

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.1

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
ФТАЛОЦИАНИНОВ: ОТ ФОТОКАТАЛИЗА ДО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ****Елена Александровна Горбунова, Никита Евгеньевич Кононенко,
Яна Николаевна Коровкина, Татьяна Валентиновна Дубинина, Елена
Рудольфовна Милаева**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза

Автор, ответственный за переписку: Дубинина Татьяна Валентиновна,
dubinina.t.vid@gmail.com

Аннотация. Обзор посвящен основным методам получения функционально замещенных фталоцианиновых комплексов, а также исходных прекурсоров – фталонитрилов, содержащих различные гидрофильные и гидрофобные группы. Представлено сравнение оптических и фотохимических свойств фталоцианинов, в том числе направления генерации активных метаболитов кислорода. Обозначены области применения фталоцианинов: фотокатализ, флуоресцентная диагностика, противоопухолевая и антибактериальная фотодинамическая терапия.

Ключевые слова: фталоцианины, медицинская химия, фотодинамическая терапия, активные метаболиты кислорода, спектроскопия, флуорофоры

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-6-477-513

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-63-00016).

Для цитирования: Горбунова Е.А., Кононенко Н.Е., Коровкина Я.Н., Дубинина Т.В., Милаева Е.Р. Синтез и свойства функционально замещенных фталоцианинов: от фотокатализа до фотодинамической терапии // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 6. С. 477–513.

SCIENTIFIC REVIEW

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED
PHTHALOCYANINES: FROM PHOTOCATALYSIS TO PHOTODYNAMIC
THERAPY****Elena A. Gorbunova, Nikita E. Kononenko, Yana N. Korovkina, Tatiana V. Dubinina, Elena R. Milaeva**

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis

Corresponding author: Tatiana V. Dubinina, dubinina.t.vid@gmail.com

Financial Support. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 22-63-00016).

Abstract. The review is devoted to the main methods for obtaining functionally substituted phthalocyanine complexes, as well as the initial precursors – phthalonitriles containing various hydrophilic and hydrophobic groups. A comparison of the optical and photochemical properties of phthalocyanines is presented, including the directions of generation of active oxygen metabolites. The areas of application of phthalocyanines are designated: photocatalysis, fluorescent diagnostics, antitumor and antibacterial photodynamic therapy.

Keywords: phthalocyanines, medicinal chemistry, photodynamic therapy, reactive oxygen metabolites, spectroscopy, fluorophores

For citation: Gorbunova E.A., Kononenko N.E., Korovkina Y.N., Dubinina T.V., Milaeva E.R. Synthesis and Properties of Functionally Substituted Phthalocyanines: from Photocatalysis to Photodynamic Therapy // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 6. S. 477–513.

1. Введение

Фотосенсибилизаторы и флуорофоры на основе тетрапиррольных макрогетероциклов находят широкое применение в разных областях органической электроники и медицинской химии. Порфирины и фталоцианины используются для создания фотоактивных слоев солнечных батарей [1, 2] и сенсоров [3], в активированных светом каталитических реакциях [4]. Способность флуоресцировать и одновременно генерировать активные метаболиты кислорода позволяет использовать эти соединения в тераностике онкологических заболеваний [5, 6] и лечении бактериальных инфекций [7]. Фталоцианины и их производные можно рассматривать как перспективные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (ФДТ) рака. В отличие от их аналогов – порфиринов и хлоринов, фталоцианины обладают повышенной термической и фотохимической стабильностью, постоянством химического состава, а также интенсивным максимумом поглощения на границе видимой и ближней ИК-областей [8]. При этом у порфиринов и хлоринов максимум поглощения интенсивнее в УФ-области, чем в видимом и ближнем ИК-диапазоне [9, 10], а для фталоцианинов характерна обратная закономерность [8]. Последнее крайне важно для использования фталоцианинов в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ онкологических заболеваний, так как эта область соответствует высокой прозрачности биологических тканей [11]. Основная проблема всех «плоских» тетрапиррольных макроциклов заключается в склонности к агрегации [12]. Эта проблема решается за счет введения различных периферических функциональных групп, препятствующих активному π - π -стэкингу макроколец, а также за счет металла-комплексобразователя, который может

находиться над плоскостью макрокольца (например, объемные ионы лантанидов, характеризующиеся большим ионным радиусом).

2. Синтез замещенных фталонитрилов и фталоцианинов на их основе

2.1. Синтез замещенных фталонитрилов

В качестве исходных соединений в синтезе фталоцианинового макрокольца применяются различные производные фталевой кислоты (схема 1). При этом наиболее популярным фталогеном в синтезе фталоцианинов являются соответствующие *o*-фтalonитрилы [13].

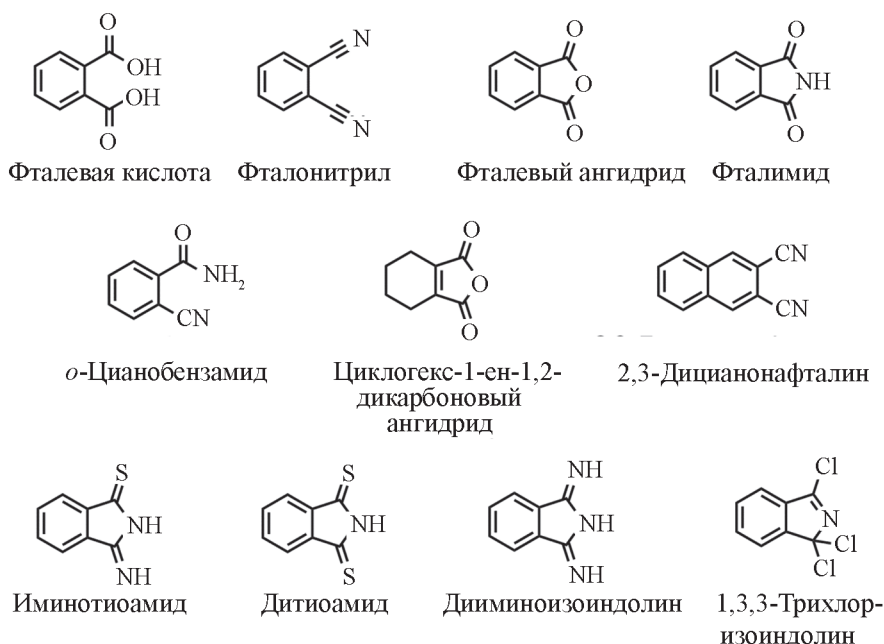
В связи с вышесказанным первый раздел настоящего обзора посвящен методам синтеза замещенных *o*-фтalonитрилов.

2.1.1. Цианирование арилгалогенидов

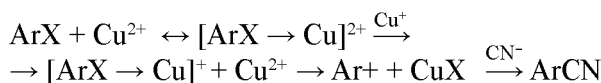
Классическим способом получения замещенных ароматических нитрилов является реакция цианирования по Розенмунду – Брауну [14, 15]. Реакция представляет собой превращение ароматических бромидов в нитрилы при действии цианида меди CuCN в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА). Реакционную смесь кипятят в течение нескольких часов, иногда в качестве растворителя используют пиридин. Главные недостатки этого метода – низкие выходы и жесткие условия реакции [16].

На схеме 2 представлен возможный механизм реакции Розенмунда. В начале реакции наблюдается окисление Cu(I) до Cu(II). Арилгалогенид образует комплекс с цианидом меди(II), при растворении смесь становится гомогенной, что ускоряет реакцию цианирования. При действии Cu(I) образовавшийся комплекс Cu(II) с арилгалогенидом превращается в соединение, которое при разложении высвобождает арил-катион [14].

С х е м а 1



С х е м а 2



Существует другой возможный вариант механизма этой реакции (схема 3), который включает окисление Cu(I) до Cu(III) [17]. На первой стадии происходит окислительное присоединение арилгалогенида к соединению меди(I) с образованием интермедиата [Ar-Cu(III)-Hal]. Следующие стадии представляют собой нуклеофильное замещение атома галогена на цианогруппу и последующее элиминирование галогенида меди(I).

В качестве источников цианид-ионов применяют соли синильной кислоты: цианиды меди(I), цинка, калия и натрия. В качестве источника CN⁻ используют также ацетонцианогидрин [17] (табл. 1). Реакцию проводят в две стадии: сначала осуществляется окислительное присоединение иодида меди к субстрату в присутствии лиганда, затем – восстановительное отщепление при действии ацетонцианогидрина.

При использовании этой реакции из соответствующих арилбромидов получают с высокими выходами нитрилы, содержащие электронодонорные и акцепторные функциональные группы. Исключением является цианирование 2-бромтолуола, выход нитрила составляет 40%. Это связано со стерическими препятствиями, создаваемыми метильной группой, расположенной в *орто*-положении к атому галогена.

Реакцию цианирования по Розенмунду – Брауну часто используют для получения алкоксизамещенных фталонитрилов. Например, из 1,2-дибromo-4,5-дибутоксibenзола **1** в кипящем ДМФА в течение 6 ч получен соответствующий фталонитрил **2** с выходом 50% [18] (схема 4).

В качестве интересного примера можно привести синтез 4,5-диоктилфталонитрила **4** из 1,2-дибromo-4,5-диоктилбензола **3** в кипящем ДМФА в инертной атмосфере, реакцию проводили 30 ч [19] (схема 5). Выход составил 63%.

Для получения фталонитрила **6**, помимо классических компонентов реакции, использован пиридин в качестве комплексобразователя с CuCN [20] (схема 6). Выход целевого вещества составил 59%.

В процессе реакции Розенмунда – Брауна замещение одного атома галогена на цианогруппу происходит быстро. Но последующее замещение второго атома галогена протекает намного медленней, поэтому следует увеличивать время проведения реакции [14]. С другой стороны, длительное время проведения реакции может привести к нежелательным побочным процессам. В первую очередь, происходит реакция циклотетрамеризации фталонитрила с образованием фталоцианина меди(II) **10** и восстановительное

Схема 3

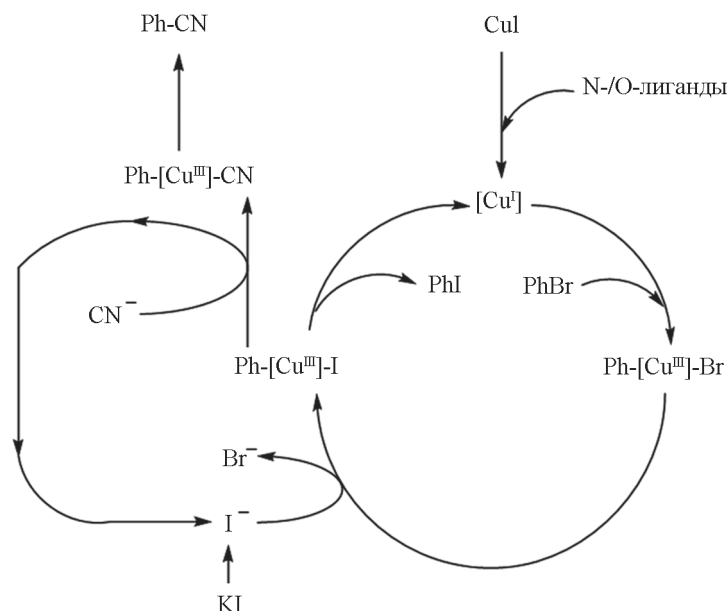


Схема 4

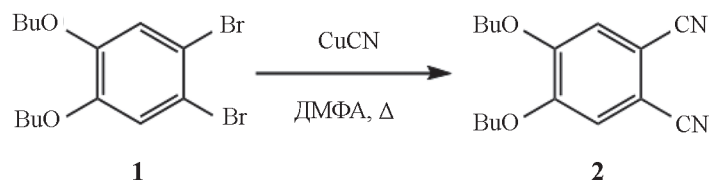


Схема 5

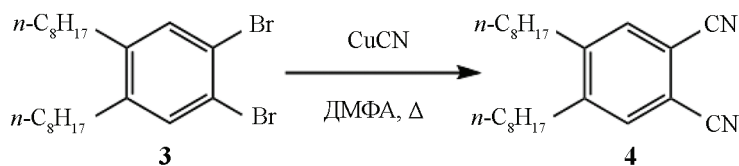
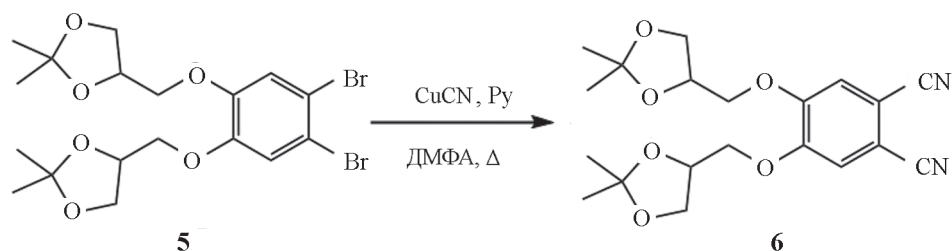


Схема 6



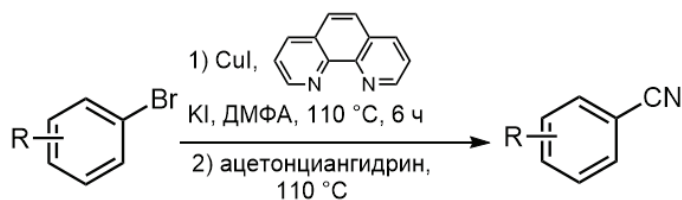
дегалогенирование монозамещенного производного дигалогенарена (рис. 1) [21]. Это приводит к уменьшению выхода целевого продукта и осложнению очистки реакционной смеси.

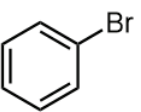
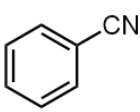
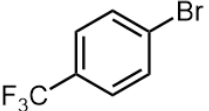
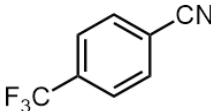
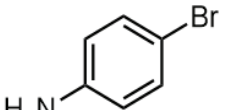
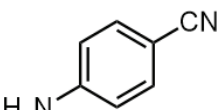
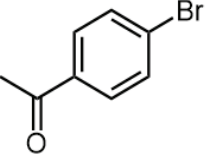
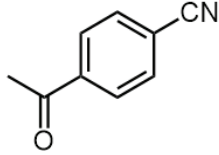
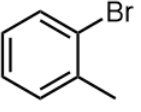
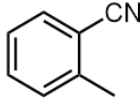
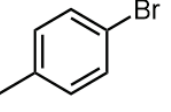
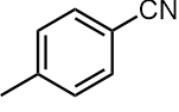
Следует отметить, что реакция не идет при наличии в исходном соединении протонодонорных функциональных групп ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ и др.). В этом случае прибегают к предварительному введению защитных групп [21, 22]. Для получения 4,5-дигидроксифталонитрила **15** в исходный пиро-

катехин **11** вводили защитную кетальную группу. Полученный диоксол **12** подвергали бромированию, затем проводили цианирование соединения **13**, используя избыток цианида меди(I) в качестве источника цианогруппы. По окончании реакции Розенмунда – Брауна защитную группу удаляли в кислой среде с помощью концентрированной серной кислоты [21] (схема 7).

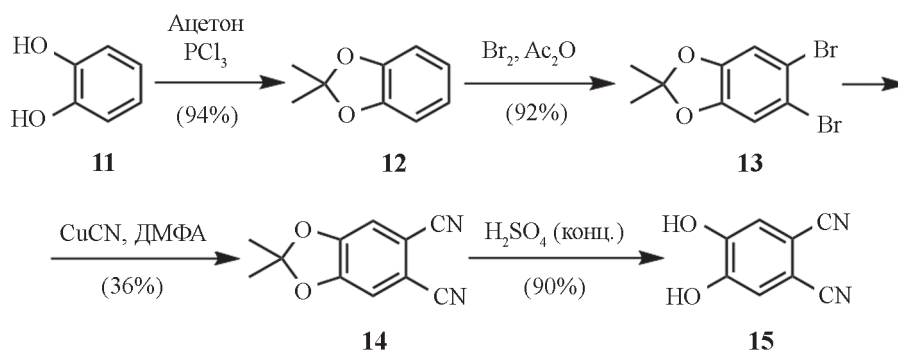
Альтернативным методом цианирования является реакция замещения атомов галогенов

Т а б л и ц а 1



Субстрат	Продукт	Время проведения реакции, ч	Выход, %
		60	88
		60	87
		48	83
		60	96
		70	40
		60	80

С х е м а 7



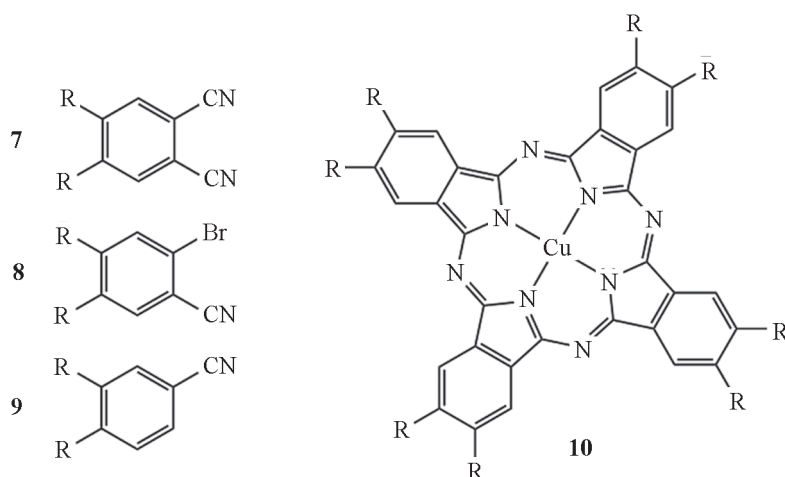


Рис. 1. Основной (7) и побочные (8–10) продукты цианирования [21]

цианид-ионом, катализируемая комплексами переходных металлов.

Так, например, цианирование арилхлоридов проводили в каталитической системе $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2 - \text{Zn}$ с помощью цианида калия [23] (схема 8). При цианировании *o*-дихлорбензола получена смесь моно- и дизамещенного продуктов с низким выходом, конверсия составила 11%. Поскольку цианид калия представляет собой сильный яд, в качестве цианирующего реагента можно применять гексацианоферрат(II) калия. При использовании в качестве катализатора ацетата палладия(II) удается получить нитрилы с высокими выходами [24] (табл. 2). Важным параметром проведения реакции является температу-

ра, которая должна быть более 100 °С. В качестве источника цианид-ионов может быть использован цианид цинка(II). Описан синтез ряда фталонитрилов с использованием этого подхода в присутствии катализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и лиганда *dppf* [25] (табл. 3). Реакцию проводили в 1,3-диметиламинаме (DMAA) с добавлением полиметилгидросилоксана (PMHS) для защиты Pd(0) от окисления (табл. 3). Преимуществом этого подхода является отсутствие побочных продуктов, которые свойственны реакции Розенмунда – Брауна. Недостаток этой реакции – дороговизна соединений, содержащих палладий.

Механизм палладий-катализируемого цианирования приведен на схеме 9 [26]. На

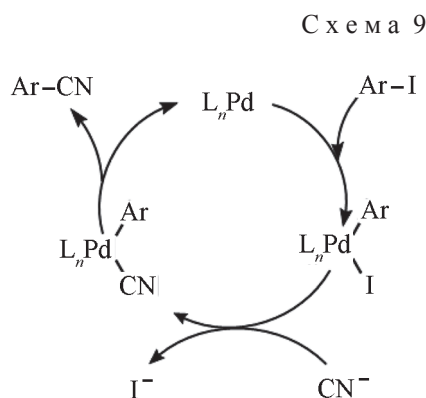
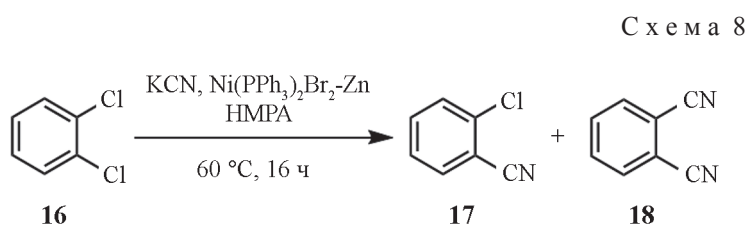
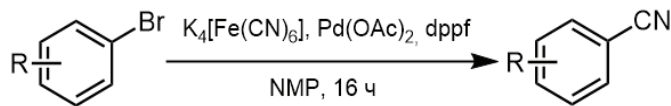


Таблица 2



Субстрат	Продукт	Температура, °С	Выход, %
		120	87
		100	78
		160	75
		140	68
		120	66

первом этапе соединение палладия(0) подвергается окислительному присоединению к арилгалогениду, затем происходит замена галогена на цианид. На заключительном этапе осуществляется восстановительное отщепление нитрила и образование катализатора в начальном виде. При увеличении концентрации цианид-иона реакция идет медленнее, так как происходит деактивация палладиевого катализатора за счет образования комплексов состава $[\text{Pd}(\text{II})(\text{CN})_x]^{(x-2)-}$ ($x = 3, 4$).

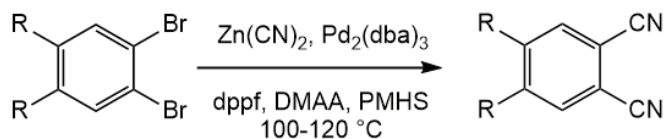
2.1.2. Синтез замещенных *o*-фталонитрилов из производных фталевой кислоты

Другим методом получения *o*-фталонитрилов является метод аммонолиза-дегидратации. В качестве исходного соединения используют

производные фталевой кислоты или фталевого ангидрида. На стадии аммонолиза получают последовательно фталимид и фталамид, на стадии дегидратации из фталамида получают соответствующий динитрил [27] (схема 10).

Преимущество этого подхода заключается в том, что промежуточные соединения получают с высокими выходами и не требуют дополнительной очистки. Этим методом успешно синтезированы фталонитрилы, содержащие хлор, иод и нитрогруппу в качестве заместителей (табл. 4). Ограничивающим фактором использования этого метода является использование крайне реакционноспособных реагентов на стадии дегидрирования (POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$ и др.) при наличии в субстрате заместителей, способных с ними реагировать.

Таблица 3



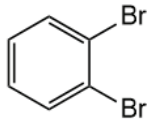
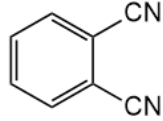
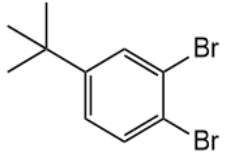
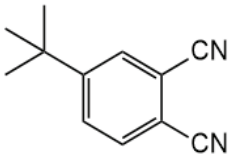
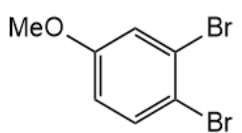
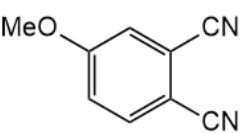
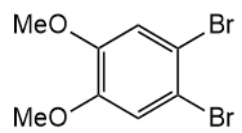
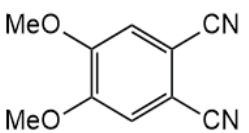
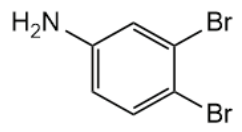
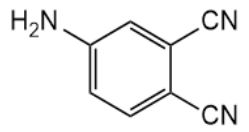
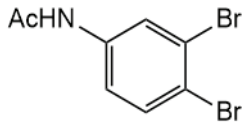
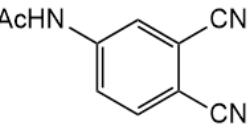
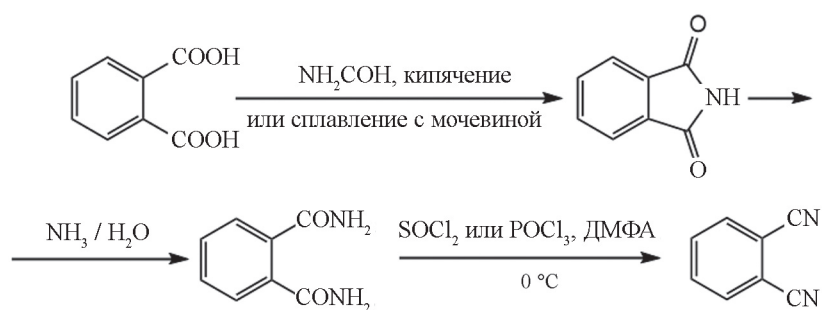
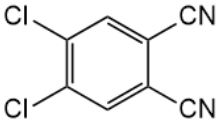
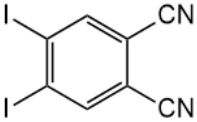
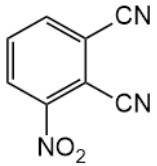
Субстрат	Продукт	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход, %
		100	3	86
		120	2	80
		110	1.5	95
		120	2.5	90
		110	2	91
		100	1.5	97

Схема 10



Т а б л и ц а 4

Фталонитрил	Суммарный выход, %	Ссылка
	49	[28]
	42	[29]
	65	[30,31]

2.1.3. Синтез алкокси- и арилокси-замещенных фталонитрилов

Особый интерес представляют комплексы фталоцианинов с алкокси- и арилокси-функциональными группами. Благодаря такой модификации макроцикла появляется возможность получения водорастворимых комплексов катионного, анионного и незаряженного типов, которые потенциально можно использовать для ФДТ. Основным методом синтеза фталоцианинов, содержащих алкокси-заместители, является метод темплатной сборки из соответствующего фталонитрила.

Существуют несколько подходов к синтезу исходных динитрилов. Наиболее часто применяемым является способ, включающий следующую последовательность стадий: нуклеофильное замещение, электрофильное бромирование и цианирование (табл. 5). В качестве исходного соединения используют пирокатехин. Сначала проводят нуклеофильное замещение с применением алкилгалогенидов, затем электрофильное бромирование продукта. В качестве альтернативы возможен путь предварительного бромирования пирокатехина с последующим нуклеофильным замещением 4,5-дибромопирокатехина. Заключительная стадия синтеза – замещение атомов брома на цианогруппы [32, 33].

Кроме того, возможен способ получения фталонитрилов из коммерчески доступного

4,5-дихлорфталонитрила [28, 34] (схема 11). Этот подход применяют для синтеза арилокси-замещенных фталоцианинов. Таким способом получены арилокси-замещенные фталонитрилы с высокими выходами [28, 34] (табл. 6). Однако при попытке получить арилокси-замещенный фталонитрил с использованием гидрида натрия в качестве основания выход составил 13% [34].

Один из методов получения алкокси-замещенных фталонитрилов состоит в функционализации гидроксильных групп с помощью реакции Мицунобу. Реакция Мицунобу – реакция конденсации спиртов с кислотами Брэнстеда – Лоури в присутствии трифенилфосфина (TRP) и диалкилазодикарбоксилата (DEAD). В обобщенном виде реакция представлена на схеме 12 [35].

В качестве спиртов используют первичные и вторичные спирты; с вторичными спиртами реакция сопровождается инверсией стереохимии. В качестве кислот Брэнстеда – Лоури могут выступать спирты, карбоновые кислоты, фенолы, имиды, тиолы, тиамины, β-кетоефиры [36].

Механизм реакции Мицунобу представлен на схеме 13 [37]. На первом этапе происходит взаимодействие трифенилфосфина с DEAD (ДЭАД), в результате которого образуется относительно стабильный интермедиат. Затем спирт взаимодействует с интермедиатом с образованием алкоксифосфониевого иона, который подвергается нуклеофильной атаке.

Показано использование трех различных подходов к синтезу гликозилированного фталонитрила **22** [38] (схема 14).

В первых двух случаях проводили реакцию нуклеофильного замещения: при использовании в качестве исходного вещества **19** и **20** выход составил 17 и 37% соответственно. Путем проведения реакции Мицунобу с субстратом **21** удалось повысить выход до 46%. При использовании реакции Мицунобу удается получить 3,6-диалкокси-4,5-дибромфталонитрилы с высокими выходами [39–42] (схема 15). Важным ограничением реакции является значение pK_a для кислот Брэнстеда – Лоури: при $pK_a > 13$ реакция не идет, оптимальное значение $pK_a \leq 11$ [43].

2.2. Методы синтеза фталоцианинов и их комплексов с металлами

2.2.1. Основные подходы к синтезу фталоцианинов

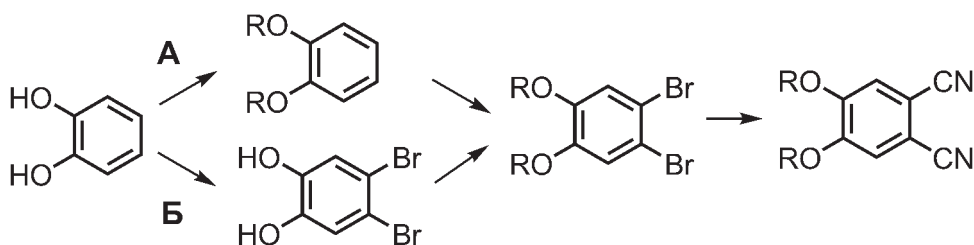
Существуют два основных подхода к синтезу комплексов фталоцианинов (Pc) с различными металлами (PcM): одностадийный темплатный метод, позволяющий получить фталоцианиновый комплекс напрямую из соответствующих нитрилов, и многостадийный подход, включающий синтез фталоцианинового лиганда и дальнейшее его взаимодействие с соответствующими солями металлов [44].

Большинство фталоцианинов, не содержащих металлы, получают путем циклоконденсации различных предшественников, таких как фталонитрилы, фталевые ангидриды и фталимиды в высококипящих безводных растворителях, например в пентаноле, N,N-диметилформамиде (DMF) и N,N-диметиламиноэтаноле (DMAE). Обычно такой подход дает более низкие выходы по сравнению с комплексами металлов из-за отсутствия металла-комплексобразователя.

Кроме того, свободные фталоцианиновые лиганды можно получить путем деметаллирования фталоцианинового комплекса магния (схема 16). Предварительно полученный темплатным методом комплекс обрабатывают концентрированной серной кислотой и полученный раствор выливают на лед, чтобы перевести протонированную форму в нейтральную [45]. Фталоцианины щелочных металлов содержат два катиона металла, поскольку щелочные металлы имеют степень окисления +1 и малы по размеру. Описан темплатный синтез фталоцианиновых комплексов щелочных металлов (Li, Na, K) из фталонитрила [46] (табл. 7).

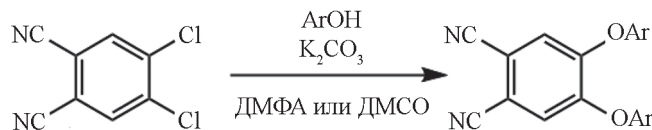
Описано получение фталоцианиновых комплексов металлов M^{2+} [47]. Одним из недостатков темплатного метода в этом случае является невысокий выход целевых продуктов. Например, синтез CuPc из фталонитрила проводили в течение 18 ч при 100 °C в присутствии

Таблица 5

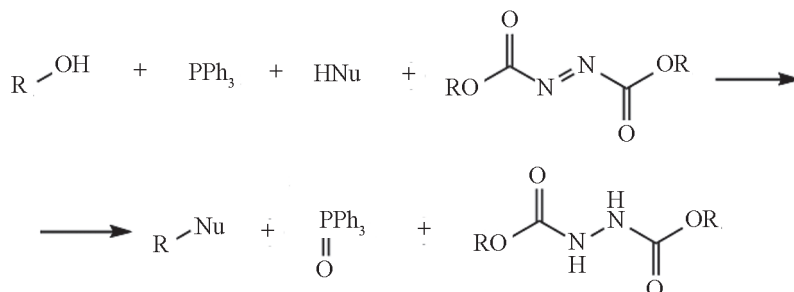


R	Метод	Суммарный выход, %	Ссылка
PhCH ₂	А	50	[32]
	Б	46	
4- <i>t</i> -BuPhCH ₂	Б	33	

С х е м а 11



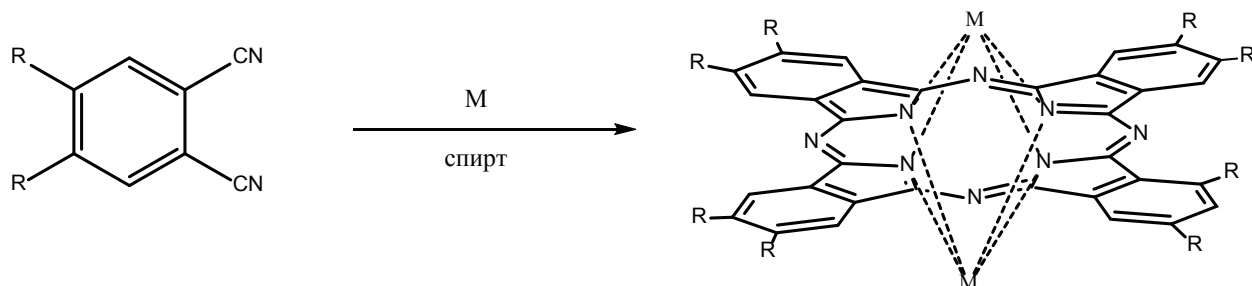
С х е м а 12



Т а б л и ц а 6

AgOH	Время реакции, ч	Выход, %	Ссылка
PhOH	3	65	[28]
2,4-ди- <i>трет</i> -BuPhOH	12	78	[34]

Т а б л и ц а 7



Металл	R	Условия	Выход (%)
Li	H	Пентанол, T = 300 °C, 30 мин	52
Li	O(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Метанол, T = 300 °C, 3 часа	54
Na	H	Пентанол, T = 300 °C, 10 мин	21
K	H	Пентанол, T = 300 °C, 60 мин	21

1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) и гексанола-1. Выход составил 48% (схема 17).

В случае применения двухстадийного метода синтеза, комплекс цинка получали из фталоци-

анинового лиганда, который затем подвергли взаимодействию с хлоридом цинка ZnCl₂ (схема 18). Выход составил 73% [48]. Описан синтез несимметрично замещенного фталоцианинового

Схема 13

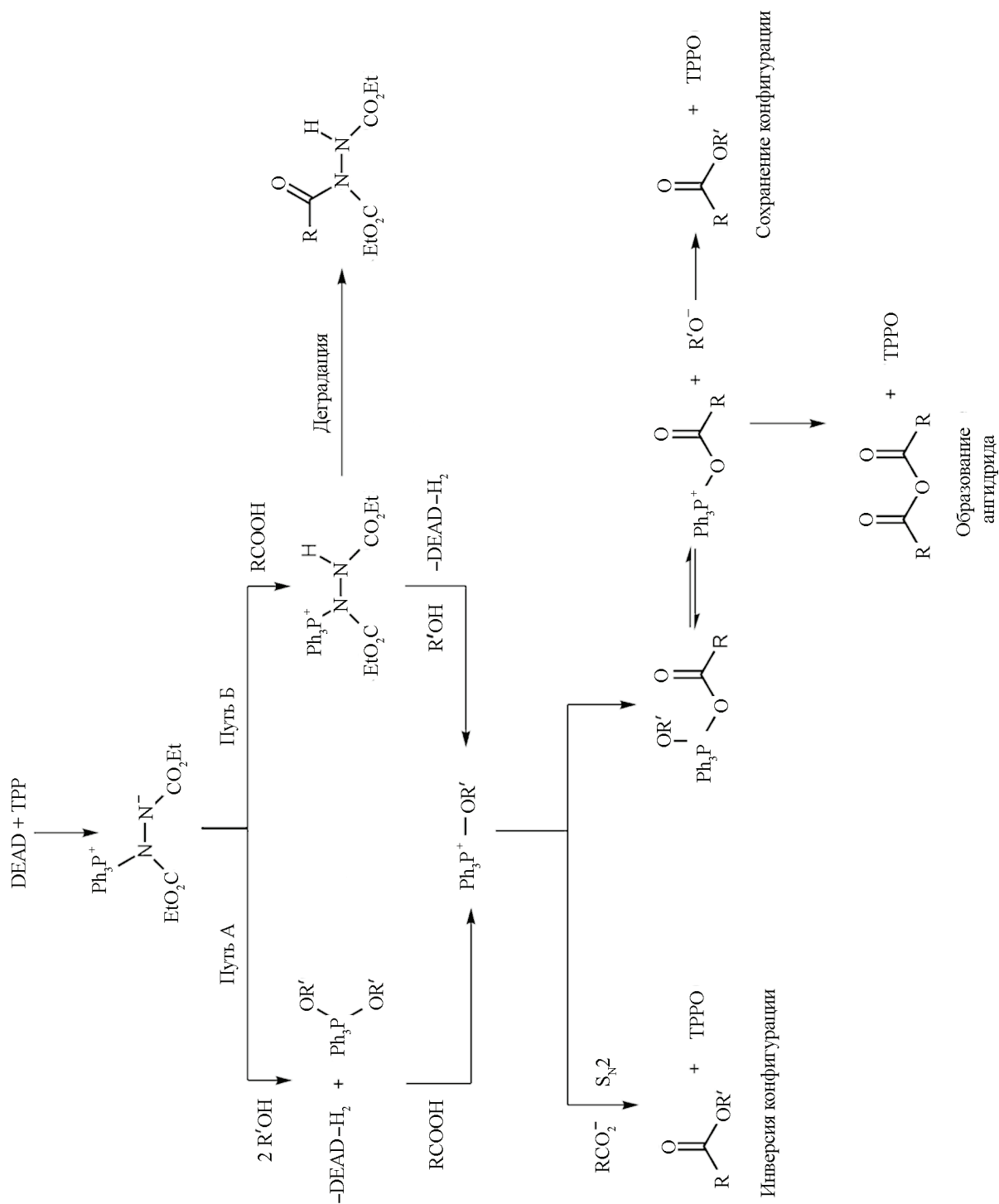


Схема 14

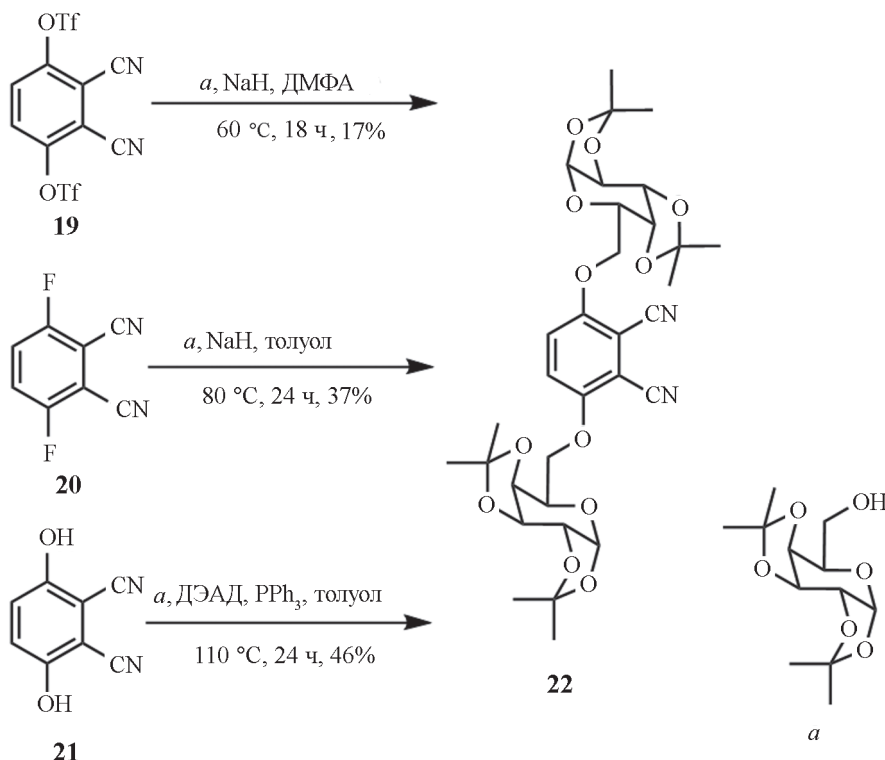


Схема 15

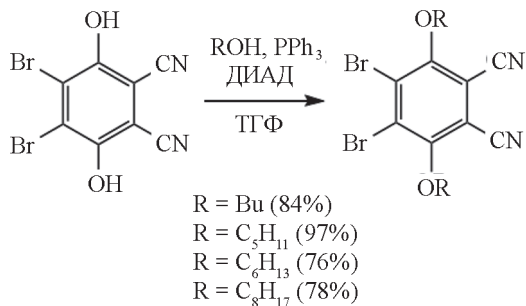
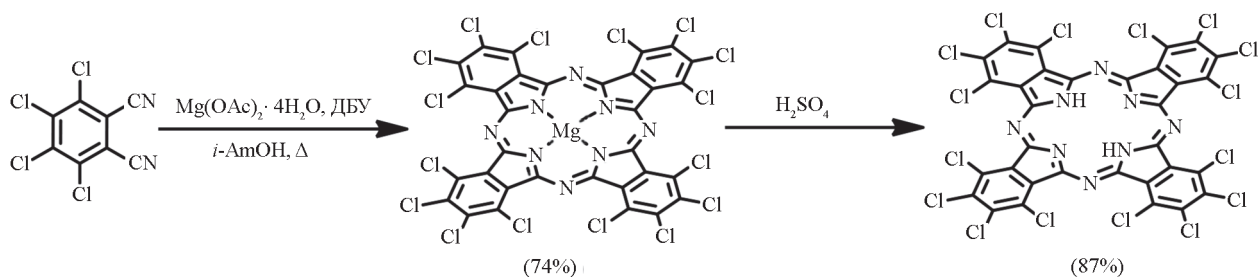


Схема 16



лиганда [49] (схема 19). Соединение получено в результате реакции конденсации двух различных нитрилов. Сначала *in situ* получали дилитиевый комплекс, который затем деметаллировали уксусной кислотой. Интересно, что для достижения

наилучшего «контакта» между нитрилами **23** и **24** их смешивали и растирали в ступке перед растворением в пентаноле. Выход лиганда **25** составил 13%. Низкий выход обусловлен образованием трудноотделимых побочных продуктов

Схема 17

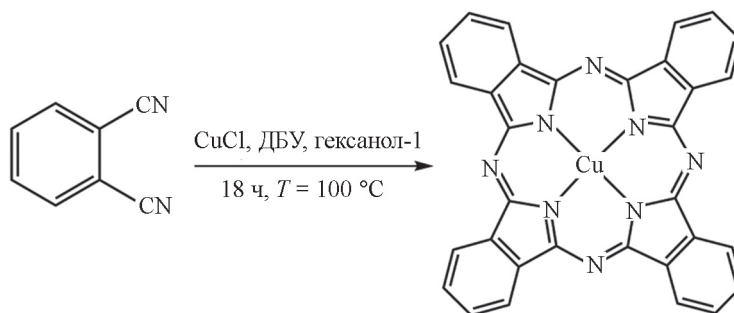


Схема 18

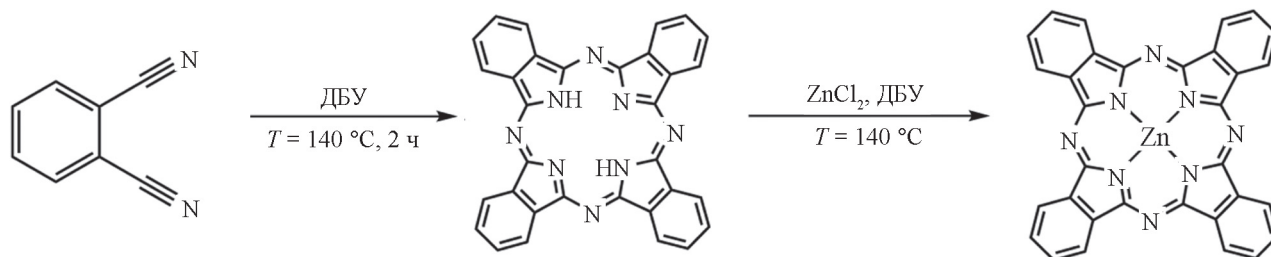
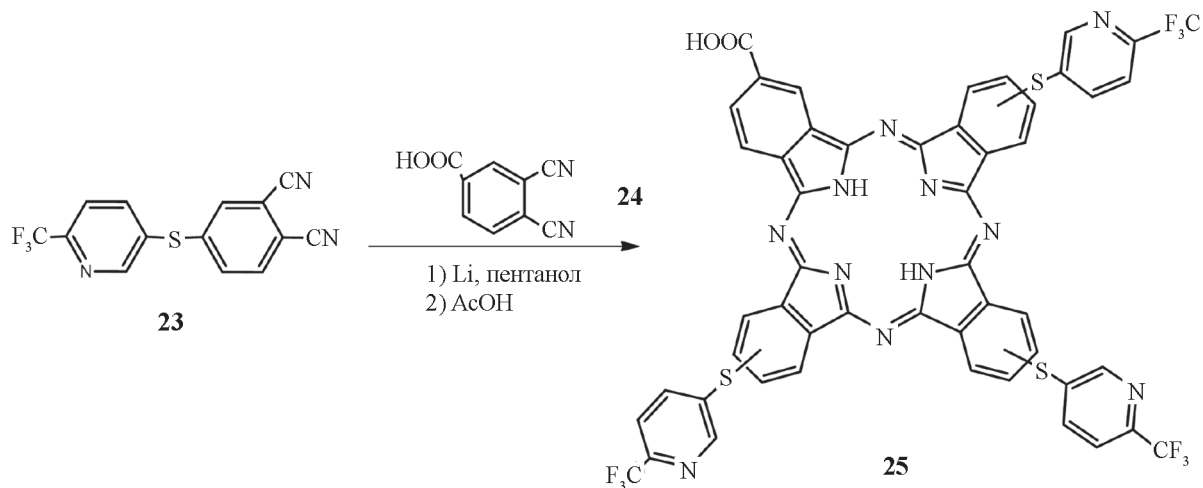


Схема 19



самоциклизации исходных соединений **23** и **24** [49, 50].

Предложен синтез тетраметилтиофеноксифталоцианинов Co и Zn [51]. Соединение **26**, ДБУ и гексанол без соли (соединение **27**) или в присутствии соли ($Zn(CH_3COO)_2$ – соединение **28**, $CoCl_2$ – соединение **29**) помещали в стеклянную пробирку и нагревали при перемешивании при 140 °C в атмосфере инертного N_2 в течение 8 ч (схема 20). Выходы соединений были невысоки (15, 26 и 22% для **27**, **28** и **29** соответственно). Синтез фталоцианино-

вых комплексов РЗЭ начала ряда лантанидов проводят на основе свободного фталоцианинового лиганда. Выбор этого метода обусловлен тем, что в результате синтеза темплатным методом образуется смесь моно- и бис-фталоцианиновых комплексов [45] (табл. 8). Примечательно, что увеличение ионного радиуса центрального иона лантанида от Lu^{3+} до Nb^{3+} и Pt^{3+} приводит к увеличению количества побочного продукта – комплекса сэндвичевого (двухпалубного) строения. Для того, чтобы избежать образования двухпалуб-

Схема 20

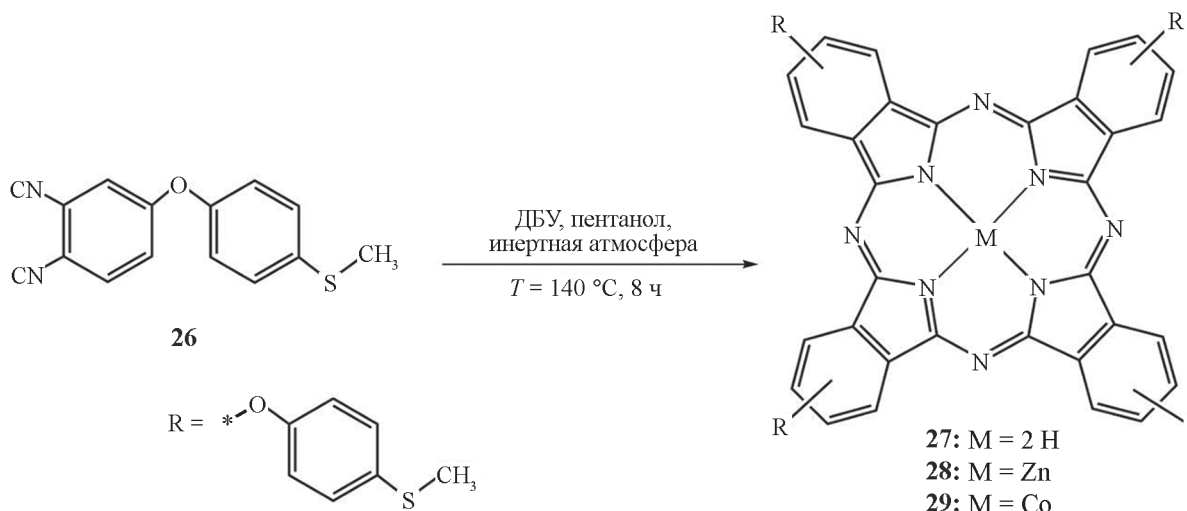
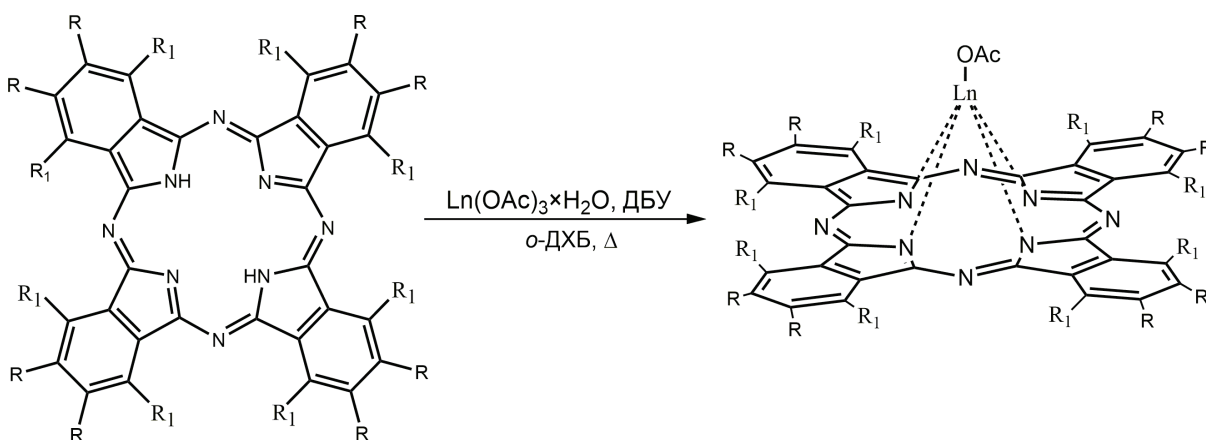


Таблица 8



R	R ₁	Ln	Выход, %
Cl	H	Pr	75
Cl	Cl	Pr	68
Cl	H	Nd	73
Cl	Cl	Nd	76

ных комплексов, используют избыток соответствующей соли лантанида [45].

2.2.2. Синтез водорастворимых фталоцианинов

Для фталоцианинов и их аналогов растворимость в воде, как правило, достигается за счет введения различных функциональных групп на периферию макрокольца. Наличие водорастворимости особенно важно для применения фталоцианинов в

области медицины, в частности в ФДТ [52–55]. Добиться водорастворимости фталоцианинов можно за счет получения ионных комплексов и/или путем введения гидрофильных заместителей. Комплексы ионного типа подразделяются на соединения катионного и анионного типов.

Анионные водорастворимые фталоцианины получают за счет введениясульфо- и карбоксигрупп, связанных с кольцом непосредственно или через линкеры. Их водорастворимость четко зависит

от pH раствора, кислотные формы этих функциональных групп могут быть слабо растворимы в воде [56].

Получение сульфированных фталоцианинов и их комплексов можно осуществить методом темплатной сборки из сульфированного прекурсора или сульфированием непосредственно фталоцианина [57]. Недостатком последнего метода является низкая региоселективность. Например, препарат для ФДТ «Фотосенс» получают этим методом в виде смеси региоизомеров [58].

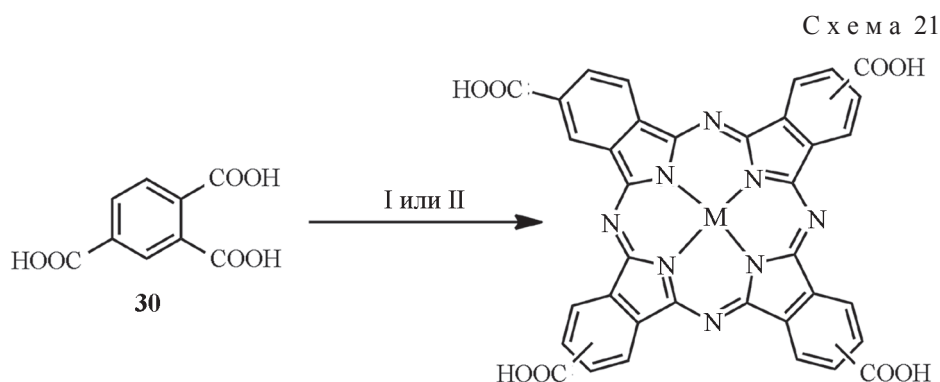
Синтез комплексов фталоцианинов, содержащих карбоксильную группу, непосредственно связанную с макрокольцом, может быть осуществлен в присутствии растворителя (нитробензол) или методом сплавления. Описан синтез тетра-

замещенных комплексов меди(II), кобальта(II) и никеля(II) **31–33** [59, 60] (схема 21).

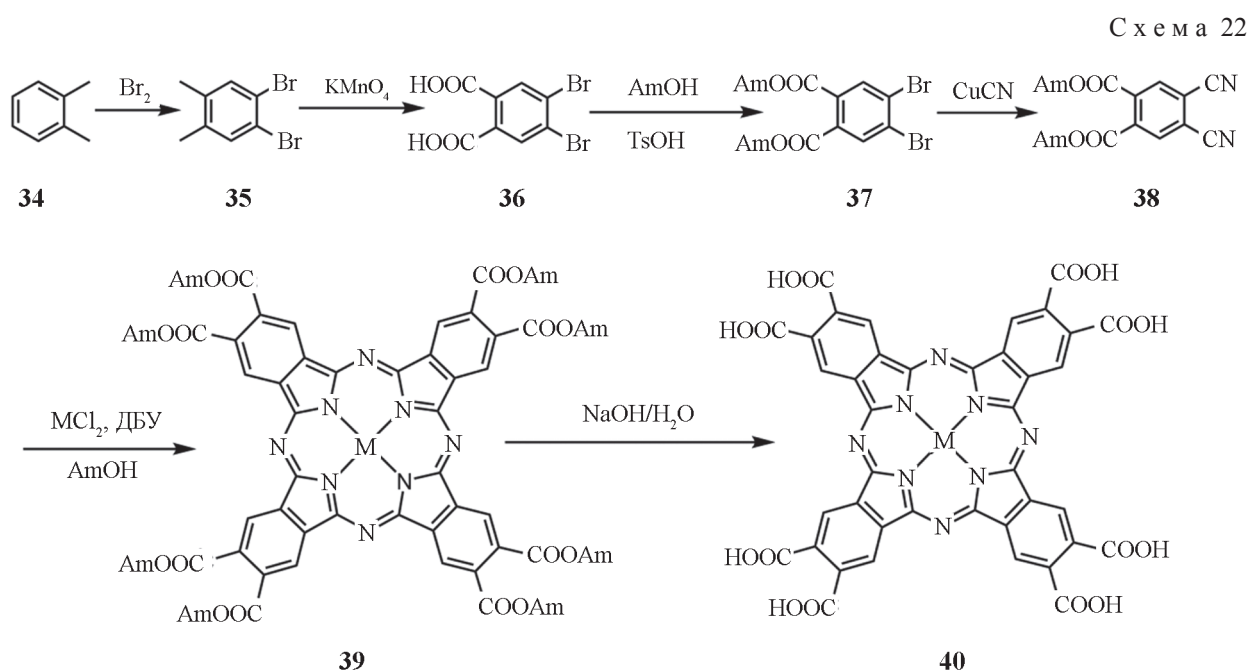
Тримеллитовый ангидрид **30** вводили в реакцию с солью металла. Полученный тетраамидозамещенный фталоцианин подвергали щелочному или кислотному гидролизу для получения целевых комплексов **31–33**.

Другой подход использован в работе [61] для получения октакарбоксызамещенного фталоцианина **33** (схема 22). В четыре стадии из *o*-ксилола **34** получен фталонитрил **38**. Перед проведением цианирования по Розенмунду – Брауну вводили сложноэфирную защитную группу.

Комплекс **39** получен с высоким выходом (86%) при использовании метода темплатной сборки в присутствии соли металла и 1,8-ди-азабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) в качестве



- 31:** M = 2 H Cu(II) (I = 62%, II = 70%)
32: M = Zn Ni(II) (I = 60%)
33: M = Co Co(II) (I = 62%)



основания. Заключительной стадией является щелочной гидролиз сложноэфирных групп с последующим выделением комплекса **40** в виде кислоты с выходом 95%.

В литературе описаны примеры получения гексадекакарбоксилированных фталоцианинов цинка **43** [62, 63] дендримерного типа из соответствующего фталонитрила (схема 23).

Фталонитрил **42** получен по реакции нуклеофильного замещения из 4,5-дихлорфталоцианида **41**. В качестве нуклеофила выбран диметил-5-гидроксиизофталат (RH). Приведен также пример синтеза алкоксизамещенного фталоцианина, содержащего карбоксильные группы [64] (схема 24).

На основе 4,5-дибромпирокатехина **44** и этил-2-бромпропионата в две стадии получен фталонитрил **46**. Из фталонитрила **46** реакцией циклотетрамеризации с ацетатом цинка с последующим щелочным гидролизом сложноэфирных групп получен фталоцианин **47** (выход 27%).

Таким образом, следует отметить, что при получении комплексов, содержащих карбоксильные группы, методом темплатной сборки используют фталонитрилы, функционализированные сложноэфирной группой, которая затем подвергается гидролизу с образованием карбоксильной группы COOH.

Схема 23

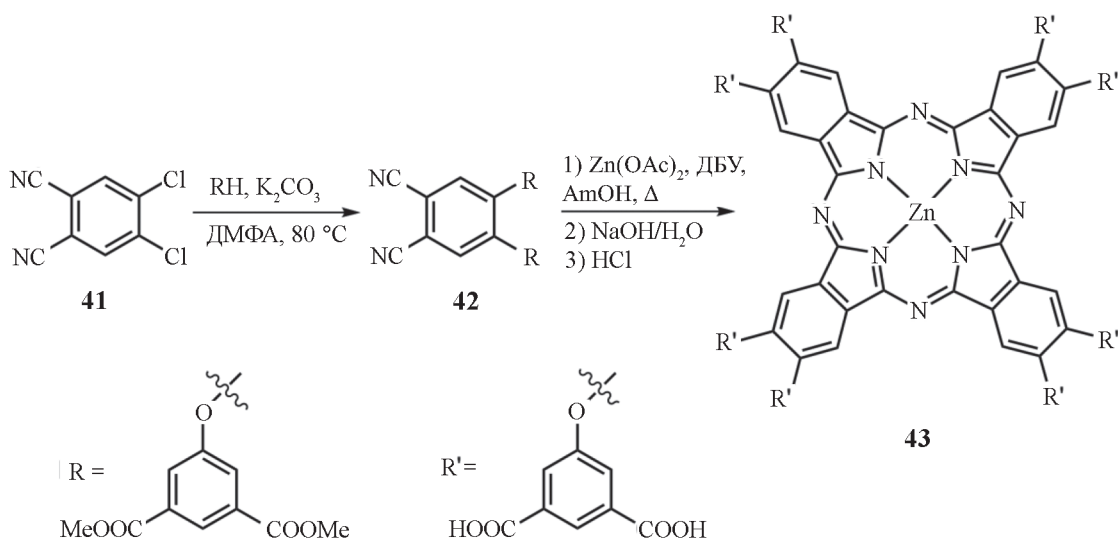
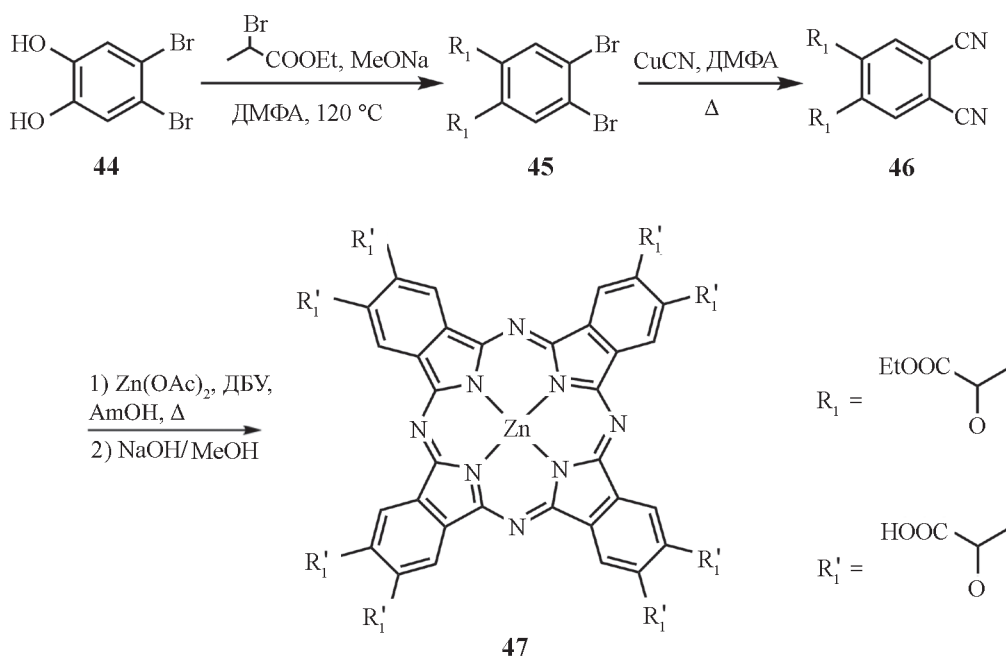


Схема 24



3. Спектроскопия функциональноразмещенных фталоцианинов

Одним из основных методов исследования фталоцианинов и их комплексов с металлами является электронная спектроскопия поглощения. Фталоцианины и их комплексы обладают характерными спектрами поглощения. В качестве примера можно привести электронные спектры поглощения тетра-(*трет*-бутил)замещенного фталоцианината цинка и соответствующего лиганда [8] (рис. 2).

Для комплексов фталоцианинов с металлами характерна интенсивная Q-полоса в видимом или ближнем ИК-диапазоне (650–1000 нм). Этой полосе соответствует переход с орбитали a_{1u} (ВЗМО) на e_g (НСМО). Также вблизи Q-полосы находится менее интенсивный колебательный спутник, обусловленный переходами электронов на выше лежащие уровни над НСМО. В области 350 нм присутствует В-полоса, или полоса Соре, которая обусловлена переходами с орбиталей a_{2u} и b_{2u} на орбиталь e_g .

В спектре лиганда наблюдаются две Q-полосы, что объясняется понижением симметрии молекулы и появлением невырожденных орбиталей b_{2g} и b_{3g} [9].

Наличие заместителей в макрокольце может существенно влиять на положение максимума Q-полосы [8] (табл. 9).

На основании приведенных в табл. 9 данных, можно сделать вывод, что большее влияние на смещение Q-полосы оказывает наличие заместителей в периферическом положении, нежели в пери-

ферическом. При наличии у заместителей взаимодействий с π -системой макрокольца за счет либо π -электронов, либо неподеленной электронной пары происходит существенный сдвиг Q-полосы в красную область [8].

Кроме того, на спектральные характеристики влияет расширение π -системы. Так, например, охарактеризованы тетра-*трет*-бутилзамещенные комплексы кобальта (II) [75] (рис. 3).

При каждом последующем бензоаннелировании (введении следующего бензольного кольца) наблюдается bathochromный сдвиг Q-полосы примерно на 100 нм.

На положение максимума Q-полосы оказывает также незначительное влияние замена иона металла (табл. 10). Это обусловлено преимущественным вкладом тетрапиррольного макрокольца в орбитали комплекса.

4. Особенности фотохимических свойств фталоцианинов

Одной из отличительных особенностей фталоцианинов является их способность генерировать активные метаболиты кислорода (АМК) при облучении [79–81]. АМК – реакционноспособные соединения, нейтральные или заряженные частицы, образованные из молекулярного кислорода в основном (триплетном) состоянии путем окислительно-восстановительных процессов или передачи энергии. Активные метаболиты кислорода разделяют на два типа: свободнорадикальные частицы, такие как супероксид анион-радикал, гидроксильный радикал

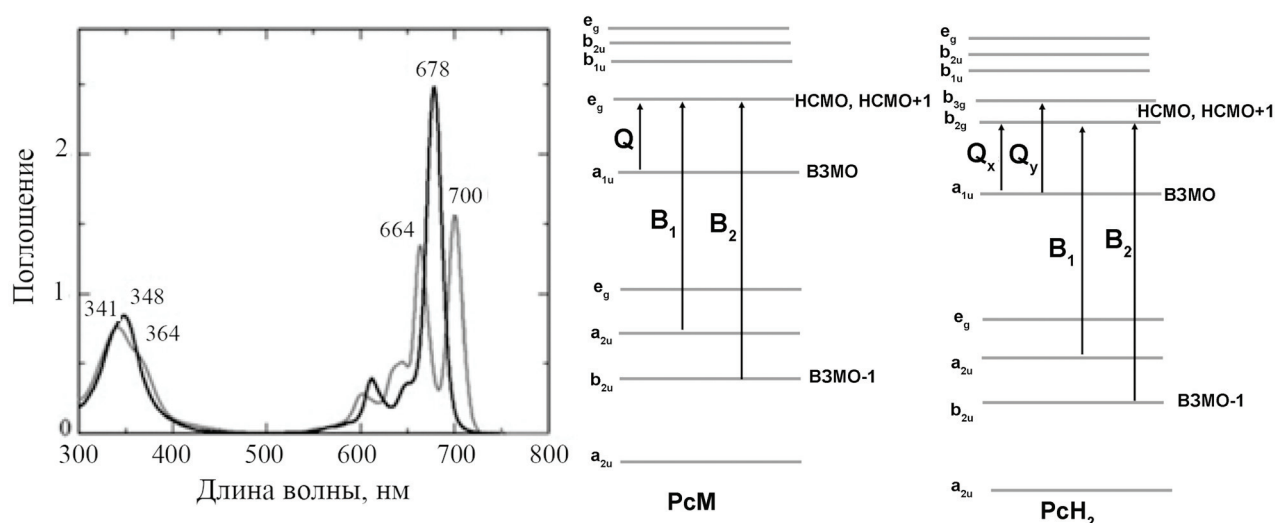


Рис. 2. Слева: электронные спектры поглощения *трет*-бутилзамещенного фталоцианина (серый) и фталоцианината цинка (черный) [8]; справа: схема молекулярных орбиталей с основными электронными переходами для комплекса фталоцианина с металлом и лиганда [65]

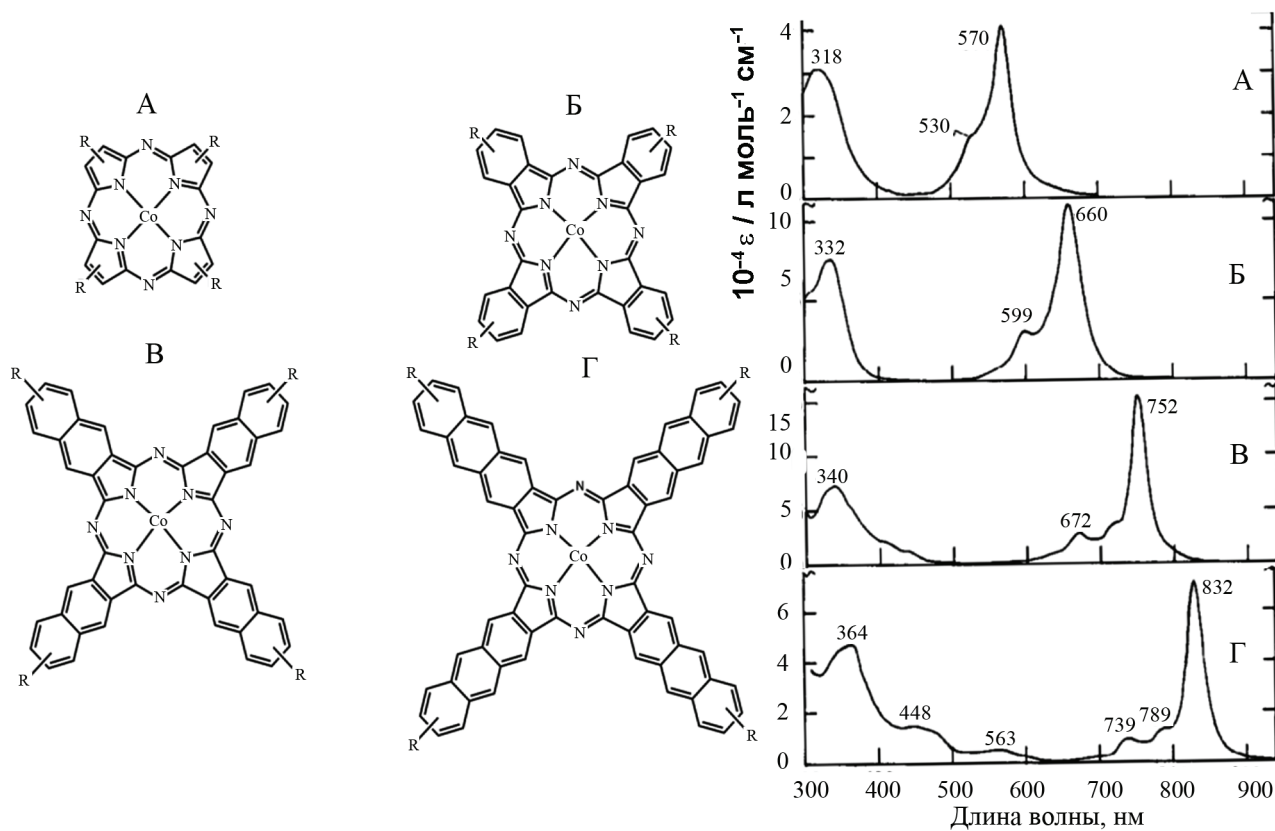


Рис. 3. Структурные формулы тетразапорфирина (А), фталоцианина (Б), нафтоцианина (В) и антракоцианина (Г) кобальта и соответствующие электронные спектры поглощения (R=*трет*-бутил) в пиридине [75]

Т а б л и ц а 9

Положение максимума поглощения Q полосы растворов комплексов замещенных фталоцианинов в различных растворителях

Заместитель	Расположение в макроцикле	Растворитель	Длина волны Q полосы, нм	Ссылка
Н		Пиридин	672	[66]
		ТГФ	665.5	[67]
		ДХМ	671	[68]
		ДМФА	667	[69]
<i>Трет</i> -бутил	Периферическое	Хлороформ	678	[70]
		Толуол	677	
		Бензол	678	[71]
Фенил	Периферическое	Хлорбензол	694	[72]
		1-Хлорнафталин	698	
Нитро	Периферическое	ТГФ	671	[73]
	Непериферическое		669	
Метокси	Периферическое	Хлорбензол	680	[74]
	Непериферическое		707	

Положение максимума поглощения Q полосы растворов фталоцианиновых комплексов в ДМСО

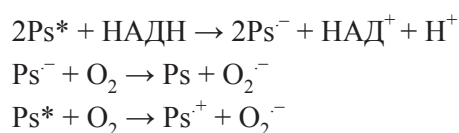
Металл	Q полоса, нм	Ссылка
Zn	672	[76]
Mg	672	[66]
AlCl	680	[77]
GaCl	680	
Lu (асас*)	675	[78]
Eu (асас*)	675	

*асас – ацетилацетонат.

и нейтральные молекулы (синглетный кислород, пероксид водорода). Благодаря этому свойству фталоцианины можно использовать как потенциальные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии [82]. При облучении фотосенсибилизатора инициируются две конкурирующие фотореакции I и II типа (рис. 4) [11].

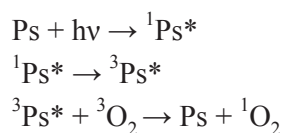
В результате фотопроцесса I типа молекулы фотосенсибилизатора в триплетном состоянии передают энергию биомолекулами из своего окружения и восстанавливаются до анион-радикала, после чего происходит передача электрона молекулярному кислороду с образованием супероксид анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) (схема 25). Появление частицы $O_2^{\cdot-}$ инициирует дальнейшее образование АМК внутри клеток. АМК взаимодействуют с липидами мембран органелл опухолевых клеток с образованием продуктов окисления, дестабилизацией и последующим разрушением клетки [83–85].

С х е м а 25



Во время фотопроцесса II типа происходит переход фотосенсибилизатора в возбужденное триплетное состояние, в результате которого энергия передается непосредственно молекулярному кислороду в основном триплетном состоянии. Таким образом, образуется синглетный кислород (схема 26), обладающий чрезвычайно сильными окислительными свойствами [86].

С х е м а 26



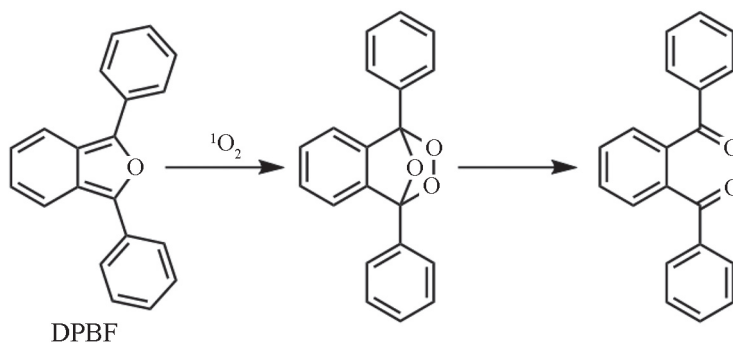
Предполагается, что механизм II типа является наиболее важным процессом, определяющим эффективность ФДТ. Тем не менее, соотношение вклада обоих механизмов зависит от многих факторов, в том числе от концентрации кислорода, диэлектрической проницаемости ткани ν и pH, а также природы фотосенсибилизатора. По мере уменьшения концентрации кислорода начинает преобладать механизм первого типа [87].

Для того чтобы оценить эффективность фотосенсибилизатора, требуется определить значение квантового выхода генерации синглетного кислорода Φ_{Δ} . Для этого применяют методы прямого и косвенного определения квантовых выходов.

Одним из прямых и селективных методов является эмиссионная спектроскопия. При значительной концентрации 1O_2 в газовой фазе можно зарегистрировать сигналы при длинах волн 1270, 762 и 634 нм. Преимуществом этого метода является то, что различные возбужденные формы кислорода могут быть обнаружены в присутствии других молекул в широком диапазоне давления. Этот метод часто используется для исследования генерации синглетного кислорода в растворах [88].

Количественно определить синглетный кислород можно при использовании химической «ловушки» – соединения, которое селективно вступает в реакцию с синглетным кислородом. Метод основан на том, что в качестве анализа выступает не синглетный кислород, а продукт его взаимодействия с «ловушкой». При выборе химической «ловушки» необходимо учитывать определенные критерии: «ловушка» должна быть специфичной по отношению к синглетному кислороду, в результате реакции не должно появляться побочных компонентов, усложняющих реакцию, а кроме того, ловушка не должна участвовать в процессе генерации синглетного кислорода [89].

Схема 27



Наиболее распространенной химической «ловушкой» является 1,3-дифенилизобензофуран (DPBF), имеющий характерную полосу поглощения при 413 нм, который вступает в реакцию Дильса – Альдера с синглетным кислородом (схема 27).

При окислении синглетным кислородом нарушается ароматическая система изобензофурана. Образуется эндопероксид, распадающийся по реакции *ретро*-Дильса – Альдера до

o-бензоилбензофенона, который не имеет полос поглощения при 415 нм, что было характерно для исходного 1,3-дифенилизобензофурана [90]. В регистрируемых электронных спектрах поглощения протекание этого процесса выглядит как постепенное падение интенсивности максимума поглощения при 415 нм (рис. 5.).

В качестве стандартов используют соединения с известным квантовым выходом. Зачастую такие

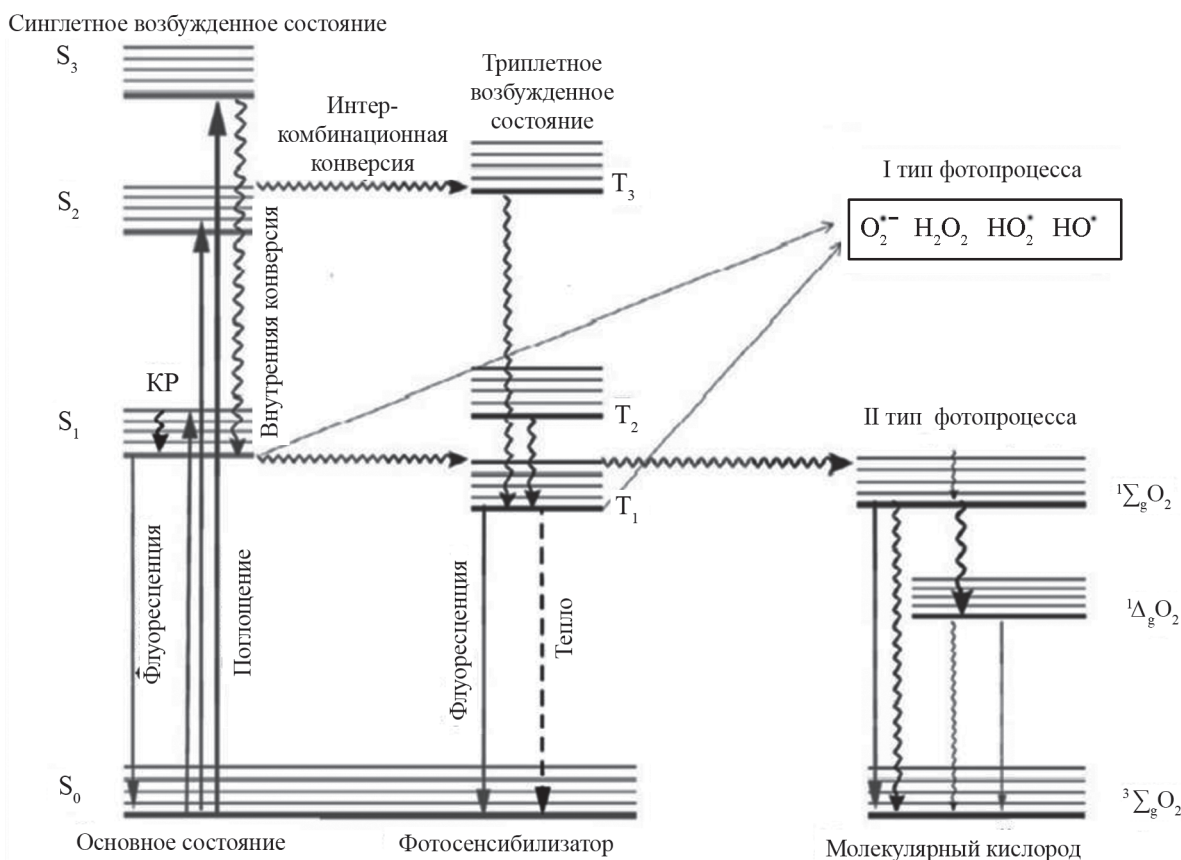


Рис. 4. Фотофизические и фотохимические процессы, проиллюстрированные модифицированной диаграммой Яблонского: фотосенсибилизатор в синглетно-возбужденном (S_1) состоянии претерпевает интеркомбинационную конверсию в возбужденное триплетное состояние (T_1) и затем генерировать АМК; КР – колебательная релаксация [11]

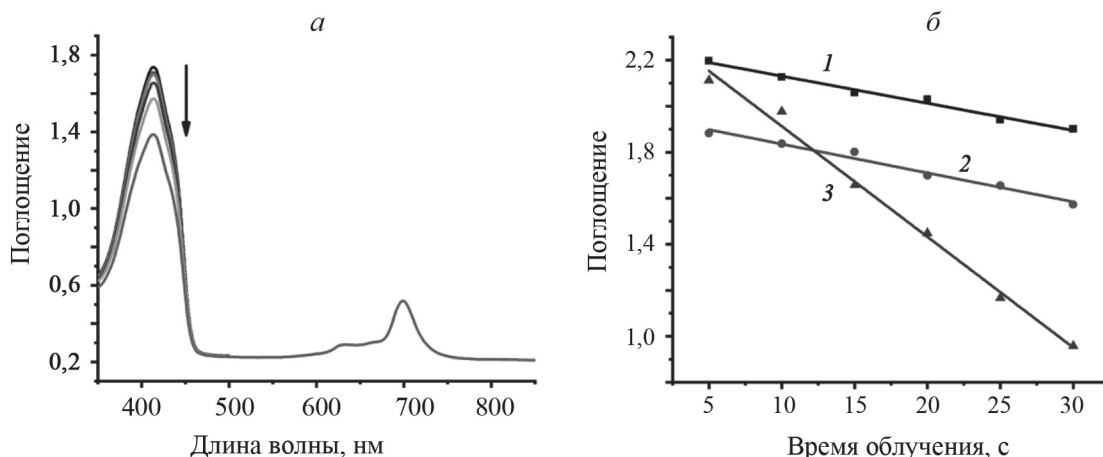


Рис. 5. Уменьшение интенсивности поглощения DPBF под действием облучения в течение 5, 10, 15, 20, 25, 30 с в присутствии комплекса фталоцианина (а); линейные аппроксимации зависимостей интенсивности поглощения химической «ловушки» при 413 нм от времени облучения: 1 – Cl₈PcLuOAc, 2 – Cl₁₆PcLuOAc, 3 – PcZn (б) [95]

соединения представляют собой органические или металлоорганические красители с сильно сопряженными системами: метиленовый синий (Φ_Δ = 0,52 в этаноле), бенгальский розовый (Φ_Δ = 0,76 в D₂O), фталоцианинат цинка (Φ_Δ = 0,56 в ДМФА, 0,53 в ТГФ) (рис. 6) [91–93].

Квантовый выход синглетного кислорода рассчитывается по формуле [94]:

$$\Phi_{\Delta} = \Phi^{\text{ref}} \times \frac{k}{k^{\text{ref}}} \times \frac{1 - 10^{-A^{\text{ref}}}}{1 - 10^{-A}},$$

где Φ^{ref} – известный выход синглетного кислорода, сенсibilизированного стандартом, *k* – константа скорости распада химической ловушки в смеси с измеряемым фотосенсibilизатором, *k*^{ref} – константа скорости распада химической «ловушки» в смеси со стандартом, *A* и *A*^{ref} – поглощение исследуемого фотосенсibilизатора и стандарта при длине волны возбуждения [94].

Скорость деградации химической «ловушки» определяется как тангенс угла наклона зависимости значения оптической плотности в максимуме поглощения химической «ловушки» от времени облучения (рис. 6) [91, 94].

5. Применение фталоцианинов в фотокатализе

Большое внимание исследователей привлекает тематика очистки воды от производственных отходов. Благодаря способности фталоцианинов генерировать АМК они могут быть перспективными фотокатализаторами фотоокисления различных загрязняющих веществ [96–98].

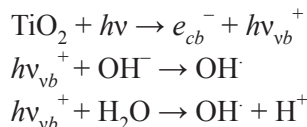
В фотокаталитических реакциях часто используют наноматериалы, модифицированные фталоцианинами, в частности диоксид титана(IV). При облучении наночастицы TiO₂ образуются электроны и дырки, которые при взаимодействии с частицами из окружающей



Рис. 6. Структурные формулы стандартов для метода химической «ловушки» [91–93]

среды (кислород, вода, гидроксид-анион) образуют АМК [99, 100] (схема 28).

С х е м а 28

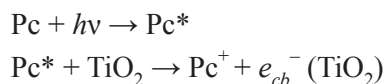


Возможно также взаимодействие заряженных частиц, генерируемых оксидом титана, непосредственно с целевой органической молекулой.

Однако область поглощения TiO_2 находится в области УФ-излучения, что ограничивает его применение как катализатора для фотохимической деградации загрязнителей и красителей. Для решения этой проблемы прибегают к модификации наноматериала с помощью фталоцианинов, поглощающих свет в видимой и ближней ИК-областях [101].

При поглощении фотонов молекула фталоцианина переходит в возбужденное состояние и способна передать свою энергию TiO_2 , который затем вступает в реакцию с кислородом (рис. 7, схема 29).

С х е м а 29



Оксид титана(IV), модифицированный трикарбоксимонамидом фталоцианина алюминия гидроксида [102], при облучении видимым светом, показывает высокие результаты деградации тиофенола и 4-хлорфенола, однако для ЭДТА, щавелевой кислоты и гидрохинона это соедине-

ние оказывается неэффективным (табл. 11). Получен фотокатализатор для очистки от органических загрязнителей окружающей среды на основе оксида титана(IV), модифицированный фталоцианином железа(III) [103]. Проведенные эксперименты показали значительное увеличение скорости деградации исследуемых органических веществ в присутствии $\text{TiO}_2/\text{PcFe(III)}$ в сравнении с немодифицированным TiO_2 . При облучении в течение 1 ч степень деградации *n*-аминобензойной кислоты в присутствии TiO_2 составила 60%, в присутствии модифицированного фотокатализатора – 100%.

6. Биологически активные фталоцианины

Одним из самых перспективных и эффективных методов лечения злокачественных новообразований, а также некоторых кожных заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ). Этот метод основан на использовании трех отдельных компонентов: фотосенсибилизатора (ФС), источника излучения и молекулярного кислорода, растворенного в биологических тканях [104].

В сравнении с обычными методами лечения новообразований, такими как химиотерапия, радиотерапия, хирургическое вмешательство, ФДТ обладает рядом преимуществ. Этот метод является неинвазивным и селективным, что обеспечивается избирательным накоплением предварительно введенного фотосенсибилизатора и локальным воздействием лазерного облучения определенной длины волны. Проведение процедуры не требует наркоза и длительного периода реабилитации [105].

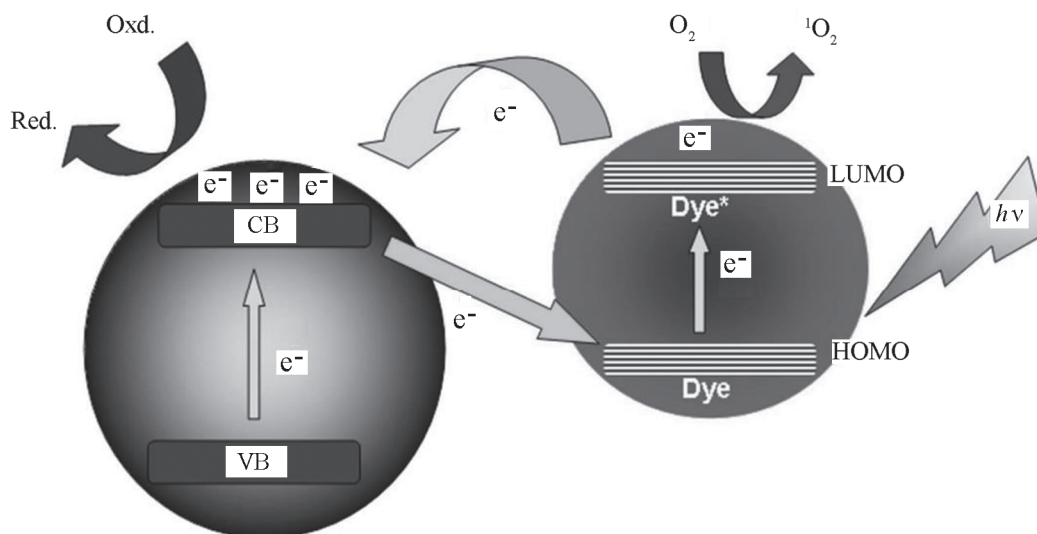


Рис. 7. Электронные взаимодействия между TiO_2 и фталоцианином при облучении [101]

Т а б л и ц а 11

Соединение	Степень разложения, %
Тиофенол	100
Фенол	47.7
Гидрохинон	67.1
4-Хлорфенол	98
Бензохинон	0
ЭДТА	0
Щавелевая кислота	0

Процедура ФДТ состоит из следующих этапов: введение фотосенсибилизатора в пораженный участок ткани, накопление в клетках опухоли, облучение лазером [83, 106, 107]. При облучении (600–800 нм) фотосенсибилизатор продуцирует активные метаболиты кислорода (АМК), которые в дальнейшем атакуют клетки опухоли (рис. 8) [83, 108].

Для максимальной эффективности процедуры длина волны лазера должна соответствовать максимуму основной полосы поглощения применяемого соединения-фотосенсибилизатора. Важным параметром в противоопухолевой ФДТ является глубина проникновения света в ткани (рис. 9) [109].

Гемоглобин имеет две интенсивных полосы поглощения при 582 и 808 нм. С другой стороны, область более длинных волн (более 850 нм) менее эффективна для фотодинамической терапии из-за тепловых эффектов, вызванных быстрыми безызлучательными переходами, а также поглощения воды (более 1000 нм) [110]. Следова-

тельно, фотосенсибилизаторы, поглощающие в области красного или ближнего инфракрасного излучения (между 650 и 850 нм) имеют наибольший потенциал, так как в этом случае происходит наиболее эффективное проникновение в ткани.

«Идеальный» фотосенсибилизатор должен обладать следующими характеристиками [111]:

- растворимость в воде;
- фотохимическая стабильность;
- высокие выходы генерации синглетного кислорода;
- отсутствие агрегации в водных растворах.

На сегодняшний день существуют несколько поколений фотосенсибилизаторов для ФДТ на основе порфиринов, хлоринов и их аналогов. Одним из первых препаратов на основе порфирина является Фотофрин [112]. Клиническое применение Фотофрина (рис. 10) ограничено множеством недостатков, в основном связанных с его сложным химическим составом (смесь олигомеров), накоплением в коже, что вызывает высокую светочувствительность,

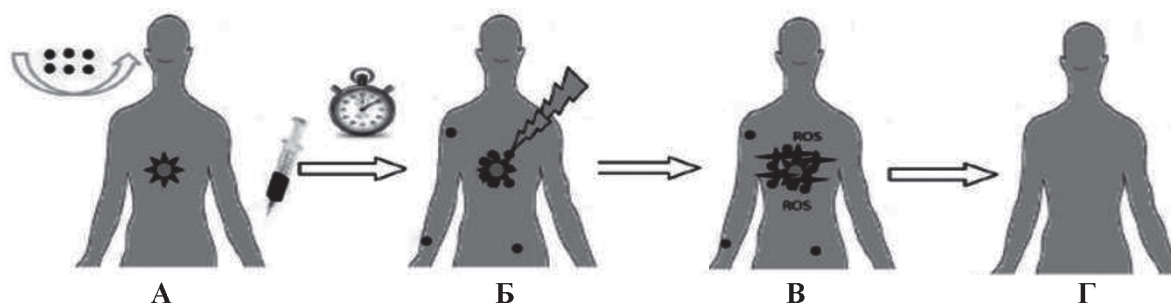


Рис. 8. Схематичное изображение стадий проведения ФДТ: А – введение фотосенсибилизатора в организм; Б – накопление фотосенсибилизатора в опухоли, диагностика опухоли; В – облучение пораженного участка; Г – апоптоз/некроз опухоли [83, 108]

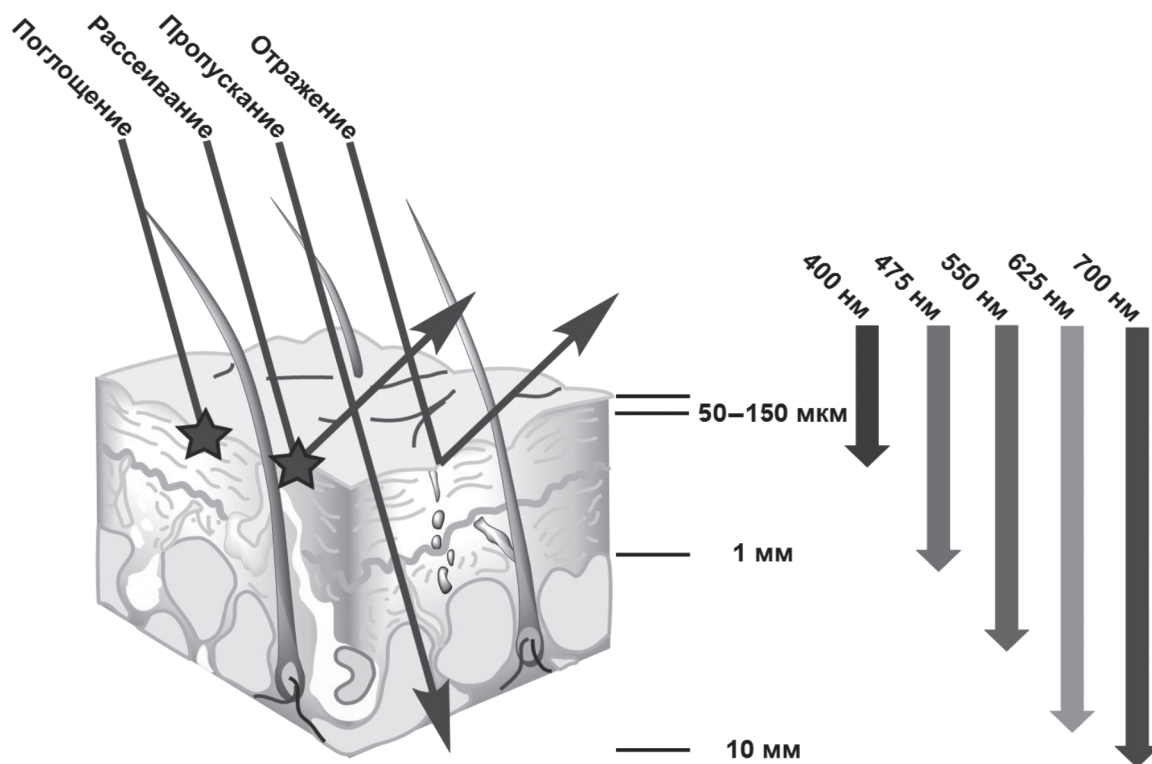


Рис. 9. Глубина проникновения света в ткани в зависимости от длины волны [11]

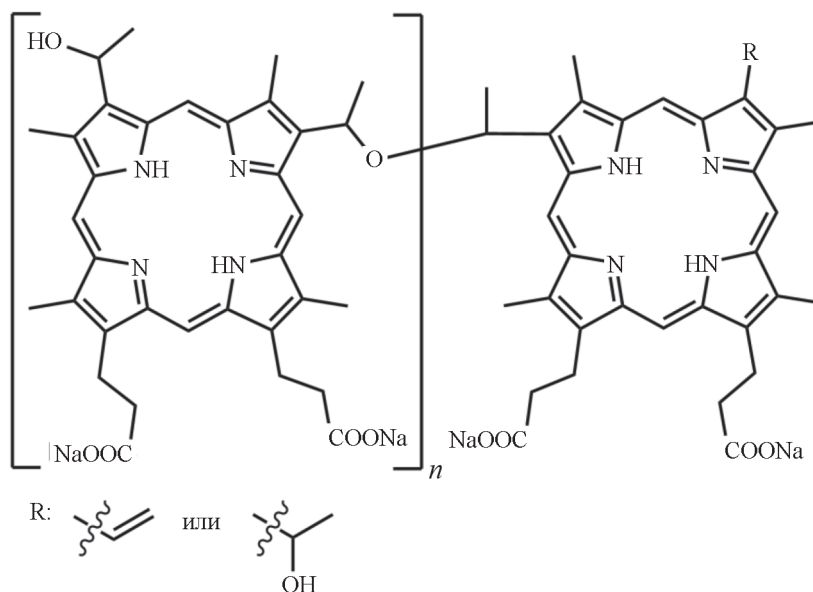


Рис. 10. Структурная формула Фотофрина [112]

и его низким коэффициентом поглощения при длине волны 630 нм. Для решения этих проблем разработаны новые фотосенсибилизаторы на основе фталоцианинового каркаса, содержащего диамагнитный металл в их полости [113]. Фотолон, являющийся комплексом натриевой

соли хлорина еб (рис. 11) и поливинилпирролидона, обладает максимумом поглощения, смещенным в красную область относительно производных порфирина [114]. Однако производство хлорина еб является дорогостоящим процессом, так как его получают выделением

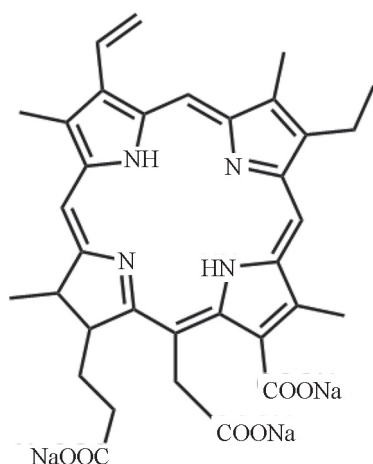


Рис. 11. Структурная формула натриевой соли хлорина е6 [114]

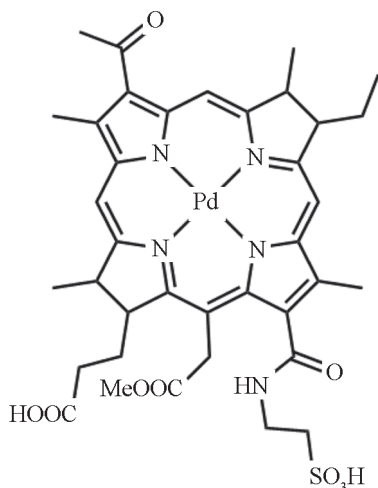


Рис. 12. Структурная формула препарата «Тукад» [115]

из цианобактерий. Кроме того, его очистка представляет собой трудоемкий процесс, поскольку в природном сырье существуют другие типы хлоринов, являющиеся менее активными фотосенсибилизаторами.

На основе палладиевого комплекса бактериохлорина создан препарат «Тукад» (рис. 12), обладающий интенсивным максимумом поглощения при 762 нм. Этот препарат одобрен для лечения рака предстательной железы [115].

К перспективным фотосенсибилизаторам можно отнести соединения на основе фталоцианинов. Они являются сравнительно дешевыми в получении, а благодаря особенностям их молекулярной структуры, прежде всего наличию в молекуле мостиковых атомов азота, их поглощение смещено в красную область спектра, где прозрачность биологических тканей выше, что

расширяет терапевтические возможности метода [116].

На основе сульфозамещенного фталоцианина алюминия создан отечественный препарат «Фотосенс» (рис. 13), который прошел клинические испытания, показавшие довольно высокую терапевтическую эффективность по отношению к различным видам пораженных тканей. «Фотосенс» поглощает в красном спектральном диапазоне с максимумом при 675 нм [117].

В ряду зарубежных фотосенсибилизаторов ряда фталоцианинов следует отметить фталоцианин кремния «Pc 4» (рис. 13), содержащий в аксиальных положениях одну гидроксильную группу и одну диметил(3-диметиламино-пропил)силокси-группу. Этот препарат с максимумом поглощения при 680 нм применяется для лечения рака молочной железы, головы и шеи, саркомы, лимфомы, рака кожи [118].

Фталоцианины цинка отличаются высокой устойчивостью к окислению и фотодеструкции. Благодаря этому они рассматриваются в качестве перспективных материалов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.

Показано, что фталоцианинаты цинка ZnPc преимущественно локализуются в митохондриях, лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме, плазматической мембране и аппарате Гольджи [119] (рис. 14).

Предложена серия комплексов эрлотиниб – фталоцианинат Zn(II), а также конъюгатов фталоцианин Zn(II) – кумарин (рис. 15) [120, 121].

Эрлотиниб – низкомолекулярный противоопухолевый препарат, способный воздействовать на АТФ-связывающий домен EGFR, избыточно экспрессируемый в раковых клетках, а 7-гидроксикумарин является противоопухолевым средством, способным ингибировать пролиферацию клеток за счет уменьшения высвобождения циклина D1, избыточно экспрессируемого при многих типах рака [123].

Получена серия конъюгатов с фталоцианином цинка, в которых целевой фрагмент эрлотиниба связан в положении α с помощью олиго-этиленгликолевого спейсера. Изучено влияние как длины линкера (олигоэтиленгликолевой цепи), так и положений замещения (α или β) во фталоцианиновом макрокольце [121]. Фотодинамическую активность *in vitro*, а также специфическое средство ряда конъюгатов эрлотиниб – фталоцианин Zn(II), соединений **53–58** (рис. 16), оценивали по отношению к клеточной линии Нер-G2 (линия клеток, экспрессирующих EGF). Исследуемые

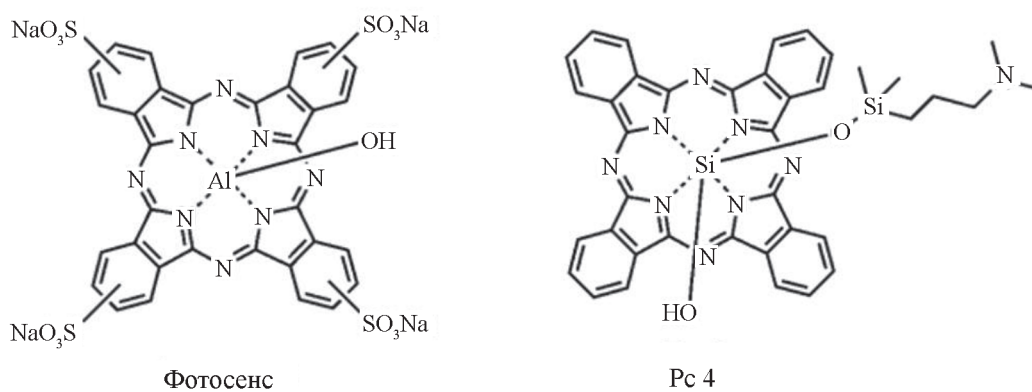


Рис. 13. Строение фотосенсибилизаторов «Фотосенс» и «Pc 4» [117, 118]

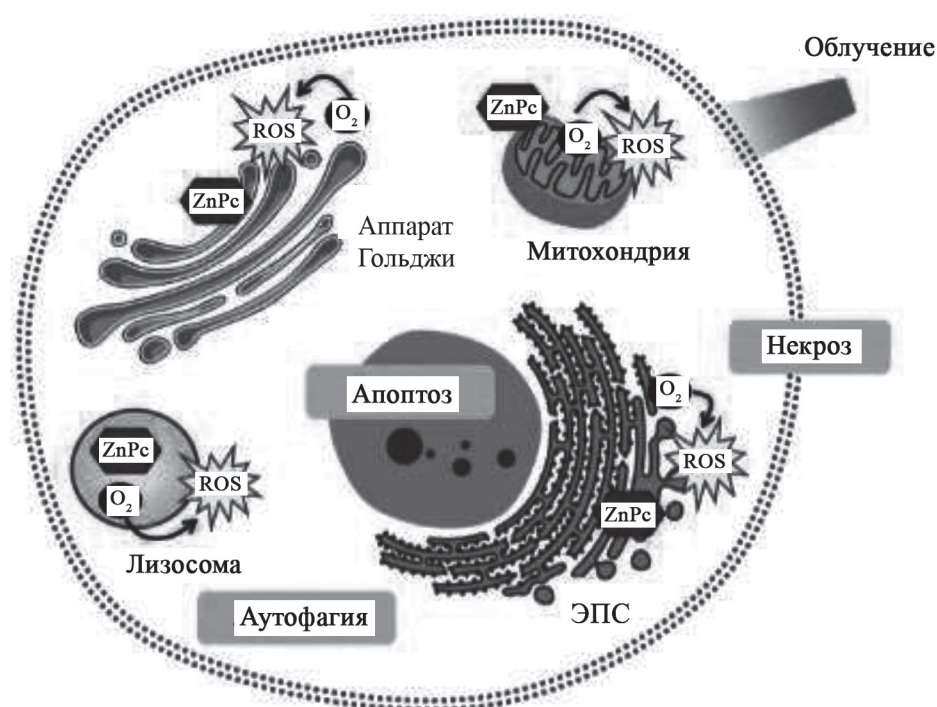


Рис. 14. Основные внутриклеточные области локализации фталоцианинов цинка. После облучения ZnPc способствуют выработке АМК, которые запускают различные фототоксические клеточные реакции [119]

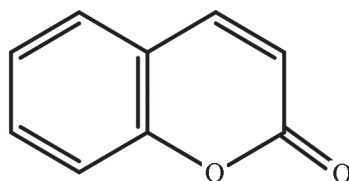


Рис. 15. Структурная формула кумарина [122]

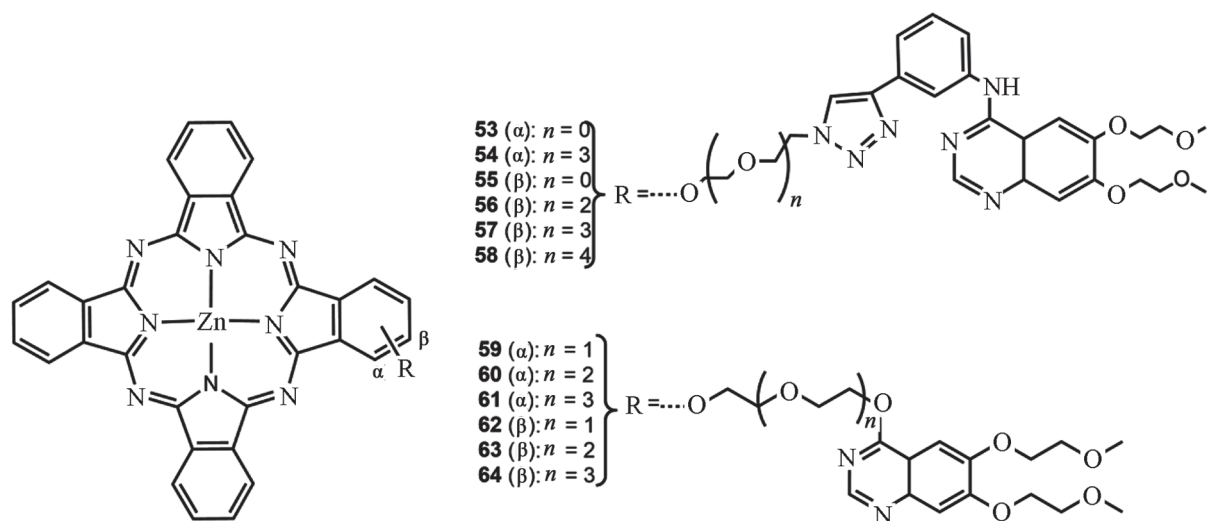


Рис. 16. Структуры комплексов цинка 53–64 [124]

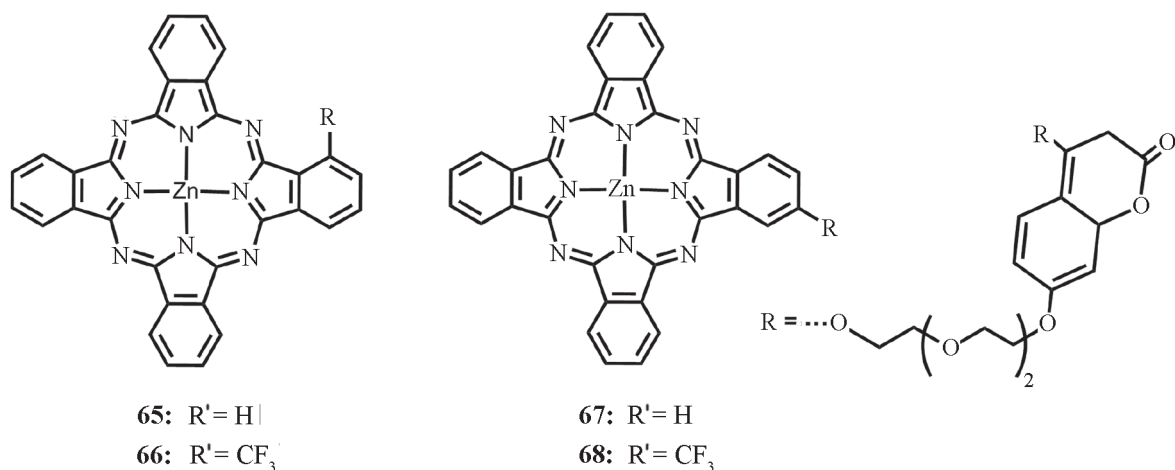


Рис. 17. Цинковые комплексы 65–68 [125]

комплексы не проявили темновой цитотоксичности, однако продемонстрировали высокую фотоцитотоксичность в диапазоне $IC_{50} = 12,44\text{--}91,77$ нМ. Можно отметить, что α -замещение привело к более высокой фототоксичности соединений **53** и **54** (IC_{50} $9,61 \pm 2,49\text{--}44,50 \pm 3,28$ нМ) по сравнению с β -замещенными соединениями **55–58** (IC_{50} $33,97 \pm 3,97\text{--}91,77 \pm 10,58$ нМ), а при увеличении длины цепи олигоэтиленгликоля **53–58** фотоцитотоксичность значительно снизилась. Присутствие фрагмента эрлотиниба увеличило накопление в клетках и специфичность для линий раковых клеток Her-G2 по сравнению с фибробластами легких эмбриона человека (HELFL), характеризующимися низкой экспрессией EGFR [124].

Получена серия из четырех конъюгатов фталоцианина цинка(II) с кумарином, связанных

через триэтиленгликолевый линкер (рис. 17) [125]. Все комплексы проявили низкую склонность к агрегации и высокое поглощение клетками, а также высокую фотоцитотоксичность в отношении клеточной линии Her-G2 со значениями IC_{50} в диапазоне $(0,014 \pm 0,0021) - (0,044 \pm 0,0087)$ мМ. Комплекс **65** также показал значительную цитотоксичность ($IC_{50} = 4,43$ мМ), демонстрируя двойной эффект благодаря совместному действию двух противоопухолевых компонентов [125].

Среди препаратов, одобренных или проходящих клинические испытания, для фотодинамической терапии есть цинковые комплексы – фталоцианин, β -тетразамещенный ZnPc (рис. 18) [126].

Активно развивается антибактериальная фотодинамическая терапия (АФДТ), незаменимая в

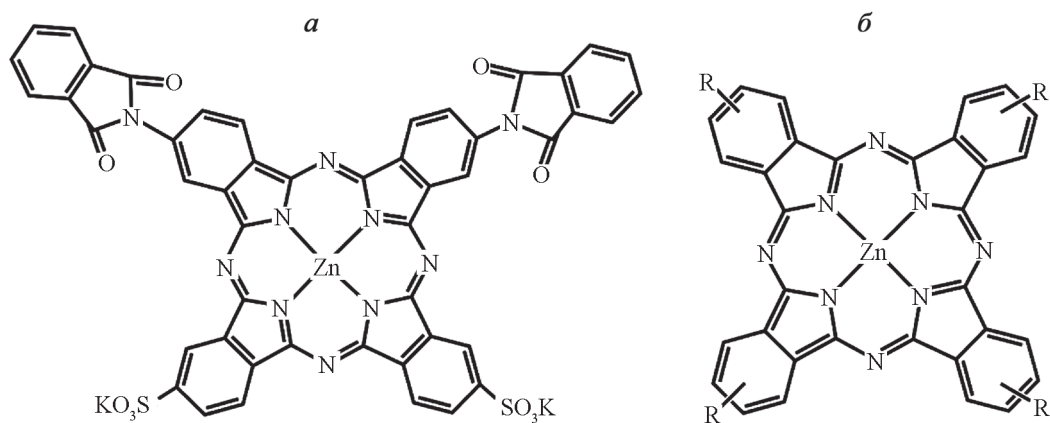


Рис. 18. Одобренные для ФДТ фотосенсибилизаторы на основе фталоцианинов цинка:
а – фоточианин, б – β-тетразамещенный ZnPc [126]

случае лечения заболеваний, вызванных бактериями, резистентными к антибиотикам. Механизм действия АФДТ схож с ФДТ и основан на использовании фотосенсибилизаторов в качестве источника АМК. Основной мишенью в АФДТ является клеточная мембрана бактерии [127] – за счет своей липофильности фотосенсибилизатор локализуется в липидном бислое клетки. При облучении вырабатываются АМК, которые окисляют двойные связи ненасыщенных жирных кислот [128], что приводит к изменению текучести мембраны и гибели бактерии [129].

Цинковые комплексы фталоцианинов – перспективные кандидаты в антибактериальной

фотодинамической терапии. Например, на виды бактерий *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* (грамположительные) и *Escherichia coli* (грамотрицательные) оказывают действие конъюгаты состава CS-ZnPc и PEI-ZnPc (рис. 19). Оба полимера содержат большое число свободных аминогрупп, способных приобретать положительный заряд при физиологическом значении pH. Это свойство позволяет им взаимодействовать в водной среде с мембранами микробных клеток. Таким образом, эти полимеры могут быть использованы для доставки лекарств, улучшая растворимость и связывание с микроорганизмами [130].

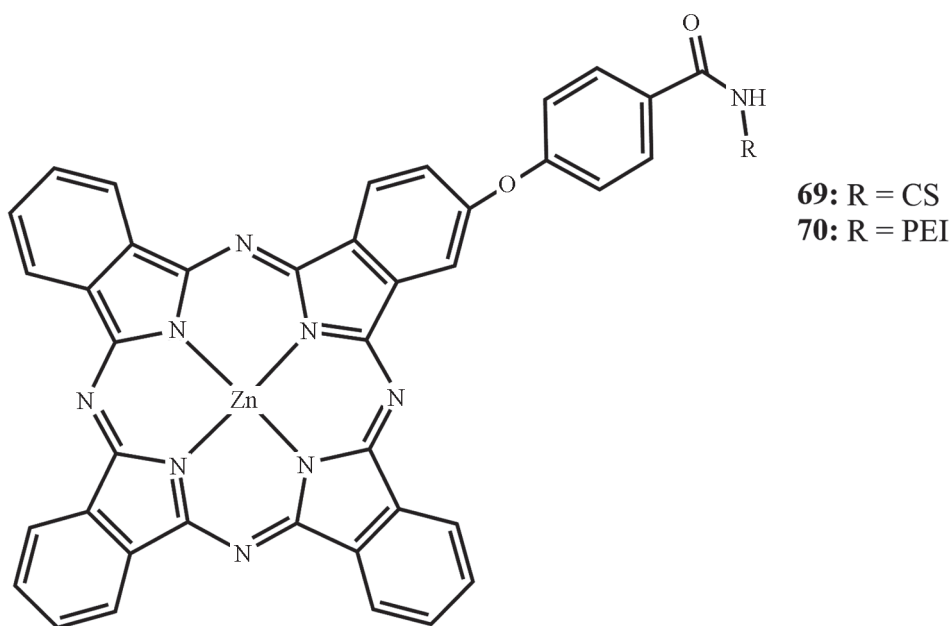


Рис. 19. Структура конъюгатов CS-ZnPc (69) и PEI-ZnPc (70) [130]

Т а б л и ц а 12

Соединение	Вид бактерии		
	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
CS-ZnPc	0,48 нмоль/10 ⁶	0,38 нмоль/10 ⁸	0,80 нмоль/10 ⁸
PEI-ZnPc	0,44 нмоль/10 ⁶	0,55 нмоль/10 ⁸	0,94 нмоль/10 ⁸

Способность CS-ZnPc и PEI-ZnPc связывать микробные клетки определяли в клеточных колониях *C. albicans* (~10⁶ КОЕ/мл), *S. aureus* (~10⁸ КОЕ/мл) и *E. Coli* (~10⁸ КОЕ/мл) в физиологическом растворе с фосфатным буфером (рН 7,4). В табл. 12 представлены данные по антибактериальной активности.

Наблюдаемая эффективность этих конъюгатов обусловлена в основном различиями в проницаемости барьеров между грамположительными и грамотрицательными бактериями. Известно, что грамположительные бактерии более чувствительны к фотодинамической инактивации. У грамотрицательных бактерий устойчивость к действию фталоцианинов обусловлена наличием внешней оболочки высокоорганизованной внешней мембраны.

Магний является «легким» атомом, поэтому его фталоцианиновые комплексы часто характеризуются интенсивной флуоресценцией, которая используется при разработке флуоресцентных сенсоров. Магниево-фталоцианиновые комплексы, как и комплексы цинка, способны генерировать синглетный кислород, и по этой причине они могут использоваться при лечении рака или бактериальных инфекций. Но по сравнению с цинковыми комплексами выходы генерации синглетного кислорода для этих соединений гораздо ниже. Фталоцианинаты магния используются преимущественно в качестве ярких флуорофоров [48].

Для повышения фотодинамической активности MgPc рассматривают включение фталоцианина магния в природные и химически модифицированные циклодекстрины (CD). Такие включения применяются для улучшения солюбилизации, поскольку гидрофобный фталоцианин магния плохо растворим в большинстве органических растворителей и практически не растворим в воде.

Незамещенный фталоцианин магния проявил мощную фотосенсибилизирующую активность, снижая жизнеспособность раковых клеток примерно до 33% после трехминутного облучения. Комплекс γ -CD-MgPc обладает более высокой активностью, чем свободный MgPc. Он снижает жизнеспособность клеток до 26% после трехми-

нутнего облучения. Это можно объяснить улучшением растворимости MgPc в воде за счет уменьшения агрегации после его инкапсулирования в полость γ -циклодекстрина (рис. 20) [131].

На рис. 21 показаны локализации магниево-фталоцианиновых комплексов в раковых клетках эпидермоидной карциномы кожи. Ни одно из использованных веществ не влияло на структуру клеток. Флуоресцентные изображения показали более высокие значения флуоресценции в случае клеток, инкубированных с γ -CD-MgPc, по сравнению с чистым MgPc, что указывает на повышенное поглощение клетками MgPc после его комплексообразования с γ -CD [131].

Описаны основные преимущества использования фталоцианинового комплекса магния в сенсорах [132]. MgPc демонстрирует повышенную интенсивность флуоресценции и большую устойчивость, поскольку на него не влияют эффекты фотообесцвечивания или выщелачивания. Одним из главных преимуществ соединения является отсутствие токсичности для органических систем [133].

Для соединений магния характерны высокие квантовые выходы флуоресценции. Это приводит к более низким выходам синглетного кислорода, что делает фталоцианины магния менее эффективным для ФДТ [134].

В табл. 13 [134] представлены выходы флуоресценции соединений **71–74**. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что наличие катиона магния способствует увеличению выхода флуоресценции практически в 2 раза (соединения **72** и **74**).

Проведены также исследования фототоксичной активности соединений **ZnPcMe** и **ZnPcS** [135] (рис. 22).

При воздействии цинковых комплексов на грамположительные штаммы *Staphylococcus aureus* наблюдалась полная дезактивация клеток. Однако для грамотрицательных *P. Aeruginosa* соединение ZnPcS показало низкую активность по сравнению с соединением ZnPcMe [135].

Фотосенсибилизатор **Zn-PcChol₈₊** (рис. 23), разработанный в институте «НИОПИК», исполь-

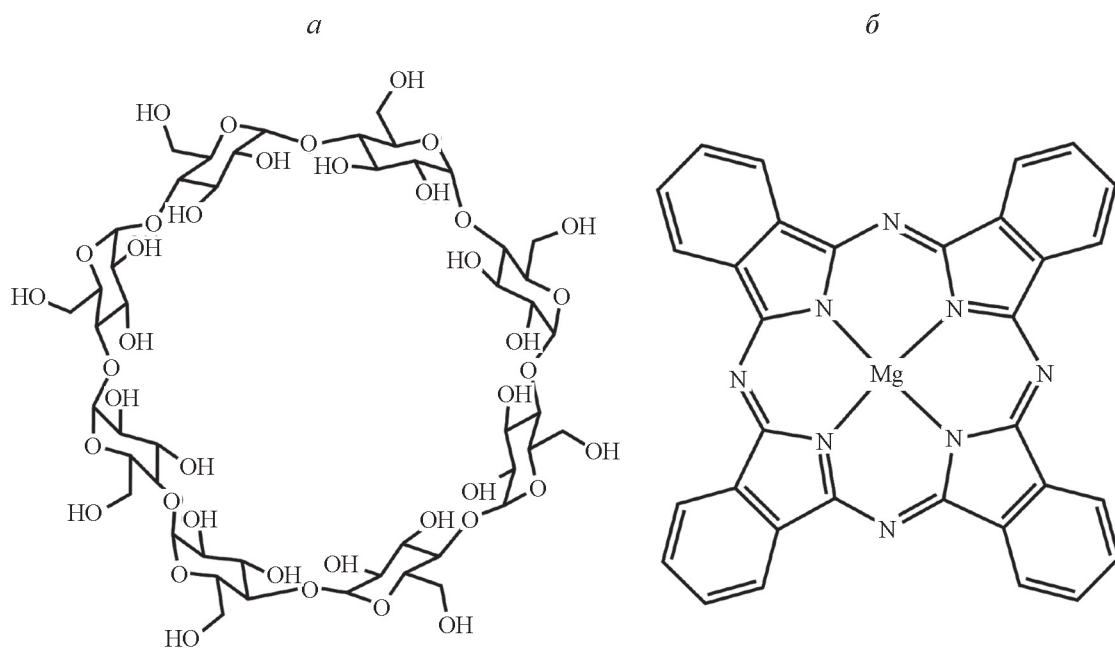
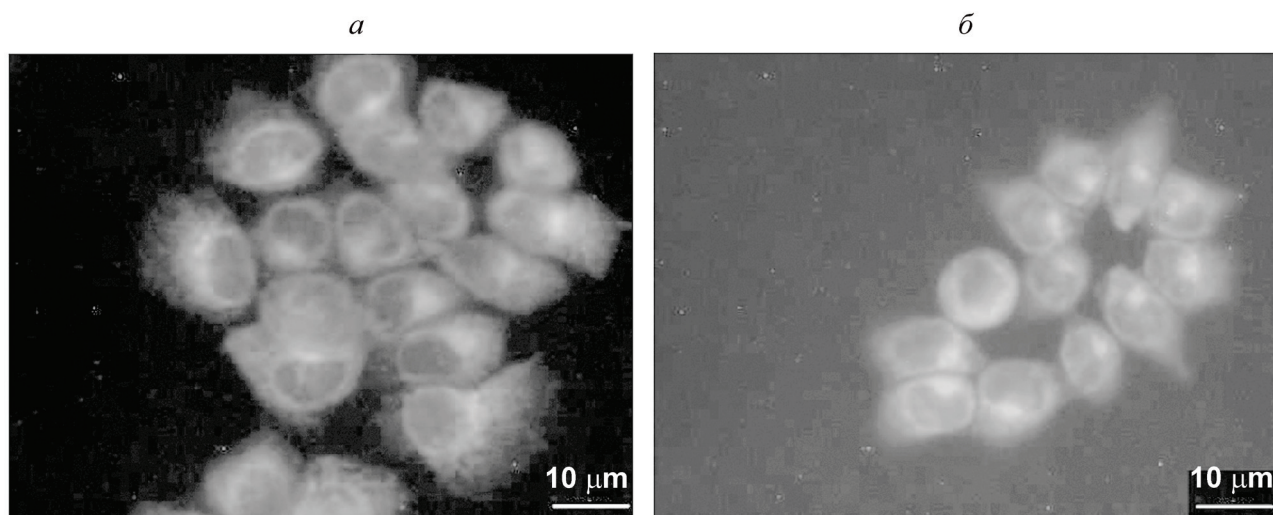
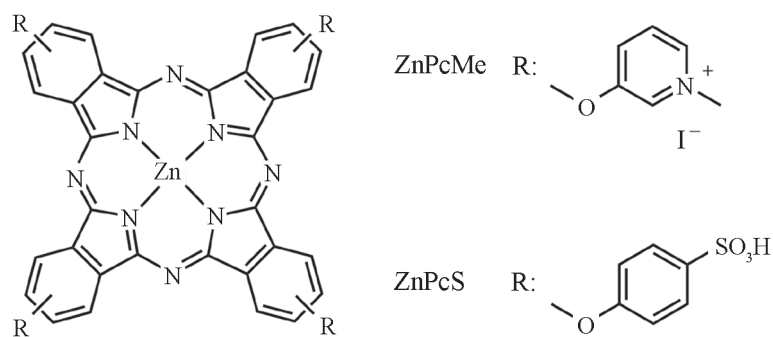
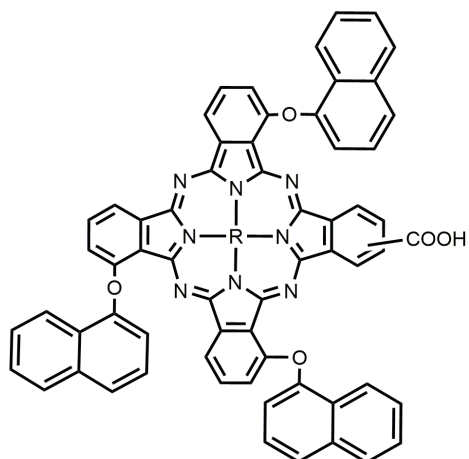
Рис. 20. Структура γ -циклодекстрина (*a*) и фталоцианина магния (*б*) [131]Рис. 21. Изображения, полученные с помощью конфокальной спектроскопии для клеточной линии A431, инкубированных с MgPc (слева) и γ -CD-MgPc IC (справа) [131]

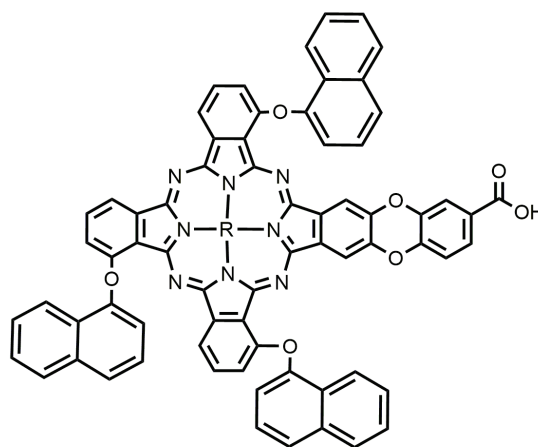
Рис. 22. Строение соединений ZnPcMe и ZnPcS [135]

Таблица 13

Выходы флуоресценции комплексов 71–74 в ТГФ



71: R = 2H
 72: R = Mg



73: R = 2H
 74: R = Mg

Соединение	Выход флуоресценции Φ_f
71	0,16
72	0,23
73	0,10
74	0,21

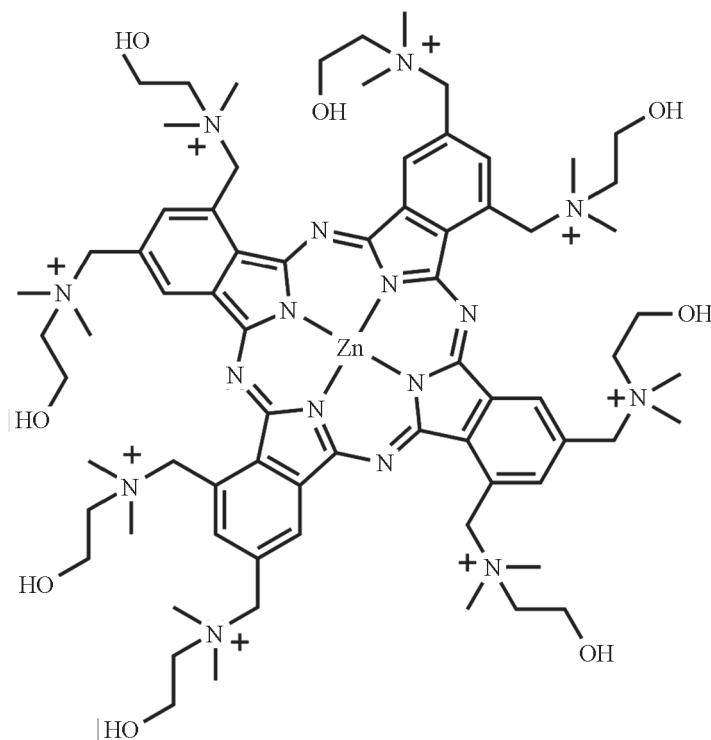


Рис. 23. Структурная формула $Zn-PcChol_8^+$ [136]

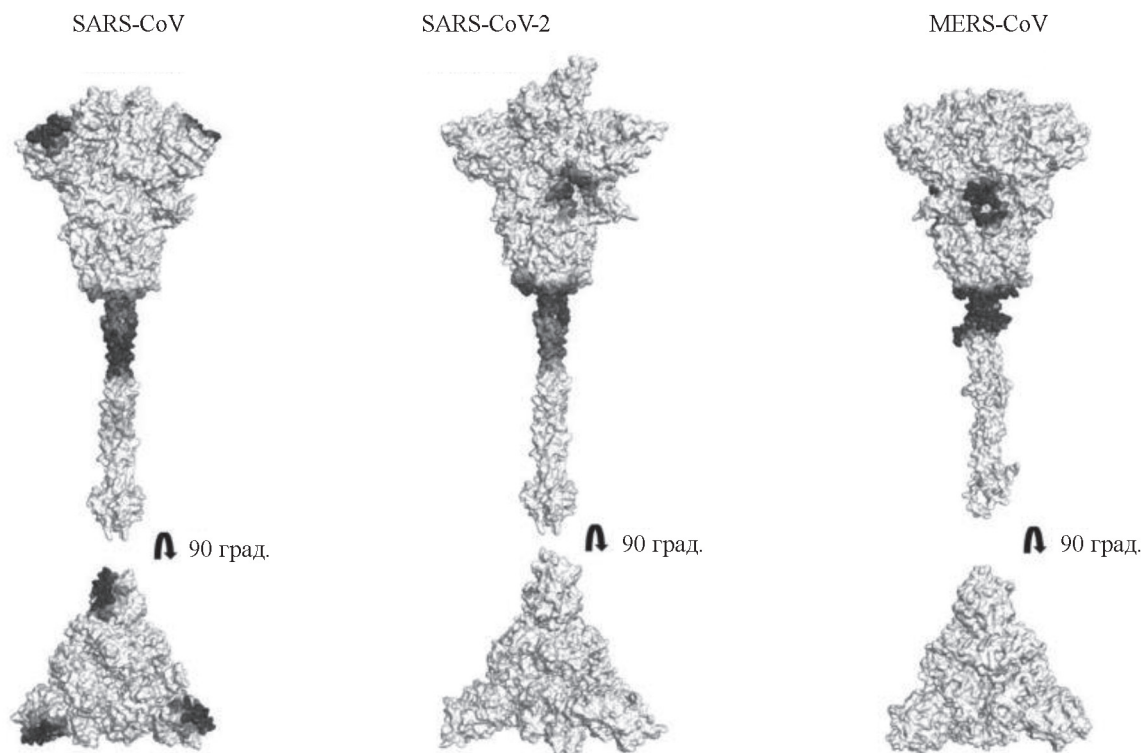


Рис. 24. Фрагменты S-протеинов коронавируса и сайты связывания с $Zn-PcChol_{8+}$ [137, 138]

зуется для инактивации вирусов. Исследовано действие $Zn-PcChol_{8+}$ на вирионы гриппа H5N8. При концентрации фталоцианина 2–4 μM и облучении белым светом в течение 20 мин (мощность лампы 12 Дж/см²) происходит разрушение гликопротеинов на поверхности мембраны и, как следствие, вирус становится неактивным [136]. Проведены исследования действия $Zn-PcChol_{8+}$ на коронавирусы MERS-CoV, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 [137, 138]. Показано, что S-протеины, содержащиеся в коронавирусах, имеют локализованный отрицательный заряд, и благодаря положительно заряженному фотосенсибилизатору

происходит связывание с сайтом за счет электростатических взаимодействий (рис. 24).

Таким образом, фталоцианины являются перспективными фотосенсибилизаторами для ФДТ и АФДТ. Благодаря модификации макроциклического скаффолда липофильными фрагментами можно достичь повышения растворимости комплексов в органических растворителях и увеличения проницаемости в клетки через мембранную оболочку. В свою очередь, введение ионогенных функциональных групп потенциально способно повысить растворимость комплексов фталоцианинов в воде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Urbani M., Ragoussi M.E., Nazeeruddin M.K., Torres T. // *Coordination Chemistry Reviews*. 2019 (<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.10.007>).
2. Cho K.T., Trukhina O., Roldán-Carmona C., Ince M., Gratia P., Grancini G., Gao, P., Marszalek T., Pisula W., Reddy P., Torres T., Nazeeruddin M.K. // *Adv. Energy Mater.* 2017. 7 (7) (<https://doi.org/10.1002/aenm.201601733>).
3. De Saja J.A., Rodríguez-Méndez M.L. // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2005 (<https://doi.org/10.1016/j.cis.2005.03.004>).
4. Nikoloudakis E., López-Duarte I., Charalambidis G., Ladomenou K., Ince M., Coutsolelos A.G. // *Chemical Society Reviews*. 2022 (<https://doi.org/10.1039/d2cs00183g>).
5. Zheng B.De, Ye J., Huang Y.Y., Xiao M.T. // *Biomaterials Science*. 2021 (<https://doi.org/10.1039/d1bm01435h>).
6. Lovell J.F., Lo P.-C. // *Theranostics* 2012. 2 (9) (<https://doi.org/10.7150/thno.5128>).
7. Mikula P., Kalhotka L., Jancula D., Zezulka S., Korinkova R., Cerny J., Marsalek B., Toman P. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2014, 138 (<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.04.014>).

8. Isago H. "Prototypical" Optical Absorption Spectra of Phthalocyanines and Their Theoretical Background, 2015 (https://doi.org/10.1007/978-4-431-55102-7_2).
9. Gouterman M. Optical Spectra and Electronic Structure of Porphyrins and Related Rings // *Porphyrins*. 1978 (<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-220103-5.50008-8>).
10. Huber V., Sengupta S., Würthner F. // *Chem. – A Eur. J.* 2008, 14 (26) (<https://doi.org/10.1002/chem.200800764>).
11. Dąbrowski J.M. Reactive Oxygen Species in Photodynamic Therapy: Mechanisms of Their Generation and Potentiation // *Advances in Inorganic Chemistry*. 2017. Vol. 70. P. 344 (<https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2017.03.002>).
12. Snow A.W. / *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*. 2003. Vol. 17 (<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-092391-8.50009-1>).
13. Sharman W.M., Van Lier J.E. // *ChemInform*. 2004. 35 (17) (<https://doi.org/10.1002/chin.200417264>).
14. Ellis G.P., Romney-Alexander T.M. // *Chem. Rev.* 1987. 87 (4) (<https://doi.org/10.1021/cr00080a006>).
15. Koelsch C.F., Whitney A.G. // *J. Org. Chem.* 1941. 6 (6) (<https://doi.org/10.1021/jo01206a002>).
16. Sakamoto T., Ohsawa K. // *J. Chem. Soc. – Perkin Trans. 1*. 1999. N 16 (<https://doi.org/10.1039/a903345i>).
17. Cristau H.J., Ouali A., Spindler J.F., Taillefer M. // *A Eur. J.* 2005. 11 (8) (<https://doi.org/10.1002/chem.200400979>).
18. Jin S., Cheng G., Chen G.Z., Ji Z. // *J. Porphy. Phthalocyanines* 2005. 9 (1) (<https://doi.org/10.1142/S1088424605000071>).
19. Yamada Y., Nawate K., Maeno T., Tanaka K. // *Chem. Commun.* 2018. 54 (59) (<https://doi.org/10.1039/c8cc04335c>).
20. Hofman J.W., Van Zeeland F., Turker S., Talsma H., Lambrechts S.A.G., Sakharov D.V., Hennink W.E., Van Nostrum C.F. // *J. Med. Chem.* 2007, 50 (7) (<https://doi.org/10.1021/jm061136w>).
21. Ivanov A.V., Svinareva P.A., Zhukov I.V., Tomilova L.G., Zefirov N.S. // *Russ. Chem. Bull.* 2003. 52 (7) (<https://doi.org/10.1023/A:1025693009575>).
22. Martynov A.G., Gorbunova Y.G., Tsvadze A.Y., Sauvage J.P. // *Mendeleev Commun.* 2010. 20 (4) (<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2010.06.019>).
23. Sakakibara Y., Okuda F., Shimobayashi A., Kirino K., Sakai M., Uchino N., Takagi K. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988. 61 (6) (<https://doi.org/10.1246/bcsj.61.1985>).
24. Schareina T., Zapf A., Beller M. // *Chem. Commun.* 2004. 4 (12) (<https://doi.org/10.1039/b400562g>).
25. Iqbal Z., Lyubimtsev A., Hanack M. // *Synlett*. 2008. N 15. 2287 (<https://doi.org/10.1055/s-2008-1078269>).
26. Anbarasan P., Schareina T., Beller M. // *Chem. Soc. Rev.* 2011. 40 (10) (<https://doi.org/10.1039/c1cs15004a>).
27. Martynov A.G., Birin K.P., Gorbunova Y.G., Tsvadze A.Y. // *Macroheterocycles*. 2013. 6 (1). 23–32 (<https://doi.org/10.6060/mhc130221m>).
28. Wohrle D., Eskes M., Shigehara K., Yamada A. // *Synthesis (Stuttg)*. 1993. N 2. 194–196 (<https://doi.org/10.1055/s-1993-25825>).
29. Dokládlová L., Bureš F., Kuzník W., Kityk I.V., Wojciechowski A., Mikysek T., Almonasy N., Ramaiyan M., Padělková Z., Kulhánek J., Ludwig M. // *Org. Biomol. Chem.* 2014. 12 (29) (<https://doi.org/10.1039/c4ob00901k>).
30. George R.D., Snow A.W. // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. 32 (2) (<https://doi.org/10.1002/jhet.5570320219>).
31. Kim J., Lee Y.-Y., Kim B.H., Lee G.-D., Hong S.-S., Park S. // *J. Korean Ind. Eng. Chem.* 2009. 20. P. 46.
32. Hu M., Brasseur N., Zeki Yildiz S., Van Lier J.E., Leznoff C.C. // *J. Med. Chem.* 1998. 41 (11) (<https://doi.org/10.1021/jm970336s>).
33. Toupance T., Ahsen V., Simon J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. 116 (12) (<https://doi.org/10.1021/ja00091a046>).
34. Tonder J.H. van, Marais C., Bezuidenhout B.C.B. // *Arkivoc* 2023. 2023 (7) (<https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.976>).
35. Mitsunobu O. // *Synthesis (Germany)*. 1981 (<https://doi.org/10.1055/s-1981-29317>).
36. Hughes D.L. The Mitsunobu Reaction / *Organic Reactions*. 1992 (<https://doi.org/10.1002/0471264180.or042.02>).
37. Schenk S., Weston J., Anders E. // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. 127 (36) (<https://doi.org/10.1021/ja052362i>).
38. Crucius G., Hanack M., Ziegler T. // *J. Porphy. Phthalocyanines* 2013, 17 (8–9) (<https://doi.org/10.1142/S1088424613500387>).
39. Cook M.J., Heeney M.J. // *Chem. A Eur. J.* 2000. 6(21) ([https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20001103\)6:21<3958::AID-CHEM3958>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20001103)6:21<3958::AID-CHEM3958>3.0.CO;2-Y)).
40. Miyazaki T., Harada A., Maekawa H., Yamamoto Y., Nishiguchi I. // *Synlett*. 2011. N 6 (<https://doi.org/10.1055/s-0030-1259910>).
41. Fu J.H., Lee Y.H., He Y.J., Chan Y.T. // *Angew. Chemie – Int. Ed.* 2015. 54 (21) (<https://doi.org/10.1002/anie.201501507>).
42. Al-Raqa S.Y., Messali M., Al-Refae S., Ghanem B.S., Moussa Z., Ahmed S., El-Khouly M.E., Fukuzumi S. // *Dye. Pigment.* 2011. 91 (2) (<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2011.03.028>).
43. Tsunoda T., Kaku H., Itô S. // *Teimail*. 2005. 123 (123). 1–10.
44. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R. *The Porphyrin Handbook*. 2012. Vol. 11 (<https://doi.org/10.1016/C2009-0-22714-0>).
45. Kuzmina E.A., Dubinina T.V., Borisova N.E., Tarasevich B.N., Krasovskii V.I., Feofanov I.N., Dzuban A.V., Tomilova L.G. // *Dye. Pigment.* 2020. 174 (<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.108075>).
46. Yamamoto S., Dudkin S.V., Kimura M., Kobayashi N. / *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine – Volume 45: Phthalocyanine Synthesis and Computational Design of Functional Tetrapyrroles*, 2019 (https://doi.org/10.1142/9789811201813_0001).

47. Denekamp I.M., Veenstra F.L.P., Jungbacker P., Rothenberg G.A. // *Appl. Organomet. Chem.* 2019. 33 (5) (<https://doi.org/10.1002/aoc.4872>).
48. Karlikova M., Cermakova V., Demuth J., Valer V., Miletin M., Novakova V., Zimcik P. // *Dalt. Trans.* 2019. 48 (18) (<https://doi.org/10.1039/c9dt00381a>).
49. Nombona N., Antunes E., Litwinski C., Nyokong T. // *Dalt. Trans.* 2011. 40 (44) (<https://doi.org/10.1039/c1dt11151e>).
50. Dubinina T.V., Tychinsky P.I., Gorbunova E.A., Belousov S. // *Macroheterocycles*. 2021 (<https://doi.org/10.6060/mhc210232d>).
51. Yıldırım N., Bilgiçli A.T., Alici E.H., Arabacı G., Yarasir M.N. // *J. Mol. Struct.* 2017. 1144 (<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.006>).
52. Lutsenko O.G., Kulinich V.P., Shaposhnikov G.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2003. 73 (9) (<https://doi.org/10.1023/B:RUGC.0000016000.39317.86>).
53. Alvarez-Mico X., Calvete M.J.F., Hanack M., Ziegler T. // *Tetrahedron Lett.* 2006. 47 (19) (<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.029>).
54. Pekbelgin Karaoğlu H.R., Gül A., Koçak M.B. // *Dye. Pigment.* 2008. 76 (1) (<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2006.08.032>).
55. Alzeer J., Vummidi B.R., Roth P.J.C., Luedtke N.W. // *Angew. Chemie – Int. Ed.* 2009. 48 (49) (<https://doi.org/10.1002/anie.200903685>).
56. Dumoulin F., Durmuş M., Ahsen V., Nyokong T. // *Coordination Chemistry Reviews*. 2010 (<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.002>).
57. Lutsenko O.G., Kulinich V.P., Shaposhnikov G.P., Lyubomtsev A.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2004, 74 (2) (<https://doi.org/10.1023/B:RUGC.0000025518.33578.64>).
58. Ворожцов Г.Н., Дмитриева Н.Д., Зелихина В.А., Кузьмин С.Г., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Михаленко С.А., Сенников В.А., Соловьева Л.И., Якунина Т.А. Способ получения субстанции фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии. М., 2004. P. 5.
59. Shoukat Ali R.A., Keshavayya J., Prasanna S., Rajesha and Keerthi Kumar C.T. // *Arch. Appl. Sci. Res.* 2013. 5 (2). P. 189.
60. Lagorio M.G., Dixelio L.E., San Román E.A., Braslavsky S.E. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 1989. 3 (4) ([https://doi.org/10.1016/1011-1344\(89\)80084-3](https://doi.org/10.1016/1011-1344(89)80084-3)).
61. Opris D.M., Nüesch F., Löwe C., Molberg M., Nagel M. // *Chem. Mater.* 2008, 20 (21) (<https://doi.org/10.1021/cm801871t>).
62. Choi C.F., Tsang P.T., Huang J.D., Chan E.Y.M., Ko W.H., Fong W.P., Ng D.K.P. // *Chem. Commun.* 2004. N 19 (<https://doi.org/10.1039/b405868b>).
63. Liu W., Jensen T.J., Fronczek F.R., Hammer R.P., Smith K.M., Vicente M.G.H. // *J. Med. Chem.* 2005. 48 (4) (<https://doi.org/10.1021/jm049375b>).
64. Drechsler U., Pfaff M., Hanack M. // *European J. Org. Chem.* 1999. N 12 ([https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199912\)1999:12<3441::AID-EJOC3441>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3441::AID-EJOC3441>3.0.CO;2-Y)).
65. Nwaji N. *Nonlinear Optical Responses of Targeted Phthalocyanines When Conjugated with Nanomaterials or Fabricated into Polymer Thin Films*, 2019.
66. Edwards L., Gouterman M. // *J. Mol. Spectrosc.* 1970. 33 (2) ([https://doi.org/10.1016/0022-2852\(70\)90040-8](https://doi.org/10.1016/0022-2852(70)90040-8)).
67. Ikeda Y., Konami H., Hatano M., Mochizuki K. // *Chem. Lett.* 1992. 21 (5) (<https://doi.org/10.1246/cl.1992.763>).
68. Nyokong T., Gasyna Z., Stillman M.J. // *Inorg. Chem.* 1987. 26 (7) (<https://doi.org/10.1021/ic00254a025>).
69. Wöhrle D., Schmidt V. // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 1988. N 2 (<https://doi.org/10.1039/DT9880000549>).
70. Kagaya Y., Isago H. // *J. Porphyr. Phthalocyanines* 1999. 3 (6–7) ([https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1409\(199908/10\)3:6/7<537::aid-jpp172>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1409(199908/10)3:6/7<537::aid-jpp172>3.0.co;2-2)).
71. Mikhalenko S.A., Barkanova S.V., Lebedev O.L., Luk'yanets E.A. // *Zh. Obs. Khim.* 1971. 41. 2735–2739.
72. Mikhalenko S.A., Luk'yanets E.A. // *Zh. Obs. Khim.* 1969. 39 (9). 2129–2136.
73. Kobayashi N., Ogata H., Nonaka N., Luk'yanets E.A. // *Chem. – A Eur. J.* 2003. 9 (20) (<https://doi.org/10.1002/chem.200304834>).
74. Derkacheva V.M., Kaliya O.L., Luk'yanets E.A. // *Zh. Obs. Khim.* 1983. 53 (1). 188–192.
75. Kobayashi N., Nakajima S. ichiro, Osa T. // *Inorganica Chim. Acta* 1993. 210 (2) ([https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)83318-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)83318-6)).
76. Mehraban N., Musich P.R., Freeman H.S. // *Appl. Sci.* 2019. 9 (3) (<https://doi.org/10.3390/app9030401>).
77. Yanik H., Aydin D., Durmuş M., Ahsen V. // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 2009. 206 (1) (<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2009.05.005>).
78. Iwase A., Tanaka K. // *Electrochim. Acta* 1990. 35 (11–12) ([https://doi.org/10.1016/0013-4686\(90\)87069-E](https://doi.org/10.1016/0013-4686(90)87069-E)).
79. Obłozza M., Łapok Ł., Solarzski J., Pędziański T., Nowakowska M. // *Chem. – A Eur. J.* 2018. 24 (64). 17080–17090 (<https://doi.org/10.1002/chem.201803316>).
80. Kirbaç E., Atmaca G.Y., Erdoğan A. // *J. Organomet. Chem.* 2014. 752. 115–122 (<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.12.005>).
81. Lo P.C., Huang J.D., Cheng D.Y.Y., Chan E.Y.M., Fong W.P., Ko W.H., Ng D.K.P. // *Chem. – A Eur. J.* 2004. 10 (19). 4831–4838 (<https://doi.org/10.1002/chem.200400462>).
82. Li X., De Zheng B., Peng X.H., Li S.Z., Ying J.W., Zhao Y., Huang J.D., Yoon J. // *Coordination Chemistry Reviews*. 2019 (<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.08.003>).
83. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D., Saczko J., Kędzierska E., Knap-Czop K., Kotlińska J., Michel O., Kotowski K., Kulbacka J. // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018. P. 1098–1107 (<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>).
84. Luksiene Z. *Photodynamic Therapy: Mechanism of Action and Ways to Improve the Efficiency of Treatment*. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2003. P. 1137.

85. Juzeniene A., Moan J. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2007. 4 (1). P. 3–11 (<https://doi.org/10.1016/J.PDPDT.2006.11.002>).
86. Nowak-Stepniowska A., Pergoł P., Padzik-Graczyk A. // *Postepy biochemii*. 2013.
87. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2005. P. 91–106 ([https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8)).
88. Dēdic R., Svoboda A., Psenčík J., Lupínková L., Komenda J., Hála J. // *J. Lumin.* 2003. P. 102–103 (SPEC), P. 313–317 ([https://doi.org/10.1016/S0022-2313\(02\)00524-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2313(02)00524-0)).
89. Березовская И.В., Белаш Е.М., Рожицкий Н.Н. // *Журнал нано- и электронной физики* 2013. 5 (3). P. 4.
90. Entradas T., Waldron S., Volk M. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2020. 204 (<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111787>).
91. Антина Е.В., Березин М.Б., Бумагина Н.А. Определение Квантового Выхода Синглетного Кислорода, Сенсибилизированного Галогенированными Bf 2-Дипиррометенами ©2017. 2017. P. 190 (<https://doi.org/10.7868/S0023119317030081>).
92. Gao R., Mei X., Yan D., Liang R., Wei M. // *Nat. Commun.* 2018. 9 (1) (<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05223-3>).
93. Ogunsipe A., Durmuş M., Atilla D., Gürek A.G., Ahsen V., Nyokong T. // *Synth. Met.* 2008. 158 (21–24). P. 839 (<https://doi.org/10.1016/J.SYNTH-MET.2008.06.007>).
94. Zhang X.F., Yang X. // *J. Phys. Chem. B* 2013. 117 (30). P. 9050–9055 (<https://doi.org/10.1021/jp405102m>).
95. Gorbunova E.A., Stepanova D.A., Kosov A.D., Bolshakova A.V., Filatova N.V., Sizov L.R., Rybkin A.Y., Spiridonov V.V., Sybachin A.V., Dubinina T.V., Milaeva E.R. // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 2022. 426. P. 113747 (<https://doi.org/10.1016/J.JPHOTOCHEM.2021.113747>).
96. Sehlotho N., Nyokong T. // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2004. 219 (2) (<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.05.010>).
97. Marais E., Klein R., Antunes E., Nyokong T. // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2007. 261 (1) (<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.07.055>).
98. Mapukata S., Osifeko O.L., Nyokong T. // *Heliyon* 2019. 5 (4). e01509 (<https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2019.E01509>).
99. Pouloupoulos S.G., Philippopoulos C.J. // *J. Environ. Sci. Heal. - Part A Toxic/Hazardous Subst. Environ. Eng.* 2004. 39 (6) (<https://doi.org/10.1081/ESE-120037840>).
100. Ahmad R., Ahmad Z., Khan A.U., Mastoi N.R., Aslam M., Kim J. // *J. Environmental Chemical Engineering*. 2016 (<https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.009>).
101. Sökmen M., Koc Kesir M., Yousef Alomar S. // *Am. J. Nanosci.* 2017. 3 (4).
102. Hodak J., Quinteros C., Litter M.I., San Román E. // *J. Chem. Soc. – Faraday Trans.* 1996. 92 (24) (<https://doi.org/10.1039/FT9969205081>).
103. Ranjit K.T., Willner I., Bossmann S., Braun A. // *J. Phys. Chem. B* 1998. 102 (47) (<https://doi.org/10.1021/jp982694s>).
104. Gunaydin G., Gedik M.E., Ayan S. // *Frontiers in Chemistry*. 2021 (<https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691697>).
105. Hopper C. // *Lancet Oncology*. 2000. P. 212–219 ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00166-2)).
106. van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. // *Cancers*. 2017. P. 1–54 (<https://doi.org/10.3390/cancers9020019>).
107. Shi X., Zhang C.Y., Gao J., Wang Z. // *Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2019, p e1560 (<https://doi.org/10.1002/wnan.1560>).
108. Silva E.F.F., Serpa C., Dąbrowski J.M., Monteiro C.J.P., Formosinho S.J., Stochel G., Urbanska K., Simões S., Pereira M.M., Arnaut L.G. // *Chem. – A Eur. J.* 2010. 16 (30). P. 9273–9286 (<https://doi.org/10.1002/chem.201000111>).
109. Ruggiero E., Alonso-De Castro S., Habtemariam A., Salassa L. // *Dalt. Trans.* 2016. 45 (33) (<https://doi.org/10.1039/c6dt01428c>).
110. Luo S., Zhang E., Su Y., Cheng T., Shi C. // *Biomaterials*. 2011. 32 (29). P. 7127 (<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.024>).
111. Xiao Q., Wu J., Pang X., Jiang Y., Wang P., Leung A.W., Gao L., Jiang S., Xu C. // *Curr. Med. Chem.* 2017. 25 (7). P. 839 (<https://doi.org/10.2174/0929867324666170823143137>).
112. Taub A.F. // *J. Drugs Dermatol.* 2004. 3 (1). P. 8.
113. Nyokong T., Isago H. // *J. Porphyrins and Phthalocyanines. Society of Porphyrins and Phthalocyanines (SPP)* 2004. P. 1083–1090 (<https://doi.org/10.1142/S1088424604000453>).
114. Istomin Y.P., Kaplan M.A., Shliakhtsin S.V., Lapzevich T.P., Cerkovsky D.A., Marchanka L.N., Fedulov A.S., Trukhachova T.V. // *Photodyn. Ther. Back to Future*. 2009. 7380. P. 1056).
115. Koudinova N.V, Pinthus J.H., Brandis A., Brenner O., Bendel P., Ramon J., Eshhar Z., Scherz A., Salmon Y. // *Int. J. cancer* 2003. 104 (6). P. 782.
116. Лукьянец Е.А. // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013. № 3. P. 3.
117. Sokolov V.V, Chissov V.I., Yakubovskaya R.I., Aristarkhova E.I., Filonenko E.V, Belous T.A., Vorozhtsov G.N., Zharkova N.N., Smirnov V.V, Zhitkova M.B. / *Photochemotherapy: Photodynamic Therapy and Other Modalities*. 1996. Vol. 2625 (<https://doi.org/10.1117/12.230943>).
118. Wu Y.J., Lv F.H., Kan J.L., Guan Q., Xue A., Wang Q., Li Y.A., Dong Y. // *RSC Adv.* 2020. 10 (43). P. 25958 (<https://doi.org/10.1039/d0ra03898a>).
119. Roguin L.P., Chiarante N., García Vior M.C., Marino J. // *Int. J. Biochemistry and Cell Biology*. 2019 (<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105575>).
120. Maryanoff B.E., Wipf P. // *ACS Medicinal Chem.Lett.* 2020 (<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00508>).
121. Ancona A., Dumontel B., Garino N., Demarco B., Chatzitheodoridou D., Fazzini W., Engelke H., Cauda V. // *Nanomaterials*. 2018. 8 (3) (<https://doi.org/10.3390/nano8030143>).

122. Lončar M., Jakovljević M., Šubarić D., Pavlić M., Služek V.B., Cindrić I., Molnar M. // *Foods*. 2020 (<https://doi.org/10.3390/foods9050645>).
123. Abdelgalil A.A., Al-Kahtani H.M., Al-Jenobi F.I. // *Profiles Drug Subst. Excipients Relat. Methodol.* 2020. 45 (<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.004>).
124. Zhou X.-Q., Meng L.-B., Huang Q., Li J., Zheng K., Zhang F.-L., Liu J.-Y., Xue J.-P. // *Chem. Med. Chem.* 2015. 10 (2). P. 304–311 (<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cmcd.201402401>).
125. Chen J., Ye H., Zhang M., Li J., Liu J., Xue J. // *Chinese J. Chem.* 2016. 34 (10). P. 983 (<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cjoc.201600481>).
126. Li S., Jian F.B., Zhan J., Zou B.Y., Liao H. // *J. Chromatogr. Sci.* 2014. 52 (8) (<https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt108>).
127. Pereira M.A., Faustino M.A.F., Tomé J.P.C., Neves M.G.P., Tomé A.C., Cavaleiro J.A.S., Cunha Â., Almeida A. // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2014. 13 (4) (<https://doi.org/10.1039/c3pp50408e>).
128. Cabiscol E., Tamarit J., Ros J. // *Int. Microbiol.* 2000. 3 (1). P. 3.
129. Zhang Y.M., Rock C.O. // *Nature Reviews Microbiology*. 2008 (<https://doi.org/10.1038/nrmicro1839>).
130. Baigorria E., Milanesio M.E., Durantini E.N. // *Eur. Polym. J.* 2020. 134 (<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109816>).
131. Kavetsou E., Tsoukalas-Koulas C., Katopodi A., Kalospyros A., Alexandratou E., Detsi A. // *Bioengineering* 2023. 10 (2) (<https://doi.org/10.3390/bioengineering10020244>).
132. Öter Ö., Aydin A.C., Zeyrek Ongun M., Celik E. // *Turkish J. Chem.* 2018. 42 (4) (<https://doi.org/10.3906/kim-1712-47>).
133. Kavetsou E., Tsoukalas-Koulas C., Katopodi A., Kalospyros A., Alexandratou E., Detsi A. // *Bioengineering* 2023. 10 (2) (<https://doi.org/10.3390/bioengineering10020244>).
134. Nombona N., Chidawanyika W., Nyokong T. // *J. Mol. Struct.* 2012. 1012 (<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.12.051>).
135. Mantareva V., Kussovski V., Angelov I., Borisova E., Avramov L., Schnurpfeil G., Wöhrle D. // *Bioorganic Med. Chem.* 2007. 15 (14) (<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.069>).
136. Korneev D., Kurskaya O., Sharshov K., Eastwood J., Strakhovskaya M. // *Viruses*. 2019. 11 (10). P. 1–11 (<https://doi.org/10.3390/v11100955>).
137. Sharshov K., Solomatina M., Kurskaya O., Kovalenko I., Kholina E., Fedorov V., Meerovich G., Rubin A., Strakhovskaya M. // *Viruses*. 2021. 13 (4) (<https://doi.org/10.3390/v13040643>).
138. Fedorov V., Kholina E., Khruschev S., Kovalenko I., Rubin A., Strakhovskaya M. // *Viruses*. 2021. 13 (8) (<https://doi.org/10.3390/v13081615>).

Информация об авторах

Елена Александровна Горбунова – мл. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук ([lena.kuzmina94@gmail.com](mailto:lana.kuzmina94@gmail.com));

Никита Евгеньевич Кононенко – студент химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (nikita.kononenko@chemistry.msu.ru);

Яна Николаевна Коровкина – студентка химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (yanka_k@inbox.ru);

Татьяна Валентиновна Дубинина – вед. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (dubinina.t.vid@gmail.com);

Елена Рудольфовна Милаева – зав. кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, докт. хим. наук (helenamilaeva@mail.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 21.06.2024;
одобрена после рецензирования 26.06.2024;
принята к публикации 05.07.2024.