

DOI <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.9.10>

УДК 661.718.33:547.979.733

СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА VI-КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОЙ ФОТОНИКИ И ИММУННОЙ ТЕРАПИИ

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

Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова
РАН, 141190, Фрязино МО, пл. акад. Введенского, д. 1

Статья поступила в редакцию 17 сентября 2020 г.

Аннотация. В связи с пандемией COVID-19 в 2020 г. соединения висмута представляют особый интерес в лечении коронавирусной инфекции. Так были синтезированы висмутовые комплексы порфиринов различной пространственной конфигурации. Было оценено влияние различных заместителей на спектральные характеристики методами исследования электронных спектров поглощения, спектров люминесценции, ИК-, ^1H ЯМР- и РФЭ-спектроскопий.

Ключевые слова: висмутовые комплексы, порфирины, спектральные характеристики, биофотоника, иммунная терапия, коронавирусная инфекция.

Abstract. Due to the 2020 Covid-19 pandemic, bismuth compounds are of particular interest in the treatment of coronavirus infection. Bismuth porphyrins complexes of various spatial configurations were synthesized. The influence of various substituents on spectral characteristics was evaluated by UV-vis, luminescence spectra, IR-, ^1H NMR- and X-ray photoelectron spectroscopies.

Key words: bismuth complexes, porphyrins, spectral characteristics, biophotonics, immune therapy, coronavirus infection.

Введение

Первое упоминание о висмуте относится к XV веку. Химическую индивидуальность этого элемента установил в 1739 году И. Потт [1]. Висмут может проявлять степени окисления -3 , $+3$ или $+5$, но ввиду особой

устойчивости конфигурации $6s^2$ наиболее характерной степенью окисления является +3 [2].

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

Коронавирус человека (Coronaviridae, Coronavirus) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вунс от больных с гриппоподобными симптомами [3]. Согласно современной таксономической классификации все известные коронавирусы человека и животных разделены на четыре рода: α -, β -, γ - и δ -coronavirus. Особое место занимает род β -coronavirus, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний – SARS-CoV (тяжелый острый респираторный синдром короновируса, более известный как вирус атипичной пневмонии) и MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома). Для лечения SARS-CoV были синтезированы, а затем проверены на ингибирующее действие против геликазной АТФазы SARS-CoV и на процессы дуплекс-разматывания восемь координационных комплексов висмута [4]. Ранее проведенные исследования [5–7] продемонстрировали крайне важную роль в жизненном цикле вируса НТФ/геликазного белка, что сделало его перспективной мишенью в противо-SARS терапии. По-видимому, ионы висмута могут замедлять биокаталитические процессы геликазы SARS-CoV за счет образования N-терминального металл-связывающего домена – области, богатой цистеином, с которой висмут эффективно связывается, образуя $Bi-S$ связи. Как показали данные анализа высвобождения фосфата, по которому измеряли эффективность ингибирования, а также результаты ингибирующего действия, направленного против дуплексного раскручивания, самыми эффективными из синтезированных соединений оказались именно висмутовые

комплексы порфиринов – $\text{Bi}(\text{NO}_3)$ -5,10,15,20-тетрафенилпорфирин и $\text{Bi}(\text{NO}_3)$ -5,10,15,20-тетракис(4-метоксикарбонилфенил)порфирин.

В связи с пандемией коронавируса в 2020 году многие группы медиков во всем мире предлагали использовать для лечения этой инфекции различные препараты, например, вакцину БЦЖ, средства против ВИЧ, лихорадки Эбола, малярии и ревматоидного артрита. Пока никаких эффективных средств для лечения COVID-19 не найдено, возможно, в дальнейшем висмутовые комплексы порфиринов найдут свое применение для лечения этого недуга.

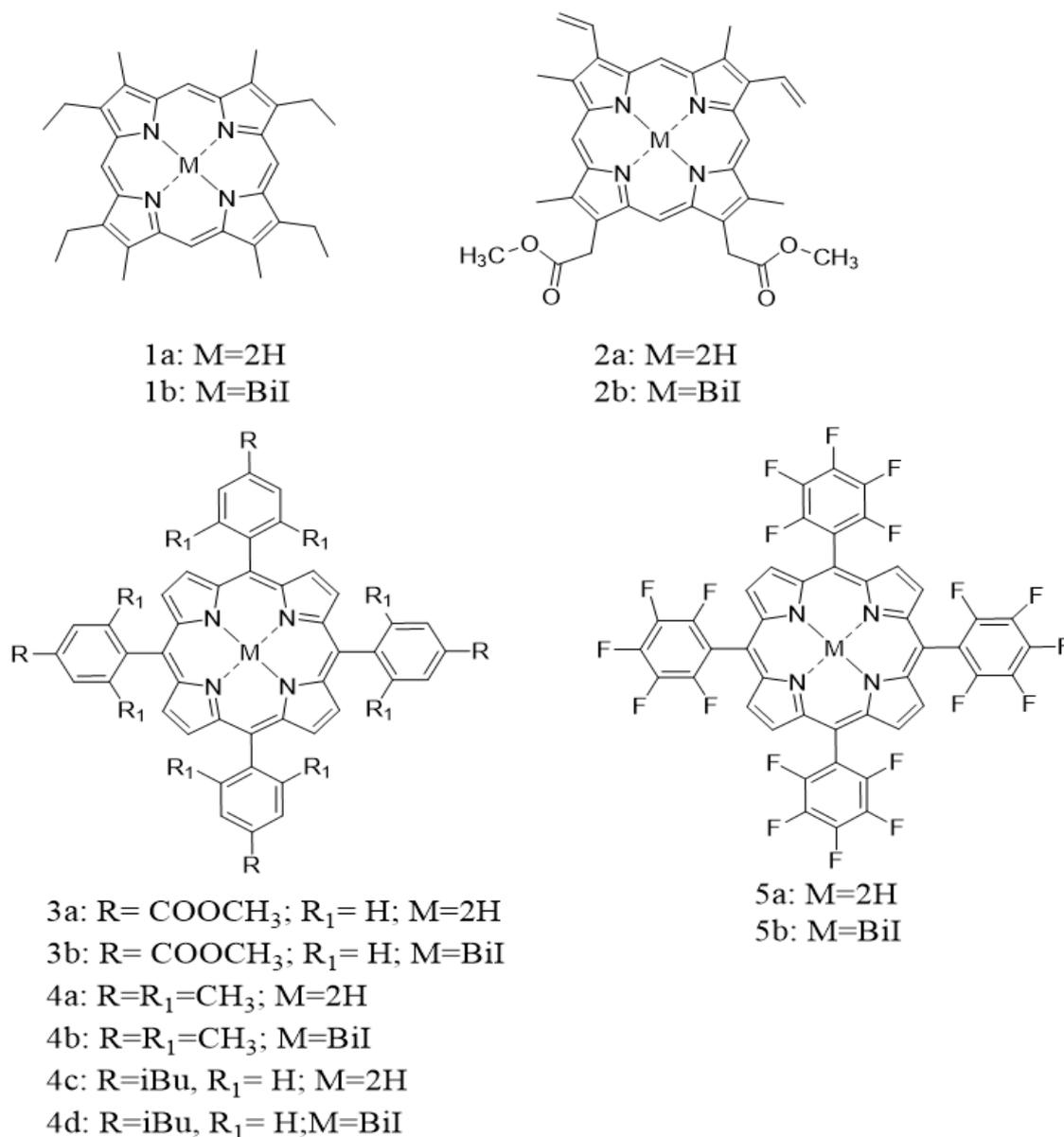


Рис. 1. Структурные формулы рассмотренных порфиринов и их висмутовых комплексов.

Целью настоящей работы явился синтез и исследование спектральных характеристик висмутовых комплексов порфиринов различной пространственной конфигурации (рис. 1). В качестве объектов исследования были выбраны этиопорфирин II (1), имеющий плоскую структуру, природный протопорфирин IX (2) и различные производные тетрафенилпорфирина, имеющие на периферии $-\text{COOCH}_3$, мезитильную, изобутильную группы (3 и 4), и наиболее пространственно искаженный пентафторфенилпорфирин (5). Было оценено влияние этих заместителей на спектрально-люминесцентные характеристики.

Экспериментальная часть

1. Оборудование и приборы

Электронные спектры поглощения (ЭСП) записаны на UV-vis спектрофотометре Helios Alpha Local Control System (TermoSpectronic, США). Спектры люминесценции изучались с помощью миниспектрометра типа FSD-10 (ООО НТЦ «Волоконно-оптических устройств», Москва). Спектры ^1H ЯМР в шкале δ (м.д.) получены на приборе Bruker DPX – 300 (300 МГц) (Германия) в дейтерохлороформе. Исследования рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) производили на электронном спектрометре Kratos AXIS Ultra DLD (Kratos Analytical, Великобритания) с монохроматизированным рентгеновским источником Al $K\alpha$ ($h\nu = 1486.6$ эВ). Фурье-ИК спектры зарегистрированы на приборе EQUINOX 55 фирмы Bruker (Германия) в среднем ИК диапазоне ($4000\text{--}700\text{ см}^{-1}$) в виде порошка в бромиде калия с помощью приставки диффузного отражения EasiDiff™ Diffuse Reflectance Accessory фирмы PIKE Technologies, Inc. и в дальнем ИК-диапазоне ($700\text{--}50\text{ см}^{-1}$) в виде суспензии в вазелиновом масле на окнах из полиэтилена высокой плотности. Обработка спектров производилась в программе OPUS 6.0.

2. Синтез комплексов порфиринов с иодидом висмута

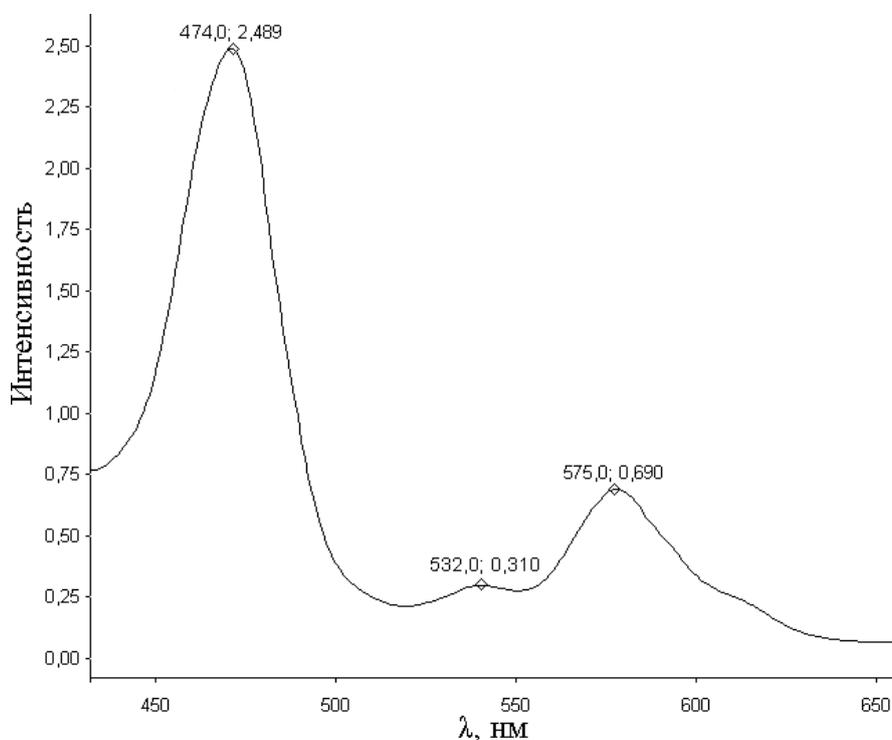
Синтез этиопорфирина II (EP II) (1a) был осуществлён по методу Фишера [8]. Диметилловый эфир протопорфирина IX (PP IX DME) (2a) получали из гемина крови по методу [9]. 5,10,15,20-Тетраакис(4-

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

Обсуждение результатов

1. Электронные спектры поглощения

ЭСП висмутовых комплексов (табл. 1) показывают значительный батохромный сдвиг полосы Soret (до 477 нм) по сравнению со свободными основаниями порфиринов и характерное для комплексообразования слияние 4-х Q-полос свободного основания порфирина до 2-х Q-полос (или 1-й в случае ViI-PP IX и DME ViI-TPPF₂₀) за счет перераспределения электронной плотности (рис. 2).



. Рис. 2. Электронный спектр поглощения Vi-комплекса этиопорфина II.

В отличие от безметалльных порфиринов, висмутовые комплексы имеют насыщенно зеленую окраску.

Таблица 1. Электронные спектры висмутовых комплексов порфиринов в хлороформе.

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

2. ИК-спектроскопия

Сравнение ИК спектров поглощения исходных порфиринов, рассмотренных в настоящей работе показывает, что существенных различий в колебаниях азотно-углеродного циклов не наблюдается. В таблице 2 приведены частоты деформационных колебаний. Тем не менее, наблюдается естественное увеличение числа полос в этой области, связанное с усложнением строения молекулы и увеличением числа различных ССС фрагментов, включением в молекулу ароматических циклов. Можно лишь отметить некоторое повышение частот деформационных колебаний $\delta(\text{CNC})$ цикла при переходе к спектру тетрафенилпорфирина. Картина естественно меняется при переходе к висмутовым комплексам (рис. 3). В длинноволновых областях спектров наблюдаются полосы колебаний связей $\nu(\text{Bi-I})$ с частотами 90-130 см^{-1} , движения этих тяжелых атомов возмущают дополнительные деформационные колебания азотно-углеродного кольца. Несколько выше лежат полосы деформационных колебаний с участием атомов висмута, йода и азота $\delta(\text{NBiI})$ с частотами 150–165 см^{-1} . Еще выше лежат частоты деформационных колебаний пирамиды $[\text{BiN}_4]$. И наконец, в области 335–375 см^{-1} – частоты валентных колебаний этого фрагмента комплекса с участием деформаций азотно-углеродного кольца.

Таблица 2. Частоты колебаний ИК спектров висмутовых комплексов порфиринов в области колебаний порфиринового цикла (см^{-1}).

BiI-PP IX DME	BiI-TMP	BiI-TPPF ₂₀	BiI-TPP(4-COOMePh)	BiI-EP II [14]	Отнесение
$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	$\nu, \text{см}^{-1}$	
110	117	91 103	80	101	$\nu(\text{BiI})+\nu_{\text{as}}(\text{BiN})$
132	134	122 137	120 137	125	$\delta(\text{IBiNC})+\nu(\text{BiN})+\nu(\text{BiI})$
165	161	153	-	156	$\nu(\text{BiI})+\nu(\text{BiN})+\delta(\text{BiNC})$
	182	176	175	173	$\nu(\text{BiN})+\delta(\text{BiNC})+\delta(\text{IBiN})$
226 248	217 236	202 212 247	204 242	228	$\delta(\text{BiNC})+\delta(\text{IBiN})$
226 248 300	260 290 314	267 280 302	253 280 293 305	277 301	$\delta(\text{BiNC})$ $\delta(\text{NBiN})+\delta\text{кольца}$
348 362	336 375	340 368 372	346	346 373	$\nu(\text{BiN})+\delta(\text{BiNC})$
427	419 443	397 416 443	396 421 443	399 418	$\delta(\text{CNC})+\delta\text{кольца}$ $+\delta(\text{NBiN})$
500	470 487	471 504 523	467 490	461 492	$\delta(\text{CNC})+\delta\text{кольца}$ $+\delta(\text{NBiN})$
568	569	566 582	572	561	$\delta(\text{CNC})+\delta\text{кольца}$
643	640 667	646 670	637 650	624	$\delta(\text{CNC})+\delta\text{кольца}$
687	690	682	684	662 679	

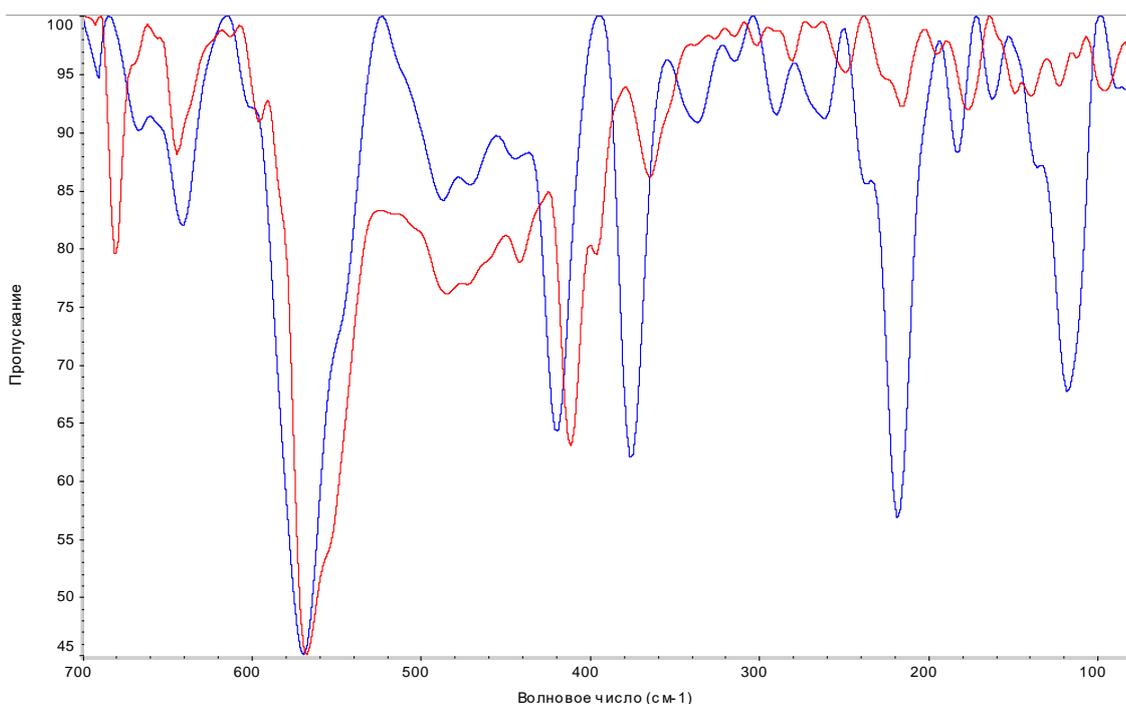


Рис. 3. ИК спектры поглощения TMP (красный) и комплекса BiI-TMP (синий) в области частот колебаний порфиринового цикла.

3. Рентгенофотоэлектронная спектроскопия

Данные РФЭС по электронной структуре металлических и безметаллических порфириновых соединений и энергии связей остовных электронов атомов азота, углерода, висмута и йода синтезированных образцов порфиринов и их йодидных комплексов с висмутом сведены в табл. 3, а также представлены на рис. 4.

На обзорных РФЭС висмутовых комплексов порфиринов (рис. 4) присутствуют линии всех элементов, входящих в состав соединения: C 1s, N 1s, Bi 4d, 4f, I 3d, 4d. Об успешности комплексообразования свидетельствует наличие пика 4f-электронов висмута. В тоже время анализ РФЭС области азота (рис. 3) свободного основания порфирина и висмутового комплекса ясно показывает, что два пика (399.4 и 397.4 эВ для EP II), принадлежащие порфирину, у BiI EP II слились в один (398.4 эВ). Причина изменения характера спектра заключается в перераспределении электронной плотности. Два пика на спектре свободного порфирина означают две пары неподеленных электронов у выступающих в роли доноров 2N-пиррольных азотов. При образовании комплекса происходит выравнивание электронной плотности за счет создания

связей с ионом висмута (в том числе связей по донорно-акцепторному механизму), на что указывает слияние пиков.

Таблица 3. Энергии связей остовных электронов некоторых атомов молекул трийодида висмута, порфиринов и их йодидных комплексных соединений с висмутом (эВ).

Соединение	Элементы (фотоэлектронная линия)			
	N1s	C1s	Bi 4f	I 3d
BiI ₃			164.5; 159.2	630.8; 619.6
PP IX DME	399.5; 397.4	284.7		
BiI-PP IX DME	398.5	284.7	164.4; 159.2	630.3; 618.8
EP II	399.4; 397.4	287.5; 284.7		
BiI-EP II	398.4	284.7	164.4; 159.2	630.3; 618.7
TPP(4-COOMePh)	400.1; 398.0	287.8; 284.8		
BiI-TPP(4-COOMePh)	398.6	284.8	164.7; 159.3	630.3; 618.8
TPPF ₂₀	400.02; 398.2	284.6, 285.8, 288		
BiI-TPPF ₂₀	398.8	284.7, 284.4, 288	164.7, 159.5	630.3, 618.7

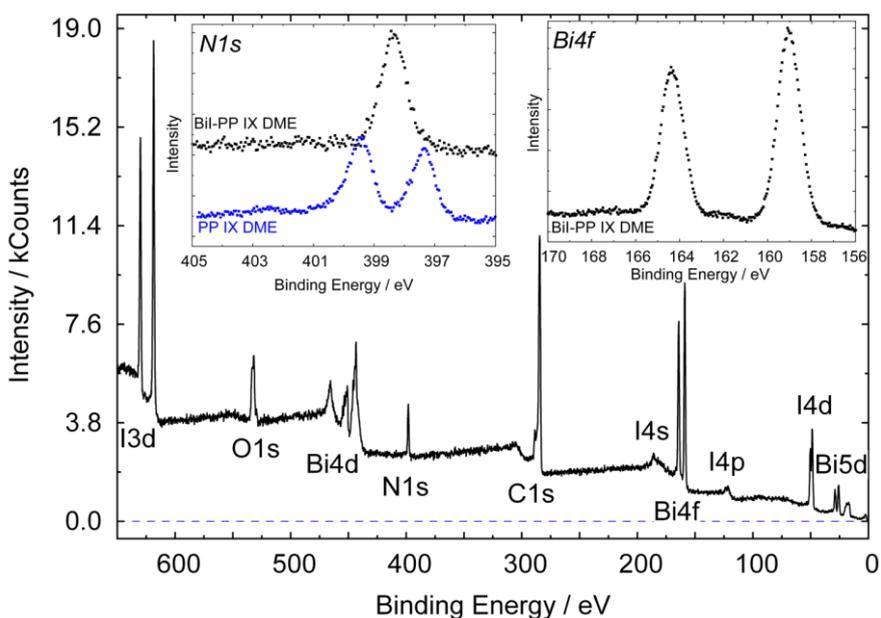


Рис. 4. Обзорный спектр BiI-PP IX DME.

4. Спектры люминесценции

Изучение спектра люминесценции $\text{BiI-TPP}(4\text{-COOCH}_3\text{Ph})$ (рис. 5) показало наличие двух эмиссионных полос 650–800 нм и 800–920 нм, причем первая полоса основная и наиболее интенсивная. Как было установлено в [13], при переходе от кристаллической формы Bi -комплексов к их растворам, происходит трансформация одной широкой эмиссионной полосы в двухполосную структуру. При этом осуществляется переход из агрегированного состояния комплекса в не агрегированное.

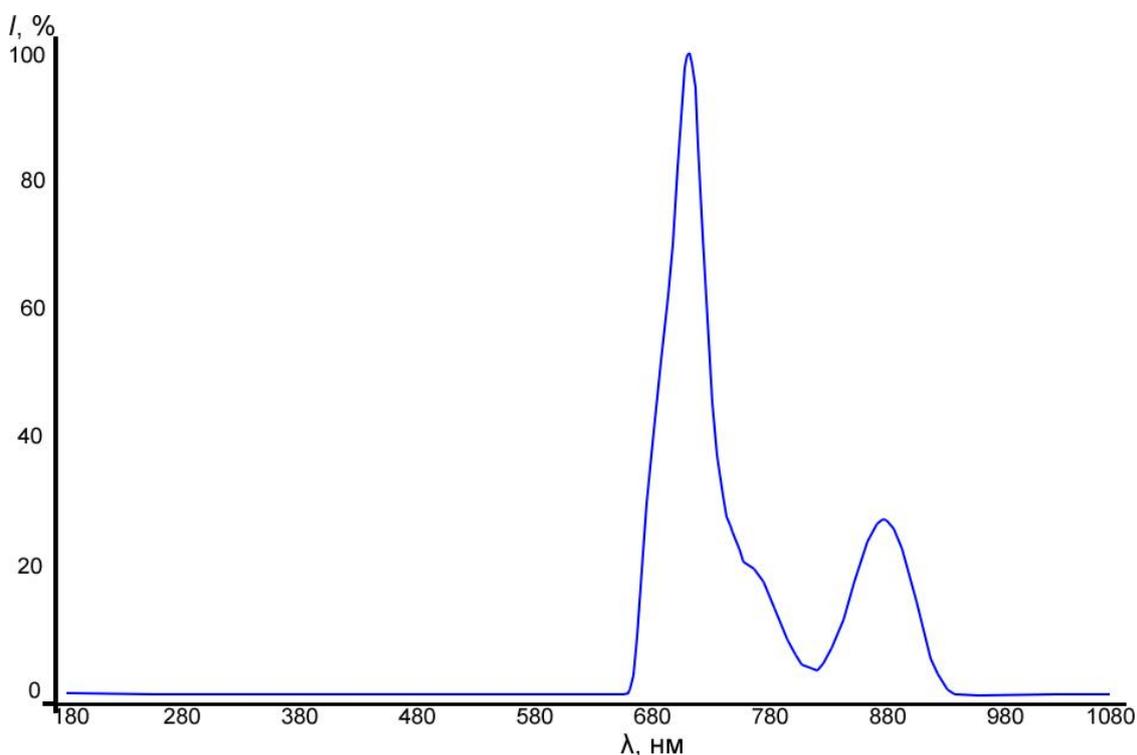


Рис. 5. Спектр люминесценции $\text{BiI-TPP}(4\text{-COOCH}_3\text{Ph})$ в ДМСО.

Заключение

Сравнительные исследования ЭСП висмутовых комплексов порфиринов показывают значительный батохромный сдвиг полосы Core (до 477 нм) по сравнению со свободными основаниями порфиринов. В ИК-спектрах при координации иона висмута с порфириновыми макроциклами появляются полосы колебаний с участием связей висмут–йод и висмут–азот в длинноволновых областях спектров. Исследованы особенности электронной структуры основных уровней $\text{Bi}4f$, $\text{N}1s$, $\text{C}1s$, $\text{I}3d$, и выявлено ее изменение при

введении центрального атома висмута, который координирует четыре атома азота (с выровненными энергиями связи электронов) и один атом йода. Изучение спектров люминесценции показало, что Вi-комплексы в различных органических растворах имеют двухполосную структуру, причем основная и наиболее интенсивная полоса находится в диапазоне 650–800 нм.

Литература

1. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов // СО РАН. Новосибирск. 2001. 359 с.
2. Горшкова А.С., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф. Соединения висмута и его комплексы с порфиринами: применение, структура и свойства // Тонкие химические технологии. 2018. Т.13. №2. С.5–20.
3. Респираторная медицина в 3-х томах. Т.2. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Литтерра. 2017. 544 с.
4. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J., Zheng B., Zhu N., Sun H. Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes // Chem. Commun. 2007. P.4413–4415.
5. Tanner J. A., Zheng B. J., Zhou J., Watt R. M., Jiang J. Q., Wong K. L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M. L., Kung H.F., Kesel A. J., Huang J. D. The adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS Coronavirus // J. Chem. Biol. 2005. Vol.12. P.303–311.
6. Bernini A., Spiga O., Venditti V., Prischi F., Bracci L., Huang J. D., Tanner J. A., Niccolai N. Tertiary structure prediction of SARS coronavirus helicase // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol.343. No.4. P.1101–1104.
7. Tanner J.A., Watt R. M., Chai Y. B., Lu L. Y., Lin M. C., Peiris J. S., Poon L. L., Kung H. F., Huang J. D. The severe acute respiratory syndrome (SARS) Coronavirus NTPase/helicase belongs to a distinct class of 5' to 3' viral helicases // J. Biol. Chem. 2003. Vol.278. P.39578–39582.
8. Fischer H., Orth H. Die Chemie des Pyrrols. Band II. Haelfte 1. 1938. S.197.

9. Smith K.M. Porphyrins and metalloporphyrins. Elsevier. Amsterdam-Oxford-New York. 1975. P.800.
10. Койфман О.И., Семейкин А.С., Березин Б.Д.. В кн.: Порфирины: Структура, свойства, синтез. (Ениколопян Н.С., ред.), М.: Наука. 1985. С.205–212.
11. Lindsey J.S., Schreiman I.C., Hsu H.C., Kearney P.C., Marquerez A.M. Rothmund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions // J. Org. Chem. 1987. Vol.52. P.827–836.
12. Ageeva T.A., Golubev D.V., Gorkhova A.S. Ionov A.M., Koifman O.I., Mozhchil R.N., Romyantseva V.D., Sigov A.S., Fomichev V.V. Synthesis and spectroscopic studies of bismuth(III) iodide porphyrin // Macroheterocycles. 2018. Vol.11. No.2. P.155–161.
13. Wagner B., Dehnhardt N., Schmid M., Klein B. P., Ruppenthal L., Müller P., Zugermeier M., Gottfried J. M., Lippert S., Halbich M.-U., Rahimi-Iman A., Heine J. Color Change Effect in an Organic–Inorganic Hybrid Material Based on a Porphyrin Diacid // J. Phys. Chem. C. 2016. Vol.120. No.49. P.28363–28373.

Для цитирования:

Горшкова А.С., Румянцева В.Д., Шилов И.П. Спектральные свойства Vi-комплексов порфиринов для биомедицинской фотоники и иммунной терапии. Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2020. №9. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.9.10>