

Н. В. Русакова, Н. Н. Семенишин, Ю. В. Коровин

Новый класс моно-, гомо- и гетеробиядерных комплексов лантанидов с порфиринами, модифицированными аминополикарбоновыми кислотами, как основа полифункциональных спектроскопических зондов

(Представлено академиком НАН Украины С. А. Андронатом)

Отримано нові моно-, бі- та гетероядерні комплекси лантанідів з порфіринами, функціоналізованими замісниками на основі етилендіамінтетраоцтової й діетилентріамінпентаоцтової кислот. Вивчено спектрально-люмінесцентні властивості синтезованих сполук.

Лантанид-порфирины благодаря своим специфическим люминесцентным и магнитным свойствам перспективны в качестве агентов для люминесцентной диагностики (ЛД), фотодинамической терапии (ФДТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2]. Однако эти комплексы термодинамически менее стабильны по сравнению с уже существующими соединениями для указанных методов. В связи с этим очевидна актуальность получения новых устойчивых лантанидсодержащих комплексов, в которых порфириновый лиганд модифицирован заместителями, способными эффективно координировать ионы лантанидов, каковыми являются, в частности, аминополикарбоксилаты [3].

Цель нашей работы — получение порфиринов, модифицированных аминополикарбоновыми кислотами (АПК), позволяющих проводить комплексообразование отдельно или одновременно по двум координационным центрам: порфириновому и аминополикарбоновому, получение моно-, би- и гетероядерных комплексов лантанидов на основе модифицированных порфиринов, исследование их спектрально-люминесцентных характеристик.

Хлориды лантанидов общей формулы $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Ln — Nd, Yb, Lu) готовили, исходя из их оксидов (99,8%). Ацетилацетонаты лантанидов общей формулы $\text{LnAcac}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Acac — ацетилацетонат) получали из соответствующих хлоридов. Хлориды меди и цинка (Merck), пиррол (Merck), диангидриды этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) и диэтилентриаминпентауксусной (ДТПА) кислот (Aldrich) использовались без дополнительной очистки. мезо-Тетрафенилпорфирин (ТФП) и 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (АТФП) получали аналогично методике [4], комплексы Yb-ТФП(Acac), Yb-АТФП(Acac), Yb-ДТПА и Nd-ДТПА, — согласно работам [5, 6].

Лиганды ТФП-ЭДТА и ТФП-ДТПА (рис. 1, соединения *a* и *b* соответственно) получали, согласно [7]. Т.пл.(ТФП-АПК) > 300 °С. Данные элементного анализа ТФП-ЭДТА: рассчитано — С 71,75%, Н 5,02%; найдено — С 71,46%, Н 5,18%. ТФП-ДТПА: рассчитано — С 69,17%, Н 5,40%; найдено — С 68,96%, Н 5,31%. В масс-спектре ФАВ ТФП-ЭДТА присутствует пик молекулярного иона с $M/z = 904$, ТФП-ДТПА — $M/z = 1005$; ПМР: ТФП-ЭДТА (CDCl_3), м. д. –2,93 (2H, s, пиррол-NH), 10,6 (3H, s, COOH), 7,77 (11H, b, *m*- и *n*-фенил), 8,21 (8H, b, *o*-фенил), 3,3–4,1 (12H, b, –CH₂–), 6,70 (1H, s, –CONH–), 8,84 (8H,

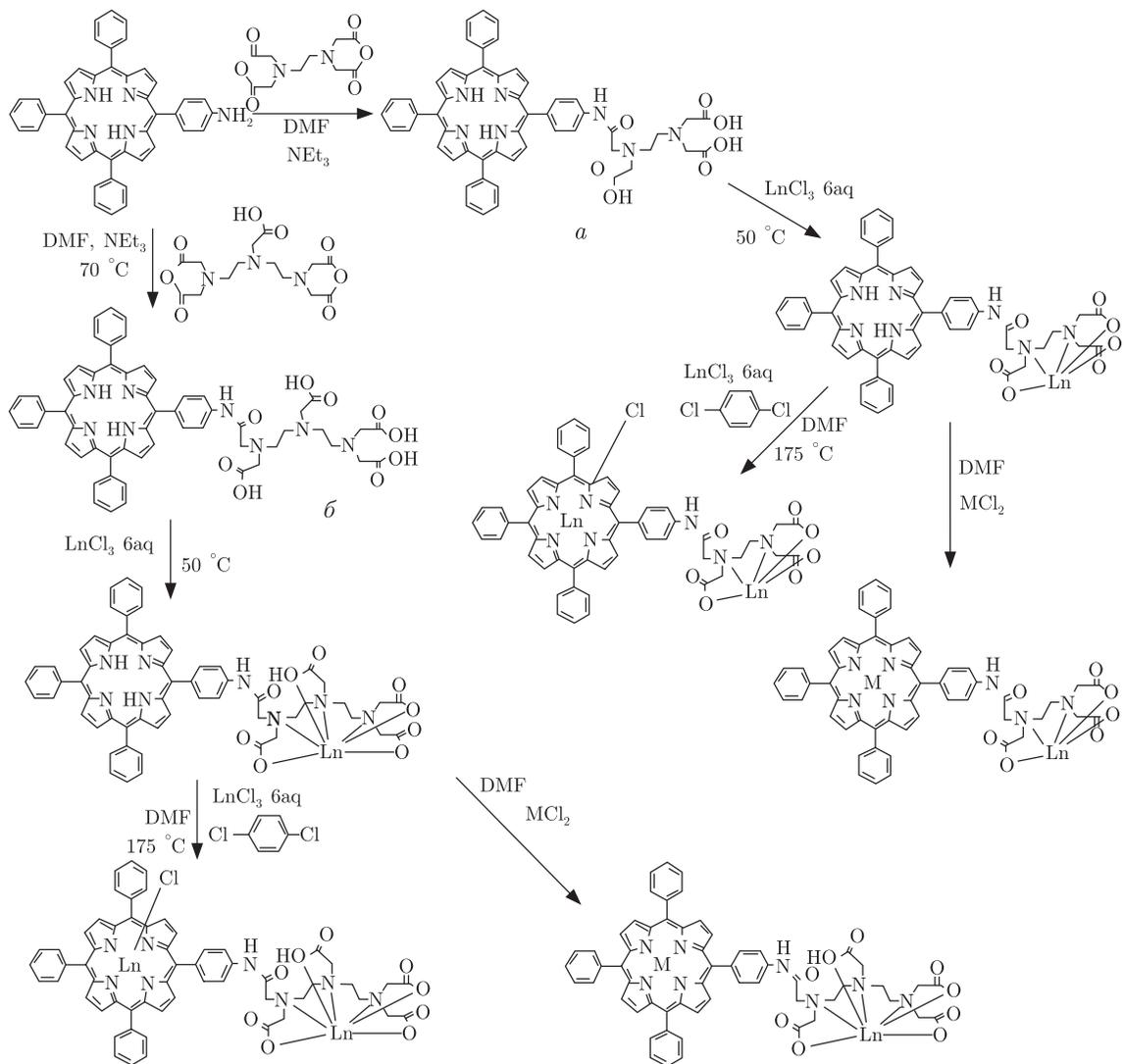


Рис. 1. Схема синтеза функционализированных порфиринов и комплексов на их основе

s, пиррол-Н). ТФП-ДТПА (DMSO-d₆), м. д. -2,93 (2H, s, пиррол-NH), 10,6 (4H, s, COOH), 7,84 (11H, b, *m*- и *n*-фенил), 8,22 (8H, b, *o*-фенил), 3,15–3,80 (18H, b, -CH₂-), 6,70 (1H, s, -CONH-), 8,83 (8H, s, пиррол-Н). ИК (KBr, ν , см⁻¹): ТФП-ЭДТА – 1405–1430 (δ_{COOH}), 1285 ($\nu_{\text{C-O}}$), 3715 ($\nu_{\text{N-H}}$), 975, 960 ($\delta_{\text{N-H}}$); ТФП-ДТПА – 1620–1670 (δ_{COOH}), 1310 ($\nu_{\text{C-O}}$), 3740 ($\nu_{\text{N-H}}$), 980, 965 ($\delta_{\text{N-H}}$).

Моноядерные комплексы лантанидов общей формулы Ln-ТФП-ДТПА (Ln-ТФП-ЭДТА), где лантанид координирован только по АПК-фрагменту, получали взаимодействием хлоридов лантанидов с ТФП-ДТПА (ТФП-ЭДТА) в среде ДМФА (см. рис. 1) при нагревании до 50 °С и перемешивании в течение 30 мин. Смесь обрабатывали водой, сырой продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ДМФА – вода, выход 93–95%. Т.пл.(ТФП-АПК-Ln) > 300 °С. В масс-спектрах ФАВ всех моноядерных комплексов присутствует пик молекулярного иона. ИК (KBr, ν , см⁻¹): ТФП-ЭДТА-Yb 1375 ($\delta_{\text{COO-}}$), 3710 ($\nu_{\text{N-H}}$); ТФП-ДТПА-Yb 1595 ($\delta_{\text{COO-}}$), 3735 ($\nu_{\text{N-H}}$). В спектрах ПМР Lu-комплекс-

сов, в отличие от спектров исходных лигандов, присутствует сигнал протона только одной СООН-группы.

Синтез биядерных комплексов Ln₂-ТФП-ДТПА (Ln₂-ТФП-ЭДТА) осуществляли, согласно [5] (см. рис. 1). В качестве растворителя была использована смесь 1,4-дихлоробензол-ДМФА, так как синтез в 1,2,4-трихлорбензоле (214 °С) приводит к деструкции функционализированных порфиринов. Взаимодействие проходит в течение 22–25 ч в атмосфере азота с 10–15-кратным избытком хлорида лантанида. Ход комплексообразования оценивали спектрофотометрически, выход 60–62%. Т.пл.(ТФП-АПК-Ln₂) > 300 °С. В масс-спектрах FAB присутствует интенсивный пик фрагмента Ln-ТФП — $M/z = 787$ для Yb-комплекса и $M/z = 788$ для Lu-комплекса. Спектры ПМР биядерных комплексов лютеция отличаются от спектров соответствующих моноядерных комплексов только отсутствием сигнала протонов NH-групп пиррольных фрагментов порфирина.

При модификации порфирина фрагментом ДТПА (или ЭДТА) в электронных спектрах поглощения (ЭСП) незначительный батохромный сдвиг (табл. 1), по сравнению с исходным АТФП, претерпевает только первая полоса в видимой области ($\Delta\lambda = 5$ нм), которая является наиболее чувствительной к изменению пространственной структуры лиганда.

При комплексообразовании с ионами лантанидов ЭСП свободных лигандов закономерно изменяются за счет нарушения планарности порфиринового макроцикла — происходит вырождение четырех полос в видимой области в две и батохромные ($\Delta\lambda = 7–10$ нм) сдвиги полос Core. Подобные изменения наблюдаются для всех комплексов, в которых ион лантанида входит в порфириновое кольцо: Ln-ТФП(Асас), Ln-NH₂-ТФП(Асас) и Ln₂-ТФП-ДТПА(Cl) и Ln₂-ТФП-ЭДТА(Cl). Но при комплексообразовании лантанидов с ТФП-ДТПА (ТФП-ЭДТА) только по фрагменту аминокполикарбоновой кислоты спектры поглощения последних не отличаются от спектров свободных оснований.

Интенсивность люминесценции ($I_{\text{люм}}$) измеряли, исходя из площади контура полосы спектра. Квантовые выходы 4f-люминесценции ионов Yb³⁺ и Nd³⁺, а также фосфоресценции ионов Lu³⁺ в комплексах (φ) измеряли относительным методом [8]. Величины T-уровней моно- и биядерных комплексов определяли с помощью спектров их фосфоресценции при 77 К [9].

Таблица 1

Соединение	Полоса Core λ , нм (lg ϵ)	Q-полосы: λ , нм (lg ϵ)			
		IV	III	II	I
ТФП	417 (5,45)	513 (4,29)	548 (3,95)	591 (3,77)	647 (3,75)
АТФП	419 (5,28)	517 (4,08)	558 (3,99)	592 (3,72)	652 (3,71)
ТФП-ДТПА	419 (5,65)	515 (4,30)	550 (4,11)	592 (3,94)	647 (3,96)
ТФП-ЭДТА	419 (5,65)	515 (4,30)	550 (4,11)	592 (3,94)	647 (3,96)
Ln-ТФП(Асас)	427 (5,70)	—	—	555 (4,45)	593 (4,07)
Ln-АТФП(Асас)	427 (5,50)	—	—	558 (4,38)	598 (4,08)
ТФП-ДТПА-Ln ₂ (Cl)	426 (5,68)	—	—	557 (4,35)	596 (4,04)
ТФП-ДТПА-Ln	419 (5,56)	515 (4,36)	550 (4,18)	591 (4,05)	647 (4,04)
ТФП-ЭДТА-Ln ₂ (Cl)	426 (5,68)	—	—	557 (4,35)	596 (4,04)
ТФП-ЭДТА-Ln	419 (5,56)	515 (4,36)	550 (4,18)	591 (4,05)	647 (4,04)
Cu-ТФП-ДТПА-Ln	417 (5,28)	—	—	540 (4,23)	575 (3,51)
Zn-ТФП-ДТПА-Ln	422 (5,27)	—	—	560 (4,22)	600 (3,90)
Cu-ТФП-ЭДТА-Ln	417 (5,28)	—	—	540 (4,23)	575 (3,51)
Zn-ТФП-ЭДТА-Ln	422 (5,27)	—	—	560 (4,22)	600 (3,90)

Установлено, что Т-уровни модифицированных АПК-порфиринов находятся выше таковых для незамещенных порфиринов (табл. 2), в связи с влиянием высоколежащих триплетных уровней ДТПА и ЭДТА. Вследствие этого возрастает вероятность безызлучательных потерь и эффективность переноса энергии на ионы лантанидов несколько ниже, что отражается на квантовых выходах 4*f*-люминесценции. Данное суждение подтверждает также не полностью потушенная молекулярная люминесценция (обусловлена наличием порфиринового фрагмента) моноядерных комплексов Yb-ТФП-ДТПА и Yb-ТФП-ЭДТА, в которых ионы Yb³⁺ координированы с АПК-заместителями. Ее характеристики близки таковым для незакомплексованного ТФП. В частности, при возбуждении в максимумах полосы Core или IV Q-полосы (515 нм) ТФП в этаноле флуоресцирует с двумя максимумами — 653 и 716 нм, а комплекс Yb-ТФП-ДТПА — 655 и 720 нм. При 77 К полосы сужаются, наблюдается перераспределение их интенсивности, а максимумы гипсохромно сдвигаются относительно жидких растворов на 6–8 нм, как и в случае металлокомплексов.

4*f*-Люминесценция ионов иттербия и неодима в комплексах с АПК имеет крайне низкую эффективность и практически не регистрируется. В то же время в моноядерных комплексах с ТФП-ДТПА и ТФП-ЭДТА (координация по АПК-фрагменту) приводит к заметному увеличению квантового выхода 4*f*-люминесценции, что является следствием передачи энергии возбуждения вследствие реализации так называемого эффекта фотоантенны (рис. 2). Введение второго иона иттербия в порфириновое кольцо приводит к возрастанию квантового выхода Yb₂-ТФП-ДТПА еще примерно в 2,5 раза. В данном случае 4*f*-люминесценция наблюдается у обоих ионов иттербия, входящих в структуру гомобиядерного комплекса. Такая закономерность проявляется для комплексов на основе обоих функционализированных лигандов (см. табл. 2). Кроме того, для всех моно-, гомо- и гетероядерных комплексов на основе ТФП-ДТПА квантовые выходы выше, чем для соответствующих комплексов на основе ТФП-ЭДТА. Очевидно, это можно объяснить большей координационной насыщенностью ионов лантанидов в комплексах на основе ДТПА-производных по сравнению с ЭДТА-производными. Полученные для данных комплексов значения квантовых выходов находятся в ряду наиболее высоких [10].

Таблица 2

Комплекс	Т-уровень, см ⁻¹	$\phi \cdot 10^{3*}$
Yb-ТФП(Асас)	12400	4,20
Yb-АТФП(Асас)	13600	2,00
Yb-ДТПА	22800	—
Yb-ТФП-ДТПА	13900	1,40
Yb ₂ -ТФП-ДТПА(Сl)	13900	3,20
Nd-ДТПА	22800	—
Nd-ТФП-ДТПА	13900	0,20
Yb-ЭДТА	21150	—
Yb-ТФП-ЭДТА	13900	1,10
Yb ₂ -ТФП-ЭДТА(Сl)	13900	2,80
Nd-ЭДТА	21150	—
Nd-ТФП-ЭДТА	13900	0,15
Yb-ТФП-ДТПА-Cu	13000	—
Yb-ТФП-ДТПА-Zn	14100	0,55
Yb-ТФП-ЭДТА-Cu	13000	—
Yb-ТФП-ЭДТА-Zn	14100	0,40

*Ошибка определения составляет ±10%.

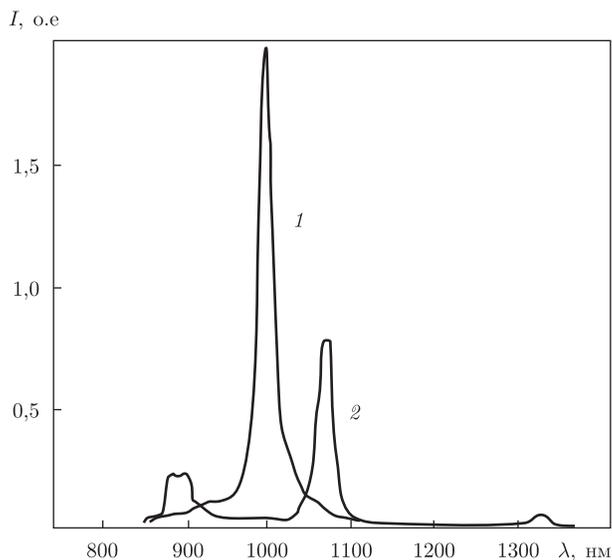


Рис. 2. Спектры люминесценции ионов Yb^{3+} (1) и Nd^{3+} (2) в комплексах Yb-TPh-DTPA и Nd-TPh-DTPA

С целью определения ряда специфических люминесцентных и фосфоресцентных свойств лантанидсодержащих комплексов нами получены их *f-d*-гетероядерные представители. Синтез гетероядерных комплексов на основе лигандов ТФП-ДТПА (ЭДТА) осуществляли, исходя из соответствующего моноядерного комплекса иттербия (лютеция) и хлорида *d*-металла (Me). Выход — 88–94%. Т.пл.(Me-ТФП-АПК-Ln) > 300 °С. Масс-спектры ФАВ комплексов содержат пики осколков Me-Ln-ДТПА или Me-Ln-ЭДТА.

В гетероядерных комплексах Cu-TPh-DTPA-Yb и Cu-TPh-ЭДТА-Yb энергия Т-уровня порфирина с большой эффективностью передается на уровень иона меди, таким образом, в медных комплексах порфиринов молекулярная люминесценция полностью отсутствует. По этой же причине в данных комплексах не проявляется и *4f*-люминесценция. В случае Zn -содержащих комплексов наблюдается молекулярная люминесценция, однако за счет изменения симметрии порфиринового макроцикла и перераспределения электронной плотности в металлокомплексе, обе полосы в спектре молекулярной люминесценции претерпевают гипсохромный сдвиг (с 655 и 720 нм до 609 и 660 нм соответственно). Для гетероядерных комплексов Zn-TPh-DTPA-Yb и Zn-TPh-ЭДТА-Yb получены несколько меньшие по сравнению с соответствующими моноядерными комплексами значения квантовых выходов *4f*-люминесценции, что, вероятно, связано с завышенным значением Т-уровней в этих соединениях.

Интенсивная фосфоресценция комплекса Lu-TPh-DTPA в замороженных при 77 К растворах сдвинута по отношению к фосфоресценции Zn-TPh в коротковолновую область, причем квантовый выход фосфоресценции в этаноле на порядок выше для комплексов ТФП с Lu по сравнению с Zn-TPh . В целом фосфоресцентная способность металлокомплексов ТФП существенно возрастает при замещении Zn на Lu, по-видимому, за счет увеличения интерконверсии триплетные состояния заселяются по механизму как внутреннего, так и внешнего тяжелого атома, причем эти эффекты в данном случае усиливают друг друга.

Таким образом, полученные данные по *4f*-люминесценции и фосфоресценции новых моно-, гомо- и гетеробиядерных лантанидсодержащих комплексов на основе порфиринов, функционализированных полидентатными аминокислотными заместителями

ми, свидетельствуют о том, что некоторые из них являются перспективными в качестве люминесцентных, флуоресцентных или одновременно обоих зондов.

1. Чудинов А. В., Румянцева В. Д., Лобанов А. В. и др. Синтез конъюгатов бычьего сывороточного альбумина с водорастворимым иттербиевым порфирином // Биоорг. химия. – 2004. – **30**, № 1. – С. 99–104.
2. Guon L., Slansky A., Dobhal M. P. et al. Chlorophyll-a Analogues Conjugated with Aminobenzyl-DTPA as Potential Bifunctional Agents for Magnetic Resonance Imaging and Photodynamic Therapy // Bioconjugate Chem. – 2005. – **16**. – P. 32–42.
3. Wu S. L., Horrocks W., De W. Direct determination of stability constants of lanthanide ion chelates by laser-excited europium (III) luminescence spectroscopy: application to cyclic and acyclic aminocarboxylate complexes // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1997. – P. 1497–1502.
4. Luguza R., Jaquinod L., Fronczek F. R. et al. Synthesis and reactions of meso – (p-nitrophenyl)porphyrins // Tetrahedron. – 2004. – **60**. – P. 2757–2763.
5. Spyroulias G. A., Despotopoulos A. P., Raptopoulou C. P. et al. Comparative study of structure-properties relationship for novel β -halogenated lanthanide porphyrins and their nickel and free bases precursors, as a function of number and nature of halogens atoms // Inorg. Chem. – 2002. – **41**, No 10. – P. 2648–2659.
6. Inomata Y., Sunakawa T., Howell F. S. The synthesis of lanthanide metal complexes with diethylenetriamine-N,N',N'',N'''-pentaacetic acid and the comparison of their crystal structures // J. Mol. Struct. – 2003. – **648**. – P. 81–88.
7. Koo S., Dae-Hawn Y. Facile synthesis of porphyrin-EDTA conjugate and porphyrin-DTPA conjugate // J. Korean Chem. Soc. – 1999. – **43**, No 6. – P. 611–613.
8. Шушкевич И. К., Дворников С. С., Качура Т. Ф. и др. Спектрально-люминесцентные свойства порфириновых комплексов неодима и иттербия // Журн. прикл. спектроскопии. – 1981. – **35**, № 4. – С. 647–653.
9. Паркер С. Фотолюминесценция растворов. – Москва: Мир, 1972. – 616 с.
10. Korovin Yu., Rusakova N. Infrared 4f-luminescence of lanthanides in the complexes with macrocyclic ligands // Rev. Inorg. Chem. – 2001. – **21**, No 3–4. – P. 299–329.

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

Поступило в редакцию 10.12.2008

N. V. Rusakova, N. N. Semenishyn, Yu. V. Korovin

New class of mono-, homobinuclear, and heterobinuclear complexes of lanthanides with porphyrins modified by aminopolycarbonic acids as a base for polyfunctional spectroscopic probes

New mono-, bi-, and heteronuclear complexes of lanthanides with porphyrins modified by substituents on the base of ethylenediaminetetraacetic and diethylenetriaminopentaacetic acids are obtained. Spectral-luminescent properties of the obtained compounds are studied.