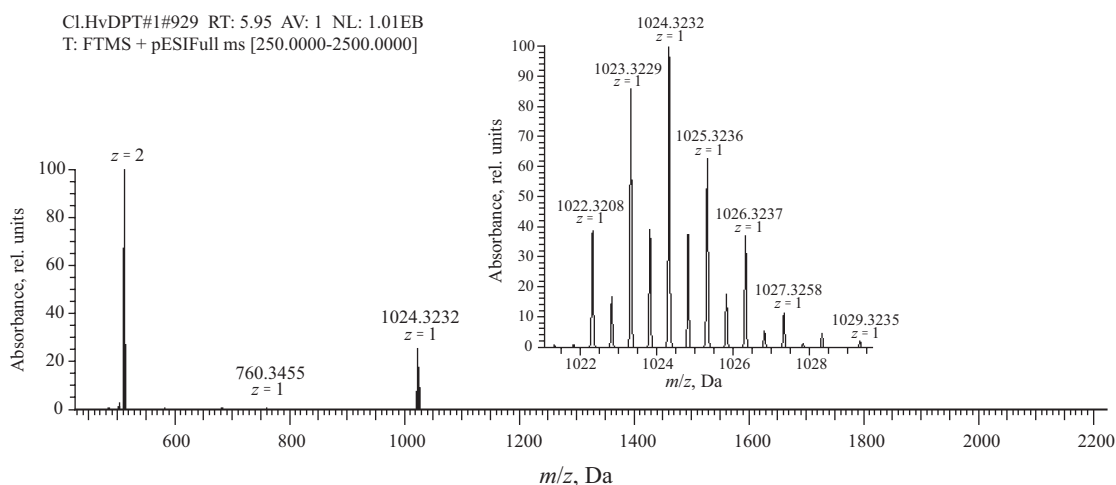


Рис. 6. Хромато-масс-спектр соединения (8)

Fig. 6. Chromato-mass spectrum of compound (8)

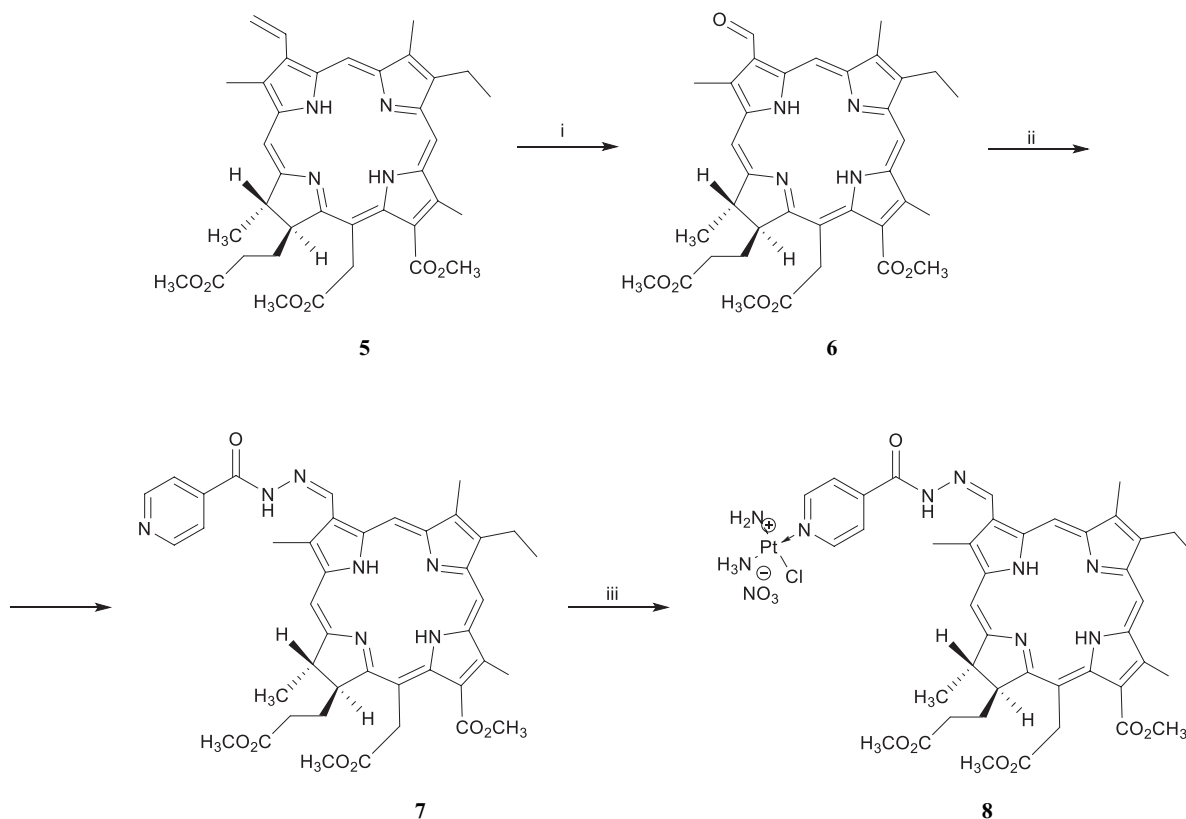


Схема 2. Получение производного хлорина e_6 с изониазидом и его комплекса с Pt(II). i: NaIO_4 , OsO_4 , тетрагидрофуран (ТГФ), 1 ч; ii: гидразид изоникотиновой кислоты, TosOH , ДМФА, Ar, 24 ч; iii: $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}$, ДМФА, 24 ч

Scheme 2. Preparation of a chlorin e_6 derivative with isoniazide and its complex with Pt(II). i: NaIO_4 , OsO_4 , tetrahydrofuran (THF), 1 h; ii: isonicotinic acid hydrazide, TosOH , DMF, Ar, 24 h; iii: $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}$, DMF, 24 h

В следующем эксперименте в хлориновый макроцикл был введен остаток фенантролина как хелатирующий фрагмент. С этой целью была использована конденсация Дебуса–Радзишевского между формилхлорином e_6 (6) и фенантролиндионом, которая

приводит к получению фенантролинимидазольного производного хлорина (9) [22–25]. Реакция проводится в присутствии ацетата аммония в смеси хлороформ–уксусная кислота при кипячении в течение 24 ч (схема 3).

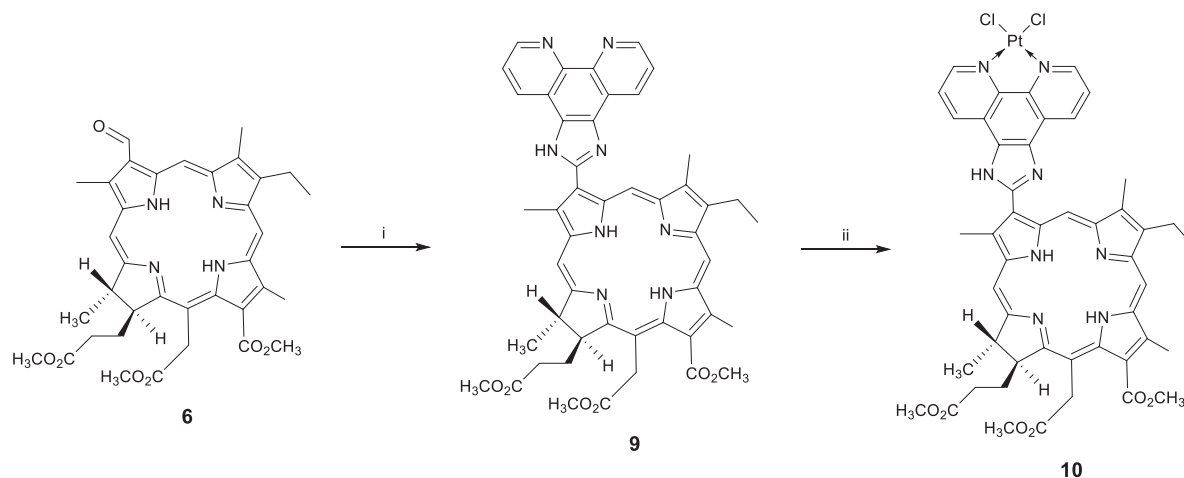


Схема 3. Получение производного хлорина e_6 с фенантролином и его комплекса с Pt(II). i: фенантролиндион, $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$, NH_4OAc , кипячение, 12 ч; ii: $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$, ДМФА/ H_2O , Ar, 18 ч

Scheme 3. Preparation of a chlorin e_6 derivative with phenanthroline and its complex with Pt(II). i: phenanthroline, $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$, NH_4OAc , reflux, 12 h; ii: $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$, DMF/ H_2O , Ar, 18 h

Введение электроноакцепторного заместителя в пиррол А приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения хлорина на 21 нм относительно метилового эфира феофорбида *a* и на 24 нм относительно триметилового эфира хлорина *e*₆ (5) (рис. 7).

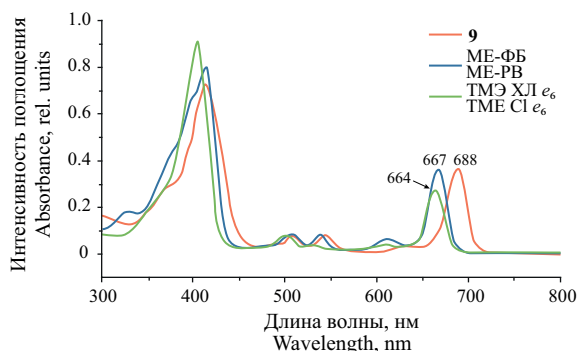


Рис. 7. Электронный спектр поглощения соединения (9).
 Ме-ФБ — метиловый эфир феофорбида *a*,
 ТМЭ ХЛ — триметилый эфир хлорина *e*₆

Fig. 7. Electronic absorption spectrum of compound (9).
 ME-PB — methyl ester of pheophorbide *a*,
 TME CL — trimethyl ester of chlorin *e*₆

Логичным продолжением модификации конъюгата хлорина с фенантролинимидазольным фрагментом является введение атома Pt на периферию макроцикла при взаимодействии пигмента с тетрахлолоплатинатом калия при кипячении в ДМФА в течение 18 ч. Образующийся металлокомплекс (10) можно рассматривать как прототип противоопухолевого препарата комбинированного фотодинамического и химиотерапевтического действия.

Связывание атомов азота в фенантролиновом цикле с катионом платины вызвало гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения пигмента (рис. 8).

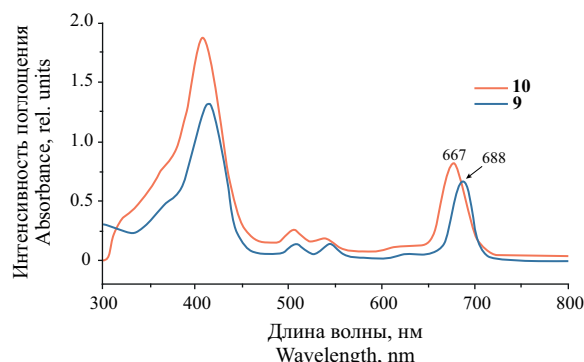


Рис. 8. Электронные спектры поглощения соединений (9) и (10)

Fig. 8. Electronic absorption spectra of compounds (9) and (10)

На масс-спектре соединения (10) наблюдался пик молекулярного иона $[M+H]^+ = 1097.260$ Да и сопутствующее изотопное расщепление, характерное для соединений платины (рис. 9).

Следующим пиридинсодержащим хелатирующим фрагментом, который использован нами для комплексообразования с платиной, являлся терпиридин. В качестве исходного соединения был взят метиловый эфир *N*-аминоциклоимида бактериохлорина (11) [26], который вводили в реакцию с бромтолилтерпиридином в тетрагидрофуране в присутствии диизопропиэтиламина (схема 4). Реакция замещения протекает по экзоциклической первичной аминогруппе пигмента и поэтому возможно образование

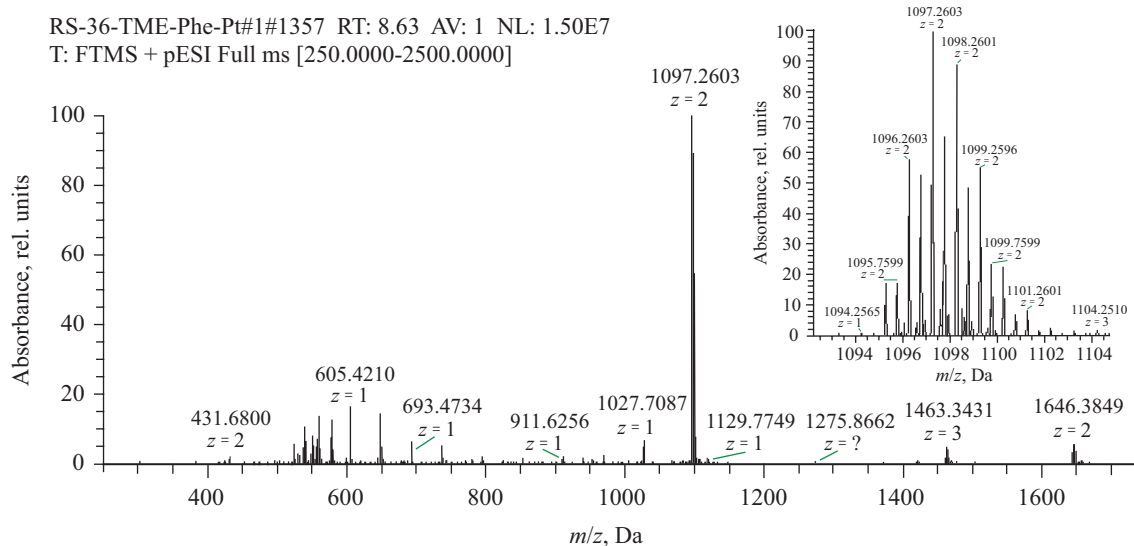


Рис. 9. Электрораспыление с ионизацией с преобразованием Фурье — спектр соединения (10)

Fig. 9. Electrospray ionization Fourier transform mass spectrum of compound (10)

моно- и дизамещенного амина. Для получения монозамещенного продукта (**12**) использовали мольное соотношение реагентов 1 : 1 и разбавление реакционной массы. В случае дизамещенного продукта использовали 2–3-кратный избыток алкилирующего агента [27].

Очистку продукта (**12**) осуществляли с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия, т.к. из-за высокой полярности происходит «растягивание» целевых пигментов на силикагелевой пластине.

Для монозамещенного бактериохлорина в электронном спектре поглощения наблюдается гипсохромный сдвиг с 834 до 828 нм по отношению к исходному соединению (**11**). На спектре ¹H-ЯМР для обоих соединений присутствуют характерные сигналы протонов пиридиновых циклов толилтерпиридинового фрагмента в области 8 м.д.

Металлирование терпиридинсодержащего бактериохлорина проводили тетрахлороплатинатом калия в ДМФА в присутствии небольшого количества воды. Ход реакции отслеживали при помощи аналитической ТСХ на окиси алюминия, т.к. у образующегося металлокомплекса хроматографическая подвижность резко уменьшается.

На масс-спектре высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (electrospray ionization + high-resolution mass spectrometry, ESI-HRMS) можно наблюдать пик молекулярного иона с характерным изотопным расщеплением для соединений платины (рис. 10).

Еще один путь введения терпиридинового фрагмента в молекулу бактериохлорина включает использование в качестве исходного пигмента оксима *N*-гидроксибактериопурпуринимида (**14**), синтезированного в лаборатории кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ранее (схема 5) [28]. Наличие двух реакционных центров в молекуле последнего приводит к неоднозначному протеканию реакции: вследствие повышенной кислотности более легко протекает реакция замещения по ОН-группе экзоцикла (**15**), тогда как замещение ОН-группы оксима требует кипячения в течение 15 ч, приводя к 38%-му выходу дизамещенного продукта реакции (**16**). Структура полученных соединений надежно доказана набором физико-химических методов анализа.

Из-за сложности образования металлокомплекса соединения (**16**) в виду стереохимических особенностей молекулы был получен моно-Pt-содержащий фотосенсибилизатор (**17**) методом, описанным при получении соединения (**13**), включая использование тетрахлороплатината калия в ДМФА при нагревании.

Полученный комплекс (**17**) был охарактеризован с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (electrospray ionization mass spectrometry, ESI-MS), где наблюдался пик молекулярного иона с характерным изотопным расщеплением для соединений платины.

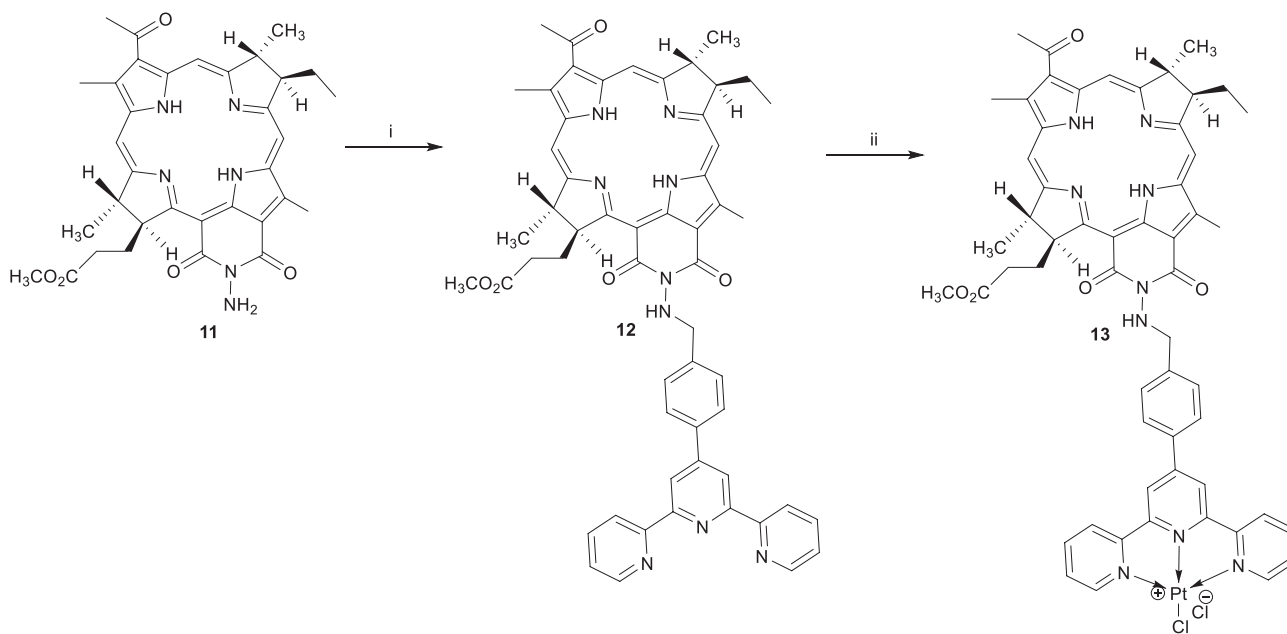


Схема 4. Получение производного *N*-NH₂-бактериопурпуринимида с терпиридином и его комплекса с Pt(II).
i: 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин, ТГФ, кипячение, 8 ч; ii: K₂[PtCl₄], ДМФА/Н₂О, Ar, 75°C, 4 ч

Scheme 4. Preparation of the *N*-NH₂-bacteriopurpurinimide derivative with terpyridine and its complex with Pt(II).
i: 4'-(4-bromomethylphenyl)-2,2':6',2''-terpyridine, THF, reflux, 8 h; ii: K₂[PtCl₄], DMF/H₂O, Ar, 75°C, 4 h

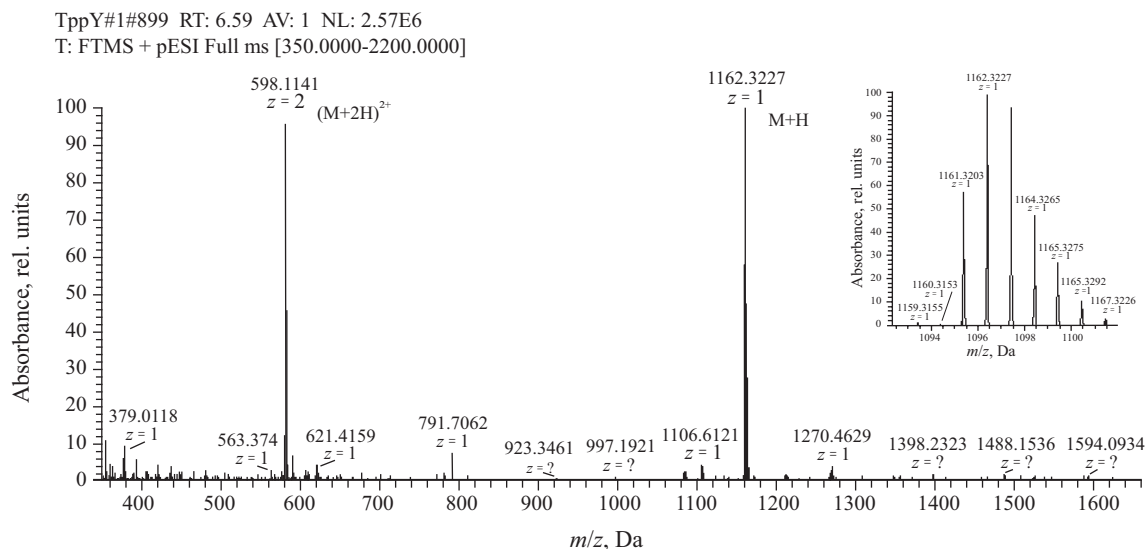


Рис. 10. Спектр ESI-HRMS соединения (13)

Fig. 10. ESI-HRMS spectrum of compound (13)

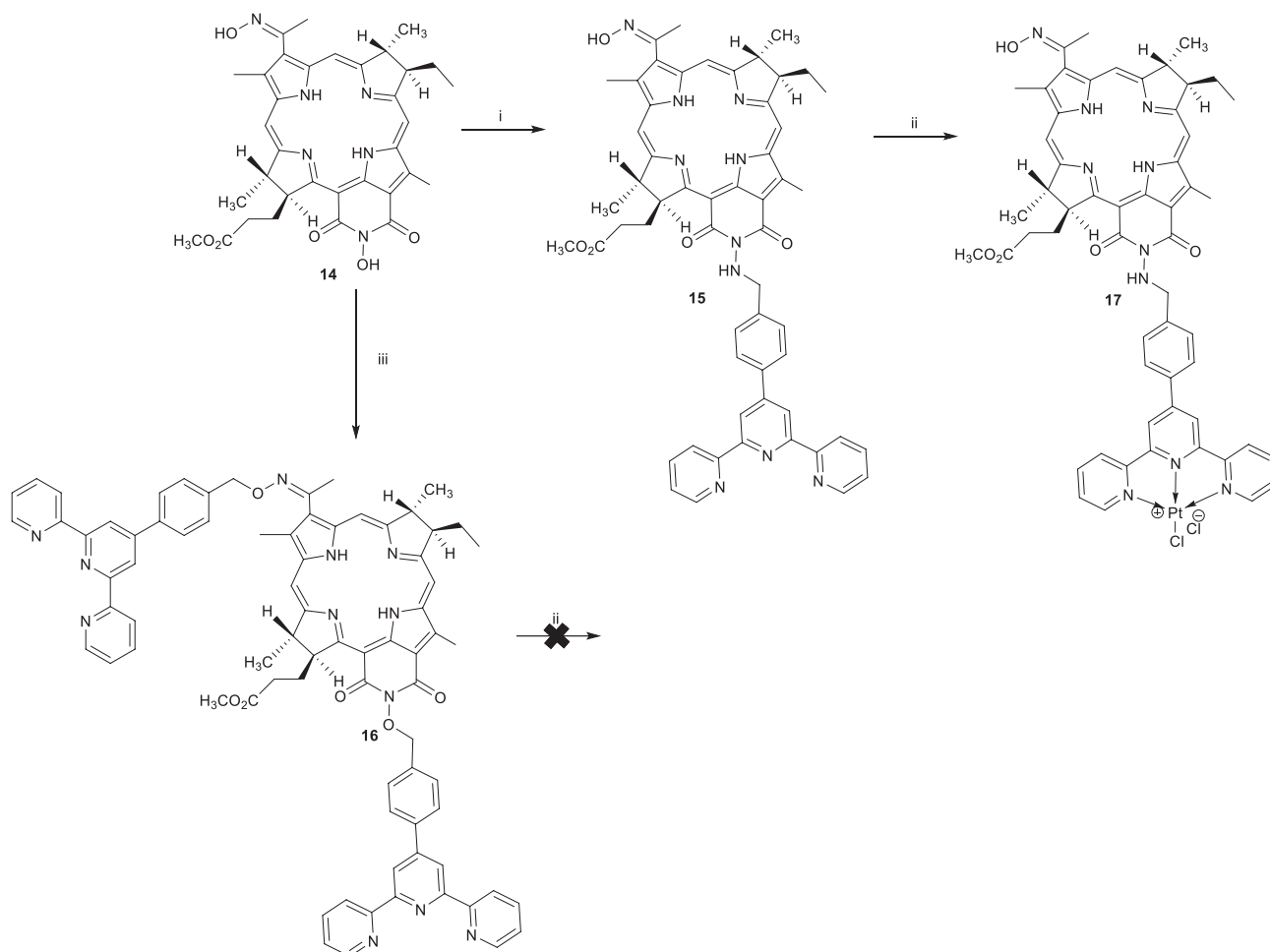


Схема 5. Получение производных *N*-гидроксиферопротопорфирина с терпиридином и его комплекса с Pt(II).

i: 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин, диазабициклоундецен (ДБУ), CHCl₃, 1 h; ii: K₂[PtCl₄], ДМФА/H₂O, Ar, 75°C, 4 h; iii: 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин (2eq), ДБУ, CHCl₃, 15 h

Scheme 5. Preparation of derivatives of *N*-OH-bacteriopheophorbtyrin with terpyridine and its complex with Pt(II).

i: 4'-(4-bromomethylphenyl)-2,2':6',2''- terpyridine, diazabicycloundecene (DBU), CHCl₃, 1 h; ii: K₂[PtCl₄], DMF/H₂O, Ar, 75°C, 4 h; iii: 4'-(4-bromomethylphenyl)-2,2':6',2''- terpyridine (2eq), DBU, CHCl₃, 15 h

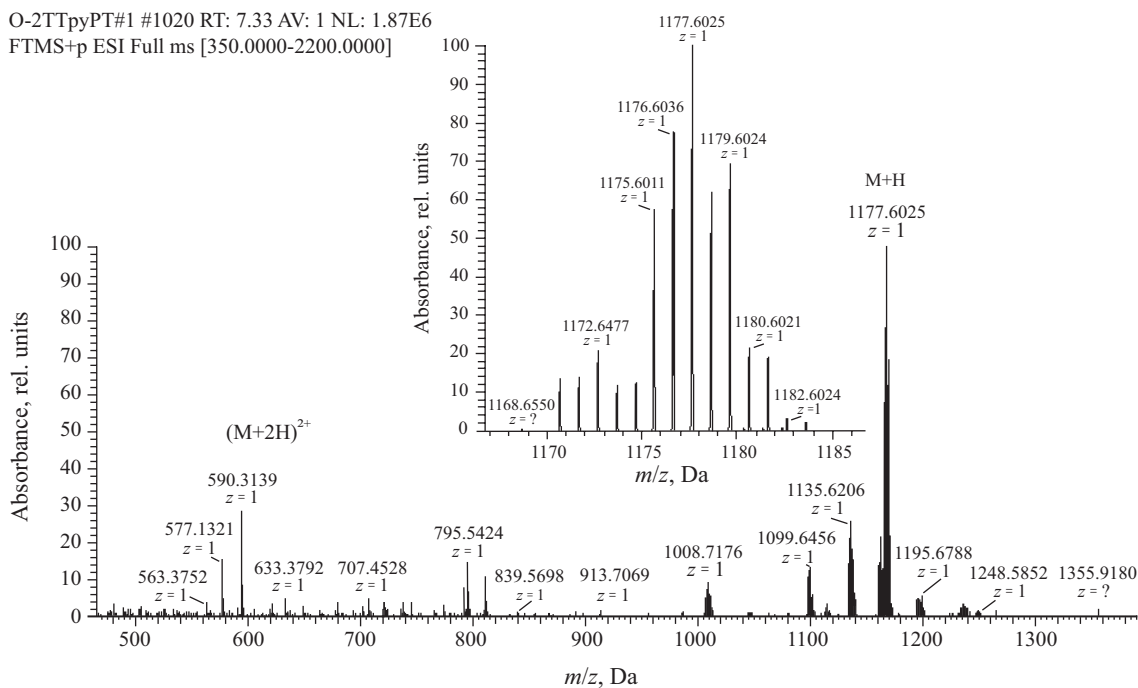


Рис. 11. Спектр ESI-MS для соединения (17)

Fig. 11. ESI-MS spectrum of compound (17)

Таким образом, в результате проделанной работы в структуру природных хлоринов были введены пиридинсодержащие хелаторные группы, представляющие собой остатки изоникотиновой кислоты, фенантролина и терпиридина, имеющие сродство к атому платины и образующие с ним устойчивые комплексы. Полученные металлокомплексы, с одной стороны, могут проявлять фотодинамическую активность при облучении в полосу поглощения использованного хлорина, с другой стороны, комплексы платины имеют цитотоксический эффект, алкилируя ДНК и оказывая антипролиферативное действие. После биологических испытаний и подтверждения синергического действия полученные металлокомплексы можно рассматривать как бинарные фотосенсибилизаторы для фотодинамической и химиотерапии в онкологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Триметилловый эфир бактериохлорина e_6 (2). Бактериофеофорбид **a** (1) (250 мг, 0.409 ммоль) растворяли в 28 мл дегазированного ацетона. Реакционную массу дегазировали на ультразвуковой бане 10 мин, после чего барботировали аргон 5 мин при перемешивании. К реакционной массе приливали 28 мл дегазированного водного раствора гидроксида калия (3.64 г, 0.065 моль), после чего реакционную массу нагревали на водяной бане до 51°C в течение 1.5 ч. Контролировали протекание реакции

с помощью ТСХ на силикагеле в системе растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ (5 : 1). Далее реакционную массу разбавляли водой и доводили до pH 4.5 соляной кислотой. Выпавший осадок отделяли, приливали к нему водный раствор соляной кислоты с pH 4.6, после чего суспензию центрифугировали в течение 10 мин (6000 об/мин). Супернатант удаляли и повторяли процедуру еще 2 раза. Затем добавляли 15 мл раствора свежеприготовленного диазометана в диэтиловом эфире. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре (25°C). Контролировали протекание реакции с помощью ТСХ в системе хлористый метилен/метанол (50 : 1). Было получено 160 мг (80%) соединения **2**. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.29 (с, 5-Н), 8.69 (с, 10-Н), 8.63 (с, 20-Н), 5.20 (с, 15- CH_2^a), 5.16 (с, 15- CH_2^b), 4.38–4.15 (м, 7-Н, 18-Н, 17-Н, 13- COOCH_3), 3.76 (м, 15- COOCH_3), 3.67 (м, 8-Н), 3.65 (с, 17- COOCH_3), 3.61 (с, 2-Ме), 3.37 (с, 12-Ме), 3.21 (с, 3 2 -Ме), 2.38–1.92 (м, 17 1 - CH_2 , 8 2 - CH_2 , 17 2 - CH_2), 1.86 (д, $J = 7.2$ Гц, 7-Ме), 1.67 (д, $J = 7.1$ Гц, 18-Ме), 1.10 (т, $J = 7.3$ Гц, 8 3 -Ме), -1.12 (с, NH), -1.20 (с, NH).

Масс-спектр, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 + \text{H}$: 656.32; найдено: 657.3.

Конъюгат бактериохлорина с изоникотиновой кислотой (3). Триметилловый эфир бактериохлорина e_6 (2) (62.4 мг, 0.095 ммоль), гидразид изоникотиновой кислоты (65.15 мг, 0.475 ммоль), $\text{TosOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18.07 мг, 0.095 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА, после чего раствор барботировали

аргоном 15 мин. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали по ТСХ на силикагеле в системе растворителей CH_2Cl_2 : MeOH (100 : 1). Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия в системе растворителей хлористый метилен/метанол (80 : 1). Было получено 49.6 мг (79.5%) соединения **3**.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.43 (с, 5-Н), 8.77–8.66 (м, N-CH-Nic), 8.37 (д, 20-Н), 8.23 (м, CH-Nic), 8.01 (с, NH-Nic), 5.40–5.05 (м, 15^1-CH_2), 4.40–4.27 (м, 7-Н, 17-Н, 18-Н), 4.24 (с, 13-COOCH_3), 3.78 (с, 15-COOCH_3), 3.71–3.67 (м, 8-Н), 3.66 (с, 17-COOCH_3), 3.40 (с, 2-Ме), 3.36 (с, 12-Ме), 3.00 (с, 3^2-Me), 2.46–1.97 (м, 8^2-CH_2 , 17^1-CH_2 , 17^2-CH_2), 1.84 (д, 18-Ме), 1.71 (д, 7-Ме), 1.06 (т, 8^3-Me), (–1.61)–(–1.31) (м, NH).

Масс-спектр, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_7 + \text{H}$: 775.37; найдено: 776.3.

Платиновый комплекс бактериохлорина (4). Нитрат серебра (2.82 мг, 0.017 ммоль) и цисплатин (5 мг, 0.011 ммоль) суспендировали в 1.5 мл ДМФА в инертной среде без доступа света, после чего смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Затем суспензию центрифугировали 5 мин (10000 об/мин), после чего супернатант добавляли к соединению **7** (5 мг, 0.007 ммоль). Раствор перемешивали 12 ч в атмосфере аргона без доступа света при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали по ТСХ в системе растворителей хлористый метилен/метанол (10 : 1). После окончания реакции реакционную массу упаривали в вакууме масляного насоса. Было получено 4.98 мг (99.6%) соединения **4**.

Масс-спектр, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_7\text{PtClNO}_3(\text{NH}_2)_2 + \text{H}$: 1118.292; найдено: 1118.3.

Триметилловый эфир 3-формилхлорина e_6 (6). Триметилловый эфир хлорина e_6 (**5**) (498 мг, 0.780 ммоль) растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли раствор NaIO_4 (670 мг, 3.133 ммоль) в 5 мл H_2O и 300 мкл раствора OsO_4 (2.75 г, 0.039 ммоль) в 90 мл хлористого метилена. Реакцию проводили путем перемешивания в атмосфере аргона и охлаждения до 0°C в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ в системе гексан/этилацетат (1 : 1). Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHSO_3 в 10 мл метанола и перемешивали еще 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали хлористым метиленом (1 \times 30 мл). Полученный экстракт промывали водой (3 \times 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии в системе гексан/этилацетат (2 : 1) и был кристаллизован из хлористого метилена на часовом

стекле. Было получено 206 мг (41.0%) соединения **6** в виде фиолетовых кристаллов.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.66–1.79 (м, 6Н, 8^2-CH_3 , 18^3-CH_3), 2.12–2.30 (м, 2Н, 17^2-CH_2), 2.50–2.66 (м, 1Н, 17^1-CH_2), 3.33 (с, 3Н, 7^1-CH_3), 3.57 (с, 3Н, 2^1-CH_3), 3.59 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2Н, 8^1-CH_2), 3.64 (с, 3Н, 12^1-CH_3), 3.80 (с, 3Н, 15^3-CH_3), 3.83 (с, 3Н, 17^4-CH_3), 4.27 (с, 3Н, 13^2-CH_3), 4.39–4.52 (м, 2Н, 17-Н, 18-Н), 5.25 (д, $J = 18.8$ Гц, 1Н, 15^1-CH_2), 5.38 (д, $J = 18.8$ Гц, 1Н, 15^1-CH_2), 8.94 (с, 1Н, 20-Н), 9.67 (с, 1Н, 5-Н), 10.27 (с, 1Н, 10-Н), 11.55 (с, 1Н, 3^1-CH).

Масс-спектр, m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7^+$: 640.290, найдено: 640.909 $[\text{M}]^+$.

Ультрафиолетовое и видимое излучение (ultraviolet-visible, UV/VIS) (CH_2Cl_2), длины волн максимумов λ_{max} , нм (\log_ϵ): 416 (4.24), 512 (3.28), 547 (3.36), 634 (3.06), 691 (3.98).

Конъюгат хлорина с изоникотиновой кислотой (7). Формильное производное хлорина e_6 (**6**) (62.4 мг, 0.095 ммоль), гидразид изоникотиновой кислоты (65.15 мг, 0.475 ммоль), диазабициклоундецен (18.07 мг, 0.095 ммоль) растворяли в 3 мл ДМФА, после чего раствор барботировали аргоном 10 мин. Реакционную массу перемешивали 36 ч при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали по ТСХ на силикагеле в системе растворителей хлористый метилен/метанол (100 : 1). Продукт был выделен с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия в системе растворителей CH_2Cl_2 : MeOH (80 : 1). Получено 52.7 мг (81.3%) соединения **7**.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.43 (с, 5-Н), 8.77–8.66 (м, N-CH-Nic), 8.37 (д, 20-Н), 8.23 (м, CH-Nic), 8.01 (с, NH-Nic), 5.40–5.05 (м, 15^1-CH_2), 4.40–4.27 (м, 7-Н, 17-Н, 18-Н), 4.24 (с, 13-COOCH_3), 3.78 (с, 15-COOCH_3), 3.71–3.67 (м, 8-Н), 3.66 (с, 17-COOCH_3), 3.40 (с, 2-Ме), 3.36 (с, 12-Ме), 3.00 (с, 3^2-Me), 2.46–1.97 (м, 8^2-CH_2 , 17^1-CH_2 , 17^2-CH_2), 1.84 (д, 18-Ме), 1.71 (д, 7-Ме), 1.06 (т, 8^3-Me), (–1.61)–(–1.31) (м, NH).

Масс-спектр, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_7 + \text{H}$: 759.421; найдено: 760.5.

Платиновый комплекс монопиридинного производного хлорина (8). Нитрат серебра (2.82 мг, 0.017 ммоль) и цисплатин (5 мг, 0.011 ммоль) суспендировали в 1 мл ДМФА в инертной среде без доступа света, после чего смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Затем суспензию центрифугировали 5 мин (10000 об/мин), после чего супернатант добавляли к соединению **7** (5 мг, 0.007 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере аргона без доступа света 12 ч при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали по ТСХ в системе растворителей хлористый метилен/метанол (10 : 1). После

окончания реакции реакцию массу упаривали в вакууме масляного насоса. Было получено 5.54 мг (99.7%) соединения **8**.

Масс-спектр, m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{42}H_{44}N_7O_7PtClNO_3(NH_2)_2 + H$: 1204.3243; найдено: 1204.3232.

Триметиловый эфир 3-(фенантролиноимидазол-2-ил) хлорина e_6 (9**)**. К раствору соединения **6** (25 мг, 0.039 ммоль) в смеси $CHCl_3/AcOH$ (5%) добавляли фенантролиндион (16.4 мг, 0.078 ммоль) и NH_4OAc (60.2 мг, 0.781 ммоль) в два приема с интервалом в 7 ч при кипячении. Ход реакции контролировали по данным ТСХ в системе гексан/этилацетат (1 : 1). По окончании реакции смесь промывали насыщенным раствором $NaCl$, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом препаративной ТСХ в системе хлористый метилен/метанол (50 : 1) и кристаллизовали из хлористого метилена на часовом стекле. Было получено 24.8 мг (77%) соединения **9**.

1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.): -2.18 (с, 1H, NH), 1.39 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, 8^2-CH_3), 1.94 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H, 18^3-CH_3), 2.72–3.02 (м, 4H, 17^1-CH_2 , 17^2-CH_2), 3.22 (с, 3H, 7^1-CH_3), 3.44 (с, 3H, 2^1-CH_3), 3.76 (с, 2H, 17^1-CH_3), 3.95 (с, 3H, 12^1-CH_3), 4.38 (с, 3H, 13^2-CH_3), 4.53 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H, 17-H), 4.62 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, 18-H), 5.54–5.31 (м, 2H, 15^1-CH_2), 6.83 (с, 1H, NH), 7.47 (с, 2H, Ph-H²), 8.09 (с, 2H, Ph-H¹), 8.76 (с, 2H, Ph-H³), 8.85 (с, 1H, 20-H), 9.09 (с, 1H, 5-H), 10.50 (с, 1H, 10-H).

Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{48}H_{46}N_8O_6^+$: 832.361; найдено: 832.300.

UV/VIS (CH_2Cl_2), λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1} \cdot cm^{-1}$): 413 (5.49), 508 (4.50), 543 (4.55), 631 (4.14), 688 (5.19).

Высокоэффективная жидкостная хроматография — масс-спектрометрия (high performance liquid chromatography — mass spectrometry, HPLC-MS) (CH_3CN), время удерживания t_R , мин (m/z): 10.95 (832.3445).

Платиновый комплекс триметилового эфира 3-(фенантролиноимидазол-2-ил) хлорина e_6 (10**)**. К соединению **9** (32 мг, 0.039 ммоль) растворенном в 4 мл ДМФА, добавляли раствор $K_2[PtCl_4]$ (24 мг, 0.058 ммоль) в 1 мл H_2O . Реакцию проводили при перемешивании в течение 18 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ в системе хлористый метилен/метанол (20 : 1). Реакционную массу экстрагировали хлористым метиленом, полученный экстракт 3 раза промывали насыщенным раствором $NaCl$. Сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Далее продукт выделяли методом препаративной ТСХ в системе хлористый метилен/метанол (20 : 1) и кристаллизовали из хлористого метилена на часовом стекле. Было получено 6.4 мг (15%) соединения **10**.

Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{48}H_{46}N_8O_6Cl_3Pt^+$: 1097.256; найдено: 1097.260.

HPLC-MS (CH_3CN), t_R , мин (m/z): 8,63 (1097.2603).

Метиловый эфир 13,15-(N-(4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)бензил)амино)циклоимида бактериохлорина (12**)**. Метиловый эфир 13,15-(N-амино)-циклоимид бактериохлорина **11** (15 мг, 0.025 ммоль), N,N -диизопропилэтиламин (9.6 мкл, 0.055 ммоль) и 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин (11.1 мг, 0.028 ммоль) растворяли в 15 мл ТГФ и кипятили в течение 8 ч в токе аргона. Реакционную смесь разбавляли 10 мл хлороформа и промывали водой в объеме 50 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Остаток был очищен с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия в системе хлористый метилен/метанол (200 : 1). Было получено 14.4 мг (63%) соединения **12**.

1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д.), терпиридиновый фрагмент (ТТру): 9.19 (1H, с, 10-H), 8.79 (1H, с, 5-H), 8.75–8.55 (9H, м, 20-H и ТТру-H), 7.94–7.79 (4H, ТТру-H), 7.36–7.31 (2H, м, ТТру-H), 5.22 (1H, м, 17-H), 4.56 (2H, с, ТТру- CH_2), 4.27 (1H, м, 18-H), 4.08 (1H, м, 7-H), 3.88 (1H, м, 8-H), 3.71 (3H, с, $12-CH_3$), 3.57 (3H, с, 17^5-CH_3), 3.53 (3H, с, $2-CH_3$), 3.17 (3H, с, 3^2-CH_3), 2.61 (2H, м, 8^1-CH_2), 2.39 (2H, м, 17^2-CH_2), 2.04 (2H, м, 17^1-CH_2), 1.81 (3H, д, $J = 7$ Гц, 7- CH_3), 1.69 (3H, д, $J = 7.8$ Гц, 18- CH_3), 1.11 (3H, т, $J = 7.4$ Гц, 8^2-CH_3), -0.34 (1H, уш.с., с, NH), -0.56 (1H, уш.с., с, NH).

ESI-HRMS, m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{56}H_{53}N_9O_5 + H$: 932.42; найдено: 932.42.

UV/VIS (CH_2Cl_2), λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1} \cdot cm^{-1}$): 365 (49.2), 417 (42.7), 551(33.4), 828(40.5).

Платиновый комплекс соединения **12 (**13**)**. Соединение **12** (3.5 мг, 0.0037 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА. $K_2[PtCl_4]$ (1.7 мг, 0.0041 ммоль) растворяли в 0.5 мл воды и добавляли к раствору ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 ч, разбавляли 10 мл хлороформа и промывали водой в объеме 50 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Было получено 0.9 мг (21%) соединения **13**.

UV/VIS (CH_2Cl_2), λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, $M^{-1} \cdot cm^{-1}$): 349 (46.2), 368 (83.7), 418 (42.7), 541(33.4), 799 (40.5).

ESI-HRMS, m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{56}H_{53}Cl_2N_9O_5Pt + H$: 1162.4170; найдено: 1162.4248.

Метиловый эфир оксима 13,15-(N-(4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)бензил)окси)циклоимида бактериохлорина (15**)**. Метиловый эфир 13,15-(N-гидрокси)-циклоимид бактериохлорина **14** [28] (28.9 мг, 0.046 ммоль), диазабициклоундецен (13.8 мкл, 0.092 ммоль) и 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин (20.4 мг, 0.042 ммоль) растворяли в 3 мл хлороформа

и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой в объеме 30 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Остаток был очищен с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия в системе хлористый метилен/метанол (200 : 1). Было получено 29.8 мг (66%) соединения **15**.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.80 (1H, с, 5-H), 8.75–8.36 (10H, м, 10-H, 20-H и ТТру-Н), 7.99–7.71 (4H, м, $J = 8$ Гц, ТТру-Н), 7.43–7.35 (2H, м, ТТру-Н), 5.18 (1H, м, 17-Н), 4.27–4.22 (2H, м, ТТру- CH_2), 4.19–4.10 (2H, м, 7-Н, 18-Н), 4.05 (1H, м, 8-Н), 3.58 (3H, с, 12- CH_3), 3.50 (3H, с, 17⁵- CH_3) 3.22 (3H, с, 2- CH_3), 2.78 (3H, с, 3²- CH_3), 2.32 (2H, м, 17²- CH_2), 2.22 (2H, м, 8¹- CH_2), 2.02 (2H, м, 17¹- CH_2), 1.95 (3H, д, $J = 7.3$ Гц, 7- CH_3), 1.75 (3H, д, $J = 7$ Гц, 18- CH_3), 1.09 (3H, т, $J = 7.3$ Гц, 8²- CH_3), 0.03 (1H, уш.с., с, NH), –0.23 (1H, уш.с., с, NH).

UV/VIS (CH_2Cl_2), λ_{max} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 349 (46.2), 368 (83.7), 418 (42.7), 541(33.4), 799 (40.5).

ESI-HRMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_6 + \text{H}$: 948.41; найдено: 948.40.

Метилловый эфир 13,15-(*N*-(4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)бензил)окси)циклоимида 3-девинил-3-(((4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)бензил)окси)имино)бактериохлорина (16). Метилловый эфир 13,15-(*N*-гидрокси)циклоимид бактериохлорина **14** (30 мг, 0.048 ммоль), диазабициклоундецен (28.6 мкл, 0.191 ммоль) и 4'-(4-бромометилфенил)-2,2':6',2''-терпиридин (38.6 мг, 0.096 ммоль) растворяли в 3 мл хлороформа и перемешивали в течение 15 ч при кипячении. Реакционную смесь промывали водой в объеме 30 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Остаток был очищен с помощью препаративной ТСХ на нейтральной окиси алюминия в системе хлористый метилен/метанол (200 : 1). Было получено 23.1 мг (38%) соединения **16**.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.15 (1H, с, 10-Н), 8.70 (1H, с, 5-Н), 8.69–7.53 (27H, м, 20-Н и ТТру-Н), 5.30 (1H, м, 17-Н), 4.92 (2H, м, ТТру- CH_2), 4.23 (2H, м, 7-Н, 18-Н), 4.10 (1H, м, 8-Н), 3.89 (2H, м, ТТру- CH_2 '), 3.73 (3H, с, 12- CH_3), 3.65 (3H, с, 17⁵- CH_3) 3.55 (3H, с, 2- CH_3), 3.24 (3H, с, 3²- CH_3), 3.27–2.12 (4H, м, 8¹- CH_2 , 17²- CH_2), 1.98 (2H, м, 17¹- CH_2), 1.75 (3H, д, $J = 7.3$ Гц, 7- CH_3), 1.72 (3H, д, $J = 7.2$ Гц, 18- CH_3), 1.08 (3H, т, $J = 7.4$ Гц, 8²- CH_3), –0.26 (1H, уш.с., с, NH), –0.64 (1H, уш.с., с, NH).

ESI-HRMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_6 + \text{H}$: 1268.91; найдено: 1268.92.

Платиновый комплекс соединения 15 (17). Соединение **15** (15 мг, 0.016 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ (9.86 мг, 0.024 ммоль) растворяли в 0.5 мл воды и добавляли к раствору ДМФА.

Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 6 ч, затем смесь разбавляли 10 мл хлороформа и промывали водой в объеме 50 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Было получено 3.5 мг (18%) соединения **17**.

UV/VIS (CH_2Cl_2), λ_{max} , nm ($\epsilon \times 10^{-3}$, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 349 (46.2), 368 (83.7), 418 (42.7), 541(33.4), 799 (40.5).

ESI-HRMS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_6\text{Pt} + \text{H}$: 1177.63; найдено: 1177.60.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящей работы был получен ряд платиновых комплексов пиридинсодержащих производных природных хлоринов и бактериохлоринов для потенциального применения в комбинированной терапии в онкологии. Структура всех полученных соединений надежно подтверждена комплексом физико-химических методов анализа. Показана высокая хелатирующая способность пиридинсодержащих производных природных хлоринов. Планируется передача лидерных соединений на биологические исследования фотоиндуцированной и темновой цитотоксичности, а также для определения противоопухолевой эффективности на организменном уровне.

Благодарности

Данная исследовательская работа была проведена по проекту «Радиофармпрепараты 2024» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

Acknowledgments

This research work was conducted within the “Radiopharmaceuticals 2024” project implemented under the “Priority 2030” Strategic Academic Leadership Program of the RTU MIREA.

Вклад авторов

Н.С. Кири́н — сбор и обработка материала по терпиридиновым производным природных бактериохлоринов и их металлокомплексов, фенантролинсодержащему природному хлорину и его металлокомплексу, написание текста статьи.

П.В. Островерхов — сбор и обработка материала по изоникотинилсодержащим производным природных хлоринов и бактериохлоринов и их металлокомплексов.

М.Н. Усачев — подбор оптимальных условий и проведение хроматографической очистки полученных соединений.

К.П. Бирин — научное консультирование на всех этапах работы.

М.А. Грин — концепция, идея и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Authors' contributions

N.S. Kirin — data collecting and processing on terpyridine derivatives of natural bacteriochlorins and their metal complexes, phenanthroline-containing natural chlorin and its metal complex, and writing the text of the article.

P.V. Ostroverkhov — data collecting and processing on isonicotinyln-containing derivatives of natural chlorins and bacteriochlorins and their metal complexes.

M.N. Usachev — selection of optimal conditions and chromatographic purification of the compounds obtained.

K.P. Birin — scientific consulting at all stages of the work.

M.A. Grin — concept, idea, and design of research, data collecting and processing.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int. J. Oncol.* 2019;54(2):407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
- Sun J., Wei Q., Zhou Y., Wang J., Liu Q., Xu H. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC Syst. Biol.* 2017;11(s5):87. <https://doi.org/10.1186/s12918-017-0464-7>
- Zheng W., Zhao Y., Luo Q., Zhang Y., Wu K., Wang F. Multi-targeted anticancer agents. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017;17:3084–3098. <https://doi.org/10.2174/1568026617666170707124126>
- Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature.* 1965;205(4972):698–699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>
- Zeng Q., Li X., Xie S., Xing D., Zhang T. Specific disruption of glutathione-defense system with activatable single molecule-assembled nanoprodrug for boosted photodynamic/chemotherapy eradication of drug-resistant tumors. *Biomaterials.* 2022;290:121867. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121867>
- Tanaka M., Sasaki M., Suzuki T., Nishie H., Kataoka H. Combination of talaporfin photodynamic therapy and Poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor in gastric cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;539:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.073>
- Ahn T.G., Jung J.M., Lee E.J., Choi J.H. Effects of cisplatin on photosensitizer-mediated photodynamic therapy in breast tumor-bearing nude mice. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2019;62(2):112–119. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.2.112>
- Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanenko Yu.S., Drozhzhina V.V., Arkhipov L.M. Combination photodynamic therapy sarcomas M-1 in combination with chemotherapy. *Radiation and Risk.* 2016;25(4):90–99. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99>
- Brunner H., Maiterth F., Treitinger B. Synthese und Antitumoraktivität neuer Porphyrin-Platin(II)-Komplexe mit an den Porphyrin-Seitenketten gebundenem cytostatischen Platin-Rest. *Chemische Berichte.* 1994;127(11):2141–2149. <https://doi.org/10.1002/cber.1491271109>
- Brunner H., Obermeier H., Szeimies R.M. Platin(II)-Komplexe mit Porphyrinliganden: Synthese und Synergismen bei der photodynamischen Tumortherapie. *Chemische Berichte.* 1995;128(2):173–181. <https://doi.org/10.1002/cber.19951280215>
- Lottner C., Bart K.C., Bernhardt G., Brunner H. Hematoporphyrin-derived soluble porphyrin-platinum conjugates with combined cytotoxic and phototoxic antitumor activity. *J. Med. Chem.* 2002;45(10):2064–2078. <https://doi.org/10.1021/jm0110688>
- Brunner H., Schellerer K.M. New porphyrin platinum conjugates for the cytostatic and photodynamic tumor therapy. *Inorg. Chim. Acta.* 2003;350:39–48. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)01490-1](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)01490-1)
- Lottner C., Bart K.C., Bernhardt G., Brunner H. Soluble tetraarylporphyrin-platinum conjugates as cytotoxic and phototoxic antitumor agents. *J. Med. Chem.* 2002;45(10):2079–2089. <https://doi.org/10.1021/jm0110690>
- Mao J., Zhang Y., Zhu J., Zhang C., Guo Z. Molecular combo of photodynamic therapeutic agent silicon(IV) phthalocyanine and anticancer drug cisplatin. *Chem. Commun.* 2009;(8):908–910. <https://doi.org/10.1039/B817968A>
- Naik A., Rubbiani R., Gasser G., Spingler B. Visible-light-induced annihilation of tumor cells with platinum-porphyrin conjugates. *Angew. Chem.* 2014;126(27):7058–7061. <https://doi.org/10.1002/ange.201400533>
- Alberto M.E., Adamo C. Synergistic Effects in Pt^{II}-Porphyrinoid Dyes as Candidates for a Dual-Action Anticancer Therapy: A Theoretical Exploration. *Chemistry. Eur. J.* 2017;23(60):15124–15132. <https://doi.org/10.1002/chem.201702876>
- Abu-Surrah A.S., Kettunen M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. *Curr. Med. Chem.* 2006;13(11):1337–1357. <https://doi.org/10.2174/092986706776872970>
- Le N.A., Babu V., Kalt M., et al. Photostable platinated bacteriochlorins as potent photodynamic agents. *J. Med. Chem.* 2021;64(10):6792–6801. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00052>
- Arnaut L.G., Pereira M.M., Dabrowski M., et al. Photodynamic therapy efficacy enhanced by dynamics: the role of charge transfer and photostability in the selection of photosensitizers. *Chemistry. Eur. J.* 2014;20(18):5346–5357. <https://doi.org/10.1002/chem.201304202>
- Grin M., Mironov A., Shtil A. Bacteriochlorophyll *a* and its derivatives: chemistry and perspectives for cancer therapy. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2012;8(6):683–697. <http://doi.org/10.2174/187152008785133128>
- Psocka M., Martinkova M., Gonda J. A Lemieux–Johnson oxidation of shikimic acid derivatives: facile entry to small library of protected (2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,7-tetrahydroxy-6-oxoheptanals. *Chem. Pap.* 2017;71(4):709–719. <https://doi.org/10.1007/s11696-016-0004-8>
- Crossley M.J., McDonald J.A. Fused porphyrin-imidazole systems: new building blocks for synthesis of porphyrin arrays. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1999;(17):2429–2431. <https://doi.org/10.1039/A905507J>
- Hayashi H., Touchy A.S., Kinjo Y., et al. Triarylamine-Substituted Imidazole- and Quinoxaline-Fused Push-Pull Porphyrins for Dye-Sensitized Solar Cells. *ChemSusChem.* 2013;6(3):508–517. <https://doi.org/10.1002/cssc.201200869>
- Lee S.-H., Larsen A.G., Ohkubo K., et al. Long-lived long-distance photochemically induced spin-polarized charge separation in β,β' -pyrrolic fused ferrocene-porphyrin-fullerene systems. *Chem. Sci.* 2012;3(1):257–269. <https://doi.org/10.1039/C1SC00614B>

25. Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):210–230. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230>
26. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., *et al.* Synthesis and Investigation of photophysical and biological properties of novel S-containing bacteriopurpurinimides. *J. Med. Chem.* 2017;60(24):10220–10230. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00577>
27. Grin M., Ostroverkhov P., Suvorov N., *et al.* Potential agents for combined photodynamic and chemotherapy in oncology based on Pt(II) complexes and pyridine-containing natural chlorins. *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2023;27(01n04):728–740. <https://doi.org/10.1142/S1088424623500761>
28. Grin M.A., Reshetnikov R.I., Yakubovskaya R.I., *et al.* Novel bacteriochlorophyll-based photosensitizers and their photodynamic activity. *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2014;18(01n02):129–138. <https://doi.org/10.1142/S1088424613501265>

Об авторах

Кирин Никита Сергеевич, аспирант, старший преподаватель кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: n-kirin97@mail.ru. Scopus Author ID 57219094144, ResearcherID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

Островерхов Петр Васильевич, к.х.н., преподаватель кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: mpr_ost@mail.ru. Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

Усачев Максим Николаевич, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: maximus021989@mail.ru. Scopus Author ID 57387781000, SPIN-код РИНЦ 8025-8073, <https://orcid.org/0000-0002-8266-6337>

Бирин Кирилл Петрович, д.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); ведущий научный сотрудник лаборатории новых физико-химических проблем, ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук» (119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 31, корп. 4), E-mail: kirill.birin@gmail.com. Scopus Author ID 6508264517, ResearcherID O-4758-2016, SPIN-код РИНЦ 3279-9050, <https://orcid.org/0000-0001-6951-2440>

Грин Михаил Александрович, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: michael_grin@mail.ru. Scopus Author ID 6603356480, SPIN-код РИНЦ 2212-1579, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>

About the authors

Nikita S. Kirin, Postgraduate Student, Senior Lecturer, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: n-kirin97@mail.ru. Scopus Author ID 57219094144, ResearcherID AAA-7238-2020, <https://orcid.org/0000-0001-9591-403X>

Petr V. Ostroverkhov, Cand. Sci. (Chem.), Lecturer, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: mpr_ost@mail.ru. Scopus Author ID 57194061159, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4510>

Maxim N. Usachev, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: maximus021989@mail.ru. Scopus Author ID 57387781000, RSCI SPIN-code 8025-8073, <https://orcid.org/0000-0002-8266-6337>

Kirill P. Birin, Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Leading Researcher, Laboratory of New Physico-Chemical Problems, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (31-4, Leninskii pr., Moscow, 119071, Russia). E-mail: kirill.birin@gmail.com. Scopus Author ID 6508264517, ResearcherID O-4758-2016, RSCI SPIN-code 3279-9050, <https://orcid.org/0000-0001-6951-2440>

Mikhail A. Grin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: michael_grin@mail.ru. Scopus Author ID 6603356480, RSCI SPIN-code 2212-1579, <https://orcid.org/0000-0002-4333-4516>