

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ФРАГМЕНТОВ В ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИНА НА ИНТЕРВАЛ pH-ДОМИНИРОВАНИЯ ПОРФИРИНА В ВИДЕ ДИКАТИОНА

© 2023 г. Ю. Б. Иванова^{1,*}, Ю. В. Хрушкова², С. Г. Пуховская²,
М. М. Луканов², С. А. Сырбу^{1,2}

¹ Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия

² Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: jjiv@yandex.ru

Поступило в редакцию 5 мая 2023 г.

После доработки 2 июня 2023 г.

Принято к печати 2 июня 2023 г.

Изучено влияние аминокислотных фрагментов в производных тетрафенилпорфина на интервал pH-доминирования порфирина в виде дикатиона. С этой целью проанализированы процессы протонирования несимметрично-замещенных производных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина: 5-(4'-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина, 5-(4'-тирозиламилофенил)-10,15,20-трифенилпорфина и 5-(4'-глицинациламинофенил)-10,15,20-трифенилпорфина в ацетонитриле. Выявлено, что в кислых ацетонитрильных растворах интервал pH-доминирования дважды протонированной формы зависит от природы заместителя в *para*-положении фенильного фрагмента на периферии порфиринового кольца: электронодонорные заместители расширяют интервал pH-доминирования порфирина в форме дикатиона, а электроноакцепторные заместители уменьшают. Расчет энергий молекулярных орбиталей исследуемых соединений методом DFT с набором B3LYP/cc-pVDZ показал хорошее совпадение результатов эксперимента с расчетами.

Ключевые слова: несимметрично-замещенные производные порфирины, электронодонорные и электроноакцепторные заместители

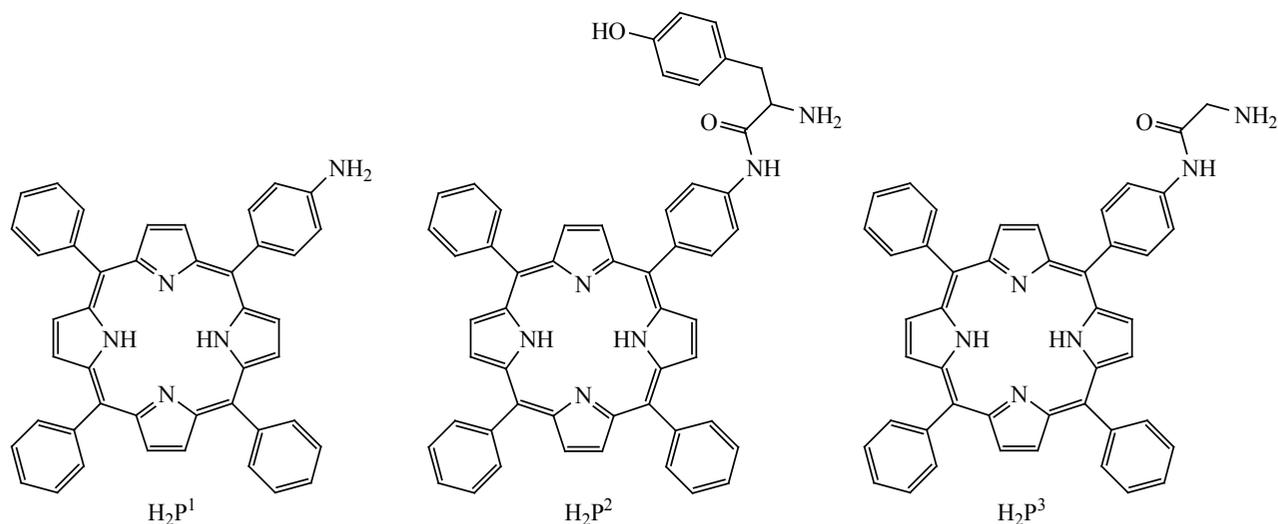
DOI: 10.31857/S0044460X23070120, **EDN:** HGXVDB

В биологических системах порфирины выполняют различные жизненно важные функции, вступая в кислотно-основные и координационные взаимодействия с субстратами различной природы. Многообразие полезных свойств синтетических аналогов порфиринов связано с особенностями их строения. Введение неорганических и органических (в том числе биологически активных) групп, которые могут быть выбраны в качестве заместителей на периферии макроцикла, дает возможность получения большого числа порфириновых структур, что позволяет исследовать взаимосвязь

их строения и свойств. Порфирины, содержащие в метиновых мостиках арильные группы, являются наиболее широко распространенными синтетическими макрогетероциклами. Периферические арильные заместители, которые хоть и не вовлечены непосредственно в формирование π -электронной системы макроцикла, могут существенно влиять на спектральные и другие физико-химические свойства, выступая в качестве доноров либо акцепторов электронной плотности.

Особенности производных тетрафенилпорфиринов, содержащих в качестве заместителей био-

Схема 1.



активные молекулы, предполагает их участие в биологических процессах как элемента связующего звена, что особенно важно для создания новых лекарственных форм [1–4].

Важность изучения устойчивости и интервалов существования протонированных форм порфиринов вытекает из возможности создания на их основе удобных моделей для изучения прочности донорно-акцепторных взаимодействий с природными субстратами в растворах с различной кислотностью среды [5–7].

Наиболее удобным и эффективным методом изучения кислотно-основных свойств является спектрофотометрический метод, с помощью которого можно получить не только качественные, но и количественные характеристики процессов кислотно-основного равновесия и процессов комплексообразования, отразить влияние таких факторов, как природа растворителя, концентрация порфирина, присутствие посторонних ионов, pH среды, влияние природы комплексообразователя. Доступность спектрофотометрического метода широкому кругу исследователей является важным преимуществом, что позволяет аккумулировать достаточно большой объем информации по данному направлению, изучать множество структурных состояний макромолекулы и ее конформационных перестроек при действии целого ряда физико-хи-

мических факторов в реальном масштабе времени. При этом регистрируемое изменение спектральных свойств макромолекулы несет в себе важную информацию не только о состоянии, но и характере микроокружения ее хромофоров.

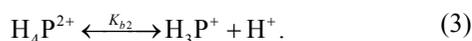
Квантово-химические расчеты позволяют проанализировать структуру и природу донорно-акцепторных аддуктов. Стабильность модифицированного макроцикла связана непосредственно с напряжением, возникающим в результате размещения одного или двух акцепторов электронов (протонов) в реакционном центре. Вследствие этого симметрия изначально квазиплоской молекулы существенно меняется. В связи с перераспределением электронной плотности внутри сопряженной системы, вновь созданные аддукты могут обнаруживать уникальные химические и фотохимические свойства, в отличие от нейтральных порфиринов, что в первую очередь проявляется в их спектрах поглощения.

В настоящей работе с применением методов спектрофотометрического титрования и квантово-химических расчетов проанализировано влияние аминокислотных фрагментов в производных тетрафенилпорфирина на основность лиганда и интервал pH-доминирования порфирина в виде дикатиона в системе ацетонитрил–хлорная кислота.

Таблица 1. Показатели констант основной ионизации и спектральные характеристики молекулярных и протонированных форм порфиринов $H_2P^1-H_2P^3$ при 298 К в ацетонитриле [8, 9]

Порфирин	λ (lge)					pK_{b1}	pK_{b2}	$\Sigma pK_{b1,2}$
H_2P^1	415 (5.03)	514 (3.95)	590 (3.70)	648 (2.90)	552 (3.83)	11.50	9.65	21.15
$H_2P^1NH_2 \cdots H^+$	415, 478 пл	514	590	648	552, 683			
$(H_3P^1)^+$	416 (4.64)	453 (4.21)	–	689 (3.96)				
$(H_4P^1)^{2+}$	435 (4.75)		548 (3.95)	654 (3.55)		11.24	10.92	22.16
H_2P^2	415 (5.05)	513 (3.89)	548 (3.72)	588 (3.65)	645 (3.63)			
$H_2P^2NH_2 \cdots H^+$	398 пл, 415	513	548	589	648			
$(H_3P^2)^+$	415 (4.94)	446 (4.57)	513 (3.77)	–	666 (3.89)	12.91	11.76	24.67
$(H_4P^2)^{2+}$	420 пл (4.30)	444 (4.98)	–	–	665 (4.21)			
H_2P^3	415 (5.06)	514 (4.07)	550 (4.03)	590 (3.94)	644 (3.95)			
$(H_3P^3)^+$	413 (4.98), 447 пл	513 (4.06)	549 (4.01)	592 (3.98)	729 (3.96)	12.91	11.76	24.67
$(H_4P^3)^{2+}$	447 (4.84)			666 (4.25)	731 пл (3.97)			

Спектрофотометрическое исследование кислотно-основных свойств порфиринов $H_2P^1-H_2P^3$ с несимметричной архитектурой замещения (схема 1) было проведено ранее в бинарных растворителях на основе ацетонитрила и ДМСО [8, 9]. Установлено, что для порфиринов H_2P^1 и H_2P^2 протонирование в системе ацетонитрил-хлорная кислота вначале проходит по атомам азота заместителя (pK_b 13.36 и pK_b 13.34 соответственно) и лишь затем по внутрициклическим атомам азота в две ступени. При титровании хлорной кислотой ацетонитрильных растворов порфиринов наблюдались процессы основной диссоциации, схематично представленные уравнениями (1)–(3) (табл. 1).



Здесь H_2P , H_3P^+ , H_4P^{2+} – молекулярная, моно- и дважды протонированные формы порфириновых лигандов $H_2P^1-H_2P^3$ по внутрициклическим атомам азота, $H_2PNH_2 \cdots H^+$ – протонированная форма лиганда по заместителю (H_2P^1 , H_2P^2).

Для подтверждения необычного факта – предварительной стадии протонирования по периферическим заместителям [уравнение (1)] – нами было проведено титрование палладиевых комплексов PdP^1 и PdP^2 в тех же концентрационных интервалах, что и лигандов. При этом наблюдались спектральные изменения (при λ 412, 521 и λ 413, 522 нм) аналогичные тем, что были зафиксированы при присоединении протона по аминогруппе и тирозиновой группе для соединений H_2P^1 и H_2P^2 [8, 9]. Однако соединение H_2P^3 в системе $MeCN-HClO_4$ протонировалось исключительно по внутрициклическим атомам азота [8] (в отличие от порфиринов H_2P^1 , H_2P^2) с высокой константой основности, что обусловлено донорными свойствами глицинациламинофенильного фрагмента по отношению к порфириновому макроциклу молекулы.

Очевидно, протонированные заместители в соединениях H_2P^1 , H_2P^2 проявляли электроноакцепторные свойства (через буферные фенильные кольца), понижая электронную плотность на центральных атомах азота, что приводило к ослаблению взаимодействия азот-водород и, соответственно, к ослаблению основных свойств молекулы. В связи с этим вполне закономерно, что основные свойства порфиринов H_2P^1 , H_2P^2 ниже, чем у соединения H_2P^3 примерно на 3.5 и 2.5 порядка. Асимметричная архитектура замещения способствовала спектральному выделению заряженных форм.

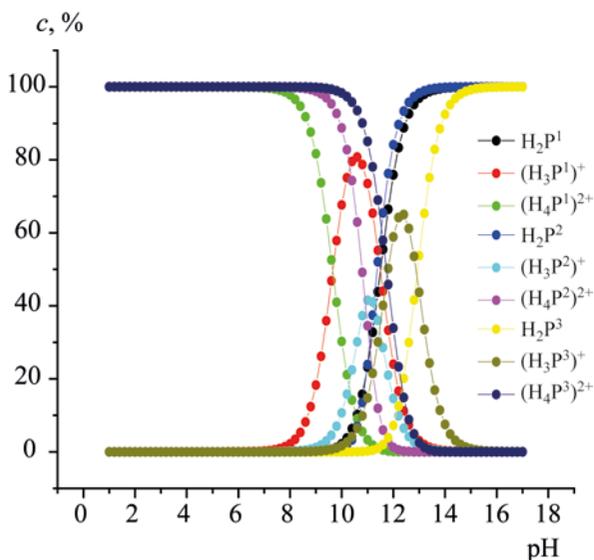


Рис. 1. Распределение концентраций молекулярных, моно- и дважды протонированных форм соединений $H_2P^1-H_2P^3$ в системе ацетонитрил- $HClO_4$ при 298 К.

Учитывая равновесия (2) и (3) и уравнение материального баланса (4), путем несложных расчетов было получено распределение концентраций молекулярных, моно- и дважды протонированных форм соединений $H_2P^1-H_2P^3$ в системе $MeCN-HClO_4$ (рис. 1).

$$c = [H_2P] + [H_3P^+] + [H_4P^{2+}], \quad (4)$$

где $[H_2P]$, $[H_3P^+]$, $[H_4P^{2+}]$ – текущие концентрации молекулярных, моно- и дважды протонированных форм соединений $H_2P^1-H_2P^3$ (2), (3).

Значения текущих концентраций молекулярных и протонированных форм показали, что в системе ацетонитрил- $HClO_4$ интервалы рН-доминирования дважды протонированных форм лигандов зависят от природы заместителя в пара-положении на периферии фенильного фрагмента порфиринового кольца: электронодонорные заместители расширяют интервал рН доминирования порфирина в форме дикатиона, а электроноакцепторные заместители уменьшают.

Для изученных соединений $H_2P^1-H_2P^3$ определен интервал рН-доминирования существования дважды протонированных форм (~95–98%) в си-

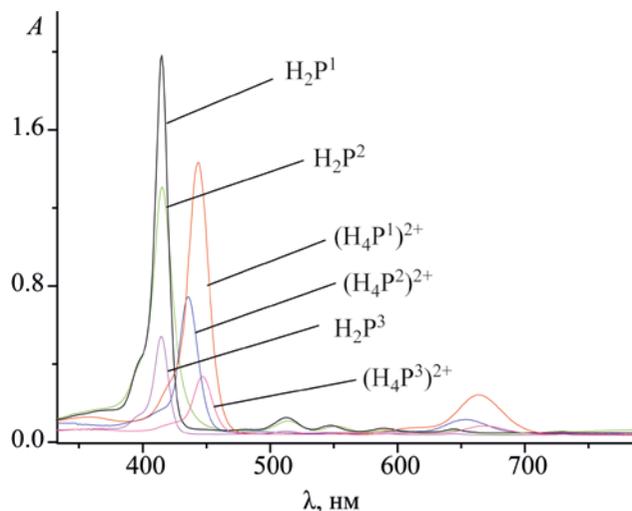


Рис. 2. Электронные спектры поглощения молекулярных и дважды депротонированных форм соединений $H_2P^1-H_2P^3$ в системе ацетонитрил- $HClO_4$ при 298 К.

стеме ацетонитрил-хлорная кислота (рН от ~2 до 10.58 для H_2P^3 , от рН 2 до 9.74 для H_2P^2 и от рН 2 до 8.45 для H_2P^1). В этих интервалах лиганды $H_2P^1-H_2P^3$ сохраняли стабильную концентрацию, формируя одинаковые электронооптические отклики (положение полос в ЭСП) в течение длительного времени (суток) (рис. 2).

Теоретический расчет граничных молекулярных орбиталей (МО) может предоставлять информацию о молекулярной реакционной способности и способности переноса электронов, которая обычно происходит на границе системы [10]. Состояния высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и нижней свободной молекулярной орбитали (НСМО) являются очень важными квантовыми параметрами, которые играют роль в электрических и оптических свойствах. Природа заместителя и его положение в макроцикле оказывают сильное влияние на основные свойства тетрапиррольных макроциклов.

Известно, что введение в мезо-положения порфиринового макроцикла электроноакцепторных заместителей приводит к понижению энергии верхних заполненных молекулярных орбиталей (ВЗМО) вследствие большей электронной плотности на метиновых атомах углерода [10, 11].

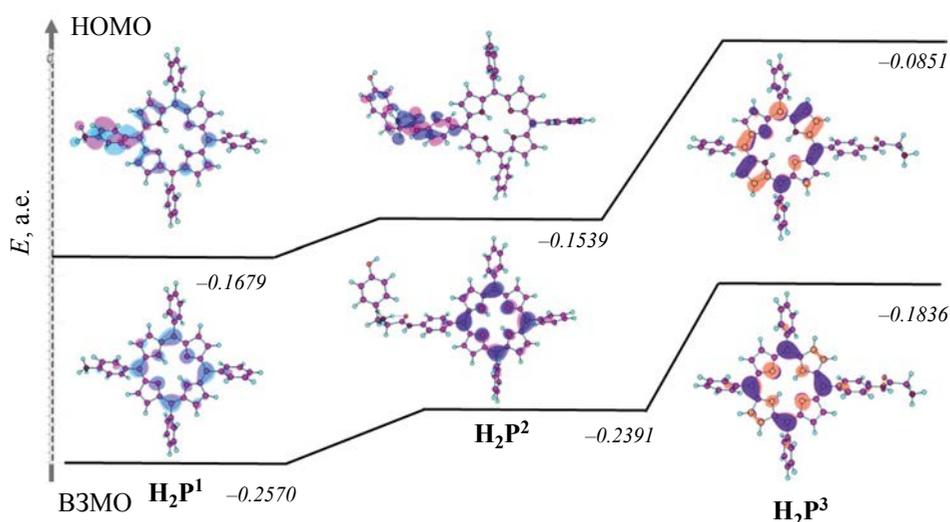


Рис. 3. Электронные спектры поглощения молекулярных и дважды депротонированных форм соединений H_2P^1 – H_2P^3 в системе ацетонитрил– $HClO_4$ при 298 К.

В рамках теории функционала плотности выполнены расчеты граничных молекулярных орбиталей по программе Gaussian 16 с использованием набора V3LYP/сс-рVDZ (графические представления показаны на рис. 3). Из приведенных расчетов самые низкие значения ВЗМО относятся к порфиринам H_2P^1 и H_2P^2 , а самое высокое – к лиганду H_2P^3 , что свидетельствует том, что протонирование аминогруппы и тирозинового фрагмента наиболее благоприятно и соответствует результатам эксперимента. Протонированная аминогруппа обладает наибольшими акцепторными свойствами и максимально уменьшает основность соединения. В ходе анализа энергий ВЗМО и НСМО можно заключить следующее: донорные способности заместителей у порфиринового остова увеличиваются в ряду $H_2P^1 < H_2P^2 < H_2P^3$, что показывает хорошую сходимость результатов эксперимента с расчетами.

Таким образом, проведенные исследования показали, что химическая модификация структурной части порфиринового лиганда приводит к изменению электронооптических и кислотно-основных свойств макрогетероцикла и интервал рН-доминирования дважды протонированной формы зависит от природы заместителя в *para*-положении на периферии фенильного фрагмента порфиринового

кольца: электронодонорные заместители расширяют интервал рН-доминирования порфирина в форме дикатиона (~8.6 порядков по рН в случае порфирина H_2P^3), электроноакцепторные заместители уменьшают (~7.7 и 6.5 порядка по рН в случае порфиринов H_2P^2 и H_2P^1 соответственно). Расчет энергий молекулярных орбиталей соединений H_2P^1 – H_2P^3 методом DFT с набором V3LYP/сс-рVDZ показал хорошую сходимость результатов эксперимента с расчетами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения H_2P^1 – H_2P^3 получали в две стадии из 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина согласно литературным данным [8, 9, 12, 13]. Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian). Кислотно-основные свойства изучали по методике, представленной в работах [14, 15]. Суммарную константу основной ионизации для исследованных соединений в системе MeCN– $HClO_4$ при 298 К вычисляли по уравнению (5).

$$pK_b = pH + \lg Ind. \quad (5)$$

Здесь K_b это – суммарная константа протонирования по первой и второй ступеням, *Ind* – инди-

каторное отношение образующихся форм, pH – аналитическое значение кислотности раствора создаваемого титрантом, определенные с использованием полученных ранее данных спектропотенциометрического исследования pH-функции стеклянного электрода. Подробно методика и порядок пересчета представлены в работе [16].

Для конформационного анализа и поиска устойчивой ядерной конфигурации была использована метадинамическая симуляция. Расчеты были выполнены с помощью программы CREST на основе кода ХТВ [17, 18]. Был выбран метод GFN2-ХТВ вместе с алгоритмом iMTD-GC. Дальнейшие расчеты проводились в рамках теории функционала плотности (B3LYP/сс-pVDZ) в программе Gaussian 16. Выбор корреляционно согласованного базисного набора Данинга сс-pVDZ был обусловлен адекватным воспроизведением как геометрических, так и энергетических параметров для аналогичных исследуемым в данной работе соединениям, а также небольшими вычислительными ресурсами при оптимизации структур и аналитическом расчете частот [19]. Для визуализации результатов квантово-химических расчетов использовалась программа Chemcraft 1.8 (<https://chemcraftprog.com>).

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20140) с использованием оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Юлия Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2580-1328>

Пуховская Светлана Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-2239>

Сырбу Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1482-2809>

Луканов Михаил Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5361-0262>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Figueira F., Pereira P.M.R., Silva S., Cavaleiro J.A.S., Tome J.P.C.* // *Curr. Org. Synth.* 2014. Vol. 11. P. 110. doi 10.2174/15701794113106660089
2. *Molstad S., Cars O., Struwe J.S.* // *Eurosurveillance.* 2014. Vol.13. P. 121. doi 10.2807/ese.13.46.19041-en
3. *Lyubimtsev A., Semeikin A., Zheglova N., Sheinin V., Kulikova O., Syrbu S.* // *Macroheterocycles.* 2018. Vol. 11. P.103. doi 10.6060/mhc1711511
4. *Kruk M.M., Starukhin A.S., Maes W.* // *Macroheterocycles.* 2011. Vol. 4. N 2. P. 69. doi 10.6060/mhc2011.2.01
5. *Senge M.O.* // *J. Photochem. Photobiol. (B).* 1992. Vol. 16. P. 3. doi 10.1016/1011-1344(92)85150-S
6. *Cheng B., Munro O.Q., Marques H.M., Scheidt W.R.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119. N 44. P. 10732. doi 10.1021/ja9716214
7. *The colors of life. An introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds / Ed. L.R. Milgrom.* Oxford: Oxford University Press, 1997. 225 p.
8. *Shelmutt J.A., Song X.-Z., Ma J.-G., Jia S.-L., Jentzen W., Medforth C.J.* // *Chem. Soc. Rev.* 1998. Vol. 27. P. 31. doi 10.1039/a827031z
9. *Ivanova Yu.B., Khrushkova Yu.V., Lukanov M.M., Pukhovskaya S.G., Lyubimtsev A.V., Syrbu S.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 11. P. 2446. doi 10.1134/S1070363222110299
10. *Fleming I.* *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions.* London: Wiley, 1976. 250p
11. *Kruk M., Karotki A., Drobizhe M., Kuzmitsky V., Gael V., Rebane A.* // *J. Lumin.* 2003. Vol. 105. N 1. P. 45. doi 10.1016/S0022-2313(03)00096-6
12. *Ivanova Yu.B., Pukhovskaya S.G., Lyubimtsev A.V., Plotnikova A.O., Syrbu S.A.* // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2022. Vol. 102. P. 493. doi 10.1007/s10847-022-01131-8
13. *Lyubimtsev A., Semeikin A., Zheglova N., Sheinin V., Kulikova O., Syrbu S.* // *Macroheterocycles.* 2018. Vol. 11. N 1. P. 103. doi 10.6060/mhc1711511
14. *Иванова Ю.Б., Чурахина Ю.И., Мамардашвили Н.Ж.* // *ЖОХ.* 2008. Т. 78. Вып. 4. С. 691; *Ivanova Yu.B., Churakhina Yu.I. Mamardashvili N.Zh.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. Vol. 78. N 4. P. 673. doi 10.1134/S1070363208040269
15. *Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б., Мамардашвили Н.Ж.* // *ЖОХ.* 2007. Т. 77. Вып. 8. С. 1380; *Ivanova Yu.B., Sheinin V.B., Mamardashvili N.Zh.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2007. Vol. 77. N 8. P. 1458. doi 10.1134/S1070363207080270

16. Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Нам Д.Т., Вашурин А.С. // ЖФХ. 2014. Т. 88. С. 1487; Pukhovskaya S.G., Ivanova Yu.B., Nam D.T., Vashurin A.S. // Russ. J. Phys. Chem. 2014. Vol. 88. P. 1670. doi 10.7868/S004445371410032X
17. Pracht P., Bohle F., Grimme S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2020. Vol. 22. N 14. P. 7169. doi 10.1039/C9CP06869D
18. Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S. // J. Chem. Theor. Comput. 2019. Vol. 15. N 3. P. 1652. doi 10.1021/acs.jctc.8b01176
19. Dunning T.H. // J. Chem. Phys. 1989. Vol. 90. N 2. P. 1007. doi 10.1063/1.456153

Effect of Amino Acid Fragments in Tetraphenylporphin Derivatives on The pH-Dominance Interval of Dication Porphyrin

Yu. B. Ivanova^{a,*}, Yu. V. Khrushkova^b, S. G. Pukhovskaya^b, M. M. Lukanov^b, and S. A. Syrbu^{a,b}

^a G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

^b Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia

*e-mail: jjiv@yandex.ru

Received May 5, 2023; revised June 2, 2023; accepted June 2, 2023

The effect of amino acid fragments in tetraphenylporphin derivatives on the pH range of porphyrin dominance as a dication was studied. For this purpose, the protonation processes of unsymmetrically substituted derivatives of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin: 5-(4'-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphine, 5-(4'-tyrosinylamidophenyl)-10,15,20-triphenylporphine and 5-(4'-glycinacylamino-phenyl)-10,15,20-triphenylporphine were analyzed in acetonitrile. It was found that in acidic acetonitrile solutions the pH range of dominance of the doubly protonated form depends on the nature of the substituent in the *para*-position on the periphery of the phenyl fragment of the porphyrin ring: electron-donating substituents expand the pH range of dominance of the porphyrin in the dication form, while electron-withdrawing substituents decrease it. The calculation of the energies of the molecular orbitals of the studied compounds by the DFT method with the B3LYP/cc-pVDZ set showed good agreement between the experimental results and the calculations.

Keywords: unsymmetrically substituted porphyrin derivatives, electron-donating and electron-withdrawing substituents