

УДК 535.37:535.34:535.21:544.52

ФОТОСТАБИЛЬНОСТЬ РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ КУМАРИНОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЯ ГАЗОРАЗРЯДНОЙ ЭКСИЛАМПЫ

Н.Г. Брянцева, И.В. Соколова, Л.Г. Самсонова, В.П. Хиля*, Я.Л. Гаразд**

Томский государственный университет

E-mail: brjantseva@rambler.ru

*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

**Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, г. Киев, Украина

Исследована фотостабильность пяти новых замещенных кумаринов. Определены квантовые выходы фотораспада соединений в их этанольных и водно-этанольных растворах. Наиболее стабильными соединениями в водно-этанольных растворах являются 4'-метил-3,4-циклогептилпсорален и 8-метоксипсорален. В этанольных растворах все исследуемые соединения достаточно фотостабильны.

Ключевые слова:

Замещенные кумаринов, фотостабильность, квантовый выход.

Key words:

Substituted coumarins, photostability, quantum yield.

Введение

Кумарины, в частности, псоралены (фурукумарины) находят широкое применение в различных областях. Так, например, многие кумарины обладают интенсивной флуоресценцией, что используется для создания флуоресцентных меток [1–3] оптических отбеливателей [3], лазерно-активных сред [1, 3] и органических светодиодов [1–4]. Также распространено применение псораленов в качестве основы для приготовления лекарственных препаратов в медицине, например, как антиоксидантов [4], обнаружена их биологическая активность, позволяющая их использовать как антикоагулянты [1] и при фотохимиотерапии ряда заболеваний (псориаз, микоз) [5]. Наиболее распространена ПУФА-терапия [6, 7] (Псорален (П) + Ультрафиолет (УФ) А-диапазона (320...400 нм)) дерматозов [8] и фотодинамическая терапия опухолей [9–11]. Фотоста-

бильность является важным свойством для таких применений. Нами были исследованы на фотостабильность пять новых замещенных кумаринов (рис. 1): 2-гидразо-3,4-циклопентил-14,14-диметилпиранокумарин (КС1); 2-гидразо-3,4-циклогексил-7-метоксикумарин (КС2); 3,4-фенил-4',5'-циклогексилпсорален (КС3); 4'-метил-3,4-циклогептилпсорален (КС4); 4',5'-диметил-3,4-циклогексилпсорален (КС5); 8-метоксипсорален (8-МОП).

Методы

Облучение растворов замещенных кумаринов проводили в кварцевых кюветках с толщиной оптического слоя 1 см. В качестве источника УФ-излучения для фотохимических исследований использовали импульсную эксиплексную лампу барьерного разряда U-типа на рабочих молекулах ХеСl* ($\lambda_{изл}=308$ нм) с параметрами $\Delta\lambda=5...10$ нм, плот-

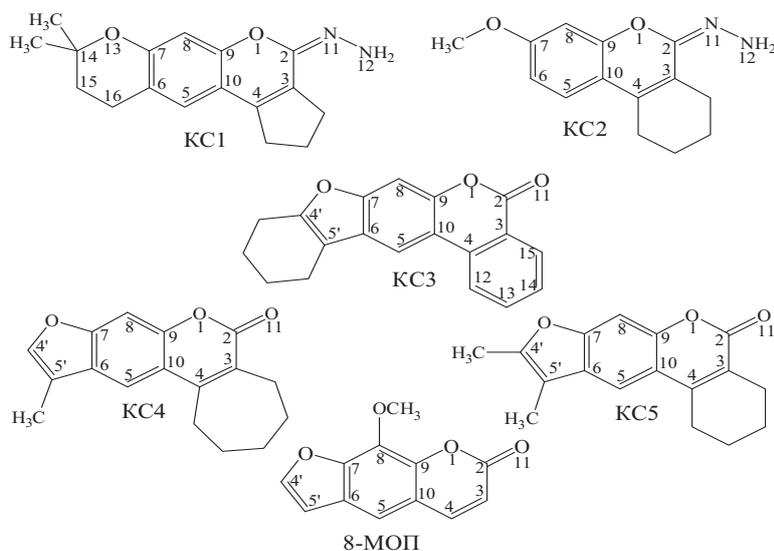


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений

ность мощности освещенности 18 мВт/см², объемная доза энергии 8,1 Дж/см³, частота следования импульса 200 кГц, длительность импульса 1 мкс. Интенсивность источника света $I=4 \cdot 10^{15}$ фотон/с определена методом [12, 13].

Время облучения варьировалось от 2 до 396 мин. Изменение характеристик замещенных кумаринов контролировали одновременно спектрофотометрическим и флуоресцентным методами на спектрофлуориметре СМ-2203 (Прибор позволяет регистрировать как спектры флуоресценции, так и спектры поглощения). Для экспериментальных исследований были приготовлены этанольные и водно-этанольные (1:1) растворы исследуемых соединений с концентрацией 10^{-4} моль/л.

Результаты

Для исследуемых соединений в этанольных растворах получены спектры поглощения (рис. 2) в зависимости от времени облучения.

На рис. 2, а, показано уменьшение оптической плотности коротковолновой полосы при увеличении длительности облучения, а также уменьшение оптической плотности длинноволновой полосы, сопровождающееся изменением ее положения. Одновременно с этим формируется полоса в области 282 нм. Для соединения КС2 (рис. 2, б) наблюдается подобная с КС1 картина, с образованием полосы в области 274 нм. Для соединения КС3 (рис. 2, в) образование продукта фотораспада можно наблюдать по появлению полосы в области 380...420 нм. Для КС4 (рис. 2, г) наблюдается падение оптической плотности коротковолновой полосы и изменение ее максимума с 248 на 236 нм; также происходит образование продуктов, поглощающих в области 270...280 и 370...400 нм. Для КС5 (рис. 2, д) можно отметить формирование полосы поглощения продукта в области 380...420 нм. Для 8-МОП (рис. 2, е) с увеличением времени облучения наблюдается уменьшение оптической плотности для полос, лежащих на 246 и 302 нм, и рост оптической плотности в области 330...420 нм.

Были зарегистрированы спектры флуоресценции (рис. 3) растворов исследуемых соединений в этаноле в зависимости от времени облучения. Длина волны возбуждения 320, 320, 250, 340, 320, 300 нм для растворов КС1 (а), КС2 (б), КС3 (в), КС4 (г), КС5 (д) и 8-МОП (е) соответственно.

На рис. 3 показано изменение спектров флуоресценции исследуемых соединений в этаноле в зависимости от времени облучения. Облучение этанольного раствора соединения КС1 (рис. 3, а), вероятно, приводит к образованию продукта интенсивно излучающего практически в той же области что и необлученный раствор (смещение максимума конечного продукта составляет ~2 нм в длинноволновую область). При облучении КС2 (рис. 3, б) также происходит образование продукта интенсив-

но излучающего практически в той же области что и необлученный раствор (смещение максимума конечного продукта составляет ~4 нм в длинноволновую область). Для соединения КС3 (рис. 3, в) наблюдается падение интенсивности спектров флуоресценции при длине волны возбуждения 250 нм, а при длине волны возбуждения 320 нм соединения практически не флуоресцировали. При облучении соединения КС4 (рис. 3, г) наблюдаем следующую картину: происходит образование продукта излучающего в более длинноволновой области (485 нм) по сравнению с необлученным раствором (425 нм), причем спектры испускания проходят через изобестическую точку. Для соединения КС5 (рис. 3, д) при увеличении длительности облучения сначала происходит образование продукта, излучающего в коротковолновой области (385 нм; 2,11 отн. ед.), сопровождающееся увеличением интенсивности флуоресценции по сравнению с необлученным веществом (440 нм; 1,11 отн. ед.). Наконец, при облучении соединения 8-МОП (рис. 3, е) происходит увеличение интенсивности и смещение спектров флуоресценции в коротковолновую область (455 нм) по сравнению с исходным раствором (470 нм).

В связи с тем, что исследуемые соединения интересны с точки зрения фотобиологического и фотомедицинского применения для лечения различных кожных заболеваний, нами были получены спектры поглощения и флуоресценции (рис. 4) в зависимости от времени облучения исследуемых соединений в водно-этанольных растворах.

При увеличении времени облучения водно-этанольного раствора 8-МОП (рис. 4, а) наблюдается уменьшение оптической плотности для максимумов полос (246 и 304 нм) и рост оптической плотности для полосы в области 335...420 нм. На рис. 4, б, показано падение интенсивности спектров флуоресценции 8-МОП с увеличением времени облучения. Для КС5 (рис. 4, в) происходит образование продукта, поглощающего в области 300...343 нм и исчезновение полосы в области 345...400 нм. На рис. 4, г, наблюдается сдвиг максимума полосы с 405 нм на 390 нм и образование плеча на 450 нм. Для соединения КС4 (рис. 4, д) происходит падение оптической плотности максимумов полос как на 250 нм, так и на 310 нм, и образуется полоса в области 253...290 нм.

Квантовые выходы фотораспада (таблица) рассчитаны по формуле [13]:

$$\gamma = \frac{D_n - D_o}{D_n} C \cdot 10^{-3} N_A \cdot t$$

где D_n и D_o – оптические плотности необлученного и облученного растворов, отн. ед.; C – концентрация раствора, моль/л; N_A – число Авогадро, $6,022 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹; I – интенсивность облучения, фотон/(л·с); t – время облучения, с.

Данные таблицы показывают, что все соединения обладают высокой стабильностью. Однако наибольшее значение квантового выхода фотораспада (а, следовательно, меньшая фотостабильность) в этанольном растворе соответствует соединениям КС4 и КС5. Самым фотостабильным

соединением оказалось КС1. При добавлении воды в пропорции 1:1 (спирт:вода) получилось следующее: соединения КС1, КС2 и КС5 выпали в осадок, следует отметить, что при добавлении воды в меньших пропорциях (3:2, 7:3, 9:1) так же наблюдалось выпадение осадка. Вероятно, что вы-

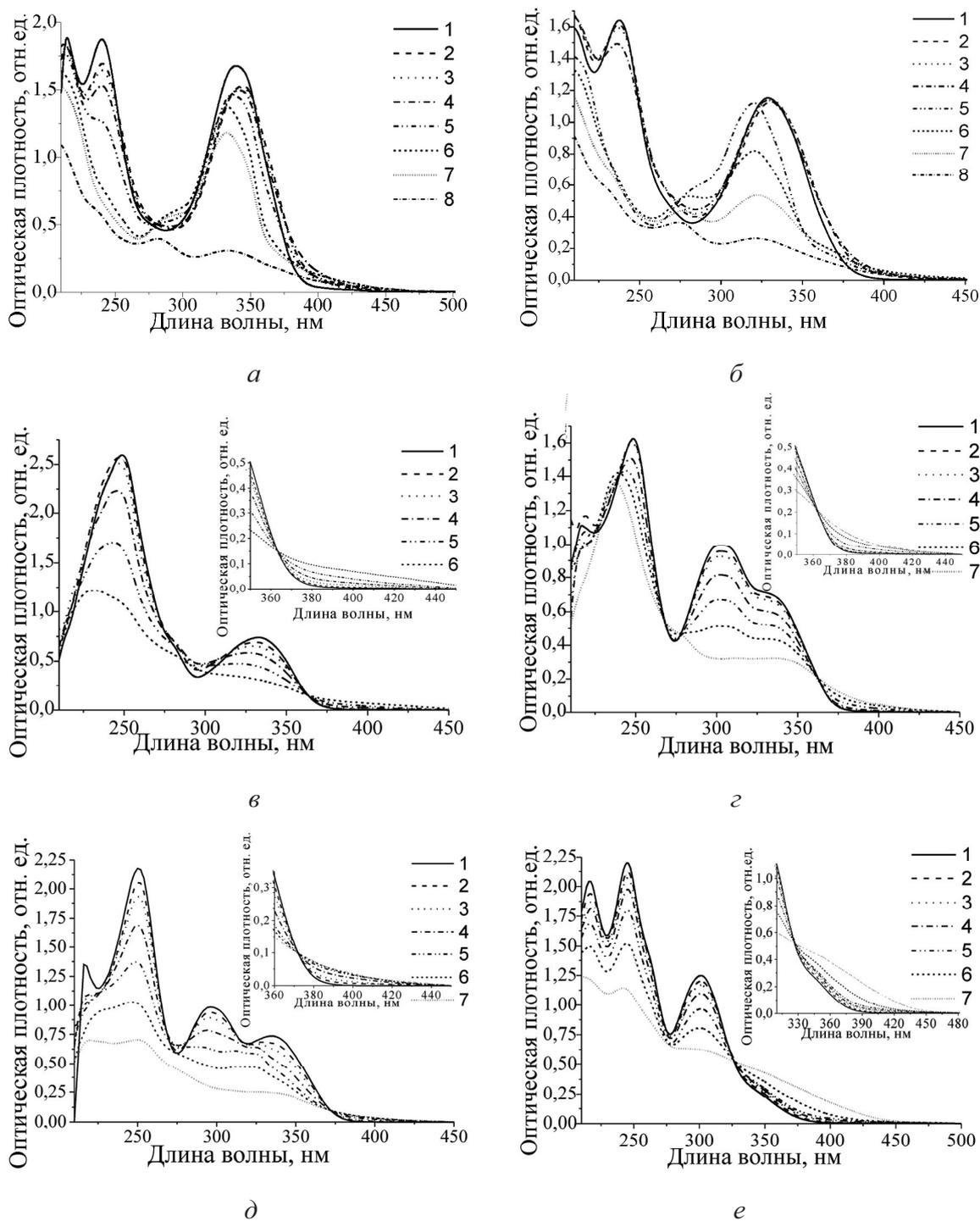


Рис. 2. Спектры поглощения соединений КС1 (а), КС2 (б), КС3 (в), КС4 (г), КС5 (д) и 8-МОП (е) в этаноле. Время облучения: а – 1) 0; 2) 2; 3) 8; 4) 16; 5) 32; 6) 64; 7) 96; 8) 396 мин; б – 1) 0; 2) 2; 3) 8; 4) 16; 5) 64; 6) 128; 7) 180; 8) 360 мин; в – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32 мин; г, е – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32; 7) 64 мин; д – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32; 7) 96 мин

падение осадка связано с замещением гидразо- группы карбонильной группой, что согласуется с механизмом гидролиза иминокумаринов в работе [14]. Квантовый выход флоресценции соединения КС3 в водно-этанольном растворе увеличился по сравнению с квантовым выходом в этанольном растворе. При добавлении воды в этанольный раствор соединений КС4 и 8-МОП происходит увеличение их флоресценции, но незначительно по сравнению с КС3. Из таблицы видно, что КС3 в водно-этанольном растворе разру-

шается более эффективно, чем КС4 и 8-МОП. Такое поведение согласуется с механизмом фотосольволиза, согласно которому первичной стадией является нуклеофильная атака молекулы растворителя на 4' или 5' углеродные атомы псоралена в возбужденном состоянии [15, 16]. В случае с КС4 и 8-МОП метильная- и метокси- группы оказывают стерические препятствия присоединению растворителя (особенно в случае КС4), а также, по-видимому, снижают реакционную способность субстрата из-за увеличения электронной плотно-

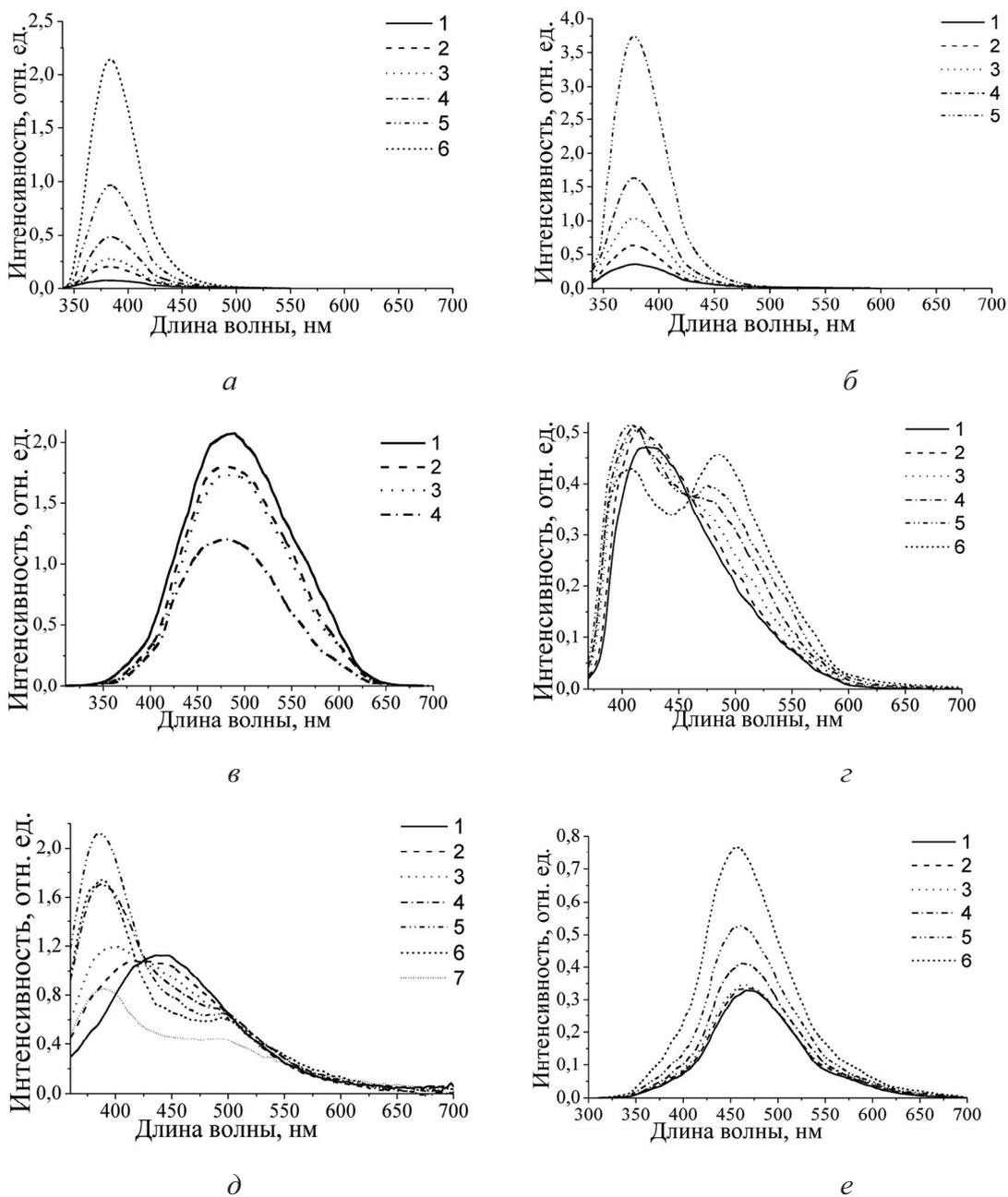


Рис. 3. Спектры флуоресценции при фронтальном возбуждении соединений КС1 (а), КС2 (б), КС3 (в), КС4 (г), КС5 (д) и 8-МОП (е) в этаноле. Время облучения: а – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16 мин; б – 1) 0; 2) 2; 3) 5; 4) 8; 5) 16 мин; в – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8 мин; г – 1) 0; 2) 2; 3) 8; 4) 16; 5) 32; 6) 64 мин; д – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32; 7) 70 мин; е – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32 мин

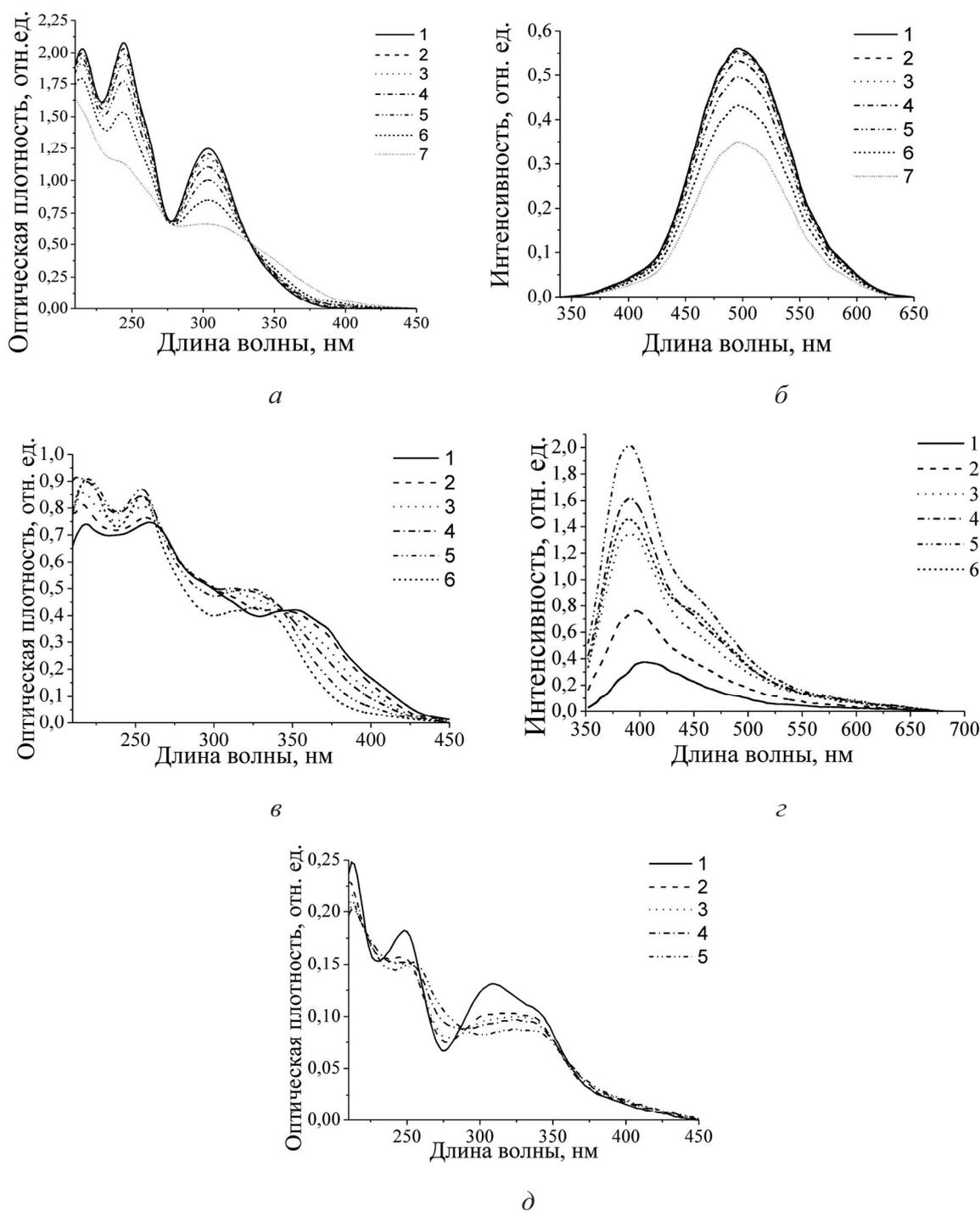


Рис. 4. Спектры поглощения (а, в, д) и флуоресценции при фронтальном возбуждении (г, е) соединений 8-МОП (а, б), КС3 (в, г) и КС4 (д) в водно-этанольном растворе. Время облучения: а, б – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 8; 5) 16; 6) 32; 7) 96 мин; в, г – 1) 0; 2) 2; 3) 8; 4) 16; 5) 32; 6) 64 мин; д – 1) 0; 2) 2; 3) 4; 4) 10; 5) 30 мин

сти на реакционном центре. Что касается соединения КС3 то у него, вероятно, происходит разрыв 4'-5' связи.

Из таблицы также следует, что при переходе к спирту фотохимическая устойчивость КС3 значительно увеличивается. Из литературных данных

[17] известно, что вода обладает высокой сольватирующей способностью, поэтому скорость темного нуклеофильного замещения в воде выше, чем в спирте. По-видимому, аналогичный механизм влияния растворителя реализуется и в случае фотосольволиза исследуемых систем.

Таблица. Квантовые выходы фотораспада исследуемых молекул

Растворитель	Соединение					
	КС1	КС2	КС3	КС4	КС5	8-МОП
Этанол	0,002± 0,0002	0,004± 0,0004	0,004± 0,0004	0,007± 0,0007	0,006± 0,0006	0,004± 0,0004
Этанол+вода	Выпадение осадка	Выпадение осадка	0,032± 0,0032	0,005± 0,0005	Выпадение осадка	0,003± 0,0003

Соединения КС4 и 8-МОП в водно-этанольном растворе являются весьма устойчивыми, превращаются с незначительными квантовыми выходами. В связи с этим получить достоверные данные о влиянии растворителя на эффективность их фотодеструкции не удалось.

Заключение

Для исследованного ряда замещенных кумаринов были впервые определены значения квантовых

выходов фотораспада в их этанольных и водно-этанольных растворах. Отмечены наиболее стабильные к действию ультрафиолетового излучения соединения. В водно-этанольных растворах это 4'-метил-3,4-циклогептилпсорален и 8-метоксипсорален; в этанольных растворах все соединения устойчивы к излучению ХеС1* лампы.

Экспериментально показано, что 4'-метил-3,4-циклогептилпсорален, как и ранее изученный аналог 8-метоксипсорален, имеет низкое значение квантового выхода фотораспада, что позволяет использовать его в качестве фотосенсибилизатора.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований № 06-08-01380-а, № 08-08-16002_моб_з_рос и Федеральным агентством по образованию на проведение научно-исследовательской работы в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, мероприятия 1.2.1; ГК от 27.08.2009 г. № П1128 и мероприятие 1.3.1; ГК от 09.09.2009 г. № П1542.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tablet C., Jelea A., Hillebrand M. Experimental and theoretical study of 3-carboxy-5,6-benzocoumarin // *J. of Photochem. and Photobiol. A: Chem.* – 2006. – V. 183. – № 1–2. – P. 89–97.
2. Wagner B.D. The Use of Coumarins as Environmentally-Sensitive Fluorescent Probes of Heterogeneous Inclusion Systems // *Molecules.* – 2009. – V. 14. – № 1. – P. 210–237.
3. Turki H., Abid S., El Gharbi R., Fery-Forgues S. Optical Properties of New Fluorescent Iminocoumarins. Part 2. Solvatochromic Study and Comparison with the Corresponding Coumarin // *Comptes Rendus. Chimie.* – 2006. – V. 9. – № 10. – P. 1252–1259.
4. Антропова И.Г., Фенин А.А., Ревина А.А. Радиационно-химические превращения кумаринов в органических растворителях // *Химия высоких энергий.* – 2007. – Т. 41. – № 1. – С. 1–5.
5. Gambari R., Lampronti I., Bianchi N., Zuccato C., Viola G., Vedraldi D., Dall'Acqua F. Structure and Biological Activity of Furocoumarins [Электронный ресурс]. – режим доступа: <http://www.springerlink.com/content/e5r184m192836431/>. – 19.11.2009.
6. Tatchen J., Marian Ch.M. Vibronic absorption, fluorescence, and phosphorescence spectra of psoralen: a quantum chemical investigation // *Physical Chemistry. Chemical Physics.* – 2006. – V. 8. – № 18. – P. 2133–2144.
7. Parsad D., Kanwar A.J., Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2006. – V. 20. – № 2. – P. 175–177.
8. Honigsmann H., Fitzpatrick T.B., Pathak M.A., Wolff K. Oral photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): principles and practice. *Dermatology in General Medicine.* – N.Y.: McGraw-Hill. – 1993. – V. 1. – P. 1728–1754.
9. Потапенко А.Я., Кыгова А.А. Медико-биологическая значимость процессов фотодеградации сенсibilizаторов // *Материалы IV съезда фотобиологов России.* – Саратов, 2005. – С. 161–164.
10. Menezes P.F.C., Bernal C., Imasato H., Bagnato V.S., Perussi J.R. Photodynamic Activity of Different Dyes // *Laser Physics.* – 2007. – V. 17. – № 4. – P. 468–471.
11. O'Connor A.E., Gallagher W.M., Byrne A.T. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy // *Photochem. and Photobiol.* – 2009. – V. 85. – № 5. – P. 1053–1074.
12. Калверт Дж., Питтс Дж. Фотохимия. – М.: Мир, 1968. – 625 с.
13. Беккер Г.О. Введение в фотохимию органических соединений. Пер. с нем. – Л.: Химия, 1976. – 380 с.
14. Горобец Н.Ю. 2-Иминокумарины в реакциях с нуклеофилами и электрофилами: Дис. ... канд. хим. наук. – Харьков, 2004. – 199 с.
15. Caffieri S. Furocoumarin photolysis: chemical and biological aspects // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – V. 1. – № 3. – P. 149–157.
16. Ковальская Н.Е., Кузнецова Н.А., Соколова И.В. Спектральное определение квантовых выходов фотодеструкции псораленов в водных и спиртовых средах // *Оптика атмосферы и океана.* – 2004. – Т. 17. – № 2–3. – С. 221–224.
17. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. – М.: Химия, 2000. – 172 с.

Поступила 18.11.2009 г.