

## Синтез новых катионных хлоринов с фрагментом фитола на периферии макроцикла и их агрегационное состояние в водных растворах ПАВ

М. А. Градова,<sup>a@</sup> Т. Г. Мовчан,<sup>b</sup> И. С. Худяева,<sup>c</sup> А. Ю. Чернядьев,<sup>b</sup>  
Е. В. Плотникова,<sup>b</sup> А. В. Лобанов,<sup>a,d</sup> Д. В. Белых<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

<sup>b</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, 119071 Москва, Россия

<sup>c</sup>Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167000 Сыктывкар, Россия

<sup>d</sup>Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии, 129164 Москва, Россия

@E-mail: m.a.gradova@gmail.com

На основе феофитина а синтезированы новые моно- и дикатионные производные хлорина е<sub>6</sub> с фитольным фрагментом на периферии макроцикла. Присутствие кватернизованных аминотетильных групп в макроцикле повышает биодоступность и таргетность полученных соединений, в то время как наличие фитольного фрагмента в молекуле обеспечивает мембранотропность хлоринов, одновременно повышая их склонность к образованию агрегатов. С целью установления возможности стабилизации мономолекулярной формы хлоринов в водных средах были изучены их агрегационное состояние и фотофизические свойства в водно-органических и водных микрогетерогенных системах в присутствии различных поверхностно-активных веществ, в частности, бромидов додецил-, тетрадецил- и гексадецилтрифенилфосфония. Методами электронной абсорбционной и люминесцентной спектроскопии установлено, что в водно-органической смеси при большом содержании воды полученные соединения находятся преимущественно в ассоциированном состоянии, а в среде ДМСО – в мономолекулярной флуоресцентно-активной форме. В мицеллярных растворах классических ПАВ (SDS, СТАВ, ТХ-100) соотношение мономерной и агрегированной форм катионных хлоринов варьирует в зависимости от природы ПАВ и структуры молекулы хлорина. Для обоих соединений максимальная эффективность солюбилизации достигается в мицеллярном растворе неионогенного ТХ-100, причем у более гидрофильного дикатионного производного содержание мономолекулярной формы выше. В растворах солей алкилтрифенилфосфония удалось добиться стабилизации обоих катионных хлоринов в мономолекулярной форме при концентрации 2.5 мкМ, причем эффективность солюбилизации не зависит от длины алкильной цепи ПАВ. При этом эффект солюбилизации наблюдается уже в домицеллярном диапазоне концентраций ПАВ из-за снижения ККМ в присутствии амфифильных молекул катионных хлоринов и формирования в системе предмицеллярных агрегатов хлорин-ПАВ. Связывание с мицеллами трифенилфосфониевых ПАВ способствует повышению биодоступности катионных хлоринов, обеспечивая возможность для их применения в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии.

**Ключевые слова:** Катионные хлорины, бромиды алкилтрифенилфосфония, агрегация, солюбилизация, поверхностно-активные вещества, антимикробная фотодинамическая терапия.

# Synthesis of the Novel Cationic Chlorin Derivatives with a Phytol Fragment on the Periphery of the Macrocycle and Their Aggregation State in Aqueous Surfactant Solutions

Margaret A. Gradova,<sup>a@</sup> Tamara G. Movchan,<sup>b</sup> Irina S. Khudyaeva,<sup>c</sup>  
Andrey Yu. Chernyad'ev,<sup>b</sup> Elena V. Plotnikova,<sup>b</sup> Anton V. Lobanov,<sup>a,d</sup> and  
Dmitry V. Belykh<sup>c</sup>

<sup>a</sup>N.N. Semenov Federal Research Centre of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia

<sup>b</sup>A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russia

<sup>c</sup>Institute of Chemistry of the Federal Research Centre "Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", 167000 Syktyvkar, Russia

<sup>d</sup>Moscow State Pedagogical University, Institute of Biology and Chemistry, 129164 Moscow, Russia

@Corresponding author E-mail: m.a.gradova@gmail.com

Novel cationic chlorin  $e_6$  derivatives with a phytol fragment on the periphery of the macrocycle are synthesized from pheophytin *a* and can be considered as potential photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy. The presence of positively charged aminomethyl groups in the macrocycle enhances both the hydrophilicity and bioavailability of the compounds studied, as well as provides their interaction with the cell wall of gram-negative bacteria and mitochondrial membranes. The phytol fragment provides an affinity of the photosensitizer towards the cell membrane, but increases its hydrophobicity, and hence, the tendency to form aggregates in polar aqueous media. In this connection, it is necessary to perform solubilization studies of the potential cationic chlorin-based photosensitizers in aqueous media using different solubilizing agents, such as surfactants. In this work the aggregation behavior and photophysical properties of mono- and dicationic chlorin derivatives in water-rich organic media and aqueous microheterogeneous systems were studied by means of absorption and luminescence spectroscopy. The solubilization studies were performed in the micellar solutions of the conventional surfactants: anionic SDS, cationic CTAB and non-ionic TX-100, as well as in the presence of the novel cationic surfactants – dodecyl, tetradecyl and hexadecyl triphenylphosphonium bromides. These surfactants possess their own antimicrobial activity and are more biocompatible compared to alkyl trimethylammonium salts, so they are considered as the prospective drug delivery systems. It was found that in  $H_2O$ -DMSO mixtures with a high water content cationic chlorin derivatives exist predominantly in an aggregated form, while in pure DMSO they are in a monomolecular fluorescent form. In micellar solutions of different surfactants the monomer to aggregate ratio of cationic chlorins varies depending on the nature of the surfactant and the structure of the chlorin molecule. For both chlorins the highest solubilization efficiency was achieved in micellar solution of TX-100 with the monomer to aggregate ratio higher in the case of a more hydrophilic dicationic derivative. In micellar solutions of alkyl triphenylphosphonium bromides it is possible to achieve stabilization of both cationic chlorins in a monomolecular form at the 2.5  $\mu M$  chlorin concentration, and the solubilization efficiency does not depend on the number of the alkyl chain length of the surfactant molecule. Moreover, the solubilization effect is observed even at the submicellar surfactant concentration due to the decrease of the cmc value in the presence of amphiphilic cationic chlorin molecules resulting in the premicellar chlorin-surfactant aggregate formation. Chlorin binding to the micelles of alkyl triphenylphosphonium bromides enhances their bioavailability and provides the possibility to design novel supramolecular compositions for antimicrobial photodynamic therapy. Low cmc values of the alkyl triphenylphosphonium salts compared to those of the classical cationic surfactants allow to reduce the toxicity of the potential drug formulations due to the decrease of the surfactant concentration required for the effective stabilization of the monomolecular form of the photosensitizer. Moreover, considering the intrinsic antimicrobial activity of alkyl triphenylphosphonium surfactants, a synergistic interaction between the surfactant and the photosensitizer is expected to be observed, resulting in the presence of both dark and photoinduced cytotoxicity of the potential drug formulations.

**Keywords:** Cationic chlorin  $e_6$  derivatives, alkyl triphenylphosphonium bromides, aggregation, solubilization studies, surfactant, antimicrobial photodynamic therapy.

## Введение

На сегодняшний день, фотосенсибилизаторы (ФС) хлоринового ряда являются наиболее перспективными для использования в фотодинамической терапии (ФДТ)

различных новообразований и фотоинактивации патогенных микроорганизмов. Преимуществами данного класса ФС, по сравнению с другими тетрапирролами, являются их низкая темновая токсичность, интенсивное поглощение в красной области спектра и высокий

квантовый выход синглетного кислорода.<sup>[1]</sup> Помимо этого, к существенным достоинствам хлориновых ФС можно отнести их относительную доступность и возможность разнообразных структурных модификаций в процессе синтеза, обеспечивающих направленное взаимодействие с биологическими мишенями и локализацию в определенных клеточных компартментах.<sup>[2,3]</sup> Данный подход, в сочетании с разработкой систем адресной доставки лекарственных препаратов на основе различных супрамолекулярных наноконтейнеров,<sup>[4,5]</sup> позволяет значительно повысить эффективность фотодинамической терапии и снизить частоту возникновения побочных эффектов.

Одним из классических способов структурной модификации тетрапирролов является введение заместителей на периферию макроцикла, способствующих изменению гидрофильно-липофильного баланса молекулы и связыванию с субстратами определенного типа. Так, внедрение в структуру ФС катионных групп не только способствует повышению их биодоступности за счет гидрофиллизации молекулы, но и обеспечивает взаимодействие ФС с клеточной стенкой грамотрицательных бактерий и мембранами митохондрий, что должно приводить к повышению эффективности антибактериальной и противоопухолевой ФДТ, соответственно.<sup>[6]</sup> Однако, гидрофиллизация может препятствовать связыванию ФС с транспортными белками и липопротеинами в кровотоке, обеспечивающими селективное накопления ФС в очагах патологии, что чревато проявлением неспецифической фототоксичности.<sup>[2]</sup>

Основной мишенью фотодинамического воздействия при ФДТ является клеточная мембрана.<sup>[1,6]</sup> В связи с этим, повышение мембранотропности ФС приводит к росту эффективности фотодинамического воздействия. Поскольку присутствие фитольного фрагмента в молекуле хлорофилла обеспечивает его взаимодействие с мембранами фотосинтетического аппарата,<sup>[7]</sup> наличие данного фрагмента на периферии хлоринового макроцикла способствует повышению мембранотропности. В то же время, усиление мембранотропных свойств неизбежно сопровождается увеличением гидрофобности ФС, и, соответственно, снижением его биодоступности. Кроме того, введение длинноцепных алкильных фрагментов в структуру ФС существенно повышает склонность этих соединений к образованию агрегатов в полярных средах, что приводит к снижению фотодинамической активности по причине тушения триплетных возбужденных состояний ФС и снижения квантового выхода синглетного кислорода, оказывающего цитотоксическое воздействие.<sup>[2,5]</sup>

Одним из способов предотвращения агрегации нерастворимых или мало растворимых в воде соединений является их сольubilизация в мицеллах поверхностно-активных веществ (ПАВ) или амфифильных полимеров. В качестве сольubilизирующих агентов для синтезированных катионных хлоринов с фитольным фрагментом представляют интерес сравнительно новые, еще мало изученные бромиды алкилтрифенилфосфония ( $C_n$ ТТРВ), которые благодаря своей способности эффективно взаимодействовать

с внутриклеточными мембранами, фосфатными группами нуклеиновых кислот и другими отрицательно заряженными биологическими субстратами, становятся все более привлекательными при разработке переносчиков лекарственных и диагностических средств.<sup>[8,9]</sup> В отличие от классических катионных ПАВ, представляющих собой четвертичные аммониевые соли, данные соединения отличаются биосовместимостью, что открывает широкие перспективы их применения в медицине. Интерес к соединениям этого класса обусловлен еще и тем, что они обладают собственной антибактериальной активностью,<sup>[10]</sup> что позволяет создавать на их основе супрамолекулярные композиции с тетрапиррольными фотосенсибилизаторами, оказывающие как темновое, так и фотоиндуцированное антибактериальное воздействие с возможным синергическим эффектом.

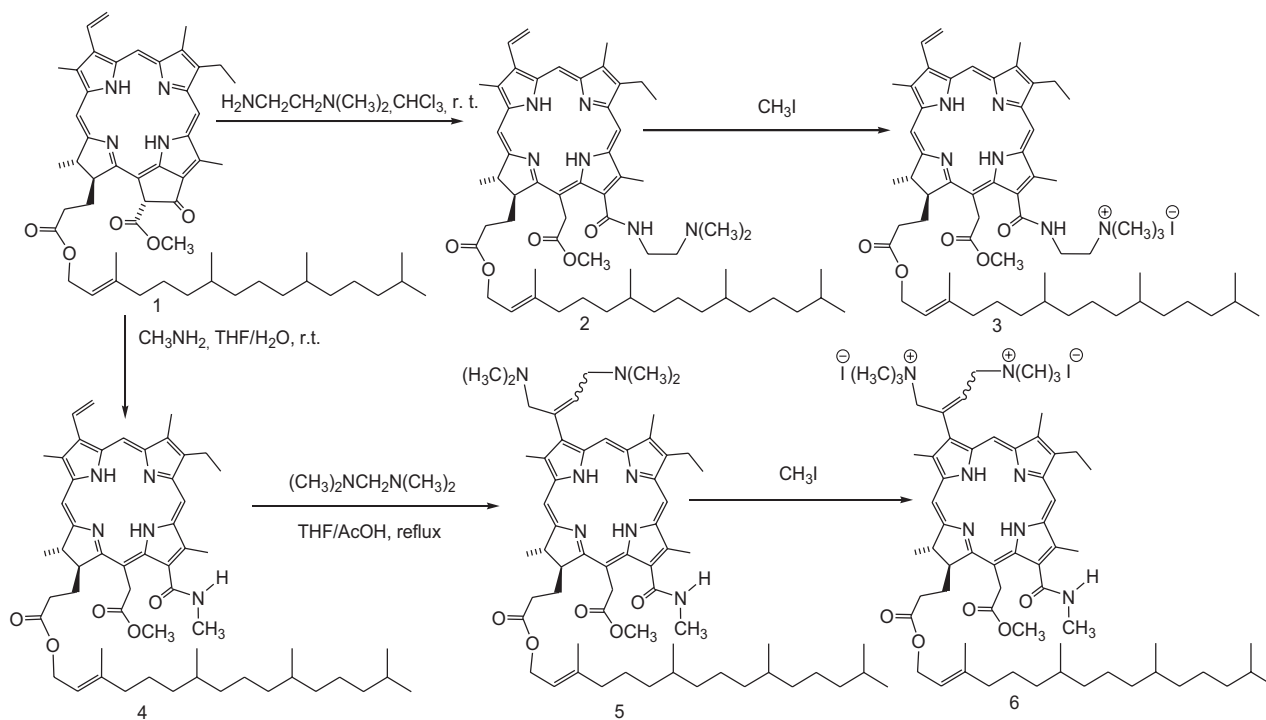
Использование бромидов додецил-, тетрадецил- и гексадецилтрифенилфосфония для предотвращения агрегации краун-замещенных фталоцианинов в водной среде дало положительный результат.<sup>[11,12]</sup> Целью данной работы является синтез новых моно- и дикатионных производных хлорина  $e_6$  с фитольным фрагментом на периферии макроцикла (Схема 1) и исследование влияния различных ПАВ, в том числе, бромидов додецил-, тетрадецил- и гексадецилтрифенилфосфония, на их агрегационное состояние в водной среде.

## Экспериментальная часть

Производные хлорина  $e_6$  с фителированным заместителем в положении 17 синтезировали путем химической модификации феофитина *a* (Схема 1). Феофитин *a* (**1**) получали из воздушно-сухой спирулины («Frontier co-op», Норвегия) по методике, аналогичной описанной в литературе<sup>[13]</sup> для получения смеси феофитинов из крапивы. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  полученных веществ записывали на спектрометре «Bruker Avance II 300» (300.17 и 75.5 МГц, соответственно) в  $CDCl_3$  при комнатной температуре. ИК спектры диффузного отражения записывали на ИК-Фурье-спектрометре «Shimadzu IR Prestige 21» в таблетках с KBr. Электронные спектры поглощения записывали на приборе Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветах шириной 10 мм в  $CHCl_3$ . ESI Масс-спектры регистрировали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet. Ход реакции контролировали ТСХ на пластинах Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия). Для колоночной хроматографии использовали силикагель с диаметром частиц 0.06–0.2 мм «Alfa Aesar». Тетрагидрофуран и бис(*N,N*-диметиламино)метан предварительно перегоняли, остальные растворители и амины использовали без дополнительной очистки.

### Синтез катионных хлоринов с фрагментом фитола и их предшественников

Феофитин *a* (**1**). 100 г спирулины настаивали при перемешивании с 2 л этанола в течение 3 часов. Экстракт декантировали, отфильтровывали от остатков спирулины и упаривали при пониженном давлении при температуре 40–50 °С до объема 40–50 мл. Отогнанный этанол использовали для повторной экстракции спирулины (повторное настаивание проводили в течение 1–1.5 часа) и получающийся экстракт обрабатывали аналогично первому циклу. Процедуру экстракции повторяли 4–5 раз. Сконцентрированные экстракты



**Схема 1.** Синтез моно- и дикатионных хлоринов с фитольным фрагментом и их предшественников из феофитина *a*.

объединяли и подкисляли 0.1 н. соляной кислотой и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и высушивали на воздухе. Получали 1.6 г феофитина *a* (1) в виде аморфного порошка черно-синего цвета. Полученный продукт содержит небольшое количество феофитина *a'* (диастереомер феофитина *a* по положению 13(2)). Феофитин *a'* вступает в реакции с аминами аналогично феофитину *a*, поэтому очистка феофитина *a* от феофитина *a'* не проводилась. Соотношение феофитинов *a* и *a'* составляло 6:1 (по интегральной интенсивности сигнала  $H^{20}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : для  $MH^+$  найдено 871.8.  $C_{55}H_{75}N_4O_5$ . Вычислено 871.6. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  нм: 663.5, 608.5, 530.5, 500.0, 438.5, 403.0.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  м.д.: (сигналы протонов феофитина *a'*, отличающиеся по химическому сдвигу от сигналов аналогичных протонов феофитина *a*, отделены /): -1.65/-1.46 (уш.с, 1H, N<sup>1</sup>H), 0.56 (уш.с, 1H, N<sup>11</sup>H), 0.85/0.83, 0.87 (оба д, по 3H, C<sup>P7(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P11(1)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 6.4$  Гц,  $J = 6.4$  Гц), 0.92 (д, 6H, C<sup>P15(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P15(2)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 0.99-1.57 (м, 19H, C<sup>P5</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P7</sup>H, C<sup>P8</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P9</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P10</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P11</sup>H, C<sup>P12</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P13</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P14</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P15</sup>H), 1.65 (с, 3H, C<sup>P3(1)</sup>H<sub>3</sub>), 1.68 (т, 3H, C<sup>8(2)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 1.89 (д, 3H, C<sup>18(1)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 1.95 (уш. т, 2H, C<sup>P4</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 2.37-2.49, 2.64-2.50 (все м, по 1H, C<sup>17(1)</sup>H<sub>2</sub>), 2.79-2.65, 2.20-2.37 (все м, по 1H, C<sup>17(2)</sup>H<sub>2</sub>), 3.12/3.14 (с, 3H, C<sup>2(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.41 (с, 3H, C<sup>7(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.58/3.66-3.74 (к/м, 2H, C<sup>8(1)</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 3.68/3.71 (с, 3H, C<sup>12(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.90/3.97 (с, 3H, C<sup>13(2)</sup>H<sub>3</sub>), 4.29/4.35 (уш. д, 1H, C<sup>17</sup>H,  $J = 7.3$  Гц), 4.42-4.89 (м, 3H, C<sup>18</sup>H, C<sup>P1</sup>H<sub>2</sub>); 5.22/5.27 (т, 1H, C<sup>P2</sup>H,  $J = 6.4/7.3$  Гц), 6.16 (д, 1H, C<sup>3(2)-винс</sup>H,  $J = 11.9$  Гц), 6.26 (д, 1H, C<sup>3(2)-винс</sup>H,  $J = 17.4$  Гц), 6.23/6.34 (с, 1H, C<sup>13(2)</sup>H), 7.92 (д,д, 1H, C<sup>3(1)</sup>H,  $J = 17.4$  Гц,  $J = 11.9$  Гц), 8.54/8.60 (с, 1H, C<sup>20</sup>H), 9.22/9.26 (с, 1H, C<sup>5</sup>H), 9.39/9.43 (с, 1H, C<sup>10</sup>H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  м.д.: 11.11 (C<sup>7(1)</sup>), 12.06 (C<sup>2(1)</sup>), 12.09 (C<sup>12(1)</sup>), 16.09/16.34 (C<sup>P3(1)</sup>), 17.37 (C<sup>8(2)</sup>), 19.36 (C<sup>8(1)</sup>), 19.70 (C<sup>P11(1)</sup>), 19.77 (C<sup>P7(1)</sup>), 22.65, 22.74 (C<sup>P15(1)</sup>, C<sup>P15(2)</sup>), 23.12 (C<sup>18(1)</sup>), 24.46 (C<sup>P13</sup>), 24.81 (C<sup>P9</sup>), 25.04 (C<sup>P5</sup>), 28.00 (C<sup>P15</sup>), 29.74/29.91 (C<sup>17(2)</sup>), 31.30 (C<sup>17(1)</sup>), 32.66 (C<sup>P11</sup>), 32.81 (C<sup>P7</sup>), 36.69 (C<sup>P6</sup>), 37.30 (C<sup>P12</sup>), 37.36 (C<sup>P10</sup>), 37.44 (C<sup>P8</sup>), 39.40 (C<sup>P14</sup>), 39.84 (C<sup>P4</sup>), 50.20 (C<sup>18</sup>), 50.88/51.24 (C<sup>17</sup>), 52.86/53.04 (C<sup>13(4)</sup>), 61.42/61.52 (C<sup>P1</sup>), 64.55/64.77 (C<sup>13(2)</sup>), 93.10 (C<sup>20</sup>), 97.44 (C<sup>5</sup>), 104.31/104.49 (C<sup>10</sup>), 105.29/105.88 (C<sup>15</sup>), 117.83/117.89 (C<sup>P2</sup>), 122.67

(C<sup>3(2)</sup>), 128.99 (C<sup>13</sup>), 129.05 (C<sup>3(1)</sup>), 131.78/131.87 (C<sup>12</sup>, C<sup>2</sup>), 136.09, 136.14 (C<sup>7</sup>, C<sup>4</sup>), 136.45, 136.45/136.64 (C<sup>3</sup>, C<sup>11</sup>), 137.88/137.93 (C<sup>1</sup>), 142.02/142.19 (C<sup>8</sup>), 142.85 (C<sup>P3</sup>), 145.08/145.15 (C<sup>14</sup>), 149.68 (C<sup>9</sup>), 155.54/155.82 (C<sup>6</sup>), 161.27/160.96 (C<sup>16</sup>), 172.21/172.43 (C<sup>19</sup>), 172.97/173.05 (C<sup>17(3)</sup>), 189.64/189.73 (C<sup>13(1)</sup>).

*Общая методика синтеза соединений (2), (4).* 95–201 мг (0.1–0.2 ммоль) феофитина *a* (1) растворяли в 15 мл ТГФ, затем прибавляли 1–2 мл 33 % водного раствора метиламина или *N,N*-диметилендиэтиламина. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут для синтеза (4) или 2 часов для синтеза (2). Реакционную смесь разбавляли 100 мл хлороформа и отмывали остатки амина дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный раствор сушили безводным сульфатом натрия, после чего растворитель отгоняли. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюент – смесь CCl<sub>4</sub>:ацетон в соотношении от 80:1 до 20:1 по объему).

*Хлорин е<sub>6</sub> 13(1)-N-(диметилендиэтиламин)-амид-15(2)-метилловый, 17(3)-фитильный эфир (2).* Из 200.8 мг (0.23 ммоль) (1) и 2 мл (23 ммоль) *N,N*-диметилендиэтиламина получили 97.8 мг (51 %) (2) в виде темного сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : для  $MH^+$  найдено 960.3.  $C_{59}H_{86}N_6O_5$ . Вычислено 960.0. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  нм: 663.5, 608.5, 562.5, 530.5, 500.5, 440.0, 403.0. ИК (KBr)  $\nu_{max}$  см<sup>-1</sup>: 3306 (NH), 2953, 2926, 2864, 2771 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1734 (C=O, сложный эфир), 1657 (амид-I, C<sup>13</sup>(O)NHCH<sub>3</sub>), 1601 (хлориновая полоса), 1541 (амид-II).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  м.д.: -1.78 (уш.с, 1H, N<sup>1</sup>H), -1.56 (уш.с, 1H, N<sup>11</sup>H), 0.83, 0.86 (оба д, по 3H, C<sup>P7(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P11(1)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 6.4$  Гц,  $J = 6.4$  Гц), 0.90 (д, 6H, C<sup>P15(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P15(2)</sup>H<sub>3</sub>,  $J = 6.4$  Гц), 1.00-1.42 (м, 19H, C<sup>P5</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P7</sup>H, C<sup>P8</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P9</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P10</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P11</sup>H, C<sup>P12</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P13</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P14</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P15</sup>H), 1.65 (с, 3H, C<sup>P3(1)</sup>H<sub>3</sub>), 1.70-1.81 (м, 6H, C<sup>8(2)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>18(1)</sup>H<sub>3</sub>), 1.96 (т, 2H, C<sup>P4</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 7.3$  Гц), 2.01-2.33, 2.42-2.64, 2.73-2.80, 2.97-3.25, 3.94-4.06 (все м, 2H, 2H, 2H, 1H, 1H, C<sup>17(1)</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>17(2)</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>13(3)</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>13(2)</sup>H<sub>2</sub>), 2.37 (с, 6H, C<sup>13(4)</sup>H<sub>3</sub>), 3.36 (с, 3H, C<sup>2(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.54 (с, 3H, C<sup>7(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.62 (с, 3H, C<sup>12(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.79 (с, 3H, C<sup>15(3)</sup>H<sub>3</sub>), 3.82 (к, 2H, C<sup>8(1)</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 8.1$  Гц), 4.30-4.64 (м, 4H, C<sup>18</sup>H, C<sup>17</sup>H, C<sup>P1</sup>H<sub>2</sub>), 5.20-5.30 (м, 1H, C<sup>P2</sup>H), 5.35, 5.63 (оба д, по 1H, C<sup>15(1)</sup>H,  $J = 18.3$  Гц,  $J = 18.3$  Гц), 6.18 (д, 1H, C<sup>3(2)-винс</sup>H,



$J = 11.7$  Гц), 6.40 (д, 1H,  $C^{3(2)}$ -трансН,  $J = 17.6$  Гц), 6.96–7.03 (м, 1H,  $C^{13(1)}$ НН), 8.13 (д.д, 1H,  $C^{3(1)}$ Н,  $J = 17.6$  Гц,  $J = 11.7$  Гц), 8.84 (с, 1H,  $C^{20}$ Н), 9.68 (с, 1H,  $C^5$ Н), 9.73 (с, 1H,  $C^{10}$ Н).  $^{13}$ С ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_c$  м.д.: 11.35 ( $C^{7(1)}$ ), 11.97 ( $C^{2(1)}$ ), 12.17 ( $C^{12(1)}$ ), 16.33 ( $C^{P3(1)}$ ), 17.72 ( $C^{8(2)}$ ), 19.67 ( $C^{8(1)}$ ), 19.74 ( $C^{P7(1)}$ ),  $C^{P11(1)}$ ), 22.65, 2.75 ( $C^{P15(1)}$ ),  $C^{P15(2)}$ ), 23.13 ( $C^{18(1)}$ ), 24.45 ( $C^{P13}$ ), 24.80 ( $C^{P9}$ ), 25.05 ( $C^{P5}$ ), 27.98 ( $C^{P15}$ ), 29.82 ( $C^{17(2)}$ ), 31.35 ( $C^{17(1)}$ ), 32.65 ( $C^{P11}$ ), 32.80 ( $C^{P7}$ ), 38.00 ( $C^{13(2)}$ ), 36.69 ( $C^{P6}$ ), 37.31 ( $C^{P12}$ ), 37.35 ( $C^{P10}$ ), 37.44 ( $C^{P8}$ ), 37.91 ( $C^{15(1)}$ ), 39.39 ( $C^{P14}$ ), 39.86 ( $C^{P4}$ ), 45.19 ( $C^{13(4)}$ ), 49.26 ( $C^{18}$ ), 52.06 ( $C^{15(3)}$ ), 53.17 ( $C^{17}$ ), 57.86 ( $C^{13(3)}$ ), 61.43 ( $C^{P1}$ ), 93.62 ( $C^{20}$ ), 98.81 ( $C^5$ ), 101.34 ( $C^{10}$ ), 102.44 ( $C^{15}$ ), 117.90 ( $C^{P2}$ ), 121.53 ( $C^{3(2)}$ ), 128.55 ( $C^{13}$ ), 129.57 ( $C^{3(1)}$ ), 129.98 ( $C^{12}$ ), 130.08 ( $C^2$ ), 134.48 ( $C^7$ ), 134.76 ( $C^4$ ), 134.76 ( $C^{11}$ ), 135.18 ( $C^3$ ), 136.03 ( $C^1$ ), 138.80 ( $C^8$ ), 142.79 ( $C^{P3}$ ), 144.69 ( $C^{14}$ ), 149.10 ( $C^9$ ), 154.12 ( $C^6$ ), 166.80 ( $C^{16}$ ), 168.80 ( $C^{19}$ ), 169.36 ( $C^{13(1)}$ ), 173.14 ( $C^{17(3)}$ ), 173.71 ( $C^{15(2)}$ ).

**Хлорин  $e_6$  13(1)-N-метиламид 15(2)-метилвый 17(3)-фитиловый эфир (4).** Из 96.2 мг (0.11 ммоль) (1) и 1 мл 33 % водного метиламина (около 11 ммоль амина) получили 44.1 мг (43 %) (4) в виде темного сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : для  $MH^+$  найдено 902.6.  $C_{56}H_{79}N_3O_5$ . Вычислено 902.6. ЭСП ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  нм: 663.5, 608.5, 530.5, 500.0, 438.5, 403.0. ИК (КВ)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 3406 (NH), 2955, 2926, 2866, 2727 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1734 (C=O, сложный эфир), 1657 (амид-I,  $C^{13}(O)NHCH_3$ ), 1601 (хлориновая полоса), 1543 (амид-II).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  м.д.: -1.76 (уш.с, 1H,  $N^1H$ ), -1.54 (уш.с, 1H,  $N^{11}H$ ), 0.85, 0.87 (оба д, по 3H,  $C^{P7(1)}H_3$ ,  $C^{P11(1)}H_3$ ,  $J = 6.6$  Гц,  $J = 6.6$  Гц), 0.91 (д, 6H,  $C^{P15(1)}H_3$ ,  $C^{P15(2)}H_3$ ,  $J = 6.6$  Гц), 0.98–1.48 (м, 19H,  $C^{P5}H_2$ ,  $C^{P6}H_2$ ,  $C^{P7}H$ ,  $C^{P8}H_2$ ,  $C^{P9}H_2$ ,  $C^{P10}H_2$ ,  $C^{P11}H$ ,  $C^{P12}H_2$ ,  $C^{P13}H_2$ ,  $C^{P14}H_2$ ,  $C^{P15}H$ ), 1.67 (с, 3H,  $C^{P3(1)}H_3$ ), 1.70–1.80 (м, 6H,  $C^{8(2)}H_3$ ,  $C^{18(1)}H_3$ ), 1.97 (т, 2H,  $C^{P4}H_2$ ,  $J = 8.1$  Гц), 2.50–2.62, 2.07–2.32, 1.81–1.92 (все м, 1H, 2H, 1H,  $C^{17(1)}H_2$ ,  $C^{17(2)}H_2$ ), 3.27 (д, 3H,  $C^{13(2)}H_3$ ,  $J = 4.4$  Гц), 3.35 (с, 3H,  $C^{2(1)}H_3$ ), 3.53 (с, 3H,  $C^{7(1)}H_3$ ), 3.57 (с, 3H,  $C^{12(1)}H_3$ ), 3.81 (к, 2H,  $C^{8(1)}H_2$ ,  $J = 8.1$  Гц), 3.85 (с, 3H,  $C^{15(3)}H_3$ ), 4.35–4.68 (м, 4H,  $C^{18}H$ ,  $C^{17}H$ ,  $C^{P1}H$ ), 5.18–5.30 (м, 1H,  $C^{P2}H$ ), 5.31, 5.58 (все д, по 1H,  $C^{15(1)}H$ ,  $J = 19.1$  Гц,  $J = 19.1$  Гц), 6.18 (д, 1H,  $C^{3(2)}$ -трансН,  $J = 11.0$  Гц), 6.32–6.41 (м, 1H,  $C^{13(1)}NH$ ), 6.40 (д, 1H,  $C^{3(2)}$ -трансН,  $J = 16.9$  Гц), 8.12 (д.д, 1H,  $C^{3(1)}H$ ,  $J = 17.6$  Гц,  $J = 11.7$  Гц), 8.84 (с, 1H,  $C^{20}H$ ), 9.66 (с, 1H,  $C^5H$ ), 9.71 (с, 1H,  $C^{10}H$ ).  $^{13}C$  ЯМР (75 Гц,  $CDCl_3$ )  $\delta_c$  м.д.: 11.34 ( $C^{7(1)}$ ), 11.94 ( $C^{2(1)}$ ), 12.17 ( $C^{12(1)}$ ), 16.33 ( $C^{P3(1)}$ ), 17.72 ( $C^{8(2)}$ ), 19.69 ( $C^{8(1)}$ ),  $C^{P11(1)}$ ), 19.76 ( $C^{P7(1)}$ ), 22.63, 2.73 ( $C^{P15(1)}$ ),  $C^{P15(2)}$ ), 23.06 ( $C^{18(1)}$ ), 24.46 ( $C^{P13}$ ), 24.80 ( $C^{P9}$ ), 25.06 ( $C^{P5}$ ), 27.25 ( $C^{13(2)}$ ), 27.99 ( $C^{P15}$ ), 29.75 ( $C^{17(2)}$ ), 31.36 ( $C^{17(1)}$ ), 32.65 ( $C^{P11}$ ), 32.80 ( $C^{P7}$ ), 36.69 ( $C^{P6}$ ), 37.31 ( $C^{P12}$ ), 37.37 ( $C^{P10}$ ), 37.44 ( $C^{P8}$ ), 37.81 ( $C^{15(1)}$ ), 39.40 ( $C^{P14}$ ), 39.84 ( $C^{P4}$ ), 49.32 ( $C^{18}$ ), 52.08 ( $C^{15(3)}$ ), 53.16 ( $C^{17}$ ), 61.45 ( $C^{P1}$ ), 93.65 ( $C^{20}$ ), 98.82 ( $C^5$ ), 101.44 ( $C^{10}$ ), 102.09 ( $C^{15}$ ), 117.90 ( $C^{P2}$ ), 121.56 ( $C^{3(2)}$ ), 128.14 ( $C^{13}$ ), 129.53 ( $C^{3(1)}$ ), 129.92 ( $C^{12}$ ), 130.16 ( $C^2$ ), 134.55 ( $C^7$ ), 134.85 ( $C^4$ ), 134.99 ( $C^3$ ,  $C^{11}$ ), 136.08 ( $C^1$ ), 138.92 ( $C^8$ ), 142.84 ( $C^{P3}$ ), 144.75 ( $C^{14}$ ), 149.10 ( $C^9$ ), 154.24 ( $C^6$ ), 166.77 ( $C^{16}$ ), 168.89 ( $C^{19}$ ), 170.14 ( $C^{13(1)}$ ), 173.14 ( $C^{17(3)}$ ), 174.20 ( $C^{15(2)}$ ).

**3(1),3(2)-Бис-(N,N-диметиламинометил)-хлорин  $e_6$  13-N-метиламид 15(2)-метилвый 17(3)-фитиловый эфир (5).** 0.03 мл (0.34 ммоль) бис(N,N-диметиламино)метана прибавляли к раствору 83.4 мг (0.09 ммоль) (4) в смеси 4 мл ТГФ и 4 мл ледяной уксусной кислоты. Полученный раствор кипятили в течение 20 мин, затем охлажденную реакционную смесь разбавляли хлороформом (50 мл), промывали водой, сушили безводным  $Na_2SO_4$  и полученный раствор упаривали досуха при пониженном давлении и температуре 30–40 °С. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюент – смесь  $CCl_4$ :ацетон, соотношение от 60:1 до 1:1 по объему), собирали фракции, содержащие основную продукт реакции, упаривали. Получили 41.1 мг (45 %) (5) в виде темного сине-зеленого порошка. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : для  $[M+4H]^+$  найдено 1019.6.  $C_{62}H_{93}N_7O_5$ . Вычислено 1019.7. ЭСП ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  нм: 658.0, 627.5, 603.5, 525.5, 498.0, 438.5, 398.5. ИК (КВ)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 3306 (NH), 2953, 2926, 2864, 2729 ( $CH_3$ ,

$CH_2$ ), 1736 (C=O, сложный эфир), 1651 (амид-I,  $C^{13}(O)NHCH_3$ ), 1605 (хлориновая полоса), 1547 (амид-II).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  м.д.: (сигналы протонов *цис-транс* изомеров, отличающиеся химическими сдвигами, отделены /): -1.88 (уш.с, 1H,  $N^1H$ ), -1.65 (уш.с, 1H,  $N^{11}H$ ), 0.85, 0.88 (оба д, по 3H,  $C^{P7(1)}H_3$ ,  $C^{P11(1)}H_3$ ,  $J = 6.4$  Гц,  $J = 6.4$  Гц), 0.91 (д, 6H,  $C^{P15(1)}H_3$ ,  $C^{P15(2)}H_3$ ,  $J = 6.4$  Гц), 1.00–1.49 (м, 19H,  $C^{P5}H_2$ ,  $C^{P6}H_2$ ,  $C^{P7}H$ ,  $C^{P8}H_2$ ,  $C^{P9}H_2$ ,  $C^{P10}H_2$ ,  $C^{P11}H$ ,  $C^{P12}H_2$ ,  $C^{P13}H_2$ ,  $C^{P14}H_2$ ,  $C^{P15}H$ ), 1.68 (с, 3H,  $C^{P3(1)}H_3$ ), 1.71–1.82 (м, 6H,  $C^{8(2)}H_3$ ,  $C^{18(1)}H_3$ ), 1.98 (т, 2H,  $C^{P4}H_2$ ,  $J = 7.3$  Гц), 2.26/2.29, 2.31 (оба с, по 6H, 3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 2.38–2.50, 2.54–2.66, 2.68–2.85, 2.88–3.03 (все м, по 2H,  $C^{17(1)}H_2$ ,  $C^{17(2)}H_2$ , 3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 3.28 (д, 3H,  $C^{13(2)}H_3$ ,  $J = 4.6$  Гц), 3.40 (с, 3H,  $C^{2(1)}H_3$ ), 3.60 (с, 6H,  $C^{12(1)}H_3$ ,  $C^{7(1)}H_3$ ), 3.80–3.90 (м, 2H,  $C^{8(1)}H_2$ ), 3.85 (с, 3H,  $C^{15(3)}H_3$ ), 4.39–4.63 (м, 4H,  $C^{18}H$ ,  $C^{17}H$ ,  $C^{P1}H_2$ ), 5.25–5.37 (м, 2H,  $C^{15(1)}H$ ,  $C^{P2}H$ ), 5.58 (д, 1H,  $J = 19.3$  Гц), 6.41–6.48 (м, 1H,  $C^{13(1)}NH$ ), 7.32–7.42 (м, 1H, 3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 8.85/8.86 (с, 1H,  $C^{20}H$ ), 9.75 (с, 1H,  $C^5H$ ), 9.90 (с, 1H,  $C^{10}H$ ).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_c$  м.д.: 11.38 ( $C^{7(1)}$ ), 11.50/11.54 ( $C^{2(1)}$ ), 11.97 ( $C^{12(1)}$ ), 16.35 ( $C^{P3(1)}$ ), 17.72 ( $C^{8(2)}$ ), 19.69 ( $C^{P11(1)}$ ), 19.76 ( $C^{8(1)}$ ),  $C^{P7(1)}$ ), 21.34/21.37 (3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 22.65, 22.73 ( $C^{P15(1)}$ ),  $C^{P15(2)}$ ), 23.04/23.08 ( $C^{18(1)}$ ), 24.46 ( $C^{P13}$ ), 24.81 ( $C^{P9}$ ), 25.08 ( $C^{P5}$ ), 27.27 ( $C^{13(2)}$ ), 27.99 ( $C^{P15}$ ), 29.76 ( $C^{17(2)}$ ), 31.33/31.38 ( $C^{17(1)}$ ), 32.67 ( $C^{P11}$ ), 32.80 ( $C^{P7}$ ), 36.71 ( $C^{P6}$ ), 37.31 ( $C^{P12}$ ), 37.38 ( $C^{P10}$ ), 37.44 ( $C^{P8}$ ), 37.79 ( $C^{15(1)}$ ), 39.39 ( $C^{P14}$ ), 39.89 ( $C^{P4}$ ), 49.32 ( $C^{18}$ ), 52.09 ( $C^{15(3)}$ ), 53.15/53.17 ( $C^{17}$ ), 56.03 (3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 61.47 ( $C^{P1}$ ), 69.73 (3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 93.77 ( $C^{20}$ ), 99.61/99.69 ( $C^5$ ), 101.37 ( $C^{10}$ ), 102.21/102.24 ( $C^{15}$ ), 117.90 ( $C^{P2}$ ), 128.31 ( $C^{13}$ ), 130.07, 131.59, 131.84, 133.73, 133.86, 134.05, 135.14, 136.21/136.25, 138.26/138.32 ( $C^{12}$ ,  $C^2$ ,  $C^7$ ,  $C^4$ ,  $C^{11}$ ,  $C^3$ ,  $C^1$ ,  $C^8$ , 3-C( $CH_2N(CH_3)_2$ )=CH( $CH_2N(CH_3)_2$ )), 142.86/142.90 ( $C^{P3}$ ), 144.78 ( $C^{14}$ ), 149.35 ( $C^9$ ), 153.92 ( $C^6$ ), 168.79 ( $C^{16}$ ), 170.12 ( $C^{19}$ ), 170.50/170.53 ( $C^{13(1)}$ ), 173.11 ( $C^{17(3)}$ ), 174.25 ( $C^{15(2)}$ ).

**Общая методика синтеза катионных хлоринов (3), (6).** К раствору 20–30 мг исходных хлоринов (2), (5) в 10 мл хлористого метилена прибавляли 0.1 мл йодметана. Полученную смесь выдерживали 1 час при комнатной температуре, затем при пониженном давлении упаривали хлористый метилен и йодметан. Продукты алкилирования (3), (6) во всех случаях получали с количественными выходами в виде темных сине-зеленых порошков. Спектральные характеристики полученных соединений приведены ниже.

**Хлорин  $e_6$  13(1)-N-((N,N,N-триметиламинометил)ди) этиламид-15(2)-метилвый, 17(3)-фитиловый эфир (3).** Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : для  $[ChI+H-I]^+$  найдено 974.4.  $C_{60}H_{90}N_6O_5$ . Вычислено 974.7. ЭСП ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  нм: 664.5, 609.0, 558.5, 531.0, 501.0, 435.5, 404.0. ИК (КВ)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 3302 (NH), 2955, 2926, 2866 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1730 (C=O, сложный эфир), 1655 (амид-I,  $C^{13}(O)NHCH_3$ ), 1601 (хлориновая полоса).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  м.д.: -1.82 (уш.с, 1H,  $N^1H$ ), -1.57 (уш.с, 1H,  $N^{11}H$ ), 0.74–0.86 (м, 6H,  $C^{P7(1)}H_3$ ,  $C^{P11(1)}H_3$ ), 0.88 (д, 6H,  $C^{P15(1)}H_3$ ,  $C^{P15(2)}H_3$ ,  $J = 6.4$  Гц), 0.96–1.45 (м, 19H,  $C^{P5}H_2$ ,  $C^{P6}H_2$ ,  $C^{P7}H$ ,  $C^{P8}H_2$ ,  $C^{P9}H_2$ ,  $C^{P10}H_2$ ,  $C^{P11}H$ ,  $C^{P12}H_2$ ,  $C^{P13}H_2$ ,  $C^{P14}H_2$ ,  $C^{P15}H$ ), 1.53–2.02 (м, 9H,  $C^{8(2)}H_3$ ,  $C^{18(1)}H_3$ ,  $C^{P3(1)}H_3$ ), 2.16–2.30 (м, 2H,  $C^{P4}H_2$ ), 2.11–2.34 (м, 4H,  $C^{17(2)}H_2$ ,  $C^{13(2)}H_2$ ), 2.55 (с, 9H, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I<sup>-</sup>), 2.69–3.01 (м, 4H,  $C^{17(1)}H_2$ ,  $C^{13(3)}H_2$ ), 3.12 (с, 3H,  $C^{2(1)}H_3$ ), 3.22 (с, 3H,  $C^{7(1)}H_3$ ), 3.24 (с, 3H,  $C^{12(1)}H_3$ ), 3.63 (с, 3H,  $C^{15(3)}H_3$ ), 3.53–3.78 (м, 2H,  $C^{8(1)}H_2$ ), 4.27–4.68 (м, 4H,  $C^{18}H$ ,  $C^{17}H$ ,  $C^{P1}H_2$ ), 4.81–5.03 (м, 2H,  $C^{15(1)}H$ ,  $C^{P2}H$ ), 5.16–5.31 (м, 1H,  $C^{15(1)}H$ ), 5.80 (д, 1H,  $C^{3(2)}$ -трансН,  $J = 10.1$  Гц), 5.99 (д, 1H,  $C^{3(2)}$ -трансН,  $J = 18.3$  Гц), 7.07–7.18 (м, 1H,  $C^{13(1)}NH$ ), 7.67 (д.д, 1H,  $C^{3(1)}H$ ,  $J = 19.2$  Гц,  $J = 11.0$  Гц), 8.79 (с, 1H,  $C^{20}H$ ), 9.43 (с, 1H,  $C^5H$ ), 9.53 (с, 1H,  $C^{10}H$ ).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_c$  м.д.: 11.17 ( $C^{7(1)}$ ), 12.01 ( $C^{2(1)}$ ), 12.49 ( $C^{12(1)}$ ), 16.36 ( $C^{P3(1)}$ ), 17.69 ( $C^{8(2)}$ ), 19.52 ( $C^{8(1)}$ ), 19.66 ( $C^{P11(1)}$ ), 19.74 ( $C^{P7(1)}$ ), 22.65, 22.73 ( $C^{P15(1)}$ ),  $C^{P15(2)}$ ), 23.08 ( $C^{18(1)}$ ), 24.45 ( $C^{P13}$ ), 24.80 ( $C^{P9}$ ), 25.05 ( $C^{P5}$ ), 27.98 ( $C^{P15}$ ), 29.52 ( $C^{17(2)}$ ), 31.29 ( $C^{17(1)}$ ), 32.65 ( $C^{P11}$ ), 32.78 ( $C^{P7}$ ), 33.79 ( $C^{13(4)}$ ), 36.71 ( $C^{P6}$ ), 37.28 ( $C^{P12}$ ), 37.35 ( $C^{P10}$ ), 37.43 ( $C^{P8}$ ), 38.47

(C<sup>15(1)</sup>), 39.37 (C<sup>P14</sup>), 39.87 (C<sup>P4</sup>), 49.35 (C<sup>18</sup>), 52.62 (C<sup>15(3)</sup>), 53.01 (C<sup>17</sup>), 53.41 (C<sup>P1</sup>), 61.52 (C<sup>13(2)</sup>), 63.99 (C<sup>13(3)</sup>), 93.75 (C<sup>20</sup>), 98.84 (C<sup>5</sup>), 101.75 (C<sup>10</sup>), 101.93 (C<sup>15</sup>), 117.75 (C<sup>P2</sup>), 121.76 (C<sup>3(2)</sup>), 128.81 (C<sup>13</sup>), 129.34 (C<sup>3(1)</sup>), 130.38 (C<sup>12</sup>, C<sup>2</sup>), 134.70 (C<sup>7</sup>), 134.76 (C<sup>4</sup>), 134.86 (C<sup>11</sup>), 135.09 (C<sup>3</sup>), 136.24 (C<sup>1</sup>), 139.14 (C<sup>8</sup>), 143.01 (C<sup>P3</sup>), 145.01 (C<sup>14</sup>), 149.00 (C<sup>9</sup>), 154.43 (C<sup>6</sup>), 167.12 (C<sup>16</sup>), 168.98 (C<sup>19</sup>), 169.39 (C<sup>13(1)</sup>), 173.08 (C<sup>17(3)</sup>), 173.08 (C<sup>15(2)</sup>).

3(1), 3(2)-Бис(*N,N,N*-триметиламинометилиодид)хлорин *e*, 13(1)-*N*-метиламид-15(2)-метиловый, 17(3)-фитиловый эфир (6). Масс-спектр (ESI), *m/z*: для [(ChH)I<sub>2</sub>+3H-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>-2I]<sup>+</sup> найдено 1034.7. C<sub>63</sub>H<sub>100</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено 1034.8. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> нм: 661.0, 605.5, 555.0, 524.0, 499.0, 399.0. ИК (KBr) ν<sub>max</sub> см<sup>-1</sup>: 3304 (NH), 2953, 2926, 2864, 2738 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1734 (C=O, сложный эфир), 1653 (амид-I, C<sup>13</sup>(O)NHCH<sub>3</sub>), 1605 (хлоринная полоса), 1545 (амид-II). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. (сигналы протонов *цис-транс* изомеров, отличающиеся химическими сдвигами, отделены /): -2.15/-2.12 (уш.с, 1H, N<sup>H</sup>), -1.86 (уш.с, 1H, N<sup>H</sup>H), 0.82-0.88 (м, 6H, C<sup>P7(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P11(1)</sup>H<sub>3</sub>), 0.89 (с, 6H, C<sup>P15(1)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>P15(2)</sup>H<sub>3</sub>, *J* = 6.4 Гц), 1.01-1.47 (м, 19H, C<sup>P5</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P7</sup>H, C<sup>P8</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P9</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P10</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P11</sup>H, C<sup>P12</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P13</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P14</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>P15</sup>H), 1.67 (с, 3H, C<sup>P3(1)</sup>H<sub>3</sub>), 1.66-1.76 (м, 6H, C<sup>8(2)</sup>H<sub>3</sub>, C<sup>18(1)</sup>H<sub>3</sub>), 1.94-2.05 (м, 2H, C<sup>P4</sup>H<sub>2</sub>), 2.25/2.28, 2.38, 2.43 (все с, 18H, 3-C(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.53-2.85 (м, 4H, C<sup>17(1)</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>17(2)</sup>H<sub>2</sub>), 3.22 (д, 3H, C<sup>13(2)</sup>H<sub>3</sub>, *J* = 4.4 Гц), 3.26 (с, 3H, C<sup>2(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.50 (с, 3H, C<sup>7(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.48/3.54 (с, 3H, C<sup>12(1)</sup>H<sub>3</sub>), 3.35-3.77 (м, 6H, C<sup>8(1)</sup>H<sub>2</sub>, 3-C(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, C<sup>15(3)</sup>H<sub>3</sub>), 4.41 (уш.д, 1H, C<sup>17</sup>H, *J* = 6.1 Гц), 4.45-4.55 (м, 1H, C<sup>18</sup>H), 4.55-4.69 (м, 2H, C<sup>P1</sup>H<sub>2</sub>), 5.23-5.42 (м, 2H, C<sup>15(1)</sup>H, C<sup>P2</sup>H), 5.60/5.63 (д, 1H, C<sup>15(1)</sup>H, *J* = 18.3 Гц), 6.87-6.98 (м, 1H, C<sup>13(1)</sup>NH), 6.99-7.06/7.07-7.16 (м, 1H, 3-C(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.87 (с, 1H, C<sup>20</sup>H), 9.45/9.55 (с, 1H, C<sup>5</sup>H), 9.63/9.68 (с, 1H, C<sup>10</sup>H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> м.д.: 11.80 (C<sup>7(1)</sup>), 12.07 (C<sup>2(1)</sup>), 12.23/12.32 (C<sup>12(1)</sup>), 16.38 (C<sup>P3(1)</sup>), 17.59/17.65 (C<sup>8(2)</sup>), 19.38/19.48 (C<sup>8(1)</sup>), 19.70 (C<sup>P11(1)</sup>), 19.77 (C<sup>P7(1)</sup>), 21.66/21.74 (3-C(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 22.66, 22.75 (C<sup>P15(1)</sup>, C<sup>P15(2)</sup>), 23.19/23.25 (C<sup>18(1)</sup>), 24.48 (C<sup>P13</sup>), 24.80 (C<sup>P9</sup>), 25.11 (C<sup>P5</sup>), 27.19 (C<sup>13(2)</sup>), 27.99 (C<sup>P15</sup>), 29.75 (C<sup>17(2)</sup>), 31.25/31.36 (C<sup>17(1)</sup>), 32.68 (C<sup>P11</sup>), 32.80 (C<sup>P7</sup>), 36.71 (C<sup>P6</sup>), 37.29 (C<sup>P12</sup>), 37.38 (C<sup>P10</sup>), 37.38 (C<sup>15(1)</sup>), 37.43 (C<sup>P8</sup>), 39.37 (C<sup>P14</sup>), 39.93 (C<sup>P4</sup>), 49.01/49.09 (C<sup>18</sup>), 52.25 (C<sup>15(3)</sup>), 53.17 (C<sup>17</sup>), 61.57 (C<sup>P1</sup>), 63.09 (3-C(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 67.40/67.59 (3-C(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 94.50 (C<sup>20</sup>), 98.97/99.14 (C<sup>5</sup>), 100.90/101.02 (C<sup>10</sup>), 102.78 (C<sup>15</sup>), 117.82 (C<sup>P2</sup>), 129.00 (C<sup>13</sup>), 130.14/130.20 (C<sup>12</sup>), 132.06/132.21 (C<sup>2</sup>), 132.31/132.36 (C<sup>7</sup>), 132.53, 132.71, 135.31, 135.56/135.65, 136.69, 137.60/137.66 (C<sup>4</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>, 3-C(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 143.02/143.08 (C<sup>P3</sup>), 144.57/144.72 (C<sup>14</sup>), 149.39/149.51 (C<sup>9</sup>), 153.57/153.60 (C<sup>6</sup>), 167.57/167.65 (C<sup>16</sup>), 168.77/168.82 (C<sup>19</sup>), 170.22/170.25 (C<sup>13(1)</sup>), 173.08 (C<sup>17(3)</sup>), 174.18 (C<sup>15(2)</sup>).

### Поверхностно-активные вещества

Для приготовления растворов классических ПАВ использовались коммерческие препараты *n*-додецилсульфата натрия (SDS, Scharlau), бромид гексадецилтриметиламмония (СТАВ, BioChemica & AppliChem) и Тритона X-100 (TX-100, Lab-Scan) с концентрацией, в 2-5 раз превышающей критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ). Спектры поглощения и испускания катионных хлоринов в мицеллярных растворах

ПАВ регистрировались по методике, описанной ранее.<sup>[14]</sup> При этом 10 мкл базового раствора хлорина в ДМСО добавляли к 3 мл мицеллярного раствора ПАВ в воде.

Электронные спектры поглощения записывались на приборе НАСН DR-4000V (США) в диапазоне длин волн 320-800 нм при шаге в 1 нм. Спектры испускания регистрировались на спектрофлуориметре Perkin Elmer LS-50B в кварцевых кюветах шириной 10 мм с шагом 0.5 нм при комнатной температуре. Длина волны возбуждения соответствовала λ<sub>ex</sub> = 500 нм, при этом оптическая плотность растворов в данной полосе не превышала 0.1.

Бромиды додецил-, тетрадецил- и гексадецилтрифенилфосфония (Acros Organics, содержание основного вещества 99.8 %) использовались без дополнительной очистки. Молекулы трифенилфосфониевых ПАВ (C<sub>n</sub>TRPB) содержат поверхностно-активный катион (C<sub>n</sub>TRP<sup>+</sup>) и противоион брома (Br<sup>-</sup>). Гидрофильная часть катионов представлена трифенилфосфониевой группой, а гидрофобная – углеводородным радикалом (C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>) различной длины (*n* = 12, 14 и 16) (Рисунок 1). Различие в длине гидрофобной части молекул C<sub>12</sub>TRPB, C<sub>14</sub>TRPB и C<sub>16</sub>TRPB отражается на значениях ККМ в их водных растворах, которые при 25 °С, соответственно, равны 1.7, 0.77 и 0.17 мМ.<sup>[15]</sup>

Растворы трифенилфосфониевых ПАВ готовились на трижды дистиллированной воде со значением электропроводности не более 4·10<sup>-6</sup> Ом<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>. Электронные спектры поглощения в растворах C<sub>n</sub>TRPB регистрировались с помощью однолучевого сканирующего спектрофотометра UNICO (модель UV-2800, США) по методике, описанной ранее.<sup>[16]</sup> Изучаемые растворы помещали в кварцевые кюветы с длиной оптического пути 0.1 или 1 см. Измерения проводились при комнатной температуре (20-25 °С). Спектры люминесценции хлоринов в растворах C<sub>n</sub>TRPB были измерены на модульном спектрофлуориметре Fluorolog 3 (Horiba Jobin Yvon S.A.S., Франция) в прозрачных по четырем граням кварцевых кюветах шириной 10 мм при длине волны возбуждения 615 нм.

## Результаты и обсуждение

### Синтез катионных хлоринов

Производные хлорина *e*<sub>6</sub> с фитилированным заместителем в положении 17 синтезировали путем химической модификации феофитина *a* (Схема 1). Формирование катионных групп осуществляли алкилированием атомов азота диметиламинометильных групп. Производное хлорина с одной диметиламинометильной группой синтезировано при действии на (1) *N,N*-диметилендиамин, в результате которого происходило замыкание экзоцикла с образованием соответствующего 13-амидного производного (2). Две аминокетильные группы были внедрены путем аминокетилирования винильной группы 13-метиламидного производного (4) действием бис(*N,N*-диметиламино)

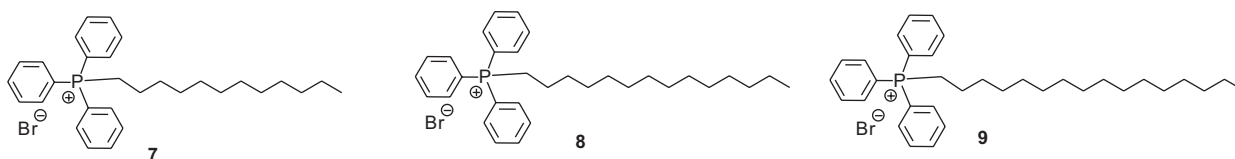
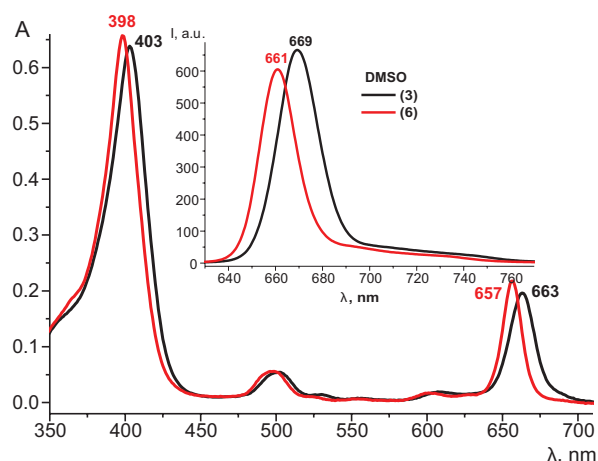


Рисунок 1. Структура использованных ПАВ: бромиды додецил- (7), тетрадецил- (8) и гексадецил- (9) трифенилфосфония.

метана по аналогии с описанными ранее бесфитольными производными хлорина  $e_6$ .<sup>[17,18]</sup> Как и в случае ранее описанных бесфитольных производных, в результате аминометилирования образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1. Строение полученных катионных производных и промежуточных соединений было подтверждено данными электронной (UV-Vis), ИК и ЯМР спектроскопии. По данным ЯМР, фитольный фрагмент остается неизменным при всех проведенных химических модификациях.

#### Агрегационное состояние катионных хлоринов в ДМСО и его смесях с водой

Для обоих исследованных соединений в ДМСО наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации хлорина в максимумах *B*- и *Q*-полос поглощения в диапазоне концентраций 1–20 мкМ, что говорит об отсутствии агрегации в среде органического растворителя. При этом у дикатионного хлорина (6) полосы поглощения смещены на 5–6 нм в коротковолновую часть спектра по сравнению с монокатионным хлорином (3) ( $\lambda_B = 398$  и 403 нм,  $\lambda_Q = 657$  и 663 нм, соответственно) вследствие аминометилирования винильной группы, находящейся в непосредственной близости от  $\pi$ -электронной системы макроцикла (Рисунок 2). Коэффициенты экстинкции в максимумах полос поглощения в ДМСО для хлоринов (3) и (6) очень близки:  $\epsilon_B \approx 2.5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , а  $\epsilon_Q = 7.8$  и  $8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , соответственно.

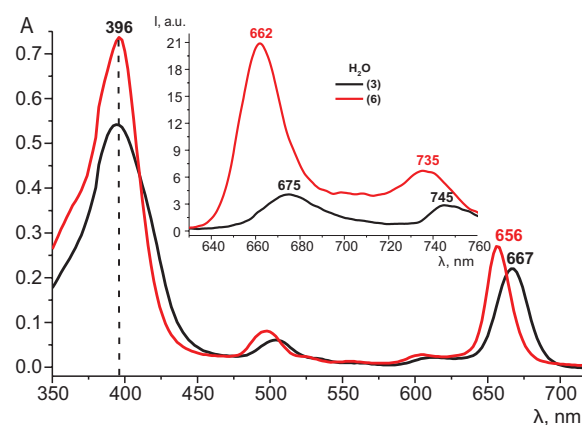


**Рисунок 2.** Электронные спектры поглощения хлоринов (3) и (6) в ДМСО. На вставке – спектры флуоресценции хлоринов (3) и (6) в ДМСО ( $\lambda_{ex} = 500$  нм).

Проявление высокоинтенсивной люминесценции у катионных хлоринов (3) и (6) в среде ДМСО (Рисунок 2, вставка) подтверждает отсутствие агрегатов в органическом растворителе. При этом на спектрах испускания (6) также наблюдается смещение максимума на 7–8 нм в коротковолновую область по сравнению с (3) ( $\lambda_{em} = 661$  и 669 нм, соответственно), что связано с введением дополнительного аминотильного заместителя в макроцикл.

Способность ДМСО растворять катионные хлорины до мономолекулярного состояния можно использовать на предварительном этапе для введения их в водные мицеллярные системы. Так, разбавление водой базовых растворов и добавление к ним детергента позволяет существенно ускорить процесс солюбилизации гидрофобных соединений в мицеллах ПАВ. Однако, при этом в системе остается небольшое количество ДМСО. Для хлоринов (3) и (6) было исследовано влияние степени разбавления водой их базовых растворов в ДМСО на спектрально-люминесцентные свойства, чувствительные к локальным параметрам микроокружения хлоринов.

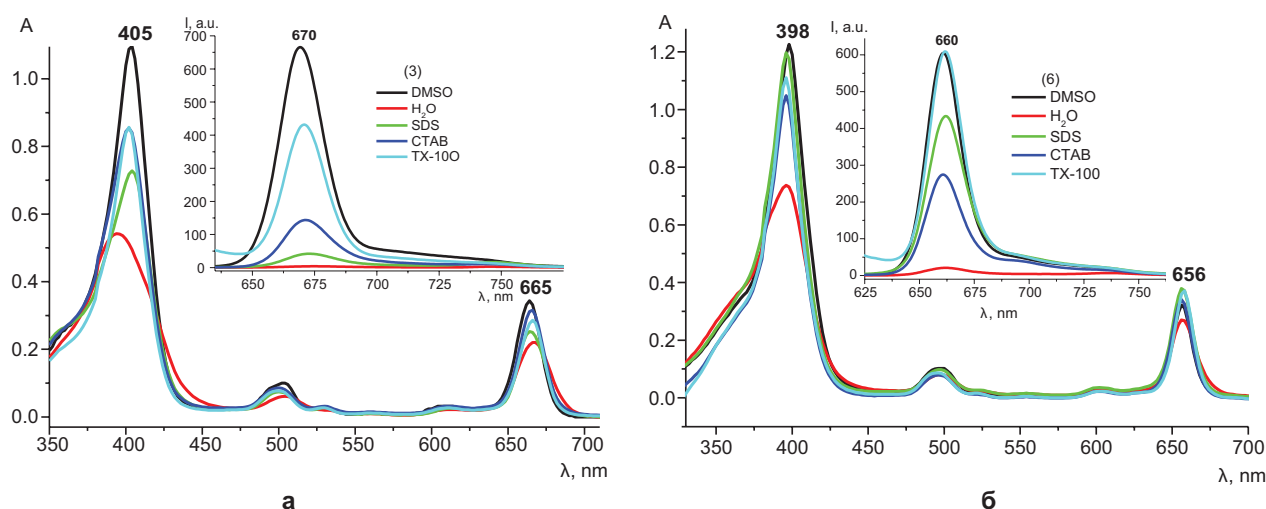
В водно-органической среде (смеси  $\text{H}_2\text{O}/\text{ДМСО}$ ) на спектрах поглощения хлоринов по мере увеличения содержания воды наблюдается снижение оптической плотности вдвое при небольшом уширении *B*- и *Q*-полос поглощения, сопровождающееся резким тушением флуоресценции, что свидетельствует о формировании агрегатов в полярной водной среде. При этом на спектрах испускания появляется дополнительная длинноволновая полоса низкой интенсивности в области 735–745 нм (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Электронные спектры поглощения хлоринов (3) и (6) в воде с примесью ДМСО (1–2 об. %). Вставка – соответствующие спектры флуоресценции ( $C_{chl} = 5$  мкМ,  $\lambda_{ex} = 500$  нм).

Тем не менее, даже в системах с объемным соотношением  $\text{H}_2\text{O}/\text{ДМСО} = 60$  и 400 еще присутствуют неассоциированные молекулы хлоринов, о чем можно судить по сохранению у них остаточной слабой люминесценции. При этом у дикатионного хлорина (6) испускание более интенсивное, чем у монокатионного хлорина (3) при одинаковой концентрации обоих растворов и идентичных режимах измерения (Рисунок 3, вставка), что объясняется большей гидрофобностью последнего и, как следствие, большей его склонностью к ассоциации в полярной среде. В пользу данного предположения также свидетельствует изменение положения полос на спектрах монокатионного хлорина (3): гипсохромный сдвиг полосы *Soret* на 8 нм относительно раствора в ДМСО и батохромное смещение полосы испускания ( $\lambda_{em} = 676$  нм в воде и 669 нм в ДМСО).





**Рисунок 4.** Электронные спектры поглощения и флуоресценции (вставка) для катионных хлоринов (3) и (6) в мицеллярных растворах различных ПАВ ( $\lambda_{ex} = 500$  нм).

### Взаимодействие катионных хлоринов с мицеллярными растворами ПАВ

Наличие фитольного фрагмента существенно повышает гидрофобность хлоринов и их склонность к ассоциации в водных средах, поэтому для стабилизации их мономерной флуоресцентно-активной формы необходимо использовать солюбилизующие агенты, в частности, мицеллярные растворы детергентов. Для выяснения влияния заряда и размера мицелл на эффективность процесса солюбилизации катионных хлоринов были изучены их спектрально-люминесцентные свойства в мицеллярных растворах ряда классических ПАВ: катионного СТАВ, анионного SDS и неионогенного TX-100. Как видно из Рисунка 4а, для монокатионного хлорина (3) эффективность солюбилизации снижается в ряду TX-100>СТАВ>SDS, однако, полностью избежать межхромофорного взаимодействия не удается даже в мицеллах TX-100, обеспечивающих не более 60 % от интенсивности флуоресценции хлорина (3) в среде ДМСО.

В случае дикатионного хлорина (6) с фитольным остатком склонность к агрегации в водной среде проявляется несколько меньше ввиду наличия дополнительного заряда в молекуле, что обеспечивает более эффективную солюбилизацию хлорина в мицеллах ПАВ (Рисунок 4б). Так, в мицеллах неионогенного детергента TX-100 интенсивность флуоресценции и оптическая плотность (6) соответствуют таковым в ДМСО. Среди ионогенных ПАВ анионный SDS оказывается более эффективным солюбилизующим агентом для дикатионного хлорина (6) по сравнению с катионным СТАВ за счет пространственного разделения гидрофильной и гидрофобной областей в его молекуле, обеспечивающего возможность электростатического связывания аминотильных групп с мицеллярной поверхностью и встраивания липофильного фитольного фрагмента в ядро мицеллы.

Следует заметить, что при любом изменении параметров микроокружения молекул хлоринов наблю-

даемые изменения в спектрах поглощения более ярко выражены для *B*-полосы, чем для *Q*-полосы. При этом во всех случаях спектры испускания оказываются наиболее чувствительными к агрегационному состоянию хлоринов и изменению параметров среды по сравнению со спектрами поглощения.

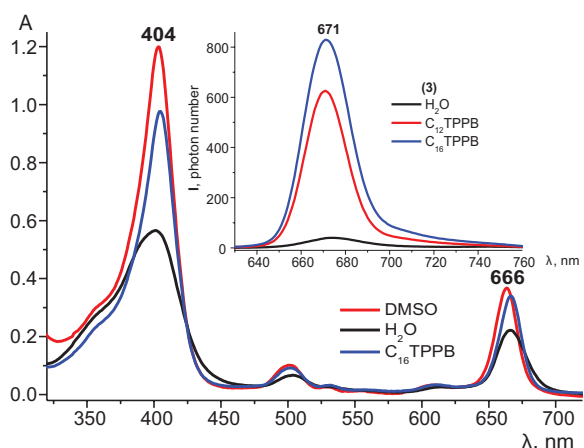
### Солюбилизация катионных хлоринов в растворах бромидов алкилтрифенилфосфония

В отличие от рассмотренных выше классических детергентов, являющихся только модельными системами для исследования процесса солюбилизации катионных хлоринов, трифенилфосфониевые ПАВ отличаются большей биологической совместимостью и более низкими значениями ККМ по сравнению с солями алкилтриметиламмония. По этой причине исследование их взаимодействия с катионными хлоринами представляет интерес с точки зрения разработки средств доставки потенциальных фотосенсибилизаторов.

В присутствии мицелл катионоактивных ПАВ в спектрах поглощения хлорина (3) наблюдается существенное повышение оптической плотности и уменьшение полуширины в обеих полосах поглощения по сравнению с водным раствором, что указывает на снижение доли ассоциированных молекул хлорина в микрогетерогенной системе (Рисунок 5). Этот вывод подтверждается ростом интенсивности люминесценции при добавлении  $C_n$ TPPB к водному раствору, содержащему хлорин (3) в ассоциированном состоянии (Рисунок 5, вставка). Данный эффект одинаково проявляется для обоих катионных хлоринов (3) и (6) в мицеллярных растворах всех трех исследованных ПАВ с различной длиной алкильного фрагмента, которая не оказывает существенного влияния на спектрально-люминесцентные свойства солюбилизированных молекул хлоринов.

В отсутствие ДМСО и механического воздействия растворение хлорина (3) в водном растворе  $C_n$ TPPB занимает несколько суток, однако, процесс солюби-





**Рисунок 5.** Электронные спектры поглощения (3) в ДМСО, в системе  $H_2O/ДМСО$  с соотношением компонентов 9/1 без ПАВ ( $H_2O$ ) и в присутствии 1 мМ  $C_{16}TPPB$  ( $C_{16}TPPB$ ). Вставка – спектры люминесценции (3) в воде с примесью ДМСО (1–2 об. %) и водных мицеллярных растворах  $C_{12}TPPB$  и  $C_{16}TPPB$  ( $C_{хл} = 1$  мкМ,  $\lambda_{ex} = 615$  нм).

зации существенно ускоряется при внесении базового раствора хлорина из ДМСО в водный раствор ПАВ. Сопоставление со спектром поглощения (3) в ДМСО показывает, что положение максимума Q-полосы ( $\lambda_{max} = 667$  нм) в мицеллярном (1 мМ) растворе ПАВ имеет небольшое батохромное смещение по сравнению с ее положением в ДМСО ( $\lambda_{max} = 663$  нм), а значения оптической плотности при этом отличаются незначительно (Рисунок 5).

Следует отметить, что влияние  $C_nTPPB$  на спектрально-люминесцентные свойства катионных хлоринов в водных системах проявляется уже в домицеллярной области концентраций ПАВ. Так, для хлорина (6) признаки смещения агрегационного равновесия в сторону мономолекулярной формы (рост интенсивности поглощения и испускания, а также уменьшение полуширины полосы Core) в растворе  $C_{14}TPPB$  заметны уже при концентрациях 0.17 и 0.5 ККМ, а в мицеллярных системах они значительно усиливаются. При этом форма и положение полос на спектрах поглощения (6) в мицеллярном (3.5 мМ) растворе  $C_{14}TPPB$  близки к таковым для ДМСО ( $\lambda_B = 399$  нм,  $\lambda_Q = 655$  нм). При содержании хлорина (6)  $C_{хл} = 2$  мкМ с ростом концентрации  $C_{14}TPPB$  оптическая плотность  $A_Q$  возрастает, наиболее резко в области до 0.5 ККМ, принимая значения: 0.07, 0.08 и 0.155 при концентрациях  $C_{14}TPPB$ , отвечающих 0.17, 0.5 и 4.5 ККМ, соответственно. Эффект стабилизации мономолекулярной формы хлоринов при низких концентрациях  $C_nTPPB$  может объясняться уменьшением величины ККМ в присутствии молекул амфифильных хлоринов и образованием смешанных ассоциатов хлорин-ПАВ в предмицеллярной области.<sup>[19,20]</sup>

Процесс сольubilизации хлоринов в растворах  $C_nTPPB$  обусловлен совокупностью различных межмолекулярных взаимодействий, приводящих к формированию ассоциатов между хлоринами и ПАВ, и, как следствие, предотвращению взаимодействий

между макроциклами, в том числе, за счет  $\pi$ - $\pi$ -стэкинга между ароматическими системами макроцикла и фенильными кольцами головных групп в молекулах  $C_nTPPB$ . При наличии мицелл также проявляется гидрофобное взаимодействие, благодаря которому катионные хлорины своим фитольным фрагментом могут полностью или частично внедряться в гидрофобное ядро мицеллы, тем самым повышая долю неассоциированных молекул хлорина в системе.

## Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в присутствии мицелл новых катионоактивных ПАВ – бромидов алкилтрифенилфосфония, можно добиться полного распада молекулярных агрегатов катионных хлоринов с фитольным фрагментом в водных растворах с концентрацией ФС 2.54 мкМ или преимущественного (80 %) нахождения его в мономолекулярной форме при концентрации хлоринов 40 мкМ. Это открывает возможность применения синтезированных катионных хлоринов в мицеллярных растворах бромидов алкилтрифенилфосфония в области антимикробной ФДТ, препятствуя агрегации и обеспечивая биодоступность ФС. Низкие значения ККМ (по сравнению с традиционными катионоактивными ПАВ – бромидами или хлоридами алкилтриметиламмония), свойственные для трифенилфосфониевых ПАВ, позволят добиться снижения токсичности потенциальных лекарственных форм на их основе за счёт уменьшения концентрации сольubilизатора, которая обеспечивает эффективную стабилизацию мономолекулярной формы ФС. При этом, учитывая наличие собственной антимикробной активности у данного типа ПАВ, можно ожидать синергического взаимодействия в системе ФС-ПАВ и, как следствие, проявления как темновой, так и фотоиндуцированной цитотоксичности полученных лекарственных форм.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-03-00539). Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ИК и масс-спектры получены на оборудовании ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар). Флуоресцентные измерения производились на оборудовании Центра коллективного пользования ФМИ ИФХЭ РАН.

## Список литературы

### References

- Ormond A.B., Freeman H.S. *Materials* **2013**, *6*, 817–840.
- Abrahamse H., Hamblin M.R. *Biochem. J.* **2016**, *473*, 347–364.
- Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. *Dyes Pigm.* **2020**, *173*.
- Mironov A.F., Zhdanova K.A., Bragina N.A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 859–881.
- Moret F., Reddi E. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*(04–06), 239–256.

6. Rubin A.B. *Nanobiotechnologies*. Moscow: Binom, **2011**. 384 p. (in Russ.) [Рубин А.Б. *Нанобиотехнологии: практикум*. М.: БИНОМ, **2011**. 384 с.].
7. Brandis A.S., Salomon Y., Scherz A. *Chlorophylls and Bacteriochlorophylls: Biochemistry, Biophysics, Functions and Applications* (Grimm B., Porra R.J., Rüdiger W., Scheer H., Eds.) Berlin: Springer, **2006**. 461 p.
8. Zakharova L.Y., Kaupova G.I., Gabdrakhmanov D.R., Gaynanova G.A., Ermakova E.A., Mukhitov A.R., Galkina I.V., Cheresiz S.V., Pokrovsky A.G., Skvortsova P.V., Gogolev Y.V., Zuev Y.F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 16706–16717.
9. Zakharova L.Y., Kononov A.I. *Colloid J.* **2012**, *74*, 194–206.
10. Lukáč M., Devínsky F., Pisárčik M., Papapetropoulou A., Bukovský M., Horváth B. *J. Surfact. Deterg.* **2017**, *20*(1), 159–171.
11. Movchan T.G., Averin A.A., Baulin D.V., Plotnikova E.V., Baulin V.E., Tsivadze A.Y. *Colloid J.* **2018**, *80*, 501–512.
12. Movchan T.G., Chernyad'ev A.Y., Plotnikova E.V., Averin A.A., Tsivadze A.Y., Baulin V.E. *Colloid J.* **2018**, *80*, 667–675.
13. *Porphyryns: Structure, Properties and Synthesis* (Enikolopyan N.S., Ed.) Moscow: Nauka, **1985**. 334 p. (in Russ.) [*Порфирины: структура, свойства, синтез* (Ениколопян Н.С., ред.) М.: Наука, **1985**. 334 с.].
14. Gradova M.A., Lobanov A.V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*(3), 180–181.
15. Movchan T.G., Rusanov A.I., Plotnikova E.V., Soboleva I.V. *Colloid J.* **2018**, *80*, 290–297.
16. Movchan T.G., Plotnikova E.V., Us'yarov O.G. *Colloid J.* **2013**, *75*, 319–325.
17. Tarabukina I.S., Startseva O.M., Patov S.A., Belykh D.V. *Macroheterocycles* **2015**, *8*, 168–176.
18. Venediktov E.A., Tulikova E.Y., Rozhkova E.P., Khudyaeva I.S., Belykh D.V., Berezin D.B. *Macroheterocycles* **2017**, *10*, 295–300.
19. Gradova M.A., Artemov V.V., Lobanov A.V. *J. Porphyryns Phthalocyanines* **2015**, *19*, 845–851.
20. Gradova M.A., Zhdanova K.A., Bragina N.A., Lobanov A.V., Mel'nikov M.Ya. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 806–811.

Received 29.10.2019

Accepted 31.12.2019