

## ДИМЕРИЗАЦИЯ ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОЙ И ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ СРЕДАХ

Клименко И.В.<sup>1</sup>, Астахова Т.Ю.<sup>1</sup>, Тимохина Е.Н.<sup>1</sup>, Лобанов А.В.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119334, РФ, e-mail: inna@deom.chph.ras.ru

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119334, РФ

<sup>3</sup> Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии

ул. Малая Пироговская, 1/1, г. Москва, 119991, РФ

Поступила в редакцию 20.07.2022. DOI: 10.29039/tusjbpс.2022.0507

**Аннотация.** Фталоцианин алюминия (AlClФц) – фотоактивное макрогетероциклическое соединение, которое, в мономерной форме, используется как фотосенсибилизатор (Фс) в фотодинамической терапии и диагностике. В работе изучены его физико-химические свойства в органической (N,N-диметилформамид, ДМФА) и водно-органической (ДМФА-вода) средах. Показано, что гидрофобные свойства AlClФц препятствуют его широкому применению в различных фармакологических композициях из-за его склонности к агрегации в водных растворах, что приводит к образованию нефлуоресцирующих агрегатов и снижению его фотодинамической активности. С помощью квантово-химических расчетов методом функционала электронной плотности (DFT) были определены геометрия и электронная структура AlClФц в мономерном и димеризованном (H- и J-агрегаты) состояниях. Приведены различные типы ориентации при димеризации молекул AlClФц: «спина к спине», «голова к голове», «голова к спине», а также смешанно-ориентированные типы. Доказано, что как в ДМФА, так и в ДМФА-вода средах предпочтительной ориентацией является «спина к спине» при сохранении в димере мономерной геометрии составляющих молекул. Показано, что в водно-органическом растворителе молекула AlClФц легко гидратируется с образованием координационной связи между атомом Al молекулы AlClФц и атомом O молекулы воды. Длина связи составляет 2,23 Å, а энергия гидратации -16,84 ккал/моль. Гидратирование способствует образованию димеров, в которых две молекулы воды играют роль «мостиков» между двумя молекулами AlClФц. В таком димере каждая молекула воды имеет две связи: одну координационную связь между своим атомом O и атомом Al одной из молекул AlClФц и одну водородную связь между своим атомом H и атомом N другой молекулы AlClФц. На основе полученных расчетных данных димеры AlClФц в среде ДМФА были отнесены к H-агрегатам, в среде ДМФА-вода – J-агрегатам, соответственно.

**Ключевые слова:** фталоцианин алюминия, физико-химические свойства, оптическое поглощение, квантово-химические расчеты, агрегация.

Фталоцианины относятся к тетрапиррольным макрогетероциклическим соединениям и представляют собой группу важных органических красителей, относящуюся к тетраэзобензопорфиринам и используемую во многих областях знаний, например в нелинейной оптике, в различных электронных устройствах, в виде газовых сенсоров, оптических фильтров, фото- и электрокатализаторов химических реакций, а также в биомедицинских приложениях, например, в качестве фотосенсибилизаторов (Фс, природные или искусственно синтезированные вещества, способные к фотосенсибилизации биологических тканей) в фотодинамической терапии (ФДТ), которая в последнее десятилетие стала одним из важнейших средств лечения онкологических и других видов заболеваний. Механизм ее действия основан на способности Фс избирательно накапливаться в целевых тканях-мишенях и генерировать синглетный кислород или кислородсодержащие свободные радикалы при локальном воздействии излучения определенной длины волны, соответствующей максимальному поглощению Фс [1]. Молекула фталоцианина (Фц) представляет собой структуру, состоящую из четырех бензопиррольных фрагментов, связанных через –N= мостики. Фц металлов (MeФц) содержат тетракоординированный центральный ион металла, который может быть одним из, по крайней мере, 66 различных элементов периодической системы. Вариативность заместителей в макроцикле, а также металла-комплексобразователя в молекуле Фц, позволяет направленно изменять свойства системы. В случае трехвалентного центрального иона Al<sup>3+</sup> его избыточные валентные электроны могут быть использованы для образования химической связи с внеплоскостными атомами, например, Cl.

Принципиально важным при разработке препаратов для ФДТ является отсутствие агрегации Фс в растворах, которая, в свою очередь, приводит к падению квантового выхода генерации синглетного кислорода. В случае нахождения молекулы Фц в мономерной форме процесс самотушения возбужденных триплетных состояний отсутствует, что приводит к эффективному переносу триплетной энергии на молекулу кислорода и запуску механизма фотодинамического действия. Однако, известно, что широкое применение Фц в фармакологической практике ограничивается их малой растворимостью в большинстве органических и водно-органических растворителей, в том числе физрастворах, а также склонностью к ассоциации с образованием агрегатов различного типа.

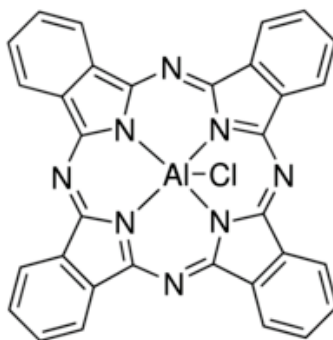


Рисунок 1. Структурная формула фталоцианина алюминия AlClФц

Наличие агрегатов в растворе обычно определяют спектрофотометрическими методами, например, оптическим поглощением и флуоресценцией. Процесс агрегации приводит к снижению интенсивности поглощения мономера, тушению флуоресценции, значительному снижению скорости образования реактивных форм кислорода, а также к другим изменениям, например, сдвигу максимумов поглощения и появлению полос, характерных для агрегатов фталоцианина. H-агрегаты MeФц, образуемые во многих системах, не фотоактивны, в отличие от J-агрегатов, которые образуются гораздо реже и могут быть фотоактивными.

Металлокомплекс фталоцианин алюминия (рис. 1, AlClФц) – фотосенсибилизатор II поколения, обладающий в мономерной форме высокой фотоактивностью и фотостабильностью, большим коэффициентом поглощения в области 650–680 нм («терапевтическое окно») и высоким квантовым выходом синглетного кислорода. Однако гидрофобные свойства AlClФц препятствуют его широкому применению в различных фармакологических композициях из-за его склонности к агрегации в водных растворах, что приводит к образованию нефлуоресцирующих агрегатов и снижению его фотодинамической активности [2]. При разработке способов контроля над агрегационным состоянием AlClФц необходимо понимание механизмов межхромомформного взаимодействия, приводящего к самотушению возбужденных состояний в агрегатах. В связи с этим, были проведены экспериментальные исследования оптического поглощения AlClФц в растворе N, N - диметилформамида (DMФА) и DMФА-вода при разных концентрациях воды в растворе, а также квантово-механическим методом функционала электронной плотности (DFT) были определены геометрия и электронная структура AlClФц в мономерном и димеризованном (H- и J-агрегаты) состояниях в средах DMФА и DMФА-вода.

Квантово-химические расчеты были выполнены с помощью программного пакета ORCA 4.2.1 [3]. Оптимизация структур проводилась в газовой фазе, т.к. было показано [4], что в пакете ORCA именно газовая фаза дает наиболее близкие к экспериментальным значения геометрических параметров для Фц. Все исследованные структуры были оптимизированы методом DFT на основе функционала PBE [5] с использованием базисного набора def2-SVP [6] в газовой фазе ( $\epsilon = 1$ ) с эмпирической поправкой Grimme D3BJ [7]. Нахождение минимума подтверждалось отсутствием отрицательных частот в колебательном спектре. Для расчета спектров UV-Vis был использован уровень теории PBE0 [8] с использованием базисного набора def2-TZVP [6]. Учет растворителя производился в приближении континуальной модели для поляризуемой сплошной среды CPCM [9]. Электронные спектры адсорбции UV-Vis были рассчитаны по теории TD-DFT [10] (без приближения Тамма-Данкова) в адиабатическом приближении, т.е. рассматривались вертикальные электронные переходы при фиксированной геометрии основного состояния. Учитывались только синглет-синглетные электронные переходы, разрешенные правилами отбора.

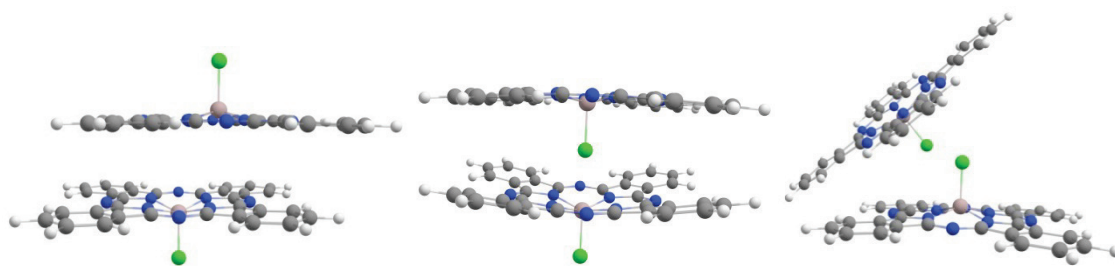
Для проведения спектрофотометрических исследований базовый раствор AlClФц с концентрацией  $1,18 \cdot 10^{-3}$  моль/л готовили путем растворения сухой навески AlClФц (0,015 г) в 20 мл DMФА. Раствор хранили в темноте при +4 °C и при необходимости разбавляли перед проведением эксперимента до концентрации  $C_{\text{AlClФц}} = 5 \cdot 10^{-6}$  моль/л.

Экспериментальные исследования оптического поглощения систем проводили при титровании раствора AlClФц в DMФА раствором DMФА-вода ( $C_{\text{DMФА}} = 4,6$  об. %). Для регистрации электронных спектров поглощения использовали прибор UV-Vis-спектрофотометр TU-1901 фирмы “Beijing Purkinje General Instrument Co, Ltd”. Анализ плохо разрешенных спектров поглощения проводили на основе разложения их на гауссовы составляющие.

Теоретические расчеты показали, что при димеризации (агрегации) мономерных молекул AlClФц благодаря наличию хлора возможны три разных ориентации составляющих молекул AlClФц (рис. 2): «спина к спине», «спина к голове», «голова к голове», а также смешанно-ориентированные типы. Оказалось, что как в DMФА, так и в системе DMФА-вода энергетически выгодной является ориентация «спина к спине». При этом молекулы AlClФц сохраняют мономерную геометрию.

Однако существует принципиальное различие между димерами в DMФА и DMФА-вода средах, что связано с особой ролью молекул воды, которые могут выступать в роли связующих «мостиков» между двумя молекулами AlClФц. На рисунке 3 показаны структуры димеров в DMФА (а) и DMФА-вода (б) средах, полученные в результате квантово-химических расчетов.

В среде DMФА (рис. 3а) молекулы сдвинуты относительно друг друга так, что атом алюминия одной молекулы располагается над одним из атомов азота другой молекулы, в результате чего образуется «скользящая»



**Рисунок 2.** Возможные ориентации молекул АІСІФц в димере: «спина к спине» (а), «спина к голове» (б), «голова к голове» (в)

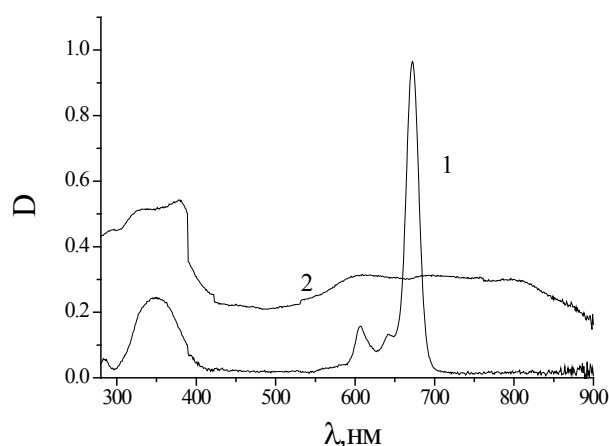


**Рисунок 3.** Димер АІСІФц в средах ДМФА (а) и ДМФА-вода (б)

кофациальная агрегационная форма с перекрыванием  $\pi$ -орбиталей ароматических макроциклов и обеспечивается стабильность димера благодаря межмолекулярной координации атома азота одной молекулы АІСІФц и положительно заряженного алюминия другой молекулы АІСІФц. Угол сдвига молекул составляет  $5^\circ$ , что позволяет отнести димеры в ДМФА к Н-агрегатам [11]. Расстояние между молекулами составляет  $\sim 3,70 \text{ \AA}$ . В водно-органическом растворителе молекула АІСІФц легко гидратируется с образованием координационной связи между атомом Al молекулы АІСІФц и атомом O молекулы воды. Длина связи составляет  $2,23 \text{ \AA}$ , а энергия гидратации  $-16,84 \text{ ккал/моль}$ . Гидратирование способствует образованию димеров, в которых две молекулы воды играют роль «мостиков» между двумя молекулами АІСІФц (рис. 3б). В таком димере каждая молекула воды имеет две связи: одну координационную связь между своим атомом O и атомом Al одной из молекул АІСІФц и одну водородную связь между своим атомом H и атомом N другой молекулы АІСІФц. Расстояние между молекулами составляет  $\sim 3,15 \text{ \AA}$ . Угол сдвига молекул составляет  $62^\circ$ , что позволяет отнести димеры в среде ДМФА-вода к J-агрегатам [11].

На рисунке 4 представлены экспериментально полученные спектры оптического поглощения АІСІФц в средах ДМФА (кривая 1) и ДМФА-вода (кривая 2). Красная область видимого спектра (600–800 нм) АІСІФц в ДМФА (рис. 4, кривая 1.) характеризуется наличием интенсивной Q-полосы с максимумом поглощения  $\lambda_Q = 672 \text{ нм}$  и плечом при  $\sim 640 \text{ нм}$ , характерной для всех Фц, приписываемой к  $a_{1u}(\pi) \rightarrow (\pi^*)$  переходу и ответственной за цвет соединения, а также ее колебательного спутника низкой интенсивности с максимумом поглощения при  $\sim 607 \text{ нм}$ . В ближнем ультрафиолете (рис. 4, кривая 1.) имеется характерная для всех МеФц B-полоса (Soret), с максимумом при  $\sim 349 \text{ нм}$ , приписываемая к  $a_{2u}(\pi) \rightarrow (\pi^*)$  переходу. В случае системы АІСІФц-ДМФА-Н<sub>2</sub>O (рис. 4, кривая 2) наблюдаются значительное уширение линий спектра, резкое уменьшение интенсивности Q-полосы и сдвиг максимума спектра поглощения в коротковолновую область. Максимум поглощения  $\lambda_Q = 672 \text{ нм}$  в спектре оптического поглощения АІСІФц приписывают мономерной форме красителя, а наличие плеча в коротковолновой области спектра при  $\sim 640 \text{ нм}$  (рис. 4, кривая 1) свидетельствует о присутствии Н-агрегатов АІСІФц в растворе ДМФА. На основании данных (рис. 4, кривая 1), свидетельствующих об отсутствии поглощения в области 710-850 нм, можно констатировать отсутствие J-агрегатов АІСІФц в растворе ДМФА. Изменения в спектре поглощения АІСІФц в среде ДМФА-вода связаны с агрегационным поведением АІСІФц, а именно, с резким уменьшением количества мономеров АІСІФц, значительным увеличением количества Н-агрегатов и появлением J-агрегатов.

Теоретические расчеты спектров поглощения АІСІФц для мономера и обоих димеров (Н- и J-агрегаты) в геометрии основного состояния для сред ДМФА и ДМФА-вода в различных соотношениях хорошо совпадают с полученными экспериментальными данными. Оказалось, что ни положение максимумов поглощения (длины волн переходов) мономера и димеров (Н- и J-агрегаты), ни силы осцилляторов практически не зависят от растворителя. Это означает, что и мономер, и димеры имеют свои индивидуальные спектры поглощения вне зависимости от соотношения воды и ДМФА в растворе. Изменение вида экспериментального спектра при добавлении воды в растворитель связано с изменением соотношения мономер/димеры в водно-органической среде. Расчеты также показали, что спектр мономера содержит две выраженных полосы, одна из которых соответствует Q-полосе экспериментального спектра и связана с переходом из основного состояния в первое возбужденное состояние  $S_0 \rightarrow S_1$ , т.е. с переходом НОМО  $\rightarrow$  LUMO, вторая – B-полосе экспериментального спектра поглощения. В расчетных спектрах димеров происходит сдвиг Q-полосы при сохранении положения максимумов поглощения: для Н-агрегатов – в сторону коротких длин волн, а для J-агрегатов – в красную область.



**Рисунок 4.** Спектр оптического поглощения АlСlФц в средах ДМФА (1) и ДМФА - вода (2)

Полученные в результате проведенных исследований данные позволяют создать предпосылки для научного прогнозирования и контроля на молекулярном уровне межхромоформных взаимодействий фталоцианинов в органических и водно-органических средах.

*Исследование выполнено в рамках Государственного задания ИБХФ РАН (№ гос. регистрации 01201253304) и в рамках Программы фундаментальных научных исследований РФ (Госзадание FFZE-2022-0009, ФИЦ ХФ РАН). Расчеты выполнены с использованием вычислительных ресурсов МСЦ РАН.*

#### Список литературы / References:

1. Клименко И.В., Лобанов А.В. Биосовместимые супрамолекулярные системы на основе хлорина еб: получение, физико-химические свойства. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2019, т. 4, № 4, с. 546. [Klimenko I.V., Lobanov A.V. Biocompatible supramolecular systems based on chlorin eб: preparation, physicochemical properties. *Russian Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2019, vol. 4, no. 4, p. 546. (In Russ.)]
2. Klimenko I.V., Trusova E.A., Shchegolikhin A.N., Lobanov A.V., Jurina L.V. Surface modification of graphene sheets with aluminum phthalocyanine complex. *Fullerenes, Nanotubes and carbon nanostructures*, 2022, vol. 30, no. 1, doi: 10.1080/1536383X.2021.1976754.
3. Nees F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. *Journal of Chemical Physics*, 2020, vol. 152, p. 224108, doi: 10.1063/5.0004608.
4. Martynov A.G., Mack J., May A.K., Nyokong T., Gorbunova Yu.G., Tsivadze A.Yu. Methodological survey of simplified TD-DFT methods for fast and accurate interpretation of UV-Vis-NIR spectra of phthalocyanines. *ACS Omega*, 2019, vol.4, no. 4, p. 7265, doi: 10.1021/acsomega.8b03500.
5. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M., Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 1996, vol. 77, p. 3865, doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
6. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2005, vol. 7, p. 3297, doi: 10.1039/B508541A.
7. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*, 2010, vol. 132, p. 154104, doi: 10.1063/1.3382344.
8. Ernzerhof M., Scuseria G.E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *Journal of Chemical Physics*, 1999, vol. 110, p. 5029, doi: 10.1063/1.478401.
9. Barone V., Cossi M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *Journal Physical Chemistry A*, 1998, vol. 102, p. 1995, doi: 10.1021/jp9716997.
10. Adamo C., Jacquemin D. Te calculations of excited-state properties with time-dependent density functional theory. *Chemical Society Reviews*, 2013, vol. 42, p. 845, doi: 10.1039/c2cs35394f.
11. Kasha M. Energy transfer mechanisms and the molecular exciton model for molecular aggregates. *Journal of Radiation Research*, 1963, vol. 20, p. 55, doi: 10.2307/3571331.

## DIMERIZATION OF ALUMINUM PHTHALOCYANINE CHLORIDE IN ORGANIC AND AQUA-ORGANIC MEDIUM

Klimenko I.V.<sup>1</sup>, Astakhova T.Yu.<sup>1</sup>, Timokhina E.N.<sup>1</sup>, Lobanov A.V.<sup>1,2,3</sup>.<sup>1</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences  
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russia; e-mail: inna@deom.chph.ras.ru<sup>2</sup> Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences  
Kosygin str., 4, Moscow, 119334, Russia<sup>3</sup> Moscow Pedagogical State University, Institute of Biology and Chemistry  
Malaya Pirogovskaya str. 1/1, Moscow, 119991, Russia

Received 20.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0507

**Abstract.** Aluminum phthalocyanine chloride (AlClPc) is a photoactive macroheterocyclic compound, which, in its monomeric form, is used as a photosensitizer (PS) in photodynamic therapy and diagnostics. In this paper, its physicochemical properties were studied in organic (N, N-dimethylformamide, DMF) and aqua-organic (DMF-aqua) media. It has been shown that the hydrophobic properties of AlClPc prevent its widespread use in various pharmacological compositions due to its tendency to aggregate in aqueous solutions, which leads to the formation of non-fluorescent aggregates and a decrease in its photodynamic activity. The geometry and electronic structure of AlClPc in the monomeric and dimerized (H- and J-aggregates) states were studied using quantum-chemical calculations with the help of the electron density functional theory (DFT) method. Different types of orientation during the dimerization of AlClPc molecules are presented: "back to back", "head to head", "head to back", as well as mixed-oriented types. It has been proven that both in DMF and DMF-aqua media, the preferred orientation is "back to back", without sacrificing the monomeric geometry of the constituent molecules in the dimer. It is shown that in an aqueous organic solvent the AlClPc molecule is easily hydrated with the formation of a coordination bond between the Al atom of the AlClPc molecule and the O atom of the aqua molecule. The bond length is 2.23 Å, and the hydration energy is 16.84 kcal/mol. Hydration promotes the formation of dimers, in which two aqua molecules play the role of "bridges" between two AlClPc molecules. In such dimer, each aqua molecule has two bonds: one coordination bond between its O atom and the Al atom of one of the AlClPc molecules and one hydrogen bond between its H atom and the N atom of another AlClPc molecule. Based on the calculated data obtained, the AlClPc dimers in the DMF medium were assigned to H-aggregates, and in the DMF-water medium, to J-aggregates, respectively

**Key words:** aluminum phthalocyanine chloride, physico-chemical properties, optical absorption, quantum-chemical calculations, aggregation.