

*На правах рукописи*

*Кайгородова*

**Кайгородова Елена Юрьевна**

**ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПОРФИРИНАТЫ Co(III) и Sn(IV): ПОЛУЧЕНИЕ,  
КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА  
В ВОДНЫХ И ВОДНО-МИЦЕЛЛЯРНЫХ СРЕДАХ**

**1.4.4. Физическая химия**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Иваново – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН)

**Научный руководитель:** доктор химических наук, старший научный сотрудник  
**Мамардашвили Галина Михайловна**

**Официальные  
оппоненты:**

**Соловьева Светлана Евгеньевна** доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук", обособленное структурное подразделение «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова), ведущий научный сотрудник»

**Вашурин Артур Сергеевич** доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», кафедра неорганической химии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится 7 декабря 2023 года в 10.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.147.01 при ИХР РАН по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1, тел.: (4932)336272, e-mail: dissovet@isc-ras.ru, факс (4932)336237.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ИХР РАН <http://www.isc-ras.ru/?q=ru/deyatelnost/dissertacionnyy-sovet/>

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Антина Е.В.

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Многообразие и уникальная молекулярная структура порфиринов определяют их особое место среди биологически активных соединений. Химия и физикохимия порфиринов давно занимают место самостоятельной научной области, история которой насчитывает более века. Аспекты порфириновой науки последних лет чрезвычайно многообразны. Это и фотохимия, и фотофизика порфириновых молекул, фототерапия и радиоимунология, это супрамолекулярная химия порфиринов – дизайн мультипорфириновых архитектур и наноструктур, химия протеинов и биосенсоров и многие другие. Различные производные порфиринов широко используются в качестве ключевых компонентов для имитации многоступенчатых фотоиндуцированных процессов разделения заряда, селективного транспорта катионов металлов или молекулярных субстратов, например  $O_2$  и других биохимических систем и процессов.

Многие порфириновые макроциклы являются отличными флуорофорами, и это их свойство широко используется в различных сенсорных приложениях. Например, тетрапиррольные ароматические макроциклы являются флуоресцентными хемосенсорами на катионы токсичных металлов, обеспечивают возможность с помощью флуоресцентной спектроскопии качественно и количественно определять состав и свойства жидких и газообразных сред, а именно: присутствие токсичных органических и неорганических веществ на уровне предельно допустимых концентраций, локальную вязкость, pH и другие характеристики среды. Создание сенсоров для диагностики различных заболеваний, в том числе на основе данных макроциклов, является одним из приоритетных направлений в области химии порфиринов.

Несмотря на большое количество работ в области сенсорики и фотохимии порфиринов, подавляющее большинство исследований проводилось в неводных средах, комплексообразующие и фотофизические процессы в которых существенно отличаются от водных и буферных сред – наиболее доступных, экологичных и приближенных к биологическим средам. Большим преимуществом водных сред также является возможность управлять различными физико-химическими свойствами гидрофильных порфиринов за счет их солюбилизации в различные мицеллы ПАВ. Мицеллы как "наноконтейнеры" способны выполнять функции переноса веществ, ингибирования процессов агрегации и нежелательных химических процессов, создания среды с заданными свойствами (гидрофобностью и полярностью).

Таким образом, химическое конструирование гидрофильных структур с управляемыми спектрально-люминесцентными и сенсорными свойствами, исследования самоорганизации мономерных биомолекул в супрамолекулярные ансамбли в водных, буферных и мицеллярных средах являются актуальной задачей.

**Основной целью диссертационного исследования** было установление

взаимосвязи между структурой порфириновых молекул и их комплексообразующими, люминесцентными и сенсорными свойствами в водных растворах различной вязкости, pH и с добавками ПАВ.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие **задачи**:

- синтез новых порфириновых хемосенсоров на катионы биометаллов и органические молекулы (в том числе фармацевтические препараты);
- получение новых порфириновых фотосенсибилизаторов со свойствами зондов локальной вязкости и pH-индикаторов – бис-аксиальных комплексов мезо-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирината Sn(IV) с флуорофорами в аксиальных положениях;
- исследование комплексообразующих свойств гидрофильных порфиринатов Co(III) с рядом фармпрепаратов спектральными методами с целью установления макроциклов, обладающих способностью к молекулярному распознаванию лекарственных соединений на основе имидазола в водных средах;
- исследование флуоресцентных свойств гидрофильных порфиринов в присутствии различных катионов металлов;
- установление влияния природы флуорофора в аксиальных положениях мезо-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирината Sn(IV) на его фотосенсибилизационные, флуоресцентные, роторные и pH-индикаторные свойства в водных средах;
- изучение различных сенсорных свойств исследуемых соединений в водно-мицеллярных средах;
- установление влияния локализации порфириновых молекул в сферические мицеллы ПАВ на их конкурирующую способность к супрамолекулярной самосборке;

**Научная новизна исследования.** В ходе выполнения работы были получены следующие результаты, обладающие научной новизной.

Осуществлено целенаправленное конструирование новых гидрофильных порфиринов, обладающих хемосенсорными свойствами на фармпрепараты и биометаллы. Впервые синтезированы гидрофильные тетраарилпорфирины одновременно с гидроксидными и сульфофенильными фрагментами и их комплексы с катионами кобальта, а также порфирины с двумя дендронными ветвями, содержащие карбоксильные группы, первой и второй генерации.

Впервые синтезированы гидрофильные порфириновые конъюгаты – бис-аксиальные комплексы сульфопроизводного тетрафенилпорфирината Sn(IV) с флуорофорами разной природы (азокрасителем, ксантенами, индаценами), которые обладают одновременно свойствами фотосенсибилизаторов, флуоресцентных молекулярных роторов и pH-

индикаторов. Установлено, что указанными выше свойствами (интервалами детектирования вязкости и кислотности среды) можно управлять введением в аксиальные положения порфирирата Sn(IV) флуорофоров разной структуры.

Впервые в водных средах изучена способность к молекулярному распознаванию лекарственных препаратов на основе имидазола Co(III)-комплекса природного копропорфина I и новых синтезированных порфириратов Co(III) с фенильными фрагментами. Впервые обнаружено, что в отличие от копропорфината Co(III), локализация в сферические мицеллы СТАВ *моно-* и *бис-*аксиальных комплексов тетраарилпорфириратов Co(III) приводит к медленному восстановлению Co(III)/Co(II) и, как следствие, к пролонгированной диссоциации аксиальных порфириратных комплексов с высвобождением связанных фармпрепаратов, скоростью которой можно управлять за счет внешних факторов.

Впервые исследовано конкурирующее действие процессов супрамолекулярной гомогенной и гетерогенной самосборки порфириратов Co(III) и Sn(IV) с имидазолсодержащими лигандами и процессов их локализации в мицеллы СТАВ. Установлено, что локализация полностью подавляет процессы самосборки.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлены структурные факторы, влияющие на протекание процессов комплексообразования анионных гидрофильных порфириратов Co(III) с органическими электронодонорными молекулами в водных средах, на процессы их супрамолекулярной самосборки, на процессы их локализации в сферические мицеллы катионных ПАВ и процессы диссоциации аксиальных комплексов.

Установлены зависимости между люминесцентными свойствами (флуоресцентными, сенсорными и фотосенсибилизационными), структурой бис-аксиальных комплексов порфирирата Sn(IV) – (структуры флуорофора и линкера) и внешними факторами (вязкость, pH среды, наличие ПАВ).

Разработаны методики синтеза новых порфиринов с гидроксильными и сульфогруппами и их Co(III)-комплексов, обладающих способностью к селективному связыванию различных органических электронодонорных молекул в водных средах, а также порфиринов с фрагментами изофталевой кислоты, которые обладают флуоресцентной чувствительностью к периферийному связыванию катионов  $Zn^{2+}$ .

Результаты исследований показали возможность и перспективность использования порфириновых молекул при разработке различных хемосенсоров для обнаружения и контроля остатков различных фармацевтических препаратов и содержания катионов биометаллов в водных средах. Полученные в работе данные создают научную базу для разработки, изучения и применения новых порфириновых конъюгатов с красителями в медицине в качестве агентов оптической тераностики (одновременно для целей

фотодинамической терапии и мониторинга состояния внутриклеточной среды). Перспективным направлением развития настоящей работы также является использование ПАВ как средства управления комплексообразующими и люминесцентными свойствами порфириновых комплексов в водных средах, в том числе физиологических.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологическая основа исследования базируется на современных подходах физической, неорганической и органической химии. Состав, строение и индивидуальность исследуемых в работе соединений подтверждались путем комплексного анализа совокупности данных. В работе задействованы различные современные физико-химические методы. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EA 1112 (Thermo Fisher Scientific, США) (ЦКП ИГХТУ). Масс-спектры MALDI-TOF получены на масс-спектрометре AXIMA Confidence (Shimadzu, Япония) (ЦКП ИГХТУ), ASAP на одно квадрупольном масс-детекторе прямого ввода RADIAN ASAP (Университет г. Левен) и ESI получали на масс-спектрометре Thermo Finnigan LCQ Advantage (Университет г. Левен).  $^1\text{H}$  ЯМР спектры соединений в  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMCO-d}_6$  и  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III-500 (ЦКП ИХР РАН) с рабочей частотой 500 МГц и Bruker Avance III HD 400 (Университет г. Левен) с рабочей частотой 400 МГц. Двумерные гомо- и гетероядерные ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) спектры ЯМР регистрировали на Bruker Avance с рабочей частотой 600 МГц (ЦКП ИОХ РАН). Спектрально-люминесцентные исследования выполнены на спектрометрах V-770 (Jasco, Япония), RF 5301PC (Shimadzu, Япония). Времяразрешённые флуоресцентные спектры регистрировались с помощью спектрометра FluoTime 300 (PicoQuant, Германия), в качестве стандарта использовалась разбавленная коллоидная суспензия кремнезёма (LUDOX®) (ЦКП ИХР РАН). Определение числа агрегации и размеров мицелл осуществляли методом динамического светорассеяния на анализаторе Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments (ЦКП ИХР РАН).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез и идентификация новых гидрофильных порфиринов и металлопорфиринов с функциональными группами для селективного связывания молекул и катионов металлов и новых гидрофильных конъюгатов 5,10,15,20-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирината олова(IV) с хромофорами различной природы.
2. Закономерности влияния периферийного замещения порфиринатов кобальта (III) на их способность к координации электронодонорных молекул и молекулярному распознаванию имидазолсодержащих лекарственных препаратов.
3. Закономерности влияния структуры аксиальных комплексов 5,10,15,20-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирината олова (IV) с флуорофорами разной природы на их спектрально-люминесцентные свойства в водных растворах с разной вязкостью и pH.

4. Результат сравнительных исследований комплексообразующих и люминесцентных свойств порфиринов  $\text{Co(III)}$  и  $\text{Sn(IV)}$  в водных и водно-мицеллярных средах.

**Достоверность полученных результатов и выводов** обеспечена воспроизводимостью получаемых экспериментальных данных, использованием сертифицированного научного оборудования и физико-химических методов анализа, соответствием экспериментальных результатов данным, полученным другими авторами для аналогичных систем, а также публикациями в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Связь темы диссертации с плановыми исследованиями.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с научным направлением Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук «Тетрапиррольные макрогетероциклические соединения – взаимосвязь физико-химических и прикладных свойств» (номер государственной регистрации 122040500043-7) и при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-2021-579 2021), Российского научного фонда (грант № 19-73-20079, 22-23-00018), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-03-00048).

**Апробация работы.** Основные результаты исследования были представлены и обсуждены на: XII Всероссийской конференции с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам» (г. Иваново, 2015), X Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (г. Иваново, 2015), XIX Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (г. Нижний Новгород, 2016), 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry 4th Conference-School for Young Researchers “Physicochemical Methods in Coordination Chemistry” (N. Novgorod, 2017), XIII Международной научной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (г. Суздаль, 2018), Всероссийской научной конференции «Фундаментальные науки – специалисту нового века» (студенческая научная школа–конференция «Дни науки в ИГХТУ») (г. Иваново, 2018, 2019), 5th EuChemS Inorganic Chemistry Conference (EICC-5) (Moscow, 2019), Всероссийской конференции "Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем" (ChemSci2019) (г. Москва, 2019), III Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (г. Казань, 2020), XVII, XVIII Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений», (г. Краснодар, 2020, 2021), XI конференции молодых ученых по общей и

неорганической химии (г. Москва, 2021), VIII Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Органические и гибридные наноматериалы» (г. Иваново, 2021), XIII Всероссийской школе-конференции молодых ученых "Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем" (Крестовские чтения) (г. Иваново, 2021), XXVI Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Н. Новгород, 2023).

**Личный вклад автора** заключается в проведении анализа литературных источников по теме диссертационного исследования, в подготовке и выполнении экспериментальной части работы, обработке полученных результатов, в подготовке публикаций совместно с соавторами. Выбор направления исследования, постановка цели и задач, интерпретация полученных результатов и формулирование выводов было проведено совместно с научным руководителем.

**Публикации.** Основные результаты работы были представлены и обсуждены в 26 научных публикациях, включая 8 статей, в том числе из них 7 статей по соответствующей отрасли и специальности 1.4.4. Физическая химия, в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а также в тезисах 18 докладов, опубликованных в сборниках конференций международного и всероссийского уровней.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 170 страницах и содержит 105 рисунков, 14 таблиц, 4 схемы. Состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы, включающего 258 источников.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую признательность и благодарность научному руководителю, доктору химических наук Мамардашвили Галине Михайловне за ценные советы, всестороннюю помощь и поддержку на всех этапах подготовки работы. Автор искренне благодарен соавторам публикаций и сотрудникам ИХР РАН д.х.н., проф. Мамардашвили Н.Ж., к.х.н. Дмитриевой О.Д., д.ф-м.н. Ходову И.А., к.х.н. Бичан Н.Г., профессору Виму Дехаену и сотрудникам лаборатории органического синтеза Университета г. Левен за помощь при выполнении исследования на различных этапах, ценные научные консультации и всестороннюю поддержку.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснованы актуальность научного направления, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи диссертационного исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** посвящена обзору литературных данных в области химии порфиринов и их металлокомплексов. Обсуждаются достижения в области



синтеза, эффекты влияния структурных факторов и природы среды на способность к комплексообразованию, молекулярному распознаванию катионов металлов и малых органических молекул, а также на спектрально-люминесцентные свойства. На основании анализа литературы были поставлены цель и задачи, а также выбраны объекты и методы исследования.

**ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ** содержит сведения о методиках синтеза, очистки и характеристики исследуемых в работе порфиринов, металлопорфиринов и их производных. Представлены использованные в работе реактивы, прекурсоры, растворители, оборудование и физико-химические методы.

**ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ** состоит из шести разделов, в которых освещены полученные экспериментальные результаты и представлено их обсуждение.

### 3.1. Синтез гидрофильных порфиринов

Были синтезированы четыре новых порфирина, способных распознавать органические молекулы и катионы биометаллов в водных средах. В ходе исследования были получены два порфирина, структура которых содержит 4 и 8 нейтральные карбоксильные группы, и два изомерных порфирина с гидроксильными и сульфогруппами, отличающимися положением гидроксильной группы (в *орто*- и *мета*-положениях фенильных колец).

Порфирины **4**, **9** (Рисунок 1) и **14**, **15** (рисунок 2) были получены по авторской методике. Структура и строение соединений охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа. Методики синтеза и идентификация соединений подробно описаны в разделах 2 и 3.1 диссертации ( $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и др.).

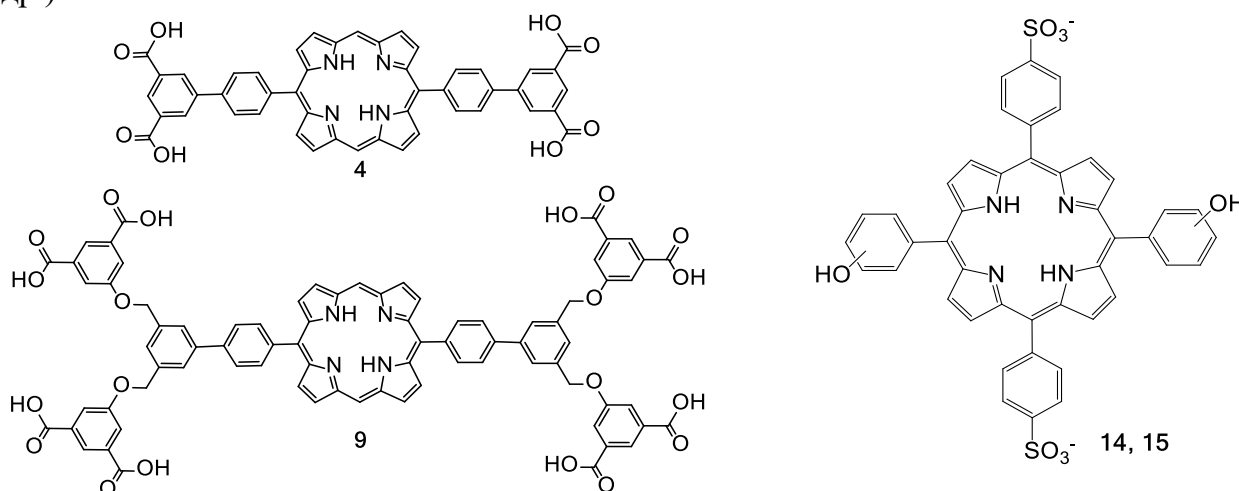


Рисунок 1 – Структура порфиринов **4** и **9**

Рисунок 2 – Структура порфиринов **14** и **15**

### 3.2. Синтез гидрофильных металлопорфиринов

Комплексы кобальта (**CoP1-5**) получены кипячением соответствующего порфиринового лиганда с гексагидратом хлорида кобальта(II) в воде (**CoP1,3,4**), ДМФА

(CoP2) и перемешиванием соли и порфиринового лиганда в этаноле (CoP5) (Рисунок 3).

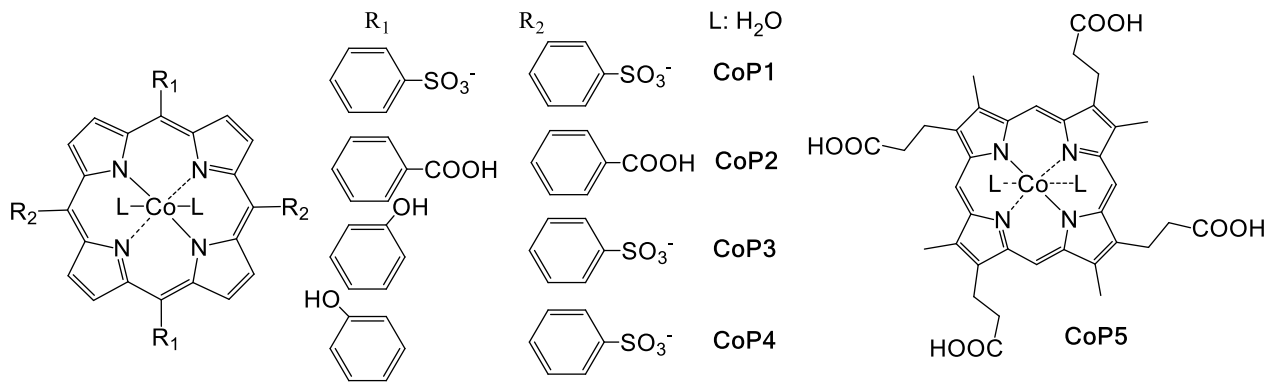


Рисунок 3 – Структурные формулы порфиринов кобальта (III) CoP1-5

Дигидрокси-5,10,15,20-тетракис(4-сульфатофенил)порфирилат Sn(IV) (SnP) получали кипячением порфиринового лиганда с металлическим оловом в дистиллированной воде в течение 72 часов. Затем проводили реакцию замещения гидроксильных групп на хромофоры различной природы (L1–6) (Рисунок 4).

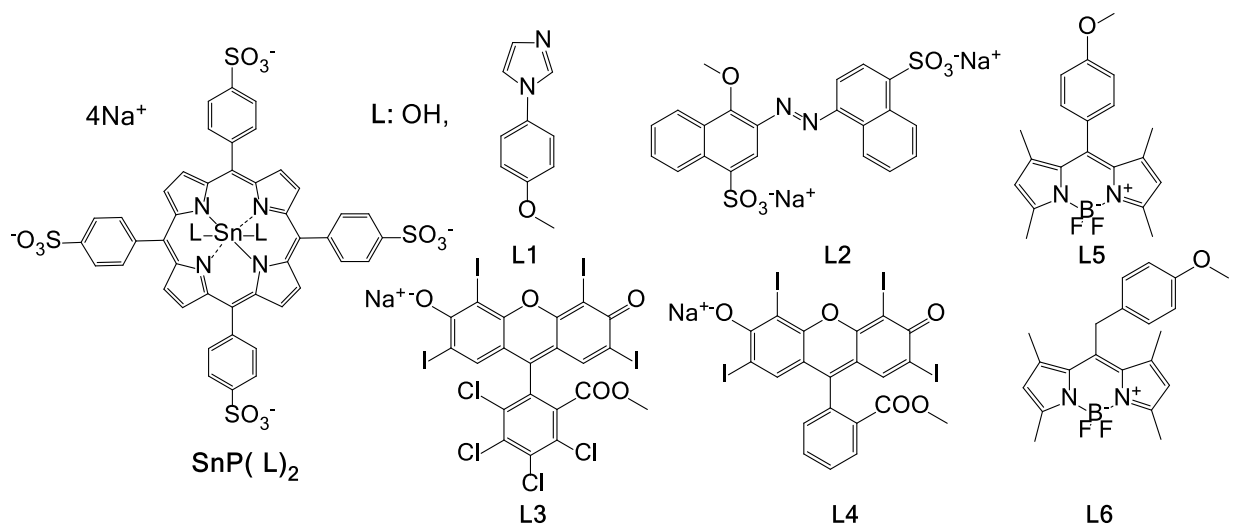


Рисунок 4 – Структурные формулы SnP и триад на его основе T1-6 с лигандами различной природы L1-6

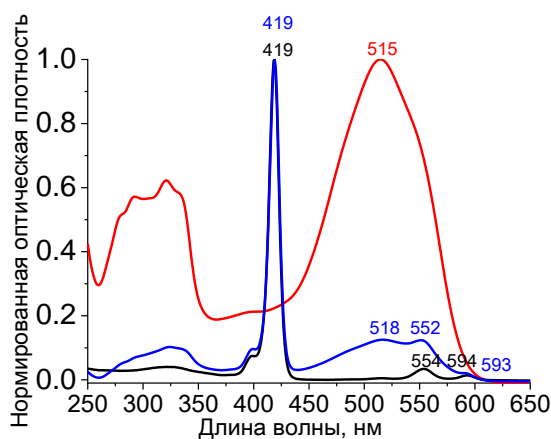


Рисунок 5 – Нормированные спектры поглощения SnP (черная линия), L2 (красная линия) и триады T2 (синяя линия) в воде

SnP кипятили с L1-4 в воде, L5-6 в смеси вода:ДМФА (1:1) в течение 10–20 часов

в зависимости от аксиального лиганда. Очистку **T1-6** от избытка лиганда проводили перекристаллизацией или методом колоночной хроматографии на основном оксиде алюминия, элюировали смесью этанол:вода в соотношении 1:2.

Состав и структура всех исследованных в работе металлопорфиринов **CoP1-5**, а также **SnP** и его *бис*-аксиальных комплексов с **L1-6** были подтверждены электронной и ЯМР- спектроскопией, масс-спектрометрией и данными элементного анализа. В ЭСП триад **T2-6**, регистрируемом в воде, присутствуют интенсивная полоса *Soret* в области 419 и две Q-полосы в области 550 и 590 нм, отвечающие фрагменту порфирина, а также появляется полоса в области 500–550 нм, отвечающая поглощению аксиально связанного хромофора. На Рисунке 5 приведены нормированные спектры поглощения триады с азорубином **T2**, **SnP** и **L2**.

### 3.3. Состояние порфиринов Co(III) и Sn(IV) в водных и водно-мицеллярных средах

Порфирилаты Co(III) (**CoP1-5**), и порфирилаты Sn(IV) (**SnP(L)<sub>2</sub>**), как и другие гидрофильные порфирины, в присутствии катионных ПАВ могут существовать в трех различных формах: в виде порфириновых мономеров, в

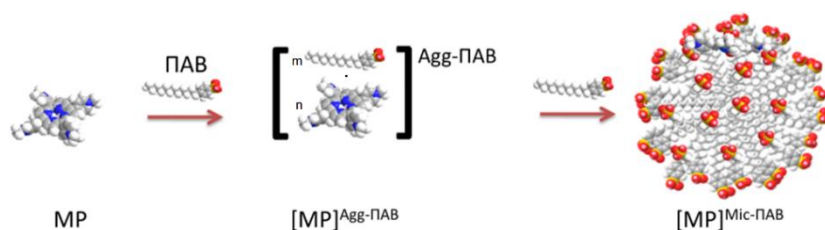


Рисунок 6 – Схематичное изображение равновесия трех форм существования порфирина в растворе ПАВ

виде порфириновых комплексов с малыми мицеллами ПАВ (предмицеллярными агрегатами) и в виде больших молекулярных образований – порфиринов, локализованных в крупные сферические мицеллы (Рисунок 6). Согласно данным ПАВ-спектрофотометрического титрования водных растворов металлопорфиринов (MP), процесс взаимодействия гидрофильных макроциклов с молекулами и молекулярными агрегатами ПАВ разного состава идет в две стадии.

Первая стадия характеризуется резким уменьшением интенсивности полосы поглощения порфирилата и соответствует образованию порфириновых комплексов с малыми мицеллами ПАВ (предмицеллярными агрегатами) (Рисунок 7, красная линия) ( $[MP]^{Agg-ПАВ}$ ).

Для  $[MP]^{Agg-ПАВ}$ , как и для любых порфириновых агрегатов, характерны уширенные полосы поглощения в ЭСП с низкими коэффициентами экстинкции. Вторая стадия ПАВ-титрования макроциклов характеризуется повышением интенсивности поглощения полос в ЭСП, что соответствует стадии образования крупных сферических мицелл ПАВ с локализованными в них порфириновыми молекулами  $[MP]^{Mic-ПАВ}$  (Рисунок 7, синяя линия).

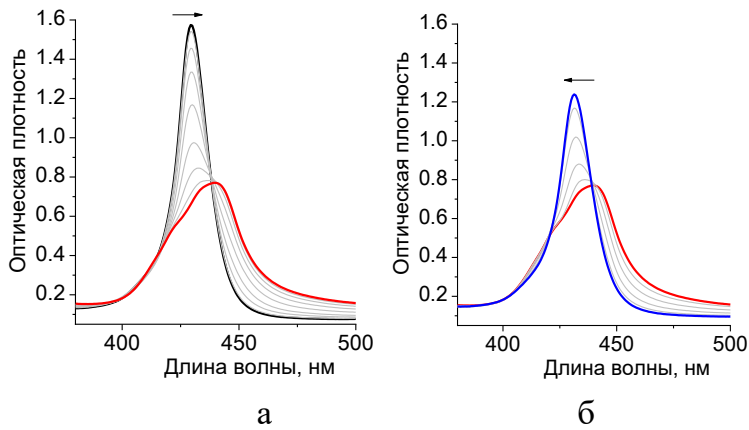


Рисунок 7 – Изменения в ЭСП **CoP1**. Черная линия – в отсутствии ПАВ в растворе **CoP1**, красная линия – стадия образования предмицеллярного агрегата, синяя линия – стадия образования мицеллы, в которую локализован **CoP1**

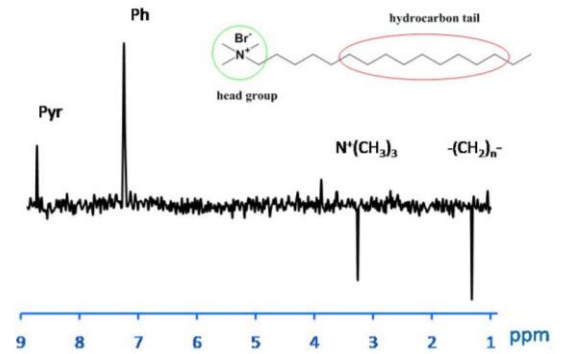


Рисунок 8 – Селективный 1D NOESY спектр  $[\text{CoP1}]^{\text{Mic-STAB}}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  при  $25\text{ }^\circ\text{C}$

Для всех исследуемых металлопорфиринов, а также для триад **T1-6** были определены критические концентрации мицеллообразования (ККМ) и числа агрегации  $N$ . Анализ полученных данных показал, что и ККМ, и число агрегации мицеллы напрямую зависят от размера аксиальных лигандов, скоординированных на **SnP**: чем объемнее заместитель, тем выше соответствующие значения. В свою очередь заместители на периферии макроцикла оказывают менее существенное влияние.

Для выявления особенностей взаимодействия исследуемого порфирина с мицеллярным раствором СТАВ был проведен одномерный селективный эксперимент по измерению ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО). Селективное возбуждение осуществлялось на частоте, соответствующей фенильным протонам исследуемого соединения. В низкочастотной части спектра наблюдаются отрицательные сигналы ЯЭО, соответствующие протонам головной группы и алифатического хвоста молекулы СТАВ. Этот эксперимент показал, что в пространстве протоны порфирина находятся близко к протонам мицеллы (ближе  $5\text{ \AA}$ ), что доказывает образование комплекса. Таким образом, протоны порфирина расположены ближе к хвостовой части молекул СТАВ, чем к их головным группам (Рисунок 8).

Кроме того, методом ядерно-магнитного резонанса было исследовано взаимодействие **CoP3-4** с мицеллами СРС. Сигналы протонов головной группы, и протонов, расположенных вблизи полярной «головы», имели сильнополюсный сдвиг в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , поскольку они были менее экранированы, чем протоны, расположенные в конце алкильной цепи. Анализ полученных данных позволил заключить, что гидрофильные фрагменты порфирина сольбилизованы в головных группах мицелл, а тетрапиррольный макроцикл располагается в «палисадном» слое мицеллы.

Локализация сульфопроизводных порфиринов кобальта(III) в мицеллы катионных ПАВ приводит к восстановлению центрального катиона кобальта до Co(II), вследствие чего происходит сильное гипсохромное смещение полосы Core с 428 нм до 416 нм. Скорость процесса восстановления сильно зависит от природы ПАВ, порфирина, аксиальных лигандов, скоординированных на катионе кобальта. Важную роль в процессе мицеллообразования играет концентрация ПАВ, температура, ионная сила и pH буфера.

### 3.4. Порфириновые рецепторы на нейтральные молекулы и катионы металлов

Изучение процессов аксиальной координации имидазола, пиридина, хинуклидина и различных фармацевтических препаратов на их основе показало, что устойчивость аксиальных комплексов **CoP1-5** увеличивается в ряду порфиринов: **CoP2 > CoP1 > CoP3 ≈ CoP4 > CoP5**. Самые прочные *моно*-аксиальные комплексы за счет образования связи по донорно-акцепторному механизму характерны карбоксипроизводному тетраарилпорфиру. Указанные выше порфирины Co(III) по отношению к анилинам, хинуклидинам и их производными образуют только моноаксиальные комплексы с низкими константами устойчивости.

Донорно-акцепторное взаимодействие  $M^{\delta+} \cdots N$  между координационно-ненасыщенным катионом металла порфирина и атомом азота органической молекулы может быть якорной точкой для молекулярного узнавания органических молекул металлопорфирином за счет образования дополнительных связей между функциональными группами порфирина (рецептора) и органической электронодонорной молекулы (субстрата). Исследование способности к молекулярному распознаванию по отношению к имидазолу и его производным показало, что **CoP3-5** обладают способностью к селективному связыванию некоторых производных азотсодержащих гетероциклов на основе имидазола. **CoP3-4** с метронидазолом и гистидином образует *бис*-аксиальные комплексы, в которых только одна молекула лиганда имеет дополнительный центр связывания. Двухцентровое связывание достигается за счет связи по донорно-акцепторному механизму, а также за счет водородной связи, образующейся между гидроксильной группой в фенильном фрагменте **CoP3-4** и атомом кислорода нитрогруппы метронидазола или карбоксильной группы гистидина, причем наиболее прочные комплексы образует **CoP3** с гистидином, а **CoP4** с метронидазолом (Рисунок 9).

Образование водородной связи было подтверждено методом  $^1H$  ЯМР-спектроскопии, о чем свидетельствуют сильнополюсные сдвиги сигналов протонов. В случае комплексов **CoP3** с метронидазолом химический сдвиг равен 1.14 м.д., и 2.60 м.д. в комплексах с гистидином. Сигналы протонов гидроксильных групп, не участвующих в образовании водородной связи, при образовании аксиального комплекса не смещаются и находятся в области 6.26 м.д.

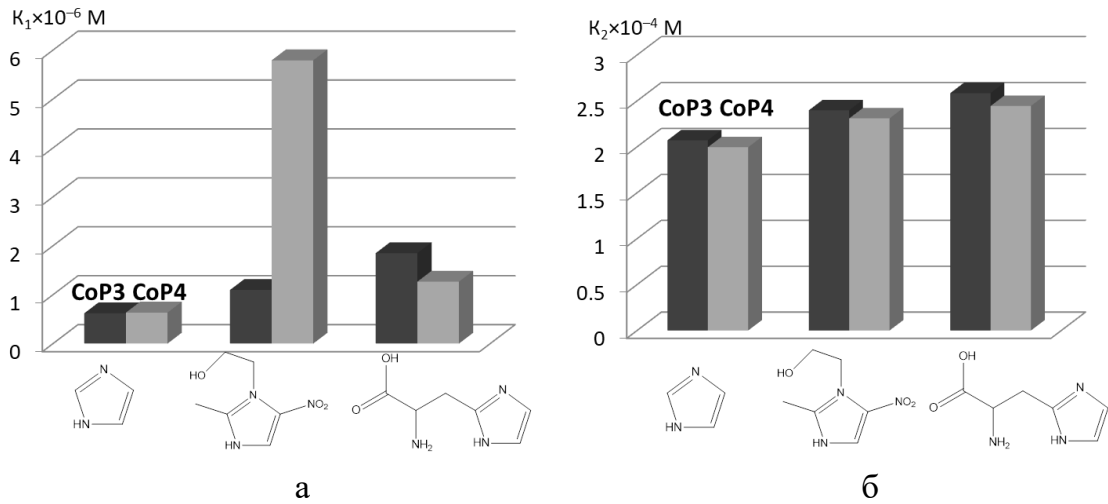


Рисунок 9 – Константы устойчивости моно- (а) и бис- (б) аксиальных комплексов **CoP3-4** с имидазолом, метронидазолом и гистидином в фосфатном буфере рН=7.4

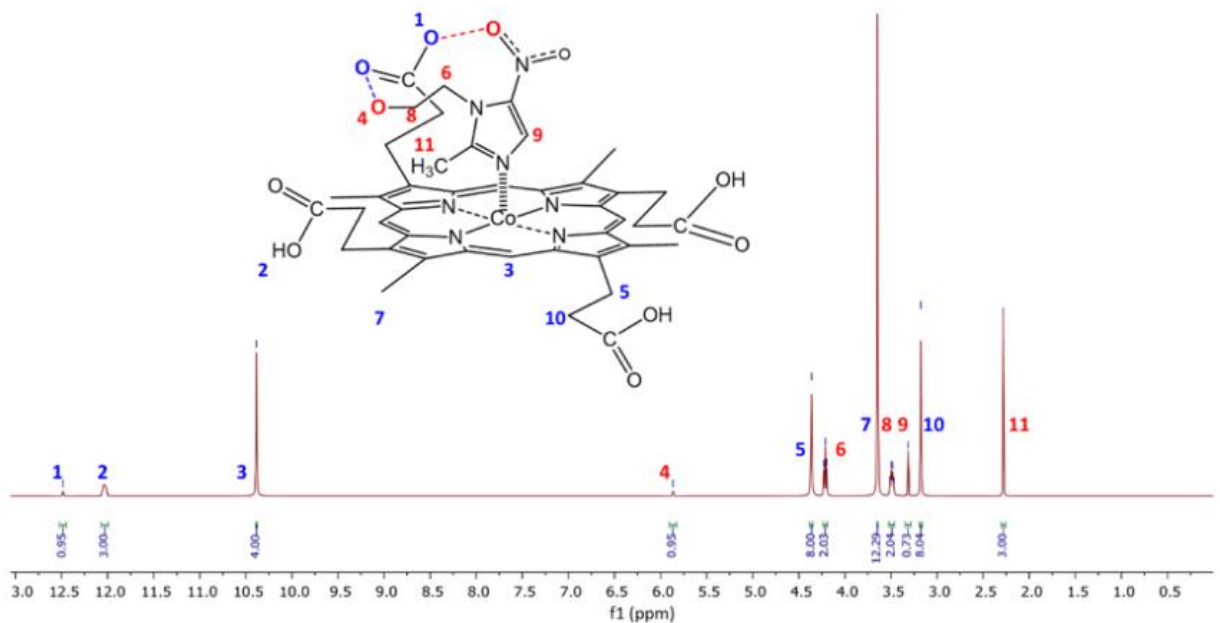


Рисунок 10 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса **CoP5** с метронидазолом в  $\text{DMSO-d}_6$

Из ряда рассмотренных порфиринов  $\text{Co(III)}$ , помимо **CoP3-4**, способностью к селективному связыванию по отношению к широкому ряду фармацевтических препаратов (метронидазол, гистидин, гистамин, тинидазол, тиамазол и пилокарпин) обладает и копропорфиринат кобальта (III) **CoP5**. Наиболее прочные водородные связи наблюдаются в комплексах **CoP5** с гистидином и гистамином. В первом случае образуется циклическая водородная связь между карбоксильными группами, а во втором случае достаточно прочная водородная связь образуется между аминогруппой экстралиганда и карбоксильной группой **CoP5**. Образование водородной связи было подтверждено методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (Рисунок 10). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **CoP5** со всеми рассмотренными лигандами, кроме тиамазола, сигнал

протонов порфириновых карбоксильных групп (уширенный синглет) расщеплен и частично смещен в слабое поле. Существование наиболее прочных *моно*-аксиальных комплексов было также подтверждено методом масс-спектрометрии. В масс-спектрах комплексов **CoP5** с гистидином и гистамином были зарегистрированы пики молекулярных ионов  $[M]^-$  ( $m/z$  865.7) и ( $m/z$  821.8), соответственно. Пик наибольшей интенсивности в масс-спектрах обоих комплексов образовался в результате отщепления аксиальных лигандов и соответствует молекулярному иону **CoP5** ( $m/z$  710.7).

Впервые синтезированные порфирины **4** и **9** показали себя хорошими ратиометрическими флуоресцентными сенсорами для ионов  $Zn^{2+}$  в воде. Предел обнаружения составляет 0.3 мкМ и 1.5 мкМ для порфирина **4** и **9** соответственно. Оба соединения сохраняют селективность по отношению к  $Zn^{2+}$  в присутствии ионов других металлов, таких как  $Hg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и  $Co^{2+}$  (Рисунок 11).

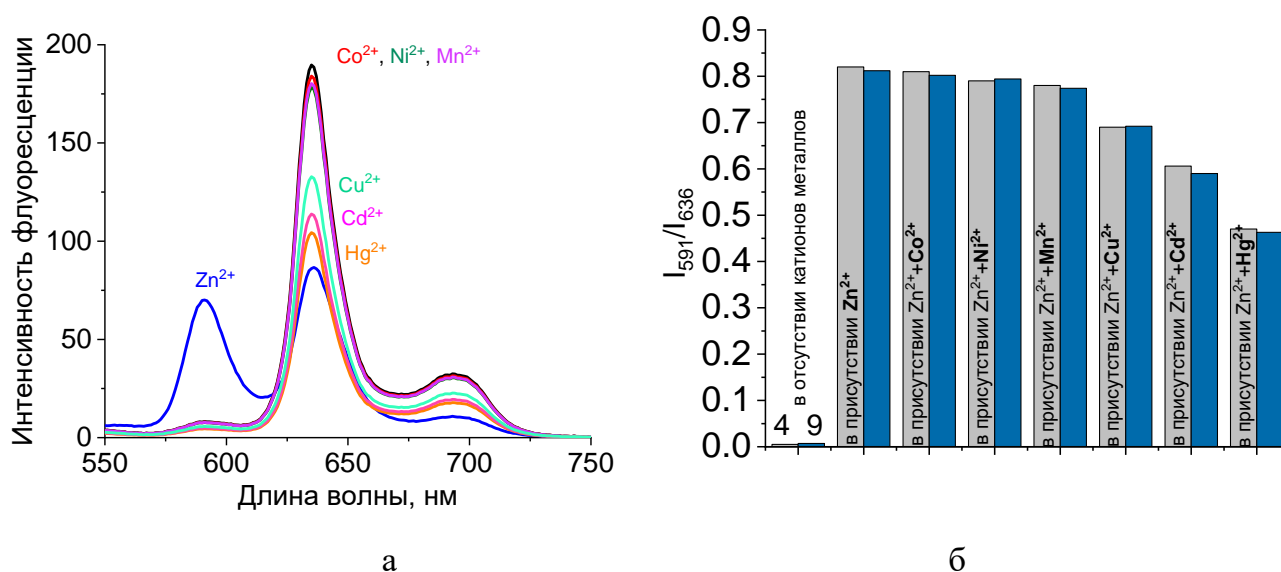


Рисунок 11 – Спектр флуоресценции **4** (черная линия) в воде в присутствии ионов  $Co^{2+}$  (красный),  $Ni^{2+}$  (зеленый) и  $Mn^{2+}$  (фиолетовый),  $Hg^{2+}$  (желтый),  $Cd^{2+}$  (розовый) и  $Cu^{2+}$  (голубой) и  $Zn^{2+}$  (синий) с концентрацией  $10^{-5}$  М (а); ратиометрическое поведение отношения интенсивности флуоресценции ( $I_{591}/I_{636}$ ) порфирина **4** (серый) и **9** (синий) в присутствии различных ионов металлов с концентрацией  $10^{-5}$  М в воде (б)

Вследствие образования комплекса порфирином **4** или **9** с ионами  $Zn^{2+}$  происходит батохромное смещение полосы *Soret* на 5 нм, а число *Q*-полос остается неизменным, что свидетельствует о том, что  $Zn^{2+}$  не встраивается в координационную полость макроцикла. В то же время в спектре испускания наблюдается падение интенсивности флуоресценции в области 636 и 694 нм с одновременным ростом интенсивности при 591 нм по мере увеличения концентрации ионов  $Zn^{2+}$  в растворе.

Флуоресцентный ответ **4** на  $Zn^{2+}$ , по-видимому, обусловлен связыванием иона  $Zn^{2+}$

с фрагментом изофталевой кислоты порфиринов **4** и **9**. Коммерчески доступный изомер порфирина **4**, *мезо*-тетракис(4-карбоксифенил)порфирин, в отличие от порфиринов **4** и **9**, не показал сенсорную способность ни к одному из исследованных катионов металлов.

### 3.5. Люминесцентные свойства водорастворимых порфиринов Sn(IV) с аксиальными лигандами разной природы в водных и водно-мицеллярных средах

Sn(IV)-порфирины диамагнитны и обладают относительно сильной флуоресценцией как в органических, так и в водных средах. **SnP**, а также его *бис*-аксиальные комплексы с лигандами различной природы **T1-6**, обладают типичной для порфиринов и металлопорфиринов двухполосной флуоресценцией при возбуждении на длине волны порфиринового фрагмента. Как и *мезо*-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирин, **SnP** в водных растворах обладает способностью к генерации синглетного кислорода. На диаграмме (Рисунок 12) представлены люминесцентные характеристики **SnP** и его *бис*-аксиальных комплексов с лигандами **L1-6** в воде. Образование триад сопровождается незначительным уменьшением квантового выхода флуоресценции порфиринового фрагмента.

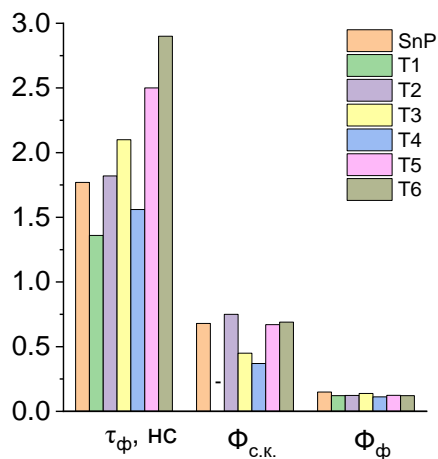


Рисунок 12 – Люминесцентные характеристики **SnP** и **T1-6** в воде

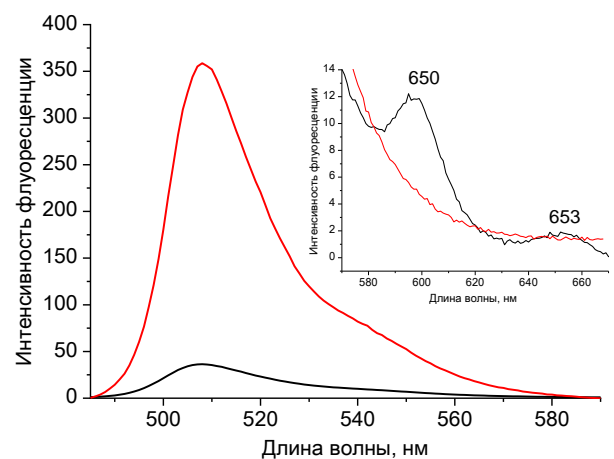


Рисунок 13 – Спектр флуоресценции **L6** (красная линия) и триады **T6** (черная линия) в смеси вода:ДМФА (1:1) ( $\lambda_{\text{ex}}=470$  нм)

Наибольшее тушение наблюдается для триады **T4** с эритрозином и составляет 24%, наименьшее – для **T3**, тушение составляет 7%. Способность к генерации синглетного кислорода триад "краситель-порфиринат Sn(IV)-краситель" в зависимости от природы красителя может как увеличиваться, так и уменьшаться по сравнению с дигидрокси-порфиринатом Sn(IV). При возбуждении аксиального фрагмента триад **T2-6** на длине волны  $\lambda_{\text{ex}}=470-505$  нм (длина волны возбуждения зависит от природы хромофора) присутствует полоса испускания хромофора, схожая с соответствующей полосой в спектре испускания свободной молекулы красителя, но меньшей интенсивности. Помимо характерного для аксиального фрагмента положения полос в спектре флуоресценции,



появляется сенсibilизированная порфириновая флуоресценция в области 600 и 650 нм, которая возникает вследствие фотоиндуцированного переноса энергии с аксиального на порфириновый фрагмент (Рисунок 13).

Исследование люминесцентных свойств **SnP** и его *бис*-аксиальных комплексов **T1-6** в бинарном растворителе вода-глицерин (объемная доля глицерина от 0 до 100%) показало, что триады **T2-6** обладают сильной вязкостной чувствительностью флуоресцентных параметров (квантового выхода и времени жизни флуоресценции) за счет динамики внутримолекулярного вращения, что позволяет использовать их в качестве флуоресцентных датчиков молекулярной вязкости для мониторинга микроокружения в материалах и биологических средах (Рисунок 14).

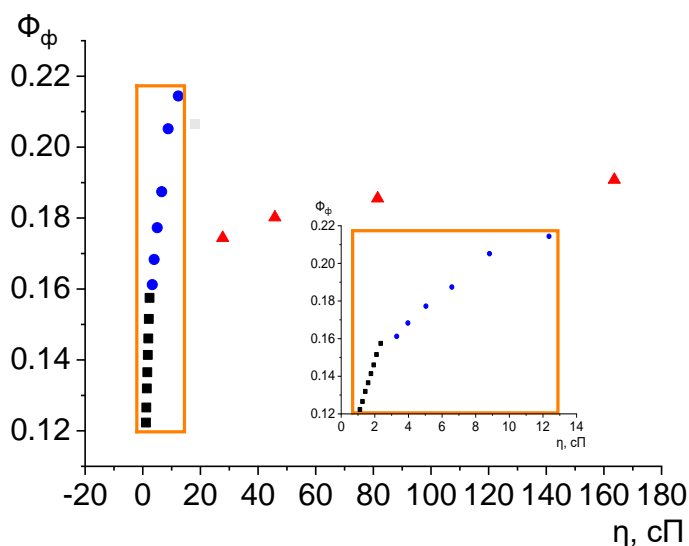


Рисунок 14 – Зависимость квантового выхода флуоресценции **T2** от вязкости в бинарном растворителе вода-глицерин ( $\lambda_{ex}=418$  нм)

Для триад **T3-4**, в которых ксантеновые красители связаны с металлопорфирином через бензоатный мостик, роторная способность в бинарном растворителе вода-глицерин выражена слабее всего. Роторная способность исследованных триад увеличивается в ряду **T5>T6>T2>T3~T4**. Все пять исследованных триад **T2-6** показывают флуоресцентную зависимость от pH в области pH 5–6 ( $\lambda_{ex}=418$  нм), сходную с pH-зависимостью, полученной для **SnP** – порфирина с четырьмя сульфогруппами. Наличие сульфогрупп в аксиальных лигандах в **T2**

дополнительно повышает pH чувствительность триады.

Изучение люминесцентных свойств **SnP** и триад **T1-6** в растворах ПАВ в предмицеллярных и мицеллярных концентрациях показало, что при возбуждении на длине волны, отвечающей порфириновому фрагменту, поведение для всех систем является схожим. При небольших концентрациях ПАВ в растворе происходит образование предмицеллярных агрегатов, которое сопровождается сильным падением интенсивности флуоресценции примерно в 5 раз. Рост концентрации ПАВ приводит к образованию мицеллы, в которую локализуется триада, в результате чего происходит рост квантового выхода флуоресценции. В триадах увеличение квантового выхода флуоресценции мицеллированного порфирина по сравнению с его мономерной формой достигает 10–15% в зависимости от структуры триады. Такое поведение связано со снижением подвижности молекулы макроцикла при ее локализации в сферические

мицеллы ПАВ. При возбуждении **T2-6** на длине волны, отвечающей аксиальному фрагменту, наблюдается аналогичное поведение: тушение флуоресценции за счет увеличения степени агрегации и разгорание флуоресценции при локализации триады в мицеллу. Однако, если для порфиринового фрагмента характерно незначительное увеличение интенсивности флуоресценции на 10–15%, то для аксиальных фрагментов это значение увеличивается в несколько раз. Максимальное разгорание флуоресценции фрагментов красителей в исследованных триадах наблюдается в случае ксантеновых красителей (Рисунок 15).

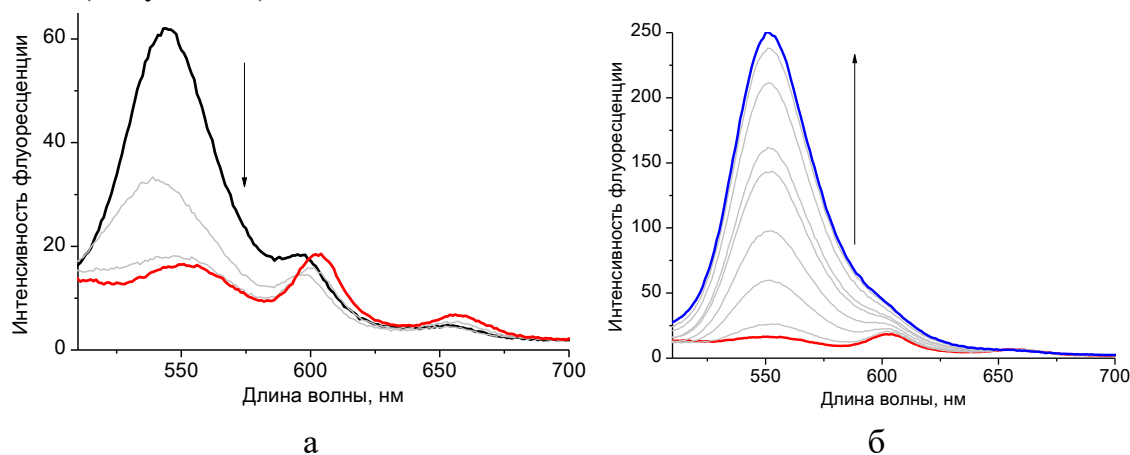


Рисунок 15 – Спектр флуоресценции **T3** при добавлении СТАВ в фосфатном буфере рН=7.4 ( $\lambda_{ex}=505$  нм) в концентрационном интервале 0– $3.7 \times 10^{-5}$  М (красная линия) (а) и  $3.7 \times 10^{-5}$ – $2.7 \times 10^{-3}$  М (синяя линия) (б)

### 3.6. Супрамолекулярная самосборка порфиринов **Co(III)** и **Sn(IV)** в водных и водно-мицеллярных средах

Большинство супрамолекулярных ансамблей порфиринов, описанных в литературе, получены из липофильных тетрапиррольных макроциклов в неводных средах. Процессы самосборки металлопорфиринов в органических и водных средах существенно отличаются друг от друга. В органических растворителях наиболее устойчивые надмолекулярные массивы формируются на основе порфиринов **Zn(II)**, а в водных средах на основе порфиринов **Co(III)**. Были изучены процессы самосборки мезо-тетракис(4-сульфонатофенил)порфирина кобальта(III) (**CoP1**) с рядом бидентатных лигандов: 4,4'-дипиридил, пиразин, пиперазин и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (**DABCO**) в фосфатном буфере рН=7.4 (Рисунок 16). Возможность образования тех или иных продуктов сильно зависит от природы лиганда и его концентрации в растворе. Так, продуктами взаимодействия **CoP1** с 4,4'-дипиридилом (**L**) могут быть супрамолекулярный димер с константой устойчивости  $K_y = 1.5 \times 10^{10}$ , моно- и бис-аксиальный комплекс **CoP1** с 4,4'-дипиридилом. **CoP1** с **DABCO** образует только моноаксиальный комплекс (**CoP1**–**DABCO**) с очень низкой константой устойчивости. В результате взаимодействия **CoP1** с пиразином и пиперазином возможно образование

моно- и бис-аксиальных комплексов. Структура супрамолекулярного димера **CoP1** с **L** была подтверждена методом ЯМР-спектроскопии (Рисунок 17).

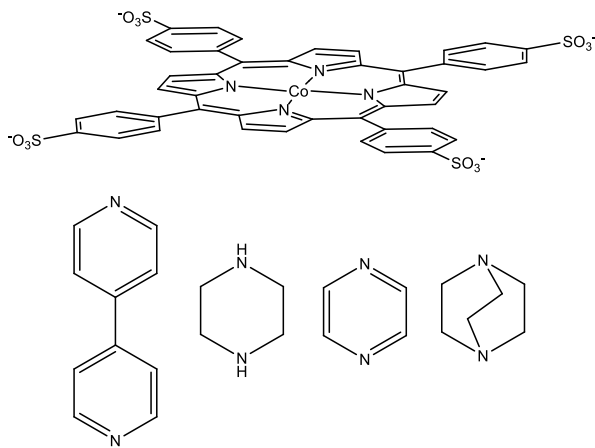


Рисунок 16 – Структурные формулы порфирина и бидентатных лигандов

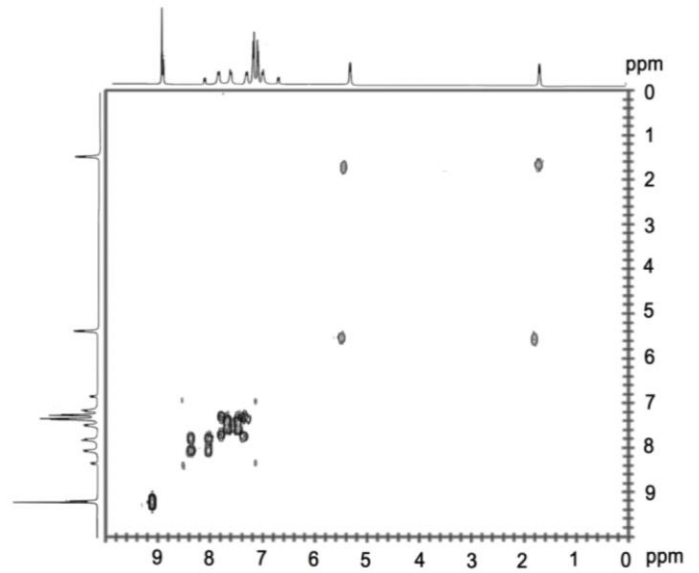


Рисунок 17 – <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY спектр **CoP1-L-CoP1** в D<sub>2</sub>O

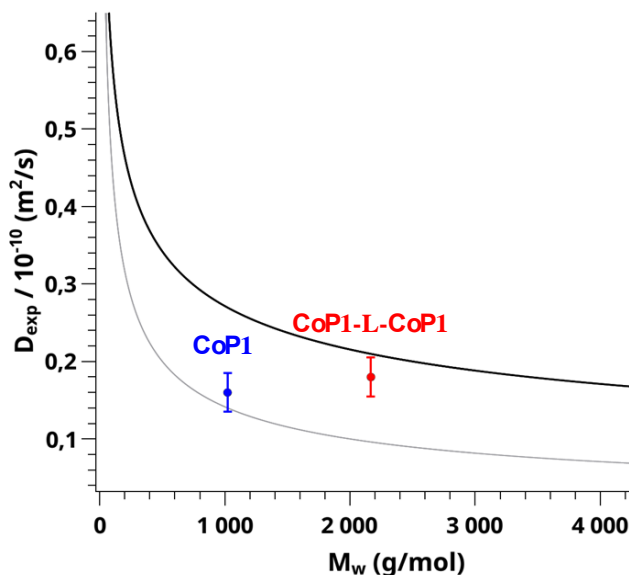


Рисунок 18 – Графический анализ экспериментальных значений коэффициентов самодиффузии **CoP1** и **CoP1-L-CoP1**. Эталон – D<sub>2</sub>O

Были получены <sup>1</sup>H ЯМР спектры, сигналы которых были соотнесены путем проведения экспериментов <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY. Также был проведен эксперимент DOSY, анализ спектров которого показывает, что при соотношении концентраций в растворе **CoP1** и **L** 1:0.7 образуются частицы, преимущественно с массой 2166 г/моль, что соответствует молярной массе супрамолекулярного димера (Рисунок 18). Молекулярные массы частиц в растворе определяли на основе рассчитанных коэффициентов самодиффузии, которые, в свою очередь, были рассчитаны из зависимостей интенсивностей от напряженности градиента поля для данных сигналов.

Был получен селективный 1D-спектр NOESY исследуемого димера и мицелл СТАВ в D<sub>2</sub>O и определены скорости кросс-релаксации между различными протонами порфирина (фенильными и пиррольными) и участками молекул СТАВ для **CoP1**, локализованного в мицеллу СТАВ. Исследование показало, что димеры **CoP1-L-CoP1**, как и мономерные **CoP1**, локализуются в сферические мицеллы ПАВ, но в отличие от

**CoP1**, которые находятся в палисадном слое мицеллы, **CoP1-L-CoP1** проникают глубже в мицеллу. Для димера **CoP1-L-CoP1**, моно- и бис-аксиального комплекса **CoP1** с **L**, как и для бис-аква комплексов **CoP1,3,4**, характерно восстановление катиона Co(III) до Co(II) в координационном центре макроцикла. В случае димера процесс восстановления сопровождается отщеплением аксиальных лигандов и диссоциацией надмолекулярных порфириновых комплексов.

Гетерогенная самосборка в водных средах осуществлялась путем координации аксиальных фрагментов триады **T1** 4-(1-имидазолил)-фенола на **CoP1**. Состав продуктов самосборки **T1** и **CoP1** в водных средах зависит от концентрационного соотношения исходных веществ. При смешивании порфиринов **SnP(L1)<sub>2</sub>** и **CoP1** в соотношении 1:2 в буферных средах основным продуктом самосборки является тример: **CoP1-SnP-CoP1**. ЭСП тримера **CoP1-SnP-CoP1** в области полосы Soret представляет собой расщепленную полосу с двумя пиками. Положение и интенсивность этих пиков подтверждают структуру тримера (один пик соответствует фрагменту **SnP(L1)<sub>2</sub>**, второй, более интенсивный, - двум фрагментам **CoP1** с одним координированным лигандом (Рисунок 19 а).

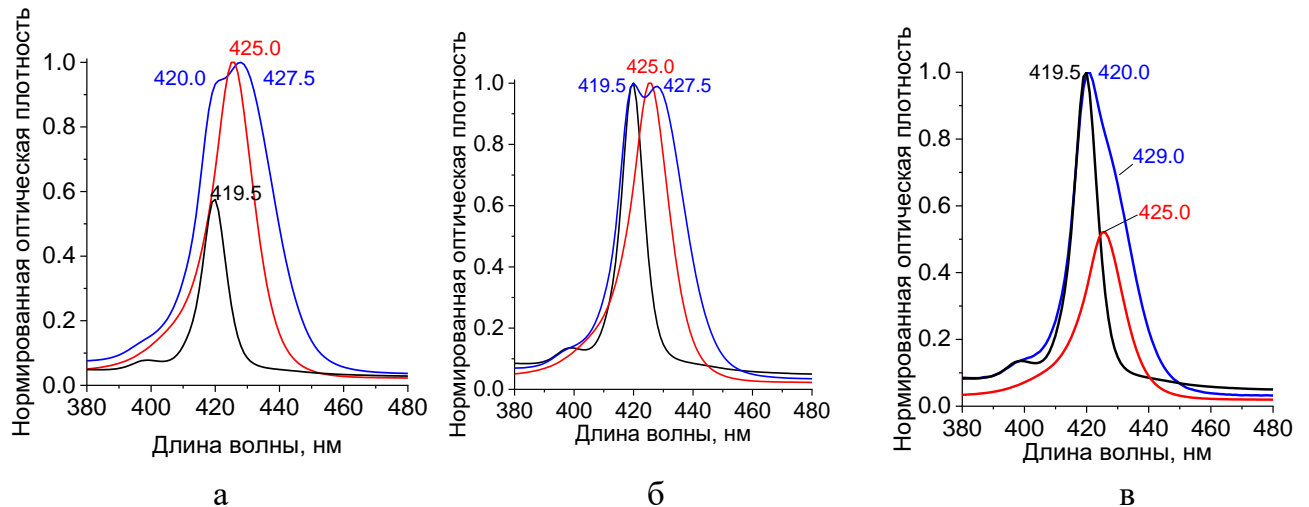


Рисунок 19 – ЭСП тримера **CoP1-SnP-CoP1** (синяя линия) (а), димера **SnP-CoP1** (б), смеси димера и тримера **SnP-CoP1-SnP** (в) в фосфатном буфере pH=7.4

Состав и структура тримера **CoP1-SnP-CoP1** были идентифицированы данными ЯМР-спектроскопии. Продуктом взаимодействия **SnP(L1)<sub>2</sub>** и **CoP1** при смешивании в молярном соотношении 1:1 преимущественно является порфириновый димер **SnP-CoP1**. ЭСП димера **SnP-CoP1** в области полосы Soret представляет собой расщепленную полосу с двумя пиками близкой интенсивности (Рисунок 19 б). Самосборка **SnP(L1)<sub>2</sub>** и **CoP1** при смешивании в молярном соотношении 2:1 приводит к образованию неоднородной смеси порфириновых структур – вероятно, димеров (**SnP-CoP1**) и тримеров (**SnP-CoP1-SnP**) (Рисунок 19 в).

Исследование флуоресцентных свойств показало, что образование димера **SnP-CoP1** сопровождается тушением флуоресценции на 24%, а тримера **SnP-CoP1-SnP** на

35%, по сравнению с *бис*-аксильным комплексом **SnP** с 4-(1-имидазолил)-фенолом – **SnP(L1)<sub>2</sub>**. Время жизни флуоресценции также уменьшается на 19% и 34% для димера и тримера соответственно. Анализ данных самосборки тримера в водно-мицеллярных растворах СТАВ показал, что процесс взаимодействия тримера с мицеллами СТАВ сопровождается диссоциацией данного супрамолекулярного комплекса на мономерные порфириновые фрагменты, каждый из которых взаимодействует с мицеллами ПАВ по отдельности (Рисунок 20).

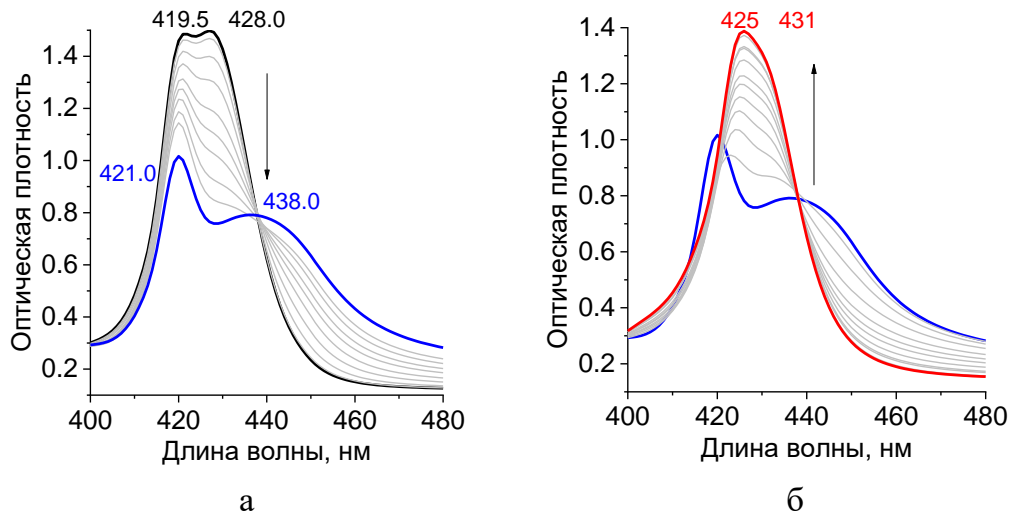


Рисунок 20 – Изменения в ЭСП **CoP1-SnP-CoP1** (черная линия) при добавлении СТАВ в фосфатном буфере pH=7.4 в концентрационном интервале  $0-5.2 \times 10^{-4}$  М (синяя линия) (а) и  $5.2 \times 10^{-4}-4.8 \times 10^{-3}$  (красная линия) (б)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Итоги выполненного исследования

1. Проведен направленный синтез новых гидрофильных порфиринов, обладающих заданными сенсорными свойствами – способностью к молекулярному узнаванию ряда лекарственных препаратов и к катионному узнаванию биометаллов. Синтезированы два новых *бис*-сульфопроизводных Со(III)-тетраарилпорфирина с гидроксильными группами в арильных фрагментах макроцикла (5,15-*бис*-(3-гидроксифенил)-10,20-*бис*-(4-сульфонатофенил)порфирилат кобальта(III) и 5,15-*бис*-(2-гидроксифенил)-10,20-*бис*-(4-сульфонатофенил)порфирин кобальта(III)) и два дифенилпорфирина с дендронными ветвями, содержащими карбоксильные группы (4',4'''-(порфирин-5,15-диил)бис([1,1'-бифенил]-изофталева кислота) (5,15-*бис*-(4-изофталева кислотафенил)порфирин и 5,5',5'',5'''-(((порфирин-5,15-диилбис([1,1'-бифенил]-4',3,5-триил))тетракис(метилен))тетракис(окси))тетраизофталева кислота). Полученные соединения охарактеризованы методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии.

2. В водных растворах при физиологическом pH исследованы процессы аксиальной координации на ряде сульфо- и карбоксипроизводных Со(III)-порфиринов фармацевтических препаратов, содержащие амины и N-гетероциклы. Установлено, что

Со(III)-копропорфирин I и два впервые синтезированных порфириновых лиганда с гидроксильными группами в фенильных фрагментах не только эффективно связывают по две молекулы лекарственных препаратов на основе имидазола, образуя устойчивые *моно-* и *бис-*аксиальные комплексы, но и обладают способностью к их молекулярному распознаванию за счет разных видов взаимодействий – донорно-акцепторных связей между карбоксильными и гидроксильными фрагментами макроциклов и электронодонорными и электроноакцепторными группами аксиальных лигандов.

3. Обнаружено, что два впервые синтезированных соединения (**4**, **9**) с фрагментами изофталевой кислоты на периферии порфирина проявляют свойства ратиометрических флуоресцентных сенсоров для детектирования  $Zn^{2+}$  в водных растворах. Комплексообразование **4**- $Zn^{2+}$  и **9**- $Zn^{2+}$  приводит к тушению флуоресценции порфирина при 636–637 нм и вызывает новое усиление флуоресценции при 591 нм. Установлены пределы обнаружения  $Zn^{2+}$  ( $\geq 0.3$  мкМ). Показано, что оба макроцикла сохраняют селективность по отношению к  $Zn^{2+}$  в присутствии катионов других изученных металлов.

4. На основе *мезо*-тетраakis(4-сульфонатофенил)порфирината Sn(IV), обладающего фотосенсибилизационными свойствами, синтезирован ряд гидрофильных порфириновых конъюгатов (*бис*-аксиальных комплексов) с красителями разной природы (азокрасителем – азорубином, ксантенами – бенгальским розовым и эритрозинном и борфторидными комплексами дипиррометена). Проведенные исследования люминесценции синтезированных конъюгатов в водных средах при физиологическом рН показали, что полученные новые флуоресцентные порфириновые хемосенсоры перспективны для применения в качестве оптических тераностиков, т.к. одновременно обладают как фотосенсибилизационными свойствами, так и свойствами флуоресцентных молекулярных роторов и рН-индикаторов. За счет варьирования структуры красителя в аксиальных положениях порфирината Sn(IV), связывающего линкера и внешних факторов (вязкости, рН и др.) можно осуществлять настройку люминесцентных свойств таких соединений, сдвигая или расширяя интервалы их флуоресцентной чувствительности к внешним факторам. Данная возможность варьирования обусловлена наличием направленного фотоиндуцированного переноса энергии между фрагментами конъюгата.

5. Изучено состояние порфириновых молекул, их комплексов и конъюгатов в водно-мицеллярных средах – в растворах катионных ПАВ. Методами одно- и двумерной  $^1H$  ЯМР и диффузионно-упорядоченной DOSY-спектроскопии и динамического светорассеяния исследована структура мицелл ПАВ, солюбилизующих порфириновые макроциклы, их размеры и числа агрегации. Сделаны обоснованные предположения о месте локализации порфириновых молекул в сферических мицеллах ПАВ – в пограничном водно-углеводородном слое.

6. Установлено, что локализация конъюгатов порфирината Sn(IV) с молекулами красителей (триад) в мицеллы ПАВ является эффективным средством повышения флуоресцентных и фотосенсибилизационных свойств этих триад (особенно фрагментов

красителя) за счет диспергирования, а также средством влияния на эффективность переноса энергии при возбуждении между фрагментами триады, имеющее место в водных средах.

7. Обнаружено, что локализация сульфопроизводных порфиринов кобальта(III) в мицеллы катионных ПАВ сопровождается восстановлением центрального металла Co(III)/Co(II). Скорость восстановления зависит от природы порфирина, аксиального лиганда, ПАВ, наличия электролита в растворе и температуры. Процесс полного восстановления может длиться от нескольких часов до нескольких суток. Результатом медленного восстановления Co(III)/Co(II) является возможность пролонгированной диссоциации *моно*- и *бис*-аксиальных порфириновых комплексов и высвобождение молекул субстрата, в частности, лекарственных препаратов.

8. Методами одно- и двумерной  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и диффузионно-упорядоченной DOSY-спектроскопии исследованы процессы гомогенной и гетерогенной самосборки порфиринов Co(III) с бидентатными лигандами и *бис*-аксиальным комплексом порфирина Sn(IV) с 4-(1-имидазолил)-фенолом в водных и мицеллярных средах. Установлено, что продуктами супрамолекулярной самосборки гидрофильных порфиринов Sn(IV) и Co(III) в фосфатном буфере pH=7.4 являются супрамолекулярные димеры и тримеры. Самосборка металлопорфиринов с участием Sn-порфиринового фрагмента приводит к заметному безызлучательному тушению флуоресценции последнего. В мицеллярных растворах порфириновая самосборка отсутствует, а локализация ранее образованных супрамолекулярных порфириновых димеров и тримеров в мицеллы ПАВ приводит к разрушению супрамолекулярных комплексов.

#### **Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы**

Результаты наших исследований показали возможность и перспективность использования порфириновых молекул при разработке различных хемосенсоров для обнаружения и контроля остатков различных фармацевтических препаратов и содержания катионов биометаллов в водных средах

Полученные в работе данные создают научную базу для разработки, изучения и применения новых порфириновых конъюгатов с красителями в медицине в качестве агентов оптической тераностики, одновременно для целей терапии и мониторинга состояния внутриклеточной среды.

Перспективным направлением развития настоящей работы также является использование ионогенных ПАВ как средства управления комплексообразующими и люминесцентными свойствами порфириновых комплексов в водных средах, в том числе физиологических.

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. **Кайгородова Е.Ю.** Аксиальная координация Co(III)-тетра(4-карбоксифенил)порфирином молекул лекарственных соединений на основе пиридина и имидазола / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили, Н.Ж. Мамардашвили // ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. – 2018. – Т. 63, № 9. – С. 1167–1175.

2. Mamardashvili, G.M. Micelles encapsulated Co(III)-tetra(4-sulfophenyl)porphyrin in aqueous CTAB solutions: Micelle formation, imidazole binding and redox Co(III)/Co(II) processes / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, I.A. Khodov, I. Scheblykin, N.Zh. Mamardashvili, O.I. Koifman // *J. Mol. Liq.* – 2019. – V. 293. – Article No.111471.
3. Mamardashvili, G.M. Interaction of the Sn(IV)-tetra(4-sulfonatophenyl)porphyrin axial complexes with cetyltrimethylammonium bromide: Aggregation and location in micelles, fluorescence properties and photochemical stability / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, O.R. Simonova, D.A. Lazovskiy, N.Zh. Mamardashvili, O.I. Koifman // *J. Mol. Liq.* – 2020. – V. 318. – Article No. 113988.
4. Mamardashvili, G.M. Molecular recognition of imidazole derivatives by Co(III)-porphyrins in phosphate buffer (pH=7.4) and cetylpyridinium chloride containing solutions / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, O. A. Dmitrieva, O.I. Koifman, N.Zh. Mamardashvili // *Molecules.* – 2021. – V. 26, № 4. – Article No. 868.
5. Mamardashvili, G.M. Supramolecular assembly of hydrophilic Co(III)-porphyrin with bidentate ligands in aqueous buffer media / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, I.S. Lebedev, I.A. Khodov, N.Zh. Mamardashvili // *Inorg. Chim. Acta.* – 2022. – V. 538. – Article No. 120972.
6. Mamardashvili, G.M. Axial complexes of Sn(IV)-tetra(4-sulfophenyl)porphyrin with azorubine in aqueous media: Fluorescent probes of local viscosity and pH indicators / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, I.S. Lebedev, N.Zh. Mamardashvili // *J. Mol. Liq.* – 2022. – V. 366. – Article No. 120277.
7. Mamardashvili, G.M. Medium viscosity effect on the fluorescent properties of arrays consisting of two BODIPY chromophores axially bound to a Sn(IV)porphyrin via a phenolate bridge / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, N.Zh. Mamardashvili, O.I. Koifman // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* – 2023. – V. 21, № 21. – P. 373–382.
8. Mamardashvili, G.M. Molecular Recognition of Imidazole-Based Drug Molecules by Cobalt(III)- and Zinc(II)-Coprotoporphyrins in Aqueous Media / G.M. Mamardashvili, **E.Yu. Kaigorodova**, I.S. Lebedev, N.Zh. Mamardashvili // *Molecules.* – 2023. – V. 28, № 3. – Article No. 964.
9. **Кайгородова, Е.Ю.** Аксиальная координация на Co(III)-5,10,15,20-(4-карбоксифенил)порфирине лекарственных препаратов на основе пиридина и имидазола / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XII Всероссийской конференции с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам». – 2015. – С. 145–146.
10. **Кайгородова, Е.Ю.** Влияние природы Co(III)-тетрафенилпорфиринов на аксиальную координацию органических оснований в водных средах / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. X школы - конференции молодых ученых "Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем" (Крестовские чтения). – 2015. – С. 39.
11. **Кайгородова, Е.Ю.** Взаимодействие Co(III) - порфиринов с лекарственными соединениями на основе пиридина, имидазола и хинуклидина / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XIX Всероссийской конференции молодых учёных-химиков. – 2016. – С. 60.
12. Mamardashvili, G.M. Spectroscopic studies on the interaction of a protoporphyrin with cetyltrimethylammonium bromide and albumin / G.M.Mamardashvili, T.V. Volkova, **E.U. Kaigorodova** // 27<sup>th</sup> International Chugaev Conference on Coordination Chemistry 4<sup>th</sup> Conference - School for Young Researchers “Physicochemical Methods in Coordination Chemistry”. – 2017. – С. 204.
13. **Кайгородова, Е.Ю.** Спектрофотометрическое исследование процессов взаимодействия порфиринов Sn(IV) с цетилтриметиламмоний бромидом / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XIII Международной научной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». – 2018. – С. 152.
14. **Кайгородова, Е.Ю.** Взаимодействие 5,10,15,20 - тетра(4-сульфофенил)порфирината Co(III) со СТАВ. Влияние экстраординации органических лигандов / **Е.Ю. Кайгородова** // Тез.



докл. Всероссийской школы - конференции молодых ученых «Фундаментальные науки – специалисту нового века». – 2018. – С. 494.

15. **Кайгородова, Е.Ю.** Локализация порфиринов  $\text{Co(III)}$  и  $\text{Sn(IV)}$  в сферические мицеллы СТАВ. Аксиальная координация органических оснований на металлопорфинах / **Е.Ю. Кайгородова** // Тез. докл. Всероссийской школы - конференции молодых ученых «Фундаментальные науки – специалисту нового века». – 2019. – С. 100.

16. Куликова, О.М. Локализация порфиринов  $\text{Co(III)}$  и  $\text{Sn(IV)}$  в сферические мицеллы СТАВ. Аксиальная координация органических оснований на металлопорфинах / О.М. Куликова, Г.М. Мамардашвили, **Е.Ю. Кайгородова**, Н.Ж. Мамардашвили, О.И. Койфман // Тез. докл. Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019). – 2019. – С. 98.

17. Lazovskiy, Dmitriy Interaction of the  $\text{Sn(IV)}$ -tetraphenylporphyrins with Ionic Surfactants: Fluorescent Properties and Photochemical Stability / Dmitriy Lazovskiy, **Elena Kaigorodova**, Olga Simonova, Galina Mamardashvili // Тез. докл. 5<sup>th</sup> EuChemS Inorganic Chemistry Conference (EICC-5). – 2019. – С. 269.

18. **Кайгородова, Е.Ю.** Особенности локализации аксиальных комплексов  $\text{Co(III)}$ -тетра(4-карбоксифенил)порфиринов на в мицеллы став в водной среде / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XVII Международной конференции Спектроскопия Координационных Соединений. – 2020. – С. 176–177.

19. **Кайгородова, Е.Ю.** Влияние локализации гидрофильного  $\text{Sn(IV)}$ -тетра(4-сульфофенил)порфирина в сферические мицеллы став на его физико-химические свойства / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XVII Международной конференции Спектроскопия координационных соединений. – 2020. – С. 174–175.

20. **Кайгородова, Е.Ю.** Самосборка гидрофильных порфиринов  $\text{Co(III)}$  на основе бидентатных лигандов / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. II школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии биологии и медицине фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – 2020. – С. 79.

21. **Кайгородова, Е.Ю.** Супрамолекулярные димерные и тримерные порфириновые комплексы / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XI Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии. – 2021. – С. 128–129.

22. **Кайгородова, Е.Ю.** Аксиальная координация тетрафенилпорфиринов кобальта в растворах ПАВ / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. VIII Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Органические и гибридные наноматериалы». – 2021. – С. 134–136.

23. **Кайгородова, Е.Ю.** Супрамолекулярная самосборка гидрофильных металлопорфиринов с бидентатными лигандами в буферных и мицеллярных растворах / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XIII Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). – 2021. – С. 345–346.

24. **Кайгородова, Е.Ю.** Флуоресцентные свойства триады BODIPY- $\text{Sn(IV)}$ -порфирин - BODIPY в водных средах / **Е.Ю. Кайгородова**, У.М. Дербишина, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XIII Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). – 2021. – С. 346–347.

25. **Кайгородова, Е.Ю.** Молекулярное распознавание производных имидазола дигидроксифенил-производными порфиринов кобальта / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XVIII Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». – 2021. – С. 376.

26. **Кайгородова, Е.Ю.** Аксиальные комплексы  $\text{Sn(IV)}$ -тетра(4-сульфофенил)порфирина с азорубином в водных средах: флуоресцентные зонды локальной вязкости и pH-индикаторы / **Е.Ю. Кайгородова**, Г.М. Мамардашвили // Тез. докл. XXVI Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием). – 2023. – С. 364.