

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.С. КУРНАКОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИОНХ РАН)

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД**

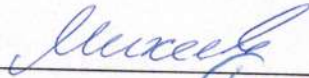
об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы  
(диссертации)

**Тема:** *Новые водорастворимые фотоактивные аналоги фталоцианинов*

**Направление подготовки:** *04.06.01 Химические науки*

**Профиль (направленность):** *02.00.01 Неорганическая химия*

**Форма обучения:** очная

Аспирант  /Михеев Илья Андреевич/  
подпись

Научный руководитель  /Горбунова Юлия Германовна, д.х.н.,  
Академик РАН/  
подпись

Зав.НОЦ-зав.аспирантурой  /Терехова Анна Николаевна/  
подпись

Москва  
2024 г.

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования

Синтез новых тетрапиррольных макрогетероциклических соединений, таких как фталоцианины (Pc) и их аналоги, является важной задачей современной науки в связи с выдающимися физико-химическими свойствами этих соединений в контексте практического применения в катализе [1–4], нелинейной оптике [5–7], газовых сенсорах [8], фотовольтаических элементах [9–11], магнитных материалах [12] и других приложениях. Управляемая настройка свойств и расширение областей применения могут быть достигнуты путем структурных модификаций тетрапиррола, включая введение катиона металла, варьирование заместителей и расширение ароматической системы [13]. Дальнейшее развитие областей применения этих макроциклов может быть достигнуто введением различных якорных групп, что позволяет создавать гибридные материалы на их основе [14–16]. В то время как фталоцианины на сегодняшний день уже широко изучены, их гетероаннелированные аналоги, в том числе, с расширенной  $\pi$ -системой изучены в меньшей степени.

Расширение  $\pi$ -системы макрогетероцикла может быть использовано для настройки фотофизических свойств, а именно для смещения максимума поглощения в ближнюю ИК-область, что важно в контексте применения тетрапиррольных соединений в фотодинамической терапии. В то же время, расширение  $\pi$ -системы может приводить к снижению фотостабильности и увеличению склонности к агрегации, что было показано на примере  $\pi$ -расширенных аналогов фталоцианинов-нафталоцианинах [17].

Проблему низкой фотостабильности можно решить путем синтеза аналогов фталоцианинов, аннелированных электронодефицитными гетероциклическими группами, что было продемонстрировано на примере хиноксалинопорфиразинов (QPz) [18–20]. Задачу увеличения растворимости можно решить путем введения соответствующих заместителей на периферию макроцикла. Так, введение анионных заместителей, например, сульфонатных, карбоксилатных и фосфонатных функциональных групп используется для получения водорастворимых комплексов [21]. Поэтому в данной работе предложен комбинированный подход к модификации тетрапиррольного макрогетероцикла, заключающийся в *гетероаннелировании и введении карбоксилатных групп, способствующих увеличению растворимости*. Кроме того, благодаря наличию таких якорных групп синтезированные макрогетероциклы могут быть использованы для их иммобилизации на поверхности неорганических субстратов с целью получения гибридных материалов.

### Цель и задачи

Целью работы являлась *разработка подходов к получению новых функционализированных аналогов фталоцианинов: пиразинопорфиразинов и хиноксалинопорфиразинов, а также исследование свойств полученных соединений*.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- Разработка и оптимизация подходов к получению новых гетеро-аналогов фталонитрилов, функционализированных карбоксилатными группами.
- Получение новых пиразинопорфиразинов и хиноксалинопорфиразинов и их металлокомплексов на основе синтезированных фталонитрилов.
- Характеризация полученных аналогов фталоцианинов и их металлокомплексов методами электронной спектроскопии поглощения (ЭСП), а также методами ЯМР-спектроскопии, MALDI-TOF масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

- Разработаны подходы к получению *o*-дицианопиразина и *o*-дицианохиноксалина, функционализированных карбалкоксифенильными группами на основе общего синтетического предшественника – диметиллоксалилдибензоата.
- Разработаны подходы к получению сложноэфирных производных и натриевых солей окта-карбоксифенил-замещенных пиразинопорфиразинов и хиноксалинопорфиразинов, а также их металлокомплексов.
- Найдены закономерности изменения агрегационного поведения синтезированных макрогетероциклов в растворе в зависимости от природы заместителей и растворителей, позволяющие управлять фотофизическими свойствами комплексов.
- Показано, что хиноксалинопорфиразины способны выступать в качестве фотосенсибилизаторов для генерации синглетного кислорода, при этом смещение Q-полосы в ЭСП хиноксалинопорфиразинов в ближнюю ИК-область, а также его повышенная фотостабильность по сравнению с нафталоцианинами определяет потенциал применения данного класса макрогетероциклов в фотодинамической терапии.

### **Методология**

Электронные спектры поглощения в видимой и УФ-областях регистрировали на спектрофотометрах Thermo Evolution 210 и JASCO V-770 в кварцевых кюветах толщиной 10 мм. Для изучения температурных зависимостей ЭСП в пиридине использовалась термостатирующее кюветное отделение. Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР записывались к.х.н. Киракосян Г.А. (ИОНХ РАН) на спектрометрах Bruker Avance-II и Avance 600 с внутренней стабилизацией по дейтерию при 303 К; MALDI-TOF масс спектры записывались Мартыновым А.Г. (ИФХЭ РАН) на масс-спектрометре Bruker Daltonics Ultraflex с использованием в качестве матриц 2,4-дигидроксибензойной кислоты или 2,4,6-тригидроксиацетофенона. ИК-спектры

регистрировались к.х.н. Деминой Л.И. (ИФХЭ РАН) на спектрометре JASCO FT/IR-6600. Спектры флуоресценции регистрировались в кварцевых кюветах толщиной 10 мм на спектрофлуориметре Jasco FP-8300. Измерения генерации синглетного кислорода были проведены с использованием галоген-дейтериевой лампы (DH-2000, Ocean Optics, США), монохроматора MS 2004i (SOL Instruments, Республика Беларусь), волоконно-оптического спектрофотометра AvaSpec-ULS2048CL-EVORS-UA (Avantes, Нидерланды) и термостатического кюветного отделения с перемешиванием CUV-UV/VIS-TCABS/FL (Ocean Optics). Для исключения ультрафиолета использовался отсекающий фильтр (400 нм) [22]. Рентгеноструктурный анализ был проведен д.х.н. Ф.М. Долгушиным (ИОНХ РАН) и к.х.н. Синельщиковой А.А. (ИФХЭ РАН) на дифрактометре Bruker SMART APEX II. Квантово-химические расчеты выполнены д.х.н. Мартыновым А.Г. (ИФХЭ РАН). Оптимизацию геометрии молекул проводили с использованием функционала BP86, базисного набора def2-SVP и дисперсионной поправки D4 в программном пакете ORCA 5.0.0. Расчет методом sTD-DFT проводили с использованием функционала с поправкой на дальное действие CAM-B3LYP и базисного набора 6-31G(d). Для сокращения времени расчетов вместо пентильных заместителей в оптимизируемых молекулах были размещены метильные группы. Визуализацию электростатического потенциала проводили в пакете VMD 1.9.4.

#### **Положения, выносимые на публичное представление**

- Разработка методов синтеза и исследование фотофизических свойств ряда новых карбоксифенил-замещенных пиразинопорфиразинов и хиноксалинопорфиразинов
- Исследование агрегационного поведения и фотофизических свойств комплексов в растворах.

**Личный вклад автора** состоял в участии в формулировании задач, выполнении основного объема экспериментальной работы, анализе и интерпретации полученных данных, формулировании положений, выносимых на публичное представление, подготовке публикаций по теме исследования.

#### **Степень достоверности и публикации по теме исследования**

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением комплекса современных взаимодополняющих физико-химических методов анализа. Полученные результаты работы опубликованы в 2 статьях в изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, и входящих в перечень научных изданий ИОНХ РАН для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также были представлены в виде устного доклада на профильной международной научной конференции (ICPC-14) и XIII международной

молодежной научной школе молодых ученых по химии порфиринов и родственных соединений.

Список работ, опубликованных по теме подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации):

1. Alexey V. Yagodin, **Иля А. Mikheev**, Dmitry A. Bunin, Anna A. Sinelshchikova, Alexander G. Martynov, Yulia G. Gorbunova, Aslan Yu Tsivadze. Tetraquinoxalinoporphyrazine –  $\pi$ -extended NIR-absorbing photosensitizer with improved photostability. *Dyes and Pigments* 2023, 216, 111326. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111326> (Импакт-фактор: **5.12**. Квартиль: **Q1**).

2. Yagodin, A., **Mikheev, I.**, Dolgushin, F., Martynov, A., Gorbunova, Y., & Tsivadze, A. (2023). Carboxyphenyl-Substituted Pyrazinoporphyrazines - Promising Linkers for Metal-Organic Frameworks. *Макрогетероциклы/Macroheterocycles*, 16(3), 218-224. <https://doi.org/10.6060/mhc235129m> (Импакт-фактор: **1.4**. Квартиль: **Q4**)

3. Синтез нового карбокси-замещенного порфиразина как основы металлоорганических каркасных полимеров / **Михеев И.А.**, Ягодин А.В., Синельщикова А.А., Мартынов А.Г., Горбунова Ю.Г., Цивадзе А.Ю. // Материалы XIV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-14) и XIII Школы молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. 29 июня – 4 июля 2022 г. Иваново: Материалы конференции. – ФГБОУ ВО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново. 2022. – 50-50 с.

Количество цитирований основных публикаций по теме научно-квалификационной работы (диссертации) в международных базах данных (на дату публикации доклада): Web of Science-3, Scopus-7, РИНЦ-6. Работа выполнена в рамках реализации проекта Российского научного фонда № 21-73-00222.

#### **Объем и структура научного доклада**

Научный доклад изложен на 22 страницах и содержит 16 рисунков и 11 схем. Доклад состоит из краткой характеристики работы и основного содержания научно-квалификационной работы (диссертации).

#### **Основное содержание научно-квалификационной работы (диссертации)**

##### **Часть 1. Синтез и исследование пиразинопорфиринов**

В качестве синтетического предшественника целевого пиразинопорфиразина был синтезирован новый *o*-дицианопиразин (**1**), функционализированный 2-мя карбометоксифенильными группами (Схема 1, а). Целевое соединение было получено с выходом 81% взаимодействием оксалилдибензоата с диаминамалеонитрилом в кипящем этаноле и охарактеризовано методом ЯМР спектроскопии. Монокристаллы нитрила, охарактеризованные рентгеноструктурным анализом, были получены медленным испарением раствора **1** в смеси дихлорметана и метанола (Схема 1, б) (CCDC-2260045).

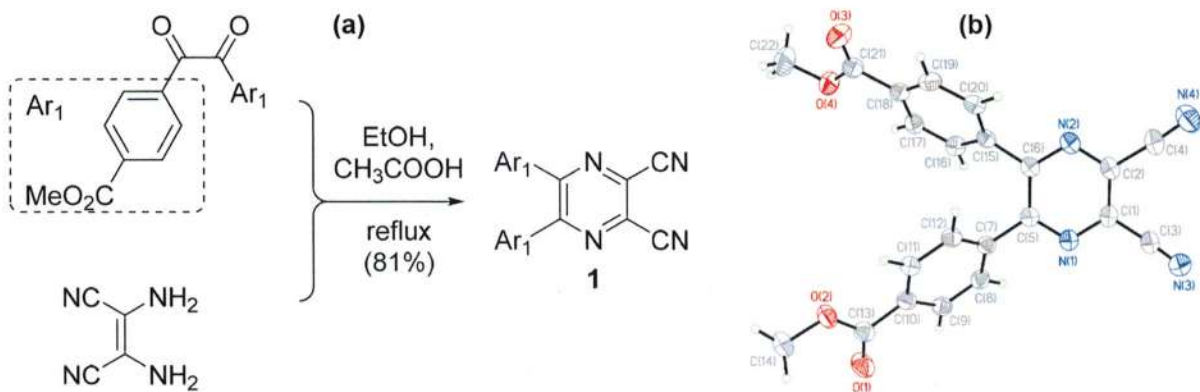


Схема 1 (а) – Синтез диметил 4,4'-(5,6-дицианопиридина-2,3-дитио)дибензоата **1**, (б) – Структура динитрила **1** по данным РСА

На следующем этапе методом темплатной конденсации полученного *o*-дицианопиридина **1** в присутствии ацетата цинка и DBU в кипящем пентаноле был осуществлен синтез целевого функционализированного порфирина **ZnPzPz(COOPent)<sub>8</sub>** (Схема 2). В процессе реакции происходила переэтерификация с заменой метильных групп на пентильные в сложноэфирных заместителях. Образование целевого комплекса было подтверждено при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии и ЭСП.

Важно отметить, что данный комплекс показал низкую стабильность в условиях синтеза: продолжительное кипячение реакционной смеси приводило к постепенному распаду первоначально образовавшегося комплекса, о чем свидетельствовало уменьшение интенсивности Q-полосы при 661 нм и увеличение поглощения в УФ-области.

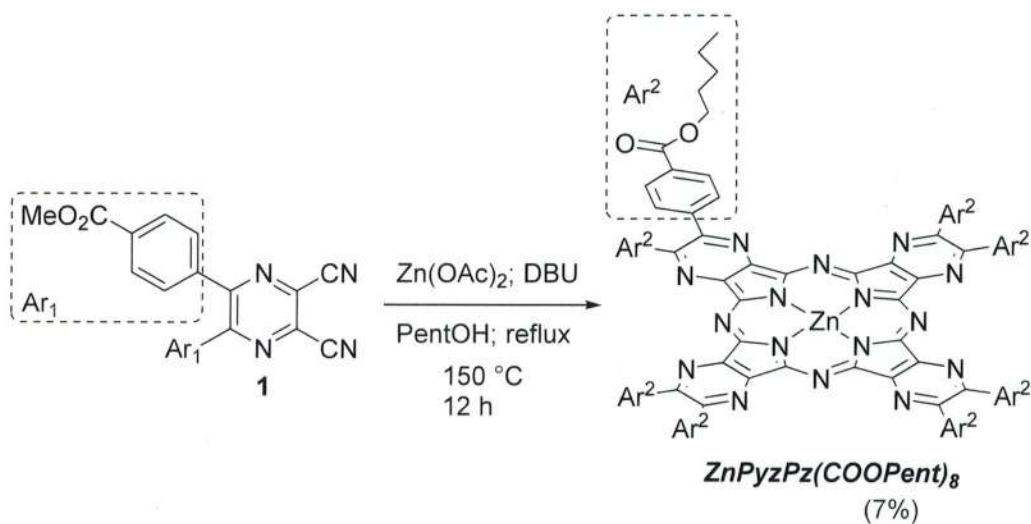


Схема 2 Синтез порфирина цинка **ZnPzPz(COOPent)<sub>8</sub>**

На следующем этапе стояла задача получения октакарбоксо-замещенной формы порфирина **ZnPzPz(COOH)<sub>8</sub>** (Схема 3), однако при попытке щелочного гидролиза сложноэфирных групп для получения целевого комплекса наблюдалась полная деградация макроцикла, о чем свидетельствовало исчезновение Q-полосы в ЭСП реакционной массы и появление интенсивного поглощения в УФ-области.

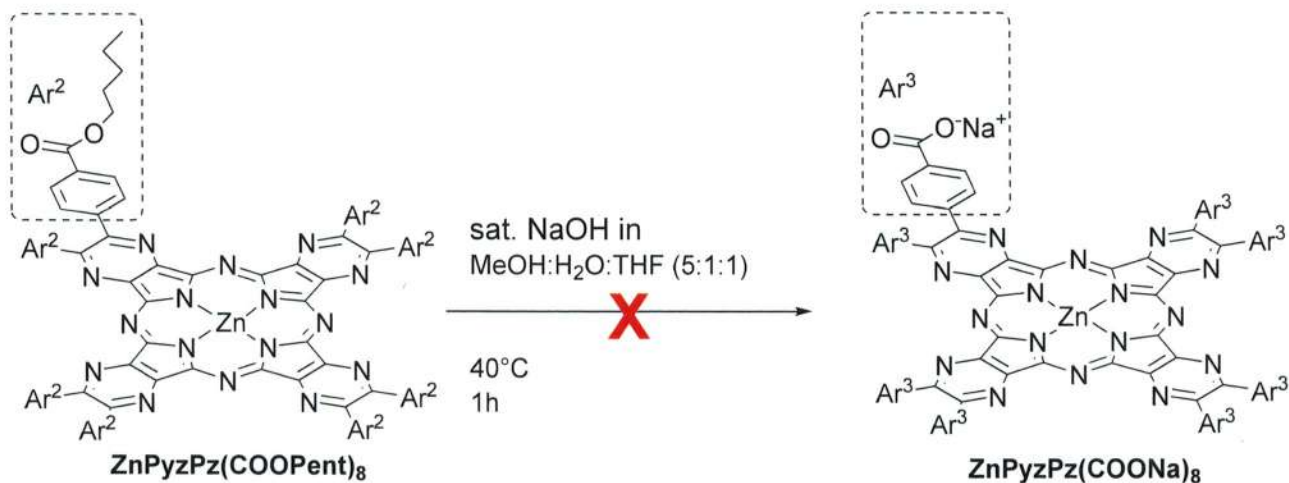


Схема 3 Попытка щелочного гидролиза  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOPent})_8$  с целью получения  $\text{ZnPyzPz}(\text{COONa})_8$

По нашим предположениям, в силу электронодефицитного характера синтезированного пиразинопорфирина, во время реакции щелочного гидролиза происходит нуклеофильная атака гидроксид-аниона по тетрапиррольному кольцу с его последующим раскрытием. О возможности такой нуклеофильной атаки свидетельствуют литературные данные: схожее поведение комплекса наблюдалось во время щелочного гидролиза эфирных групп в работе [23]. Возможность подобной нуклеофильной атаки также была ранее показана в работе нашей научной группы на примере катионного фталоцианината фосфора, претерпевающего обратимое нуклеофильное присоединение под действием  $\text{OH}^-$  и  $\text{OMe}^-$  анионов [24].

Был предложен альтернативный подход к получению целевого октакарбоксызамещенного комплекса с использованием лиганда  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOPent})_8$  в качестве промежуточного соединения. Для этого был синтезирован пиразинопорфиразин магния  $\text{MgPyzPz}(\text{COOPent})_8$ , из которого деметаллированием под действием трифторуксусной кислоты был получен лиганд  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOPent})_8$  (Схема 4).

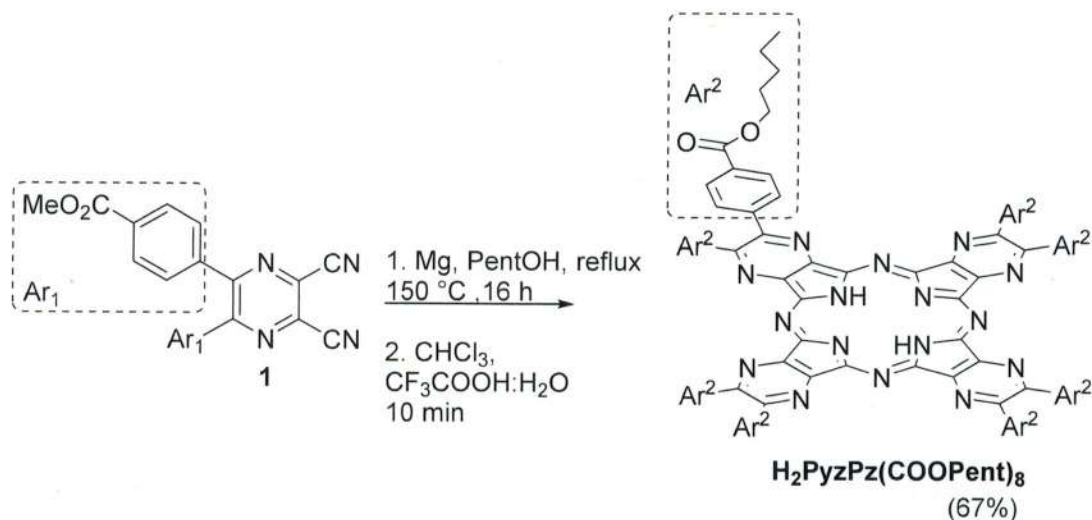


Схема 4 Синтез лиганда  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOPent})_8$

Использование в качестве темплата пентоксида магния, образующегося при растворении металлического магния в пентаноле, позволяет избежать наличия в реакционной массе сильных оснований, благодаря чему комплекс образуется с высоким выходом.

На Рис. 1 представлены электронные спектры поглощения в хлороформе, иллюстрирующие процесс деметаллирования магниевого комплекса  $MgPyzPz(COOPent)_8$  и образование лиганда  $H_2PyzPz(COOPent)_8$ .

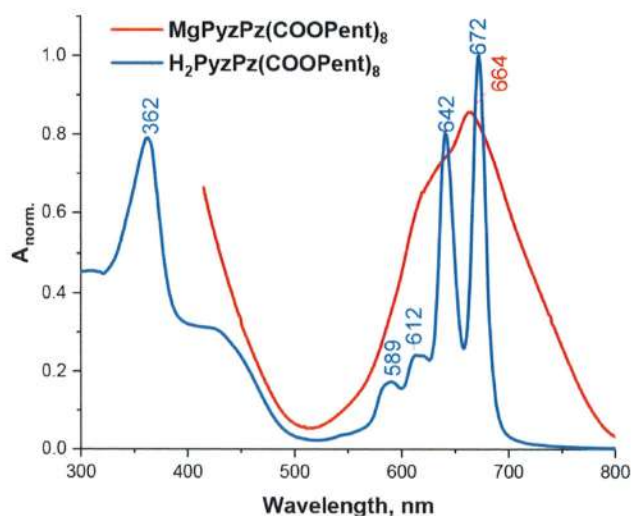


Рис. 1 Изменения в ЭСП в процессе деметаллирования комплекса  $MgPyzPz(COOPent)_8$  в  $CHCl_3$ .

Далее, был предложен метод получения целевой октакарбоксы-замещенной формы лиганда  $H_2PyzPz(COOH)_8$  с использованием стадии щелочного гидролиза (Схема 5).

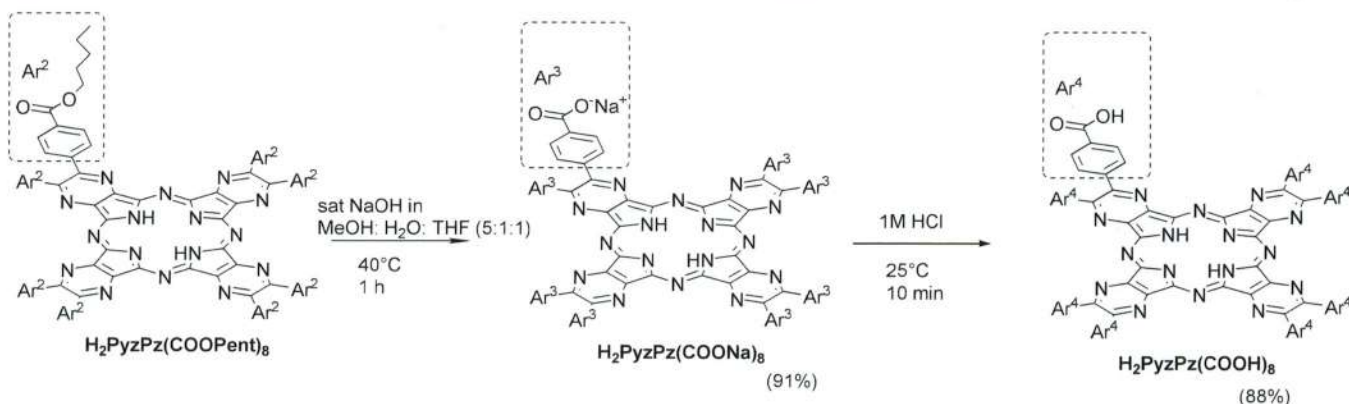


Схема 5 Разработанный метод синтеза лиганда  $H_2PyzPz(COOH)_8$ .

Лиганд  $H_2PyzPz(COOH)_8$  был выделен с выходом 88% и охарактеризован методами ЭСП и ЯМР (Рис. 2). Для получения целевого металлокомплекса  $ZnPyzPz(COOH)_8$  проводили взаимодействие лиганда  $H_2PyzPz(COOH)_8$  с ацетатом цинка в ДМФА при нагревании (Схема 6).



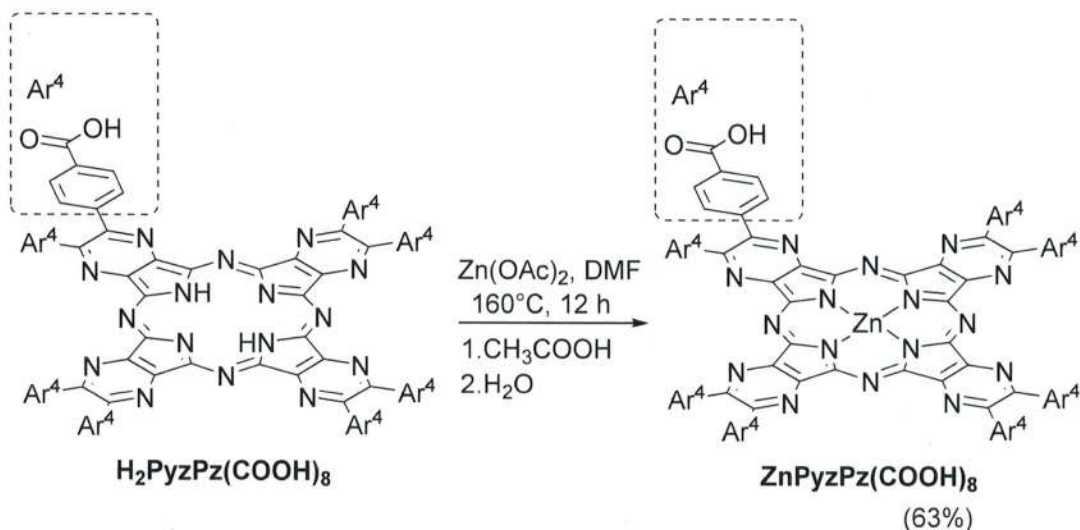


Схема 6 Синтез комплекса  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOH})_8$

В результате проведенной реакции наблюдалось образование зеленого осадка, нерастворимого в большинстве органических растворителей. Предполагается, что этот осадок представляет собой координационный полимер, образующийся за счет взаимодействия периферийных карбоксильных групп и катионов цинка. Была разработана методика выделения целевого комплекса  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOH})_8$  из образующегося полимерного осадка, заключающаяся в обработке образовавшегося в ходе реакции полимера уксусной кислотой и последующем разбавлении водой. После фильтрования, мы получили зеленый осадок, являющийся целевым комплексом  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOH})_8$ . Строение полученного пиразинопорфирина подтверждено методами MALDI-TOF,  $^1\text{H}$ -ЯМР и ЭСП (Рис. 2).

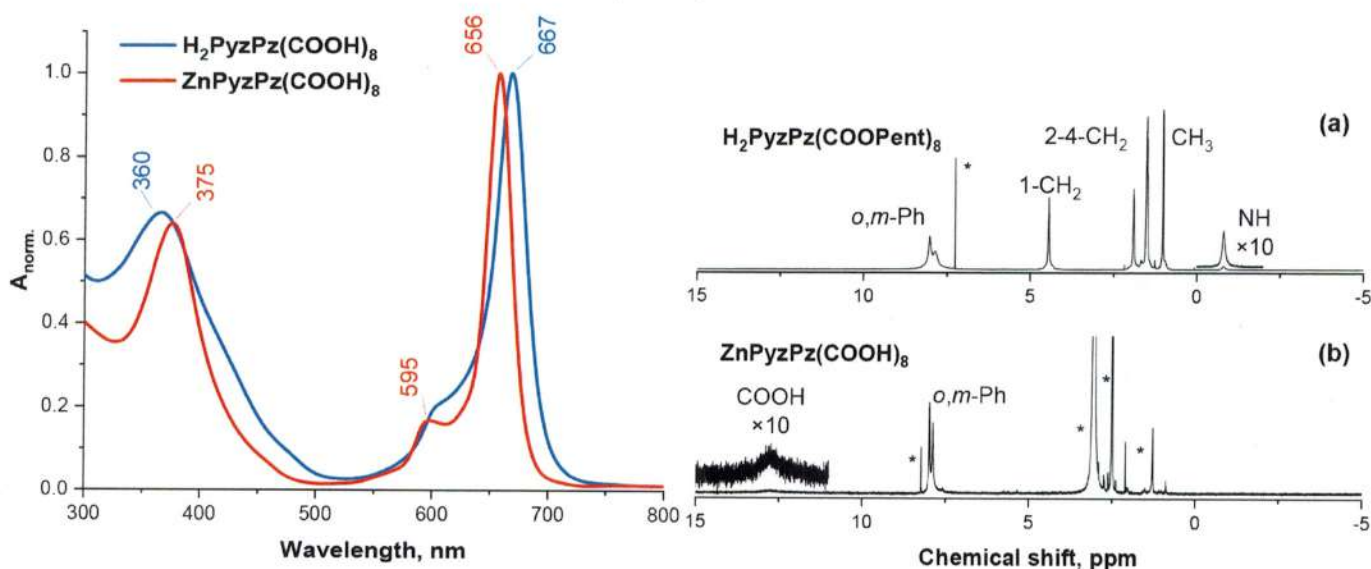


Рис. 2 ЭСП  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOH})_8$  и  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOH})_8$  в ДМСО;  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOPent})_8$  в  $\text{CDCl}_3$  (a) и  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOH})_8$  в  $\text{DMSO-d}_6$  при  $80^\circ\text{C}$  (b)

Для того, чтобы объяснить более низкую стабильность порфиринового комплекса цинка в условиях щелочного гидролиза сложноэфирных групп по сравнению со свободным порфирином, было проведено квантово-химическое моделирование распределения электростатического потенциала в молекулах модельных пиразинопорфиринов

$M\text{PyzPz}(\text{COOMe})_8$ ,  $M = \text{Zn}$  и  $2\text{H}$  (Рис. 3). Показано, что электростатический потенциал в области тетрапиррольного кольца принимает наибольшие значения, делая его наиболее вероятной мишенью нуклеофильной атаки со стороны гидроксидного аниона, однако при переходе от цинкового комплекса к свободному лиганду электростатический потенциал тетрапиррольного кольца уменьшается, что может увеличивать стабильность такого порфирина в условиях гидролиза сложноэфирных групп.

Результаты проведенного квантово-химического моделирования согласуются с экспериментальными данными, согласно которым гидролиз эфирных групп в свободном основании  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOPent})_8$  возможен без разрушения макроцикла.

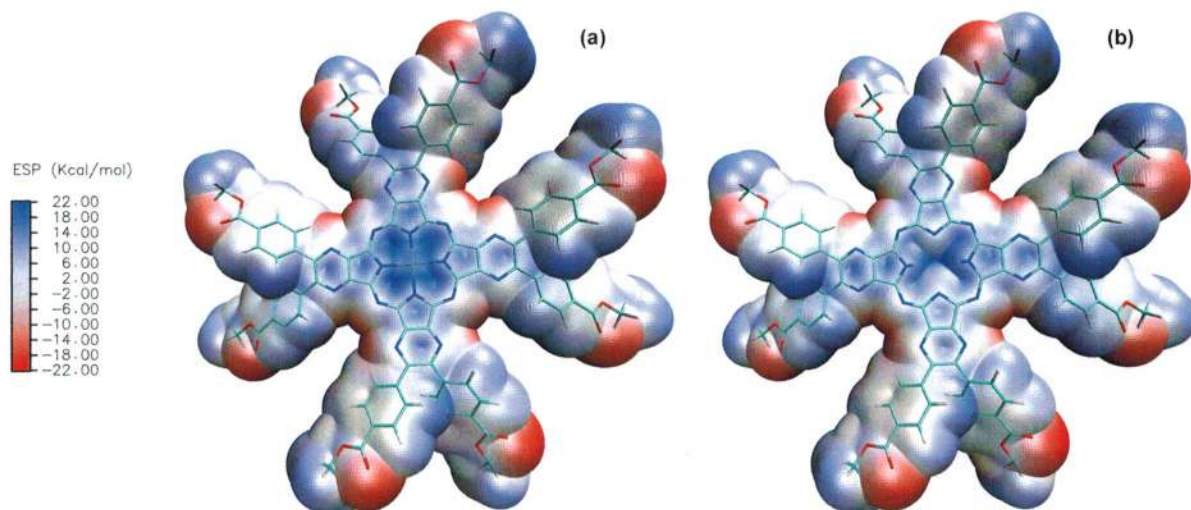


Рис. 3 Распределение электростатического потенциала в модельных комплексах  $\text{ZnPyzPz}(\text{COOMe})_8$  (a) и  $\text{H}_2\text{PyzPz}(\text{COOMe})_8$  (b) согласно расчетам DFT, полученным с использованием функционала CAM-B3LYP и базисного набора 6-31G(d).

## Часть 2. Синтез и исследование хиноксалинопорфиринов

Для расширения ароматической системы макроцикла и сопутствующего снижения электрофильности макроцикла, было решено увеличить расстояния между акцепторным пирозиновым фрагментом и тетрапиррольным кольцом (Рис. 4). Для этого было предложено синтезировать новый макроцикл - тетрахиноксалинопорфирин, содержащий бензольные кольца между тетрапиррольными и пирозиновыми циклами.

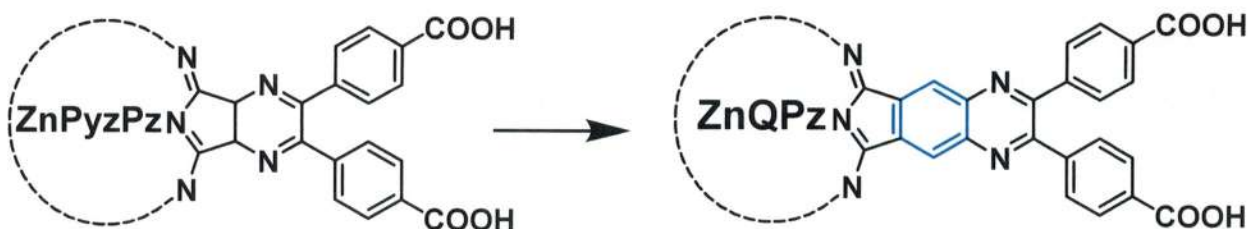


Рис. 4 Предложенный метод модификации макроцикла путем введения дополнительного бензольного кольца

В качестве синтетического прекурсора для получения нового хиноксалинопорфирина был предложен нитрил, получение которого планировалось путем конденсации

оксалилдибензоата с 4,5-дибром-о-фенилендиамином и последующим Pd-катализируемым цианированием продукта конденсации (Схема 7).

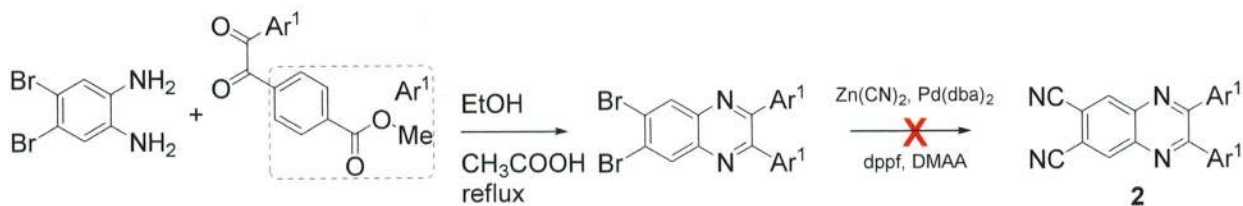


Схема 7 Попытка получения целевого нитрила 2

Примечательно, что несмотря на успешное прохождение реакции цианирования, выделить динитрил (2) в индивидуальном виде не удалось вследствие его низкой растворимости и необратимой сорбции на хроматографической колонке.

Для повышения растворимости целевого нитрила было предложено проведение стадии замены метильных заместителей в дибромиде на пентильные группы (Схема 8). Такая замена была осуществлена путем кипячения (3) в 1-пентаноле в присутствии DBU.

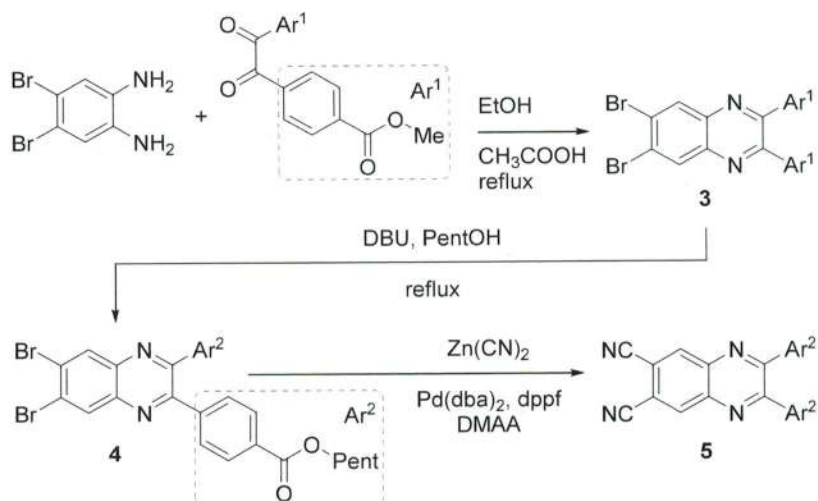


Схема 8 Синтез целевого нитрила 5

Далее, цианирование дибромиды (4) позволило получить хорошо растворимый целевой динитрил (5), структура которого была подтверждена спектроскопией ЯМР и рентгеноструктурным анализом (Рис. 5). Монокристаллы динитрила были получены медленным испарением раствора (5) в смеси дихлорметана и метанола ([CCDC-2242191](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/CCDC-2242191))

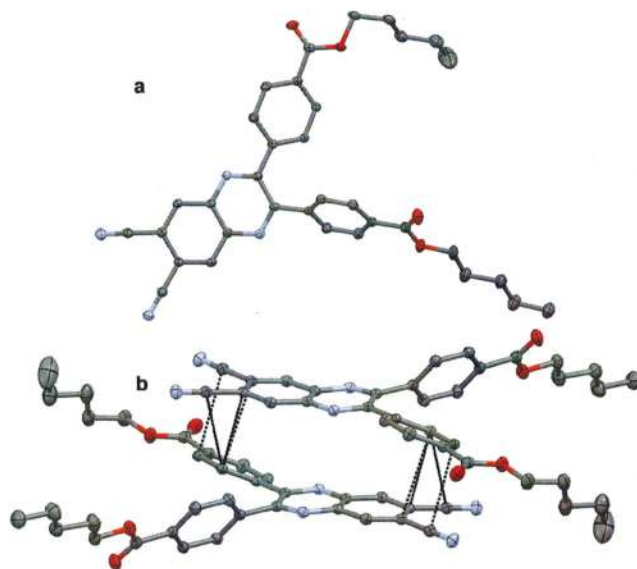


Рис. 5 Структура динитрила **5** по данным РСА: а-индивидуальная молекула; б- димер типа «голова к хвосту», образующийся за счет внутримолекулярных CN... $\pi$  взаимодействий

В структуре динитрила (**5**) углы между плоскостями двух фенильных заместителей и пиразиновым кольцом составляют  $54^\circ$  и  $24^\circ$  соответственно. Такая неэквивалентность углов поворота объясняется эффектами кристаллической упаковки, а именно слабыми взаимодействиями между CN-группами молекулы динитрила (**5**) и одним из фенильных колец в соседней молекуле. Это приводит к образованию димеров "голова к хвосту", которые, в свою очередь, упаковываются за счет  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия между хиноксалиновыми гетероциклами.

На следующем этапе методом темплатной конденсации динитрила (**5**) в присутствии ацетата цинка и DBU в кипящем 1-пентаноле был синтезирован целевой металлокомплекс  $ZnQPz(COOPent)_8$  (Схема 9). В отличие от описанного в части 1 пиразинопорфирина  $ZnPyzPz(COOPent)_8$ , в данном случае деструкция комплекса при продолжительном кипячении реакционной массы не наблюдалась, что свидетельствует о снижении электрофильности хиноксалинопорфиринов за счет удаления электронодефицитных пиразиновых колец от тетрапиррольного макроцикла.

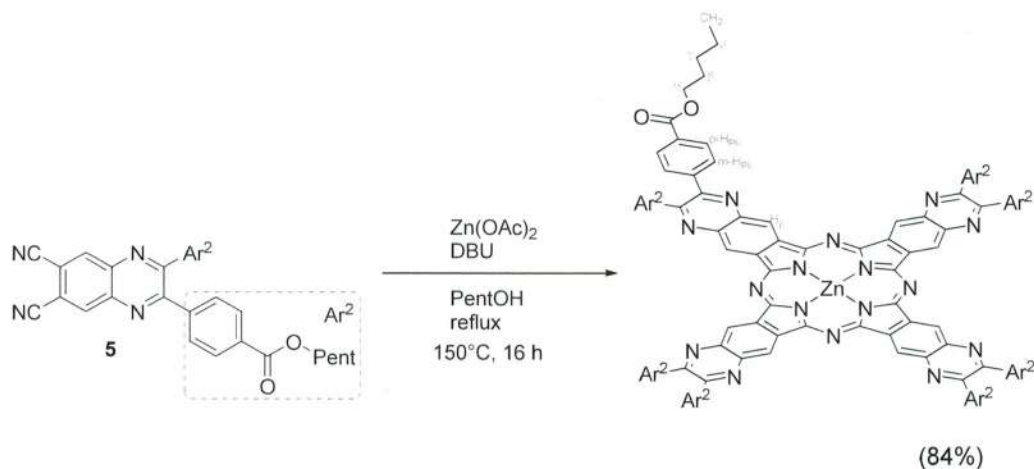


Схема 9 Синтез комплекса  $ZnQPz(COOPent)_8$

В процессе выделения и характеристики целевого соединения наблюдалась его сильная агрегация, о чем свидетельствует уширение полос поглощения в ЭСП и сигналов резонанса в спектрах ЯМР. Это связано с наличием у молекулы расширенной ароматической системы. Частичная агрегация комплекса  $ZnQPz(COOPent)_8$  наблюдалась даже в таком координирующем растворителе как пиридин, однако нагревание растворов комплекса до  $80^\circ\text{C}$  позволило практически полностью подавить агрегацию и детектировать спектры комплекса в преимущественно мономерной форме (Рис. 6а).

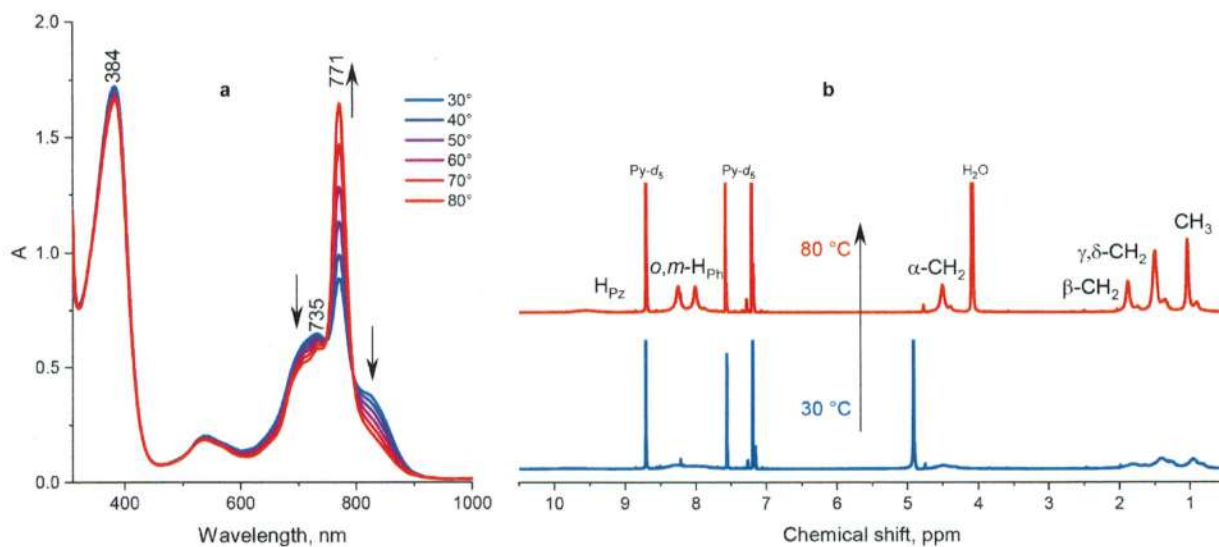


Рис. 6 а) Изменения в ЭСП и б)  $^1\text{H}$ -ЯМР комплекса  $ZnQPz(COOPent)_8$  при нагревании в пиридине и  $d_5$ -пиридине соответственно.

Нагревание раствора  $ZnQPz(COOPent)_8$  в пиридине в спектрофотометрической кювете сопровождалось ростом Q-полосы при 771 нм и падением полос поглощения при  $\sim 735$  и 820 нм, что характерно для процесса дезагрегации тетрапиррольных соединений. В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР (Рис. 6б) при нагревании раствора наблюдалось улучшение разрешения сигналов резонанса ароматических и алифатических протонов.

Наличие у раствора  $ZnQPz(COOPent)_8$  в пиридине спектра флуоресценции с максимумом полосы при 776 нм свидетельствовало, что даже при комнатной температуре в растворе находится некоторое количество мономерной формы комплекса (Рис. 7).

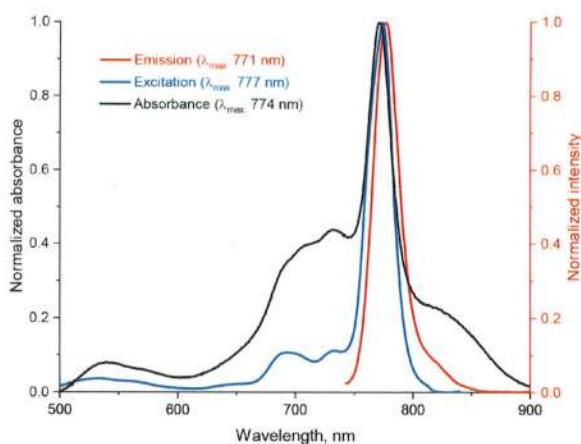


Рис. 7 Спектры поглощения(черный), флуоресценции(красный) и возбуждения флуоресценции(синий) раствора комплекса  $ZnQPz(COOPent)_8$  в пиридине при комнатной температуре

Регистрация спектра возбуждения позволила получить вид спектра поглощения именно мономерной формы. Следует отметить, что в спектре возбуждения флуоресценции отсутствуют широкие полосы поглощения в области 740 и 820 нм, относящиеся к нелюминесцирующей агрегированной форме комплекса.

Характерной особенностью ЭСП хиноксалинопорфирина  $ZnQPz(COOPent)_8$  является наличие широкой полосы поглощения в области 550 нм. Для интерпретации полученных спектральных данных были проведены квантово-химические расчеты. Было использовано упрощенное приближение нестационарной теории функционала плотности (sTD-DFT), как экспрессный метод, позволяющий за короткое время предсказывать с высокой точностью энергии вертикальных переходов в ЭСП тетрапиррольных соединений и соответствующие им конфигурации [25].

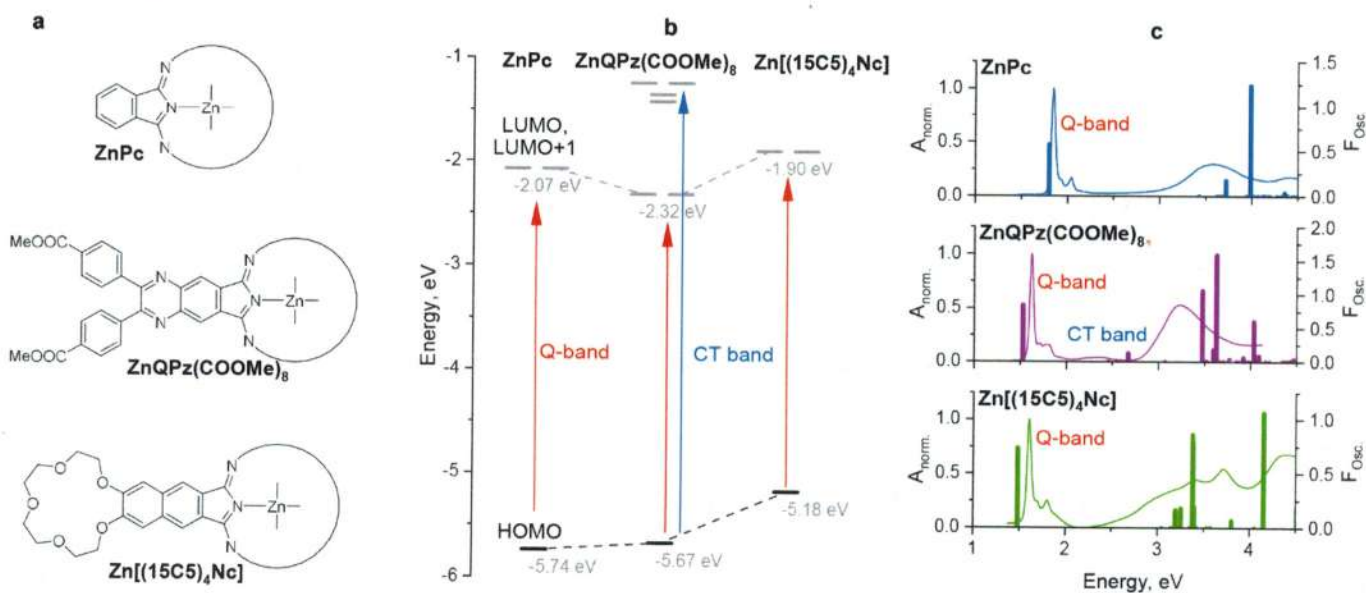


Рис. 8(a) – Комплексы, использованные для квантово-химических расчетов-геометрия оптимизирована в параметре BP86/def2-SVP с последующей оптимизацией в sTD-DFT с использованием функционала CAM-B3LYP/6-31G(d); (b) Энергии граничных орбиталей ZnPc, ZnQPz(COOMe)<sub>8</sub> и Zn[(15C5)<sub>4</sub>Nc]; (c) – Сравнение экспериментальных и рассчитанных спектров поглощения изученных соединений. Вертикальные полосы показывают положения и силу осцилляции рассчитанных возбуждений

Расчет показал, что наиболее длинноволновая полоса в ЭСП комплекса  $ZnQPz(COOMe)_8$  соответствует переходам ВЗМО→НСМО, НСМО+1, то есть является Q-полосой, типичной для тетрапирролов. Расчёт подтверждает, что эта полоса смещена bathochromно на 100 нм по сравнению с обычными фталоцианинами, что связано со снижением энергии низших свободных молекулярных орбиталей, вызванным как расширением ароматической системы, так и введением электроноакцепторных заместителей.

Полосе поглощения при 532 нм соответствует переход с ВЗМО, локализованной на тетрапиррольном макроцикле, на локализованные на периферии НСМО+5, НСМО+6 (Рис. 9). Таким образом, было показано, что данная полоса является полосой переноса заряда (СТ), а синтезированный комплекс обладает панхроматическим поглощением в УФ, видимой и ближней ИК-областях.

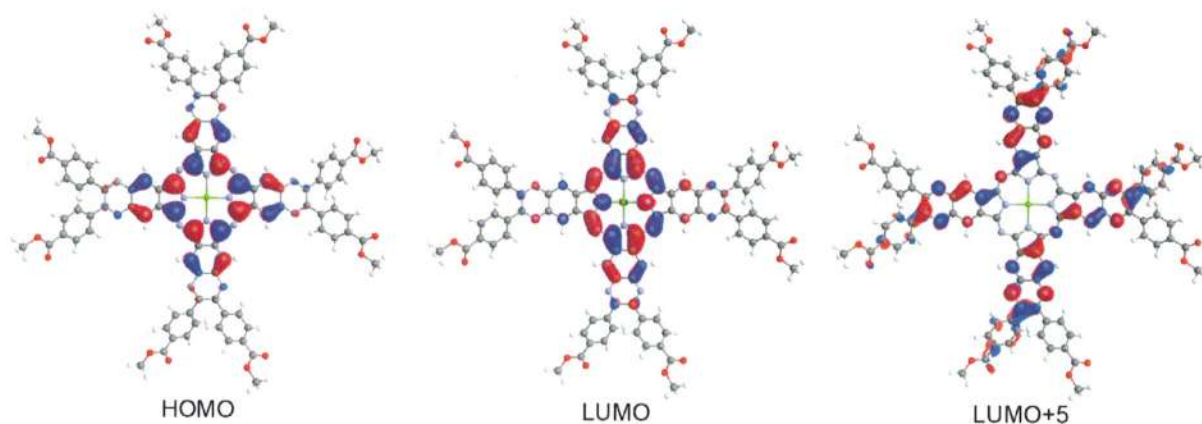


Рис. 9 Симметрия граничных орбиталей модельного комплекса  $ZnQPz(COOMe)_8$ , отвечающих за наличие  $Q$ -полосы ( $VЗМО \rightarrow HСМО$ ) и полосы переноса заряда (CT) ( $VЗМО \rightarrow HСМО+5$ ) в ЭСП

Для сравнения, приведены энергии граничных орбиталей фталоцианината и нафталоцианината цинка, рассчитанные аналогичным образом (Рис. 8, b). Показано, что расширение ароматической системы за счет аннелирования бензольными кольцами в нафталоцианинах приводит к увеличению энергии ВЗМО, тогда как гетероаннелирование приводит к снижению энергии HСМО. В результате, в обоих случаях сокращается энергетическая щель между граничными орбиталями, приводящая к батохромному сдвигу  $Q$ -полосы.

Для дальнейшей работы был проведен гидролиз эфирных групп в  $ZnQPz(COOPent)_8$  под действием NaOH для получения комплекса со свободными карбоксильными группами (Схема 10).

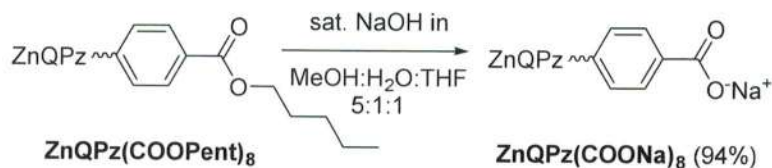


Схема 10 Синтез комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$

Комплекс  $ZnQPz(COONa)_8$  оказался крайне низкорастворимым в широком наборе органических растворителей, включая безводный ДМСО, но тем не менее, он был растворим в воде. ЭСП водного раствора  $ZnQPz(COONa)_8$  свидетельствует о полной агрегации молекул. Тем не менее, нам удалось подобрать систему растворителей, в которых комплекс растворим и существует в мономерной форме. Было показано, что введение избытка ДМСО в водный раствор комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$  приводит к практически полной диссоциации агрегатов и мономеризации комплекса. ЭСП комплекса в смеси ДМСО/Н<sub>2</sub>О (9:1 об./об.) состоит из хорошо разрешенной  $Q$ -полосы с максимумом при 763 нм и двух колебательных спутников при 686 и 725 нм, что характерно для мономерных комплексов (Рис. 10).

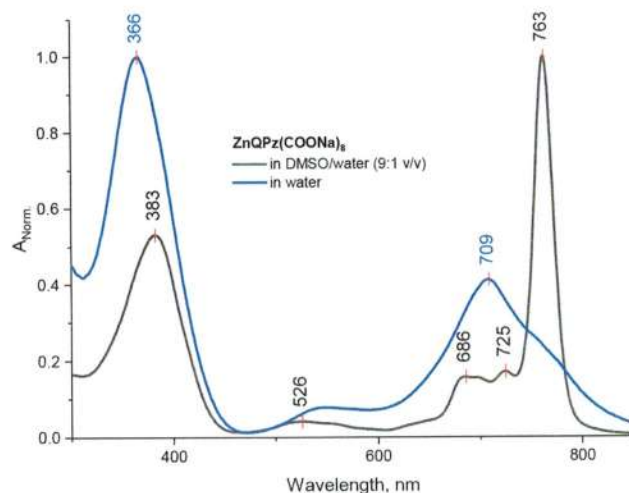


Рис. 10 ЭСП раствора комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$  в воде (синий) и смеси ДМСО/Н<sub>2</sub>O (9:1 об.) (черный).

На Рис. 11 показаны спектры поглощения, флуоресценции и возбуждения флуоресценции комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$ . Квантовый выход флуоресценции (относительно незамещенного фталоцианината цинка  $ZnPc$ ) составил 0.17, что является типичным значением для комплексов цинка [26].

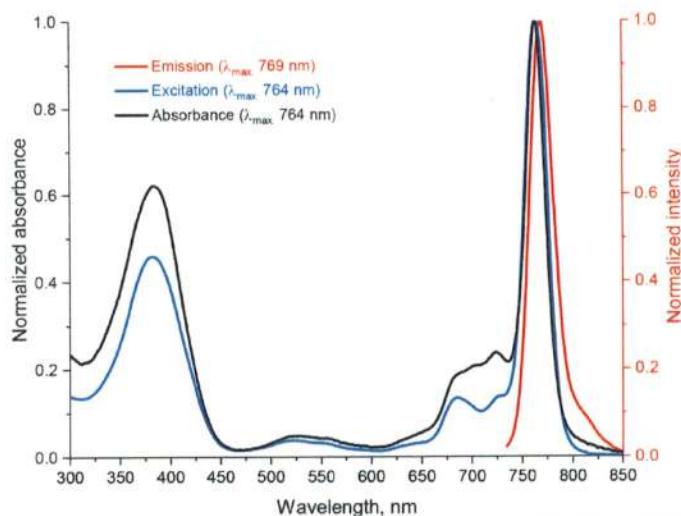


Рис. 11 Спектры поглощения, флуоресценции и возбуждения флуоресценции раствора комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$  в смеси ДМСО/вода (9:1).

Подкисление реакционной массы водным раствором соляной кислоты позволило получить хиноксалинопорфиразин в виде октакарбоновой кислоты  $ZnQPz(COOH)_8$ .

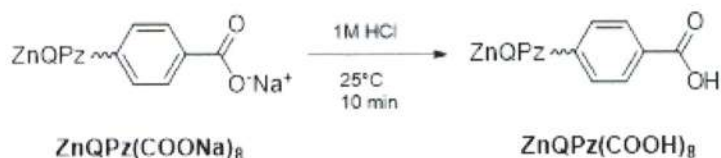


Схема 11 Синтез комплекса  $ZnQPz(COOH)_8$

Комплекс охарактеризован методом масс-спектрометрии MALDI-TOF с использованием в качестве матрицы тригидроксиацетофенона (THAP). Стоит отметить, что успешный гидролиз сложноэфирных групп в  $ZnQPz(COOPent)_8$  с сохранением целостности макроциклической



системы также свидетельствует о более высокой химической устойчивости хиноксалинопорфиразинов по сравнению с порфиразином.

Можно отметить, что полученные комплексы  $ZnPyzPz(COOH)_8$  и  $ZnQPz(COOH)_8$  структурно схожи с 2,3,5,6-тетракис(4-карбокифенил)пирозином ( $H_4TCPP$ ), известным лигандом для получения металл-органических координационных полимеров (МОКП) [27–29]. Поэтому эти комплексы имеют потенциальную перспективу применения в качестве линкеров для получения новых МОКП, поскольку наличие в молекулах комплексов четырех ди-(карбоксифенил)пирозинных блоков может способствовать межмолекулярному связыванию за счет координации катионов металлов.

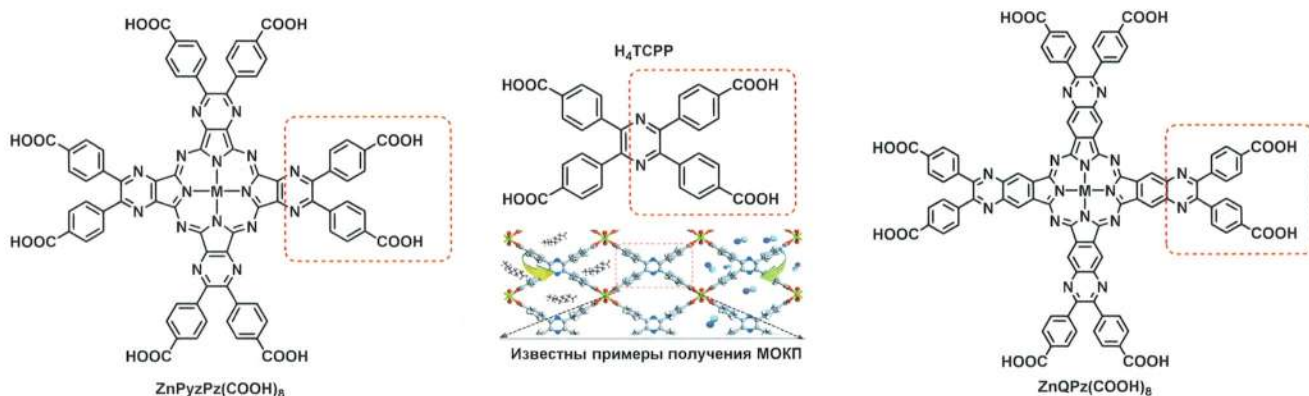
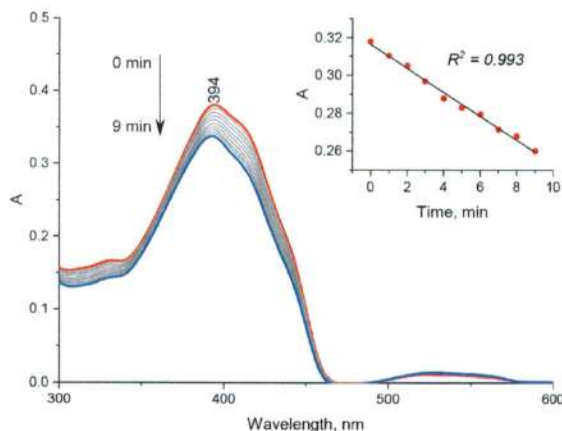


Рис. 12 Структурная схожесть комплексов  $ZnPyzPz(COOH)_8$  и  $ZnQPz(COOH)_8$  с  $H_4TCPP$

### Часть 3. Фотофизические свойства полученных порфиразинов и хиноксалинопорфиразинов

Квантовый выход генерации синглетного кислорода *мономерной* формой комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$  ( $\Phi_{\Delta} = 0.65$ ) был определен в системе ДМСО/ $H_2O$  (9:1), с использованием 1,3-дифенилизобензофурана (DPBF) в качестве химической ловушки и незамещенного фталоцианината цинка  $ZnPc$  ( $\Phi_{\Delta} = 0.67$  в ДМСО) в качестве стандарта [30]. Фоторазложение DPBF детектировали по уменьшению оптической плотности на длине волны 420 нм (Рис. 13), квантовый выход был рассчитан с учетом скоростей разложения DPBF в присутствии  $ZnQPz(COONa)_8$  и  $ZnPc$ .



Фоторазложение  $ZnQPz(COONa)_8$  без химической ловушки было проведено для изучения фотостабильности комплекса. Показано, что даже **после 3 часов** облучения лазером на длине волны 763 нм наблюдается лишь снижение интенсивности Q-полосы на 14%. Было решено сравнить фотостабильность синтезированного комплекса с другим аналогом фталоцианинов с расширенной  $\pi$ -системой – нафталоцианином. В качестве объекта сравнения был использован тетра-15-краун-5-нафталоцианинат цинка  $Zn[(15C5)_4Nc]$ , ранее полученный в нашей группе [17]. Данный комплекс также способен к генерации синглетного кислорода и имеет схожий максимум Q-полосы (772 нм) с полученным в данной работе комплексом  $ZnQPz(COONa)_8$  (763 нм) в смеси ДМСО/вода. Было показано, что скорость фоторазложения комплекса  $ZnQPz(COONa)_8$  при облучении на одинаковой длине волны оказалась **в 3.4 раза ниже**, чем у  $Zn[(15C5)_4Nc]$ , подвергшегося быстрому фоторазложению (Рис. 14). Полученные данные коррелируют с результатами квантово-химических расчетов (Рис. 8,b), в частности, с большей энергией ВЗМО у нафталоцианина, способствующей снижению его потенциала окисления.

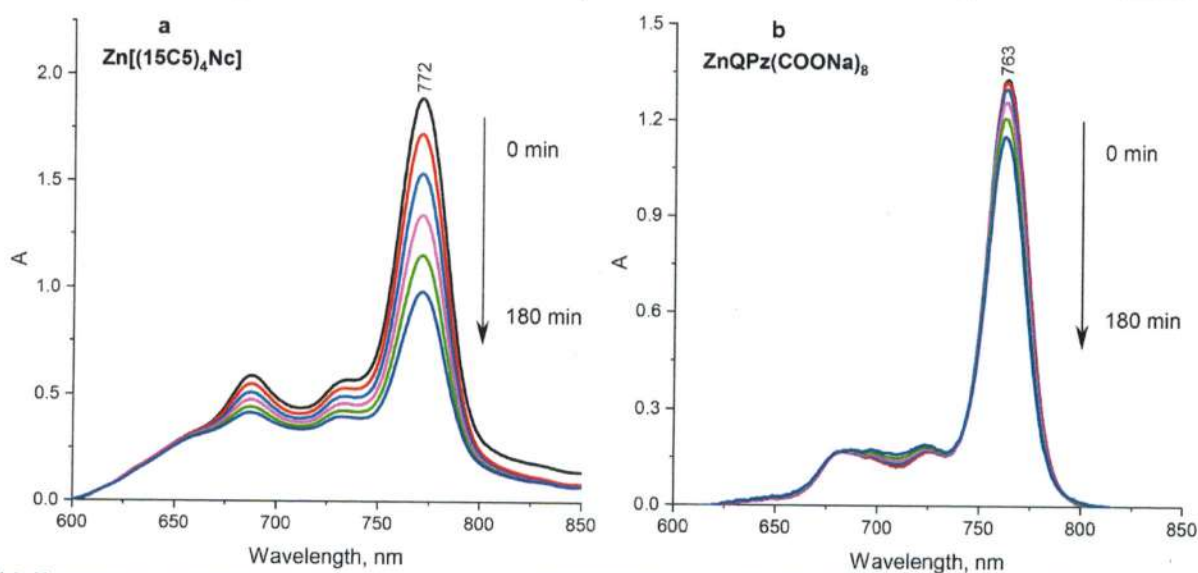


Рис. 14 Изменения в электронных спектрах поглощения  $Zn[(15C5)_4Nc]$  – а и  $ZnQPz(COONa)_8$  – б в смеси ДМСО/вода (9:1) при облучении длинами волн 772 и 763 нм соответственно. Стрелками показано уменьшение оптической плотности при облучении в течение 180 минут для  $Zn[(15C5)_4Nc]$  и  $ZnQPz(COONa)_8$ .

Несмотря на устоявшееся мнение о том, что агрегированные тетрапирролы являются малоэффективными в качестве фотосенсибилизаторов, существует ряд работ, в которых это опровергнуто [31]. В связи с этим, была изучена способность *агрегированных* комплексов  $ZnPzPz(COOH)_8$  и  $ZnQPz(COOH)_8$  к генерации активных форм кислорода (АФК), в том числе  $^1O_2$ , в фосфатно-буферном растворе (PBS) с использованием двух ловушек: 2,2'-(антрацен-9,10-диилбис(метилен))дималоновой кислоты (ADMA), специфично детектирующей синглетный кислород и 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина ( $H_2DCF$ ), способного неселективно детектировать все возможные АФК. На первом этапе была исследована генерация синглетного кислорода с использованием ловушки ADMA.

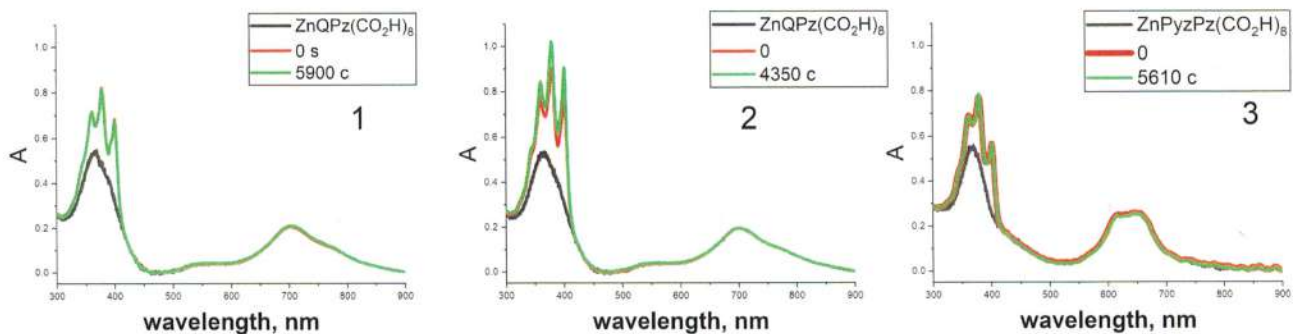


Рис. 15 Изменения электронных спектров поглощения растворов комплексов в PBS(1,3) и D<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (4:1 об.) (2) ( $c=10^{-5}$  моль/л) при облучении лазером ( $\lambda=671$  нм) в присутствии ADMA. Черный-спектр комплекса до добавления ловушки, красный-спектр в момент добавления ловушки, зеленый-спектр после окончания эксперимента.

В случае комплекса **ZnQPz(COOH)<sub>8</sub>** (Рис. 15,1) было обнаружено, что даже его агрегированная способна к фотогенерации синглетного кислорода. При переходе от фосфатного буфера PBS в H<sub>2</sub>O к PBS в D<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (4:1 об.) (Рис. 15, 2), в которой время жизни синглетного кислорода больше [32], наблюдался более интенсивный распад ловушки, что подтверждает участие в этом процессе именно синглетного кислорода. В случае комплекса **ZnPyzPz(COOH)<sub>8</sub>** (Рис. 15, 3) в присутствии ловушки генерация синглетного кислорода не наблюдалась.

Вместе с тем, оказалось, что невозможно провести корректное детектирование генерации агрегированными формами комплексов **ZnPyzPz(COOH)<sub>8</sub>** и **ZnQPz(COOH)<sub>8</sub>** других АФК (помимо синглетного кислорода) с использованием ловушки H<sub>2</sub>DCF, поскольку при взаимодействии этих агрегатов с ловушкой

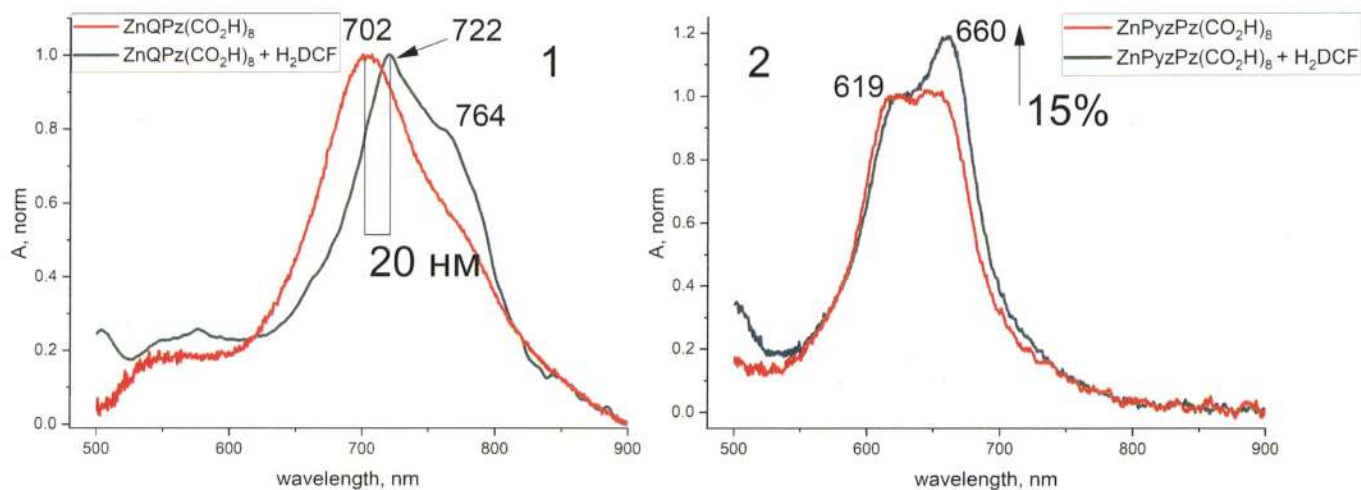


Рис. 16 Изменения электронных спектров поглощения растворов комплексов в PBS ( $c=10^{-5}$  моль/л) **ZnQPz(CO<sub>2</sub>H)<sub>8</sub>** и **ZnPyzPz(CO<sub>2</sub>H)<sub>8</sub>** в присутствии H<sub>2</sub>DCF при облучении лазером ( $\lambda=671$  нм)

предположительно происходит частичная диссоциация агрегатов с появлением в растворах мономерных форм, приводящих к разложению ловушки под действием АФК. О появлении таких форм свидетельствуют характерные изменения в спектрах поглощения (Рис. 16).

## Выводы

1. Разработана методика получения новых нитрилов – дицианопиразина (диметил 4,4'-(5,6-дицианопиразин-2,3-диил)добензоат) и дицианохиноксалина (дипентил 4,4'-(6,7-дицианохиноксалин-2,3-диил)добензоат). Структуры новых нитрилов подтверждены методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и РСА.
2. Разработана методика получения новых октакарбоксифенил-замещенных пиразинопорфиразинов состава  $\text{MPyzPz}(\text{CO}_2\text{Pent})_8$ ,  $\text{MPyzPz}(\text{CO}_2\text{Na})_8$ ,  $\text{MPyzPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$  ( $\text{M}=\text{H}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{II})$ ,  $\text{Zn}(\text{II})$ ). Установлена закономерность устойчивости тетрапиррольного макроцикла в зависимости от металлоцентра, подтвержденная квантово-химическими расчетами.
3. Разработана методика получения новых октакарбоксифенил-замещенных хиноксалинопорфиразинов состава  $\text{MQPz}(\text{CO}_2\text{Pent})_8$ ,  $\text{MQPz}(\text{CO}_2\text{Na})_8$ ,  $\text{MQPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$  ( $\text{M}=\text{Zn}(\text{II})$ ). Показано, что полученный комплекс  $\text{ZnQPz}(\text{COOPent})_8$  обладает панхроматическим поглощением за счет наличия дополнительной полосы переноса заряда. Полученные экспериментальные данные интерпретированы квантово-химическими расчетами.
4. Определен квантовый выход генерации синглетного кислорода нового водорастворимого тетрахиноксалинопорфиразина  $\text{ZnQPz}(\text{COONa})_8$ , составивший 65%. В совокупности с поглощением в области терапевтического окна в ближней ИК-области и более высокой стабильностью по сравнению с нафталоцианинами, это определяет перспективы применения полученных хиноксалинопорфиразинов в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ.
5. Показано, что в фосфатно-буферном растворе  $\text{ZnQPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$  способен к генерации синглетного кислорода в отличие от  $\text{ZnPyzPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$ . Показано, что  $\text{H}_2\text{DCF}$  не является релевантной ловушкой для детектирования АФК в случае комплексов  $\text{ZnPyzPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$  и  $\text{ZnQPz}(\text{CO}_2\text{H})_8$  из-за взаимодействия с этими комплексами.

## Список литературы

- [1] Weng Z, Wu Y, Wang M, Jiang J, Yang K, Huo S, et al. Active sites of copper-complex catalytic materials for electrochemical carbon dioxide reduction. *Nat Commun* 2018;9:415. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02819-7>.
- [2] Sorokin AB. Phthalocyanine Metal Complexes in Catalysis. *Chem Rev* 2013;113:8152–91. <https://doi.org/10.1021/cr4000072>.
- [3] Wu Y, Liang Y, Wang H. Heterogeneous Molecular Catalysts of Metal Phthalocyanines for Electrochemical CO<sub>2</sub> Reduction Reactions. *Acc Chem Res* 2021;54:3149–59. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00200>.
- [4] Kroitor AP, Dmitrienko AA, Martynov AG, Gorbunova YG, Sorokin AB. Substitution pattern in ruthenium octa-*n*-butoxyphthalocyanine complexes influence their reactivity in N–H carbene insertions. *Org Biomol Chem* 2023;21:69–74. <https://doi.org/10.1039/D2OB01861F>.
- [5] Yahya M, Nural Y, Seferoğlu Z. Recent advances in the nonlinear optical (NLO) properties of phthalocyanines: A review. *Dyes Pigm* 2022;198:109960. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109960>.
- [6] Oluwole DO, Yagodin A V., Mkhize NC, Sekhosana KE, Martynov AG, Gorbunova YG, et al. First Example of Nonlinear Optical Materials Based on Nanoconjugates of Sandwich Phthalocyanines with Quantum Dots. *Chem – A Eur J* 2017;23:2820–30. <https://doi.org/10.1002/chem.201604401>.
- [7] Oluwole DO, Yagodin A V., Britton J, Martynov AG, Gorbunova YG, Tsivadze AY, et al. Optical limiters with improved performance based on nanoconjugates of thiol substituted phthalocyanine with CdSe quantum dots and Ag nanoparticles. *Dalton Trans* 2017;46:16190–8. <https://doi.org/10.1039/C7DT03867D>.
- [8] Jiang W, Chen X, Wang T, Li B, Zeng M, Yang J, et al. Enhancing room-temperature NO<sub>2</sub> gas sensing performance based on a metal phthalocyanine/graphene quantum dot hybrid material. *RSC Adv* 2021;11:5618–28. <https://doi.org/10.1039/D0RA10310A>.
- [9] Matsuo Y, Ogumi K, Jeon I, Wang H, Nakagawa T. Recent progress in porphyrin- and phthalocyanine-containing perovskite solar cells. *RSC Adv* 2020;10:32678–89. <https://doi.org/10.1039/D0RA03234D>.
- [10] Yu Z, Wang L, Mu X, Chen C, Wu Y, Cao J, et al. Intramolecular Electric Field Construction in Metal Phthalocyanine as Dopant-Free Hole Transporting Material for Stable Perovskite Solar Cells with >21 % Efficiency. *Angew Chemie Int Ed* 2021;60:6294–9. <https://doi.org/10.1002/anie.202016087>.
- [11] Kim S, Kim G, Moon C su, Yang T, Seo J. Metal-Free Phthalocyanine as a Hole Transporting Material and a Surface Passivator for Efficient and Stable Perovskite Solar Cells. *Small Methods* 2021;5. <https://doi.org/10.1002/smtd.202001248>.
- [12] Martynov AG, Horii Y, Katoh K, Bian Y, Jiang J, Yamashita M, et al. Rare-earth based tetrapyrrolic sandwiches: chemistry, materials and applications. *Chem Soc Rev* 2022;51:9262–339. <https://doi.org/10.1039/D2CS00559J>.
- [13] Dubinina T V, Tomilova LG, Zefirov NS. Synthesis of phthalocyanines with an extended system of  $\pi$ -electron conjugation. *Russ Chem Rev* 2013;82:865–95. <https://doi.org/10.1070/RC2013v082n09ABEH004353>.
- [14] Roy S, Miller M, Warnan J, Leung JJ, Sahm CD, Reisner E. Electrocatalytic and Solar-Driven Reduction of Aqueous CO<sub>2</sub> with Molecular Cobalt Phthalocyanine–Metal Oxide Hybrid Materials. *ACS Catal* 2021;11:1868–76. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c04744>.
- [15] Jiang W, Jiang M, Wang T, Chen X, Zeng M, Yang J, et al. Room temperature DMMP gas sensing based on cobalt phthalocyanine derivative/graphene quantum dot hybrid materials. *RSC Adv* 2021;11:14805–13. <https://doi.org/10.1039/D1RA01975A>.
- [16] Basova T V., Ray AK. Review—Hybrid Materials Based on Phthalocyanines and Metal Nanoparticles for Chemiresistive and Electrochemical Sensors: A Mini-Review. *ECS J Solid State Sci Technol* 2020;9:061001. <https://doi.org/10.1149/2162-8777/ab9fe8>.
- [17] Safonova EA, Polovkova MA, Martynov AG, Gorbunova YG, Tsivadze AY. Crown-substituted naphthalocyanines: synthesis and supramolecular control over aggregation and photophysical

- properties. *Dalton Trans* 2018;47:15226–31. <https://doi.org/10.1039/C8DT03661F>.
- [18] Novakova V, Zimcik P, Miletin M, Kopecky K, Musil Z. Tetra[6,7]quinoxalinoporphyrazines: The Effect of an Additional Benzene Ring on Photophysical and Photochemical Properties. *Eur J Org Chem* 2010;2010:732–9. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901149>.
- [19] Musil Z, Zimcik P, Miletin M, Kopecky K, Lenco J. Synthesis, Separation and UV/Vis Spectroscopy of Pyrazino-quinoxalino-porphyrine Macrocycles. *Eur J Org Chem* 2007;2007:4535–42. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700275>.
- [20] Mitzel F, FitzGerald S, Beeby A, Faust R. Acetylenic Quinoxalinoporphyrazines as Photosensitisers for Photodynamic Therapy. *Chem – A Eur J* 2003;9:1233–41. <https://doi.org/10.1002/chem.200390140>.
- [21] Kollar J, Machacek M, Halaskova M, Lenco J, Kucera R, Demuth J, et al. Cationic Versus Anionic Phthalocyanines for Photodynamic Therapy: What a Difference the Charge Makes. *J Med Chem* 2020;63:7616–32. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00481>.
- [22] Bunin DA, Martynov AG, Safonova EA, Tsivadze AY, Gorbunova YG. Robust route toward cationic phthalocyanines through reductive amination. *Dyes Pigm* 2022;207:110768. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110768>.
- [23] MacHacek M, Kollár J, Miletin M, Kučera R, Kubát P, Simunek T, et al. Anionic hexadeca-carboxylate tetrapyrazinoporphyrazine: Synthesis and in vitro photodynamic studies of a water-soluble, non-aggregating photosensitizer. *RSC Adv* 2016;6:10064–77. <https://doi.org/10.1039/c5ra25881b>.
- [24] Kolomeychuk FM, Safonova EA, Polovkova MA, Sinelshchikova AA, Martynov AG, Shokurov A V., et al. Switchable Aromaticity of Phthalocyanine via Reversible Nucleophilic Aromatic Addition to an Electron-Deficient Phosphorus(V) Complex. *J Am Chem Soc* 2021;143:14053–8. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c05831>.
- [25] Martynov AG, Mack J, May AK, Nyokong T, Gorbunova YG, Tsivadze AY. Methodological Survey of Simplified TD-DFT Methods for Fast and Accurate Interpretation of UV–Vis–NIR Spectra of Phthalocyanines. *ACS Omega* 2019;4:7265–84. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03500>.
- [26] Safonova EA, Martynov AG, Nefedov SE, Kirakosyan GA, Gorbunova YG, Tsivadze AY. A Molecular Chameleon: Reversible pH- and Cation-Induced Control of the Optical Properties of Phthalocyanine-Based Complexes in the Visible and Near-Infrared Spectral Ranges. *Inorg Chem* 2016;55:2450–9. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02831>.
- [27] Jiang Y, Sun L, Du J, Liu Y, Shi H, Liang Z, et al. Multifunctional Zinc Metal–Organic Framework Based on Designed H<sub>4</sub> TCPP Ligand with Aggregation-Induced Emission Effect: CO<sub>2</sub> Adsorption, Luminescence, and Sensing Property. *Cryst Growth Des* 2017;17:2090–6. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00068>.
- [28] Ye Y, Sun L, Zhang C, Du J, Liu Y, Song X, et al. A stable pillared metal–organic framework constructed by H<sub>4</sub> TCPP ligand as luminescent sensor for selective detection of TNP and Fe<sup>3+</sup> ions. *Appl Organomet Chem* 2019;33. <https://doi.org/10.1002/aoc.5243>.
- [29] Toyao T, Ueno N, Miyahara K, Matsui Y, Kim T-H, Horiuchi Y, et al. Visible-light, photoredox catalyzed, oxidative hydroxylation of arylboronic acids using a metal–organic framework containing tetrakis(carboxyphenyl)porphyrin groups. *Chem Commun* 2015;51:16103–6. <https://doi.org/10.1039/C5CC06163F>.
- [30] Zorlu Y, Dumoulin F, Durmuş M, Ahsen V. Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum(II) and zinc(II) phthalocyanine sets. *Tetrahedron* 2010;66:3248–58. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.079>.
- [31] Bunin DA, Martynov AG, Gvozdev DA, Gorbunova YG. Phthalocyanine aggregates in the photodynamic therapy: dogmas, controversies, and future prospects. *Biophys Rev* 2023;15:983–98. <https://doi.org/10.1007/s12551-023-01129-7>.
- [32] Merkel PB, Nilsson R, Kearns DR. Deuterium effects on singlet oxygen lifetimes in solutions. New test of singlet oxygen reactions. *J Am Chem Soc* 1972;94:1030–1. <https://doi.org/10.1021/ja00758a072>.