УДК 547.947.733

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИНА

© 2023 г. Ю. Б. Иванова^{1,*}, С. Г. Пуховская², А. В. Любимцев², 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 1 февраля 2023 г. После доработки 26 февраля 2023 г. Принято к печати 27 февраля 2023 г.

В работе представлены результаты синтеза и спектрофотометрического исследования основных свойств гликозилированных замещенных производных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина: 5-(4'-О-галактозилфенил)-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3-ил)порфина, 5,15-бис(4'-О-галактозилфенил)-10,20-бис(N-метилпиридин-3-ил)порфина, 5,10,15,20-тетра(V-метилпиридин-3-ил)порфина, 5,10,15,20-тетра(4'-О-галактозил-фенил)порфина. Спектрофотометрическим методом изучены основные свойства исследуемых лигандов в ацетонитриле при 298 К. Проанализировано влияние гликозилированных фрагментов как составных частей макромолекулы на протолитические равновесия при кислотно-основных взаимодействиях лиганда в основных средах и изменение реакционной способности порфириновых лигандов в зависимости от природы периферийного заместителя.

Ключевые слова: порфирины, гликозилированный фрагмент, кислотно-основные равновесия

DOI: 10.31857/S0044460X23040108, EDN: BNBCCQ

Гликозилированные порфирины представляют собой структуры, в которых присутствует ковалентно связанные углеводные фрагменты с порфириновым кольцом через различные спейсерные участки [1-4]. Эти соединения являются перспективными материалами для использования в фотодинамической терапии, так как способны действовать как фотосенсибилизаторы с повышенным эффектом удержания (туморотропностью) вещества в пораженных тканях [4]. Исследования их химических свойств от строения, в частности связи структура-реакционная способность, в зависимости от вводимых в порфириновое кольцо функциональных групп, позволяет осуществлять их структурную модификацию в направлении получения требуемых свойств. Так, введение полярных углеводных фрагментов позволяет повысить

586

растворимость, что благоприятствует быстрому удалению сенсибилизатора из организма после терапии, а гликозидные остатки могут участвовать в процессах межклеточного узнавания, повышая тем самым селективность накопления в раковых клетках [5, 6]. Являясь неотъемлемой частью биологических процессов, кислотно-основные взаимодействия биологических субстратов, способствуют активации буферных систем организма для предотвращения изменений рН (образуют первую линию защиты против изменений рН жидкости биосистемы). В результате жизнедеятельности в клетках постоянно образуются кислоты, которые диссоциируют с освобождением активных ионов Н⁺, часть которых нейтрализуется буферными системами самих клеток, другая - буферными системами межклеточной жидкости и крови [7, 8].



Схема 1.

Изменение кислотно-основного баланса во внутренней среде в значительной мере определяет интенсивность окислительно-восстановительных процессов и приводит к кардинальному изменению свойств всей системы. Сдвиги рН приводят к существенным изменениям окислительно-восстановительных процессов, активности соединений, проницаемости биологических мембран. Изменение рН порфириновой системы зависит от природы различных биомолекул в качестве заместителей, в том числе гликоконъюгатов, которые наделяют целевые молекулы рядом уникальных фотофизических и биохимических свойств. В связи с изложенным, спектрофотометрическое исследование основных свойств гликозилированных замещенных производных 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, анализ влияния гликозилированных фрагментов, как составных частей макромолекулы на протолитические равновесия при кислотно-основных взаимодействиях лиганда в основных средах и изменение реакционной способности порфириновых лигандов при обменных реакциях, является актуальной и востребованной задачей.

Структурные формулы исследуемых соединений представлены на схеме 1.

Порфирины, обладающие основными свойствами (N-основания), в кислых растворах образуют одно- и двухзарядные ионы, находящиеся в равновесии друг с другом и с нейтральной формой, которое описывается уравнениями (1), (2) [9, 10].

$$H_{3}P^{+} \xleftarrow{K_{b1}} H_{2}P + H^{+}, \qquad (1)$$

$$H_4 P^{2+} \xleftarrow{K_{b2}} H_3 P^+ + H^+.$$
⁽²⁾

Здесь H_2P , H_3P^+ , H_4P^{2+} – свободное основание, моно- и дважды протонированные формы порфиринов **АЗВ**, **А2В2**, **А4**, **В4** соответственно.

Основные свойства синтезированных порфиринов **A3B**, **A2B2**, **A4**, **B4** изучали в системе CH₃CN– HClO₄ (раствор 0.01 моль/л в ацетонитриле) при 298 К. Раствор 0.01 моль/л хлорной кислоты (6.42 моль/л, ЧДА) в ацетонитриле готовили на основе осушенного ацетонитрила (Aldrich, содержание воды 0.03%). В этих условиях HClO₄, имеющая высокую константу диссоциации в ацетонитриле [11], находится в полностью диссоциированной форме, а процесс протонирования осуществляется за счет сольватированного протона.

Константы основной ионизации для исследованных соединений в системе $CH_3CN-HClO_4$ при 298 К вычисляли по уравнению (3) [3].

$$pK_{b} = pH + lg Ind.$$
(3)

Здесь K_b – это K_{b1} , K_{b2} , $K_{b1,2}$ – константы протонирования по первой, второй или первой и второй ступеням, *Ind* – индикаторное отношение [H₂P]/[H₃P⁺] или [H₃P⁺]/[H₄P²⁺], [H₂P]/[H₄P²⁺], pH – аналитические значения кислотности раствора, создаваемого титрантом, определенное с использованием полученных раннее данных спектропотенциометрического исследования pH-функции стеклянного электрода [10]. Погрешность определения констант составляла 3–5%. В качестве объекта сравнения использовали ранее исследованный 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин.

Природа заместителя и его положение в макроцикле оказывают значительное влияние на электронооптические свойства и реакционную способность порфиринов [9]. Протонирование порфиринов **A3B**, **A2B2**, **A4**, **B4** в ацетонитриле показало, что модификация порфиринового макроцикла изменяет кислотно-основные свойства этих соединений, а ассиметричная архитектура замещения исследуемых лигандов способствует спектральному выделению их заряженных форм (рис. S1-4, см. Дополнительные материалы). Было установлено, что в процессе спектрофотометрического титрования в системе CH₃CN-HClO₄ спектры поглощения порфиринов АЗВ, А2В2, А4 (рис. S16, S26, S36, см. Дополнительные материалы) при изменении концентрации HClO₄ (0–1.45×10⁻⁶, 0-1.73×10⁻⁶, 0-7.07⁻⁶ моль/л соответственно) претерпевали незначительные изменения, которые, вероятно, можно отнести к связыванию иодид-ионов титрантом. Дальнейшее повышение концентрации титранта в системе HClO₄-СН₃СN приводило к образованию в электронном спектре поглощения лигандов нескольких семейств спектральных кривых, каждому из которых соответствовали свои семейства изосбестических точек (рис. S1в, г, S2в, г, S3в, г, S4в, г, см. Дополнительные материалы), а кривые титрования имели две ярко выраженные ступени (рис. 1-4). Параметры электронных спектров поглощения для молекулярных и ионизированных форм порфиринов АЗВ, А2В2, А4, В4 и значения констант протонирования в системе HClO₄-CH₃CN (298 К) представлены в табл. 1. Литературные данные по квантово-химическим расчетам 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина [13] показали, что введение мезо-фенильных групп, проявляющих слабые электроноакцепторные свойства, способствует смещению электронной плотности из макрокольца по сравнению с незамещенным лигандом, а фенильное замещение в порфине уменьшает эффективный отрицательный зарял на мезо-атомах углерода на $\approx 0.03 \ \bar{e}$, эффективный заряд на атомах азота реакционного центра практически не изменяется. Вероятно, увеличение и уменьшение основности исследуемых лигандов (табл. 1) по сравнению с 5,10,15,20-тетрафенилпорфином (рК 19.8 [9]), в основном, связано с суммарным донорно-акцепторным влиянием вводимых на периферию галактозильных и N-метилпиридин-3-ильных групп, с помощью которых происходит смещение электронной плотности по σ-связям макрокольца от заместителя на внутрициклические атомы азота порфириновой полости. Замещение на перифе-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

A



Рис. 1. Изменение ЭСП порфирина АЗВ в системе HClO₄-CH₃CN (298 K). $[A3B] = 6.1 \times 10^{-6}$ моль/л, $[\text{HClO}_4] = 0 - 1.41 \times 10^{-3} \text{ моль/л.}$









Рис. 2. Изменение ЭСП порфирина А2В2 в системе HClO₄-CH₃CN (298 K). [**A2B2**] = 4.30×10⁻⁶ моль/л, $[\text{HClO}_4] = 0 - 1.23 \times 10^{-3} \text{ моль/л.}$



Рис. 4. Изменение ЭСП порфирина В4 в системе $HClO_4$ -CH₃CN (298 K). [**B**4] = 5.30×10⁻⁶ моль/л, $[HClO_4] = 0 - 1.12 \times 10^{-2}$ моль/л.

ных констант основности для порфиринов АЗВ, А2В2, А4, В4 в ацетонитриле показал существенное уменьшение основности соединений в ряду:

нилпорфина [14], однако анализ значений суммар-

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

Порфирин	λ, нм (lgε)						р <i>К_{b1}</i>	р <i>К_{b2}</i>	$\sum pK_{b1,2}$
$H_2P(A3B)$	247 (4.86)	295 (4.52)	422 (5.52)	514 (3.42)	587 (4.10)	552 (4.05)	12.33	9.22	21.55
$H_3P^+(A3B)$	245 (4.62)	290 (4.55)	364 (4.50)	424 пл	456 (5.17)	661 (4.40)			
				(4.70)					
$H_4P^{2+}(A3B)$	256 (4.70)		449 (5.14)	649 (4.46)					
$H_2P(A2B2)$	247 (5.13)	295 (4.64)	422 (5.58)	516 (4.50)	551 (4.25)	589 (4.22),	12.79	10.99	23.78
						646 (4.14)			
$H_{3}P^{+}(A2B2)$	246 (5.03)	287 (4.59)	365 (4.64)	423 (4.91)	460 (5.29)	664 (4.57)			
$H_4P^{2+}(A2B2)$	256 (4.76)	291 (4.87)	361 (4.73)	456 (5.27)	_	665 (4.62)			
$H_2P(A4)$	246 (4.89)	_	419 (5.48)	510 (4.46)	585 (4.19)	_	7.47	5.82	13.29
$H_3P^+(A4)$	247 (4.86)	289 (4.39)	419 (5.46)	447 (4.35)	511 (4.43)	584 (4.15),			
5		. ,				654 (3.99)			
$H_4P^{2+}(A4)$	256 (4.86)	290 (4.46)	435 (5.42)	_	585 (4.24)	640 (4.35)			
$H_2P(B4)$	417 (4.98)	519 (4.33)	560 (4.25)	593 (4.18)	_	650 (4.14)	13.60	11.30	24.91
$H_{3}P^{+}(B4)$	450 (4.66)	_	564 (4.12)	626 пл	_	691 (4.36)			
<u> </u>				(4.13)					
$H_4P^{2+}(B4)$	449 (5.45)	423 пл	571 пл	_	_	684 (4.76)			
-		(4.78)	(4.27)						

Таблица 1. Параметры электронных спектров поглощения для молекулярных и ионизированных форм порфиринов **A3B**, **A2B2**, **A4**, **B4** и значения констант протонирования в системе HClO₄–CH₃CN (298 K)

A4 < H2TPP < A3B < A2B2 < B4. Вероятно, галактозильные заместители способствуют увеличению электронной плотности по сигма-связям на внутрициклические атомы азота (+І-эффект), а положительно заряженные N-метилпиридин-3-ильные заместители оттягивают электронную плотность с внутрициклических атомов азота на себя (-І эффект). Введение четырех галактозильных заместителей повышает основность соединения более чем на 5 порядков, а введение N-метилпиридин-3-ильных заместителей уменьшает основность соединения более чем на 6.5 порядка по сравнению с незамещенным 5,10,15,20-тетрафенилпорфином. В итоге, сила оснований, в качестве которых рассматриваются исследуемые лиганды, зависит от превалирующего действия вида заместителей и их количества. Анализ значений констант протонирования для порфиринов АЗВ, А2В2, А4, В4 в ацетонитриле (табл. 1) показал, что введение одной галактозильной группы увеличивает основность соединения по сравнению с H₂TPP на 1.28 порядка, а одной N-метилпиридин-3-ильной группы – на 1.63 порядка. Таким образом, изменение «молекулярной архитектуры» молекулы лиганда за счет варьирования вида и количества заместителей позволяет получать порфирины с ярко выраженными кислотными и основными свойствами, что позволяет устанавливать взаимосвязи между составом, строением и свойствами синтезируемых веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

5-(4'-О-Галактозилфенил)-10,15,20-трис(Nметилпиридин-3-ил)порфин (АЗВ), 5,15-бис-(4'-О-галактозилфенил)-10,20-бис(N-метилпиридин-3-ил)порфин (А2В2), 5,10,15,20-тетра(Nметилпиридин-3-ил)порфин (А4) и 5,10,15,20тетра(4'-О-галактозил-фенил)порфин (В4) получали по методикам [15, 16].

Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на спектрометре Bruker. Масс-спектры (MALDI-TOF) снимали на времяпролетном масс-спектрометре Shimadzu Axima Confidence. Индивидуальность соединений контролировали методом TCX на пластинах Alufol и Silufol с толщиной слоя 0.5 мм (Merck). Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian). Кислотно-основные свойства изучали по методике, представленной в работах [17, 18]. **5-(4'-О-Галактозилфенил)-10,15,20-трис(Nметилпиридин-3-ил)порфин (АЗВ).** Выход 5.8%. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –2.95 с (2Н), 3.51–3.84 м (12Н), 4.69 с (12Н), 7.53 д (2Н, ³*J*_{HH} 8.5 Гц), 8.08–8.24 м (2Н), 8.57–8.72 м (6Н), 8.95– 9.45 м (11Н), 9.61–9.65 м (3Н), 9.93–10.11 м (3Н).

5,15-Бис(4'-О-галактозилфенил)-10,20бис(N-метилпиридин-3-ил)порфин (А2В2). Выход 12.5%. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –2.99 с (2Н), 3.17–4.01 м (22Н), 4.69 с (12Н), 7.51 д (4Н, ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 8.14 д (4Н, ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 8.60 т (2Н, ³*J*_{HH} 7.0 Гц), 8.91–9.20 м (8Н), 9.38 т (2Н, ³*J*_{HH} 7.5 Гц), 9.52 д (2Н, ³*J*_{HH} 5.8 Гц), 10.02 д (2Н, ³*J*_{HH} 10.4 Гц).

5,10,15,20-Тетра(N-метилпиридин-3-ил)-порфин (А4). Выход 26.0%. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –3.14 с (2H), 4.71 с (12H), 8.65 т (4H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 9.20–9.42 м (12H), 9.59 (4H, ³*J*_{HH} 6.2 Гц), 10.04 с (4H).

5,10,15,20-Тетра(4'-О-галактозилфенил)порфин (В4). Выход 63.6%. Спектр ЯМР ¹Н (пиридин- d_5), δ , м. д.: –2.40 с (2Н), 4.58–4.61 м (8Н), 4.62–4.65 м (8Н), 4.72–4.77 м (4Н), 4.96–5.01 м (4Н), 5.92 д (4Н, ³ $J_{\rm HH}$ 8.0 Гц), 6.74 д (4Н, ³ $J_{\rm HH}$ 4.0 Гц), 6.92 т (4Н, ³ $J_{\rm HH}$ 6.0 Гц), 7.12 д (4Н, ³ $J_{\rm HH}$ 6.0 Гц), 7.80 с (4Н), 7.79 д (8Н, ³ $J_{\rm HH}$ 8.0 Гц), 8.23 д (8Н, ³ $J_{\rm HH}$ 8.0 Гц), 9.00 с (8Н).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Пуховская Светлана Генадьевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8349-2239

Любимцев Алексей Васильевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-9983-216X

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23040108 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maillard P., Guerquin J.-L., Momenteau M. // J. Am. Chem. Soc. 1989. Vol. 111. P. 9125. doi 10.1021/ ja00207a033
- Maillard P., Guerquin J.-L., Huel C., Momenteau M. // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. P. 2774. doi 10.1021/ jo00062a020
- Maillard P., Guerquin J.-L., Momenteau M. // Tetrahedron Lett. 1991. Vol. 37. P. 4901. doi 10.1016/ S0040-4039(00)93491-9
- Driaf K., Granet R., Krausz P., Kaouadji M., Tomasson F., Chilia A., Spiro M., Biais J.-C. // Can. J. Chem. 1996. Vol. 74. P. 1550. doi 10.1139/v96-172
- 5. Миронов А.Ф., Исаева Г.М., Швец В.И., Евстигнеева Р.П., Степанов А.Н., Перов А.А., Куприянов С.Е. // Биоорг. хим. 1978. Т. 4. № 10. С. 1410.
- Аксенова А.А., Себякин Ю.Л., Миронов А.Ф. // Биоорг. хим. 2000. Т. 26. № 2. С. 126.
- Малышев В.Д. Интенсивная терапия острых водноэлектролитных нарушений. М.: Медицина, 1985. С. 192.
- Halestrap A.P., Doran E., Gillespie J.P., O'Toole A. // Biochem. Soc. Trans. 2000.Vol. 28. P. 170. doi 10.1042/ bst0280170
- Андрианов В.Г., Малкова О.В. // Макрогетероциклы. 2009. Т. 2. С. 130; Andrianov V.G., Malkova O.V. // Macroheterocycles. 2009. Vol. 2. P. 130. doi 10.6060/ mhc2009.2.130
- Шейнин В.Б., Иванова Ю.Б. // ЖФХ. 2007. Т. 81. № 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
- Kolthoff I.M., Chantooni M.K., Sadhana Ir. // Anal. Chem. 1967. Vol. 39. N 13. P. 1627. doi 10.1021/ ac50156a039
- 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
- Slota R., Broda M. A., Dyrda G., Ejsmont K., Mele G. // Molecules. 2011. Vol. 16. N 12. P. 9957. doi 10.3390/ molecules16129957
- Пуховская С.Г., Иванова Ю.Б., Чижова Н.В., Сырбу С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 6. С. 935; Puchovskaya S.G., Ivanova Y.B., Chizhova N.V.,

Syrbu S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 1050. doi 10.1134/S1070363221060104

- Dalila Oulmi D., Maillard P., Guerquin-Kern J.-L., Huel C., Momenteau M. // J. Org. Chem. 1995. Vol. 60. N 6. P. 1554. doi 10.1021/jo00111a013
- Любимцев А.В., Семейкин А.С., Жеглова Н., Шейнин В.Б., Куликова О.М., Сырбу С.А. // Макрогетероциклы. 2018. Т. 11. С. 103; Lyubimtsev A.V., Semeikin A.S., Zheglova N., Sheinin V.B., Kulikova O.M., Syrbu S.A. // Macroheterocycles. 2018. Vol. 11. P. 103. doi 10.6060/mhc1711511
- Иванова Ю.Б., Чурахина Ю.И., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОХ. 2008. Т. 78. № 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
- Иванова Ю.Б., Шейнин В.Б., Мамардашвили Н.Ж. // ЖОХ. 2007. Т. 77. № 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

Spectrophotometric Study of Basic Properties of Glycosylated Tetraphenylporphin Derivatives

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

^a G.A. Krestov Institute of Chemistry of Solutions, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia ^b Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, 153000 Russia *e-mail: jjiv@yandex.ru

Received February 1, 2023; revised February 26, 2023; accepted February 27, 2023

The paper presents the results of spectrophotometric study of the basic properties of glycosylated substituted derivatives of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin, namely 5-(4'-O-galactosylphenyl)-10,15,20-tris(*N*-meth-ylpyridin-3-yl)porphine, 5,15-bis(4'-O-galactosylphenyl)-10,20-bis(*N*-methylpyridin-3-yl)porphine, 5,10,15,20-tetra(*N*-methylpyridin-3-yl)porphin, 5,10,15,20-tetra(4-*O*-galactosylphenyl)porphin. The basic properties of the studied ligands in acetonitrile at 298 K were studied by spectrophotometric method. The effect of glycosylated fragments, as constituents of a macromolecule, on protolytic equilibria during acid-base interactions of the ligand in basic media and the change in the reactivity of porphyrin ligands depending on the nature of the peripheral substituent was analyzed.

Keywords: porphyrins, glycosylated fragment, acid-base equilibria

592