

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

УДК 669.868; 547.979.733

**ИТТЕРБИЙ И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С ПОРФИРИНАМИ****В.Д. Румянцева, ведущий научный сотрудник, А.С. Горшкова, студент,  
А.Ф. Миронов, заведующий кафедрой***кафедра Химии и технологии биологически активных соединений  
им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия  
e-mail: vdum@mail.ru*

**О**бзор посвящен одному из элементов группы лантанидов – иттербию, некоторым его физико-химическим свойствам, применению различных соединений иттербия в химических реакциях, медицине и технике. Основное внимание уделено применению иттербиевых комплексов порфиринов в качестве чувствительных ИК-флуоресцентных зондов для диагностики злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** иттербий, порфирины, металлокомплексы, флуоресценция, времена жизни, диагностика, злокачественные новообразования.

Иттербий был открыт в 1878 году Ж. Мариньяком в виде иттербиевой «земли» – оксида иттербия. Название элемента происходит от шведского местечка Иттербю. Элемент имеет 27 изотопов, с массовыми числами от 152 до 178; стабильных изотопов 7, наиболее распространенный в природе – иттербий-174. Иттербий, как и другие лантаниды, обычно образует ион  $M^{3+}$ , но способен также проявлять валентность 2. Он имеет малый атомный объем и атомный радиус, что объясняется эффектом «лантанидного сжатия», открытого норвежским геохимиком Гольдшмидтом [1]. Этот эффект проявляется в последовательном уменьшении размеров ионов редкоземельных элементов – от лантана к лютецию. Радиус трехвалентного иона лантана равен  $1.03 \text{ \AA}$ ,  $Lu^{3+} - 0.86 \text{ \AA}$  [2], а  $Yb^{3+} - 1.01 \text{ \AA}$  [3]. Уменьшение ионных радиусов редкоземельных элементов (РЗЭ) вносит заметные различия в их химические свойства, в частности, понижение основности, изменение растворимости солей, устойчивость комплексных соединений и др. [4–6]. Характерной особенностью иттербия и других РЗЭ является высокая парамагнитная восприимчивость.

Металлические лантаниды имеют белый цвет, в порошкообразном состоянии – от серого до черного. Редкоземельные металлы обладают высокой химической активностью и взаимодействуют почти со всеми элементами при сравнительно низких температурах с образованием прочных оксидов, сульфидов и различных солей. При этом сродство к кислороду понижается по мере увеличения порядкового номера. РЗЭ растворяются в серной и соляной кислотах при любых концентрациях, а также в концентрированной азотной кислоте. И, напротив, щелочи на них не действуют даже при нагревании. Интенсивность взаимодействия с галогенами уменьшается от фтора к йоду. Гидроксиды РЗЭ имеют основной характер и мало растворимы в воде и щелочах. С уменьшением ионного радиуса от лантана к лютецию и повышением ионного потенциала

основность элементов в том же направлении понижается.

Молекулы порфиринов образуют с ионами лантанидов стабильные комплексы, которые обладают интенсивным поглощением в ближней ИК-области спектра [7]. В то же время введение различных заместителей в *мезо*- и/или  $\beta$ -положения макроцикла позволяет кардинально изменять физико-химические свойства лантанидных комплексов порфиринов, что играет важную роль при использовании их в медицине и фотохимии [8].

В диагностике злокачественных новообразований порфирины привлекают особое внимание из-за способности накапливаться в различных типах раковых клеток и микрососудах опухолей. К настоящему времени разработан ряд фотосенсибилизаторов, эффективно генерирующих синглетный кислород. Среди них производные порфиринов – Фотофрин, Фотогем; хлоринов – Фоскан, Фотодитазин, Фотолон, Радахлорин; фталоцианинов – Фотосенс;  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты – Аласенс и др. Однако люминесценция этих соединений в тканях сопровождается образованием нежелательного, в данном случае, синглетного кислорода. Преодолеть этот недостаток позволяют чисто диагностические фотосенсибилизаторы, которые практически не генерируют синглетный кислород, сохраняя при этом высокое сродство к злокачественным опухолям. К таким соединениям относятся иттербиевые комплексы природных и синтетических порфиринов [9].

В настоящее время рак по смертности стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний. В России ежегодно регистрируется около 470 тысяч первичных онкологических больных [10, 11]. По прогнозам ВОЗ в 2020 г. число онкологических больных увеличится на 50% несмотря на значительный прогресс в развитии различных подходов к лечению рака. Одной из причин такой ситуации является отсутствие эффективных методов раннего обнаружения рака. Нами впервые было показано, что иттербиевые комплексы порфиринов могут

быть эффективными маркерами для люминесцентной диагностики опухолей в ИК-диапазоне [12].

Первые работы по синтезу Yb-комплексов производных тетрафенилпорфирина (ТФП) появились в 1974 г. [13]. Годом позже было выполнено включение Yb-комплекса мезопорфирина IX в апомиоглобин [14]. В связи с тем, что неорганические соли РЗЭ плохо растворимы в органических растворителях, они в дальнейшем были заменены на хелаты с органическими соединениями. Так, введение иона иттербия в порфириновый макроцикл проводили с ацетилацетонатом иттербия в довольно жестких условиях в инертной среде в высококипящем растворителе (1,2,4-трихлорбензоле) в течение нескольких часов. Иттербиевые комплексы порфиринов устойчивы на воздухе и в большинстве органических растворителей и поэтому могут быть очищены с помощью хроматографии с использованием различных адсорбентов [15]. В случае водорастворимых порфиринов лучшие результаты были получены при сплавлении в имидазоле [16].



При синтезе комплексных соединений РЗЭ принципиальное значение имеет рН сред [20], так как от этого зависит тип получаемых комплексов лантанидов, а в водных и водноорганических средах – характер реакции комплексообразования. При проведении реакции в воде с солями РЗЭ требуется, чтобы величина рН реакционной массы не превышала значения, при котором образуется гидроксид иттербия. Значение величины рН осаждения гидроксида иттербия и контроль его в процессе синтеза являются необходимыми условиями при получении комплексов иттербия. Используемые кислородсодержащие бидентатные доноры (например, ацетилацетон) являются низкоосновными. В этой связи реакцию взаимодействия солей иттербия с такими лигандами можно проводить в нейтральных и очень слабых кислых средах (рН 5-6). Из водных растворов трис-ацетилацетонаты выделяются в виде гидратов  $\text{Yb}(\text{acac})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , где  $n = 1-4$ . В сериях  $\text{Yb}(\text{acac})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  с  $n = 2, 3, 4$  основу структуры составляют комплексы  $\text{Yb}(\text{acac})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  с тремя хелатными (бидентатными) ацетилацетонатными группами и двумя молекулами воды во внутренней сфере комплекса.

Последующая очистка иттербиевых металлокомплексов порфиринов проводится с помощью хроматографических методов на силикагеле, оксиде алюминия, акрилексе Р-2 в зависимости от строения порфирина.

В хелатных соединениях РЗЭ с  $\beta$ -дикетонами и другими органическими лигандами люминесценция наблюдается лишь при условии, что резонансный уровень РЗЭ лежит ниже триплетного уровня органической части моле-

Недавно появилась работа по использованию микроволнового облучения при синтезе комплексов порфиринов с  $\text{Er}^{2+}$  и  $\text{Gd}^{2+}$  в среде диметилацетамида в присутствии сухого хлорида лития [17]. В своих исследованиях мы применили этот метод для синтеза  $\text{Yb}^{3+}$ -комплекса тетра-мезо-(3-метоксифенил)порфирина [18]. Yb-комплекс был получен с выходом 58.4% при использовании смеси 1,2-дихлорбензола и ДМФА (в соотношении 1:9) в присутствии сухого хлорида лития. Время реакции составляло 15-20 мин, температура в СВЧ-печи 145°C при мощности 650 W. При этом значительно сократилось время проведения процесса, уменьшились энергозатраты, реакция проводилась при более низких температурах, отсутствовала необходимость в инертной атмосфере.

$\beta$ -Дикетонаты редкоземельных элементов обладают высокой устойчивостью [2] и выдерживают высокую температуру ( $> 200^\circ\text{C}$ ). В синтезе самих ацетилацетонатов РЗЭ применяли аммиачный метод [19]:

кулы (внутримолекулярный перенос энергии электронного возбуждения) [20]. Например, люминесценция комплекса иттербия с фталоцианином не была обнаружена, в связи с чем был сделан вывод, что триплетный уровень фталоцианинового кольца расположен ниже резонансного уровня  $^2\text{F}_{5/2}$  иттербия ( $10300 \text{ см}^{-1}$ ), что в дальнейшем получило экспериментальное подтверждение. Напротив, триплетный уровень металлокомплексов тетрабензопорфирина расположен в области около  $12500 \text{ см}^{-1}$ , т.е. выше уровня  $^2\text{F}_{5/2}$   $\text{Yb}^{3+}$  и, следовательно, подобные комплексы являются удобными объектами исследования внутримолекулярной миграции энергии в металлопорфириновой системе. Флуоресцентный спектр дает ценную информацию о координационном числе, природе связи и симметрии иттербиевых комплексов. Ион  $\text{Yb}^{3+}$  имеет всего один мультиплетный терм  $^2\text{F}$ , принадлежащий 4f-электронам; вследствие спин-орбитального взаимодействия компоненты этого термина  $^2\text{F}_{5/2}$  и  $^2\text{F}_{7/2}$  оказываются далеко отстоящими, что и дает характерные для  $\text{Yb}^{3+}$  переходы в ближней ИК-области спектра.

В 1979 г. Адлер исследовал механизмы образования связей между порфириновым макроциклом и ионами лантанидных металлов [21]. В 1986 г. Бюхлер провел синтез ряда лантанидных комплексов порфиринов и установил их димерную структуру [22].

Повышенный интерес к изучению люминесценции ионов лантанидов в ближней ИК-области спектра (900–1500 нм) обусловлен возможностью использования этого диапазона для создания контрастных агентов с целью получе-

ния магнитно-резонансных изображений [23]. Отличительной особенностью Yb-комплексов порфиринов является характерная узкая и достаточно интенсивная линия люминесценции, расположенная в ИК-диапазоне при 975–985 нм, в так называемом «терапевтическом окне прозрачности ткани» [24, 25].

Имеется значительное количество работ как отечественных [26–30], так и зарубежных авторов [31, 32], посвященных изучению спектрально-люминесцентных характеристик иттербиевых комплексов порфиринов.

Иттербиевые комплексы порфиринов были выбраны в качестве объектов исследования в связи с тем, что при возбуждении  $\pi$ -электронной части молекулы наблюдается люминесценция, обусловленная переходами  ${}^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$  уровня 4f-электронов иона  $Yb^{3+}$  ( ${}^2F_{5/2}$  – возбужденное состояние,  ${}^2F_{7/2}$  – основное состояние). Введение иона иттербия в порфирин приводит к снижению фотохимической активности, и при этом сохраняется свойственная большинству порфиринов селективность накопления в злокачественных опухолях. Снижение квантового выхода генерации синглетного кислорода объясняется тем, что люминесцентный уровень иона  $Yb^{3+}$  лежит несколько ниже триплетного уровня органической части молекулы, но выше, чем у синглетного кислорода. В итоге возбуждение порфириновой матрицы под влиянием внешнего светового излучения передается не на кислород, а перехватывается ионом  $Yb^{3+}$ , тем самым резко снижая сенсibilизированную порфирином генерацию синглетного кислорода. Эти превращения показаны на рис. 1.

Первые работы по изучению иттербиевых комплексов порфиринов, в качестве флуоресцентных меток на животных со злокачественными опухолями, были проведены на липосомальных формах копропорфирина III, протопорфирина IX, гематопорфирина IX (ГП) в виде метиловых эфиров и 2,4-диметоксигематопорфирине IX, в которых третью валентность иттербия занимает остаток ацетилацетона [33, 34], а также водорастворимых производных на основе 5,10,15,20-тетракис(4-карбоксифенил)порфирина (ТКФП) и тетрасульфофенилпорфирина (ТСФП), где лигандами являются две молекулы имидазола [35, 36].

В исследованиях использовались мыши линии С57 с подкожно имплантированными клетками саркомы 180. Найдено, что иттербиевые комплексы порфиринов преимущественно накапливаются в злокачественных опухолях в количествах, примерно в 10–45 раз выше, чем в прилегающих здоровых тканях [22]. Были также изучены спектры флуоресценции и кинетика люминесценции ряда Yb-комплексов: ТФП, ТСФП, 4-бром- и 12-бромзамещенных производных ТФП, 2,4-диметоксигематопорфирина IX [37].

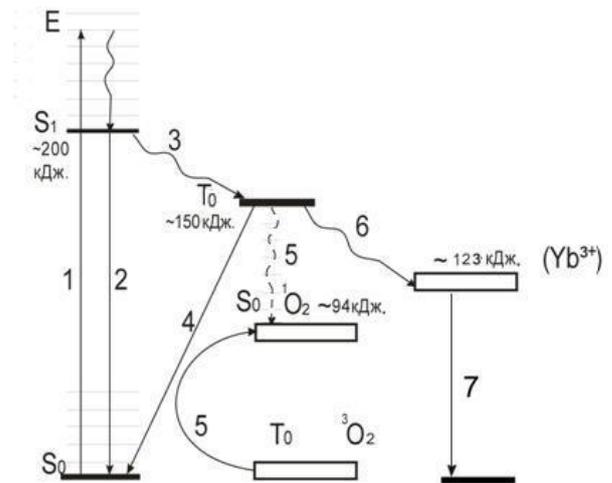


Рис. 1. Схема электронных переходов Yb-порфириновых сенсibilизаторов и образования синглетного кислорода: 1 – поглощение; 2 – флуоресценция; 3 – интеркомбинационная конверсия; 4 – фосфоресценция; 5 – перенос возбуждения на кислород и образование синглетного кислорода  ${}^1O_2$ ; 6 – перенос возбуждения на ион  $Yb^{3+}$ ; 7 – люминесценция иона  $Yb^{3+}$ .

Особый интерес представляют исследования, связанные с использованием изотопов иттербия. В конце прошлого века были начаты исследования на лабораторных животных с Yb-комплексами порфиринов в качестве диагностических меток с использованием радиоактивного  ${}^{169}Yb$  [38]. Было проведено сравнительное изучение накопления в здоровых и злокачественных тканях экспериментальных животных четырех иттербиевых комплексов: ТСФП, ТКФП, 5-фенил-10,15,20-трис(4-сульфофенил)порфирина и 2,4-диметоксигематопорфирина IX. Оказалось, что лучше всего в опухолях накапливаются порфирины, имеющие в своем составе как гидрофобные, так и гидрофильные остатки: 2,4-диметоксигематопорфирин IX и несимметричный водорастворимый трисульфо-ТФП, что хорошо согласуется с литературными данными [39].

В дальнейшем было синтезировано свыше двадцати Yb-комплексов природных и синтетических порфиринов [40], изучены их электронные спектры и спектры люминесценции (табл. 1), накопление в тканях экспериментальных животных [41, 42].

Изучение временных и спектральных характеристик Yb-комплексов некоторых порфиринов, представленных на рис. 2 и 3, демонстрируют, что Yb-комплексы порфиринов обладают характерной для редкоземельных ионов узкой и достаточно интенсивной линией люминесценции [11], которая для иттербия находится в ИК-диапазоне 975–985 нм, где собственная люминесценция биотканей практически отсутствует.

Таблица 1. Основные полосы поглощения иттербиевых комплексов порфиринов,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм

№	Соединение	В-полоса	Q-полосы	Растворитель
1.	Yb-протопорфирин IX ДМЭ	410	540, 578	A*
2.	Yb-дейтеропорфирин IX ДМЭ	401	533, 569	A
3.	Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX	403	537, 572	A
4.	Yb-2,4-диметоксигематопорфирин IX дикалиевая соль	398	533, 569	B
5.	Yb-гематопорфирин IX ТМЭ	408	540, 578	A
6.	Yb-копропорфирин III тетракислота	398	532, 568	B
7.	Yb-копропорфирин III ТМЭ	402	532, 570	A
8.	Yb-тетрафенилпорфирин	420	513, 549	A
9.	Yb-тетрасульфобензилпорфирин	415	550, 587	B
10.	Yb-тетра-мезо-( <i>n</i> -карбокисфенил)порфирин	417	510, 549	B
11.	Yb-тетра-мезо-( <i>m</i> -метокси- <i>m</i> -сульфофенил)-порфирин	416	515, 550	B
12.	Yb-тетра-мезо-( <i>m</i> -метокси- <i>n</i> -сульфофенил)-порфирин	417	514, 548	B
13.	Yb-октабромтетраметилпорфирин	413	585	A
14.	Yb-октабромпентафторфенилпорфирин	465	595	A
15.	Yb-октабромтетрафенилпорфирин	472	611, 662	A
16.	Yb-тетра-мезо-(1- <i>N</i> -( <i>n</i> -фторфенил)-3( <i>o</i> -хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирин	430	558, 596	A
17.	Yb-тетра-мезо-(1- <i>N</i> -( <i>n</i> -метилфенил)-3( <i>n</i> -фторфенил)пиразол-4-ил)порфирин	431	557, 596	A
18.	Yb-тетра-мезо-(1- <i>N</i> -фенил-3( <i>m</i> -метокси-фенил)пиразол-4-ил)порфирин	430	557, 596	A
19.	Yb-тетра-мезо-( <i>n</i> -толил)порфирин	419	512, 548	A
20.	Yb-тетра-мезо-мезитилпорфирин	420	513, 549	A
21.	Yb-тетра-мезо-( <i>n</i> -этилфенил)порфирин	419	512, 549	A

ДМЭ – диметилловый эфир, ТМЭ – тетраметилловый эфир, \* А – хлороформ, В – 1% раствор гидрокарбоната натрия.

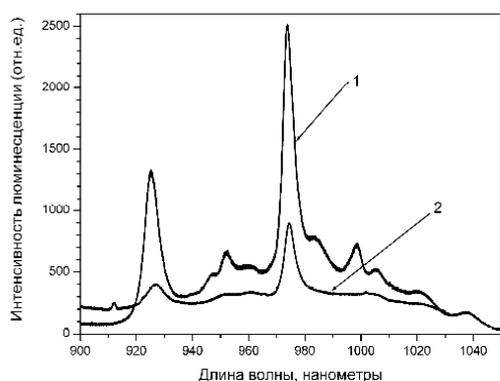


Рис. 2. Спектр люминесценции: 1 – Yb-комплекс 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина (№ 16); 2 – Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX (№ 3).

Установлено, что среднее время жизни для синтезированных иттербиевых комплексов составляет 5–10 мкс, что существенно больше времени жизни неодимовых металлокомплексов порфиринов (0.72–1.34 мкс). Спад люминесценции имеет неэкспоненциальный характер, что обусловлено сильным тушением люминесценции колебаниями ОН-групп из ближайшего окружения иона иттербия. Как видно из рис. 3, время жизни гидрофобного Yb-комплекса 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфе-

нил)пиразол-4-ил)порфирина (№ 16) имеет максимальное значение около 20 мкс, что выше, чем у амфифильного 2,4-диметоксигематопорфирина IX (№ 3) – 11 мкс и гидрофильного тетракарбокисфенилпорфирина (№ 10) – 8 мкс. Увеличение времени жизни металлокомплекса может привести к существенному снижению дозы вводимого препарата при возможном сохранении значений коэффициента контраста (отношение содержания порфирина в опухоли к содержанию его в соседней здоровой ткани).

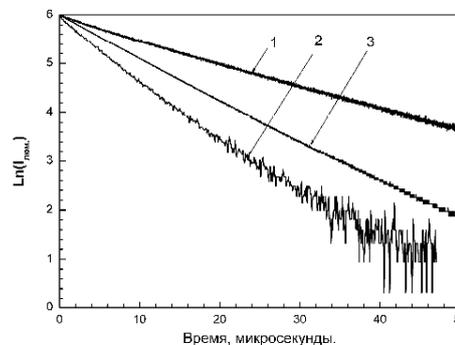


Рис. 3. Кривые затухания люминесценции: 1 – Yb-комплекс 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина (№ 16); 2 – Yb-5,10,15,20-тетра-(*n*-карбокисфенил)порфирина (№ 10); 3 – Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX (№ 3).

Синтезированы Yb-комплексы несимметричных тетраарилпорфиринов, содержащих три 4-метоксикарбонилфенильные группы, а в качестве четвертого заместителя – либо 4-гидроксифенильный и 4-гидрокси-3-метоксифенильный радикалы, либо изомерные 3- и 4-пиридинильные фрагменты (рис. 4). На основе триэфиров щелочным гидролизом были приготовлены соответствующие трикислоты [43]. Показано существенное различие во временах жизни возбужденного состояния иттербиевых комплексов эфиров и кислот несимметричных порфиринов. Оказалось, что иттербиевые комплексы гидрофобных три- и тетраметиловых эфиров имеют довольно высокие времена жизни возбужденных состояний (13–20 мкс), которые близки к временам жизни заявленных нами ранее величин для Yb-комплексов тетрапиразолилпорфиринов (табл. 2) [40]. В литературе для симметричных Yb<sup>3+</sup>-комплексов гидрофобных порфиринов время жизни люминесценции в ближней ИК-области составляет около 20 мкс [15].

Уменьшение времени жизни для водорастворимых соединений по сравнению с соответствующими комплексами три- и тетраметиловых эфиров, вероятно, обусловлено наличием межмолекулярных водородных связей и тушением люминесценции водой. В обзоре [15] авторы отмечают снижение интенсивности люминесценции в полярных растворителях в следующем ряду: бензол > хлороформ > тетрагидрофуран > ДМФА > метанол.

Наименьшим временем жизни (3 мкс) обладает Yb-комплекс 5-(4-гидроксифенил)-10,15,20-трис(4-карбоксифенил)порфирина и, напротив, комплекс его триметилового эфира имеет наибольшее время жизни (16.3 мкс) из всех рассмотренных в работе несимметричных соединений [43]. Уменьшение симметрии молекулы за счет введения одного пиридинильного фрагмента снижает время жизни иттербиевого комплекса по сравнению с соответствующим комплексом тетра-*мезо*-(4-метоксикарбонилфенил)порфирина (20 мкс).

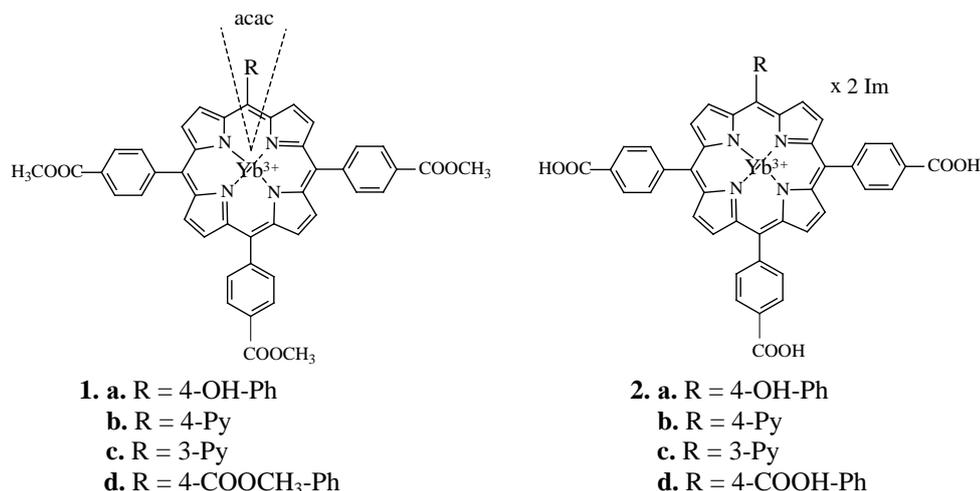


Рис. 4. Иттербиевые комплексы тетраарилпорфиринов с несимметричными остатками.

Таблица 2. Спектрально-люминесцентные характеристики Yb-комплексов порфиринов

Соединение	ЭСП, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\times 10^{-3}$ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	Спектр люминесценции, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (ДМСО)	$\tau$ , мкс
<b>1a</b> Yb(acac)-5-(4-OH-Ph)- 10,15,20-(4-COOCH <sub>3</sub> -Ph) <sub>3</sub>	424.6 (271), 516 (5.5), 554.4 (15.2), 593.2 (4.6)	982	16.3
<b>1b</b> Yb(acac)-5-(4-Py)-10,15,20-(4- COOCH <sub>3</sub> -Ph) <sub>3</sub>	418, 555.4, 590.8	983	13.4
<b>1c</b> Yb(acac)-5-(3-Py)-10,15,20-(4- COOCH <sub>3</sub> -Ph) <sub>3</sub>	416.8, 551.4, 588	983	14.8
<b>2a</b> Yb(Im) <sub>2</sub> -5-(4-OH-Ph)-10,15,20- (4-COOH-Ph) <sub>3</sub>	417.4 (128), 549.6 (6.1), 585.6 (2.5)	982	3
<b>2b</b> Yb(Im) <sub>2</sub> -5-(4-Py)-10,15,20-(4- COOH-Ph) <sub>3</sub>	417 (322), 548.4 (11.7), 585 (2.6)	976	6-7
<b>2c</b> Yb(Im) <sub>2</sub> -5-(3-Py)-10,15,20-(4- COOH-Ph) <sub>3</sub>	416.8, 551.4, 588.8	983	5
<b>1d</b> Yb(acac)-5,10,15,20- (4-COOCH <sub>3</sub> -Ph) <sub>4</sub>	421.4, 515.4, 553, 591.6	974	20
<b>2d</b> Yb(Im) <sub>2</sub> -5,10,15,20- (4-COOH-Ph) <sub>4</sub>	417 (405), 510 (2.5), 548.7 (15.6)	980	8

Исследования по влиянию типа растворителя на квантовый выход люминесценции иттербиевых комплексов показали, что использование вместо водных растворов 20% раствора ДМСО в воде повышает квантовый выход Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX с 0.27 до 0.86.

Проведенные исследования позволили установить, что наиболее перспективным соединением для диагностических целей является Yb-комплекс 2,4-диметоксигематопорфирина IX (рис. 5). Метод синтеза этого вещества описан в работах [44, 45].

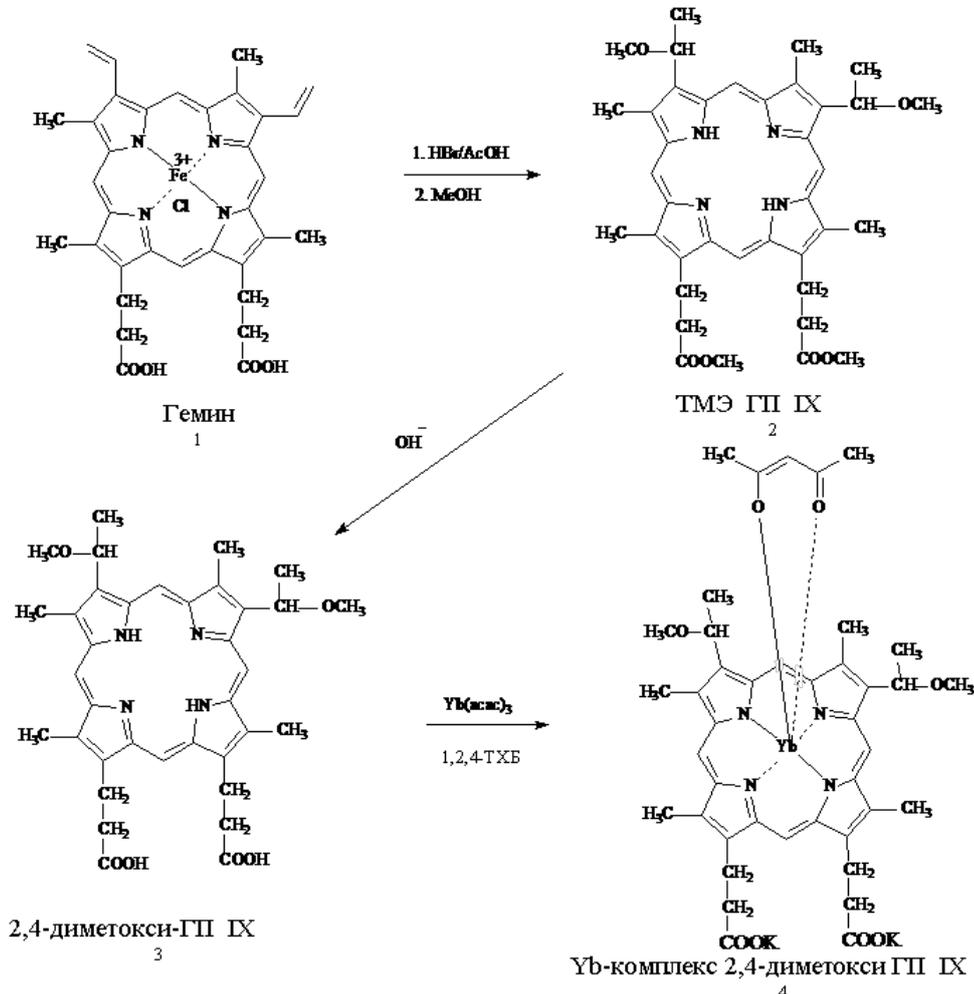


Рис. 5. Схема синтеза дикалиевой соли Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX.

Спектры поглощения порфиринов, а также их металлокомплексов, в которых металл содержит пустые или заполненные d-оболочки, в видимой и ближней УФ-области спектра обусловлены дипольными  $\pi\pi^*$ -переходами, связанными с переходами электронов, локализованных преимущественно на лиганде-порфирине [46]. Исходя из взаимодействия между двумя возбужденными конфигурациями в синглетном состоянии порфирина, возможны две комбинации: симметричная и антисимметричная. Первой соответствует интенсивная полоса поглощения В (полоса Соре), расположенная на границе видимого и УФ-спектральных диапазонов; второй – менее интенсивная Q-полоса, расположенная в видимой области спектра. В металлопорфинах, в общем случае, наблюдаются две характерные полосы Q(v) и Q(o). Отношение интенсивностей этих полос объясняется вибронным взаимодействием с полосой

Соре, а также природой аксиального лиганда и заместителей в порфириновом цикле.

Известно, что спектры поглощения свободных оснований порфиринов состоят из интенсивной фундаментальной полосы Соре при 370–420 нм (В-полоса) и четырех так называемых Q-полос в области 500–600 нм. При комплексообразовании полоса Соре становится более интенсивной и претерпевает незначительный bathochromic сдвиг (8–12 нм). Кроме того, наблюдаются две полосы в диапазоне 550–600 нм (рис. 6).

Результаты фармакокинетических исследований дикалиевой соли Yb(acac)-2,4-диметоксигематопорфирина IX на мышцах-опухоленосителях через 6, 24, 48 и 72 ч после инъекции представлены на рис. 7. Максимальный контраст опухоль/мышца, равный 6, наблюдали через 48 и 72 ч после инъекции препарата, что свидетельствует о преимущественном накоплении Yb-комплекса порфирина в опухоли [41].

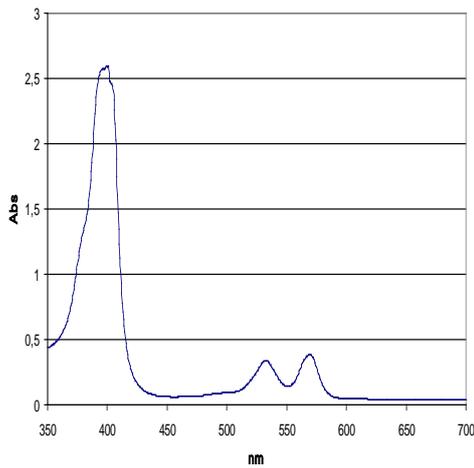


Рис. 6. Спектр поглощения Yb(асас)-2,4-диметоксигематопорфирина IX ( $10^{-5}$  М водный раствор).

Проведено пилотное исследование острой токсичности дикалиевой соли Yb(асас)-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX. Эксперименты выполнены на 46 мышах Balb/C для определения тест-доз и поиска максимально переносимой дозы препарата. Использовали дозы 125, 150, 175, 200, 250 и 400 мг/кг массы тела животного. Показано, что LD<sub>100</sub> соответствует доза 400 мг/кг, LD<sub>66</sub> – 250 мг/кг. Найдено, что для мышей линии Balb/C максимально переносимая доза составляет 125 мг/кг массы тела [11]. Соответственно, терапевтические дозы лежат в диапазоне 10–25 мг/кг массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно низкой токсичности данного препарата.

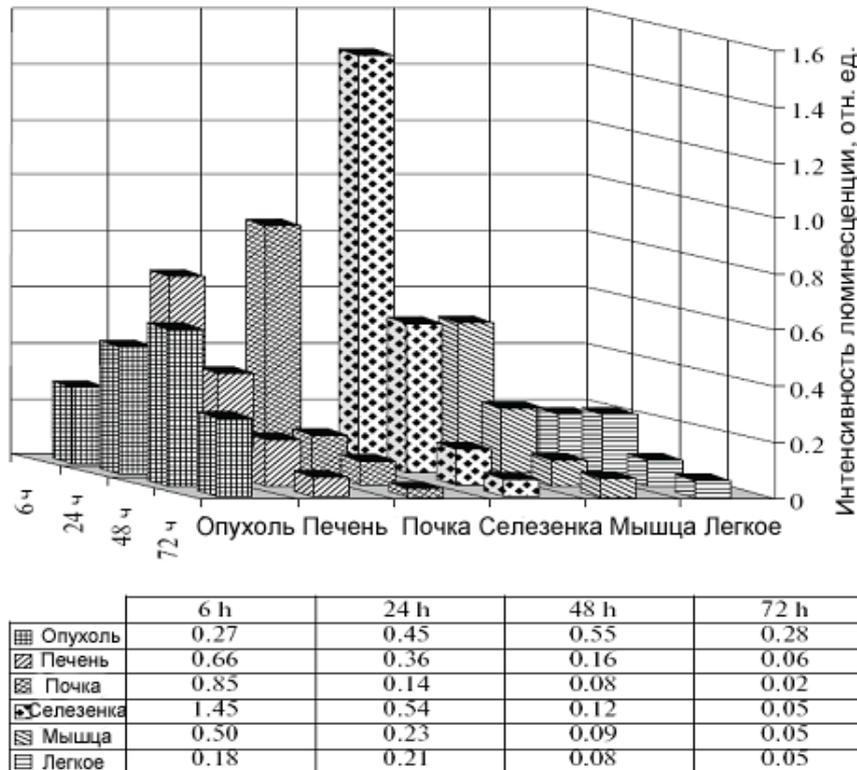


Рис. 7. Гистограмма распределения интенсивности люминесценции дикалиевой соли Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX в некоторых органах мыши.

Дикалиевая соль 2,4-диметоксигематопорфирина IX впервые была использована для функционализации композитных наночастиц, состоящих из золото-серебряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния (рис. 8). Технология синтеза позволяет контролировать размер наноклеток в диапазоне 40–60 нм и толщину силикатной оболочки от 20 до 100 нм. Кроме того, наличие дополнительной полосы люминесценции иона Yb<sup>3+</sup> в области 900–1100 нм использовано для контроля накопления и биораспределения конъюгатов

методом ИК-люминесценции [47, 48]. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраиваемый плазмонный резонанс наноклеток (650–950 нм) и удобство функционализации пористой оболочки двуокиси кремния. Возникновение плазмонного резонанса на поверхности наночастиц Ag–Au приводит к увеличению романовского сечения исследуемых молекул более чем в  $10^5$ – $10^6$  раз, что позволяет исследовать конформацию молекул при концентрации менее  $10^{-6}$ – $10^{-8}$  М.

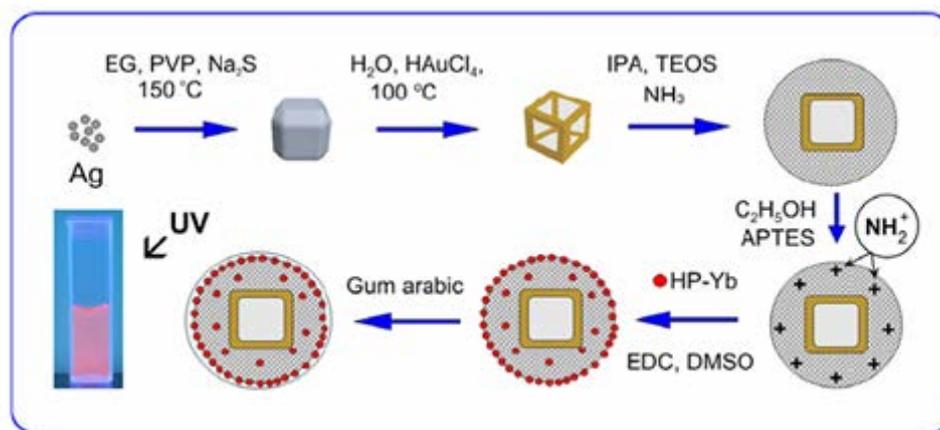


Рис. 8. Схема синтеза композитных многофункциональных наночастиц на основе золото-серебряных наноклеток, покрытых диоксидом кремния и функционализированных гематопорфирином иттербия (HP-Yb). Обозначения на схеме: EG – этиленгликоль, PVP – поливинилпирролидон, IPA – изопропиловый спирт, TEOS – тетраэтилортосиликат, APTES – 3-аминопропилтриэтоксисилан, HP-Yb – гематопорфирин иттербия, EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодимид, DMSO – диметилсульфоксид.

Были изучены  $\text{Yb}^{3+}$ -комплексы 2,4-диметоксигематопорфирина IX с бычьим сывороточным альбумином (БСА) и в композиции с наночастицами на основе лексана, а также на основе золотых наночастиц с плазмонным резонансом. Комплекс в водной среде существует в виде димеров размером  $\sim 5$  нм. Исследованы кинетика образования его комплексов с БСА и размер комплексов, составляющий 20–25 нм. Установлено повышенное сродство  $\text{Yb}^{3+}$ -комплексов в составе наноконструкций к раковым клеткам [49].

Оценка изменения квантового выхода 4f-люминесценции иттербия в близких по строению симметричных тетразамещенных порфириновых комплексах, содержащих в *мезо*-положениях изомерные радикалы пиридина, хинолина и их карбоциклические аналоги, была дана с помощью моделей «структура – квантовый выход люминесценции» [50]. Полученные значения квантовых выходов люминесценции оказались более высокими, чем для ранее изученных комплексов иттербия [51], что, вероятно, связано с тем, что во всех четырех *мезо*-положениях содержатся хромофорные ароматические фрагменты, эффективно аккумулирующие энергию возбуждения. В случае, когда порфирины замещены в четырех *мезо*-положениях изомерными радикалами пиридина, хинолина и хиноксалина, люминесцентные характеристики выше, чем в порфиринах с фенильными, нафтильными и аценафтильными заместителями. Очевидно, структурный фактор, обусловленный тонкими различиями в природе *мезо*-заместителей, является основной причиной различий и в спектрально-люминесцентных характеристиках.

Позднее были выполнены более развернутые исследования влияния *мезо*-заместителей и экстра-лигандов на люминесцентные свойства иттербиевых комплексов порфиринов, и было

показано, что квантовый выход и время жизни 4f-люминесценции иона иттербия выше в комплексах с порфиринами, которые содержат ароматические и гетероароматические *мезо*-заместители (по сравнению с *n*-алкил-заместителями), а также в комплексах с ионом ацетилацетона в роли экстра-лиганда [52]. Был получен новый ряд лигандов – производных ТФП с различными заместителями в  $\beta$ -положениях. Для этих соединений эффективность 4f-люминесценции зависела от природы несимметричных заместителей в порфириновом макроцикле, влияющих на положительный заряд иона  $\text{Yb}^{3+}$ , и от природы ковалентной связи иттербий-экстра-лиганд. При этом, чем связь была прочнее, тем больше проявился эффект «вытягивания»  $\text{Yb}^{3+}$  из плоскости порфиринового макроцикла и, соответственно, уменьшение интенсивности 4f-люминесценции [53].

Аналогичные исследования проведены для иттербиевых комплексов октафенилтетраазапорфиринов [54]. Для них квантовый выход 4f-люминесценции в первую очередь зависел от природы экстра-лиганда. Как и в случае иттербиевых комплексов порфиринов, содержащих в *мезо*-положениях ароматические и гетероароматические заместители, интенсивность люминесценции была выше при использовании ацетилацетонатного аниона в качестве лиганда. Этот лиганд, в отличие от анионов хлорида и ацетата, является бидентатным и, следовательно, лучше защищает ион  $\text{Yb}^{3+}$  от молекул растворителя, которые гасят 4f-люминесценцию. Сравнение квантовых выходов люминесценции для иттербиевых комплексов октафенилтетраазапорфиринов и *мезо*-тетра-замещенных порфиринов подтверждает теорию о том, что тетраазапорфирины являются интермедиатами между порфиринами и фталоцианинами.

В качестве экстра-лиганда в иттербиевых комплексах порфиринов был предложен флуоресцентный краситель – бор дипиррометен (BODIPY), связанный с ионом иттербия через этинильный мостик [55]. Изучение фотолюминесцентных свойств данных конъюгатов подтвердило эффективный перенос энергии к Yb-порфирину от BODIPY, выполняющего роль антенны для накопления низкоэнергетического видимого света. Эта энергия передается к Yb-комплексу и сенсibiliзирует эмиссию иона иттербия в ближней ИК-области (время эмиссии составляет порядка 40 нс). Кроме того, эти конъюгаты проявляют двухфотонную абсорбцию и последующую интенсивную двухфотон-индуцированную эмиссию в ближней ИК-области.

Были проведены также исследования люминесцентных характеристик и образования синглетного кислорода лантанидных (Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup>, Nd<sup>3+</sup>) комплексов с другими лигандами, включая производные тексафирина [56].

В 1999 году были синтезированы первые лантанидные комплексы с ацетилацетоном и несимметричным *мезо*-замещенным порфирином – 5-(4-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином и была предложена следующая структура комплексов (рис. 9) [57]:

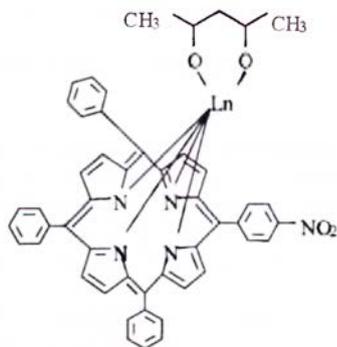


Рис. 9. Структура Ln(acac)-5-(4-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина.

Описан синтез конъюгатов ковалентно связанных Pd-комплексов порфиринов с хиральными лантанидными комплексами (рис. 10), в которых палладиевые комплексы выступали в качестве антенны, эффективно возбуждая эмиссию Nd и Yb в ближней ИК-области [58]. Этот эффект проявлялся особенно сильно в отсутствие кислорода и при наличии нуклеиновых кислот.

Позднее был описан синтез и изучены фотофизические и оптические свойства ряда бис-порфириновых комплексов, содержащих ионы иттербия и переходных металлов (Zn, Pd, Pt). Yb<sup>3+</sup>-порфирин был связан с порфириновым комплексом переходного металла через гибкую трехуглеродную цепочку, как показано на рис. 11 [59].

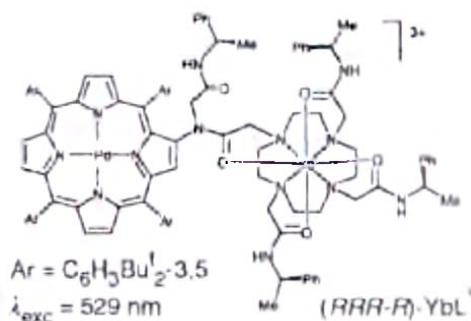


Рис. 10. Структурная формула Pd-Ln-комплексов.

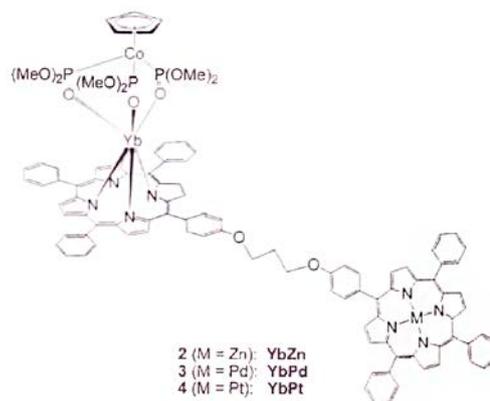


Рис. 11. Структурная формула Yb-M-комплексов.

Ранее выполненные исследования показали, что ионы переходных металлов с продолжительным временем жизни, такие как Cr<sup>3+</sup>, Ru<sup>3+</sup> и Pt<sup>3+</sup>, включенные в d-f-гетеро-диметальные комплексы, способствуют увеличению времени эмиссии лантанидных ионов в ИК-области [60–62]. Лучший результат наблюдался для комплекса Cr-Ln (Ln = Nd, Yb): благодаря внутримолекулярному энергетическому переносу Cr<sup>3+</sup> → Ln<sup>3+</sup> время жизни лантанидных ионов увеличилось с микросекунды до миллисекунды при 10 К.

Создание бис-порфиринов, содержащих в одном порфириновом фрагменте ион иттербия, а в другом – ион платины(II), позволило увеличить интенсивность люминесценции в ближней ИК-области в 5 раз. При этом введение платины в молекулу бис-порфирина увеличивает время жизни люминесценции в 2 раза. Для других комплексов (YbZn и YbPd) увеличение интенсивности эмиссии было существенно меньше.

Проведен синтез лантанидных комплексов (Ln = Ho, Er, Yb, Lu) на основе ацетилацетонатов и 5,10,15,20-тетра(*пара*-(4-фторбензолокси)-*мета*-этилокси)фенилпорфирина и исследовано поведение фотогенерированного заряда лиганда и данного комплекса с использованием поверхностной фотовольтаической спектроскопии (SPS) и местно-индуцированной поверхностной фотовольтаической спектроскопии (FISPS) [63].

Иттербий находит также применение в качестве катализаторов в приборах для измерения давления, в рентгенотехнике [64]. Трифлат иттербия –  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  – используется как катализатор синтеза хинолинов [65].

Выполнен ряд исследований по созданию с использованием РЗЭ органических светодиодов (OLEDs) и дисплеев на их основе, обладающих рядом преимуществ по сравнению с плазменными (PDP) и жидкокристаллическими (LCD) дисплеями [66, 67]. Органические светодиоды в ближней ИК-области на основе конъюгатов полимеров с лантанидными комплексами порфиринов нашли применение в ряде областей, включая телекоммуникации, биомедицину и создание сенсоров. Принцип действия органических светодиодов строится на четырех

основных этапах [68]: 1 – образование синглетных (или триплетных) экситонов на полимерном носителе; 2 – перенос экситонов и энергии на лантанидный комплекс порфирина; 3 – локализация экситонов на лантанидном ионе, переходящем в возбужденное состояние; 4 – люминесценция в ближней ИК-области. Длина волны эмиссии определяется входящим в комплекс лантанидным металлом.

В 2001 году появились первые публикации о получении безводных комплексов ТФП с лантанидами (Yb, Tm, Er, Ho), используемых в качестве полимерных светодиодов (PLED) в ближней ИК-области [69, 70]. Комплексы получали реакцией дилитийтетрафенилпорфирина бис(диметоксиэтана) с солями трис(гидрофурана) хлоридов лантанидов (рис. 12).

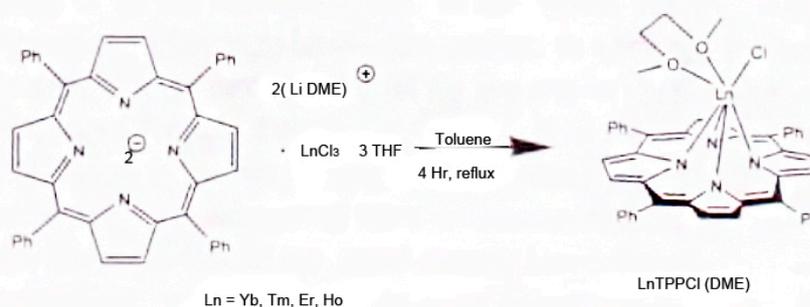


Рис. 12. Схема синтеза Ln–ТФП-комплексов.

Позднее был опубликован улучшенный метод синтеза комплексов  $\text{Ln}(\text{ТФП})$  с различными мультидентатными лигандами (L), такими как гидридотрис(1-пиразолил)борат и (циклопента-диенил)трис(диэтилфосфинито)-кобальтат. Замена экстра-лиганда  $\text{L} = \text{Cl}/$  диметоксиэтан на более объемные лиганды привела к уменьшению взаимодействия между металлом и гасящими агентами, что значительно повысило интенсивность фотолуминесценции в ближней ИК-области [71, 72].

Предложен удобный метод синтеза лантанидных монопорфириновых комплексов с общей формулой  $[\text{Ln}(\text{Por})(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$  ( $\text{Ln} = \text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ; Por = порфириновый дианион), с использованием реакции протонолиза амида лантанида(III) со свободными порфириновыми основаниями. Изучение фотолуминесцентных свойств данных комплексов показало, что порфириновый анион может возбуждать ИК-излучение ионов  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Er}^{3+}$ , выступая в роли антенны, поглощающей видимый свет и передающей энергию возбуждения лантанидному иону, который затем релаксирует в ближней ИК-области [15].

С целью получения ИК-флуоресцентных Yb-порфириновых маркеров белков была разработана технология получения Yb-комплексов мезо-тетракис(4-карбоксифенил)-порфирина с амино- и карбоксильными группами [73]. Далее в порфирин был введен спейсер – (2-амино-

этил)амид 4-нитробензойной кислоты. После восстановления нитрогруппы получали мезо-моно-{4-карбомоил-[2-аминоэтил-(4-аминобензоил)]фенил}-трис-(4-карбоксифенил)порфирин, который при сплавлении с  $\text{Yb}(\text{acac})_3$  давал соответствующий комплекс. Были получены ковалентные конъюгаты иттербиевых комплексов с БСА.

Проведено исследование *in vitro* и *ex vivo* иттербиевого комплекса тетрафенилтетрацианопорфирина (рис. 13) в качестве потенциального фотосенсибилизатора для флуоресцентной диагностики рака и ФДТ [74].

Новый комплекс характеризуется интенсивным поглощением в области оптического «окна прозрачности» биотканей. Максимум поглощения комплекса лежит при 590 нм, максимум флуоресценции – при 640 нм. Отмечено усиление флуоресценции комплекса в сыворотке крови с возрастанием квантового выхода в 50 раз. Выявлено, что порфириноазинный комплекс иттербия быстро накапливается в опухолевых клетках в культуре *in vitro* и концентрируется вокруг ядра, локализуясь, предположительно, в лизосомах. Однако, избирательность накопления комплекса в опухоли по сравнению с окружающими нормальными тканями невысока, что предполагает поиск новых форм соединения, обладающих преимущественным накоплением в опухоли.

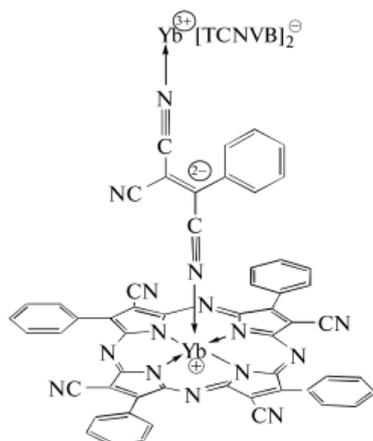


Рис. 13. Структурная формула Yb-комплекса тетрафенилтетрацианопорфирина.

В литературе описано мало лантанидных комплексов, в особенности иттербиевых, которые бы проявляли достаточную противораковую активность без фотоактивации. Отсутствует информация о цитотоксической активности иттербиевых комплексов порфиринов в отсутствие фотоактивации.

Для исследования цитотоксичности изучаемых соединений к раковым клеткам различных линий было синтезировано несколько иттербиевых комплексов порфиринов: октаэтилпорфирина (ОЭП) (**14**); ТФП (**15**); тетраakis(*n*-толил)порфирина (**16**); тетраakis(*n*-хлорфенил)порфирина (**17**) [75]. Порфириновый макроцикл использовался в качестве координационного каркаса для транспорта лантанидных ионов в раковые клетки. Анализ клеточного поглощения показал, что по сравнению с  $\text{YbCl}_3$  биодоступность порфиринового комплекса иттербия значительно выше, а высокая растворимость, по сравнению с другими тремя комплексами, комплекса **14** обуславливает его лучшую биодоступность и, как следствие, более высокую цитотоксичность. Для комплекса **14** цитотоксичность против HeLa и MCF-7 линий раковых клеток практически в 30 и 200 раз выше соответственно значений цитотоксичности для цисплатина против тех же линий, что говорит о высокой селективности комплекса **14** по отношению к этим видам раковых клеток. Противораковый эффект проявляется через апоптоз раковых клеток, вызванный стрессом эндоплазматического ретикула и нарушениями в функционировании митохондрий. Кроме того, в ходе исследований было показано, что комплекс **14** устойчив к демеаллированию и не подвергается восстановлению в присутствии

сероводородсодержащих биомолекул, таких как глутатион, находящихся в клеточном окружении. Что касается остальных трех комплексов, то комплекс **15** оказался значительно менее цитотоксичным ( $\text{IC}_{50} = 2.2$  до  $> 10$  ммоль), а комплексы **16** и **17** не проявили заметной селективности к изученным линиям раковых клеток в дозах до 10 ммоль. Их цитотоксичность при более высоких концентрациях не была определена из-за их плохой растворимости в водных растворах. Следует отметить, что все исследованные в этой работе иттербиевые комплексы (ОЭП, ТФП, *n*-толил и *n*-хлорфенилпроизводных) являются гидрофобными соединениями и в воде растворяются очень ограниченно.

### Заключение

Результаты, представленные в настоящем обзоре, отражают повышенный интерес к иттербию. Это внимание, в первую очередь, обусловлено его уникальной флуоресценцией в ближней ИК-области. В настоящее время в мире существует значительное количество препаратов для фотодинамической терапии рака, но отсутствуют чисто диагностические препараты, не генерирующие синглетный кислород. В качестве диагностической метки можно использовать изотоп  $^{169}\text{Yb}$  с периодом полураспада 31.8 дня.

Материалы по изучению физико-химических и биологических свойств позволяют рассматривать иттербиевые комплексы порфиринов как перспективные маркеры малой токсичности для люминесцентной диагностики злокачественных новообразований без свойственной свободным основаниям порфиринов фототоксичности. Данные соединения обладают высоким значением коэффициента контраста и селективности накопления в опухоли. Наиболее перспективный из них,  $\text{Yb}^{3+}$ -комплекс 2,4-диметоксигематопорфирина IX, имеет присущие большинству порфиринов селективное накопление в опухоли, низкую токсичность, очень слабо генерирует  $^1\text{O}_2$ , характеризуется интенсивным сигналом люминесценции 985 нм в «окне прозрачности биотканей», его синтез достаточно прост и доступен, применение высокочувствительной аппаратуры позволяет использовать в диагностических целях дозы препарата от 0.01 до 0.1 мг/кг веса живого организма. Показано повышенное средство Yb-комплексов порфиринов в составе наноконструкций к раковым клеткам.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Популярная библиотека химических элементов. Кн. 2. Серебро – Нильсборий. М.: Наука, 1983. 157 с.
2. Спицын В.И., Мартыненко Л.И. Координационная химия редкоземельных элементов. М.: Изд-во МГУ, 1979. 248 с.
3. Химическая энциклопедия в 5-ти т. – М.: Изд-во «Советская энциклопедия», 1990. Т. 2. С. 276.
4. Cotton F.A., Wilkinson G. *Advanced Inorganic Chemistry* (5<sup>th</sup> ed). New York: Wiley-Interscience, 1988.
5. Третьяков Ю.Д., Мартыненко Л.И., Григорьев А.Н., Цивадзе А.Ю. Неорганическая химия. М.: Химия, 2001. Т. 1. 472 с.
6. Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. М.: Бином, 2008. Т. 2. 666 с.
7. Gouterman M. Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings / In: *The Porphyrins* (Ed. D. Dolphin). N.Y., San Francisco, London: Academic Press, 1978. V. 3. P. 1–156.
8. Wiglusz R., Legendziewicz J., Graczyk A. [et al.] Spectroscopic properties of porphyrins and effect of lanthanide ions on their luminescence efficiency // *J. Alloys & Compounds*. 2004. V. 380 P. 396–404.
9. Родштат И.В. Диагностическая эффективность флуоресценции редкоземельных комплексов порфиринов и оптимизация условий по их клиническому применению с точки зрения канцерогенного риска // *Вестник новых медицинских технологий (Тула)*. 1994. Т. 1. № 1. С. 18–23.
10. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2006. Т. 17. № 3 (прил. 1). С. 11–132.
11. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Щамхалов К.С., Сухин Г.М., Шилов И.П., Маркушев В.М., Кузьмина З.В., Полянская Н.И., Иванов А.В. Иттербиевые комплексы порфиринов – перспективные маркеры для люминесцентной диагностики опухолей в ИК-диапазоне // *Лазерная медицина*. 2010. Т.14. Вып.1. С. 20–25.
12. Чиссов В.И., Сухин Г.М., Григорьянц В.В., Гайдук М.И., Миронов А.Ф., Румянцева В.Д., Мененков В.Д., Печерских Е.В. О возможности инфракрасной люминесцентной диагностики злокачественных опухолей волоконно-лазерными методами с использованием иттербиевых комплексов природных порфиринов // *Химиотерапия опухолей в СССР*. 1989. № 53. С.137–143.
13. Wong C.-P., Venteicher R.F., Horrocks W. De W. Lanthanide porphyrin complexes. A potential new class nuclear magnetic resonance dipolar probe // *J. Am. Chem. Soc.* 1978. V. 96. № 22. P. 7149–7150.
14. Horrocks W. De W., Venteicher F., Spilburg C.A., Vallee B.L. Insertion of ytterbium(III) mesoporphyrin IX into apomyoglobin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1975. V. 64. № 1. P. 317–322.
15. Wong W.-K., Zhu X., Wong W.-Y. Synthesis, structure, reactivity and photoluminescence of lanthanide (III) monoporphyrinate complexes // *Coord. Chem. Rev.* 2006, doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.014. P. 2387–2399.
16. Horrocks W. De W., Hove E.C. Water-soluble lanthanide porphyrins: Shift reagents for aqueous solutions // *J. Am. Chem. Soc.* 1978. V. 100. № 14. P. 4392–4396.
17. Gürek A.G., Hirel C. Recent developments of synthetic techniques for porphyrins, phthalocyanines and related systems / In: *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security* / Ed. T. Nyokong, V. Ahsen: Springer Science+Business Media B. V. 2012. P. 47–82.
18. Горбачев С.В., Горшкова А.С., Копылова Е.В., Румянцева В.Д. Синтез лантанидных металло-комплексов порфиринов с помощью микроволнового облучения // *Материалы I Всерос. научн. конф. с междунар. участием*. Казань, 29 марта 2013 г. С. 50–55.
19. Спицын В.И., Мартыненко Л.И. Исследование строения и свойств комплексных соединений редкоземельных элементов // *Изв. АН СССР. Сер. Химия*. 1974. № 5. С. 974.
20. Лантаноиды. Простые и комплексные соединения. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1980. 295 с.
21. Adler A.D., Newman W., Mulvaney M., Paone J. Porphyrin chemistry advances / F.R. Longo (Ed.), Ann Arbor Science Publishers, Michigan, 1979. P. 265.
22. Buchler J.W., Elsässer K., Kihn-Boyulinski M., Sharbert B., Tansil S. Optical detection of the lanthanoid ion contraction by internal charge-transfer absorption of rare earth bisporphyrinate double-deckers / M. Gouterman, P.M. Rentzepis, K.D. Staub (Eds.). // *J. Am. Chem. Soc., Symp. Ser.* 321. 1986. P. 94–104.
23. Chen C., Cohen J.S., Myers C.E., Sohn M. Paramagnetic metalloporphyrins as potential contrast agents in NMR imaging // *FEBS Lett.* 1984. V. 168. P. 70–74.
24. Tsvirko M.P., Stelmakh G.F., Pyatosin V.E., Solovyov K.N., Kachura T.F., Piskarskas A.S., Gadonas R.A. Fast electronic relaxation in lanthanide porphyrins // *Chem. Phys.* 1986. V. 106. P. 467–476.

25. Werts M.H.V. Near-infrared luminescent labels and probes based on lanthanide ions and their potential for applications in bioanalytical detection and imaging // *Lanthanide Luminescence*. Springer Series on Fluorescence. 2011. V. 7. P. 133–159.
26. Kachura T.F., Sevchenko A.N., Solov'ev K.N., Tsvirko M.P. // *Dokl. Phys. Chem.* 1974. V. 217. P. 783–786.
27. Цвирко М.П., Качура Т.Ф. О путях дезактивации возбужденного состояния иона иттербия в порфириновых комплексах // *Журн. прикл. спектроскопии*. 1975. Т. 23. № 5. С. 907–909.
28. Tsvirko M.P., Stelmakh G.F., Pyatosin V.E., Solov'ev K.N., Kachura T.F. // *Chem. Phys. Lett.* 1980. V. 73. P. 80–83.
29. Шушкевич И.К., Дворников С.С., Качура Т.Ф., Соловьев К.Н. Спектрально-люминесцентные свойства порфириновых комплексов неодима и иттербия // *Журн. прикл. спектроскопии*. 1981. Т. 35. № 4. С. 647–653.
30. Соловьев К.Н., Цвирко М.П., Качура Т.Ф. Внутримолекулярная миграция энергии в комплексах лантаноидов с порфиринами // *Оптика и спектроскопия*. 1976. Т. 40. № 4. С. 684–690.
31. Horrocks W. De W., Wong C.-P. Lanthanide porphyrin complex. Evaluation of nuclear magnetic resonance dipolar probe and shift reagent capabilities // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. V. 98. № 23. P. 7157–7162.
32. Gouterman M., Schumaker C.D., Srivastava T.S., Yonetani T. Absorption and luminescence of yttrium and lanthanide octaethylporphyrin complexes // *Chem. Phys. Lett.* 1976. V. 40. P. 456–461.
33. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Вендило Н.В., Гайдук М.И., Григорьянц В.В., Ройтман Л.Д., Сухин Г.М. Иттербиевые комплексы порфиринов для люминесцентной медицинской диагностики : патент РФ № 1340087; заявл. 20.06.85 ; кл. С 07 F 5/00. Оpubл. 27.06.95. БИ № 18. С. 273.
34. Гайдук М.И., Григорьянц В.В., Миронов А.Ф., Ройтман Л.Д., Чиссов В.И., Румянцева В.Д., Сухин Г.М. Люминесцентная диагностика новообразований в ИК-диапазоне с помощью металлокомплексов порфиринов // *Докл. АН СССР*. 1989. Т. 309. № 4. С. 980–983.
35. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F., Chissov V.I., Rummyantseva V.D., Sukhin G.M. Fiber-laser luminescence diagnostics of malignant tumors using rare-earth porphyrins // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 1990. V. 7. № 1. P. 15–20.
36. Гайдук М.И., Григорьянц В.В., Мененков В.Д., Миронов А.Ф., Румянцева В.Д., Сухин Г.М. Волоконно-лазерная люминесцентная диагностика новообразований на основе редкоземельных порфиринов // *Изв. АН СССР, сер. физическая*. 1990. Т. 54. № 10. С. 1904–1908.
37. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F., Rummyantseva V.D. Spectro-luminescent characteristics and kinetics of Yb<sup>3+</sup> complexes of porphyrins // *Proc. Estonian Acad. Sci. Phys. Math.* 1991. V. 40. № 3. P. 198–204.
38. Schomaecker K., Gaidouk M.I., Rummyantseva V.D., Fischer T., Loehr H., Salditt S., Liebenhof S., Schicha H. Synthese tumoraffiner Yb-169 und Y-90-Porphyrin-Komplexe und tiereexperimentelle Untersuchung verschiedener Yb-169-Porphyrins // *Nuklearmedizin*. 1999. Bd. 38. S. 285–291.
39. Bonnet R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 2000. 305 p.
40. Румянцева В.Д., Маркушев В.М., Шилов И.П., Нечаев А.В., Шевелева Е.В., Иванов А.В., Миронов А.Ф., Барышников А.Ю. Иттербиевые комплексы тетрапиразолилпорфиринов как флуоресцентные метки для диагностики злокачественных новообразований : патент РФ № 2372099, кл. А 61 К 49/00. 2008. БИ № 31. С. 657.
41. Ivanov A.V., Rummyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P. Luminescence diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range using Yb-porphyrin metallocomplexes // *Laser Physics*. 2010. V. 20. № 2. P. 2056–2065.
42. Roshchina N.V., Rummyantseva V.D., Shilov I.P., Mironov A.F., Kotelnikov V.A. Luminescence diagnostics of malignant tumours in near infrared using Yb-complexes of porphyrins / In: *Handbook of Chemistry, Biochemistry and Biology* / Ed. L.N. Shishkina, G.E. Zaikov, A.N. Goloshchupov. N.Y.: Nova Science Publ. Inc., 2010. Chapt. 30. P. 317–323.
43. Румянцева В.Д., Рощина Н.В., Федорова Л.Д., Миронов А.Ф., Маркушев В.М., Шилов И.П. Синтез несимметричных тетраарилпорфиринов и их иттербиевых комплексов // *Биоорганическая химия*. 2011. Т. 37. № 6. С. 844–853.
44. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Шилов И.П., Щамхалов К.С., Иванов А.В., Барышников А.Ю. Иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX как флуоресцентная метка для ранней диагностики рака : патент РФ № 2411243, кл. С 07 D 487/22. 2011. БИ № 4. С. 731.
45. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Шилов И.П., Щамхалов К.С., Рябов А.С., Иванов А.В. Технология получения и биологическая активность Yb(асас)-комплекса дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX // Тез. докл. XIII междунар. научно-техн. конф. «Наукоёмкие

химические технологии-2010». Россия, Суздаль, 29.06–02.07.2010. С. 192.

46. Лазерная пикосекундная спектроскопия и фотохимия биомолекул / под ред. В.С. Летохова. М: Наука. Институт спектроскопии РАН, 1987. С. 181–184.

47. Хлебцов Б.Н., Панфилова Е.В., Ханадеев В.А., Маркин А.В., Терентюк Г.С., Румянцева В.Д., Иванов А.В., Шилов И.П., Хлебцов Н.Г. Композитные многофункциональные наночастицы на основе золото-серебряных наноклеток, покрытых двуокисью кремния и гематопорфиринов иттербия // Рос. нанотехнологии. 2011. Т. 6. № 7-8. С. 112–117.

48. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V., Bibikova O., Terentyuk G., Ivanov A.V., Rumyantseva V., Shilov I., Ryabova A., Loshchenov V., Khlebtsov N. Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization, and photothermolysis // ACS Nano. 2011. V. 5. № 9. P. 7077–7089.

49. Иванов А.В., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Джагаров Б.М., Сташевский А.С., Виноградов С.Е., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Ивановская Н.П., Терентюк Г.С. Многофункциональные иттербий-порфириновые комплексы и наноконпозиты: размеры и фотофизические свойства // Рос. биотерапевтический журнал. 2013. Т.12. № 2. С. 35.

50. Коровин Ю.В., Кузьмин В.Е., Русакова Н.В., Жилина З.И., Водзинский С.В., Юданова И.В. Влияние природы *meso*-заместителей в порфиринах на излучательную способность ионов иттербия в комплексах с порфиринами // Журн. неорг. хим. 2003. Т. 48. № 3. С. 489–493.

51. Korovin Yu., Rusakova N. Infrared 4f-luminescence of lanthanides in the complexes with macrocyclic ligands // Rev. Inorg. Chem. 2001. V. 21. № 3-4. P. 299.

52. Rusakova N.V., Korovin V.Yu., Zhilina Z.I., Vodzinskii S.V., Ishkov Yu.V. Influence of the nature of *meso*-substituents and extra-ligands on the luminescence of ytterbium in complexes with porphyrins // J. Appl. Spectr. 2004. V. 71. № 4. P. 506–511.

53. Zhuravlyov S., Rusakova N., Korovin Yu. 4f-Luminescence of ytterbium ions in the complexes with asymmetric porphyrins // J. Alloys & Compounds. 2008. V. 451. P. 334–337.

54. Rusakova N.V., Kulinich V.P., Zhuravlev S.A., Shaposhnikov G.P., Lebedeva T.A., Shabanov E.V., Korovin Yu.V. Luminescence of ytterbium complexes with octaphenyltetraazaporphyrins // J. Appl. Spectroscopy. 2006. V. 73. № 5. P. 780–783.

55. Zhang T., Zhu X., Wong W.-K., Tam H.-L., Wong W.-Y. Light-harvesting ytterbium(III)-porphyrinate-BODIPY conjugates: Synthesis, excitation-energy transfer, and two-photon-induced near-infrared-emission studies // Ytterbium Complexes Chemistry – A Europ. J. 2013. V. 19. № 2. P. 739–748.

56. Lv T., Sun W. Near-infrared emission of lanthanide(III) texaphyrin complexes // J. Inorg. Organometallic Polymers & Materials. 2012. P. 200–205.

57. Li D.M., Lui G.F., Shi T.S., Liu X.X., Xu J.Q. Lanthanide complexes with acetylacetonate and 5-(4-nitrophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin ligands // Chin. Chem. Lett. 1999. V. 10. № 2. P. 183–184.

58. Beeby A. [et al.] Porphyrin sensitization of circularly polarized near-IR lanthanide luminescence: enhanced emission with nucleic acid binding // Chem. Commun. 2000. P. 1183–1184.

59. Jiang F.-L., Wong W.-K., Zhu X.-J., Zhou G.-J., Wong W.-Y., Wu P.-L., Tam H.-L., Cheah K.-W., Ye C., Liu Y. Synthesis, characterization and photophysical properties of some heterodometallic bisporphyrins of ytterbium and transition metals – enhancement and lifetime extension of Yb<sup>+3</sup> emission by transition-metal porphyrin sensitization // Eur. J. Inorg. Chem. 2007. P. 3365–3374.

60. Imbert D., Cantuel M., Bünzil J.-C.G., Bernardinelli G., C. Pirguet C. Extending lifetimes of lanthanide-based near-infrared emitters (Nd, Yb) in the millisecond range through Cr(III) sensitization in discrete bimetallic edifices // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. P. 15698–15699.

61. Shavaleev N.M., Moorcraft L.P., Pope S.J.A., Bell Z.R., Faulkner S., Ward M.D. Sensitized near-infrared emission from lanthanides using a covalently-attached Pt(II) fragment as an antenna group // Chem. Commun. 2003. P. 1134–1135.

62. Klink S.I., Keizer H., van Veggel F.C.J.M. Transition metal complexes as photosensitizers for near-infrared lanthanide luminescence // Angew. Chem. 2000. V. 112. P. 4489–4491; Angew. Chem. Int. Ed. 2000. V. 39. P. 4319–4321.

63. Zhao Z.X., Xie T.F., Li D.M., Wang D.J., Liu G.F. Lanthanide complexes with acetylacetonate and 5,10,15,20-tetra[*para*-(4-fluorobenzyloxy)-*meta*-ethyloxy]-phenylporphyrin // Synthetic Metals. 2001. V. 123. P. 33–38.

64. Михайличенко А.И. [и др.] Редкоземельные металлы. М.: Металлургия, 1987.

65. Genovese S., Epifano F., Marcotullio M.C., Pelucchini C., Curini M. An alternative quinoline synthesis by Friedlaender reaction catalyzed by Yb(OTf)<sub>3</sub> // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. № 27. P. 3474–3477.

66. Friend R.H., Gymer R.W., Holmes A.B. [et al.] Electroluminescence in conjugated polymers // Nature. 1999. V. 397. P.121–128.

67. Heege A.J. Nobel Lecture: Semiconducting and metallic polymers: The fourth generation of polymeric materials // *Rev. Mod. Phys.* 2001. V. 73. P. 681–700.
68. Schanze K.S., Reynolds J.R., Boncella J.M., Harrison B.J., Foley T.J., Bouguettaya M.B., Kang T.-S. Near-infrared organic light emitting diodes // *Synthetic Metals*. 2003. V. 137. P. 1013–1014.
69. Harrison B.S., Foley T.J., Shim J., Bouguettaya M., Padmanaban G., Boncella J.M., Holloway P.H., Ramakrishnan S., Reynolds J.R., Schanze K.S. Near-infrared electroluminescence from conjugated polymer/lanthanide porphyrin blends // *Appl. Phys. Lett.* 2001. V. 79. P. 3770–3772.
70. Foley T.J., Abboud K.A., Boncella J.M. Synthesis of Ln(III) chloride tetraphenylporphyrin complexes // *Inorg. Chem.* 2002. V. 41. P. 1704–1706.
71. Foley T.J., Harrison B.S., Knefely, A.S., Abboud K.A., Reynolds J.R., Schanze K.S., Boncella J.M. Facile preparation and photophysics of near-infrared luminescent lanthanide(III) monoporphyrate complexes // *Inorg. Chem.* 2003. V. 42. P. 5023–5032.
72. Kang T.S., Harrison B.S., Foley T.J., Knefely A.S., Boncella J.M., Reynolds J.R., Schanze K.S. Near infrared electroluminescence from lanthanide tetraphenylporphyrin: Polystyrene blends // *Adv. Mater.* 2003. V. 15. P. 1093–1097.
73. Лобанов А.В., Чудинов А.В., Чудинова Г.К., Румянцева В.Д. Технология получения ИК-флуоресцентных Yb-порфириновых маркеров белков // Тез. докл. XIV межд. научно-техн. конф. «Наукоёмкие химические технологии-2012». 21–25.05.2012. Тула–Ясная Поляна–Куликово Поле. | С. 218.
74. Ширманова М.В., Балалаева И.В., Леканова Н.Ю., Мысягин С.А., Брилкина А.А., Клапшина Л.Г., Загайнова Е.В. Разработка нового фотосенсибилизатора на основе порфиразинового комплекса иттербия // *Биофизика*. 2011. Т. 56. № 6. С. 1117–1124.
75. Kwong W.-L., Sun R.W.-Y., Lok C.-N., Siu F.-M., Wong S.-Y., Low K.-H., Che C.-M. An ytterbium(III) porphyrin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in cancer cells: cytotoxicity and transcriptomics studies // *Chem. Sci.* 2013. V. 4. P. 747–754.

## YTTERBIUM AND ITS COMPLEXES WITH PORPHYRINS

V.D. Rumyantseva<sup>®</sup>, A.S. Gorshkova, A.F. Mironov

*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

<sup>®</sup> Corresponding author e-mail: vdrum@mail.ru

*The present review is devoted to the 70th element of the Periodic system and its complexes with natural and synthetic porphyrins. The ytterbium combination with porphyrin compounds, which are able to accumulate selectively in malignant tumors, led to the creation of a new class of diagnostic compounds fluorescing in the NIR-region in a "window of tissues transparency".*

*Syntheses of Yb-complexes of various porphyrins with the use of Yb(acac)<sub>3</sub> in several solvents and microwave radiation are considered. Electronic absorption spectra, fluorescence spectra and luminescence decay curves are given, the lifetimes of excited Yb-complexes state are measured, and the influence of chromophore aromatic fragments in macrocycle meso-positions on quantum yields values is considered. The carried out screening of more than 20 compounds allowed to choose the most perspective substance for early luminescent diagnostics – dipotassium salt of Yb(acac)-dimethoxyhematoporphyrin IX. Biological tests on tumor-carrier mice are carried out, and primary preparation accumulation in malignant tumors is shown. This compound was used also for the functionalization of composite nanoparticles consisting of gold-silver nanocages covered with mesoporous silicon dioxide. Syntheses of bis-porphyrins with different elements, application of ytterbium compounds in biomedicine, technics, chemical reactions and etc. are considered.*

**Keywords:** ytterbium, porphyrins, metal complexes, fluorescence, lifetimes, diagnostics, malignant tumors.