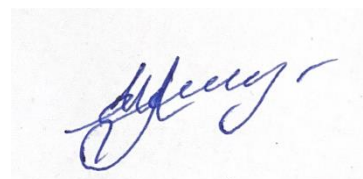


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ  
ИНСТИТУТ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ЭЛЕКТРОХИМИИ  
ИМ. А.Н. ФРУМКИНА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*



Ефимова Инесса Андреевна

**ПОРФИРИНАТЫ ФОСФОРА(V) ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ  
ПРИМЕНЕНИЙ**

1.4.4 – Физическая химия  
1.4.1 – Неорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва 2026

**Работа выполнена в Лаборатории новых физико-химических проблем  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина  
Российской академии наук**

**Научные  
руководители:**

**ГОРБУНОВА Юлия Германовна**

доктор химических наук, академик РАН,  
профессор, Сколковский институт науки и  
технологий, ректор, ИФХЭ РАН, главный  
научный сотрудник

**САФОНОВА Евгения Александровна**

кандидат химических наук, ИФХЭ РАН, старший  
научный сотрудник

**Официальные  
оппоненты:**

**СТУЖИН Павел Анатольевич**

доктор химических наук, профессор, Ивановский  
государственный химико-технологический  
университет, заведующий кафедрой органической  
химии

**Отвагин Василий Федорович**

кандидат химических наук, Национальный  
исследовательский Нижегородский  
государственный университет им. Н.И.  
Лобачевского, химический факультет, доцент

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "МИРЭА - Российский  
технологический университет"

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г. в \_\_\_\_\_ часов  
на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 24.1.141.03  
в ИФХЭ РАН по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химической литературы  
ИФХЭ РАН по адресу: г. Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте <http://\phyche.ac.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета 24.1.141.03, кандидат  
химических наук



Т.Р. Асламазова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Фундаментальная роль порфириноидов в природных биокаталитических реакциях и процессах генерации и переноса энергии стимулирует интерес к дизайну и разработке искусственных биомиметических систем на основе синтетических тетрапирролов, в том числе, с целью их использования в биомедицинских целях для диагностики и терапии различных заболеваний. Для решения таких задач к этим соединениям предъявляется ряд требований, среди которых одним из ключевых является водорастворимость.

Классическим способом достижения водорастворимости порфиринов является модификация периферии макроцикла с введением анионных, катионных или нейтральных гидрофильных заместителей. Другим подходом является получение конъюгатов с биомолекулами (липосомами, белками, олигонуклеотидами, сахарами). В некоторых случаях введение необходимых солюбилизирующих групп в молекулы макроциклов может быть осуществлено на этапе сборки порфирина, однако чаще модифицируют предварительно синтезированный макроцикл. Зачастую, такая модификация требует сложных, порой многостадийных, синтетических процессов, а также трудоемкой очистки получаемых соединений.

Ранее в нашей группе было показано, что введение атома фосфора(V) в полость макроцикла приводит к образованию водорастворимых катионных комплексов, при этом наличие аксиальных лигандов у атома фосфора дополнительно позволяет настраивать фотофизические и фотохимические свойства этих соединений.<sup>1,2</sup> Кроме того, наличие P(V) в молекуле препятствует агрегации, которая может приводить к снижению растворимости и изменению фотофизических и фотохимических свойств порфиринов. Также было установлено, что порфиринаты P(V) способны эффективно генерировать синглетный кислород, в том числе в водных средах, что делает их перспективными фотосенсибилизаторами (ФС). Помимо этого, способность

- 
1. Meshkov IN, Bulach V, Gorbunova YG, Kyritsakas N, Grigoriev MS, Tsivadze AY and Hosseini MW. *Inorg. Chem.* 2016; **55**: 10774-10782.
  2. Meshkov IN, Bulach V, Gorbunova YG, Gostev FE, Nadtochenko VA, Tsivadze AY and Hosseini MW. *Chem. Commun.* 2017; **53**: 9918-9921.

порфиринов P(V) проявлять флуоресценцию в красной области спектра может быть использована при разработке диагностических систем, в том числе флуоресцентных pH-сенсоров для биологических жидкостей, тканей и органов, pH которых варьируется от 1 (для желудка) до 9 (для урины).

Несмотря на перспективность применения комплексов фосфора(V) с порфиринами, их фотофизические свойства и биологическая активность остаются малоизученными. Таким образом, систематическое исследование фотофизических, фотохимических и цитотоксических свойств порфиринов фосфора(V), в том числе в зависимости от кислотности среды, является актуальной задачей.

### **Цель работы**

Целью настоящего диссертационного исследования является разработка подходов к получению серии водорастворимых порфиринов фосфора(V), выявление зависимости их фотофизических, фотохимических и цитотоксических свойств от особенностей их строения и свойств среды.

### **Научная новизна**

Разработаны и оптимизированы подходы к синтезу комплексных соединений фосфора(V) с порфиринами, содержащими *мезо*-заместители различной электронной природы (фенильные и пиридилные в соотношении от 4:0 до 0:4, *n*-метилфенильные, *n*-метоксифенильные, *n*-*трет*-бутилфенильные, *n*-(карбоксиметил)фенильные, *n*-цианофенильные), в том числе впервые получены: диэтокси(5,10,15,20-тетра(*n*-цианофенил)порфиринат фосфора(V), диэтокси(5,10,15,20-тетра(*n*-карбоксиметилфенил)порфиринат фосфора(V), ди(*n*-аминофенокси)-5,10,15,20-тетрафенилпорфиринат фосфора(V), ди(*n*-аминофенокси)-5,10,15,20-тетра(*n*-метилфенил)порфиринат фосфора(V).

Показано, что наличие донорных *мезо*-заместителей в структуре порфирина облегчает введение электронодефицитного атома фосфора(V) в полость макроцикла.

Установлено, что по сравнению с комплексами, содержащими акцепторные *мезо*-заместители, для растворов комплексов с донорными *мезо*-заместителями в этаноле характерен батохромный сдвиг полос поглощения и эмиссии, а также более высокие квантовые выходы генерации синглетного

кислорода и бóльшая фотоустойчивость. Кроме того, введение аксиальных –OEt групп в порфирилаты P(V) также приводит к смещению спектров поглощения и эмиссии в красную область спектра и увеличению квантовых выходов генерации синглетного кислорода в сравнении с комплексами, содержащими аксиальные –OH группами.

Для серии порфирилатов фосфора(V) показано влияние природы *мезо*-заместителей и аксиальных лигандов на цитотоксические свойства. Установлено, что комплексы с аксиальными –OEt группами проявляют наномолярную и пикомолярную фототоксичность против клеток аденокарциномы легкого A-549 и аденокарциномы молочной железы MCF-7 при облучении светом 450 нм. Впервые продемонстрировано, что комплексы с донорными *мезо*-заместителями способны проявлять также наномолярную цитотоксичность при облучении светом 660 нм.

Показано, что порфирилаты P(V) индуцируют два механизма клеточной смерти. Основной механизм связан с разрушением клеточной мембраны, и нарушением дыхательной цепи, это происходит как в темноте, так и на свету. Это приводит к тому, что гипоксические условия усиливают токсичность порфирилатов P(V) в темноте. Второй механизм включает образование активных форм кислорода (АФК) при облучении светом, за которым следует апоптоз либо некроз, что характерно для фотодинамической терапии (ФДТ).

Впервые систематически изучено необычное явление дефосфорилирования комплексов до свободных оснований в присутствии белков. Установлена роль аксиальных лигандов в данном процессе. Так, комплексы с двумя аксиальными –OH группами дефосфорилируются как в присутствии сывороточных белков, так и в клетках, тогда как комплексы с аксиальными гидроксипропильными группами частично дефосфорилируются лишь в клеточном окружении, а комплексы с аксиальными –OEt группами не подвергаются этому процессу. При этом комплексы с аксиальными –OH и –OPrOH группами локализуются преимущественно в лизосомах, тогда как комплексы с аксиальными –OEt группами диффузно распределены по цитоплазме.

На примере порфирилатов P(V) с *n*-аминофенольными и гидроксильными аксиальными группами продемонстрирована возможность

управления оптическими и флуоресцентными свойствами комплексов путем варьирования pH среды.

### **Практическая значимость**

Оптимизированные подходы к получению порфиринов фосфора(V) позволяют повысить эффективность синтеза и снизить затраты реагентов в процессе их синтеза и выделения.

Наномолярная фотоцитотоксичность порфиринов фосфора(V) с аксиальными –OEt группами в отношении клеток аденокарциномы легкого и аденокарциномы молочной железы позволяет разработать на основе данных комплексов новые эффективные фотосенсибилизаторы для противораковой ФДТ.

Изученная в данной работе способность к дефосфорилированию комплексов фосфора(V) с аксиальными –ОН группами в присутствии белков может быть использована как метод доставки в клетки свободных оснований различных порфиринов, который позволяет преодолевать низкую водорастворимость исходных макроциклов.

Выявленные закономерности изменения физико-химических свойств порфиринов фосфора(V) в зависимости от их структуры расширяют фундаментальные знания о химии порфиринов и могут быть использованы для направленного синтеза производных порфиринов с заданными свойствами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Получение ряда новых порфиринов фосфора(V) с *n*-цианофенильными и *n*-карбоксиметилфенильными *мезо*-заместителями и аксиальными этокси-группами, а также *мезо*-фенил- и *n*-метилфенил-порфиринов фосфора(V) с *n*-аминофенольными группами в аксиальных положениях;
- Оценка влияния электронной природы *мезо*-заместителей в структуре порфиринов на их реакционную способность в реакциях введения атома фосфора в полости макроциклов;
- Оценка влияния электронной природы *мезо*-заместителей и аксиальных лигандов на оптические, фотофизические и фотохимические свойства порфиринов P(V);
- Влияние строения порфиринов P(V) на их световую и темновую цитотоксичность в отношении клеток аденокарциномы легкого А-549 и

аденокарциномы молочной железы MCF-7, а также на их накопление и внутриклеточную локализацию;

- Механизм клеточной гибели опухолевых клеток под действием порфиринов P(V) в темновых и световых условиях.
- Способность порфиринов P(V) к дефосфорилированию при взаимодействии с белками;
- pH-Управляемое переключение фотофизических и фотохимических свойств порфиринов P(V) с аксиальными –ОН и –О-Ph-NH<sub>2</sub> лигандами.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведен синтез всех комплексов, обсуждаемых в данном диссертационном исследовании, изучены оптические, фотофизические и фотохимические свойства комплексов порфиринов (поглощение, флуоресценция, способность к генерации синглетного кислорода, фотостабильность), в том числе в зависимости от pH, а также изучены их световая и темновая цитотоксичность, механизмы цитотоксичности, процесс дефосфорилирования при взаимодействии с белками и проведен цитометрический анализ. Автором написан текст настоящего диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту и выводы.

Автор выражает благодарность коллегам, внесшим вклад в настоящее диссертационное исследование: к.х.н. Акасову Р.А. (МПУ) и аспиранту Горшкову Е.В. (МГУ им М.В. Ломоносова) за помощь в проведении биологических экспериментов, к.х.н. Киракосян Г.А. (ИОНХ РАН, ИФХЭ РАН) и д.х.н. Бирину К.П. (ИФХЭ РАН) за регистрацию ЯМР-спектров, д.х.н. Мартынову А.Г. (ИФХЭ РАН) за проведение квантово-химических расчетов, д.х.н. Мартынову А.Г. (ИФХЭ РАН), к.х.н. Сафоновой Е.А. (ИФХЭ РАН) и к.х.н. Бунину Д.А. (ИФХЭ РАН) за регистрацию масс-спектров с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией MALDI TOF; к.х.н. Шокурову А.В. (ИФХЭ РАН) и к.х.н. Ермаковой Е.В. (ИФХЭ РАН) за проведение электрохимических исследований, центрам коллективного пользования ИФХЭ РАН и ИОНХ РАН за предоставленное оборудование для проведения физико-химических исследований.

## **Апробация работы**

Результаты проведенных исследований были представлены в виде устных и стендовых докладов на XVI, XVII конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН (г. Москва, 2021 г., 2022 г.), XIX международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (г. Туапсе, п. Небуг, 2022 г), XIII конференции молодых ученых по общей и неорганической химии (г. Москва, 2023 г), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (ф.т. Сириус, 2024 г.).

## **Публикации**

Основное содержание работы опубликовано в 3-х статьях и 8-ми тезисах докладов на Российских и Международных конференциях.

## **Объем и структура диссертации**

Текст диссертационной работы состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 195 страницах машинописного текста и включает 70 рисунков, 28 схем и 13 таблиц. Список литературы содержит 313 наименований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **Введении (глава 1)** обоснованы актуальность темы диссертационного исследования, сформулирована цель работы, а также отражены научная новизна и практическая значимость работы.

**Литературный обзор (глава 2)** посвящен рассмотрению синтетических подходов к получению порфиринов, их конъюгатов и комплексов, особенностям их фотофизических и фотохимических свойств, а также применению порфиринов и их производных в диагностике и лечении онкологических заболеваний.

### **Глава 3. Обсуждение результатов**

#### **3.1. Получение порфиринатов фосфора(V)**

Для реализации поставленных целей данного диссертационного исследования был получен широкий ряд порфиринатов фосфора(V) с аксиальными –OEt лигандами **1-OEt – 11-OEt** (Рис. 1).

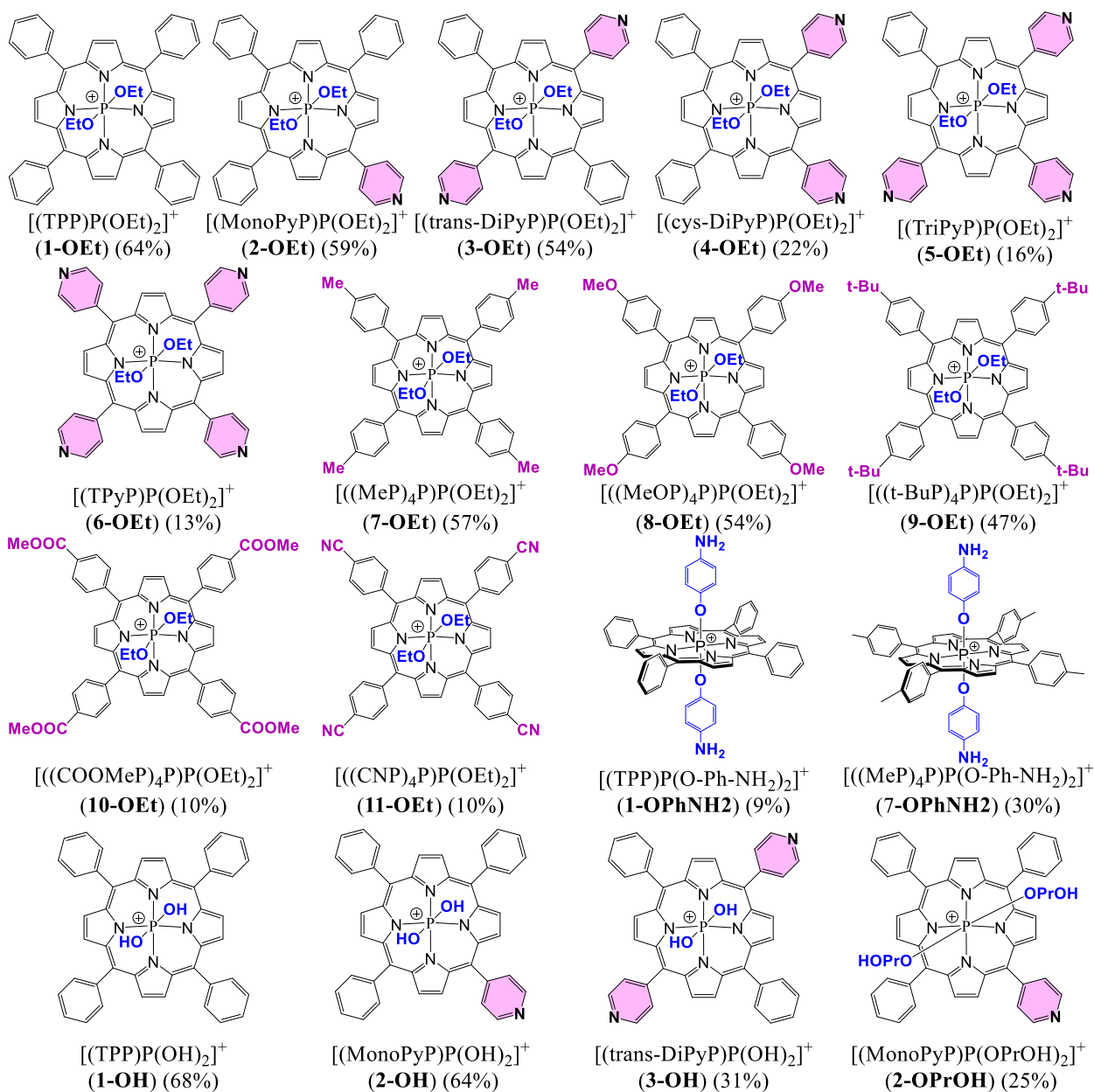


Рис. 1. Полученные в данной работе порфирины фосфора(V). Для всех соединений противоионом является Br<sup>-</sup>. В скобках указаны выходы в реакции введения фосфора(V) в свободные основания порфиринов.

Для этого использовалась разработанная ранее в нашей группе методика<sup>1</sup> (Схема 1), состоящая в использовании POBr<sub>3</sub> для внедрения атома P(V) в полость макроцикла и образовании неустойчивого дибромпорфирина P(V) на первой стадии с последующей заменой аксиальных бромидных групп на –OR.

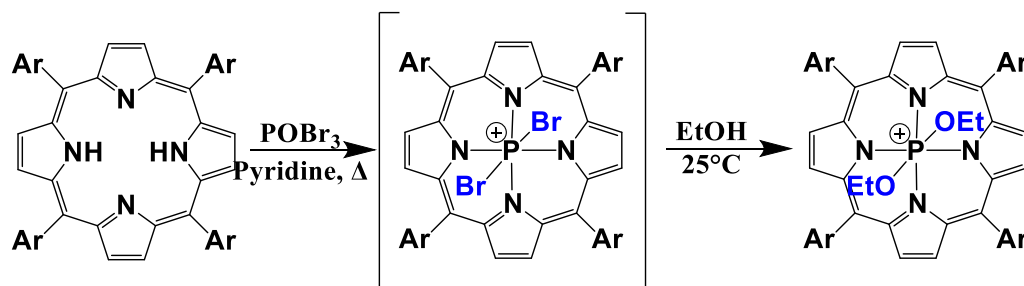


Схема 1. Получение порфиринов фосфора(V).

В данной работе варьировалось соотношение свободный порфирин :  $\text{POBr}_3$ , а время полной конверсии на первой стадии определялось с помощью электронной спектроскопии поглощения (ЭСП) по исчезновению полосы  $\text{Soret}$  исходного порфирина. Было установлено, что по мере усиления электронно-донорных свойств *мезо*-заместителей в порфирине уменьшается время конверсии и необходимый для этого избыток  $\text{POBr}_3$  с одновременным увеличением выхода целевого продукта. Так, для получения дибромпорфиринов P(V) с донорными заместителями (**7-OEt** – **9-OEt**) было использовано 20 экв.  $\text{POBr}_3$ , время реакции составило 15 мин., в то время как при получении тетрафенил-порфиринов P(V) (**1-OEt**) необходимо было использовать 25 экв.  $\text{POBr}_3$  и 30 мин., а для тетрапиридил-порфиринов (**6-OEt**) – 90 экв.  $\text{POBr}_3$  и 150 мин.

Для изучения влияния природы аксиальных лигандов на физико-химические и цитотоксические свойства также был получен ряд комплексов P(V) с аксиальными –ОН группами **1-OH** – **3-OH** и монопиридил-порфиринов с аксиальными гидроксипропильными группами **2-OPrOH**. Для этого использовали оптимизированные условия получения соответствующих дибромпорфиринов, к которым затем добавляли воду либо 1,3-пропандиол для замещения бромид-ионов на –ОН или –OPrOH, соответственно. Все полученные соединения были очищены при помощи колоночной хроматографии на окиси алюминия и охарактеризованы набором физико-химических методов: ЭСП,  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Ранее было показано, что введение электронно-донорных ароматических аксиальных лигандов в порфириновы P(V) приводит к явлению фотоиндуцированного переноса заряда с аксиального лиганда на макроцикл порфирина и, как следствие, к тушению флуоресценции и процесса генерации

синглетного кислорода<sup>2</sup>. Однако, в случае комплексов с электронно-акцепторными ароматическими аксиальными лигандами такого переноса заряда не происходит. С целью использования этого явления для управления физико-химическими свойствами целевых комплексов был разработан подход к получению порфиринов фосфора(V) с *мезо-п*-аминофенольными группами в аксиальном положении, у которых электронный эффект изменяется с донорного на акцепторный при понижении pH.

Для получения тетрафенил-порфирина **1-OPhNH<sub>2</sub>** замещение аксиальных –Br групп на *п*-аминофенольные фрагменты проводилось при кипячении реакционной массы в пиридине (Схема 2), в отличие от комплексов P(V) с тетрафенил-порфирином **1-OH** и **1-OEt**, для которых замещение аксиальных –Br на –OR проводилось при комнатной температуре.

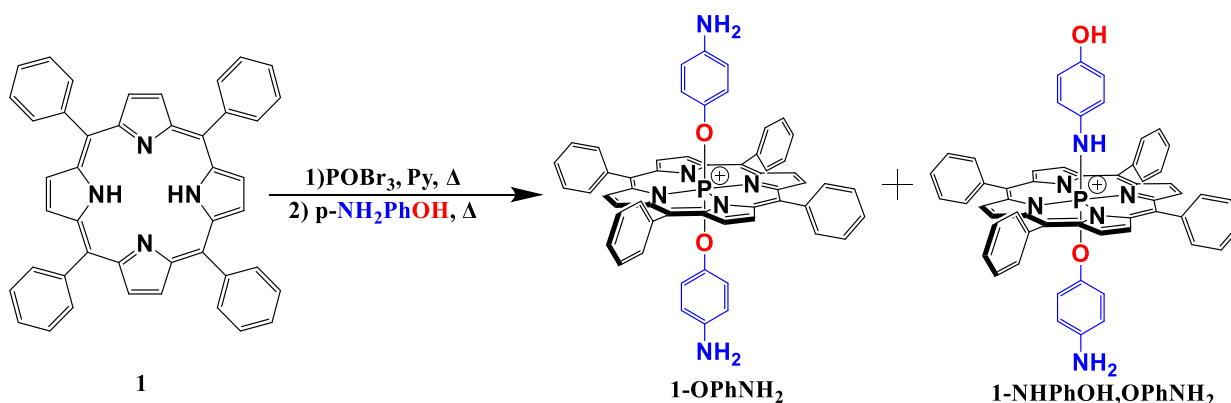


Схема 2. Получение порфирина фосфора(V) с аксиальными *п*-аминофенольными фрагментами.

В ходе реакции образовывалось два изомерных порфирина P(V), отличающихся способом координации *п*-аминофенольного лиганда, **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **1-NHOPh, OPhNH<sub>2</sub>** в соотношении 2:1 (по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии реакционной массы). Изомеры были разделены с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия. Способ координации аксиального лиганда в преобладающем продукте **1-OPhNH<sub>2</sub>** был доказан с помощью двумерной <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N НМВС спектроскопии. Используя разработанную методику, также был получен комплекс тетра(*п*-метилфенил)-порфирина P(V) с *п*-аминофенольными аксиальными лигандами **7-OPhNH<sub>2</sub>**.

### 3.2. Оптические и флуоресцентные свойства

В ЭСП растворов порфиринов фосфора(V) в EtOH полосы Core наблюдаются в области 420-450 нм, а менее интенсивные Q<sub>x</sub> и Q<sub>y</sub> –полосы - в

диапазоне 550-650 нм. По мере увеличения донорных свойств *мезо*-заместителей максимумы полос незначительно смещаются батохромно. Так, положение полосы Core раствора  $[(\text{TPyP})\text{P}(\text{OEt})_2]^+$  в EtOH составляет 425 нм, для  $[(\text{TPP})\text{P}(\text{OEt})_2]^+$  – 429 нм, а максимальный сдвиг полосы Core наблюдается для  $[\text{((MeOP)}_4\text{P})\text{P}(\text{OEt})_2]^+$  до 445 нм (Рис. 2, Таблица 1). Влияние аксиальных групп на положение полос в ЭСП было показано на ряду монопиридил-порфиринов с аксиальными лигандами –OEt, –OPrOH и–OH. В ряду **2-OPrOH – 2-OEt – 2-OH** Core и Q- полосы смещаются гипсохромно (Рис. 2).

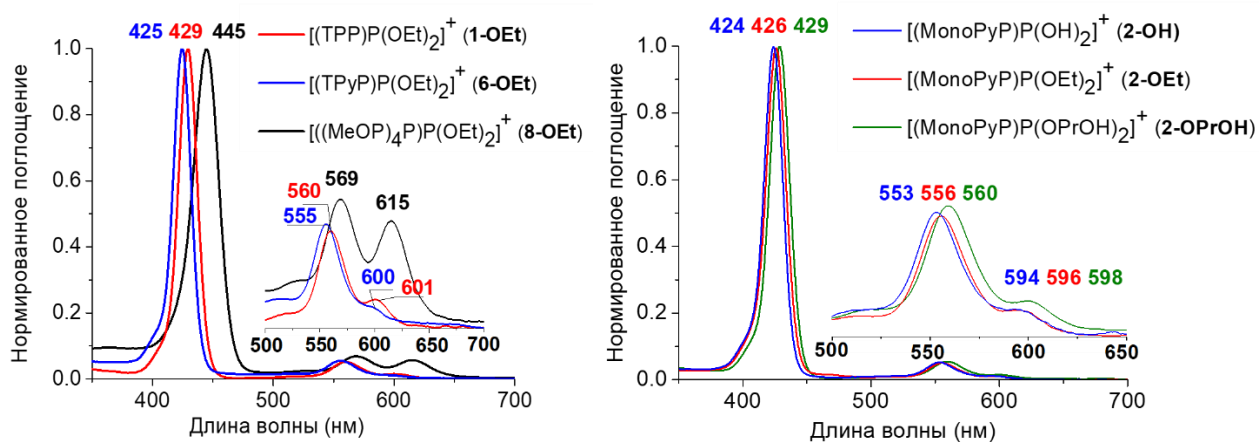


Рис. 2. Нормированные электронные спектры поглощения растворов порфиринов фосфора(V) в EtOH.

Спектры эмиссии растворов порфиринов P(V) в EtOH характеризуются наличием двух полос в области 600-800 нм. Сравнивая спектры люминесценции свободных оснований порфиринов **1-3** с их комплексами фосфора(V) **1-OEt – 3-OEt** и **1-OH – 3-OH**, можно отметить, что полосы эмиссии порфиринов P(V) гипсохромно смещены на 50-75 нм по сравнению с порфиринами **1-3**. Также стоит отметить, что для порфиринов **1-3** длинноволновая полоса более интенсивна, чем коротковолновая, тогда как для комплексов P(V) наблюдается обратный эффект. При этом квантовые выходы флуоресценции для свободных оснований **1-3** выше, чем для их комплексов **1-OEt – 3-OEt** и **1-OH – 3-OH**.

Таблица 1. Фотофизические свойства порфиринов **1-3** и всех полученных порфиринов фосфора(V) в EtOH.

Соединение	$\lambda_{\text{Soret}}, \lambda_{\text{Q}}, \text{нм}$	$\lambda_{\text{F}}, \text{нм}$	$\Phi_{\text{F}}$
<b>1</b> H <sub>2</sub> TPP	413, 511, 545, 589, 647	652, 716	0.23
<b>2</b> H <sub>2</sub> (MonoPy)P	414, 511, 546, 588, 646	651, 715	0.32
<b>3</b> H <sub>2</sub> (trans-DiPy)P	414, 512, 546, 592, 646	650, 714	0.16
<b>1-OH</b> * [(TPP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	425, 555, 596	608, 661	0.15
<b>2-OH</b> [(MonoPy)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	424, 553, 594	608, 660	0.15
<b>3-OH</b> [(trans-DiPy)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	423, 555, 589	607, 659	0.11
<b>2-OPrOH</b> [(MonoPy)P(OPrOH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	429, 560, 598	615, 667	0.11
<b>1-OEt</b> [(TPP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	429, 560, 601	615, 669	0.10
<b>2-OEt</b> [(MonoPy)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	426, 558, 595	615, 668	0.11
<b>3-OEt</b> [(trans-DiPy)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	427, 556, 595	614, 667	0.09
<b>4-OEt</b> [(cys-DiPy)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	427, 558, 600	614, 667	0.07
<b>5-OEt</b> [(TriPy)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	421, 552, 593	607, 658	0.09
<b>6-OEt</b> [(TPy)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	425, 555, 600	612, 664	0.02
<b>7-OEt</b> [((MeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	434, 562, 605	621, 674	0.15
<b>8-OEt</b> [((MeOP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	445, 569, 615	638, 697	0.13
<b>9-OEt</b> [((t-BuP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	435, 563, 608	623, 675	0.22
<b>10-OEt</b> [((COOMeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	429, 558, 600	615, 667	0.17
<b>11-OEt</b> [((CNP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	428, 558, 596	613, 665	0.13
<b>1-OPhNH<sub>2</sub></b> [(TPP)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	425, 559, 606	614, 668	<0.01
<b>1-OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup></b> [(TPP)P(O-Ph-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	429, 570, 608	621, 673	0.04
<b>7-OPhNH<sub>2</sub></b> [((MeP) <sub>4</sub> P)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	436, 565, 609	619, 671	<0.01
<b>7-OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup></b> [((MeP) <sub>4</sub> P)P(O-Ph-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	440, 566, 610	627, 680	0.05

\*  $\lambda$ , нм (log $\epsilon$ ) в CHCl<sub>3</sub> для **1-OH**: 428 (5.42), 556 (4.21), 596 (3.92). Для других комплексов положение полос поглощения и коэффициенты экстинкции растворов в CHCl<sub>3</sub> приведены в тексте диссертации.

Как в ЭСП, так и в спектрах флуоресценции в ряду **1-OEt** – **11-OEt** по мере увеличения донорной способности *мезо*-заместителей максимумы полос смещаются в красную область. Так для [((CNP)<sub>4</sub>P)P(OEt)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (**11-OEt**) полосы эмиссии наблюдаются при 613 и 665 нм, для [(TPP)P(OEt)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (**1-OEt**) – 615 и 669 нм, а для [((MeOP)<sub>4</sub>P)P(OEt)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (**8-OEt**) – 638 и 697 нм (Таблица 1). Оценивая влияние аксиальных групп, можно отметить, что полосы эмиссии дигидрокси-комплексов **1-OH** – **3-OH** смещены гипсохромно по сравнению с диэтокси-комплексами **1-OEt** – **3-OEt**, при этом квантовые выходы флуоресценции для комплексов **1-OH** – **3-OH** ( $\Phi_{\text{F}} = 0.09-0.15$ ) и **1-OEt** – **3-OEt** ( $\Phi_{\text{F}} = 0.09-0.11$ ) практически не отличаются. Заметной корреляции между

квантовыми выходами флуоресценции и изменением электронной природой *мезо*-заместителей и аксиальных лигандов не было выявлено.

### 3.3. Зависимость оптических и флуоресцентных свойств от pH

Важно отметить, что для некоторых комплексов оптические и люминесцентные свойства зависят от pH среды. Для комплексов **1-ОН** и **2-ОН**, это обусловлено протонированием и депротонированием аксиальных –ОН групп (Рис. 3). Кроме того, при наличии в молекуле атома азота, способного к протонированию (*мезо*-пиридилные фрагменты, аксиальные –O-Ph-NH<sub>2</sub> группы), возможно образование N-протонированных форм (Рис. 3).

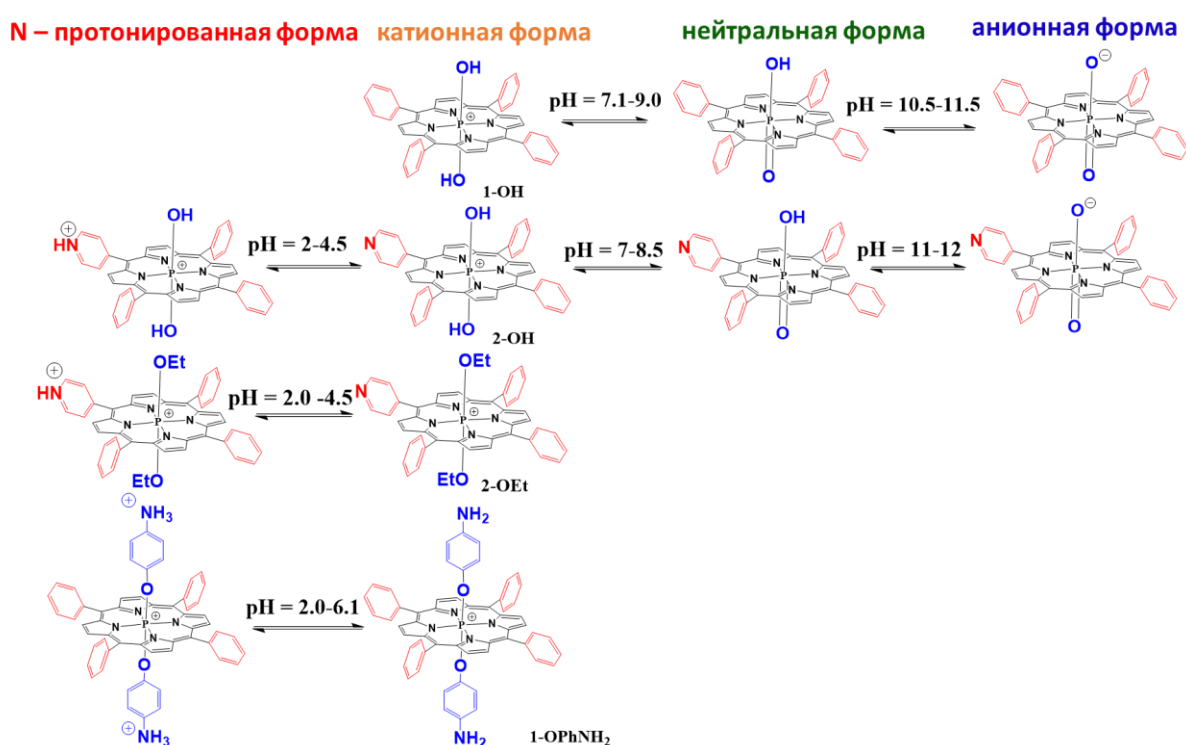


Рис. 3. Кисотно-основные формы порфиринов фосфора(V) и диапазоны pH переходов между ними.

Для изучения диапазонов pH-индуцированных переходов между такими формами в воде было проведено спектрофотометрическое и спектрофлуориметрическое pH-титрование. Для комплексов с аксиальными –ОН группами и/или *мезо*-пиридилными фрагментами по мере увеличения pH полосы поглощения и эмиссии смещаются гипсохромно (Рис. 4). При этом в ЭСП сдвиг полосы Soret при переходе между формами составляет 1-2 нм, тогда как в спектрах флуоресценции полосы смещаются на 7-10 нм, как показано на примере комплекса **2-ОН** (Рис. 4). По этой причине зависимость

положения максимумов полос эмиссии от рН оказалась более наглядной для определения диапазонов рН переходов между формами.

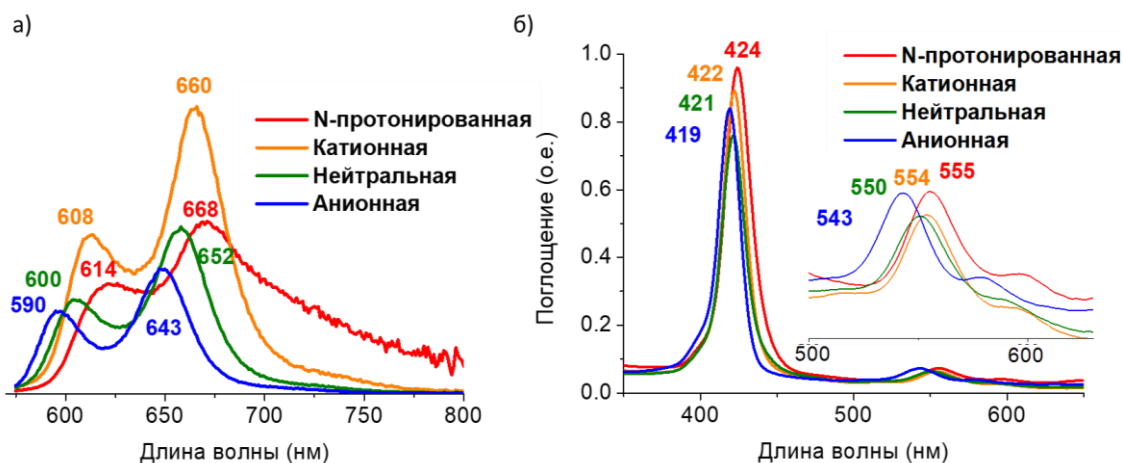


Рис. 4. Спектры эмиссии (а) и поглощения (б) кислотно-основных форм комплекса **2-OH** в  $H_2O$ .

Для комплексов **2-OEt** и **2-OH** наблюдался гипсохромный сдвиг полос эмиссии при увеличении рН от 2 до 4.5-5, соответствующей переходу от N-протонированной формы к катионной. Диапазоны переходов между разными кислотно-основными формами в комплексах **1-OH** и **2-OH** оказались довольно близки и сопровождалась гипсохромными сдвигами полос эмиссии со снижением их интенсивности. Так, переход между катионной и нейтральной формами происходит при увеличении рН от 7 до 9, а между нейтральной и анионной – при увеличении рН от 10 до 12.

Для комплексов с аксиальными *n*-аминофенольными лигандами при уменьшении рН происходит протонирование  $-NH_2$  фрагмента, что приводит к батохромному сдвигу в случае тетрафенил-порфирина P(V) **1-OPhNH<sub>2</sub>** (Рис. 5а), однако в случае тетра(*n*-метилфенил)порфирина P(V) **7-OPhNH<sub>2</sub>** наблюдается гипсохромный сдвиг. Диапазоны рН-перехода между формами довольно близки для обоих комплексов. Так, для **1-OPhNH<sub>2</sub>** переход происходит между рН 2.0 и 6.1, а в случае комплекса с более донорными мезо-группами **7-OPhNH<sub>2</sub>** – между 2.7 и 6.5 (Рис. 5б).

В основной форме оба комплекса **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **7-OPhNH<sub>2</sub>** не проявляют флуоресцентных свойств, вследствие переноса заряда от электронодонорных аксиальных лигандов на макроцикл порфирина. Однако при переходе к протонированным формам **1-OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** и **7-NOPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** электронный эффект аксиального лиганда изменяется с донорного на акцепторный, что

блокирует перенос заряда и приводит к разгариению флуоресценции (Рис. 5 в). Влияние протонирования на эффект переноса заряда было дополнительно подтверждено квантово-химическими расчетами электронной структуры для **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **1-OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** методом упрощенного TD-DFT.<sup>3</sup>

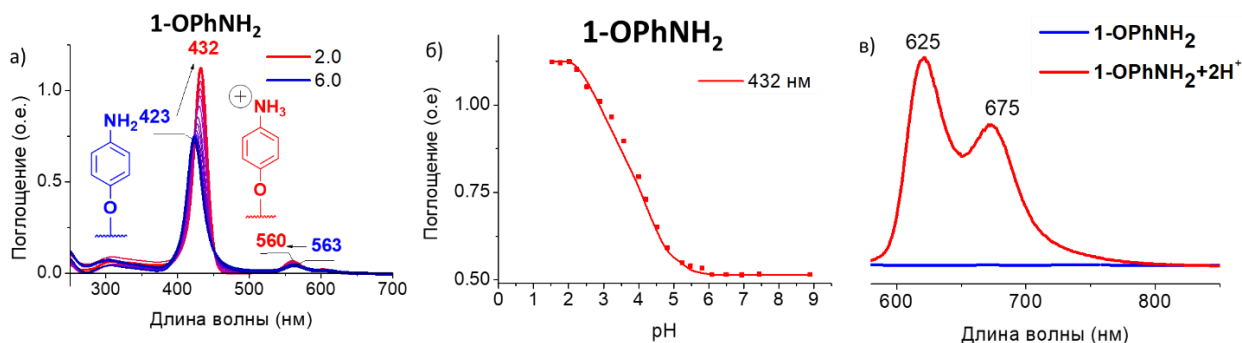


Рис. 5. ЭСП **1-OPhNH<sub>2</sub>** в H<sub>2</sub>O (pH=2.0-6.1) (а), зависимость интенсивности поглощения **1-OPhNH<sub>2</sub>** при 432 нм от pH (б), спектры эмиссии **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **1-OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** в H<sub>2</sub>O (в).

### 3.4. Фотохимические свойства

Оценка эффективности генерации синглетного кислорода (SO) проводилась в EtOH с использованием 1,3-дифенилизобензофурана (ДФБФ) в качестве химической ловушки и метиленового голубого в качестве стандарта. Квантовые выходы генерации синглетного кислорода ( $\Phi_{\Delta}$ ) представлены в таблице 2.

Порфирилаты P(V) демонстрируют более высокие  $\Phi_{\Delta}$  по сравнению со свободными основаниями порфиринов. Оценивая влияние аксиальных групп, можно отметить, что  $\Phi_{\Delta}$  увеличивается в ряду монопиридил-порфиринов: **2-OH** (0.60) < **2-OPrOH** (0.66) < **2-OEt** (0.77). При этом увеличение акцепторной природы *мезо*-заместителей в ряду **1-OEt** – **6-OEt** приводит к снижению квантовых выходов генерации SO от 0.87 для **1-OEt** до 0.39 для **6-OEt**. Однако при переходе от *мезо*-тетрафенил-замещенного (**1-OEt**,  $\Phi_{\Delta}$  = 0.87) к более донорным замещенным тетра(*n*-метил-фенил)- (**7-OEt**,  $\Phi_{\Delta}$  = 0.70), тетра(*n*-метоксифенил)- (**8-OEt**,  $\Phi_{\Delta}$  = 0.74) и тетра(*n*-третбутилфенил)- (**9-OEt**,  $\Phi_{\Delta}$  = 0.68) порфирилатам P(V) увеличения  $\Phi_{\Delta}$  не происходит.

Комплексы **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **7-OPhNH<sub>2</sub>**, содержащие *n*-аминофенольные аксиальные лиганды, в основной форме не обладают способностью

<sup>3</sup> Martynov A.G., Mack J., May, A.K., Nyokong, T., Gorbunova Yu.G., Tsivadze A.Yu. ACS Omega. 2019; 4: 7265–7284

генерировать синглетный кислород. При переводе их в кислую форму **1- OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** и **7- OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>** эта способность появляется, однако  $\Phi_{\Delta}$  относительно невысоки и составляют 0.11 и 0.20 соответственно.

Таблица 2. Квантовые выходы генерации синглетного кислорода ( $\Phi_{\Delta}$ ) и относительная скорость фоторазложения ( $r_{rel}$ ) для порфиринов **1-3** и порфиринов фосфора(V) в EtOH.

Соединение	$\Phi_{\Delta}$	$r_{rel}$ M/s·10 <sup>5</sup>	Соединение	$\Phi_{\Delta}$	$r_{rel}$ M/s·10 <sup>5</sup>
H <sub>2</sub> TPP ( <b>1</b> )			[(TriPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>5-OEt</b> )	0.40	368
H <sub>2</sub> (MonoPy)P ( <b>2</b> )			[(TPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>6-OEt</b> )		1777
H <sub>2</sub> (trans-DiPy)P ( <b>3</b> )			[((MeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>7-OEt</b> )	0.70	28
[(TPP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>1-OH</b> )			[((MeOP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>8-OEt</b> )	0.74	34
[(MonoPyP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OH</b> )			[((t-BuP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>9-OEt</b> )	0.68	75
[(trans-DiPyP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>3-OH</b> )			[((COOMeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>10-OEt</b> )	0.46	212
[(MonoPyP)P(OPrOH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OPrOH</b> )			[((CNP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>11-OEt</b> )	0.35	112
[(TPP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>1-OEt</b> )			[(TPP)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>1-OPhNH<sub>2</sub></b> )	<0.01	17
[(MonoPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OEt</b> )			[(TPP)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> +2H <sup>+</sup> ( <b>1--OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup></b> )	0.11	29
[(trans-DiPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>3-OEt</b> )			[((MeP) <sub>4</sub> P)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>7-OPhNH<sub>2</sub></b> )	<0.01	7
[(cys-DiPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>4-OEt</b> )	0.70	102	[((MeP) <sub>4</sub> P)P(O-Ph-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> +2H <sup>+</sup> ( <b>7--OPhNH<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup></b> )	0.20	25

\* В течение 90 мин изменения в интенсивности полос в ЭСП спектре при облучении образца отсутствовали.

Фотостабильность для всех полученных комплексов оценивалась при облучении светом с  $\lambda=405$  нм в EtOH. Комплексы порфиринов с аксиальными –OEt группами **1-OEt** – **3-OEt**, оказались более фотоустойчивы, чем аналогичные соединения с –OH группами **1-OH** – **3-OH** (Таблица 2). Диэтокси-порфириноваты P(V), содержащие акцепторные мезо-заместители (от 2 до 4 пиридинных групп, *n*-цианофенильные или *n*-карбоксиметилфенильные) оказались значительно менее стабильными, чем комплекс **1-OEt** с мезо-фенильными группами.

### 3.5. Электрохимические свойства

Влияние электронной природы мезо-заместителей на способность порфиринов P(V) к восстановлению была изучена на примере комплексов **1- OEt - 8-OEt** с помощью циклической вольтамперометрии (ЦВА). Было

показано, что по мере увеличения донорной способности *мезо*-заместителей величина  $E_{1/2\text{Red}}$  уменьшается от -0.157 для **6-OEt**, содержащего 4 акцепторные *мезо*-пиридильные группы, до -0.530 для **8-OEt**, содержащего 4 донорные *мезо*-*n*-метоксифенильные группы. При этом в спектре поглощения растворов комплексов в  $\text{CHCl}_3$  наблюдается появление широкой полосы в области 700-800 нм, соответствующей образованию радикальной формы.

### 3.6. Дефосфорилирование в присутствии белков

Ранее было продемонстрировано, что комплекс  $[(\text{MPyP})\text{P}(\text{OH})_2]^+$  (**2-OH**) в присутствии клеточных белков способен дефосфорилироваться до соответствующего свободного основания<sup>4</sup>. В данной работе, процесс дефосфорилирования систематически изучался на ряде комплексов **1-OEt – 3-OEt**, **1-OH – 3-OH**, **2-OPrOH**, **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **7-OPhNH<sub>2</sub>**. Было показано, что спектры эмиссии **1-OH** и **3-OH** после 2-х дней инкубации с эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) при pH = 7.4 соответствуют спектрам эмиссии соответствующих свободных оснований порфиринов **1** и **3** (Рис. 6), что указывает на их полное дефосфорилирование.

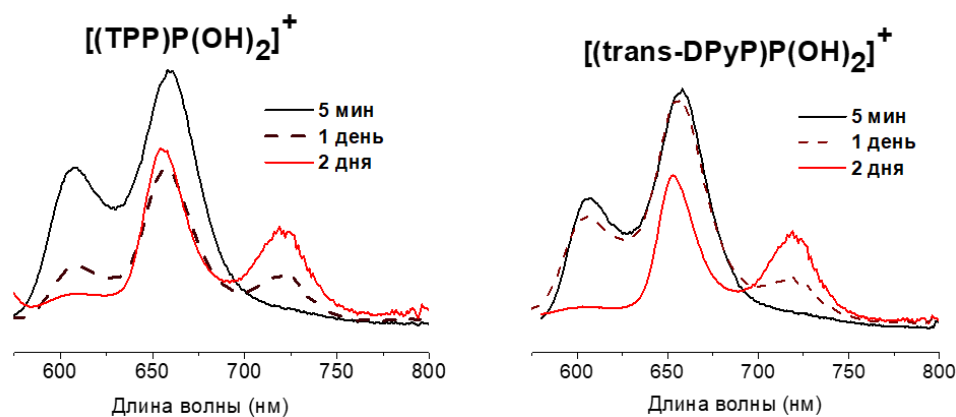


Рис. 6. Изменения спектров эмиссии комплексов фосфора(V) **1-OEt** и **3-OEt** в течение времени в присутствии FBS в фосфатном буфере.

Комплексы **1-OPhNH<sub>2</sub>** и **7-OPhNH<sub>2</sub>** также подвергаются дефосфорилированию, однако процесс протекает не полностью. В тоже время комплексы с аксиальными группами -OEt и -OPrOH не подверглись этому процессу в тех же условиях.

Кроме того, способность комплексов к дефосфорилированию была исследована на клетках A-549 при инкубации **1-OEt – 3-OEt**, **1-OH – 3-OH** и

<sup>3</sup>. Kolesnikov IE, Kalinichev AA, Solomatina AI, Kurochkin MA, Meshkov IN, Kolesnikov EY and Gorbunova YG. *Sensors Actuators A Phys.* 2022; **347**: 113917.

**2-OPrOH** в течении 1 ч. как в присутствии, так и без FBS в среде, с целью продемонстрировать взаимодействие комплексов непосредственно с клеточными белками. Было установлено, что **1-OH – 3-OH** подвергаются дефосфорилированию внутри клеток как в присутствии, так и без FBS в среде в отличие от -OEt комплексов **1-OEt – 3-OEt**. При этом комплекс **2-OPrOH** частично дефосфорилируется в клетках, в то время как при проведении эксперимента в растворе с FBS данный процесс не наблюдался.

При этом исследуемые комплексы продемонстрировали различную локализацию в клетках А-549. Так, соединения **1-OEt – 3-OEt** имели диффузное регулярное распределение по цитоплазме, в то время как соединения **1-OH – 3-OH** и **2-OPrOH** образовали локальные агрегаты в органеллах клеток. Поскольку было показано, что комплексы **1-OH – 3-OH** и **2-OPrOH** в данных условиях дефосфорилированы полностью или частично, мы можем предположить, что эти флуоресцентные области в их конфокальных изображениях соответствуют накоплению свободных оснований **1, 2 и 3**.

Таким образом, способность гидрокси-порфиринов Р(V) к дефосфорилированию позволяет преодолевать ограниченную растворимость в воде свободных оснований порфиринов и осуществить их доставку в клетку в виде соединений Р(V).

### 3.7. Цитотоксические свойства

Для изучения цитотоксических свойств были выбраны клетки аденокарциномы молочной железы МСF-7 и аденокарциномы легких А-549. Исследования проводились на рядах соединений **1-OEt – 3-OEt, 7-OEt – 9-OEt, 1-OH – 3-OH** и **2-OPrOH**.

Методом проточной цитометрии было показано, что практически все исследуемые комплексы способны накапливаться в клетках МСF-7. Исключение составил **9-OEt**, содержащий в *мезо-трет*-бутилфенильные фрагменты, который оказался неспособным накапливаться в клетках.

Выявлено, что порфирилаты Р(V) с аксиальными лигандами -ОН и -OPrOH при облучении светом 450 нм демонстрируют субмикромольную световую токсичность по отношению к обеим линиям клеток в отличие от аналогичных комплексов с аксиальными -OEt группами, проявляющими наномольную световую токсичность (Таблица 3). Более низкая токсичность

комплексов с ОН-группами может быть объяснена их дефосфорилированием в клетках и, как следствие, более низким накоплением.

Таблица 3. Темновая и световая цитотоксичность порфиринов фосфора(V) в отношении клеток A-549 и MCF-7.

Соединение	MCF-7			A-549		
	IC <sub>50</sub> темн., нМ <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> свет 450, нМ <sup>2</sup>	ИФ	IC <sub>50</sub> темн., нМ <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> свет 450, нМ <sup>2</sup>	ИФ
[(TPP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>1-OEt</b> )	45	14.0	3.2	46	5.7	8.1
[(MonoPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OEt</b> )	42	8.9	4.7	129	2.0	64.5
[(trans-DiPyP)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>3-OEt</b> )	100	92	1.1	265	35	7.6
[((MeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>7-OEt</b> )	863	170	5.1	201.1	18.5	10.9
[((MeOP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>8-OEt</b> )	903	15	60.2	50.5	0.33	153
[((t-BuP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>9-OEt</b> )	6921	7970	0.9	33660	30970	1.1
[(TPP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>1-OH</b> )	1320	71	18.6	1532	379	4.0
[(MonoPyP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OH</b> )	7320	650	11.3	5569	496	11.2
[(trans-DiPyP)P(OH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>3-OH</b> )	10121	1720	5.9	22980	1842	12.5
[(MonoPyP)P(OPrOH) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>2-OPrOH</b> )	1160	101	11.5	2802	254	11.0
[((MeP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>7-OEt</b> ) <sup>3</sup>	863	147	5.9	201.1	62.5	3.2
[((MeOP) <sub>4</sub> P)P(OEt) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ( <b>8-OEt</b> ) <sup>3</sup>	903	14.0	64.5	50.5	4.5	11.2

<sup>1</sup> 72 ч. инкубации, МТТ-тест, <sup>2</sup> λ=450 нм, J = 3.5 Дж/см<sup>2</sup>, 72 ч. инкубации, МТТ-тест,

<sup>3</sup> λ=660 нм, J = 3.5 Дж/см<sup>2</sup>, 72 ч. инкубации, МТТ-тест

В ряду диэтокси-порфиринов P(V) наиболее высокую световую токсичность по отношению к клеткам MCF-7 проявляют **1-OEt**, **2-OEt** и **8-OEt** (IC<sub>50</sub> свет = 14, 9 и 14 нМ, соответственно), при этом наиболее высоким индексом фототоксичности обладает **8-OEt**, для которого ИФ=64.5, тогда как для **1-OEt** и **2-OEt** ИФ составляет 3.2 и 4.7 соответственно. Интересно отметить, что для комплексов **1-OEt** – **3-OEt**, **1-OH** – **3-OH** и **2-OPrOH** различие между токсичностью по отношению к A-549 и MCF-7 было незначительным, в то время как **7-OEt** и **8-OEt** продемонстрировали на порядок более низкие значения световой токсичности по отношению к A-549 в сравнении с MCF-7. Более того, комплекс **8-OEt** продемонстрировал рекордное значение световой токсичности в отношении клеток A-549, которое составило 330 пМ и наибольшее значение ИФ = 153. Таким образом, **1-OEt**, **2-OEt**, **7-OEt** и **8-OEt** являются наиболее фотоцитотоксичными соединениями с наномолярной фототоксичностью и представляются перспективными для применения в качестве фотосенсибилизаторов.

Вследствие способности комплексов **7-OEt** и **8-OEt** поглощать свет в области 600-650 нм, была изучена их цитотоксическая активность при облучении диодом, излучающим свет в области 600-700 нм и имеющим максимум при 660 нм. Было обнаружено, что комплексы **7-OEt** и **8-OEt** показали наномолярную световую токсичность ( $IC_{50\text{ свет}} = 4.5 - 147\text{ нМ}$ ) при облучении светом 660 нм в отношении обеих линий клеток (Таблица 3), что является первым примером фотоцитотоксического эффекта порфиринов P(V) при облучении красным светом. При этом их фотоцитотоксический эффект превышает токсичность препарата Фотосенс® ( $IC_{50} = 3.2\text{ мкМ}$  для А-549,  $11.2\text{ Дж/см}^2$ ).

Поскольку фотоцитотоксический эффект при поглощении света в терапевтическом окне прозрачности тканей продемонстрировали только комплексы **7-OEt** и **8-OEt**, для них был более детально исследован механизм клеточной гибели. Порфириновы фосфора(V) как в световых, так и в темновых условиях вызывают разрушение клеточной мембраны и генерацию АФК в клетках. Оба процесса более интенсивно протекают в световых условиях по сравнению с темновыми. Кроме того, по сравнению с темновыми условиями облучение светом клеток после их инкубации с порфиринами P(V) вызывает дисфункцию митохондрий и увеличение числа апоптотических клеток. Одновременно с этим в темновых условиях наблюдается увеличение числа окисленной формы NADH и выживаемости клеток в среде обогащенной глюкозой. Это может указывать на то, что порфириновы P(V) могут реализовывать несколько механизмов цитотоксического действия на клетки: ингибировать дыхательную цепь, разрушать мембрану (некротический путь), и образовывать АФК при световом облучении, за которым следует апоптоз либо некроз. Совокупность этих факторов приводит к тому, что гипоксические условия усиливают токсичность порфиринов P(V) в темноте.

В главе 4 «Экспериментальная часть» описаны использованные в работе реактивы, материалы и оборудование, приводятся методики синтеза порфиринов и их фосфорных комплексов, данные по их физико-химической характеристике, методики фотофизических, фотохимических и биологических исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимизирован метод синтеза и выделения порфиринов фосфора(V) для широкого ряда порфиринов с *мезо*-заместителями различной электронной природы. Показано, что увеличение числа электронно-донорных *мезо*-заместителей облегчает введение атома фосфора в полость макроцикла порфирина.
2. Установлено влияние электронной природы *мезо*-заместителей на оптические, фотофизические и фотохимические свойства порфиринов фосфора(V). Выявлено, что введение электронно-донорных *мезо*-заместителей способствует смещению полос поглощения и эмиссии в красную область спектра. При этом, квантовые выходы генерации синглетного кислорода и фотостабильность порфиринов P(V) с донорными *мезо*-заместителями оказались выше, чем для комплексов с акцепторными.
3. Показано, что введение –O-Ph-NH<sub>2</sub> лигандов в аксиальные положения P(V) в порфирине приводит к блокировке генерации синглетного кислорода и флуоресценции при pH > 6-7, а при снижении pH до 2-3 эти процессы полностью восстанавливаются за счет перехода –O-Ph-NH<sub>2</sub> лиганда в протонированную по NH<sub>2</sub>-группам форму. Комплексы с аксиальными OH-группами продемонстрировали зависимость спектров эмиссии от кислотности среды в широком диапазоне pH (от 2 до 12), что делает их перспективными биосовместимыми флуоресцентными pH-сенсорами.
4. Показано, что комплексы с аксиальными –OH группами дефосфорилируются до свободных оснований порфиринов в присутствии клеточных белков, что может быть использовано для доставки в клетки нерастворимых в водных средах порфириновых лигандов через их производные P(V). Одновременно, данные комплексы демонстрируют субмикромольную фототоксичность против клеток аденокарциномы молочной железы A-549 и аденокарциномы легких MCF-7.
5. Впервые систематически изучено влияние природы *мезо*-заместителей и аксиальных лигандов на цитотоксичность порфиринов P(V). Комплексы с аксиальными –OEt группами демонстрируют наномольную и пикомольную фоточитотоксичность в отношении клеток A-549 и MCF-7 при облучении светом 450 нм.

6. Обнаружено, что диэтоксипорфиринаты P(V) с донорными мезо-заместителями способны проявлять наномолярную фотоцитотоксичность при облучении красным светом (660 нм), что является первым примером цитотоксического эффекта комплексов порфиринов P(V) при облучении красным светом. Так, для комплекса с *n*-метокси-фенильными мезо-заместителями при облучении светом 660 нм IC<sub>50</sub> составили 4.5 и 14 нМ в отношении клеток A-549 и MCF-7, соответственно, что незначительно отличается от IC<sub>50</sub> при облучении светом 450 нм.
7. Выявлено, что в гипоксических условиях цитотоксический эффект порфиринатов P(V) в темновых условиях увеличивается, что обусловлено наличием нескольких механизмов клеточной смерти. Показано, что основной механизм связан с разрушением клеточной мембраны и нарушением дыхательной цепи, что происходит как в темноте, так и на свету. Механизм световой цитотоксичности включает генерацию АФК при облучении, за которым следуют апоптоз либо некроз.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

#### *Статьи:*

1. **I.A. Efimova**, E.A. Safonova, M.A. Polovkova, A.G. Martynov, G.A. Kirakosyan, A.Yu. Tsivadze, Yul.G. Gorbunova. pH-Dependent molecular switch based on P(V) porphyrin // *Mendeleev Communications*, 2024, Vol. 34, I. 2, P. 167-169. (IF 1.8, Q-3 WOS, BC-2)
2. **I.A. Efimova**, E.A. Safonova, M.A. Polovkova, E.V. Gorshkov, T.V. Egorova, R.A. Akasov, A.Yu. Tsivadze, Yu.G. Gorbunova. Game of ligands: tuning the photodynamic activity of P(V) porphyrins in aqueous media // *Dalton Transactions*, 2025, Vol. 54, I.24, P.9553–9564. (IF 3.3 , Q-1 WOS, BC-1)
3. **I.A. Efimova**, E.A. Safonova, M.A. Polovkova, A.Yu. Tsivadze, Yu.G. Gorbunova, Watersoluble pH probes based on P(V) porphyrins // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2025, Vol. 29 , I. 10n11, P. 1085-1092 (IF 0.9, Q-3 WOS, BC-2)

#### *Доклады на конференциях*

1. **И.А. Ефимова**, Е.А. Сафонова, Р.А. Акасов, Ю.Г. Горбунова, А.Ю. Цивадзе Цитотоксическая активность фотосенсибилизаторов на основе мезо-замещенных порфиринатов фосфора(V) // XVI Конференция

- молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН ФИЗИКОХИМИЯ – 2021, 6 – 10 декабря 2021, г. Москва
2. **И.А. Ефимова**, Е.А. Сафонова, Ю.Г. Горбунова, А.Ю. Цивадзе Новый флуоресцентный рН-чувствительный переключатель на основе порфирина фосфора(V) // XVII Конференция молодых ученых, аспирантов и студентов ИФХЭ РАН ФИЗИКОХИМИЯ – 2022, 5 – 9 декабря 2022, г. Москва.
  3. **И.А. Ефимова**, Е.А. Сафонова, Ю.Г. Горбунова, А.Ю. Цивадзе Синтез мезо-тетрафенилпорфирина фосфора(V) с *n*-аминофенильной группой в качестве аксиального лиганда // XIX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений», 18-23 сентября 2022, г. Туапсе, п. Небуг.
  4. **И.А. Ефимова**, Е.А. Сафонова, Ю.Г. Горбунова, А.Ю. Цивадзе Реакционная способность мезо-замещенных порфиринов в реакции образования комплексов с фосфором(V) // XIII Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, 3-7 апреля 2023, г. Москва
  5. **I.A. Efimova**, E.A. Safonova, M.A. Polovkova, R.A. Akasov, Yu.G. Gorbunova, A.Yu. Tsivadze Tuning cytotoxic properties of phosphorus(V) porphyrins. // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 7-12 октября 2024, ф.т. Сириус
  6. E.A. Safonova, M.A. Polovkova, **I.A. Efimova**, A.E. Ovchenkova, E.V. Gorshkov, R.A. Akasov, Yu.G. Gorbunova. Phosphorus(V) tetrapyrrolic complexes: from synthesis to biomedical applications// XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 7-12 октября 2024, ф.т. Сириус
  7. M.A. Polovkova, **I.A. Efimova**, E.A. Safonova, Yu.G. Gorbunova. Water soluble pH-sensors based on P(V) porphyrins // XXIX Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 23-27 июня 2025, г.Казань
  8. **И.А. Ефимова**, Е.А. Сафонова, М.А. Половкова, П.А. Демина, Р.А. Акасов, Ю.Г. Горбунова, А.Ю. Цивадзе. Наномолекулярные фотосенсибилизаторы на основе порфиринов фосфора(v) // XIV Всероссийский конгресс с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 24-25 сентября 2025, г. Москва