

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Ластовой Антон Павлович

**Влияние межмолекулярных взаимодействий на
спектральные и фотохимические свойства
производных тетраазахлорина**

02.00.04 – Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Г.В. Авраменко

Москва – 2014

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Агрегация молекул и электронная структура надмолекулярных ансамблей	8
1.2 Причины агрегации порфиринов и их аналогов и способы ее предотвращения	14
1.2.1 Агрегация порфириноподобных соединений в растворах.....	14
1.2.2 Изменение степени агрегации порфириноподобных соединений путем введения диспергаторов	22
1.3 Применение самоорганизующихся систем на основе порфиринов и их аналогов.....	29
1.4 Выводы из литературного обзора	30
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	32
2.1 Материалы.....	32
2.1.1 Конденсированные замещенные тетраазахлорины	32
2.1.2 Солюбилизирующие агенты	32
2.1.3 Квалификация растворителей и других реагентов	36
2.2 Методы.....	37
2.2.1 Описание спектроскопических методик.....	37
2.2.2 Методы солюбилизации ТАС в растворах НПАВ.....	38
2.2.3 Полуэмпирический метод определения молярного коэффициента поглощения димера H_2TBTAC и констант его димеризации в бинарных смесях полярных растворителей	40
2.2.4 Методика изучения кислотно-основных свойств ТАС	41
2.2.5 Методика определения констант окисления	42

2.2.6	Методы определения квантового выхода генерации синглетного кислорода и фотодеструкции.....	44
2.2.7	Методика определения квантового выхода флуоресценции.....	50
2.2.8	Методика исследования накопления H_2TBAC в клетках A549.....	51
2.2.9	Методика исследования фотодинамической активности <i>in vivo</i>	52
3	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	54
3.1	Агрегация TAC в бинарных смесях растворителей.....	54
3.1.1	Влияние природы растворителя на агрегацию TAC.....	54
3.1.2	Кислотно-основное свойство мономеров TAC.....	62
3.1.3	Кислотно-основные свойства агрегатов TAC.....	72
3.1.4	Окисление мономеров TAC перекисью бензоила.....	74
3.2	Агрегация TAC в коллоидных растворах НПAB.....	75
3.2.1	Влияние способа солюбилизации на степень агрегации TAC.....	75
3.2.2	Спектрально-люминесцентные свойства TAC, солюбилизированных в растворах некоторых НПAB.....	79
3.2.3	Влияние концентрации CrEL на степень солюбилизации и агрегацию TAC.....	88
3.2.4	Влияние структуры и свойств НПAB на агрегацию H_2TBAC	91
3.2.5	Изучение кинетики окисления TAC, солюбилизированных в растворах НПAB.....	96
3.3	Исследование агрегации в конденсированном состоянии.....	99
3.4	Влияние внешних факторов на изменение степени агрегации TAC в растворах НПAB.....	101
3.4.1	Изучение агрегации методом ФКС.....	101
3.4.2	Агрегации TAC в растворах НПAB при нагревании.....	102

3.4.3	Влияние изменения состава композиции ТАС в НПАВ на дезагрегацию ТАС	105
3.5	Определение константы димеризации и молярного коэффициента поглощения димера на примере $H_2TBТАС$	111
3.6	Исследование фотохимических свойств ТАС	116
3.6.1	Флуоресценция ТАС в бензоле.....	116
3.6.2	Квантовые выходы генерации синглетного кислорода ТАС в бензоле.....	118
3.6.3	Механизм фотодеструкции и квантовые выходы фотообесцвечивания в бензоле.....	119
3.6.4	Фотохимические свойства ТАС, солюбилизированных в растворах НПАВ	122
3.7	Биологические испытания нового фотосенсибилизатора $H_2TBТАС$	126
3.7.1	Исследование особенностей внутриклеточного накопления $H_2TBТАС$ в опытах <i>in vitro</i>	126
3.7.2	Исследование фотодинамической активности композиции $H_2TBТАС$ в 10% CrEL <i>in vivo</i>	129
4	ВЫВОДЫ.....	132
5	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	134
6	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Тетраазахлорины (ТАС) – один из классов тетраазапорфинов с sp^3 -гибридными β -положениями одного из пиррольных фрагментов тетрапиррольного макроцикла – являются новым перспективным рядом функциональных красителей, которые благодаря своим физико-химическим свойствам имеют большой потенциал для применения в медицине и технике. Преимущества ТАС по сравнению с фталоцианинами для применения в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) заключается в их уникальных спектральных свойствах, а именно наличии одной из полос поглощения с высоким молярным коэффициентом поглощения (ϵ) на границе видимой и ближней инфракрасной области спектра (700-800 нм), где собственное поглощение живых тканей минимально, что обеспечивает более глубокое проникновение возбуждающего излучения и увеличивает терапевтический эффект ФС.

Наличие межмолекулярных взаимодействий (силы Ван-дер-Ваальса, π - π -стэкинг, водородная связь) для порфириноподобных соединений в растворах и конденсированном состоянии приводит к возникновению молекулярных ансамблей – агрегатов, спектрально-люминесцентные, фотохимические и кислотно-основные свойства которых заметно отличаются от свойств этих соединений в мономолекулярном состоянии, что влечет за собой изменение фотодинамической и каталитической активности. Наибольшее влияние на самоорганизацию порфиринов и их аналогов оказывают взаимодействия по π - π -типу, такие как *face-to-face*, *edge-to-edge* и *face-to-edge*, что приводит к образованию димеров и олигомеров, полимеров, дендримеров и других супрамолекулярных массивов.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию агрегации конъюгатов порфиринов с фуллеренами, углеродными нанотрубками, а также порфиринов, иммобилизованных в различных матрицах, например, пленках высокомолекулярных соединений (ВМС) и растворах поверхностно-активных

веществ. В то же время в большинстве литературных источников не рассматривается межмолекулярное взаимодействие этих матриц и порфиринов, которое играет большую роль в их агрегации.

Исследование причин агрегации и способов ее предотвращения позволяет расширить границы применения ТАС, а также разработать теоретическую базу для проектирования на их основе супрамолекулярных систем с конкретно заданными спектральными и фотохимическими свойствами, что даст возможность использовать ТАС в новых областях медицины, таких как фототермическая сенсбилизация, и техники (создание новых фотоактивных элементов или катализаторов).

Цель работы заключалась в выяснении влияния межмолекулярных взаимодействий на спектрально-люминесцентные, фотохимические, кислотнo-основные и окислительно-восстановительные свойства ряда водонерастворимых замещенных ТАС, а также установлении общих причин, приводящих к их агрегации в различных системах, в частности в бинарных смесях полярных растворителей и мицеллярных растворах неионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ).

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- выявить влияние среды и структуры молекул ТАС на их склонность к агрегации;
- установить причины агрегации ТАС, солюбилизированных в мицеллах неионогенных ПАВ (НПАВ);
- выяснить влияние агрегации на спектрально-люминесцентные, фотохимические характеристики и кислотнo-основные свойства ТАС;
- определить закономерности окислительной и фотодеструкции ТАС в различных средах;
- разработать простой способ солюбилизации водонерастворимых замещенных ТАС в растворах НПАВ для оценки их фотодинамической активности;

- оценить влияние степени агрегации ТАС на их фотодинамическую активность;
- выявить наиболее перспективные сенсibilизаторы из исследуемого ряда соединений и предложить рекомендации по их практическому применению.

Научная новизна. Впервые исследованы фотохимические и кислотно-основные свойства, а также склонность к окислению нового ряда производных ТАС, синтезированных в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК». Изучены спектральные свойства их агрегатов в бинарных смесях растворителей, растворах НПАВ и в кристаллическом состоянии. Исследованы кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства агрегатов производных ТАС. Предложены способы оценки степени агрегации, фотохимических характеристик и молярного коэффициента поглощения ТАС, солюбилизированных в растворах НПАВ. Предложен ряд новых методов солюбилизации водонерастворимых порфиринов. Установлены общие причины, приводящие к агрегации ТАС в растворах НПАВ.

Практическая значимость. Теоретические выводы, сделанные в работе, позволяют в перспективе разработать метод управляемой агрегации для создания препаратов для фототермальной сенсibilизации с использованием в качестве ФС ТАС и других порфириноподобных соединений или же получать растворы с высоким содержанием мономерной формы для применения в ФДТ. Доказано, что изучение спектрально-люминесцентных свойств гидрофобных ФС, солюбилизированных в растворах НПАВ, позволяет прогнозировать их фотодинамическую активность и перейти от *in vitro* и *in vivo* скрининга к целенаправленному исследованию только предположительно эффективных композиций гидрофобных ФС. Используя один из методов солюбилизации, рассмотренных в работе, приготовлены композиции водонерастворимых диамидного производного хлорина e_6 и тетра-3-пиридилбактериохлорина в растворе НПАВ, которые показали высокий фотодинамический эффект. Полученные в работе данные об устойчивости к окислению некоторых ТАС открывают перспективы использования их для катализа и фотокатализа.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Агрегация молекул и электронная структура надмолекулярных ансамблей

Агрегация (самоорганизация) – образование молекулами надмолекулярных ансамблей в концентрированных растворах и конденсированном состоянии – широко известное явление в химии порфиринов и других красителей. Типичным примером изучения агрегации могут служить работы по исследованию цианиновых красителей West и соавт. [1], которые обнаружили, что при изменении концентрации 1,1'-диэтил-2,2'-цианин хлорида в растворе в его электронном спектре наблюдается появление новых полос поглощения. В сильно разбавленном растворе присутствует мономерная форма красителя; при возрастании концентрации интенсивность характеризующей ее полосы поглощения уменьшается и появляется новая полоса в более коротковолновой области, которая соответствует поглощению образовавшегося димера. С ростом концентрации отмечается дальнейший гипсохромный сдвиг с образованием полосы *H*-агрегата («*H*» – *hypsochromic*). При очень высоких концентрациях спектр цианинового красителя показывает рост узкой интенсивной полосы в длинноволновой области относительно полосы поглощения мономера. Эта полоса обозначается буквой *J* (предположительно, по фамилии одного из первых исследователей полос с красным сдвигом E. Jelley) и соответствует образованию полимерных агрегатов, включающих очень большое количество молекул. Появление этой *J*-полосы сопровождается сильной флуоресценцией и увеличением вязкости раствора. Описанные результаты в дальнейшем легли в основу при описании схожих явлений при агрегации других соединений.

Большинство органических красителей, включая порфирины и их аналоги, при агрегации проявляют подобно цианиновым красителям аномальные изменения в электронных спектрах поглощения. Наиболее свежие обзоры в области

исследования агрегации аналогов порфиринов принадлежат Snow [1], Harley [2], а также Nyokong и соавт. [3]. Агрегация представляет собой вызываемую нековалентными силами притяжения (силы Ван-дер-Ваальса, π - π -«стэкинг», водородная связь) копланарную ассоциацию тетрапиррольных макроциклов порфиринов, приводящую к образованию димеров или комплексов более высокого порядка. Наиболее характерными взаимодействиями в случае макроциклов являются π - π -«стэкинг» взаимодействия, приводящие к агрегации порфиринов как в растворах [4], так и в твердом состоянии [5-7]. Формирующиеся таким образом мультиструктуры могут образовывать жидкие кристаллы [8] и пленки Ленгмюра-Блоджетт [9, 10].

Обычно образование H -агрегатов (*face-to-face*) сопровождается не только гипсохромным сдвигом полос поглощения относительно спектра мономера, но и существенным уменьшением интенсивности поглощения, а также сильным уширением полос, особенно в длинноволновой области спектра [11, 12]. В отличие от J -агрегатов, H -агрегаты не флуоресцируют [13, 14]. В литературе описывается значительно большее количество случаев агрегации фталоцианинов по H -типу, благодаря сильной склонности их молекул к *face-to-face* стэкингу в растворах [15, 16]. J -Агрегаты (*edge-to-edge*) порфиринов и других красителей отличаются появлением узкой интенсивной полосы поглощения, сдвинутой батохромно относительно полосы мономера [17-19].

Кроме того, при постепенном увеличении концентрации может появляться изобестическая точка, свидетельствующая о присутствии равновесной смеси мономер-димер. Фотоактивные агрегаты J -типа встречаются реже. Описываются случаи, когда металлические комплексы производных фталоцианинов, в зависимости от условий, образовывали агрегаты как J -, так и H -типа, например, тетра(α -феноксифталоцианин цинка (рисунок 1.1) [20].

Объяснение изменения в спектрах поглощения порфириноподобных соединений при агрегации требует более подробного рассмотрения модели электронно-возбужденных состояний агрегированных молекул с точки зрения теории молекулярных экситонов, которую одним из первых предложил Kasha [21].

Согласно этой модели, представленной уравнением (1.1), возбужденное состояние молекулы димера будет расщеплено на два уровня с энергией ниже и, соответственно, выше энергии возбужденного состояния индивидуальной молекулы

$$\begin{aligned} E'' &= E_G + (\varepsilon^+ - \varepsilon) + D + E \\ E' &= E_G + (\varepsilon^+ - \varepsilon) + D - E \end{aligned} \quad (1.1)$$

где E' и E'' – энергии возбужденного состояния димера; E_G – энергия основного состояния димера; ε и ε^+ – энергия основного и низшего синглетного возбужденного состояния молекулы; E – экситонное расщепление – энергия взаимодействия, связанная с передачей энергии возбуждения между молекулами, формирующими димер, и определяющая расщепление электронного термина возбужденного состояния; D – экситонный сдвиг – изменение энергии взаимодействия молекул, образующих димер, за счет возбуждения одной из них, определяющее сдвиг электронного термина возбужденного состояния относительно термина основного состояния. D и E вычисляют, зная дипольные моменты перехода молекул, образующих димер, из основного состояния димера в возбужденное экситонное состояние.

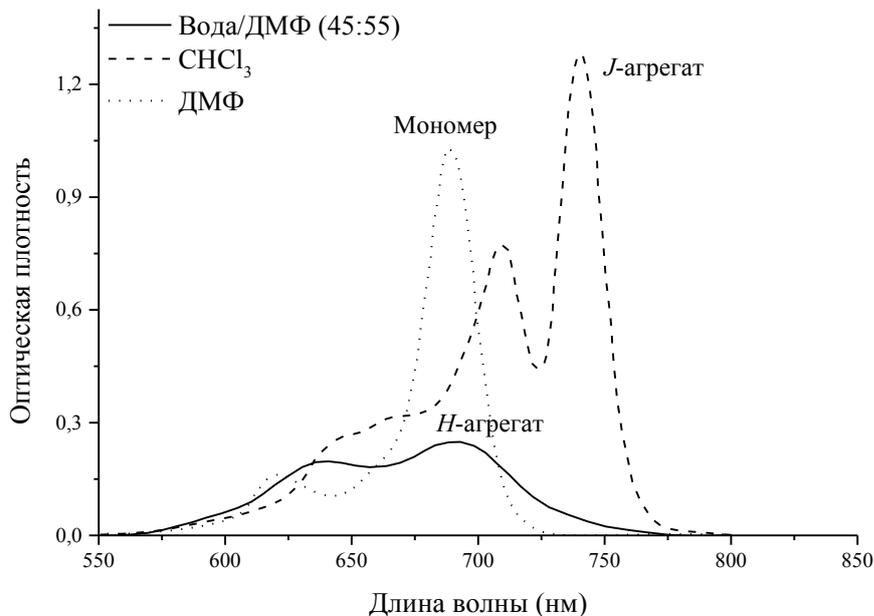


Рисунок 1.1 – Спектры поглощения мономерной формы тетра(α -феноксифталоцианина цинка и его H - и J -агрегатов [20].

Для объяснения гипсохромного и батохромного сдвига в спектрах димеров необходимо прибегнуть к рассмотрению их энергетических диаграмм (рисунок 1.2). Из формулы (1.1) видно, что разница между энергиями экситона ΔE (величина экситонного расщепления) равна $2E$, а сдвиг энергии возбужденного состояния димера относительно энергии возбужденного состояния мономера определяется величиной $D \pm E$.

Существует несколько возможных вариантов относительного расположения диполей при образовании димера: «сэндвич», когда диполи параллельны друг другу (аналогично *face-to-face* расположению макроциклов порфиринов), и «в линию», когда диполи расположены вдоль одной оси (аналогично *edge-to-edge*, или *side-to-side*, расположению порфиринов в димерах), а также *face-to-edge*, который в настоящем обзоре рассматриваться не будет. Правила отбора возникают из вычислений дипольных моментов перехода из основного состояния в экситонные. Разрешенным является электронно-возбужденное состояние димера, в котором диполи находятся в *head-to-tail* конфигурации.

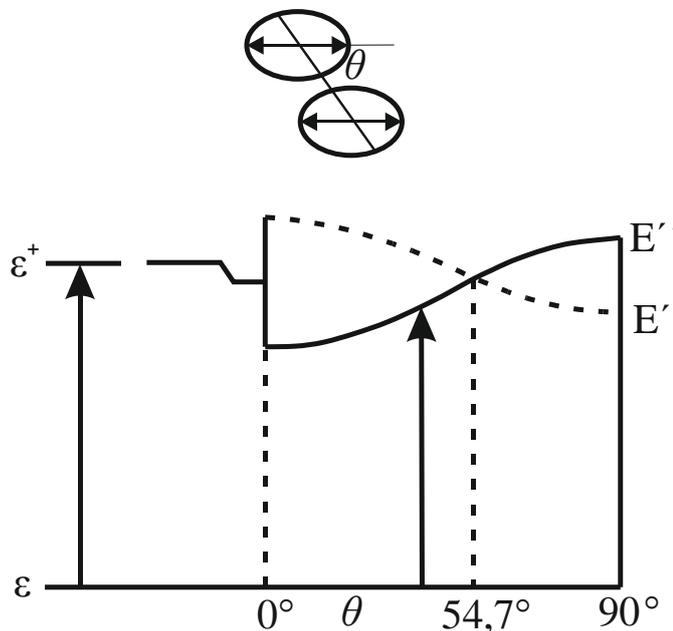


Рисунок 1.2 – Энергетическая диаграмма экситонной полосы молекулярного димера при копланарном расположении диполей в зависимости от угла θ [21].

Для возбужденного состояния с *head-to-head* конфигурацией диполей суммарный дипольный момент равен нулю, следовательно, переход в это состояние запрещен.

Перебор всех возможных комбинаций взаимного расположения диполей позволяет определить правила отбора. В зависимости от угла θ – угла между линией, проходящей вдоль диполя, и линией, соединяющей центры диполей – значение экситонного расщепления может менять знак, что, исходя из формулы (1.1), приводит к инверсии энергий экситонного состояния. При этом запрещенная конфигурация дипольных моментов перехода *head-to-head* может соответствовать как нижнему, так и верхнему экситонному состоянию (рисунок 1.2). Кроме того, каждой из этих комбинаций соответствует определенное экситонное расщепление, рассчитываемое по формуле (1.2)

$$\Delta E = 2 \frac{M^2}{r^3} (1 - 3 \cos^2 \theta), \quad (1.2)$$

где r – расстояние между центрами молекул; M – переходный дипольный момент мономера. Из формулы (1.2) видно, что при угле $54,7^\circ$ экситонное расщепление становится равным нулю и сдвиг энергии возбужденного состояния димера определяется только параметром D .

Таким образом, согласно теории молекулярного экситона, если угол θ находится в интервале от $54,7^\circ$ до 90° , то молекулы находятся в *face-to-face* конфигурации, при поглощении происходит переход в терм с большей, чем у мономера энергией, и в электронном спектре наблюдается гипсохромный сдвиг полосы поглощения димера относительно полосы мономера. Если $0^\circ < \theta < 54,7^\circ$ (*edge-to-edge* конфигурация), то, наоборот, наблюдается батохромный сдвиг.

Подробное описание вышесказанного с точки зрения квантовой механики приведено в обзоре Егорова и соавт. [22], также содержащем описание современной теории, основанной на представлениях о переносе заряда в димерах. Ввиду того, что данная теория только формируется, в настоящем обзоре приводится описание только канонических представлений о причинах спектральных сдвигов в спектрах димеров.

Пути переходов между основным и возбужденными состояниями для «сэндвич»-димеров приведены на энергетической диаграмме на рисунке 1.3. Для таких димеров характерен переход в более высокое возбужденное состояние

экситона S''_{1D} при поглощении, как описано выше. Поскольку наблюдается расщепление синглетного возбужденного состояния экситона (S''_{1D} и S'_{1D}), а триплетное возбужденное состояние димера T_{1D} при этом является вырожденным, после возбуждения «сэндвич»-димеров происходит внутренняя конверсия из разрешенного S''_{1D} в запрещенное S'_{1D} , что полностью предотвращает возможность флуоресценции из разрешенного S''_{1D} в основное S_{0D} . Хотя излучательные переходы из запрещенного S'_{1D} в основное состояние формально запрещены, искажения геометрии молекулы могут привести к появлению некоторой возможности для подобного перехода.

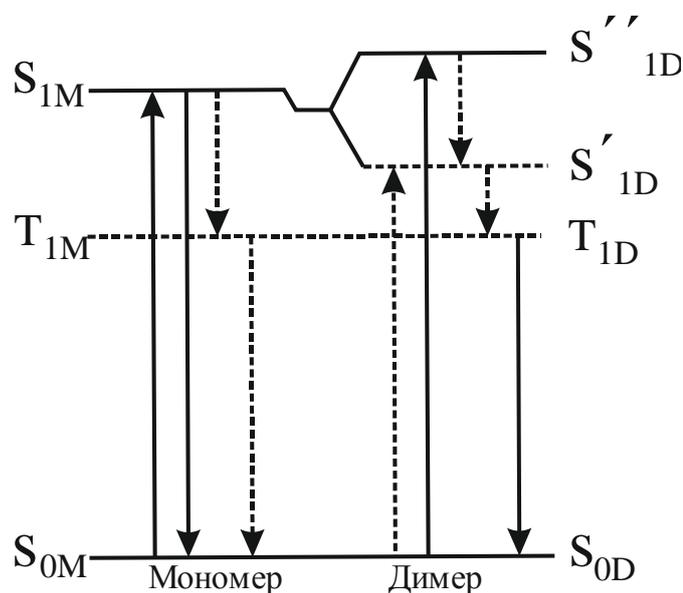


Рисунок 1.3 – Энергетическая диаграмма переходов между основным и возбужденными состояниями при экситонном расщеплении, характерном для H -агрегата [21].

Также можно ожидать, что безызлучательная интеркомбинационная конверсия из S'_{1D} приведет к появлению высокоэффективного триплетного состояния T_{1D} в димере, что может способствовать появлению фосфоресценции для «сэндвич»-димера [21]. Более того, существование T_{1D} формально говорит о возможности передачи энергии триплетного состояния другим молекулам, то есть о возможном наличии фотокаталитической активности у димеров.

В литературе неоднократно упоминается, что агрегация порфиринов и их аналогов способствует безызлучательным путям релаксации молекул из возбужденного состояния. *H*- и *J*-агрегаты характеризуются различными константами скорости распада возбужденного синглетного состояния [23]. Диссипация энергии синглетного возбужденного состояния агрегата уменьшает вероятность перехода агрегата в триплетное состояние и, соответственно, время его жизни, вследствие чего уменьшается фотосенсибилизирующая эффективность агрегатов [3, 24-28]. В то же время в большинстве работ, в частности в публикациях Соловьевой и соавт. [29, 30], в лучшем случае приводится сравнение кинетики генерации синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) в зависимости от степени агрегации, но не исследуются фотосенсибилизирующая способность агрегатов порфиринов. Лишь некоторые авторы [31] упоминают о возможности фотоиндуцированной генерации синглетного кислорода агрегатами фталоцианинов.

Наличие флуоресценции у *J*-агрегатов можно объяснить при рассмотрении диаграммы, аналогичной представленной на рисунке 1.3. Для *J*-агрегатов состояние S''_{1D} является запрещенным, а S'_{1D} разрешенным, поэтому снимается запрет на переход из возбужденного синглетного состояния в основное путем флуоресценции.

1.2 Причины агрегации порфиринов и их аналогов и способы ее предотвращения

1.2.1 Агрегация порфириноподобных соединений в растворах

Частные случаи изменения фотофизических свойств порфиринов и их аналогов в результате *H*- и *J*-агрегации подробно описаны в обзоре [2]. Наиболее изучаемыми объектами для исследования влияния различных факторов на агрегацию становятся фталоцианины. Агрегационное поведение порфириноподобных соединений зависит от их концентрации в растворе, природы

растворителя, заместителей, образующего комплекс металла и температуры. Рассмотрим подробнее влияние некоторых из этих факторов.

Наиболее частым примером является концентрационно зависимая агрегация порфиринов и фталоцианинов в растворах. Рассмотрим образование *H*-агрегата на примере безметального 2,3,9,10,16,17,23,24-октакис(3,7-диметилокси)фталоцианина ($PcH_2(8,2)$) в додекане (рисунок 1.4) [32] при изменении его концентрации.

Раствор мономера $PcH_2(8,2)$ имеет две четкие *Q*-полосы при 655 и 697 нм и несколько колебательных спутников при более высокой энергии (633 и 642 нм). С ростом концентрации фталоцианина в растворе поглощение при 655 и 697 нм снижается, а при длинах волн ниже 625 нм, наоборот, увеличивается. *Q*-полоса агрегированных растворов уширяется и сдвигается в коротковолновую область (600 – 625 нм), что свидетельствует о появлении *H*-агрегатов. Повышение температуры может способствовать сдвигу равновесия агрегат-мономер в сторону образования мономера. Например, в работе [16] показано, что с ростом температуры увеличивается степень дезагрегации тетрасульффталоцианина кобальта (II).

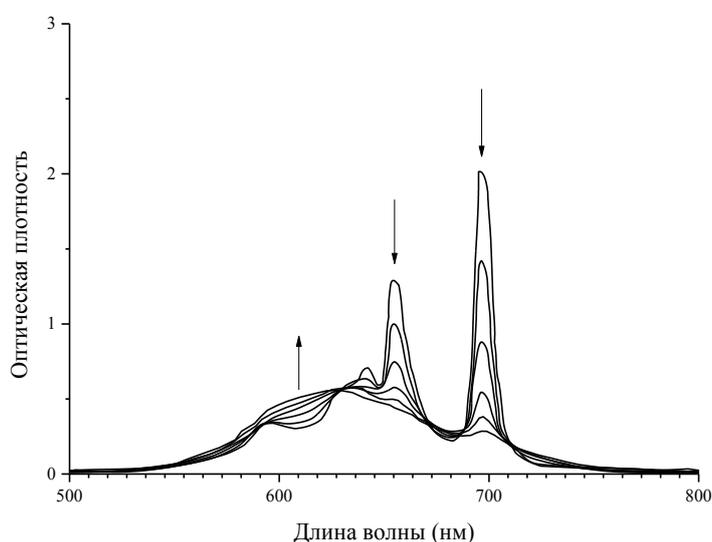


Рисунок 1.4 – Спектр $PcH_2(8,2)$ в додекане в зависимости от концентрации. Значения концентрации меняются от $7,74 \cdot 10^{-6}$ до $4,89 \cdot 10^{-4}$ М. Стрелками показано изменение спектра при возрастании концентрации [32].

Одним из наиболее известных факторов, приводящих к агрегации, является природа растворителя. Спектры поглощения $PcH_2(8,2)$ в хлороформе и

хлорнафталине показали отсутствие агрегации в этих растворителях, но в смеси хлороформа и метанола было замечено появление полосы поглощения ($\lambda_{\max} = 625$ нм), характерной для агрегата. Интенсивность Q -полосы при длинах волн 655 и 697 нм снижается при переходе от хлороформа к более полярным растворителям, таким как диметилформамид, ацетон и метанол. Из изменения характеристик спектров был сделан вывод, что агрегация становится наиболее значительной с ростом полярности растворителя [33]. Позднее было высказано предположение о том, что агрегация сильнее проявляется в растворителях с более низкой диэлектрической константой, в которых экранирование взаимодействия между молекулами фталоцианина минимально. Возможная причина агрегации в смеси хлороформ-метанол заключается в сильном взаимодействии между этими растворителями, что препятствует эффективному растворению молекул фталоцианина. Подтверждением может служить тот факт, что в чистом метаноле $PcH_2(8,2)$ нерастворим [32]. Еще одним примером влияния растворителя на склонность фталоцианинов к агрегации является исследование агрегационного поведения амфифильных производных тетра- β -полиэтиленоксид-замещенного фталоцианина: наблюдается переход от мономерной формы в хлороформе, до димера в этилацетате и *n*-пентаноле и агрегата высокого порядка в гексане. Для аналогичных медьсодержащих комплексов агрегация промотируется координирующими растворителями [34].

Важным фактором агрегации молекул порфиразинов в особенности является их специфическая сольватация протоно- и электронодонорными растворителями, которая способствует дополнительной координации макроциклов в растворах. Например, исследование агрегационного поведения безметального фталоцианина с (2-оксиэтил)-4-пиперидонэтиленкеталем в качестве заместителя не показало агрегации в хлороформе, дихлорметане и тетрагидрофуране, однако небольшое количество агрегатов *H*-типа было обнаружено в диметилформамиде и диметилсульфоксиде благодаря координирующей способности этих растворителей [35].

Склонность к агрегации в различных растворителях определяется геометрией молекулы: чем выше планарность, тем больше вероятность возникновения

сильного межмолекулярного взаимодействия по π - π -типу. Введение подходящих функциональных заместителей в периферические или непериферические позиции улучшает растворимость фталоцианинов.

Одним из наиболее эффективных способов увеличения растворимости и блокирования копланарной агрегации периферически незамещенных фталоцианиновых макроциклов является их координация с ионами металлов. Первые работы в этом направлении принадлежат Kenney, который продемонстрировал перспективность данного подхода для уменьшения степени агрегации фталоцианинов [1]. В обзоре Snow [1] упоминается, что металлирование лигандов фталоцианинов может как способствовать, так и препятствовать агрегации. Исследование, проведенное с помощью осмометрии, показало, что ионы металлов, которые чаще всего применяют для создания металлических комплексов фталоцианинов, можно условно разделить на три группы: способствующие образованию агрегатов высокого порядка (Pt, Fe, Pd, Ni, Cu), приводящие преимущественно к образованию димеров (Co, Zn, H₂, Bi, Mg), а также подавляющие димеризацию (Pb). Уменьшение агрегации для комплексов с Pb может быть связано с большим размером данного иона или же искажением геометрии макроцикла данным ионом, что приводит к существенным отклонениям от планарности [36].

Введение в подобные металлические комплексы периферических заместителей приводит к возможности образования *J*-агрегатов (рисунок 1.5) за счет координации фталоцианиновых молекул через атом металла с периферическими заместителями [18].

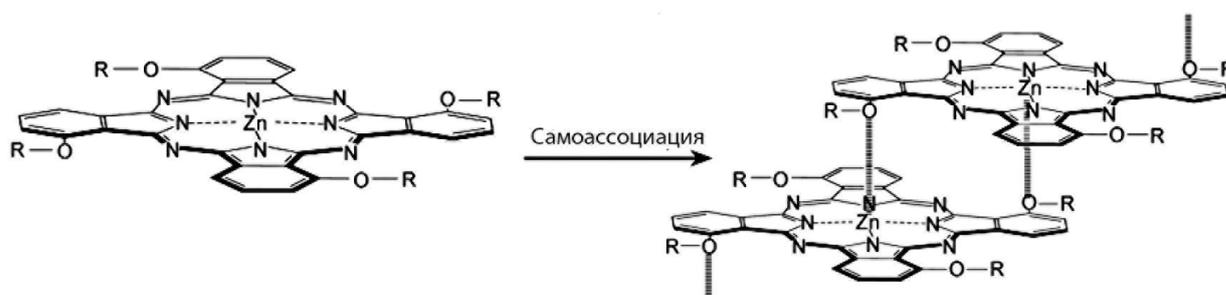


Рисунок 1.5 – Иллюстрация механизма образования *J*-агрегата α -арил/алкокси-замещенного фталоцианина цинка [18].

Введение в аксиальное положение различных заместителей [37], таких как гидроксильная и эфирные, а также полиэтиленоксидные (PEO) группы, препятствует образованию агрегатов через комплексообразующий атом.

Периферические замещение в α - и β -положение – один из наиболее эффективных путей уменьшения агрегации. Оно может вызывать существенное искажение планарности тетрапиррольного макроцикла особенно при введении длинных алкильных или ароматических объемистых групп [37-39], гибкоцепных заместителей с большой длиной или создании дендримерных структур, а также при асимметричном введении всех вышеперечисленных заместителей.

Описаны примеры успешного применения молекулярного моделирования для создания порфиринов с заданными агрегативными свойствами [40]. В частности, заместители в безметальном окта-третбутилтетра-2,3-триптиценотетраазапорфине в растворе в пентане способствуют образованию димеров по типу «ключ-замок», что препятствует образованию агрегатов высокого порядка. Введение электронодонорных групп приводит к уменьшению фотостабильности, поэтому оптимальными заместителями являются фторалкоксигруппы, которые предотвращают агрегацию и не уменьшают фотоустойчивость.

Было установлено, что длинные линейные цепи алканов (додецил и октадецил), использующиеся в качестве периферических заместителей во фталоцианине, слабо препятствуют агрегации. Более гибкие полиэтиленоксидные заместители или их силиконовые аналоги при введении их в периферические и аксиальные положения имеют большую тенденцию образовывать клубки, что может препятствовать агрегации макроциклов. Фактически же отмечается повышение растворимости и расширение ряда растворителей (от хлороформа до воды), в которых могут растворяться полиэтиленоксид-замещенные фталоцианины [41]. В то же время склонность к агрегации в полярных растворителях сохраняется [42]. В связи с этим, полиэтиленоксидные заместители ограниченно подавляют агрегацию [43]. Фталоцианины с длинноцепочечными полиэтиленоксидными заместителями представляют собой жидкости, электронные спектры которых

характерны для агрегатов [44]. Кроме того, агрегация может возникать за счет межмолекулярного связывания периферических и аксиальных заместителей. Например, введение восьми коротких РЕО-групп в молекулу фталоцианина цинка значительно повышает его растворимость в протонных растворителях, а РЕО-замещенные фталоцианины кремния существуют главным образом в виде мономеров в воде и метаноле [45].

Образования агрегатов высокого порядка можно добиться, блокируя одну из поверхностей макроцикла путем создания РЕО-capped (в виде «кепки») заместителя (рисунок 1.6), при этом за счет π - π -взаимодействия незащищенных поверхностей макрокольца фталоцианина возможно образование только димера [46].

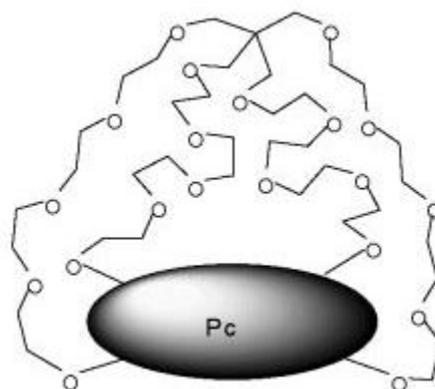


Рисунок 1.6 – Модель фталоцианина с РЕО-capped заместителем [46].

В обзоре Li и соавт. [47] рассматривается один из эффективных способов предотвращения агрегации путем введения дендримерных заместителей как в периферические положения, что в большинстве случаев существенно затрудняет агрегацию, так и в аксиальные, что не позволяет агрегировать порфирина вообще (рисунок 1.7). Так же, как и в ранее описанных случаях, природа дендримерного заместителя определяет растворимость. Отмечается, что с увеличением размеров дендримерного заместителя склонность к агрегации за счет π - π -взаимодействия макроциклов уменьшается. В то же время может наблюдаться межмолекулярное взаимодействие дендримерных заместителей в разных молекулах, что в некоторой степени ухудшает растворимость. В ряде случаев для фталоцианинов с

дендримерными заместителями наблюдается *J*-тип агрегации. При увеличении степени замещения обычно падает способность фталоцианина к флуоресценции.

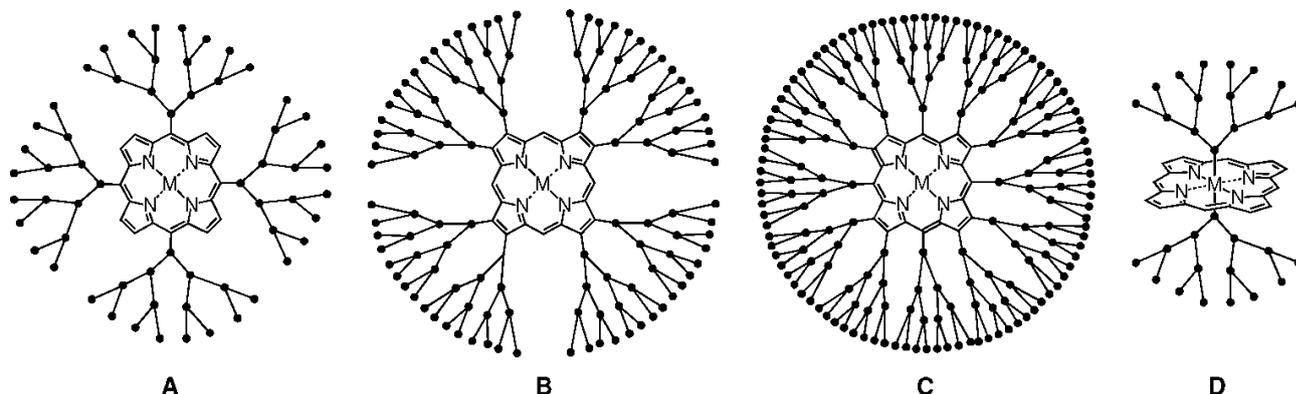


Рисунок 1.7 – Введение дендримерных заместителей в различные положения в молекуле порфирина [47].

Особый интерес представляет исследование агрегации с заместителями в виде краун-эфиров, подробно рассмотренное в обзоре Цивадзе [48]. Данные заместители увеличивают растворимость и мономерность безметаллических фталоцианинов и их металлических комплексов в таких растворителях, как хлорметаны, тетрагидрофуран, пиридин, пропиленкарбонат и т.п., в то время как протонодонорные растворители (спирты, вода) приводят к образованию *H*-агрегатов [49-51]. Титрование водных растворов краун-замещенных фталоцианинов растворами солей различных металлов (в частности щелочных) повышает их растворимость за счет координации ионов металлов с краун-эфирными группами [52, 53]. При этом происходит образование особого вида димеров – коаксиальных (рисунок 1.8), которые имеют отличные от *H*-агрегатов спектры.

Часто в литературе встречается описание металл-ион чувствительной агрегации, которая связана не с влиянием периферических заместителей, как в вышеописанном случае, а с изменением окислительно-восстановительного потенциала при титровании растворами солей различных металлов (Ag, Pd) растворов металлических (Cu, Pd, Zn и т.д.) комплексов замещенных фталоцианинов [54, 55], что чаще всего приводит к образованию *H*-агрегата [11], но может вызывать и агрегацию по *J*-типу [56].

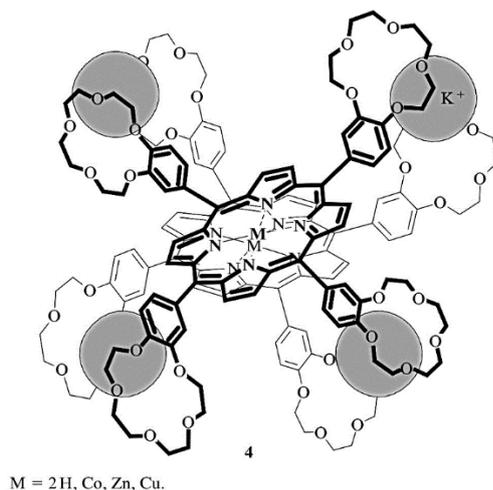


Рисунок 1.8 – Модель коаксиального димера для краун-замещенных порфиринов [48].

В настоящее время описано множество фталоцианинов с гидрофильными фрагментами: карбокси-, сульфо-, РЕО-, amino- и карборанильными группами, а также глюкозой. Однако большинство из них являются высокоагрегированными в водной среде [45, 57]. Так, например, введение гликозилированных заместителей в молекулу фталоцианина цинка позволяет получить водорастворимое соединение, но несмотря на это, в воде наблюдается спектр димера [58].

Введение большого количества анионных (в частности, карбоксигрупп) или катионных (кватернизованных третичных аминогрупп) заместителей [59, 60] приводит к полной мономеризации в водной среде. Но агрегационное поведение заряженных порфириновых аналогов может меняться при изменении ионной силы растворов путем добавления различных электролитов [57]. Более подробному исследованию факторов, влияющих на агрегацию катионных порфиринов, посвящена статья Капо и соавт. [61]. Влияние заместителей на агрегацию частично освещается в большом обзоре Dumoulin о синтезе водорастворимых фталоцианинов и их аналогов [62]. Отмечается высокая чувствительность водорастворимых фталоцианинов к рН среды.

1.2.2 Изменение степени агрегации порфириноподобных соединений путем введения диспергаторов

Для практического применения в ряде случаев (ФДТ, оптические фильтры, катализ) изменение электронной структуры порфирина вследствие агрегации является нежелательным. Методы ФДТ и флуоресцентной диагностики активно используются в клинической практике для лечения онкологических заболеваний [63, 64]. В основе ФДТ лежит способность фотосенсибилизаторов, в частности порфиринов и их аналогов, под воздействием внешнего излучения инициировать образование $^1\text{O}_2$ в клетках опухоли [65]. Поэтому изучение агрегационного поведения является важным аспектом, предшествующим применению новых ФС в практике ФДТ.

Использование водорастворимых катионных и анионных фталоцианинов в качестве ФС может осложняться их агрегацией вследствие изменения солевого состава среды. Поэтому применение данных соединений для ФДТ может оказаться неприемлемым, так как агрегация сокращает время жизни возбужденного триплетного состояния порфиринов и, таким образом, снижает фотосенсибилизирующую эффективность. Поэтому одним из наиболее важных направлений в исследовании агрегации порфириноподобных соединений является разработка методов, которые могли бы ее уменьшить или вообще устранить.

Один из подходов, позволяющий обойти эти препятствия, заключается в использовании ПАВ, которые не только являются эффективными диспергаторами и препятствуют образованию агрегатов, но и благодаря способности к мицеллообразованию могут солюбилизировать водонерастворимые производные порфирина [66]. Природа заряженного периферического заместителя в молекуле фталоцианина определяет природу ПАВ, необходимого для диспергирования агрегатов. В общем случае для уменьшения степени агрегации фталоцианинов с анионными и катионными заместителями необходимо использовать противоположно заряженные ионогенные ПАВ.

Среди применяемых диспергаторов выделяют ионогенные [анионные – додецилсульфат натрия (SDS), додецилбензолсульфонат натрия (SDBS); катионные – цетилтриметиламмоний бромид (СТАВ), дидецилдиметиламмоний бромид (DDAB), диоктилсульфосукцинат натрия (АОТ)] и НПAB (плюроники, твины, тритоны), а также ВМС.

Считается, что при концентрации ниже критической концентрации мицеллообразования (ККМ) за счет электростатических сил образуются комплексы между ионогенным ПАВ и заряженным фталоцианином [67]. При увеличении концентрации ионогенного ПАВ размеры подобных комплексов уменьшаются, что связывают обычно с мицеллообразованием ПАВ и дезагрегацией фталоцианина.

В работах [68, 69] изучалось взаимодействие фталоцианина цинка, содержащего дендримерные периферические заместители, с мицеллами СТАВ методом динамического светорассеивания. Было показано уменьшение значения среднемассового гидродинамического радиуса термодинамически нестабильных крупных агрегатов $PcZn$ (от 14,1 до 3,2 нм) при увеличении концентрации СТАВ (от 0 до $3,2 \cdot 10^{-3}$ М). На рисунке 1.9 показана схема, изображающая структурные изменения $PcZn$ после добавления СТАВ.

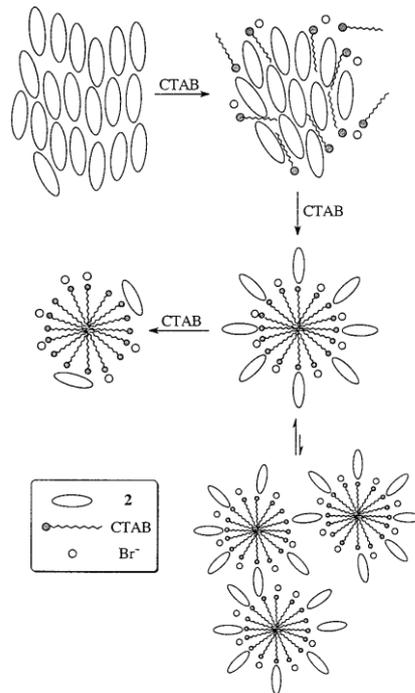


Рисунок 1.9 – Схема взаимодействия водорастворимого фталоцианина цинка с мицеллами СТАВ [69].

Добавление небольшого количества СТАВ частично разрушает агрегаты фталоцианина посредством электростатических сил, которые препятствуют агрегации по π - π -типу. Когда концентрация СТАВ достигает ККМ (приблизительно $2,6 \cdot 10^{-4}$ М), формируются мицеллы СТАВ, на которых адсорбируются анионные макроциклы PcZn, как показано на рисунке 1.9. Появление таких структур подтверждается тем фактом, что их средний гидродинамический радиус (6,3 нм) близок к сумме радиуса мицелл СТАВ (3,4 нм) и расчетных размеров агрегатов PcZn, определенных методом молекулярного моделирования (3 нм). При дальнейшем увеличении концентрации СТАВ гидродинамический радиус образовавшихся структур уменьшается вплоть до значения 3,2 нм, что близко к размерам мицелл СТАВ. Предполагается, что в данном случае PcZn находится в виде мономеров, адсорбированных на заряженной поверхности мицелл СТАВ (рисунок 1.9).

Исследование взаимодействия водорастворимых тетра(4-сульфофенил)порфиринов (TPPS₄) с мицеллами ионогенных ПАВ [например, цетилтриметиламмоний хлорида (CTAC)] методом протонного магнитного резонанса (ПМР) показало наличие трех различных форм TPPS₄ в растворах: свободных мономеров TPPS₄, мономеров, связанных с мицеллами, и комплексов TPPS₄/CTAC [70]. Взаимодействие металлических комплексов Fe(III) и Zn(II) TPPS₄ с катионным CTAC и цвиттерионным лизофосфатидилхолином, изученное методом ПМР, показало, что исследуемые порфирины располагаются вблизи терминальных атомов углерода гидрофобных хвостов ПАВ. Если молярное соотношение FeTPPS₄/CTAC превышает 0,05 и pH > 4, то FeTPPS₄ находится частично в виде агрегатов, которые диссоциируют на мономеры при pH < 4. Аналогичной зависимости от pH для ZnTPPS₄ и TPPS₄ не было найдено. Характерная зависимость агрегации FeTPPS₄ в мицеллах от величины pH может быть связана, как полагают авторы, с образованием агрегатов через оксо-мостики [71]. В целом, для исследованных металлических комплексов, как и безметалльного TPPS₄, наблюдается характерная дезагрегация при добавлении ПАВ [72].

Авторами [73] было охарактеризовано агрегационное поведение ряда тетраанионных мезо-тетраakis(4-сульфофенил)порфиринов и их металлических комплексов с Zn (II), Cu (II) и V(IV)O в воде и водных растворах СТАВ, SDS и Triton X-100. Исследованные соединения оказались мономерными в водных растворах, содержащих неионогенные и катионные ПАВ, в широком диапазоне концентраций (10^{-7} - 10^{-2} М), но агрегируют как в нейтральных водных растворах, так и в присутствии SDS. Данные электронного парамагнитного резонанса указывают на растворение комплексов с Cu (II) и V(IV)O в мицеллах катионных и неионогенных ПАВ, что связано с кулоновским, а также гидрофобным взаимодействием между порфиринами и мицеллами ПАВ. Подобное взаимодействие приводит к мономеризации порфиринов в водных растворах катионных и неионогенных ПАВ.

Уникальный случай был описан для дианиона тетраakis-(4-сульфофенил)порфирина при $\text{pH} < 3,5$ в растворе с катионным СТАВ. Взаимодействие СТАВ с дианионом исследуемого порфирина, приводящее к появлению агрегатов разного типа, описывается следующим равновесием: мономер \leftrightarrow *J*-агрегат \leftrightarrow *H*-агрегат \leftrightarrow мономер/мицелла, на изменение которого влияет концентрация ПАВ [74]. При стехиометрическом отношении тетраakis-(4-сульфофенил)порфирин/ПАВ, равном 1:2, наблюдается образование *J*-агрегата, а при соотношении приблизительно 1:4 – *H*-агрегата. *J*-Агрегат проявляет круговой дихроизм (спонтанную хиральность, не наблюдаемую для агрегатов *H*-типа или мицеллярных агрегатов), интенсивное светорассеивание, низкие значения квантового выхода флуоресценции, а также необычно высокую анизотропию флуоресценции.

Амфифильные водонерастворимые порфирины при солюбилизации, несмотря на присутствие заряда (например, в случае тетрафенилпорфина с одной H_3N^+ или COO^- группой) из-за их гидрофобности располагаются по большей части внутри мицелл, что подтверждается соответствующими химическими сдвигами в ПМР спектрах, в то время как гидрофильная часть может выступать за пределы гидрофобного ядра мицеллы [75]. Частным случаем применения ионогенных ПАВ

является солюбилизация фталоцианинов в липосомах [76, 77], такой вид ПАВ наиболее приемлем для амфифильных фталоцианинов, которые планируется использовать в ФДТ. Как и в случае с другими ПАВ, он способствует увеличению степени мономерности и как следствие фотокаталитической активности фталоцианинов.

Несмотря на сложность оценки фотокаталитической активности порфиринов в присутствии ионогенных ПАВ, что связано с повышением вязкости растворов, имеются экспериментальные данные, подтверждающие, что диспергирование агрегатов порфиринов при помощи ионогенных ПАВ позволяет увеличить квантовый выход генерации $^1\text{O}_2$. Так, например, в присутствии тетрабутиламмоний хлорида степень мономеризации плохо растворимых в воде фталоцианинов цинка с сульфо- и карбоксильными группами в периферическом положении увеличивается, что, однако, приводит к понижению их фотокаталитической активности [78].

Интересным представляется исследование Dhami и соавт. [79], в котором рассмотрено введение сульфированных фталоцианинов алюминия AlPcS_n в обратную эмульсию бензол/вода с катионным ПАВ бензилдиметил-*n*-гексадециламмоний хлоридом в качестве эмульгатора. Показано, что степень агрегации AlPcS_n возрастает с увеличением объемной концентрации воды. Агрегация AlPcS_n в данном случае объясняется гидратацией отрицательно заряженных сульфогрупп, которая возрастает с увеличением объемной доли воды в эмульсии. Увеличение степени сульфирования приводит к перераспределению AlPcS_n в эмульсии, причем AlPcS_4 находится практически полностью в водной фазе. Несмотря на то, что оценка фотофизических свойств фталоцианинов в подобных гетерогенных системах достаточно сложна, авторами было обнаружено, что квантовые выходы триплетного состояния неагрегированных фталоцианинов в обратной эмульсии выше, чем в воде или метаноле. Сообщается, что склонность более полярных частично кватернизованных фталоцианинов к агрегации также можно ингибировать при солюбилизации их в обратных мицеллах (например, образованных АОТ) [80].

Введение различных НПAB (Triton X-100, Triton X-305, Nonidet P-40, Triton N-101, Tween-20 и Tween-40) продемонстрировало увеличение фотоиндуцированной генерации водорода в системе, содержащей триэтанолламин, цинковый комплекс тетрафенилпорфиринтетрасульффоната, метилвиологен и гидрогеназу. В частности, скорость генерации водорода была значительно увеличена добавлением Tween-40 [81].

Среди аналогичных работ большое внимание уделяется изучению влияния НПAB класса плуроников – полипропиленоксид-полиэтиленоксид триблоксополимеров [29, 82] – на агрегационное поведение многих водорастворимых порфиринов и их фотокаталитическую активность в буферных растворах и биологических средах. Благодаря низкой цитотоксичности композиции ФС с плурониками могут применяться в медицинской практике [83]. Ряд работ Соловьевой и соавт. [30, 84] посвящен исследованию влияния амфифильных полимеров (поливинилпирролидона, PEO, поливинилового спирта, плуроников) на каталитическую активность водорастворимых безметалльных ФС порфиринового ряда [тетрафлуорофенилпорфин, фотодитазин (N-диметилглюкаминовая соль хлорина e₆) и димегин (3,8-ди-(1-метоксиэтил)-дейтеропорфин IX)] в реакции фотоокисления триптофана в водном растворе. Введение указанных полимеров усиливает фотокаталитическую активность порфиринов. Было установлено, что введение поливинилпирролидона оказывает наиболее сильное влияние на увеличение скорости процесса фотоокисления (на 30-70%). Введение PEO, поливинилового спирта и Pluronic F-127 привело к повышению скорости процесса на 10-40 %. Был сделан вывод, что влияние полимера связано с диссоциацией агрегатов, в виде которых исследуемые порфирины присутствуют в водных растворах. С помощью ПМР спектроскопии, было обнаружено, что димегин связывается посредством гидрофобных взаимодействий с фрагментами полимерных макромолекул. Тем не менее, в случае поливинилпирролидона наблюдалось также взаимодействие с гидрофильными фрагментами макромолекул. Введение полимеров приводит к батохромному сдвигу полос

флуоресценции для всех порфиринов, что, по мнению авторов, говорит об образовании комплексов исследованных ФС с полимерами [85, 86].

Введение таких полимеров, как аминоксодержащий хитозан и полиаллиламина гидрохлорид, в водные растворы порфириновых ФС способствует агрегации молекул тетрапиррольных ФС. Авторы предполагают, что аминогруппы полимерных цепей хитозана и полиаллиламина образуют с молекулами порфиринов комплексы, что инициирует дальнейшую агрегацию [87]. Снижение активности сопровождается изменением электронных спектров поглощения порфиринов. Аналоги хитозана с экранированными аминогруппами (сульфат хитозана и карбоксиметилхитозан) или полимеры без аминогруппы (например, карбоксиметилцеллюлоза), а также ВМС с низким молекулярным весом, не влияют на фотокаталитическую активность порфиринов [88, 89].

С помощью методов динамического светорассеивания, флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии поглощения в работе [90] показано, что РЕО может эффективно препятствовать образованию агрегатов РсZn. Было установлено, что при одинаковой молярной концентрации РЕО с большей молекулярной массой, например, РЕО10000 способствует дезагрегации РсZn в 8 раз эффективнее по сравнению с РЕО2000. На рисунке 1.10 схематически показано, как осуществляется иммобилизация РсZn в зависимости от молекулярной массы РЕО.

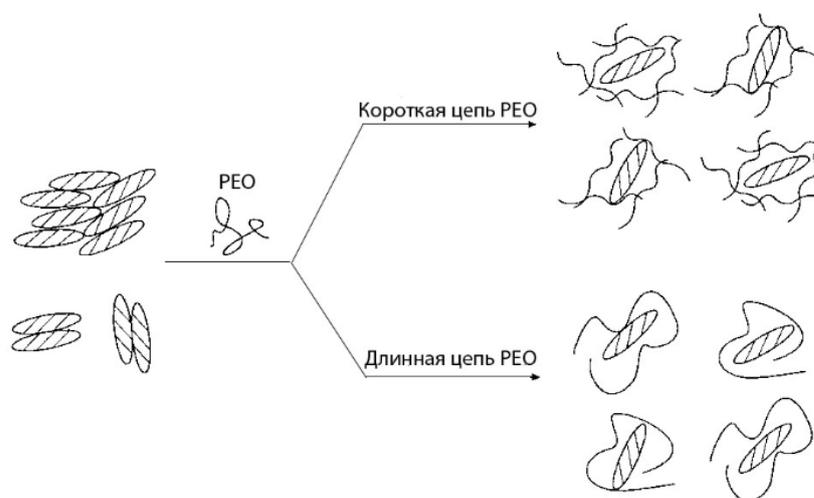


Рисунок 1.10 – Модель сольubilизации порфиринов молекулами ВМС [91].

Можно считать, что длины молекулы PEO10000 достаточно для того, чтобы экранировать макроцикл PсZn и предотвратить его агрегацию, в то время как более коротких молекул PEO2000, требуется в 5 раз больше для достижения аналогичных эффектов [68, 91]. Системы PEO/PсZn имеют большой потенциал для применения в ФДТ, так как PEO является биосовместимым и биоразлагаемым полимером.

Стоит упомянуть, что для уменьшения степени агрегации порфиринов и их аналогов применяют методику создания прочных комплексов с циклодекстрином [92], что также нашло свое применение в ФДТ [93].

1.3 Применение самоорганизующихся систем на основе порфиринов и их аналогов

Разработка функциональных самоорганизующихся систем с четко определенными формами, размерами и физико-химическими свойствами является актуальной, особенно для применения в электронике, фотонике, конверсии световой энергии и катализе [94]. В биологических системах тетрапирролы, такие как порфирины и хлорофиллы, часто самоорганизуются до наноразмерных супрамолекул – нанотрубок (рисунок 1.11), которые выполняют светособирающую функцию и функции энерго- и электропереноса. Другим потенциально полезным свойством нанотрубок является их способность механически реагировать на изменение интенсивности освещения – под действием света нанотрубки перестраиваются в палочковидные структуры [95, 96]. Ряд работ посвящен созданию гетероагрегатов за счет электростатического взаимодействия положительно заряженных фталоцианинов и фталоцианинов с анионными заместителями [9]; подобные структуры также используют для построения нанотрубок.

Перспективным направлением в последнее время является создание супрамолекул на основе углеродных нанотрубок с прослойкой из *H*- и *J*-агрегатов порфиринов, которые могут применяться в фотоэлектронике для аккумуляции световой энергии [97].

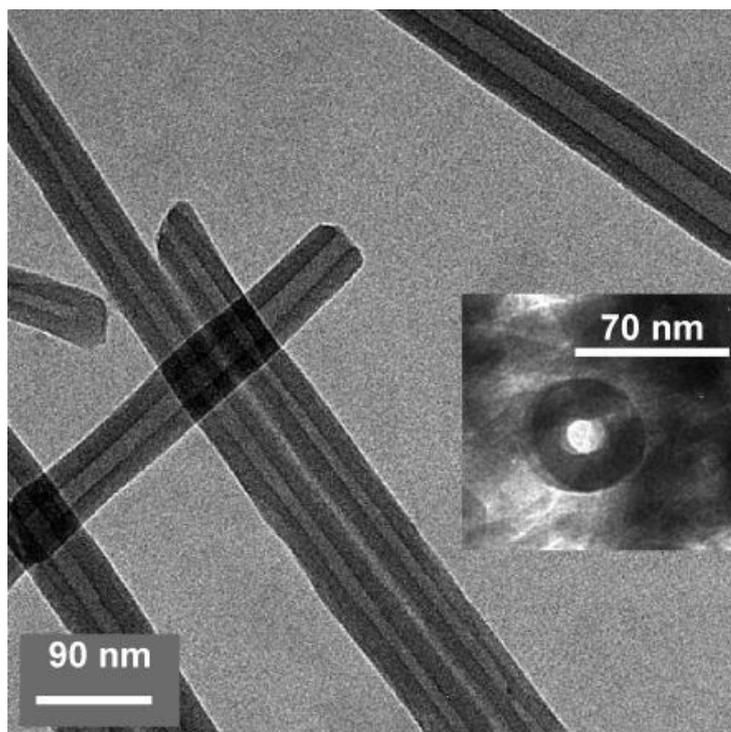


Рисунок 1.11 – Изображения порфириновых нанотрубок, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии [95].

Большой интерес вызывает применение молекулярных агрегатов порфириноподобных соединений в качестве фототермических сенсбилизаторов [98, 99], что может создать альтернативу ФДТ для лечения онкологических заболеваний.

1.4 Выводы из литературного обзора

1) При образовании *H*-агрегатов уменьшается интенсивность полос поглощения в электронном спектре, полосы уширяются и происходит их гипсохромный сдвиг относительно соответствующих полос в спектре мономера. Образование *J*-агрегатов сопровождается появлением узких интенсивных батохромно сдвинутых относительно спектра мономера полос поглощения. В отличие от *J*-агрегатов, *H*-агрегаты не флуоресцируют.

2) Если угол между линией, проходящей вдоль молекулы порфирина, и линией, соединяющей центры макроциклов находится в интервале от $54,7^\circ$ до 90° ,

то молекулы в димере находятся в *face-to-face* конфигурации; если этот угол от 0° до $54,7^\circ$, то в *edge-to-edge* конфигурации, соответственно.

3) Агрегационное поведение порфириноподобных соединений наиболее часто зависит от их концентрации в растворах, а также определяется природой растворителя, заместителей в молекуле порфиринов, образующего комплекс металла и температурой.

4) Введение объемистых заместителей в α -, β - и в аксиальное положение препятствует агрегации и повышает растворимость; кватернизация и введение сульфо- и карбоксигрупп увеличивает содержание мономерной формы порфиринов в воде и других полярных растворителях.

5) Добавление ПАВ и ВМС в большинстве случаев позволяет увеличить растворимость порфиринов, уменьшает степень их агрегации в растворах, что обычно приводит к повышению фотокаталитической активности фотосенсибилизаторов порфиринового ряда.

6) Супрамолекулы порфиринов могут обладать уникальными фотохимическими свойствами, что открывает перспективы их использования в фотоэлектронике или в качестве фототермических сенсibilизаторов.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы

2.1.1 Конденсированные замещенные тетраазахлорины

В работе исследовали аналитически чистые образцы производных ТАС¹ (рисунок 2.1, таблица 2.1), впервые синтезированные в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» [100-103].

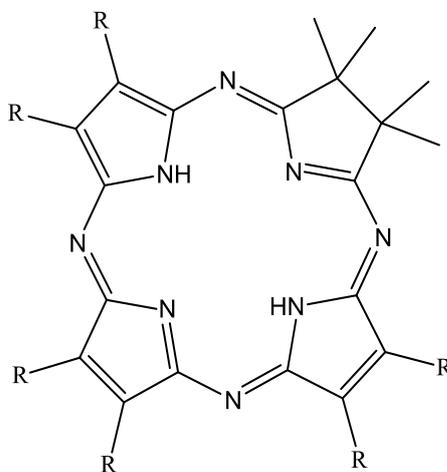


Рисунок 2.1 – Общая структурная формула исследуемых ТАС.

2.1.2 Солюбилизирующие агенты

В качестве солюбилизаторов применялся ряд НП АВ с различной структурой и коллоидно-химическими свойствами (таблица 2.2)². Все характеристики НП АВ даны на основе документации производителя или литературных данных.

¹ Автор выражает благодарность сотрудникам лаб. 3-1 ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»: вед. н. с., к. х. н. Макаровой Е.А. и н. с., к. х. н. Дудкину С.В. за предоставленные образцы ТАС.

² Автор благодарит специалиста по технической поддержке подразделения бытовой химии компании BASF Гаврилову Н.Н. за предоставленные образцы Lutensol и зам. ген. директора по фармацевтике ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», к. х. н. Калиниченко В.Н. за образцы Эмуксолов.

Таблица 2.1 – Некоторые характеристики исследуемых производных тетраазахлорина.

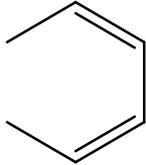
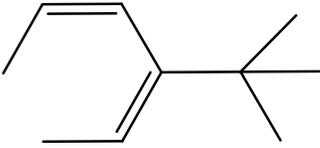
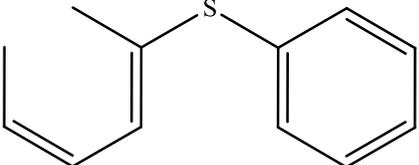
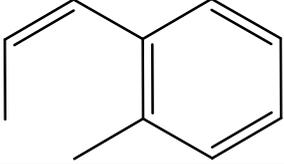
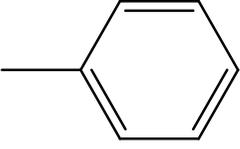
Название по номенклатуре	Сокращение	Молекулярная масса, г/моль	Заместитель (RR, R)	Спектральные характеристики раствора в бензоле, [λ_{\max} , нм, (lg ϵ)]
$\beta, \beta, \beta', \beta'$ -тетраметилтрибензо-тетраазахлорин	H ₂ TBTAC	522,6		748 (5,18), 604 (4,67), 341 (4,89)
$\beta, \beta, \beta', \beta'$ -тетраметилтри(4-трет-бутилбензо)-тетраазахлорин	H ₂ TB ^t TAC	690,92		754 (5,12), 607 (4,59), 334 (4,82)
$\beta, \beta, \beta', \beta'$ -тетраметилтри(3-фенилсульфанилбензо)тетраазахлорин	H ₂ (3PhS) ₃ TBTAC	847,09		782 (5,12), 630 (4,62), 331 (4,73)
$\beta, \beta, \beta', \beta'$ -тетраметилтри(1,2-нафто)тетраазахлорин	H ₂ -1,2-NfTAC	672,78		768 (5,25), 603 (4,76), 362 (4,77)
2,2,3,3-тетраметил-7,8,12,13,17,18-гексафенилтетраазахлорин	H ₂ TACPh ₆	829,00		727 (5,02), 556 (4,47), 375 (4,65), 337 (4,64)

Таблица 2.2 – Некоторые характеристики НП АВ.

Торговое название	Молекулярная масса, г/моль	ГЛБ ¹	Количество EO-блоков	Количество PO-блоков	Структура
Lutensol AO7 (AO7, BASF)	520	12	7	-	RO(CH ₂ CH ₂ O) _n H, где R = остаток насыщенного, в основном неразветвленного C ₁₃ и C ₁₅ -спирта, ~67% C ₁₃ и ~33% C ₁₅
Lutensol AO11 (AO11, BASF)	690	14	11	-	
Lutensol TO10 (TO10, BASF)	630	13,5	10	-	RO(CH ₂ CH ₂ O) _n H, где R = остаток насыщенного изотридецилового спирта (i-C ₁₃)
Lutensol TO20 (TO20, BASF)	1000	16.5	20	-	
Lutensol XP80 (XP80, BASF)	500	14	8	-	RO(CH ₂ CH ₂ O) _n H, где R – остаток 2-пропилгептанола-1
Cremophor EL (CrEL, Fluka)	2500 [104]	12-14	x+y+z = 35	-	<p>полиэтокселированное касторовое масло</p> <p>[105]</p>

¹ ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс.

Продолжение таблицы 2.2.

Торговое название	Молекулярная масса, г/моль	ГЛБ ¹	Количество EO-блоков	Количество PO-блоков	Структура
Tween 80 (Tw80, Oleon)	1309 [106]	13,4 [106]	$x+y+z+w = 20$	-	<p>Полиоксиэтиленсорбитан моноолеат</p> <p>[105]</p>
Pluronic F-68 (PIF68, Sigma)	8400	29	$x+z = 153$	$y = 30$	<p>блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида с общей формулой $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_y(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{H}$</p>
Pluronic PE6400 (PIPE6400, BASF)	2900	13,4	$x+z = 26$	$y = 30$	
Lutrol F127 (LuF127, BASF)	12100 *	18-23	$x+z = 202$	$y = 56$	
Эмукол 2 (Emu2, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	2650 *	-	$n = 5; p = 35$	$m = 8$	<p>полигликолевые эфиры α-токоферола с общей формулой $\text{R}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_m-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{-OH}$, где R – остаток α-токоферола</p>
Эмукол 3 (Emu3, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	3300 *	-	$n = 5; p = 50$	$m = 8$	
Эмукол 6 (Emu6, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	4800 *	-	$p = 80$	$m = 15$	

* – расчетная молекулярная масса.

¹ ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс.

2.1.3 Квалификация растворителей и других реагентов

Бензол (C_6H_6 , «хч», ГОСТ 5955-75), толуол ($C_6H_5CH_3$, «чда», ГОСТ 5789-78) перегоняли под вакуумом, затем сушили над $CaCl_2$, после чего снова перегоняли под вакуумом. Нитробензол ($C_6H_5NO_2$, «чда», ТУ 6-09-99-120-78) перегоняли при атмосферном давлении над P_2O_5 . Пиридин (C_5H_5N , «чда», ГОСТ 13647-78) перегоняли над КОН под вакуумом. Этанол (C_2H_5OH , 95%, ГОСТ 17299-78) дважды перегоняли под вакуумом. Ацетонитрил (CH_3CN , для ВЭЖХ, Panreac), метанол (CH_3OH , для ВЭЖХ, J.T.Baker), диметилсульфоксид (ДМСО, «хч», ТУ 6-09-3818-89) использовали без дополнительной очистки. Воду дистиллировали, затем фильтровали через систему Milli-Q (Millipore).

Аналитически чистые образцы тетрафенилпорфина (TRP, 614,74 г/моль, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»), фталоцианина цинка ($PcZn$, 577,90 г/моль, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК») и тетра(3-фенилсульфанил)-тетра(3-трет-бутил)фталоцианин цинка ($3PhS-5-tBu-PcZn$, 1234,97 г/моль, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК») использовали при определении квантовых выходов флуоресценции.

В качестве окислителей использовали перекись бензоила (ПБ, 242,23 г/моль, Марка А, ГОСТ 14888-78); надсерноокислый калий ($K_2S_2O_8$, 270,29 г/моль, «чда», ГОСТ 4146-74).

В качестве акцепторов 1O_2 использовали 1,3-дифенилизобензофуран (DPBF, 270,32 г/моль, $\epsilon_{416} = 22100 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ (бензол), $20000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ (раствор CrEL), Fluka), и α, α' -(антрацен-9,10-диил)бис(метилмалоната) тетранатриевая соль [107] (ADMA, 410,37 г/моль, $\epsilon_{401} = 9000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ (раствор НПАВ), ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»). 1,4-дiazобикакло-[2,2,2]-октан (DABCO, 112,17 г/моль, Sigma) применяли как ингибитор 1O_2 .

Трифторуксусную кислоту (CF_3COOH , 114,03 г/моль, рКа 0,23, «чда», ТУ 6-09-3877-80), серную кислоту концентрированную (H_2SO_4 , 98,08 г/моль, рКа -3, «чда», ГОСТ 4204-77), бромид алюминия ($AlBr_3$, 266,69 г/моль, «чда», ТУ 6-09-30-77-88) применяли в качестве протонирующих агентов. В качестве депротонирующих агентов использовали тетрабутиламмоний гидроксид (ТВАОН,

259,47 г/моль, 40%-ый водный раствор, Fluka), гидроксид натрия (NaOH, 40,00 г/моль, ТР, ГОСТ 2263-79), гидроксид калия (KOH, 56,11 г/моль, «хч», ГОСТ 24363-80). Аналитически чистый образец никелевого комплекса $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -тетраметилтрибензотетраазахлорина (NiTBТАС, 579,28 г/моль, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК») использовали при изучении кислотно-основных свойств ТАС.

2.2 Методы

2.2.1 Описание спектроскопических методик

Электронные спектры поглощения (ЭСП) растворов ТАС регистрировали на спектрофотометре с диодноматричным детектором Hewlett Packard HP 8453 в кварцевых кюветах с различной длиной оптического пути $l = 0,05, 0,1, 0,2, 0,5$ и 1 см, а также в конденсированном состоянии на пластинке KBr.

Спектры флуоресценции растворов ТАС регистрировали в стандартных кварцевых кюветах $l = 1$ см на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian).

Гидродинамические радиусы мицелл¹ НПАВ определяли методом динамического светорассеяния на спектрометре Photocor Complex, оснащенном He-Ne-лазером (632,8 нм). Счетчик фотонов, установленный под углом 30°, оснащался светофильтром ЗС-8 с областью пропускания < 650 нм, чтобы избежать регистрации фотонов, появляющихся вследствие флуоресценции ТАС. Автокорреляционную функцию регистрировали для ТАС, солюбилизированных в 4%-ых растворах НПАВ с целью увеличения интенсивности рассеянного излучения. Математическую обработку автокорреляционных функций для получения распределения мицелл по гидродинамическим радиусам проводили при помощи программы DynaLS.

¹ Здесь и далее под мицеллами понимаются любые молекулярные ансамбли ПАВ вне зависимости от формы данных супрамолекулярных структур.

2.2.2 Методы солюбилизации ТАС в растворах НПАВ¹

1 способ солюбилизации ТАС – «в расплаве» НПАВ

Навеску ТАС добавляли к расплаву НПАВ и интенсивно перемешивали при нагревании до 65-70 °С. При наличии крупных нерастворившихся частиц ТАС колбу с расплавом помещали в ультразвуковую ванну ("Сапфир" ТТЦ (РМД)), нагретую до температуры 70 °С, подвергали соникации в течение 2-5 мин, затем снова нагревали расплав. Процедуры нагревания и озвучивания повторяли до тех пор, пока видимые частицы ТАС не исчезали. Добавляли дистиллированную воду таким образом, чтобы массово-объемная концентрация НПАВ соответствовала требуемой. Затем перемешивали до полного растворения НПАВ. Полученный коллоидный раствор охлаждали до комнатной температуры.

2 способ солюбилизации – «в пленке» НПАВ

Навески ТАС и НПАВ растворяли в 20 мл толуола. Перемешивали раствор в круглодонной колбе объемом 1 л с помощью магнитной мешалки, нагревая до 40-55 °С. Затем выпаривали растворитель на роторном испарителе (ИР-1М2) под вакуумом при температуре водяной бани 40-50 °С. Образовавшуюся пленку досушивали в потоке воздуха до полного исчезновения запаха толуола. Затем ее гидратировали, добавляя требуемое количество дистиллированной воды; перемешивание осуществляли до полного растворения НПАВ с солюбилизированным ТАС.

3 способ солюбилизации – «эмульсионный»

Навески ТАС и НПАВ растворяли в 20 мл толуола, затем добавляли дистиллированную воду. Соотношение вода-толуол подбирается таким образом, чтобы образовывалась обратная эмульсия. Полученную гетерогенную систему эмульгировали при помощи магнитной мешалки при 1700 об/мин, нагревая до 55

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Солюбилизация водонерастворимых замещенных тетраазахлоринов в водных растворах неионогенного ПАВ Cremophor EL // Химическая технология. 2014. № 1. С. 16-24).

°С. Затем продолжали эмульгировать в течение 10 мин, используя ультразвук. Из полученной эмульсии выпаривали органический растворитель. Выпаривание производили до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Затем раствор переносили в мерную колбу объема, соответствующего объему добавленной при приготовлении эмульсии воды, и доводили дистиллированной водой до метки.

Растворы, полученные разными методами, после приготовления фильтровали через мембранный фильтр (Millipore, Type GS) с размером пор 0,22 мкм. ЭСП регистрировали относительно водного раствора НПАВ соответствующей концентрации.

Метод количественного определения содержания ТАС в растворах НПАВ

Определение содержания ТАС в растворах проводили прямым методом по разнице между массой загруженного и невключенного ТАС после фильтрования раствора. Для этого предварительно высушенную мембрану с невключенным ТАС погружали в бюкс с 5 мл бензола, герметично закрывали и оставляли до полной потери окраски мембраной. Полученный раствор обезвоживали при помощи CaCl_2 , затем регистрировали его ЭСП относительно бензола. Измерение оптической плотности проводили при длине волны максимума поглощения полосы Q_1 3 раза, затем находили ее среднее значение. Зная молярный коэффициент поглощения (ε) в максимуме полосы Q_1 , определяли содержание невключенного ТАС в г по формуле (2.1)

$$m = \frac{5 \cdot D \cdot M}{l \cdot \varepsilon}, \quad (2.1)$$

где D – оптическая плотность смыва тетразахлорина с молекулярной массой M (г/моль), измеренная в кювете с длиной оптического пути l (см).

2.2.3 Полуэмпирический метод определения молярного коэффициента поглощения димера Н₂ТВТАС и констант его димеризации в бинарных смесях полярных растворителей¹

Широко известен полуэмпирический метод определения ε димера в равновесных системах мономер \leftrightarrow димер и мономер \leftrightarrow димер \leftrightarrow тример [32, 37, 108]. Он основан на аппроксимации экспериментальной зависимости приведенной оптической плотности в максимуме поглощения одной из полос ЭСП от общей концентрации красителя по уравнению (2.2)

$$D_0 = C_0 \cdot \varepsilon_D + (\varepsilon_M - \varepsilon_D) \cdot \frac{\sqrt{1 + 8 \cdot K_d \cdot C_0} - 1}{4 \cdot K_d}, \quad (2.2)$$

где D_0 – приведенная оптическая плотность Н₂ТВТАС в расчете на длину оптического пути $l = 1$ см, C_0 – общая концентрация Н₂ТВТАС, K_d – константа димеризации в конкретном растворителе, ε_M и ε_D – молярный коэффициент поглощения мономера и димера, соответственно. Для Н₂ТВТАС измерение проводили в максимуме длинноволновой компоненты Q-полосы. При агрегации закон Бугера-Ламберта-Бера перестает выполняться, поэтому функция $D_0 = f(C_0)$ должна существенно отклоняться от прямой. Аппроксимацию экспериментальной зависимости по уравнению (2.2) проводили в программном пакете MATLAB R2012b.

Константа димеризации выражается, исходя из общего уравнения димеризации



где C_M – концентрация мономера, $C_D = \frac{1}{2} \cdot (C_0 - C_M)$ – концентрация димера, откуда

$$K_d = \frac{C_D}{C_M^2} = \frac{C_0 - C_M}{2 \cdot C_M^2}. \quad (2.4)$$

Концентрация мономера рассчитывается исходя из уравнения общей оптической плотности смеси мономер-димер

$$D_0 = C_M \cdot \varepsilon_M + 2 \cdot C_D \cdot \varepsilon_D = \varepsilon_0 \cdot C_0, \quad (2.5)$$

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Полуэмпирический метод определения молярного коэффициента поглощения димера тетраметилтрибензотетраазахлорина и констант его димеризации в бинарных смесях растворителей. Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. / М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2013. Т. XXVII. № 2. С. 21-29).

откуда

$$C_M = C_0 \cdot \frac{\varepsilon_0 - \varepsilon_D}{\varepsilon_M - \varepsilon_D}. \quad (2.6)$$

Общая диэлектрическая проницаемость отражает изменение состава растворителя и для бинарной смеси вычисляется по следующей формуле

$$\varepsilon_\Sigma = \frac{V_1 \cdot \varepsilon_1 + V_2 \cdot \varepsilon_2}{V_1 + V_2}, \quad (2.7)$$

где ε_1 и ε_2 – диэлектрическая проницаемость каждого из растворителей бинарной смеси, V_1 и V_2 – соответствующие объемы каждого из компонентов в бинарной смеси (в формуле 2.6 ошибка, возникающая при сложении объемов, пренебрежимо мала по сравнению с ошибкой эксперимента). Значения диэлектрической проницаемости для используемых растворителей составляют: бензол 2,3; ацетонитрил 37,5; метанол 32,6.

2.2.4 Методика изучения кислотно-основных свойств ТАС

Кислотно-основные свойства ТАС изучали методом спектрофотометрического титрования. Монопротонированные формы ТАС получали следующим образом. 10 мл раствора ТАС в бензоле с концентрацией $5,2 \cdot 10^{-6} - 1,1 \cdot 10^{-5}$ М (оптическая плотность в максимуме длинноволновой составляющей Q-полосы находится в интервале $0,8 \div 1$) титровали раствором трифторуксусной кислоты в бензоле с известной концентрацией (0,033% об/об, 0,100% об/об, 0,167% об/об – в зависимости от основности ТАС), а затем концентрированной трифторуксусной кислотой. При расчетах константы протонирования использовали концентрацию кислоты в учетом ее разбавления.

Уравнение (2.8) описывает процесс протонирования ТАС



Концентрация непрореагировавшего ТАС в растворе $[TAC] = [TAC_0] - [TACH_n^+]$ (М); тогда константа протонирования рассчитывается по следующей формуле

$$K_p = \frac{[TACH_n^+]}{([TAC_0] - [TACH_n^+]) \cdot [H^+]^n}, \quad (2.9)$$

где $[TACH_n^+]$ – концентрация протонированного ТАС (М), $[TAC_0]$ – начальная концентрация ТАС в растворе (М), $[H^+]$ – концентрация кислоты (М), n – количество присоединенных молекул кислоты. Формула (2.10) является линейным представлением уравнения константы протонирования (2.9).

$$\lg \frac{[TACH_n^+]}{[TAC_0] - [TACH_n^+]} = \lg K_p + n \cdot \lg [H^+] \quad (2.10)$$

Так как оптическая плотность является аддитивной величиной, то по закону Бугера-Ламберта-Бера

$$D = \varepsilon_{TACH_n^+} \cdot [TACH_n^+] + \varepsilon_{TAC} \cdot ([TAC_0] - [TACH_n^+]), \quad (2.11)$$

где ε_{TAC} – молярный коэффициент поглощения исходного ТАС при аналитической длине волны ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$), $\varepsilon_{TACH_n^+}$ – молярный коэффициент поглощения протонированного ТАС при той же длине волны ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$), который определяют при полном исчезновении непротонированной формы. Из уравнения (2.11) определяют концентрацию протонированного ТАС, которую используют в уравнении (2.10) для расчета константы протонирования.

Другие протонированные формы ТАС получали в концентрированной H_2SO_4 и при титровании раствора ТАС раствором $AlBr_3$ в нитробензоле.

Для получения депротонированных форм ТАС к их растворам в ДМСО добавляли раствор ТВАОН или смесь $NaOH/KOH$. Для ускорения диссоциации неорганических щелочей в ДМСО растворы подвергали соникации.

2.2.5 Методика определения констант окисления

Для выяснения устойчивости ТАС к окислительной деструкции в качестве модели реакции окисления использовали взаимодействие тетразапорфинов с

перекисью бензоила [109, 110]. Элементарную стадию окисления можно представить схемой

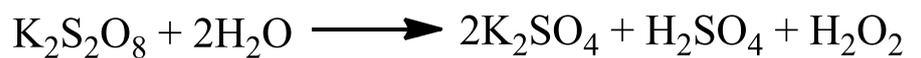


где A – ТАС, а B – ПБ, хотя фактически механизм более сложный. Данная реакция имеет общий второй порядок, но при избытке одного из реагентов, в данном случае ПБ, можно пренебречь изменением его концентрации, при этом реакция приобретает псевдопервый порядок (метод понижения порядка или метод Оствальда) [111], что значительно упрощает расчеты. Таким образом, скорость реакции можно вычислить, решив дифференциальное уравнение (2.12)

$$r = -\frac{dC_A}{dt} = k_{ox} \cdot C_A \cdot C_B = k'_{ox} \cdot C_A, \quad (2.12)$$

где C_A и C_B – концентрации реагентов (М), k'_{ox} – константа скорости окисления (с^{-1}).

Для моделирования окисления замещенных тетраазахлоринов в мицеллярных растворах НП АВ был приготовлен ряд растворов ТАС с концентрациями $8,3 \cdot 10^{-6}$ – $9,5 \cdot 10^{-6}$ М в 4% CrEL и 4% PIF68 в соответствии с ранее описанной методикой. В качестве окислителя использовали $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, который при взаимодействии с водой вступает в следующую реакцию:



Кинетику окисления ТАС в бензоле при взаимодействии с 0,01 М ПБ и в растворах НП АВ при взаимодействии с 0,01 М $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ регистрировали спектрофотометрически по уменьшению оптической плотности на аналитической длине волны. Зная ε рассчитывали изменение концентрации C_A . Рассчитывали среднее значение концентраций через одинаковые временные интервалы в трех параллельных экспериментах для каждого значения C_{A0} с указанием стандартного отклонения. Оценку достоверности различия средних значений при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента (уровень значимости $p = 0,05$). По методу измерения начальных наклонов [111] (рисунок 2.2, $r = -\text{tg } \alpha$) определяли скорости при каждом значении C_{A0} . По тангенсу угла наклона зависимости $r = f(C_{A0})$ определяли константу скорости реакции окисления.

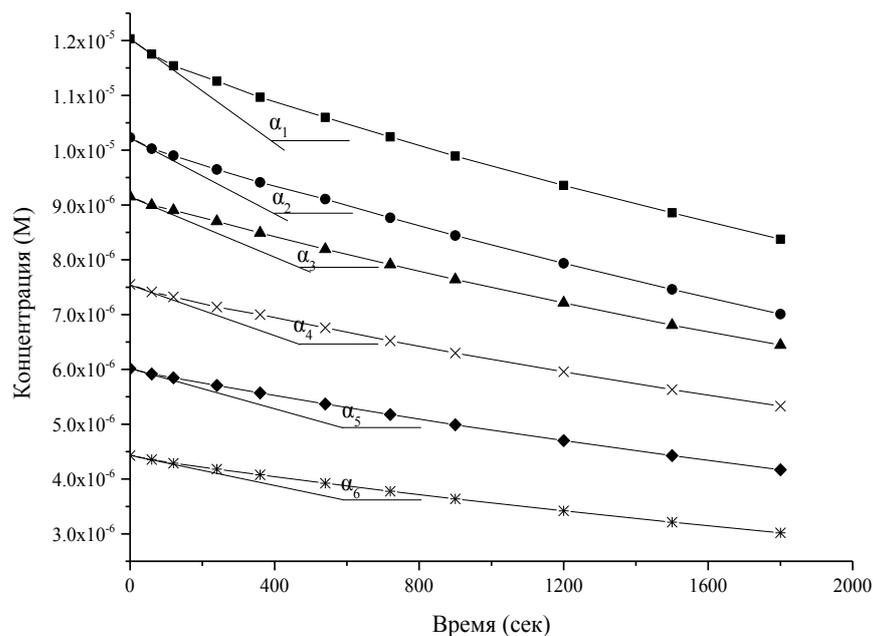


Рисунок 2.2 – Типичные кинетические кривые окисления H₂ТВТАС перекисью бензоила.

2.2.6 Методы определения квантового выхода генерации синглетного кислорода и фотодеструкции

Фотохимические исследования проводили на лабораторной установке со светодиодным источником излучения (LED) с максимумом 754 нм и шириной полосы излучения на полувысоте ~28 нм. Используемый LED обладает широким диапазоном длин волн, что позволяет применять один источник излучения для исследования генерации синглетного кислорода тетраазахлоринами с максимумами поглощения Q-полосы от 730 до 780 нм. Спектр испускания LED регистрировали на спектрофотометре Hewlett Packard HP 8453 в режиме пропускания. Для расчета интенсивности светового потока измеряли его мощность при помощи кремниевого фотодиода фирмы Thorlabs с площадью фотоэлемента 0,6362 см².

Квантовый выход фотохимической реакции, Φ , – это отношение числа молекул вещества, вступивших в фотохимическую реакцию за время t , к числу поглощенных фотонов

$$\Phi = \frac{\Delta N_t}{N_{кв}} [112]. \quad (2.13)$$

Выразим число молекул, вступивших в реакцию, через оптическую плотность раствора на аналитической длине волны по закону Бугера-Ламберта-Бера

$$\Delta N_t = N_A \cdot \Delta \nu = N_A \cdot V \cdot \Delta c = \frac{N_A \cdot V \cdot \Delta D_{\lambda a}}{\varepsilon_{\lambda a} \cdot l}, \quad (2.14)$$

где $\Delta D_{\lambda a}$ – изменение оптической плотности раствора ТАС объемом V на аналитической длине волны, $\varepsilon_{\lambda a}$ – молярный коэффициент поглощения ТАС на аналитической длине волны ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$).

Для оценки количества фотонов, поглощающихся ФС при использовании LED необходимо оценить степень перекрытия спектров испускания источника излучения и поглощения самого ФС (рисунок 2.3а). Кроме того, если некоторые ФС обладают высокой устойчивостью к фотодеструкции, другие – напротив, могут подвергаться фотообесцвечиванию, поэтому количество поглощающихся со временем фотонов уменьшается, как следствие уменьшается количество генерируемого 1O_2 . Предлагаемый способ оценки количества поглощенных фотонов позволяет учесть влияние фотообесцвечивания на квантовые выходы.

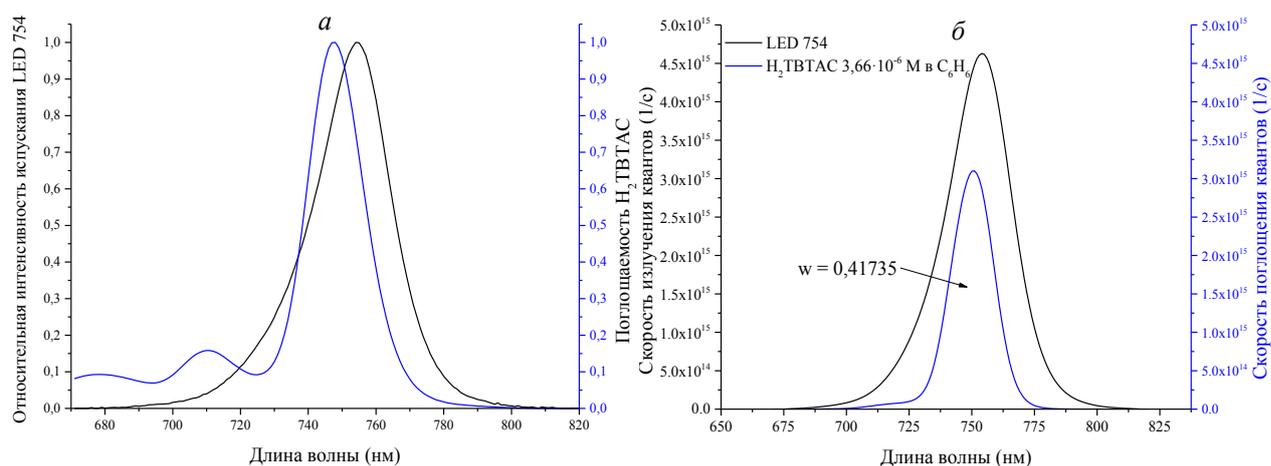


Рисунок 2.3 – Пример учета доли света, поглощенного ФС: *a* – частичное перекрытие спектров испускания LED и поглощаемости красителя; *б* – доля поглощенного излучения.

Выразим количество квантов света, поглощенных ФС в процессе облучения. Энергия одного кванта при заданной длине волны света λ

$$E_{\lambda} = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda}, \quad (2.15)$$

где c – скорость света, h – постоянная Планка. При этом энергия излучения Q на данной длине волны $Q_{\lambda} = N_{\text{кв}_{\lambda}} \cdot E_{\lambda}$. Интенсивность потока излучения – энергия излучения, проходящего через единицу поверхности за единицу времени

$$I = \frac{dQ}{dt \cdot s} \quad [\text{Вт/м}^2]. \quad (2.16)$$

Но при использовании немонохроматического источника излучения I становится функцией не только времени, но и длины волны, поэтому

$$\frac{dN_{\text{кв}}}{dt} = \frac{dQ}{E_{\lambda} \cdot dt} = \frac{s \cdot I(\lambda, t)}{E_{\lambda}} = \frac{s \cdot \lambda \cdot I(\lambda, t)}{h \cdot c}. \quad (2.17)$$

Интенсивность поглощенного излучения, $I(\lambda, t)$, определяется как разность интенсивностей падающего и пропущенного излучения (отражением и рассеиванием пренебрегаем)

$$I(\lambda, t) = I_0(\lambda) - I_{\text{проп}}(\lambda, t) = I_0(\lambda) \cdot (1 - T(\lambda, t)), \quad (2.18)$$

где $T(\lambda, t) = \frac{I_{\text{проп}}(\lambda, t)}{I_0(\lambda)}$ – пропускание. Или же $I(\lambda, t)$ можно выразить через

поглощаемость $A(\lambda, t) = 1 - T(\lambda, t)$, которая является одной из основных количественных характеристик в спектроскопии и определяется по формуле (2.19)

$$A(\lambda, t) = 1 - 10^{-D(\lambda, t)}, \quad (2.19)$$

где $D(\lambda, t)$ – функция оптической плотности, которую мы регистрируем.

I_0 – функция только длины волны, так как интенсивность потока излучения источника не зависит от времени. Определим количество квантов через дифференциально малые промежутки времени на всем диапазоне перекрытия спектров поглощения и испускания. Для этого, подставив выражение (2.18) в дифференциальное уравнение (2.17) и проинтегрировав его по $d\lambda$, получим совокупность (2.20)

$$\left[\begin{array}{l} N_{dt_1} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{dN_{кв}}{d\lambda} d\lambda = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) \cdot A(\lambda, t) d\lambda dt_1 \\ N_{dt_2} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{dN_{кв}}{d\lambda} d\lambda = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) \cdot A(\lambda, t) d\lambda dt_2 \\ N_{dt_n} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{dN_{кв}}{d\lambda} d\lambda = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) \cdot A(\lambda, t) d\lambda dt_n \end{array} \right. \quad (2.20)$$

Просуммировав количество квантов N на каждом промежутке времени $dt_1, dt_2 \dots dt_n$, получим общее количество поглощенных квантов

$$N_{кв} = \sum_1^n N_{dt_n} = \int_0^t \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) \cdot A(\lambda, t) d\lambda dt \quad (2.21)$$

Похожий вывод формулы для оценки количества поглощенных квантов при использовании LED в фотохимических опытах описан независимыми авторами в параллельно проводившейся работе [113].

Для определения квантового выхода генерации синглетного кислорода (Φ_{Δ}) применяли метод химических ловушек. Для расчетов Φ_{Δ} относительно стандартного вещества с известным Φ_{Δ} , при условии, что нет фотообесцвечивания, сравнимого со скоростью окисления ловушки, и концентрации ловушки одинаковы, удобно применять долю поглощенного излучения, которая представляет собой отношение областей перекрытия спектров поглощаемости красителя и испускания LED безотносительно времени (рисунок 2.3б)

$$\omega = \frac{N'_{кв}}{N'_{0кв}} = \frac{\int_{\lambda_1}^{\lambda_m} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) A(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda_1}^{\lambda_m} \frac{s \cdot \lambda}{h \cdot c} I_0(\lambda) d\lambda} \quad (2.22)$$

где $N'_{кв}$ – скорость поглощения квантов света красителем, а $N'_{0кв}$ – скорость испускания квантов источником излучения (1/c).

Широко известна классическая формула для расчета Φ_{Δ}

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{ref} \cdot \frac{N \cdot N_{кв}^{ref}}{N^{ref} \cdot N_{кв}}, \quad (2.23)$$

где Φ_{Δ}^{ref} – квантовый выход генерации синглетного кислорода стандартом, N и N^{ref} – скорости расщедования ловушки 1O_2 при сенсублизации исследуемым красителем и стандартом, $N_{кв}$ и $N_{кв}^{ref}$ – количество поглощенных сенсублизатором и стандартом квантов света, соответственно. Погрешность определения Φ_{Δ} и квантового выхода фотообесцвечивания обычно лежит в пределах 10 %. С учетом того, что $N_{кв} = N'_{кв} \cdot t = N'_{0кв} \cdot \omega \cdot t$, проведем замену в формуле (2.23)

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{ref} \cdot \frac{N \cdot N_{кв}^{ref}}{N^{ref} \cdot N_{кв}} = \Phi_{\Delta}^{ref} \cdot \frac{N \cdot N'_{0кв} \cdot \omega^{ref} \cdot t^{ref}}{N^{ref} \cdot N'_{0кв} \cdot \omega \cdot t} = \Phi_{\Delta}^{ref} \cdot \frac{N \cdot \omega^{ref} \cdot t^{ref}}{N^{ref} \cdot \omega \cdot t}, \quad (2.24)$$

подобное выражение используют в расчетах многие авторы [114].

Ряд способов расчета Φ_{Δ} подробно описан в монографии Т. Nyokong [3]. Абсолютный Φ_{Δ} определяется экстраполяцией зависимости

$$\frac{1}{\Phi_{A^1O_2}} = \frac{1}{\Phi_{\Delta}} + \frac{1}{\Phi_{\Delta}} \cdot \frac{k_d}{k_a} \cdot \frac{1}{C_A}, \quad (2.25)$$

где $\Phi_{A^1O_2}$ – квантовый выход генерации синглетного кислорода при окислении акцептора в растворе с концентрацией C_A , k_a – константа скорости реакции 1O_2 с акцептором (DPBF в нашем случае), k_d – константа скорости деградации 1O_2 в данном растворителе.

Рисунок 2.4 иллюстрирует определение абсолютного значения квантового выхода 1O_2 в соответствии с уравнением (2.25) для H_2TBTA в бензоле с DPBF в качестве ловушки 1O_2 ; относительно него по уравнению (2.24) определяли Φ_{Δ} остальных ТАС при одинаковой концентрации DPBF ($4,3 \cdot 10^{-5}$ М).

Для определения квантового выхода фотообесцвечивания (Φ_p) и Φ_{Δ} регистрировали кинетические кривые фотодеструкции ТАС или окисления акцепторов 1O_2 (DPBF и ADMA) при облучении 3 мл растворов ТАС в бензоле в герметичной

кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см и площадью облучаемой поверхности 3 см². Мощность LED менялась в зависимости от требований эксперимента. Концентрация ТАС в бензоле и коллоидных растворах НПАВ подбиралась таким образом, чтобы величина оптической плотности при 754 нм (максимуме испускания LED) была в диапазоне 0,3±0,7, что способствует протеканию фотохимической реакции с одинаковой скоростью по всему объему кюветы.

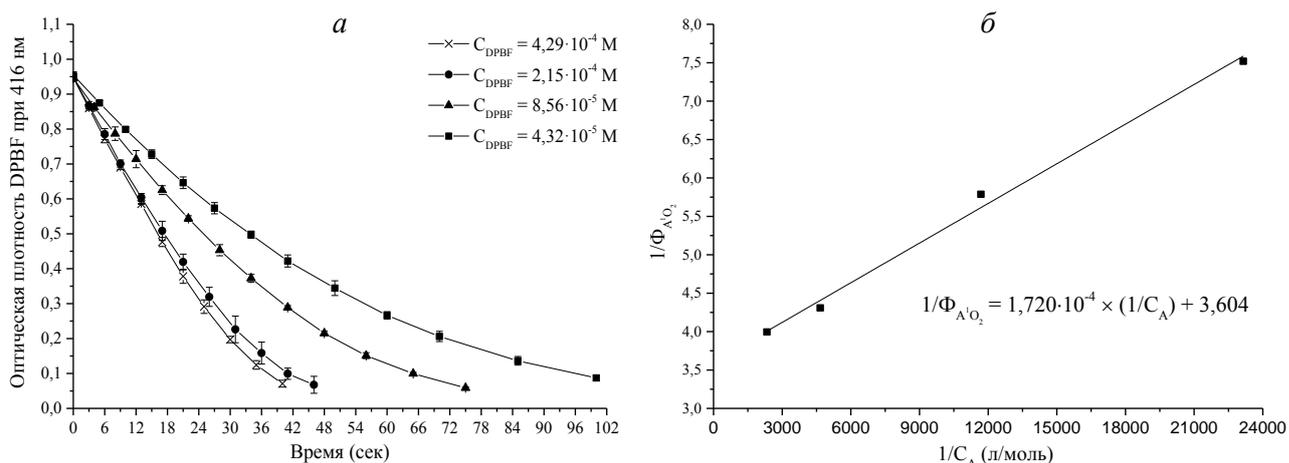


Рисунок 2.4 – Иллюстрация расчета абсолютного Φ_{Δ} : *а* – кинетические кривые окисления DPBF синглетным кислородом, генерируемым при облучении H_2TVTAC в бензоле; *б* – зависимость $1/\Phi_{DPBF} = f(1/C_{DPBF})$.

Для оценки Φ_p и Φ_{Δ} в мицеллярных растворах НПАВ был приготовлен ряд растворов ТАС в CrEL и PIF68 в соответствии с ранее описанной методикой (см. раздел 2.2.2). Определение Φ_p проводили для ТАС в 10% CrEL. Оценка Φ_{Δ} ТАС, солюбилизированных в 5% CrEL, проводили относительно водно-мицеллярного раствора H_2TVTAC в 5% CrEL. В качестве акцептора 1O_2 использовали солюбилизированную совместно с ними гидрофобную ловушку DPBF ($4,4 \cdot 10^{-5}$ М). Также проводили определение относительного Φ_{Δ} для ТАС в растворах CrEL и PIF68 с водорастворимой ловушкой ADMA. Условия проведения эксперимента соответствуют описанным для Φ_p и Φ_{Δ} ТАС в бензоле. Для расчета квантового выхода использовали начальную часть кинетической кривой.

Проводили три параллельных эксперимента и для каждого среднего значения регистрируемого параметра рассчитывали стандартное отклонение. Оценку

достоверности различия средних значений при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента (уровень значимости $p = 0,05$).

2.2.7 Методика определения квантового выхода флуоресценции

Квантовый выход флуоресценции (Φ_f) определяли для ТАС, растворенных в бензоле; оптическая плотность данных растворов составляла 0,1 – 0,2 при длине волны возбуждающего излучения для уменьшения эффекта внутреннего фильтра и реабсорбции. Квантовый выход флуоресценции оценивали относительно стандарта ТРР ($\Phi_f = 0,1$) [115]. Так как длины волн максимумов полос поглощения закономерно смещаются для всех ТАС, то измерение квантового выхода флуоресценции проводили попарно [116], что потребовало введения ряда промежуточных веществ (PcZn и 3PhS-5-tBu-PcZn). Длина волны возбуждающего излучения для каждой пары соответствует длине волны точки пересечения полос поглощения исследуемой пары веществ. Последовательно регистрировали флуоресценцию следующих пар ФС (в скобках указаны длины волн возбуждающего излучения):

ТРР→PcZn (614, 661 нм);

PcZn→3PhS-5-tBu-PcZn (640, 691 нм);

3PhS-5-tBu-PcZn→H₂ТАСPh₆ (723 нм);

H₂ТАСPh₆→H₂ТВТАС (739 нм);

H₂ТВТАС→H₂ТВ^tТАС (717, 749 нм);

H₂ТВТАС→H₂-1,2-NfТАС (609, 737 нм);

H₂ТВ^tТАС→H₂(3PhS)₃ТВТАС (612 нм).

Измеряли площади функций интенсивности флуоресценции и рассчитывали квантовый выход флуоресценции по формуле (2.26)

$$\Phi_f^t = \Phi_f^{ref} \cdot \frac{D_{\lambda_{ex}}^{ref}}{D_{\lambda_{ex}}^t} \cdot \frac{\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F^t(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F^{ref}(\lambda) d\lambda} \cdot \frac{n_t^2}{n_{ref}^2} \quad [116], \quad (2.26)$$

где $\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F^t(\lambda)$ и $\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F^{ref}(\lambda)$ – интегралы функций флуоресценции исследуемого образца и стандарта, соответственно, Φ_f^{ref} – квантовый выход флуоресценции стандартного образца. Из описания эксперимента очевидно, что отношение оптических плотностей при длине волны возбуждающего излучения $\frac{D_{\lambda_{ex}}^{ref}}{D_{\lambda_{ex}}^t} = 1$, как и отношение показателей преломления $\frac{n_t^2}{n_{ref}^2}$ (за исключением случая для PсZn, который растворяли в ДМСО).

2.2.8 Методика исследования накопления H₂ТВТАС в клетках А549¹

Клетки аденокарциномы легкого человека А549, выращивали на покровных стеклах в среде Игла-МЕМ с добавлением 8% эмбриональной телячьей сыворотки и 2 мМ глутамина в течение суток при 37 °С, 5% СО₂ до образования рыхлого монослоя. Все инкубации клеток с растворами H₂ТВТАС, солубилизованного в 4% PIF68, 4% Еmu3, 10% Tw80 и 10% CrEL, проводили в аналогичных среде и условиях. Для измерения внутриклеточных спектров флуоресценции и конфокальных флуоресцентных изображений, а также для изучения концентрационной зависимости накопления H₂ТВТАС клетки А549 инкубировали с 1-10 мкМ H₂ТВТАС в течение 3 ч. Для изучения кинетики накопления клетки инкубировали с 2 мкМ H₂ТВТАС в течение 1-3 ч. Для исследования спектров флуоресценции, внутриклеточного распределения и количественной оценки накопления H₂ТВТАС в клетках использовали метод конфокальной микроскопии и реконструкции спектральных изображений [117, 118]. Возбуждение флуоресценции H₂ТВТАС производили He-Ne лазером (632,8 нм). Условия

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Игнатова А.А., Феофанов А.В., Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Исследование свойств нового фотосенсибилизатора $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -тетраметилтрибензотетраазахлорина // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. №2. С. 7-12).

микроспектральных измерений на клетках, разрешение приборов, процедуры измерения спектральных изображений и их обработки, а также методики расчета внутриклеточной концентрации и анализа кинетических зависимостей накопления, и вывода описаны ранее [117]. Статистическая достоверность обеспечивалась проведением измерений на ограниченной выборке клеток (20 клеток) в трех повторных экспериментах; рассчитывались средние значения концентраций с указанием стандартного отклонения. Для оценки жизнеспособности клеток A549 в опыте по определению цитотоксичности НПВВ использовали стандартный МТТ-тест [119].

2.2.9 Методика исследования фотодинамической активности *in vivo*¹

Изучение фотодинамической противоопухолевой активности H₂TBTAC проводили на самках мышей-опухоленосителей линии СВА массой 18-22 г. В качестве опухолевой модели использовалась перевиваемая солидная форма асцитной саркомы S-37. Для прививки солидной опухоли разведенную асцитную жидкость в объеме 0,05 мл, содержащую ~5×10⁶ опухолевых клеток, взятую от мыши-донора на 7-й день роста опухоли, имплантировали подкожно на наружную поверхность бедра депилированной нижней правой конечности. Исследуемые образцы вводили животным на 7-й день роста опухоли однократно струйно в хвостовую вену в дозе активного вещества 1,2 мг/кг массы тела. Облучение опухолей проводили через 2 ч после инъекции на светодиодной установке со следующими параметрами: длина волны максимума полосы испускания излучения – 755 нм, ширина полосы на полувысоте ~24 нм, плотность мощности излучения – 90 мВт/см², суммарная плотность дозы 300 Дж/см². В качестве контроля использовали мышей-опухоленосителей, не подвергавшихся сеансу ФДТ с применением композиции H₂TBTAC в 10% CrEL и без нее. Количество животных

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Игнатова А.А., Феофанов А.В., Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Исследование свойств нового фотосенсибилизатора β,β,β',β'-тетраметилтрибензотетраазахлорина // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. №2. С. 7-12).

в опытной и контрольных группах в среднем составляло 10-15 голов. Наблюдение за животными продолжалось в течение 20 суток после облучения. Торможение роста опухоли (ТРО) оценивали описанным ранее способом [120]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, USA). За отдельную выборку принимали ряд результатов, полученных при измерении относительных объемов опухоли в группах животных, подвергавшихся одинаковому воздействию. Для каждой выборки рассчитывали среднегрупповое значение этого параметра и стандартное отклонение. Критерием сравнения отдельных выборок с целью оценки фотодинамической активности препарата был выбран непараметрический критерий Манна-Уитни ($p = 0,05$).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ¹

3.1 Агрегация ТАС в бинарных смесях растворителей

3.1.1 Влияние природы растворителя на агрегацию ТАС²

ТАС обладают хорошей растворимостью в таких неполярных растворителях, как бензол, толуол, хлорбензол, пиридин, хлорметаны, ТГФ; ограниченно растворимы в ДМСО, ацетонитриле, спиртах и алифатических углеводородах. Все исследуемые ТАС не растворимы в воде. Высокая, по сравнению с фталоцианинами, растворимость объясняется наличием двух пар геминальных метильных заместителей в β -положении, что существенно затрудняет π - π -взаимодействие между макроциклами ТАС, приводящее к понижению их растворимости. Электронные спектры поглощения ТАС в бензоле, представленные на рисунке 3.1, характеризуются наличием нескольких интенсивных полос, обусловленных чисто электронными π - π^* переходами. Квантово-химические расчеты для незамещенного безметального тетраазахлорина, проведенные в работе [121], показали наличие в спектре и других полос, связанных как π - π^* , так и n - π^* переходами. В ЭСП данные полосы не обнаружены из-за их чрезвычайно низкой интенсивности, что согласуется с квантово-химическими расчетами.

Q -полоса представлена в виде дублета: более интенсивная длинноволновая полоса Q_1 с колебательными спутниками в области 700-800 нм и менее интенсивная коротковолновая Q_2 в области 550-650 нм, колебательные спутники которой не так выражены. Расщепление Q -полосы на две компоненты связано с несимметричностью молекулы ТАС, вызванной гидрированием одного из пиррольных фрагментов. Широкая B -полоса (родственная полосе $Sore$ в ЭСП

¹ Автор выражает благодарность зав. лаб. 3-1 ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», д. х. н., проф. Лукьянцу Е.А. за помощь в организации исследований и полезную дискуссию.

² Материал раздела частично опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Исследование ассоциации тетраметилтрибензотетраазахлорина в бинарных смесях полярных растворителей и в коллоидных растворах НПАВ // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. № 1. С. 98-105).

порфиринов) находится в УФ области (300-400 нм), причем для $H_2TBTPPh_6$ она расщеплена. Аналогичное положение полос поглощения ряда исследуемых ТАС в других растворителях отмечено в работах [103, 122, 123].

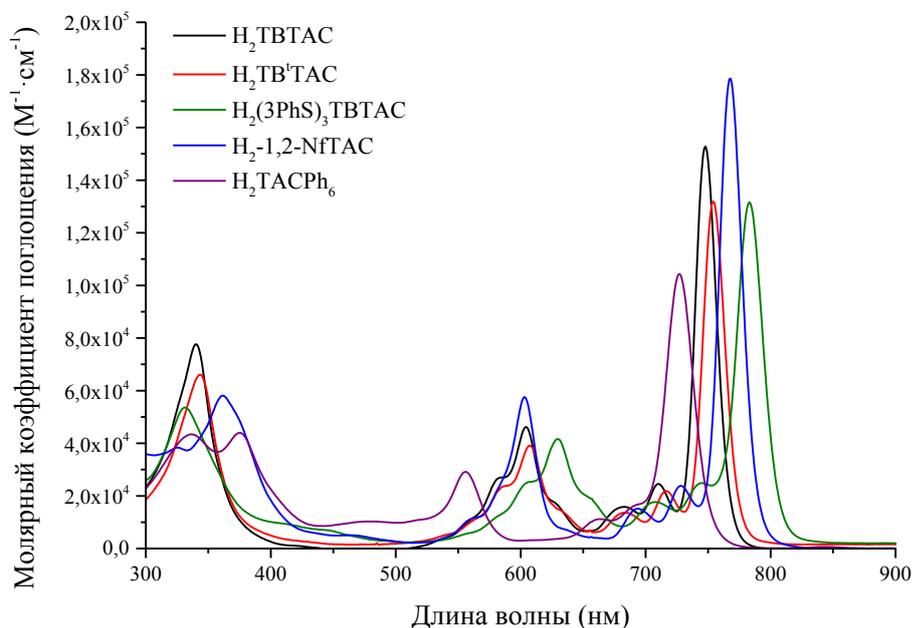


Рисунок 3.1 – ЭСП ТАС в бензоле.

Спектрально-люминесцентные свойства некоторых ТАС, изучаемых в настоящей работе, уже ранее исследовались группой белорусских ученых под руководством Соловьева. В частности, ими были получены спектры поглощения для $H_2TBТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$ в пленке поливинилбутирала [122], а также для $H_2ТАСPh_6$ в 2-метилтетрагидрофуране [123]. В спектрах $H_2TBТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$, приведенных в [122], наблюдаются характерные признаки частичной агрегации.

Авторами [122] было установлено, что полоса Q_1 соответствует переходу $S_1 \leftarrow S_0$, а Q_2 переходу $S_2 \leftarrow S_0$. Данные выводы можно распространить и на другие исследуемые нами конденсированные замещенные ТАС. Расширение π -системы приводит в заметному батохромному сдвигу Q -полосы. Среди изученных соединений, так же, как и в ряду других замещенных тетрапиррольных аналогов, в частности фталоцианинов [124], наибольший батохромный сдвиг наблюдается для $H_2(3PhS)_3TBТАС$ (λ_{max} полосы Q_1 782 нм).

Следует отметить, что образцы $H_2TB'TAC$, $H_2(3PhS)_3TBТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$ являются смесями структурных изомеров (рандомеров), а $H_2TBТАС$ и $H_2ТАСPh_6$ – индивидуальные соединения. Дополнительного уширения полос поглощения в

спектрах смесей рандомеров в бензоле не наблюдалось (рисунок 3.1). Этот вывод согласуется с результатами, опубликованными Соловьевым и др. [122], и указывает на то, что либо электронные переходы для четырех возможных рандомеров имеют одинаковую энергию, либо один из них является преобладающим.

Все ТАС показали хорошую линейную зависимость оптической плотности от концентрации, что свидетельствует об их мономерности в растворах в бензоле в широком диапазоне концентраций (до $5,65 \cdot 10^{-5}$ М для H_2 -1,2-NfTAC и до $1,15 \cdot 10^{-4}$ М для других ТАС). Поэтому для моделирования процессов агрегации в качестве растворителя выбран ДМСО и C_2H_5OH , в которых ТАС ограниченно растворимы. Растворение проводили при нагревании и воздействии ультразвука. При охлаждении для H_2 ТВТАС, H_2 -1,2-NfTAC и H_2 ТВТPh₆ выпадал мелкодисперсный осадок. Наличие периферических заместителей в молекулах H_2 ТВ'TAC и $H_2(3PhS)_3$ ТВТАС существенно повышает их растворимость в ДМСО и C_2H_5OH . Полученная степень растворения позволила лишь качественно отразить изменения в ЭСП для растворов ТАС в ДМСО и бинарных смесях на его основе.

В литературе большую роль отводят влиянию на электронную структуру порфиразинов сольватации их молекул протоно- и электронодонорными растворителями. Известно, что агрегация и отклонение геометрической формы молекулы от плоской приводит к ослаблению экранирования координационного центра (H_2N_4) макроцикла и делает его доступным для сольватации, причем протонодонорные растворители (C_2H_5OH , H_2O) вступают во взаимодействие с третичными атомами азота координационного центра и *мезо*-атомами азота, а электронодонорные (ДМСО, CH_3CN) с центральными иминоводородами $-NH$; при этом даже возможно образование комплексов с переносом протона (КПП), называемые *H*-ассоциатами. Образование КПП чаще всего сопровождается батохромным сдвигом полос поглощения. В большинстве же случаев координационный центр мономеров порфиразинов в несольватирующих растворителях дополнительно стабилизирован внутримолекулярными водородными связями [125].

В соответствии с вышесказанным благодаря отклонению от планарности в молекулах $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ и $\text{H}_2(\text{3PhS})_3\text{TB}^t\text{TAC}$, хорошо растворимых в ДМСО, и склонности к агрегации в ДМСО для $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$, $\text{H}_2\text{-1,2-N}^t\text{TAC}$, $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TPh}_6$, которая отмечается по характерному размытию колебательных сателлитов полосы Q_1 , становится возможна сольватация данных ТАС в ДМСО и смесях растворителей на его основе. Сравнение спектров ТАС в бинарных смесях растворителей со спектрами их мономеров в слабосольватирующем бензоле показало наличие сольватохромного эффекта, осложняющегося агрегацией ТАС (таблица 3.1).

При изменении состава бинарного растворителя на основе ДМСО сдвиг максимума поглощения полосы B для всех ТАС не превышает 2 нм, поэтому более показательными являются спектральные характеристики длинноволновой компоненты Q -полосы. Несмотря на достаточно близкие значения акцепторного числа и диэлектрической проницаемости для ДМСО и смеси ДМСО- CH_3CN наибольший гипсохромный сдвиг (5-8 нм) максимума полосы Q_1 для ТАС относительно спектров мономеров в бензоле наблюдается в смеси ДМСО- CH_3CN , тогда как в смеси ДМСО- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ гипсохромное смещение соответствующего максимума Q -полосы составляет 2-6 нм (таблица 3.1). Известно, что агрегация по H -типу сопровождается гипсохромным сдвигом полос поглощения по сравнению с полосами в спектре мономера, поэтому можно предположить, что в данном случае кроме сольватохромных эффектов наблюдается агрегация ТАС, наиболее заметная в смеси ДМСО- CH_3CN .

Сравнение значений энергетической характеристики $\Delta\nu_{\max}(Q_2-Q_1)$, характеризующей расщепление Q -полосы, в бинарных смесях растворителей разного состава (таблица 3.1) дает убедительные доказательства того, что наблюдаемые сдвиги максимумов полос поглощения связаны именно с агрегацией ТАС, осложняющейся сольватохромией. Известно, что сольватохромные эффекты возникают из-за различной сольватации основного и возбужденного состояния молекулы растворителями разной природы. Очевидно, что для любого ТАС величина $\Delta\nu_{\max}(Q_2-Q_1)$ не должна зависеть от природы растворителя, но результаты, представленные в таблице 3.1, свидетельствуют об обратном. Данный эффект, вероятно, объясняется агрегацией ТАС.

Таблица 3.1 – Длины волн максимумов поглощения B - и Q_1 -полос ТАС в бинарных смесях различных растворителей.

Растворитель	Диэлектрическая проницаемости смеси растворителей* [126]	Акцепторное число смеси растворителей* [126]	Соединение				
			$H_2TB\tau AC$	H_2TB^tAC	$H_2(3PhS)_3$ ТВТАС	H_2 -1,2- NfТАС	H_2TACPh_6
			λ_{max} [нм] полос B , Q_2 и Q_1 , соответственно. $\Delta\nu_{max}(Q_2-Q_1)$ [см ⁻¹]				
C_6H_6	2,3	8,2	340; 604; 748	343; 607; 754	331; 630; 782	362; 603; 768	338, 375; 556; 727
			3187	3212	3085	3546	4230
ДМСО	48,9	19,3	341; 606; 747	344; 609; 753	331; 631; 782	361; 606; 765	338, 370; 557; 723
			3115	3140	3060	3430	4122
ДМСО- C_6H_6 (1:1)	25,6	13,8	341; 606; 747	344; 608; 753	332; 631; 782	362; 605; 766	338; 373; 557; 724
			3115	3167	3060	3474	4141
ДМСО- C_2H_5OH (1:1)	36,6	28,6	339; 604; 744	342; 607; 750	329; 629; 780	359; 603; 762	336, 367; 555; 721
			3115	3141	3078	3460	4148
ДМСО- CH_3CN (1:1)	43,2	19,1	338; 603; 741	342; 606; 748	329; 628; 777	359; 604; 760	336, 367; 555; 719
			3088	3132	3054	3398	4110

* – приводятся расчетные значения с учетом объемной доли каждого из растворителей в бинарной смеси.

Выше уже отмечалась низкая растворимость ТАС в ДМСО и этаноле, что обычно способствует образованию агрегатов. Из таблицы 3.1 видно, что для в ДМСО $\Delta v_{\max}(Q_2-Q_1)$ ниже, чем для мономеров в бензоле. При добавлении слабосольватирующего бензола к растворам ТАС в ДМСО форма спектров H_2TB^tTAS , $H_2-1,2-N^tTAS$ и $H_2TB^tPh_6$ восстанавливается, а их интенсивность увеличивается, что объясняется увеличением растворимости и дезагрегацией. При этом заметно либо соответствующее увеличение $\Delta v_{\max}(Q_2-Q_1)$, либо его значение остается прежним, что, вероятно, свидетельствует о сохранении формы агрегата или димера. Такое же поведение характерно для ТАС в смеси ДМСО- C_2H_5OH . Для ТАС в смеси ДМСО- CH_3CN отмечается еще большее, чем в ДМСО, уменьшение $\Delta v_{\max}(Q_2-Q_1)$ (таблица 3.1), что, говорит о большей склонности к агрегации ТАС в данной смеси по сравнению с раствором в ДМСО, ДМСО- C_2H_5OH и ДМСО- C_6H_6 .

Исследование бинарных смесей на основе ДМСО и C_2H_5OH показало, что при использовании воды в качестве одного из компонентов смеси форма ЭСП ТАС существенно меняется. При увеличении содержания воды в смесях ДМСО- H_2O и $C_2H_5OH-H_2O$ (рисунок 3.2) для всех ТАС наблюдается уменьшение интенсивности основных полос поглощения, их уширение и исчезновение колебательных спутников Q -полосы. Данные изменения в ЭСП характерны для процесса образования H -агрегатов порфиразинов. Судя по спектрам (рисунок 3.3), образуются агрегаты предположительно высокого порядка, как указывается в работе [34].

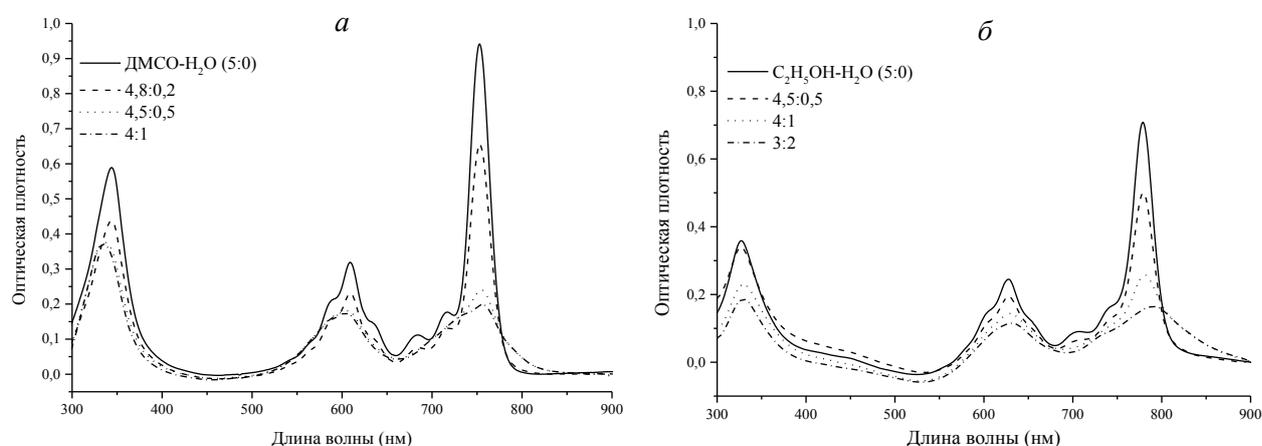


Рисунок 3.2 – ЭСП ТАС в бинарных растворителях: *a* – H_2TB^tTAS ($1,13 \cdot 10^{-5}$ М, $l = 1$ см) в смеси ДМСО- H_2O и *б* – $H_2(3PhS)_3TB^tTAS$ ($3,85 \cdot 10^{-5}$ М, $l = 1$ см) в смеси $C_2H_5OH-H_2O$.

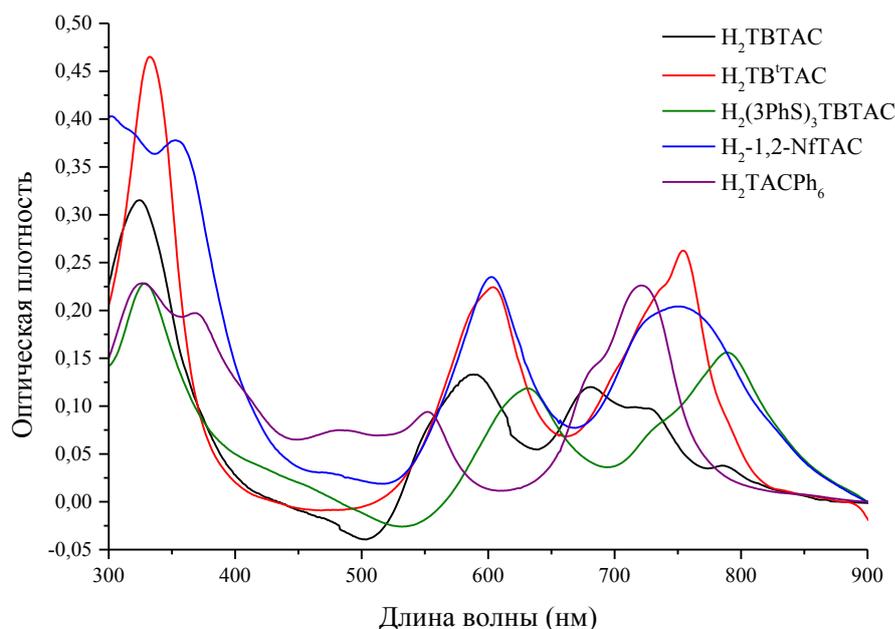


Рисунок 3.3 – ЭСП агрегатов ТАС (H_2TBTAC , H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ в смеси $C_2H_5OH-H_2O$; $H_2-1,2-NfTAC$ и H_2TBTPh_6 в смеси $DMCO-H_2O$).

Анализ данных таблицы 3.2 показывает, что в смеси $DMCO-H_2O$ для $H_2(3PhS)_3TBTAC$ и для всех ТАС в смеси $C_2H_5OH-H_2O$ с увеличением акцепторного числа (то есть с увеличением содержания воды в смеси) максимум длинноволновой компоненты Q -полосы батохромно сдвигается на 4-11 нм относительно спектра ТАС в $DMCO$ или C_2H_5OH (таблица 3.2). Слабый гипсохромный сдвиг полосы Q_1 для H_2TBTAC , $H_2-1,2-NfTAC$ и H_2TACPh_6 в $DMCO-H_2O$ (таблица 3.2) может говорить об отсутствии специфической сольватации молекул этих ТАС водой, что, вероятно, объясняется преимущественной гидратацией молекул $DMCO$ смеси $DMCO-H_2O$; исключение составляет $H_2(3PhS)_3TBTAC$ и H_2TB^tTAC .

Незначительный батохромный сдвиг полос в ЭСП агрегатов ТАС, наблюдающийся в смеси $C_2H_5OH-H_2O$, может свидетельствовать о специфической сольватации, выраженной в образовании слабой водородной связи с растворителем. Более прочная водородная связь приводит к формированию КПП, или H -ассоциата [127], хотя обычно это взаимодействие сопровождается более сильным батохромным сдвигом (~20-50 нм) [125]. Также в литературе [128] высказываются предположения о том, что вода может способствовать образованию димерных структур из порфиразинов не за счет π - π -взаимодействия макроциклов, а в результате образования гидратных мостиков, которые специфически связываются с третичными атомами азота двух молекул порфиразина.

Таблица 3.2 – Спектральные характеристики длинноволновой компоненты Q-полосы ТАС в бинарных смесях.

ТАС	Состав бинарной смеси ДМСО-Н ₂ О	λ_{\max} , нм	ε_{\max} , М ⁻¹ ·см ⁻¹	Состав бинарной смеси С ₂ Н ₅ ОН-Н ₂ О	λ_{\max} , нм	ε_{\max} , М ⁻¹ ·см ⁻¹
Н ₂ ТВТАС	5:0	747	-	5:0	743	-
	4:1	748	-	4:1	744	-
	3,5:1,5	749	-	3:2	748	-
	3:2	746	-	1:4	753	-
Н ₂ ТВ ^т ТАС	5:0	753	80400	5:0	750	122300
	4,8:0,2	753	58000	4:1	751	103600
	4,5:0,5	755	21300	3,5:1,5	751	70400
	4:1	755	17600	3:2	753	30400
				1:4	754	25500
Н ₂ (3PhS) ₃ ТВТАС	5:0	782	75000	5:0	779	18400
	4,6:0,4	782	45700	4,5:0,5	779	13000
	4,5:0,5	783	37400	4:1	781	6700
	3:2	791	25100	3:2	790	4300
Н ₂ -1,2-НfТАС	5:0	765	69700			
	4,5:0,5	765	36300	5:0	760	-
	4,2:0,8	765	13900	3:2	-	-
	4:1	764	12300			
Н ₂ ТАСPh ₆	5:0	723	50900	5:0	739	-
	4,5:0,5	722	30900	2:3	740	-
	4,2:0,8	722	19400	1,5:3,5	740	-
	4:1	722	17600	3:2	740	-
	1:4	721	16100			

Полученные данные позволяют описать механизм агрегации ТАС в бинарных смесях полярных растворителей следующим образом: увеличение полярности бинарной смеси вызывает агрегацию ТАС, в результате чего уменьшается макроциклический эффект¹, что приводит к сольватации координационного центра, а также *мезо*-атомов азота и S-атома фелилтио-заместителя в $H_2(3PhS)_3TBТАС$ молекулами бинарной смеси растворителей. Таким образом, наблюдается достаточно сложная связь между сольватацией и агрегационным поведением ТАС.

Особый интерес вызывает значительное различие максимумов поглощения агрегатов $H_2TBТPh_6$ в смесях ДМСО- H_2O и $C_2H_5OH-H_2O$ (таблица 3.2). Из-за плохой растворимости уже в чистом этаноле $H_2TBТPh_6$ находится в виде сольватированного агрегата с максимумом поглощения полосы Q_1 при 739 нм, что значительно отличается от максимума этой полосы для мономера в бензоле (727 нм); даже существенное увеличение содержания воды в составе бинарного растворителя $C_2H_5OH-H_2O$ практически не вызывает изменений в форме ЭСП и заметного батохромного сдвига полосы Q_1 . В ДМСО, растворимость $H_2TBТPh_6$ выше по сравнению с этанолом, а длинноволновый максимум Q -полосы, зарегистрированный при 723 нм, продолжает гипсохромно сдвигаться при добавлении воды.

3.1.2 Кислотно-основные свойства мономеров ТАС

Известно, что в ЭСП заряженных форм органических соединений наблюдаются характерные сдвиги максимумов полос поглощения по сравнению со спектрами их нейтральных форм. Поэтому наиболее убедительным доказательством того, что в разделе 3.1.1 представлены данные о сольватохромии и агрегационном поведении ТАС может служить получение заряженных форм ТАС. Кроме того, кислотно-основные свойства ТАС ранее не изучались. В то же

¹ Макроциклический эффект – вся совокупность структурных и электронных факторов, оказывающих влияние на физико-химические свойства реакционных центров при помещении их из немакроциклического в жесткое или нежесткое макроциклическое окружение [125, с. 20-21.].

время их изучение в рамках настоящей работы является актуальным ввиду высокой склонности заряженных форм порфиразинов к агрегации. В некоторых случаях получение протонированных или депротонированных форм позволяет существенно повысить растворимость водонерастворимых порфиразинов в полярных растворителях, а также получить растворы этих соединений с новыми спектральными свойствами, что имеет большое практическое применение в технике.

При титровании растворов мономеров ТАС в бензоле трифторуксусной кислотой происходит характерный батохромный сдвиг максимумов полос поглощения в ЭСП. Полученные спектры (рисунок 3.4) характеризуются наличием четкой изобестической точки для каждого ТАС, что говорит об образовании монопротонированной формы. Максимумы полосы Q_1 монопротонированных форм ТАС батохромно сдвинуты на $459-869 \text{ см}^{-1}$ (таблица 3.3). Наибольшее его значение отмечено для $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBТАС}$ и составляет 57 нм (869 см^{-1}). Из общей теории химии красителей известно, что чем больше хромофорная система молекулы, тем больше этот сдвиг [112]. Это объяснение согласуется с рядом, выстроенным по увеличению батохромного сдвига при монопротонировании: $\text{H}_2\text{TB}^+\text{ТАС} \leq \text{H}_2\text{TBТАС} < \text{H}_2\text{ТАСPh}_6 < \text{H}_2\text{-1,2-NfТАС} \ll \text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBТАС}$ (см. таблицу 3.3).

Добавление CF_3COOH свыше количества, необходимого для образования монопротонированной формы, приводит к различным изменениям в спектрах ТАС. Батохромный сдвиг и наличие изобестической точки в ЭСП $\text{H}_2\text{TBТАС}$ и $\text{H}_2\text{TB}^+\text{ТАС}$ (рисунок 3.4а, б) свидетельствует об образовании второй протонированной формы, которая в свою очередь является малоустойчивой; отмечается появление новой полосы в области 300 нм и уменьшение интенсивности Q -полосы, что характерно для окислительной деструкции порфиразинов. Для $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBТАС}$ (рисунок 3.4в) при избытке кислоты наблюдается явный гипсохромный сдвиг; изменение ЭСП при этом характерно для процессов агрегации, поэтому, вероятно, в данном случае образуется агрегат монопротонированной формы.

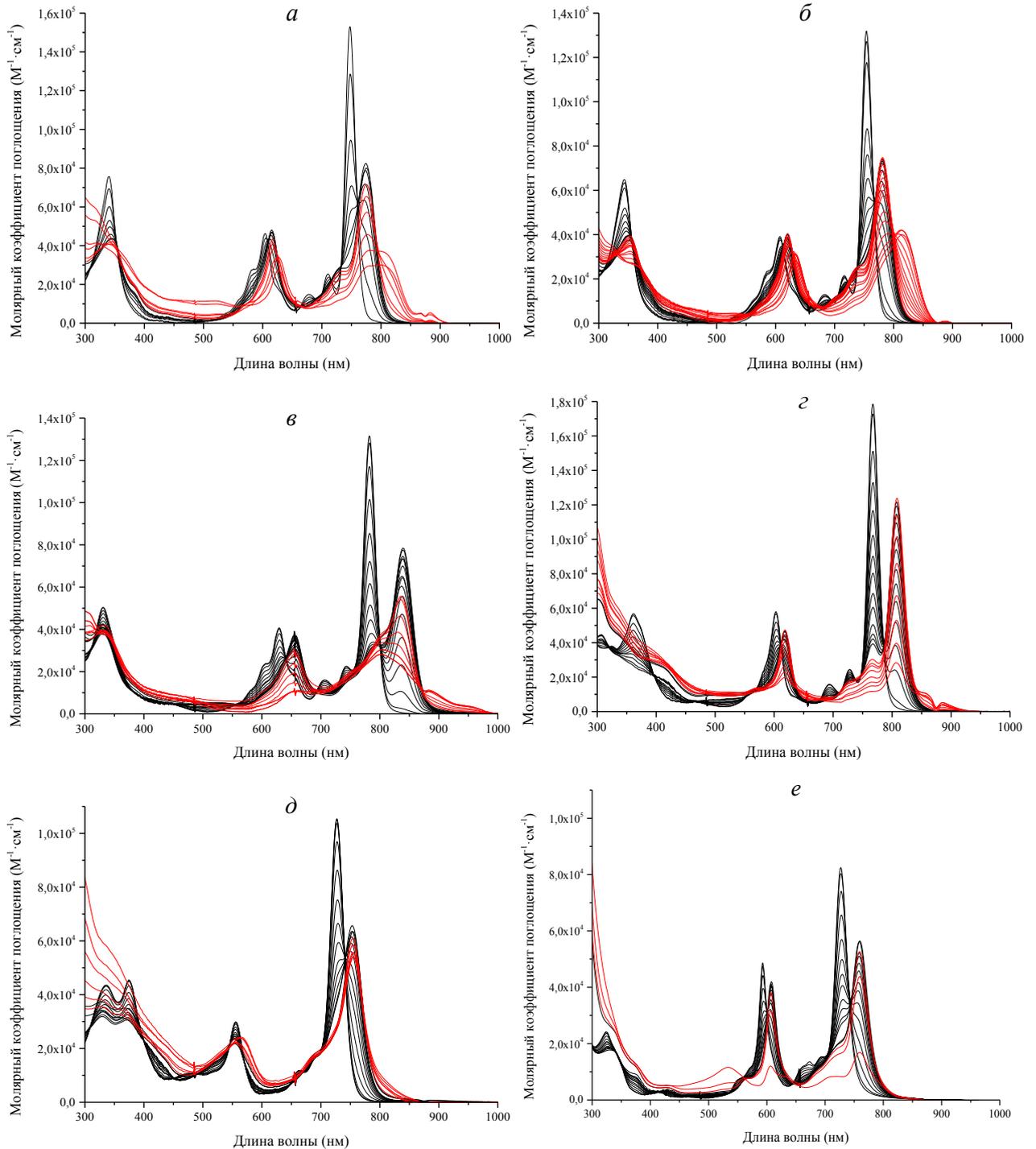


Рисунок 3.4 – Спектрофотометрическое титрование ТАС в бензоле раствором CF_3COOH : черные линии – образование монопротонированной формы ТАС, красные линии – изменения в ЭСП при избытке CF_3COOH (*a* – H_2TVTAC , *б* – $\text{H}_2\text{TV}^t\text{TAC}$, *в* – $\text{H}_2(\text{3PhS})_3\text{TVTAC}$, *г* – $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$, *д* – H_2TACPh_6 , *е* – NiTVTAC). При дальнейшем протонировании монопротонированной формы $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$ и H_2TACPh_6 (рисунок 3.4*г*, *д*) происходит уменьшения оптической плотности при

сохранении формы спектра, а также появление интенсивной полосы в области 300 нм, что свидетельствует об окислении данных ТАС.

Для установления места локализации протона при образовании монопротонированной формы проводили спектрофотометрическое титрование NiTBТАС раствором CF_3COOH . Как и для безметалльных ТАС, при протонировании NiTBТАС наблюдался bathochromный сдвиг полос поглощения (рисунок 3.4e) с последующей деструкцией монопротонированной формы. Величина bathochromного сдвига максимума полосы Q_1 коррелирует с величиной сдвига этой полосы для безметалльных ТАС (таблица 3.3). Из литературы известно, что протонирование атомов азота координационного центра в хлоринах сопровождается последовательным гипсохромным сдвигом длинноволновой полосы в спектре через две изобестические точки. Авторы [129] объясняют подобное изменение в спектре некоторым увеличением симметрии сопряженной системы, что приводит к сближению частот электронных переходов.

Таблица 3.3 – Изменение спектральных характеристик полосы Q_1 при монопротонировании и константы монопротонирования ТАС.

ТАС	λ_{max} ТАС, нм	ϵ_{max} ТАС, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	λ_{max} ТАСН ⁺ , нм	ϵ_{max} ТАСН ⁺ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu_{\text{max}}$, cm^{-1}	$\Delta\epsilon_{\text{max}}$, $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	n	$\lg K_p$	Коэф- т коррел- яции
H ₂ TBТАС	748	152900	775	82400	-466	-70500	2,66	4,45	0,9997
H ₂ TB ^t ТАС	754	132000	781	73800	-459	-58200	2,38	4,77	0,9995
H ₂ (3PhS) ₃ TBТАС	782	131600	839	78500	-869	-53100	2,57	4,04	0,9977
H ₂ -1,2- NfТАС	767	178400	808	121600	-662	-56800	2,52	3,40	0,9997
H ₂ ТАСPh ₆	727	105200	753	65700	-475	-39500	3,27	3,68	0,9989
NiTBТАС	727	82500	759	56200	-580	-26300	2,29	3,28	0,9998

Кроме того, в литературе описывается, что при увеличении степени ароматичности и переходе от порфиринов к тетраазапорфинам структурная компонента макроциклического эффекта препятствует процессу присоединения

протона в координационном центре молекулы [130]. Поэтому протонирование идет по *мезо*-атомам азота. Для того, чтобы установить локализацию протона при монопротонировании, необходимо проведение детальных квантово-химических расчетов, аналогичных представленным в работе [131].

Количественные характеристики монопротонированной формы ТАС (таблица 3.3) были получены путем анализа графической интерпретации уравнения (2.10) (рисунок 3.5).

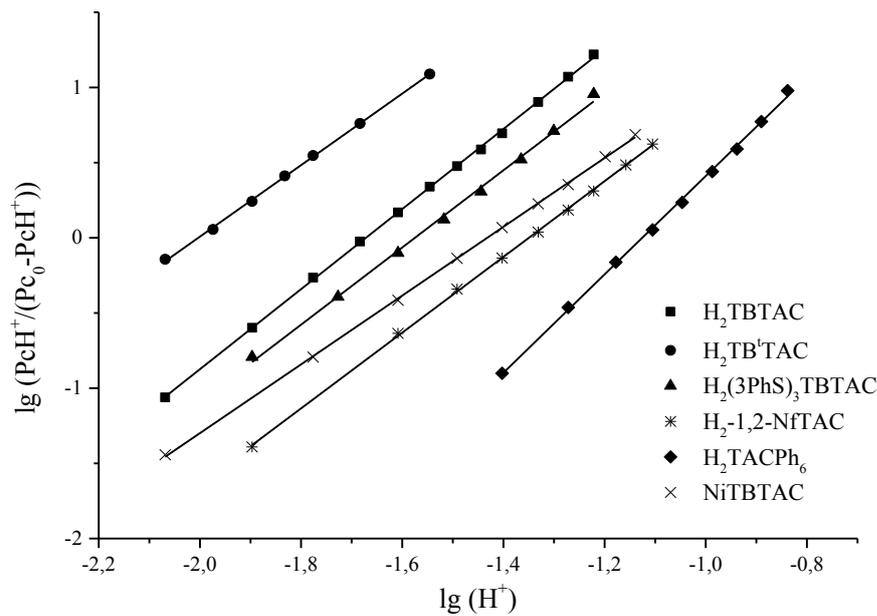


Рисунок 3.5 – Концентрация монопротонированной формы ТАС как функция концентрации протонирующего агента.

Сравнение констант протонирования позволило расположить ТАС в ряд по уменьшению основных свойств: $H_2TB^tTAC > H_2TBtTAC > H_2(3PhS)_3TBtTAC > H_2TACPh_6 > H_2-1,2-NfTAC > NiTBtTAC$. Отдельный интерес вызывают значения n – количества молекул кислоты, участвующих в элементарной стадии протонирования. При значении $n = 2$ протонированный комплекс стабилизируется за счет гомосопряжения аниона CF_3COO^- с молекулой CF_3COOH и образования комплексного аниона [132]. Дробное значение n (таблица 3.3) свидетельствует, по-видимому, о побочных параллельных реакциях, протекающих с участием CF_3COOH , что, возможно, связано с деструкцией ТАС при протонировании и наиболее заметно для H_2TACPh_6 , где значение $n > 3$.

Замена бензола на растворитель с электроноакцепторной группой (нитробензол) привела к более глубокому протонированию H_2TBAC трифторуксусной кислотой. Для получения еще большей степени протонирования потребовалась замена протонирующего агента. При использовании в качестве растворителя и протонирующего агента концентрированной H_2SO_4 была получена четвертая протонированная форма ТАС (рисунок 3.6). При тетрапротонировании восстанавливается симметрия молекулы, поэтому форма спектра тетрапротонированных порфиразинов должна совпадать с формой спектров непротонированных молекул, что и наблюдается для H_2TBAC и H_2TB^+TAC . Для всех остальных ТАС спектры сильно уширены и, вероятно, соответствуют агрегатам тетрапротонированных форм. Кроме того, все ТАС оказались чрезвычайно нестабильными в концентрированной H_2SO_4 . Батохромный сдвиг Q_1 -полосы $H_2(3PhS)_3TBAC$ при тетрапротонировании более чем на 200 нм связан с дополнительным протонированием фенилтио-групп.

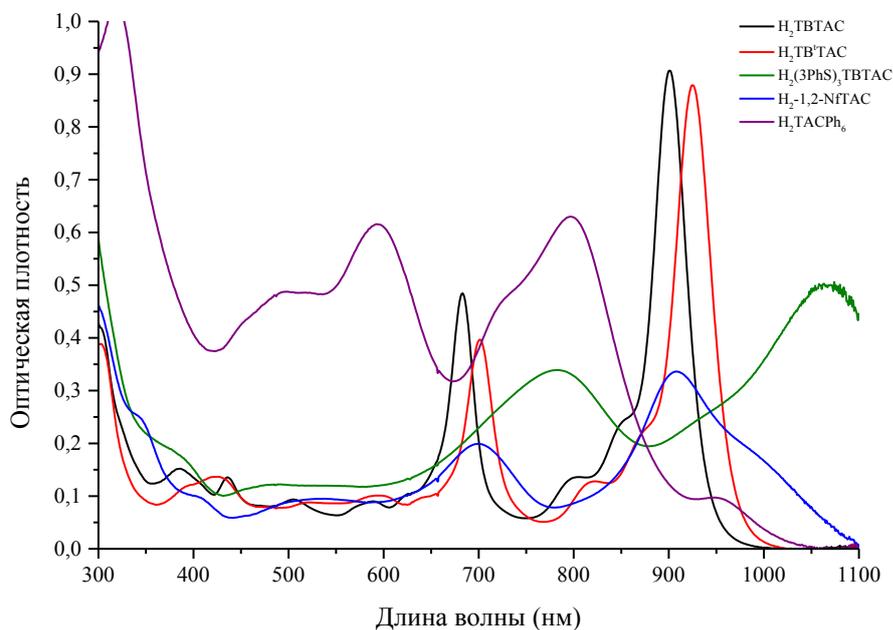


Рисунок 3.6 – ЭСП ТАС в концентрированной H_2SO_4 .

Из-за нерастворимости H_2SO_4 в неполярных растворителях (бензол, нитробензол, хлороформ, пиридин, ТГФ) не удалось получить промежуточную вторую и третью протонированные формы ТАС. Использование в качестве протонирующего агента трифторметансульфокислоты оказалось безуспешным по

тем же причинам. Применение в качестве со-растворителей для серной кислоты ДМСО и CH_3CN , которые ограниченно смешиваются с бензолом, позволило зафиксировать лишь первую протонированную форму, так как при определенном содержании H_2SO_4 в подобных бинарных растворителях система становилась гетерогенной. Титрование растворов ТАС в ДМСО, в котором ТАС ограниченно растворимы, не дало желаемых результатов из-за быстрого окисления ТАС при повышении концентрации кислоты. Таким образом, задача получения спектров второй и третьей ступеней протонирования осложняется отсутствием эффективного протонирующего агента и соответствующей ему системы растворителей, а также крайней неустойчивостью протонированных форм ТАС и их агрегацией, сопровождающей протонирование, что существенно затрудняет количественную оценку. В целом, можно утверждать, что ТАС обладают слабыми основными свойствами по сравнению с другими порфиринами.

Одним из эффективных протонирующих агентов является $\text{H}^+[\text{AlBr}_4]^-$ [133]. Работа с AlBr_3 осложняется его высокой гигроскопичностью, а также гигроскопичностью растворов в неполярных растворителях (например, нитробензоле), что приводит к изменению в этом растворе содержания протонирующего агента $\text{H}^+[\text{AlBr}_4]^-$; поэтому количественная оценка констант протонирования сильно затруднена. При спектрофотометрическом титровании ТАС бромидом алюминия в нитробензоле для ряда ТАС идентифицированы вторая и третья протонированные формы, для которых характерен последовательный батохромный сдвиг относительно монопротонированной (рисунок 3.7). Обычно Q -полоса первой, второй и третьей протонированных форм фталоцианинов расщеплена на две компоненты [134], что связано с понижением симметрии молекулы при протонировании. Молекулы ТАС несимметричны уже изначально, поэтому подобного поведения наблюдаться не может. Спектр второй протонированной формы ТАС имеет широкую низкоинтенсивную Q -полосу, что, вероятно, свидетельствует об агрегации данной формы ТАС.

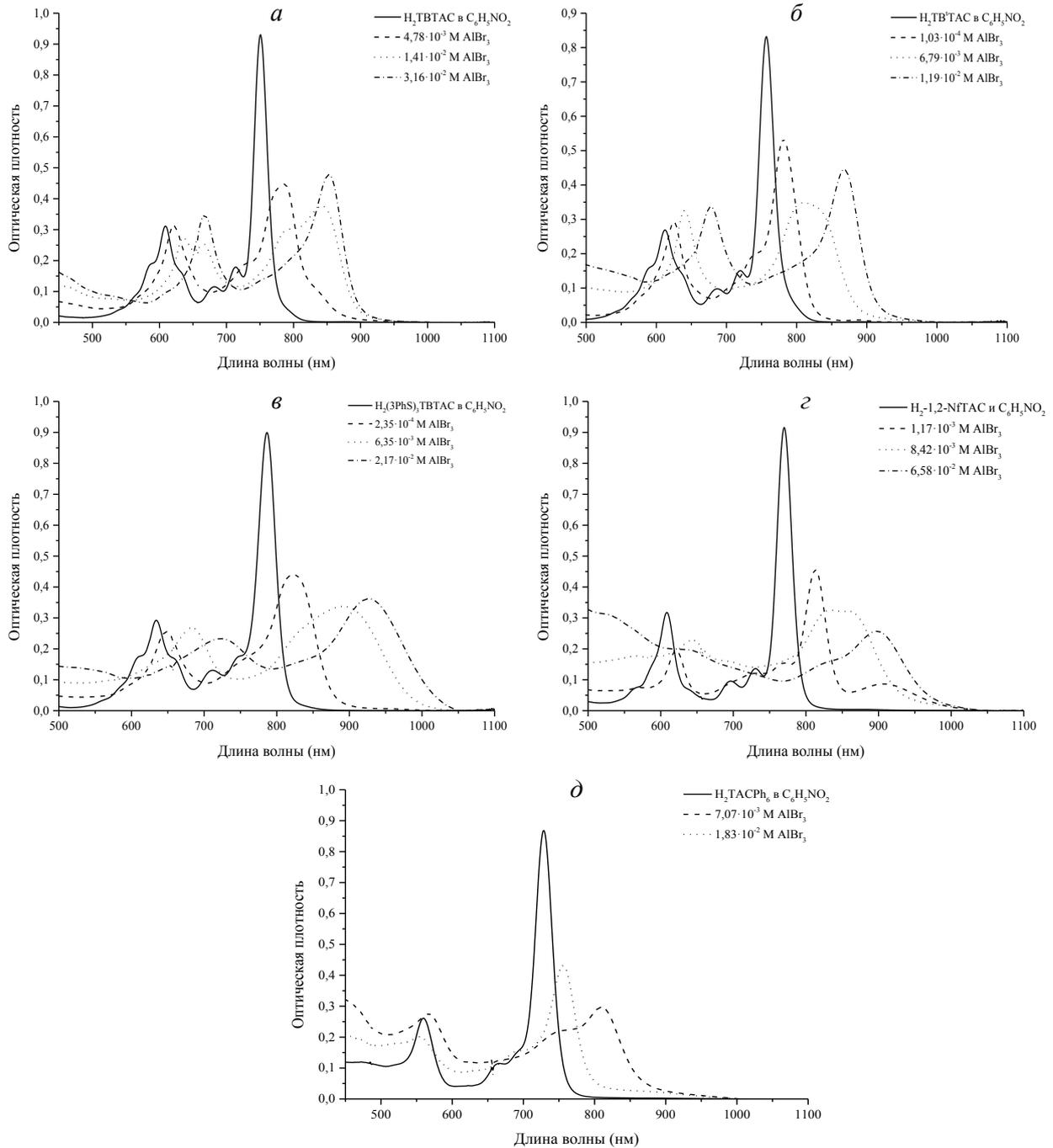


Рисунок 3.7 – Спектрофотометрические титрование ТАС в нитробензоле раствором AlBr_3 (*а* – H_2TBTAC , *б* – $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$, *в* – $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBTAC}$, *г* – $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$, *д* – H_2TACPh_6).

В то же время, на рисунке 3.7*а* заметно расщепление спектра дипротонированной формы H_2TBTAC , которое объясняется началом ее перехода в третью протонированную форму H_2TBTAC и $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ (рисунок 3.7*а*, *б*) имеет более четкий длинноволновый максимум поглощения. Для $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBTAC}$ и $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$ в нитробензоле при титровании раствором AlBr_3

(рисунок 3.7г, д) удалось детектировать только агрегаты протонированных форм. Агрегация является следствием уменьшения растворимости протонированных форм ТАС в нитробензоле и увеличения склонности к их межмолекулярному взаимодействию; подобное явление неоднократно наблюдалось в работах ряда авторов [135, 136]. Полученные результаты позволяют предположить, что процесс агрегации протонированных форм ТАС может быть похож на агрегацию ТАС в бинарных смесях протонодонорных растворителей, описанную ранее (см. раздел 3.1.1).

Особую сложность вызвало изучение протонирования H_2TACPh_6 . При взаимодействии с кислотами, а также $\text{H}^+[\text{AlBr}_4]^-$, это соединение показало чрезвычайно низкую устойчивость, в том числе и его монопротонированной формы. На рисунок 3.7д представлены спектры монопротонированной формы и второй протонированной, переходящей в третью. Кроме того, для данного соединения важную роль играет скорость добавления протонирующего агента, что говорит о неравновесности процесса протонирования, сопровождающегося деструкцией.

Для описания кислотных свойств проводили исследование взаимодействия ТАС с неорганическими (NaOH/KOH) и органическими (ТВАОН) основаниями аналогичное исследованию Fukuda [137] для H_2TBTAC . Были получены спектры дианионов для каждого ТАС (рисунок 3.8), которые отличаются характерным гипсохромным сдвигом относительно спектров мономеров в ДМСО. Кроме того, удалось зарегистрировать моноанионную форму ТАС. На рисунке 3.8 представлены спектры, в которых отмечается расщепление полосы Q_1 на две компоненты при сохранении формы полосы Q_2 . Вероятно, в данном случае зарегистрированные спектры являются спектрами перехода моноаниона в дианион, хотя в работе [137] утверждается, что двухполосный спектр относится к моноаниону. Наше предположение основывается на том, что максимум одной из полос в таком спектре совпадает с максимумом Q_1 -полосы дианиона. Максимумы Q -полосы моноаниона сдвинуты гипсохромно относительно Q -полосы дианиона. В отличие от результатов, представленных в работе [137], нам удалось получить обе депротонированные формы как при взаимодействии с ТВАОН, так и с NaOH/KOH.

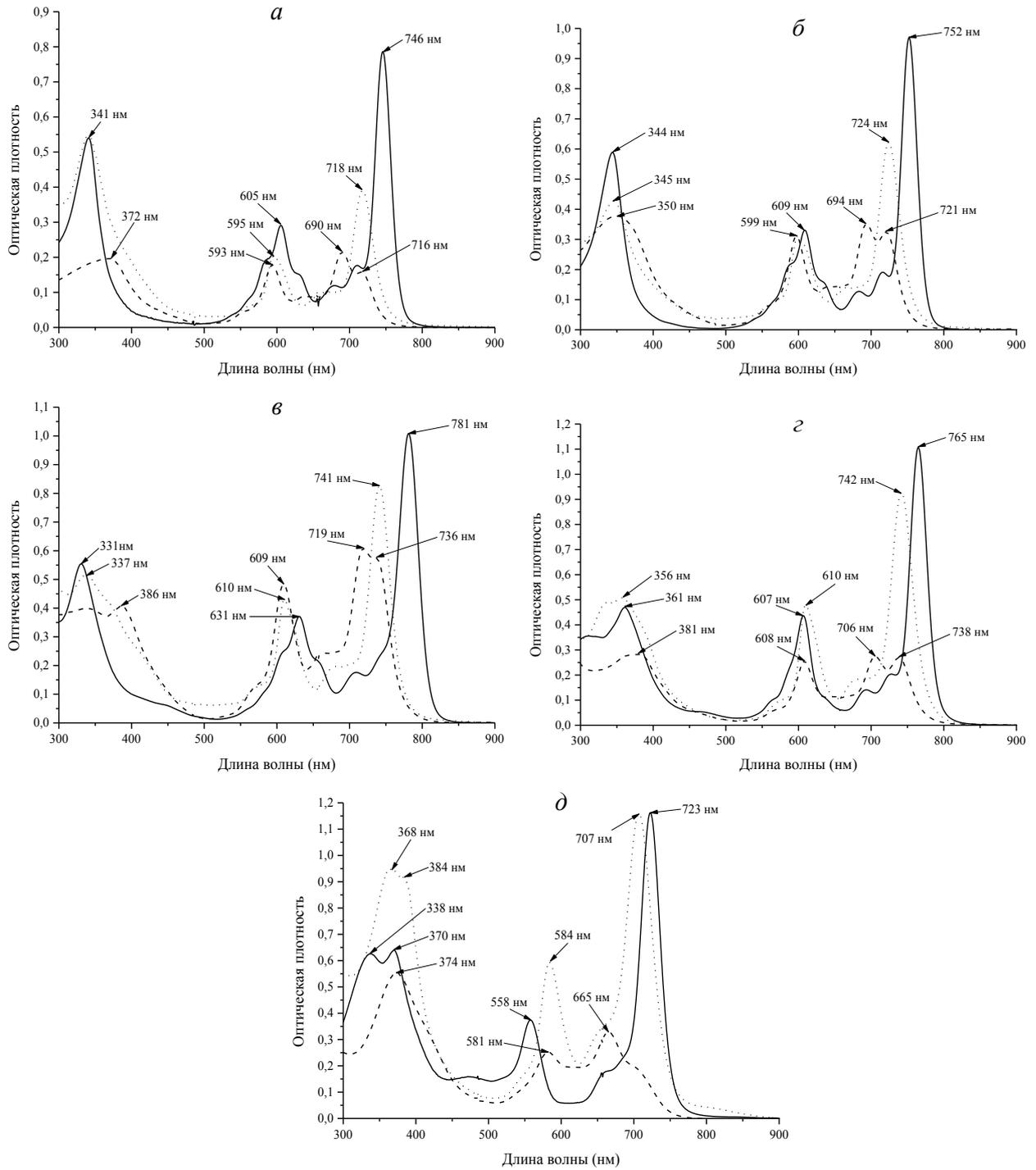


Рисунок 3.8 – ЭСП моно- и дианионов ТАС: *а* – H_2TBTAC , *б* – $\text{H}_2\text{TB}'\text{TAC}$, *в* – $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TBTAC}$, *г* – $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$, *д* – H_2TACPh_6 (сплошная – в ДМСО, пунктир – моноанион, точки – дианион).

Результаты спектрофотометрического титрования раствора H_2TBTAC в ДМСО раствором ТВАОН сильно зависят от скорости прибавления титранта: в ЭСП наблюдались переходы из моноаниона в дианион и обратно даже без увеличения концентрации депротонирующего агента. Подобное явление может

свидетельствовать о слишком медленном установлении равновесия и делает невозможным определение констант кислотности ТАС, а также не позволяет разделить хроматографически моно- и дианионы.

3.1.3 Кислотно-основные свойства агрегатов ТАС

Ряд авторов [138] утверждает, что, несмотря на трудность протонирования агрегатов фталоцианинов, в некоторых случаях может происходить их диссоциация с последующим образованием протонированной мономерной формы. Учитывая сходство в процессах протонирования фталоцианинов и ТАС, мы изучили влияние протонирования на диссоциацию агрегатов ТАС.

Изучение взаимодействия агрегатов H_2TBTAC и других ТАС в смесях растворителей ДМСО- H_2O и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ с наиболее сильным протонирующим агентом, H_2SO_4 , выявило очень слабое влияние протонирования на изменение в ЭСП. В смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ для агрегатов H_2TBTAC при добавлении концентрированной H_2SO_4 наблюдается незначительный батохромный сдвиг и изменение формы спектра агрегата H_2TBTAC (рисунок 3.9), в то время как для агрегатов в смеси ДМСО- H_2O подобных изменений при прочих равных условиях не происходит. Для других исследованных ТАС протонирование их агрегатов не привело к изменению формы ЭСП, отмечается лишь уменьшение интенсивности полос поглощения со временем, связанное с окислительной деструкцией. Отсутствие сколь-либо малого батохромного сдвига при взаимодействии агрегатов других ТАС с H_2SO_4 свидетельствует об отсутствии протонирования. Возможно, протонирование по *мезо*-атому азота затрудняется стерическими препятствиями для взаимодействия ТАС с H_2SO_4 , обусловленными плотной упаковкой молекул ТАС в агрегате.

Авторы аналогичной работы по изучению протонирования агрегатов [138] использовали растворитель, в котором исследуемый ими фталоцианин существует

либо в мономерной форме, либо в виде агрегата. Преимущественное содержание той или иной формы определяется концентрацией фталоцианина. Таким образом, в системе наблюдается динамическое равновесие между агрегатами и мономером, поэтому протонирование приводит к смещению равновесия мономер-агрегат, вызывая диссоциацию агрегированного фталоцианина. В нашем случае при взаимодействии агрегатов ТАС с концентрированной H_2SO_4 моделируется протонирование именно агрегатов ТАС, так как существование мономеров в системах растворителей $C_2H_5OH-H_2O$ и $DMCO-H_2O$ невозможно.

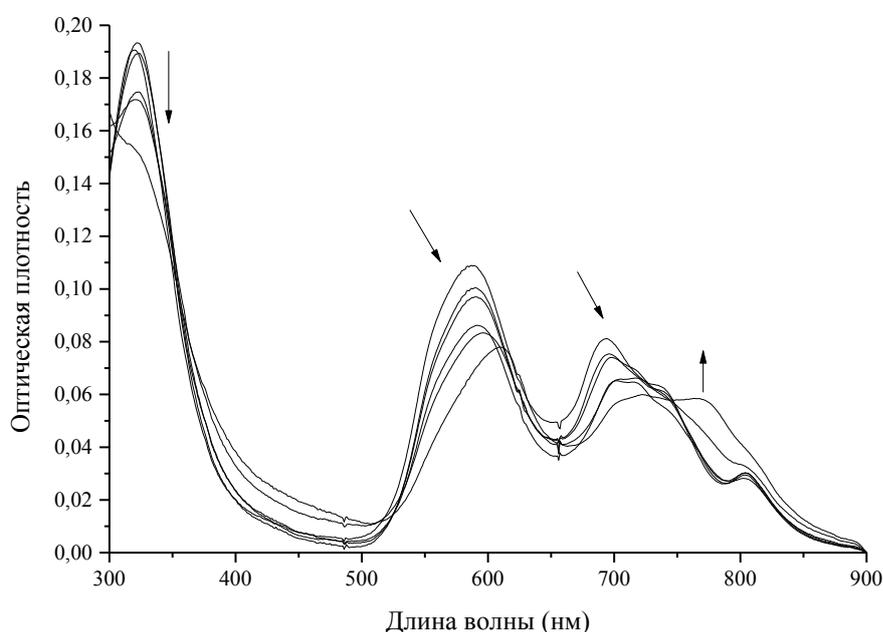


Рисунок 3.9 – Изменение ЭСП при протонировании агрегатов H_2TBTC в бинарной смеси $C_2H_5OH-H_2O$.

Интересные результаты были получены при изучении депротонирования агрегатов ТАС в системе бинарных растворителей $DMCO-H_2O$ (спектры аналогичны представленным на рисунке 3.2) при взаимодействии с $NaOH/KOH$. Для агрегатов всех ТАС, за исключением H_2TACPh_6 , депротонирование протекает при комнатной температуре с образованием дианионов (ЭСП аналогичны представленным на рисунке 3.8) соответствующих ТАС. ЭСП агрегата H_2TACPh_6 после обработки смесью неорганических щелочей не меняется.

При депротонировании агрегатов всех ТАС кроме H_2TACPh_6 элиминирование протонов не осложняется стерическими препятствиями. Оно приводит к локализации отрицательного заряда в π -системе, при этом увеличившееся электростатическое взаимодействие отрицательно заряженных макроциклов ТАС вызывает диссоциацию агрегатов ТАС. Можно предположить, что если бы и протонирование агрегатов проходило по координационному центру, то это также приводило бы к дезагрегации. С другой стороны, образование прочных агрегатов H_2TACPh_6 , обусловленное π - π -стэкингом не только тетрапирольных макроциклов, но и частично участвующих в сопряжении фенильных заместителей, создает существенные препятствия для взаимодействия гидроксил-аниона с протонами координационного центра, что приводит к невозможности их элиминирования.

3.1.4 Окисление мономеров ТАС перекисью бензоила

Одной из важных практических характеристик ФС для ФДТ, которые планируется применять в виде растворов, является их устойчивость к окислению. Обычно, окисление порфиразинов моделируется в реакции в перекисью бензоила. Считается, что взаимодействие с перекисью бензоила происходит через образование промежуточного комплекса, который затем разрушается [139], но в ряде случаев окисление может проходить по свободнорадикальному механизму [140]. H_2TACPh_6 показал аномальную устойчивость к окислению, изменения его концентрации не удалось обнаружить даже при взаимодействии с 0,01 М перекиси бензоила в течение 18 часов. Анализ зависимости скорости окисления от начальной концентрации ТАС (рисунок 3.10) и сравнение констант окисления позволили выстроить ряд ТАС по уменьшению склонности к окислению: $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC} > \text{H}_2(\text{3PhS})_3\text{TVTAC} > \text{H}_2\text{TVTAC} > \text{H}_2\text{-1,2-NfTAC} \gg \text{H}_2\text{TACPh}_6$.

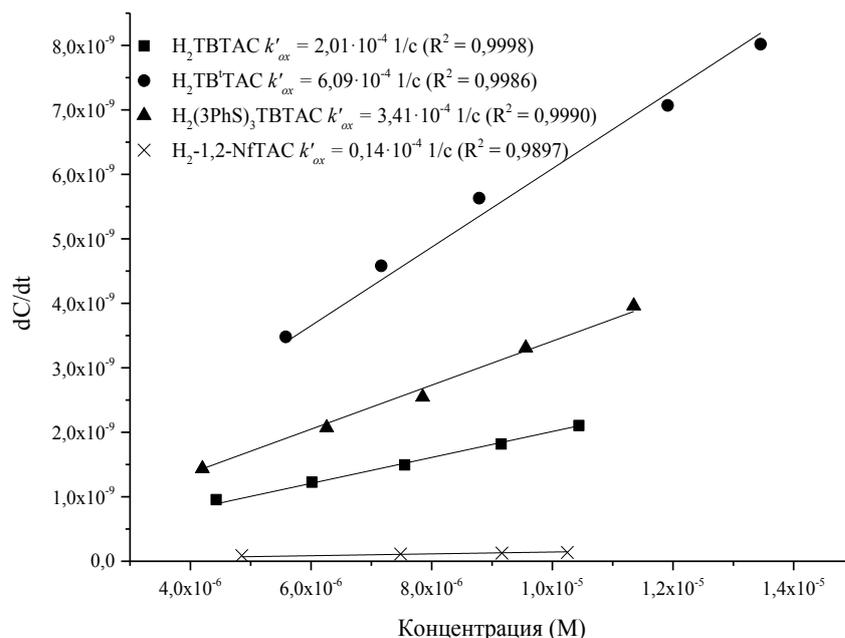


Рисунок 3.10 – Скорость окисления ТАС как функция концентрации.

3.2 Агрегация ТАС в коллоидных растворах НП АВ

3.2.1 Влияние способа солюбилизации на степень агрегации ТАС¹

Перевод водонерастворимых ТАС в водную фазу с использованием различных носителей, в частности ионогенных и неионогенных ПАВ, фосфолипидов, ВМС и т.п., имеет большое практическое значение при использовании ТАС в качестве ФС для ФДТ. Для сравнения способов солюбилизации в качестве модели был выбран раствор ТАС ($1,12 \cdot 10^{-4}$ М) в 4% СтЕL. Мономерность ТАС в полученных растворах оценивалась сравнением молярного коэффициента поглощения в максимуме длинноволновой компоненты Q-полосы для ТАС в бензоле и растворе НП АВ. Степень солюбилизации определялась как отношение массы солюбилизированного ТАС к массе загруженного.

Главным критическим параметром при приготовлении растворов по методу «в расплаве» является температура расплава, поэтому ее поддержание в интервале

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Солюбилизация водонерастворимых замещенных тетраазахлоринов в водных растворах неионогенного ПАВ Cremophor EL // Химическая технология. 2014. № 1. С. 16-24).

65-70 °С является чрезвычайно важным, особенно для таких ТАС, как $\text{H}_2\text{ТВТАС}$, $\text{H}_2\text{-1,2-NfТАС}$ и $\text{H}_2\text{ТАСPh}_6$, которые обладают низкой растворимостью. Для повышения степени солюбилизации данных соединений требовалось увеличивать время и количество циклов соникации в ультразвуковой ванне, поэтому на приготовление одного раствора со степенью включения более 60% уходило в среднем от 20 до 40 мин, при этом количество циклов соникации составляло от 3 до 6. Наиболее трудно растворимым оказался $\text{H}_2\text{ТАСPh}_6$, степень его солюбилизации в 4% CrEL была около 50% (таблица 3.4).

Сложности, возникшие при растворении $\text{H}_2\text{ТВТАС}$, $\text{H}_2\text{-1,2-NfТАС}$ и $\text{H}_2\text{ТАСPh}_6$ в расплаве CrEL, привели к необходимости доработки данной методики. Примененная модификация заключалась в растворении ТАС в со-растворителе и последующем смешении с водным раствором CrEL. В качестве со-растворителя использовали ДМСО, растворы которого не только могут применяться для внутривенного введения, но и обладают противоопухолевой активностью [141]. Тем не менее, такая модификация метода не привела к желаемому увеличению степени солюбилизации ТАС.

Таблица 3.4 – Сравнение способов солюбилизации ТАС в 4% CrEL.

ТАС	$\varepsilon_{\max} Q_I$ в бензоле, $\text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	«В расплаве» CrEL			«В пленке» CrEL		
		Концентрация раствора, М	$\varepsilon_{\max} Q_I$, $\text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	Степень солюбилизации, %	Концентрация раствора, М	$\varepsilon_{\max} Q_I$, $\text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	Степень солюбилизации, %
$\text{H}_2\text{ТВТАС}$	152900	$8,4 \cdot 10^{-5}$	71200	73,3	$1,13 \cdot 10^{-4}$	96600	100
$\text{H}_2\text{ТВ}^t\text{ТАС}$	132000	$1,19 \cdot 10^{-4}$	79200	100	$1,11 \cdot 10^{-4}$	115500	
$\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{ТВТАС}$	131600	$1,19 \cdot 10^{-4}$	81800	100	$1,16 \cdot 10^{-4}$	91500	
$\text{H}_2\text{-1,2-NfТАС}$	178400	$7,7 \cdot 10^{-5}$	42500	68,4	$1,14 \cdot 10^{-4}$	44300	
$\text{H}_2\text{ТАСPh}_6$	105200	$6,2 \cdot 10^{-5}$	41800	53,1	$1,17 \cdot 10^{-4}$	89000	

Применение способа солубилизации «в пленке» CrEL позволяет получить мономерную форму ТАС на стадии их растворения в толуоле, причем мономерность ТАС при испарении растворителя и переходе из раствора в пленку НП АВ сохраняется. Это приводит не только к увеличению степени солубилизации ТАС в CrEL, но и к увеличению интенсивности их поглощения, пропорциональной содержанию фотоактивной мономерной формы, в 1,1-2,1 раза по сравнению с интенсивностью поглощения при солубилизации «в расплаве» (таблица 3.4) в зависимости от концентрации НП АВ в растворе и природы ТАС.

Данный метод солубилизации не накладывает строгих требований на температурный режим, природу и количество используемого растворителя. В то же время температурный интервал на стадии растворения ТАС и НП АВ должен быть таким, чтобы нагрев способствовал интенсификации их растворения, но не приводил к окислительной деструкции ТАС (оптимально 40-55 °С). Единственным требованием к растворителю является способность переводить ТАС в мономерное состояние в широком интервале концентраций, что определяет и его минимально необходимое количество. Для приготовления раствора ТАС в 4-10% CrEL можно применять толуол, бензол, хлорбензол, хлороформ или их смеси объемом не менее 20 мл. Важным является отсутствие внешнего освещения, так как все ФС обладают склонностью к фотодеструкции, в особенности в галогенсодержащих органических растворителях. В совокупности с простотой и быстротой приготовления растворов очевидны явные преимущества способа солубилизации «в пленке». Более того, данный метод открывает принципиальную возможность использования в качестве носителя для водонерастворимых ФС различных материалов, например, ионогенных ПАВ, фосфолипидов, ВМС или НП АВ с различной структурой и физико-химическими свойствами.

Для сравнения мономерности H_2TBTA при солубилизации по «эмульсионному» методу и методу «в пленке» были приготовлены растворы в 10% CrEL. Установлено, что при солубилизации по методу «в пленке» $\epsilon_{748} = 90400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, а по «эмульсионному» методу $\epsilon_{748} = 85700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Таким образом, разница в значении молярного коэффициента поглощения H_2TBTA в этих растворах

составляет порядка 5%, что является незначительным и находится в пределах совокупной ошибки; степень солубилизации в обоих случаях достигает 100%. Сложность солубилизации по «эмульсионному» методу и близкие значения молярного коэффициента поглощения H_2TBAC по сравнению с методом «в пленке» делают его менее перспективным для применения. В то же время «эмульсионный» метод позволяет готовить растворы, минуя стадию гидратации НПАВ.

Попытка использовать ионогенные ПАВ (додецилсульфат натрия, АОТ), фосфолипиды, хитозан или циклодекстрин в качестве средств доставки ТАС оказалась неудачной. Низкая растворимость исследуемых ТАС позволяет солубилизовать их только в НПАВ. Кроме того, в отличие от ионогенных ПАВ удобство использования НПАВ заключается в том, что их коллоидно-химические свойства слабо зависят от ионной силы буферного раствора ($pH = 7,34$), который обычно используют при приготовлении растворов для внутривенного введения.

Для предотвращения или замедления агрегации ТАС в растворах CrEL при хранении было проведено изучение влияния условий хранения растворов на скорость агрегации на примере H_2TBAC в 10% CrEL. Раствор хранили в замороженном состоянии (минус $18\text{ }^{\circ}C$) и при низкой температуре ($6\text{ }^{\circ}C$). Было установлено, что заморозка растворов позволяет практически полностью предотвратить агрегацию ТАС при хранении. При этом композиция выдерживает не менее 8 циклов заморозки-разморозки. Однако, при увеличении числа циклов было замечено, что система теряет свою стабильность, и при дальнейшем хранении размороженного раствора при комнатной температуре H_2TBAC спустя 2 недели выпадает осадок. Хранение же раствора при температуре $6\text{ }^{\circ}C$ замедляет агрегацию, что, вероятно, связано с изменением коллоидно-химических свойств ПАВ при изменении температуры. Было отмечено, что хранение растворов ТАС с высоким содержанием фотоактивной мономерной формы (например, в CrEL) в условиях рассеянного лабораторного освещения приводит к заметному падению интенсивности их поглощения, что связано с фотодеструкцией ТАС.

3.2.2 Спектрально-люминесцентные свойства ТАС, солюбилизированных в растворах некоторых НПAB¹

Авторы большинства работ, посвященных исследованию влияния НПAB и ВМС на агрегацию порфириновых красителей в растворах и, как следствие, на их спектрально-люминесцентные свойства, рассматривают в качестве изучаемых объектов либо водорастворимые, либо ограниченно растворимые в воде соединения [83, 91]. Для водонерастворимых аналогов подобная информация практически отсутствует [30]. Исследование спектрально-люминесцентных свойств ТАС, солюбилизированных в различных НПAB², и их сравнение со свойствами ТАС в бензоле показало, что в зависимости от природы НПAB ТАС могут иметь различную степень агрегации. В качестве модельных соединений был выбран ряд НПAB (4% CrEL, Emu3 и PIF68), в растворах которых исследуемые ТАС с концентрацией 0,1 мг/мл находятся в частично или полностью агрегированном состоянии.

Форма ЭСП H_2TB^+TAC , H_2TB^+TAC , $H_2(3PhS)_3TB^+TAC$, H_2TACPh_6 в растворе 4% CrEL обладает практически полным сходством с формой спектров мономеров данных ТАС в бензоле (рисунок 3.11*а-в, д*). Отмечается незначительное уширение основания длинноволновой компоненты *Q*-полосы (особенно заметно для H_2TB^+TAC на рисунке 3.11*а*), что связано с частичной агрегацией данных ТАС, которая подтверждается менее интенсивными спектрами флуоресценции ТАС в CrEL по сравнению со спектрами в бензоле (рисунок 3.12*а-в, д*). Для $H_2(3PhS)_3TB^+TAC$ наблюдается bathochromное смещение максимума *Q*-полосы на 2-3 нм по сравнению со спектром в бензоле.

¹ Материал раздела опубликован в статьях (Ластовой А.П., Авраменко Г.В., Лукьянец Е.А. Ассоциация тетраметилтрибензотетраазахлорина в водных растворах неионогенных ПАВ. Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. / М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. Т. XXVI. № 2. С. 27-31; Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Исследование ассоциации тетраметилтрибензотетраазахлорина в бинарных смесях полярных растворителей и в коллоидных растворах НПAB // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. № 1. С. 98-105; Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Спектрально-люминесцентные свойства замещенных тетраазахлоринов, солюбилизированных в растворах поверхностно-активных веществ // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. № 2. С. 137-143.).

² Здесь и далее будут рассматриваться свойства ТАС, солюбилизированных в растворах НПAB по методу «в пленке».

В ЭСП ТАС, солюбилизированных в растворах 4% Еmu3, наблюдается уширение основания Q -полосы и размытие ее колебательных спутников, существенное уменьшение интенсивности. Широко известно, что уменьшение интенсивности флуоресценции растворов порфиринов свидетельствует об агрегации по *face-to-face* типу. Наблюдаемое уменьшение интенсивности флуоресценции ТАС в растворах Еmu3 (рисунок 3.12) по сравнению с растворами в CrEL свидетельствует об образовании именно *face-to-face* агрегатов.

Спектры ТАС в 4% PIF68 (рисунок 3.11) характерны для *face-to-face* агрегатов [34]. Несмотря на то, что в растворе PIF68 длина волны максимума поглощения Q -полосы для H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ сохраняет свое положение, форма их спектров сильно изменяется: наблюдается исчезновение колебательных спутников Q -полосы, а также ее значительное уширение и уширение ее более коротковолнового сателлита. Для H_2TB^tTAC в PIF68 отмечается присутствие некоторого количества мономера, что видно по флуоресценции раствора (рисунок 3.12б). Флуоресценцию H_2TBTAC в растворе 4% PIF68 (рисунок 3.12а) удалось обнаружить лишь при значительном увеличении напряжения ФЭУ и размера щелей в источнике излучения и детекторе спектрофлуориметра. Для $H_2(3PhS)_3TBTAC$, $H_2-1,2-NfTAC$, H_2TACPh_6 в PIF68 (рисунок 3.12в-д) не удалось детектировать наличие флуоресценции даже при увеличении интенсивности возбуждающего излучения, что говорит о полном отсутствии флуоресцирующего мономера.

В ЭСП агрегата H_2TACPh_6 в PIF68 (рисунок 3.11д) наблюдается заметный гипсохромный сдвиг максимумов всех полос поглощения относительно полос в спектре мономера в бензоле. В частности, полоса B сдвинута на 13 и 7 нм, полоса Q_1 на 10 нм, ее коротковолновая составляющая на 4 нм. В целом, при агрегации ТАС во всех растворах НПAB наблюдается гипсохромный сдвиг полосы B на 3-13 нм. Гипсохромный сдвиг в спектрах агрегатов также является одним из свидетельств агрегации по *face-to-face* типу.

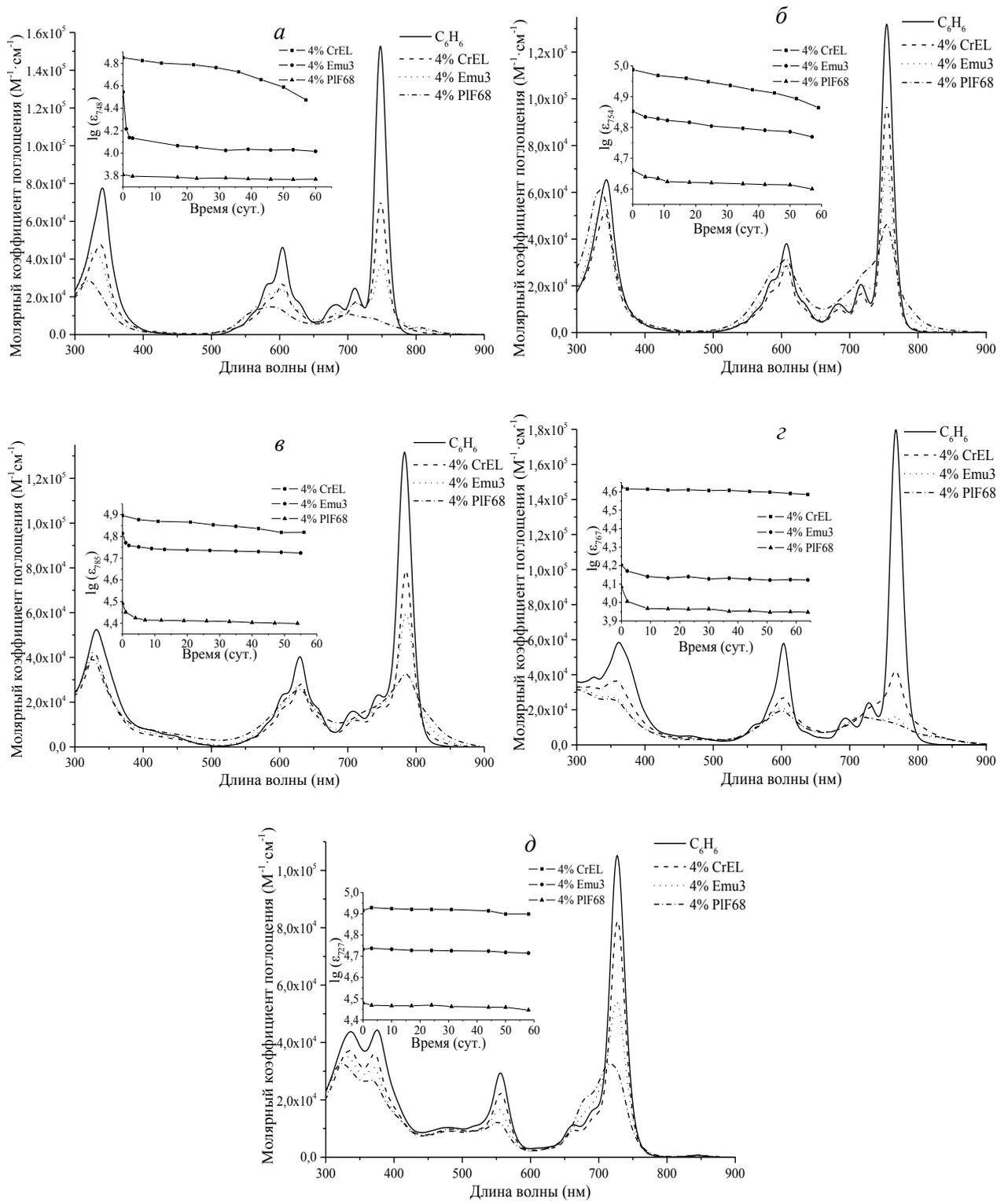


Рисунок 3.11 – ЭСП ТАС, солюбилизированных в 4%-ых растворах различных НПАВ и изменение интенсивности поглощения в максимуме длинноволновой компоненты Q -полосы во времени (*а* – $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$, *б* – $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$, *в* – $\text{H}_2(\text{ZPhS})_3\text{TB}^+\text{TAC}$, *г* – $\text{H}_2-1,2-\text{NfTAC}$, *д* – H_2TACPh_6).

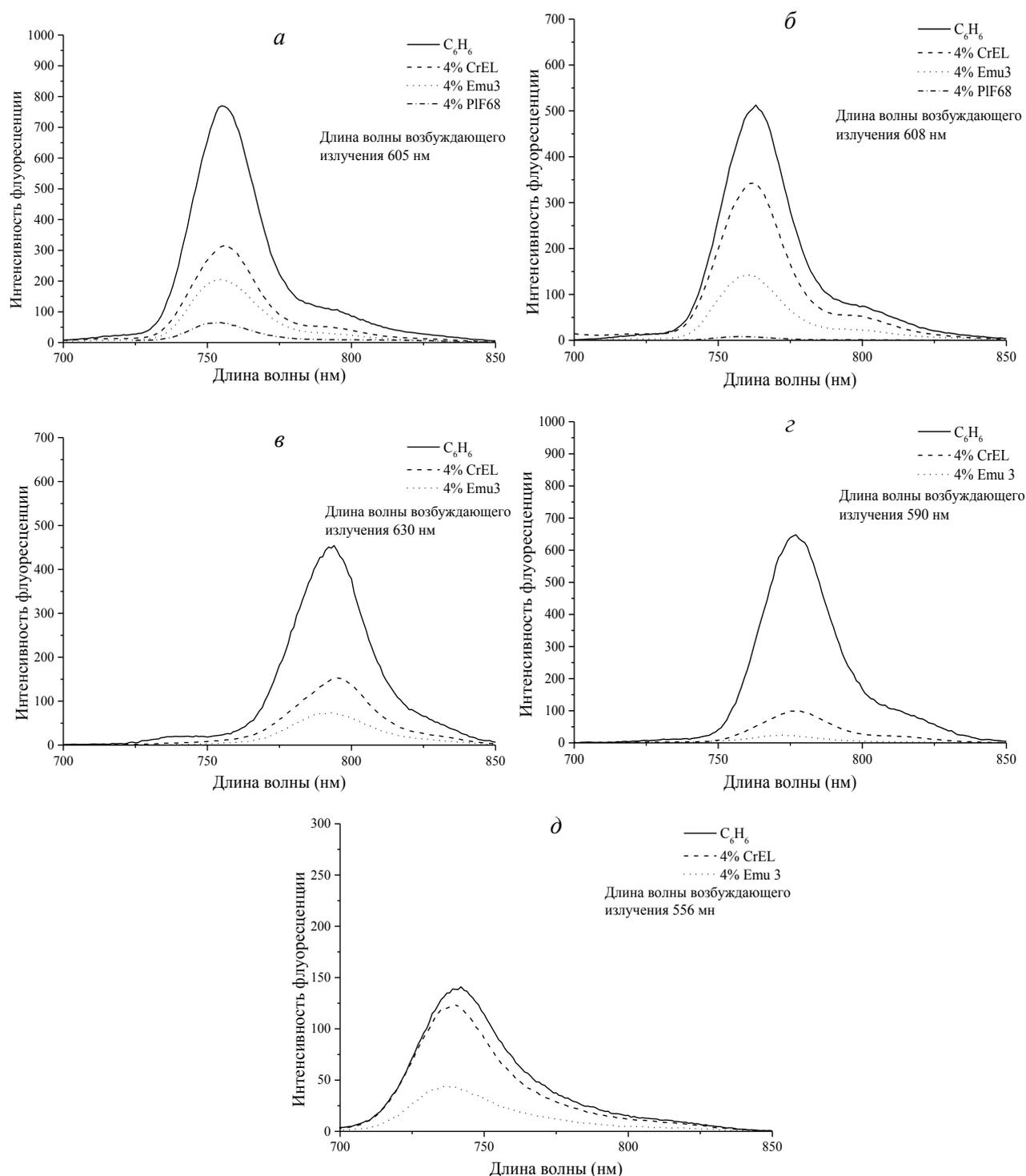


Рисунок 3.12 – Спектры флуоресценции ТАС, солюбилизированных в 4%-ых растворах различных НПАВ (а – H_2TB^+TAC , б – H_2TB^+TAC , в – $H_2(3PhS)_3TB^+TAC$, г – $H_2-1,2-NfTAC$, д – H_2TACPh_6).

$H_2-1,2-NfTAC$ во всех рассматриваемых растворах НПАВ сильно агрегирован (рисунок 3.11г), но, кроме общих изменений в ЭСП, описанных выше, при агрегации в PIF68 наблюдается появление новой полосы при 824 нм. Подобное

явление также наблюдается для растворов H_2TBAC в 4% PIF68, где появляется новая полоса при 802 нм. В то же время, несмотря на появление батохромно сдвинутой полосы, которая обычно характеризует образование J -агрегатов, не вызывает сомнения тот факт, что в данном случае имеет место именно образование H -агрегата высокого порядка [34] ввиду полного отсутствия его флуоресценции. Сообщения о регистрации новой длинноволновой полосы в спектрах *face-to-face* агрегатов встречаются и в литературе. Авторы [142-144] связывают ее появление с увеличением плотности упаковки макроциклов и переходом в состояние, близкое к кристаллическому и объясняют это явление с точки зрения теории CT -экситона. Зарегистрированные спектры *face-to-face* агрегатов в целом аналогичны спектрам агрегатов, полученным в бинарных смесях полярных растворителей (рисунок 3.3). Отсутствие сольватохромных эффектов, характерных для агрегатов ТАС в смесях растворителей, может объясняться плотной упаковкой макроциклов в агрегате, что затрудняет их гидратацию, а также малым количеством воды в мицеллярной фазе НПАВ, где происходит солубилизация ТАС.

Форма спектров возбуждения флуоресценции H_2TBAC в растворах НПАВ (рисунок 3.13) повторяет форму электронного спектра поглощения мономера H_2TBAC . Для других ТАС характерно аналогичное поведение, поэтому подробное рассмотрение их спектров возбуждения флуоресценции не требуется. Важно отметить, что все растворы ТАС в НПАВ существенно рассеивают свет ввиду своей гетерогенной природы (коллоидные растворы), поэтому на спектрах возбуждения (рисунок 3.13) и испускания флуоресценции (графические данные не приведены) наблюдаются интенсивные полосы, по длине волны совпадающие с длиной волны возбуждающего излучения и его второй гармоникой. При длине волны возбуждающего излучения 340 и 350 нм (полоса B в ЭСП ТАС) все спектры имели широкую полосу в области 400 нм, что, как было установлено, относится к флуоресценции НПАВ. В связи с этим, возбуждение флуоресценции проводили в сателлит Q -полосы, так как сильное рассеивание и собственная флуоресценция НПАВ мешает количественной оценке флуоресценции ТАС. Для каждого раствора

ТАС было показано, что длина волны максимума флуоресценции не зависит от длины волны возбуждающего излучения.

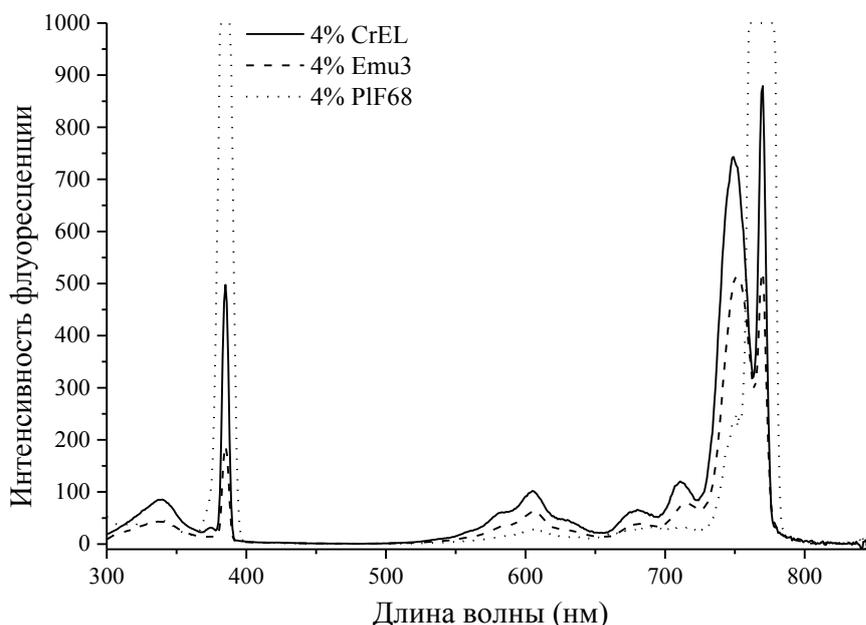


Рисунок 3.13 – Спектры возбуждения флуоресценции $H_2TBТАС$, солюбилизированного в растворах НПВ (при длине волны эмиссии 770 нм).

Наблюдение за агрегацией ТАС в растворах НПВ с течением времени проводили по изменению интенсивности поглощения при длине волны максимума полосы Q_1 . Для $H_2TBТАС$ в растворе CrEL отмечено падение $\lg \varepsilon$ (рисунок 3.11а), а также характерное для агрегации изменение формы спектра. Интенсивность поглощения ЭСП $H_2TBТАС$ в 4% PIF68 за 2 месяца практически не уменьшилась (рисунок 3.11а), что говорит о полной агрегации $H_2TBТАС$ даже в свежеприготовленном растворе 4% PIF68. Для раствора $H_2TBТАС$ в 4% Emu3 наблюдается постепенный переход $H_2TBТАС$ из частично агрегированного состояния в практически полностью агрегированное (рисунок 3.14) с появлением характерной полосы при 802 нм.

Аналогичные эксперименты, проведенные для других ТАС, показали, что для $H_2TBТАС$ и $H_2(3PhS)_3TBТАС$ в растворе 4% CrEL со временем наблюдается лишь падение интенсивности поглощения (рисунок 3.11 б, в) вплоть до полного обесцвечивания без изменения формы ЭСП, что, возможно, связано с их окислительной деструкцией в водных растворах НПВ. Для $H_2TBТАС$ окисление

не заметно на фоне его явной агрегации в CrEL и Emu3. Для растворов $H_2(3PhS)_3TBtAC$ и $H_2-1,2-NfTAC$ в 4% Emu и PIF68 (рисунок 3.11в, г) характерно некоторое уменьшение интенсивности поглощения в первые дни после приготовления, что может объясняться уплотнением их агрегатов, дальнейшее изменение интенсивности несущественно. Отмеченная низкая скорость агрегации для H_2TACPh_6 во всех изученных растворах НПАВ (рисунок 3.11д), вероятно, связана с наличием в макроцикле шести попарно *орто*-расположенных фенильных заместителей, создающих стерические затруднения для уплотнения агрегатов в растворах НПАВ.

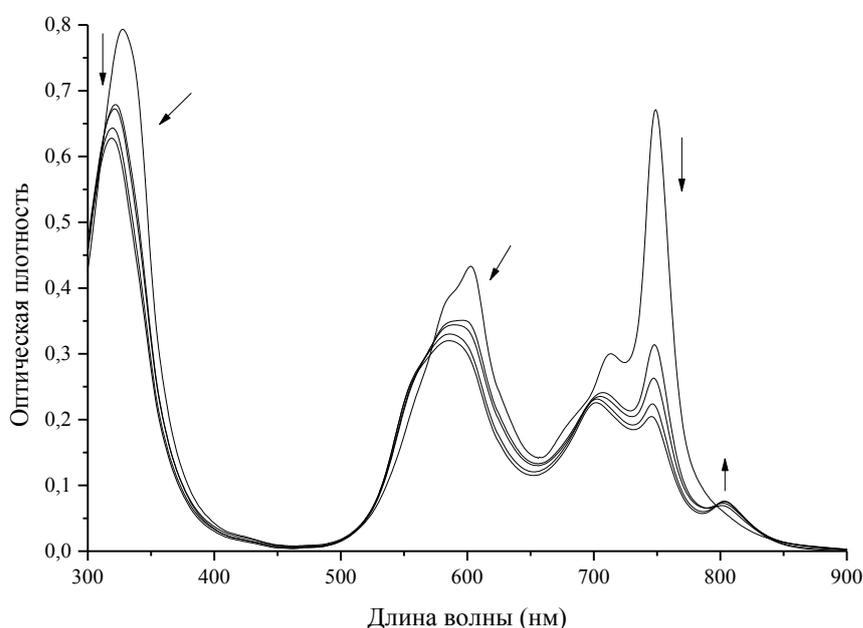


Рисунок 3.14 – Изменение формы ЭСП H_2TbTAC , солюбилизированного в 4% Emu3, со временем.

Для спектров флуоресценции TAC, как и для других порфириновых аналогов, характерен лишь незначительный стоксов сдвиг. Из исследованных TAC наибольшее его значение зафиксировано для H_2TACPh_6 в бензоле. Для TAC в растворах НПАВ наблюдается некоторое гипсохромное смещение максимума флуоресценции (рисунок 3.12, таблица 3.5), и, как следствие, дальнейшее уменьшение стоксового сдвига, что наиболее заметно для H_2TACPh_6 . Так как исследуемые композиции могут оказаться перспективными для применения в флуоресцентной диагностике, то уменьшение стоксового сдвига является

нежелательным. Причины данного явления достаточно сложны и обусловлены, в первую очередь, более высокой энергией возбужденного состояния, из которого происходит флуоресценция, для ТАС, солюбилизированных в НПАВ, по сравнению с ТАС в бензоле (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Некоторые характеристики спектров флуоресценции ТАС и оценка степени мономерности ТАС, солюбилизированных в растворах НПАВ.

ТАС	Длина волны максимума флуоресценции, нм			Степень мономерности ТАС по данным спектрофлуориметрии, %	
	Бензол	4% CrEL	4% Emu3	4% CrEL	4% Emu3
H ₂ TBTAC	755	756	754	42	28
H ₂ TB ^t TAC	763	762	761	68	54
H ₂ (3PhS) ₃ TBTAC	794	795	792	35	17
H ₂ -1,2-NfTAC	777	778	773	16	4
H ₂ TACPh ₆	742	739	736	85	32

Обычно подобный эффект связывают с вязкостью и сольватирующей способностью растворителя, которые оказывают существенное влияние на энергию возбужденного состояния [145]. При солюбилизации в гидрофобном ядре мицелл молекула ТАС теряет свою подвижность, что может приводить к замедлению процесса ее колебательной релаксации из неравновесного сольватированного состояния с большей энергией в равновесное с меньшей. Данный эффект наиболее заметен для H₂TACPh₆, так как в макроцикле присутствуют заместители, способные к свободному вращению, поэтому требуется больше времени, чтобы перейти в равновесное сольватационное состояние в бензоле, чем всем остальным ТАС. Специфической сольватацией ТАС, обусловленной присутствием воды, можно пренебречь, так как ей подвержены в первую очередь агрегаты ТАС, о чем говорилось ранее (см. раздел 3.1.1), а флуоресцируют только мономеры.

Предыдущие исследования люминесцентных свойств ареноаннелированных ТАС, проведенные авторами работы [122], хорошо согласуются с приведенными выше выводами. Авторами были зарегистрированы спектры флуоресценции в поливинилбутирале для $H_2TBТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$ с максимумами полос 752 и 770 нм, соответственно. То есть аналогично полученным нами данным в мицеллярных растворах при увеличении вязкости среды наблюдался гипсохромный сдвиг максимума полосы флуоресценции.

Ко всему прочему, спектры флуоресценции отражают содержание мономерной формы ТАС в растворах, в то время как интенсивность ЭСП характеризует поглощение смеси мономеров и агрегатов, обладающих разным значением молярного коэффициента поглощения, что не позволяет количественно оценить содержание мономера в системе. В таблице 3.5 приведены значения содержания мономерной формы ТАС, вычисленные как отношение интеграла функции флуоресценции ТАС в растворе НПАВ к ее интегралу в бензоле. Произвести точный расчет, используя ϵ , с учетом поглощения агрегатов не представляется возможным, так как неизвестна степень агрегации ТАС в исследуемых растворах, хотя некоторые авторы предлагают приближенный способ учета поглощающего агрегата, исходя из предположения о его димерной природе [146]. Из-за слишком низкого значения ϵ для димеров, а также опираясь на литературные данные [34], с большой уверенностью можно утверждать, что в растворах P1F68 $H_2TBТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$ присутствуют в виде агрегатов высокого порядка. Для остальных ТАС в растворах P1F68 сложно сделать однозначный вывод о димерной или олигомерной структуре агрегатов на основе анализа их ЭСП.

В то же время необходимо учитывать ошибку, которая возникает при количественном анализе спектров флуоресценции ТАС в растворах НПАВ. Так как исследуемые системы являются коллоидными, часть падающего света рассеивается и не идет на возбуждение самой молекулы ТАС, поэтому интенсивность флуоресценции может быть несколько заниженной. Поэтому проводить количественное сравнение содержания мономерной формы ТАС в

растворах различных НП АВ и в бензоле не вполне корректно, так как рассеивание света растворами разных НП АВ различно.

3.2.3 Влияние концентрации CrEL на степень солюбилизации и агрегацию ТАС¹

Было замечено, что при солюбилизации одного и того же количества ТАС в растворах с разной концентрацией НП АВ наблюдается увеличение интенсивности поглощения ТАС (таблица 3.6). Степень солюбилизации H_2TB^tTAC и H_2TACPh_6 в растворе 1% CrEL составила 45% и 63,7% соответственно, в остальных растворах – 100%. Из данных таблицы 3.6 становится очевидно, что для всех ТАС с ростом концентрации CrEL увеличивается содержание мономерной формы ТАС, обладающей большим ϵ по сравнению с агрегатом.

На рисунке 3.15а представлены спектры поглощения $H_2-1,2-NfTAC$, солюбилизированного в растворах с различной концентрацией CrEL. Сравнение полученных спектров со спектром $H_2-1,2-NfTAC$ в бензоле показывает большое содержание агрегированной формы $H_2-1,2-NfTAC$ в растворах CrEL.

Таблица 3.6 – Степени мономерности ТАС в растворах с различной концентрацией CrEL.

ТАС	ϵ_{max} ТАС полосы Q_1 , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$			
	Бензол	1% CrEL	4% CrEL	10% CrEL
H_2TB^tTAC ($1,91 \cdot 10^{-4}$ М)	152900	20800	70600	84300
H_2TB^tTAC ($1,45 \cdot 10^{-4}$ М)	132000	85300	97200	119600
$H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ ($1,18 \cdot 10^{-4}$ М)	131600	67800	78800	96300
$H_2-1,2-NfTAC$ ($1,49 \cdot 10^{-4}$ М)	178400	28000	42300	55100
H_2TACPh_6 ($1,21 \cdot 10^{-4}$ М)	105200	12900	82300	96000

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Солюбилизация водонерастворимых замещенных тетраазахлоринов в водных растворах неионогенного ПАВ Cremophor EL // Химическая технология. 2014. № 1. С. 16-24).

Со временем в ЭСП $H_2-1,2-NfTAC$, солюбилизованного в 1% CrEL, происходит не только падение интенсивности основных полос поглощения, но и полностью меняется форма Q -полосы (рисунок 3.15б): наблюдается практически полное исчезновение максимума при 767 нм. Увеличение концентрации CrEL приводит к значительному уменьшению скорости агрегации, как видно из графиков на рисунке 3.15б.

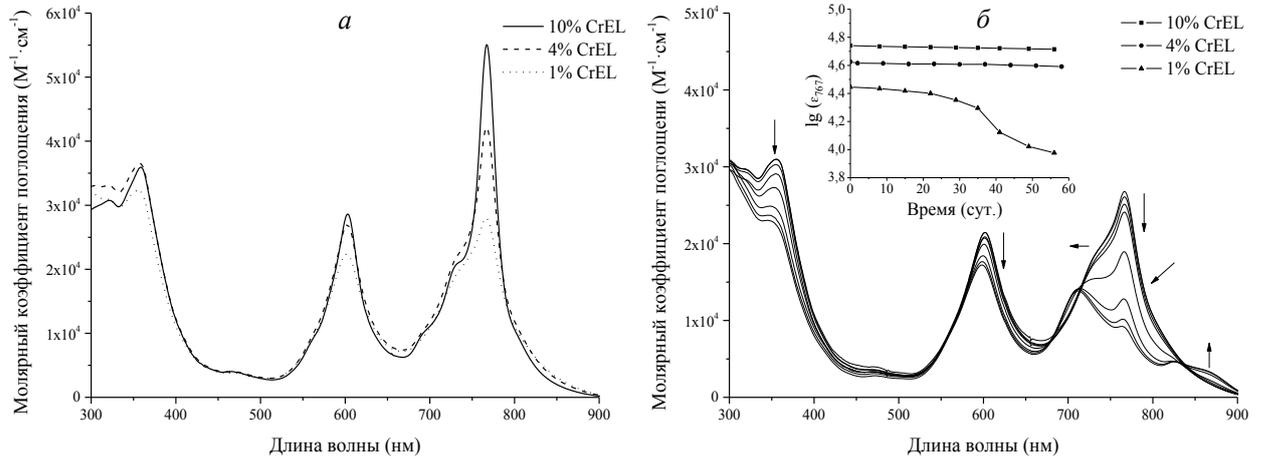


Рисунок 3.15 – ЭСП $H_2-1,2-NfTAC$ в растворах CrEL: *a* – ЭСП при разной концентрации CrEL; *б* – изменение формы ЭСП в 1% CrEL со временем и $\lg \epsilon$ при 767 нм как функция времени.

При хранении раствора H_2TBTAC , солюбилизованного в 4% CrEL, его ЭСП (рисунок 3.16) существенно изменяется, о чем уже говорилось в разделе 3.2.2.

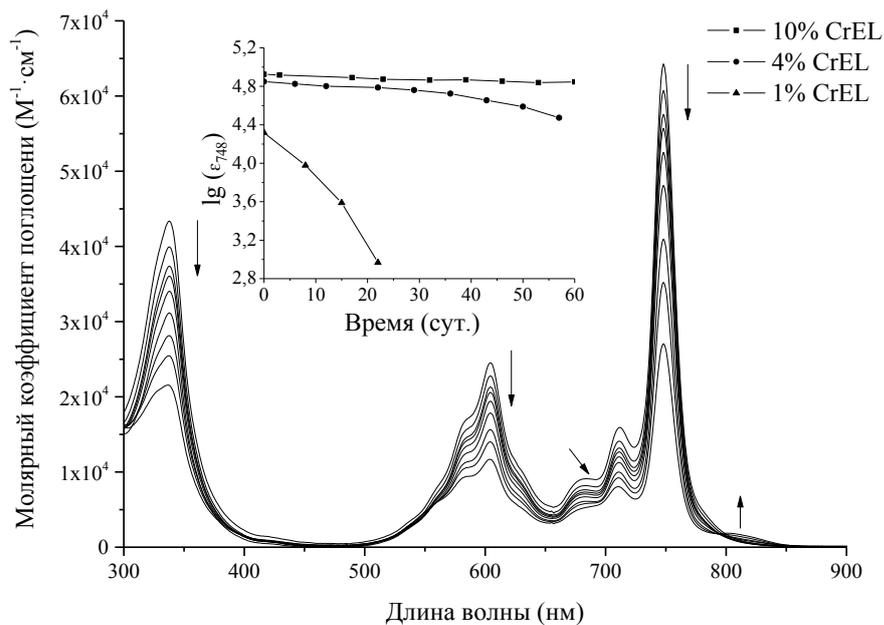


Рисунок 3.16 – Изменение формы ЭСП H_2TBTAC , солюбилизованного в 4% CrEL, со временем и $\lg \epsilon$ при 748 нм как функция времени.

Происходит общее уменьшение интенсивности поглощения всех полос, незначительное размытие колебательных спутников Q -полосы и ее сателлита при 550-600 нм, появляется полоса при 802 нм, что характерно для образования *face-to-face* агрегатов. В 10% CrEL наблюдаются похожие явления, но происходят они значительно медленнее.

Для H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ при любых концентрациях CrEL (рисунок 3.17а, б), как и в случае с H_2TB^tTAC в 1% CrEL (рисунок 3.16), кроме общего падения интенсивности поглощения основных полос, других изменений в ЭСП не наблюдается. Поэтому сложно однозначно трактовать наблюдаемые явления как агрегацию; вероятно, имеет место окислительная деструкция. Для H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ скорость падения интенсивности поглощения в максимуме Q -полосы не зависит от концентрации CrEL, что дает дополнительные основания для предположения о деструкции данных ТАС в водных растворах НПАВ.

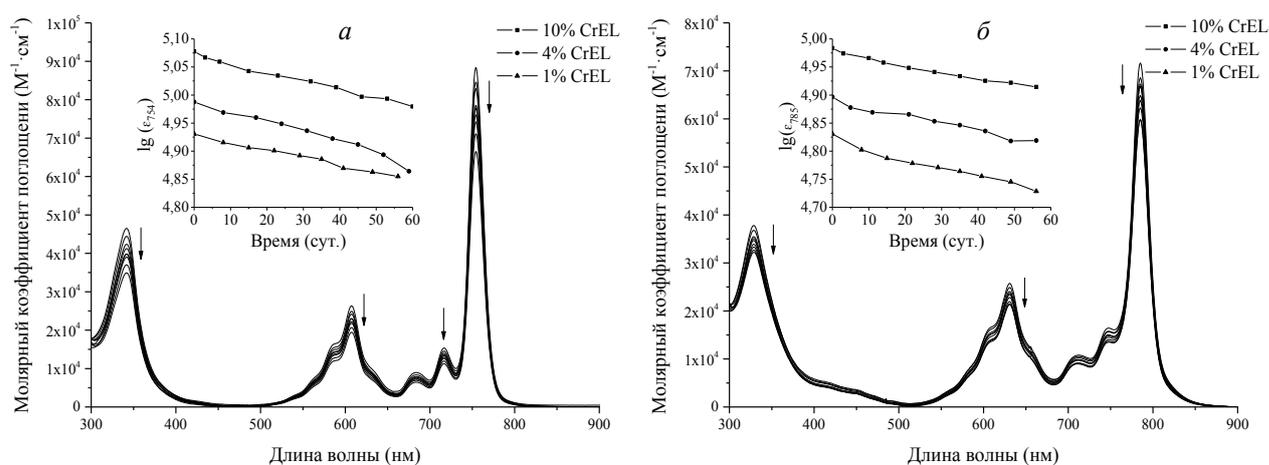


Рисунок 3.17 – Изменение формы ЭСП H_2TB^tTAC (а) и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ (б), солюбилизированных в 4% CrEL, со временем и изменение логарифма молярного коэффициента поглощения H_2TB^tTAC (а) и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ (б) со временем в растворах с разной концентрацией CrEL.

Самым устойчивым к агрегации в растворах CrEL оказался H_2TACPh_6 , интенсивность поглощения которого, регистрируемая в максимуме полосы Q_1 , в растворах 4% и 10% CrEL уменьшилась менее, чем на 5% за 2 месяца.

3.2.4 Влияние структуры и свойств НПАВ на агрегацию Н₂ТВТАС

Мицеллярные растворы НПАВ (концентрация НПАВ значительно превышает ККМ) являются лиофильными системами и обладают агрегативной устойчивостью; поэтому агрегация ТАС, растворенных в мицеллярной фазе, связана с их межмолекулярным взаимодействием. Ранее нами уже было показано, что в коллоидных растворах НПАВ ТАС присутствуют в виде смеси мономерной формы и *face-to-face* агрегатов (см. раздел 3.2.2). Рассмотрим подробнее межмолекулярные взаимодействия, приводящие к агрегации ТАС в растворах НПАВ, на примере Н₂ТВТАС.

На основе изучения спектральных свойств Н₂ТВТАС ($5,74 \cdot 10^{-5}$ М), солюбилизированного в растворах 0,04 М НПАВ (при таком соотношении НПАВ и Н₂ТВТАС обеспечивается полная степень включения ФС), можно сделать ряд выводов о влиянии структуры НПАВ на его агрегацию. В таблице 3.7 представлены данные о структуре НПАВ и интенсивности поглощения при 748 нм. Форма спектров поглощения Н₂ТВТАС, солюбилизированного в свежеприготовленных растворах АО7, АО11, CrEL, Tw80 и Emu, практически идентична (рисунок 3.18а). Они имеют хорошо разрешенные полосы и аналогичны спектру мономера в бензоле. Несмотря на несколько уширенное основание длинноволновой компоненты Q-полосы, можно утверждать, что в растворах данных НПАВ преобладает мономерная форма Н₂ТВТАС.

Интенсивность полосы Q₁ в растворах CrEL и Tw80 оказалась наиболее высокой (таблица 3.7). Данные НПАВ по сравнению с остальными, представленными в таблице 3.7, имеют самые длинные гидрофобные фрагменты (C₁₇), при этом объем гидрофобного ядра больше у CrEL, так как его молекула содержит три C₁₇-фрагмента. В целом агрегация ФС в растворе CrEL происходит быстрее, чем в растворе Tw80, что может объясняться большей подвижностью молекул CrEL в мицеллах по сравнению с Tw80.

Таблица 3.7 – Некоторые характеристики структуры НП АВ и спектральные свойства солюбилизированных ТАС.

НПАВ	ГЛБ	Количество ЕО-блоков	Гидрофобная часть	Оптическая плотность при 748 нм ($l = 0,1$ см)
Lutensol AO7 (AO7, BASF)	12	7	~67% C ₁₃ и ~33% C ₁₅	0,625
Lutensol AO11 (AO11, BASF)	14	11		0,615
Lutensol TO10 (TO10, BASF)	13,5	10	<i>i</i> -C ₁₃	0,333
Lutensol TO20 (TO20, BASF)	16,5	20		0,514
Lutensol XP80 (XP80, BASF)	14	8	остаток 2-пропилгептанола	0,088
Cremophor EL (CrEL, Fluka)	12-14	35	три «хвоста» C ₁₇	0,667
Tween 80 (Tw80, Oleon)	13,4	20	C ₁₇	0,703
Pluronic F-68 (PIF68, Sigma)	29	153	30 CH ₃ -групп	0,057
Pluronic PE6400 (PIPE6400, BASF)	13,4	26	30 CH ₃ -групп	0,051
Lutrol F127 (LuF127, BASF)	18-23	202	56 CH ₃ -групп	0,485 (0,076 через трое суток)
Эмукол 2 (Emu2, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	-	40	8 CH ₃ -групп и C ₁₃ -«хвост»	0,519
Эмукол 3 (Emu3, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	-	55		0,534
Эмукол 6 (Emu6, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»)	-	80		15 CH ₃ -групп C ₁₃ -«хвост»

Судя по меньшей интенсивности полосы Q_1 в спектрах (таблица 3.7), H₂TBTAC в Эмуколах агрегирован несколько сильнее, чем в CrEL и Tw80, так как, несмотря на наличие фрагмента α -токоферола в гидрофобной части молекул Эмуколов, алифатический гидрофобный «хвост» (C₁₃) меньше, чем у CrEL и Tw80. Гибкая структура гидрофильной части Эмуколов, состоящей из

этиленоксидных блоков, приводит к достаточно быстрой агрегации (через неделю интенсивность Q -полосы снижается вдвое).

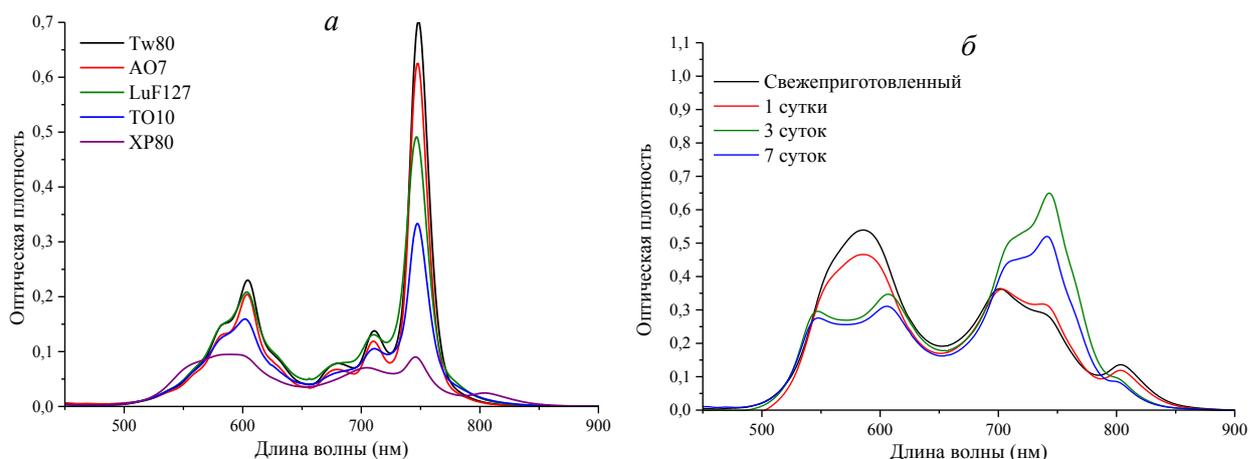


Рисунок 3.18 – ЭСП H_2TBAC , солюбилизированного в растворах некоторых НП АВ: *а* – разная степень агрегации H_2TBAC в НП АВ различного строения, $l = 0,1$ см (ЭСП регистрировали непосредственно после приготовления растворов); *б* – изменение ЭСП H_2TBAC при его агрегации в растворе RPE6400 со временем, $l = 0,5$ см.

Уменьшение длины гидрофобного «хвоста» для пар НП АВ АО7, АО11 (C_{13} - C_{15}) и ТО10, ТО20 (i - C_{13}) приводит к закономерному уменьшению содержания мономерной формы H_2TBAC в их растворах по сравнению с количеством мономера в StEL (таблица 3.7). Особенно данный эффект заметен в растворах XR80, где гидрофобный «хвост» представляет собой остаток 2-пропилгептанола. В этом случае наблюдается практически полная агрегация H_2TBAC , солюбилизированного в ядре мицелл XR80, с последующим выпадением H_2TBAC в осадок. В спектре свежеприготовленного раствора H_2TBAC в XR80, представленном на рисунке 3.18*а*, несмотря на высокую степень агрегации, все же присутствует некоторое количество мономера, что отмечается по наличию слабоинтенсивного длинноволнового максимума Q -полосы.

В АО7, где практически полная агрегация H_2TBAC происходит уже через сутки, и ТО10 π - π -взаимодействия между молекулами H_2TBAC настолько сильны, что данные НП АВ не могут удержать H_2TBAC в солюбилизированном состоянии, что приводит к выделению агрегированного солюбилизата в водную фазу. Подобный эффект может быть связан с прочностью образующихся мицелл,

которая определяется длиной гидрофильной части, то есть, если молекула ПАВ имеет небольшой размер (например, XP80), то мицелла с солюбилизатором разрушается, H_2TBAC агрегирует и выпадает в осадок. Более длинная гидрофильная часть AO11 и TO20 (11 и 20 этиленоксидных блоков, соответственно) по сравнению с AO7 и TO10 (7 и 10 этиленоксидных блоков) препятствует разрушению мицелл, сохраняя мономерную форму H_2TBAC в гидрофобном ядре мицеллы. Таким образом, на мономерность фотосенсибилизатора влияет структура молекулы НПАВ в целом, а не только ее гидрофобной части.

На рисунке 3.18б приведены характерные спектры поглощения высокодисперсной суспензии агрегатов H_2TBAC , которая образуется при солюбилизации плурониками (PIF68, LuF127, PIPE6400). Макромолекулы данных ВМС в водном растворе располагаются таким образом, что метильные группы пропиленоксидных блоков обращены внутрь молекулярного клубка, образуя гидрофобное ядро, внутри которого происходит иммобилизация H_2TBAC в результате адсорбции НПАВ на поверхности агрегатов H_2TBAC . Агрегация связана с преобладанием π - π -взаимодействия между макроциклами H_2TBAC над гидрофобным взаимодействием H_2TBAC с метильными группами полипропиленоксидных блоков НПАВ, образующих ядро мицеллы. В то же время увеличение объема гидрофобного ядра в LuF127 по сравнению с PIF68 почти в два раза (таблица 3.7) приводит к появлению некоторого количества мономера H_2TBAC , сравнимого с количеством мономерной формы в растворах Эмуксолов и TO20 (таблица 3.7). Но уже через трое суток солюбилизированный ФС практически полностью агрегирует, при этом его спектр принимает форму спектра в растворе XP80. Кроме того, большая гидрофильная часть в структуре PIF68, PIPE6400, LuF127, Еmu, состоящая из полиэтиленоксидных блоков (таблица 3.7), способна к сильной гидратации, что приводит к проникновению в ядро мицеллы воды [29], также способствующей агрегации H_2TBAC . В противоположность этому высокая липофильность макромолекул, таких как CrEL, обеспечивает хорошее экранирование H_2TBAC от взаимодействий с водой.

Особого внимания заслуживает PIPE6400 (рисунок 3.18б), в котором со временем, по всей видимости, меняется упаковка молекул ПАВ, образующих мицеллу; при этом изменяется спектр солюбилизованного H_2TBTAC : в нем начинает выделяться главный максимум Q -полосы и частично ее вторая составляющая.

Некоторые авторы [29] связывают способность НПАВ препятствовать агрегации водонерастворимых порфириноподобных соединений главным образом с гидрофобностью ПАВ, численно выражающейся значением ГЛБ. Проведенное нами исследование говорит о неполноте данного вывода. Попарное сравнение НПАВ с одинаковой структурой, но разным ГЛБ, показало отсутствие корреляции степени агрегации солюбилизата с численным значением ГЛБ. Например, в растворах АО7 (ГЛБ 12) и АО11 (ГЛБ 14), спектры H_2TBTAC должны различаться, но фактически они полностью идентичны по форме, их оптические плотности в максимуме полосы Q_1 близки (таблица 3.7). Если исходить из предположения, что чем выше гидрофобность ПАВ, тем в более мономерной форме находится солюбилизат [29], то для H_2TBTAC в растворе ТО10 (ГЛБ 13,5) интенсивность поглощения должна быть выше, чем для ТО20 (ГЛБ 16,5), но экспериментальные данные свидетельствуют об обратном (таблица 3.7). Кроме того, как уже говорилось выше, H_2TBTAC в растворах PIF68 (ГЛБ 29), PIPE6400 (ГЛБ 13,4) и LuF127 (ГЛБ 18-23) имеет спектры поглощения, соответствующие спектрам агрегата. При сравнении спектров H_2TBTAC в НПАВ с одинаковым ГЛБ, но разной структурой (XR80 и АО11, ГЛБ 14), оказалось, что H_2TBTAC агрегирован в XR80 практически полностью, а в АО11 лишь частично (таблица 3.7).

Кроме того, большое влияние на мономерность солюбилизата в мицеллах НПАВ оказывает сама структура ТАС. Введение периферических заместителей может существенно уменьшить взаимодействия по π - π -типу и сохранить мономерность ТАС в ядре мицеллы НПАВ. Судя по данным таблицы 3.4, H_2 -1,2-NfTAC сильнее всего склонен к агрегации в растворе 4% CrEL, а наиболее мономеризованы H_2TBT^cAC и H_2TACPh_6 . Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с выводами, которые можно сделать, рассматривая структуру

молекул ТАС (рисунок 2.1, таблица 2.1). Так, H_2TBTA^tAC имеет три объемистых трет-бутильных заместителя, препятствующих сближению его макроциклов. H_2TACPh_6 в свою очередь имеет шесть попарно *орто*-расположенных фенильных заместителя, способных к свободному вращению, что создает стерические затруднения для образования агрегатов по π - π -типу. В то же время молекулы H_2TBTAC и $H_2-1,2-NfTAC$ обладают геометрией, близкой к планарной, что наоборот способствует π - π -взаимодействию между их макроциклами. $H_2(3PhS)_3TBTAC$ занимает промежуточное положение по склонности к агрегации, так как, несмотря на стерические препятствия, создаваемые $-SPh$ группой, она так же может приводить в определенных положениях к увеличению π - π -взаимодействия.¹

Таким образом, в исследуемых системах имеет место конкуренция сил межмолекулярного взаимодействия между солюбилизированным ФС, НП АВ и растворителем, поэтому представляется возможным лишь указать совокупность структурных особенностей строения НП АВ, влияющих на мономерность гидрофобного ФС и его склонность к агрегации в их растворах.

3.2.5 Изучение кинетики окисления ТАС, солюбилизированных в растворах НП АВ

Ранее мы упоминали, что в некоторых случаях достаточно сложно объяснить падение оптической плотности растворов при хранении исходя только из теории агрегации (см. раздел 3.2.3). В то же время широко известен факт окисления порфиразинов в водных растворах. Моделирование окисления ТАС при взаимодействии с перекисью бензоила позволило выделить среди исследуемых соединений наиболее склонные к окислению, а именно H_2TBTAC , H_2TBTA^tAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ (см. раздел 3.1.4). Ввиду высокой устойчивости к окислению

¹ Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Солюбилизация водонерастворимых замещенных тетраазахлоринов в водных растворах неионогенного ПАВ Cremophor EL // Химическая технология. 2014. № 1. С. 16-24.

перекисью бензоила $H_2-1,2-NfTAC$ и H_2TACPh_6 изучение их окислительной деструкции в растворах НПAB не проводили. Кроме того, важным вопросом является выяснение устойчивости TAC к окислению в зависимости от степени агрегации.

Окисление наиболее неустойчивого H_2TB^tTAC в 2,67% CrEL при комнатной температуре 0,01 М раствором $K_2S_2O_8$ показало незначительное падение концентрации ФС (рисунок 3.19а, б). Поэтому для интенсификации окисления реакцию взаимодействия TAC с $K_2S_2O_8$ проводили при нагревании, что значительно увеличило скорость окисления в результате ускорения химических и массообменных процессов. Получить константы окисления оказалось достаточно сложной задачей в связи с низкой скоростью окисления при комнатной температуре и большой погрешностью в эксперименте при нагревании.

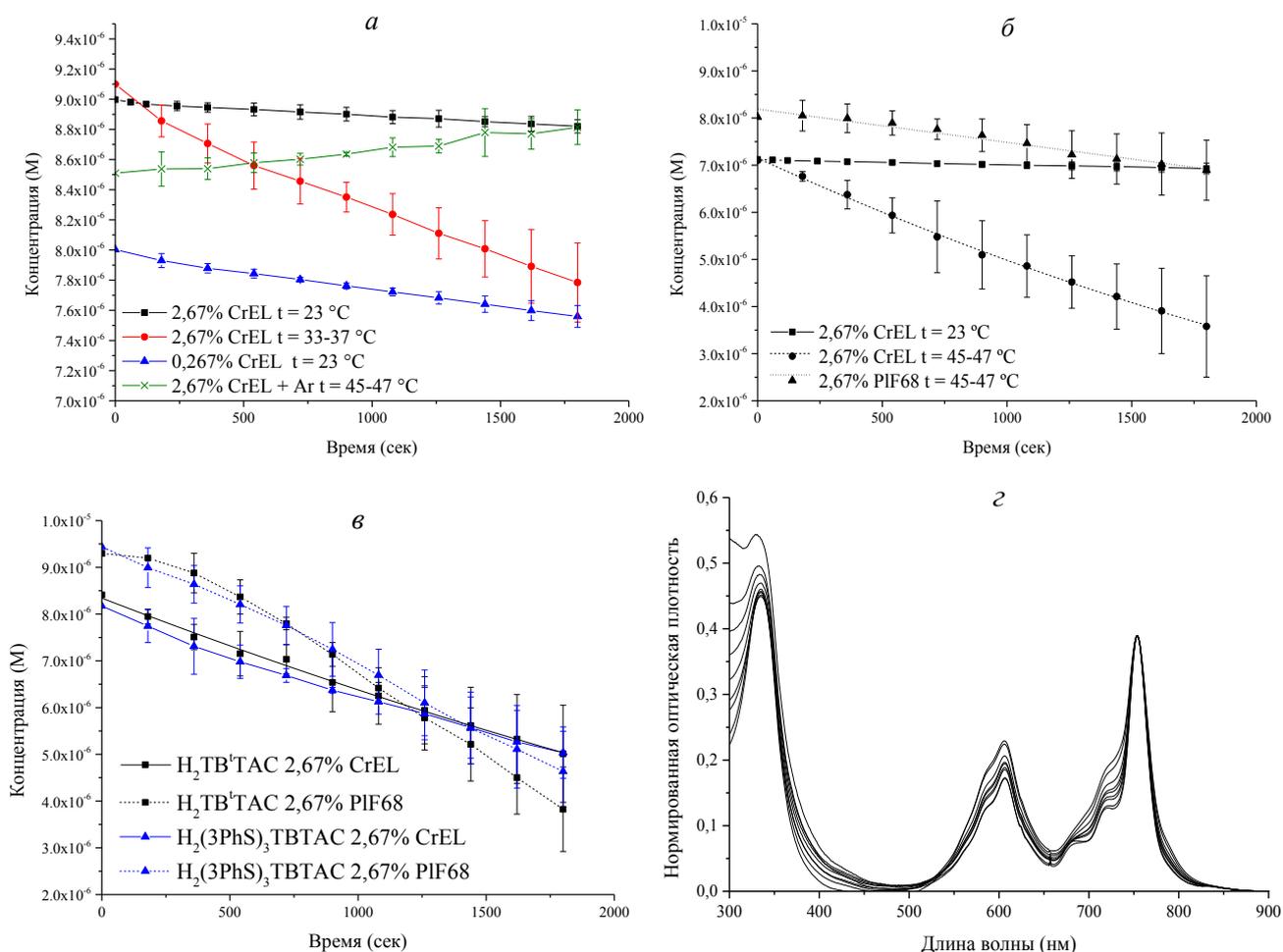


Рисунок 3.19 – Кинетические кривые окисления TAC, солюбилизированных в 4% CrEL и PIF68, 0,01 М раствором надсернистого калия (а – окисление H_2TB^tTAC в различных условиях, б, в – окисление мономеров и агрегатов H_2TB^tTAC , $H_2(3PhS)_3TBtTAC$ и H_2TB^tTAC при $t = 45-47$ °С, г – изменение ЭСП H_2TB^tTAC в 4% PIF68 при окислении (спектры нормированы на одну величину оптической плотности при 754 нм)).

Уменьшение количества мицеллярной фазы в 10 раз (до 0,267% CrEL) не привело к интенсификации процесса окисления, что видно при сравнении наклонов кинетических кривых на рисунке 3.19а. Нагревание раствора H_2TB^tTAC в 2,67% CrEL, предварительно барботированного аргоном, без $K_2S_2O_8$ не вызвало деструкции H_2TB^tTAC вовсе. Таким образом, H_2TB^tTAC не разрушается при нагревании до температуры 45-47 °С.

Было установлено, что скорость окислительной деструкции агрегатов H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ в растворе PIF68 сравнима со скоростью окисления их мономеров в CrEL (рисунок 3.19в). Для кинетических кривых окисления агрегатов H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ наблюдался обратный наклон, особенно заметный для H_2TB^tTAC . Это говорит об увеличении ϵ на аналитической длине волны при окислении, что подтверждается изменением формы их ЭСП, а именно появлением колебательных спутников полосы Q_1 , характерных для мономера (рисунок 3.19г). Поэтому дезагрегация TAC при окислении их агрегатов приводит к появлению ошибки при оценке изменения концентрации TAC. Установлено, что нагревание растворов TAC в PIF68 до 45-47 °С не приводит к диссоциации агрегатов TAC, поэтому дезагрегация происходит именно по причине взаимодействия агрегатов TAC с окислителем.

Скорость окисления агрегатов H_2TBTAC в PIF68 оказалась значительно ниже скорости окисления его мономеров (рисунок 3.19б), что заметно даже с учетом высокой погрешности измерений. Вероятно, плотная упаковка макроциклов H_2TBTAC в агрегате, близкая к кристаллической, создает стерические препятствия для взаимодействия с окислителем.

Таким образом, проведенные эксперименты показали склонность мономеров и агрегатов H_2TBTAC , H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TBTAC$ к окислению, особенно при увеличении температуры, что имеет практическое значение для выбора условий хранения растворов. Важно отметить, что чем более мономеризован H_2TBTAC в растворе НПАВ, тем больший вклад в падение оптической плотности исследуемых растворов вносит его деструкция.

3.3 Исследование агрегации в конденсированном состоянии

Техника выполнения эксперимента позволяет получить на пластинке КВг пленку из кристаллов ТАС путем испарения растворителя из нанесенных на пластинку растворов ТАС. Преимущество данного метода по сравнению с методом регистрации спектров в таблетке КВг заключается в большей однородности полученного слоя кристаллов, что уменьшает искажения в ЭСП. Применение этого метода регистрации ЭСП агрегатов ТАС выявило большое сходство электронных спектров кристаллов ТАС (рисунок 3.20) и агрегатов в бинарных смесях растворителей (рисунок 3.3). Все спектры ТАС в конденсированном состоянии по формальным признакам можно отнести к *face-to-face* агрегатам. Таким образом, полученные данные подтвердили ранее высказанное предположение о частичной кристаллизации ТАС при формировании агрегатов высокого порядка в бинарных смесях растворителей или растворах PIF68 (см. раздел 3.2.2).

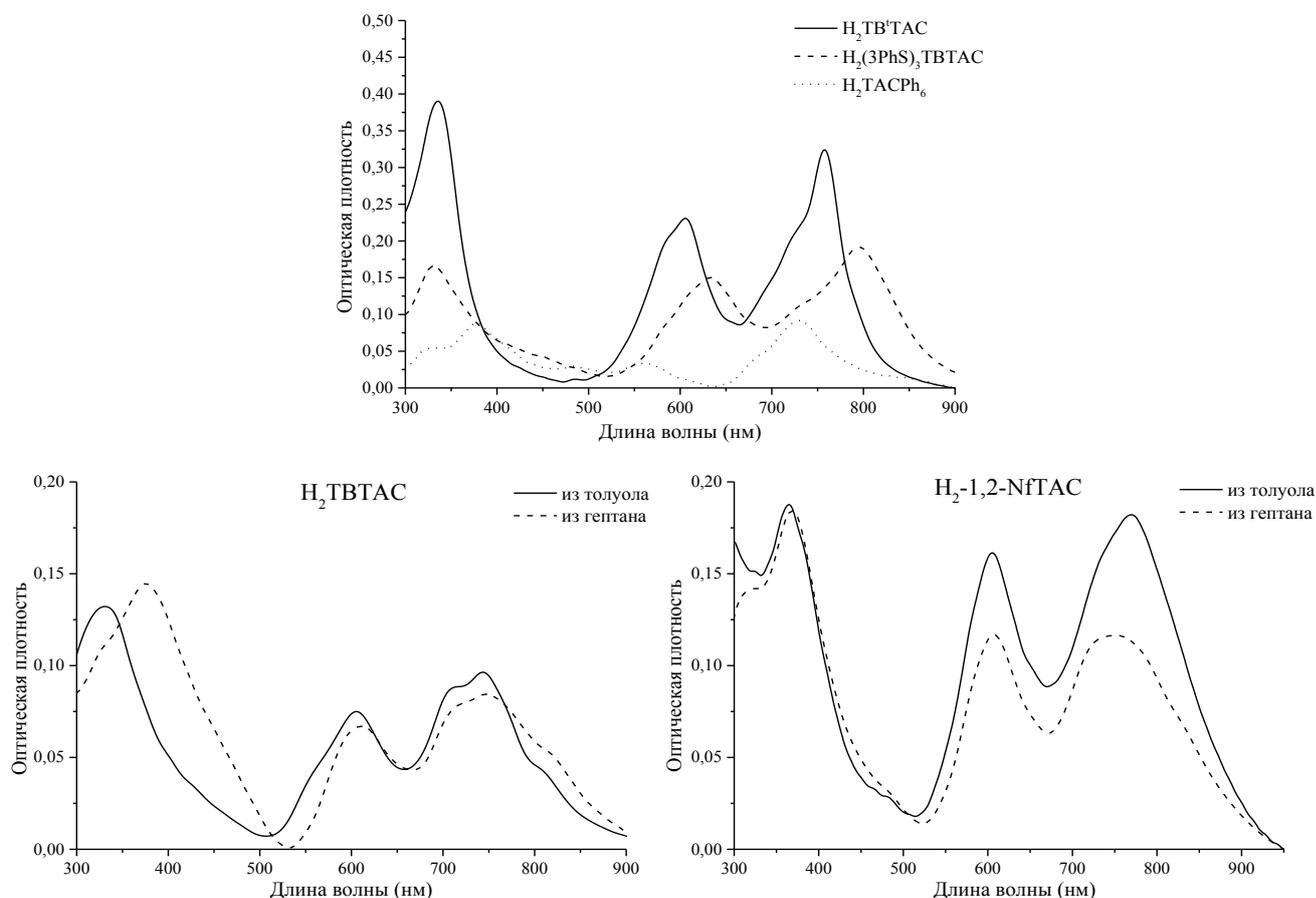


Рисунок 3.20 – ЭСП ТАС в конденсированном состоянии в слое на пластинке КВг.

В то же время ЭСП кристаллов ТАС и агрегатов в бинарных смесях растворителей имеют ряд отличий. В первую очередь они связаны с отсутствием фактора сольватации для кристаллов, который вносит огромный вклад в изменение энергии возбужденного состояния молекул. Поэтому нет смысла сравнивать значения максимумов полос поглощения для агрегатов в растворах и в конденсированном состоянии в слое на пластинке КВr. Кристаллизация из толуола, где все ТАС обладают высокой растворимостью и мономерны в широком интервале концентраций, и гептана, в котором ТАС растворимы только при нагревании и с применением соникации, но имеют спектры мономеров, привела к появлению в некоторых случаях различий в ЭСП одних и тех же ТАС.

ЭСП кристаллов H_2TB^tTAC , $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ и H_2TACPh_6 (рисунок 3.20), полученные при испарении толуола и гептана, практически идентичны по форме, что, вероятно, связано с присутствием объемистых периферических заместителей в молекулах данных ТАС, наличие которых уменьшает количество возможных пространственных конфигураций *face-to-face* агрегатов, из которых состоят кристаллы [40]. Стоит отметить чрезвычайно плохую растворимость H_2TACPh_6 в гептане, что затруднило получение равномерного слоя на пластинке КВr.

Спектры кристаллов H_2TB^tTAC и $H_2-1,2-NfTAC$ (рисунок 3.20), полученных из толуола и гептана, заметно отличаются друг от друга. Спектр агрегатов H_2TB^tTAC , кристаллизованных из толуола схож по форме со спектром, полученным в бинарных смесях полярных растворителей (рисунок 3.3), и имеет плечо в области 800-815 нм. Отсутствие объемистых периферических заместителей приводит к формированию *face-to-face* агрегатов из молекул данных ТАС под разным углом вращения при параллельном расположении их плоскостей относительно друг к другу. Не исключено, что может происходить изменение угла между осью, перпендикулярной плоскости макроцикла и линией, соединяющей центры двух макроциклов. Все это приводит к формированию полиморфного кристалла. Вероятно, разная скорость испарения гептана и толуола и приводит к получению конденсированной фазы с различной полиморфностью, в то время, как при агрегации в бинарных смесях полярных растворителей (см. раздел 3.1.1) и в PIF68 (см. раздел 3.2.2), наблюдается более равномерный процесс перехода H_2TB^tTAC и $H_2-1,2-NfTAC$ в конденсированное состояние.

3.4 Влияние внешних факторов на изменение степени агрегации ТАС в растворах НПАВ

3.4.1 Изучение агрегации методом ФКС¹

Ряд авторов [29, 69, 82, 83] использует метод динамического светорассеяния, или фотон-корреляционной спектроскопии (ФКС), чтобы показать изменение агрегационного поведения водорастворимых порфиринов в растворах ПАВ. Аналогов подобных исследований для водонерастворимых порфиринов в литературе не обнаружено. Сложность изучения растворов НПАВ состоит в том, что большинство исследованных НПАВ являются ВМС, склонными кроме всего прочего к изменению конформации и обладающими длинными гидрофильными хвостами, которые к тому же по-разному гидратируются. То есть в растворах исследуемых НПАВ отсутствуют частицы с постоянными гидродинамическими радиусами, что усложняет исследование данных систем. Изучение растворов исследуемых НПАВ методом ФКС показало, что при концентрациях близких к ККМ регистрируемый сигнал оказывается слишком низким, что приводит к большим погрешностям при определении гидродинамических радиусов.

На рисунке 3.21 представлены полученные гистограммы распределения мицелл по гидродинамическим радиусам в растворах ряда НПАВ до и после солубилизации в них одинакового количества H_2TBTC . При солубилизации H_2TBTC в растворе $CrEL$ (рисунок 3.21*a*) наблюдается значительное уширение профиля распределения по размерам мицелл. В растворах $Emi3$ (рисунок 3.21*b*) после солубилизации отмечается расщепление профиля распределения на две составляющие: с размерами до 10 нм, что может соответствовать мицеллам с мономером H_2TBTC , и с размерами порядка 40-70 нм, что, вероятно, относится к мицеллам с агрегатами ФС. Несмотря на фильтрование растворов через

¹ Автор благодарит н.с. лаборатории лазерной биоспектроскопии ИОФ РАН, к.ф.-м.н. Рябову А.В. за помощь в проведении исследования мицеллярных систем методом ФКС.

мембранный фильтр 0,22 мкм в процессе их приготовления в отдельных случаях, например, в растворе PIF68 (рисунок 3.21б), после солубилизации H_2TBAC отмечается появление структур с гидродинамическими радиусами порядка 0,7 мкм. Учитывая, что в растворе PIF68 H_2TBAC обычно присутствует в виде агрегатов, данный факт может свидетельствовать об укрупнении агрегатов со временем, перестройке и укрупнении мицелл с образованием структур, подобных глобулам.

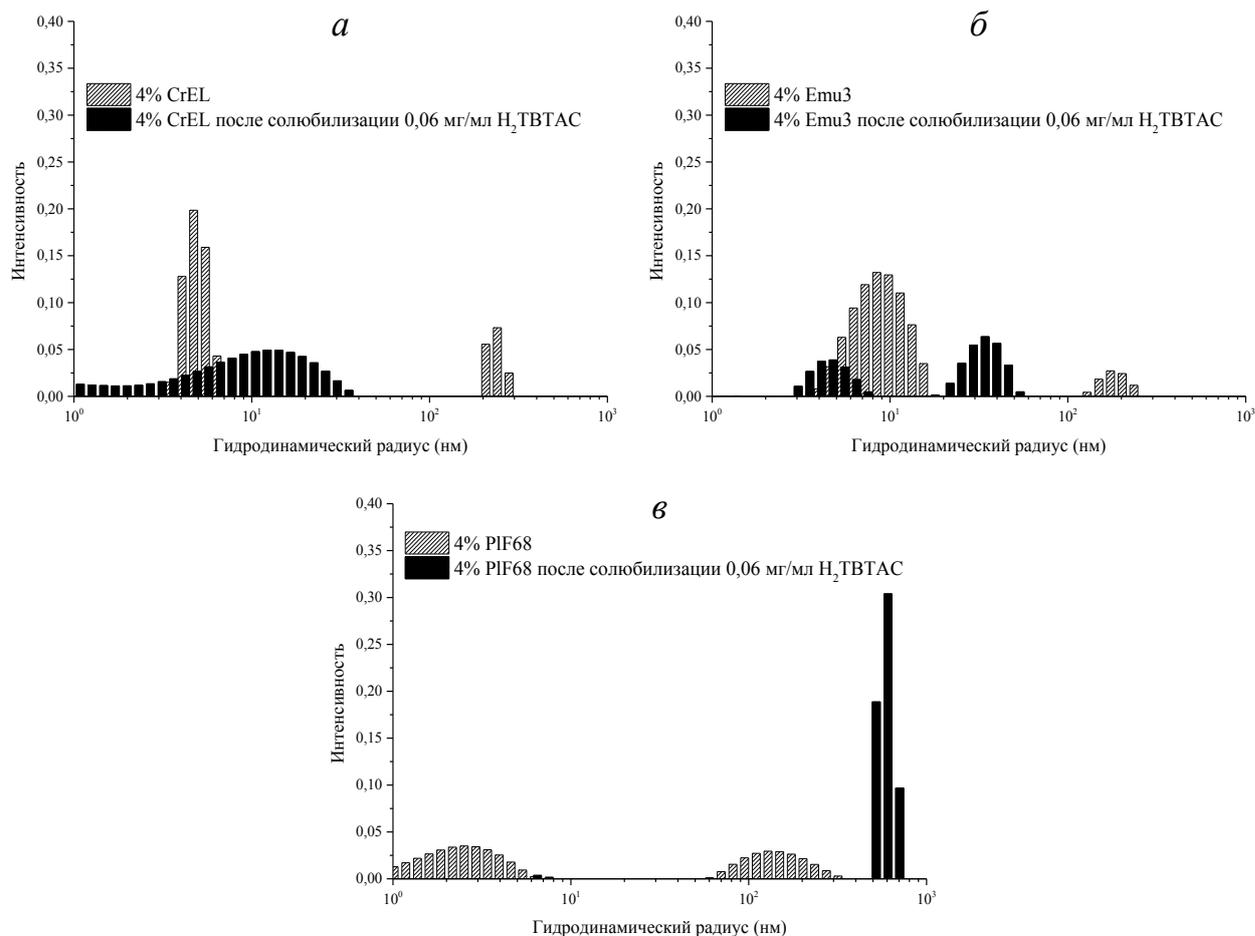


Рисунок 3.21 – Изменение распределения мицелл различных НПВВ по гидродинамическим радиусам при солубилизации в них H_2TBAC .

3.4.2 Агрегации ТАС в растворах НПВВ при нагревании

Известно, что размер, форма мицелл и ряд коллоидно-химических характеристик ПАВ зависит от температуры. В частности, для водных растворов НПВВ характерно снижение ККМ с ростом температуры. Именно при

концентрации ПАВ в растворе выше ККМ проявляется их способность к солюбилизации. Особенность фазовой диаграммы НПАВ такова, что при определенной температуре (температуре помутнения) коллоидная система испытывает фазовое разделение, результатом которого является помутнение раствора НПАВ [147]. Образование новой фазы прежде всего связано с уменьшением растворимости НПАВ при температуре помутнения. Этот эффект мы использовали для изменения степени агрегации исследуемых ТАС, солюбилизированных в 4% Tw80, который был выбран в качестве модельного.

При концентрации $1,18 \cdot 10^{-4}$ М ТАС в 4% растворе Tw80 находятся в частично агрегированной форме. Предполагалось, что уменьшение растворимости Tw80 в воде при температуре помутнения увеличит гидрофобные взаимодействия между данным НПАВ и ТАС, что приведет к дезагрегации последних и изменению их спектральных свойств. Спектры всех ТАС (рисунок 3.22), солюбилизированных в 4% растворе Tw80, после нагревания до температуры помутнения показали изменения, характерные для агрегации ТАС, описанной ранее (см. раздел 3.2.2).

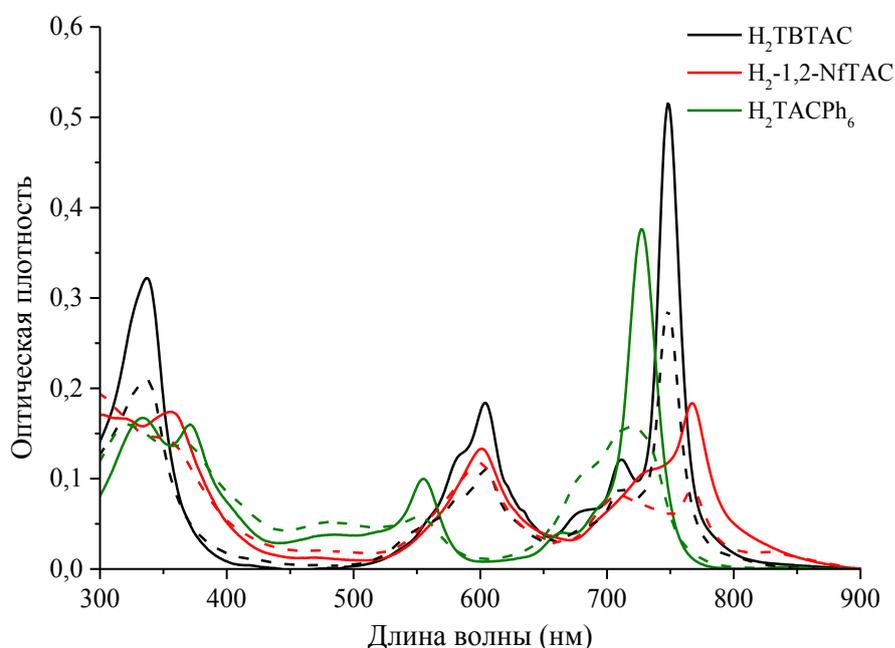


Рисунок 3.22 – ЭСП, отражающие изменение степени агрегации ТАС ($1,18 \cdot 10^{-4}$ М), солюбилизированных в 4% Tw80, после нагревания раствора до температуры помутнения ($l = 0,05$ см, сплошная – до нагревания, пунктир – после нагревания).

Таким образом, межмолекулярные взаимодействия ТАС по π - π -типу преобладают над гидрофобными взаимодействиями ТАС и НПАВ при перестройке мицелл Tw80 в результате нагревания. При нагревании H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ в Tw80 изменения формы спектров не наблюдалось; было отмечено лишь общее падение оптической плотности растворов, связанное, вероятно, с окислительной деструкцией данных ТАС.

Исследование коллоидных растворов 4%-ого Tw80 с солюбилизированными ТАС, проведенное с помощью метода динамического светорассеяния, показало, что после нагревания растворов до температуры помутнения Tw80, приводящего к агрегации ТАС, среднечисленный гидродинамический радиус мицелл увеличивается, а форма распределения меняется (рисунок 3.23).

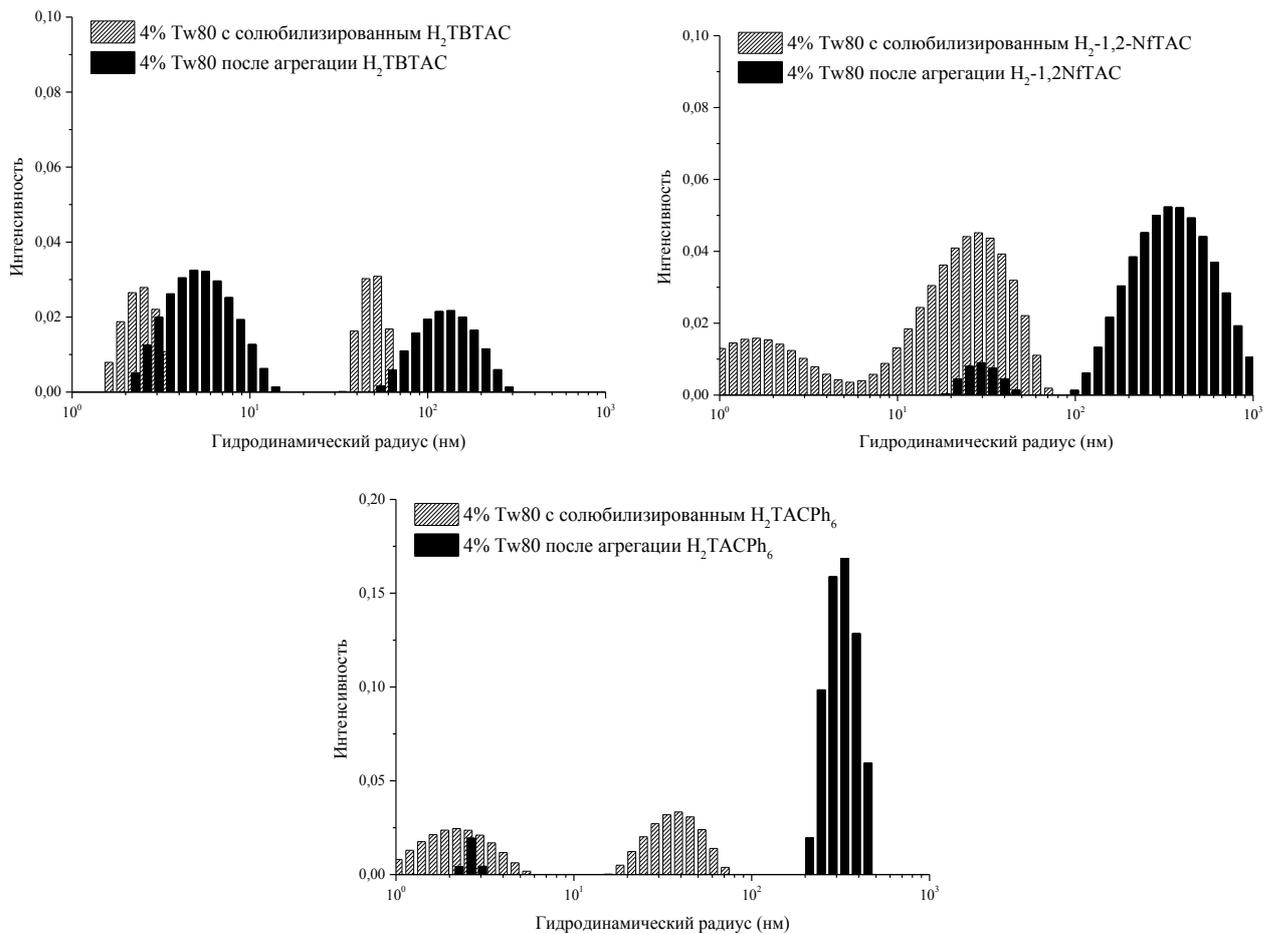


Рисунок 3.23 – Распределение мицелл Tw80 по размерам до и после агрегации ТАС, солюбилизированного в них.

Нельзя однозначно утверждать, что именно агрегация ТАС приводит к увеличению гидродинамического радиуса мицелл T_w80 , так как размеры мономеров ТАС несравнимы с размерами мицелл НП АВ, а измерить гидродинамические радиусы агрегатов ТАС вне мицеллярных систем не представляется возможным. Вероятнее всего полученные результаты демонстрируют перестройку мицелл, следствием которой является агрегация солубилизированных ТАС. Таким образом, динамичность исследуемых коллоидных систем является одним из факторов, приводящих к агрегации солубилизированных ТАС.

3.4.3 Влияние изменения состава композиции ТАС в НП АВ на дезагрегацию ТАС

Было замечено, что при разбавлении концентрированных растворов ТАС в НП АВ меняется их степень агрегации. Данное явление особенно заметно для ТАС, в молекулах которых отсутствуют объемистые периферические заместители ($H_2ТВТАС$ и $H_2-1,2-NfТАС$). Как отмечалось ранее, при агрегации ТАС происходит характерное уменьшение интенсивности поглощения длинноволнового максимума Q -полосы. Как видно из гистограмм на рисунке 3.24, разбавление исходных концентрированных растворов $H_2ТВТАС$ в НП АВ водой не вызывает существенного изменения интенсивности поглощения, в отличие от разбавления раствором НП АВ, которое приводит к увеличению мольного отношения НП АВ/ТАС. Подобные изменения в разной степени характерны для всех исследованных ТАС при разбавлении их концентрированных растворов. Вероятно, разбавление растворами НП АВ приводит к перераспределению солубилизата в «новой» мицеллярной фазе. Уменьшение количества ФС в гидрофобном ядре каждой мицеллы приводит к его дезагрегации за счет адсорбции на поверхности агрегатов гидрофобных «хвостов» НП АВ. Увеличение мономерности ТАС отмечается по изменению формы спектров и увеличению интенсивности поглощения (рисунок 3.25).

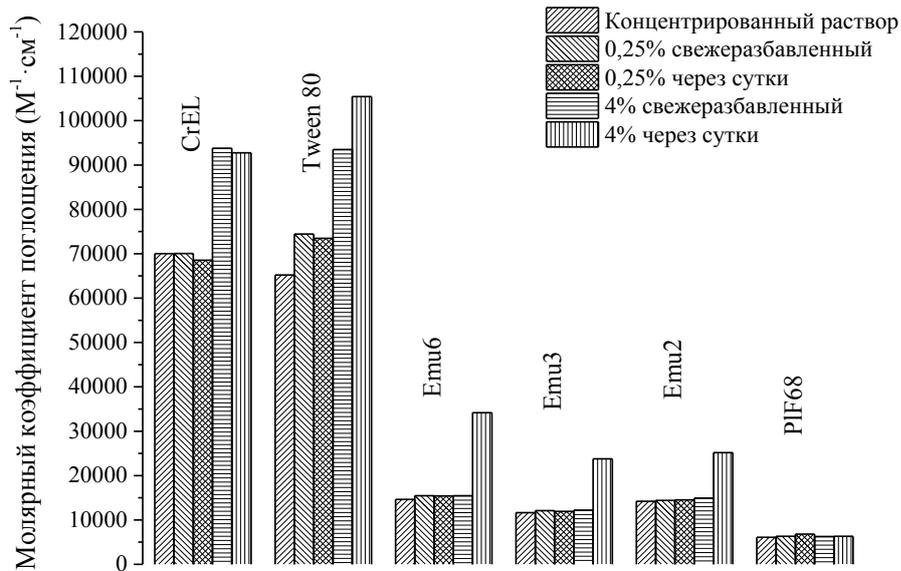


Рисунок 3.24 – Изменение интенсивности поглощения при 748 нм $H_2ТВТАС$, солюбилизированного в растворах различных НПВВ, при разбавлении.

При определенном соотношении между ПАВ и солюбилизатором (например, 10^{-6} М $H_2ТВТАС$ в 4% CrEL) можно добиться полной мономеризации последнего. Данный процесс достаточно медленный, поэтому для сильно агрегированных ТАС (например, $H_2-1,2-NfTAC$ и H_2TACPh_6) дезагрегация наблюдается только спустя сутки после разбавления.

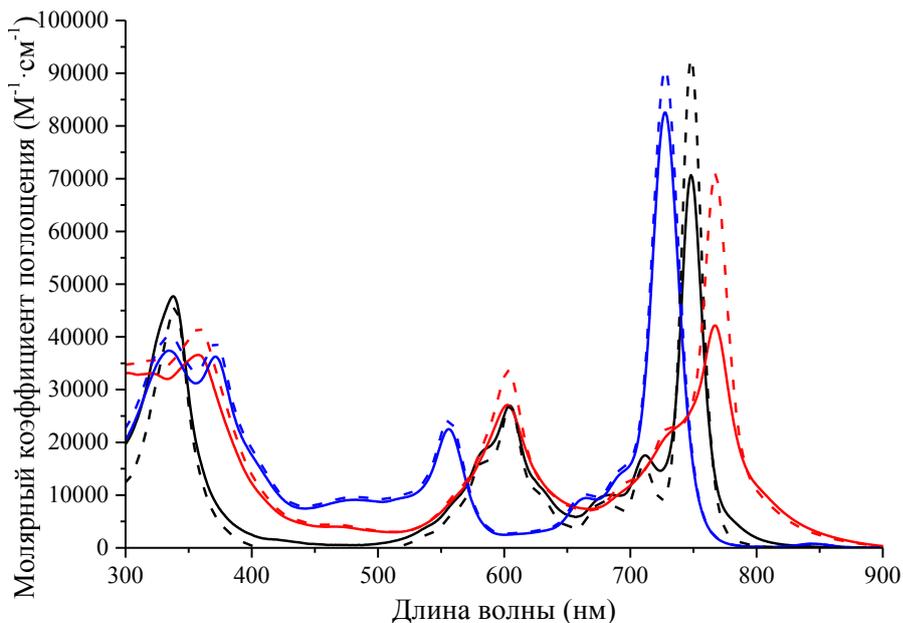


Рисунок 3.25 – Спектры поглощения исходных концентрированных растворов ТАС (черн. – $H_2ТВТАС$, красн. – $H_2-1,2-NfTAC$, син. – H_2TACPh_6) в 4% CrEL (сплошная линия) и разбавленных в 16 раз раствором 4% CrEL (пунктир).

В ряде литературных источников высказывается предположение о формировании некоего комплекса между молекулами ПАВ и мономером порфирина [83, 84]. Если силы межмолекулярного взаимодействия, приводящие к образованию этого комплекса преобладают над π - π -взаимодействием макроциклов, то агрегаты ТАС разрушаются.

Из исследованных ТАС наибольшей способностью к дезагрегации в растворах НПАВ при разбавлении обладают H_2TB^tTAC и $H_2-1,2-NfTAC$. Разбавление при существенном увеличении соотношения между ПАВ и солюбилизатором позволяет полностью мономеризовать солюбилизированный ТАС. При концентрации $1,1-1,2 \cdot 10^{-4}$ М H_2TACPh_6 в 4%-ных CrEL и Tw80 находится по большей части в виде мономера, поэтому изменения в форме ЭСП при разбавлении практически не заметны (рисунок 3.25). H_2TB^tTAC и $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ в 4% CrEL и Tw80, как показано ранее (см. разделы 3.2.2, 3.2.3, 3.4.2), обладают высокой степенью мономерности, поэтому их разбавление водой и раствором ПАВ не вызывало ни значительного увеличения интенсивности поглощения, ни изменения формы спектра.

В растворах Emu, несмотря на присутствие некоторого количества агрегата для H_2TB^tTAC , $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ и H_2TACPh_6 , при увеличении отношения Emu/ТАС существенных изменений в ЭСП не наблюдается. Для всех ТАС в PIF68 разбавление водой и раствором ПАВ не приводит даже к заметным изменениям интенсивности поглощения, что свидетельствует о слабой способности данного ПАВ сорбироваться на агрегатах ТАС, вызывая их диссоциацию. Данные наблюдения подтверждает различную способность к гидрофобному взаимодействию НПАВ и агрегатов ТАС.

Было установлено, что добавление НПАВ, препятствующих агрегации исследуемых ФС в полярных средах (например CrEL), в коллоидные системы, где ТАС находятся в полностью агрегированной форме (например в PIF68), приводит к дезагрегации всех ТАС за исключением H_2TACPh_6 (рисунок 3.26).

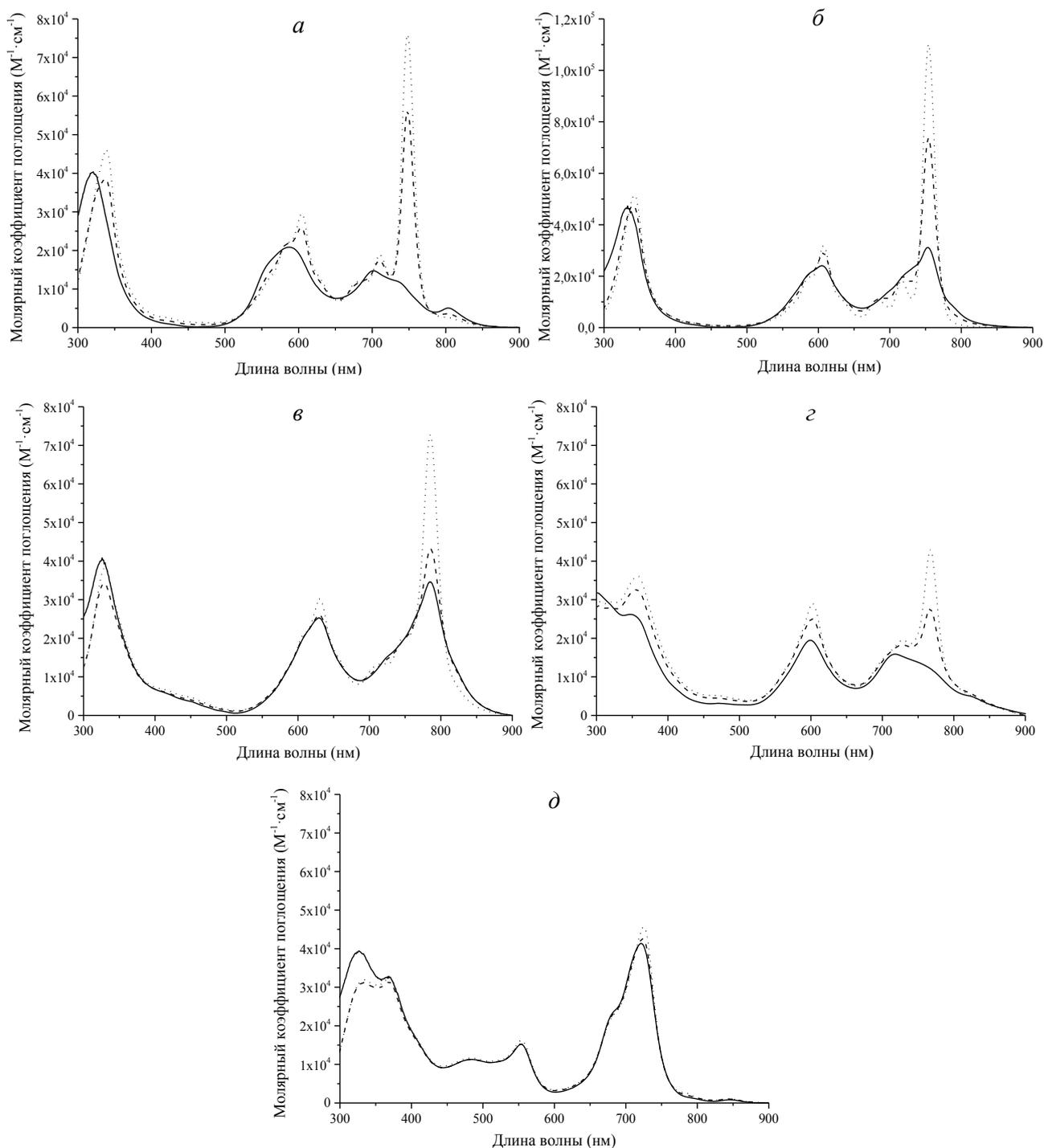


Рисунок 3.26 – Изменение ЭСП ТАС, солюбилизированных в 4% PIF68, при добавлении CrEL: *a* – $H_2ТВТАС$, *б* – $H_2ТВ^tТАС$, *в* – $H_2(3PhS)_3ТВТАС$, *г* – $H_2-1,2-NfТАС$, *д* – $H_2ТАСPh_6$ (сплошная – в 4% PIF68, пунктирная – в 4% PIF68 + 4% CrEL через сутки, точечная – в 4% PIF68 + 4% CrEL через 8 суток).

Для $H_2ТВТАС$, $H_2ТВ^tТАС$ и $H_2(3PhS)_3ТВТАС$ удалось достичь практически полного восстановления формы ЭСП мономера через 8 суток (рисунок 3.26*а-в*). В этом случае дезагрегация ТАС, по-видимому, обусловлена конкурентной

адсорбцией CrEL и PIF68 на их агрегатах. Высокая склонность к π - π -взаимодействию для агрегатов H_2 -1,2-NfTAC, о которой говорилось ранее (см. разделы 3.2.2), затрудняет их диссоциацию при перераспределении солюбилизиата внутри новых мицелл, образованных смесью CrEL и PIF68. При этом, несмотря на появление в спектре полосы, характерной для мономера, полного восстановления формы спектра мономера не наблюдается (рисунок 3.26 ϵ). Сильное межмолекулярное взаимодействие макроциклов H_2 TACPh₆ из-за вероятного образования димеров по типу «ключ-замок» преобладает над гидрофобным взаимодействием с молекулами CrEL, адсорбирующимися на поверхности супрамолекул H_2 TACPh₆, и в конечном счете препятствует мономеризации данного ФС (рисунок 3.26 δ).

Способность CrEL вызывать дезагрегацию H_2 TBTAC была продемонстрирована при добавлении CrEL к агрегатам в смесях полярных растворителей (рисунок 3.27 a). PIF68 в данных системах способствует лишь предотвращению укрупнения агрегатов и их седиментации. Добавлении CrEL к агрегатам H_2 TBTAC так же, как и на рисунке 3.26 a , вызывает изменение формы спектра с появлением соответствующих полос мономера. При добавлении PIF68 отмечено появление слабоинтенсивного длинноволнового максимума Q -полосы (рисунок 3.27 a), что может объясняться совокупным влиянием данного НПАВ и бинарного растворителя на дезагрегацию H_2 TBTAC.¹

Нами была подтверждена возможность дезагрегации H_2 TBTAC в PIF68 при введении со-растворителя, на примере добавления в коллоидный раствор ДМСО, в котором H_2 TBTAC ограниченно растворим (рисунок 3.27 b). Непосредственно после добавления ДМСО в концентрации 60% об. происходит разрушение агрегатов H_2 TBTAC, при добавлении 70% об. и более ДМСО коллоидная система мутнеет и теряет агрегативную устойчивость. Добавление 40% об. и менее ДМСО не вызывает изменений ЭСП по сравнению с раствором H_2 TBTAC, солюбилизированного в PIF68. Было отмечено, что чем больше в растворе

¹ Ластовой А.П., Авраменко Г.В., Лукьянец Е.А. Ассоциация тетраметилтрибензотетразахлорина в водных растворах неионогенных ПАВ. Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. / М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. Т. XXVI. № 2. С. 27-31.

содержится PIF68, тем быстрее происходит потеря коллоидной системой агрегативной устойчивости. Так в системах, содержащих 4, 3 и 2% PIF68 и 60% об. ДМСО, потеря коллоидным раствором агрегативной устойчивости наблюдалась спустя 1, 4 и 6 суток, соответственно.

Наблюдаемые явления связаны со способностью ДМСО сильно гидратироваться в водных растворах, изменяя при этом структуру воды. Такое явление называется гидротропией [148]. При этом уменьшается сродство PIF68 к воде, что вызывает изменение его конформации и приводит к усилению межмолекулярного взаимодействия агрегатов H_2TBTAC и PIF68, в результате чего в растворе появляется незначительное количество мономера H_2TBTAC . Со временем, при достижении термодинамического равновесия (в течение нескольких суток) H_2TBTAC снова агрегирует.¹

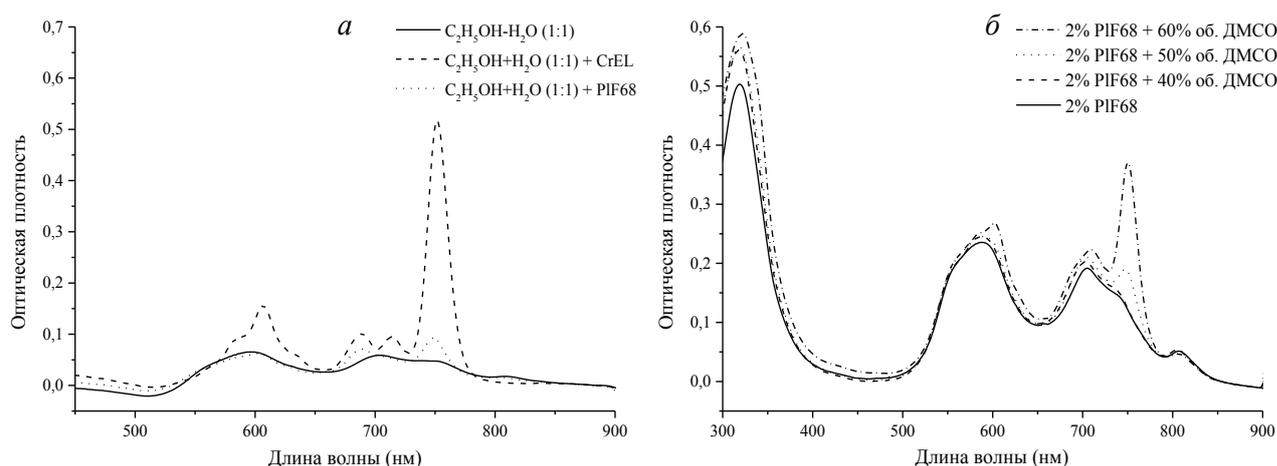


Рисунок 3.27. – Дезагрегация H_2TBTAC в мицеллярных системах: *a* – изменение ЭСП H_2TBTAC в бинарном растворителе $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) при добавлении CrEL и PIF68; *б* – изменение ЭСП H_2TBTAC в растворе PIF68 при добавлении ДМСО.

Солубилизация ТАС в мицеллах НП АВ, а также адсорбция НП АВ на агрегатах ТАС являются сложными массообменными процессами. Мицеллярные системы являются динамическими, что подтверждается перераспределением солубилизата в мицеллах НП АВ со временем и при изменении внешних условий

¹ Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Исследование ассоциации тетраметилтрибензотетраазахлорина в бинарных смесях полярных растворителей и в коллоидных растворах НП АВ // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. №. 1. С. 98-105

(температура, изменение состава системы, добавление со-растворителя и т.п.). Полученные экспериментальные данные подтверждают сделанный ранее вывод о связи динамичности мицеллярных систем с агрегацией солубилизированных ТАС (см. раздел 3.2.4).

3.5 Определение константы димеризации и молярного коэффициента поглощения димера на примере H_2TBAC^1

Предположительно, агрегация ТАС протекает через стадию образования димера. В большинстве случаев для порфиразинов образование *face-to-face* димера сопровождается существенным гипсохромным сдвигом длинноволновой Q -полосы в ЭСП и общим уширением всех полос поглощения [11]. Для *face-to-face* агрегатов ТАС были зарегистрированы спектры, не типичные для димеров [32, 34]. Доказательством образования агрегатов высокого порядка может служить существенное отличие молярного коэффициента поглощения агрегата от ϵ димера.

Отсутствие концентрационно зависимой агрегации ТАС в бензоле и других растворителях сильно затруднило определение ϵ димера. Сольватохромные эффекты и образование агрегатов высокого порядка, приводящее к появлению осадка, препятствуют определению ϵ димера в бинарных смесях полярных и неполярных растворителей.

Предыдущие исследования показали, что ТАС склонны к агрегации в НПАВ, например в CrEL, но увеличение мольного соотношения НПАВ/ТАС в некоторых случаях может приводить к существенной дезагрегации вплоть до образования растворов мономеров (см. раздел 3.4.3). Эти особенности поведения ТАС в растворах НПАВ позволяют применить полуэмпирический метод расчета молярного коэффициента поглощения димера по уравнению (2.2). Наибольшее увеличение ϵ в максимуме полосы Q_1 отмечено при разбавлении растворов

¹ Материал раздела опубликован в статье (Ластовой А.П., Авраменко Г.В. Полуэмпирический метод определения молярного коэффициента поглощения димера тетраметилтрибензотетраазахлорина и констант его димеризации в бинарных смесях растворителей. Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. / М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2013. Т. XXVII. № 2. С. 21-29).

H_2 ТВТАС и H_2 -1,2-NfТАС, солюбилизованных в 4% CrEL (рисунок 3.28). Но в отличие от H_2 -1,2-NfТАС, для H_2 ТВТАС при разбавлении удалось добиться его полной мономеризации. Разбавление растворов H_2 ТВ^tТАС, $H_2(3PhS)_3$ ТВТАС и H_2 ТАСPh₆, солюбилизованных в 4% CrEL, не привело к существенному увеличению ε , функция $\varepsilon = f(1/C_{ТАС})$ близка к прямой, что не позволило использовать полученную зависимость оптической плотности от концентрации для оценки ε их димеров.

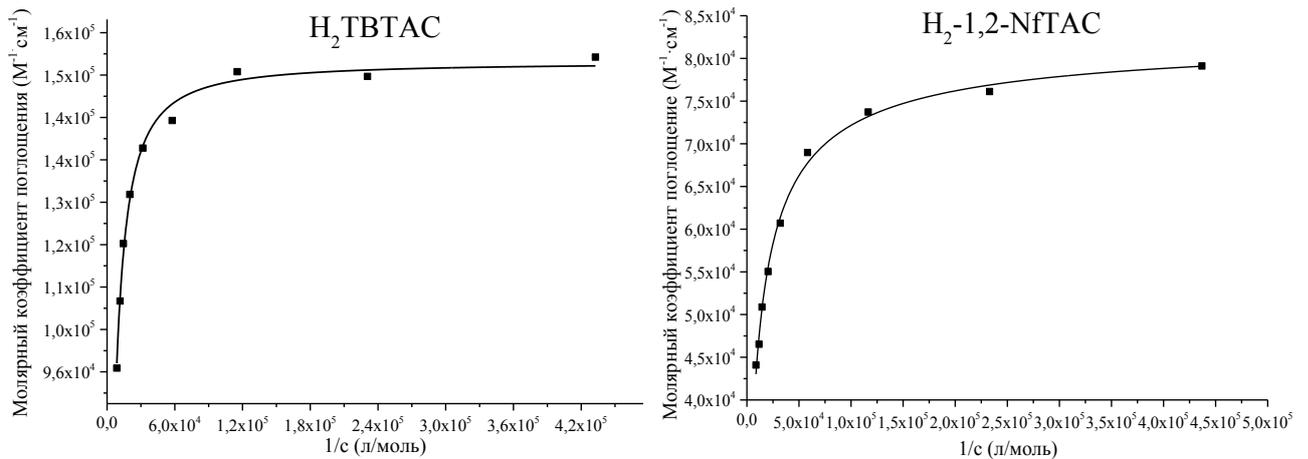


Рисунок 3.28 – Изменение интенсивности поглощения H_2 ТВТАС и H_2 -1,2-NfТАС, солюбилизованных в 4% CrEL, при разбавлении.

При солюбилизации $1,16 \cdot 10^{-4}$ М H_2 ТВТАС в водном растворе 4% (масс/об) CrEL ε в максимуме полосы Q_1 (при 748 нм) равен $96700 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, что меньше его значения в бензоле в 1,5 раза, в то же время форма спектра практически полностью совпадает с формой спектра мономера в бензоле, что свидетельствует лишь о частичной агрегации H_2 ТВТАС. Молярный коэффициент поглощения H_2 ТВТАС, солюбилизованного в 4% PIF68, при 748 нм равен $7150 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, что соответствует ε агрегатов высокого порядка. Таким образом, если в исследуемом растворе H_2 ТВТАС присутствует в виде смеси мономера и димера, то ε димера не может быть больше общего молярного коэффициента поглощения раствора и меньше ε агрегатов высокого порядка.

Из исходного концентрированного раствора H_2 ТВТАС ($1,16 \cdot 10^{-4}$ М) в 4% CrEL готовили ряд разбавленных и через сутки регистрировали оптическую плотность

при длине волны 748 нм. Проведенная аппроксимация зависимости оптической плотности от концентрации H_2TBTAC по уравнению (2.2) с учетом граничных условий при неизвестных параметрах ε_D и K_d и известном ε_M (условно считаем равным ε мономера в бензоле) с высокой точностью позволила описать лишь часть экспериментальной кривой (рисунок 3.29). Вероятно, это связано с образованием агрегатов более высокого, чем димеры, порядка при концентрации H_2TBTAC больше $7 \cdot 10^{-5}$ М, обладающих меньшим ε по сравнению с димерами и сильнее снижающих общую оптическую плотность раствора. В результате был вычислен ε димера, который составил $29600 \pm 3500 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, а константа димеризации H_2TBTAC в 4% CrEL $2840 \pm 120 \text{ л/моль}$ ($\lg K_d = 3,45$).

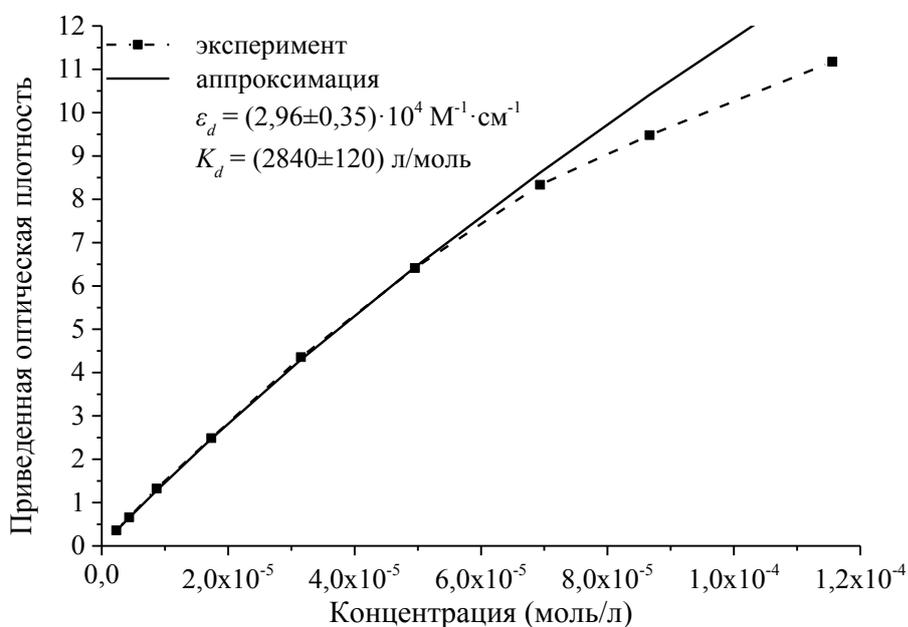


Рисунок 3.29 – Зависимость приведенной оптической плотности H_2TBTAC , солюбилизированного в 4% CrEL, от концентрации.

Исследование поведения H_2TBTAC в бинарных растворителях разного состава позволяет продемонстрировать влияние специфической сольватации на агрегацию H_2TBTAC . Полученное значение ε_D можно использовать для оценки порядка констант димеризации H_2TBTAC в бинарных смесях растворителей. Раствор H_2TBTAC в бензоле с концентрацией $1,01 \cdot 10^{-4}$ М титровали метанолом и ацетонитрилом, регистрируя при этом приведенную оптическую плотность в длинноволновом максимуме Q -полосы. Как видно из графиков зависимости

относительной концентрации мономера от диэлектрической проницаемости, отражающей состав бинарного растворителя, (рисунок 3.30) добавление в систему протонодонорного CH_3OH приводит к более быстрому падению концентрации мономера. В то же время, добавление электронодонорного CH_3CN вызывает не столь быструю агрегацию, как в случае с метанолом. Исходя из предположения, что в исследованных смесях бинарных растворителей установлено равновесие мономер-димер, можно рассчитать константы димеризации для каждой из систем растворителей. Зависимость, представленная на рисунке 3.31, является нелинейной, что не характерно для систем мономер-димер [108].

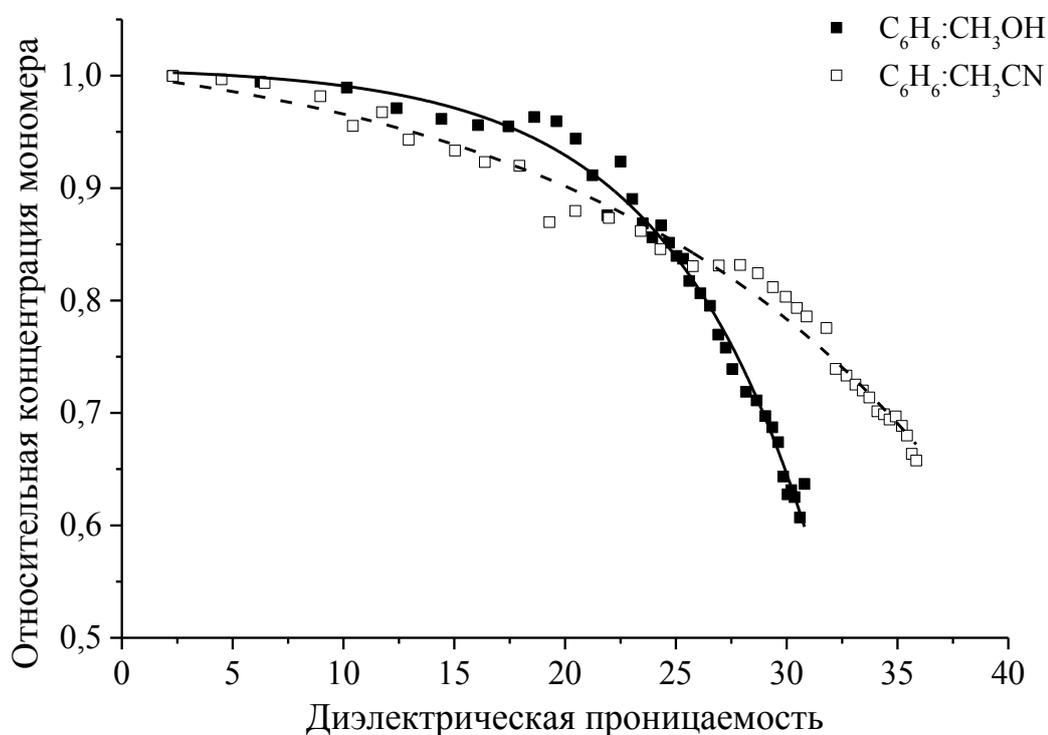


Рисунок 3.30 – Изменение относительной концентрации мономера с ростом диэлектрической проницаемости бинарного растворителя.

Из графиков на рисунке 3.30 очевидно, что при диэлектрической проницаемости менее 10 $\text{H}_2\text{ТВТАС}$ находится преимущественно в форме мономера, поэтому при расчете констант димеризации данная область не учитывается. Оставшуюся область кривой на рисунке 3.31 можно разбить на два участка, границы которых различаются в системах $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CH}_3\text{OH}$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CH}_3\text{CN}$.

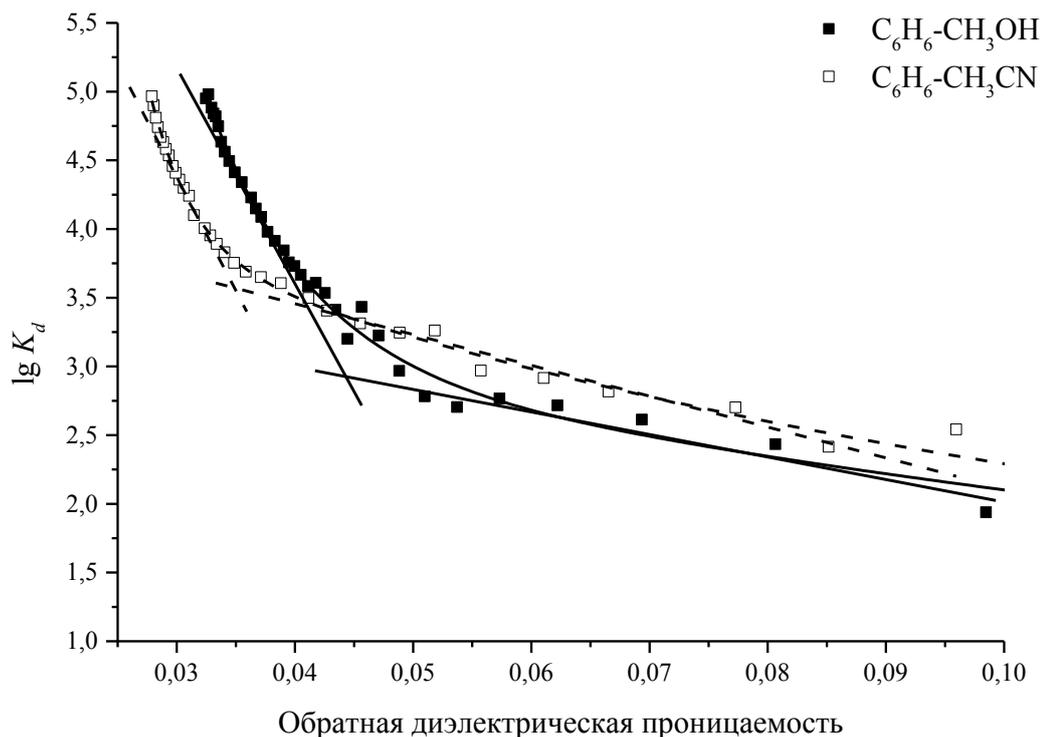


Рисунок 3.31 – Зависимость константы димеризации от диэлектрической проницаемости бинарного растворителя.

Предполагается, что в данных смесях растворителей H_2TBAC формирует равновесные системы смешанного состава (мономер, димер, агрегаты высокого порядка), в составе которых преобладает та или иная форма. Соответственно, такие системы уже не могут быть аппроксимированы уравнением второго порядка. В связи с этим, вероятно, только область значений диэлектрической проницаемости от 10 до 22 для бинарной смеси $C_6H_6-CH_3OH$ и от 10 до 28 для $C_6H_6-CH_3CN$ соответствует области существования димера. По всей видимости, формированию агрегатов высокого порядка способствует специфическая сольватация димеров H_2TBAC координирующими растворителями (CH_3OH , CH_3CN), причем протонодонорный метанол сольватирует H_2TBAC эффективнее, что приводит к более быстрому формированию агрегатов и падению интенсивности поглощения (рисунок 3.30).

3.6 Исследование фотохимических свойств ТАС¹

3.6.1 Флуоресценция ТАС в бензоле

При возбуждении Q_2 -полосы ТАС в бензоле наблюдается однополосный спектр флуоресценции (рисунок 3.32), который соответствует 0-0 переходу. Невысокие значения Φ_f ТАС (таблица 3.8) свидетельствуют о большой доле безызлучательных переходов, среди которых могут быть переходы в триплетное состояние, предшествующее генерации синглетного кислорода.

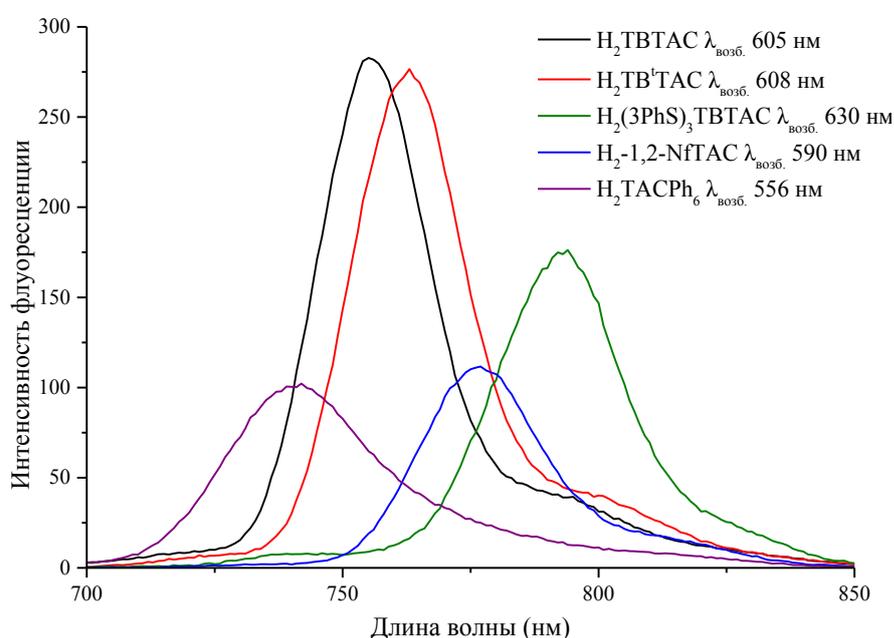


Рисунок 3.32 – Спектры флуоресценции ТАС в бензоле.

Расширение π -системы в $H_2(3PhS)_3TAC$ и $H_2-1,2-NfTAC$ приводит к уменьшению Φ_f , что хорошо согласуется с литературными данными (например, для безметального фталоцианина (H_2Pc) $\Phi_f = 0,43$, а для тетра-(трет-бутил)-тетранафтопорфирина Φ_f уменьшается до 0,19 [149]). Данный факт, вероятно, связан с диссипацией энергии возбужденного состояния посредством переходов между колебательными уровнями. Потеря симметрии молекулами ТАС приводит к падению Φ_f по сравнению с тем же H_2Pc , о чем также свидетельствуют данные Φ_f

¹ Автор благодарит руководителя научной части Долгопрудненской площадки ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», д. х. н. Кузнецову Н.А. за полезную дискуссию.

производных хлорина (Φ_f Chlp₆-Me₃ в толуоле 0,19 [150]). Введение периферических заместителей в молекулу H₂TBTAC как и расширение π -системы приводит к увеличению стоксового сдвига.

Таблица 3.8 – Фотохимические характеристики TAC в бензоле.

TAC	Φ_f^1	λ_{\max} флуоресценции, нм	Стоксов сдвиг, см ⁻¹	Φ_{Δ}	Φ_{IC}	$\Phi_{p,}$ ·10 ⁵
H ₂ TBTAC	0,160	755	124	0,28	0,56	1,69
H ₂ TB ^t TAC	0,180	763	156	0,23	0,59	2,98
H ₂ (3PhS) ₃ TBTAC	0,110	794	176	0,21	0,68	0,73
H ₂ -1,2-NfTAC	0,135	777	168	0,35	0,51	0,03
H ₂ TACPh ₆	0,080	742	278	0,70	0,22	<0,02

Полученные значения стоксовых сдвигов (таблица 3.8) характерны для порфиразинов, однако, они превышают найденные для H₂TBTAC и H₂-1,2-NfTAC в поливинилбутирале (90 и 70 см⁻¹, соответственно) [122]. Считается, что на изменение стоксового сдвига влияет жесткость макроцикла: чем более жесткая молекула, тем меньше стоксов сдвиг [123]. Таким образом, разница в значениях стоксового сдвига, найденных нами и в работе [122], может быть объяснена уменьшением жесткости молекулы TAC в бензоле по сравнению с полимерной пленкой. Данное обоснование подтверждает выводы о влиянии вязкости среды на стоксов сдвиг, сделанные в разделе 3.2.2. Кроме того, полученные значения Φ_f подтверждают сделанные в [122] выводы о том, что конденсация ароматических колец с пиррольными фрагментами макроцикла TAC уменьшается вероятность безызлучательной дезактивации нижнего возбужденного электронного состояния в соответствующих переходах $S_1 \rightarrow S_0$ и $S_1 \rightarrow T_1$.

¹ Автор выражает благодарность ст. н. с. лаборатории 3-1 ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», к. х. н. Сливке Л.К. за помощь в определении Φ_f .

3.6.2 Квантовые выходы генерации синглетного кислорода ТАС в бензоле

Перенос энергии между триплетным возбужденным состоянием ФС и основным состоянием молекулярного кислорода приводит к переходу последнего в синглетное возбужденное состояние. Анализ значений Φ_{Δ} ТАС в бензоле (таблица 3.8) показал, что наибольшим $\Phi_{\Delta}(0,7)$ обладает H_2TACPh_6 , в то время как Φ_{Δ} других ТАС значительно ниже, особенно для $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ и $\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TB}^t\text{TAC}$. В совокупности с низким Φ_f (таблица 3.8) данный факт говорит о том, что для большинства исследованных ТАС существуют альтернативные безызлучательные пути дезактивации возбужденного состояния.

В то же время самый низкий Φ_f зафиксирован именно для H_2TACPh_6 , где фенильные заместители входят в частичное сопряжение с тетрапиррольным макроциклом. Вероятно, аналогично тетразапорфину, где $\Phi_f = 0,16$, а $\Phi_{\Delta} = 0,46$ [150], малые размеры π -системы приводят к близости энергий синглетного возбужденного и триплетного состояния молекул, что приводит к более выгодному переходу в триплетное состояние, уменьшая вероятность флуоресценции.

Расширение π -системы приводит к существенному уменьшению Φ_{Δ} (таблица 3.8), что хорошо согласуется с литературными данными, так, например, для H_2Pc по сравнению с тетразапорфиразином Φ_{Δ} уменьшается почти в 2,5 раза (0,19) [149]. В общую закономерность не вписывается H_2 -1,2-NfTAC: несмотря на наличие нафто-заместителей, Φ_{Δ} оказался выше, чем для $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$, что, возможно, связано с иным перераспределением энергетических уровней для нафтозамещенного ТАС и повышением вероятности перехода в триплетное состояние. Значение Φ_{Δ} , полученное для H_2TACPh_6 , хорошо коррелирует с Φ_{Δ} близкого ему по строению хлорина e_6 (0,61) [150]. В выполненной параллельно работе [123], посвященной фотофизике молекул порфиразинов в органических растворителях при 291 и 77 К и квантово-химическим расчетам, для H_2TACPh_6 были получены следующие значения: в 2-метилтетрагидрофуране – $\Phi_f = 0,11$ и $\Phi_{\Delta} = 0,49$, в толуоле – $\Phi_f = 0,14$ и $\Phi_{\Delta} = 0,58$, что близко к полученным нами значениям.

Отличия в значениях Φ_{Δ} могут быть связаны с методом определения. В работе [123] определяли Φ_{Δ} относительно эталона с известным квантовым выходом, в то время как в нашем случае в качестве эталона использовался один из исследуемых объектов, для которого Φ_{Δ} определяли абсолютным методом (см. раздел 2.2.6).

Квантовый выход внутренней конверсии (Φ_{IC}) из возбужденного синглетного состояния в основное может быть рассчитан по уравнению (3.1), включающему три процесса дезактивации возбужденного синглетного состояния: флуоресценцию, интеркомбинационную (Φ_T) и внутреннюю конверсию

$$\Phi_{IC} = 1 - (\Phi_f + \Phi_T), \quad (3.1)$$

причем $\Phi_T \approx \Phi_{\Delta}$. Рассчитанные значения Φ_{IC} приведены в таблице 3.8. Судя по всему, безызлучательная дезактивация синглетного возбужденного состояния путем внутренней конверсии усиливается для аннелированных производных ТАС сравнению с H_2TACPh_6 .

3.6.3 Механизм фотодеструкции и квантовые выходы фотообесцвечивания в бензоле

Принято считать, что фотодеструкция порфиразинов, в частности фталоцианинов, в аэробной среде происходит по окислительному механизму [151]. Полученные значения Φ_p ТАС (таблица 3.8) показали, что исследуемые соединения сильно различаются по фотостабильности. Наибольшим Φ_p в бензоле обладает H_2TB^tTAC , в то время как H_2TACPh_6 , наоборот, исключительно фотоустойчив ($\Phi_p < 2 \cdot 10^{-7}$). Высокая фотостабильность H_2TACPh_6 , по-видимому, связана с пространственными затруднениями, которые создают фенильные заместители в молекуле H_2TACPh_6 , для взаимодействия с 1O_2 . В спектрах исследуемых растворов ТАС при облучении не наблюдается появления новых полос, что говорит о разрушении хромофорной системы и образовании низкомолекулярных продуктов фотолиза, поглощающих в ближней УФ области.

Для установления механизма фотодеструкции ТАС изучали их фотообесцвечивание в растворителях с разным временем жизни 1O_2 (например, т

(C_6H_6) = $3,0 \cdot 10^{-5}$ с, а τ (C_5H_5N) = $1,6 \cdot 10^{-5}$ с [152]) и при добавлении в раствор ингибиторов 1O_2 . Кроме того, широко известным тестом на участие 1O_2 в реакции самосенсибилизированного окисления порфиринов является изотопный эффект растворителя: при переходе к дейтерированным растворителям время жизни 1O_2 увеличивается на порядок, в частности для C_6D_6 оно составляет $6,8 \cdot 10^{-4}$ с [153]. Сравнение кинетических кривых фотодеструкции ТАС в C_6H_6 и C_6D_6 (рисунок 3.33а) показало увеличение скорости фотообесцвечивания для H_2TB^tTAC и H_2TB^tTAC в 1,7 раза при переходе к C_6D_6 ; для $H_2(3PhS)_3TB^tTAC$ значительного изменения кинетики в дейтерированном растворителе не наблюдалось. Для H_2TACPh_6 и $H_2-1,2-NfTAC$ подобный эксперимент не проводился, ввиду их чрезвычайно высокой устойчивости к фотообесцвечиванию.

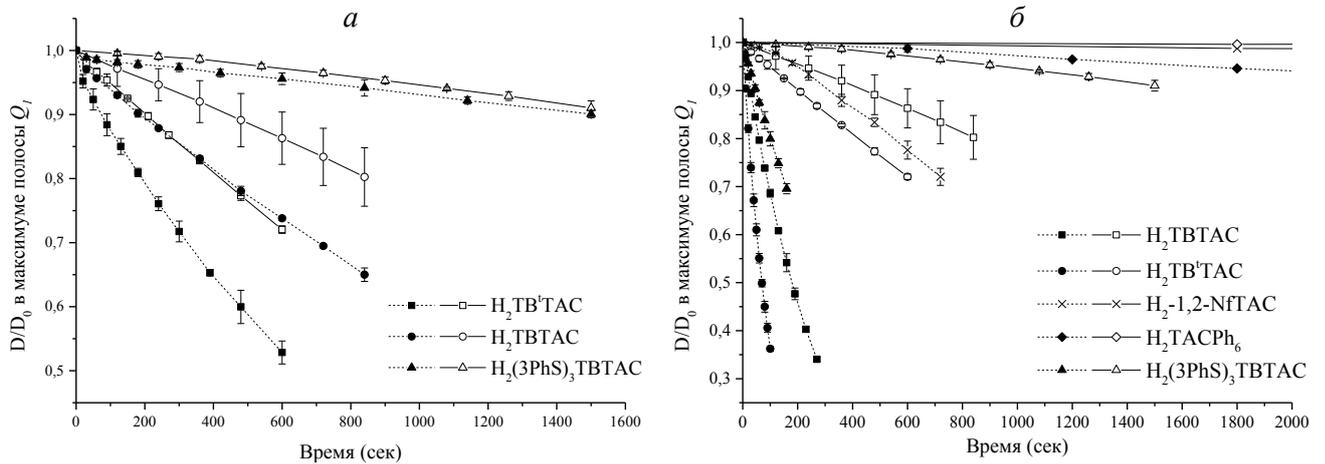


Рисунок 3.33 – Сравнение кинетических кривых фотообесцвечивания ТАС в различных растворителях: *а* – в C_6H_6 (сплошная линия) и C_6D_6 (пунктир), *б* – в C_6H_6 (сплошная линия) и C_5H_5N (пунктир).

Замена бензола на пиридин, в котором время жизни 1O_2 в 2 раза меньше, вместо сколь-либо значимого замедления кинетики фотодеструкции привела к существенному увеличению скорости фотодеструкции (почти на порядок) для всех ТАС (рисунок 3.33б), что, вероятно, связано в изменением механизма фотообесцвечивания на свободнорадикальный. Удаление кислорода из раствора H_2TB^tTAC в бензоле путем его барботирования аргоном в течение 40 мин не привело к существенному уменьшению скорости фотообесцвечивания (рисунок 3.34).

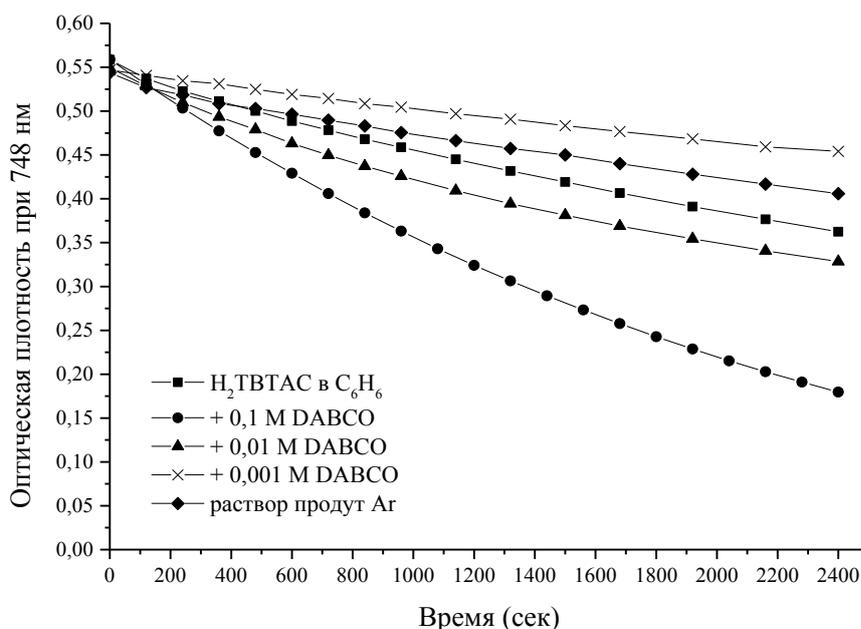


Рисунок 3.34 – Кинетика фотообесцвечивания H₂ТВТАС в бензоле в присутствии тушителя ¹O₂.

Изучение кинетики фотодеструкции ТАС в присутствии ингибитора ¹O₂ (DABCO) продемонстрировало влияние концентрации тушителя ¹O₂ на скорость фотообесцвечивания. При концентрации 10⁻³ М DABCO заметно замедлял скорость фотодеструкции, хотя не прекращал ее полностью. Добавление 10⁻² и 10⁻¹ М DABCO привело к ускорению фотодеструкции (рисунок 3.34), вероятно, связанному с изменением механизма фотодеградации H₂ТВТАС с активацией свободнорадикальных реакций. Изучение кинетики фотодеструкции H₂ТВ^tТАС и H₂(3PhS)₃ТВТАС в присутствии 10⁻³ М DABCO показало схожее с H₂ТВТАС уменьшение скорости фотообесцвечивания. Для H₂ТАСPh₆ и H₂-1,2-NfТАС подобный эксперимент не проводился, ввиду их высокой устойчивости к фотодеградации.

Таким образом, можно сделать вывод, что прямое окисление хромофора кислородом не является единственным путем фотодеградации, а обнаруженные D – D* радикальные механизмы [154, 155] могут быть рассмотрены как наиболее вероятный путь фотодеградации для ТАС. Этот механизм включает в себя перенос электронов между молекулами красителя в возбужденном и основном состояниях, как показано на схемах (3.2, 3.3)



Вклад ¹O₂ в фотодеструкцию ТАС зависит от структуры субстрата.

3.6.4 Фотохимические свойства ТАС, солюбилизированных в растворах НПAB

Так как все исследуемые ТАС в перспективе могут применяться в виде водно-мицеллярных растворов, необходимо было оценить влияние использующихся в качестве солюбилизатора НПAB на Φ_{Δ} . Для этого изучалась кинетика окисления DPBF синглетным кислородом, генерируемым $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$ (концентрация $1,40\text{--}1,53 \cdot 10^{-6}$ М), в бензоле в присутствии ряда НПAB. Концентрация НПAB в этом эксперименте либо была фиксированной (0,001М), либо подбиралась таким образом, чтобы соотношение НПAB/ $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$ моделировало уже исследованные системы ТАС в 4% растворах солюбилизаторов (см. раздел 3.2.2).

Было установлено, что все рассматриваемые НПAB, в том числе экспериментальный Еmц, содержащий в макромолекуле фрагмент токоферола, являющегося эффективным антиоксидантом, не приводят в существенному замедлению скорости окисления, то есть не являются тушителями $^1\text{O}_2$ в исследованных интервалах концентраций. Таким образом, природа НПAB не влияет на эффективность генерации $^1\text{O}_2$.

Оценка фотостабильности и Φ_{Δ} ТАС проводилась в коллоидных растворах НПAB, в частности в 5% и 10% CrEL, где все ТАС при низких концентрациях находятся практически в мономерной форме. Кроме того, CrEL эффективно предотвращает агрегацию использованной гидрофобной ловушки DPBF.

Была предпринята попытка определить абсолютное значение Φ_{Δ} для $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$, по методу, рассмотренному в разделе 2.2.6, но результаты оказались на порядок заниженными (для $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$ $\Phi_{\Delta} \approx 0,02$). Ранее (см. раздел 3.2.2) уже отмечалось, что гетерогенные системы сильно рассеивают излучение, что затрудняет правильную оценку количества поглощенных квантов и объясняет ошибку в определении абсолютного значения Φ_{Δ} для $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$. Чем более концентрированный раствор, тем рассеивание сильнее, поэтому обсуждаемые далее результаты носят относительный характер (Φ_{Δ} рассчитаны относительно Φ_{Δ} $\text{H}_2\text{TB}^+\text{TAC}$, принятого за 1).

Использование гидрофобного DPBF позволило не только охарактеризовать относительное значение Φ_{Δ} для TAC, солюбилизованных в растворах НПAB, но и показать диффузию $^1\text{O}_2$ в данных коллоидных системах. Результаты исследования генерации $^1\text{O}_2$ TAC, солюбилизованными в 5% CrEL, полученные с применением гидрофобной ловушки DPBF (при совместной солюбилизации TAC и DPBF внутри одной мицеллы) и гидрофильной ADMA, удовлетворительно согласуются с относительными значениями Φ_{Δ} , полученными в бензоле (таблица 3.9). Выстроенный по эффективности генерации $^1\text{O}_2$ ряд сохраняется вне зависимости от исследуемой системы или применяемой ловушки: $\text{H}_2\text{TACPh}_6 \gg \text{H}_2\text{-1,2-NfTAC} > \text{H}_2\text{TVTAC} > \text{H}_2\text{TV}^t\text{TAC} > \text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TVTAC}$.

Таблица 3.9 – Относительные значения Φ_{Δ} TAC, солюбилизованных в НПAB.

TAC	В 5% CrEL с DPBF	В 5% CrEL с ADMA	В 4% PIF68 с ADMA	В бензоле
H_2TVTAC	1,28	1,25	0,12	1,22
$\text{H}_2\text{TV}^t\text{TAC}$	1,00	1,00	0,02	1,00
$\text{H}_2(3\text{PhS})_3\text{TVTAC}$	0,72	0,74	0,01	0,91
$\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$	2,48	2,22	0,16	1,52
H_2TACPh_6	8,29	11,00	3,39	3,04

Анализ кинетических кривых окисления DPBF (рисунок 3.35) при облучении $3,5 \cdot 10^{-6}$ М $\text{H}_2\text{TV}^t\text{TAC}$, солюбилизованного совместно с $4,4 \cdot 10^{-5}$ М DPBF в 0,4; 2 и 5% CrEL, показал, что при увеличении концентрации НПAB скорость фотоиндуцированного окисления ловушки замедляется, что обусловлено увеличением вероятности дезактивации $^1\text{O}_2$ внутри мицелл, а также рассеивания излучения растворами CrEL при увеличении его концентрации.

Важно отметить, что кислород локализован как в растворе, так и внутри мицелл НПAB. Для оценки влияния скорости диффузии $^1\text{O}_2$ на кинетику окисления DPBF смешивали равные объемы раствора $8,8 \cdot 10^{-5}$ М DPBF в 0,4% CrEL и раствора

$7,0 \cdot 10^{-6}$ М $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ в 0,4% CrEL, а затем регистрировали кинетическую кривую окисления ловушки. Оказалось, что если ловушка находится вне ядра мицеллы, где солюбилизован $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$, то скорость ее окисления при прочих равных условиях существенно замедляется (рисунок 3.35). Таким образом, процесс диффузии $^1\text{O}_2$ из ядра мицелл в объем раствора, а затем в другие мицеллы с DPBF приводит к замедлению кинетики окисления акцептора $^1\text{O}_2$. Кроме того, о наличии диффузии $^1\text{O}_2$ из мицелл с солюбилизованным ФС говорит окисление синглетным кислородом гидрофильной ловушки ADMA. Диффузия $^1\text{O}_2$ из мицелл имеет практическое значение, так как одним из механизмов разрушения опухоли является воздействие $^1\text{O}_2$ на ее разветвленную сосудистую систему [156].

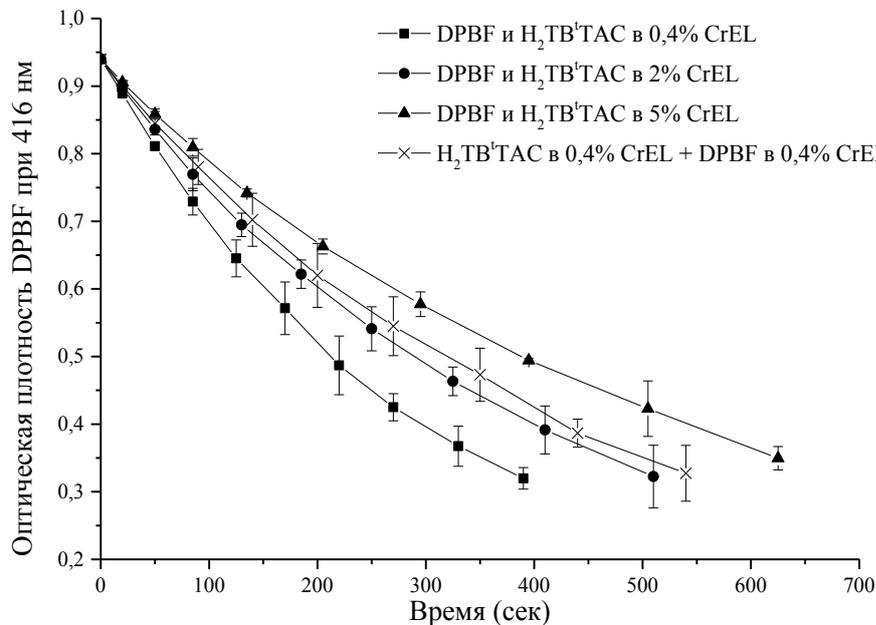


Рисунок 3.35 – Кинетические кривые окисления DPBF, солюбилизованного совместно с $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ в растворах с разной концентрацией CrEL, и DPBF, солюбилизованного отдельно от $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$.

Широко известен и описан в литературе факт уменьшения Φ_Δ , а также увеличения фотостабильности при *face-to-face* агрегации порфиринов и их аналогов. Ранее отмечалось, что при солюбилизации в P1F68 и CrEL TAC находятся в виде агрегатов и мономера, соответственно (см. разделы 3.2.2 и 3.4.3). Из-за малого молярного коэффициента поглощения агрегатов TAC и низкой скорости их фотообесцвечивания, а также разной интенсивности рассеивания мицеллярными

растворами PIF68 и CrEL, оценка фотодеградационных агрегатов ТАС затруднена. Эксперименты по изучению кинетики окисления ADMA синглетным кислородом, генерируемым агрегатами ТАС, показали, что при образовании нефлуоресцирующих *face-to-face* агрегатов, в некоторых случаях происходит достаточно заметная генерация $^1\text{O}_2$ (рисунок 3.36).

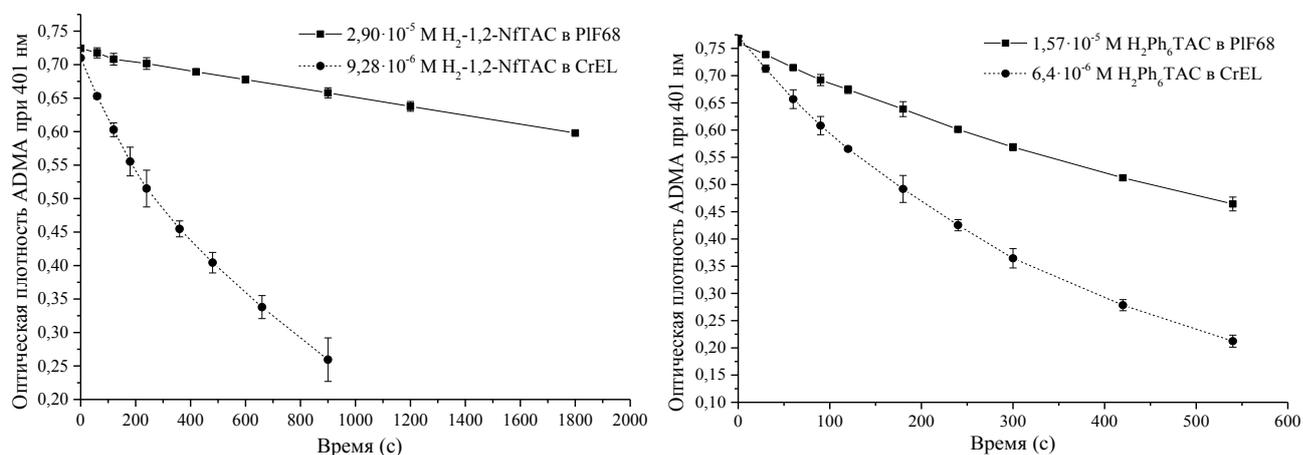


Рисунок 3.36 – Кинетические кривые окисления ADMA синглетным кислородом, генерируемым мономерами и агрегатами $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$ и H_2TACPh_6 .

Φ_Δ для агрегатов ТАС оценивались относительно $\Phi_\Delta \text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ в 5% CrEL с ловушкой ADMA. В целом результаты по Φ_Δ агрегатов ТАС, коррелируют с данными, полученными для мономеров, то есть, чем больше Φ_Δ для мономера, тем он выше и для агрегатов (таблицы 3.8 и 3.9). Сравнение Φ_Δ (таблица 3.9) показало, что наименьшей способностью к генерации $^1\text{O}_2$ обладают агрегаты $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ и $\text{H}_2(\text{3PhS})_3\text{TB}^t\text{TAC}$, уменьшение относительного значения Φ_Δ по сравнению с мономерами в CrEL произошло в 50 и 74 раза соответственно; для агрегатов $\text{H}_2\text{TB}^t\text{TAC}$ в 10,4 раза, а $\text{H}_2\text{-1,2-NfTAC}$ в 13,9. Удивительные результаты показал H_2TACPh_6 – уменьшение Φ_Δ произошло всего лишь в 3,3 раза, что открывает широкие перспективы применения данного соединения в ФДТ, ведь наряду с высокой фотостабильностью и мономеры, и агрегаты генерируют синглетный кислород. Высокая генерация $^1\text{O}_2$ для H_2TACPh_6 может объясняться недостаточно плотным прилеганием макроциклов друг к другу или наличием прослойки растворителя между ними.

При переходе от бензола к растворам НПАВ несмотря на рассеивание света и замену растворителя, где растворимость кислорода (в бензоле $8,1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, в воде

$2,301 \cdot 10^{-5}$ М [157]) и время жизни $^1\text{O}_2$ ($\tau(\text{C}_6\text{H}_6) = 3,0 \cdot 10^{-5}$ с, $\tau(\text{H}_2\text{O}) = 2 \cdot 10^{-6}$ с [152]) на порядок меньше, чем в бензоле, происходит значительное падение устойчивости ТАС к фотодеструкции (рисунок 3.37). Данное явление можно объяснить изменением механизма фотодеструкции в мицеллярных растворах НПАВ в присутствии полярного растворителя.

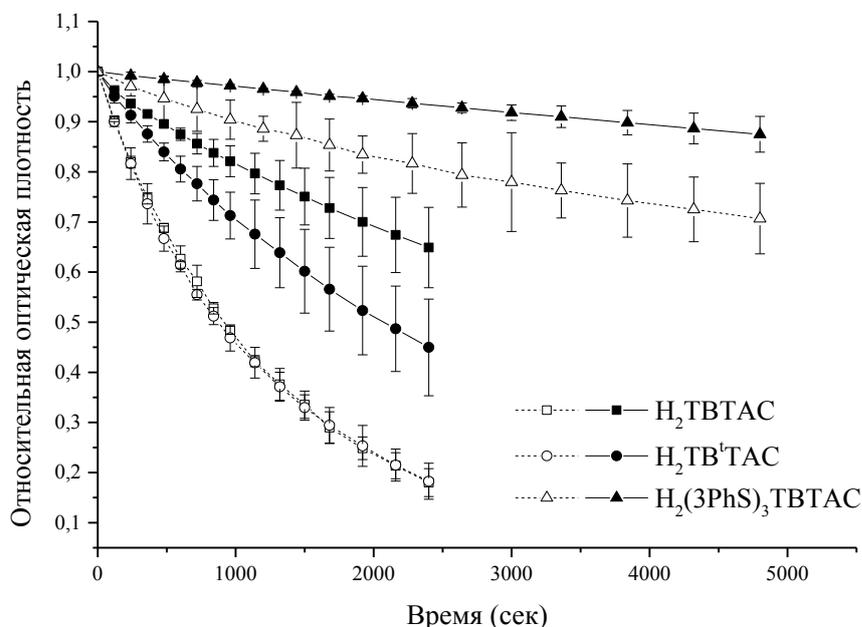


Рисунок 3.37 – Сравнение кинетических кривых фотообесцвечивания ТАС в бензоле (сплошная линия) и в 10% CrEL (пунктир).

3.7 Биологические испытания нового фотосенсибилизатора H₂TBТАС¹

3.7.1 Исследование особенностей внутриклеточного накопления

H₂TBТАС в опытах *in vitro*²

Накопление H₂TBТАС в клетках A549 исследовали при добавлении в инкубационную среду его растворов в 10% CrEL, 10% Tw80, 4% Emu3 и 4% PlF68. На рисунке 3.38а приведено типичное внутриклеточное распределение H₂TBТАС.

¹ Материал раздела представлен в статье (Ластовой А.П., Игнатова А.А., Феофанов А.В., Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Исследование свойств нового фотосенсибилизатора β,β,β' -тетраметилтрибензотетраазахлорина // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. №2. С. 7-12).

² Автор благодарит сотрудников лаборатории оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул ИБХ РАН: зав. лаб., д. б. н., доц. Феофанова А.В. и м. н. с. Игнатову А.А. за проведение исследования внутриклеточного накопления H₂TBТАС.

Обнаружено, что H_2TBTAC проникает в цитоплазму клеток A549, слабо диффузно окрашивает ее и интенсивно концентрируется в гранулярных структурах (рисунок 3.38). Характер распределения одинаков для всех исследованных растворов. Таким образом, природа НП АВ не влияет на характер распределения H_2TBTAC в клетке. Анализ показал, что во всех случаях внутриклеточные спектры флуоресценции H_2TBTAC совпадают по форме со спектрами флуоресценции мицеллярных растворов H_2TBTAC (рисунок 3.11а).

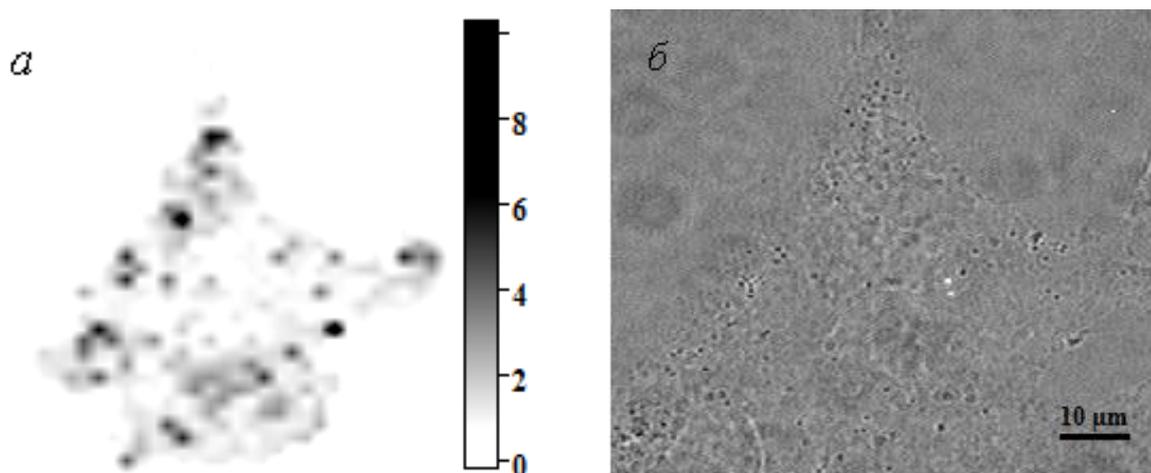


Рисунок 3.38 – Типичная картина внутриклеточного распределения H_2TBTAC в клетках A549: *а* – флуоресцентное изображение, отражающее распределение H_2TBTAC (шкала отражает относительную интенсивность флуоресценции); *б* – изображение клетки в проходящем свете (клетки инкубировали с 2 мкМ раствором H_2TBTAC в CrEL в течение 3 ч).

Были измерены зависимости средней цитоплазматической концентрации ($C_{\text{цит}}$) H_2TBTAC от его концентрации в инкубационной среде ($C_{\text{инк}}$) (рисунок 3.39а) и от времени инкубации (рисунок 3.39б) для растворов H_2TBTAC в различных НП АВ. Видно, что накопление мономерной флуоресцирующей формы H_2TBTAC в клетках из растворов в CrEL и Tw80 практически не отличается и значительно превосходит накопление при использовании раствора в PIF68, что коррелирует с содержанием мономерной формы H_2TBTAC в исходных растворах НП АВ. Таким образом, агрегаты H_2TBTAC либо не способны проникать через мембрану клеток, либо не диссоциируют в цитоплазме.

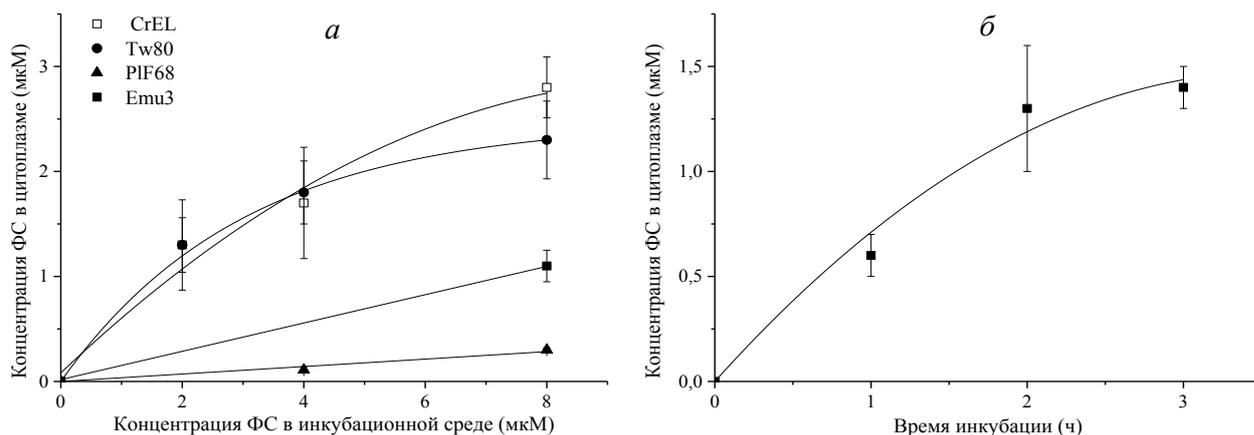


Рисунок 3.39 – Зависимость средней концентрации H_2TBTAS в цитоплазме клеток A549 от его концентрации в инкубационной среде (а) (время инкубации – 2 ч); от времени инкубации (б).

Максимальный коэффициент накопления, то есть отношение $C_{цит}/C_{инк}$ на линейном участке зависимостей (рисунок 3.39а), равен $0,7 \pm 0,1$ для растворов в CrEL и Tw80, что свидетельствует об умеренном внутриклеточном накоплении H_2TBTAS . Зависимость $C_{цит}$ от времени инкубации при инкубации клеток с 2 мкМ раствора H_2TBTAS в CrEL (рисунок 3.39б) показывает, что H_2TBTAS обладает довольно медленной кинетикой накопления в клетках: насыщение внутриклеточного накопления наступает через 2 ч инкубации клеток с раствором H_2TBTAS .

Исследование воздействия растворов CrEL и Tw80 на клетки A549 показало, что при концентрациях солюбилизаторов выше 0,1% они начинают вызывать гибель клеток. Обнаружено, что при концентрации 0,5% цитотоксичность Tw80 в 5 раз больше цитотоксичности CrEL (рисунок 3.40), что делает использование CrEL для солюбилизации H_2TBTAS и последующих медико-биологических исследований более предпочтительным.

Таким образом, анализ особенностей взаимодействия H_2TBTAS с раковыми клетками на модели *in vitro* показал наличие прямой зависимости между степенью мономерности H_2TBTAS в растворах различных НПВ и количеством флуоресцирующего фотоактивного мономера в клетках. Очевидно, что содержание мономерной формы H_2TBTAS в растворах НПВ будет определять уровень фотоиндуцированной цитотоксичности данного ФС. Поэтому, изучая

агрегационное состояние гидрофобного ФС в растворах НПАВ с использованием спектральных методов анализа можно прогнозировать перспективы его дальнейшего применения *in vitro* и *in vivo*. Данный вывод является важным для скрининга новых гидрофобных ФС.

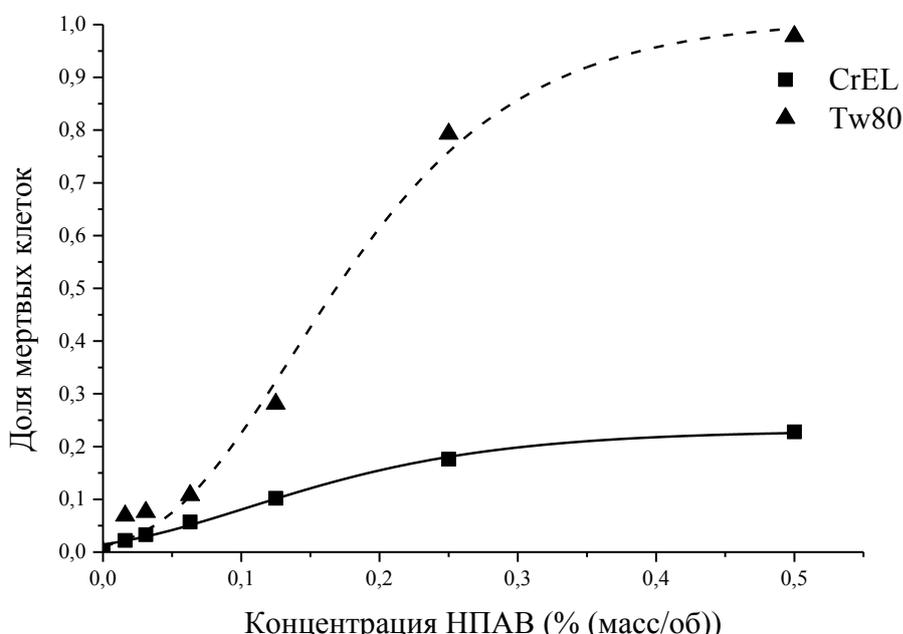


Рисунок 3.40 – Цитотоксичность CrEL и Tw80 в отношении клеток A549. Время инкубации – 4 ч.

3.7.2 Исследование фотодинамической активности композиции $H_2TBТАС$ в 10% CrEL *in vivo*¹

Проведенное ранее исследование фотодинамической активности $H_2TBТАС$ и $H_2ТАСPh_6$, солюбилизированных в 4% Проксаноле 268, несмотря на высокую степень агрегации ТАС в растворах этих НПАВ (судя по спектрам, представленным в патенте) в опытах *in vivo* показало высокое значение ТРО при низких дозах [158]. Было сделано предположение, что увеличение степени мономерности $H_2TBТАС$ в

¹ Автор благодарит сотрудников Научно-исследовательского медико-биологического центра №11 при ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»: зав. НИМБЦ № 11, к. б. н. Иванову-Радкевич В.И. и м. н. с. Мачинскую Е.А., за исследование фотодинамической активности композиций $H_2TBТАС$ в растворах НПАВ.

водно-мицеллярном растворе НПАВ увеличит терапевтическую активность данного соединения.

При изучении фотодинамической активности H_2TBTC в 10% CrEL, в растворе которого данный ФС обладает оптимальными фотохимическими свойствами, отмечено, что при внутривенном введении данной композиции животным в дозе 1,2 мг/кг и дальнейшем сеансе облучения через 2 ч после введения с суммарной дозой облучения 300 Дж/см^2 , наблюдается биологически значимое ТРО на всем протяжении наблюдения за животными (рисунок 3.41) [159]. Значения ТРО в экспериментальных группах достигали 60-67%, несмотря на слабое накопление ФС в клетках опухоли, показанное в опытах *in vitro*. Полученные результаты указывают на другой возможный механизм разрушения опухоли, связанный с ее повреждением в результате разрушения микрососудов. Считается, что вещество может накапливаться в эндотелиальных клетках сосудов опухоли, повреждение которых в процессе ФДТ приводит к активации факторов свертывания крови. Запустившийся процесс тромбообразования и возникающая сосудистая окклюзия нарушают питание опухоли и приводят к ее гипоксии вследствие деваскуляризации [156, 160].

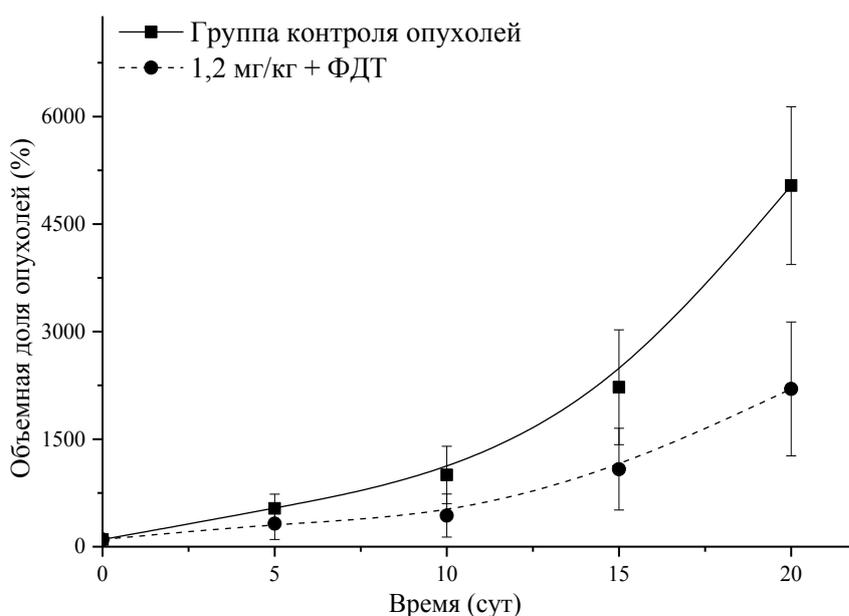


Рисунок 3.41 – Кинетические кривые изменения объемной доли опухолей.

Внутривенное введение экспериментальных образцов в отсутствие облучения и облучение несенсибилизированных опухолей не вызывает подавления роста опухолевого очага. Значения ТРО в указанных экспериментальных группах на всем протяжении наблюдения за животными не превышали 10%.

Полученные результаты показали, что увеличение степени мономерности H_2TBTC не приводит к значительному увеличению ТРО при сравнении с результатами, представленными в патенте [158]. Проведенное исследование фотодинамической активности композиции H_2TBTC в 4% PIF68 (аналог Проксанола 268), где H_2TBTC агрегирован, показало, что значимое ТРО наблюдается лишь в редких случаях. Вероятно, это связано в фототермической сенсibilизацией, что открывает перспективы использования H_2TBTC в виде агрегатов в гипертермии при повышении терапевтической дозы.

4 ВЫВОДЫ

1) Исследованы спектральные и фотохимические свойства триаренозамещенных тетраазахлоринов и их аналогов в бинарных смесях растворителей и растворах неионогенных ПАВ. Установлено, что исследованные тетраазахлорины склонны к *face-to-face* агрегации в данных системах.

2) Выбран наиболее эффективный способ солюбилизации производных тетраазахлорина. Установлено, что использование Cremophor EL в качестве солюбилизатора позволяет добиться наиболее высокой степени включения и мономерности тетраазахлоринов в водно-мицеллярных растворах неионогенных ПАВ.

3) На основании данных о спектрально-люминесцентных свойствах и светорассеянии водно-мицеллярных растворов с солюбилизированными тетраазахлоринами доказано, что динамичность исследуемых гетерогенных систем является одним из факторов, приводящих к агрегации солюбилизированных фотосенсибилизаторов. Установлено, что с увеличением соотношения ПАВ/тетраазахлорин, ростом длины неполярного фрагмента молекулы неионогенного ПАВ и увеличением объема гидрофобного ядра мицеллы возрастает степень мономерности и замедляется агрегация солюбилизированных тетраазахлоринов.

4) Исследованы кислотнo-основные свойства мономеров и агрегатов тетраазахлоринов. Наиболее основным по *мезо*-атому азота оказался $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -тетраметилтри(4-трет-бутилбензо)тетраазахлорин. Показано, что агрегаты протонируются заметно сложнее, чем мономеры, в то время как депротонирование агрегатов во всех случаях, за исключением 2,2,3,3-тетраметил-7,8,12,13,17,18-гексафенилтетраазахлорина, приводит к образованию дианиона мономерной формы.

5) Изучена склонность производных тетраазахлорина к окислительной деструкции. Установлено, что 2,2,3,3-тетраметил-7,8,12,13,17,18-гексафенилтетраазахлорин обладает исключительной устойчивостью к окислению при взаимодействии с перекисью бензоила. Агрегаты тетраазахлоринов в растворах НПАВ в большинстве случаев склонны к окислению наравне с

мономерами, за исключением $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -тетраметилтрибензотетраазахлорина, плотная упаковка макроциклов в агрегатах которого замедляет окислительную деструкцию.

б) Исследованы фотохимические свойства тетраазахлоринов в бензоле и растворах НП АВ. Установлено, что наибольшей устойчивостью к фотообесцвечиванию ($\Phi_p < 2 \cdot 10^{-7}$) и квантовым выходом генерации $^1\text{O}_2$ ($\Phi_\Delta = 0,7$), но низким квантовым выходом флуоресценции ($\Phi_f = 0,08$) в бензоле обладает 2,2,3,3-тетраметил-7,8,12,13,17,18-гексафенилтетраазахлорин, который генерирует $^1\text{O}_2$ даже в виде *face-to-face* агрегатов. Для аннелированных производных тетраазахлорина усиливается безызлучательная дезактивация синглетного возбужденного состояния. Обнаруженные радикальные механизмы рассматриваются как наиболее вероятный путь фотодеградации для тетраазахлоринов.

7) Проведена оценка фотодинамической активности композиции $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -тетраметилтрибензотетраазахлорина в 10% растворе Cremophor EL в опытах *in vivo*, которая показала значительное и достоверное торможение роста опухоли (60-67%).

5 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ¹

ВМС	- высокомолекулярные соединения;
ГЛБ	- гидрофильно-липофильный баланс;
ККМ	- критическая концентрация мицеллообразования;
КПП	- комплекс с переносом протона;
НПАВ	- неионогенные поверхностно-активные вещества;
ПАВ	- поверхностно-активные вещества;
ПМР	- протонный магнитный резонанс;
ФКС	- фотонная корреляционная спектроскопия;
ФС	- фотосенсибилизатор;
ФТД	- фотодинамическая терапия;
ЭСП	- электронный спектр поглощения;
K_d	- константа димеризации;
LED	- светодиодный источник излучения;
$^1\text{O}_2$	- синглетный кислород;
PEO	- полиэтиленоксид;
TAC	- тетраазахлорин(ы);
ε	- молярный коэффициент поглощения;
ε_M	- молярный коэффициент поглощения мономера;
ε_D	- молярный коэффициент поглощения димера;
Φ_f	- квантовый выход флуоресценции;
Φ_p	- квантовый выход фотообесцвечивания;
Φ_Δ	- квантовый выход синглетного кислорода.

¹ Приводятся наиболее часто упоминаемые сокращения. Условные обозначения всех исследуемых объектов и используемых материалов приведены в разделе 2.1.

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Snow A.W. Phthalocyanine aggregation // In: The porphyrin handbook / Eds.: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. Elsevier Science, USA, 2003. V. 17. P. 129–176.
2. Harvey P.D. Recent advances in free and metalated multiporphyrin assemblies and arrays; a photophysical behavior and energy transfer perspective // In: The porphyrin handbook / Eds.: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. Elsevier Science, USA, 2003. V. 18. P. 63–250.
3. Nyokong, T., Antunes, E. Photochemical and photophysical properties of metallophthalocyanines // In: Handbook of porphyrin science / Eds.: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. World Scientific Publishing Co., Singapore, 2010. V. 7. P. 247–357.
4. Chen Z., Lohr A., Saha-Möller C.R., Würthner F. Self-assembled π -stacks of functional dyes in solution: structural and thermodynamic features // Chem. Soc. Rev. 2009. V. 38. P. 564–584.
5. Sharma C.V.K., Broker G.A., Huddleston J.G., Baldwin J.W., Metzger R.M., Rogers R.D. Design strategies for solid-state supramolecular arrays containing both mixed-metalated and freebase porphyrins // J. Am. Chem. Soc. 1999. V. 121. P. 1137–1144.
6. Diskin-Posner Y., Kumar R.K., Goldberg I. Solid-state supramolecular chemistry of porphyrins. Stacked and layered heterogeneous aggregation modes of tetraarylporphyrins with crown ethers // New J. Chem. 1999. V. 23. P. 885–890.
7. Bertocello P., Peruffo M. An investigation on the self-aggregation properties of sulfonated copper(II)phthalocyanine (CuTsPc) thin films // Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects. 2008. V. 321. P. 106–112.
8. Cammidge A.N., Cook M.J., Harrison K.J., McKeown N.B. Synthesis and characterisation of some 1,4,8,11,15,18,22,25-octa(alkoxymethyl)-phthalocyanines; a new series of discotic liquid crystals // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1991. No. 1. P. 3053–3058.
9. George R.C., Durmuş M., Egharevba G.O., Nyokong T. Electrostatic self-assembly of quaternized 2,(3)-tetra(oxo-pyridine)phthalocyaninato chloroindium (III) with a series of tetrasulfonated phthalocyanines // Polyhedron. 2009. V. 28. P. 3621–3627.

10. Osburn E.J., Chau L.-K., Chen S.-Y., Collins N., O'Brien D.F., Armstrong N.R. Novel amphiphilic phthalocyanines: formation of langmuir-blodgett and cast thin films // *Langmuir*. 1996. V. 12. P. 4784–4796.
11. Bilgicli A.T., Yarasir M.N., Kandaz M., Ozkaya A.R. H-type aggregation of functional metal ion sensing phthalocyanines: Synthesis, characterization and electrochemistry // *Polyhedron*. 2010. V. 29. P. 2498–2510.
12. Arslan S., Yilmaz I. A new water-soluble metal-free phthalocyanine substituted with naphthoxy-4-sulfonic acid sodium salt. Synthesis, aggregation, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry // *Polyhedron*. 2007. V. 26. P. 2387–2394.
13. Li X.-y., Ng D.K.P. Synthesis and spectroscopic properties of the first phthalocyanine-nucleobase conjugates // *Tetrahedron Lett*. 2001. V. 42. P. 305–309.
14. Çamur M., Bulut M., Kandaz M., Güney O. Synthesis, characterization and fluorescence behavior of new fluorescent probe phthalocyanines bearing coumarin substituents // *Polyhedron*. 2009. V. 28. P. 233–238.
15. Adachi K., Chayama K., Watarai H. Formation of helical J-aggregate of chiral thioether-derivatized phthalocyanine bound by palladium (II) at the toluene/water interface // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 1630–1639.
16. Yang Y.-C., Ward J.R., Seiders R.P. Dimerization of cobalt (II) tetrasulfonated phthalocyanine in water and aqueous alcoholic solutions // *Inorg. Chem*. 1985. V. 24. No. 12. P. 1769–1773.
17. Kameyama K., Morisue M., Satake A., Kobuke Y. Highly fluorescent self-coordinated phthalocyanine dimers // *Angew. Chem*. 2005. V. 117. P. 4841–4844.
18. Niu L., Zhong C., Chen Z., Zhang Z., Li Z., Zhang F., Tang Y. Novel azobenzene-phthalocyanine dyads-design of photo-modulated J-aggregation // *Chin. Sci. Bull*. 2009. V. 54. No. 7. P. 1169–1175.
19. Yefimova S., Lebed A., Sorokin A., Guralchuk G., Borovoy I., Malykin Y. J-type aggregation of squaraine dye Sq-2Me in surfactant solutions // *J. Mol. Liq*. 2012. V. 165. P. 113–118.

20. Zhang X.-F., Xi Q., Zhao J. Fluorescent and triplet state photoactive J-type phthalocyanine nano assemblies: controlled formation and photosensitizing properties // *J. Mater. Chem.* 2010. V. 20. P. 6726–6733.
21. Kasha M. Rawls H.R., Ashraf El-Bayoumi M. The exciton model in molecular spectroscopy // *Pure Appl. Chem.* 1965. V. 11. No. 3–4. P. 371–392.
22. Егоров В.В., Алфимов М.В. Теория J-полосы: от экситона Френкеля к переносу заряда // *Усп. физ. наук.* Т. 177. № 10. 2007. С. 1033–1081.
23. Khairutdinov R.F., Serpone N. Photoluminescence and transient spectroscopy of free base porphyrin aggregates // *J. Phys. Chem. B.* 1999. V. 103. P. 761–769.
24. Ishii K., Kobayashi N. The photophysical properties of phthalocyanines and related compounds // In: *The porphyrin handbook* / Eds.: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. Elsevier Science, USA, 2003. V. 16. P. 1–40.
25. Howe L., Zhang J.Z. Ultrafast studies of excited-state dynamics of phthalocyanine and zinc phthalocyanine tetrasulfonate in solution // *J. Phys. Chem. A.* 1997. V. 101. P. 3207–3213.
26. Esenpinar A.A., M. Durmuş, M. Bulut Tetra-3-[(2-diethylamino)ethyl]-7-oxo-4-methylcoumarin-substituted zinc phthalocyanines: Synthesis, characterization and aggregation effects on photophysical/photochemical properties // *J. Photochem. Photobiol., A.: Chem.* 2010. V. 213. P. 171–179.
27. Ogunsipe A., Maree D., Nyokong T. Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives // *J. Mol. Struct.* 2003. V. 650. P. 131–140.
28. Damoiseau X., Tfibel F., Hoebeke M. Effect of aggregation on bacteriochlorin *a* triplet-state formation: a laser flash photolysis study // *Photochem. Photobiol.* 2002. V. 76. No. 5. P. 480–485.
29. Solovieva A.B., Melik-Nubarov N.S., Zhiyentayev T.M., Tolstih P.I., Kuleshov I.I., Aksenova N.A., Litmanovich E.A., Glagolev N.N., Timofeeva V.A., Ivanov A.V. Development of novel formulations for photodynamic therapy on the basis of amphiphilic polymers and porphyrin photosensitizers. Pluronic influence on photocatalytic activity of porphyrins // *Laser Phys.* 2009. V. 19. No. 4. P. 817–824.

30. Соловьева А.Б., Мелик-Нубаров Н.С., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Встовский Г.В., Бугрин В.С., Лузгина В.Н., Ольшевская В.А., Белкова Г.В. Солюбилизированные плурониками порфириновые фотосенсибилизаторы окисления триптофана // Жур. физ. хим. 2006. Т. 80. № 1. С. 137–143.

31. Wagner J.R., Ali A., Langlois R., Brasseur N. Biological activities of phthalocyanines – VI. Photooxidation of L-tryptophan by selectively sulfonated gallium phthalocyanines: singlet oxygen yields and effect of aggregation // Photochem. Photobiol. 1987. V. 45. No. 5. P. 587-594.

32. Schutte W.J., Sluyters-Rehbach M., Sluyters J.H. Aggregation of an octasubstituted phthalocyanine in dodecane solutions // J. Phys. Chem. 1993. V. 97. P. 6069–6073.

33. Van der Pol J.F., Neeleman E., Zwikker J.W., Nolte R.J.M., Drenth W. Homologous series of liquid-crystalline metal free and copper octa-n-alkoxyphthalocyanines // Liq. Cryst. 1989. V. 6. No. 5. P. 577–592.

34. Kobayashi M., Kigawa Y., Saton K., Sawada K. Solvent effect on the aggregation of amphiphilic phthalocyanines substituted by propyleneoxide // J. Porphyrins Phthalocyanines. 2012. V. 16. P. 183–191.

35. Saka E.T., Gol C., Durmuş M., Kantekin H., Bıyıklıoğlu Z. Photophysical, photochemical and aggregation behavior of novel peripherally tetra-substituted phthalocyanine derivatives // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 2012. V. 241. P. 67–78.

36. Ranade A., Hiltner A., Baer E., Shirk J.S., Lepkowicz R.S. Aggregation of lead phthalocyanine in blends with polycarbonate // J. Polymer Sci. 2007. V. 104. P. 464–469.

37. Kostka M., Zimcik P., Miletin M., Klemra P., Kopecky K., Musil Z. Comparison of aggregation properties and photodynamic activity of phthalocyanines and azaphthalocyanines // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 2006. V. 178. No. 1. P. 16–25.

38. Bench B.A., Beveridge A., Sharman W.M., Diebold G.J., van Lier J.E., Gorun S.M. Introduction of bulky perfluoroalkyl groups at the periphery of zinc perfluorophthalocyanine: chemical, structural, electronic, and preliminary photophysical and biological effects // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. V. 41. No. 5. P. 747–750.

39. Kudrevich S.V., van Lier J.E. Substituted tetra-2,3-pyrazinoporphyrazines. Part II. Bis(tri-n-hexylsiloxy)silicon derivatives // *Can. J. Chem.* 1996. V. 74. P. 1718–1723.
40. Mughal S., Bezzu C.G., Carter E., Pope S.J.A., McKeown N.B. The tetratriptycenoporphyrazines revisited // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2013. V. 17. No. 8–9. P. 778–784.
41. Vacus J., Simon J. Luminescence and anti-aggregative properties of polyoxyethylene-substituted phthalocyanine complexes // *Adv. Mater.* 1995. V. 7. No. 9. P. 797–800.
42. Atilla D., Durmuş M., Gürek A.G., Ahsen V., Nyokong T. Synthesis, photophysical and photochemical properties of poly(oxyethylene)-substituted zinc phthalocyanines // *Dalton Trans.* 2007. No. 12. P. 1235–1243.
43. Toupance T., Bassoul P., Mineau L., Simon J. Poly(oxyethylene)-substituted copper and lutetium phthalocyanines // *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. P. 11704–11710.
44. Snow A.W., Shirk J.S., Pong R.G.S. Oligooxyethylene liquid phthalocyanines // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2000. V. 4. P. 518–524.
45. Li H., Jensen T.J., Fronczek F.R., Graça M., Vicente H. Syntheses and properties of a series of cationic water-soluble phthalocyanines // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. No. 3. P. 502–511.
46. Dominguez D.D., Snow A.W., Shirk J.S., Pong R.G.S. Polyethyleneoxide-capped phthalocyanines: limiting phthalocyanine aggregation to dimer formation // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2001. V. 5. P. 582–592.
47. Li W.-S., Aida T. Dendrimer porphyrins and phthalocyanines // *Chem. Rev.* 2009. V. 109. P. 6047–6076.
48. Цивадзе А.Ю. Супрамолекулярные металлокомплексные системы на основе краунзамещенных тетрапирролов // *Усп. хим.* 2004. Т. 73. № 1. С. 6–25.
49. Gürol I., Ahsen V. Synthesis and aggregation behaviour of phthalocyanines substituted with flexible crown ether // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2000. V. 4. No. 6. P. 621–626.

50. Sielcken O.E., van Tilborg M.M., Roks M.F.M., Hendriks R., Drenth W., Nolte R.J.M. Synthesis and aggregation behavior of hosts containing phthalocyanine and crown ether subunits // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 4261–4265.

51. Ovsyannikova E.V., Goldshleger N.F., Kurochkina N.M., Baulin V.E., Tsivadze A.Yu., Alpatova N.M. Behavior of octa(benzo-15-crown-5)substituted metal phthalocyanines in polar media and their immobilization on solid supports // *Macroheterocycles*. 2010. V. 3. No. 2–3. P. 125–133.

52. Lange S.J., Sibert J.W., Barrett A.G.M., Hoffman B.M. Synthesis and coordination chemistry of unsymmetrical tetraazaporphyrins containing single oxathia- and thiacyclopentadiene substituents // *Tetrahedron*. 2000. V. 56. P. 7371–7377.

53. Kobayashi N., Lever A.B.P. Cation- or solvent-induced supermolecular phthalocyanine formation: crown ether substituted phthalocyanines // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 7433–7441.

54. Yarasir M.N., Kandaz M., Senkal B.F., Koca A., Salih B. Selective heavy metal receptor functional phthalocyanines bearing thiophenes: synthesis, characterization, spectroscopy and electrochemistry // *Dyes Pigm.* 2008. V. 77. P. 7–15.

55. Yarasir M.N., Kandaz M., Koca A., Salih B. Polytopic cation receptor functional phthalocyanines: synthesis, characterization, electrochemistry and metal ion binding // *Polyhedron*. 2007. V. 26. P. 1139–1147.

56. Gonsel A., Yarasir M.N., Kandaz M., Koca A. Synthesis, H- or J-type aggregations, electrochemistry and in situ spectroelectrochemistry of metal ion sensing lead(II) phthalocyanines // *Polyhedron*. 2010. V. 29. P. 3394–3404.

57. Liu W., Jensen T.J., Fronczek F.R., Hammer R.P., Smith K.M., Vicente G.H. Synthesis and cellular studies of nonaggregated water-soluble phthalocyanines // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 1033–1041.

58. Maillard P., Guerquin-Kern J.-L., Momenteau M. Glycoconjugated tetrapyrrolic macrocycles // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. No. 25. P. 9125–9127.

59. Zimcik P., Miletin M., Musil Z., Kopecky K., Kubza L., Brault D. Cationic azaphthalocyanines bearing aliphatic tertiary amino substituents – synthesis, singlet

oxygen production and spectroscopic studies // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2006. V. 183. P. 59–69.

60. De Filippis M.P., Dei D., Fantetti L., Roncucci G. Synthesis of a new water-soluble octa-cationic phthalocyanine derivative for PDT // *Tetrahedron Lett.* 2009. V. 41. P. 9143–9147.

61. Kano K., Fukuda K., Wakami H., Nishiyabu R., Pasternack R.F. Factors influencing self-aggregation tendencies of cationic porphyrins in aqueous solution // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. P. 7494–7502.

62. Dumoulin F., Durmus M., Ahsen V., Nyokong T. Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs // *Coord. Chem. Rev.* 2010. V. 254. P. 2792–2847.

63. Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy // *Chem. Soc. Rev.* 2011. V. 40. P. 340–362.

64. Nyman E.S., Hynninen P.H. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2004. V. 73. P. 1–28.

65. DeRosa M.C., Crutchley R.J. Photosensitized singlet oxygen and its applications // *Coordination Chem. Rev.* 2002. V. 233–234. P. 351–371.

66. Roby A., Erdogan S., Torchilin V.P. Solubilization of poorly soluble PDT agent, meso-tetraphenylporphin, in plain or immunotargeted PEG-PE micelles results in dramatically improved cancer cell killing in vitro // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006. V. 62. P. 235–240.

67. Correia R.F., Andrade S.M., Viseu M.I. Aggregation and disaggregation of anionic aluminum phthalocyanines in cationic pre-micelle and micelle media: A fluorescence study // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2012. V. 235. P. 21–28.

68. Ng D.K.P. Dendritic phthalocyanines: synthesis, photophysical properties, and aggregation behavior // *C. R. Chimie.* 2003. V. 6. P. 903–910.

69. Li X.-y., He X., Ng A.C.H., Wu C., Ng D.K.P. Influence of surfactants on the aggregation behavior of water-soluble dendritic phthalocyanines // *Macromolecules.* 2000. V. 33. P. 2119–2123.

70. Gandini S.C.M., Yushmanov V.E., Borissevitch I.E., Tabak M. Interaction of the tetra(4-sulfonatophenyl)porphyrin with ionic surfactants: aggregation and location in micelles // *Langmuir*. 1999. V. 15. P. 6233–6243.

71. Yushmanov V.E. Aggregation of Fe(III)TPPS4 on biological structures is pH-dependent, suggesting oxo-bridging in the aggregates // *Inorg. Chem.* 1999. V. 38. P. 1713–1718.

72. Gandini S.C.M., Yushmanov V.E., Tabak M. Interaction of Fe(III)- and Zn(II)-tetra(4-sulfonatophenyl) porphyrins with ionic and nonionic surfactants: aggregation and binding // *J. Inorg. Biochem.* 2001. V. 85. P. 263–277.

73. Kadish K.M., Maiya G.B., Araullo C., Guilard R. Micellar effects on the aggregation of tetraanionic porphyrins. Spectroscopic characterization of free-base meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin, (TPPS)H₂ and (TPPS)M (M=Zn(II), Cu(II), VO²⁺) in aqueous micellar media // *Inorg. Chem.* 1989. V. 28. P. 2725–2731.

74. Maiti N.C., Mazumdar S., Periasamy N. J- and H-aggregates of porphyrin-surfactant complexes: time resolved fluorescence and other spectroscopic studies // *J. Phys. Chem. B*. 1998. V. 102. P. 1528–1538.

75. Vermathen M., Louie E.A., Chodosh A.B., Ried S., Simonis U. Interactions of water-insoluble tetraphenylporphyrins with micelles probed by UV-visible and NMR spectroscopy // *Langmuir*. 2000. V. 16. P. 210–221.

76. Ricchelli F., Jori G. Distribution of porphyrins in the various compartments of unilamellar liposomes of dipalmitoyl-phosphatidylcholine as probed by fluorescence spectroscopy // *Photochem. Photobiol.* 1986. V. 44. No. 2. P. 151–157.

77. Dhama S., Phillips D. Comparison of the photophysics of an aggregating and non-aggregating aluminium phthalocyanine system incorporated into unilamellar vesicles // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1996. V. 100. P. 77–84.

78. Iliev V., Alexiev V., Bilyarska L. Effect of metal phthalocyanine complex aggregation on the catalytic and photocatalytic oxidation of sulfur containing compounds // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1999. V. 137. P. 15–22.

79. Dhami S., Cosa J.J., Bishop S.M., Phillips D. Photophysical characterization of sulfonated aluminum phthalocyanines in a cationic reversed micellar system // *Langmuir*. 1996. V. 12. P. 293–300.

80. Chen Z., Li X.-y., Ngai T., Wu C., Ng D.K.P. Monomerization of cationic phthalocyanine in AOT reversed micelles // *Langmuir*. 2001. V. 17. P. 7957–7959.

81. Amao Y., Tomonou Y., Ishikawa Y., Okura I. Photoinduced hydrogen production with water-soluble zinc porphyrin and hydrogenase in nonionic surfactant micellar system // *Intern. J. Hydrogen Energy*. 2002. V. 27. P. 621–625.

82. Жиентаев Т.М., Мелик-Нубаров Н.С., Литманович Е.А., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Влияние плуроников на фотокаталитическую активность водорастворимых порфиринов // *Высокомолекулярные соед., Серия А*. 2009. Т. 51. № 5. С. 757–767.

83. Sobczyński J., Kristensena S., Berga K. The influence of Pluronic nanovehicles on dark cytotoxicity, photocytotoxicity and localization of four model photosensitizers in cancer cells // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2014. V. 13. P. 8–22.

84. Соловьева А.Б., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Мелик-Нубаров Н.С., Иванов А.В., Волков В.И., Черняк А.В. Амфифильные полимеры в фотодинамической терапии // *Хим. физ.* 2012. Т. 31. № 6. С. 72–80.

85. Горох Ю.А., Аксенова Н.А., Соловьева А.Б., Ольшевская В.А., Зайцев А.В., Лагутина М.А., Лузгина В.Н., Миронов А.Ф., Калинин В.Н. Влияние амфифильных полимеров на фотокаталитическую активность водорастворимых порфириновых фотосенсибилизаторов // *Жур. физ. хим.* 2011. Т. 85. № 5. С. 959–963.

86. Aksenova N.A., Oles T., Sarna T., Glagoleva N.N., Chernjak A.V., Volkov V.I., Kotova S.L., Melik-Nubarov N.S., Solovieva A.B. Development of novel formulations for photodynamic therapy on the basis of amphiphilic polymers and porphyrin photosensitizers. Porphyrin-polymer complexes in model photosensitized processes // *Laser Phys.* 2012. V. 22. No 10. P. 1642–1649.

87. Глаголев Н.Н., Аксенова Н.А., Роговина С.З., Соловьева А.Б. Влияние аминоксодержащих полимеров на фотокаталитическую активность водорастворимых порфириновых сенсбилизаторов // *Доклады Акад. наук*. 2007. Т. 416. № 1. С. 57–59.

88. Glagolev N.N., Rogovina S.Z., Solov'eva A.B., Aksenova N.A., Kotova S.L. Photocatalytic activity of water-soluble tetrapyrrole compounds in the presence of amino-containing polymers // *Rus. J. Phys. Chem.* 2006. V. 80. No. 1. P. 72–76.
89. Аксенова Н.А., Алексанян К.В., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б., Роговина С.З. Влияние природы полимеров на процессы фотоокисления, катализируемые порфиринами // *Хим.-фарм. жур.* 2012. Т. 46. № 7. С. 3–5.
90. Sheng Z., Ye X., Zheng Z., Yu S., Ng D.K.P., Ngai T., Wu C. Transient absorption and fluorescence studies of disstacking phthalocyanine by poly(ethylene oxide) // *Macromolecules.* 2002. V. 35. P. 3681–3685.
91. Ngai T., Zhang G., Li X.-y., Ng D.K.P., Wu C. Disstacking of phthalocyanine in water by poly(ethylene oxide) // *Langmuir.* 2001. V. 17. P. 1381–1383.
92. Venema F., Rowan A.E., Nolte R.J.M. Binding of porphyrins in cyclodextrin dimers // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 257–258.
93. Эфиры окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина кобальта, их комплексы включения с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина и способ подавления опухолевого роста: пат. 2172319 Рос. Федерация. № 2000110353/04; заявл. 26.04.00; опубл. 20.08.01.
94. Iengo E., Zangrando E., Minatel R., Alessio E. Metallacycles of porphyrins as building blocks in the construction of higher order assemblies through axial coordination of bridging ligands: solution- and solid-state characterization of molecular sandwiches and molecular wires // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 9. No. 124. P. 1003–1013.
95. Wang Z., Medforth C.J., Shelnutt J.A. Porphyrin nanotubes by ionic self-assembly // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 15954–15955.
96. Wang Z., Medforth C.J., Shelnutt J.A. Self-metallization of photocatalytic porphyrin nanotubes // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 16720–16721.
97. Hasobe T., Fukuzumi S., Kamat P.V. Ordered assembly of protonated porphyrin driven by single-wall carbon nanotubes J- and H-Aggregates to nanorods // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 11884–11885.
98. Glassberg E., Lewandowski L., Halcin C., Lask G., Uitto J. Hyperthermia potentiates the effects of aluminum phthalocyanine tetrasulfonate-mediated photodynamic

toxicity in human malignant and normal cell lines // *Lasers Surg. Med.* 1991. V. 11. No. 5. P. 432–439.

99. Soncin M., Busetti A., Fusi F., Jori G., Rodgers M.A.J. Irradiation of amelanotic melanoma cells with 532 nm high peak power pulsed laser radiation in the presence of the photothermal sensitizer Cu(II)-hematoporphyrin: a new approach to cell photoinactivation // *Photochem. Photobiol.* 1999. V. 69. No. 6. P. 708–712.

100. $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Тетраметилтриаренотетраазахлорины и способы их получения: пат. 2188200 Рос. Федерация. № 2000125007/04; заявл. 04.10.2000; опубл. 27.08.2002.

101. Способ получения безметалльных тетраазахлоринов: пат. 2479586 Рос. Федерация. № 2012109226/04; заявл. 13.03. 2012; опубл. 20.04.2013.

102. Makarova E.A., Lukyanets E.A. Design and synthesis of tetraazachlorins, tetraazabacteriochlorins and tetraazaisobacteriochlorins // *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2009. V. 13. No. 2. P. 188–202.

103. Makarova E.A., Dudkin S.V., Lukyanets E.A. An efficient synthesis of metal-free tetraazachlorins *via* indium complexes. // *J. Porph. Phthal.* 2013. V.17. P. 785-790.

104. Prieв A., Zalipsky S., Cohen R., Barenholz Y. Determination of critical micelle concentration of lipopolymers and other amphiphiles: comparison of sound velocity and fluorescent measurements // *Langmuir.* 2002. V. 18. P. 612–617.

105. Alayoubi A., Satyanarayanajois S.D., Sylvester P.W., Nazzal S. Molecular modelling and multisimplex optimization of tocotrienol-rich self emulsified drug delivery systems // *Intern. J. Pharm.* 2012. V. 426. P. 153– 161.

106. Kim I.S., Park J.-S., Kim K.-W. Enhanced biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons using nonionic surfactants in soil slurry // *Appl. Geochem.* 2001. V. 16. P. 1419–1428.

107. Кузнецова Н.А., Грецова Н.С., Южакова О.А., Негримовский В.М., Калия О.Л., Лукьянец Е.А. Новые реагенты для определения квантового выхода генерации синглетного кислорода в водных средах // *Жур. общ. хим.* 2001. Т. 71. № 1. С. 39–45.

108. Palewska K., Sworakowski J., Lipinski J., Nespurek S. Effect of electric permittivity of the solvent on aggregation process of the water-soluble sulfonated metal phthalocyanines // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2011. V. 223. P. 149–156.

109. Иодко С.С., Барканова С.В., Калия О.Л., Лебедев О.Л. Окислительно-восстановительные реакции фталоцианинов и родственных соединений. VIII. Влияние протонирования на реакционную способность фталоцианинов в реакциях окисления // Жур. общ. хим. 1983. Т. 53. №1. С. 157–164.

110. Барканова С.В., Иодко С.С., Калия О.Л., Кондратенко Н.В., Лукьянец Е.А., Оксенгендлер И.Г., Томилова Л.Г., Ягупольский Л.М. Влияние фторсодержащих заместителей на некоторые свойства фталоцианинов // Жур. общ. хим. 1979. Т. 15. № 8. С. 1770–1772.

111. Эткинс П. Физическая химия. М: МИР, 1980. Т. 2. 584 с.

112. Теренин А.Н. Фотоника молекул красителей и родственных органических соединений. Ленинград: Наука, 1967. 616 с.

113. Gerola A.P., Semensato J., Pellosi D.S., Batistela V.R., Rabello B.R., Hioka N., Caetano W. Chemical determination of singlet oxygen from photosensitizers illuminated with LED: new calculation methodology considering the influence of photobleaching // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 2012. V. 232. P. 14–21.

114. Mathai S., Smith T.A., Ghigginio K.P. Singlet oxygen quantum yields of potential porphyrin-based photosensitisers for photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. Sci. 2007. V. 6. P. 995–1002.

115. Bonnett R., McGarvey D.J., Harriman A., Land E.J., Truscott T.C., Winfield U.-J. Photophysical properties of meso-tetraphenylporphyrin and some meso-tetra(hydroxyphenyl)porphyrins // Photochem. Photobiol. 1988. V. 48. No. 3. P. 271–276.

116. Rurack K., Spieles M. Fluorescence quantum yields of a series of red and near-infrared dyes emitting at 600–1000 nm // Anal. Chem. 2011. V. 83. P. 1232–1242.

117. Feofanov A., Grichine A., Karmakova T., Pljutinskaya A., Lebedeva V., Filyasova A., Yakubovskaya R., Mironov A., Egret-Charlier M., Vigny P. Near-infrared photosensitizer based on a cycloimide derivative of chlorin p6: 13,15-*n*-(3'-hydroxypropyl)cycloimide chlorin p₆ // Photochem. Photobiol., 2002. V. 75. No. 6. P. 633–643.

118. Феофанов А.В. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях // Усп. биол. хим. 2007. Т. 47. С. 371–410.
119. Gerlier D., Thomasset N. Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation // J. Immunol. Meth. 1986. V. 94. P. 57–63.
120. Иванова-Радкевич В.И., Негримовский В.М., Барканова С.В., Макарова Е.А., Донягина В.Ф., Плетенева Т.В. Биокинетические исследования фотодинамической активности новых фотосенсибилизаторов // Хим.-фарм. жур. 2009. Т. 43. № 5. С. 7–10.
121. Kuzmitsky V.A., Makarova E.A., Pershukevich P.P., Shushkevich I.K., Solovyov K.N., Tusov V.B. Electronic structure and photophysics of the aza-analogues of hydroporphyrins // Chem. Phys. 2004. V. 298. No. 1–3. P. 1–16.
122. Арабей С.М., Гало Ж.-П., Ступак А.П., Павич Т.А., Макарова Е.А., Соловьев К.Н. Спектрально-люминесцентные свойства триаренозамещенных тетраазахлоринов // Жур. прикл. спектроскопии. 2009. Т. 76. № 3. С. 376–386.
123. Першукевич П.П., Волкович Д.И., Гладков Л.Л., Дудкин С.В., Ступак А.П., Кузьмицкий В.А., Макарова Е.А., Соловьев К.Н. Флуоресценция и электронная структура молекул фенилзамещенных тетраазахлоринов // Опт. и спектр. (в подготовке).
124. Lukyanets E.A., Nemykin V.N. The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs // J. Porph. Phthal. 2010. V. 14. P. 1–40.
125. Березин Д.Б. Макроциклический эффект и структурная химия порфиринов. М.:КРАСАНД, 2010. 424 с.
126. Москва В.В. Растворители в органической химии // Соросовский образовательный жур. 1999. № 4. С. 44–50.
127. Berezin D.B., Karimov D.R. Interaction of porphyrin analogs with coordinating organic solvents // Macroheterocycles. 2009. V. 2. No. 1. P. 42–51.
128. Tarakanov P.A., Pia Donzello M., Koifman O.I., Stuzhin P.A. Porphyrazines with annulated diazepine rings. 3. Mg(II) Complex of 4-*tert*-butylphenyl substituted

tetra(1,4-diazepino)porphyrazine: synthesis and peculiar effect of solvent on its spectral properties // *Macroheterocycles*. 2011. V. 4. No. 3. P. 177–183.

129. Гуринович Г.П., Севченко А.Н., Соловьев К.Н. Спектроскопия порфиринов // *Успехи физических наук*. 1963. Т. 79. № 2. С. 173–234.

130. Андрианов В.Г., Малкова О.В. Кислотно-основные свойства порфиринов в неводных растворителях // *Макрогетероциклы*. 2009. Т. 2. №2. С. 130–138.

131. Коньков К.А., Жидомиров Г.М., Калия О.Л., Хлесков В.И., Иванов Ю.В. Квантово-химический анализ кислотно-основных свойств металлокомплексов азапорфиринов методом ЧПДП // *Жур. структ. хим.* 1989. Т. 30. № 2. С. 25–30.

132. Иодко С.С., Калия О.Л., Лебедев О.Л., Лукьянец Е.А. Взаимодействие фталоцианина и его комплексов с кислотами // *Коорд. хим.* 1979. Т. 5. № 5. С. 611–617.

133. Иодко С.С., Калия О.Л., Лебедев О.Л. Спектры поглощения комплексов бромистого алюминия с фталоцианинами // *Жур. прикл. спектроскопии*. 1977. Т. 26. № 1. С. 157–159.

134. Иодко С.С., Калия О.Л., Кондратенко Н.В., Лукьянец Е.А., Попов В.И., Ягупольский Л.М. Количественные характеристики ступенчатого протонирования фталоцианинов // *Жур. общ. хим.* 1983. Т. 53. № 4. С. 901–903.

135. Деркачева Е.А., Иодко С.С., Калия О.Л., Лукьянец Е.А. Влияние заместителей на основность фталоцианинов меди // *Жур. общ. хим.* 1981. Т. 51. № 10. С. 2319–2324.

136. Иодко С.С., Калия О.Л., Гальперн М.Г., Копраненков В.Н., Лебедев О.Л., Лукьянец Е.А. Сравнительная основность азапорфириновых комплексов металлов // *Коорд. хим.* 1982. Т. 8. № 8. С. 1025–1031.

137. Fukuda T., Makarova E.A., Luk'yanets E.A., Kobayashi N. Synthesis and spectroscopic and electrochemical studies of novel benzo- or 2,3-naphtho-fused tetraazachlorins, bacteriochlorins, and isobacteriochlorins // *Chem. Eur. J.* 2004. V. 10. P. 117–133.

138. Fang X., Wang J.-D., Lin M.-J. The chemical stabilities of phthalocyanine monomers vs. aggregations // *J. Molec. Catal. A: Chem.* 2013. V. 372. P. 100–104.

139. Pedersen C.J. Reversible oxidation of phthalocyanines // *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. P. 127–132.
140. Swain C.G., Stockmayer W.H., Clarke J.T. Effect of structure on the rate of spontaneous thermal decomposition of substituted benzoyl peroxides // *J. Am. Chem. Soc.* 1950. V. 72. No. 12. P. 5426–5434.
141. Camici G.G., Steffel J., Akhmedov A., Schafer N., Baldinger J., Schulz U., Shojaati K., Matter C.M., Yang Z., Luscher F., Tanner F.C. Dimethyl sulfoxide inhibits tissue factor expression, thrombus formation, and vascular smooth muscle cell activation: a potential treatment strategy for drug-eluting stents // *Circulation.* 2006. V. 114. № 14. P. 1512–1521.
142. Yoon M., Cheon Y., Kim D. Absorption and fluorescence spectroscopic studies on dimerization of chloroaluminum (III) phthalocyanine tetrasulfonate in aqueous alcoholic solutions // *Photochem. Photobiol.* 1993. V. 58. No. 1. P. 31–36.
143. Chen Z., Stepanenko V., Dehm V., Prins P., Siebbeles L.D.A., Seibt J., Marquetand P., Engel V., Wurthner F. Photoluminescence and conductivity of self-assembled π - π -stacks of perylene bisimide dyes // *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13. P. 436–449.
144. Wurthner F., Chen Z., Dehm V., Stepanenko V. One-dimensional luminescent nanoaggregates of perylene bisimides // *Chem. Commun.* 2006. V. 11. P. 1188–1190.
145. Паркер С. Фотолюминесценция в растворах. М.: МИР, 1972. 512 с.
146. Ghosh S., Li X.-Q., Stepanenko V., Wurthner F. Control of H- and J-Type π -stacking by peripheral alkyl chains and self-sorting phenomena in perylene bisimide homo- and heteroaggregates // *Chem. Eur. J.* 2008. V. 14. P. 11343–11357.
147. Холмберг К., Йёнссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. 528 с.
148. Плетнев М.Ю. Косметико-гигиенические моющие средства. М.: Химия, 1990. 272 с.
149. Freyer W., Mueller S., Teuchner K. Photophysical properties of benzoannelated metal-free phthalocyanines // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2004. V. 163. P. 231–240.

150. Zenkevich E., Sagun E., Knyukshto V., Shulga A., Mironov A., Efremova O., Bonnett R., Songca S.P., Kassem M. Photophysical and photochemical properties of potential porphyrin and chlorin photosensitizers for PDT // *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1996. V. 33. P. 171–180.

151. Kuznetsova N.A., Kaliya O.L. Oxidative photobleaching of phthalocyanines in solution // *J. Porph. Phthal.* 2012. V. 16. P. 705–712.

152. Салохиддинов К.И., Бытева И.М., Гуринович Г.П. Время жизни синглетного кислорода в различных растворителях // *Жур. прикл. спектроскопии.* 1981. Т. 34. № 5. С. 892–897.

153. Jenny T.A., Turro N.J. Solvent and deuterium isotope effects on the lifetime of singlet oxygen determined by direct emission spectroscopy at 1,27 μm // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. No. 29. P. 2923–2926.

154. Koizumi M. Fundamental aspects of the oxidative and reductive photobleaching of xanthene and thiazine dyes // *Mol. Photochem.* 1972. V. 4. P. 57–92.

155. Meier H., *Photochemistry of Dyes* // In: *The Chemistry of Synthetic Dyes* / Ed.: K. Venkataraman. Academic Press, N-Y, London, 1971. V. 4. P. 389-515.

156. Henderson B.W., Finger W.H. Oxygen limitation of direct tumor cell kill during photodynamic treatment of a murine tumor model // *Photochem. Photobiol.* 1989. V. 49. No. 3. P. 299–304.

157. Battino R., Rettich T.R., Tominaga T. The solubility of oxygen and ozone in liquids // *J. Phys. Chem. Ref.* 1983. V. 12. No. 2. P. 163–178.

158. Тетраазахлорины как фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии: пат. 2278119 Рос. Федерация. № 2004135497/04; заявл. 06.12.04; опубл. 20.06.06.

159. Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Фотодинамическая активность производного тетраазахлорина в экспериментах *in vivo* // *Фотодин. тер. фотодиаг.* 2013. № 2. С. 11–14.

160. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2004. V. 1. P. 279–293.