

Молекулярные комплексы водорастворимых порфиринов кобальта и цинка с азотсодержащими основаниями

А. С. Вашурин,[@] С. Г. Пуховская, А. А. Воронина, А. С. Семейкин,
О. А. Голубчиков

Ивановский государственный химико-технологический университет, 153000 Иваново, Россия
[@]E-mail: asvashurin@mail.ru

Определены константы устойчивости молекулярных комплексов тетратозилатов мезо-тетракис(4-метилпиридиний)порфирина кобальта и цинка с пиридином, пиперидином и креатинином в водных средах. Показана бактериостатическая активность тетратозилата мезо-тетракис(4-метилпиридиний)порфирина кобальта и цинка.

Ключевые слова: Водорастворимые металлопорфирины, молекулярные комплексы, азотсодержащие лиганды.

Molecular Complexes of Water-Soluble Cobalt and Zinc Porphyrins with Nitrogen-Containing Bases

Arthur S. Vashurin,[@] Svetlana G. Pukhovskaya, Alena A. Voronina,
Aleksander S. Semeikin, and Oleg A. Golubchikov

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153000 Ivanovo, Russia
[@]Corresponding author E-mail: asvashurin@mail.ru

The stability constants of molecular complexes of tetratosylate of cobalt and zinc meso-tetrakis(4-methylpyridiniumyl) porphyrin with pyridine, piperidine and creatinine in aqueous solutions were determined. Bacteriostatic activity of tetratosylate of cobalt and zinc meso-tetrakis(4-methylpyridiniumyl)porphyrin is shown.

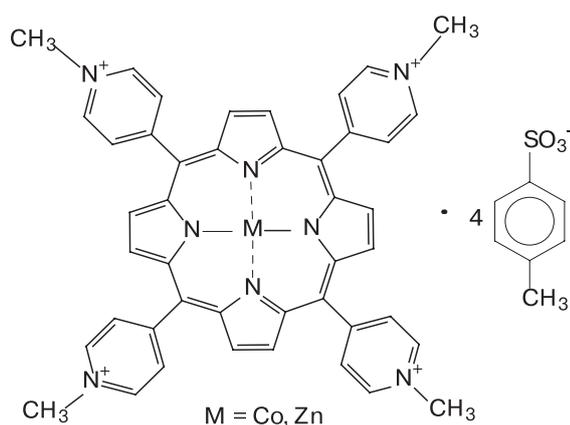
Keywords: Water-soluble metalloporphyrins, molecular complexes, nitrogen ligands.

Введение

Способность металлопорфиринов присоединять дополнительные лиганды (экстраординация) определяет их роль в ферментативных^[1-7] и каталитических^[8-13] процессах. К настоящему времени накоплен огромный экспериментальный материал по равновесиям экстраординации, однако большинство данных получено в органических растворителях слабокоординирующей природы.^[14-15] Вода как растворитель обладает значительной спецификой, что накладывает отпечаток на характер протекающих в ней каталитических реакций. С другой стороны, вода является реакционной средой для процессов, протекающих в природных системах.

Соответственно изучение экстраординационных свойств металлопорфиринов в водных растворах представляет особый интерес, как с точки зрения биохимии, так и с точки зрения их практического использования.

В данной работе исследованы процессы экстраординации азотсодержащих органических оснований – пиридина, пиперидина и креатинина – кобальтовым и цинковым комплексами тетратозилата мезо-тетракис(4-метилпиридиний)порфирина (MP, M = Co²⁺ или Zn²⁺). Указанные азотсодержащие основания являются структурными фрагментами ряда биологически активных соединений: витаминов, антибиотиков, лекарственных веществ, алкалоидов, продуктов метаболизма.



Ранее нами установлено, что CoP и ZnP в водных растворах не ассоциированы в концентрационном диапазоне от $5 \cdot 10^{-7}$ до $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л.^[12] Этот факт подтверждает характерную тенденцию катионных порфиринов и их металлопроизводных к существованию в мономерной форме в широком концентрационном диапазоне, что дает предпосылки к образованию стабильных экстракомплексов.

Экспериментальная часть

CoP получали действием свежеприготовленного^[16] гидроксида кобальта (растворимость в воде $\text{Co}(\text{OH})_2 \approx 2 \cdot 10^{-4}$ %) на водный раствор тетраозилата 5,10,15,20-тетракис(4-метилпиридиний)порфирина.^[12] Образование металлопорфирина контролировали спектрофотометрическим методом. Выход целевого продукта составил 96 %. Комплекс цинка получали аналогично методике^[12].

Процессы экстраординации исследовали спектрофотометрическим методом. Точный объем раствора экстралиганда добавляли к раствору металлопорфирина при помощи дозатора. Увеличение объема раствора после завершения титрования не превышало 0,1 %.

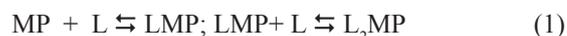
Электронные спектры поглощения (ЭСП) регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV 1800 в кварцевых кюветках толщиной 10 мм.

Образцы для анализа бактерицидной активности готовили нанесением порфиринов на фильтровальную бумагу из соответствующих водных растворов ($5 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹). Исследуемые образцы размером 1×1 см помещали в чашки Петри с

тест-культурами стафилококка (*Staphylococcus aureus*), кишечной палочки (*Escherichia coli*) и грибов *Candida*.

Результаты и обсуждение

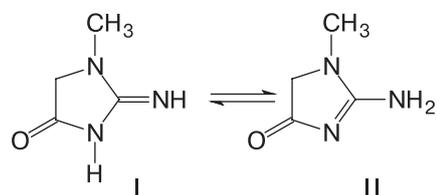
Экстраординация лигандов комплексами порфиринов в растворах обратима и, как правило, сопровождается образованием моно- или билигандных комплексов.^[15]



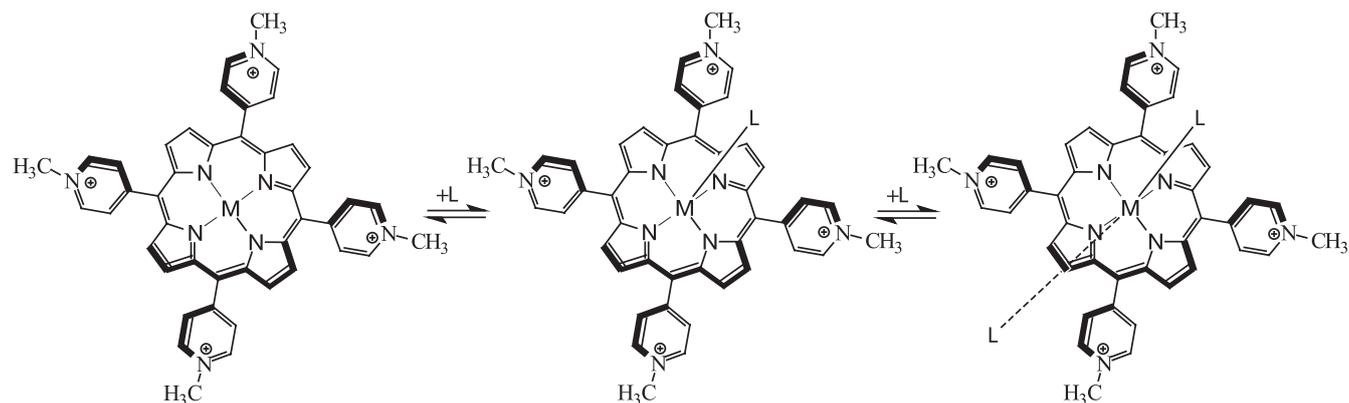
Для исследования процессов экстраординации (образования молекулярных комплексов и контроля количества присоединившихся лигандов) наиболее информативным методом является электронная абсорбционная спектроскопия.^[15,17]

При титровании водных растворов исследованных металлопорфиринов пиридином (Py) и пиперидином (Pip) наблюдается изменение интенсивности поглощения полос в видимой части спектра (500-700 нм) и их bathochromный сдвиг до 10 нм (Рисунок 1), что отвечает процессу экстраординации.

В реакции с креатинином (Creat) bathochromный сдвиг полос не наблюдается, но изменяется их интенсивность при сохранении ряда изобестических точек (Рисунок 2). Вероятно, это обусловлено изменением природы донорного атома экстралиганда. Известно,^[18-19] что креатинин существует в виде равновесной смеси таутомеров:



с примерно равным содержанием изомеров I и II. Расчет квантово-химическим методом PM3 показал, что изомер I на иминном атоме азота имеет заряд -0,153, на аминном 0,025, а на кислороде -0,327. Таутомер II на азоте аминного типа имеет положительный заряд 0,121, на азамостике -0,278, а на атоме кислорода -0,285. Эти данные позволяют предполагать, что в



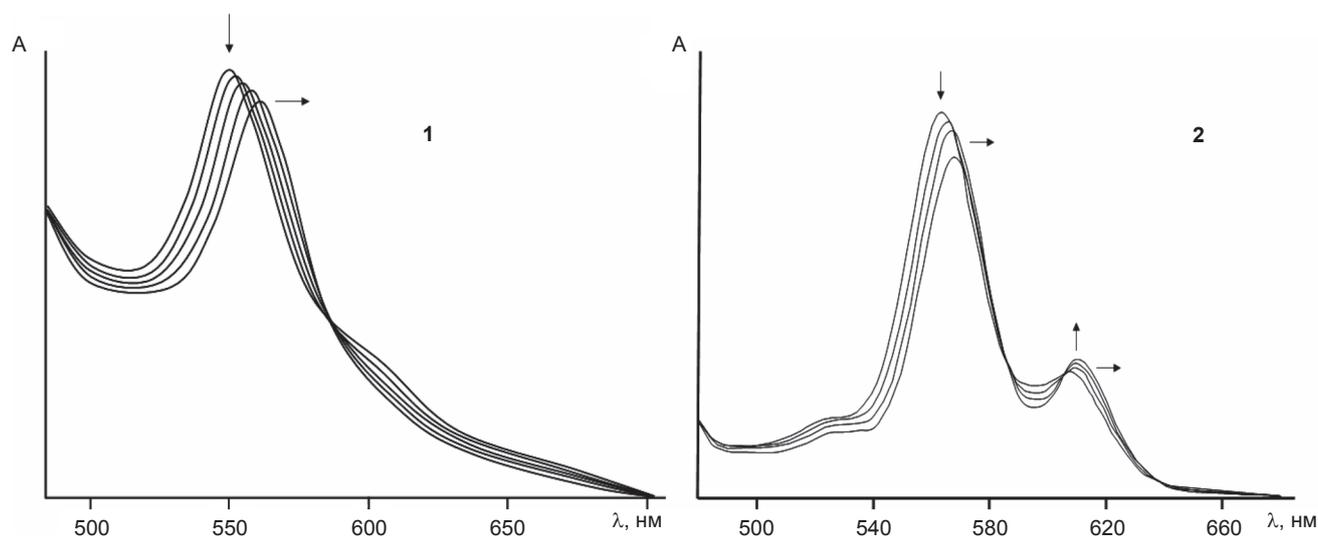


Рисунок 1. Изменение ЭСП при титровании водного раствора ($5 \cdot 10^{-5}$ моль·л $^{-1}$) ZnP: 1) Py, 2) Pip при 298,15 К.
Figure 1. UV-VIS spectral changes during the titration of ZnP solutions ($5 \cdot 10^{-5}$ mol·l $^{-1}$) in water by: 1) Py, 2) Pip at 298.15 K.

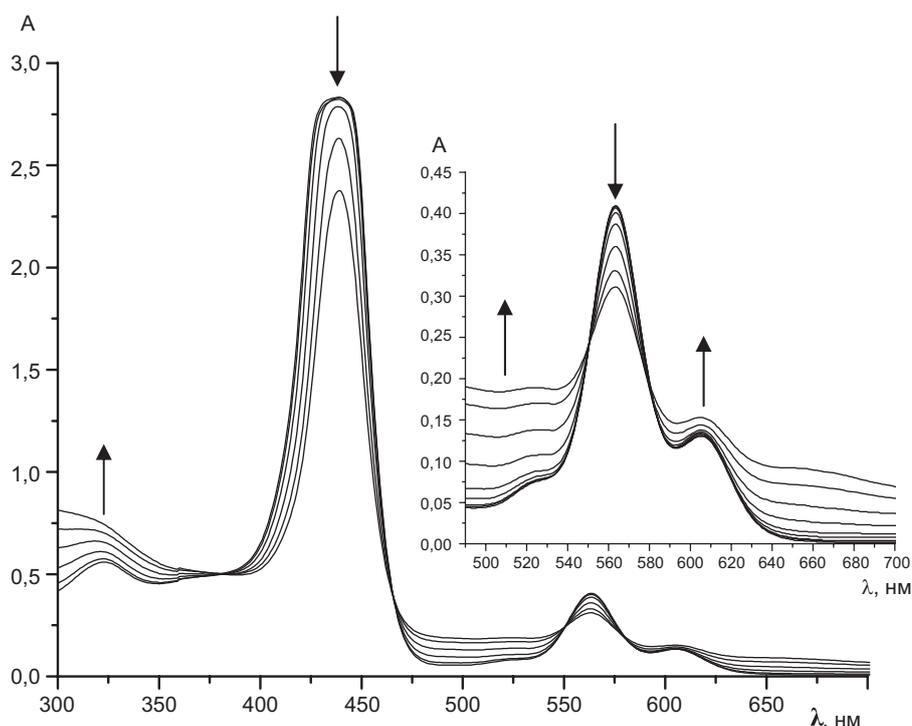


Рисунок 2. Изменение в ЭСП при титровании водного раствора ($5 \cdot 10^{-5}$ моль·л $^{-1}$) ZnP креатинином при 298,15К.
Figure 2. UV-VIS spectral changes during the titration of ZnP solutions ($5 \cdot 10^{-5}$ mol·l $^{-1}$) in water by Creat at 298.15 K.

качестве донорного атома у креатинина выступает не азот, а кислород, причем более вероятно, что в составе таутомера I.

Спектральные изменения Zn- и Co-порфиринов при добавках азотистых оснований во всех исследованных системах происходят с сохранением изобестических точек, что дает основание полагать, что в условиях эксперимента реакция идет с образованием только монолигандных комплексов состава LMP.

Количество присоединившихся лигандов определяли логарифмическим методом Бента-Френча^[20]

по величине тангенса угла наклона графических зависимостей $\lg[(A_0 - A_p)/(A_p - A_k)]$ от $\lg c_L$ (где c_L - равновесная концентрация экстралиганда, A_0 , A_p и A_k - начальное, равновесное и конечное значение оптической плотности раствора соответственно). Во всех случаях наблюдаются прямолинейные зависимости с тангенсом угла наклона, равным единице в пределах ошибки определения (Таблица 1). Совокупность полученных данных однозначно свидетельствует, что во всех исследованных системах образуются монолигандные комплексы.

Таблица 1. Параметры уравнений прямых в координатах $\lg[(A_0 - A_p)/(A_p - A_k)] = f(\lg c_L)$.

Table 1. Parameters of the equations of straight lines in the coordinates $\lg[(A_0 - A_p)/(A_p - A_k)] = f(\lg c_L)$.

Система	Параметры уравнений	r^2
ZnP – Py	$y = 1.027x + 4.239$	0.993
CoP – Py	$y = 1.017x + 7.849$	0.995
ZnP – Pip	$y = 1.005x + 6.369$	0.999
CoP – Pip	$y = 0.999x + 6.365$	0.997
ZnP – Creat	$y = 0.983x + 3.387$	0.993
CoP – Creat	$y = 0.995x + 4.456$	0.998

Для расчета констант устойчивости экстракомплексов из данных ЭСП использовали аналитические длины волн представленные в Таблице 2.

Таблица 2. Термодинамические константы устойчивости экстракомплексов ZnP и CoP с пиридином, пиперидином и креатинином.

Table 2. Thermodynamic stability constants of molecular complexes ZnP and CoP with Py, Pip and Creat.

Комплекс	$K_y \cdot 10^{-3}, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$			$\lambda, \text{ нм}$
	Py	Pip	Creat	
ZnP	2.1 ± 0.3	35.2 ± 0.2	3.3 ± 0.2	563, 605
CoP	554 ± 1	2243 ± 4	294 ± 2	550

$$K_y = \frac{[LMP]}{[MP] \cdot [L]} \quad (2)$$

Равновесная концентрация экстракомплекса рассчитывалась как:

$$c_{LMP} = c_{MP}^0 \frac{(A_0 - A_p)}{(A_0 - A_k)} \quad (3)$$

здесь c_{LMP} – равновесная концентрация LMP, c_{MP}^0 – исходная концентрация LMP, Концентрацию свободного лиганда определяли по уравнению:

$$c_L = c_L^0 - c_{MP}^0 \frac{(A_0 - A_p)}{(A_0 - A_k)} \quad (4)$$

С учетом уравнений 3 и 4 уравнение для расчета константы устойчивости примет вид:

$$K_y = [(A_0 - A_p)/(A_p - A_k)] / [c_L^0 - c_{MP}^0 \cdot (A_0 - A_p)/(A_0 - A_k)] \quad (5)$$

Исследование проводили в условия стократного избытка лиганда по отношению к металлопорфиру, поэтому равновесную концентрацию экстралиганда полагали равной его исходной концентрации, что упрощала процедуру вычисления K_y :

$$K_y = \frac{(A_0 - A_p)}{(A_0 - A_k) \cdot c_L^0} \quad (6)$$

Константы устойчивости молекулярных комплексов представлены в Таблице 2.

В зависимости от природы аксиальных лигандов устойчивость молекулярных комплексов ZnTPyP увеличивается в ряду Py < Creat < Pip. Для комплексов CoTPyP данный ряд выглядит несколько иначе Creat < Py < Pip.

Пиперидин, как и следовало ожидать, образует наиболее устойчивые молекулярные комплексы, что обусловлено, на наш взгляд, высокой электронной плотностью на его донорном атоме азота.

Пиридин, у которого атом азота находится в sp^2 -гибридном состоянии имеет константу основности в миллион раз ниже, чем пиперидин. Соответственно его донорные свойства в реакциях комплексообразования с металлопорфиринами должны быть резко понижены. Однако K_y пиридинатного экстракомплекса Co порфирина лишь 4 раза ниже, чем пиперидинатного. В случае цинкового комплекса разница несколько больше, в 16 раз.

Если говорить о кобальтовом комплексе, то следует иметь в виду, что пиридин способен вступать как в прямое, так и в обратное π -дативное взаимодействие с катионом металла макромолекулы,^[15] что способствует стабилизации экстракомплекса. Следует также учитывать фактор деформации порфиринового макроцикла при экстраординации,^[21-23] который имеет особенно важное значение при комплексообразовании с пиперидином и не способствует его координации. В случае цинкового комплекса возможность π -взаимодействий катион – экстралиганд исключается, поэтому различие в K_y пиридинатного и пиперидинатного экстракомплексов возрастает.

Стабильность экстракомплекса ZnP с креатинином по сравнению с пиридинатом несколько возрастает, а для CoP снижается (Таблица 2). Это, очевидно, связано с более высокой склонностью Zn^{2+} координировать кислородсодержащие лиганды по сравнению с Co^{2+} .

Замена центрального иона Zn^{2+} на Co^{2+} приводит к увеличению устойчивости молекулярных комплексов с исследованными экстралигандами более чем на два порядка. Как уже отмечалось центральный катион цинка(II) в порфириновых комплексах имеет замкнутую d -электронную оболочку и его взаимодействие с экстралигандом ограничивается σ -связыванием и ион-дипольным взаимодействием. Для порфириновых комплексов Co^{II} наряду с σ -взаимодействием, характерно образование обратных дативных π -связей, сопровождающихся переносом электронной плотности с d_{xz}, d_{yz} -орбиталей металла на вакантные π -орбитали экстралиганда. Этим, вероятно, объясняется различная устойчивость экстракомплексов производных Zn^{II} и Co^{II} (Таблица 2.)

На основании полученных данных по ассоциативному состоянию,^[12] экстраординации азот-содержащих лигандов и данным по сорбции креатинина^[24] нетканым полипропеленовым материалом, модифицированный ZnP можно сделать предположение о том, что металлокомплексы H_2P должны обладать биологическими свойствами и могут быть использованы при создании сорбирующих материалов для очистки биологических жидкостей от азотсодержащих продуктов метаболизма живых

организмов, так как образуют достаточно устойчивые молекулярные комплексы.

Анализ бактерицидных свойств исследуемых образцов выполнен на фирмикутных бактериях *Staphylococcus aureus*, грациликутных бактериях *Escherichia coli* и грибах *Candida albicans* на плотных и жидких питательных средах. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые образцы с нанесенными на них ZnP и CoP проявляют биологическую активность путем замедления роста тест-культур. Бактериостатическая активность наиболее выражена в отношении тест-культуры *Staphylococcus aureus* на плотной питательной среде для комплекса CoP зона задержки роста 12 мм. ZnP менее активен в отношении данной тест-культуры (зона задержки роста 8 мм). В жидких питательных средах исследуемые образцы проявляют аналогичное бактерицидное действие, что и в плотных. Для тест-культур *Candida albicans* выявлено полное отсутствие роста высева из жидкой питательной среды.

Заключение

Таким образом, в работе получены молекулярные комплексы CoP и ZnP с азотсодержащими органическими основаниями. Показано, что CoP и ZnP с пиридином, пиперидином и креатинином формируют монолигандные молекулярные комплексы. Установлено, что стабильность этих комплексов при переходе от ZnP к CoP увеличивается на два порядка. Возможность дополнительной координации азотсодержащих молекул лежит в основе биологических свойств данных порфиринов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ грант № 13-03-00615-а, № 13-03-01343-а. Выражаем благодарность д.м.н., профессору Гарасько Е. В. (ИвГМА) за помощь при проведении биологических исследований.

Список литературы

References

1. Guo C.C., Li H.P., Zhang X.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1745-1751.

2. Milaeva E.R., Gerasimova O.A., Jingwei Z., Shpakovsky D.B., Syrбу S.A., Semeykin A.S., Koifman O.I., Kireeva E.G., Shevtsova E.F., Bachurin S.O., Zefirov N.S. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1348-1358.
3. Hilmey D.G., Abe M., Nelen M.I., Stilts C.E., Baker G.A., Baker S.N., Bright F.V., Davies S.R., Gollnick S.O., Oseroff A.R., Gibson S.L., Hilf R., Detty M.R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 449-461.
4. Bombalska A., Graczyk A. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **2010**, *98*, 159-166.
5. Naveen Kumar V., Thirupathi Reddy Y., Narasimhareddy P., Rajitha B., De Clercq E. *ARKIVOC* **2006**, *15*, 181-188.
6. Nyman E.S., Hynninen P.H. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **2004**, *73*, 1-28.
7. Li H.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6298-6301.
8. Hassanein M., Gerges S., Abdo M., El-Khalafy S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 22-26.
9. Rezaeifard A., Jafarpour M., Naeimi A. *Catalysis Commun.* **2011**, *16*, 240-244.
10. Machado G.S., Wypych F., Nakagaki S. *Appl. Catal. A: General* **2012**, *413-414*, 94-102.
11. Zhao J., Gao B.-J., Gong Y.-K. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1808-1813.
12. Vashurin A.S., Pukhovskaya S.G., Semeikin A.S., Golubchikov O.A. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 72-75.
13. Donner J., Börnick H., Worch E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1993**, *80*, 253-267.
14. Ford P.C., Bourassa J., Miranda K., Lee B., Lorkovic I., Boggs S., Kudo S., Laverman L. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 185-202.
15. Berezin B.D., Koifman O.I. *Russ. Chem. Reviews* **1980**, *49*, 2389-2417.
16. Karyakin Yu.V., Angelov I.I. *Chistyie Khimicheskie Veschestva [Pure Chemical Reactants]*. Moscow: Khimiya, **1974**. 407 p. (in Russ.).
17. Zaitseva S.V., Zdanovich S.A., Koifman O.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 770-775.
18. Craw J.S., Greatbanks S.P., Hillier I.H., Harrison M.J., Burton N.A. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 6612-6617.
19. Gao J., Hu Y., Li S., Zhang Y., Chen X. *Chem. Phys.* **2013**, *410*, 81-89.
20. Bent H.E., French C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 568-572.
21. Zaitseva S.V., Zdanovich S.A., Koifman O.I. *Macroheterocycles* **2012**, *5*, 81-86.
22. Guseva L.Zh., Pukhovskaya S.G., Semeikin A.S., Golubchikov O.A. *Russ. J. Coord. Chem.* **2007**, *33*, 116-119.
23. Alessio E., Ciani E., Iengo E., Kukushkin V.Y., Marzilli L.G. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1434-1443.
24. Vashurin A.S., Vershinina I.A., Gornukhina O.V., Pukhovskaya S.G. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **2012**, *55*, 60-62.

Received 25.04.2013

Accepted 14.05.2013