

# СИНТЕЗ И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИНА С АМИНОКИСЛОТНЫМИ «ЯКОРНЫМИ» ГРУППАМИ

© 2021 г. Ю. Б. Иванова<sup>а,\*</sup>, С. Г. Пуховская<sup>б</sup>, Т. В. Шорохова<sup>б</sup>, Ю. В. Хрушкова<sup>б</sup>,  
А. О. Плотникова<sup>б</sup>, А. В. Любимцев<sup>б</sup>, С. А. Сырбу<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,  
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия

<sup>б</sup> Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия  
\*e-mail: jjiv@yandex.ru

Поступило в Редакцию 24 марта 2021 г.

После доработки 24 марта 2021 г.

Принято к печати 8 апреля 2021 г.

Синтезированы производные несимметрично замещенного 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина – 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина, 5-[4-(тирозиламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфина и 5-{4-[(N-трет-бутоксикарбонилтирозинил)амино]фенил}-10,15,20-трифенилпорфина – и исследованы их спектральные и кислотно-основные свойства. Спектрофотометрическим методом изучены кислотно-основные взаимодействия полученных соединений в бинарных системах ацетонитрил–хлорная кислота и диметилсульфооксид–криптан калия (КОН[222]). Проанализировано влияние природы растворителя, концентрации, рН среды на химическую активность порфирина. Аминокислотные фрагменты как составные части макромолекул влияют на протолитическое равновесие порфиринов в кислых и основных средах.

**Ключевые слова:** порфирины, аминокислотные группы, кислотно-основные равновесия

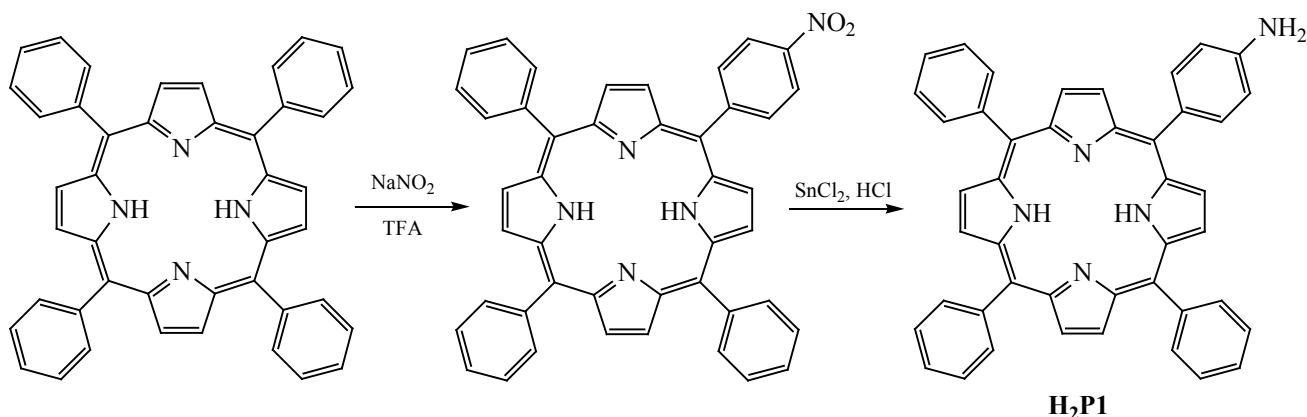
**DOI:** 10.31857/S0044460X21050073

Порфирины широко распространены в природе и играют важную роль в природных биохимических, биофизических процессах [1]. С их помощью осуществляются важнейшие биологические, фотохимические и ферментативные реакции в живой природе [2]. Некоторые синтетические порфирины могут использоваться в качестве исходных соединений для получения биологически активных веществ [3], а ряд представителей этого класса применяются или имеют перспективы применения в медицине в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, а также как антимикробные препараты и средства для инактивации вирусов [4–6], что особенно актуально в борьбе с коронавирусной эпидемией.

Введение заместителей различной природы позволяет варьировать физико-химические свойства порфиринов в широких пределах [7, 8]. Синтез конъюгатов с различными биомолекулами, в том числе с аминокислотами, приводит к соединениям с рядом уникальных фотофизических и биохимических свойств [9]. Конъюгаты такого типа могут участвовать в формировании мостиковых структур S1-макрогетероцикл-S2 и эффективно участвовать в инактивации вируса [10]. Для выявления закономерностей структура–активность макрогетероциклической молекулы необходимо изучение ряда фундаментальных свойств конъюгатов, в частности, кислотно-основных свойств.

С помощью спектрофотометрического метода можно получить качественную и количественную

Схема 1.



характеристику кислотно-основного равновесия, выявить влияние природы растворителя, концентрации порфирина, присутствия посторонних ионов, pH среды. Доступность спектрофотометрического метода – важное преимущество, позволяющее аккумулировать достаточно большой объем информации по данному направлению, изучать множество структурных состояний макромолекулы и ее конформационных перестроек при действии целого ряда физико-химических факторов в реальном масштабе времени. Регистрируемое изменение спектральных свойств макромолекулы несет в себе важную информацию не только о ее состоянии, но и о характере микроокружения хромофоров.

Наиболее доступный и изученный синтетический порфирин – 5,10,15,20-тетрафенилпорфин (**H<sub>2</sub>TPP**) – удобный объект для дальнейшей модификации его периферии. Нами получены производные несимметрично замещенного 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и исследованы их спектральные, кислотно-основные свойства. Для сравнения использовали 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфин **H<sub>2</sub>P1**. 5-[4-(Тирозиниламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфин **H<sub>2</sub>P2** и 5-{4-[(*N*-*mpet*-бутоксикарбонилтирозинил)амино]фенил}-10,15,20-трифенилпорфин **H<sub>2</sub>P3** получены введением заместителей в *para*-положение одного из фенильных фрагментов.

Синтез несимметрично замещенных порфиринов включает несколько этапов. Аминофенилпорфирины практически невозможно получить прямой конденсацией аминокбензальдегида с пир-

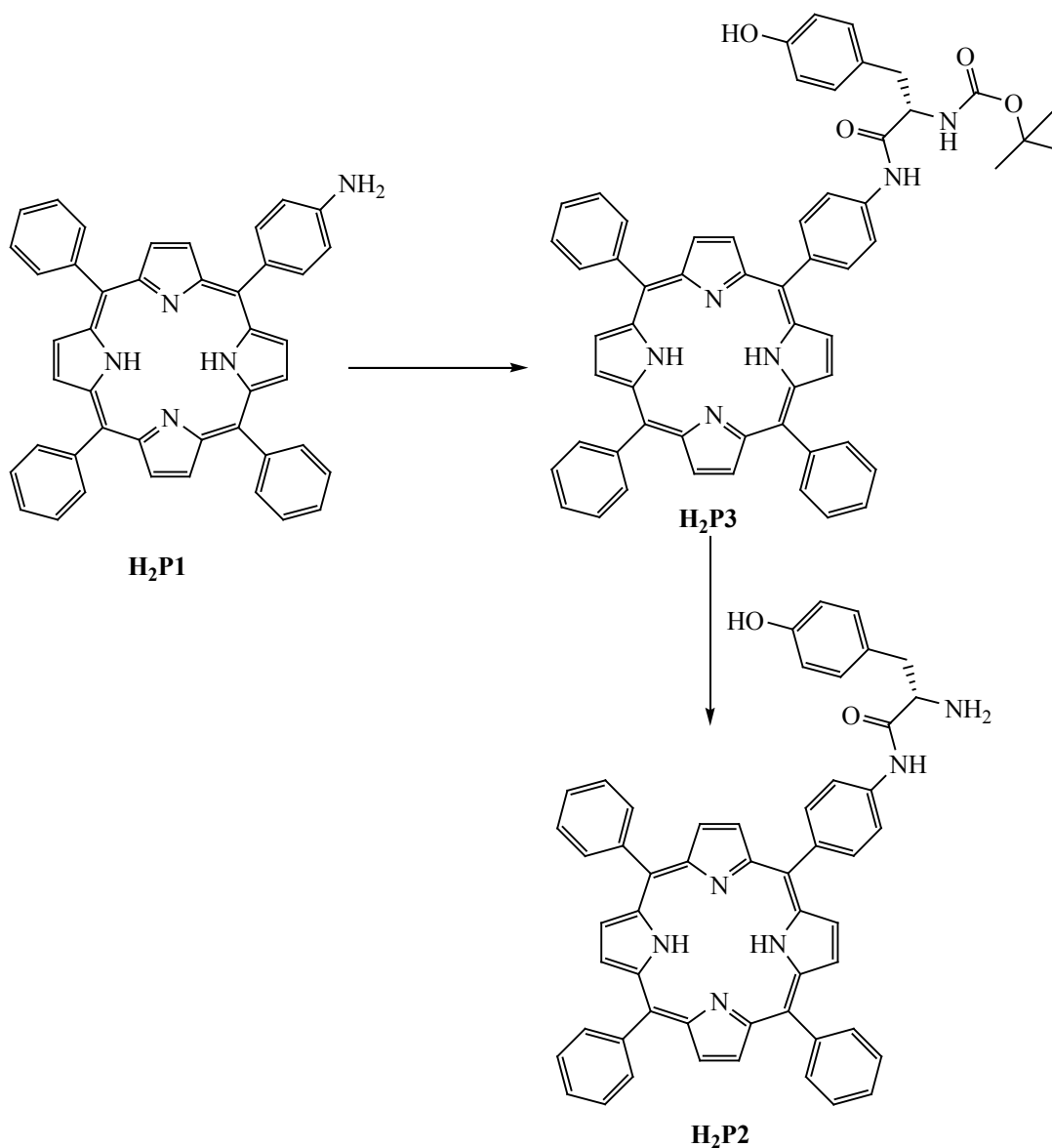
ролом, так как исходные аминокбензальдегиды очень неустойчивы. В связи с этим несимметричные *n*-аминофенилпорфирины обычно синтезируют восстановлением соответствующих *n*-нитрофенилпорфиринов, которые, получают с достаточно высокими выходами региоселективным нитрованием тетрафенилпорфина эквимолярным количеством нитрита натрия в трифторуксусной кислоте (TFA, схема 1).

5-(4-Нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфин восстанавливали SnCl<sub>2</sub> в среде HCl и получали 4-аминофенилпорфин **H<sub>2</sub>P1** [11]. {4-[*N*-(*mpet*-Бутоксикарбонил)тирозинил]амино}-фенилпорфирин **H<sub>2</sub>P3** получали ацилированием 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина **H<sub>2</sub>P1** Вос-тиозином в присутствии 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорида (EDC) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 2).

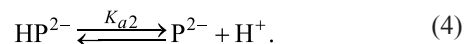
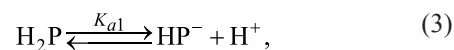
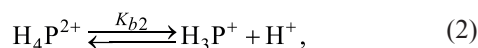
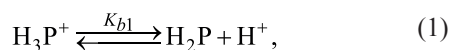
Снятие Вос-защиты проводили в присутствии трифторуксусной кислоты в дихлорметане при комнатной температуре в течение 4 ч и получали соединение **H<sub>2</sub>P2**. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ.

В результате структурной модификации молекулы электронные эффекты заместителей приводят к перераспределению электронной плотности между макроциклом и присоединенными фрагментами, что влияет на кислотно-основные свойства соединения в целом. Понятие кислотно-основных свойств тетрапиррольных макроциклов включает образование анионных и катионных форм кислот-

Схема 2.



но-основной природы, протекающее с изменением заряда за счет протонного обмена в щелочной или кислой средах. Порфирины можно рассматривать как типичные амфотерные соединения, обладающие одновременно основными (N-основания) и очень слабыми кислотными (NH-кислоты) свойствами. В зависимости от pH среды можно получить как одно-, так и двухзарядные ионы, находящиеся в равновесии друг с другом и с нейтральной формой [уравнения (1)–(4)] [12].



Здесь  $\text{H}_2\text{P}$ ,  $\text{H}_3\text{P}^+$ ,  $\text{H}_4\text{P}^{2+}$ ,  $\text{HP}^-$  и  $\text{P}^{2-}$  – свободное основание, моно- и дважды протонированные и депротонированные формы порфиринов **H<sub>2</sub>P1**, **H<sub>2</sub>P2**, **H<sub>2</sub>P3** соответственно.

Кисотно-основные свойства порфиринов **H<sub>2</sub>P1**, **H<sub>2</sub>P2**, **H<sub>2</sub>P3** в кислой и в основной средах исследовали в системах ацетонитрил–хлорная кислота (0.01 М. раствор в ацетонитриле) и диметилсульфоксид–криптан калия (KOH[222]) (0.01 М.

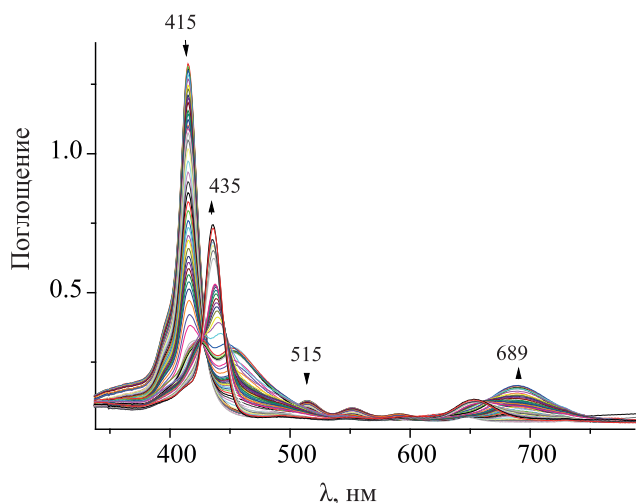


Рис. 1. Изменение ЭСП соединения  $\text{H}_2\text{P1}$  в системе ацетонитрил– $\text{HClO}_4$ , ( $[\text{H}_2\text{P1}] = 1.21 \times 10^{-5}$  моль/л,  $[\text{HClO}_4] = 0\text{--}1.51 \times 10^{-4}$  моль/л) при 298 К.

раствор) при 298 К. Раствор  $\text{KOH}$ [222] [13] получали растворением гранул  $\text{KOH}$  в ДМСО в присутствии 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозана (крипганда [222]). В этих условиях  $\text{HClO}_4$ , имеющая высокую константу диссоциации в ацетонитриле [14], полностью диссоциирована, и протонирование протекает за счет сольватированного протона.

Суммарную константу основной ионизации для исследованных соединений в системе ацетонитрил– $\text{HClO}_4$  при 298 К вычисляли по уравнению (5) [12].

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

Здесь  $K_b$  это  $K_{b1}$ ,  $K_{b2}$ ,  $K_{b1,2}$  – константы протонирования по первой, второй или по первой и второй ступеням,  $\text{Ind}$  – индикаторное отношение  $[\text{H}_2\text{P}]/[\text{H}_3\text{P}^+]$  или  $[\text{H}_3\text{P}^+]/[\text{H}_4\text{P}^{2+}]$ ,  $[\text{H}_2\text{P}]/[\text{H}_4\text{P}^{2+}]$ ,  $\text{pH}$  – аналитическая кислотность раствора, создаваемая титрантом, найденные с использованием полученных ранее данных спектрофото- и потенциометрического исследования рН-функции стеклянного электрода [15].

Суммарную константу кислотной диссоциации исследованных соединений в системе  $\text{KOH}$ [222]–

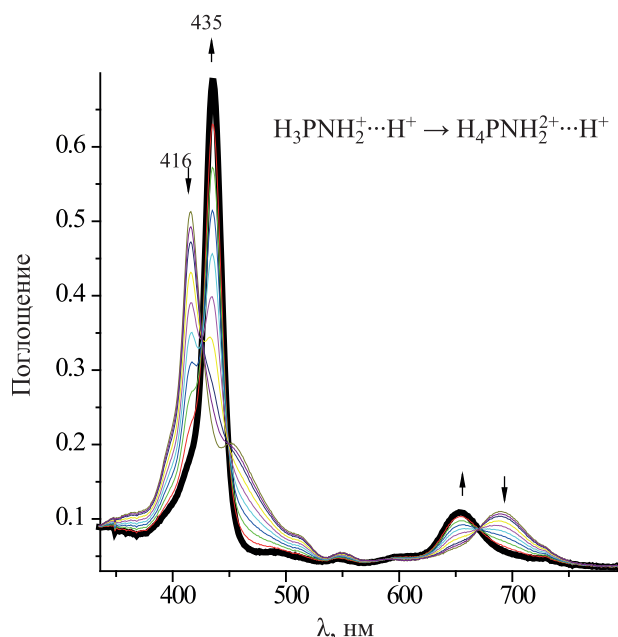


Рис. 2. Изменение ЭСП в системе  $\text{H}_2\text{P1}$ –ацетонитрил– $\text{HClO}_4$  ( $[\text{HClO}_4] = 7.94 \times 10^{-6}\text{--}1.25 \times 10^{-5}$  моль/л).

ДМСО при 298 К вычисляли по уравнению (6) [12].

$$pK_a = \lg \text{Ind} + \lg c_{\text{KOH}[222]}. \quad (6)$$

Здесь  $K_a - K_{a1}$ ,  $K_{a2}$ ,  $K_{a1,2}$  – константы депротонирования по первой, второй или по первой и второй ступеням,  $\text{Ind}$  – индикаторное отношение  $[\text{HP}^-]/[\text{H}_2\text{P}]$ ,  $[\text{P}^{2-}]/[\text{H}_2\text{P}^2]$  или  $[\text{P}^{2-}]/[\text{H}_2\text{P}]$ ,  $\lg c_{\text{KOH}[222]}$  –

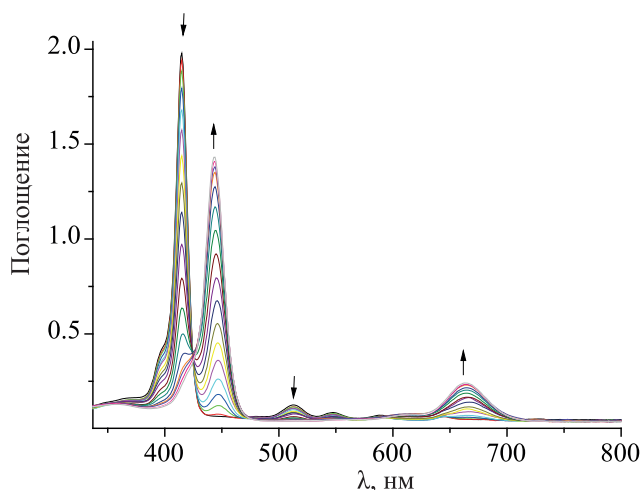


Рис. 3. Изменение ЭСП в системе  $\text{H}_2\text{P2}$ –ацетонитрил– $\text{HClO}_4$  ( $[\text{HClO}_4] = 0\text{--}1.54 \times 10^{-5}$  моль/л).

Параметры электронных спектров поглощения порфиринов **H<sub>2</sub>P1**, **H<sub>2</sub>P2**, **H<sub>2</sub>P3** и их ионизированных форм, константы кислотности и основности в ДМСО и ацетонитриле

Порфирин	$\lambda$ (lg $\epsilon$ )					$pK_{b1}$	$pK_{a1}$	$\Sigma pK_{b1,2}$	$\Sigma pK_{a1,2}$
<b>H<sub>2</sub>P1</b>	415 (5.03) <sup>a</sup>	514 (3.95)	590 (3.70)	648 (2.90)	552 (3.83)	11.50	9.65	21.15	6.90
	420 (4.88) <sup>b</sup>	517 (4.10)	558 (3.98)	594 ш (3.75)	736 (3.65)				
<b>H<sub>3</sub>P<sup>+</sup>1</b>	416 (4.64) <sup>a</sup>	453 (4.21)	–	689 (3.96)	–	11.24	10.92	22.16	6.4
<b>H<sub>4</sub>P<sup>2+</sup>1</b>	435 (4.75) <sup>a</sup>	–	548 (3.95)	654 (3.55)	–				
<b>P<sup>2-</sup>1</b>	447 (4.89) <sup>b</sup>	–	598 (3.80)	643 (3.86)	–	11.96	10.69	22.65	6.2
<b>H<sub>2</sub>P2</b>	415 (5.05) <sup>a</sup>	513 (3.89)	548 (3.72)	588 (3.65)	645 (3.63)				
<b>H<sub>3</sub>P<sup>+</sup>2</b>	420 (5.38) <sup>b</sup>	515 (4.17)	551 (3.90)	590 (3.63)	646 (3.66)	11.24	10.92	22.16	6.4
	415 (4.94) <sup>a</sup>	446 (4.57)	513 (3.77)	–	666 (3.89)				
<b>H<sub>4</sub>P<sup>2+</sup>2</b>	420 ш (4.30) <sup>a</sup>	444 (4.98)	–	–	665 (4.21)	11.96	10.69	22.65	6.2
<b>P<sup>2-</sup>2</b>	447 (5.32) <sup>b</sup>	425 ш (4.55)	595 (3.82)	–	641 (3.97)				
<b>H<sub>2</sub>P3</b>	415 (5.06) <sup>a</sup>	513 (3.95)	548 (3.82)	591 (3.75)	645 (3.74)	11.96	10.69	22.65	6.2
	420 (5.40) <sup>b</sup>	514 (4.24)	552 (4.11)	591 (4.02)	646 (4.05)				
<b>H<sub>3</sub>P<sup>+</sup>3</b>	415 (4.94) <sup>a</sup>	448 (3.98)	512 (3.91)	548 (3.81)	590 (3.78)	11.96	10.69	22.65	6.2
<b>H<sub>4</sub>P<sup>2+</sup>3</b>	420 ш (4.16) <sup>a</sup>	448 (4.79)	–	–	670 (4.15)				
<b>P<sup>2-</sup>3</b>	445 (5.26) <sup>b</sup>	–	593 (4.25)	–	639 (4.36)				

<sup>a</sup> Спектры сняты в ацетонитриле.

<sup>b</sup> Спектры сняты в ДМСО.

аналитическая концентрация титранта КОН[222] в ДМСО. Эти данные использовали при расчете констант депротонирования. Погрешность измерения констант не превышала 3–5%.

При изучении основных свойств **H<sub>2</sub>P1**, **H<sub>2</sub>P2**, **H<sub>2</sub>P3** (рис. 1–3) и при анализе изменений электронных спектров поглощения, а также кривых спектрофотометрического титрования порфиринов было обнаружено несколько семейств изобестических точек, каждому из которых соответствовало свое семейство спектральных кривых и свой участок на кривых титрования. Для соединений **H<sub>2</sub>P1** и **H<sub>2</sub>P2** выделено три участка, показывающих, что, возможно, протонирование сначала проходит по атомам азота заместителя ( $pK_b$  13.36 и 13.34 соответственно для **H<sub>2</sub>P1** и **H<sub>2</sub>P2**) и лишь затем последовательно по внутрициклическим атомам азота в две ступени. Параметры электронных спектров поглощения ионизированных и нейтральных форм порфиринов, а также ступенчатые константы ионизации приведены в таблице.

Зависимости индикаторного отношения от  $\lg c_{\text{HClO}_4}$  по ступеням протонирования имеют пря-

молинейный характер, тангенс угла наклона прямых близок к 1, что подтверждает наши предположения о последовательном присоединении по одному протону на каждой стадии протонирования.

При изучении основных свойств соединения **H<sub>2</sub>P3** (рис. 4, см. таблицу) и анализе изменений электронных спектров поглощения и кривой титрования выявлено два семейства спектральных кривых и две ступени на кривых титрования. Следовательно, протонирование протекает в две стадии. Характер изменений электронных спектров поглощения позволяет предположить, что протонирование идет по центральным атомам азота макроцикла. Зависимость индикаторного отношения от логарифма концентрации хлорной кислоты по ступеням также соответствует двухстадийному протонированию.

Несимметричность структуры порфириновой молекулы способствует стабилизации протонированных форм, что позволяет выделить и спектрально охарактеризовать формы **H<sub>3</sub>P<sup>+</sup>** и **H<sub>4</sub>P<sup>2+</sup>** для каждого порфирина. Основные свойства не-

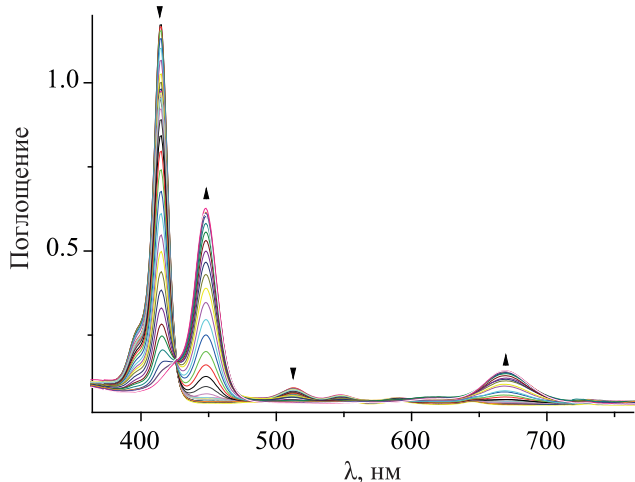


Рис. 4. Изменение ЭСП в системе и кривая спектрофотометрического титрования ( $\lambda$  415 нм) соединения  $\text{H}_2\text{P}_3$  в системе ацетонитрил– $\text{HClO}_4$  ( $[\text{HClO}_4] = 0-1.51 \times 10^{-4}$  моль/л).

симметрично замещенных тетрафенилпорфинов увеличиваются в ряду соединений  $\text{H}_2\text{P}_1 < \text{H}_2\text{P}_2 < \text{H}_2\text{P}_3$  на 1.5 порядка (см. таблицу), что обусловлено электронным влиянием протонированных форм заместителей на периферии макроцикла. Протонированная аминогруппа в соединении  $\text{H}_2\text{P}_1$  понижает электронную плотность на пирролиновых атомах азота вследствие отрицательного индукционного эффекта, что приводит к ослаблению взаимодействия азот–водород и к ослаблению основных свойств. Слабый кислотный центр в тирозиновой группе (как и в цистеиновой) способен к ионизации при высоких значениях pH [16]. Вероятно, поэтому суммарные константы протонирования соединений  $\text{H}_2\text{P}_1$  и  $\text{H}_2\text{P}_2$  различаются. В исследуемой области концентраций и pH протонированные периферийные аминогруппы оказывают большее влияние на заряд внутрициклических атомов азота, чем тирозиновые.

Слабая кислотность порфиринов объясняется относительно высокой долей ковалентности связей N–H. Приведенные в работе [12] константы кислотной диссоциации получены в результате изучения диссоциации порфиринов по первой ступени, хотя в ряде случаев  $pK$  относятся к процессам, осложненным равновесиями образования ионных пар [17].

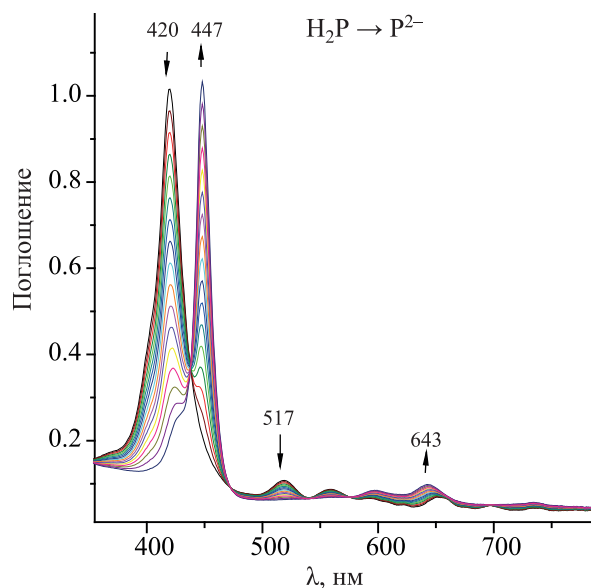


Рис. 5. Изменение ЭСП соединения  $\text{H}_2\text{P}_1$  в системе ДМСО– $\text{KOH}[222]$  ( $c_{\text{порф}} 1.34 \times 10^{-5}$  моль/л,  $c_{\text{KOH}[222]} 0-3.16 \times 10^{-3}$  моль/л) при 298 К.

Как показали спектрофотометрические исследования соединений  $\text{H}_2\text{P}_1$ ,  $\text{H}_2\text{P}_2$ ,  $\text{H}_2\text{P}_3$  в системе  $\text{KOH}[222]$ –ДМСО, с увеличением концентрации  $\text{KOH}[222]$  в электронных спектрах наблюдаются два семейства спектральных кривых, каждому из которых соответствует свой набор изобестических точек: при 436, 471, 659 и 439, 473, 662 нм ( $\text{H}_2\text{P}_1$ ), 385, 431, 498 и 387, 434, 502 нм ( $\text{H}_2\text{P}_2$ ), 385, 430, 536 и 387, 433, 538 нм ( $\text{H}_2\text{P}_3$ ) (рис. 5–7). Эти данные свидетельствуют о двухстадийной диссоциации протонированных форм. Однако построенные на основании экспериментальных данных кривые спектрофотометрического титрования не имеют ярко выраженных ступеней, что возможно при ступенчатом депротонировании с близкими значениями констант каждого равновесия. Изобестические точки и характер изменения спектров поглощения свидетельствуют о том, что по мере изменения концентраций двух поглощающих центров порфириновой молекулы соотношение между ионизированными формами при депротонировании не нарушается. Прямолинейная зависимость индикаторного отношения от  $\lg c_{\text{KOH}[222]}$  ( $\text{tga} \approx 2$ ) указывает на отрыв двух протонов от одной макромолекулы. Параметры электронных спектров поглощения молекулярных и дважды депротонированных форм и константы кислотности ( $pK_{a1,2}$ ) в

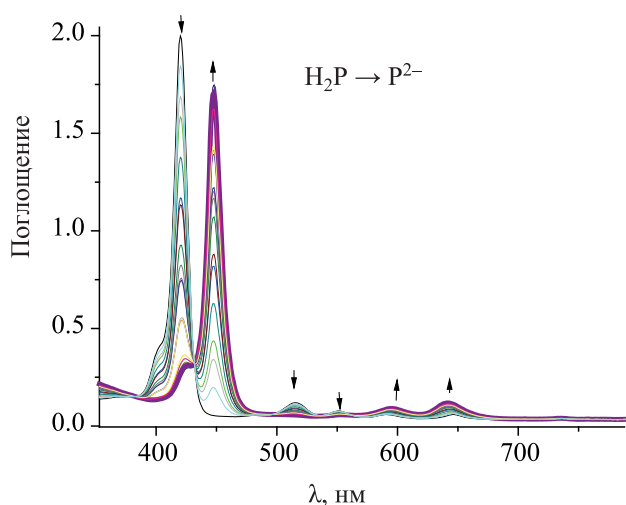


Рис. 6. Изменение ЭСП соединения  $H_2P_2$  в системе ДМСО–КОН[222] ( $c_{\text{порф}} 0.83 \times 10^{-5}$  моль/л,  $c_{\text{КОН[222]}} 0-5.30 \times 10^{-3}$  моль/л) при 298 К.

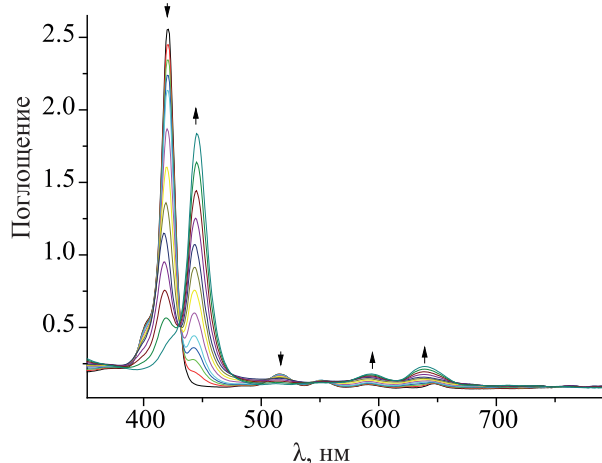


Рис. 7. Изменение ЭСП соединения  $H_2P_3$  в системе ДМСО–КОН[222] ( $c_{\text{порф}} 1.3 \times 10^{-5}$  моль/л,  $c_{\text{КОН[222]}} 0-1.01 \times 10^{-3}$  моль/л) при 298 К.

системе КОН[222]–ДМСО для порфиринов  $H_2P_1$ ,  $H_2P_2$ ,  $H_2P_3$  приведены в таблице. Константы депротонирования в ряду соединений  $H_2P_1$ ,  $H_2P_2$ ,  $H_2P_3$  в системе ДМСО–КОН[222] последовательно снижаются менее чем на один порядок.

Электронодонорная природа растворителя в данной жидкофазной системе приводит к нивелированию констант ионизации по первой и второй ступеням, что позволяет определить только их суммарные значения для порфиринов  $H_2P_1$ ,  $H_2P_2$ ,  $H_2P_3$ . Нивелирующее действие растворителя необходимо учитывать при сравнении относительной силы кислотных и основных свойств молекулы и при проведении реакций и синтеза химических соединений. Вероятно, различная диэлектрическая проницаемость растворителей (ацетонитрила и ДМСО), а также изменение рН среды сказываются на стабилизации ионных форм производных тетрафенилпорфирина и на нивелировании ступенчатых процессов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходное соединение для получения несимметричных порфиринов  $H_2P_2$  и  $H_2P_3$  – 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфин  $H_2P_1$  – получали в две стадии из тетрафенилпорфирина [18]. Растворители (Aldrich, 0.03%  $H_2O$ ) использовали без дополнительной обработки.

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Maldi ToF Shimadzu Biotech Axima Confidence (матрица – дигидроксibenзойная кислота). Спектры протонного магнитного резонанса записывали на спектрофотометре Bruker Avance 500 MHz. Кислотно-основные свойства изучали по методике, представленной в работах [19, 20].

**5-{4-[(N-*mpet*-Бутоксикарбонилтирозинил)-амино]фенил}-10,15,20-трифенилпорфин ( $H_2P_3$ ).** К 80 мл охлажденного до 0°C дихлорметана прибавляли 253 мг (0.9 ммоль) *N-mpet*-бутоксикарбонилтирозина, 173 мг (0.9 ммоль) 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорида (EDC) и 50 мг (0.4 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина (DMAP). Реакционную массу выдерживали при 0°C 1.5 ч, затем к полученному раствору добавляли 250 мг (0.4 ммоль) 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфина. Смесь перемешивали 1 ч при 0°C, затем 8 ч при комнатной температуре. Продукт реакции хроматографировали на силикагеле, элюируя сначала дихлорметаном, затем смесью дихлорметан–метанол, 95:5. Выход 161 мг (45%),  $R_f$  0.50 (хлороформ–метанол, 95:5). ЭСП ( $CH_3CN$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lgε): 415 (5.05), 513 (3.89), 548 (3.72), 588 (3.65), 645 (3.63). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ), δ, м. д.: –2.78 с (2H, NH), 1.52 с (9H, *t*-Bu),

3.27–3.00 м (3H, CHCH<sub>2</sub>), 4.60 с (1H, NHCOOBu-*t*), 5.31 с (1H, PhNHCO), 6.84 д [2H, Ph (Tyr), *J* 8.5 Гц], 7.24 д [2H, Ph (Tyr), *J* 8.5 Гц], 7.61–7.36 м (9H, Ph), 7.80 д (2H, Ph, *J* 8.5 Гц), 8.07–7.93 м (4H, Ph), 8.09 д (2H, Ph, *J* 8.0 Гц), 8.15 д (2H, Ph, *J* 8.0 Гц), 8.28 с [1H, PhOH (Tyr)], 8.92–8.72 м (8H, β-H). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: 894.1847 [*M* + 2H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>58</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 892.3711).

**5-[4-(Тирозиниламино)фенил]-10,15,20-трифенилпорфин (H<sub>2</sub>P2).** 50 мг (0.06 ммоль) соединения **H<sub>2</sub>P3** растворяли в смеси 2 мл дихлорметана и 2 мл трифторуксусной кислоты. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную массу выливали на измельченный лед и нейтрализовали водным раствором аммиака до слабощелочной реакции. Продукт реакции экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – смесь дихлорметан–метанол, 95:5. Выход 43 мг (91%), *R<sub>f</sub>* 0.37 (хлороформ–метанол, 95:5). ЭСП (CH<sub>3</sub>CN), λ<sub>max</sub>, нм (lgε): 415 (5.06), 513 (3.95), 548 (3.82), 591 (3.75), 645 (3.74). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: –2.78 с (2H, NH), 4.36–4.26 м (3H, CHCH<sub>2</sub>), 4.70 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.32 уш. с (1H, PhNHCO), 7.18–7.09 м [2H, Ph (Tyr)], 7.23 д [2H, Ph (Tyr), *J* 8.5 Гц], 7.57–7.40 м (9H, Ph), 7.85 д (2H, Ph, *J* 8.5 Гц), 8.01 д (2H, Ph), 8.05 д (2H, Ph, *J* 7.0 Гц), 8.10 д (2H, Ph, *J* 8.0 Гц), 8.16 д (2H, Ph, *J* 8.0 Гц), 8.48 уш. с [1H, PhOH (Tyr)], 8.90–8.80 м (8H, β-H). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: 794.0587 [*M* + 2H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>53</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 792.3222).

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-60067-Вирусы) с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аскаргов А.К., Березин Б.Д., Быстрицкая Е.Б. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение. М.: Наука, 1987. 384 с.
2. Biesaga M., Pyrzynska K., Trojanowicz M. // *Talanta*. 2000. Vol. 51. P. 209. doi 10.1016/S0039-9140(99)00291-X
3. Пылина Я.И., Старцева О.М., Расова Е.Е., Белых Д.В. // Макрогетероциклы. 2019. Т. 12. Вып. 2. С. 165; Pylina Y.I., Startseva O.M., Rasova E.E., Belykh D.V. // *Macroheterocycles*. 2019. Vol. 12. N 2. P. 165. doi 10.6060/mhc181219b
4. Nyman E.S., Hynninen P.H. // *Photochem. Photobiol. (B)*. 2004. Vol. 73. P. 1. doi:10.1016/j.jphotobiol.2003.10.002
5. Fadda A.A., El-Mekawy R.E., El-Shafei A.I. // *J. Porphy. Phthal.* 2015. Vol. 19. P. 1. doi 10.1142/S1088424615500480
6. Kustov A.V., Kustova T.V., Berezin D.B., Belykh D.V., Khudyaeva I.S. // *Dyes Pigments*. 2020. Vol. 173. P. 107948. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107948
7. Крук М.М., Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Коифман О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. Т. 69. № 6. С. 1072; Kruk M.M., Pukhovskaya S.G., Ivanova Yu.B., Koifman O.I. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 6. P. 1072. doi 10.1007/s11172-020-2868-6
8. Senge M.O. // *Chem. Commun.* 2006. N 3. P. 243. doi 10.1039/b511389j
9. Белых Д.В., Шевченко О.Г., Тарабукина И.С. // Макрогетероциклы. 2014. Т. 7. Вып. 1. С. 79; Belykh D.V., Shevchenko O.G., Tarabukina I.S. // *Macroheterocycles*. 2014. Vol. 7. N 1. P. 79. doi 10.6060/mhc140377b
10. Wang N., Jiang S., Du L., Shang J. // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 298. doi 10.3389/fmicb.2020.00298
11. Luguva R., Jaquinod L., Fronczek F.R., Vicente M.G.H., Smith K.M. // *Tetrahedron*. 2000. Vol. 60. P. 2757. doi 10.1016/j.tet.2004.01.080
12. Andrianov V.G., Malkova O.V. // *Macroheterocycles*. 2009. Vol. 2. P. 130. doi 10.6060/mhc2009.2.130
13. Шейнин В.Б., Иванова Ю.Б. // ЖФХ. 2007. Т. 81. Вып. 8. С. 1419; Sheinin V.B., Ivanova Yu.B. // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2007. Vol. 81. N 8. P. 1250. doi 10.1134/S0036024407080134
14. Kolthoff I.M., Chantooni M.K., Sadhana Ir. // *Anal. Chem.* 1967. Vol. 39. N 13. P. 1627. doi 10.1021/ac50156a039
15. Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Нам Д.Т., Вашурин А.С. // ЖФХ. 2014. Т. 88. Вып. 10. С. 1670; Pukhovskaya S.G., Ivanova Yu.B., Nam D.T., Vashurin A.S. // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2014. Vol. 88. N 10. P. 1670. doi 10.7868/S004445371410032X
16. Dixon M., MacDonald A., White F. // *Oxford: Blackwell Sci.* 2001. Vol. 2. P. 233. doi 10.1002/9781118915349.ch18
17. Clarce I. A., Dawson P. J., Grigg P., Pockester C. H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*. 1973. P. 414. doi 10.1039/P29730000414



18. Lyubimtsev A., Semeikin A., Zheglova N., Sheinin V., Kulikova O., Syrbu S. // *Macroheterocycles*. 2018. Vol. 11. N 1. P. 103. doi 10.6060/mhc1711511
19. 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
20. 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. 1380. doi 10.1134/S1070363207080270

## Synthesis and Acid-Base Properties of Tetraphenylporphine Derivatives with Amino Acid “Anchor” Groups

Yu. B. Ivanova<sup>a,\*</sup>, S. G. Pukhovskaya<sup>b</sup>, T. V. Shorokhova<sup>b</sup>, Yu. V. Khrushkova,  
A. O. Plotnikova<sup>b</sup>, A. V. Lyubimtsev<sup>b</sup>, and S. A. Syrbu<sup>a</sup>

<sup>a</sup> G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

<sup>b</sup> Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia

\*e-mail: jjiv@yandex.ru

Received March 24, 2021; revised March 24, 2021; accepted April 8, 2021

Asymmetrically substituted 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin derivatives such as 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphine, 5-[4-(tyrosinylamino)phenyl]-10,15,20-triphenylporphine and 5-{4-[(*N*-tert-butoxycarbonyltyrosinyl)amino]phenyl}-10,15,20-triphenylporphine were synthesized. Their spectral and acid-base properties were studied. The acid-base interactions of the obtained compounds in the binary acetonitrile–perchloric acid and dimethyl sulfoxide–potassium cryptate (KOH[222]) systems were studied by spectrophotometry method. The effect of the nature of the solvent, concentration, pH value on the chemical activity of porphyrin was analyzed. Amino acid fragments affect the protolytic equilibrium of porphyrins in acidic and basic media.

**Keywords:** porphyrins, amino acid groups, acid-base equilibria