

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

АЛПАТОВА ВИКТОРИЯ МИХАЙЛОВНА

**КАРБОРАНОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ С *МЕЗО*-АРИЛПОРФИРИНАМИ:
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

1.4.8 – Химия элементоорганических соединений

1.4.9 – Биоорганическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) и на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Научные руководители:

Ольшевская Валентина Антоновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Брагина Наталья Александровна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ.....	6
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
2.1. Методы получения <i>мезо</i> -арилпорфиринов с аминогруппами.....	13
2.1.1. Синтез β -амино- <i>мезо</i> -тетраарилпорфиринов	15
2.1.2. Синтез <i>мезо</i> -аминопроизводных арилпорфиринов	21
2.2. Карборанилпорфирины и хлорины на основе <i>мезо</i> -арилпорфиринов и исследование их в противоопухолевых бинарных стратегиях	39
2.2.1. β -Карборанилзамещенные <i>мезо</i> -арилпорфирины	40
2.2.2. Карборанилпорфирины, полученные функционализацией аминопорфиринов борными полиэдрами	46
2.2.3. Карборанилпорфирины и хлорины, полученные функционализацией тетракис(пентафторфенил)порфирина.....	54
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	64
3.1. Синтез исходных аминоксодержащих порфиринов.....	67
3.1.1. Синтез аминоксодержащих <i>мезо</i> -арилпорфиринов	67
3.1.2. Синтез β -аминозамещенных <i>мезо</i> -арилпорфиринов.....	69
3.2. Синтез конъюгатов <i>мезо</i> -арилпорфиринов на основе аминозамещенных порфиринов и карборанов.....	70
3.2.1. Синтез сульфонамидных производных карборанилпорфиринов	70
3.2.2. Синтез конъюгатов на основе фторсодержащих <i>мезо</i> -арилпорфиринов и карборанов	73
3.2.3. Синтез β -малеимидзамещенных порфиринов – эффективных синтонов для получения карборановых конъюгатов	77
3.2.4. Синтез <i>N</i> -карборанзамещенных малеимидсодержащих <i>мезо</i> -арилпорфиринов	81
3.3. Исследование физико-химических, фотофизических и биологических свойств полученных карборановых конъюгатов <i>мезо</i> -арилпорфиринов.....	86

3.3.1. Квантово-химические расчеты методом DFT	86
3.3.2. Исследование физико-химических и фотофизических свойств	91
3.3.3. Биологические свойства	98
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	107
4.1. Оборудование и реагенты	107
4.2. Синтез соединений.....	109
4.2.2. Синтез конъюгатов <i>мезо</i> -арилпорфиринов на основе аминозамещенных порфиринов и карборанов.....	120
4.3. Спектроскопические исследования.....	151
4.4. Исследования цитотоксичности и внутриклеточного накопления.....	155
5. ВЫВОДЫ	159
6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	161
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	184

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФК – активные формы кислорода
- БНЗТ – боронейтронозахватная терапия
- ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь
- Bu^t – трет-бутил
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДМСО – диметилсульфоксид
- DMAP – 4,4-диметиламинопиридин
- DMФА – *N,N*-диметилформаид
- ДПМ – дипирролилметан
- DFT – теория функционала плотности
- ESI – масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
- IC₅₀ – показатель цитотоксичности, концентрация соединения, при которой достигается гибель 50% клеток в культуре
- ИК – инфракрасный
- МПК – монопиррольная конденсация
- НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь
- OTf – трифлат (трифторметансульфонат)
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- ТФП – тетрафенилпорфирин
- ТФА – трифторуксусная кислота
- ФБР – фосфатно-буферный раствор
- ФДТ – фотодинамическая терапия
- ФС – фотосенсибилизатор
- ЧСА – человеческий сывороточный альбумин
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Тетрапиррольные макрогетероциклы, к числу которых относятся порфирины и металлопорфирины, распространены в природе и находят широкое применение для решения целого ряда задач в технологии, фармакологии и медицине. В последние годы эти соединения активно исследуются в качестве противоопухолевых препаратов, обладающих различным механизмом действия. Прежде всего, это фотосенсибилизаторы (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний [1]. Метод ФДТ основан на способности ФС селективно накапливаться в ткани опухолей вследствие особенностей биохимии злокачественной клетки и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать синглетный кислород и другие активные радикалы, оказывающие токсический эффект на опухолевые клетки. Преимуществами ФДТ являются многократное применение при необходимости и возможность использовать методику, как в качестве самостоятельного способа лечения, так и в комплексе с другими методами противоопухолевой терапии [2]. Кроме фотосенсибилизирующего действия порфирины могут проявлять и радиосенсибилизирующее действие на злокачественные опухоли. Так, введение карборанового полиэдра в тетрапиррольные макроциклы приводит к созданию препаратов с двойным терапевтическим эффектом, позволяющим воздействовать на опухоль как при облучении светом (ФДТ), так и тепловыми нейтронами (борнейтронозахватная терапия, БНЗТ [3]). Метод БНЗТ основан на избирательном поражении клеток злокачественных опухолей путём накопления в них стабильного изотопа бора-10, который при облучении тепловыми нейтронами образует высокоэнергетические частицы, которые разрушают клетки с борсодержащим веществом. Кроме того известно, что введение борных полиэдров в структуру тетрапиррольных ФС повышает их фотодинамическую активность по сравнению с неборированными аналогами

[4]. В связи с вышеизложенным, важное значение приобретает создание новых методологий и подходов к синтезу карборанилпорфиринов и изыскание на их основе новых биологически активных соединений двойного терапевтического действия для ФДТ и БНЗТ. В этом отношении особое внимание привлекают оригинальные методы синтеза, открывающие новые пути функционализации порфиринов по периферии макроцикла структурными фрагментами заданного строения, обладающими способностью к модификации с карборановыми полиэдрами. Кроме того, периферийные заместители могут определять избирательность накопления и другие свойства ФС.

В связи с вышесказанным разработка препаратов двойного терапевтического действия для ФДТ и БНЗТ является актуальной задачей не только по причине востребованности подобных систем для практического применения, но и с научной точки зрения.

Степень разработанности темы исследования. Накоплен обширный материал по химии, свойствам и биологической активности в области карборанилпорфиринов в виде публикаций, научных (диссертационных) работ и обзоров в научных журналах. За годы изучения этих соединений было показано, что структурная модификация порфиринового макроцикла позволяет широко варьировать физико-химические свойства порфиринов, что во многих случаях определяет их биологическую активность. В настоящее время широко изучаются синтетические *мезо*-арилзамещенные порфирины, обладающие большим потенциалом структурных трансформаций. Поэтому приоритетная задача данного исследования состояла в разработке препаративных методов функционализации периферии макроцикла фрагментами заданного строения с целью синтеза новых карборанилпорфиринов, обладающих биологической активностью.

Цель работы. Целью данной работы является разработка эффективных подходов к синтезу конъюгатов *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -

аминозамещенных порфиринов с карборанами и изучение их свойств в качестве ФС для терапии злокачественных новообразований.

В соответствии с поставленной целью в работе необходимо было последовательно решить следующие **задачи**.

— Синтез ряда *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов и их металлокомплексов с различными заместителями в арильных группах, способных вступать в реакции с карборанами.

— Разработка методов синтеза карборанилпорфиринов.

— Идентификация и доказательство строения синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа.

— Изучение фотофизических свойств и комплексообразования с альбумином ряда новых синтезированных соединений.

— Исследования биологической активности *in vitro*.

Научная новизна включает следующие основные научные результаты:

— В настоящей работе предложен одностадийный метод синтеза не описанных ранее сульфонамидных карборанилпорфиринов функционализацией аминогруппы 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина карборанилсульфонилхлоридами, полученными *in situ* окислительным хлорированием соответствующих меркаптокарборанов трихлоризоциануровой кислотой.

— Впервые получены фторсодержащие порфирины путем конденсации моно- и тетрааминопроизводных *мезо*-арилпорфиринов с пентафторбензальдегидом и последующим восстановлением полученных оснований Шиффа боргидридом натрия. Показана эффективность полученных соединений в синтезе карборановых конъюгатов при нуклеофильном замещении атома фтора в *пара*-положении *мезо*-арильных групп порфирина соответствующими меркаптокарборанами.

— Разработан метод синтеза 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегида, перспективного синтона для одновременного введения атомов бора и фтора в аминозамещенные порфирины.

— На основе β -аминозамещенных мезо-арилпорфиринов (Ar = Ph, C₆F₅, 4-CF₃C₆H₄) впервые получена и исследована серия β -малеимидзамещенных порфиринов, и изучена их реакционная способность с меркаптокарборанами в условиях реакции Михаэля. Показано, что образующиеся карборанилтиосукцинимидные производные проявляют высокую фотодинамическую активность *in vitro*, которая превышает активность их неборированных аналогов.

— На основании спектральных исследований показано, что β -малеимидзамещенные и β -карборанилтиосукцинимидзамещенные порфирины имеют высокие константы связывания с альбумином и демонстрируют высокий выход генерации синглетного кислорода, что делает их перспективными ФС для ФДТ рака.

— Разработан метод синтеза 3-бром-1-[N-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимида, перспективного синтона для одновременного введения карборанового полиэдра и малеимидного фрагмента в аминпорфирины.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется широким практическим потенциалом синтезированных карборановых конъюгатов мезо-арилпорфиринов для биомедицинского использования в качестве фото/радиосенсибилизаторов для ФДТ и БНЗТ, а также диагностических агентов.

— Предложены эффективные синтетические стратегии получения карборанилпорфиринов, синтезированных на основе доступных аминозамещенных мезо-арилпорфиринов и карборанов с использованием удобных методик.

— Показана эффективность полученных конъюгатов в качестве ФС для ФДТ на биологических объектах *in vitro*.

— Установлено, что конъюгаты мезо-арилпорфиринов с карборанами образуют стабильные комплексы с альбумином, основным переносчиком лекарств в организме, что может служить для адресной доставки молекул лекарственных препаратов.

— Выявлены наиболее активные соединения, полученные в настоящей работе, которые перспективны для создания фото/радиосенсибилизаторов для лечения онкологических заболеваний.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска новых соединений для бинарных противоопухолевых стратегий, таких как ФДТ и БНЗТ.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленной функционализации аминной функции в *мезо*-арилпорфиринах карборанами с образованием карборанилпорфиринов, содержащих биологически активные группы. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как сульфохлорирование, получение оснований Шиффа, нуклеофильное замещение, ацилирование, реакция Михаэля. Все полученные соединения были охарактеризованы комплексом спектральных методов – электронной, ИК-, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{11}B , ^{19}F и масс-спектрометрии. Темновая и фототоксичность исследованных соединений была определена с помощью МТТ-теста.

Основные положения, выносимые на защиту.

— Синтез ряда новых конъюгатов на основе *мезо*-арилпорфиринов и карборанов с симметричной и несимметричной системами замещения, включающими фармакофорные биологически активные функциональные группы и содержащими различное количество и расположение карборанов.

— Изучение физико-химических и фотофизических свойств полученных соединений с применением методов электронной, флуоресцентной, ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, импульсного фотолиза.

— Результаты изучения комплексообразования с альбумином ряда синтезированных соединений.

— Результаты исследований *in vitro* противоопухолевой активности синтезированных карборановых конъюгатов мезо-арилпорфиринов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач исследования и разработки методов синтеза до проведения синтетической работы, анализа и публикации результатов.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность научным руководителям с.н.с., к.х.н. В.А. Ольшевой и проф., д.х.н. Н.А. Брагиной, а также соавторам, коллективу лаборатории Тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН и заведующему и сотрудникам кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского «МИРЭА – Российский технологический университет».

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием совокупности современных физико-химических методов установления строения и исследования свойств полученных соединений (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) на сертифицированном оборудовании. Достоверность фотофизических и биологических исследований подтверждалась сходимостью и воспроизводимостью полученных данных в повторяемых опытах и тестах и использованием точных и надежных методик определения.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 6 статей (5 – в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science) и 12 тезисов докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения проф. Н.А. Преображенского (Москва, Россия, 2016); XII, XIII Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (Иваново, Россия, 2016, 2019); XXII, XXIII Всероссийской

конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, Россия, 2019, 2020); VI Научная конференция армянского химического сообщества (с международным участием) «Вызовы XXI века» (Ереван, Армения, 2019); Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, Россия, 2019); VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, Россия, 2020); Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии (СПОХ-2021)», посвященная 90-й годовщине со дня рождения академика В. А. Коптюга (Новосибирск, Россия, 2021); The 45th FEBS CONGRESS (Любляна, Словения, 2021); III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (Казань, Россия, 2021).

Объем и структура работы. Диссертационная работа общим объемом 187 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 59 схем, 6 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 168 наименований.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Настоящий литературный обзор посвящен рассмотрению методов синтеза карборанилпорфиринов и использования их в качестве препаратов биомедицинского назначения. В течение последних десятилетий порфирины и их аналоги являются широко исследуемым классом соединений, благодаря их использованию в различных областях исследований в виде материалов для фотовольтаики [5] и нелинейной оптики [6], химических сенсоров [7], катализаторов [8], наноматериалов [9], молекулярных наномашин [10], а также в качестве агентов для фотодинамической (ФДТ) [11] и борнейтронозахватной (БНЗТ) [12] терапии рака и других заболеваний.

Структура данного литературного обзора включает в себя два раздела, в первом будут приведены методы синтеза порфиринов с аминогруппами¹, в которых аминогруппа находится в β - или *мезо*-положениях макроцикла. Во втором разделе описаны методы синтеза карборанилпорфиринов и хлоринов и результаты исследования их биологической активности *in vitro* и *in vivo*.

2.1. Методы получения *мезо*-арилпорфиринов с аминогруппами

Наличие большого многообразия методов функционализации порфиринов позволяет включать в структуру тетрапирролов множество различных функциональных групп как в β - и *мезо*-положения макроцикла, так и на периферии макроцикла. Эти модификации направлены на улучшение характеристик соединений для практического применения, включая фотофизические и биологические свойства молекулы, амфифильность, биодоступность, метаболическую стабильность и противоопухолевую активность.

Порфирины, содержащие аминогруппы, являются ключевыми реакционноспособными соединениями для дальнейших химических модификаций с целью получения новых конъюгатов широкого спектра

¹ Первичные аминогруппы

применений [13].

Аминопорфирины получают преимущественно восстановлением соответствующих нитропроизводных [14-23]. Кроме того, в последние десятилетия все более широкое применение для синтеза аминопорфиринов находят методы Pd- и Cu-катализируемого аминирования галогензамещенных порфиринов. Самые популярные методики восстановления нитропроизводных в ключевые аминопорфирины основаны на использовании солей олова в кислых средах: Sn [14] или Sn/ультразвук [15] в соляной кислоте, SnCl₂ непосредственно в соляной кислоте [16], в смеси соляной кислоты и подходящего растворителя, например, хлористого метилена [17] или используя смесь ДМФА/H₂O [18], если реагенты чувствительны к кислотам. Другим широко используемым методом является гидрирование или восстановление в присутствии палладия на активированном угле: H₂-Pd/C в ДМФА [19] или NaBH₄-Pd/C в смеси CH₂Cl₂-MeOH [20]. Более мягкие условия и более простая экспериментальная процедура достигалась при использовании восстановительного реагента HCOONH₄-Zn [21]. Также используются NiCl₂ и NaBH₄ в смеси CH₂Cl₂-MeOH [22]. В работе [23] было описано получение аминофенилпорфирина путем восстановления соответствующего нитропроизводного с использованием восстановителей LiOH-PhSH или LiOH-меркаптоэтанол и PhONa.

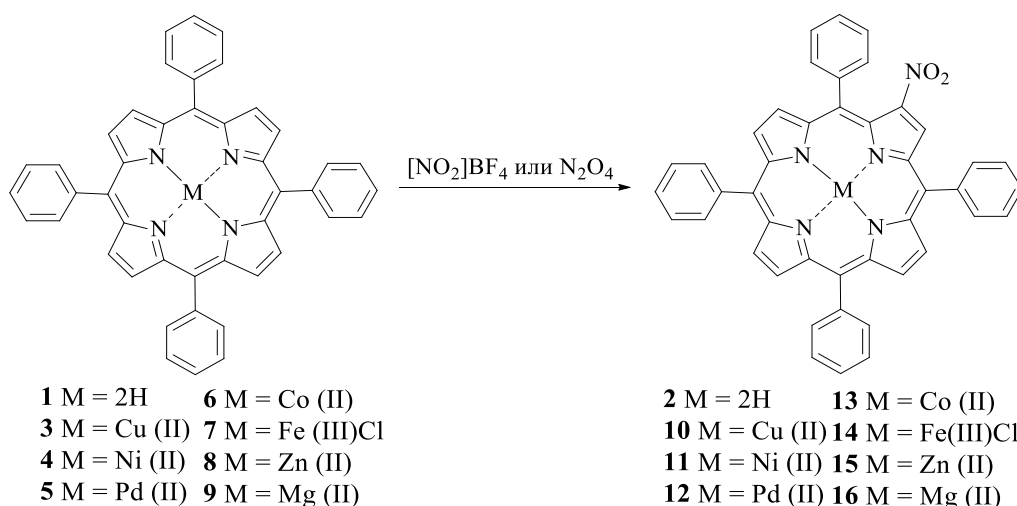
В этой главе будут рассмотрены различные подходы к синтезу *мезо*-арилпорфиринов: 1) получение нитро-, азидосодержащих порфиринов-предшественников и их дальнейшее восстановление до аминопорфиринов; 2) конденсация защищенных *n*-аминобензальдегидов с последующим удалением защиты, 3) реакции нуклеофильного замещения фторзамещенных порфиринов с первичными аминами и Pd- и Cu-катализируемого аминирования галогензамещенных порфиринов.

2.1.1. Синтез β -амино-мезо-тетраарилпорфиринов

β -Амино-мезо-тетраарилпорфирины получают восстановлением их нитропроизводных, синтезированных методами электрофильного или радикального нитрования или прямым β -аминированием. Нитрование порфиринов проводят с использованием различных нитрующих систем [24-32].

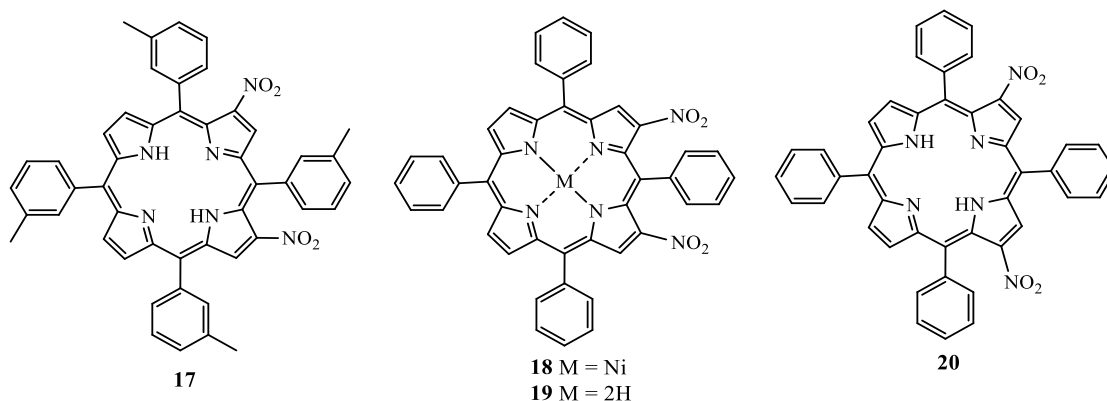
При нитровании свободноосновного тетрафенилпорфирина **1** (ТФП) тетрафторборатом нитрония $[\text{NO}_2]\text{BF}_4$ в смеси $\text{Py}-\text{CHCl}_3$ образуется β -нитропроизводное **2** с выходом 15% (Схема 2.1) [24]. Выход продукта нитрования существенно увеличивается с увеличением электроотрицательности металла в координационной сфере порфирина. Использование N_2O_4 для нитрования различных металлокомплексов ТФП с Cu (II), Ni (II), Pd (II), Co (II), Fe (III)Cl, Zn (II), Mg (II) **3-9** приводило к образованию соответствующих β -нитропорфиринов меди, никеля и палладия **10-12** с количественным выходом, β -нитропорфиринов кобальта **13** и Fe(III)Cl **14** были получены с выходами 80 и 53%, в то время как β -нитропорфиринов Zn и Mg **15,16** были выделены с самыми низкими выходами 26-24% (Схема 2.1) [25].

Схема 2.1



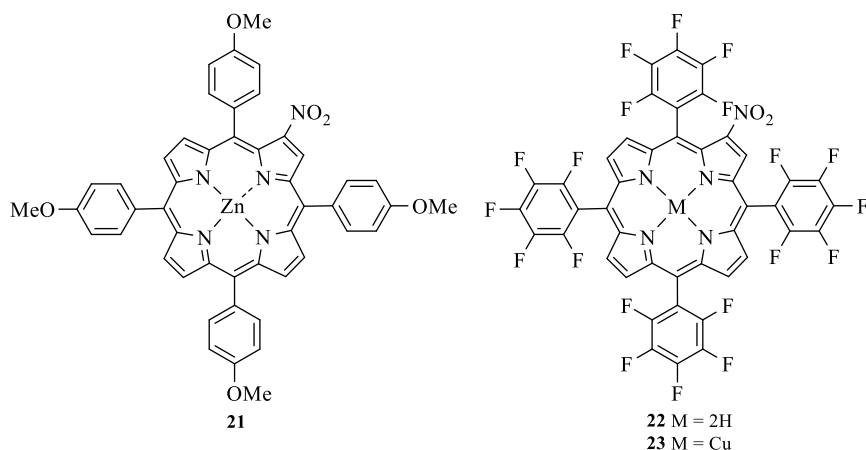
Нитрование по механизму электрофильного замещения
свободноосновных мезо-тетраарилпорфиринов, содержащих

электроноакцепторные группы (2,6-дихлорофенил, 4-цианофенил, 3-цианофенил, 4-нитро, 5-метилфенил) в *мезо*-положениях макроцикла достигается с выходами 29-40% при использовании 25% азотной кислоты [26]. При действии на металлокомплексы (Cu, Ni, Co) ТФП и тетраakis(м-метилфенил)порфирина 25-30% азотной кислоты получали смесь β,β -динитросоединений с суммарным выходом до 73%. Из вышеуказанных смесей пяти возможных региоизомеров, которые могут быть образованы, выделяли 2,7-динитро-, 3,7-динитро- и 2,8-динитропроизводные **17-20**, для которых были определены структуры на основе спектров ^1H ЯМР, включая двумерные спектры COSY и NOESY [27].



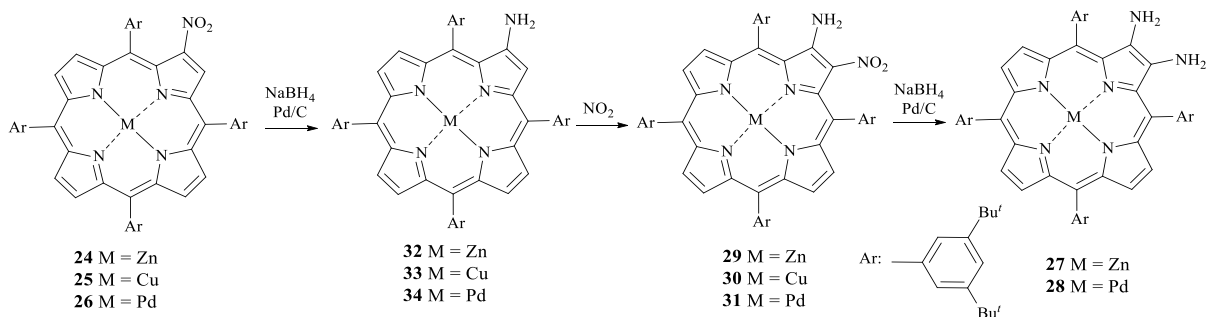
Активно изучалось нитрование порфиринов в β -положение с помощью церий (IV) аммоний нитрата (CAN), нитратов талия (III), меди (II), лития, железа (II), индия (III) и цинка (II). Обработка цинкового комплекса ТФП **8** CAN или $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ давала свободноосновный β -нитропорфирин **2** с низкими 5 и 16% выходами, соответственно [28]. Нитрование медного комплекса ТФП **3** $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [29] или LiNO_3 [30] в системе CHCl_3 - AcOH - Ac_2O приводит к селективному образованию β -нитропорфирината меди **10** с количественным выходом. Использование в качестве нитрующих агентов $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ приводило к образованию β -нитро-5,10,15,20-тетраakis(4-метоксифенил)порфирината цинка (II) (**21**) с низкими 30 и 12% выходами, соответственно [31]. Нитрование металлокомплекса индия (III) тетраakis(пентафторфенил)порфирина $\text{In}(\text{NO}_3)_3$ в смеси $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ и последующее деметаллирование приводило к

образованию свободноосновного 2-нитропорфирина **22** с общим 50% выходом [32]. Для нитрования описанных выше порфиринов использовали их предварительно приготовленные металлокомплексы, но в случае свободноосновного тетраис(пентафторфенил)порфирина было описано, что при использовании избытка нитрата меди получается β -нитропорфиринат меди **23** с количественным выходом [29].



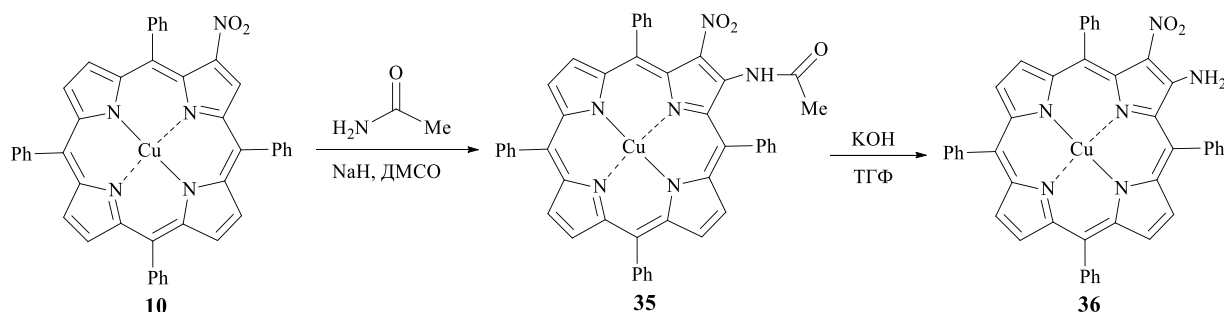
В работах [33,34] на основе 2-нитропорфиринатов цинка, меди и палладия **24-26** сообщалось о получении 2,3-диаминопорфиринов **27,28** несколькими путями синтеза. Были установлены два региоселективных пути получения 2-амино-3-нитропорфиринатов цинка, меди и палладия **29-31**, которые являлись предшественниками диаминопорфиринов. По одному методу 2-нитропорфиринаты **24-26** восстанавливали до аминапроизводных **32-34**, которые далее нитровали в положение 3 порфиринового макроцикла диоксидом азота с образованием 2-амино-3-нитропорфиринатов **29-31** (Схема 2.2) [33].

Схема 2.2



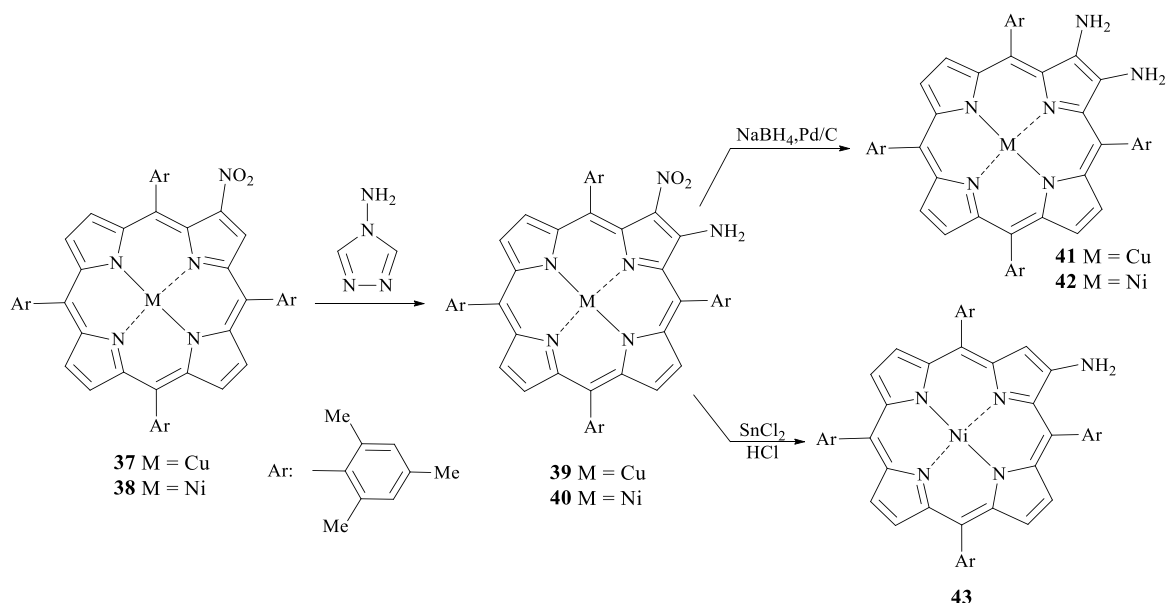
Другой способ предполагает региоселективное нуклеофильное замещение в 3-положении 2-нитропорфирината меди **10** ацетамидом с последующим гидролизом амидной связи продукта **35** может быть получен 2-амино-3-нитропорфирин **36** (Схема 2.3) [33].

Схема 2.3



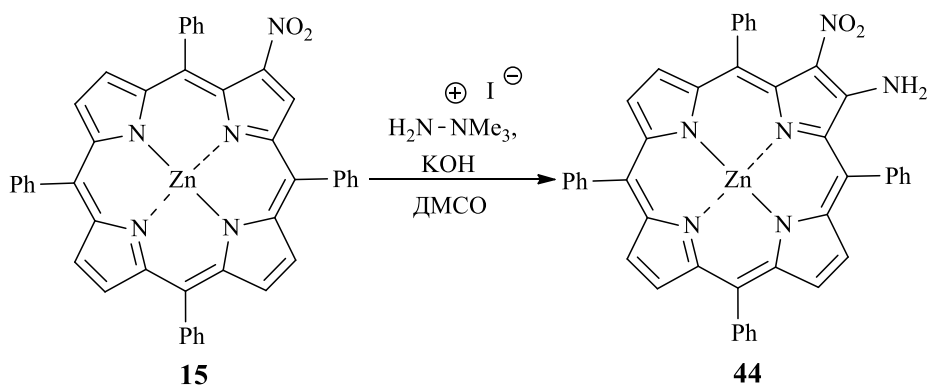
На основе 2-нитропорфиринатов меди и никеля **37,38** была введена аминогруппа, смежная с NO_2 -заместителем, при аминировании 4-амино-4*H*-1,2,4-триазолом в присутствии KOH в кипящей смеси толуол–этанол. Последующее восстановление 2-нитро-3-амино-порфиринатнатов **39,40** с помощью NaBH_4 в присутствии Pd/C давало соответствующие 2,3-диаминопорфирины **41,42** (Схема 2.4) [34]. Авторы отмечают, что попытка восстановления 2-нитро-3-аминопорфирината никеля **40** с помощью SnCl_2 в HCl неожиданно дала 2-амино-производное **43** с выходом 59% (Схема 2.4) [34].

Схема 2.4



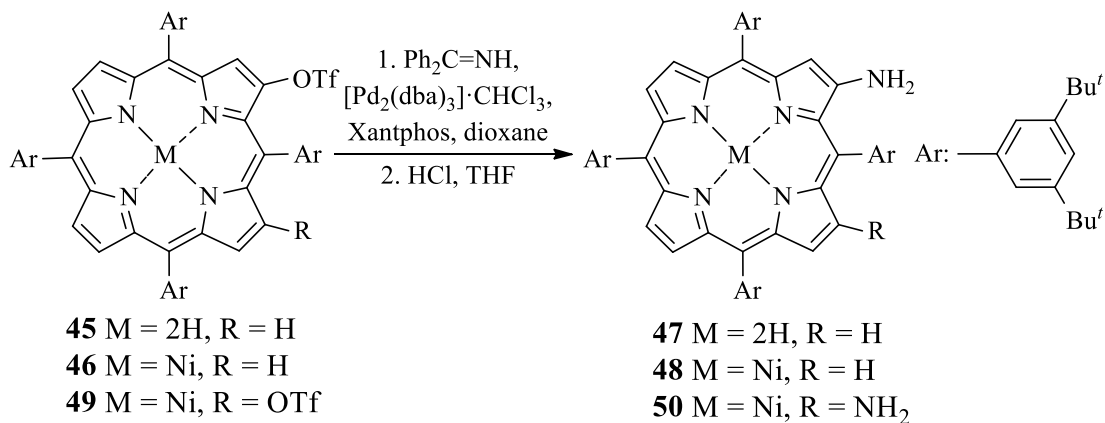
В работе [35] описано, что цинковый комплекс **15** вступал в реакцию с йодидом N,N,N-триметилгидразина в смеси KOH/DMCO при 60-70°C с образованием 2-амино-3-нитрозамещенного продукта **44** с высоким выходом 89% (Схема 2.5).

Схема 2.5



При катализируемой палладием реакции кросс-сочетания 3-трифлатзамещенного порфирина **45**, его никелевого комплекса **46** и бензофенонимина в присутствии комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$) и xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен) с последующим расщеплением полученных иминов с помощью HCl были получены целевые 2-аминопорфирины **47,48**. Используя аналогичный подход, на основе никелевого комплекса 3,7-бис-трифлатзамещенного порфирина **49** был получен соответствующий 3,7-диаминопорфирин **50** (Схема 2.6) [36].

Схема 2.6



Однако введение в координационную сферу порфиринов атомов металлов изменяет геометрию молекулы порфирина, происходит повышение симметрии, что приводит к сокращению количества Q-полос и смещению полос в синюю область. Кроме того, никелевые металлокомплексы порфиринов не пригодны для фотофизических исследований, поскольку их фотовозбужденные состояния переходят в основное состояние в течение пикосекунд [37], а наличие парамагнитного атома меди в координационной сфере затрудняет идентификацию новых соединений посредством ЯМР-спектроскопии [38]. В связи с вышесказанным часто используют процедуру демеаллирования порфиринатов. Большинство методик демеаллирования комплексов Ni, Co и Cu порфиринов основаны на использовании концентрированных сильных кислот. Например, добавление концентрированной серной кислоты к растворенному в хлористом метиле [17] или TFA [39] порфиринату. Для медных комплексов порфиринов можно использовать добавление 1,3-пропандитиола к растворенному в TFA порфирину [40]. Использование таких жестких условий снижает выход свободноосновного порфирина, может приводить к побочным реакциям функциональных групп, а также к разрушению тетрапиррольного макроцикла. Более мягким способом удаления меди из координационной сферы макроцикла является обработка охлажденного раствора порфирина в хлорокиси фосфора водой (10% по объему). Таким образом, можно получить свободноосновные порфирины с достаточно хорошим выходом, но не рекомендуется использование более 300 мг исходных медных комплексов, так как реакция очень экзотермична, и выделяется большое количество хлористого водорода [41]. Цинк является самым легко уходящим металлом из координационной сферы порфирина в кислой среде, для этого можно использовать неорганические кислоты HI, H₂SO₄, HNO₃, HBr, HCl [42], однако наибольшее распространение получила TFA [43].

2.1.2. Синтез мезо-аминопроизводных арилпорфиринов

Подходов к получению мезо-(аминофенил)порфиринов описано гораздо больше, чем β -амино-мезо-тетраарилпорфиринов, это связано с разнообразием заместителей, которые можно вводить в мезо-положения макроцикла.

Выход мезо-аминоарилпорфиринов со свободными аминогруппами крайне низок при прямом синтезе из аминзамещенных бензальдегидов и пиррола из-за полимеризации аминобензальдегидов в кислотных условиях монопиррольной конденсации (МПК) [44]. В связи с этим используют несколько стратегий синтеза: получение нитро- [19,45-55] и азидопорфиринов- [56,57] предшественников и последующее их превращение в конечные аминопорфирины, реакции нуклеофильного замещения в арилгалогенидах [58,59], реакции палладий- и медь-катализируемого аминирования [60-62] или конденсацию защищенных *n*-аминобензальдегидов с последующим удалением защиты [63-67].

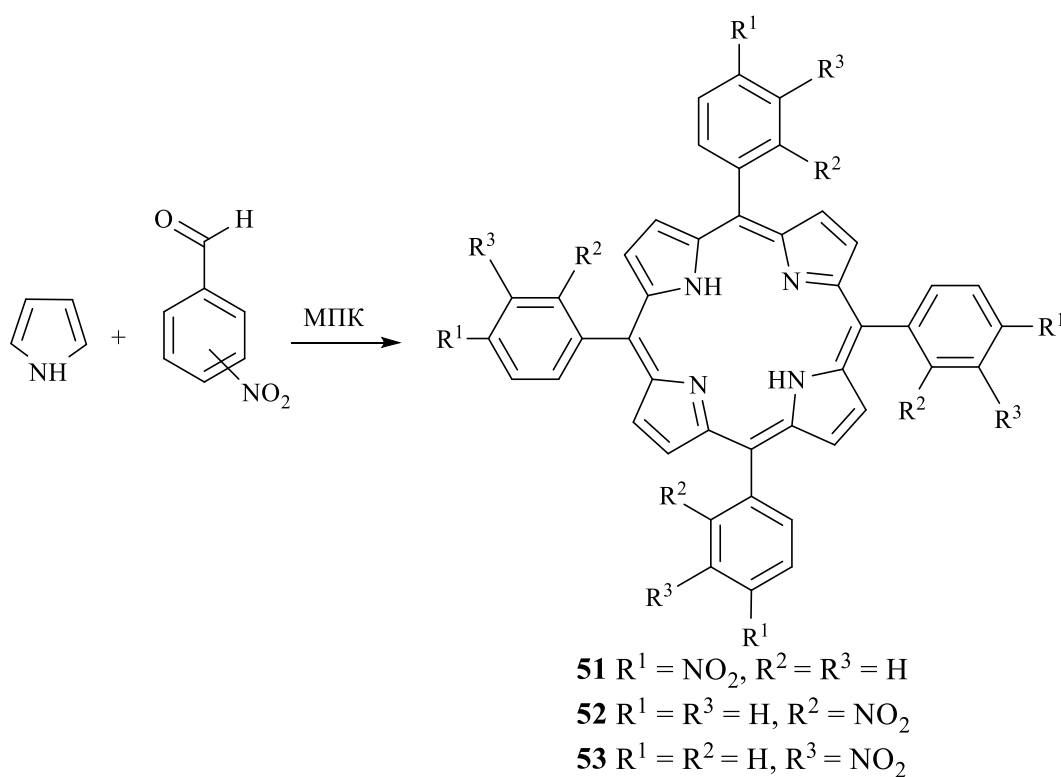
Прямой синтез тетракис(*n*-аминофенил)порфирина из пиррола и *n*-аминобензальдегида описан в литературе с низким 1% выходом [68]. Поэтому мезо-(*n*-аминофенил)порфирин получают восстановлением мезо-тетракис(*n*-нитрофенил)порфирина (**51**), который можно синтезировать путем конденсации *n*-нитробензальдегида с пирролом в кипящей пропионовой кислоте (Схема 2.7) с выходом 19-22% [45], выход может быть увеличен до 28%, если использовать микроволновое излучение [46].

При использовании микроволнового излучения конденсация эквимольных количеств пиррола и 2-нитробензальдегида давала *o*-нитропорфирин **52** через 5 минут реакции с 25% выходом [46].

Авторы [47] использовали модифицированный метод Адлера, который заключается в проведении реакции МПК в кипящей смеси трех растворителей: пропионовой и уксусной кислот в присутствии нитробензола. Преимуществом этого метода является то, что симметрично замещенные порфирины образуются с выходами 30-50%, что выше по сравнению с

классическим методом Адлера (6-17%). Эффективность данной процедуры, по мнению авторов, обусловлена тем, что используемая в качестве растворителя и кислотного катализатора смесь двух органических кислот и окислителя – нитробензола снижает образование побочных дипирринов, уменьшает время реакции и облегчает выделение продукта, увеличивая растворимость побочных продуктов конденсации. При соотношении пропионовой кислоты, ледяной АсОН и нитробензола (в объемных долях) 60:20:30 выход тетракис(*n*-нитрофенил)порфирина **51** достигал 30% [47].

Схема 2.7

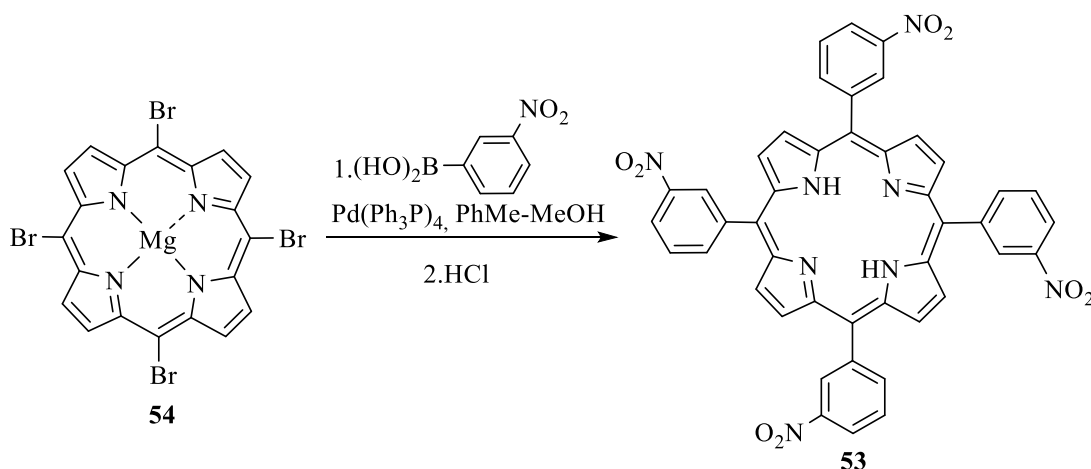


При конденсации *m*-нитробензальдегида и пиррола в пропионовой кислоте в присутствии As_2O_3 5,10,15,20-тетракис(*m*-нитрофенил)порфирин (**53**) был получен с крайне низким 4% выходом [45].

Другим методом получения тетранитрофенилпорфирина **53** может служить реакция кросс-сочетания Сузуки. Взаимодействие комплекса магния 5,10,15,20-тетрабромпорфирина (**54**) с *m*-нитрофенилборной кислотой в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и последующее удаление магния из координационной

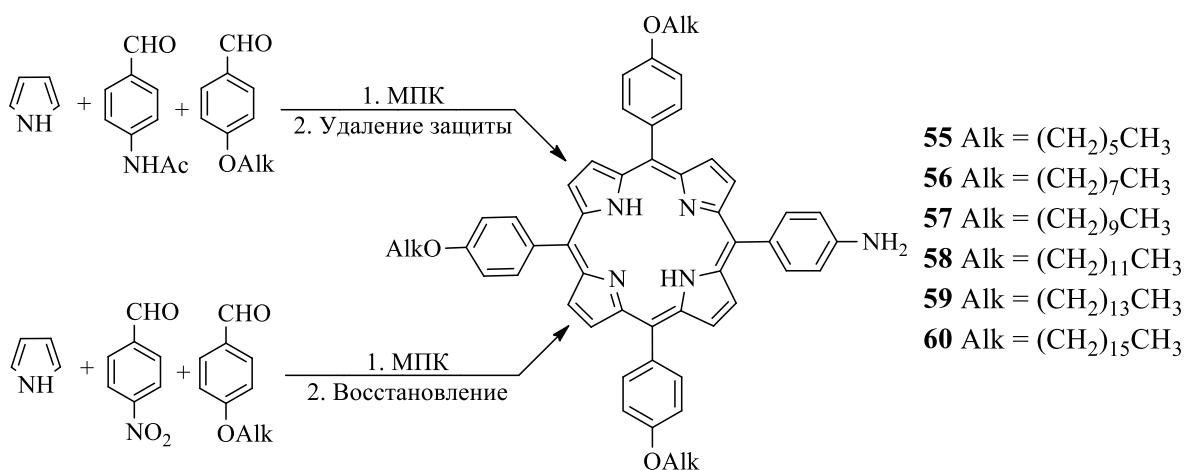
сферы порфирина приводило к образованию *мезо*-нитрофенилзамещенного порфирина **53** с общим 42% выходом на 2 стадии (Схема 2.8) [48].

Схема 2.8



Для решения проблемы полимеризации *n*-аминобензальдегида в кислой среде при МПК используют *N*-защищенные бензальдегиды. Защиту аминогруппы проводят ацилированием исходного бензальдегида или замещенного бензилового спирта, который затем окисляют до альдегида и проводят смешанно-альдегидную конденсацию. Последующее удаление защиты, например, ацетильной, достигается кислотным [63] или основным гидролизом [64].

Схема 2.9



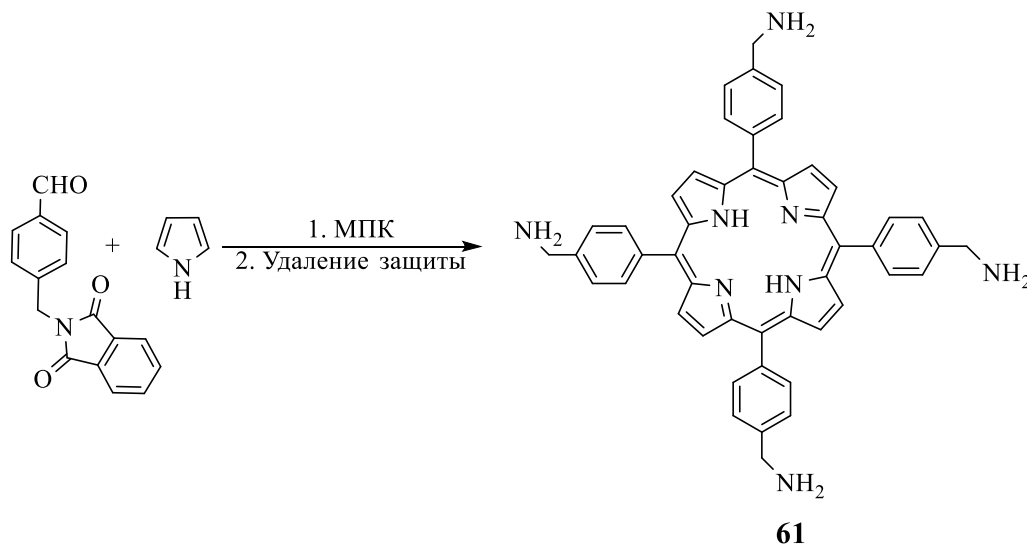
В работе [65] исследованы два пути синтеза амфифильных несимметричных аминопорфиринов **55-60**, содержащих алкильные длинноцепочечные гидрофобные заместители, при конденсации пиррола с *n*-

ацетидабензальдегидом и последующим удалением защиты или с *n*-нитробензальдегидом и восстановлением нитропроизводных (Схема 2.9).

Было установлено, что конденсация с использованием *n*-ацетидабензальдегида является наиболее подходящей для получения несимметричных порфиринов **55-60** по модифицированной методике Адлера в смеси растворителей [47]. Авторы отмечают, что этот подход отличается простотой исполнения, легкостью выделения и очистки продуктов [65].

В статье [66] предложен способ получения тетракис(аминометилфенил)порфирина (**61**). При действии фталимида калия на *n*-бромметилбензальдегид атом брома замещался на фталимид, полученный защищенный бензальдегид вводили в реакцию МПК (Схема 2.10) с пирролом методом Адлера-Лонго [69]. Удаление фталильной защиты позволяет получить целевой порфирин **61**, содержащий свободную аминогруппу.

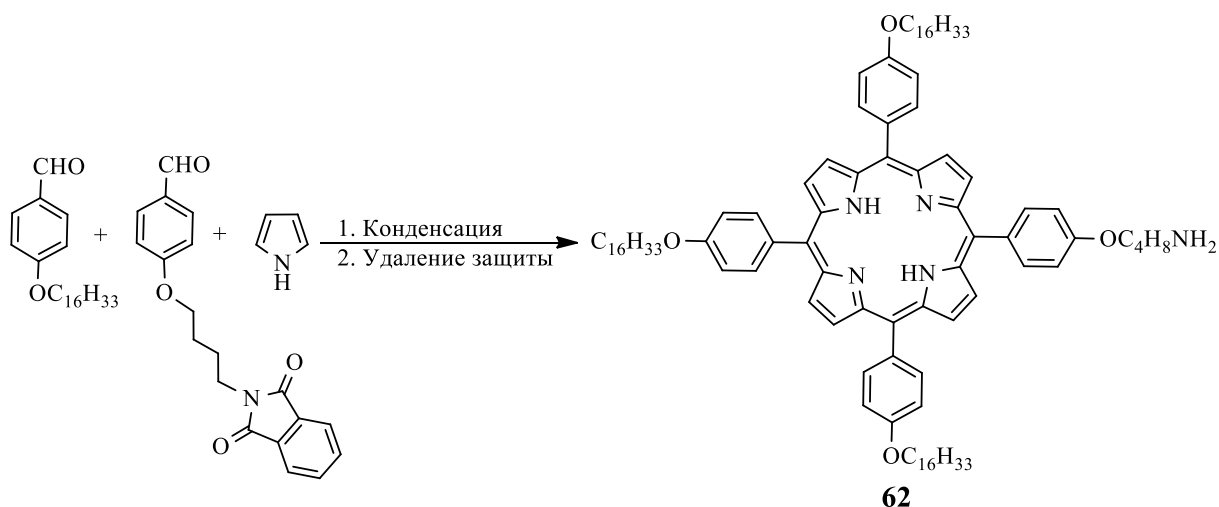
Схема 2.10



Несимметричный порфирин, содержащий три длинноцепочечных алкоксильных заместителя и пендантную аминогруппу был получен через катализируемую кислотой Льюиса смешанную альдегидную конденсацию *n*-(4-фталимидбутилокси)бензальдегида, *n*-(гексадецилокси)бензальдегида и пиррола по методу Линдсея [70] с 12% выходом. Удаление фталимидной защиты проводили последовательным щелочным и кислотным гидролизом с

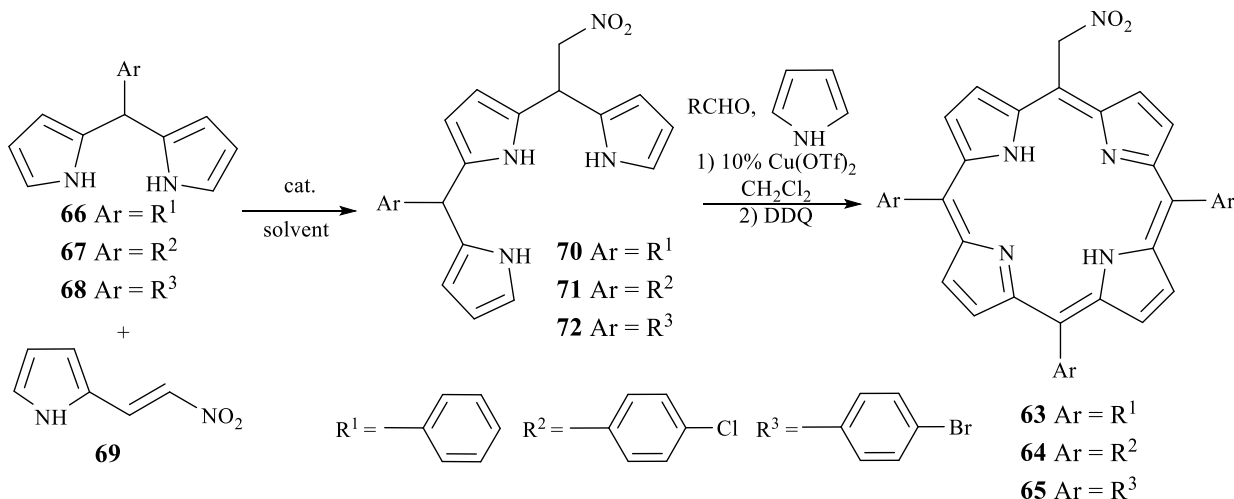
общим 68% выходом конечного 5-(*n*-аминобутилокси)фенил-10,15,20-(*n*-гексадецилокси)фенилпорфирина (**62**) (Схема 2.11) [67].

Схема 2.11



Дипирролилметаны, трипирраны, биланы и билациены широко используют для получения несимметричных *мезо*-замещенных порфиринов, однако их синтез многостадийный и более трудоемкий по сравнению с МПК.

Схема 2.12

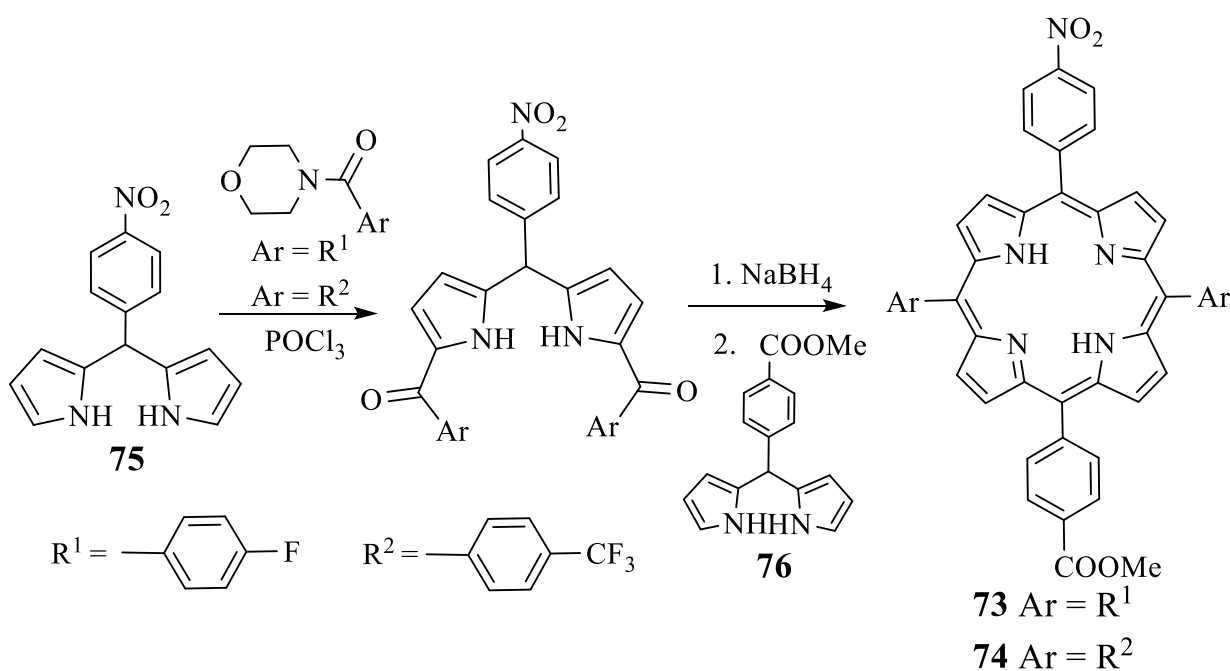


Несимметричные *мезо*-арилнитрометилзамещенные порфирины **63-65** А₃В типа были получены при добавлении *мезо*-замещенных дипирролилметанов (ДМП) **66-68** к нитровиниларену **69**, что приводило к образованию несимметричных 5-арил-10-(нитрометил)замещенных 15-азатрипирранов **70-72** в мягких условиях. Многокомпонентные реакции 15-

азатрипирранов **70-72** обеспечили конструирование мезо-арилнитрометилзамещенных А₃В-порфиринов **63-65** (Схема 2.12) [49].

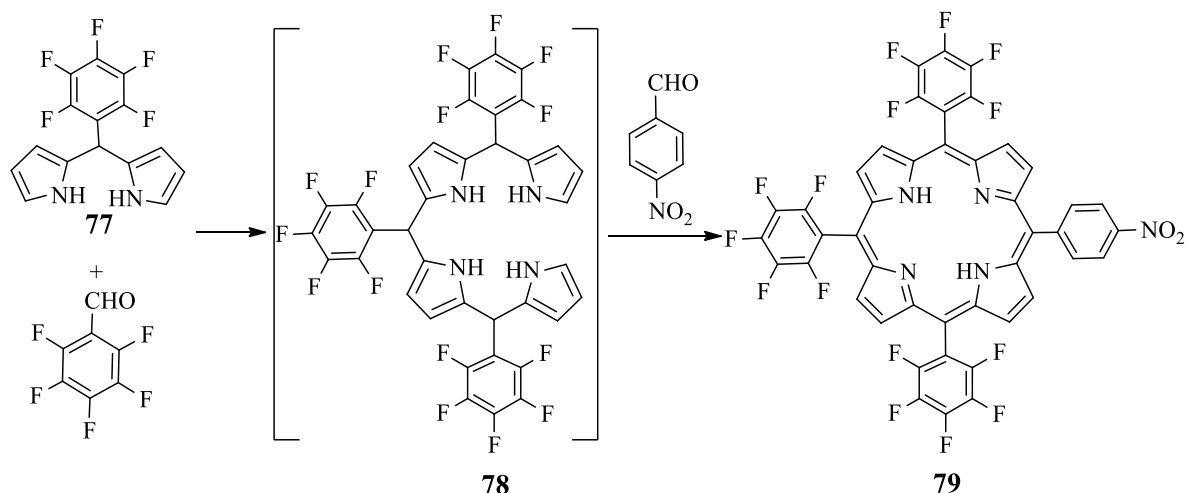
Другие несимметричные нитропорфирины **73** и **74** АВ₂С типа, содержащие электроноакцепторные *n*-фторфенильные и трифторметилфенильные заместители, были селективно получены при конденсации двух ДПМ [2+2] по методу, предложенному Линдсеем [65]. Реакция заключалась в ацилировании двух α -положений ДПМ **75** N-(4-фторбензоил)морфолином или N-(4-трифторметилбензоил)морфолином в присутствии хлорокиси фосфора. Далее проводили конденсацию полученных ацилированных ДПМ и ДМП **76**, промежуточный оксобилан циклизовали в порфириноген, который далее окисляли 2,3,5,6-тетрахлор-*n*-бензохиноном (DDQ) до порфирина (Схема 2.13) [50].

Схема 2.13

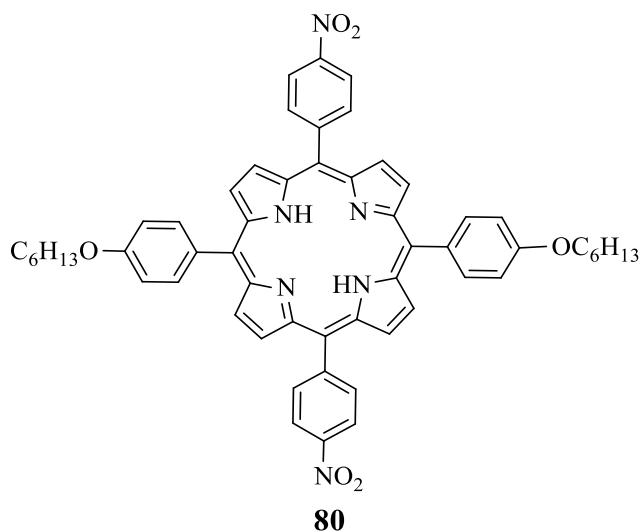


В работе [51] ДПМ **77** был использован для получения промежуточного билана **78**, который затем конденсировали с *n*-нитробензальдегидом в хлористом метиле при катализе TFA с получением *n*-нитрофенил-трис(пентафторфенил)порфирина **79** с выходом 8% (Схема 2.14).

Схема 2.14

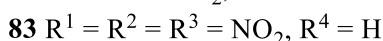
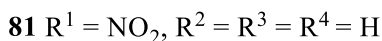
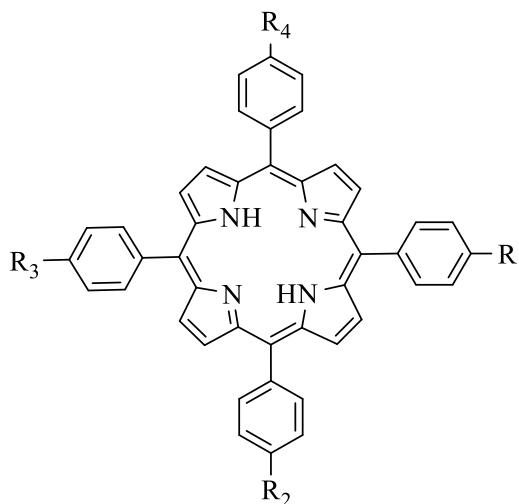


Длинноцепочечный порфирина **80** А₂В₂ типа, содержащий донорные алкоксильные и акцепторные нитро-заместители в *n*-положениях фенильных групп, был получен из 4-(гексилокси)бензальдегида и 5-(4-нитрофенил)ди(пиррол-2-ил)метана по методу Линдсея [71] при катализе ТФА с 16% выходом [72].



Было широко изучено нитрование в *мезо*-арильные положения макроцикла ТФП **1** и его производных с различными заместителями в *мезо*-фенильных заместителях. При обработке растворов ТФП (хлороформ, хлористый метилен) с незамещенными β -пиррольными положениями дымящей азотной кислотой можно добиться региоселективного ступенчатого нитрования фенильных групп в *пара*-положении и получить 5-(*n*-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**81**) с 56% выходом [52]. В этих

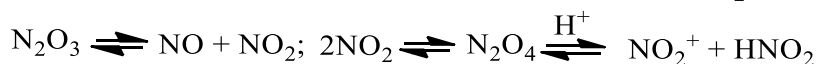
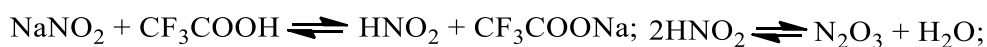
условиях использование хлороформа в качестве растворителя приводит к селективному образованию монопроизводного **81**, его дальнейшая обработка дымящей азотной кислотой дает 28% ди(нитрофенил)порфирина **82** и около 20% три-(нитрофенил)порфирина **83**.



Также было показано, что при нитровании смесью азотной кислоты и TFA раствора в хлороформе порфирина **1** были получены моно(нитрофенил)порфирин **81** и 5,10-ди(нитрофенил)порфирин **82** с 36% и 45% выходами, соответственно [19].

В мягких условиях с использованием нитрита натрия в TFA достигалось селективное нитрование по одной или нескольким фенильным группам, и наблюдалось увеличение выхода и региоселективности получения моно-, ди- и три-(нитрофенил)порфиринов с минимальным разрушением макроцикла [53]. Тетранитропроизводное **51** не образуется.

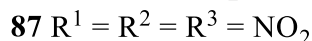
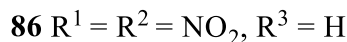
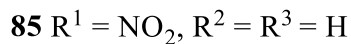
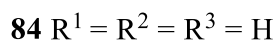
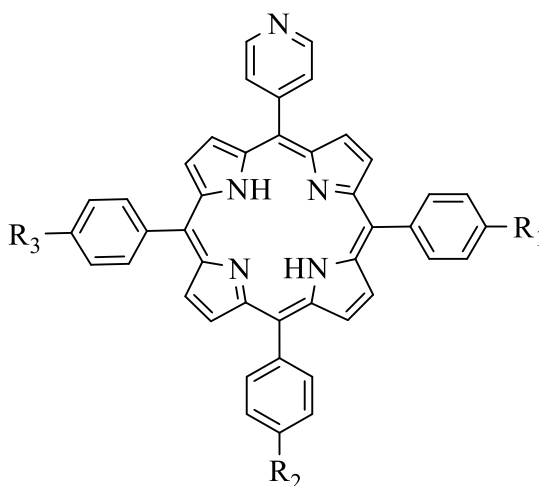
Предполагается, что как NO₂⁺, так и N₂O₃ выступают в качестве нитрующих агентов, механизм нитрования порфиринов соответствует ранее описанному для ароматических углеводородов в работе [73].



В работе [54] было показано, что контролируемое и селективное нитрование раствора ТФП в хлористом метиле с использованием $[\text{NO}_2]\text{BF}_4$ приводит к моно(нитрофенил)порфиру **81** с выходом 86%. Авторы также сообщили о возможности селективного образования 5,10-бис(4-нитрофенил)порфирина **82** с использованием этого реагента [54].

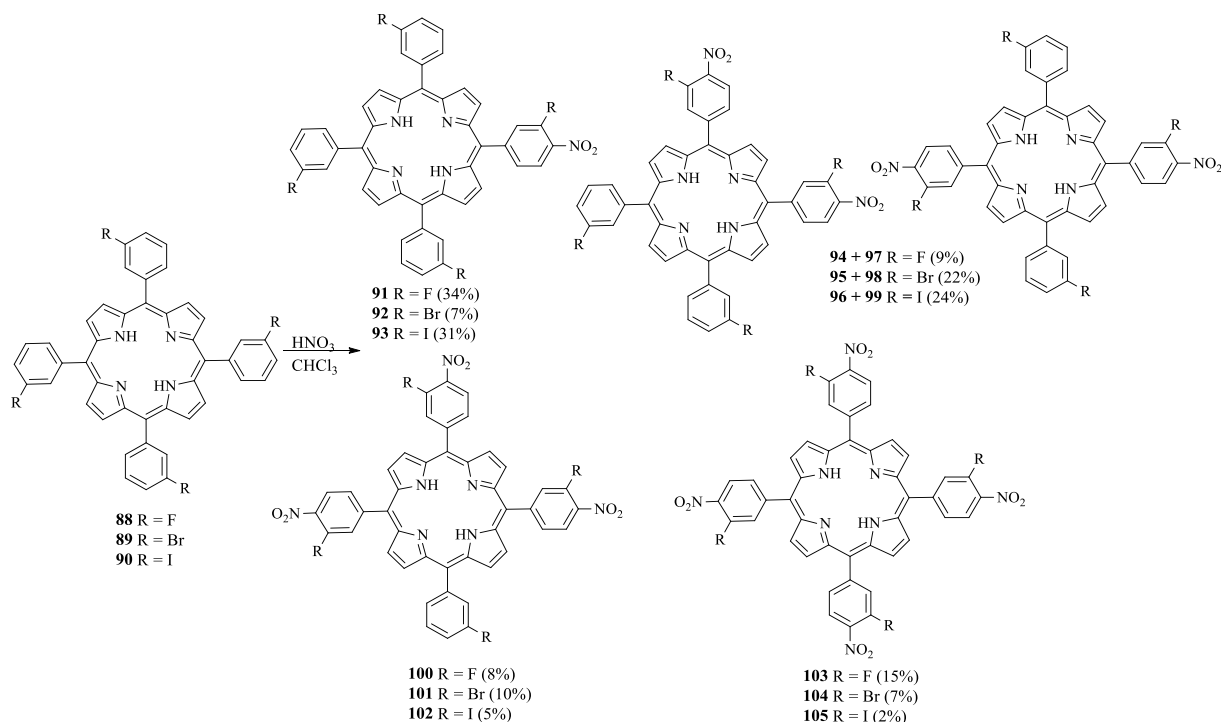
При нитровании концентрированной азотной кислотой раствора порфирина **1** в AcOH был получен моно(нитрофенил)порфирин **81** с 74% выходом. Дальнейшие попытки получить тетра-нитропорфирин **51** увеличением времени реакции (до 7 дней) и использованием избытка азотной кислоты привели только к разрушению макроцикла [55].

Обработкой 5-пиридил-10,15,20-трифенилпорфирина (**84**) в аналогичных условиях могут быть получены моно-, ди- и тринитропроизводные **85-87** с выходами 60, 60 и 30%, соответственно [55].



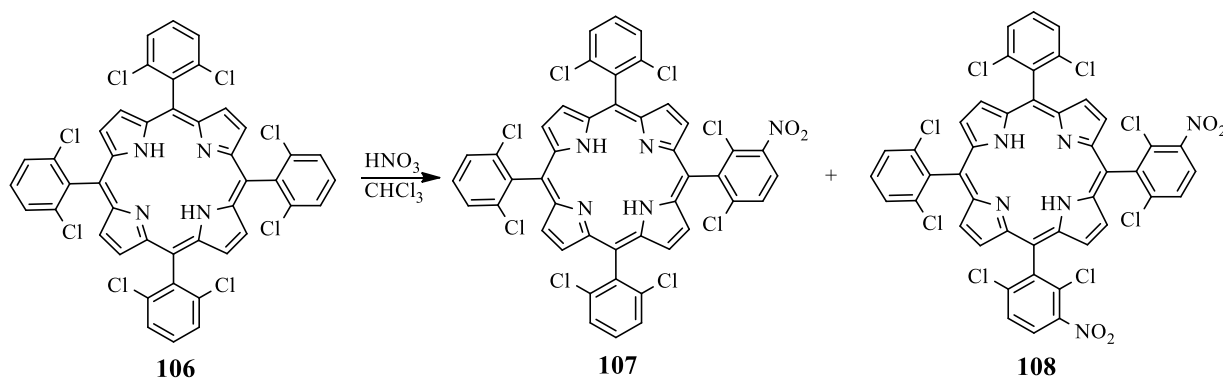
Добавление дымящей азотной кислоты к *m*-замещенным галогенпроизводным порфиринам **88-90** в хлороформе приводит к образованию *n*-замещенных нитропорфиринов с различной степенью замещения (моно- **91-93**, смеси ди- **94-99**, три- **100-102** и тетра- **103-105** производные). Степень замещения зависит от количества используемой кислоты, времени и температуры проведения реакции (Схема 2.15) [74].

Схема 2.15



При этом следует отметить, что при нитровании по методике [74] 5,10,15,20-тетракис(2,6-дихлорфенил)порфирина (**106**) были выделены *m*-замещенные моно- и динитропроизводные **107**, **108** с выходами 18% и 14%, соответственно (Схема 2.16). Нитрование в *p*-положение в данных условиях не протекает [74].

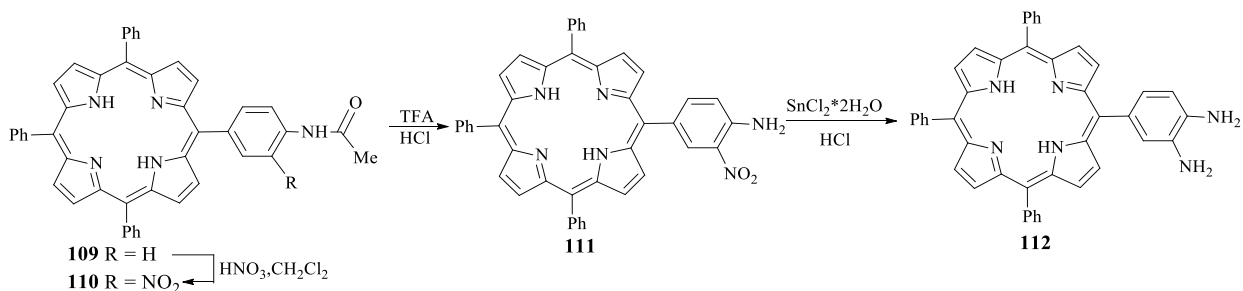
Схема 2.16



В работе [75] при нитровании 5-(4-ацетидафенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**109**), используя концентрированную HNO₃ в CH₂Cl₂, получали 5-(4-ацетидафенил)-3-нитро-10,15,20-трифенилпорфирин (**110**) с 70% выходом. При удалении ацетидафенилгруппы смесью TFA-HCl получали 5-

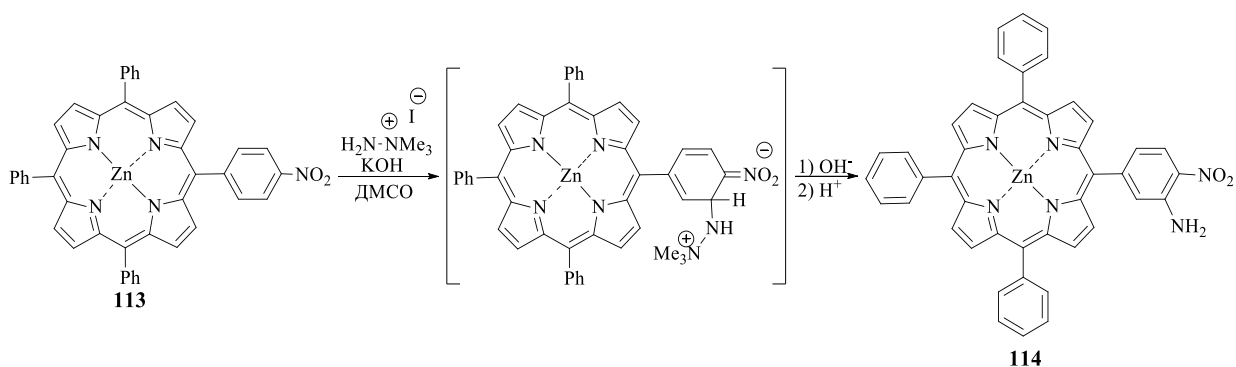
(4-амино-3-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**111**), нитрогруппу в котором восстанавливали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в HCl с образованием 5-(3,4-диаминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**112**) после очистки колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с выходом 75% (Схема 2.17).

Схема 2.17



В работе [76] было показано, что обработка цинкового комплекса 5-(4-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**113**) при действии йодида N,N,N-триметилгидразина приводит к прямому аминированию реакцией заместительного нуклеофильного замещения водорода. Причем введение аминогруппы протекает в *o*-положение нитрозамещенного фенильного кольца порфирина. Реакция цинкового комплекса 5-(4-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**113**) с йодидом N,N,N-триметилгидразина в смеси KOH/ДМСО при 60-70°C и последующая основная и кислотная обработка приводят к порфирину **114** с выходом 66% (Схема 2.18) [76].

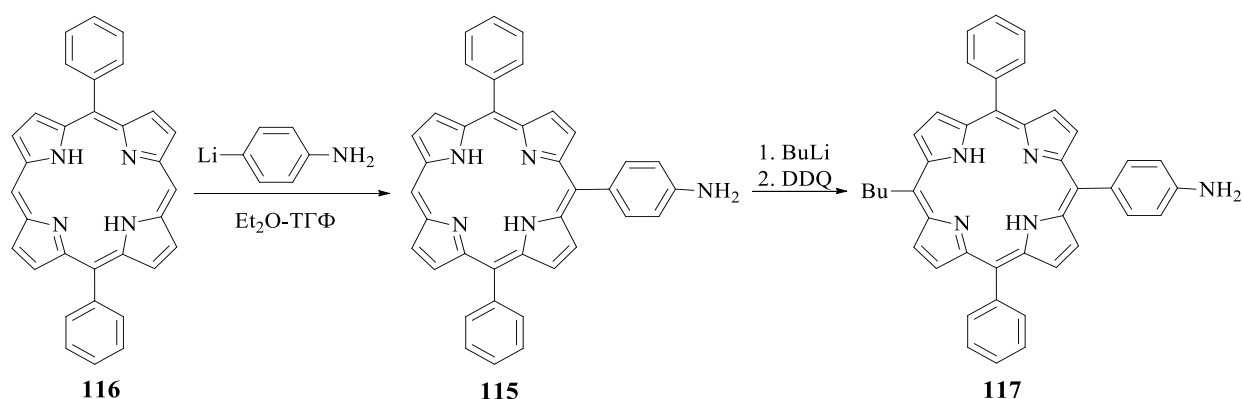
Схема 2.18



Следует отметить, что все синтезированные нитропорфирины могут быть легко восстановлены до соответствующих аминопорфиринов.

Реакции нуклеофильного замещения также широко используются в синтезе аминопорфиринов. Прямым методом получения *n*-аминофенилпорфирина **115** может служить реакция нуклеофильного замещения 5,15-дифенилпорфирина **116** с 4-аминофениллитием, полученным *in situ* при добавлении *n*-бутиллития к 4-броманилину, которая приводит к образованию 5-(*n*-аминофенил)-10,20-дифенилпорфирина (**115**) с достаточно высоким 82% выходом (Схема 2.19). Авторы отмечают, что три-*мезо*-замещенный порфирин **115** может далее вступать в реакции с алкиллитием, позволяя получать бифункциональные асимметричные порфирины (например, порфирин **117**) путем введения второй функциональной группы без образования региоизомеров [77].

Схема 2.19

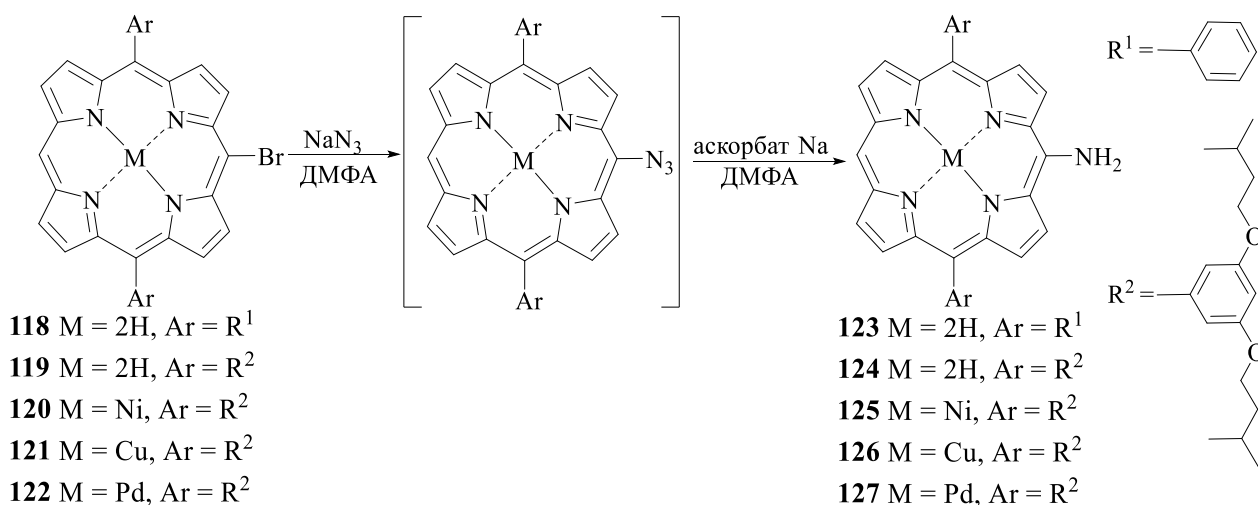


Также сообщается, что реакцией нуклеофильного замещения галогенпроизводных порфиринов с азидом натрия могут быть получены азидозамещенные порфирины, восстановление которых происходит до соответствующих аминопорфиринов.

Взаимодействие различных *мезо*-бромпорфиринов и их металлокомплексов (Ni (II), Cu (II), Pd (II)) **118-122** с азидом натрия приводит к ароматическому нуклеофильному замещению (S_NAr) атома брома азидогруппой, а последующее *in situ* восстановление введенной азидогруппы аскорбатом натрия в ДМФА дает соответствующие *мезо*-аминопорфирины **123-127** с хорошими (33-96%) выходами (Схема 2.20). Авторы сообщают, что

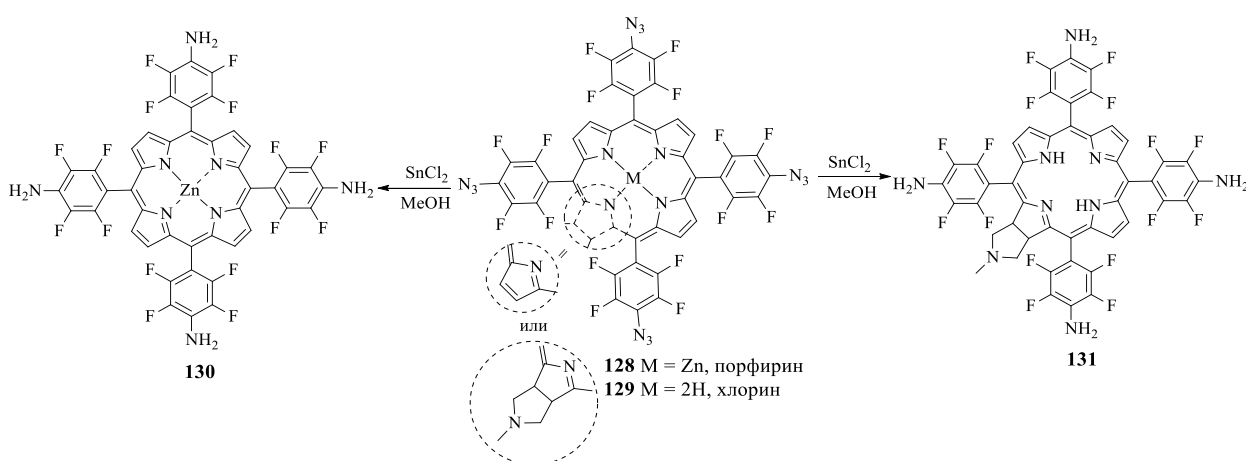
эту реакцию аминирования можно масштабировать до граммовых количеств без снижения выхода продукта [56].

Схема 2.20



В работе [57] при нуклеофильном замещении атома фтора в *p*-положении у цинкового комплекса тетраakis(пентафторфенил)порфирина и тетраakis(пентафторфенил)хлорина азидом натрия были получены тетраазидопроеводные **128,129**, которые далее восстанавливали с помощью SnCl₂ в MeOH при комнатной температуре, получая тетрааминозамещенные порфирины **130** и хлорин **131** с 91 и 94% выходами, соответственно (Схема 2.21).

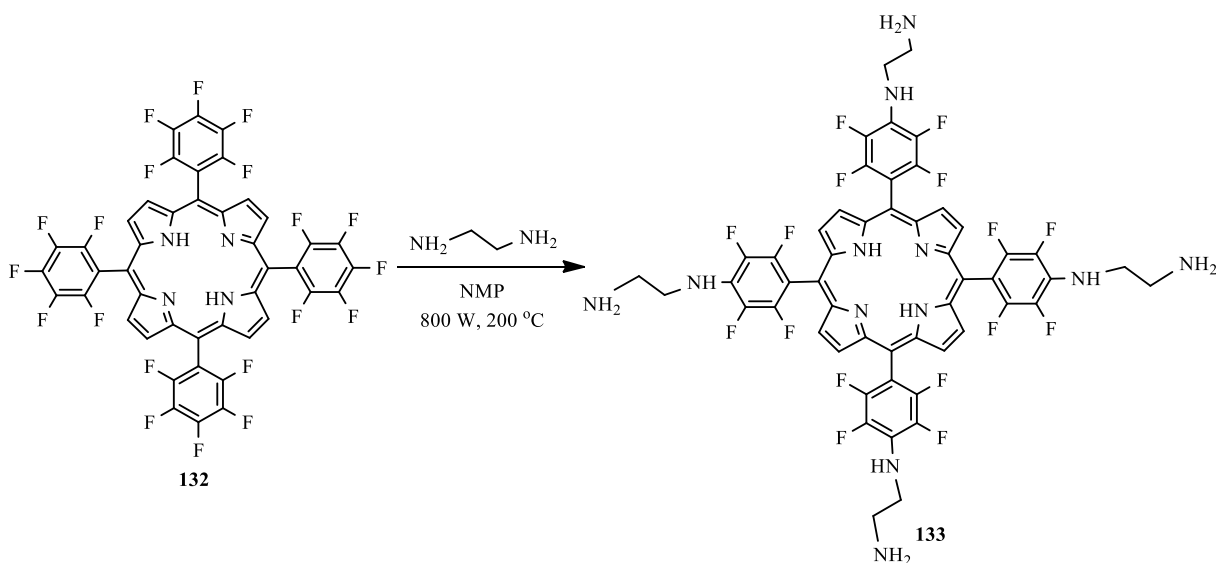
Схема 2.21



При нуклеофильном замещении атомов фтора в *p*-положениях тетраakis(пентафторфенил)порфирина **132** этилендиамином в N-метил-2-пирролидоне (NMP) под воздействием микроволнового облучения был получен с выходом 81% аминопорфирин **133** (Схема 2.22), в котором

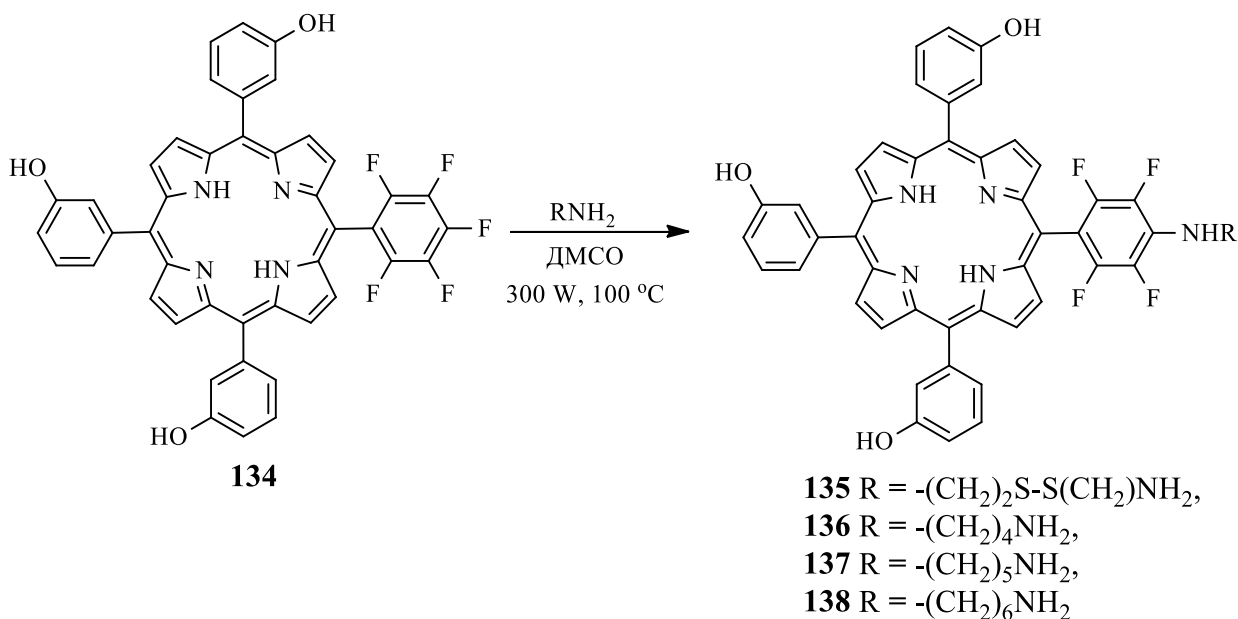
аминогруппа соединена с тетрафторфенильным заместителем в *мезо*-положениях макроцикла с помощью этиленаминного спейсера [58].

Схема 2.22



Аналогично на основе 5,10,15-трис(*м*-гидроксифенил)-20-пентафторфенилпорфирина **134** и цистеина, 1,4-диаминобутана, 1,5-диаминопетана, 1,6-диаминогексана были получены аминпорфирины **135-138** выходами с 57-87% в ДМСО с использованием микроволнового облучения (Схема 2.23) [59].

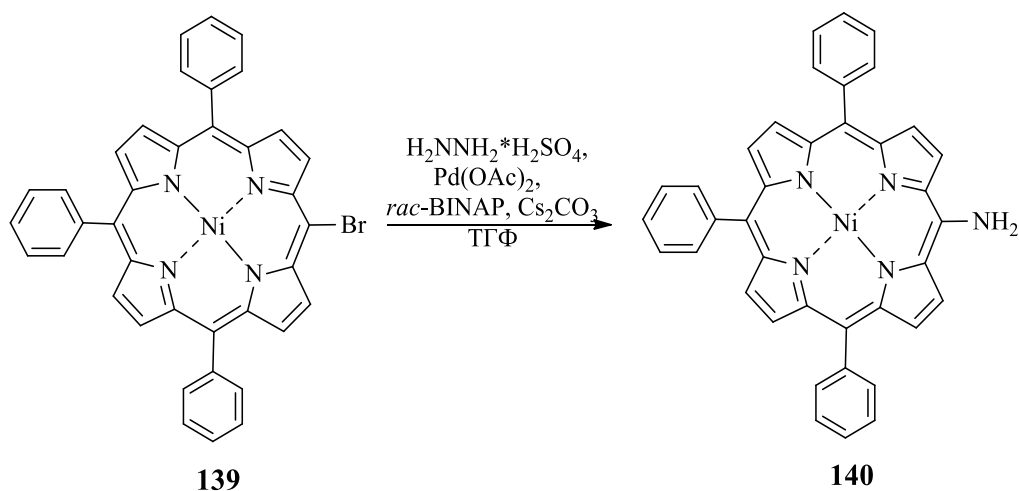
Схема 2.23



Другим широко используемый метод синтеза порфиринов, содержащих аминозаместители, является аминирование галогенпорфиринов при катализе соединениями палладия и меди.

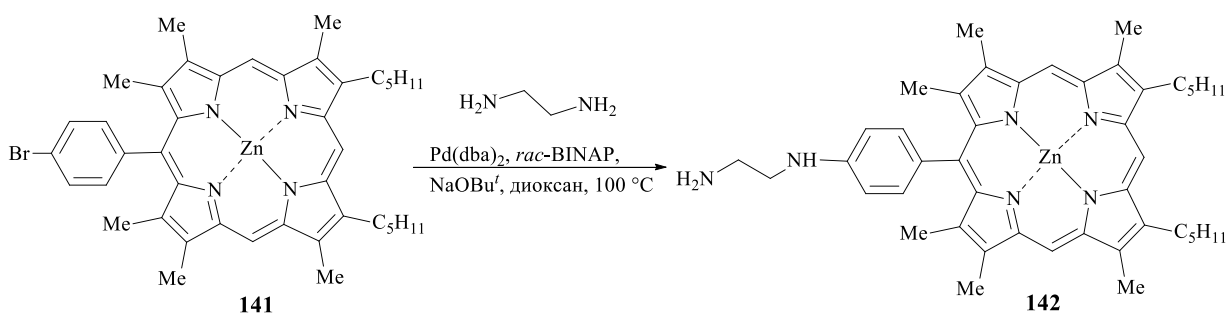
Никелевый комплекс *мезо*-бромтрифенилпорфирина **139** взаимодействовал с незамещенным гидразином в качестве нуклеофила с образованием С-N связи (реакция Бухвальда-Хартвига) в присутствии ацетата палладия (II), рац-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (*rac*-BINAP) и Cs₂CO₃ в ТГФ. Однако выход аминопорфирина **140** был недостаточно высок (51%) из-за нежелательных побочных реакций (Схема 2.24) [60].

Схема 2.24



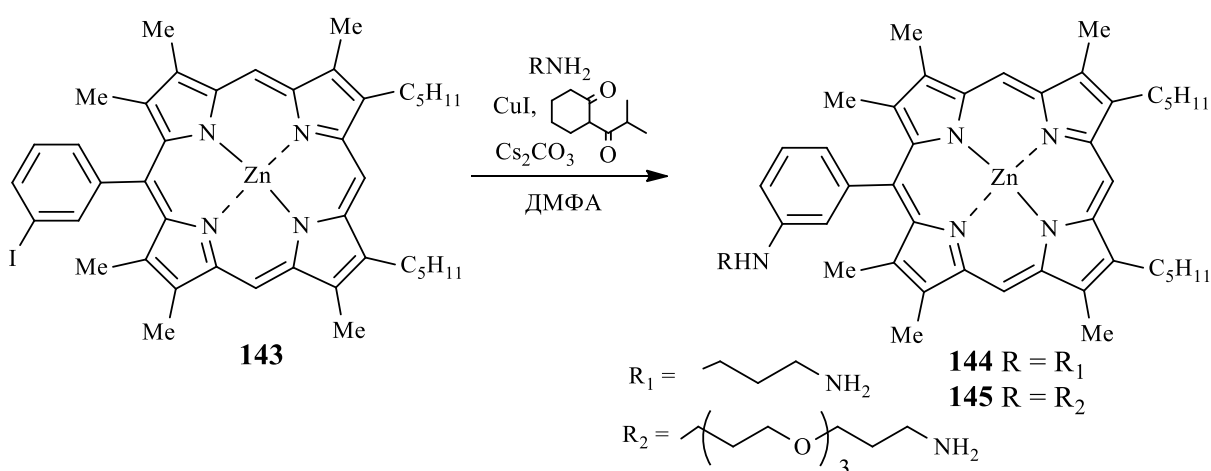
Катализируемое палладием аминирование бромфенилпорфирина **141** этилендиамином не было достаточно успешным, выход целевого аминопорфирина **142** был низким (26%), и образовывалось большое количество побочных продуктов (Схема 2.25) [61].

Схема 2.25



Катализируемое медью (I) аминирование 3-йодфенилзамещенного порфирина цинка **143** избытком пропан-1,3-диамина было значительно более успешным, поскольку оно обеспечивало выход 50% продукта аминирования **144**. В ходе реакции 2-изобутирилциклогексанон в ДМФА при 110°C использовали в качестве лиганда (Схема 2.26). Аминирование того же порфирина **143** 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамином (триоксадиамином), проведенное в аналогичных условиях, оказалось менее эффективным, и аминопорфирин **145** был выделен с выходом 10% (Схема 2.26) [62].

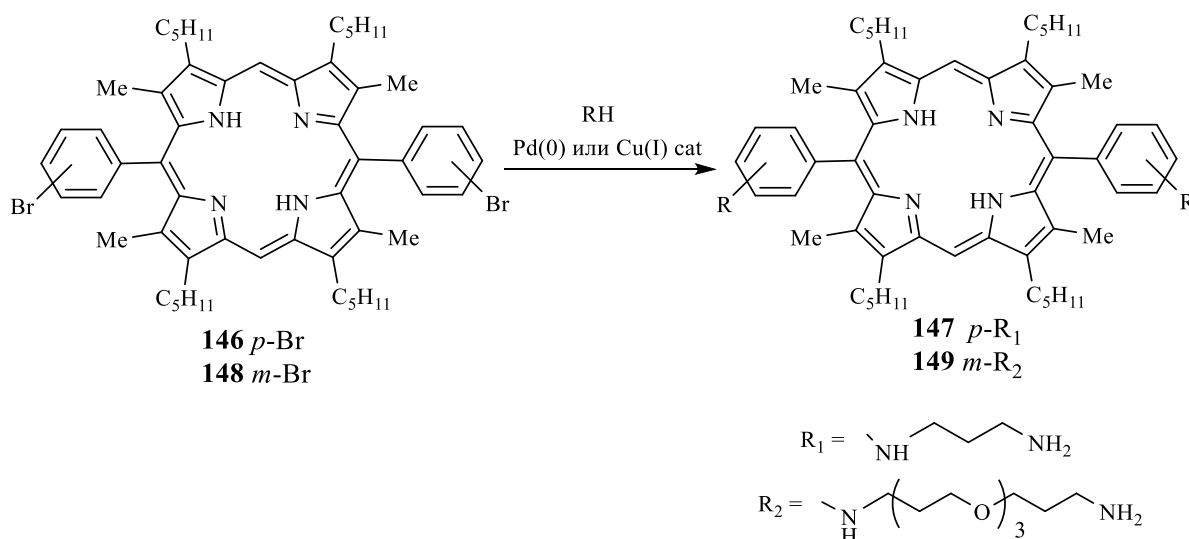
Схема 2.26



В отличие от аминирования 4-бромфенилпорфирина **141**, катализируемая палладием ($Pd(dba)_2/BINAP$ или $DavePhos, Bu^tONa$, диоксан) реакция безметалльного ди-*мезо*-(4-бромфенил)порфирина **146** с избытком пропан-1,3-диамина была довольно успешной и давала 49% выход продукта диаминирования **147** (Схема 2.27). Свободноосновный порфирин **148**, содержащий 3-бромфенильный заместитель, реагировал с избытком триоксадиамина в условиях катализа палладием с образованием соответствующего продукта диаминирования **149** с выходом 15% (также был выделен продукт моноаминирования с выходом 12%). Аналогичная реакция порфирина **148** в присутствии другого лиганда $DavePhos$ ((2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфино)бифенил) триоксадиамином была более успешной и приводила к образованию бис(диамино) производного **149** с выходом 30% (выход продукта моноаминирования 18%) (Схема 2.27). А катализ

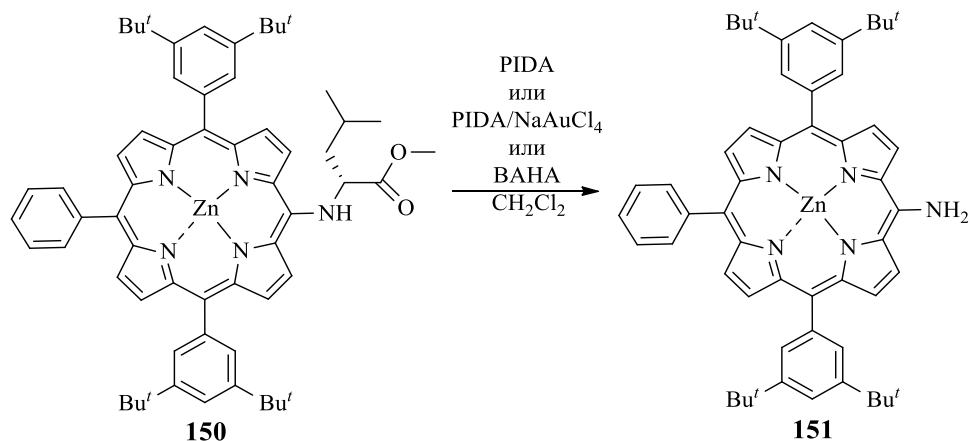
соединениями меди (I) (CuI, 2-изобутирилциклогексанон, Cs₂CO₃, ДМФА) путем взаимодействия ди-*мезо*-(4-бромфенил)порфирина цинка с тем же амином не была успешной. Авторы приходят к выводу, что в исследуемых условиях производные *м*-бромфенилпорфирина менее активны в каталитическом аминировании, чем *п*-бромфенилпроизводные [62].

Схема 2.27



В работе [78] исследовали окисление цинкового комплекса 5-(1-метоксикарбонил-3-(метил)бутиламино)-15-фенил-10,20-бис[3,5-ди-(трет-бутил)фенил]порфирина (**150**) различными окислителями: 2,3,5,6-тетрахлор-*п*-бензохинон, DDQ, диацетат фенилиодина (III) (PIDA), ВАНА гексахлорантимонат трис(4-бромфенил)аммония) (ВАНА), которые различались по значению потенциала окисления. Применение гипервалентного йода PIDA приводит к преимущественному образованию *мезо*-аминопорфирина **151** (Схема 2.28). Использование более сильных окислителей, таких как смесь PIDA/NaAuCl₄ или ВАНА, приводило к преимущественному образованию *мезо*-аминопорфирина **151** (Схема 2.28). Однако авторы не приводят выходы и спектральные характеристики полученных соединений.

Схема 2.28



Таким образом, как показано в этом обзоре различные методики активно исследуются и широко используются в синтезе аминозамещенных мезо-арилпорфиринов, что свидетельствует о востребованности этого класса соединений. Использование современных методов в сочетании с традиционными, хорошо зарекомендовавшими себя методами синтеза аминозамещенных порфиринов дает возможность исследователям получать широкий спектр порфириновых структур для различных применений, от медицины до солнечных батарей. Это обусловлено множеством реакций различных химических трансформаций аминогруппы, использующихся для модификации макроцикла в этих порфиринах.

2.2. Карборанилпорфирины и хлорины на основе мезо-арилпорфиринов и исследование их в противоопухолевых бинарных стратегиях

В настоящее время получено большое количество борированных порфиринов и хлоринов, многие из которых исследовались *in vitro* и *in vivo* с целью использования в качестве агентов доставки бора для БНЗТ, а также как ФС для ФДТ. Варианты синтеза карборанилпорфиринов многообразны, выбор конкретного метода для их получения определяется требованиями к свойствам конечных структур. Первые карборанилпорфирины для исследований в БНЗТ были получены при конденсации пиррола и соответствующих карборанилальдегидов [79-81], но этот метод не получил широкой реализации в синтезе карборанилпорфиринов из-за низких выходов конечных продуктов, а также из-за трудоемких синтезов карборановых альдегидов.

Успешным подходом в создании карборанилпорфириновых конъюгатов, получившим широкое распространение в настоящее время, является целенаправленная модификация функциональных заместителей в мезо-арилпорфинах с использованием большого разнообразия соответствующих производных карборанов с целью получения новых соединений с желаемыми биологическими и другими полезными свойствами.

Впоследствии исследователи обнаружили, что карборанилпорфирины при попадании в раковую клетку могут служить не только источниками синглетного кислорода в ФДТ и бора в БНЗТ, но и способны осуществлять нарушение синтеза ДНК раковой клетки [82]. Это увеличивает потенциал применения карборанилпорфиринов в методах противоопухолевой терапии и обуславливает актуальность разработки методов их синтеза.

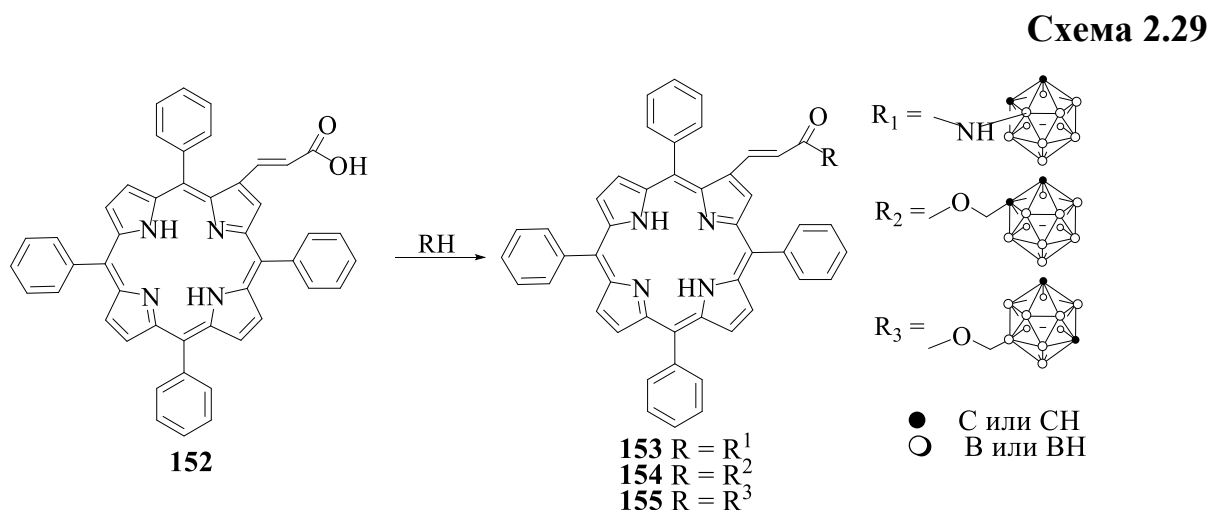
Физико-химические, фотофизические и биологические свойства карборанилпорфиринов были изучены, чтобы оценить перспективность использования их в качестве агентов для ФДТ и БНЗТ: исследования *in vitro* включают темновую и световую токсичность, способность продуцировать активные формы кислорода (АФК), селективность накопления в опухоли,

внутриклеточное распределение и взаимодействие с биомacroмолекулами в клетке.

2.2.1. β -Карборанилзамещенные мезо-арилпорфирины

β -Карборанилзамещенные порфирины получают как методом МПК карборансодержащих пирролов, так и путем химической модификации тетрапирролов по β -положению макроцикла.

На основе 2-[(2-карбоксивинил)-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина (**152**) и 3-амино-*o*-карборана, 1-гидроксиметил-*o*-карборана, 9-гидроксиметил-*m*-карборана, получали карборансодержащие производные ТФП **153-155** (Схема 2.29) [83].

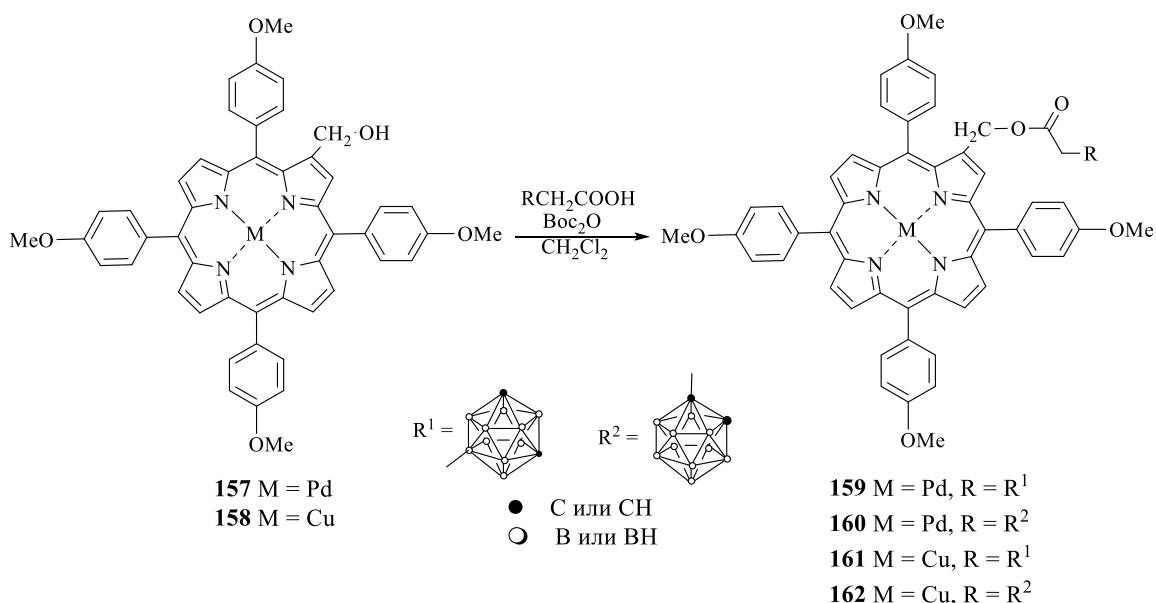


Эти борированные порфирины **154-156** оказались неустойчивы при хранении, что, по-видимому, связано с особенностями электронного строения карборановых полиэдров, находящихся в сопряжении с двойной связью остатка акриловой кислоты, входящей в состав порфирина [83].

Комплексы палладия **157** и меди **158** порфирина с CH_2OH группой в β -положению макроцикла вводили в реакцию с 9-*m*- и 1-*o*-карборанилуксусными кислотами путем активации карбоксильных групп карборанов ди-*трет*-бутилпирокарбонатом (Woc_2O) в Ru . Таким образом были получены палладиевые комплексы [2-(*m*-карборан-9-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)порфирина **159** и [2-(*o*-карборан-1-ил)ацетоксиметил]-5,10,15,20-тетра(*n*-метоксифенил)порфирина

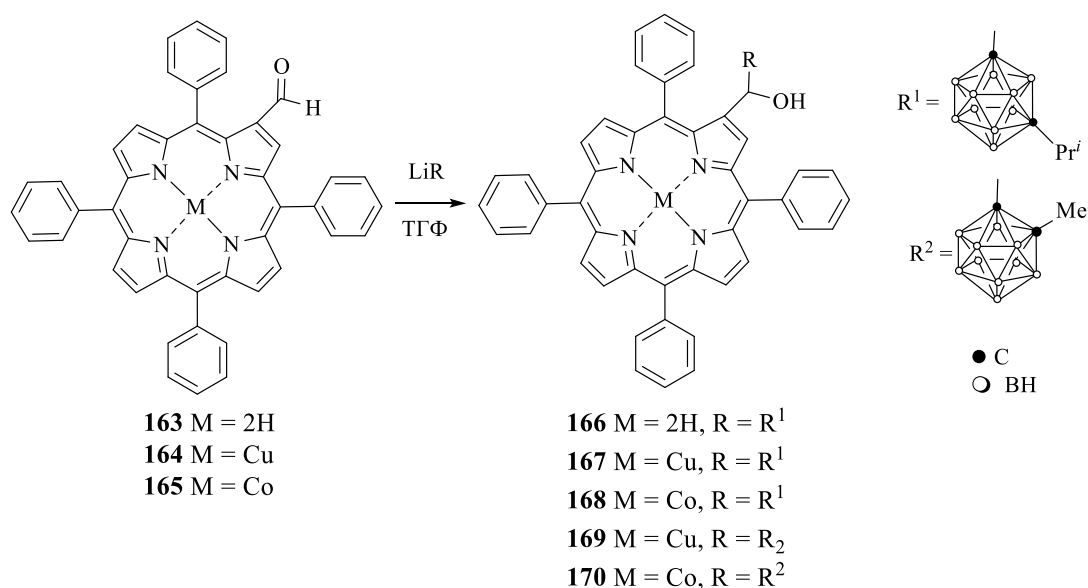
160 с 30 и 38% выходами, а медные комплексы **161**, **162** - с выходами 37 и 45%, соответственно (Схема 2.30) [84].

Схема 2.30

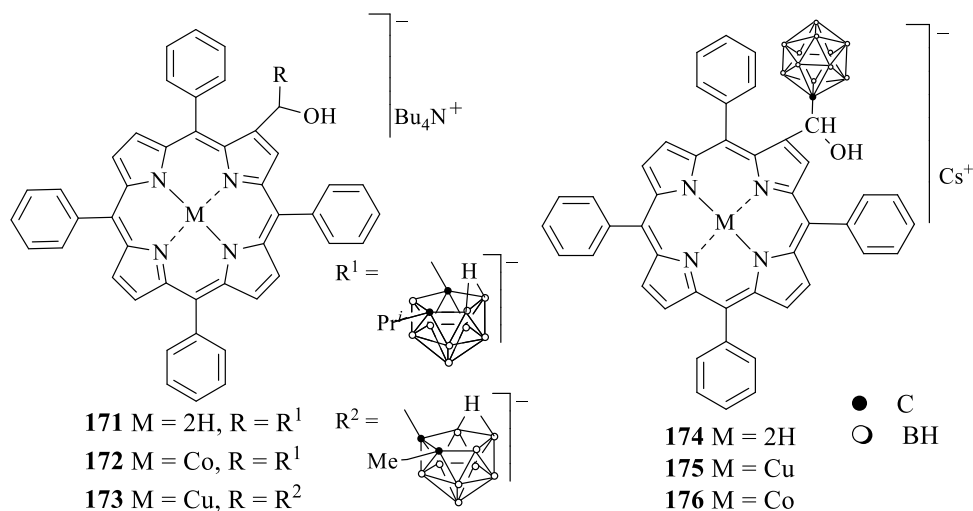


Для синтеза серии карборанилпорфиринов на основе 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и его металлокомплексов с различными нейтральными и анионными полиэдрическими карборанами использовался общий подход, основанный на взаимодействии формильной группы в положении 2 порфиринов **163-165** с 1-изопропил-7-литий-*m*-карбораном и 1-литий-2-метил-*o*-карбораном (Схема 2.31) [85].

Схема 2.31



При обработке порфиринов **166**, **168**, **169** $Bu_4NF \cdot 2H_2O$ в ТГФ были получены водорастворимые соединения **171-173** в виде тетрабутиламмонийных солей, содержащих анионные *нидо*-дикарбаундекаборатные полиэдры, которые образуются при деборировании карборанового полиэдра [85].

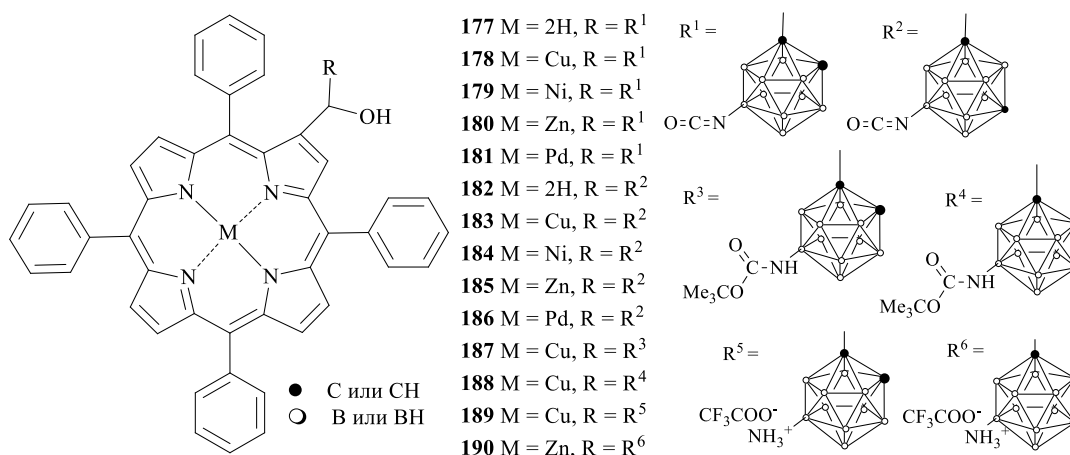


Медные комплексы **167**, **169**, **173** были протестированы на цитотоксическую активность для культивируемых линий опухолевых клеток аденокарциномы легких A549 и лейкоза K562 человека. Оказалось, что наибольшей токсичностью обладал порфирин **167** (концентрация, вызывающая гибель 50% клеток, составила 1.3 мкМ). В то же время порфирин **167** был нетоксичен для фибробластов кожи человека (ФКЧ) в концентрациях до 100 мкМ в течение 72 часов инкубации. Карборанилпорфирины **169** и **173** также были токсичны для клеток A549 в низких микромолярных концентрациях [85].

Аналогично были синтезированы анионные карборанилпорфирины **174-176**, содержащие анионный 1-карба-клозо-додекаборат цезия [86]. Гидрофильный *клозо*- $CB_{11}H_{12}^-$ анион является изоэлектронным аналогом нейтральному *клозо*- $C_2B_{10}H_{12}$ карборану. Этот анион устойчив на воздухе и в водной среде, что предполагает его стабильность и в биологических системах [87].

Исследования *in vitro* конъюгатов **174-176** показали, что наибольшим цитотоксичным эффектом обладает свободноосновный карборанилпорфирин **174**, способный убивать клетки рака молочной железы, предстательной железы, яичника, толстой кишки и лейкоза при 50% летальной дозе 6 мкМ в течение 24-48 часов. Методом спектрофлуориметрии было показано, что медный комплекс **175** связывается с ДНК *in vitro*, а близкие по структуре карборанилпорфирины **174** и **176** таким свойством не обладают. Возможно, медный комплекс монокарборанилпорфирина **175**, взаимодействуя с молекулой ДНК, изменяет ее конформацию и препятствует матричному синтезу, блокируя продвижение полимераз комплекса [88].

С целью улучшения биологических характеристик карборанилпорфиринов разработан метод введения функционально замещенных карборанов по альдегидной группе в порфириновом ядре с использованием 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина (**163**) и его металлокомплексов (Cu, Zn, Ni, Pd). В качестве функциональной группы в карборане использовали изоцианатную группу, которая является химически активной и позволяет синтезировать биологически активные соединения. 1-Литий-9-изоцианато-*o*- и *m*-карбораны (получены при металлизации группы СН карборанов диизопропиламидом лития (LDA)) легко реагируют с альдегидной группой порфиринов с образованием соответствующих спиртов **177-186**, содержащих группу N=C=O при атоме бора полиэдра [89].

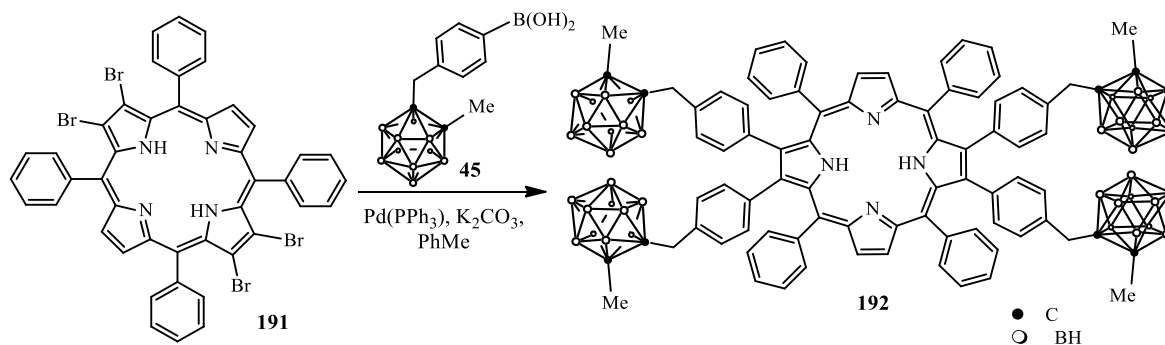


Была изучена возможность превращения изоцианатной группы в

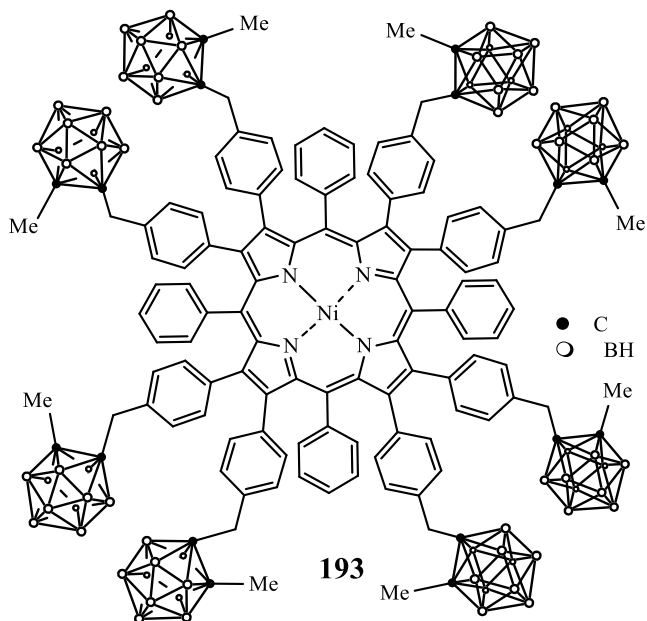
порфиринах **178** и **183**, в уретановую (порфирины **187** и **188**) при кипячении в системе *t*-BuOH – толуол. При обработке порфиринов **187** и **188** TFA были выделены соответствующие водорастворимые аммонийные производные **189**, **190** с количественными выходами. Цитотоксичность соединений **177-186** была исследована *in vitro* на опухолевых клетках лейкемии человека K562 и сопоставлена с цитотоксичностью на неопухолевых ФКЧ. Карборанилпорфирины **177**, **179-182**, **184-186** были нетоксичными для ФКЧ в терапевтических концентрациях. Медные комплексы **178** и **183** вызывали гибель лейкозных клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что соединения этой серии потенциально могут быть полезными, учитывая их дифференциальную цитотоксичность для доброкачественных и опухолевых клеток. С помощью спектрофотометрии было исследовано связывание соединений **178**, **181**, **183** и **186** с двухцепочечной ДНК. Соединения **178**, **181** и **183** вызывали снижение абсорбции ДНК без изменения ее максимума, что позволяет предположить, что эти агенты не взаимодействуют с ДНК. Карборанилпорфирин **186**, напротив, сместил максимум поглощения с 260 до 272 нм, что указывает на образование комплекса между этим соединением и дуплексной ДНК [89].

Реакция кросс-сочетания Сузуки тетрабромпорфирина **191** с карборанилфенилборной кислотой в присутствии Pd(PPh₃)₄, безводного поташа в толуоле дает β-замещенный тетракарборанилпорфирин **192** и трикарборанилзамещенный порфирин с выходами 78 и 14%, соответственно (Схема 2.32) [90].

Схема 2.32

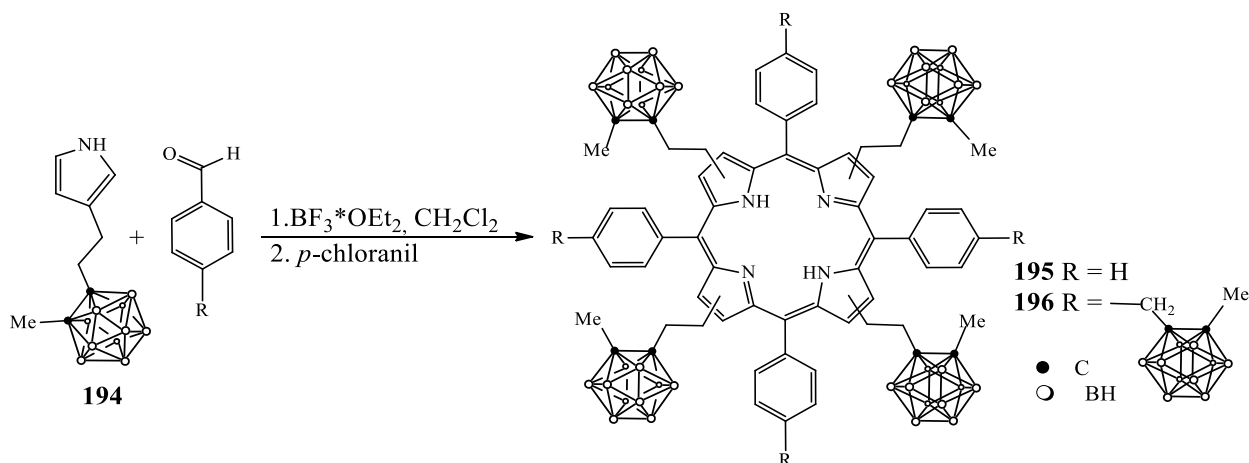


Аналогично был получен β -октакарборанилтетрафенилпорфирин **193** при реакции никелевого комплекса β -октабром-тетрафенилпорфирина с избытком карборанилборной кислоты с выходом всего лишь 18% после очистки с помощью препаративной ТСХ. А свободноосновный β -октабромтетрафенилпорфирин вообще не реагировал с образованием целевого порфирина в реакции кросс-сочетания [90].



Конденсация карборанилпиррола **194** с бензальдегидом и *n*-карборанилбенальдегидом приводила к образованию β -карборанилпорфиринов **195** и **196** с высоким содержанием бора (32–43%) в виде смеси четырех региоизомеров типа I-IV с выходами 49 и 20%, соответственно (Схема 2.33) [91].

Схема 2.33



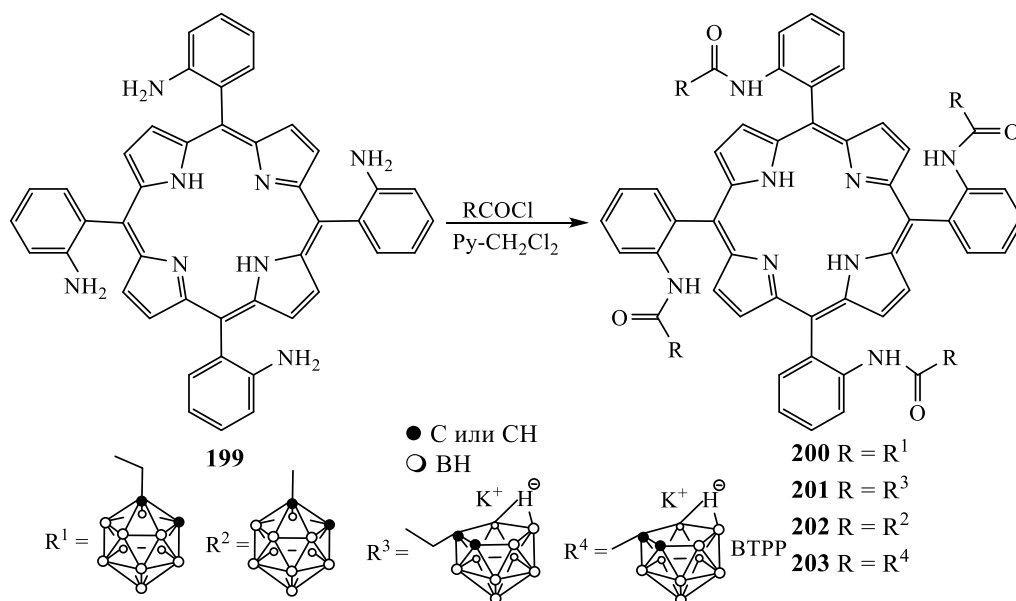
Смесь карборанилпорфиринов **195** была превращена в соответствующие *нидо*-карборановые аналоги методом основного деборирования. Эта работа показывает, что несколько борных кластеров могут быть легко включены в один и тот же порфириновый макроцикл, как в β -положения пиррола, так в *мезо*-фенильные кольца [91].

2.2.2. Карборанилпорфирины, полученные функционализацией аминопорфиринов борными полиэдрами

Моноамино- и тетрааминопроизводные 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, такие как 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**197**), 5,10,15,20-тетраakis(*n*-аминофенил)порфирин (**198**) и 5,10,15,20-тетраakis(*o*-аминофенил)порфирин (**199**), являются удобными исходными соединениями для получения карборанилпорфириновых конъюгатов различного строения из-за способности аминогрупп в этих соединениях выступать в качестве реакционноспособных нуклеофильных центров.

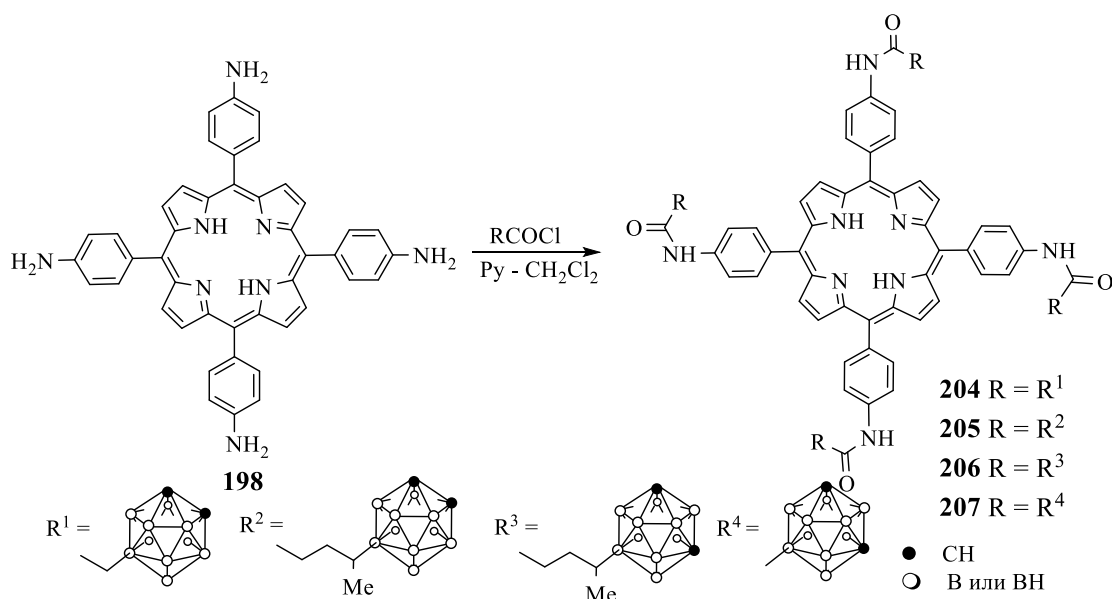
Первые работы по модификации аминопорфиринов карборановыми полиэдрами были посвящены конденсации 5,10,15,20-тетраakis(*o*-аминофенил)порфирина с хлорангидридами карборановых кислот. Авторами [92] конденсацией тетра(*o*-аминофенил)порфирина (**199**) с избытком хлорангидрида карборанилуксусной кислоты с последующим деборированием *клозо*-карборановых полиэдров до анионных *нидо*-аналогов смесью пиридин-пиперидин, были синтезированы борированные порфирины **200** и **201**, содержащие четыре *клозо*- и *нидо*-карборановых полиэдра, соответственно, связанные с порфирином амидной связью по *o*-положениям фенильных колец (Схема 2.34).

Аналогично были получены карборановый конъюгат **202** и его водорастворимая калиевая соль **203**, известная как ВТРР (Схема 2.32) [93].

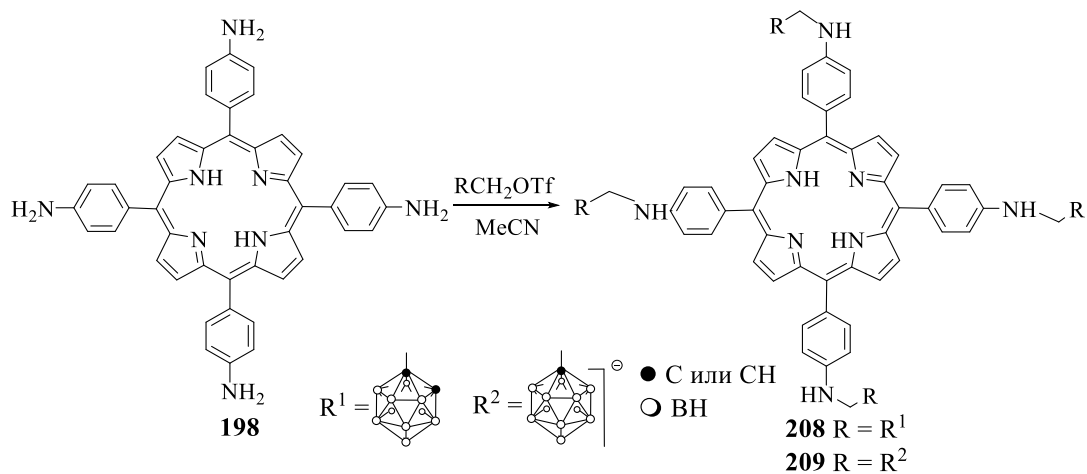


Предварительные испытания показали, что ВТПР накапливается преимущественно в печени и карциноме яичника. В работе [94] изучалось накопление бора в глиоме человека, привитой мышам, которым препарат вводился внутривентриально, подкожно или обоими путями. Концентрации бора составили до 18 мкг/г опухоли в случае глиомы и до 45 мкг/г опухоли в случае карциномы яичника. Измерения проводили на 7-й день после введения препарата, при этом концентрация бора в печени составляла 102 мкг/г. Концентрация бора в глиоме была увеличена до 33 мкг/г опухоли при введении дополнительных количеств препарата в течение первых трех дней. Однако, несмотря на достаточно хорошие результаты, оказалось, что препарат токсичен для клеток крови.

Подобным образом при взаимодействии 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)порфирина (**198**) с хлорангидами 9-*o*-карборанилуксусной, 4-(9'-*o*- и 4-(9'-*m*-карборанил)валериановой и 9-*m*-карборанкарбоновой кислот получены соответствующие карборанилпорфирины **204-207**. Реакции ацилирования проводили в смеси хлористый метилен – Py (1:0.8 по объему) в присутствии триэтиламина и каталитических количеств DMAP в атмосфере аргона (Схема 2.35) [95].



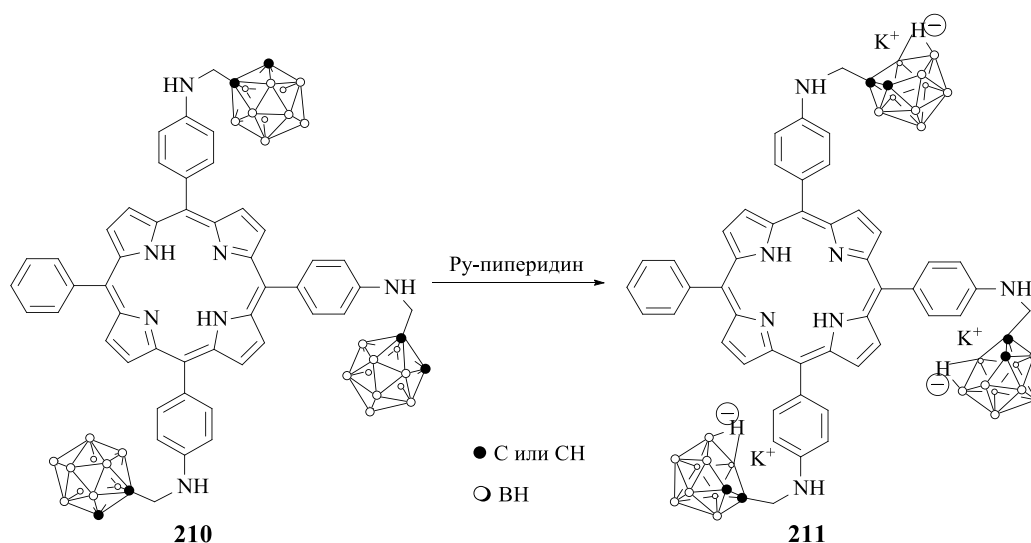
Другим одностадийным способом введения карборанов в порфириновый макроцикл являлись реакции алкилирования [96] аминогрупп при действии 1-трифторметансульфонилметил-*o*-карборана и 1-трифторметансульфонилметил-1-карба-*κ*лозо-додекабората цезия. Реакцию проводили в присутствии ацетата натрия в MeCN с получением тетракарборанзамещенных порфиринов **208-209** с количественным выходом (Схема 2.36). Введение анионного карборанового полиэдра приводило к образованию водорастворимого порфирина **209** [96].



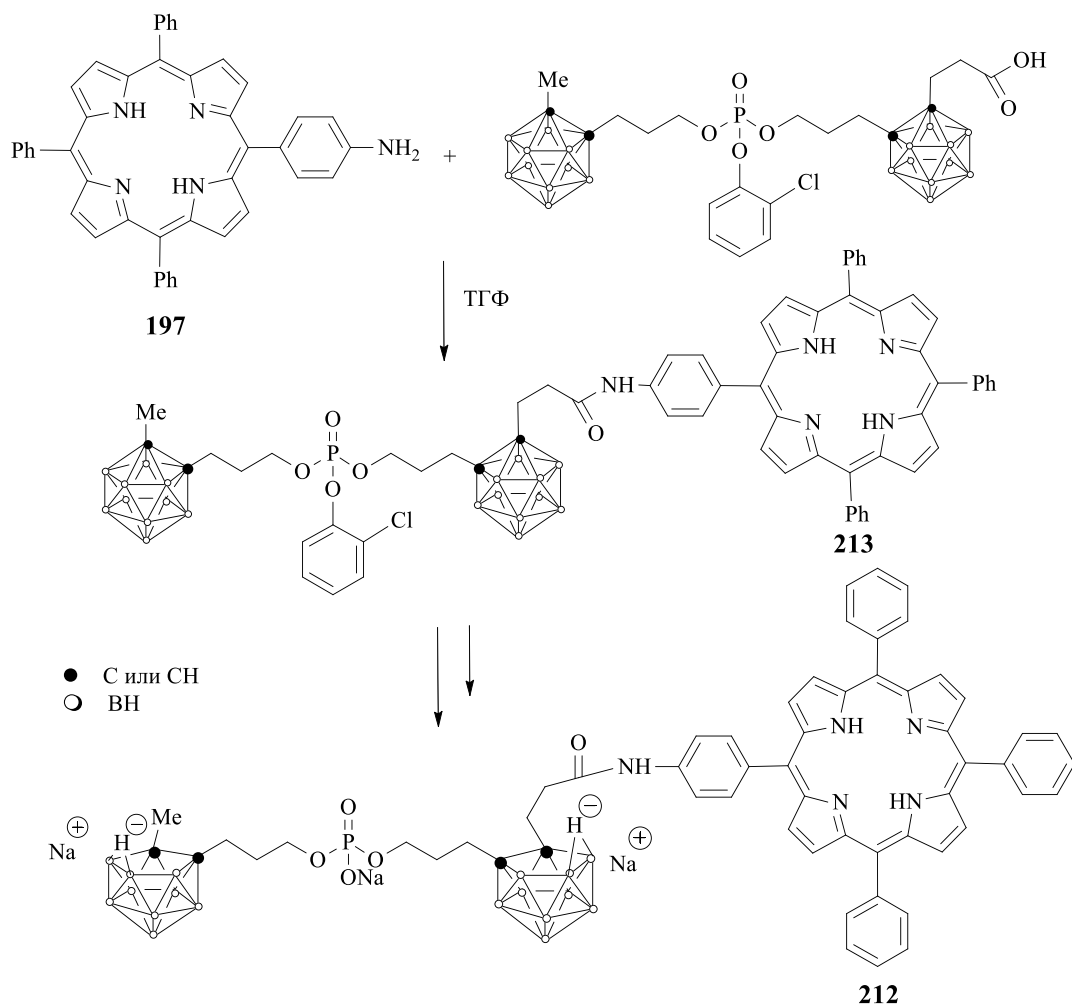
Структурно близкие карборановые конъюгаты **210**, **211**, в которых три карборановых полиэдра связаны с макроциклом порфирина через

аминометиленовую группу, были синтезированы при реакции триаминопорфирина с 1-формил-*o*-карбораном с образованием иминопроизводного, которое восстанавливали NaBH_4 с получением *клозо*-карборанового конъюгата 5,10,15-трис[(карбораниламинометил)фенил]-20-фенилпорфирина **210** с выходом 47%. При действии на карборанилпорфирин **210** смеси пиридин-пиперидин (3:1) было получено соответствующее *нидо*-производное **211** (Схема 2.37) [53].

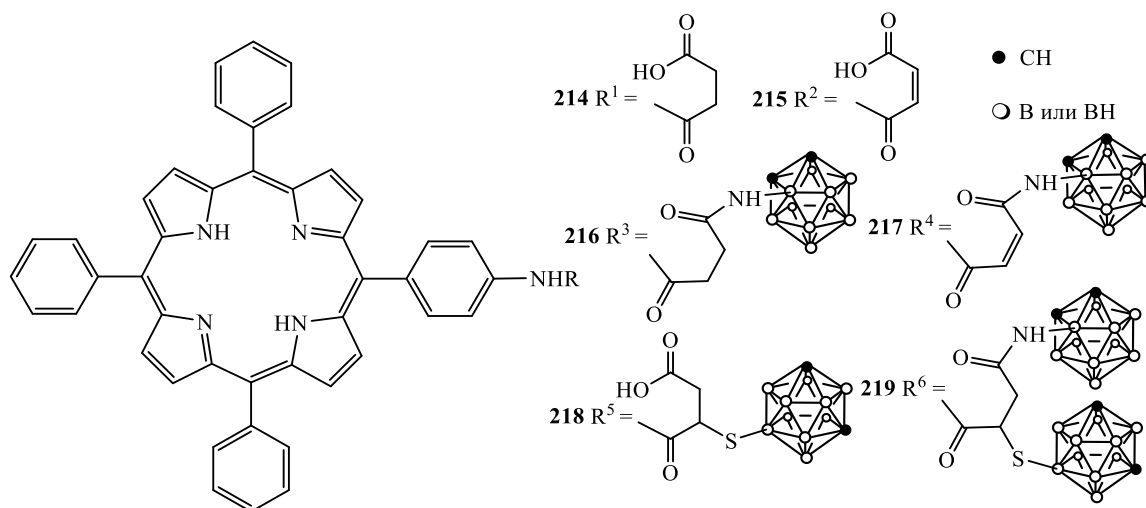
Схема 2.37



Также в последнее время интенсивно развивается направление синтеза карборанилпорфиринов, содержащих в своем составе фармакологически активные функциональные группы. Авторы работы [97] предложили синтез водорастворимого порфирина **212**, способного локализоваться в ядрах клеток за счет введения карборанилфосфатного заместителя, который эффективно поглощается и удерживается ядрами клеток клона ТС7 линии эпителия кишечника человека Сасо-2. Карборановый димер, полученный при конденсации двух карборановых спиртов с 2-хлорфеноксифосфор дихлоридом, вводили в реакцию с аминпорфирином **197**, затем в образовавшемся карборанилпорфирине **213** *клозо*-карборановые полиэдры переводили в *нидо*-форму, что приводило к образованию конъюгата **212**, обладающего водорастворимостью (Схема 2.38) [97].



Крайне популярными производными для получения биологически активных соединений являются малеимиды из-за высокой скорости и селективности реакции с тиольными остатками цистеина и возможности модификации биологических субстратов с целью создания таргетных лекарственных средств [98]. В связи с этим была исследована реакция ацилирования аминогруппы порфирина **197** янтарным и малеиновым ангидридом, в результате которой были получены моноамиды янтарной **214** и малеиновой **215** кислот [99]. При реакции карбоксильных групп в порфинах **214** и **215** с 3-амино-*o*-карбораном были получены соответствующие несимметричные диамиды **216**, **217**.

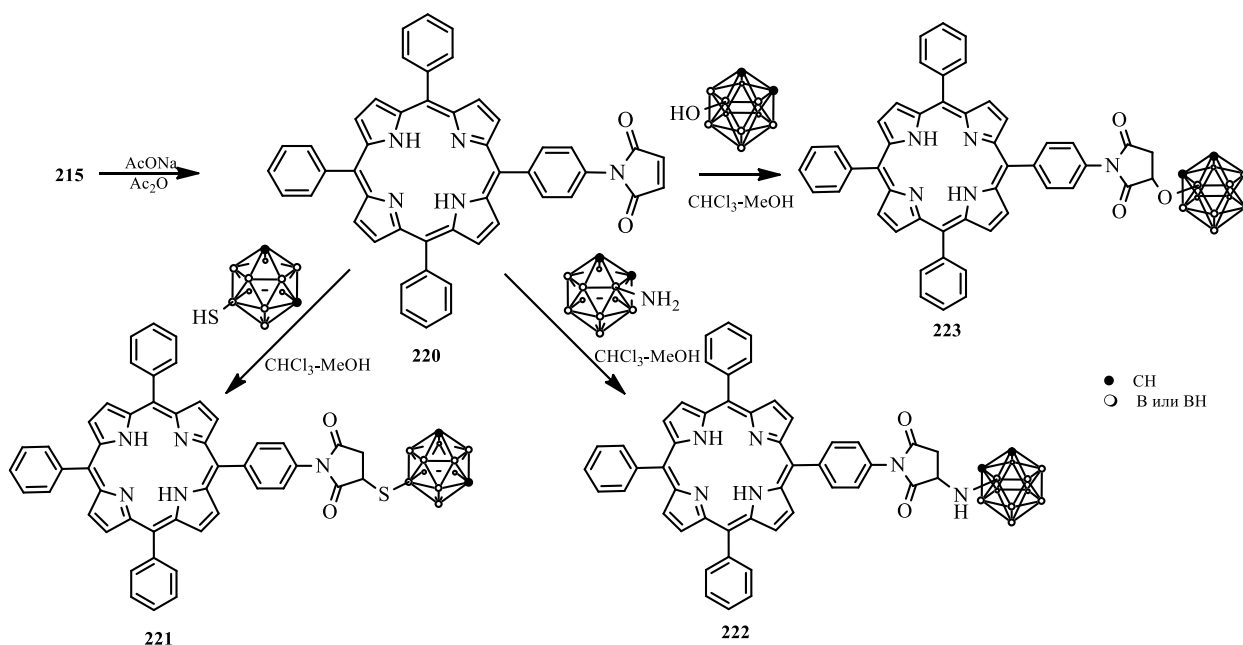


Порфирины **215** и **217**, содержащие активированную двойную связь, довольно легко реагировали с 9-меркапто-*m*-карбораном в присутствии поташа с образованием соответствующих тиопроизводных **218** и **219** с высокими выходами. Присоединение *S*-нуклеофила проходило региоселективно по β -атому углерода относительно карбоксильной группы порфирина **22**. Исследование темновой токсичности и фототоксичности для порфиринов **215**, **217**, **219** проводилось на опухолевых клетках линии НСТ116. Темновая токсичность для **215**, **217**, **219** после 72 часов инкубации с клетками составляла >12.5 мкМ, >10 мкМ и >25 мкМ, соответственно. Освещение клеток, содержащих порфиринов **215**, вызвало некроз 100% клеток в течение 5-7 мин после окончания светового воздействия ($IC_{50} = 1.1$ мкМ), в то время как в случае порфирина **217**, гибель клеток происходила медленнее, и морфология поврежденных клеток указывала на апоптоз; в случае порфирина **219** наблюдались лишь незначительные повреждения опухолевых клеток в течение 24-48 часов [99].

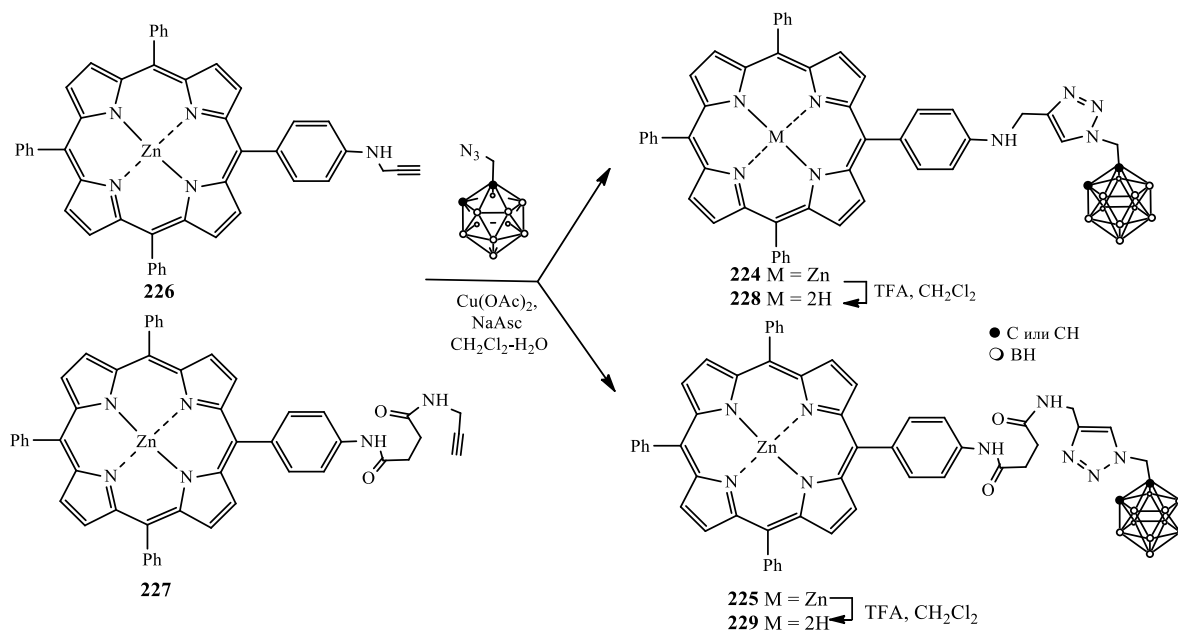
Порфирин **215** являлся прекурсором для формирования малеимидного фрагмента в порфириновом макроцикле. Его термическая дегидратация в As_2O приводила к образованию 5-(*n*-малеимидофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**220**). При взаимодействии малеимидного производного порфирина **220** с карборановыми *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами происходит

присоединение по двойной связи с образованием карборанилсукцинимидзамещенных порфиринов **221-223** (Схема 2.39) [100].

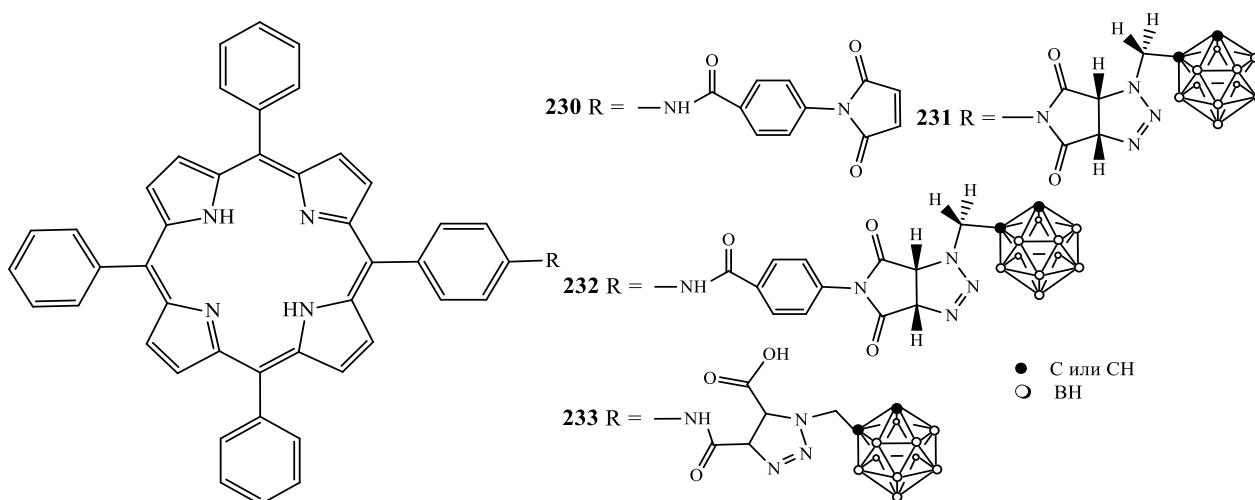
Схема 2.39



Среди успешных методов синтеза новых фотосенсибилизаторов для ФДТ в последние годы широкое применение получил метод 1,3-диполярного [2+3]циклоприсоединения азидов к алкинам [101]. Связывание порфиринов с триазолами может привести к получению конъюгатов с улучшенной биологической активностью, так как производные триазола способны связываться с различными ферментами и рецепторами в биологических средах посредством разнообразных нековалентных взаимодействий [102] и обладают потенциалом для медицинского применения, включая антимикробное [103] и противоопухолевое действие [104]. Карборановые триазолсодержащие порфирины **224** и **225** были получены при взаимодействии пропаргильных производных **226**, **227** аминокпорфина **197** с [(*o*-карборан-1-ил)метил]азидом согласно [105] и [99]. Удаление цинка из координационной сферы карборанилпорфиринов **224** и **225** приводило к образованию свободноосновных порфиринов **228** и **229**, соответственно (Схема 2.40).



Реакции малеимидзамещенных порфиринов **220**, **230** и порфирина **215** с азидометил-*o*-карбораном приводили к образованию с количественными выходами карборанилпорфиринов **231** и **232** [100], содержащих бициклический пирролидинотриазолиновый фрагмент, и производному триазолина **233** [99] с 85% выходом, имеющему свободную карбоксильную группу в положении 4 триазолинового кольца.



2.2.3. Карборанилпорфирины и хлорины, полученные функционализацией тетраakis(пентафторфенил)порфирина

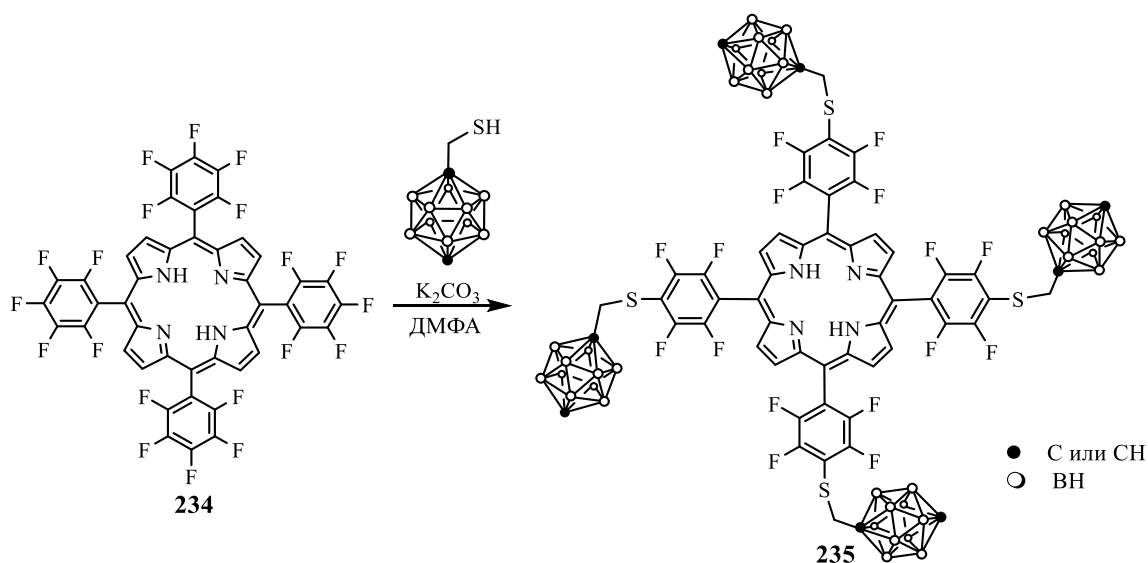
В последнее десятилетие активно исследуются фторсодержащие порфирины в качестве перспективных прекурсоров для создания эффективных карборанилзамещенных фото/радиосенсибилизаторов для ФДТ и БНЗТ. Известно [106], что введение атомов фтора в молекулы субстанций лекарственных средств, как правило, приводит к улучшению их фармацевтических характеристик, повышает устойчивость к метаболизму, биодоступность и связывание с белками и липидами мембран. Также было показано, что введение в структуру порфиринового макроцикла атомов фтора значительно повышает потенциал окисления молекулы по сравнению с аналогами, не содержащими фтор [107]. Кроме того, ФС, содержащие в структуре фторные заместители, могут быть использованы для визуализации опухолей и очагов воспаления методами ^{19}F -магнитно-резонансной томографии [108] и позитронно-эмиссионной томографии на ядрах ^{18}F [109].

Известно, что атомы фтора 5,10,15,20-тетраakis(пентафторфенил)порфирина **234**, находящиеся *n*-положениях фенильных заместителей макроцикла, способны вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения с *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами, так как замещение в 4-(*пара*)-положение термодинамически более выгодно, а (*орто*)-положения 2 и 6 кинетически неблагоприятны из-за стерических взаимодействий с порфириновым макроциклом [110].

В работе [111] сообщалось о получении тетраakis[*n*-карборанилметилтио)тетрафторфенил]порфирина (**235**) реакцией нуклеофильного замещения атомов фтора в *n*-положениях пентафторфенильных групп порфирина **234** 1-меркаптометил-*n*-карбораном (Схема 2.41). Реакцию проводили в ДМФА в присутствии поташа, при этом сохранялась *клозо*-структура *n*-карборана, который более устойчив к действию оснований по сравнению с *о*- и *м*-карборановыми изомерами. При

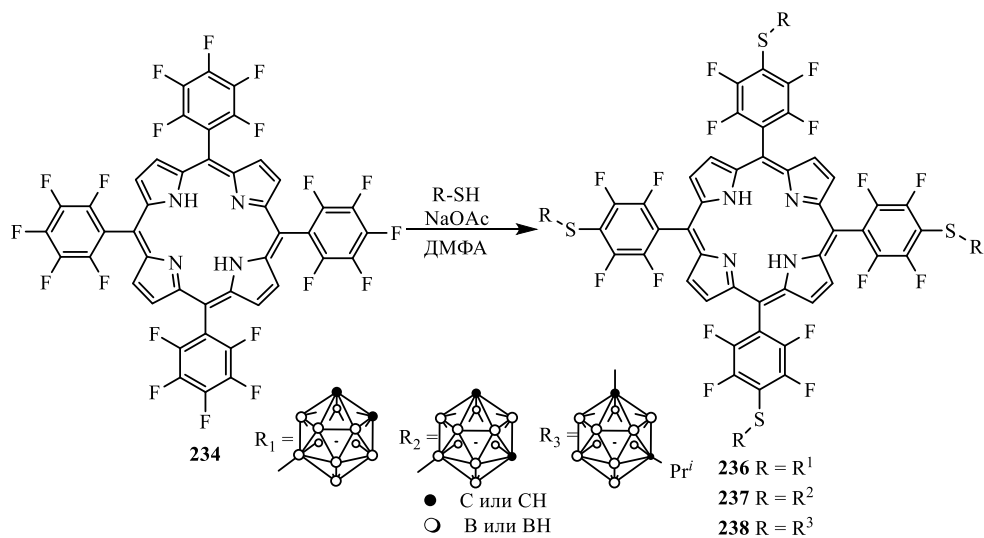
помощи конфокальной микроскопии было показано, что соединение **234** накапливается в митохондриях.

Схема 2.41



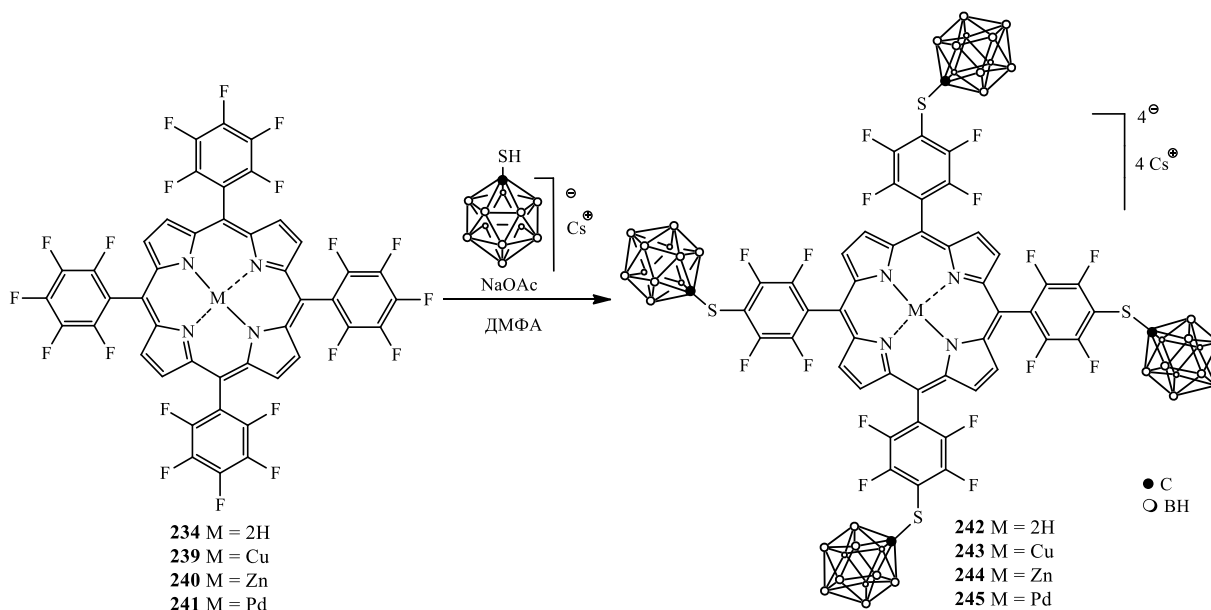
Также было показано, что использование в этих реакциях ацетата натрия в качестве основания позволяет сохранять *клозо*-структуру *о*- и *м*-карборановых полиэдров. Использование NaOAc дало возможность получить конъюгаты **236-238** (Схема 2.42) при нуклеофильном замещении атомов фтора в порфирине **234** 9-меркапто-*о*-, 9-меркапто-*м*-карбораном и 1-меркапто-7-изопропил-*м*-карбораном, соответственно. Реакции протекают с выходами 66-87% и сохранением *клозо*-структуры карборанового полиэдра [112].

Схема 2.42



В аналогичных условиях при реакции порфирина **234** и его и его медного **239**, палладиевого **240** и цинкового **241** металлокомплексов с 1-меркапто-1-карба-клозо-додекаборатом цезия получены анионные водорастворимые карборанилтиозамещенные порфирины **242-245** (Схема 2.43) с выходами 66-81% [112].

Схема 2.43

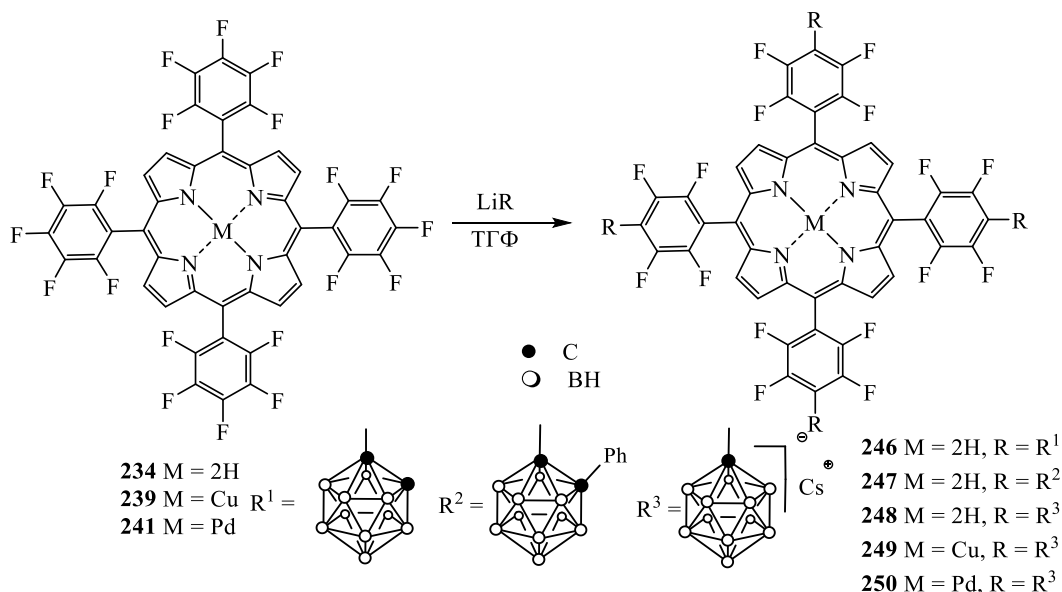


Исследования противоопухолевых свойств карборанилпорфиринов **242-245** показали их способность накапливаться в цитоплазме клеток линии НСТ116: максимум накопления регистрировали в течение 120 минут с последующим медленным выведением. Соединения характеризуются низкой темновой цитотоксичностью ($IC_{50} = 5-10$ мкМ только после 72 ч непрерывного культивирования), а освещение клеток в присутствии субмикромольных концентрациях карборанилпорфиринов **242-245** приводило к быстрой некротической гибели клеток к быстрому некрозу клеток [112].

Другим одностадийным методом получения симметричных тетракарборанилпорфиринов **246-250** (Схема 2.44) являлась реакция нуклеофильного замещения атомов фтора порфирина **234** и его металлокомплексов меди **239** и палладия **241** нейтральными 1-литий-*o*-карбораном, 1-литий-2-фенил-*o*-карбораном и анионным 1-литий-1-карба-

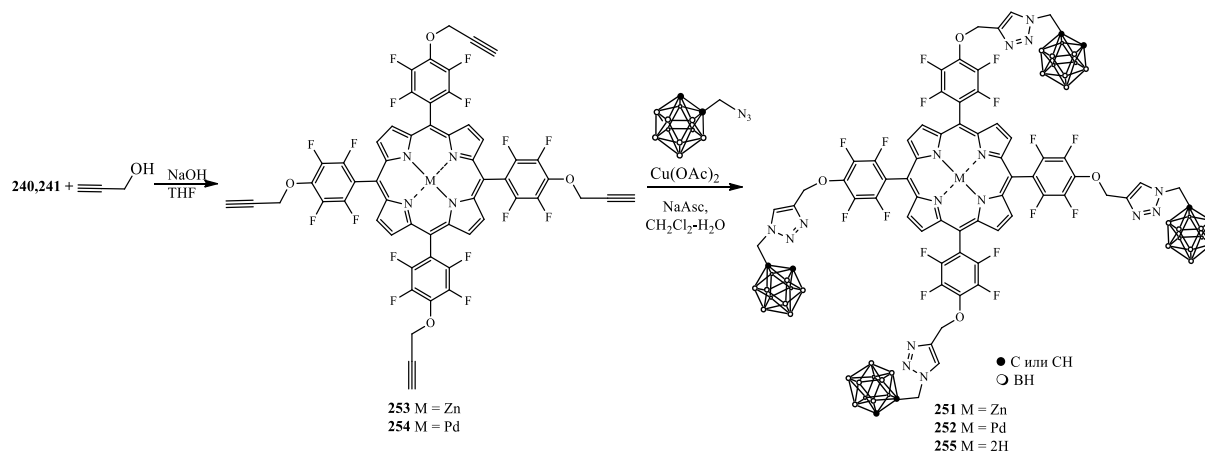
к closододекаборатом цезия при соотношении реагентов 1:4 в ТГФ с выходом 65-85% [113].

Схема 2.44



Фторсодержащие карборанилпорфирины **251**, **252**, в которых порфириновый макроцикл соединен с четырьмя *к closо*-карборановыми полиэдрами через 1,2,3-триазольный спейсер, были получены при катализируемой медью реакции 1,3-диполярного [2+3]циклоприсоединения тетрапропаргилзамещенных порфиринов **253**, **254** и 1-азидометил-*о*-карборана. При удалении цинка из координационной сферы карборанилпорфирина **251** при действии TFA в хлористом метиле был получен свободноосновной конъюгат **255** (Схема 2.44) [114].

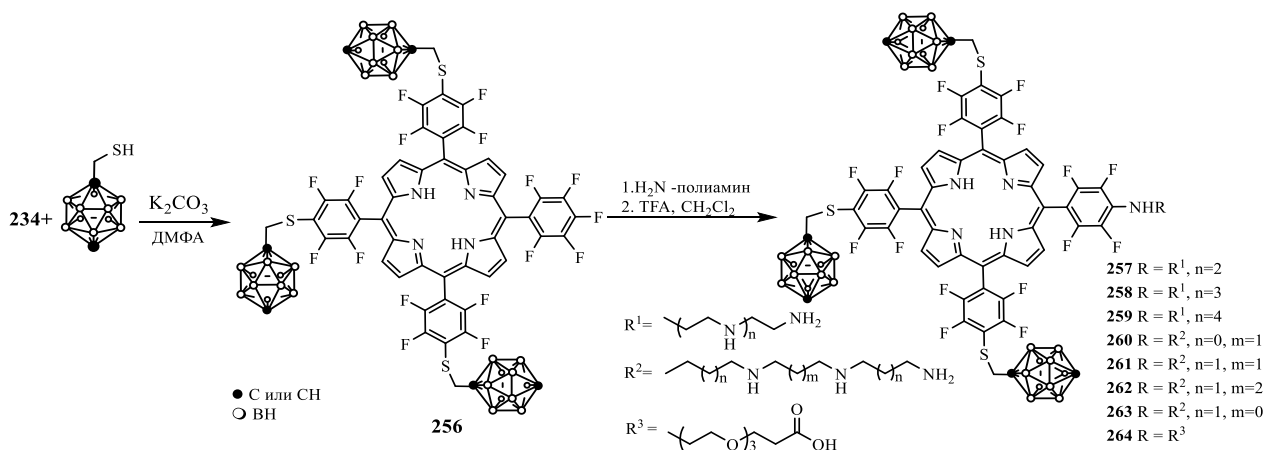
Схема 2.44



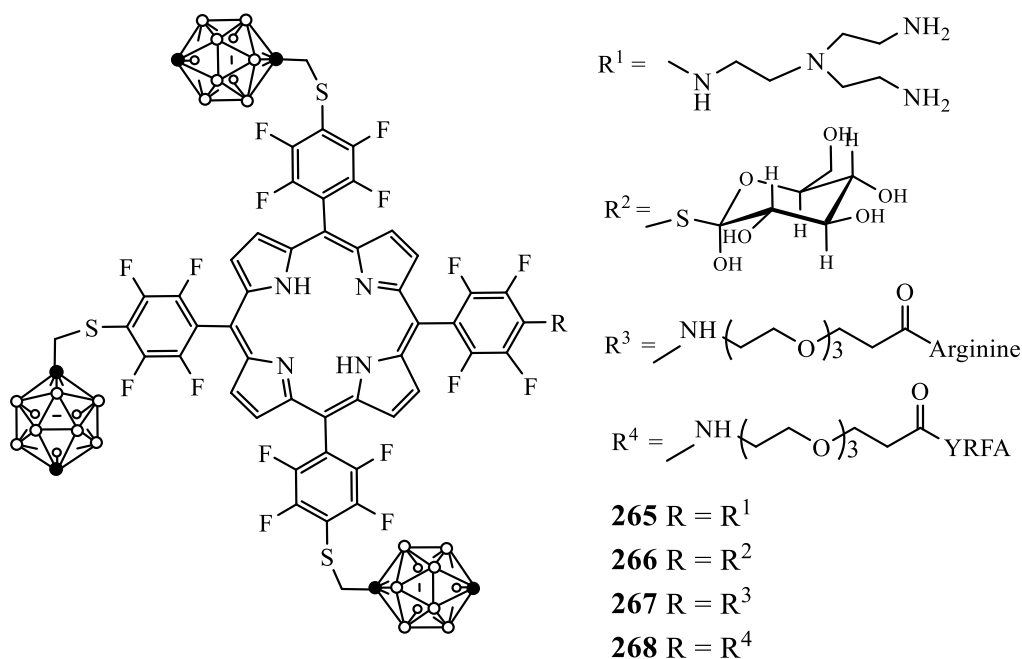
Полученные конъюгаты **251**, **252**, **255** были исследованы в качестве потенциальных агентов для ФДТ. Получены константы комплексообразования с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) и липопротеинами низкой плотности, значения квантового выхода флуоресценции и синглетного кислорода. Конъюгаты **251**, **252**, **255** проявили низкую темновую токсичность по отношению к клеткам линии НСТ116 и были исследованы на фототоксичность. Наиболее токсичным оказался комплекс палладия **252** ($IC_{50} = 1.2 \pm 0.6$ мкМ), а наименее токсичным свободноосновной конъюгат **255** ($IC_{50} = 12.9 \pm 5.3$ мкМ) при освещении белым светом мощностью дозы 33 Дж/см² [114].

Были получены несимметричные трикарборанилзамещенные порфириновые конъюгаты с линейными и разветвленными полиаминами, аминокислотами, глюкозой и пептидами. При взаимодействии 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирина (**234**) с 1-меркаптометил-*n*-карбораном получали трикарборанилзамещенный продукт **256**, в котором оставшуюся *n*-фторфенильную группу образовавшегося порфирина замещали первичными аминогруппами Вос-защищенных полиаминов и *трет*-бутил-12-амино-4,7,10-триоксадодеканоатом, при удалении защиты получали полиаминные конъюгаты **257-263** и карборанилпорфирин **264**, содержащий триэтиленгликолевый заместитель с концевой карбоксильной группой. (Схема 2.45) [115].

Схема 2.45



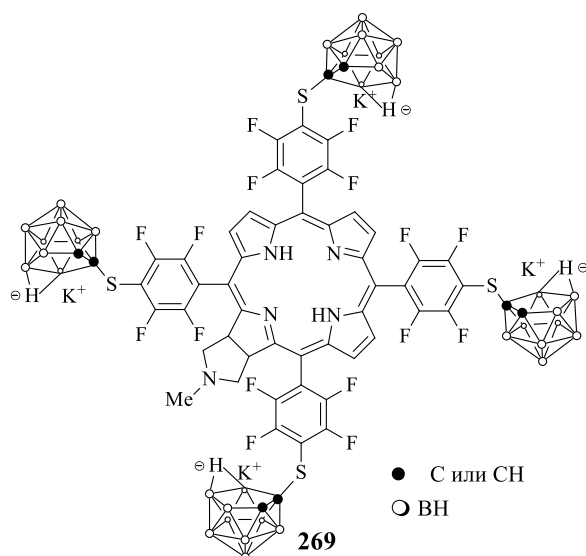
Используя аналогичный подход, авторами работы были получены конъюгаты **265**, **266**, содержащие разветвленный полиаминный или тио- β -D-глюкозные заместители. На основе карборанилпорфирин **264** были получены конъюгаты **267**, **268** с L-аргинином и тетрапептидом YRFA, представляет собой с последовательностью Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala с продемонстрированной высокой аффинность и селективность в отношении μ -опиоидных рецепторов [111].



Полученные конъюгаты **257-268** были перспективными в качестве средств доставки бора для БНЗТ и исследованы на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) человеческих эндотелиальных клеток мозга hCMEC/D3, цитотоксичность и поглощение клетками глиомы T98G человека. Все конъюгаты показали низкую темновую цитотоксичность ($IC_{50} > 400$ мкМ) и низкую фототоксичность ($IC_{50} > 100$ мкМ при воздействии 1.5 Дж/см²) в отношении клеток T98G. Все конъюгаты были эффективно поглощены клетками T98G и были локализованы в различных органеллах, включая митохондрии и лизосомы. Все соединения показали относительно низкую проницаемость ГЭБ *in vitro* из-за их высокой молекулярной массы, гидрофобности и тенденции к агрегации в растворах. Среди этой серии

конъюгаты **264** и **268** имели самые высокие коэффициенты проницаемости, а конъюгат **266** - наименьший [115].

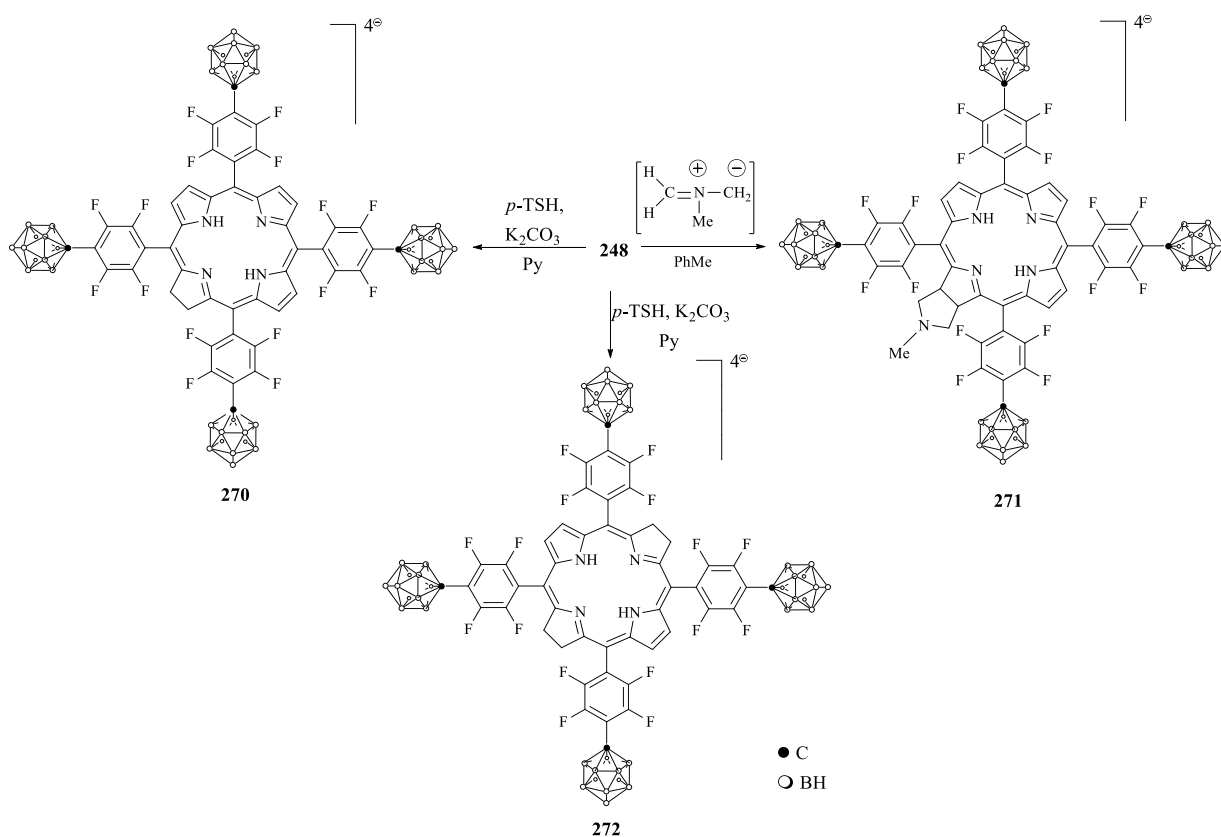
Важным свойством порфиринов является их способность легко превращаться в соответствующие хлорины при восстановлении двойной связи одного из пиррольных колец. Благодаря способности хлоринов интенсивно поглощать свет в ближней инфракрасной области спектра ($\lambda = 650-660$ нм), можно достичь более глубокого проникновения света в биологические ткани, и с этой точки зрения хлорины более перспективны для ФДТ, чем порфирины [116]. Путем превращения порфирина **234** в хлорин при действии азометинилидного комплекса [117] и последующей обработкой избытком 1-меркапто-*o*-карборана в присутствии K_2CO_3 в ДМФА был получен фторированный деборированный хлорин **269**, содержащий четыре водорастворимых *нидо*-карборановых заместителя [118].



Карборанилхлорин **269** продемонстрировал низкую темновую токсичность по отношению к клеткам карциномы человека Нер2. В исследованиях ФДТ *in vitro* на клетках глиомы крысы линии F98 было показано, что карборанилхлорин **269** чрезвычайно фототоксичен ($IC_{50} < 1$ мкМ) и локализуется вблизи ядер клеток. Кроме того, как *in vitro*, так и *in vivo*, эффективность соединения **269** при БНЗТ на клетках F98 была сравнима с эффективностью применяемого в клиническом лечении борфенилаланина (ВРА). Авторы отмечают, что одновременное применение

карборанилхлорина **269** и ВРА значительно увеличивает время выживаемости крыс с привитой опухолью и полагают, что карборанилхлорин **269** может также использоваться в качестве фотодиагностирующего агента благодаря его высокой флуоресценции [119]. Карборанилхлорины **270**, **271** (Схема 2.46) были получены при восстановлении борированного порфирина **248** *p*-толуолсульфонилгидразидом или азометинилидным комплексом, соответственно [113].

Схема 2.46



Водорастворимый карборанилхлорин **270** эффективно проникал через плоские бислоиные липидные мембраны [120]. Карборанилхлорин **270** накапливался в клетках меланомы мыши В16 и глиомы мыши С6 (максимум через 36 ч) в больших концентрациях, чем его нефторированный аналог [121]. Опухолевые клетки рака груди линии MCF7Dox, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, а также клетки серозной цистаденокарциномы яичников SKOV-3/CDDP, устойчивые к цисплатину, клетки линии НСТ116 и устойчивой к действию химиотерапевтических препаратов подлинии НСТ116р53КО также показали хорошее накопление

для соединения **270**. Фотоактивация карборанилхлорина **270** в опухолевых клетках вызывала быструю (в течение нескольких минут) генерацию активных форм кислорода с последующей потерей целостности плазматической мембраны, что особенно важно для уничтожения клеток, резистентных к химиотерапевтическим препаратам [121].

ФДТ эксперимент *in vivo* для карборанилхлорина **270** проводился на мышцах с трансплантированной меланомой В16 при дозе 10 мг/кг, при этом происходила полная регрессия опухоли в течение 14 дней (лазер 660 нм, мощность светового потока 150 Дж/см²). Изучение карборанилхлорина **270** в качестве агента для БНЗТ *in vivo* на мышцах с трансплантированными опухолевыми клетками линии С6 при воздействии тепловых нейтронов (0.245 Гр) показало значительное замедление или прекращение роста опухоли [129].

При воздействии на порфирин **248** избытком *n*-толуолсульфонилгидразида в пиридине был получен бактериохлорин **272** (Схема 2.46), имеющий максимум поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне ($\lambda = 750$ нм), который проявлял низкую темновую токсичностью (IC₅₀ > 50 мкМ) и высокую фототоксичность (IC₅₀ < 5 мкМ при освещении белым светом) на опухолевых клетках линий В16 и С6 [122].

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показал, что синтез борированных производных порфиринов, хлоринов, бактериохлоринов и их металлокомплексов представляет активную область исследований. Направленная функционализация тетрапирролов карборанами приводит к созданию соединений, обладающих рядом уникальных свойств, которые особенно привлекательны в бинарных противоопухолевых стратегиях, таких как ФДТ и БНЗТ: преимущественное накопление и длительное задерживание в опухоли, минимальная токсичность, высокая фототоксичность, способность генерировать цитотоксические частицы и локальные

радиоактивные реакции, генерируемые тепловыми нейтронами. Применение борированных порфиринов в БНЗТ и ФДТ позволяет активировать механизмы гибели опухолевых клеток, обуславливая перспективность использования этих методов против опухолей, устойчивых к другим воздействиям. Вышесказанное дает возможность предположить, что борированные порфирины и хлорины представляют собой перспективный класс противоопухолевых соединений вследствие возможности их применения как в качестве химиотерапевтических препаратов, так и в качестве фото/радиосенсибилизаторов в бинарных стратегиях лечения онкологических заболеваний, таких как ФДТ и БНЗТ.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ²

Как следует из литературного обзора, в настоящее время разработаны самые разнообразные методы синтеза аминопроизводных синтетических порфиринов, химическую трансформацию аминной функции в которых мы использовали с целью создания биологически активных систем для введения в структуру макроцикла различных фармакофорных групп, таких как фторсодержащие, гетероциклические, сульфамидные и другие. Также разработаны подходы, которые позволяют модифицировать аминогруппу тетрапирролов различными линкерными группами, которые также могут влиять на биологическую активность субстрата, такую как токсичность, липофильность/липофобность, специфичность накопления, таргетность и позволяют создавать библиотеку новых соединений с разнообразными биологическими свойствами. Так, химическая модификация тетрапиррольных макроциклов карборановыми кластерами приводит к созданию соединений двойного терапевтического действия: более эффективным ФС для ФДТ по сравнению с их неборированными аналогами и радиосенсибилизаторам для БНЗТ.

В данной работе получены карборанилпорфирины, содержащие сульфонамидные, тетрафторфенильные, малеимидные и сукцинимидные биологически активные функциональные группы. Сульфонамидные производные представляют собой обширный класс соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности, включая противоопухолевую, обладая способностью ингибировать карбоангидразу САIX [123]. Кроме того, введение сульфонамидных групп в структуру тетрапирролов модулирует их взаимодействие с биологическими мембранами, а также предотвращают агрегацию и повышают фотостабильность ФС [124]. В последнее десятилетие активно исследуются

² Нумерация соединений и схем отличается от нумерации в Литературном обзоре

фторсодержащие порфирины в качестве перспективных прекурсоров для создания эффективных карборанилзамещенных фото/радиосенсибилизаторов для ФДТ и БНЗТ. Известно, что модификации порфириновых макроциклов фторсодержащими функциональными группами, как правило, приводят к усилению их фармацевтических характеристик благодаря оптимальным липофильным свойствам и улучшенным взаимодействием с мембранными липидами. Другими крайне популярными производными для получения биологически активных соединений являются малеимиды из-за высокой скорости и селективности реакции с тиольными остатками цистеина и возможности модификации биологических субстратов с целью создания таргетных лекарственных средств.

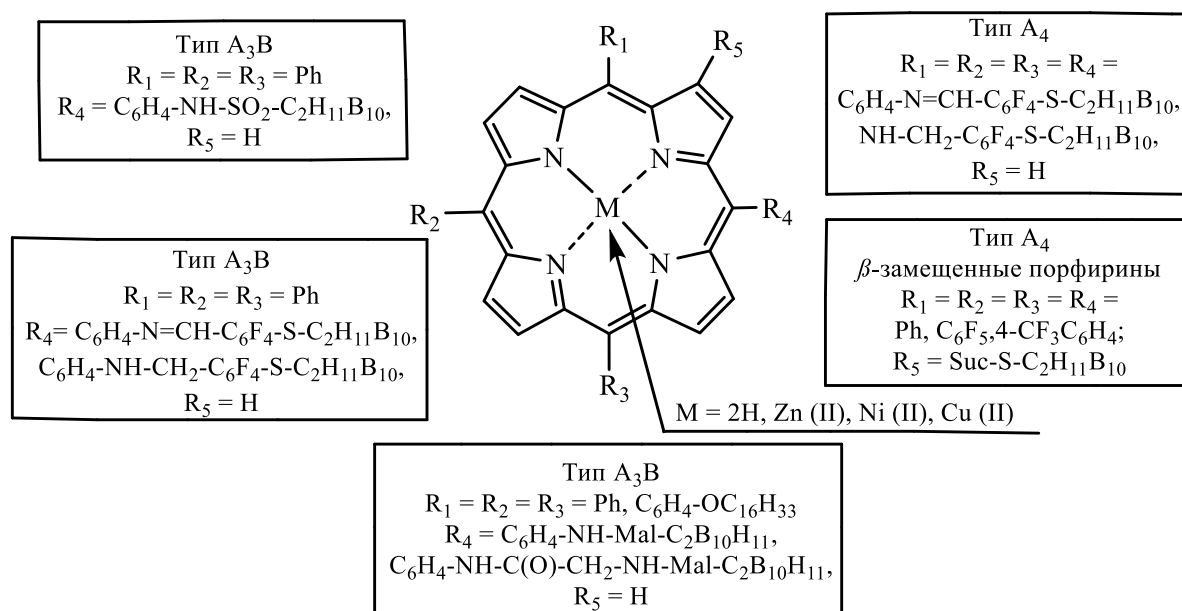


Рисунок 3.1 - Структура полученных конъюгатов.

С целью получения карборанилпорфиринов, содержащих функциональные группы, обладающие широким спектром биологической активности и перспективными для использования в фармакологии и медицине, в данной работе была проведена модификация структуры тетрапиррольного макроцикла карборанами по *мезо*- и *β*-положениям (Рисунок 3.1). Стратегия синтеза заключалась в предварительном получении *мезо*-аминоарилпорфиринов и *β*-аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов ($\text{Ar} = \text{Ph, C}_6\text{F}_5, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{OC}_6\text{H}_4$) в качестве прекурсоров для

введения карборановых полиэдров, а также функционально замещенных карборанов, функциональные группы в которых позволяют получать конъюгаты с порфиринами. После этого обе компоненты вводились во взаимодействие друг с другом с получением целевых конъюгатов порфиринов с карборанами для ФДТ и БНЗТ. Поскольку введение металлов в структуру порфиринового макроцикла влияет как на физико-химические свойства, так и на особенности функционирования в качестве ФС (замена двух протонов двухвалентным ионом металла изменяет электронную плотность и окислительно-восстановительный потенциал порфиринового комплекса), то для некоторых карборанилпорфиринов были получены их металлокомплексы.

В рамках диссертационной работы была проведена химическая модификация по аминогруппе порфиринов, а именно:

- 1) получение сульфонамидных производных при действии карборанил-сульfoxлоридов;
- 2) синтез фторсодержащих порфиринов при конденсации аминогруппы с пентафторбензальдегидом и восстановлении полученных оснований Шиффа, с последующим нуклеофильным S_NAr замещением атомов фтора в *пара*-положении пентафторфенильного заместителя меркаптокарборанами;
- 3) прямой синтез фторсодержащих карборанилпорфиринов при конденсации аминогруппы порфиринов с 4-(*о*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегидом и восстановлении полученных оснований Шиффа;
- 4) ацилирование малеиновым ангидридом и последующая термическая циклизация малеамовых кислот с образованием малеимидного цикла в β -положении макроцикла и введение различных карборановых *S*-нуклеофилов по активированной двойной связи в условиях реакции Михаэля;
- 5) прямое одновременное введение карборанового полиэдра и малеимидного фрагмента в аминопорфирины при действии 3-бром-1-[*N*-(*о*-карборан-3'-ил)]малеимида.

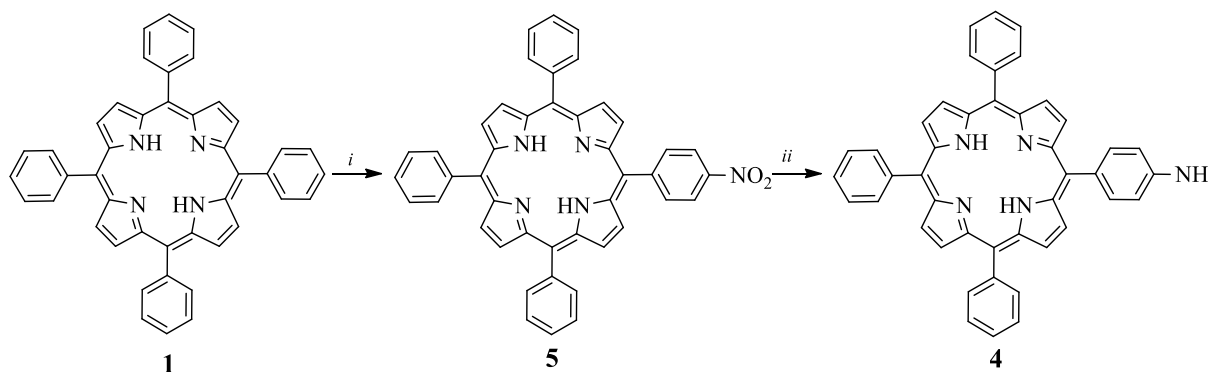
3.1. Синтез исходных аминоксодержащих порфиринов

В качестве исходных соединений для получения целевых конъюгатов были выбраны 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (1) [125], 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (2) [126] и 5,10,15,20-тетракис(*n*-трифторметилфенил)порфирин (3) [125], полученные по методу Адлера-Лонго [125] или Линдсея [126].

3.1.1. Синтез аминоксодержащих мезо-арилпорфиринов

5-(*n*-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (4) был получен традиционным методом при восстановлении нитрогруппы SnCl₂ в HCl [16] в 5-(*n*-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирине (5), который был синтезирован при нитровании порфирина 1 NaNO₂ в TFA [53].

Схема 3.1



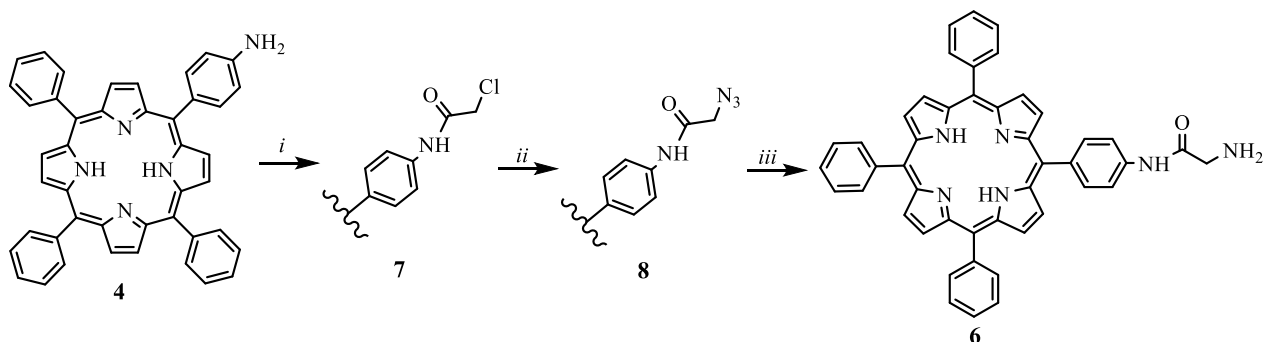
Реагенты и условия реакций: *i*) NaNO₂, TFA, 20°C, 8 мин.; *ii*) SnCl₂•2H₂O, HCl_(конц.), 75°C, 3 ч.

Выход аминофенилпорфирина 4 составил 91%, строение подтверждено данными электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопии. В спектре ¹H-ЯМР данного соединения присутствуют сигналы двух протонов в виде уширенного синглетного сигнала при δ 4.02 м.д., которые соответствуют аминогруппе порфирина 4. На выход конечного аминопорфирина основное влияние оказывает стадия нитрования, которая ступенчато протекает с образованием моно- ди- и тринитропроизводных. При обработке концентрированного раствора ТФП в TFA 1.8 экв. NaNO₂ в течение 3 мин,

мононитропроизводное может быть получено как основной продукт с выходом более 80%.

С целью получения порфирина, в котором функциональная аминогруппа соединена с порфириновым макроциклом спейсерным фрагментом, был получен аминопорфирин **6**, содержащий ацетамидный спейсер. Ацилирование аминогруппы в порфирине **4** проводилось по литературной методике [127] путем обработки хлорацетилхлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина с образованием ацильного производного **7**. Замещение атома хлора в алифатической части молекулы порфирина **7** на азидную группу проводили азидом натрия в ДМФА. Заключительной стадией синтеза стало восстановление по Штаудингеру азидной группы порфирина **8** по адаптированной из литературы методике [128] трифенилфосфином в смеси хлороформ-метанол (4:1) (Схема 3.2).

Схема 3.2



Реагенты и условия реакций: *i*) $\text{ClC(O)CH}_2\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , Et_3N , 20°C , 5 мин; *ii*) NaN_3 , ДМФА, 20°C , 15 ч; *iii*) PPh_3 , CHCl_3 - MeOH (4:1), 65°C , 2 ч.

Выход аминопорфирина **6** составил 50%, его строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ^1H -ЯМР спектре присутствуют двух сигналы протонов виде уширенных синглетных сигналов при δ 2.22 и 4.33 м.д., которые соответствуют NH_2 и CH_2 группам, уширенный синглетный сигнал одного протона при δ 8.86 м.д., соответствующий NH группе, а также сигналы протонов порфиринового макроцикла. В ИК-спектре порфирина **6** присутствует полоса поглощения при 1705 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям группы C=O .

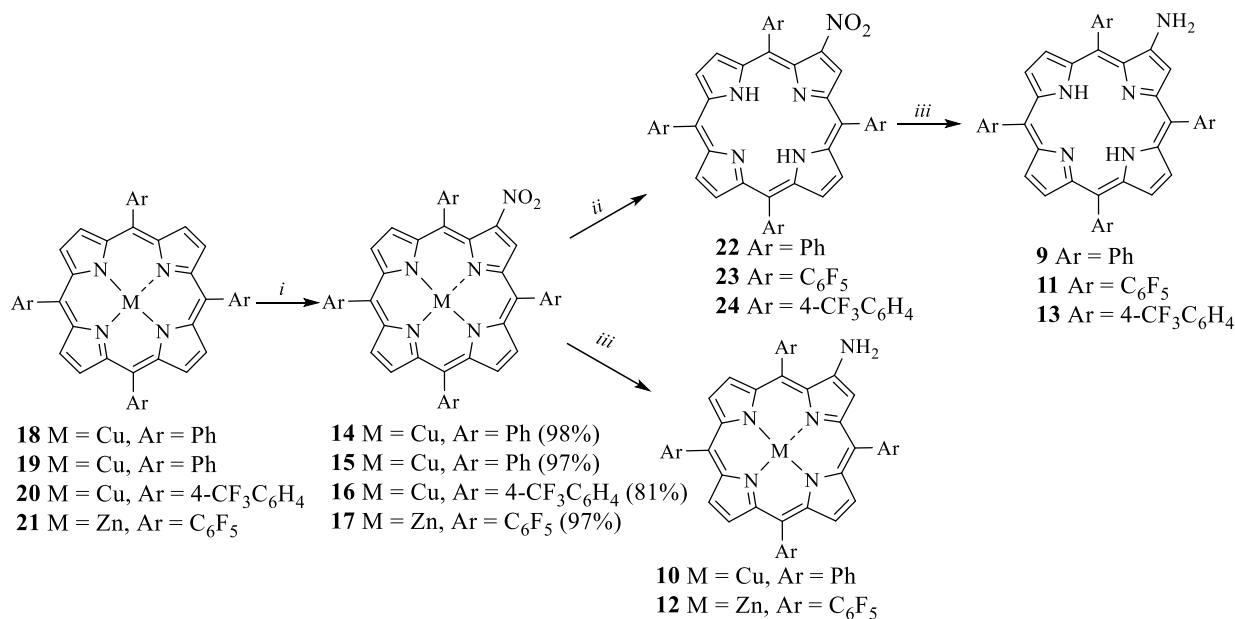
3.1.2. Синтез β -аминозамещенных мезо-арилпорфиринов

При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора [129].

В работе [129] было исследовано влияние арильных заместителей различного состава на биологические свойства конечных карборановых конъюгатов, для этого были получены β -аминозамещенные мезо-арилпорфирины (Ar = Ph, C₆F₅, 4-CF₃C₆H₄). С этой целью получали соответствующие β -нитрозамещенные порфирилаты **14-17** при региоселективном нитровании нитратом меди (II) соответствующих комплексов меди **18-20** и цинка **21** в системе хлороформ, Ac₂OH, Ac₂O [29]. При деметаллировании медных комплексов 2-нитропорфиринов **14-16** в системе H₂SO₄/TFA (1:1) [39] были получены свободноосновные порфирины **22-24**. Восстановление β -нитрозамещенных порфирилатов проводили NaBH₄ в присутствии Pd/C смеси хлористый метилен-метанол [20], так как традиционный метод [16] с использованием SnCl₂ не приводит к образованию какого-либо продукта. β -Нитрозамещенные порфирилаты **14,17** и свободноосновные порфирины **22-24** восстанавливали в смеси хлористый метилен-метанол, используя в качестве восстановителя систему NaBH₄ - Pd/C или SnCl₂ в HCl [16], получая целевые β -аминопорфирины **9-13** (Схема 3.3).

При этом восстановление нитрогруппы в свободноосновных порфиринах **22, 23** с использованием NaBH₄-Pd/C приводит к образованию β -аминопорфиринов с более высокими выходами 71-79% по сравнению с восстановлением SnCl₂ 45-63% при этом увеличивается скорость реакции и конечные продукты восстановления образуются в течение 30 минут. Следует отметить, что β -аминопорфирин **13**, содержащий четыре *n*-трифторметилфенильных заместителя в мезо-положениях порфиринового макроцикла, был получен впервые.

Схема 3.3



Реагенты и условия реакций: *i*) Cu(NO₃)₂•3H₂O, CH₂Cl₂, AcOH, Ac₂O, 20°C, 3 ч; *ii*) TFA-H₂SO₄ (1:1), 20°C, 3 ч; *iii*) SnCl₂•2H₂O, HCl_(конц.), 75°C, 3 ч или NaBH₄, Pd/C, CH₂Cl₂-MeOH (2:1), 20°C, 30 мин.

Выходы β-аминопорфиринов **9-13** составили 71-79%, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ¹H-ЯМР спектрах присутствуют сигналы двух протонов в виде уширенного синглетного сигнала при δ 4.70 — 4.43 м.д., которые соответствуют аминогруппам порфиринов **9, 11-13**, а также сигналы протонов порфиринового макроцикла.

3.2. Синтез конъюгатов мезо-арилпорфиринов на основе аминозамещенных порфиринов и карборанов

При подготовке данного раздела использованы собственные публикации автора [129-134].

3.2.1. Синтез сульфонамидных производных карборанилпорфиринов

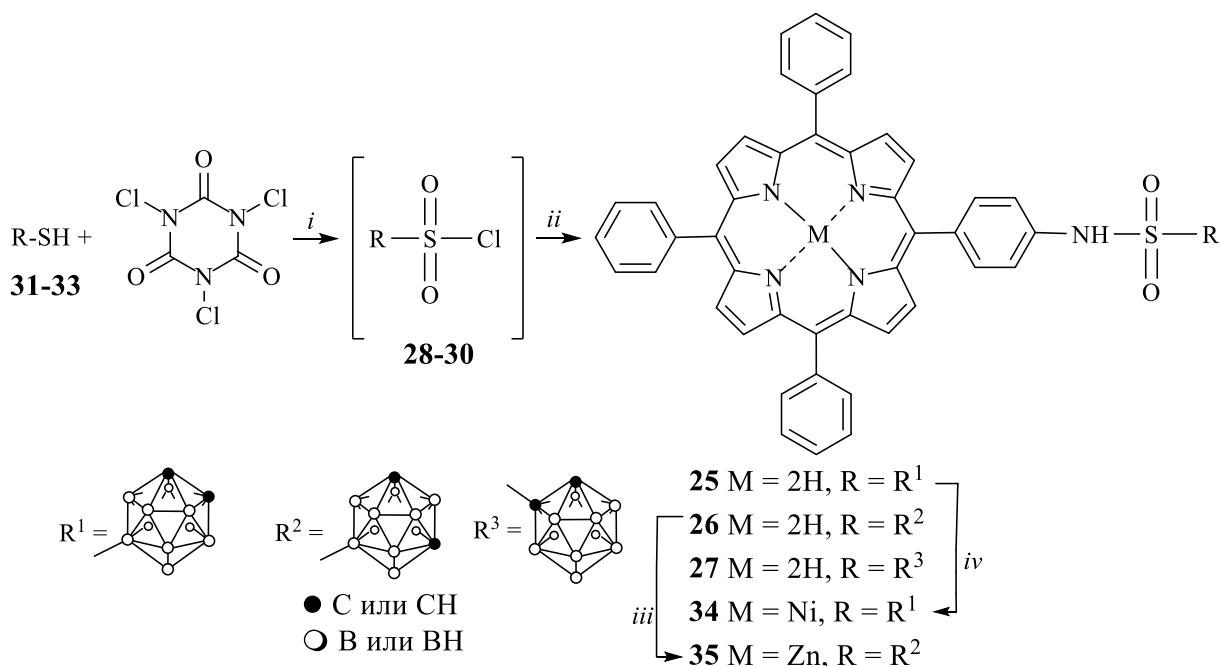
Препараты, содержащие сульфонамидные группы, участвуют в реализации большого числа биохимических процессов организма, проявляют широкий спектр фармакологической активности, например, противоопухолевую [135], противомикробную [136]. Сульфонамидные

соединения обладают высокой активностью к связыванию с активным центром карбоангидраз и ингибированию их активности. Было показано, что производные *o*-карборанов, содержащие сульфонамидную группу, а также их деборированные аналоги действует одновременно как ингибиторы карбоангидразы САIX (фермента, сверхэкспрессируемого раковыми клетками) и как агенты доставки бора для БНЗТ [137,138]. Принимая во внимание активное исследование порфиринов в качестве фотосенсибилизирующих агентов для ФДТ, предполагалось, что введение в структуру порфиринов карборанилсульфонамидной группы позволит синтезировать новые фото/радиосенсибилизаторы для ФДТ и БНЗТ.

Сульфонамидные карборанилпорфирины **25-27** синтезировали при обработке 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**4**) 9-сульфонилхлорид-*o*-карбораном (**28**), 9-сульфонилхлорид-*m*-карбораном (**29**) и 1-сульфонилхлорид-*o*-карбораном (**30**), которые получали *in situ* при окислительном хлорировании 9-меркапто-*o*-карборана (**31**) [139], 9-меркапто-*m*-карборана (**32**) [139] и 1-меркапто-*o*-карборана (**33**) [140], трихлоризоциануровой кислотой. Реакцию проводили в хлористом метиле в присутствии ацетата натрия в качестве основания при 20°C (Схема 3.4) [130]. В качестве основания вместо обычно применяющегося K_2CO_3 использовали NaOAc, т.к. в присутствии поташа происходит деборирование *клого*-карборанового полиэдра до аниона *нидо*-7,8-дикарбаундекабората.

В борированных порфиринах **25**, **26** порфириновый макроцикл связан с атомом бора в положении 9 карборанового кластера через $NHSO_2$ -группу, в то время как в соединении **27** он соединен с атомом углерода карборанового кластера.

Для карборанилпорфиринов **25** и **26** были получены металлокомплексы Ni (II) **34** и Zn (II) **35** при кипячении соответствующих порфиринов с ацетатами металлов в системе хлороформ-метанол (Схема 3.4).



Реагенты и условия реакций: *i*) MeCN-H₂O, 5°C, 15 мин; *ii*) 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**4**), NaOAc, CH₂Cl₂, 20°C, 5-9 ч, *iii*) Zn(OAc)₂•2H₂O, CHCl₃-MeOH (5:2), 61°C, 4 ч; *iv*) Ni(OAc)₂•4H₂O, CHCl₃-MeOH (5:2), 61°C, 6 ч.

Выходы карборанилпорфиринов **25-27** составили 80-60%, соответственно, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ¹H-, ¹¹B-ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре борированных порфиринов **25-27** присутствуют полосы поглощения при 3053-3058 и 2606-2596 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям групп СН и ВН карборана, соответственно. В ¹H-ЯМР спектрах данных соединений присутствуют сигналы протонов карборановой группы СН в виде синглетных сигналов при δ 2.97, 3.14 и 3.98 м.д., а также сигналы протонов порфиринового макроцикла. Спектры ¹¹B-ЯМР подтверждают *клозо*-структуру борных полиэдров. Выходы порфиринов **34, 35** составили 66% и 87%, соответственно. В спектрах ¹H-ЯМР металлокомплексов **34, 35** отсутствуют сигналы протонов групп NH порфирина. В электронных спектрах поглощения наблюдается сокращение Q-полос.

Известно, что сульфониохлориды могут быть получены из соответствующих сульфокислот/сульфиновых кислот при обработке SOCl_2 , PCl_5 или POCl_3 [141]. Однако использование трихлоризоциануровой кислотой [142] для окислительного хлорирования меркаптокарборанов *in situ* позволяют избежать жестких условий реакции. Получение сульфохлоридов **28-30** проводили в MeCN с добавлением небольшого количества воды при охлаждении до 4°C, так как реакция экзотермична и заканчивается при этой температуре в течение 5 минут.

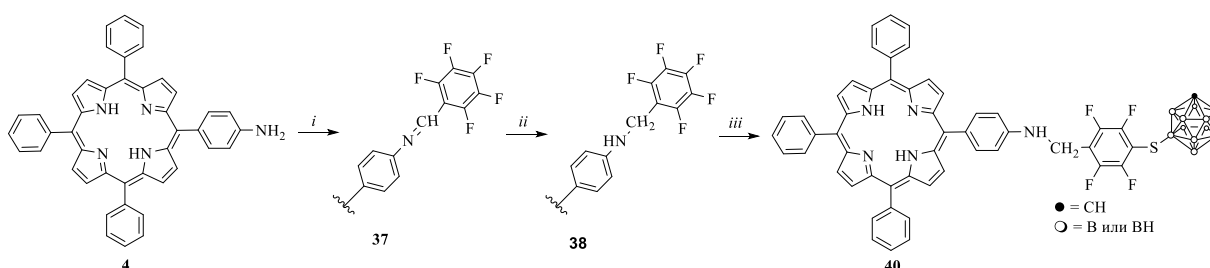
3.2.2. Синтез конъюгатов на основе фторсодержащих мезо-арилпорфиринов и карборанов

В настоящее время получено большое количество фторзамещенных лекарственных средств для лечения различных заболеваний. В 2010 году было подсчитано, что около 20% препаратов содержат атомы фтора или фторалкильные группы [143]. Однако в настоящее время тенденция увеличивается с 20% до примерно 30% для всех новых утвержденных лекарств [144]. К ним относятся: противораковые агенты [145], антидепрессанты, противовоспалительные агенты и препараты для центральной нервной системы [146]. Пентафторфенильные группы являются важными периферическими заместителями для модификации биологических характеристик порфириновых макроциклов, так как атомы фтора в *n*-положении фенильных групп легко вступают в реакции $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ замещения с *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами.

Для получения борированных порфиринов с полифторфенильными заместителями в качестве исходных соединений использовали 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**4**) и 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)порфирин (**36**). Реакцию конденсации аминогруппы порфирина **4** с 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегидом проводили по литературной методике [147] в кипящем толуоле в присутствии молекулярных сит (4Å). В результате было получено основание Шиффа порфирина **37**, двойную связь $\text{N}=\text{C}$ в котором затем восстанавливали NaBH_4 [148] в системе хлористый метилен –

метанол до соответствующего вторичного амина **38** (Схема 3.5) [131]. Введение карборана в фторсодержащий порфирин **38** проводили при нуклеофильном замещении атома фтора в *n*-положении пентафторфенильного заместителя при действии натриевой соли 9-меркапто-*m*-карборана **39** (полученной *in situ* при металлизации меркаптогруппы в 9-меркапто-*m*-карборане (**32**) гидридом натрия) в кипящем ТГФ с образованием борированного порфирина **40** (Схема 3.5) [131].

Схема 3.5



Реагенты и условия реакций: *i*) C_6F_5CHO , толуол, $110^\circ C$, 3 ч; *ii*) $NaBH_4$, CH_2Cl_2 -MeOH (1:1), $20^\circ C$, 4 ч; *iii*) 9-SNa-*m*- $C_2B_{10}H_{11}$ (**39**), ТГФ, $66^\circ C$, 6 ч.

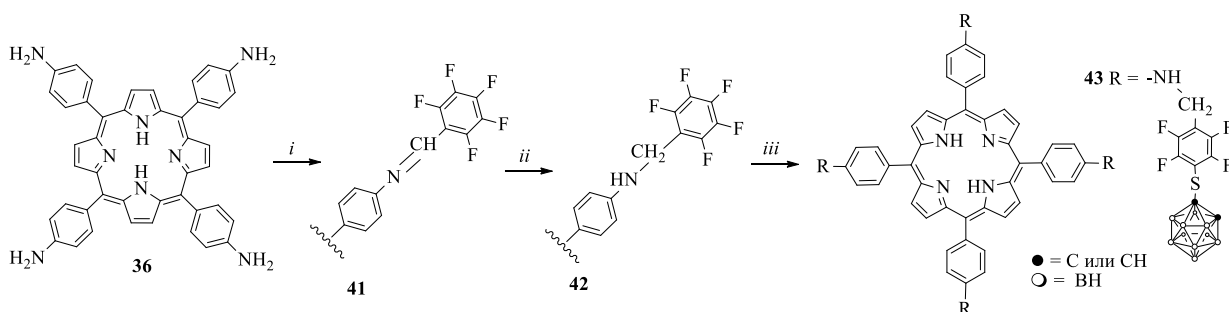
Выход карборанилпорфирина **40** составил 47%, его строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре борированного порфирина **44** присутствуют полосы поглощения при 3054 и 2603 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям групп СН и ВН *клозо*-карборана, соответственно. Спектр ^{11}B -ЯМР подтверждает *клозо*-структуру карборанового полиэдра. В масс-спектре (MALDI) присутствует сигнал молекулярного иона с m/z 966.57 $[M]^+$.

С целью увеличения процентного содержания фтора и бора в конечном соединении были получены тетразамещенные производные на основе порфирина **36**.

Аналогично превращениям порфирина **4** при конденсации тетрааминозамещенного порфирина **36** с пентафторбензальдегидом в толуоле и последующем восстановлении $N=C$ двойных связей иминопорфирина **41** был получен тетразамещенный порфирин **42** (Схема 3.6). Для порфирина **36**, содержащего четыре аминогруппы, реакция конденсации с

пентафторбензальдегидом требовала больше времени по сравнению с моноаминозамещенным аналогом **4**. Борированный порфирин **43** получали реакцией порфирина **42** с натриевой солью 1-меркапто-*o*-карборана (**44**) (полученной *in situ* при металлизации меркаптогруппы в 1-меркапто-*o*-карборане (**33**) гидридом натрия) в ТГФ (Схема 3.6).

Схема 3.6

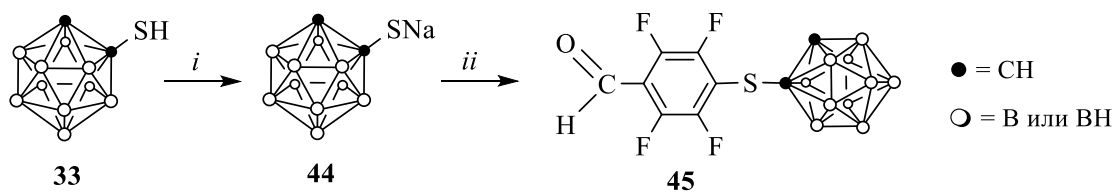


Реагенты и условия реакций: *i*) C_6F_5CHO , толуол, $110^\circ C$, 60 ч; *ii*) $NaBH_4$, CH_2Cl_2 -MeOH (1:1), $20^\circ C$, 12 ч; *iii*) 1-SNa-*o*- $C_2B_{10}H_{11}$ (**44**), ТГФ, $66^\circ C$, 2 ч.

Выход карборанилпорфирина **43** составил 69%, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ^{11}B -ЯМР присутствуют сигналы 40 атомов бора, что подтверждает *клозо*-структуру карборанового полиэдра. Из спектров ^{19}F -ЯМР видно, что четыре заместителя присоединены исключительно в *para*-положениях четырех фторированных фенильных колец: присутствуют сигналы шестнадцати фторов виде дублет дублетного и уширенного синглетного сигналов при δ -135.0 и -145.1 м.д. В масс-спектре (MALDI) присутствует сигнал молекулярного иона с m/z 2020.72 $[M]^+$.

С целью увеличения выхода конечных соединений использован альтернативный способ получения конечных фторсодержащих карборанилпорфиринов: реакция аминпорфиринов **4** или **36** с 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегидом (**45**), который был получен при действии пентафторбензальдегидана натриевое производное 1-меркапто-*o*-карборана **44** (Схема 3.7) [131].

Схема 3.7

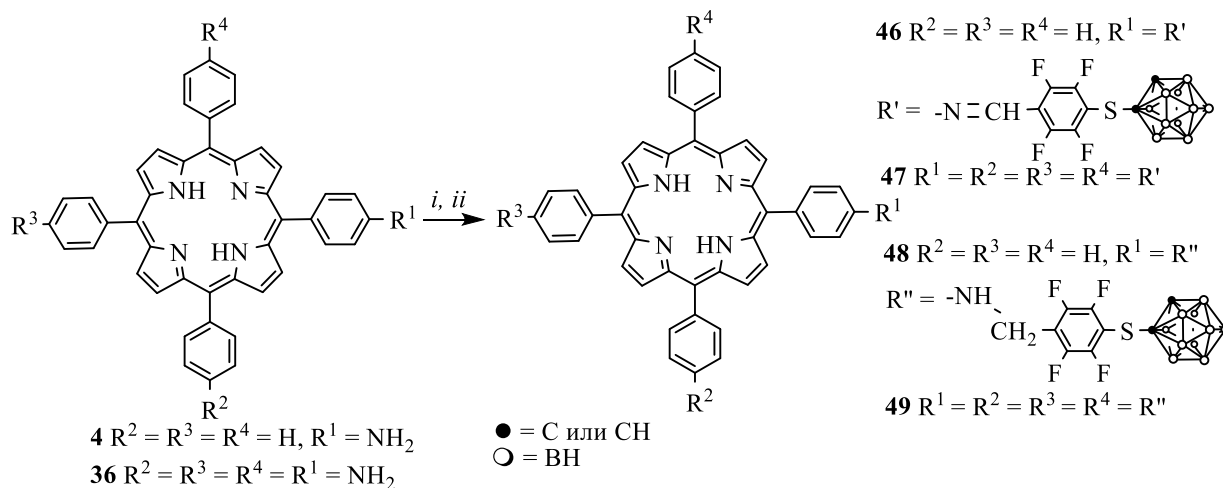


Реагенты и условия реакций: *i*) NaH, ТГФ, 20°C, 1 ч; *ii*) C₆F₅CHO, ТГФ, 0°C, 2.5 ч.

Карборановый фторсодержащий альдегид **45** представляет собой стабильное вещество, полученное с выходом 88% после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле, его строение подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. В спектр ¹¹B-ЯМР проявляются сигналы 10 атомов бора в области при δ -0.7 — -12.3 м.д., подтверждая *клозо*-структуру карборанового полиэдра. В спектре ¹⁹F-ЯМР присутствуют сигналы четырех фторов в виде двух дублет дублетных сигналов при δ -127.2 и -142.2 м.д.

Конденсацией аминогрупп порфиринов **4** и **36** с 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегидом (**45**) были получены моно- и тетракарборансодержащие имины **46** и **47**, соответственно, которые после восстановления под действием NaBH₄ приводили к образованию карборанилпорфиринов **48** и **49** (Схема 3.8) [131].

Схема 3.8



Реагенты и условия реакций: *i*) карборанилтетрафторбензальдегид **45**,

толуол, 110°C, 6-60 ч; *ii*) NaBH₄, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 20°C, 3-9 ч.

Выходы фторсодержащих карборанилпорфиринов **48** и **49** составили 95% и 83%, соответственно, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ¹⁹F-ЯМР порфиринов **48**, **49** присутствуют два набора сигналов тетрафторфенильных заместителей, соответствующих атомам *o*-фтора при δ -135.1 — -132.9 м.д. и атомам *m*-фтора при δ -145.1 — -142.3 м.д., соответственно. В спектре ¹¹B-ЯМР карборанилпорфирина **48** проявляются сигналы 10 атомов бора в области при δ -4.2 — -20.6 м.д., подтверждающая *клозо*-структуру карборанового полиэдра. В масс-спектрах (MALDI) карборанилпорфиринов **48** и **49** присутствуют сигналы молекулярных ионов с m/z 965.36 [M+1]⁺ и m/z 2019.93 [M]⁺.

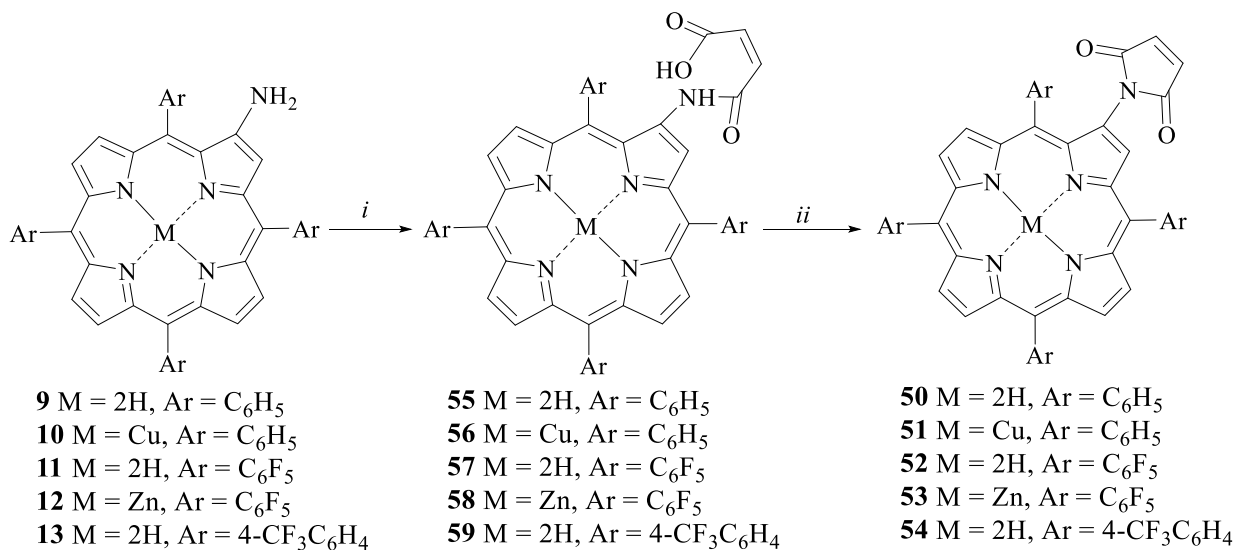
3.2.3. Синтез β -малеимидзамещенных порфиринов – эффективных синтонов для получения карборановых конъюгатов

Малеимиды широко используются в химических и биологических исследованиях: в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофилов, в реакции Дильса-Альдера как диенофилы, а также могут быть акцепторами в реакции присоединения Михаэля с *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами.

В этой работе был разработан метод синтеза β -малеимидзамещенных порфиринов **50-54** ацилированием β -аминогрупп порфиринов **9-13** малеиновым ангидридом с последующей термической циклизацией моноамидов малеиновой кислоты **55-59** в As₂O (Схема 3.9) [129].

Ацилирование порфиринов **9-11** малеиновым ангидридом проводили в ледяной AsOH в течение 50 ч при комнатной температуре; соответствующие моноамиды были получены с выходом 20-82%. Эти результаты показали, что выход продукта зависит от *мезо*-заместителей в макроцикле порфирина; самый низкий выход был получен для аминопорфирина **11**, который содержал пентафторфенильные заместители.

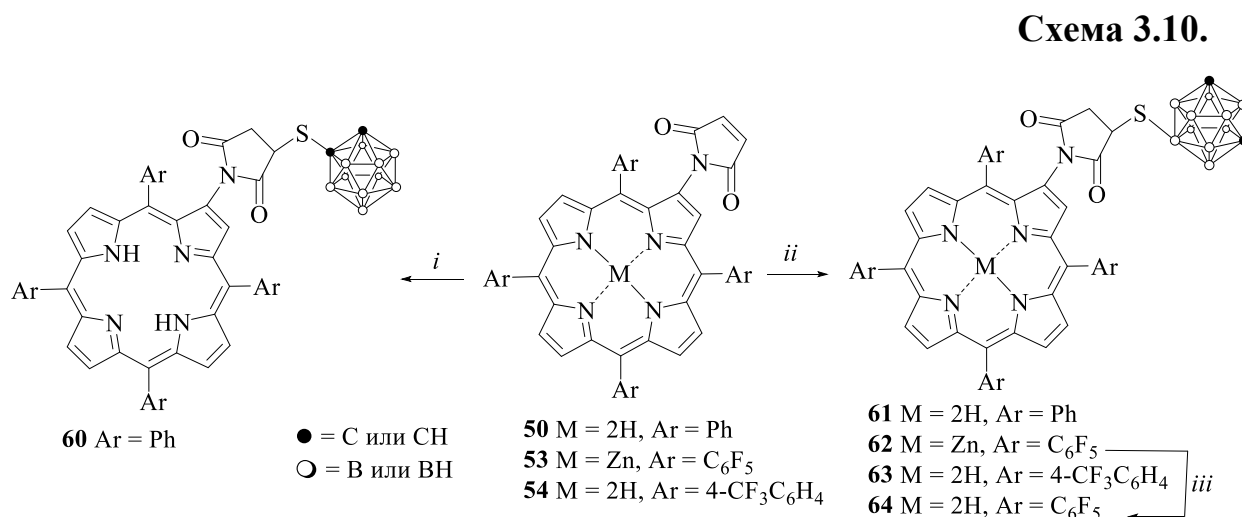
Схема 3.9



Реагенты и условия реакций: *i*) для порфиринов **9**, **10**, **11**: малеиновый ангидрид, AcOH, 20°C, 50 ч; для порфиринов **12**, **13**: малеиновый ангидрид, MeCN, 82°C, 11 ч; *ii*) Ac₂O, NaOAc, 110°C, 5 ч.

Мы показали, что выход малеиновой кислоты, содержащей пентафторфенильные заместители, можно увеличить при кипячении цинкового комплекса **12** с малеиновым ангидридом в MeCN. В этом случае выход целевого продукта составил 69% после колоночной хроматографии на силикагеле. В тех же условиях проводили ацилирование малеиновым ангидридом порфирина **13**, содержащего четыре трифторметилфенильных заместителя. Было показано, что использование MeCN вместо AcOH для ацилирования фторсодержащих порфиринов приводит к более высокому выходу конечных продуктов и сокращению времени реакции. Однако MeCN в растворителя не подходит для ацилирования **9-11** поскольку эти порфирины нерастворимы в MeCN. Выходы малеимидзамещенных порфиринов **50-54** составили 61-88%, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ¹H-ЯМР порфиринов **50**, **52-54** присутствуют сигналы, соответствующие двум протонам групп CH=CH, в виде синглетных и дублетных сигналов при δ 6.98 — 6.46 м.д. В масс-спектре (APCI) порфирина **51** присутствует сигнал молекулярного иона с *m/z* 772.21 [M]⁺.

Была изучена реакционная способность полученных малеимидзамещенных порфиринов **50**, **53** и **54** в условиях реакции Михаэля с 1-меркапто-*o*-карбораном (**33**) и 9-меркапто-*m*-карбораном (**32**). Функционализацию активированной двойной связи малеимидного заместителя в порфиринах **50**, **53** и **54** с меркаптокарборанами **33**, **32** проводили в кипящем CHCl_3 в присутствии NaOAc с образованием соответствующих карборанилтиосукцинимидзамещенных порфиринов **60-63** с хорошими выходами. Свободноосновный порфирин **64** получали при удалением Zn из координационной сферы порфирина **62** при действии TFA (Схема 3.10) [129].



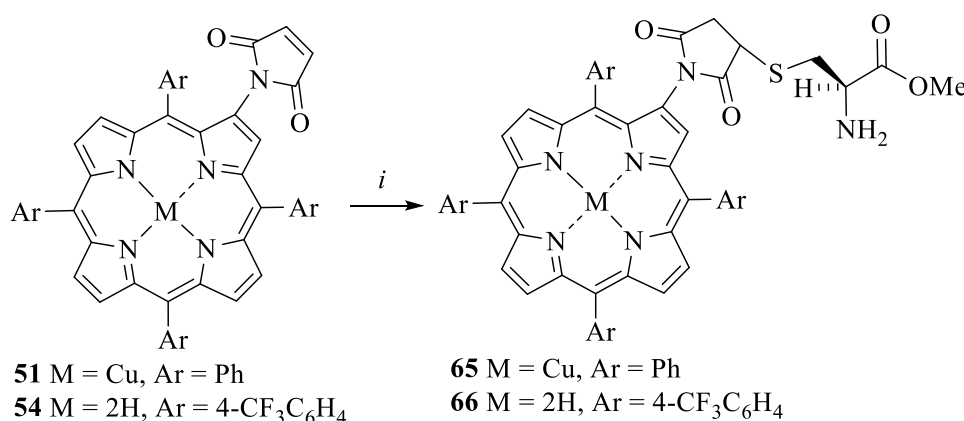
Реагенты и условия реакций: *i*) 1-SH-*o*- $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}$ (**33**), NaOAc , CHCl_3 , 61°C , 8ч; *ii*) 9-SH-*m*- $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{11}$ (**32**), NaOAc , CHCl_3 , 61°C , 8 ч; *iii*) TFA, CH_2Cl_2 , 20°C , 1 мин.

Выходы карборанилтиосукцинимидзамещенных порфиринов **60-63** и **64** составили 78-95%, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии MALDI. В спектре ^1H -ЯМР присутствуют сигналы в виде уширенных синглетных сигналов при δ 4.10 — 3.08 м.д., соответствующие группам CH -карборана. В спектрах ^{11}B -ЯМР присутствуют сигналы 10 атомов бора для каждого порфирина, подтверждая *клозо*-структуру карборановых полиэдров. Из спектров ^{19}F -ЯМР порфиринов

62, 64 видно, что карборан присоединен исключительно к сукцинимидному фрагменту: присутствуют сигналы 20 атомов фтора четырех пentaфторфенильных заместителей в *мезо*-положениях макроцикла. В электронном спектре поглощения порфирина **64** присутствуют максимумы поглощения, характерные для свободноосновного порфирина.

Также была продемонстрирована реакция малеимидзамещенных порфиринов **51, 54** с аминокислотой на примере гидрохлорида метилового эфира *L*-цистеина. Реакции проводили в системе ТГФ-Н₂O при комнатной температуре в атмосфере аргона с получением конъюгатов **65, 66** с количественным выходом (Схема 3.11) [129]. Следует отметить, что необходимо удалить кислород из растворителей, так как дисульфидная связь в образовавшемся цистине будет препятствовать реакции с малеимидами.

Схема 3.11



Реагенты и условия реакций: *i*) H-Cys-OMe•HCl, ТГФ-Н₂O (3:2), 20°C, 8 ч.

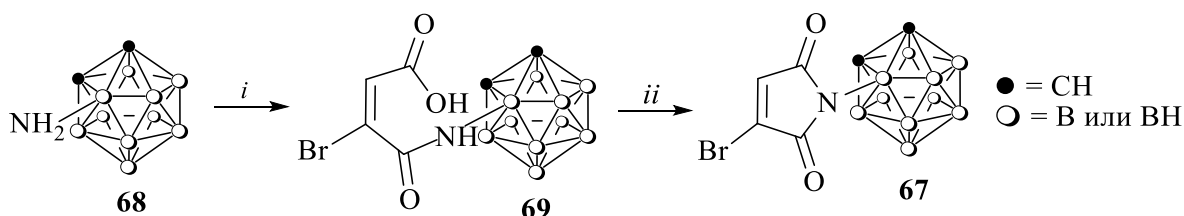
Выходы порфиринов **65** и **66** составили 96 и 93%, соответственно, строение подтверждено данными электронной, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии АРСІ, а также данными ¹H- и ¹⁹F-ЯМР спектроскопии для порфирина **66**. В масс-спектрах (АРСІ) присутствовали сигналы молекулярных ионов с *m/z* 906.14 [M]⁺ и *m/z* 1118.1 [M]⁺.

Наличие amino- и сложноэфирных функциональных групп в цистеиновых заместителях конъюгатов **65, 66** предоставляет возможность для дальнейших химических трансформаций, включая использование в пептидном синтезе.

3.2.4. Синтез *N*-карборанзамещенных малеимидсодержащих мезо-арилпорфиринов

Для одновременного введения малеимидного фрагмента и карборана в аминопорфирины был использован малеимидзамещенный карборан **67**, который также может быть перспективным для применения в БНЗТ. *N*-Карборанилмалеимид **67** был получен при реакции 3-амино-*o*-карборана (**68**) [149] с броммалеиновым ангидридом с образованием *N*-карборанилмалеамовой кислоты **69**, которая легко циклизовалась в As_2O (Схема 3.12) [133].

Схема 3.12



Реагенты и условия реакций: i) 3-броммалеиновый ангидрид, $CHCl_3$, 20°C, 4 ч; ii) NaOAc, As_2O , 70°C, 4 ч.

Выход малеимидзамещенного карборана **67** составил 89%, его строение подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементным анализом. В спектрах ¹H-ЯМР присутствуют сигналы, соответствующие протону групп $CH=C$, в виде синглетного сигнала при δ 6.97 м.д., а также сигналы двух протонов CH групп карборана при δ 4.36 м.д. В спектре ¹¹B-ЯМР присутствуют синглетный сигнал при δ -9.2 м.д., соответствующий замещенному атому бора в положении 3, и дублетные сигналы остальных атомов бора проявляются в области δ -3.2 — -14.9 м.д., подтверждая *клозо*-структуру карборанового полиэдра.

Молекулярная структура малеимидзамещенного карборана **67** была доказана данными рентгеноструктурного анализа³ (Рисунок 3.2).

³Рентгеноструктурный анализ был выполнен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. Смольяковым А.Ф.

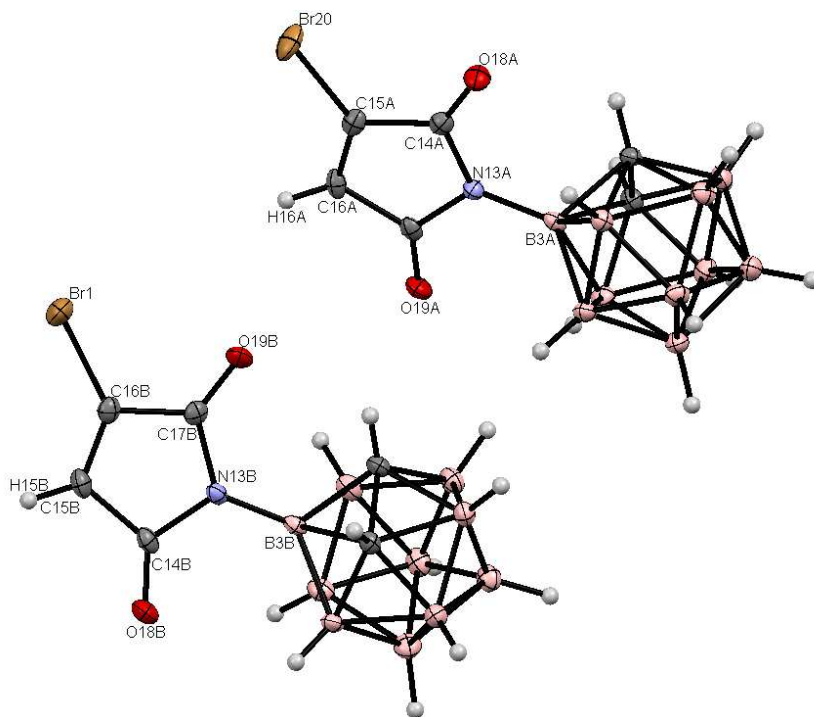
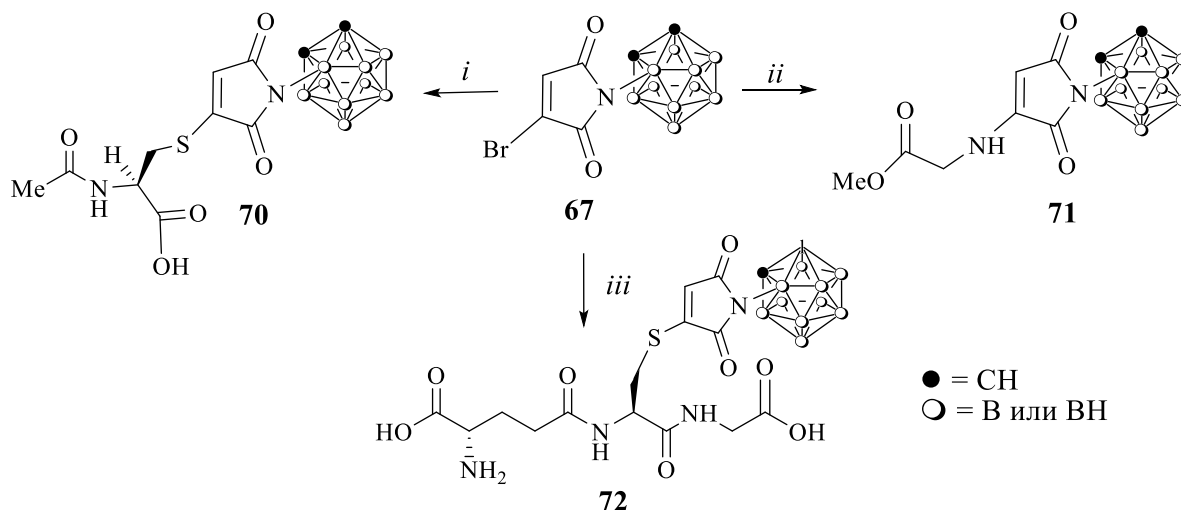


Рисунок 3.2 - Молекулярная структура соединения **67** с частичной нумерацией.

N-карборанилмалеимид **67** способен вступать в реакции как при превращении бромного заместителя, так и по двойной малеимидной связи C=C с образованием замещенных малеимидных или сукцинимидных конъюгатов, соответственно. Были исследованы реакции малеидзамещенного карборана **67** с *S*- и *N*-нуклеофилами: связывание с аминокислотами, такими как *N*-ацетил-*L*-цистеин и метиловый эфир *L*-глицина, и пептидом. Реакции малеимида **67** с *N*-ацетил-*L*-цистеином и метиловым эфиром *L*-глицина проводили в сухом MeOH в присутствии NaOAc при комнатной температуре с образованием соответствующих борированных конъюгатов **70**, **71** (Схема 3.13). Было показано, что обработка малеимида **67** восстановленным *L*-глутатионом в системе MeCN-H₂O при комнатной температуре приводила к получению водорастворимого пептидного конъюгата **72** (Схема 3.13) [133].

Схема 3.13



Реагенты и условия реакций: *i*) $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NHAc})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, NaOAc , MeOH , 20°C , 20 мин; *ii*) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , MeOH , 20°C , 30 мин; *iii*) *L*-глутатион, NaOAc , $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (5:2), 20°C , 3 ч.

Выходы производных **70-72** составили 62-90%, их строение подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементарным анализом. В спектрах ^1H -ЯМР присутствуют сигналы, соответствующие протонам групп $\text{CH}=\text{C}$, в виде синглетных сигналов при δ 6.82 — 5.09 м.д., сигналы двух протонов CH групп карборана δ 5.31 — 4.13 м.д., а также сигналы протонов аминокислот. В ИК-спектрах карборанов **70-72** присутствуют полосы поглощения при 2601 и 2593 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям групп BH *клого*-карборанового полиэдра. Для глутатионзамещенного производного **72** отнесение сигналов в спектрах ЯМР было выполнено с использованием методов двумерной ^1H - ^1H COSY (Correlation Spectroscopy). Сильные корреляции наблюдались между протоном NH (положение 9) и двумя магнитными диастереотопными протонами CH_2 в положении 10, а также между протоном NH (положение 6) и протоном CH (положение 7). Кроме того, сильные корреляции наблюдались для пар протонов в положениях 2-3, 3-4 и 7-12 (Рисунок 3.3). Полное отнесение сигналов в спектре ^{13}C , записанное в режиме JMODECHO (J-модулированного спинового эха для редактирования сигналов), выполнено с помощью

спектров ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) и HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence) [136].

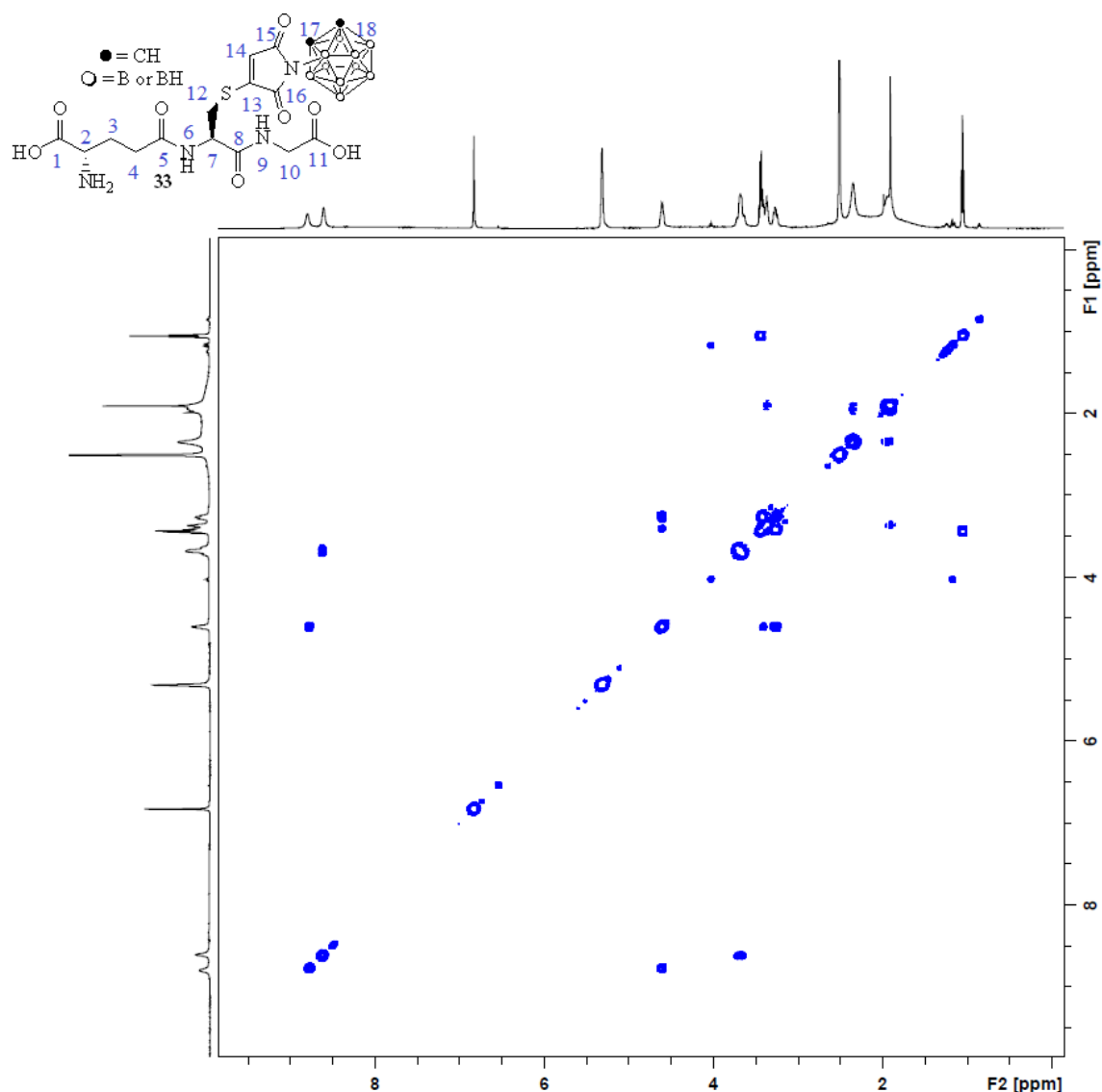
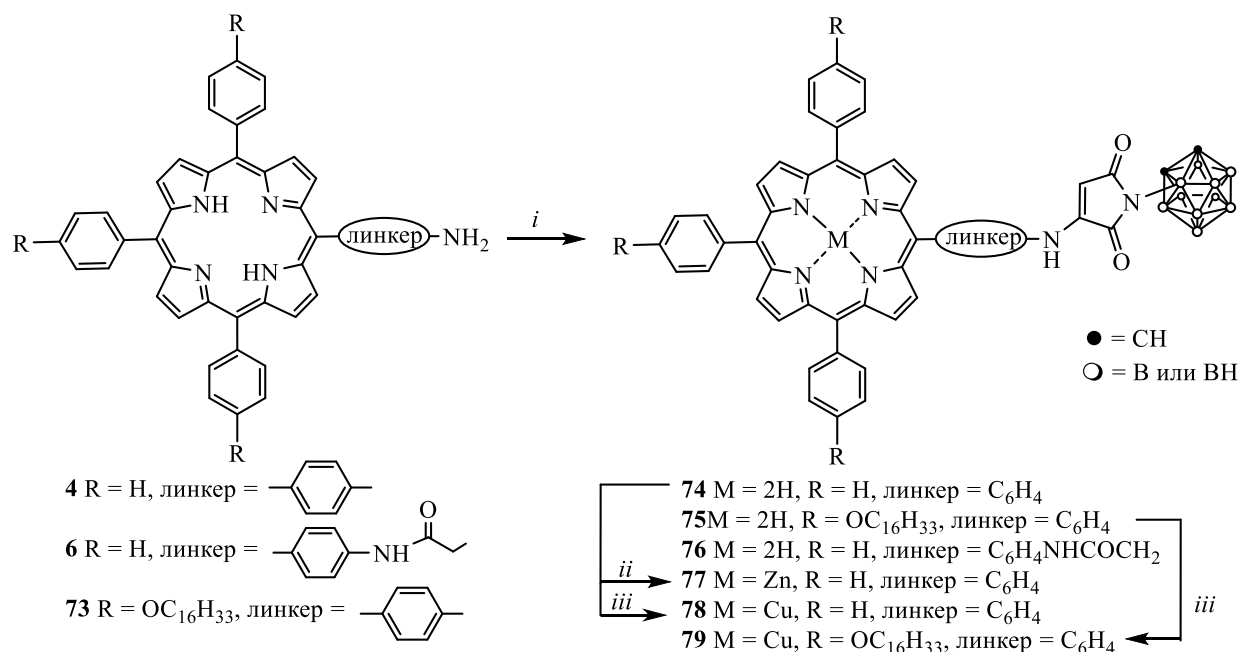


Рисунок 3.3 - Спектр ^1H - ^1H COSY глутатионзамещенного производного **72**.

При модификации аминопорфиринов **4,6** и **73** 3-броммалеимид-замещенным карбораном **67** были получены конъюгаты **74-76**, содержащие в своей структуре порфирин, карборан и малеимид. Реакцию проводили при кипячении в ТГФ в присутствии NaOAc (Схема 3.14) [134].



Реагенты и условия реакций: *i*) Бром-1-[N-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимид (67), NaOAc, ТГФ, 66°C, 10 ч; *ii*) Zn(OAc)₂•2H₂O, CHCl₃-MeOH (1:1), 20°C, 1 ч; *iii*) Cu(OAc)₂•H₂O, CHCl₃-MeOH (1:1), 20°C, 1 ч.

Выходы N-карборанзамещенных малеимидсодержащих порфиринов **74-76** составили 79-91% , строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ¹H-ЯМР присутствуют уширенные синглетные сигналы при δ 5.89 — 5.11 м.д., соответствующие протонам групп CH=C, уширенные синглетные сигналов при в δ 4.45 — 4.42 м.д., соответствующие группам CH-карборана, а также сигналы протонов порфиринового макроцикла. В ИК-спектрах карборанилпорфиринов **74-86** присутствуют полосы поглощения при 2597 — 2595 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям ВН *к*лозо-карборанового полиэдра. В полученных карборанилпорфиринах **74,75** малеимид присоединен непосредственно к аминофенильному заместителю в *мезо*-положении порфиринового макроцикла, а в карборанилпорфирине **76** через ацетамидный спейсер.

Для карборанилпорфиринов **74, 75** были получены с количественными выходами металлокомплексы Zn(II) **77** и Cu(II) **78, 79** при перемешивании

порфиринов с ацетатами цинка или меди в системе $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1:1) (Схема 3.14) [134].

Выходы металлокомплексов Zn(II) **77** и Cu(II) **78**, **79** составили 89-95%, строение подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ^1H -ЯМР карборанилпорфирина **77** присутствуют уширенный синглетный сигнал при δ 4.40 м.д., соответствующий группе CH-карборана , уширенный синглетный сигнал при δ 6.49 м.д., соответствующий протону группы CH=C в малеимиде, а также сигналы протонов порфиринового макроцикла. В ИК-спектрах карборанилпорфиринов **77-79** присутствуют полосы поглощения при 2614 — 2597 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям BH *клязо*-карборанового полиэдра, полосы поглощения при 1770 — 1704 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям группы C=O .

Наличие длинноцепных алкоксильных заместителей $\text{OC}_{16}\text{H}_{33}$ в *мезо*-арильных заместителях порфиринов **75**, **79** представляет интерес для биологических исследований, поскольку они могут встраиваются в мембранные структуры [150].

3.3. Исследование физико-химических, фотофизических и биологических свойств полученных карборановых конъюгатов *мезо*-арилпорфиринов

3.3.1. Квантово-химические расчеты методом DFT⁴

Для прогнозирования ряда молекулярных свойств, а именно, геометрия молекулы, полная энергия, электронная структура и дипольный момент, были проведены квантово-химические исследования сульфонамидных производных карборанилпорфиринов **25–27**, **34** и **35**. Такие параметры, как оптимизация геометрии, расчет форм и частот колебаний, распределение электронной плотности, полные энергии, энергия переходов, энтропия

⁴Экспериментальные данные получены в Лаборатории механизмов реакций ИНЭОС РАН д.х.н. Борисовым Ю.А.

друга через порфириновый макроцикл (одно из них с $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -карборанильным фрагментом), расположены в одной плоскости, перпендикулярной плоскости порфиринового макроцикла. Плоскости двух других фенильных колец пересекаются под углом примерно 70° к плоскости порфиринового макроцикла (Рисунок 3.6). В карборанилпорфирине **25** межатомное расстояние между атомами азота $\text{N}\dots\text{N}$ в порфириновом фрагменте составляет 4.078 \AA , а в $\text{NH}\dots\text{NH}$ – 4.223 \AA . Введение никеля в координационную сферу (порфирин **34**) приводит к уменьшению межатомных расстояний между атомами азота до 3.876 \AA , вызывая сжатие порфиринового цикла. Одновременно с этим расстояние $\text{C}-\text{N}$ в диэдральном угле CNC увеличивается примерно на 0.02 \AA , в то время как $\text{C}-\text{C}$ в в диэдральном угле CCC уменьшается на те же 0.02 \AA . Угол связи CNC в карборанилпорфирине **25** составляет 105.4° , а в соответствующем никелевом комплексе **34** – 103.2° . В Таблице 3.1 приведены расчетные энергетические характеристики карборанилпорфиринов **25–27**, **34** и **35**.

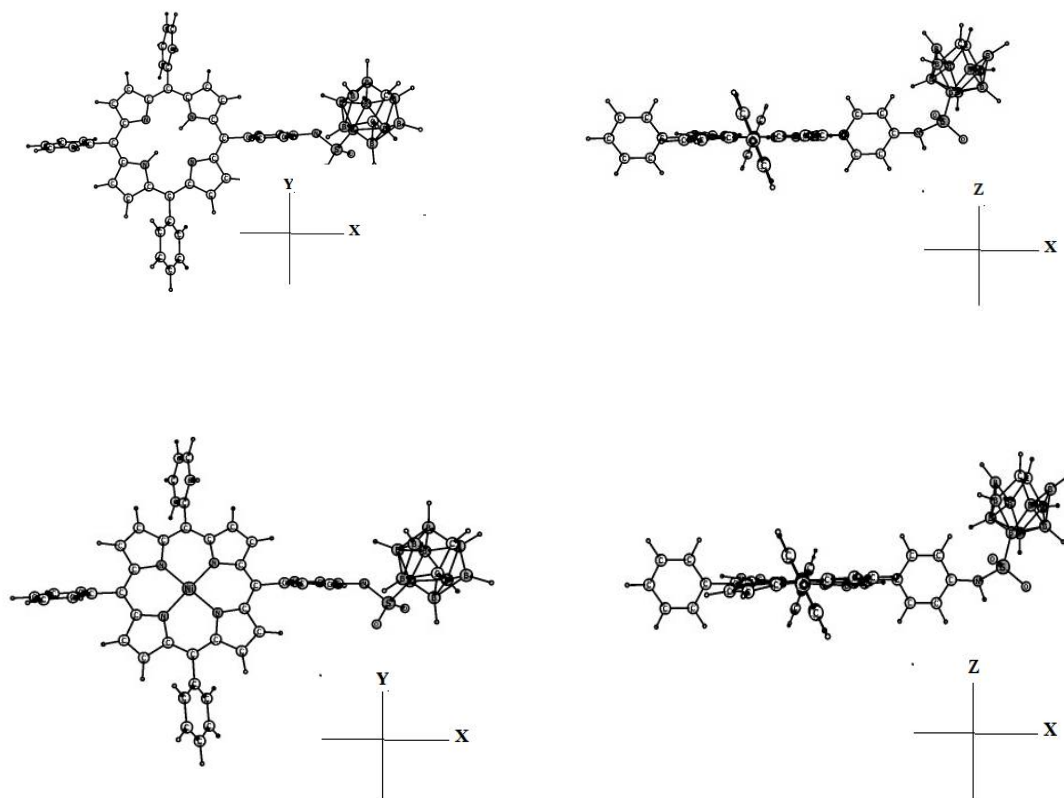


Рисунок 3.6 - Проекция порфиринов **25** (вверху) и **34** (внизу).

Таблица 3.1. Расчетные данные по энергии и энтропии для карборанилпорфиринов **25–27, 34** и **35** в газовой фазе и в растворе CH_2Cl_2 .

Порфирин	E_t , а.е.	E_{zpc} , а.е.	$E_G^{*})$, а.е.	S , Ккал·М ⁻¹ ·град ⁻¹
25	-2848.5872295	-2847.782338	-2847.870512	292.078
26	-2848.6060351	-2847.800703	-2847.880995	269.489
27	-2848.5823005	-2847.778440	-2847.865545	289.206
34	-4355.6506864	-4354.865832	-4354.948808	276.590
35	-4626.6219318	-4625.839633	-4625.929217	297.105
25 + растворитель	-2848.6117504	-2847.807199	-2847.894658	290.575
26 + растворитель	-2848.6276585	-2847.822650	-2847.903500	270.963
27 + растворитель	-2848.5984504	-2847.795077	-2847.882300	289.621
34 + растворитель	-4355.6844009	-4354.900034	-4354.987936	290.537
35 + растворитель	-4626.6526262	-4625.870595	-4625.958865	294.086

E_t , - полная энергия, E_{zpc} - полная энергия с поправкой на энергию нулевых колебаний, $E_G^{*})$ - свободная энергия Гиббса, расчет E_G проводился при 298.15 К, S - энтропия.

Энергия НСМО характеризует донорную способность, а энергия ВЗМО характеризует акцепторную способность, в то время как разница энергий НСМО–ВЗМО характеризует стабильность и реакционную способность молекулы.

Таблица 3.2. Вычисленные дипольные моменты (μ), диагональные элементы тензора поляризуемости (P_{xx} , P_{yy} , P_{zz}), энергии ВЗМО и НСМО для карборанилпорфиринов **25–27, 34** и **35** в газовой фазе и в растворе CH_2Cl_2 .

Порфирин	μ , Д	P_{xx} Бор ³	P_{yy} Бор ³	P_{zz} Бор ³	ВЗМО, а.е.	НСМО, а.е.
25	7.2988	1089.6	938.6	445.8	-0.1776	-0.0785
26	6.3076	1087.2	936.1	445.3	-0.1763	-0.0794
27	3.0082	1093.3	936.9	440.7	-0.1835	-0.0841
34	6.8384	1052.0	905.6	454.6	-0.1844	-0.0725
35	7.3803	1081.2	933.4	453.4	-0.1800	-0.0756
25 + растворитель	9.5987	1413.1	1312.9	597.3	-0.1887	-0.0899
26 + растворитель	8.0890	1409.7	1307.1	596.3	-0.1890	-0.0900
27 + растворитель	3.2480	1418.9	1312.1	590.3	-0.1903	-0.0913
34 + растворитель	9.3466	1344.9	1263.4	623.4	-0.1941	-0.0836
35 + растворитель	9.3891	1399.2	1307.9	607.7	-0.1876	-0.0840

1 Бор=0.529177 Å

Полученные расчеты (Таблица 3.2) показывают, что карборанилпорфирины **25–27**, **34** и **35** должны быть стабильными как в газовой фазе, так и в растворе, и поэтому ожидается, что они будут успешно использоваться в различных областях, включая противоопухолевую терапию [130].

3.3.2. Исследование физико-химических и фотофизических свойств⁵

3.3.2.1. УФ-видимая абсорбционная и флуоресцентная спектроскопия

Спектры поглощения порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** в растворах ДМСО показаны на Рисунке 3.7 А. Спектры нормированы [0;1] к их соответствующим максимумам Q_{X10} (Q_{Y00} для **53**). Спектры для порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** являются характерными для свободноосновных порфиринов [154,155], демонстрирующие интенсивные полосы $Soret$ около $\lambda=420$ нм и четыре Q-полосы меньшей интенсивности при более длинных волнах. Для порфирина **56**, содержащего Zn (II) в координационной сфере, в спектрах обнаружены две Q-полосы и наблюдается bathochromный сдвиг полосы $Soret$ на 10 нм, по сравнению с аналогичным безметалльным аналогом **53** (Таблица 3.3). Основные Q-полосы для всех соединений располагались при $\lambda=516$ нм, за исключением **53** ($\lambda=554$ нм) и **52** ($\lambda=508$ нм). Введение пентафторфенильной группы (порфирин **52**) приводило к гипсохромному сдвигу на 7–10 нм Q-полос по сравнению с порфиринами **50**, **54**, **60** и **63** содержащими фенильные и трифторметилфенильные заместители в мезо-положениях макроцикла.

Исследуемые соединения флуоресцировали в видимой области спектра, что делает их удобными для обнаружения в клетках. Спектры излучения порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** нормированы к соответствующему Q^*_{X00} (**50**, **54**, **60**, **63**) или Q^*_{X01} (**52**, **53**), максимумы показаны на Рисунке 3.7 В. Все спектры демонстрируют полосы эмиссии Q^*_{X00} и Q^*_{X01} , характерные для порфиринов [155,156] (положения полос см. в Таблице 3.3). Трифторметилфенилзамещенные порфирины **54** и **63** показали гипсохромный сдвиг 3 нм полос Q^*_{X00} относительно 2-малеимидзамещенного порфирина **50**. Подобно спектрам поглощения, все

⁵Экспериментальная часть работы выполнена совместно с лабораторией процессов фотосенсибилизации ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН под руководством д.х.н., проф. Кузьмина В.А.

полосы в спектрах флуоресценции пентафторфенилзамещенного порфирина **52** имеют гипсохромный сдвиг на 13 нм относительно малеимидзамещенного порфирина **50**, а соотношение интенсивностей полос были противоположны. Цинковый комплекс пентафторфенилзамещенного порфирина **53** также показал полосы флуоресценции со значительным гипсохромным смещением ($\lambda=598$ нм и $\lambda=650$ нм) по сравнению с другими свободноосновными порфиринами ($\sim \lambda=650$ нм и $\lambda=715$ нм) [157,158].

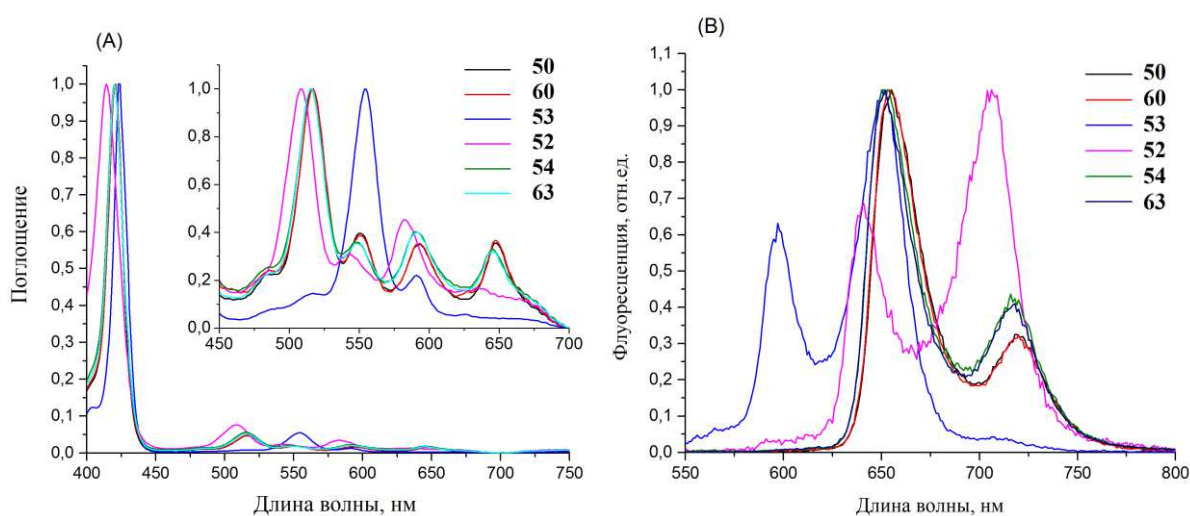


Рисунок 3.7 - Нормированные спектры поглощения (А) и флуоресценции (В) порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** и увеличенные Q-полосы в области 450-700 нм.

Таблица 3.3. Данные поглощения и флуоресценции в УФ – видимой области в растворе ДМСО.

Порфирин	λ_{\max} , нм		
	Полоса Соре	Q-полосы	Эмиссия
50	420	516 , 551, 594, 647	653 , 718
60	421	516 , 550, 593, 648	653 , 718
53	424	517, 554 , 593, -	598, 650
52	414	508 , 543, 583, 635	640, 706
54	420	516 , 549, 590, 645	650 , 715
63	420	516 , 548, 592, 646	650 , 715

Жирным шрифтом выделены наиболее интенсивные полосы. Стандартное отклонение ± 1 нм.

3.3.2.2. Время жизни и квантовые выходы флуоресценции

Время жизни флуоресценции и квантовые выходы флуоресценции в ДМСО (измеренные относительно родамина 6G) для всех протестированных порфиринов порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** приведены в Таблице 3.4 и на Рисунке 3.8.

Таблица 3.4. Квантовые выходы и времена жизни флуоресценции, а также квантовые выходы генерации синглетного кислорода в ДМСО.

Порфирин	$\phi_{\text{f(ДМСО)}}^{\text{a, c}}$	$\tau_{\text{f(ДМСО), нс}}$	$\phi^{\text{1O}_2}_{\text{(ДМСО)}}^{\text{b}}$
50	0.03	8.20	0.69
52	0.02	10.52	0.92
53	0.01	1.37	0.77
54	0.03	8.73	0.70
60	0.03	8.39	0.81
63	0.04	9.08	0.91

^{a,б} Воспроизводимость $\pm 10\%$. ^c Оптическая плотность согласована для тестируемых соединений и эталона при длинах волн возбуждения.

Флуоресценция, которая в значительной степени зависит от внутренней π -электронной системы макроцикла, не подвержена влиянию периферических заместителей, которые не искажают планарность макроцикла. Значения квантовых выходов флуоресценции варьировались от 0.04 для **63** до 0.01 для цинкового комплекса **53**. Кривые распада соответствуют одноэкспоненциальным функциям с $\chi^2 < 1.6$, за исключением цинкового комплекса **53**, для которого требовалась двухэкспоненциальная аппроксимация. Короткое время затухания **53** указывает на то, что введение цинка обеспечивает более короткое время жизни состояния S_1 [159]. Пентафторфенилзамещенный порфирин **52** имел наибольшее время жизни $\tau_{\text{f}} = 10.52$ нс и среднее значение квантового выхода флуоресценции (~ 0.02).

Борированные производные **60**, **63** имели средние значения времени жизни флуоресценции $\tau_f \sim 8\text{--}9$ нс и самые высокие значения квантового выхода флуоресценции ϕ_f (0.03–0.04). Для цинкового комплекса **53** значения ϕ_f и τ_f были самыми низкими в ряду исследуемых соединений, что хорошо коррелируется с литературными данными [159].

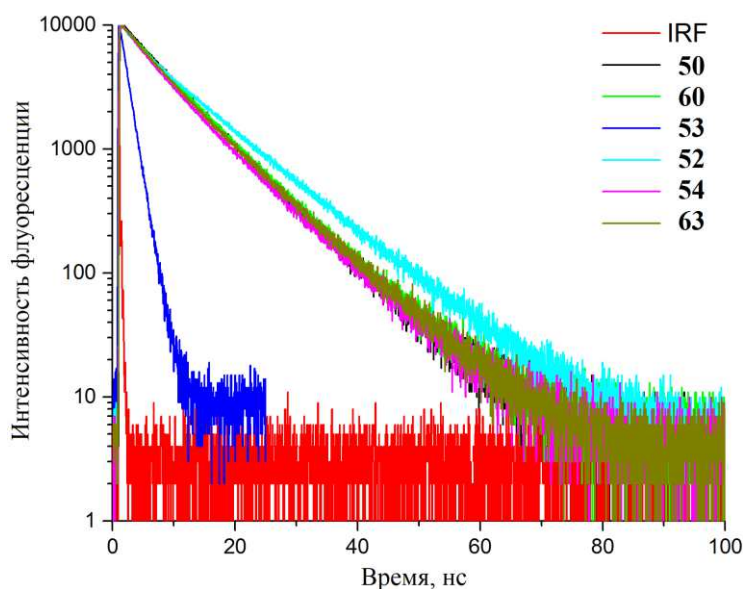


Рисунок 3.8 - Кинетика затухания флуоресценции порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** в ДМСО (IRF - функция отклика прибора).

3.3.2.3. Триpletные состояния порфиринов и генерация синглетного кислорода

Одним из важнейших параметров, определяющих эффективность потенциального ФС, является квантовый выход синглетного кислорода. Эффективный ФС передает поглощенную световую энергию на кислород, который в результате переходит в возбужденное синглетное состояние, окисляя биомолекулы и вызывая гибель клеток. Возможен также альтернативный путь генерации активной формы кислорода — супероксиданион-радикала, за счет прямой передачи электрона с триpletного состояния ФС на молекулярный кислород. В нашей работе с помощью импульсного фотолиза исследовали способность новых соединений генерировать АФК при фотоактивации. Возбуждение видимым светом (400-510 нм или 480-560 нм) в органических растворителях (этанол,

пропанол-1, ДМСО) индуцировало короткоживущее триплетное состояние порфиринов. Дифференциальные спектры триплетных состояний (Рисунок 3.9 для карборанилпорфирина **60** в качестве примера) показали полосы поглощения при 440–510 нм и выцветание S- и Q-полос. Спектры регистрировали после однократного импульсного фотовозбуждения (400-510 нм или 480-560 нм, 80 Дж).

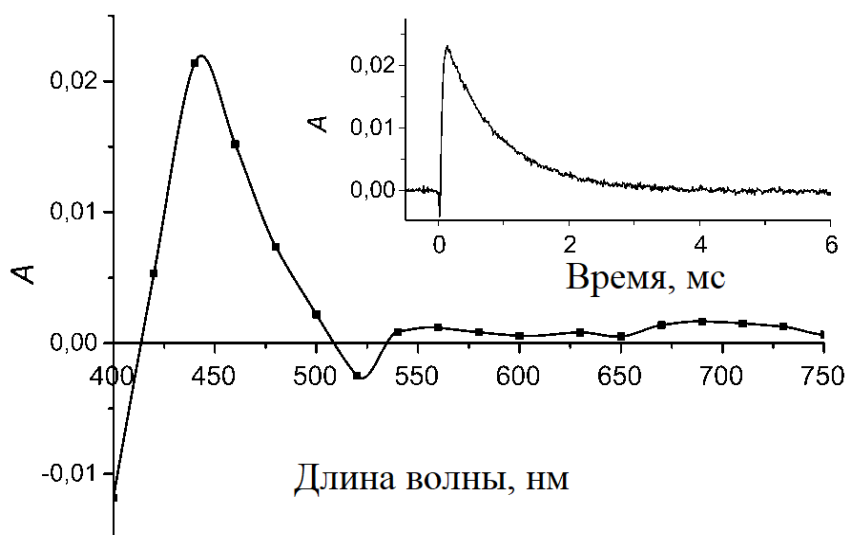


Рисунок 3.9 - Дифференциальный спектр триплетного состояния порфирина **60** (2 мкМ) в пропанол-1 (200 мкс после импульсной вспышки) и кинетический след триплета при 440 нм.

Кинетика гибели триплетных состояний происходит по закону первого порядка $\Delta A = \Delta A_0 \times \exp(-t/\tau_T)$, где ΔA – триплет-триплетное поглощение в данный момент времени, ΔA_0 – триплет-триплетное поглощение сразу после импульсной вспышки, t – время. Время жизни триплетного состояния $\tau_T = 1/k_T$, где k_T – константа кинетики гибели триплетного состояния. Времена жизни триплетных состояний для **50**, **52-54**, **60** и **63** менялись незначительно в пределах малых миллисекунд.

Тушение триплетных состояний для порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** кислородом приводит к образованию синглетного кислорода (Рисунок 3.10 для спектров фосфоресценции 1O_2 ; роза бенгальская (РБ) является эталонным соединением). Измерения квантовых выходов синглетного кислорода проводились при высоких концентрациях кислорода в растворах; все

триплетные состояния порфиринов передают энергию синглетному кислороду. Квантовые выходы в растворах представлены в Таблице 3.4. Все новые соединения показали значительный квантовый выход синглетного кислорода (0.69-0.92) [129].

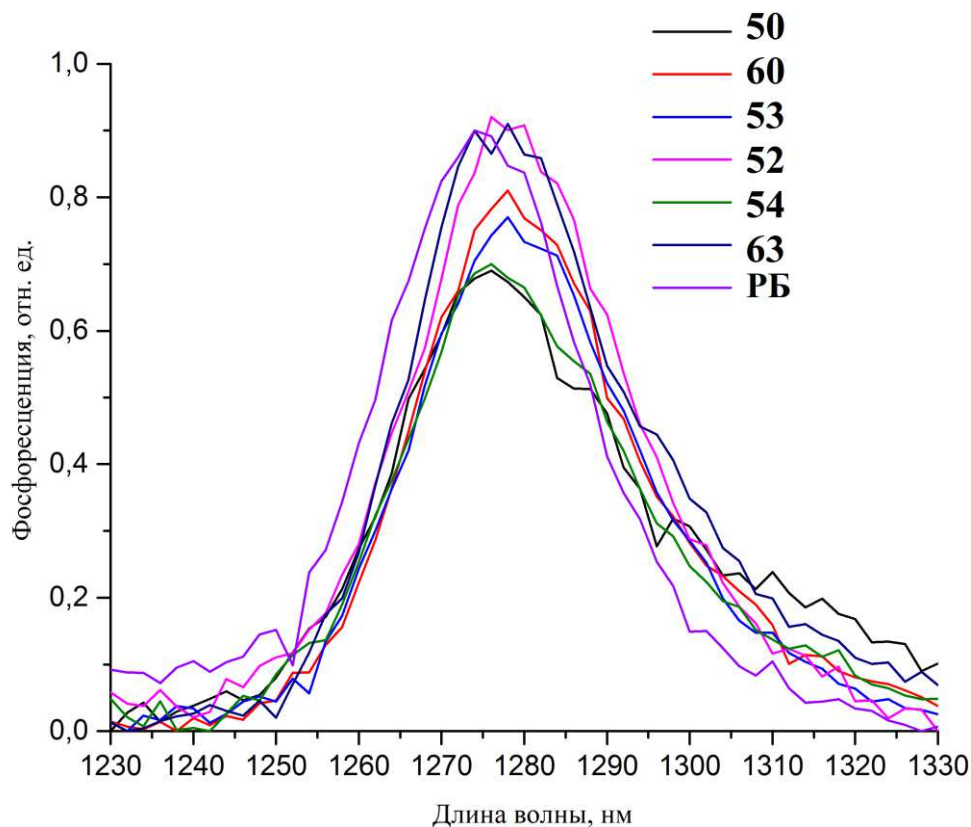


Рисунок 3.10 - Относительная квантовая эффективность генерации синглетного кислорода в ДМСО, приведенная к РБ. Показаны спектры флуоресценции синглетного кислорода.

Высокие квантовые выходы триплетных состояний и синглетного кислорода согласуются с высокой фотосенсибилизирующей активностью соединений **50**, **52-54**, **60** и **63** в модельных процессах гибели опухолевых клеток при проведении ФДТ.

В работе [132] было изучено взаимодействие триплетного состояния карборанилпорфирина **60** со стабильным нитроксильным радикалом 4-гидрокси-2,2,6,6-тетрапиперидин-1-оксилом методом импульсного фотолиза. Механизм тушения триплетного состояния порфирина нитроксильным радикалом заключался в ускорении интеркомбинационной конверсии при взаимодействии электронных оболочек триплетного состояния порфирина **60**

и радикала, которое приводит к образованию основного синглетного состояния молекулы порфирина.

3.3.2.4. Комплексообразование с ЧСА

Сывороточный альбумин, основной переносчик ксенобиотиков в организме, способен образовывать с гидрофобными молекулами противоопухолевых агентов растворимые в плазме крови прочные комплексы, обладающие высокой тропностью к опухолям вследствие высокого уровня катаболической активности опухолевых клеток по сравнению с собственными клетками организма [160]. Нас интересовало комплексообразование с ЧСА порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63**. На Рисунке 3.11 показаны спектры поглощения в зависимости от концентрации ЧСА (карборанилпорфирин **60** в качестве примера). Константы равновесной диссоциации (рассчитанные по формуле 4, см. Экспериментальную часть) показаны в Таблице 3.5. Соединения **50** и **52** показали наибольшее сродство к ЧСА. Введение карборановых и трифторметильных заместителей по периферии макроцикла, а также цинка в координационную сферу, несколько ослабило способность к образованию комплекса порфирин-альбумин [161].

Таблица 3.5. Константы диссоциации (K_d) комплексов порфирин-ЧСА.

Порфирин	K_d, M	
50	$(0.83 \pm 0.25) \times 10^{-6}$	<p> 50 M = 2H, Ar = Ph 52 M = 2H, Ar = C₆F₅ 53 M = Zn, Ar = C₆F₅ 54 M = 2H, Ar = 4-CF₃C₆H₄ 60 Ar = Ph, R = R¹ 63 M = 2H, Ar = 4-CF₃C₆H₄, R = R² </p> <p> ● = C или CH ○ = B или BH </p>
52	$(1.10 \pm 0.34) \times 10^{-6}$	
53	$(4.14 \pm 1.76) \times 10^{-6}$	
54	$(2.09 \pm 0.73) \times 10^{-6}$	
60	$(3.39 \pm 0.96) \times 10^{-6}$	
63	$(1.84 \pm 0.52) \times 10^{-6}$	

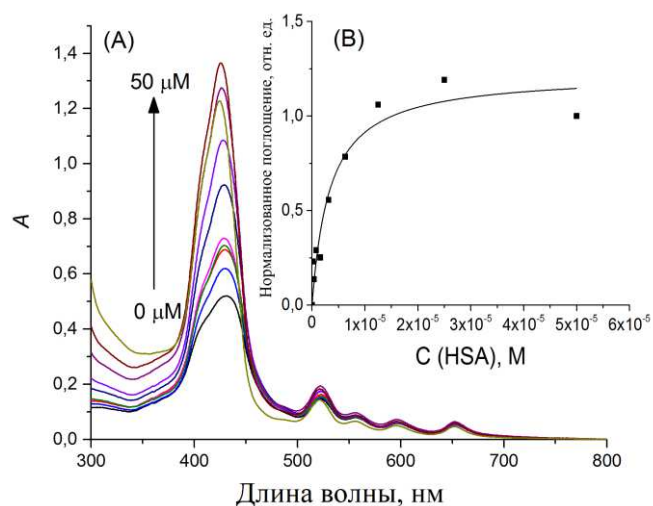


Рисунок 3.11 - Характеристика стабильных комплексов карборанилпорфирина **60** - ЧСА. А, спектры поглощения карборанилпорфирина **60** при $\lambda=425$ нм. В, Поглощение как функция [ЧСА] (серийные двукратные разведения от 50 мкМ).

Наиболее важно, что периферические заместители или ион металла в координационной сфере тетрапиррольного макроцикла не ухудшили такие свойства порфиринов, как способность генерировать АФК при световой активации и формировать стабильные комплексы с альбумином.

3.3.3. Биологические свойства ⁶

3.4.3.1. Темновая и фототоксичность

Исследование сульфонамидных карборанилпорфиринов

Противоопухолевая активность карборанилпорфиринов **25** и **35** исследована путем измерения темновой цитотоксичности на опухолевых клетках (линии аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116 и лейкоза К562). О жизнеспособности клеток судили с помощью МТТ-теста. Критерием оценки цитотоксического эффекта являлась величина IC_{50} .

⁶Экспериментальная часть работы выполнена совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина под руководством д.м.н. Штиля А.А.

Сульфонамидный карборанилпорфирин **25**, содержащий *o*-карборановый фрагмент, показал низкую темную цитотоксичность в отношении линии НСТ116 ($IC_{50} > 50$ мкМ в течение 72 ч непрерывного воздействия), поэтому может быть перспективными в дальнейших исследованиях как противораковый препарат-кандидат для ФДТ. Цинковый комплекс **35**, содержащий *m*-карборановый заместитель, проявил цитотоксический эффект в низких микромолярных концентрациях ($IC_{50} = 10$ мкМ для НСТ116) и ($IC_{50} = 5.2$ мкМ для К562), т.е. может быть использован как цитостатический препарат [130].

Исследование конъюгатов

на основе фторсодержащих *мезо*-арилпорфиринов и карборанов

Фторсодержащие порфирины и карборанилпорфирины **47,48, 40-42, 46** и **48** проявили низкую темную цитотоксичность в отношении линии НСТ116 ($IC_{50} > 50$ мкМ в течение 72 ч непрерывного воздействия) и оказались нетоксичными в терапевтических концентрациях: $IC_{50} > 20$ мкМ при освещении белым светом в течение 20 минут клеток НСТ116 после инкубации с порфиринами **47,48, 40-42, 46** и **48** в течение 24 часов.

Исследование β -малеимидзамещенных порфиринов

и карборановых конъюгатов на их основе

Темновая цитотоксичность порфиринов **50, 52-54, 60** и **63** тестирована при обработке линии клеток НСТ116 каждым соединением (до 50 мкМ) в течение 72 часов с последующим МТТ-тестом. Заметного торможения роста или гибели клеток не было зарегистрировано.

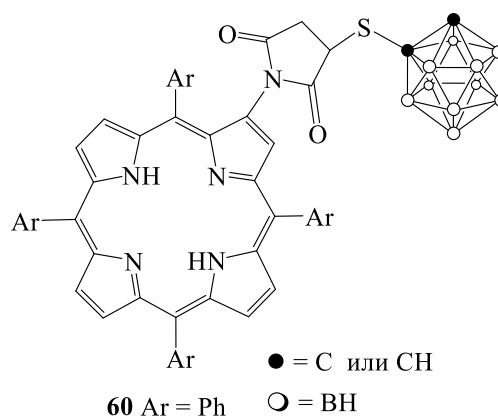
Затем оценена фотоактивируемая гибель после инкубации клеток НСТ116 с порфиринами **50, 52-54, 60** и **63** (0-50 мкМ каждый, 24 часа) и освещения лазером (длина волны 420 нм, мощность дозы 1.5 Дж/см²). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста через 2 часа после освещения. Данные в Таблице 3.6 показывают, что карборанилпорфирин **60** показал наибольший фототоксический эффект в

низких микромолярных концентрациях; более того, фотоактивность **60** превышала таковую неборированного аналога **50**.

Кроме того, клетки освещали с помощью 650 нм лазера (5 Дж/см²). Только карборанилпорфирин **60** вызвал выраженную гибель клеток, в то время как порфирины **50**, **52-54** и **63** были инертными. При 30 Дж/см² **53** был несколько активен.

Таблица 3.6. Фототоксичность порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63**.

порфирин	IC ₅₀ , мкМ
50	13.2
52	32.6
53	7.8
54	>50
60	1.1
63	>50



Клетки HCT116 инкубировали с 5 мкМ каждого соединения 24 ч, промывали физиологическим раствором, освещали лазером 420 нм (1.5 Дж/см²) и инкубировали в свежей среде с добавлением реагента МТТ в течение 2 часов при 37°C, 5% CO₂. Значения IC₅₀ являются средними из 3х независимых измерений с ошибкой <10%.

3.3.3.2. Исследование внутриклеточного накопления и распределения

Затем исследовалось внутриклеточное накопление порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63**. Клетки HCT116 инкубировали с 5 мкМ каждого соединения в течение 24 часов, промыты холодным физиологическим раствором и немедленно проанализированы с помощью проточной цитометрии. На Рисунке 3.10 показаны гистограммы ассоциированной с клеткой флуоресценции после возбуждения на 405 нм и испускания на 710 и 780 нм. Наиболее выраженное накопление обнаружено у карборанилпорфирина **60**.

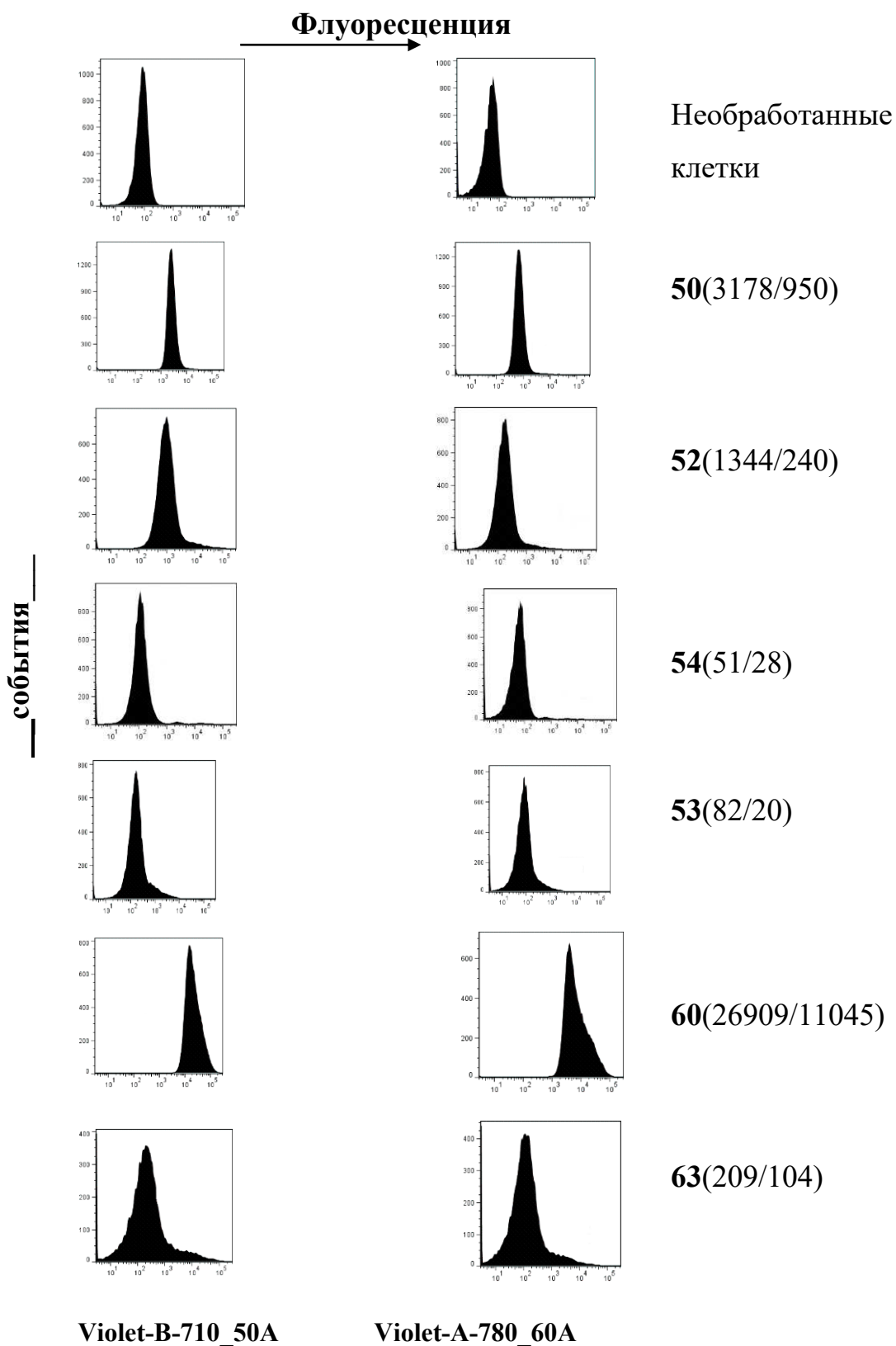


Рисунок 3.12 - Накопление порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** в клетках НСТ116. Цифры в скобках: delta MFC710/delta MFC780.

Для порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** исследовали внутриклеточное распределение⁷. Карборанилпорфирин **60** визуализируется в цитоплазме клеток НСТ116 (Рисунок 3.13). С помощью флуоресцентных зондов не было обнаружено совместной локализации с лизосомами, митохондриями, эндосомами или ядрами. Аналогичная картина внутриклеточной локализации наблюдались для соединений **50**, **52-54** и **63** (Рисунок 3.14), что указывает на то, что новые малеимидзамещенные и сукцинимидзамещенные порфирины распределяются диффузно в цитоплазме (нет предпочтительности к органеллам).

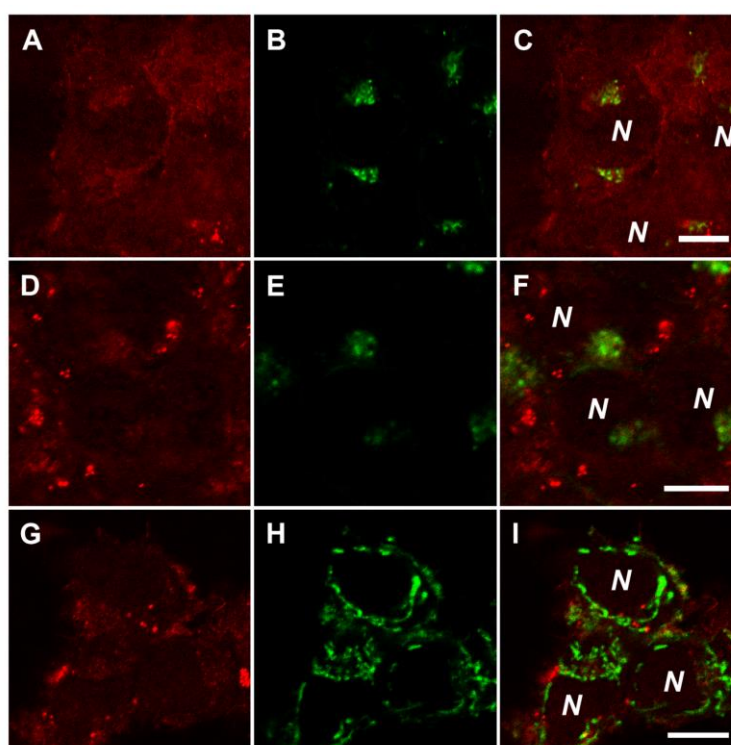


Рисунок 3.13 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие цитоплазматическую локализацию карборанилпорфирина **60** в клетках НСТ116.

Клетки подвергали воздействию 1 мкМ карборанилпорфирина **60** в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂, промывали и визуализировали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. А, D, G: автофлуоресценция **60**, В: LysoTracker Green DND-26, Е: transferrin-FITC, H:

⁷Экспериментальная часть работы выполнена совместно с межкафедральной лабораторией конфокальной микроскопии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова под руководством к.б.н. Мойсеновича М.М.

MitoTracker Green FM; C: наложение A и B; F: наложение D и E; I: наложение G и H. N: ядра. Масштабный отрезок 10 мкм.

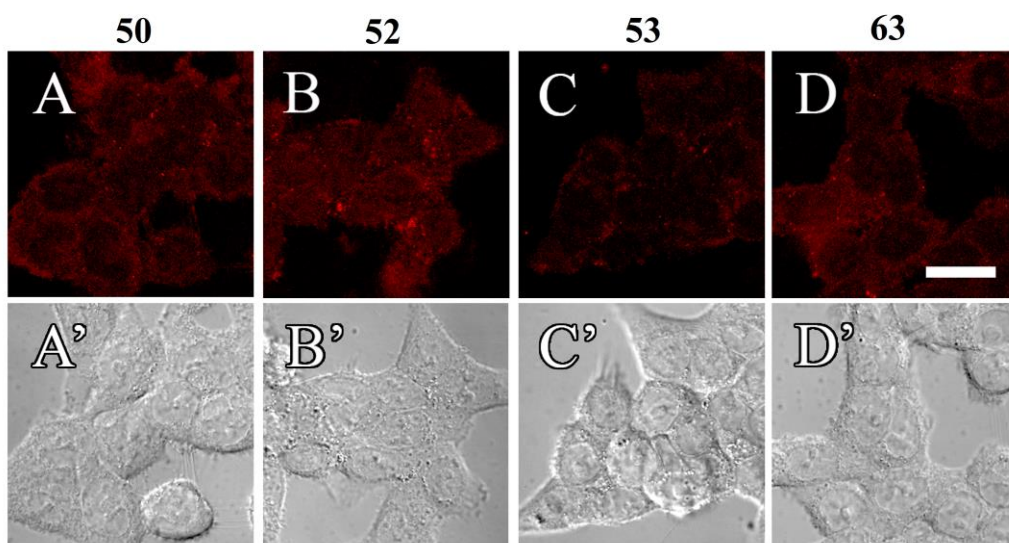


Рисунок 3.14 - Снимки конфокального микроскопа, показывающие цитоплазматическую локализацию порфиринов **50**, **52**, **53**, **63** в клетках HCT116.

A-D: флуоресценция порфиринов в клетках; A'-D': фазовый контраст. Масштабный отрезок 10 мкм.

Основываясь на выраженной фототоксичности, отсутствии темновой цитотоксичности, хорошей проницаемости клеток и хорошей генерации синглетного кислорода в бесклеточной системе, карборанилпорфирин **60** был выбран для дальнейших экспериментов в качестве противоопухолевого фотосенсибилизатора.

3.4.3.3. Летальное фотоповреждение клеток при фотоактивации карборанилпорфирина 60

Для оценки механизмов фотоиндуцированной гибели использовали соединение **60**. Генерация АФК карборанилпорфирином **60** обнаружена в бесклеточной системе (Таблица 3.4); функционирует ли этот механизм при освещении клеток, нагруженных этим соединением? Использованы зонды MitoSOX Red для внутриклеточной визуализации $O_2^{\cdot-}$ и MitoTrackerCMXROS Red, чувствительный к трансмембранному электрическому потенциалу

митохондрий. Как ожидалось, в интактных клетках НСТ116 флуоресценция MitoSOX Red локализована в митохондриях (Рисунок 3.15 А-С; желтый цвет означает колокализацию зондов). Освещение клеток, инкубированных с карборанилпорфирином **60**, приводило к быстрому (30 секунд) увеличению флуоресценции MitoSOX Red, тогда как флуоресценция MitoTrackerCMXROS Red уменьшалась (Рисунок 3.15 D,E). Объединение изображений (Рисунок 3.15 F) показало, что в освещенных клетках флуоресценция MitoSOX Red (зеленый цвет) преобладает вне митохондрий (редкие области слабого желтого цвета).

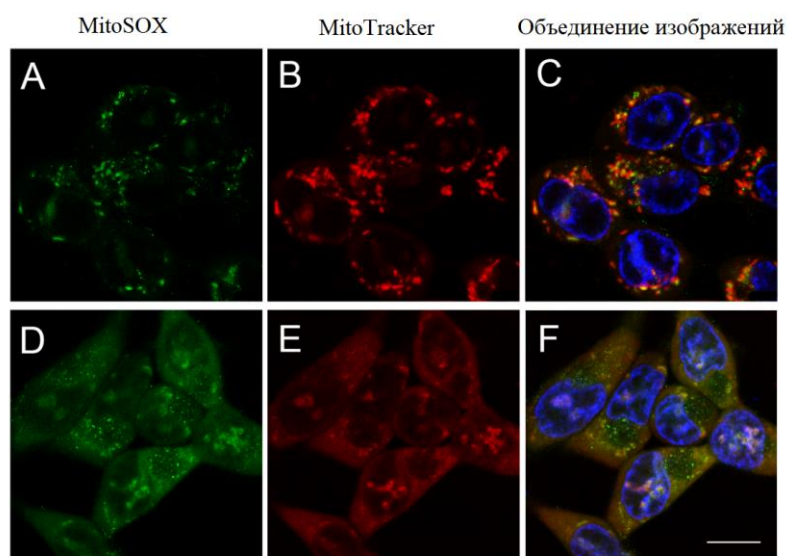


Рисунок 3.15 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие обнаружение $O_2^{\cdot -}$ в клетках НСТ116.

Клетки инкубировали с 5 мкМ карборанилпорфирина **60** в течение 24 часов при 37°C, 5% CO_2 перед лазерной конфокальной микроскопией. А-С: нет освещения; D-F: 30 секунд после фотоактивации. Показано внутриклеточное распределение $O_2^{\cdot -}$ зонда MitoSOX Red (зеленый; возбуждение 488/эмиссия 510-600 нм); ядерный краситель Hoechst 33342 (синий; возбуждение 405/эмиссия 415-480 нм); митохондриальный зонд MitoTracker Red CMXROS (красный; возбуждение 543/эмиссия 560-620 нм). Масштабный отрезок 10 мкм.

Для одновременного мониторинга повреждения митохондрий и гибели клеток в культуру клеток перед освещением добавляли интеркалирующий

агент - йодид пропидия (PI) [162,163]. Окрашивание ядер PI является признаком нарушения целостности плазматической мембраны. Мембранный электропотенциал митохондрий резко снижался в первые 1-2 минут после освещения (Рисунок 3.16 А-D). Этот эффект сопровождался повышением проницаемости клеток для PI. Как показано на Рисунке 3.16 E,F, PI не влиял на морфологию неосвещенных клеток, которые оставались PI-отрицательными в течение эксперимента. Напротив, уже через 5 минут после освещения PI проникал в отдельные клетки; через 10 мин краситель стал отчетливо обнаруживаться в ядрах и околоядерных областях (Рисунок 3.16 G,H). Таким образом, генерация АФК, совпадающая с падением потенциала митохондрий, предшествовала входу PI в освещенные клетки. Вместе с данными на Рисунке 3.13 эти результаты показали, что, хотя карборанилпорфирин **60** не имеет специфического митохондриального накопления, внутриклеточный окислительный “взрыв” при световой активации может повредить митохондрии и, возможно, другие органеллы. Наиболее важно, что проницаемость плазматической мембраны для PI указывает на необратимое фотоповреждение клетки (первичный некроз).

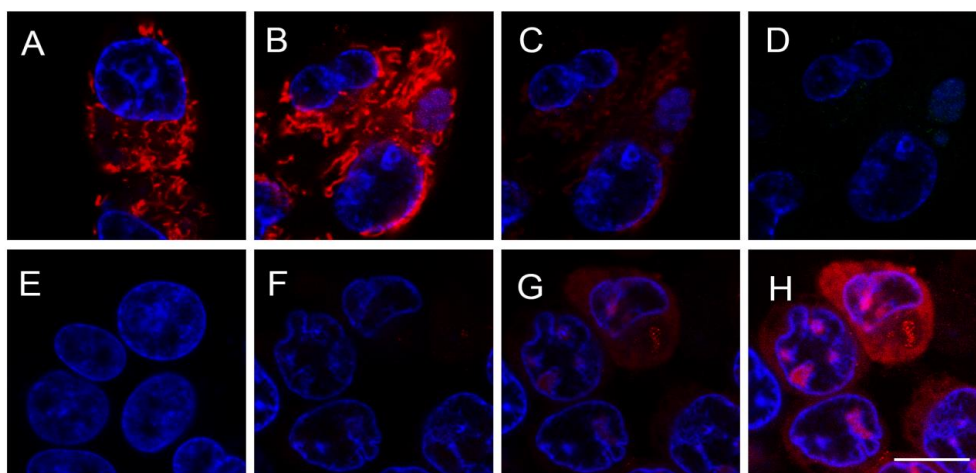


Рисунок 3.16 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие механизм действия карборанилпорфирина **60** на клетки NCT116 в результате фотоактивации.

A-D: клетки загружали MitoTracker Green FM (1 мкМ) в течение 30 мин в отсутствие (A) или в присутствии 5 мкМ карборанилпорфирина **60** (B-D) с

последующим промыванием соевым раствором. А, В: без освещения; С, D: 1 мин или 2 мин, соответственно, после освещения лазером с длиной волны 405 нм. Е-Н: клетки получали 10 мкг/мл PI в течение 10 минут до визуализации. Е, без карборанилпорфирина **60**, F-Н: клетки, нагруженные 5 мкМ **60**, а затем либо оставленные в темноте (F), либо освещенные лазером с длиной волны 405 нм и сфотографированные через 5 мин (G) или 10 мин (H) после освещения. На каждом изображении: клетки были окрашены DAPI (синий). Масштабный отрезок 10 мкм.

Интересно, что в описанных экспериментах не обнаружены нарушения целостности ядер. Гибель при фотоактивации **60** протекает по механизму генерации внутриклеточных АФК с последующим некрозом.

Таким образом, в результате выполненной работы были разработаны эффективные методы синтеза новых карборанилпорфиринов, содержащих биологически активные фармакофорные группы, такие как сульфонамидные, фторсодержащие, малеимидные и сукцинимидные, с помощью подходов, основанных на использовании доступных *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов и функционально замещенных карборанов. Строение всех полученных соединений подтверждено данными современных физико-химических методов анализа: электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Полученные карборанилпорфирины были исследованы в качестве потенциальных ФС для ФДТ. Было показано, что они обладают низкой темновой токсичностью, способны проникать в опухолевые клетки и генерировать с высокими выходами синглетный кислород. Они также образуют стабильные комплексы с ЧСА, основным переносчиком лекарств в организме. Среди исследуемых соединений наиболее фототоксичным в низких микромолярных концентрациях оказалось карборанилтиосукцинимидное производное, причем совокупность его биологических характеристик делает его перспективным для дальнейших исследований в качестве ФС для ФДТ.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Оборудование и реагенты

Все реакции проводили в сухих растворителях. Все растворители были приготовлены в соответствии со стандартными протоколами.

Реагенты фирм Acros Organics и Sigma-Aldrich использовались без предварительной очистки.

Исходные свободноосновные порфирины: 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин [125], 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин [126], 5,10,15,20-тетракис(*n*-трифторметилфенил)порфирин [125], а также 9-меркапто-*o*-карборан [139], 9-меркапто-*m*-карборан [139], 1-меркапто-*o*-карборан [140] и 3-амино-*o*-карборан [149] были получены в соответствии с опубликованными ранее методиками.

Индивидуальность полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на пластинках Sorbfil фирмы ЗАО Сорбполимер (Россия) или Silufol (Чехословакия).

Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel (40-60 мкм) (AcrosOrganics).

ИК-спектры регистрировали на FTIR-спектрометре Bruker Tensor 37 в таблетках KBr в области 4000–600 см⁻¹ с разрешением 1 см⁻¹.

Спектры ¹H- и ¹¹B-ЯМР выполнены на приборе Bruker Advance – 400 с рабочей частотой 400.13 и 128.28 МГц соответственно. Спектры ¹⁹F-ЯМР выполнены на приборе Bruker Advance – 300 с рабочей частотой 376.5 МГц. Химические сдвиги (δ) были отнесены к пику остаточного растворителя (CDCl₃, CD₃CN, (CD₃)₂CO и (CD₃)₂SO ¹H: 7.26 м.д., 1.94 м.д., 2.05 м.д. и 2.50 м.д., соответственно) для ¹H, внешнего BF₃•OEt₂ для ¹¹B и внешнего CFC₃ для ¹⁹F. Спектры ¹H-, ¹¹B- и ¹³C- ЯМР карборанилпроизводного глутатиона **72** выполнены на спектрометре Bruker Avance TM 500 с рабочими частотами 500.13 МГц, 160.46 МГц и 125.76 МГц, соответственно. Химические сдвиги (δ) определяли для спектров ¹H относительно остаточного сигнала

растворителя ((CD₃)₂SO ¹H: 2.50 м.д.), для спектров ¹³C относительно (CD₃)₂SO (39.40 м.д.), полученные данные пересчитывали относительно ТМС. Химические сдвиги ¹¹B измеряли с использованием BF₃•OEt₂ в качестве внешнего стандарта.

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Carl Zeis Specord M 40 в хлористом метиле.

Элементный анализ был проведен в лаборатории микроанализа ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН.

Масс-спектры MALDI получали на масс-спектрометре Bruker Autoflex speed (Bruker Daltonics Inc., Германия), оснащенном твердотельным УФ-лазером с λ=355 нм и рефлектроном, в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Для регистрации масс-спектров MALDI использовали стальную мишень MTP 384 ground steel.

Масс-спектры в условиях химической ионизации при атмосферном давлении АРСІ регистрировали на тандемном динамическом масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США), оборудованном октапольным масс-анализатором с ионной ловушкой, насосом Surveyor MS и генератором азота Schmidlin-Lab (Германия). Азот 70/10 служил оболочкой и вспомогательным газом. Расход ацетонитрила составлял 350 мкл/мин. Температура испарителя 400°C. Температура нагретого капилляра составляла 150°C, электрический потенциал между иглой и противоэлектродом 6.0 кВ. Образцы (100 мкМ в растворе ацетонитрила) вводили в источник ионов через инжектор Reodyne с петлей на 5 мкл. Для градиентного анализа использовали ацетонитрил (Merck). Для сбора данных использовался *X Calibur* версии 1.3.

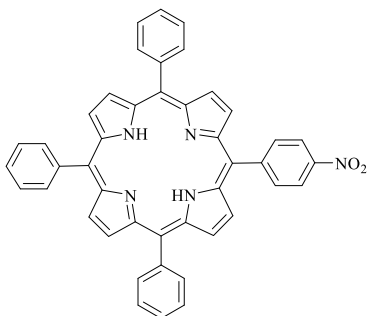
Анализ продуктов реакции методом ВЭЖХ-МС был выполнен с использованием жидкостного хромато-масс-спектрометра модели LCMS-2020 (Шимадзу, Япония) с ионизацией электрораспылением и квадрупольным детектором (регистрация положительных и отрицательных ионов с m/z в диапазоне 50-2000). Температуры линии десольватирования и нагревательного блока составляли 250 и 400°C, соответственно. В качестве

распылительного и осушающего газа использовали азот (99.5%), подвижная фаза – ацетонитрил (99.9+%, Chem-Lab) со скоростью потока 0.8 мл/мин. Все соединения были растворены в ацетоне, объем анализируемой пробы 30 μ л.

4.2. Синтез соединений

4.2.1. Синтез аминоксодержащих мезо-арилпорфиринов

5-(*n*-Нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (5)



Синтез был проведен согласно методике [53].

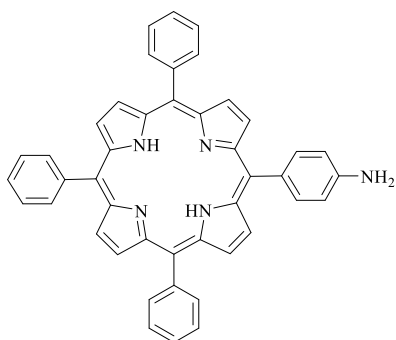
К раствору 1.83 г (2.98 ммоль) ТФП **1** в 55 мл ТФА прибавляли 200 мг (2.9 ммоль) NaNO_2 и перемешивали при комнатной температуре 8 минут.

После окончания реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду, обрабатывали водный

раствором аммиака до нейтральной реакции, экстрагировали хлороформом, органический слой отделяли, промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлороформ – гексан (1:1).

Выход: 1.091 г (56%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.48 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлороформе, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 416 (22.3), 519 (1.63), 552 (0.87), 588 (0.52), 645 (0.39). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3390 (NH), 2985 (CH), 1518 (NO_2), 1350 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.72 (уш. с, 2H, NH), 7.57 (д, 4H, $J = 6.99$ Гц, Ph), 7.77 (д, 9H, $J = 6.36$ Гц, Ph), 8.24 (д, 6H, $J = 6.36$ Гц, Ph), 8.86 (с, 6H, β -H), 8.96 (с, 2H, β -H).

5-(*n*-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (4)

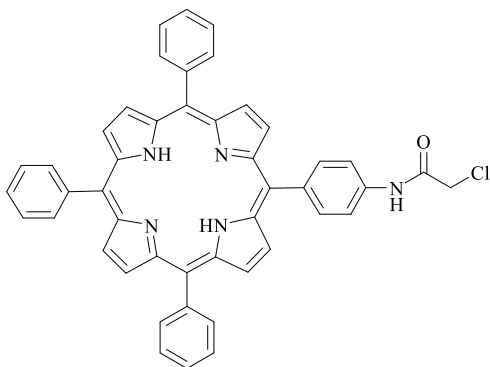


Синтез был проведен согласно методике [16]. К 1000 мг (1.52 ммоль) 5-(*n*-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (**5**) в 50 мл HCl прибавляли суспензию 1700 мг (7.54 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл 36% соляной кислоты и

перемешивании при нагревании до 75°C в течение 3 часов. Через 3 часа реакционную массу охлаждали, нейтрализовали водным раствором аммиака до нейтральной реакции и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя смесь хлороформ – гексан (1:1).

Выход: 837 мг (88%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.43 (хлористый метилен – гексан (7:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 420 (29.7), 517 (1.45), 553 (0.85), 592 (0.47), 648 (0.46). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3317 (NH), 2971 (CH). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.73 (уш. с, 2H, NH), 4.01 (уш. с, 2H, NH₂), 7.05 (д, 2H, J = 7.31 Гц, Ph), 7.77 (д, 9H, J = 6.68 Гц, Ph), 8.01 (д, 2H, J = 7.95 Гц, Ph), 8.24 (д, 6H, J = 6.68 Гц, Ph), 8.86 (с, 6H, β-H), 8.96 (д, 2H, J = 4.45 Гц, β-H).

5-(4-(2-Хлорацетиламино)фенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (7)

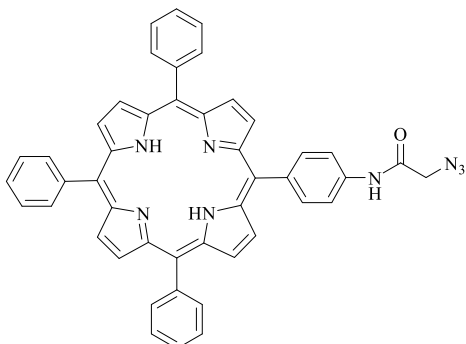


Синтез был проведен согласно методике [127]. К раствору 200 мг (0.318 ммоль) аминопорфирина **4** в 35 мл CH₂Cl₂ добавляли 26 мкл (0.327 ммоль) хлорацетилхлорида и 46 мкл (0.33 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут в атмосфере аргона. После окончания реакции (ТСХ контроль, система хлороформ) реакционную массу выливали в воду (100 мл), экстрагировали хлористым метиленом (2×10 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали растворитель. Полученный порфирин **7** далее использовали в реакциях без очистки.

Выход: 220 мг (98%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.69 (хлористый метилен – гексан (3:2)). Электронный спектр в хлороформе, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 420 (177.2), 516 (11.55), 551 (5.53), 591 (4.06), 647 (3.58). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3316 (NH), 1687 (C=O). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.70 (уш. с, 2H, NH), 4.35 (с, 2H, CH₂), 7.80 (м, 9H, Ph), 7.96 (д, 2H, J = 8.00

Гц, Ph), 8.26 (м, 8H, Ph), 8.62 (с, 1H, NHCO), 8.81 (с, 8H, β -H). Масс-спектр APСI, m/z : найдено $[M]^+$ 706.3; 'C₄₆H₃₂ClN₅O' рассчитано $[M]^+$ 706.2.

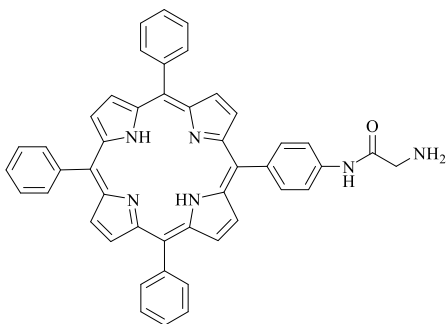
5-(4-(2-Азидоацетидамино))фенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (8)



К раствору 220 мг (0.318 ммоль) порфирина **7** в 5 мл ДМФА добавляли 25 мг (0.385 ммоль) NaN₃, и реакционную смесь перемешивали в 15 часов в атмосфере аргона. После окончания реакции (ТСХ контроль, система – хлороформ) реакционную массу выливали в воду (150 мл), экстрагировали хлористым метиленом (3x30 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – хлороформ.

Выход: 200 мг (90%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.42 (хлористый метилен – гексан (3:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (399), 515 (16.23), 551 (7.85), 590 (5.20), 645 (4.26). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3305 (NH), 2109 (N₃), 1663 (C=O). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -2.77 (уш. с, 2H, NH), 4.35 (с, 2H, CH₂), 7.77 (д, 9H, $J = 6.99$ Гц, Ph), 7.97 (д, 2H, $J = 7.95$ Гц, Ph), 8.23 (д, 8H, $J = 6.36$ Гц, Ph), 8.39 (с, 1H, NHCO), 8.86 (уш. с, 8H, β -H). Масс-спектр APСI, m/z : найдено $[M]^+$ 713.1; 'C₄₆H₃₂N₈O' рассчитано $[M]^+$ 712.8.

5-(4-(2-аминоацетидамино))фенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (6)



Синтез был проведен согласно методике [128]. К раствору 120 мг (0.168 ммоль) азидопорфирина **8** в 5 мл смеси MeOH–CHCl₃ (4:1) добавляли 48 мг (0.183 ммоль) PPh₃, и реакционную смесь кипятили 2 часа в атмосфере аргона. После окончания реакции (ТСХ контроль, система хлороформ) реакционную массу выливали в воду (50 мл), экстрагировали хлористым метиленом (2x20 мл), органический слой

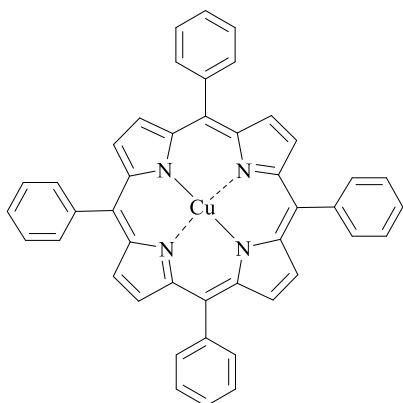
отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы ацетон – хлороформ (1:1), как элюента.

Выход: 58 мг (50%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.65 (хлороформ – ацетон (4:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (290), 515 (10.80), 552 (5.22), 591 (3.64), 647 (3.30). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3320 (NH), 1705 (C=O). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.78 (уш. с, 2H, NH), 2.22 (уш. с, 2H, NH_2), 4.33 (уш. с, 2H, CH_2), 7.75 (уш. с, 9H, Ph), 7.98 (д, 2H, $J = 7.31$ Гц, Ph), 8.20 (д, 8H, $J = 4.77$ Гц, Ph), 8.85 (уш. с, 8H, β -H), 8.86 (уш. с, 1H, NHCO). Масс-спектр ESI, m/z : найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 709.4; ' $\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{ONa}$ ' рассчитано $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 709.8.

Общая методика получения медных комплексов порфиринов 18,20

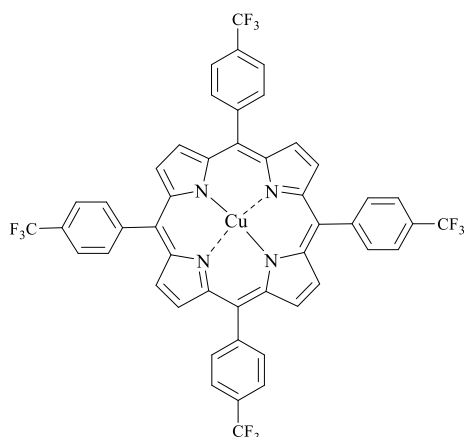
Раствор 0.92 г (4.6 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ или в 10 мл MeOH добавляли к раствору соответствующего порфирина 1-3 (1.15 ммоль) в 50 мл CH_2Cl_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре с ТСХ контролем (система хлороформ – гексан (1:2)). Затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали хлористым метиленом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Полученные медные комплексы далее использовали в реакциях без очистки.

Медный комплекс 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина (18)



Выход: 757 мг (97%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.72 (хлористый метилен – гексан (1:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 414 (611), 539 (29). Масс-спектр APCL, m/z : найдено 676.2 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{CuN}_4$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 676.3.

Медный комплекс 5,10,15,20-тетракис(*n*-трифторметилфенил)порфирина (20)

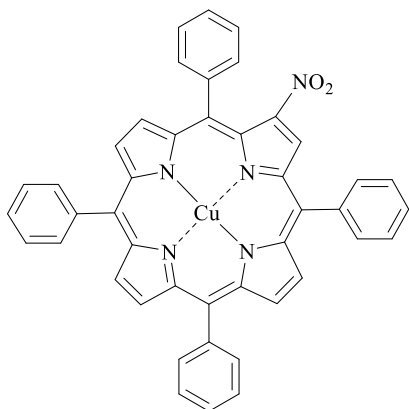


Выход: 1080 мг (99%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.79 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 416 (60.2), 544 (2.40). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 948.1 $[M]^+$, ‘ $C_{48}H_{24}CuF_{12}N_4$ ’ рассчитано $[M]^+$ 948.3.

Общая методика нитрования медных комплексов порфиринов

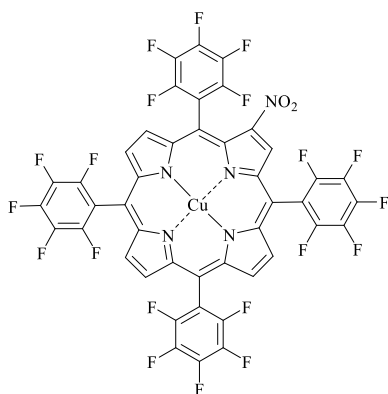
Синтез был проведен согласно методике [29]. К раствору соответствующего медного комплекса порфирина **18**, **20** (1.13 ммоль) в 90 мл CH_2Cl_2 добавляли 556 мг (2.30 ммоль) $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ в 7 мл смеси $AcOH - Ac_2O$ (5:2), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре с контролем ТСХ (хлороформ – гексан (1:2)). После завершения реакции раствор промывали водой (200 мл), затем раствором Na_2CO_3 , органическую фазу отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы хлористый метилен – гексан (3:7).

2-Нитро-5,10,15,20-(тетрафенилпорфиринато)медь (II) (14)



Выход: 798 мг (98%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.33 (хлористый метилен – гексан (2:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 423 (94), 548 (6.9), 592 (4.5). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2922 (CH), 1524 (NO_2), 1342 (NO_2). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 721.15 $[M]^+$; ‘ $C_{44}H_{27}CuN_5O_2$ ’ рассчитано $[M]^+$ 721.26.

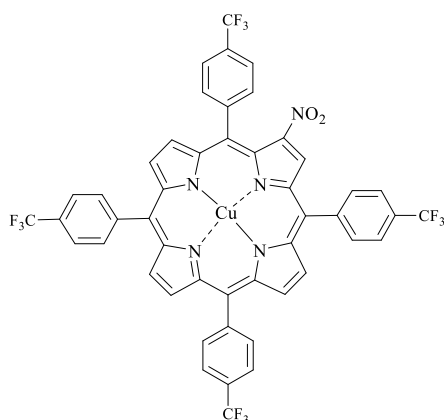
**(2-Нитро-5,10,15,20-тетракис-
(пентафторфенил)порфириinato)медь (II) (15)**



Был получен при кипячении в атмосфере аргона в течение 4 часов.

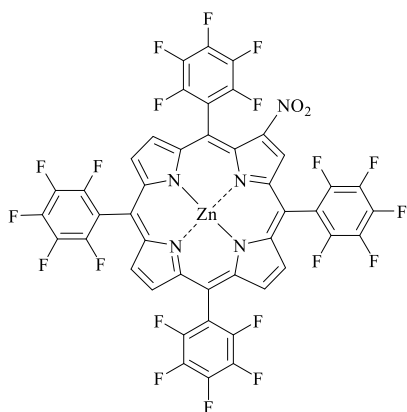
Выход: 1186 мг (97%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.77 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 416 (225), 543 (18), 588 (16.2). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2956 (CH), 1520 (NO_2), 1493 (CF), 1293 (CF), 1339 (NO_2). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1081.7 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{44}\text{H}_7\text{CuF}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 1081.1.

**{2-Нитро-5,10,15,20-тетракис-
[4-(трифторметил)фенил]порфириinato}медь (II) (16)**



Выход: 909 мг (81%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.58 (хлористый метилен – гексан (3:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418 (112), 547 (11.8), 590 (8.67). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1527 (NO_2), 1326 (CF). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 993.9 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{48}\text{H}_{23}\text{CuF}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 993.3.

**[2-Нитро-5,10,15,20-тетракис-
(пентафторфенил)порфириinato]цинк (II) (17)**



К раствору 500 мг (0.48 ммоль) цинкового комплекса 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирина (21) в 50 мл CH_2Cl_2 добавляли 200 мг (0.84 ммоль) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 7 мл смеси $\text{AcOH} - \text{Ac}_2\text{O}$ (5:2). Реакционную массу кипятили 1.5 часа.

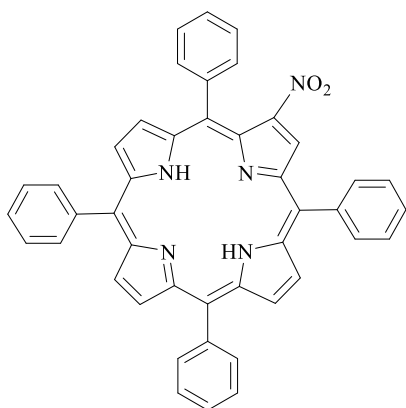
После завершения реакции (ТСХ контроль (хлороформ – гексан (1:1)) раствор промывали водой (200 мл), затем раствором Na_2CO_3 , органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией с использованием системы хлористый метилен – гексан (4:6).

Выход: 500 мг (96%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.26 (хлористый метилен – гексан (1:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 426 (243), 558 (19.4), 603 (14.0). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1521 (NO_2), 1501 (CF), 1337 (NO_2), 1286 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.94 (м, 6H, β -H), 9.26 (с, 1H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –136.5 (д, 2F, $J = 16.5$ Гц), –136.8 (д, 4F, $J = 22.0$ Гц), –137.5 (д, 2F, $J = 16.5$ Гц), –150.5 (т, 1F, $J = 22.0$ Гц), –150.7 (т, 1F, $J = 22.0$ Гц), –151.3 (т, 2F, $J = 19.3$ Гц), –160.9 (т, 2F, $J = 16.5$ Гц), –161.3 (т, 4F, $J = 19.3$ Гц), –161.7 (т, 2F, $J = 19.3$ Гц). Масс-спектр APCL, m/z : найдено 1082.9 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{44}\text{H}_7\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{Zn}$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 1082.9.

Общая методика деме­таллирования медных комплексов 14-16

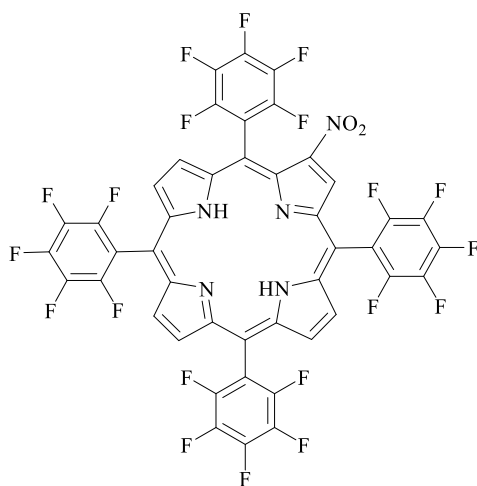
Синтез был проведен согласно методике [39]. К (0.500 ммоль) соответствующего медного комплекса 2-нитропорфирина **14-16** добавляли 10 мл смеси концентрированных H_2SO_4 –TFA (1:1). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После окончания реакции деме­таллирования (ТСХ контроль, хлороформ – гексан (1:2)) смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией, используя систему хлористый метилен – гексан (1:1) в качестве элюента.

2-Нитро-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (22)



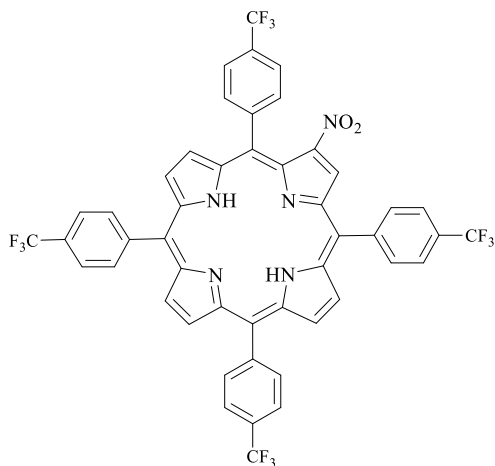
Выход: 287 мг (87%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.29 (хлористый метилен – гексан (2:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 425 (200), 527 (14.5), 568 (4.1), 604 (4.1), 651 (8.3). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3327 (NH), 1523 (NO_2), 1347 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.50 (уш. с, 2H, NH), 7.82 (м, 12 H, Ph), 8.28 (м, 6 H, Ph), 8.36 (дд, 2H, $J = 7.9, 1.2$ Гц, Ph), 8.80 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, β -H), 8.82 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, β -H), 8.99 (д, 2H, $J = 4.9$ Гц, β -H), 9.04 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, β -H), 9.12 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, β -H), 9.16 (с, 1H, β -H). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 659.23 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 659.73.

2-Нитро-5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (23)



Выход: 459 мг (90%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.74 (хлороформ – гексан (3:5)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (100), 516 (7.71), 557 (3.10), 591 (3.86), 656 (2.29). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3334 (NH), 1522 (NO_2), 1360 (NO_2), 1499 (CF), 1201 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.79 (с, 2H, NH), 8.83 (дд, 2H, $J = 7.2, 4.8$ Гц, β -H), 9.06 (м, 4H, $J = 5.7$ Гц, β -H), 9.19 (с, 1H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -136.1 (дд, 2F, $J = 21.6, 6.5$ Гц), -136.4 (дд, 4F, $J = 22.7, 6.5$ Гц), -137.2 (дд, 2F, $J = 21.6, 6.5$ Гц), -149.4 (м, 1F), -149.6 (м, 1F), -150.3 (м, 2F), -160.3 (м, 2F), -160.7 (м, 4F), -161.1 (тд, 2F, $J = 20.6, 5.4$ Гц). Масс-спектр APCL, m/z : найдено 1019.9 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{44}\text{H}_9\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 1019.5.

2-Нитро-5,10,15,20-тетракис- [4-(трифторметил)фенил]порфирин (24)



Выход: 387 мг (83%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.65 (хлористый метилен – гексан (1:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 428 (183), 525 (14.1), 564 (3.49), 602 (4.03), 660 (6.75). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3336 (NH), 1530 (NO_2), 1324 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –2.64 (с, 2H, NH), 7.99 (д, 2H, $J = 7.9$

Гц, Ph), 8.09 (д, 6H, $J = 7.6$ Гц, Ph), 8.36 (д, 8 H, $J = 7.3$ Гц, Ph), 8.72 (дд, 2H, $J = 7.9, 4.8$ Гц, β -H), 8.92 (дд, 2H, $J = 8.9, 5.1$ Гц, β -H), 8.98 (дд, 2H, $J = 11.4, 5.1$ Гц, β -H), 9.04 (с, 1H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –62.2 (с, 3F), –62.1 (д, 9F, $J = 16.5$ Гц). Масс-спектр APCL, m/z : найдено 932.2 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{48}\text{H}_{25}\text{F}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 931.7.

Общая методика получения

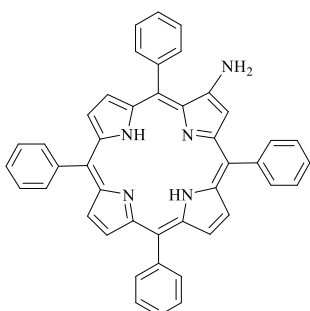
2-амино-5,10,15,20-тетраарилпорфиринов 9-13

1 способ. Синтез был проведен согласно методике [20]. К смеси (0.3 ммоль) соответствующего 2-нитропорфирина **14,17,22-24** и 30 мг 10% палладия на активированном угле в 30 мл системы CH_2Cl_2 – MeOH (2:1) добавляли 57 мг (1.5 ммоль) борогидрида натрия в атмосфере аргона в темноте. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции (контроль ТСХ) реакционную массу фильтровали, и органическую фазу промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 , удаляли растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, с использованием системы хлористый метилен – гексан (2:3) в качестве элюента.

2 способ. Синтез был проведен согласно методике [16]. К (0.16 ммоль) соответствующего 2-нитропорфирина **22, 23** в 10 мл 36% HCl прибавляли

суспензию 180 мг (0.8 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл HCl и перемешивании при нагревании до 75°C в течение 3 часов. Через 3 часа реакционную массу охлаждали, нейтрализовали водным раствором аммиака до нейтральной реакции и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, удаляли растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя смесь хлороформ – гексан (1:1).

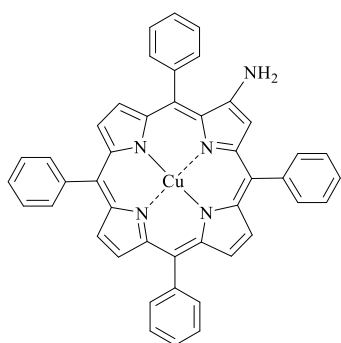
2-Амино-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (9)



1 способ. Выход: 149 мг (79%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.77 (хлористый метилен – гексан (3:7)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 424 (76.3), 523 (8.8), 560 (3.6), 596 (3.9), 650 (4.4). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3460 (NH). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.73 (уш. с, 2H, NH), 4.47 (уш. с, 2H, NH_2), 7.75 (д, 10H, $J = 5.4$ Гц, Ph), 7.81 (д, 2H, $J = 7.9$ Гц, Ph), 8.14 (м, 4H, Ph), 8.22 (д, 4H, $J = 6.4$ Гц, Ph), 8.53 (д, 1H, $J = 3.8$ Гц, β -H), 8.59 (уш. с, 1H, β -H), 8.71 (уш. с, 1H, β -H), 8.75 (д, 1H, $J = 3.8$ Гц, β -H), 8.80 (уш. с, 3H, β -H). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 630.65 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{44}\text{H}_{31}\text{N}_5$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 629.75.

2 способ. Выход: 63 мг (63%), продукт – фиолетовые кристаллы. Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.75 (уш. с, 2H, NH), 4.44 (уш. с, 2H, NH_2), 7.75 (д, 10H, $J = 5.6$ Гц, Ph), 8.17 (м, 6H, Ph), 8.22 (д, 4H, $J = 7.1$ Гц, Ph), 8.53 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, β -H), 8.71 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 8.76 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, β -H), 8.81 (дд, 1H, $J = 5.4, 4.8$ Гц, β -H).

[2-Амино-5,10,15,20-тетрафенилпорфиринато]медь (II) (10)

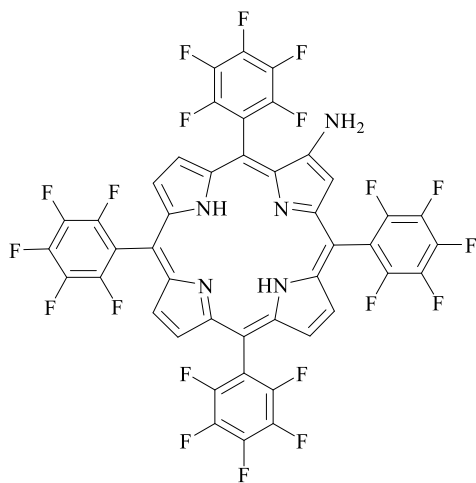


1 способ. Выход: 160 мг (77%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.25 (хлористый метилен – гексан (3:7)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 423 (147), 548 (12.4), 596 (7.6). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3371 (NH). Масс-

спектр АРСІ, m/z : найдено 691.1 $[M]^+$; 'C₄₄H₂₉CuN₅' рассчитано $[M]^+$ 691.3.

2 способ. Реакция не идет.

2-Амино-5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (11)



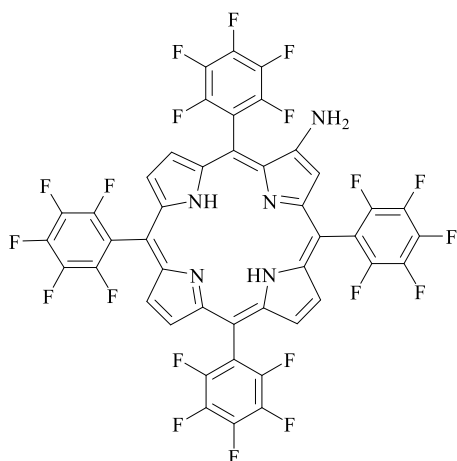
1 способ. Выход: 211 мг (71%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.68 (хлористый метилен – гексан (2:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (100), 516 (7.71), 557 (3.1), 591 (3.86), 656 (2.29). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3314 (NH), 1498 (CF), 1150 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -2.60 (уш. с, 2H, NH), 4.70 (уш. с, 2H,

NH₂), 7.87 (уш. с, 1H, β -H), 8.66 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 8.79 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.85 (дд, 3H, $J = 10.0, 4.5$ Гц, β -H), 8.89 (д, 1H, $J = 4.2$ Гц, β -H). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -135.5 (д, 2F, $J = 17.1$ Гц), -136.6 (д, 6F, $J = 21.3$ Гц), -149.8 (д, 1F, $J = 21.3$ Гц), -151.5 (д, 2F, $J = 21.3$ Гц), -152.0 (д, 1F, $J = 21.3$ Гц), -159.6 (дд, 2F, $J = 36.3, 17.1$ Гц), -161.6 (д, 6F, $J = 21.3$ Гц). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 991.2 $[M+H]^+$; 'C₄₄H₁₂F₂₀N₅' рассчитано $[M+H]^+$ 990.6.

2 способ. Выход: 71 мг (45%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.33 (хлористый метилен – гексан (3:7)).

[2-Амино-5,10,15,20-тетракис

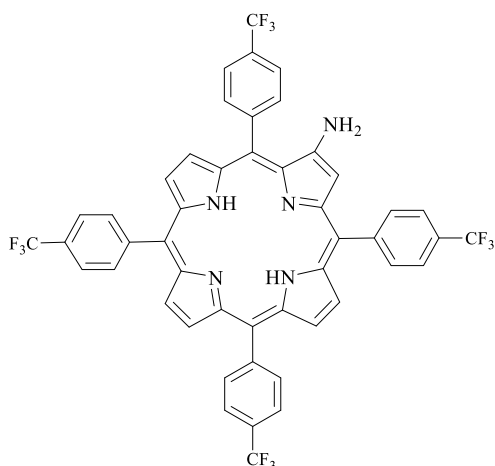
(пентафторфенил)порфиринато]цинк (II) (12)



1 способ. Выход: 237 мг (75%), продукт – зеленые кристаллы. R_f 0.54 (хлористый метилен – гексан (2:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 409 (109), 556 (10.3), 605 (8.85). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3392 (NH), 1492 (CF), 1338 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): 4.57 (уш. с, 2H, NH₂), 7.88

(с, 1H, β -H), 8.75 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.93 (м, 5H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -136.0 (дд, 2F, $J = 24.7, 5.5$ Гц), -136.9 (д, 6F, $J = 19.2$ Гц), -150.6 (т, 1F, $J = 19.2$ Гц), -152.3 (к, 2F, $J = 24.0$ Гц), -152.7 (т, 1F, $J = 22.0$ Гц), -160.0 (д, 2F, $J = 35.7$ Гц), -161.9 (м, 6F). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1052.3 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{44}\text{H}_9\text{F}_{20}\text{N}_5\text{Zn}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 1052.9 .

2-Амино-5,10,15,20-тетракис[4-(трифторметил)фенил]порфирин (13)



I способ. Выход: 198 мг (73%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.52 (хлористый метилен – гексан (2:3)).

Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 424 (87.2), 523 (11.4), 558 (5.11), 595 (5.36), 651 (5.55). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3403 (NH), 3313 (NH_2), 1325 (CF).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.70 (уш. с, 2H, NH), 4.43 (уш. с, 2H, NH_2), 7.72 (с, 1H, β -H), 8.03 (дд, 6H, $J = 7.9, 3.8$ Гц, Ph), 8.10 (д, 2H, $J = 7.9$ Гц, Ph), 8.31 (дд, 8 H, $J = 11.8, 8.0$ Гц, Ph), 8.46 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 8.69 (дд, 2H, $J = 12.3, 4.7$ Гц, β -H), 8.77 (с, 1H, β -H), 8.78 (дд, 2H, $J = 10.5, 4.8$ Гц, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -62.2 (с, 3F), -62.0 (с, 9F). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 902.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{F}_{12}\text{N}_5$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 902.7 .

4.2.2. Синтез конъюгатов мезо-арилпорфиринов на основе аминозамещенных порфиринов и карборанов

Синтез сульфонамидных производных карборанилпорфиринов

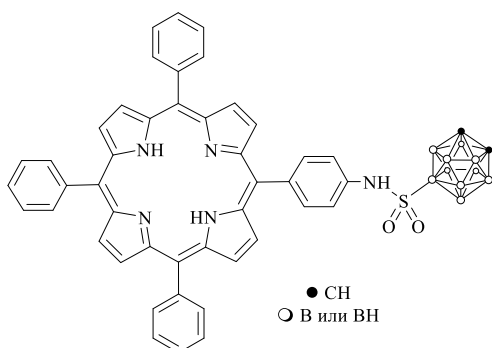
Общая методика получения

сульфонамидных карборанилпорфиринов 25-27

К 14 мг (0.08 ммоль) соответствующего меркаптокарборана **31,32** или **33** в 4 мл смеси $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) добавляли 18.5 мг (0.08 ммоль) ТССА при 4°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 15–20 мин в атмосфере аргона. Полученные карборанилсульфонилхлориды **28-30** прибавляли к

смеси 40 мг (0.06 ммоль) аминопорфирина **4** и 26 мг (0.32 ммоль) NaOAc в 5 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона 5–9 часов при комнатной температуре. После окончания реакции, реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлористым метиленом (2×5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлористый метилен – гексан (1:1).

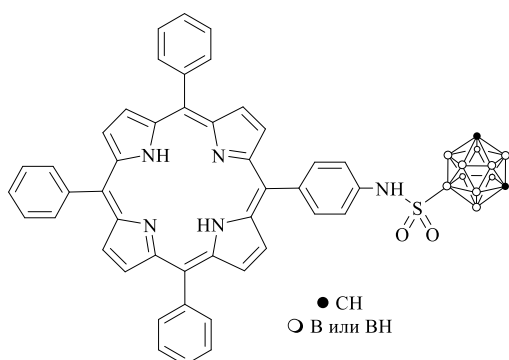
**5-[*n*-(*o*-Карборан-9'-ил)-сульфонамидофенил]-
10,15,20-трифенилпорфирин (25)**



Выход: 35 мг (66%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.22 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 420 (67.2), 515 (12.87), 554 (7.52), 593 (4.62), 651 (6.07).

ИК-спектр ν, см⁻¹: 3318 (NH), 3058 (CH-карборана), 2921 (CH), 2606 (BH), 1337 (SO₂), 1156 (SO₂). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.77 (уш. с, 2H, NH), 2.97 (с, 2H, CH карборана), 7.79 (м, 19H, Ph), 8.99 (м, 8H, Ph), 8.63 (с, 1H, NHSO₂), 8.87 (с, 6H, β-H), 8.99 (с, 2H, β-H). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 5.5 (с, 1B, B⁹), -2.5 (д, 1B, J = 158 Гц), -9.6 (д, 2B, J = 156 Гц), -14.5 (д, 4B, J = 154 Гц), -15.6 (д, 2B, J = 166 Гц). Масс-спектр MALDI, m/z: найдено 836.10 [M]⁺; 'C₄₆H₄₁B₁₀N₅O₂S' рассчитано [M]⁺ 836.03.

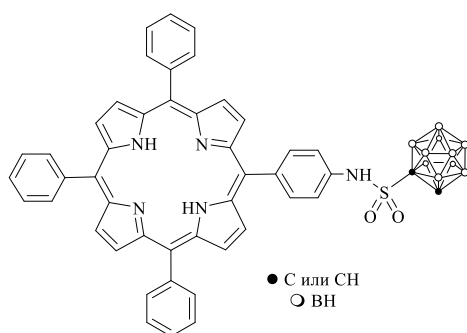
**5-[*n*-(*m*-Карборан-9'-ил)-сульфонамидофенил]-
10,15,20-трифенилпорфирин (26)**



Выход: 43 мг (81%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.16 (хлористый метилен – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 420 (299), 517

(15.61), 553 (8.31), 592 (5.31), 651 (6.48). ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3319 (NH), 3053 (CH карборана), 2925 (CH), 2606 (BH), 1350 (SO_2), 1157 (SO_2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.68 (уш. с, 2H, NH), 3.14 (уш. с, 2H, CH карборана), 7.57 (м, 9H, Ph), 7.93 (м, 2H, Ph), 8.29 (м, 8H, Ph), 8.64 (с, 1H, NHSO_2), 8.88 (с, 6H, β -H), 8.97 (с, 2H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.9 (с, 1B, B^9), -6.2 (д, 2B, $J = 142$ Гц), -9.6 (д, 2B, $J = 148$ Гц), -13.6 (д, 4B, $J = 161$ Гц), -17.2 (д, 2B, $J = 179$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 835.58 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{B}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 836.03.

**5-[*n*-(*o*-Карборан-1'-ил)-сульфонамидофенил]-
10,15,20-трифенилпорфирин (27)**



Выход: 30 мг (57%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.62 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (290), 515 (14.61), 553 (6.54), 593 (5.11), 651 (6.04). ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3314 (NH), 3053 (CH карборана), 2920 (CH), 2596 (BH), 1348 (SO_2), 1155 (SO_2). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.71 (уш. с, 2H, NH), 3.98 (уш. с, 1H, CH карборана), 7.76 (м, 11H, Ph), 8.21 (м, 8H, Ph), 8.68 (с, 1H, NHSO_2), 8.87 (с, 6H, β -H), 8.96 (с, 2H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -1.6 (д, 1B, $J = 153$ Гц), -5.1 (д, 2B, $J = 148$ Гц), -8.9 (д, 3B, $J = 147$ Гц), -12.5 (д, 3B, $J = 167$ Гц), -13.6 (д, 1B, $J = 171$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 836.46 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{B}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ’ рассчитано 836.03.

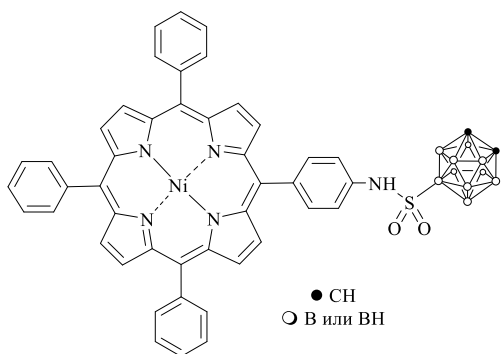
Общая методика получения комплексов

Ni и Zn сульфонамидных карборанилпорфиринов

К раствору 30 мг (0.04 ммоль) соответствующего карборанилпорфирина **25** или **26** в 14 мл смеси CHCl_3 -MeOH (5:2) добавляли 18 мг (0.07 ммоль) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ или 16 мг (0.07 ммоль) $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Реакционную массу кипятили в атмосфере аргона 4–6 ч. Контроль за ходом

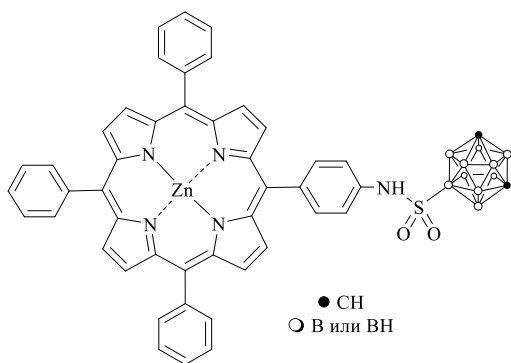
реакции осуществляли методом ТСХ. После окончания реакции выливали в воду, экстрагировали хлороформом (10 мл), промывали водой (2×35 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюент хлористый метилен – гексан (3:7).

Никелевый комплекс 5-[*n*-(*o*-карборан-9'-ил)-сульфонамидофенил]-10,15,20-трифенилпорфирина (34)



Выход: 21 мг (66%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.32 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлороформе, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 417 (237), 530 (16.46). ИК-спектр ν, см⁻¹: 3440 (NH), 3055 (CH-карборана), 2615 (BH), 1331 (SO₂), 1139 (SO₂). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3.32 (уш. с, 2H, CH карборана), 7.70 (м, 11H, Ph), 7.86 (д, 2H, J = 7.3 Гц, Ph), 7.94 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Ph), 8.01 (м, 4H, Ph), 8.75 (с, 2H, β-H), 8.94 (с, 6H, β-H), 9.10 (с, 1H, NHSO₂). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 5.5 (с, 1B, B⁹), -2.8 (д, 1B, J = 158 Гц), -9.0 (д, 2B, J = 156 Гц), -15.8 (д, 4B, J = 154 Гц), -16.6 (д, 2B, J = 166 Гц). Масс-спектр MALDI, m/z: найдено 892.28 [M]⁺; ‘C₄₆H₃₉B₁₀N₅NiO₂S’ рассчитано [M]⁺ 892.70.

Цинковый комплекс 5-[*n*-(*m*-карборан-9'-ил)-сульфонамидофенил]-10,15,20-трифенилпорфирина (35)



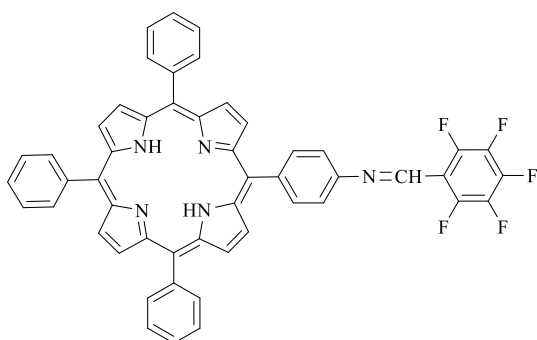
Выход: 28 мг (87%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.26 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 428 (190.0), 566 (9.83), 610 (7.84). ИК-спектр ν, см⁻¹: 3423 (NH), 3060 (CH карборана), 2580 (BH), 1337 (SO₂), 1178 (SO₂). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3.14 (уш. с, 2H, CH карборана), 7.74 (м, 11H, Ph),

8.21 (м, 8H, Ph), 8.56 (с, 2H, β -H), 8.94 (уш. с, 6H, β -H). 8.82 (с, 1H, NHSO₂). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -1.8 (с, 1B, B⁹), -6.3 (д, 2B, $J = 159$ Гц), -10.1 (д, 2B, $J = 159$ Гц), -13.2 (д, 5B, $J = 168$ Гц), -16.9 (д, 1B, $J = 192$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 835.87 [M-Zn]⁺; 'C₄₆H₃₉B₁₀N₅O₂SZn' рассчитано [M]⁺ 899.39.

Синтез конъюгатов на основе фторсодержащих

мезо-арилпорфиринов и карборанов

5-[*n*-(Пентафторфенилметилени)иминофенил]- 10,15,20-трифенилпорфирин (37)

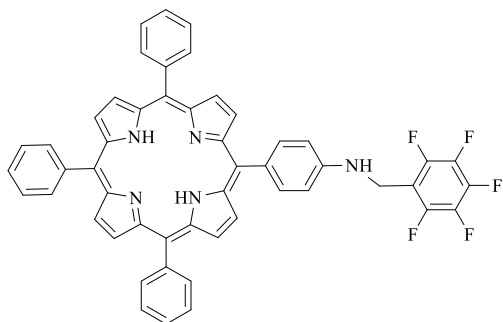


Смесь 50 мг (0.08 ммоль)
аминопорфирина 4 и 35 мг (0.18 ммоль)
2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида в 10 мл
толуола при добавлении молекулярных
сит кипятили с обратным холодильником
в атмосфере аргона 3 часа. После

окончания реакции реакцию смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель.

Выход: 60 мг (94%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.82 (хлористый метилен). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (147.0), 516 (55.0), 551 (2.91), 590 (1.798), 648 (1.611). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3317 (NH), 2922 (CH), 1616 (N=C), 1470 (CF), 1282 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -2.83 (уш. с, 2H, NH), 7.60 (м, 4H, Ph), 7.80 (м, 9H, Ph), 8.27 (м, 6H, Ph), 8.81 (с, 8H, β -H), 8.88 (с, 1H, N=CH). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -122.2 (д, 2F, $J = 18.6$ Гц), -130.1 (дд, 1F, $J = 23.7, 18.4$ Гц), -142.1 (д, 2F, $J = 18.4$ Гц). Масс-спектр APСI, m/z : найдено 808.1 [M]⁺; 'C₅₁H₃₀F₅N₅' рассчитано [M]⁺ 807.8.

**5-[*n*-(Пентафторфенилметил)аминофенил]-
10,15,20-трифенилпорфирин (38)**



Смесь 50 мг (0.06 ммоль) порфирина **37** и 20 мг (0.53 ммоль) борогидрида натрия в смеси 10 мл CH₂Cl₂–MeOH (1:1) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 4 часа. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ

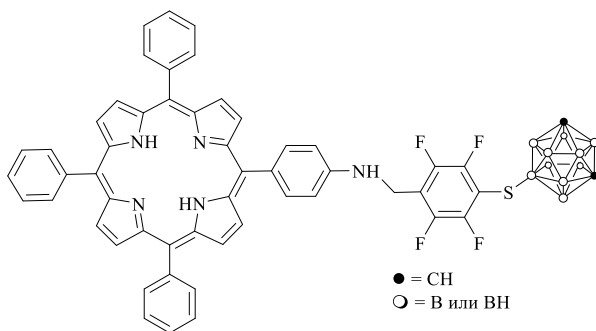
в системе хлористый метилен – гексан (2:1). После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлористый метилен – гексан (3:7).

Выход: 40 мг (80%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.54 (хлористый метилен – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 421 (106.0), 518 (8.23), 553 (7.76), 597 (7.02), 651 (7.36). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3350 (NH), 2923 (CH), 1471 (CF), 1299 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): –2.80 (уш. с, 2H, NH), 4.68 (дд, 2H, J = 5.72, 2.54, CH₂), 5.90 (уш. с, 1H, NH), 7.88 (м, 9H, Ph), 8.25 (м, 10H, Ph), 8.86 (с, 6H, β-H), 8.93 (с, 2H, β-H). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): –143.5 (дд, 2F^{орто}, J = 27.5, 13.7 Гц), –154.6 (дд, 1F^{пара}, J = 24.7, 19.2 Гц), –161.5 (к, 2F^{мета}, J = 22.0 Гц). Масс-спектр MALDI, m/z: найдено 810.43 [M]⁺, ‘C₅₁H₃₂F₅N₅’; рассчитано [M]⁺ 809.83.

**5-{*n*-[4-(*m*-Карборан-9’-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторфенил]-
метиламинофенил}-10,15,20-трифенилпорфирин (40)**

К суспензии 10 мг (0.40 ммоль) NaN в 10 мл ТГФ прибавляли 20 мг (0.11 ммоль) 9-меркапто-*m*-карборана (**32**) и перемешивали смесь в атмосфере аргона 10 минут при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. После окончания реакции раствор натрийтиокарборана **39** декантировали и прибавляли по каплям к раствору 35 мг (0.04 ммоль)

порфирина **38** в 7 мл ТГФ и кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона 6 часов. Контроль



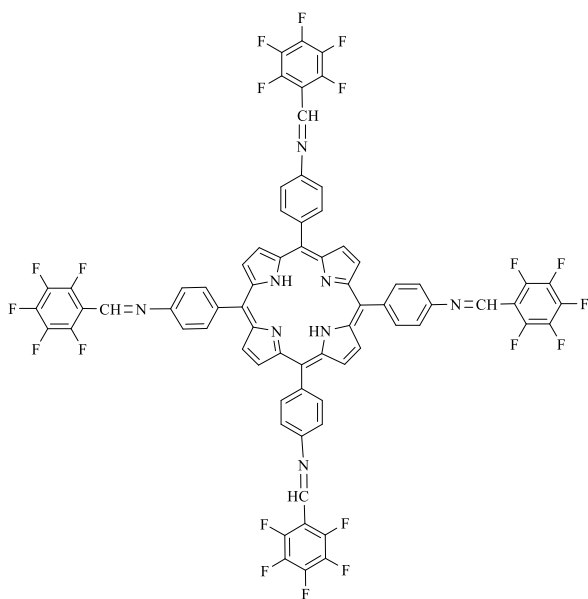
за ходом реакции осуществляли методом ТСХ в системе хлористый метилен – гексан (2:1). После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду,

экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили надбезводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюировали хлористым метиленом.

Выход: 20 мг (47%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.44 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (150.8), 518 (9.65), 554 (6.63), 592 (4.22), 649 (4.22). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3317 (NH), 3054 (CH карборана), 2922 (CH), 2603 (BH), 1470 (CF), 1251 (CF). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.81 (уш. с, 2H, NH), 2.99 (уш. с, 2H, CH карборана), 4.41 (уш. с, 1H, NH), 4.68 (с, 2H, CH_2), 7.61 (м, 4H, Ph), 7.79 (м, 9H, Ph), 8.28 (м, 6H, Ph), 8.84 (с, 8H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.5 (с, 1B, B^9), -2.5 (д, 1B, $J = 158$ Гц), -9.6 (д, 2B, $J = 156$ Гц), -14.5 (д, 4B, $J = 154$ Гц), -15.6 (д, 2B, $J = 166$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -134.7 (д, 2F, $J = 12.6$ Гц), -143.6 (дд, 2F, $J = 22.7, 10.1$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 966.57 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{53}\text{H}_{43}\text{B}_{10}\text{F}_4\text{N}_5\text{S}$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 966.11.

5,10,15,20-Тетракис[*n*-(пентафторфенилметил)- иминофенил]порфирин (41)

Смесь 25 мг (0.04 ммоль) 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)-порфирина (**36**) и 75 мг (0.38 ммоль) 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида в 12 мл толуола кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона 60 часов в присутствии молекулярных сит. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ в хлористом метиле. После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым

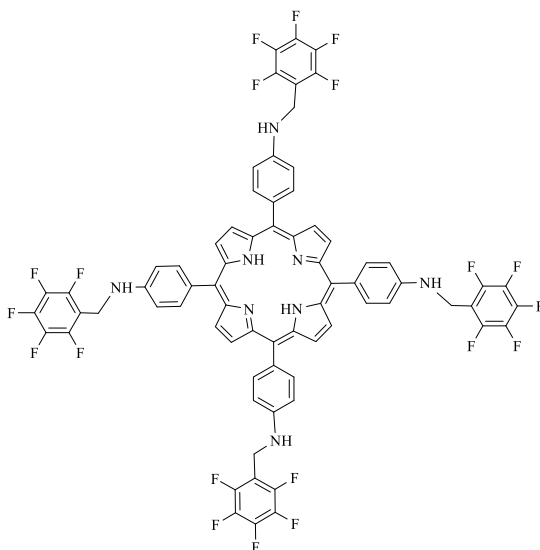


метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель.

Выход: 45 мг (88%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.88 (хлористый метилен). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 425 (116.4), 518 (5.63), 555 (4.02), 592 (2.11), 651 (2.22). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3434 (NH), 2921 (CH),

1650 (N=C), 1497 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.75 (уш. с, 2H, NH), 7.66 (м, 8H, Ph), 8.31 (м, 8H, Ph), 8.91 (м, 8H, β-H), 8.93 (уш. с, 4H, N=CH). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -141.5 (д, 8F^{орто}, J = 15.3 Гц). -149.2 (к, 4F^{пара}, J = 21.4 Гц), -161.3 (м, 8F^{мета}). Масс-спектр MALDI, m/z: найдено 1387.14 [M]⁺; ‘C₇₂H₃₀F₂₀N₈’ рассчитано [M]⁺ 1387.03.

5,10,15,20-Тетракис[*n*-(пентафторфенилметил)-аминофенил]порфирин (42)

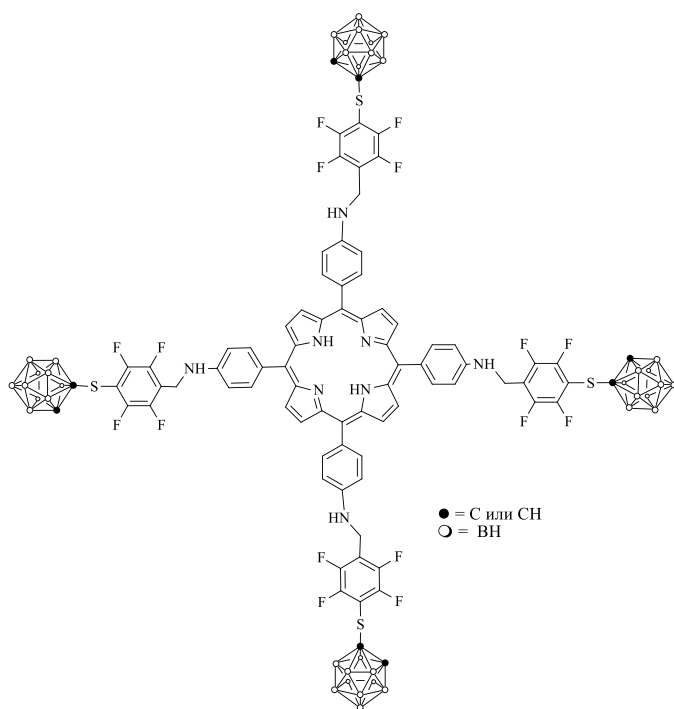


Смесь 30 мг (0.02 ммоль) порфирина **41** и 15 мг (0.40 ммоль) NaBH₄ в смеси 8 мл хлористого метилена и 8 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 12 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ в хлористом метиле. После

окончания реакции полученную смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлористый метилен – гексан (1:1).

Выход: 15 мг (49%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.35 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 430 (130.2), 524 (6.31), 565 (7.54), 595(6.01), 656 (4.44). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3318 (NH), 2923 (CH), 1469 (CF), 1250 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.74 (уш. с, 2H, NH), 4.44 (уш. с, 4H, NH), 4.72 (уш. с, 8H, CH_2), 7.05 (д, 8H, $J = 8.09$ Гц, Ph), 8.03 (д, 8H, $J = 8.09$ Гц, Ph), 8.86 (с, 8H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -143.4 (дд, 8F^{ortho} , $J = 21.4, 6.1$ Гц), -154.5 (д, 4F^{nara} , $J = 21.4$ Гц), -161.4 (дд, 8F^{meta} , $J = 21.4, 9.2$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 1395.17 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{72}\text{H}_{38}\text{F}_{20}\text{N}_8$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 1395.09.

5,10,15,20-Тетракис- $\{n$ -[4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторфенил]метиламинофенил}порфирина (43)

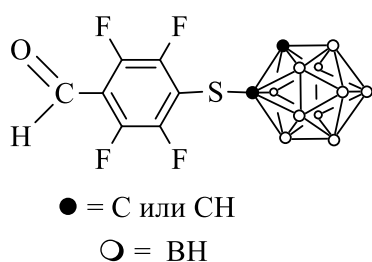


К суспензии 10 мг (0.41 ммоль) NaN в 10 мл ТГФ прибавляли 40 мг (0.23 ммоль) 1-меркапто-*o*-карборана (33) и перемешивали смесь в атмосфере аргона 40 минут при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. После окончания реакции раствор натрийтиокарборана 44

декантировали и прибавляли по каплям к раствору 40 мг (0.03 ммоль) порфирина 42 в 10 мл ТГФ и кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона 2 часа. После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в хлористом метиле.

Выход: 40 мг (69%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.45 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 437 (48.4), 526 (3.01), 568 (4.03), 598 (2.22), 656 (2.01). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3320 (NH), 3040 (CH карборана), 2925 (CH), 2593 (BH), 1471 (CF), 1261 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –2.56 (уш. с, 2H, NH), 4.40 (уш.с, 4H, NH), 4.70 (уш. с, 8H, CH_2), 4.91 (с, 4H, CH карборана), 7.63 (м, 8H, Ph), 8.25 (м, 8H, Ph), 8.96 (с, 8H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –0.8 (д, 4B, $J = 161$ Гц), –4.7 (д, 4B, $J = 140$ Гц), –8.8 (д, 16B, $J = 140$ Гц), –12.4 (д, 16B, $J = 161$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –135.0 (дд, 8F, $J = 22.2, 10.1$ Гц), –145.1 (уш. с, 8F). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 2020.72 $[\text{M}]^+$, ‘ $\text{C}_{80}\text{H}_{82}\text{B}_{40}\text{F}_{16}\text{N}_8\text{S}_4$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 2020.24.

4-(*o*-Карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегид (45)

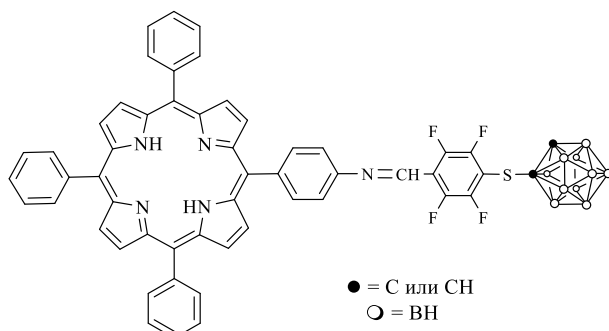


К суспензии 70 мг (2.9 ммоль) NaH в 10 мл ТГФ прибавляли 500 мг (2.5 ммоль) 1-меркапто-*o*-карборана (33) и перемешивали смесь в атмосфере аргона 1 час при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. После окончания реакции раствор натрийтиокарборана 44 прибавляли по каплям к раствору 450 мг (2.3 ммоль) пентафторбензальдегида в 10 мл ТГФ при 0°C и перемешивали в атмосфере аргона 2.5 часа. После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлористый метилен – гексан (3:7).

Выход: 720 мг (88%), продукт – желтоватый порошок. R_f 0.23 (хлористый метилен – гексан (3:7)). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3067 (CH), 2606 (BH), 1716 (CHO), 1477 (CF), 1284 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.38 (с, 1H, CHO), 3.99 (уш. с, 1H, CH карборана). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): –0.7 (д, 1B, $J = 151$ Гц), –4.44 (д, 1B, $J = 151$ Гц), –8.7 (д, 2B, $J = 160$ Гц), –9.5 (д, 2B, $J = 160$ Гц), –12.3 (д, 2B, $J = 186$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР

(CDCl₃, δ, м.д.): -127.2 (дд, 2F, *J* = 22.0, 13.8 Гц), -142.2 (дд, 2F, *J* = 22.0, 13.8 Гц).

5-{*n*-[4-(*o*-Карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторфенил]-метилениминофенил}-10,15,20-трифенилпорфирин (46)

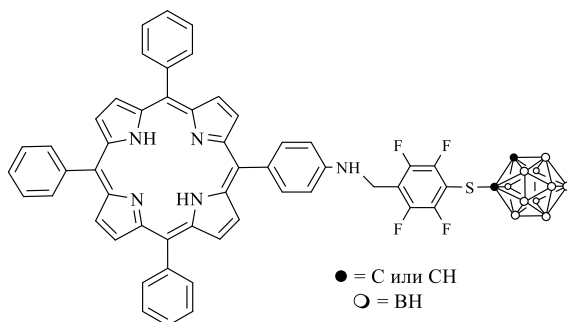


Смесь 40 мг (0.06 ммоль) 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (4) и 45 мг (0.13 ммоль) карборанилтетрафторбензальдегида 45 кипятили в 10 мл толуола с обратным холодильником в

атмосфере аргона 6 часов. После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией в системе хлористый метилен – гексан (3:7).

Выход: 50 мг (82%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.55 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 419 (494), 515 (21.0), 552 (10.81), 592 (21.2), 648 (18.12). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3316 (NH), 3053 (CH карборана), 2922 (CH), 2601 (BH), 1631 (N=C), 1475 (CF), 1271 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): – 2.97 (уш. с, 2H, NH), 4.78 (с, 1H, CH карборана), 7.86 (м, 9H, Ph), 8.15 (м, 2H, Ph), 8.29 (м, 8H, Ph), 8.84 (с, 6H, β-H), 8.86 (с, 2H, β-H), 8.88 (с, 1H, N=CH). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): –4.3 (д, 2B, *J* = 170 Гц), –11.9 (д, 4B, *J* = 170 Гц), –18.8 (д, 2B, *J* = 184 Гц), –20.7 (д, 2B, *J* = 184 Гц). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): –134.7 (к, 2F, *J* = 12.6 Гц), –143.9 (д, 2F, *J* = 12.6 Гц). Масс-спектр MALDI, *m/z*: найдено 965.36 [M+H]⁺; ‘C₅₃H₄₂B₁₀F₄N₅S’ рассчитано [M+H]⁺ 965.09.

**5-{*n*-[4-(*o*-Карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторфенил]-
метиламинофенил}-10,15,20-трифенилпорфирин (47)**



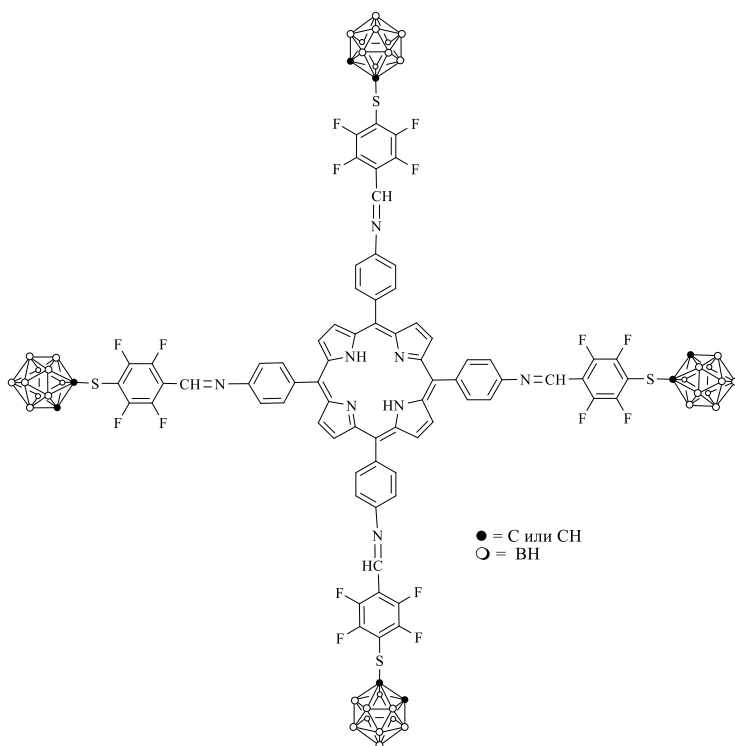
Смесь 40 мг (0.04 ммоль)
порфирина **46** и 20 мг (0.53 ммоль)
NaBH₄ в смеси 10 мл смеси CH₂Cl₂ –
MeOH (1:1) перемешивали в
атмосфере аргона 3 часа. После
окончания реакции реакцию

смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюент хлористый метилен – гексан (3:7).

Выход: 40 мг (95%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.81 (хлористый метилен – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 420 (73.2), 516 (3.54), 553 (2.49), 592 (1.480), 651 (1.480). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3320 (NH), 3038 (CH карборана), 2924 (CH), 2615 (BH), 1475 (CF), 1283 (CF). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.77 (уш. с, 2H, NH), 4.40 (уш. с, 1H, NH), 4.69 (д, 2H, J = 7.02 Гц, CH₂), 4.91 (с, 1H, CH карборана), 7.76 (к, 10H, J = 6.51 Гц, Ph), 8.22 (м, 9H, Ph), 8.84 (с, 6H, β-H), 8.86 (с, 2H, β-H). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -4.2 (д, 2B, J = 167 Гц), -11.9 (д, 4B, J = 175 Гц), -18.7 (д, 2B, J = 184 Гц), -20.6 (д, 2B, J = 184 Гц). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -132.9 (к, 2F, J = 12.2 Гц), -142.3 (к, 2F, J = 12.2 Гц). Масс-спектр MALDI, m/z: найдено 966.25 [M]⁺; 'C₅₃H₄₃B₁₀F₄N₅S' рассчитано [M]⁺ 966.11.

**5,10,15,20-Тетракис{*n*-[4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-
тетрафторфенил]метилениминофенил}порфирин (48)**

Смесь 40 мг (0.06 ммоль) 5,10,15,20-тетракис-(*n*-
аминофенил)порфирина (**36**) и 200 мг (0.57 ммоль) карборанилтетрафтор-
бензальдегида **45** кипятили в 15 мл толуола с обратным холодильником в
атмосфере аргона 70 часов. После окончания реакции реакцию



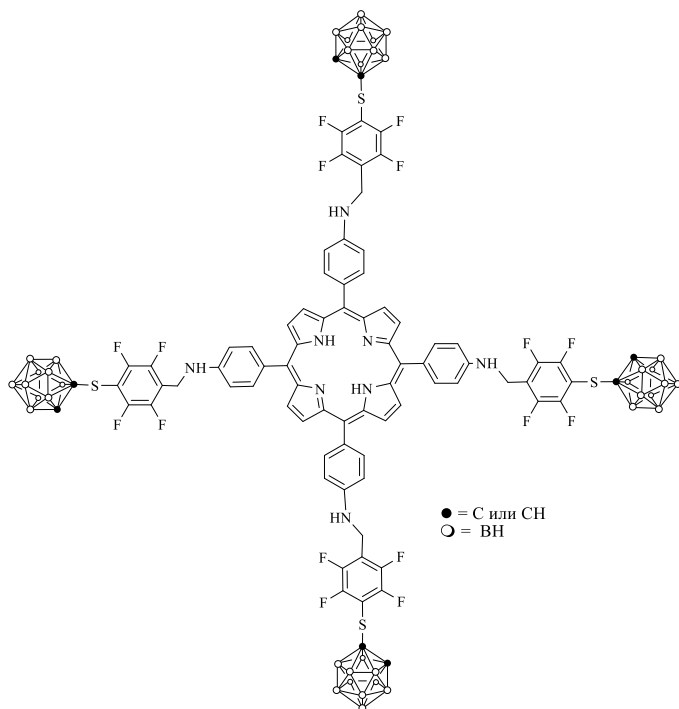
выливали в воду, экстрагировали хлороформом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель.

Выход: 90 мг (75%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.92 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 426 (161.0), 520

(11.27), 558 (9.12), 595 (4.56), 652 (5.10). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3430 (NH), 3065 (CH карборана), 2922 (CH), 2600 (BH), 1631 (N=C), 1476 (CF), 1275 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.81 (уш. с, 2H, NH), 4.88 (с, 4H, CH карборана), 7.76 (д, 8H, $J = 7.31$ Гц, Ph), 8.35 (д, 8H, $J = 7.31$ Гц, Ph), 8.96 (уш. с, 12H, β -H), 8.97 (уш. с, 4H, N=CH). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.8 (д, 4B, $J = 163$ Гц), -4.7 (д, 4B, $J = 137$ Гц), -8.7 (д, 16B, $J = 140$ Гц), -12.3 (д, 16B, $J = 163$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -129.4 (дд, 8F, $J = 10.8$, 9.9 Гц), -139.4 (дд, 8F, $J = 12.1$, 9.5 Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 2012.71 $[\text{M}]^+$; $^{\text{C}}_{80}\text{H}_{74}\text{B}_{40}\text{F}_{16}\text{N}_8\text{S}_4$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 2012.17.

5,10,15,20-Тетракис-{*n*-[4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторфенил]метиламинофенил}порфирин (49)

Смесь 60 мг (0.03 ммоль) порфирина **48** и 30 мг (0.8 ммоль) NaBH_4 в 14 мл смеси CH_2Cl_2 – MeOH (8:6) перемешивали в атмосфере аргона 9 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ в системе хлористый метилен – гексан (2:1). После окончания реакции реакцию смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метилом, экстракт промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , удаляли растворитель в



вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюент – хлористый метилен.

Выход: 50 мг (83%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.44 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 433 (48.5), 525 (2.93), 568 (3.64), 599 (2.31), 658 (2.22).

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3402 (NH), 3050 (CH карборана), 2982 (CH), 2615 (BH), 1472 (CF), 1261 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.64 (уш. с, 2H, NH), 4.41 (уш.с, 4H, NH), 4.75 (уш. с, 8H, CH_2), 4.89 (с, 4H, CH карборана), 7.79 (д, 8H, $J = 6.1$ Гц, Ph), 8.37 (д, 8H, $J = 6.1$ Гц, Ph), 8.96 (с, 8H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.8 (д, 4В, $J = 162$ Гц), -4.7 (д, 4В, $J = 137$ Гц), -8.7 (д, 16В, $J = 140$ Гц), -12.4 (д, 16В, $J = 162$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -135.1 (дд, 8F, $J = 22.2, 10.1$ Гц), -145.1 (уш. с, 8F). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 2019.93 $[\text{M}]^+$; ‘ $\text{C}_{80}\text{H}_{82}\text{B}_{40}\text{F}_{16}\text{N}_8\text{S}_4$ ’ рассчитано $[\text{M}]^+$ 2020.24.

β -Малеимидзамещенные порфирины – эффективные синтоны для получения карборановых конъюгатов

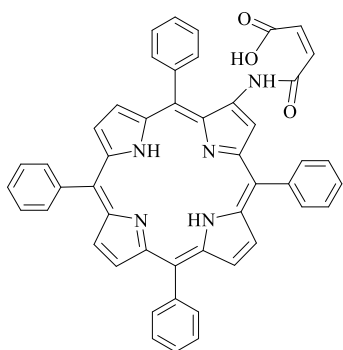
Общая методика получения

малеиноиламинозамещенных порфиринов 55-57

К раствору (0.2 ммоль) соответствующего 2-аминопорфирина **9-11** в 15 мл ледяной AcOH добавляли 59 мг (0.6 ммоль) малеинового ангидрида и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 50 часов при комнатной температуре. После окончания реакции, растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 , промывали водой,

сушили над безводным Na_2SO_4 и очищали колоночной хроматографией, используя систему хлористый метилен – метанол (9:1) в качестве элюента.

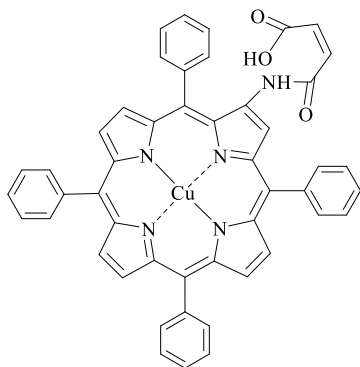
2-(Маленоиламино)-5,10,15,20-тетрафенилпоририн (55)



Выход 120 мг (82%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.50 (этанол). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 424 (166), 520 (20), 555 (5.8), 593 (6.6), 651 (4.1). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3328 (NH), 2853.26 (CH), 1720 (C=O), 1610 (амид I), 1596 (C=C), 1539 (амид II). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.80 (уш. с, 2H, NH), 5.42 (д, 1H, $J = 12.4$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.34 (д, 1H, $J = 12.4$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.79 (с, 9H, Ph), 7.89 (т, 2H, $J = 7.0$ Гц, Ph), 7.96 (д, 1H, $J = 6.7$ Гц, Ph), 8.21 (уш. с, 8H, Ph), 8.68 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.80 (уш. с, 3H, β -H), 8.91 (д, 3H, $J = 9.9$ Гц, β -H), 9.34 (уш. с, 1H, NHCO). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 728.5 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 727.8.

[2-(Маленоиламино)-5,10,15,20-

тетрафенилпорфиринато]медь (II) (56)



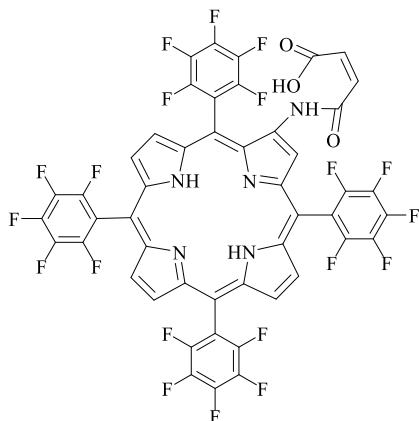
Выход: 123 мг (78%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.27 (хлористый метилен – ацетон (95:5)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 424 (97), 546 (10.8), 580 (4.7). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3381 (NH), 1722 (C=O), 1610 (амид I), 1539 (амид II). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 789.2 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{31}\text{CuN}_5\text{O}_3$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 789.3.

2-(Маленоиламино)-5,10,15,20-

тетракис(пентафторфенил)порфирин (57)

Выход: 43 мг (20%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.19 (хлористый метилен – этанол (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 415 (184), 510 (18), 555 (5.20), 589 (3.15), 641

(2.17). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3341 (NH), 1723 (C=O), 1612 (амид I), 1591 (C=C),



1532 (амид II), 1496 (CF), 1254 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.72 (уш. с, 2H, NH), 4.87 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц, CH=CH), 5.70 (д, 1H, $J = 2.9$ Гц, CH=CH), 8.63 (д, 2H, $J = 4.1$ Гц, β -H), 8.82 (с, 3H, β -H), 9.00 (д, 2H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 9.12 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -136.1 (д, 1F, $J = 16.5$ Гц), -

136.5 (д, 6F, $J = 16.5$ Гц), -137.4 (д, 1F, $J = 16.5$ Гц), -148.6 (д, 1F, $J = 19.2$ Гц), -150.6 (т, 3F, $J = 22.0$ Гц), -159.1 (д, 1F, $J = 16.5$ Гц), -160.9 (д, 6F, $J = 22.0$ Гц), -162.0 (д, 1F, $J = 8.3$ Гц). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1088.2 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{48}\text{H}_{13}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 1087.6.

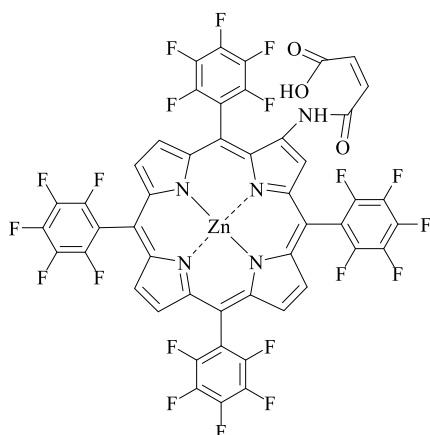
Общая методика получения

малеиноиламинозамещенных порфиринов 58, 59

К раствору (0.2 ммоль) соответствующего 2-аминопорфирина 12, 13 в 15 мл MeCN добавляли 59 мг (0.6 ммоль) малеинового ангидрида и реакционную массу кипятили 11 часов в атмосфере аргона. После окончания реакции смесь выливали в 80 мл воды, экстрагировали хлористым метиленом и сушили над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией, используя систему хлористый метилен – MeOH (95:5) в качестве элюента.

[2-(Маленоиламино)-5,10,15,20-

тетракис(пентафторфенил)порфириinato]цинк (II) (58)

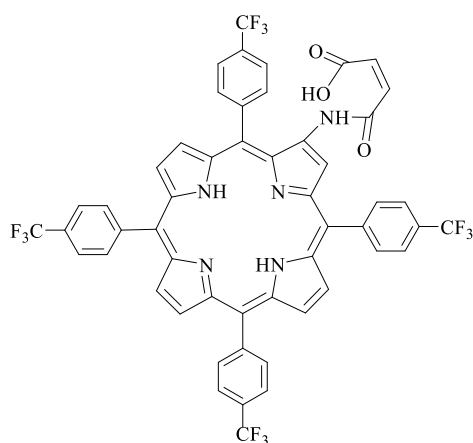


Выход: 159 мг (69%), продукт – красно-фиолетовые кристаллы. R_f 0.11 (хлористый метилен – ацетон (9:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (129), 550 (7.58), 628 (6.13). ИК-спектр (ν , cm^{-1}):

3340 (NH), 1729 (C=O), 1632 (C=C), 1496 (CF), 1254 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.32 (дд, 1H, $J = 3.7, 1.4$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.82 (дд, 1H, $J = 7.5, 4.6$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 8.76 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.81 (с, 1H, β -H), 8.88 (д, 2H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.94 (с, 3H, β -H), 9.18 (уш. с, 1H, NHCO). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -133.1 (д, 1F, $J = 19.2$ Гц), -134.8 (д, 2F, $J = 19.2$ Гц), -136.2 (уш. с, 2F), -136.8 (уш. с, 4F), -151.9 (дд, 4F, $J = 52.2, 33.0$ Гц), -160.5 (уш. с, 1F), -161.5 (уш. с, 2F), -161.8 (уш. с, 4F), -161.8 (уш. с, 1F). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1150.1 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{11}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{Zn}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 1150.9.

2-(Маленоиламино)-5,10,15,20-

тетракис[4-(трифторметил)фенил]порфирин (59)



Выход: 152 мг (76%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.75 (хлороформ – этанол (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 428 (93.8), 526 (10.5), 565 (2.90), 601 (4.81), 656 (3.10). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3397 (NH), 1726 (C=O), 1616 (амид I), 1531 (амид II), 1325 (CF). Спектр ^1H -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): -2.51 (уш. с, 2H, NH), 4.85 (дд, 1H, $J = 2.9, 9.7$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.78 (дд, 1H, $J = 4.6, 2.0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 8.03 (м, 6H, Ph), 8.18 (д, 2H, $J = 6.5$ Гц, Ph), 8.32 (м, 6H, Ph), 8.49 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, Ph), 8.93 (м, 7H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): -62.9 (с, 3F), -62.6 (т, 9F, $J = 4.5$ Гц). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1000.4 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{52}\text{H}_{29}\text{F}_{12}\text{N}_5\text{O}_3$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 999.8.

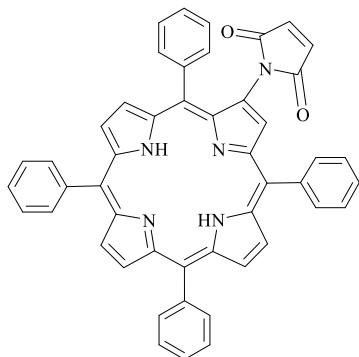
Общая методика получения

малеимидзамещенных мезо-тетраарилпорфиринов 50-54

К раствору (0.15 ммоль) соответствующего малеиноиламинопорфирина **55-69** в 8 мл As_2O добавляли 10 мг (0.12 ммоль) NaOAc , и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой (50 мл), экстрагировали хлористым метиленом (2×25 мл). Органический слой отделяли, сушили над

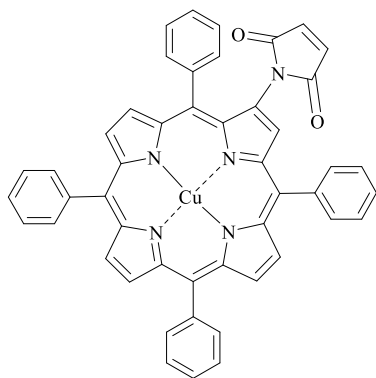
безводным Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя хлористый метилен как элюент.

2-(3'-Малеимидо)-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (50)



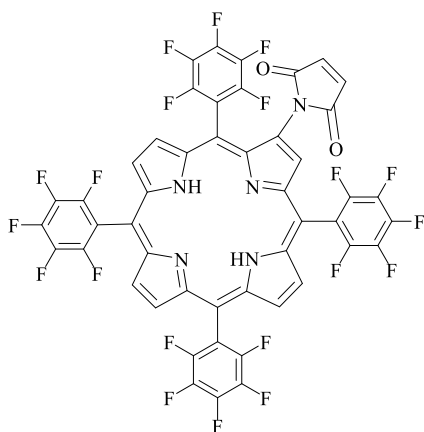
Выход: 82 мг (77%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.37 (хлористый метилен – гексан (3:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (559), 518 (22.4), 552 (8.20), 592 (7.08), 648 (8.20). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3323 (NH), 1720 (C=O). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.70 (уш. с, 2H, NH), 6.46 (д, 2H, $J = 1.9$ Гц, CH=CH), 7.59 (м, 2H, Ph), 7.78 (т, 10H, $J = 7.1$ Гц, Ph), 8.04 (уш. с, 2H, Ph), 8.25 (м, 6H, Ph), 8.61 (уш. с, 1H, β -H), 8.81 (м, 4H, β -H), 8.93 (д, 2H, $J = 3.2$ Гц, β -H). Масс-спектр APСI, m/z : найдено 710.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2$ ' рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ 710.8.

[2-(3'-Малеимидо)-5,10,15,20-тетрафенилпорфиринато]медь (II) (51)



Выход: 102 мг (88%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.76 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 416 (214), 542 (10.3), 577 (2.3). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3440 (NH), 1719 (C=O). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 771.21 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{29}\text{CuN}_5\text{O}_2$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 771.32.

2-(3'-Малеимидо)-5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (52)

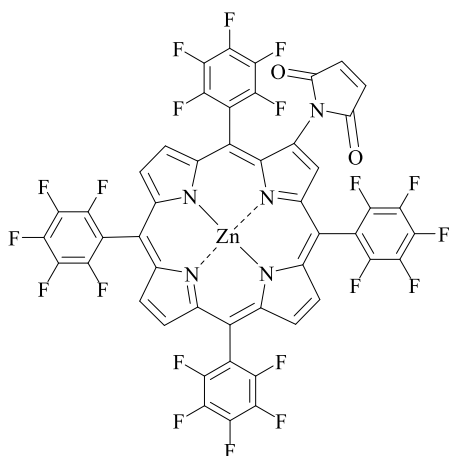


Выход: 114 мг (71%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.58 (хлороформ – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 415 (169), 510 (12.3), 543 (3.15), 587 (4.72), 641

(1.21). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3331 (NH), 1727 (C=O), 1499 (CF), 1353 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.86 (уш. с, 2H, NH), 6.98 (с, 2H, CH=CH), 8.83 (с, 2H, β -H), 8.87 (дд, 2H, $J = 7.0, 4.8$ Гц, β -H), 8.94 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц, β -H), 8.99 (с, 2H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -133.6 (дд, 2F, $J = 22.0, 5.5$ Гц), -135.7 (дд, 2F, $J = 23.5, 6.5$ Гц), -136.4 (дд, 4F, $J = 13.8, 8.3$ Гц), -150.8 (м, 3F), -151.3 (т, 1F, $J = 19.3$ Гц), -161.0 (м, 6F), -161.4 (т, 2F, $J = 19.3$ Гц). Масс-спектр APСI, m/z : найдено 1070.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_{11}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 1070.6.

[2-(3'-Малеимидо)-5,10,15,20-

тетраakis(пентафторфенил)порфирилато]цинк (II) (53)

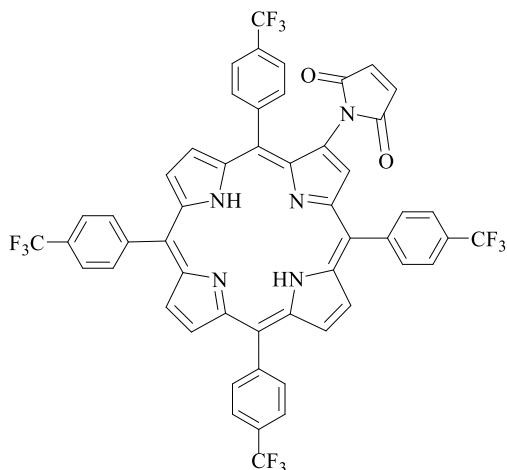


Выход: 129 мг (76%), продукт – розовые кристаллы. R_f 0.52 (хлористый метилен – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 421 (523), 553 (22.0), 590 (6.32). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3440 (NH), 1723 (C=O), 1499 (CF), 1285 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 6.91 (с, 2H, CH=CH), 8.77 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 8.90 (м, 2H, β -H), 8.97 (м, 4H, β -H). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -135.9 (дд, 2F, $J = 24.3, 5.5$ Гц), -139.2 (дд, 1F, $J = 23.0, 5.5$ Гц), -139.6 (дд, 4F, $J = 16.5, 8.2$ Гц), -155.6 (т, 1F, $J = 19.2$ Гц), -156.1 (к, 3F, $J = 19.2$ Гц), -164.9 (дд, 6F, $J = 46.7, 22.0$ Гц), -165.2 (дд, 2F, $J = 42.7, 6.2$ Гц). Масс-спектр APСI, m/z : найдено 1133.2 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{48}\text{H}_9\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{Zn}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 1133.0.

2-(3'-Малеимидо)-5,10,15,20-

тетраakis[4-(трифторметил)фенил]порфирин (54)

Выход: 90 мг (61%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.58 (хлористый метилен – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 418 (256), 517 (18.7), 548 (5.30), 590 (5.85), 648 (4.54). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3323 (NH), 1723 (C=O), 1324 (CF). Спектр ^1H -ЯМР



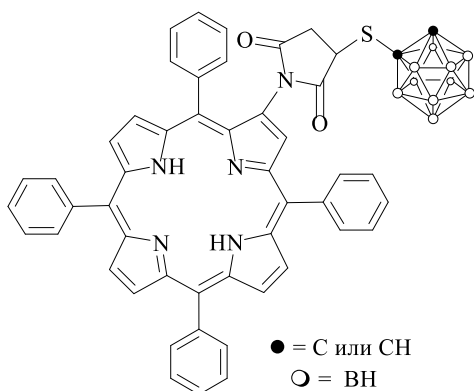
(CDCl₃, δ, м.д.): -2.79 (с, 2Н, NH), 6.55 (с, 2Н, CH=CH), 7.91 (д, 2Н, *J* = 7.9 Гц, Ph), 8.06 (м, 6Н, Ph), 8.18 (д, 2Н, *J* = 7.8 Гц, Ph), 8.36 (м, 6Н, Ph), 8.62 (д, 1Н, *J* = 4.8 Гц, β-Н), 8.72 (с, 1Н, β-Н), 8.75 (м, 2Н, β-Н), 8.81 (д, 1Н, *J* = 4.8 Гц, β-Н), 8.90 (с, 2Н, β-Н). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -62.7 (с, 3F), -62.1 (с, 3F), -62.0 (с, 6F). Масс-спектр АРСІ, *m/z*: найдено 982.8

[M+H]⁺; 'C₅₂H₃₀F₁₂N₅O₂' рассчитано [M+H]⁺ 982.8.

Общая методика получения карборанилтиосукцинимидзамещенных мезо-арилпорфиринов 60-63

К раствору (0.060 ммоль) соответствующего малеимидзамещенного порфирина **50,53** или **54** в 10 мл хлороформа добавляли 12 мг (0.070 ммоль) меркаптокарборана **33** или **32** и 5 мг (0.060 ммоль) NaOAc. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 8 часов в атмосфере аргона. После окончания реакции (ТСХ контроль) остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя хлористым метиленом.

2-{3-[(*o*-Карборан-1'-ил)тио]пирролидин-2,5-дион-1-ил}-5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (60)

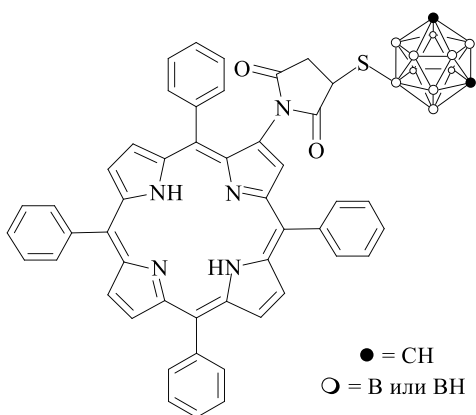


Выход: 44 мг (83%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.64 (хлористый метилен – гексан (3:2)). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 421 (288), 519 (14.8), 553 (4.93), 592 (4.62), 648 (5.06). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3438 (NH), 3054 (СН карборана), 2581 (ВН), 1724 (С=О).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.72 (уш. с, 2Н, NH), 2.55 (дд, 1Н, *J* = 18.8, 6.4 Гц, СН), 2.99 (дд, 1Н, *J* = 18.8, 10.2 Гц, СН), 3.69 (дд, 1Н, *J* = 10.2, 6.4 Гц,

CH), 4.10 (уш. с, 1H, CH карборана), 7.80 (м, 12H, Ph), 8.24 (м, 8H, Ph), 8.65 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, β -H), 8.73 (с, 1H, β -H), 8.81 (м, 2H, β -H), 8.88 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, β -H), 8.95 (дд, 2H, $J = 6.4, 4.8$ Гц, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.8 (д, 1В, $J = 151$ Гц), -4.4 (д, 1В, $J = 144$ Гц), -9.2 (д, 4В, $J = 142$ Гц), -12.3 (д, 4В, $J = 168$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 886.99 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{50}\text{H}_{43}\text{B}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 886.08.

**2-{3-[(*m*-Карборан-9'-ил)тио]пирролидин-2,5-дион-1-ил}-
5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (61)**



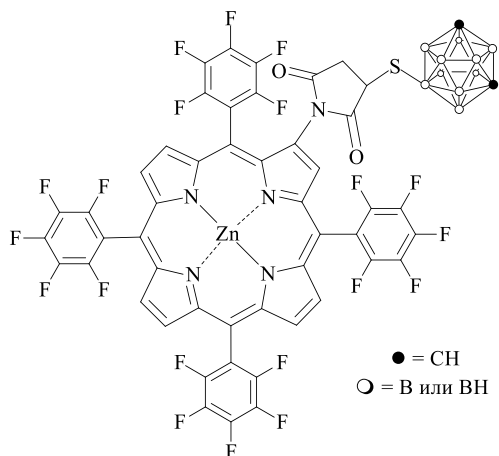
Выход: 47 мг (88%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.21 (хлороформ).

Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (290), 517 (14.5), 556 (4.83), 591 (4.63), 649 (5.02). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3331 (NH), 3054 (CH карборана), 2603 (BH), 1723 (C=O). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ ,

м.д.): -2.72 (уш. с, 2H, NH), 2.75 (дд, 1H, $J = 18.8, 5.1$ Гц, CH), 2.91 (дд, 2H, $J = 18.9, 9.4$ Гц, CH_2), 3.00 (уш. с, 2H, CH карборана), 7.77 (дд, 12H, $J = 12.7, 6.8$ Гц, Ph), 8.17 (дд, 2H, $J = 18.8, 6.4$ Гц, Ph), 8.25 (дд, 6H, $J = 18.6, 6.8$ Гц, Ph), 8.63 (д, 1H, $J = 4.5$ Гц, β -H), 8.76 (с, 1H, β -H), 8.83 (дд, 3H, $J = 17.5, 4.5$ Гц, β -H), 8.87 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, β -H), 8.94 (с, 2H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.7 (уш. с, 1В, B^9), -6.3 (д, 2В, $J = 135$ Гц), -9.7 (д, 1В, $J = 147$ Гц), -13.7 (д, 5В, $J = 159$ Гц), -17.3 (д, 1В, $J = 180$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 886.41 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{50}\text{H}_{43}\text{B}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 886.08.

**[2-{3-[(*m*-Карборан-9'-ил)тио]пирролидин-2,5-дион-1-ил}-
5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирилато]цинк (II) (62)**

Выход: 61 мг (78%), продукт – розовые кристаллы. R_f 0.20 (хлористый метилен – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 422 (336), 553 (17.0), 590 (4.56). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3067 (CH карборана), 2607 (BH), 1729 (C=O), 1494 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ ,

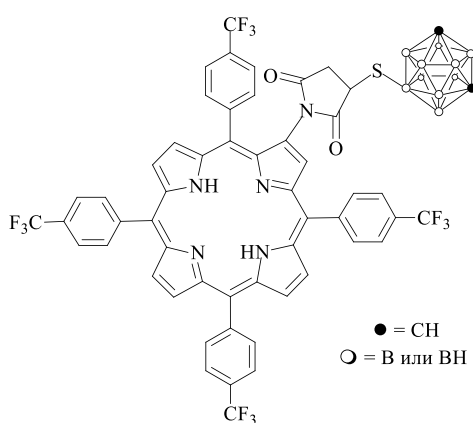


м.д.): 2.83 (дд, 2H, $J = 13.7, 6.7$ Гц CH_2), 3.63 (дд, 1H, $J = 14.3, 6.3$ Гц, CH), 3.08 (уш. с, 2H, CH карборана), 9.10 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, β -H), 9.24 (д, 1H, $J = 4.7$ Гц, β -H), 9.30 (д, 5H, $J = 4.9$ Гц, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.5 (уш. с, 1B, B^9), -6.4 (д, 2B, $J = 161$ Гц), -9.8 (д, 1B, $J = 149$ Гц), -13.7 (м, 5B), -17.1 (д, 1B, $J = 179$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -134.8 (д,

1F, $J = 19.2$ Гц), -135.7 (д, 1F, $J = 19.2$ Гц), -136.0 (д, 2F, $J = 22.0$ Гц), -136.8 (т, 3F, $J = 24.7$ Гц), -136.9 (д, 1F, $J = 19.2$ Гц), -148.9 (т, 1F, $J = 22.0$ Гц), -151.9 (кв, 3F, $J = 19.2$ Гц), -157.6 (т, 1F, $J = 19.2$ Гц), -161.7 (д, 6F, $J = 19.2$ Гц), -163.4 (т, 1F, $J = 16.2$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 1309.03 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{50}\text{H}_{21}\text{B}_{10}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{SZn}$ рассчитано $[\text{M}]^+$ 1309.26.

2-{3-[(*m*-Карборан-9'-ил)тио]пирролидин-2,5-дион-1-ил}-5,10,15,20-тетракис[4-(трифторметил)фенил]порфирин (63)

Выход: 66 мг (95%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.21 (хлороформ – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$,

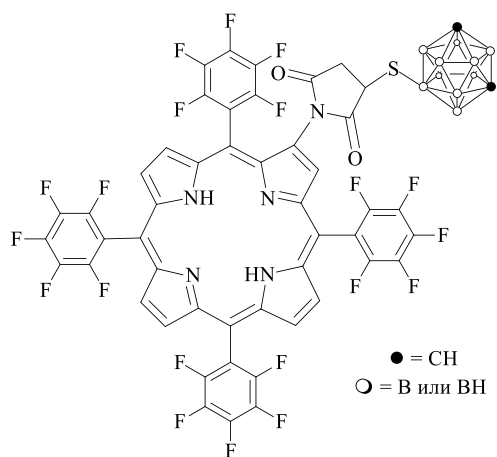


нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (323), 517 (21.8), 551 (6.17), 592 (7.08), 648 (5.58). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3329 (NH), 3060 (CH карборана), 2606 (BH), 1725 (C=O), 1324 (CF). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.74 (уш. с, 2H, NH), 2.85 (д, 2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 2.98 (с, 1H, CH), 3.08 (уш. с, 2H, CH карборана), 8.03 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, Ph), 8.09 (т,

6H, $J = 7.9$ Гц, Ph), 8.35 (м, 8H, Ph), 8.65 (т, 1H, $J = 2.5$ Гц, β -H), 8.71 (с, 1H, β -H), 8.77 (м, 2H, β -H), 8.83 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, β -H), 8.92 (с, 2H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.2 (с, 1B, B^9), -7.1 (д, 2B, $J = 163$ Гц), -10.8 (д, 1B, $J = 147$ Гц), -14.0 (д, 2B, $J = 177$ Гц), -15.4 (д, 2B, $J = 173$ Гц), -19.0 (д, 1B, $J = 182$ Гц), -23.0 (д, 1B, $J = 182$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -62.2 (с,

3F), -62.1 (д, 9F, $J = 4.1$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 1158.19 $[M]^+$; $'C_{54}H_{39}B_{10}F_{12}N_5O_2S'$ рассчитано $[M]^+$ 1158.08.

**2-{3-[(*m*-Карборан-9'-ил)тио]пирролидин-2,5-дион-1-ил}-
5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (64)**



К раствору 40 мг (0.03 ммоль) порфирина **62** в 8 мл CH_2Cl_2 прибавляли 1 мл TFA, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 минут при комнатной температуре. После окончания реакции деметаллирования смесь обрабатывали водой (30 мл), экстрагировали хлористым метиленом (10 мл) и органический раствор сушили над

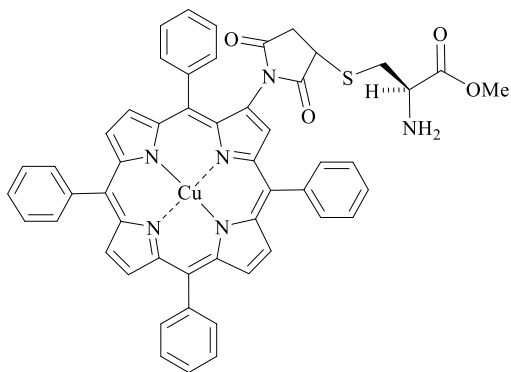
безводным Na_2SO_4 и упаривали растворитель.

Выход: 34 мг (91%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.64 (хлористый метилен – гексан (5:3)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 417 (313), 511 (15.7), 549 (3.81), 586 (4.63), 647 (2.02). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3331 (NH), 3065 (CH карборана), 2609 (BH), 1715 (C=O), 1499 (CF). Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): -2.89 (уш. с, 2H, NH), 2.63 (дд, 2H, $J = 18.8, 5.6$ Гц, CH_2), 3.68 (дд, 1H, $J = 18.8, 9.6$ Гц, CH), 3.87 (уш. с, 2H, CH карборана), 9.19 (с, 1H, β -H), 9.32 (уш. с, 3H, β -H), 9.46 (д, 1H, $J = 4.3$ Гц, β -H), 9.50 (уш. с, 2H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): -2.3 (уш. с, 1B, B^9), -5.8 (д, 2B, $J = 165$ Гц), -8.9 (д, 1B, $J = 154$ Гц), -12.5 (д, 2B, $J = 168$ Гц), -13.8 (д, 2B, $J = 168$ Гц), -17.5 (д, 1B, $J = 182$ Гц), -20.6 (д, 1B, $J = 182$ Гц). Спектр ^{19}F -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): -136.9 (дд, 1F, $J = 22.9, 6.5$ Гц), -137.5 (дд, 1F, $J = 22.9, 6.5$ Гц), -139.2 (ддд, 2F, $J = 50.5, 22.9, 6.2$ Гц), -139.9 (дд, 4F, $J = 24.8, 6.2$ Гц), -151.5 (т, 1F, $J = 20.6$ Гц), -154.9 (т, 1F, $J = 20.6$ Гц), -155.3 (ддд, 2F, $J = 20.5, 19.6, 5.1$ Гц), -159.7 (тд, 1F, $J = 22.7, J = 6.2$ Гц), -164.1 (м, 2F), -164.3 (дд, 2F, $J = 16.5, 8.3$ Гц), -164.5 (дд, 2F, $J = 20.6, 8.3$ Гц), -165.5 (ддд, 1F, $J = 22.9, 20.6, 8.2$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 1245.23 $[M]^+$; $'C_{50}H_{23}B_{10}F_{20}N_5O_2S'$ рассчитано $[M]^+$ 1245.89.

Общая методика получения цистеинилзамещенных порфиринов 65, 66

К раствору (0.03 ммоль) соответствующего 2-малеимидзамещенного порфирина **51** или **54** в 5 мл смеси ТГФ-Н₂О (3:2) добавляли 6 мг (0.04 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-цистеина, и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2-8 часов в атмосфере аргона. После завершения реакции (ТСХ контроль) реакционную смесь выливали в воду, обрабатывали Et₃N (0.2 мл), экстрагировали хлороформом (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали растворитель.

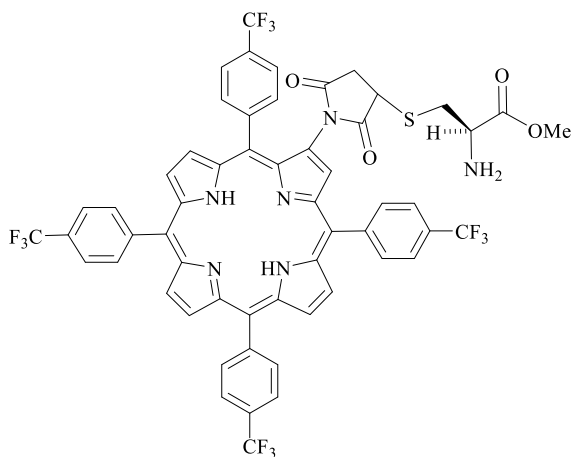
{2-[3-(*S*-Цистеинил)пирролидин-2,5-дион-1-ил]- 5,10,15,20-тетрафенилпорфириinato}медь (II) (**65**)



Выход: 26 мг (96%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.16 (хлороформ – гексан (1:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 417 (208), 541 (11.0), 577 (2.88). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3448 (NH), 1721 (C=O). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 906.1 [M]⁺;

'C₅₂H₃₈CuN₆O₄S' рассчитано [M]⁺ 906.5.

2-[3-(*S*-Цистеинил)пирролидин-2,5-дион-1-ил]- 5,10,15,20-тетракис[4-(трифторметил)фенил]порфирин (**66**)

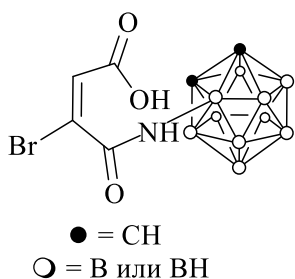


Выход: 31 мг (93%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.13 (хлороформ – гексан (2:1)). Электронный спектр в хлористом метиле, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 419 (269), 518 (14.0), 549 (4.47), 592(5.03), 647(4.47). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3331(NH), 1724 (C=O), 1324 (CF). Спектр ¹H-ЯМР

(CDCl₃, δ, м.д.): -2.81 (уш. с, 2H, NH), 2.68 (дд, 2H, $J = 19.1, 10.4$ Гц, NH₂), 3.16 (д, 2H, $J = 13.3$ Гц, CH₂), 3.27 (д, 2H, $J = 13.1$ Гц, CH₂), 3.77 (т, 3H, $J = 9.0$ Гц, CH₃), 3.97 (т, 1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 4.37 (т, 1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 8.07 (т, 8H, $J = 6.4$ Гц, Ph), 8.30 (м, 8H, Ph), 8.63 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, β-H), 8.70 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, β-H), 8.74 (д, 2H, $J = 4.4$ Гц, β-H), 8.81 (уш. с, 1H, β-H), 8.89 (уш. с, 2H, β-H). Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -62.3 (д, 2F, $J = 11.2$ Гц), -62.1 (уш. с, 9F), -61.90 (д, 1F, $J = 14.0$ Гц). Масс-спектр АРСІ, m/z : найдено 1118.1 [M+H]⁺; ‘C₅₆H₃₇F₁₂N₆O₄S’ рассчитано [M+H]⁺ 1118.0.

Синтез *N*-карборанзамещенных малеимидсодержащих *мезо*-арилпорфиринов

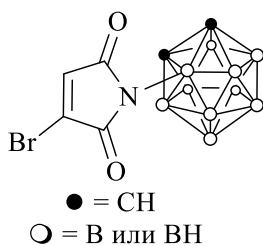
3-Бром-4-[(*o*-карборан-3'-ил)амино]- 4-оксобут-2-еновая кислота (69)



К раствору 2.00 г (12.6 ммоль) 3-амино-*o*-карборана (68) в 30 мл хлороформа прибавляли раствор 1.2 мл (12.9 ммоль) 3-броммалеиновогоангидрида в 20 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивали 4 часа при комнатной температуре в атмосфере аргона с ТСХ контролем (система – толуол). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя систему хлороформ – этилацетат (1:1) в качестве элюента.

Выход: 2.75 г (65%), продукт – белая пудра. R_f 0.65 (этилацетат). T_{пл}=130-132°C. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3249 (NH), 3074 (CH карборана), 2599 (BH), 1716 (C=O), 1620 (C=C). Спектр ¹H-ЯМР (CD₃CN, δ, м.д.): 1.45 – 3.04 (м, 9H, BH), 4.60 (уш. с, 2H, CH карборана), 6.47 (с, 1H, -CH=C), 7.24 (уш. с, 1H, NH). Спектр ¹¹B-ЯМР (CD₃CN, δ, м.д.): -4.8 (д, 2B, $J = 147$ Гц), -6.9 (с, 1B, B³), -10.6 (д, 1B, $J = 147$ Гц), -13.3 (д, 4B, $J = 168$ Гц), -14.6 (д, 2B, $J = 156$ Гц, 2B). Рассчитано (%) C₆H₁₄B₁₀BrNO₃: C 21.44, H 4.20, Br 23.77. Найдено: C 21.37, H 4.17, Br 23.82.

3-Бром-1-(*N*-(*o*-карборан-3'-ил))малеимид (67)



Смесь 3.12 г (9.3 ммоль) карборанилмалеамовой кислоты **69** и 0.80 г (9.70 ммоль) NaOAc в 15 мл Ac₂O нагревали при 70°C в течение 4 часов. Затем раствор охлаждали, растворитель отгоняли в вакууме, остаток расворяли в хлороформе (50 мл), промывали водой (2x100 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя систему гептан – хлороформ (1:1) в качестве элюента.

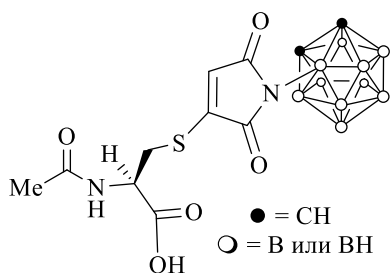
Выход: 2.65 г (89%), продукт – белая пудра. R_f 0.65 (толуол). T_{пл}=115-117°C. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3063 (CH карборана), 2583 (BH), 1780, 1710 (C=O), 1596 (C=C). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.46 – 3.05 (м, 9H, BH), 4.36 (уш. с, 2H, CH карборана), 6.97 (с, 1H, CH=C). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -3.2 (д, 2B, J= 151 Гц), -9.2 (с, 1B, B³), -9.7 (д, 1B, J= 132 Гц), -12.9 (д, 4B, J= 170 Гц), -14.9 (д, 2B, J= 177 Гц). Рассчитано (%) C₆H₁₂B₁₀BrNO₂: C 22.65, H 3.80, Br 25.11. Найдено: C 22.82, H 3.86, Br 25.31.

Общая методика получения

малеимидзамещенных карборанов **70** и **71**

К раствору 250 мг (0.79 ммоль) *N*-карборанилмалеимида **67** в 10 мл сухого MeOH прибавляли 129 мг (0.79 ммоль) *N*-ацетил-*L*-цистеина или 99 мг (0.79 ммоль) метилового эфира *L*-глицина гидрохлорида и 70 мг (0.85 ммоль) NaOAc. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 20-30 мин с ТСХ контролем (система – толуол). Затем реакционную смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – хлороформ.

**[1-(*o*-Карборан-3'-ил)-3-(*N*-ацетил-*L*-*S*-цистеинил)]-
пиррол-2,5-дион (70)**

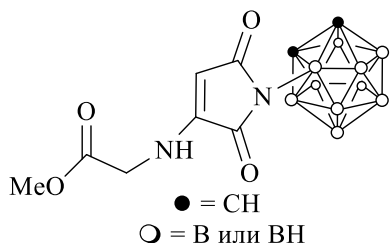


Выход: 220 мг (70%), продукт – прозрачное масло (получен без хроматографической очистки). R_f 0.23 (этилацетат). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3429 (ОН), 3078 (СН карборана), 2601 (ВН), 1706 (C=O),

1641 (C=C). Спектр ^1H -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 1.43 – 3.16 (м, 9H, ВН), 1.97 (с, 3H, Me), 3.41 (дд, 1H, $J=13.7, 7.0$ Гц, CH_2), 3.56 (дд, $J=13.7, 5.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.10 (уш. с, 1H, NH), 4.79 (т, 1H, $J=6.2$ Гц, CH), 5.04 (уш. с, 2H, СН карборана), 6.68 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$). Спектр ^{11}B -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): –4.3 (д, 2В, $J=149$ Гц), –8.5 (уш. с, 1В, B^3), –9.9 (д, 1В, $J=158$ Гц), –13.3 (д, 4В, $J=170$ Гц), –15.3 (д, 2В, $J=180$ Гц). Рассчитано (%) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: С 32.99, Н 5.03, В 27.00. Найдено: С 32.77, Н 5.01, В 27.12.

**[1-(*o*-Карборан-3'-ил)-3-(метоксикарбонилметиленамино)]-
пиррол-2,5-дион (71)**

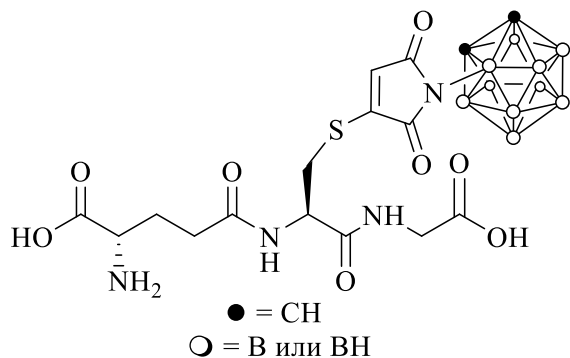
Выход: 160 мг (62%), продукт – белая пудра. R_f 0.23 (толуол – этилацетат (3:1)). $T_{\text{пл}}=164-165^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3072, 3047 (СН карборана), 2593 (ВН), 1751, 1710 (C=O), 1646 (C=C). Спектр ^1H -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 1.52 – 2.85 (м, 9H, ВН), 3.72 (с, 3H, Me), 4.13 (с, 2H, CH_2), 5.05 (уш. с, 2H, СН карборана), 5.09 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).



Спектр ^{11}B -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): –4.5 (д, 2В, $J=147$ Гц), –8.2 (уш. с, 1В, B^3), –10.1 (д, 1В, $J=161$ Гц), –13.3 (д, 4В, $J=189$ Гц), –14.8 (д, 2В, $J=187$ Гц). Рассчитано (%) $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: С 33.12, Н 5.56,

Н 8.58. Найдено: С, 43.18, Н, 5.57, N, 8.56.

[1-(*o*-Карборан-3'-ил)-3-*S*-глутатионил]пиррол-2,5-дион (72)

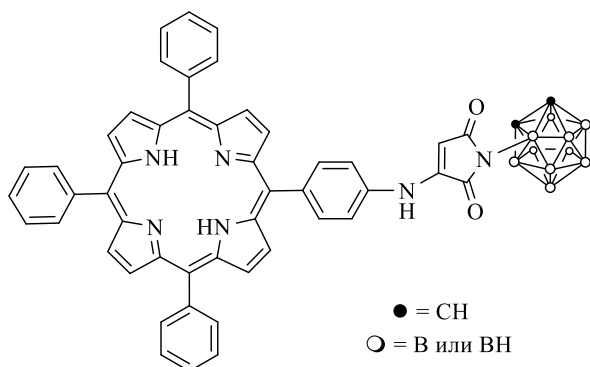


К раствору 150 мг (0.47 ммоль) *N*-карборанилмалеимида **67** в 7 мл смеси MeCN-H₂O (5:2) прибавляли 140 мг (0.47 ммоль) *L*-глутатиона и 40 мг (0.49 ммоль) NaOAc. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при

комнатной температуре в течение 3 часов ТСХ контролем (система – толуол). Затем растворители удаляли, остаток промывали хлороформом, фильтровали и высушивали в вакууме.

Выход: 230 мг (90%), продукт – желтая пудра. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3407 (ОН), 3255 (NH), 3076 (СН карборана), 2601 (ВН), 1706 (C=O), 1653 (C=C). Спектр ¹H-ЯМР ((CD₃)₂SO, δ , м.д.): 1.48 – 2.58 (м, 9H, ВН), 1.92 (уш. с, 2H, CH₂ глутамата), 2.34 (уш. с, 2H, CH₂ глутамата), 3.25 (м, CH₂ цистеина), 3.36 (уш. с, 1H, CH₂ глутамата), 3.43 (м, 1H, CH₂ цистеина), 4.60 (м, СН цистеина), 5.31 (уш. с, 2H, СН карборана), 6.82 (с, 1H, СН=C), 8.60 (уш. с, 1H, NH), 8.79 (уш. с, 1H, NH). Спектр ¹¹B-ЯМР ((CD₃)₂SO, δ , м.д.): –4.8 (уш. с), –9.9 (уш. с), –14.0 (уш. с). Спектр ¹³C-ЯМР ((CD₃)₂SO, δ , м.д.): 172.71, 171.95, 171.61, 171.10, 152.01, 120.98, 57.61, 56.48, 53.57, 51.57, 42.32, 33.65, 31.90, 27.16, 21.63, 19.01. Рассчитано (%) C₁₆H₂₈B₁₀N₄O₈S: С 35.29, Н 5.18, В 19.85, N 10.29. Найдено: С 35.45, Н 5.68, В 19.60, N 10.24.

5-(4-(2-(1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксо-пиррол-3''-ил)амино)фенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (74)

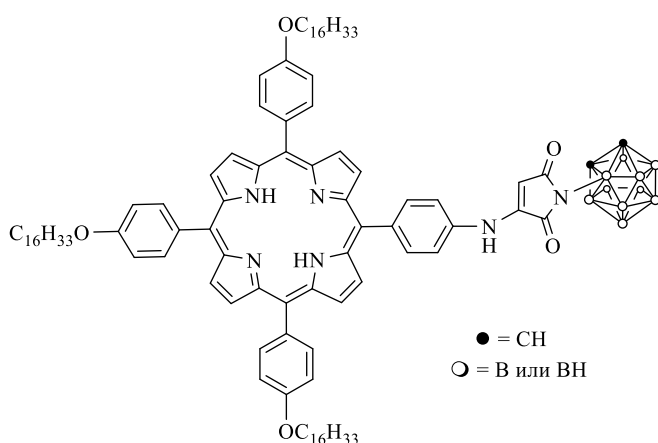


К раствору 100 мг (0.16 ммоль) аминопорфирина **4** в 10 мл ТГФ добавляли 51 мг (0.16 ммоль) *N*-карборанилмалеимида **67** и 15 мг (0.18 ммоль) NaOAc. Реакционную смесь кипятили 10 часов в атмосфере аргона.

После окончания реакции (ТСХ контроль, система хлороформ) реакцию массу выливали в воду (50 мл), экстрагировали хлористым метиленом (2x 20 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы гексан – этилацетат (4:1), как элюента.

Выход: 125 мг (91%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.35 (хлороформ). Электронный спектр в хлористом метиле, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 424 (257), 515 (17.34), 551 (9.54), 591 (6.07), 646 (4.99). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3318 (NH), 3058 (CH карборана), 2597 (BH), 1706 (C=O), 1643 (C=CH). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.74 (уш. с, 2H, NH), 4.45 (уш. с, 2H, CH карборана), 5.89 (с, 1H, CH=C), 7.54 (д, 2H, J = 7.95 Гц, Ph), 7.79 (дд, 9H, J = 12.99, 6.05 Гц, Ph), 8.26 (дд, 8H, J = 12.99, 6.04 Гц, Ph), 8.86 (уш. с, 2H, β-H), 8.89 (уш. с, 6H, β-H). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -3.4 (д, 2B, J = 147 Гц), -8.8 (уш. с, 1B, B³), -9.6 (д, 1B, J = 159 Гц), -12.9 (м, 6B). Масс-спектр ESI, m/z: 866.7 найдено [M]⁻; 'C₅₀H₄₂B₁₀N₆O₂' рассчитано [M]⁻ 867.0.

5-(4-(2-(1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксо-пиррол-3''-ил)амино)фенил)-10,15,20-трис(4-*n*-гексадецилоксифенил)порфирин (75)



Был получен из 35 мг (0.026 ммоль) аминопорфирина **73**, 9 мг (0.028 ммоль) *N*-карборанилмалеимида **67** и 3 мг (0.036 ммоль) NaOAc аналогично получению порфирина **77**.

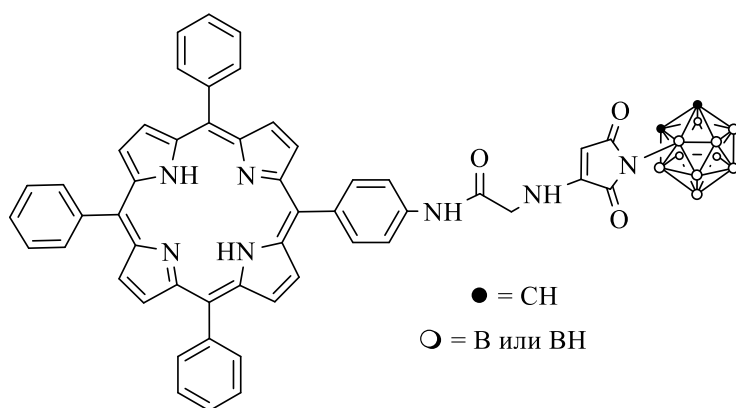
Выход: 37 мг (89%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.38 (хлористый метилен – гексан (3.5:1.5)). Электронный спектр в хлороформе, λ_{макс}, нм (ε×10⁻³): 425 (117.1), 520 (5.19), 559 (3.93), 594 (1.967), 652 (2.50). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3315 (NH), 3052 (CH карборана), 2596 (BH), 1765, 1704 (C=O), 1642 (C=CH), 1244 (-C-O-Алкил). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -2.73 (уш. с, 2H, NH), 0.90 (м, 9H,

(CH₃)₃), 1.32 (м, 66H), 1.64 (дт, 12H, $J = 13.03, 6.68$ Гц, CH₂), 1.69 (дт, 6H, $J = 13.35, 6.99$ Гц, CH₂), 4.25 (т, 6H, $J = 6.36$ Гц, (OCH₂)₃), 4.47 (уш. с, 2H, CH карборана), 5.88 (с, 1H, CH=C), 7.29 (уш. с, 6H, Ph), 7.52 (д, 2H, $J = 8.27$ Гц, Ph), 7.73 (с, 1H, NH), 8.12 (дд, 6H, $J = 8.27, 1.59$ Гц, Ph), 8.26 (д, 2H, $J = 8.26$ Гц, Ph), 8.81 (д, 2H, $J = 4.45$ Гц, β -H), 8.90 (м, 6H, β -H). Спектр ¹¹B-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -3.4 (д, 2В, $J = 140$ Гц), -8.8 (уш. с, 1В, В³), -9.8 (д, 1В, $J = 140$ Гц), -13.4 (м, 6В). Масс-спектр MALDI, m/z : 1588.62 найдено [M]⁺; 'C₉₈H₁₃₈B₁₀N₆O₅' рассчитано [M]⁺ 1588.32.

5-(4-(2-((1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксо-пиррол-3''-

ил)амино)ацетида)фенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (76)

К раствору 50 мг (0.074 ммоль) аминопорфирина **6** в 10 мл ТГФ



добавляли 25 мг (0.079 ммоль) *N*-

карборанилмалеимида **67** и 7 мг (0.085 ммоль) NaOAc.

Реакционную смесь кипятили 10 часов в атмосфере аргона. После

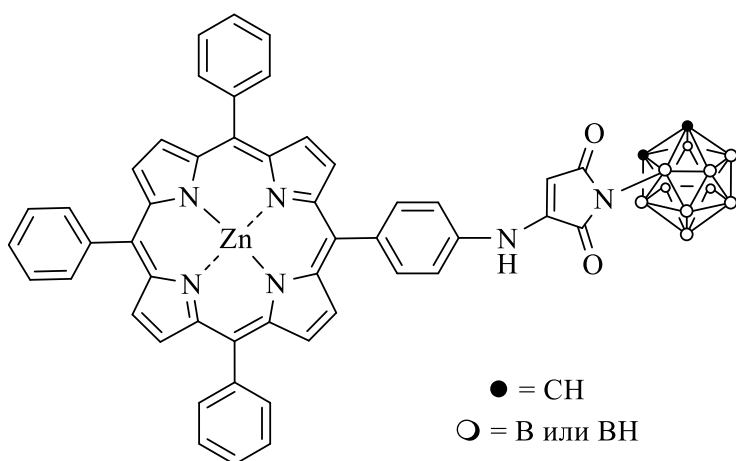
окончания реакции (ТСХ контроль, система хлороформ – ацетон (4:1)) реакционную массу выливали в воду (70 мл), экстрагировали хлористым метиленом (2x20мл), органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы гексан – этилацетат (1:1), как элюента.

Выход: 35 мг (56%), продукт – фиолетовые кристаллы. R_f 0.72 (хлороформ – ацетон (4:1)). Электронный спектр в хлороформе, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 420 (274), 516 (12.20), 551 (6.10), 591 (4.50), 647 (4.50). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3318 (NH), 3077 (CH карборана), 2595 (BH), 1708 (C=O), 1648 (C=CH). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): -2.76 (уш. с, 2H, NH), 4.07 (уш. с, 2H, CH карборана), 4.42 (уш. с, 2H, CH₂), 5.11 (с, 1H, CH=C), 6.32 (уш. с, 1H,

NH), 7.76 (д, 9H, $J = 6.68$ Гц, Ph), 7.84 (д, 2H, $J = 7.63$ Гц, Ph), 8.20 (м, 8H, Ph), 8.84 (уш. с, 2H, β -H), 8.86 (уш. с, 6H, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -3.7 (д, 2В, $J = 138$ Гц), -9.0 (уш. с, 1В, B^3), -9.9 (д, 1В, $J = 147$ Гц), -12.9 (м, 6В). Масс-спектр ESI, m/z : 923.9 найдено $[\text{M}]^-$; ' $\text{C}_{52}\text{H}_{45}\text{B}_{10}\text{N}_7\text{O}_3$ ' рассчитано $[\text{M}]^-$ 924.1.

Металлокомплексы *N*-карборанзамещенных малеимидсодержащих мезо-арилпорфиринов **77-79** были получены согласно методике получения металлокомплексов **18,20**

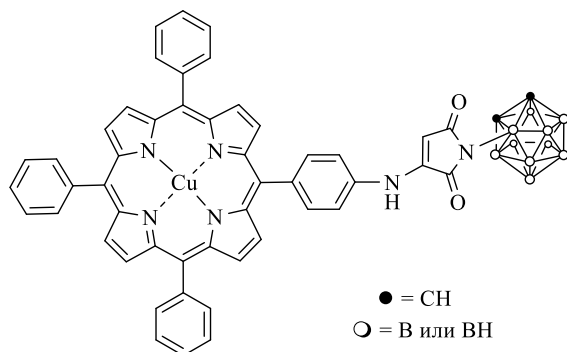
Цинковый комплекс 5-(4-(2-(1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксопиррол-3"-ил)амино)фенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (77)



Выход: 30 мг (94%),
 продукт – фиолетовые
 кристаллы. R_f 0.54
 (хлороформ). Электронный
 спектр в хлороформе, $\lambda_{\text{макс}}$,
 нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 422 (165), 548
 (9.30). ИК-спектр (ν , cm^{-1}):
 3359 (NH), 3058 (CH

карборана), 2597 (BH), 1703 (C=O), 1633 (C=CH). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.40 (уш. с, 2H, CH карборана), 6.49 (с, 1H, CH=C), 7.58 (уш. с, 1H, NH), 7.44 (д, 2H, $J = 7.63$ Гц, Ph), 7.77 (д, 9H, $J = 6.99$ Гц, Ph), 8.24 (д, 6H, $J = 6.99$ Гц, Ph), 8.28 (д, 2H, $J = 8.27$ Гц, Ph), 8.94 (д, 2H, $J = 4.45$ Гц, β -H), 8.97 (с, 4H, β -H), 8.89 (д, 2H, $J = 4.45$ Гц, β -H). Спектр ^{11}B -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -3.9 (д, 1В, $J = 118$ Гц), -5.9 (д, 1В, $J = 158$ Гц), -8.9 (уш. с, 1В, B^3), -10.7 (д, 1В, $J = 147$ Гц), -12.9 (д, 4В, $J = 168$ Гц), -14.5 (д, 2В, $J = 175$ Гц). Масс-спектр MALDI, m/z : найдено 930.01 $[\text{M}]^+$; ' $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{B}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn}$ ' рассчитано $[\text{M}]^+$ 930.38.

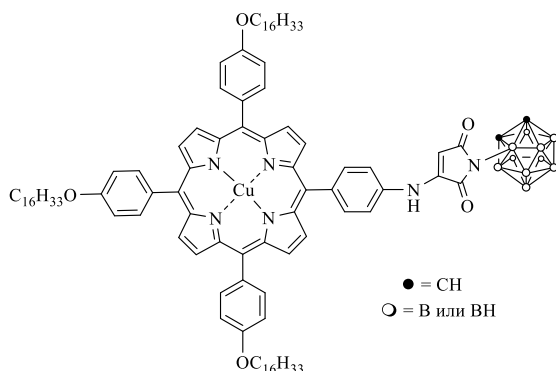
Медный комплекс 5-(4-(2-(1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксо-пиррол-3''-ил)амино)фенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (78)



Выход: 30 мг (96%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.35 (хлороформ). Электронный спектр в хлороформе, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 417 (273), 541 (17.41). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3430 (NH), 3057 (CH карборана), 2614 (BH), 1770, 1703 (C=O), 1628 (C=CH).

Масс-спектр ESI, m/z : найдено 929.1 [M]⁻; 'C₅₀H₄₀B₁₀N₆O₂Cu' рассчитано [M]⁻ 928.6.

Медный комплекс 5-(4-(2-(1-(*o*-карборан-3'-ил)-2,5-диоксо-пиррол-3''-ил)амино)фенил)-10,15,20-трис(4-*n*-гексадецилоксифенил)порфирина (79)



Выход: 30 мг (89%), продукт – красные кристаллы. R_f 0.54 (хлороформ). Электронный спектр в хлороформе, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$): 422 (346), 543 (20.9). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3435 (NH), 3053 (CH карборана), 2599 (BH), 1704 (C=O), 1622 (C=CH), 1246

(O-Алкил). Масс-спектр MALDI, m/z : 1649.46 найдено [M]⁺; 'C₉₈H₁₃₆B₁₀CuN₆O₅' рассчитано [M]⁺ 1649.82.

4.3. Спектроскопические исследования

4.3.1. Электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции

УФ-видимая абсорбционная и флуоресцентная спектроскопия

Электронные спектры поглощения порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** (5 мкМ растворы в ДМСО) регистрировали на спектрофотометре «Shimadzu

UV-3101 PC» (Япония) в диапазоне сканирования 300–800 нм в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см при комнатной температуре. Результаты повторных измерений варьировались в пределах 7% ($\epsilon_{440} = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$). Функция Бера-Ламберта наблюдалась для всех тестируемых соединений при 1-10 мкМ.

Спектры флуоресценции получали путем анализа разбавленных растворов (значения поглощения < 0.1 на длине волны возбуждения) с использованием флуориметра FluoTime 300 (PicoQuant GmbH, Германия) с интервалом отбора проб 1 нм для измерений флуоресценции и 2 нм для измерений фосфоресценции. В качестве источника возбуждения использовался суперконтинуумный лазер Solea (2.5 МГц, ширина полосы 5 нм, кварцевая кювета 1×1 см). Спектры возбуждения излучения в основных полосах флуоресценции соответствовали спектрам поглощения.

4.3.2. Измерение квантового выхода флуоресценции

Квантовые выходы флуоресценции порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** в этаноле были измерены относительным методом с родамином 6G в качестве стандарта ($Q = 0.94$ в этаноле) и рассчитаны с использованием уравнения (1) [164,165]:

$$Q = Q_r \times (I \times OD_r \times n^2) / (I_r \times OD \times n_r^2) \quad (1),$$

где Q - квантовый выход, I - интегральная интенсивность, OD - оптическая плотность, n - показатель преломления. Индекс r относится к родамину 6G. Оптическая плотность (< 0.05 для всех образцов, чтобы избежать эффекта внутреннего фильтрующего эффекта) была согласована для тестируемых соединений и сравнения. Измерения проводили в кварцевой кювете (длина оптического пути 1 см) при комнатной температуре.

4.3.3. Измерения стационарной флуоресценции синглетного кислорода

Измерения стационарной флуоресценции синглетного кислорода проводили на флуориметре FluoTime 300, оборудованном фотоумножителем в ближней ИК области Module H10330-45 (Hamamatsu, Япония), подключенным к счетчику одиночных фотонов TimeHarp TCSPC (PicoQuant GmbH, Германия). Поглощение порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** и РБ (роза бенгальская) в этаноле (при 530 нм для РБ (EtOH); 523 нм для **50**, **60**, **54**; 542 нм для **53**; 515 нм для **52** и **63**) соответствовало эталонному значению $\Phi_{\Delta}=0.79$ для РБ) [165,166]. Флуоресценция синглетного кислорода $O_2(^1\Delta_g)$ регистрировалась под углом 90° относительно возбуждающего луча. Скорректированные спектры испускания регистрировали с временем интегрирования 5 секунд в диапазоне от 1230 до 1330 нм. Полная интенсивность флуоресценции рассчитывалась путем интегрирования полосы испускания с центром при 1278 нм. Эксперименты проводились при комнатной температуре.

Квантовые выходы синглетного кислорода (Φ_{Δ_s}) определялись с использованием метода, описанного в [167], и уравнения (2):

$$\Phi_{\Delta_s} = (I_r \times I_{\Delta_s} \times \tau_r) / (I_s \times I_{\Delta_r} \times \tau_s) \times \Phi_{\Delta_r} \quad (2),$$

где I_s и I_r представляют собой поглощенный падающий свет, а I_{Δ_s} и I_{Δ_r} представляют собой интегральные интенсивности излучения синглетного кислорода при 1230-1330 нм для тестируемого соединения и эталона, соответственно; τ_r и τ_s - времена жизни флуоресценции синглетного кислорода в растворах сравнения и образца; Φ_{Δ_r} - квантовый выход синглетного кислорода эталонного соединения РБ.

Анализ не требовал расчета поглощенного падающего света I_{abs} , поскольку оптические плотности тестируемого и эталонного соединений на длине волны возбуждения были равны. Φ_{Δ} измерения были выполнены в трех повторениях (стандартное отклонение <15%). Значение τ_r для $O_2(^1\Delta_g)$ в

MeOH составляет 10 мкс, а τ_r для O₂ (¹Δg) в EtOH составляет 14.5 мкс [168]. Значение $\Phi_d = 0.86$ для РБ в этаноле согласуется со значением $\Phi_d = 0.90$, полученным в настоящей работе.

4.3.4. Время жизни флуоресценции

Кривые гибели флуоресценции зарегистрированы с использованием флуориметра FluoTime 300 (PicoQuant, Германия) методом коррелированного по времени счета одиночных фотонов однофотонного счета. Возбуждение/испускание при 515/660 нм для порфиринов **50,54,63**; 507/645 нм для порфиринов **60, 52**; 553/650 нм для порфиринов **53** выполняли с помощью суперконтинуумного лазера Solea™. Частота импульсного возбуждения была установлена на 10 МГц для всех тестируемых соединений, кроме **5** (40 МГц); полоса пропускания возбуждения/детектирования 5/10 нм. Функция отклика прибора (IRF) была получена экспериментально с использованием Ludox в качестве стандарта рассеяния. Графики остатков показали случайное распределение во всех случаях. Время жизни флуоресценции было установлено с использованием программного обеспечения FluoFit (PicoQuant, Германия). Время жизни флуоресценции оценивали с помощью многоэкспоненциальной модели по уравнению (3):

$$I(t) = \int_{-\infty}^t IRF(t') \sum_{i=1}^n I_i \times \exp((-t-t')/\tau_i) dt' \quad (3),$$

где I_i - амплитуда, τ_i - время жизни i -ой компоненты распада, n - число компонент распада. Добротность модели оценивали с помощью критерия χ^2 (близкого к 1 для наилучшего результата), а также с помощью контроля автокорреляционной функции.

4.3.5. Спектры триплетного состояния

Спектры триплетного состояния и кинетика гибели триплетных состояний порфиринов **50, 52-54, 60** и **63** измерялись с использованием стандартной установки для импульсного фотолиза (длина оптического пути 20 см, возбуждение осуществлялось через многополосные сине-зеленые

оптические фильтры поглощения 400-510 нм или 480-560 нм, 80 Дж/15 мкс). Сигналы регистрировались фотоэлектронным умножителем ФЭУ-38 (МЭЛЗ, СССР) на длине волны 400-760 нм в органических растворителях (этанол, пропанол-1, ДМСО). Все растворы перед использованием дегазировали.

4.3.6. Константы связывания с ЧСА

Растворы порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** и ЧСА в ФБР смешивали и давали уравновеситься в течение 1 часа перед анализом. Связывание контролировали при комнатной температуре. Спектры поглощения порфиринов (1 мкМ) в отсутствие или в присутствии ЧСА (дублированные разведения от 0.2 мкМ до 50 мкМ) регистрировали в диапазоне 300–800 нм с шагом 2 нм (ширина щели 2 нм). Значения константы диссоциации (K_d) для комплексов порфирин-ЧСА были рассчитаны из измерений поглощения при 425 нм с помощью GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., США) (нелинейная регрессия, связывание с насыщением: связывание с одним сайтом) с использованием уравнения (4):

$$A = A_{\max} \times [\text{ЧСА}] / (K_d + [\text{ЧСА}]) \quad (4),$$

где $[\text{ЧСА}]$ - концентрация ЧСА, A_{\max} - абсорбция всего связанного порфирина, A - абсорбция при различных концентрациях ЧСА. Значения A_{\max} были получены путем гиперболической экстраполяции экспериментальных данных на более высокие концентрации ЧСА.

4.4. Исследования цитотоксичности и внутриклеточного накопления

Клеточная культура

В работе использовали клеточную линию аденокарциномы толстой кишки человека HCT116 (American Type Culture Collection, США), которые культивировали в среде DMEM (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 2 mM L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (ПанЭко, Россия) (полная среда) при 37°C, 5% CO₂ во влажной атмосфере.

Препараты для исследований

Соединения **25**, **35**, **50**, **52-54**, **60** и **63** растворяли в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО и хранили в замороженном виде при -20°C . Размораживали непосредственно перед экспериментом и готовили водные разведения в полной среде.

МТТ-тест для исследования цитотоксичности

Темновая цитотоксичность новых соединений оценивалась с помощью анализа конверсии формазана (МТТ-тест) после 72-часового непрерывного воздействия лекарственного средства. Цитотоксичность при данной концентрации лекарственного средства рассчитывали как процент поглощения в лунках с клетками, обработанными порфирином, по отношению к оптической плотности контрольных клеток-носителей (100%). Значения IC_{50} (концентрации, ингибирующей рост на 50%) определялись как концентрация соединения, которая ингибировала превращение МТТ на 50%. Для измерения цитотоксичности, активируемой светом, клетки НСТ116 (10^4 в 190 мкл полной среды, 96-луночный формат) обрабатывали порфиринами **50**, **52-54**, **60** и **63** (0-50 мкМ каждого соединения, двукратные серийные разведения) в течение 24 часов при 37°C , 5% CO_2 . После завершения воздействия на клетки соединения смывали физиологическим раствором, и монослой клеток освещали лазерами с длиной волны 420 нм (1.5 Дж/см^2) или 650 нм (5 Дж/см^2 или 30 Дж/см^2) с последующим добавлением свежего раствора среды с 0.5 мг/мл 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида (МТТ), инкубация в течение 2 ч и измерение оптической плотности при 540 нм.

Для измерения внутриклеточного накопления порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** клетки НСТ116 (5×10^4 в чашках Петри 60 мм) обрабатывали 5 мкМ каждого соединения в течение 24 часов при 37°C , 5% CO_2 . Клетки промывали три раза ледяным физиологическим раствором, отделяли

раствором трипсин – этилендиаминтетрауксусная кислота и сразу же анализировали на проточном цитометре FACSDiva (BD Biosciences, США; возбуждение 405 нм, испускание 710 нм и 780 нм). Две длины волны излучения использовались для точного обнаружения флуоресценции с учетом спектральных различий (хотя и незначительных) отдельных соединений. Для каждого образца было собрано десять тысяч флуоресцентных событий. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSDiva.

Флуоресцентная микроскопия

Клетки HCT116 выращивали на круглых стеклянных покровных стеклах в течение 72 часов до достижения 70% конfluence к дню эксперимента. Среду заменяли на ту же среду без сыворотки, и к культуре клеток добавляли соединения **50**, **52-54**, **60** и **63** (по 1 мкМ) на 1 ч, затем промывали физиологическим раствором. Визуализацию клеток проводили на инвертированном микроскопе Eclipse Ti-E с конфокальным модулем A1 (Nikon Corp., Япония). Для визуализации клеток использовали следующие параметры: изображения размером 512×512 пикселей регистрировали объективом Apo TIRF 60x/Oil DIC N2, флуоресценция порфиринов при возбуждении диодным лазером 405 нм, излучение регистрировали фильтром BS 20/80 в пределах 560-570 нм. Длины волн были выбраны на основе автофлуоресценции **50**, **52-54**, **60** и **63** в ДМСО. Совместная локализация **60** с органеллами была исследована с использованием LysoTracker Green DND-26 (Invitrogen), MitoTracker GreenFM (Invitrogen) и трансферрина-FITC (Nanocs) для лизосом, митохондрий и эндосом, соответственно. Окрашивание клеток выполняли в соответствии с инструкциями производителя. Флуоресценцию LysoTracker Green DND-26, MitoTracker GreenFM и трансферрина-FITC при длине волны возбуждения 488 нм, фильтр BS 525/50 нм. Одновременную визуализацию карборанилпорфирина **60** и органелл выполняли путем двухканального анализа оптических плоскостей в многоканальном режиме с

использованием набора дихроичных зеркал и фильтров. Изображения анализировали с помощью программного обеспечения NIS-Elements Nikon (Nikon Corp., Япония).

Для определения супероксид-анион-радикала и жизнеспособности клеток при фотоактивации карборанилпорфирина **60** клетки HCT116 выращивали в чашках Петри диаметром 35 мм со стеклянным дном при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов. Соединение **60** (5 мкМ) или носитель (0.05% ДМСО) добавляли еще на 24 часа. Затем клетки промывали культуральной средой и инкубировали в свежей культуральной среде в течение 3 ч с последующей загрузкой 5 мкМ MitoSOX Red, 50 нМ MitoTracker Red CMX ROS и 18 мкМ Hoechst 33342 (все красители от Thermo Fisher Sci., США) 10 мин при 37°C. Клетки трижды промывали физиологическим раствором. Для определения целостности плазматической мембраны пропидий йодид (10 мкг/мл) добавляли к полной среде за 10 мин до получения изображений. Для фотоактивации соединения **60** клетки освещали лазером с длиной волны 405 нм (39 пс, 40 МГц, 2 мВт). Морфологию клеток анализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Leica TCS SPE 5 (Leica Microsystems GmbH, Германия). Автофлуоресценция **60** не мешала другим красителям.

5. ВЫВОДЫ

1. Предложены методы синтеза новых карборанилпорфиринов, содержащих фармакофорные сульфонамидные, фторсодержащие, малеимидные и сукцинимидные группы, базирующиеся на использовании ключевых *мезо*-аминоарил- и β -аминозамещенных порфиринов и карборанов.
2. Разработан одностадийный метод синтеза сульфонамидных карборанилпорфиринов при реакции аминогруппы 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина с карборанилсульфонилхлоридами, получаемыми *in situ* окислительным хлорированием меркаптокарборанов трихлоризоциануровой кислотой.
3. Впервые получены порфирины, содержащие функциональные пентафторфениламиногруппы, путем конденсации 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина или 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)порфирина с пентафторбензальдегидом и последующим восстановлением полученных оснований Шиффа боргидридом натрия. Показана эффективность полученных соединений в синтезе карборановых производных при нуклеофильном замещении атома фтора в *para*-положении фторфенильных групп карборановыми *S*-нуклеофилами. Также разработан метод синтеза 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетра-фторбензальдегида, перспективного синтона для одновременного введения атомов бора и фтора в аминопорфирины.
4. Впервые получена серия β -малеимидзамещенных *мезо*-арилпорфиринов (Ar = Ph, C₆F₅, 4-CF₃C₆H₄) при ацилировании аминогрупп β -аминопорфиринов малеиновым ангидридом, и изучена функционализация двойной связи малеимида в условиях реакций Михаэля меркаптокарборанами и цистеином, протекающая с образованием соответствующих тиосукцинимидных производных.
5. Синтезированы малеимидзамещенные карборанилпорфирины при взаимодействии аминогруппы *мезо*-аминоарилпорфиринов (Ar = Ph,

$C_6H_4OC_{16}H_{33}$) с впервые полученным 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимидом.

6. Спектральные исследования показали, что β -малеимидзамещенные и β -карборанилтиосукцинимидные порфирины имеют высокие константы связывания с альбумином и высокие выходы генерации синглетного кислорода. Полученные соединения демонстрируют низкую темновую токсичность и высокую фотодинамическую эффективность в клеточных испытаниях *in vitro*, вызывая гибель клеток по механизму некроза, что делает их перспективными ФС для фотодинамической терапии рака.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты диссертационной работы могут являться экспериментальным обоснованием для проведения дальнейших доклинических исследований карборанилпорфиринов в качестве потенциальных ФС для ФДТ. Кроме того, химическая модификация по периферии *мезо*-арилпорфиринов карборанами приводит к созданию карборанилпорфиринов, обладающих высокой стабильностью, хорошим внутриклеточным накоплением и отсутствием темновой (собственной) токсичности, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейших исследований в качестве препаратов двойного действия ФС для ФДТ и радиосенсибилизаторов для БНЗТ.

6. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. dos Santos A.F. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review / A.F. dos Santos, D.R.Q. de Almeida, L.F. Terra, M.S. Baptista, L. Labriola // *J. Cancer Metastasis Treat.* – 2019. – Vol. 5. – P. 25–44.
2. Dougherty T.J. Photodynamic Therapy / T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90, № 12. – P. 889-905.
3. Malouff T.D. Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications / T.D. Malouff, D.S. Seneviratne, D.K. Ebner, W.C. Stross, M.R. Waddle, D.M. Trifiletti, S. Krishnan // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 601820.
4. Ol'shevskaya V.A. Boronated protohaemins: synthesis and in vivo antitumour efficacy / V.A. Ol'shevskaya, R.G. Nikitina, A.V. Zaitsev, V.N. Luzgina, E.G. Kononova, T.G. Morozova, V.V. Drozhzhina, O.G. Ivanov, M.A. Kaplan, A.A. Shtil, V.N. Kalinin // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4, № 20. – P. 3815 – 3821.
5. Lu F. Influence of the additional electron-withdrawing unit in β -functionalized porphyrin sensitizers on the photovoltaic performance of dye-sensitized solar cells / F. Lu, Y. Feng, X. Wang, Y. Zhao, G. Yang, J. Zhang, B. Zhang, Z. Zhao // *Dyes Pigments.* – 2017. – Vol. 139. – P. 255–263.
6. Kalnoor B.S. Mixed β -pyrrole substituted *meso*-tetraphenylporphyrins and their metal complexes: optical nonlinearity using degenerate four wave mixing technique / B.S. Kalnoor, P.B. Bisht, K.C. Jena, V. Velkannan, P. Bhyrappa // *J. Phys. Chem. A.* – 2013. – Vol. 117, № 34. – P. 8216–8221.
7. Paolesse R. Porphyrinoids for chemical sensor applications / R. Paolesse, S. Nardis, D. Monti, M. Stefanelli, C.D. Natale // *Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 117, № 4. – P.2517–2583.

8. Barona-Castaño J.C. Porphyrins as catalysts in scalable organic reactions / J.C. Barona-Castaño, C.C. Carmona-Vargas, T.J. Brocksom, K.T. de Oliveira // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 310–337.
9. Huynha E. Porphysome nanotechnology: A paradigm shift in lipid-based supramolecular structures / E. Huynha, G. Zheng // *Nano Today*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 212–222.
10. Vives G., Tour J. M. Synthesis of single-molecule nanocars / G. Vives, J. M. Tour // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 42, №3. – P. 473–487.
11. Ol'shevskaya V.A. Carborane derivatives of porphyrins and chlorines for photodynamic and boron neutron capture therapies: synthetic strategies / V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, A.A. Shtil. In: E. Hey-Hawkins, C. Viñas Teixidor (Eds.). *Boron-based compounds: potential and emerging applications in medicine*. – Hoboken: Wiley, 2018. – P. 343-370.
12. Bhupathiraju N.V.S.D.K. Synthesis of Carborane-Containing Porphyrin Derivatives for the Boron Neutron Capture Therapy of Tumors / N.V.S.D.K. Bhupathiraju, M.G.H. Vicente // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2013. – P. 31–52.
13. Serra V.I.V. *Meso*-tetraarylporphyrins bearing nitro or amino groups: synthetic strategies and reactivity profiles / V.I.V. Serra, S.M.G. Pires, C.M.A. Alonso, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tome, J.A.S. Cavaleiro. In R. Paollesse (Ed.) *Synthesis and Modifications of Porphyrinoids. Topics in Heterocyclic Chemistry* – Heidelberg: Springer, 2014. – Vol. 33. – P. 35–78.
14. Shen D.-M. Synthesis and versatile reactions of β -azidotetraarylporphyrins / D.-M. Shen, C. Liu, Q.-Y. Chen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – №. 9. – P. 1419–1422.
15. Hombrecher H.K. Synthesis and electrochemical investigation of β -alkyloxy substituted *meso*-tetraphenylporphyrins / H.K. Hombrecher, V.M. Gherdan, S. Ohm, J.A.S. Cavaleiro, M.G.P.M.S. Neves, M.F. Condesso // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49, № 38. – P. 8569–8578.

16. Kruper W.J. Regiospecific aryl nitration of *meso*-substituted tetraarylporphyrins: a simple route to bifunctional porphyrins / W.J. Kruper, T.A. Chamberlin, M. Kochanny // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, № 11. – P. 2753–2756.
17. Abdulaeva I.A. On the synthesis of functionalized porphyrins and porphyrin conjugates *via* β -aminoporphyrins / I.A. Abdulaeva, K.P. Birin, J. Michalak, A. Romieu, C. Stern, A. Bessmertnykh-Lemeune, R. Guilard, Yu.G. Gorbunova, A.Yu. Tsivadze // *New J. Chem.* – 2016. – Vol. 40. – P. 5758–5774.
18. Shi B. Parallel synthesis of unsymmetrically substituted tetraphenyl porphyrins on Wang resin / B. Shi, M. Scobie, R.W. Boyle // *Tetrahedron Lett.* 2003. – Vol. 44, № 27. – P.5083–5086
19. Lipińska M.E. β -Functionalized zinc(II)aminoporphyrins by direct catalytic hydrogenation / M.E. Lipińska, D.M.D. Teixeira, C.A.T. Laia, A.M.G. Silva, S.L.H. Rebelo, C. Freire // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 110–113.
20. Promarak V. A new synthetic approach to porphyrin- α -diones and a-2,3,12,13-tetraone: building blocks for laterally conjugated porphyrin arrays / V. Promarak, P.L. Burn // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 14–20.
21. Weimin S. An alternative approach to amino porphyrins / S. Weimin, S. Qi, W. Yucheng, L. Lihong, T. Jingchao // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 5. – P. 1221–1224.
22. Singh D.K. First synthesis of *meso*-substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinoporphyrins / D.K. Singh, M. Nath // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – P. 808–813.
23. Zhi-jun S. Novel substitution reactions of 5-(4-nitrophenyl)-10, 15, 20-triphenyl-porphyrin with nucleophilic reagents / S. Zhi-jun, O.U. Yang-yan, H.U. Qin, Z. Dan-li, C. Zhang-ping // *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 919–924

24. Cavaleiro J.A.S. Reactions of porphyrins with nitronium tetrafluoroborate in pyridine / J.A.S. Cavaleiro, M.G.P.M.S. Neves, M.J.E. Hewlins, A.H. Jackson // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1986. P. 575–579.
25. Catalano M.M. Control of reactivity at the porphyrin periphery by metal ion co-ordination: a general method for specific nitration at the β -pyrrolic position of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins / M.M. Catalano, M.J. Crossley, M.M. Harding, L.G. King // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1984. – № 22. – P. 1535–1536.
26. Mikus A. Frontiers in electrophilic nitration of *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives / A. Mikus, M. Zając, S. Ostrowski // Org. Chem. Front. – 2018. – Vol. 5. – P. 2840–2844.
27. Mikus A. Isomers of β,β -Dinitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin Derivatives: Valuable Starting Materials for Further Transformations / A. Mikus, M. Rosa, S. Ostrowski // Molecules – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 838.
28. Evans B. Bile pigment studies. Part 4. Some novel reactions of metalloporphyrins with thallium(III) and cerium(IV) salts. Ring cleavage of *meso*-tetraphenylporphyrin / B. Evans, K.M. Smith, J.A.S. Cavaleiro // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1978. – № 7. – P. 768–773.
29. Giraudeau A. Substituent effects in the electroreduction of porphyrins and metalloporphyrins / A. Giraudeau, H.J. Callot, J. Jordan, I. Ezhar, M. Gross // J. Am. Chem. Soc. – 1979. – Vol. 101, № 14. – P. 3857–3862.
30. Richeter S. Synthesis of new porphyrins with peripheral conjugated chelates and their use for the preparation of porphyrin dimers linked by metal ions / S. Richeter, C. Jeandon, J.-P. Gisselbrecht, R. Graff, R. Ruppert, H. Callot // Inorg. Chem. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 251–263.
31. Zhang-ping C. The influence of nitrate salts and complex metal ion to regioselective synthesis of 2-nitro-5, 10, 15, 20-tetra-(4-methoxyphenyl) porphyrinato metal / C. Zhang-ping, G. Zhen-qui, H. Qi-mao, W. Xuan-jie // Wuhan Univ. J. Nat. Sci. – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 345–349.

32. Bajju G. D. Synthesis and characterization of new *meso*-substituted and β -substituted unsymmetrical metalloporphyrins / G.D. Bajju, N. Singh, Deepmala // Chem. Sci. Trans. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 314- 322.
33. Crossley M.J. Investigation of a “reverse” approach to extended porphyrin systems. Synthesis of a 2,3-diaminoporphyrin and its reactions with α -diones / M.J. Crossley, L.G. King, I.A. Newsom, C.S. Sheehan // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1996. – №22. – P. 2675–2684.
34. Birin K.P. Revisiting 2,3-diaminoporphyrins: key synthons for heterocycle-appended porphyrins / K.P. Birin, A.I. Poddubnaya, I.A. Abdulaeva, Yu.G. Gorbunova, A.Yu. Tsivadze / Dyes Pigments. – 2018. –Vol. 156. – P. 243–249.
35. Ostrowski S. Direct β -amination reaction in porphyrin systems – a simple route to compounds containing two nitrogen substituents at both β -positions of the same pyrrole unit / S. Ostrowski, S. Grzyb // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, № 47. – P. 6355–6357.
36. Akita M. Oxidative annulation of β -aminoporphyrins into pyrazine-fused diporphyrins / M. Akita, S. Hiroto, H. Shinokubo // Angewandte Chemie. – 2012. – Vol. 124, № 12. – P. 2948–2951.
37. Kim D. Nickel porphyrin photophysics and photochemistry. A picosecond investigation of ligand binding and release in the excited state / D. Kim, C. Kirmaier, D. Holten // Chem. Phys. – 1983. – Vol. 75, № 3. – P. 305–322.
38. Godziela G.M. Solution characterization of copper(II) and silver(II) porphyrins and the one-electron oxidation products by nuclear magnetic resonance spectroscopy / G.M. Godziela, H.M. Goff // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – Vol. 108, № 9. – P. 2237–2243.
39. Wyrębek P. Synthesis of some β -nitro-*meso*-tetraphenylporphyrin derivatives / P. Wyrębek, S. Ostrowski // J. Porphyr. Phthalocyanines. – 2007. – Vol. 11, № 11. – P. 822–828.
40. Hombrecher H.K. Synthesis and electrochemical investigation of β -alkyloxy substituted *meso*-tetraphenylporphyrins / H.K. Hombrecher, V.M. Gherdan,

- S. Ohm, J.A.S. Cavaleiro, M.G.P.M.S. Neves, M.F. Condesso // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49, № 38. – P. 8569–8578.
41. Kiessling D. Novel nanographene/porphyrin hybrids – preparation, characterization, and application in solar energy conversion schemes / D. Kiessling, R.D. Costa, G. Katsukis, J. Malig, F. Lodermeier, S. Feihl, A. Roth, L. Wibmer, M. Kehrer, M. Volland, P. Wagner, G.G. Wallace, D.L. Officer, D.M. Guldi // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4, № 8. P. 3085–3098.
42. Shah B. Acid catalyzed solvolysis reactions of zinc porphyrins / B. Shah, P. Hambright // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1970. – Vol. 32, № 10. – P.3420–3422.
43. Dondi R. Flexible synthesis of cationic peptide–porphyrin derivatives for light-triggered drug delivery and photodynamic therapy / R. Dondi, E. Yaghini, K.M. Tewari, L. Wang, F. Giuntini, M. Loizidou, A.J. MacRobert, I. M. Eggleston // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14, № 48. –P. 11488–11501.
44. Порфирины: структура, свойства, синтез: [монографии] / К. А. Аскарлов [и др.]; под ред. Н.С. Ениколопяна / Под ред. Ениколопяна Н.С. – М.: Наука. – 1987. – 384 с.
45. Bettelheim A. Electrochemical polymerization of amino-, pyrrole-, and hydroxy-substituted tetraphenylporphyrins / A. Bettelheim, B.A. White, S.A. Raybuck, R.W. Murray // *Inorg. Chem.* – 1987. – Vol. 26, № 7. – P. 1009–1017.
46. Chauhan S.M.S. Microwave-assisted synthesis of 5,10,15, 20-tetraarylporphyrins / S.M.S. Chauhan, B.B. Sahoo, K.A. Srinivas // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 31, № 1(1). – P. 33–37.
47. Sun Z. Synthesis of *p*-substituted tetraphenylporphyrins and corresponding ferric complexes with mixed-solvents method / Z. Sun, Y. She, R. Zhong // *Front. Chem. Eng. China.* – 2009. – Vol. 3, №4. – P. 457–461.
48. Shi D.-F. A novel, high-yielding synthesis of *meso*-substituted porphyrins via the direct arylation of porphine / D.-F.Shi, R.T. Wheelhouse // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 51. – P. 9341–9342.

49. Seyitdanlioglu P. Selective synthesis of 5-aryl-10-(nitromethyl)substituted 15-azatripyrrane, 15-oxatripyrrane and 15-thiatripyrrane: access to nitromethyl functionalized A₃B-porphyrins / P. Seyitdanlioglu, G. Altundal, S. Cinar, C. Unaleroglu // *New J. Chem.* – 2018. – Vol. 42, № 17. – P. 14163–14169.
50. Melomedov J. Porphyrin amino acids–amide coupling, redox and photophysical properties of bis(porphyrin)amides / J. Melomedov, A. Wünsche von Leupoldt, M. Meister, F. Laquai, K. Heinze // *Dalton Trans.* – 2013. – Vol. 42, № 26. – P. 9727–9739.
51. Hatay I. Oxygen Reduction Catalyzed by a Fluorinated Tetraphenylporphyrin Free Base at Liquid/Liquid Interfaces / I. Hatay, B. Su, M.A. Méndez, C. Corminboeuf, T. Khoury, C.P. Gros, M. Bourdillon, M. Meyer, J.-M. Barbe, M. Ersoz, S. Zálíš , Z. Samec, H. Hubert, H.H. Girault // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, № 39. – P. 13733–13741.
52. Kruper W.J. Regiospecific aryl nitration of *meso*-substituted tetraarylporphyrins: a simple route to bifunctional porphyrins / W.J. Kruper, T.A. Chamberlin, M. Kochanny // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, № 11. – P. 2753–2756.
53. Luguya R. Synthesis and reactions of *meso*-(*p*-nitrophenyl)porphyrins / R. Luguya, L. Jaquinod, F.R. Fronczek, M.G. Vicente, K.M. Smith // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 12. – P. 2757–2763.
54. Smith N.W. Efficient nitration of *meso*-tetraphenylporphyrin with nitronium tetrafluoroborate / N.W. Smith, S.V. Dzyuba // *Issue in Honor of Prof. Richard Bartsch ARKIVOC.* – 2010. – Vol. 10, № 7. – P. 10–18.
55. Meng G.G. Porphyrin chemistry pertaining to the design of anti-cancer drugs; part 1, the synthesis of porphyrins containing *meso*-pyridyl and *meso*-substituted phenyl functional groups / G.G. Meng, B.R. James, K.A. Skov // *Can. J. Chem.* – 1994. – Vol. 72, № 9. – P. 1894–1909.
56. Yamashita K. Metal-free synthesis of *meso*-aminoporphyrins through reduction of *meso*-azidoporphyrins generated *in situ* by nucleophilic

- substitution reactions of *meso*-bromoporphyrins / K. Yamashita, K. Kataoka, S. Takeuchi, K.J. Sugiura // *Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81, № 22. – P. 11176–11184.
57. Ol'shevskaya V.A. Fluorinated maleimide-substituted porphyrins and chlorins: synthesis and characterization / V.A. Ol'shevskaya, E.G. Kononova, A.V. Zaitsev // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 15. – P. 2704–2709.
58. Rodrigues J.M.M. New porphyrin derivatives for phosphate anion sensing in both organic and aqueous media / J.M.M. Rodrigues, A.S.F. Farinha, P.V. Muteto, S.M. Woranovicz-Barreira, F. A. Almeida Paz, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, A.C. Tomé, M.T.S.R. Gomes, J.L. Sessler, J.P.C. Tomé // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50, № 11. – P. 1359–1361
59. Staegemann M.H. A toolset of functionalized porphyrins with different linker strategies for application in bioconjugation / M.H. Staegemann, S. Gräfe, R. Haag, A. Wiehe // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14, № 38. – P. 9114–9132.
60. Esdaile L.J. New palladium catalysed reactions of bromoporphyrins: synthesis and crystal structures of nickel(II) complexes of primary 5-aminoporphyrin, 5,5'-bis(porphyrinyl) secondary amine, and 5-hydroxyporphyrin / L.J. Esdaile, M.O. Senge, D.P. Arnold // *Chem. Commun.* – 2006. – Vol. 40. – P. 4192–4194.
61. Mikhalitsyna E.A. Palladium-catalyzed amination of *meso*-(bromophenyl)porphyrins with diamines and azamacrocycles / E.A. Mikhalitsyna, V.S. Tyurin, V.N. Khrustalev, I.S. Lonin, I.P. Beletskaya // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 9. – P. 3563–3575
62. Yakushev A.A. Palladium- and Copper-catalyzed amination of halogenophenyl substituted porphyrins for the synthesis of porphyrin-azacrown ethers conjugates and evaluation of their sensing properties / A.A. Yakushev, A.D. Averin, O.A. Maloshitskaya, S.A. Syrbu, O.I. Koifman, I.P. Beletskaya // *Macroheterocycles* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 65–72

63. Imahori H. Linkage and solvent dependence of photoinduced electron transfer in zincporphyrin-C₆₀ dyads / H. Imahori // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 118, №47. – P. 11771–11782.
64. Fungo F. Synthesis of porphyrin dyads with potential use in solar energy conversion / F. Fungo, L.O. Otero, L. Sereno, J.J. Sillber, E.D. Durantini // J. Mater. Chem. – 2000. – Vol. 10, № 3. – P. 645– 650.
65. Жданова К.А. Синтез аминоксодержащих мезо-арилзамещенных порфиринов и их конъюгатов с клозо-декаборатным анионом / К.А. Жданова, А.П. Жданов, А.В. Ежов, Н.А. Брагина, К.Ю. Жижин, И.П. Ушакова, А.Ф. Миронов, Н.Т. Кузнецов // Изв. АН, серия Хим. – 2014. – Т.1. – С. 194–200.
66. Lavallee D.K. Synthesis and properties of new cationic-periphery porphyrins, tetrakis(*p*-(aminomethyl)phenyl)porphyrin and N-methyltetrakis(*p*-(aminomethyl)phenyl)porphyrin / D.K. Lavallee, Z. Xu, R. Pina // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 22. – P. 6000–6008.
67. Ezhov A.V. Synthesis of new bioinorganic systems based on nitrilium derivatives of *closo*-decaborate anion and *meso*-arylporphyrins with pendant amino groups / A.V. Ezhov, F.Yu. Vyal'ba, I.N. Kluykin, K.A. Zhdanova, N.A. Bragina, A.P. Zhdanov, K.Yu. Zhizhin, A.F. Mironov, N.T. Kuznetsov // Macroheterocycles. – 2017. – Vol. 10, № 4–5. – 505–509.
68. Treibs A. Über die synthese und die elektronenspektren ms-substituierter porphine / A.Treibs, N. Häberle // Lieb. Ann. Chem. Bd. – 1968. – Vol. 718, № 1. – P. 183–207.
69. Adler A.D. A simplified synthesis for *meso*-tetraphenylporphine / A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff // J. Org. Chem. – 1967. – Vol.32, № 2. – P. 476–476.
70. Lindsey J.S. Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions / J.S. Lindsey, H.C. Hsu, I.C. Schreiman // Tetrahedron Lett. – 1986. – Vol. 27, № 41. – P. 4969–4970.

71. Litter B.J. Investigation of conditions giving minimal scrambling in the synthesis of *trans*-porphyrins from dipyrromethanes and aldehydes / B.J. Litter, Y.Z. Ciringh, J.S.Lindsey // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 2864–2872.
72. Şen P. Fluorescence and FTIR spectra analysis of *trans*-A₂B₂-substituted di- and tetra-phenyl porphyrins / P. Şen, C. Hirel, C. Andraud, C. Aronica, Y. Bretonnière, A. Mohammed, H. Ågren, B. Minaev, V. Minaeva, G. Baryshnikov, H.-H. Lee, J. Duboisset, M Lindgren // *Materials.* – 2010. – Vol. 3, № 8. – P. 4446–4475.
73. Uemura S. Nitration of aromatic hydrocarbons and ipso-nitrosodemetalation of arylmetal compounds in sodium nitrite–trifluoroacetic acid / S. Uemura, A. Toshimitsu, M. Okano // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1978. – Vol. 1. – P. 1076–1079.
74. Łopuszyńska B. Synthesis of highly substituted nitro/halo-*meso*-tetraarylporphyrins by tandem cyclocondensation/aromatic electrophilic nitration reactions / B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski // *Macroheterocycles.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 245–250.
75. Sharma S. Novel 5-benzazolyl-10,15,20-triphenylporphyrins and β,*meso*-benzoxazolyl-bridged porphyrin dyads: Synthesis, characterization and photophysical properties / S. Sharma, M. Nath // *Dyes Pigments.* – 2012. – Vol. 92, № 3. – P.1241–1249.
76. Ostrowski S. Transformation of nitro-5,10,15,20 - tetraarylporphyrins into their amino/nitro - functionalized derivatives / S. Ostrowski, S. Grzyba // *JJC* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 297 – 299.
77. Feng X. An efficient synthesis of highly functionalized asymmetric porphyrins with organolithium reagents / X. Feng, M.O. Senge // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 9. – P. 1030–1038.
78. Urbanska K. Porphyrin-amino acid conjugates / K. Urbanska, M. Pawlicki J. *Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85, № 12. – P. 8196–8202

79. Zakharkin L.I. Synthesis of 5,10,15,20-tetra[3-(*o*- and *m*-carboranyl)butyl]porphyrins containing the C–B σ -bond / L.I. Zakharkin, V.A. Ol'shevskaya, R.P. Evstigneeva, V.N. Luzgina, L.E. Vinogradova, P.V. Petrovskii // Russ. Chem. Bull. – 1998. – Vol. 47. – P. 340–342.
80. Gottumukkala V. Synthesis and cellular studies of an octa-anionic 5,10,15,20-tetra[3,5-(*nido*-carboranylmethyl)phenyl]porphyrin (H₂OCP) for application in BNCT / V. Gottumukkala, R. Luguya, F.R. Fronczek, M.G.H. Vicente // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P. 1633-1640.
81. Easson M.W. Synthesis and *in vitro* properties of trimethylamine and phosphonate-substituted carboranylporphyrins for application in BNCT / M.W. Easson, F.R. Fronczek, T. Jensen, M.G.H. Vicente // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 3191-3208.
82. Ol'shevskaya V.A. Novel boronated derivatives of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin: Synthesis and toxicity for drug-resistant tumor cells / V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, V.N. Luzgina, V.N. Kalinin, A.F. Mironov, J. Hofmann, A.A. Shtil // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 109–120.
83. Евстигнеева Р.П. Синтез карборановых производных 2-(2-карбоксивинил)-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина / Р.П. Евстигнеева, В.Н. Лузгина, А.Ю. Горшков, П.В. Петровский, В.А. Ольшевская, Л.И. Захаркин // Журн. орг. хим. – 2003. – Т. 39, № 1. – С. 151–153.
84. Лузгина В.Н. Синтез борированных производных 5,10,15,20-тетракис(*n*-метоксифенил)порфирина / В.Н. Лузгина, В.А. Ольшевская, А.В. Макаренко, А.Ф. Миронов, В.Н. Калинин // Вестник МИТХТ. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 49-52.
85. Evstigneeva R.P. Carboranylporphyrins for boron neutron capture therapy of cancer / R.P. Evstigneeva, A.V. Zaitsev, V.N. Luzgina, V.A. Ol'shevskaya, A.A. Shtil // Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents. – 2003. – Vol. 3. – P. 383–392.

86. Ol'shevskaya V.A. Novel boronated derivatives of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin: Synthesis and toxicity for drug-resistant tumor cells / Ol'shevskaya V.A., A. V. Zaitsev, V. N. Luzgina, T. T. Kondratieva, O. G. Ivanov, E. G. Kononova, P. V. Petrovskii, A. F. Mironov, V. N. Kalinin, J. Hofmann, A. A. Shtil // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 109–120.
87. Евстигнеева Р.П. Синтез новых анионных клозо-монокарборанилпроизводных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина / Р.П. Евстигнеева, В.А. Ольшевская, В.Н. Лузгина, А.В. Зайцев, Л.И. Захаркин // *Докл. АН.* – 2000. – Т. 375, № 5. – С. 631–633.
88. Шишкин А.А. Медьсодержащий монокарборанилпорфиринопрототипных ДНК-связывающих цитотоксических соединений / А.А. Шишкин, О.Г. Иванов, А.В. Зайцев, Е.Г. Кононова, Е.А. Малинина, В.А. Ольшевская, В.Н. Калинин, И. Гофман, А.А. Штиль // *Докл. АН.* – 2005. – Т. 403, № 6. – С. 833–836.
89. Ol'shevskaya V.A. New carboranylporphyrins based on 2-formyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin and functionally substituted o- and m-carboranes: Synthesis and biological properties / V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, E.G. Kononova, P.V. Petrovskii, E. Hey-Hawkins, A.A. Shtil', V.N. Kalinin // *Doklady Chemistry* – 2007. – Vol. 414, № 1. – P. 120–124.
90. Hao E. Carborane functionalized pyrroles and porphyrins via the Suzuki cross-coupling reaction / E. Hao, F.R. Fronczek, M.G.H. Vicente // *Chem. Commun. (Camb).* – 2006. – Vol. 47. – P. 4900–4902.
91. Clark J.C. Novel carboranylporphyrins for application in boron neutron capture therapy (BNCT) of tumors / J.C. Clark, F.R. Fronczek, M.G.H. Vicente // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 14. – P. 2365–2368.
92. Haushalter R.C. The preparation and characterization of several meso-tetracarboranylporphyrins / R.C. Haushalter, W.M. Butler, R.W. Rudolph // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Vol. 103, № 10. – P. 2620–2627.

93. Kahl S.B. Recent advances in the synthesis of boron-containing steroids and porphyrins / S.B. Kahl // Proc. First Int. Symp. on Neutron Capture Therapy. N.Y. – 1983. – P. 294–303.
94. Kahl S.B. Uptake of a *nido*-carboranylporphyrin by human glioma xenografts in athymic nude mice and by syngeneic ovarian carcinomas in immunocompetent mice / S.B. Kahl, D.D. Joel, M.M. Nawrocky, P.L. Micca, K.P. Tran, G.C. Finkel, D.N. Slatkin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P.7265–7269.
95. Евстигнеева Р.П. Синтез *o*- и *m*-карбораносодержащих производных 5,10,15,20-тетра(*n*-аминофенил)порфирина / Р.П. Евстигнеева, В.Н. Лузгина, В.А. Ольшевская, Л.И. Захаркин // Докл. АН. – 1997. – Т. 357, № 5. – С. 637–639.
96. Ol'shevskaya V.A. A one step synthesis of boronated *meso*-tetraphenylporphyrins / V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, Y.V. Dutikova, V.N. Luzgina, E.G. Kononova, P.V. Petrovsky, V.N. Kalinin // Macroheterocycles. – 2009. – V. 2, №. 3-4. – P. 221–227.
97. Maderna A. Synthesis of a porphyrin-labelled carboranyl phosphate diester: a potential new drug for boron neutron capture therapy of cancer / A. Maderna, R. Huertas, M.F. Hawthorne, R. Luguya, M.G.H. Vicente // Chem. Commun. – 2002. – Vol.16. – P. 1784–1785.
98. Gunnoo S.B. Chemical protein modification through cysteine / S.B. Gunnoo, A. Madder // ChemBioChem – 2016. – Vol. 17. – P. 529–553.
99. Ol'shevskaya V.A. Synthesis and antitumor properties of carborane conjugates of 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin / V.A. Ol'shevskaya, V.N. Luzgina, Y.A. Kurakina, A.V. Makarenkov, P.V. Petrovskii, E.G. Kononova, A.F. Mironov, A.A. Shtil, V.N. Kalinin // Doklady Chemistry – 2012. – Vol.443, Part. 2. – P. 91-96.
100. Ольшевская В.А. Синтез карборановых конъюгатов на основе малеимидного производного 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина / В.А. Ольшевская, А.В. Макаренков, Н.С. Короткова, Е.Г. Кононова, Н.В.

- Коновалова, В.Н. Калинин // Докл. АН. – 2014. – Т. 458, № 1. – С. 47–51.
101. Ladomenou K. “Click”-reaction: an alternative tool for new architectures of porphyrin based derivatives / K. Ladomenou, V. Nikolaou, G. Charalambidis, A. G. Coutsolelos // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 306. – P. 1-42.
102. Dheer D. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments / D. Dheer, V. Singh, R. Shankar // *Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 71. – P. 30–54.
103. Genin M.J. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* / M.J. Genin, D.A. Allwine, D.J. Anderson, M.R. Barbachyn, D.E. Emmert, S.A. Garmon, D.R. Graber, K.C. Grega, J.B. Hester, D.K. Hutchinson, J. Morris, R.J. Reischer, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Stapert, B.H. Yagi // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 5. –P. 953-970.
104. Ma N. The application of click chemistry in the synthesis of agents with anticancer activity / N. Ma, Y. Wang, B.-X. Zhao, W.-C. Ye, S. Jiang // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – Vol. 9. P. 1585–1599.
105. Ольшевская В.А. Синтез борированных порфиринов модификацией 5-(4'-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина / В.А. Ольшевская, Н.С. Короткова, А.В. Макаренков, В.Н. Лузгина, В.Н. Калинин // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* – 2013. – №. 1. – С. 118–123.
106. DiMagno S.G. Fluorinated porphyrins and corroles: synthesis, electrochemistry, and applications / S.G. DiMagno, J.C. Biffinger, H. Sun. In: V. Nenajdenko (Ed.). *Fluorine in heterocyclic chemistry volume 1. 5-Membered heterocycles and macrocycles.* Cham: Springer, 2014. – P. 589–620.

107. Yang S.I. Ground and excited state electronic properties of halogenated tetraarylporphyrins. Tuning the building blocks for porphyrin based photonic devices / S.I. Yang, J. Seth, J.-P. Strachan, S. Gentemann, D.Kim, D. Holten, S.J. Lindsey, D.F. Bocian // *J. Porphyr. Phthalocyanines* – 1999. – Vol. 3, № 2. – P. 117–147.
108. Calvete M.J.F. Tetrapyrrolic Macrocycles: Potentialities in Medical Imaging Technologies / M.J.F. Calvete, A.V.C. Simoes, C.A. Henriques, S.M.A. Pinto, M.M. Pereira // *Curr. Org. Synth.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 127–140.
109. Entract G.M. Development of PDT/PET Theranostics: Synthesis and Biological Evaluation of an ^{18}F -Radiolabeled Water-Soluble Porphyrin / G.M. Entract, F. Bryden, J. Domarkas, H. Savoie, L. Allott, S.J. Archibald, C. Cawthorne, R.W. Boyle // *Mol. Pharm.* – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 4414–4423.
110. Rizvi W. Experimental determination of activation energy of nucleophilic aromatic substitution on porphyrins / W. Rizvi, E. Khwaja, S. Siddiqui, N.V.S.D.K. Bhupathiraju, C.M. Drain // *J. Chem. Educ.* – 2017. – Vol. 95, № 1. – P. 164-168.
111. Bhupathiraju N.V. Synthesis and *in vitro* evaluation of BBB permeability, tumor cell uptake, and cytotoxicity of a series of carboranylporphyrin conjugates / N.V. Bhupathiraju, X. Hu, Z. Zhou, F.R. Fronczek, P.O. Couraud, I.A. Romero, B. Weksler, M.G. Vicente // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol.57. – P. 6718–6728.
112. Ольшевская В.А. Синтез и противоопухолевые свойства новых тетраакис[4-(*κ*-клозо-карборанилтио)тетрафторфенил]порфиринов / В.А. Ольшевская, А.В. Зайцев, В.Н. Калинин, А.А. Штиль // *Изв. АН., Сер. Хим.* – 2014, №. 4. – С. 2383–2387.
113. Ольшевская В.А. Синтез борированных порфиринов и хлоринов через региоселективное замещение атома фтора в пентафторфенилпорфиринах при действии литийкарборанов / В.А.

- Ольшевская, А.В. Зайцев, А.Л. Сиган, Е.Г. Кононова, П.В. Петровский, Н.Д. Чкаников, В.Н. Калинин // Докл. АН. – 2010. – Т. 435, № 6. – С. 755–759.
114. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of boronated *meso*-arylporphyrins via copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction and their binding ability towards albumin and low density lipoproteins / V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, A.V. Makarenkov, E.G. Kononova, A.A. Markova, A.A. Kostyukov, A.E. Egorov, M.A. Klimovich, O.A. Koroleva, V.A. Kuzmin // J. Organomet. Chem. – 2020. – Vol. 916, № 14. – P. 121248.
115. Bhupathiraju N.V. Synthesis and cellular studies of polyamine conjugates of a mercaptomethyl-carboranylporphyrin / N.V. Bhupathiraju, M.G.H. Vicente // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – P. 485–495.
116. Zhang J. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy / J. Zhang, C. Jiang, J.P.F. Longo, R.B. Azevedo, H. Zhang, L.A. Muehlmann // APSB – 2018. – Vol. 8, №2. – P. 137-146.
117. Silva A.M.G. *meso*-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions / A.M.G Silva, A.C. Tomé, M.G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro // Chem. Commun. –1999. –Vol 17. P. 1767–1768.
118. Hao E. Synthesis and biological investigations of tetrakis(*p*-carboranylthio-tetrafluorophenyl)chlorin (TPFC) / E. Hao, E. Friso, G. Miotto, G. Jori, M. Soncin, C. Fabris, M. Sibrian-Vazquez, Vicente M.G.H. // Org. Biomol. Chem. – 2008. – Vol. 6. – P. 3732–3740.
119. Hiramatsu R. *Tetrakis(p*-carboranylthio-tetrafluorophenyl)chlorin (TPFC): application for photodynamic therapy and boron neutron capture therapy / R. Hiramatsu, S. Kawabata, H. Tanaka, Y. Sakura, M. Suzuki, K. Ono, S.I. Miyatake, T. Kuroiwa, E. Hao, M.G.H. Vicente // J. Pharm. Sci. – 2015. – Vol.104, № 3. – P. 962–970.

120. Rokitskaya T.I. Boronated derivatives of chlorin e6 and fluoride-containing porphyrins as penetrating anions: a study using bilayer lipid membranes / T.I. Rokitskaya, A.V. Zaitsev, V.A. Ol'shevskaya, V.N. Kalinin, M.M. Moisenovich, I.I. Agapov, Y.N. Antonenko // *Biochem. (Mosc)*. – 2012. – Vol. 77. – P. 975–982.
121. Ol'shevskaya V.A. The Synthetic Fluorinated Tetracarboranylchlorin As A Versatile Antitumor Photoradiosensitizer / V.A. Ol'shevskaya, A.V.Zaitsev, A.S. Petrova, A.Yu. Arkhipova, M.M. Moisenovich, A.A. Kostyukov, A.E. Egorov, O.A. Koroleva, G.V. Golovina, Y.L. Volodina, E.V. Kalinina, V.A. Kuzmin, Y. Sakurai, H. Tanaka, N. Miyoshi, A.A. Shtil // *Dyes Pigments*. – 2021. – Vol. 186. – P. 108993.
122. Борированные производные фторированных бактериохлоринов и их металлокомплексов, обладающие противоопухолевой активностью // Патент RU2615770C1 2017 / Зайцев А.В., Ольшевская В.А., Петрова А.С., Штиль А.А., Калинин В.Н.
123. Casini A. Sulfonamides and sulfonylated derivatives as anticancer agents / A. Casini, A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, C. Supuran // *Curr. Cancer Drug Targets* – 2002. – Vol. 2, № 1– P. 55–75.
124. Pucelik B. Properties of halogenated and sulfonated porphyrins relevant for the selection of photosensitizers in anticancer and antimicrobial therapies / B. Pucelik, R. Paczyński, G. Dubin, M. M. Pereira, L.G. Arnaut, J.M. Dąbrowski // *PLOS ONE* – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0185984.
125. Adler A.D. Simplified synthesis for *meso*-tetraphenylporphine / A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L.J. Korsakoff // *J. Org. Chem.* – 1967. – Vol. 32, №15. – P. 476.
126. Lindsey J.S. Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions / J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 5. – P. 827–836.

127. Lv Y. A porphyrin-based chemosensor for colorimetric and fluorometric detection of cadmium(II) with high selectivity / Y. Lv, L. Wu, W. Shen, J. Wang W., G. Xuan, X. Sun // *J. Porphyr. Phthalocyanines*. – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 769–774.
128. Pal B. Versatile Reagent for Reduction of Azides to Amines / B. Pal, J. Parasuraman, V.S. Giri // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 7. – P. 1317–1323.
129. Ol'shevskaya V.A. β -Maleimide substituted *meso*-arylporphyrins: Synthesis, transformations, physico-chemical and antitumor properties / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, A.S. Radchenko, A.A. Ramonova, A.S. Petrova, V.V. Tatarskiy, A.V. Zaitsev, E.G. Kononova, N.S. Ikonnikov, A.A. Kostyukov, A.E. Egorov, M.M. Moisenovich, V.A. Kuzmin, N.A. Bragina, A.A. Shtil // *Dyes Pigments*. – 2019. – Vol. 171. – P. 107760.
130. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of sulfonamide derivatives of carboranyl porphyrins based on 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercapto carboranes / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, Y.A. Borisov, E.G. Rys, E.S. Kolotova, A.A. Shtil // *Macroheterocycles*. – 2018. – Vol. 11, № 3. P. 251–256.
131. Ol'shevskaya V.A. Fluorinated derivatives of *meso*-(aminophenyl)porphyrins: Synthesis and some transformation / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, E.G. Rys, N.A. Bragina // *J. Porphyr. Phthalocyanines*. – 2018. – Vol. 22, № 11. – P. 989–996.
132. Егоров А.Е. Взаимодействие триплетного состояния модифицированного порфиринового красителя с нитроксильным радикалом / А.Е. Егоров, А.А. Костюков, В.М. Алпатова, В.А. Ольшевская, В.А. Кузьмин // *Химия высоких энергий* – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 98–100.
133. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of maleimide-functionalized carboranes and their utility in Michael addition reactions / V.A. Ol'shevskaya, V.M.

- Alpatova, A.V. Makarenkov, E.G. Kononova, A.F. Smol'yakov, A.S. Peregudov, E.G. Rys // *New J. Chem.* – 2021. – Vol. 45. – P. 12159-12167.
134. Алпатова В.М. Синтез малеимидсодержащих карборанилпорфиринов / В.М. Алпатова, К.А. Жданова, Н.А. Брагина, В.А. Ольшевская // III Школа-конференция для молодых ученых Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы (с международным участием): Тезисы докладов, 25-28 октября 2021, Казань, Россия, 2021. С. 58.
135. Eldehna W.M. Tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX and XII inhibitory properties of certain isatin-bearing sulfonamides endowed with *in vitro* antitumor activity towards colon cancer / W.M. Eldehna, A. Nocentini, S.T. Al-Rashood, G.S. Hassan, H.M. Alkahtani, A.A. Almehizia, A.M. Reda, H.A. Abdel-Aziz, C.T. Supuran // *Bioorg. Chem.* – 2018. – Vol. 81. – P. 425-432.
136. Eze F.U. New carboxamides bearing benzenesulphonamides: Synthesis, molecular docking and pharmacological properties / F.U. Eze, U.C. Okoro, D.I. Ugwu, S.N. Okafor // *Bioorg. Chem.* – 2019. Vol. 92. – P. 103265.
137. Dvořanová J. Sulfonamido carboranes as highly selective inhibitors of cancer-specific carbonic anhydrase IX / J. Dvořanová, M. Kugler, J. Holub, V. Šícha, V. Das, J. Nekvinda, S. El Anwar, M. Havránek, K. Pospíšilová, M. Fábry, V. Král, M. Medvedíková, S. Matějková, B. Lišková, S. Gurská, P. Džubák, J. Brynda, M. Hajdúch, B. Grüner, P. Řezáčová // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 200. – P. 112460.
138. Alberti D. In vitro and in vivo BNCT investigations using a carborane containing sulfonamide targeting CAIX epitopes on malignant pleural mesothelioma and breast cancer cells / D. Alberti, A. Michelotti, A. Lanfranco, N. Protti, S. Altieri, A. Deagostino, S. Geninatti Crich // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol 10, № 1. – P. 19274.

139. Plešek J. Chemistry of 9-mercapto-1,7-dicarba-closo-dodecaborane / J. Plešek, Z. Janoušek, S. Heřmánek // Collection Czechoslovak. Chem. Commun. – 1978. – Vol. 43, Is. 5. – P. 1332–1334.
140. Zakharkin L.I. Synthesis and some reactions of mercapto derivatives of bareness / L.I. Zakharkin, G.G.Zhigareva // Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) – 1967. – Vol. 16, № 6. – P. 1308-1310.
141. Aziz J. Sulfinat derivatives: dual and versatile partners in organic synthesis / J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze // Org. Biomol. Chem. – 2014. – Vol. 12, № 48. P. 9743–9759.
142. Massah A.R. A green, mild and efficient one-pot method for the synthesis of sulfonamides from thiols and disulfides in water / A.R.Massah, S. Sayadia, S. Ebrahimi // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2. – P. 6606–6616.
143. O'Hagan D. Fluorine in Health Care: Organofluorine Containing Blockbuster Drugs / D. O'Hagan // J. Fluorine Chem. – 2010. – Vol. 131, № 11. – P. 1071–1081.
144. Zhou Yu. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas / Yu. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J.L. Aceña, V.A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116, № 2. – P. 422–518.
145. Isanbor C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / C. Isanbor, D. O'Hagan // J. Fluorine Chem. – 2006. – Vol. 127, № 3. – P. 303–319.
146. Purser S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur // Chem. Soc. Rev. – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 320–330.
147. Wang L. Synthesis and characterization of novel porphyrin Schiff bases / L. Wang, Y. Feng, J. Xue, Y. Li // J. Serb. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 73. – P. 1–6.

148. Periasamy M. Methods of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis / M. Periasamy, M. Thirumalaikumar // J. Organomet. Chem. – 2000. – Vol. 609, № 1–2. – P. 137–151.
149. Zakharkin L.I. Synthesis and some reactions of 3-amino-*o*-carboranes / L.I. Zakharkin, V.N. Kalinin, V.V. Gedymin // J. Organomet. Chem. – 1969. – Vol. 16, № 3. – P. 371–379.
150. van Esch J.H. UV-Vis, Fluorescence, and EPR Studies of Porphyrins in Bilayers of Dioctadecyldimethylammonium Surfactants / J.H. van Esch, M.C. Feiters, A.M. Peters, R.J.M. Nolte // J. Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98, № 21. – P. 5541–5551.
151. Parr R.G., Yang W. (Eds.). Density-functional theory of atoms and molecules. – Oxford: Oxford University Press, 1989. – 333p.
152. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A.D. Becke // Phys. Rev. A Gen. Phys. – 1988. – Vol. 38. – P. 3098–3100.
153. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // Phys. Rev. B Condens. Matter. – 1988. – Vol. 37. – P. 785–789.
154. Frisch, M. J. Gaussian 09, Rev. D.01 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski,

- R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox // Gaussian Inc. Wallingford CT. – 2009.
155. Gouterman M. Optical Spectra and electronic structure of porphyrins and related rings. In: D. Dolphin (Ed.). The porphyrins, volume III: physical chemistry, Part A. – New York: Academic Press, 1978. – P. 1–165.
156. Gouterman M., Rentzepis P.M., Straub K.D. (Eds.). Porphyrins. Excited states and dynamics. – Washington: ACS Symposium Series, Amer. Chemical Society, 1986. – 371 p.
157. Quimby D.J. Luminescence studies on several tetraarylporphins and their zinc derivatives / D.J. Quimby, F.R. Longo // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97, № 18. – P. 5111–5117.
158. Uttamlal M. The excitation wavelength dependent fluorescence of porphyrins / M. Uttamlal, A.S. Holmes-Smith // Chem. Phys. Lett. – 2008. – Vol. 454, № 4–6. – P. 223–228.
159. Dąbrowski J.M. Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers / J.M. Dąbrowski, B. Pucelik, A. Regiel-Futyra, M. Brindell, O. Mazuryk, A. Kyzioł, G. Stochel, W. Macyk, L.G. Arnaut // Coord. Chem. Rev. – 2016. – Vol. 325. – P. 67–101.
160. Zhang, Z. Human serum albumin-based dual-agent delivery systems for combination therapy: acting against cancer cells and inhibiting neovascularization in the tumor microenvironment / Z. Zhang, J. Zhang, M. Jiang, L. Zhao, S. Li, H. Sun, F. Yang, H. Liang // Mol. Pharmaceutics. – 2020. – Vol.17, № 4. – P. 1405–1414.
161. Golovina G.V. Differential binding preference of methylpheophorbide a and its diboronated derivatives to albumin and low density lipoproteins / G.V. Golovina, G.N. Rychkov, V.A. Ol'shevskaya, A.V. Zaitsev, V.N. Kalinin, V.A. Kuzmin, A.A. Shtil // Anti Cancer Agents Med. Chem. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 639–646.

162. Moisenovich M.M. Novel photosensitizers trigger rapid death of malignant human cells and rodent tumor transplants via lipid photodamage and membrane permeabilization / M.M. Moisenovich, V.A. Ol'shevskaya, T.I. Rokitskaya, A.A. Ramonova, R.G. Nikitina, A.N. Savchenko, V.V. Tatarskiy, M.A. Kaplan, V.N. Kalinin, E.A. Kotova, O.A. Uvarov, I.I. Agapov, Yu.N. Antonenko, A.A. Shtil // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, Iss. 9. – e12717.
163. Zhang Y. Plasma membrane changes during programmed cell deaths / Y. Zhang, X. Chen, C. Gueydan, J. Han // Cell Res. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 9–21.
164. Lakowicz J.R. (Ed.) Principles of fluorescence spectroscopy. 3rd ed. – New York: Springer, 2006. – 26 p.
165. Brouwer A.M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report) / A.M. Brouwer // Pure Appl. Chem. – 2011. – Vol. 83, №12. – P. 2213-2228.
166. Wilkinson F. Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. An expanded and revised compilation / F. Wilkinson, W.P. Helman, A.B. Ross // J. Chem. Ref. Data – 1995. – Vol. 24, №2. – P. 663-677.
167. Mathai S. Singlet oxygen quantum yields of potential porphyrin-based photosensitisers for photodynamic therapy / S. Mathai, T.A. Smith, K.P. Ghiggino // Photochem. Photobiol. Sci. – 2007. – Vol. 6, №9. – P. 995-1002.
168. Shimizu O. Absolute quantum yields and lifetimes of photosensitized phosphorescence of singlet oxygen $O_2(^1\Delta_g)$ in air-saturated aqueous and organic solutions of phenalenone / O. Shimizu, J. Watanabe, K. Imakubo, S. Naito // Chem. Lett. – 1999. – Vol. 28, №1. – P.67-68.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах:

1. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of sulfonamide derivatives of carboranyl porphyrins based on 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercapto carboranes / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, Y.A. Borisov, E.G. Rys, E.S. Kolotova, A.A. Shtil // *Macroheterocycles* – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 251–256.
2. Ol'shevskaya V.A. Fluorinated derivatives of *meso*-(aminophenyl)porphyrins: Synthesis and some transformation / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, E.G. Rys, N.A. Bragina // *J. Porphyr. Phthalocyanine* – 2018. – Vol. 22, № 11. – P. 989–996.
3. Ol'shevskaya V.A. β -Maleimide substituted *meso*-arylporphyrins: Synthesis, transformations, physico-chemical and antitumor properties / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, A.S. Radchenko, A.A. Ramonova, A.S. Petrova, V.V. Tatarskiy, A.V. Zaitsev, E.G. Kononova, N.S. Ikonnikov, A.A. Kostyukov, A.E. Egorov, M.M. Moisenovich, V.A. Kuzmin, N.A. Bragina, A.A. Shtil // *Dyes Pigments* – 2019. – Vol. 171. – P. 107760.
4. Zaitsev A.V. Photosensitizers based on carborane conjugates of *meso*-arylporphyrins/chlorins and dipyrromethenes for photodynamic and boron neutron capture therapy / A.V. Zaitsev, V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya // *INEOS OPEN* – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. 188–199.
5. Егоров А.Е. Взаимодействие триплетного состояния модифицированного порфиринового красителя с нитроксильным радикалом / А.Е. Егоров, А.А. Костюков, В.М. Алпатова, В.А. Ольшевская, В.А. Кузьмин // *Хим. Выс. Энергий* – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 98–100.
6. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of maleimide-functionalized carboranes and their utility in Michael addition reactions / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, A.V. Makarenkov, E.G. Kononova, A.F. Smol'yakov, A.S. Peregudov, E.G. Rys // *New J. Chem.* – 2021.– Vol. 45. – P. 12159-12167.

Тезисы конференций:

1. Алпатова В.М. Синтез сульфамидных производных на основе 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина и меркаптокарборанов / В.А. Ольшевская, Н.В. Коновалова, В.М. Алпатова, Е.Г. Кононова, В.Н. Калинин // XII Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-12): Тезисы докладов, 08 – 13 февраля 2016 г., Иваново, Россия, 2016. С. 153.
2. Ольшевская В.А. Синтез фторсодержащих карборанилпорфиринов на основе аминопроизводных тетрафенилпорфирина / В.А. Ольшевская, В.М. Алпатова, Е.Г. Кононова, Н.В. Коновалова // Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения проф. Н.А. Преображенского: Тезисы докладов, 20 октября 2016 г., Москва, Россия, 2016. С. 91.
3. Алпатова В.М. Синтез карборановых конъюгатов фторсодержащих мезо-арилпорфиринов / В.М. Алпатова, В.А. Ольшевская, Е.Г. Кононова, Н.А. Брагина, Н.В. Коновалова // XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): Тезисы докладов, 23 – 25 апреля 2019 г., Нижний Новгород, Россия, 2019. С. 42.
4. Alpatova V.M. Carborane conjugates of porphyrins based on *meso*-aminophenylporphyrin and mercapto-carboranes / V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya, E.G. Kononova, N.A. Bragina, N.V. Konovalova // XIII International conference “Synthesis and application of porphyrins and their analogues”: Book of abstracts, 24 –27 June 2019, "Silver Plyos", Kostroma, Russia, 2019. P. 82.
5. Alpatova V.M. New porphyrin conjugates on the base of 5-(4'-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercapto carboranes for use in PDT and BNCT / V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya, E.G. Kononova, N.A. Bragina, N.V. Konovalova // VI Научная конференция армянского химического общества (с международным участием) «Вызовы XXI века»: Тезисы докладов, 7 – 12 октября 2019 г., Ереван, Армения, 2019. С. 130.

6. Alpatova V. Carborane conjugates of β - and *meso*-maleimide-substituted porphyrins and chlorins: synthesis and biological properties / V. Alpatova, A. Zaitsev, A. Radchenko, A. Kostyukov, A. Petrova, V. Kuzmin, A. Shtil, V. Ol'shevskaya // International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019": Book of abstracts, 18 – 22 November 2019, Moscow, Russia, 2019. P. 131.
7. Алпатова В.М. Малеимидзамещенные порфирины и хлорины: синтез, превращения и биологические свойства / В.М. Алпатова, А.В. Зайцев, А.С. Петрова, А.А. Штиль, В.А. Ольшевская // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): Тезисы докладов, 21 – 23 апреля 2020 г., Нижний Новгород, Россия, 2020. С. 41.
8. Коновалова Н.В. *мезо*-Тетраарилпорфирины с функциональными нитро- и аминогруппами: стратегии синтеза и использование для создания молекулярных ансамблей / Н.В. Коновалова, В.А. Ольшевская, В.М. Алпатова // VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов, и фталоцианинов: Тезисы докладов, 20 – 24 сентября 2020 г., Туапсе, Россия, 2020. С. 23.
9. Алпатова В.М. β -Малеимидзамещенные *мезо*-арилпорфирины: синтез, превращения и противоопухолевые свойства / В.М. Алпатова, А.В. Зайцев, А.С. Петрова, Н.А. Брагина, А.А. Штиль, В.А. Ольшевская // VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов, и фталоцианинов: Тезисы докладов, 20 – 24 сентября 2020 г., Туапсе, Россия, 2020. С. 90.
10. Алпатова В.М. Малеимидзамещенные карбораны: синтез и реакции с *S*-нуклеофилами / В.М. Алпатова, А.В. Макаренков, Е.Г. Рыс, Е.Г. Кононова, В.А. Ольшевская // Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии (СПОХ-2021)», посвященная 90-й годовщине со дня рождения академика В.А. Коптюга: Тезисы докладов, 9 – 11 июня 2021 г., Новосибирск,

Россия, 2021. С. 66.

11. Alpatova V. Synthesis, transformations and antitumor properties of new β -maleimide substituted *meso*-arylporphyrins / V. Alpatova, A. Zaitsev, A. Petrova, A. Egorov, A. Kostyukov, V. Kuzmin, N. Bragina, A. Shtil, V. Ol'shevskaya // The 45th FEBS Virtual Congress, 3-8 July 2021, Ljubljana, Slovenia, FEBS Open Bio, 11, 2021. P-06.2-25.
12. Алпатова В.М. Синтез малеимидсодержащих карборанилпорфиринов / В.М. Алпатова, К.А. Жданова, Н.А. Брагина, В.А. Ольшевская // III Школа-конференция для молодых ученых Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы (с международным участием): Тезисы докладов, 25-28 октября 2021, Казань, Россия, 2021. С. 58.