

ВЛИЯНИЕ pH НА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ 5,10,15,20-ТЕТРА(4-КАРБОКСИФЕНИЛ)ПОРФИРИНА С МЕТИЛ-β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

И. В. Коблов¹⁾, Я. Ю. Касьяненко^{1), 2)}, И. Е. Кравченко¹⁾,
Т. Е. Зорина¹⁾, В. П. Зорин^{1), 2)}

¹⁾ Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Беларусь, iv.kablov@gmail.com

²⁾ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт /
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1,
220070, г. Минск, Беларусь, vpzorin@mail.ru

Исследованы спектрально-флуоресцентные характеристики фотосенсибилизатора 5,10,15,20-тетра-(4-карбоксифенил)порфина (пТКФП) в органических растворителях, в водных растворах с различной концентрацией ионов водорода и метил-β-циклодекстрина (м-β-ЦД). Установлены различия в растворимости пТКФП в водных растворах с различной кислотностью. С использованием флуоресцентных методов проанализировано влияние pH среды на процессы комплексообразования пТКФП с м-β-ЦД, рассчитаны константы связывания фотосенсибилизатора пТКФП с м-β-ЦД. Показано, что для протонированной формы пТКФП (pH < 5,8) сродство к м-β-ЦД существенно ниже, чем для депротонированной формы пТКФП (pH > 5,8).

Ключевые слова: 5,10,15,20-тетра(4-карбоксифенил)порфирин; метил-β-циклодекстрин; комплексы включения; константа связывания; зависимость от pH.

pH-EFFECT ON THE 5,10,15,20-TETRA(4-CARBOXYPHENYL)PORPHYRIN COMPLEXATION WITH METHYL-β-CYCLODEXTRIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

I. V. Kablov¹⁾, Y. Y. Kasyanenko^{1), 2)}, I. E. Kravchenko¹⁾,
T. E. Zorina¹⁾, V. P. Zorin^{1), 2)}

¹⁾ Belarusian State University, Nezavisimosti Avenue, 4,
220030, Minsk, Belarus, iv.kablov@gmail.com

²⁾ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1,
220070, Minsk, Belarus, vpzorin@mail.ru

The spectral and fluorescence characteristics of the photosensitizer 5,10,15,20-tetra-(4-carboxyphenyl) porphine (pTCPP) in organic solvents, in aqueous solutions with different concentrations of hydrogen ions and methyl-β-cyclodextrin (m-β-CD) were investigated. The pTCPP solubility in aqueous solutions with different acidities was found to vary. The influence of pH of the medium on the processes of complexation of pTCPP with m-β-CD was assessed using fluorescence methods, and the binding constants of the photosensitizer pTCPP with m-β-CD were calculated. It was shown that in the protonated form of pTCPP (pH < 5,8) the affinity for m-β-CD is considerably below than in the deprotonated form of pTCPP (pH > 5,8).

Keywords: 5,10,15,20-tetra(4-carboxyphenyl)porphyrin; methyl-β-cyclodextrin; inclusion complexes; binding constant; pH dependence.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-337-341>

Циклодекстрины (ЦД) представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из шести – α-ЦД, семи – β-ЦД, восьми – γ-ЦД единиц D-глюкопиранозы [1]. Пространственная структура ЦД моделируется полым усечённым конусом. Особенностью структуры молекул

ЦД является отличие в степени полярности групп, локализованных на внешней и внутренней поверхностях конуса. Внутренняя полость ЦД является гидрофобной, что обеспечивает возможность образования в водных растворах комплексов включения по типу «гость-хозяин» с молекулами различной природы [1, 2]. Благодаря этой способности ЦД нашли широкое применение в косметологии, пищевых технологиях, а также в фармакологии для транспортировки лекарственных средств [3-4]. Специфическое связывание ЦД с комплексантами может быть использовано для очистки воды от различных загрязнителей [5].

В ряде работ показано, что β -ЦД характеризуются высоким сродством к арилзамещённым порфиринам (АП), применяющимся в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии [6, 7]. Эффективность комплексообразования β -ЦД с АП определяется стерическим соответствием размера полости молекулы β -ЦД и боковых фенольных заместителей в макроцикле порфиринов, термодинамикой взаимодействий между растворителем, молекулами «хозяина» и «гостя». В свою очередь, на аффинность β -ЦД и АП влияют как особенности химической структуры молекул β -ЦД, так и природа периферических функциональных заместителей в макрогетероцикле порфиринов [6, 8].

Целью данной работы явилась оценка влияния кислотности среды на комплексообразующую способность метил- β -циклодекстрина (м- β -ЦД) по отношению к молекулам 5,10,15,20-тетра-(4-карбоксифенил)порфина (пТКФП), степень ионизации боковых карбоксильных групп которых зависит от pH.

В работе использовали пТКФП производства Frontier Scientific (США), известный фотосенсибилизатор 5,10,15,20-тетра-(3-гидроксифенил)хлорин (мТГФХ) производства Biolitec Research GmbH (Германия), и производное β -ЦД: м- β -ЦД производства AraChem (Нидерланды) (рис. 1). Показатель константы кислотности (pK_a) для боковых карбоксильных групп пТКФП в водных растворах составляет 5,8 [9]. В средах с $pH > pK_a$ исследуемый ФС находится в анионной депротонированной форме, а в средах с $pH < pK_a$ — в нейтральной протонированной форме. Для мТГФХ pH-зависимые изменения заряда молекулы наблюдаются только в сильно кислой среде ($pH < 3,0$) и связаны с протонированием по N атомам макроцикла хлорина ($pK_a = 2,4$) [10].



Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений:
а – пТКФП; б – м- β -ЦД

Водные растворы готовили на основе универсальной буферной смеси (УБС), которую получали путём смешения кислотной (смесь 0,04 М растворов фосфорной, уксусной и борной кислот) и щелочной (0,2 М раствор гидроксида натрия) компонент. pH буферных растворов измеряли при помощи стационарного pH-метра HI 221 с точностью измерения 0,03 pH. В работе использовали УБС со следующими значениями pH: 3,65, 5,05, 6,00 и 7,40.

Спектрально-флуоресцентные характеристики ФС в растворах и в составе комплексов с м- β -ЦД определяли на спектрофлуориметре Solar CM-2203 (SOLAR, Беларусь), оборудован-

ном термостатируемой ячейкой с магнитной мешалкой. Измерения спектров флуоресценции пТКФП проводили при возбуждении светом на длине волны 418 нм, т.к. на данной длине волны находится изобестическая точка АП для водных растворов различной кислотности.

пТКФП и мТГФХ в мономерном состоянии в растворе этанола обладают интенсивной флуоресценцией с близкими спектральными характеристиками. Перевод в водные растворы приводит к изменению спектральных свойств мТГФХ и к значительному снижению квантового выхода флуоресценции. При этом степень изменений интенсивности флуоресценции определяется агрегацией молекул мТГФХ в воде и не зависит от рН среды (рН – 3,65, 5,05, 6,00 и 7,40).

При переводе пТКФП из органического растворителя в УБС (рН = 7,40 и 6,00) наблюдается снижение интенсивности флуоресценции на 15-20%, при этом спектральные характеристики флуоресценции претерпевают небольшие изменения, вероятно, вследствие роста полярности среды. При увеличении степени кислотности среды (рН = 5,05 и 3,65) спектральные характеристики пТКФП существенным образом изменяются. Относительный квантовый выход флуоресценции АП падает на 95 %, максимум спектра флуоресценции смещается на 14-15 нм в длинноволновую область. Наблюдаемые различия в спектрально-флуоресцентных характеристиках пТКФП, очевидно, связаны с влиянием активности ионов H^+ на агрегационное состояние молекул пТКФП. В нейтральной среде боковые карбоксильные группы данного ФС (рН > 5,8) находятся в ионизированной форме, что обеспечивает его растворимость в УБС. В кислой среде (рН = 3,65 и 5,05) в результате протонирования боковых заместителей растворимость соединения уменьшается, что приводит к образованию агрегатов его молекул [11].

Добавление м-β-ЦД в водные растворы пТКФП приводит к образованию комплексов включения молекул АП с производным β-ЦД как при рН < K_a , так и при рН > K_a . Об этом свидетельствует увеличение интенсивности флуоресценции пТКФП, изменение формы и положения спектров флуоресценции АП. Следует отметить, что в присутствии м-β-ЦД спектры флуоресценции пТКФП в растворах различной кислотности практически не различаются. Исследование изменений величины относительного квантового выхода флуоресценции АП в зависимости от концентрации м-β-ЦД позволяет сравнить эффективность образования комплексов включения в водных растворах с различными значениями рН. На рис. 2 представлены изотермы комплексообразования пТКФП с м-β-ЦД при рН среды равном 3,65 и 5,05, 6,00 и 7,40. Для сравнения представлены также кривые титрования при крайних значениях рН для мТГФХ, молекула которого не содержит боковых ионогенных групп (рис. 2.).

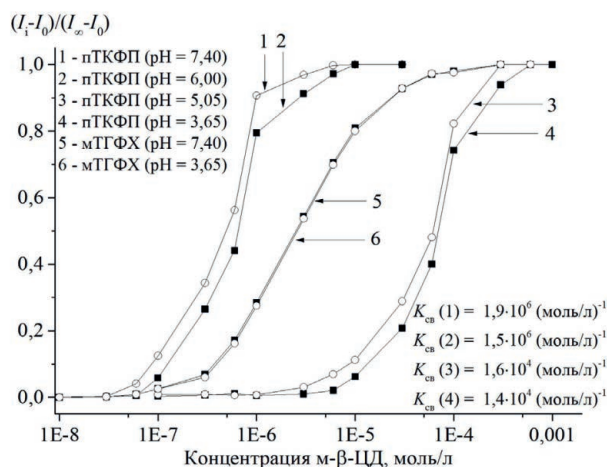


Рис. 2. Изменение относительного квантового выхода флуоресценции пТКФП (0,5 мкМ) и мТГФХ (0,5 мкМ) в водном растворе при варьировании концентрации м-β-ЦД

I_0 и I_∞ – интенсивности флуоресценции пТКФП, когда все молекулы АП находятся в свободном и связанном состоянии; I_i – интенсивность флуоресценции пТКФП в присутствии м-β-ЦД.

В растворе УБС при pH = 3,65-7,40 пТКФП существует одновременно в двух спектрально различимых формах (свободной и связанной с м-β-ЦД). В такой системе интенсивность флуоресценции можно записать следующим образом:

$$I_{\text{фл}} = KQ_{\text{связ}}\varepsilon_{\text{связ}}C_{\text{связ}} + KQ_{\text{своб}}\varepsilon_{\text{своб}}C_{\text{своб}},$$

где K – константа пропорциональности; $Q_{\text{связ}}$ и $Q_{\text{своб}}$ / $\varepsilon_{\text{связ}}$ и $\varepsilon_{\text{своб}}$ / $C_{\text{связ}}$ и $C_{\text{своб}}$ – квантовый выход флуоресценции / коэффициент экстинкции / концентрация молекул пТКФП в комплексах включения с м-β-ЦД и в водном растворе.

Тогда, с учётом того, что общая концентрация молекул АП (C_0) может быть представлена как сумма $C_{\text{связ}}$ и $C_{\text{своб}}$, долю молекул пТКФП, находящуюся в комплексах включения, можно представить следующим образом:

$$\frac{C_{\text{связ}}}{C_0} = \frac{I_i - I_0}{I_\infty - I_0},$$

где I_0 и I_∞ – интенсивности флуоресценции пТКФП, когда все молекулы АП находятся в свободном состоянии и в комплексах включения с м-β-ЦД; I_i – интенсивность флуоресценции пТКФП в водном растворе в присутствии м-β-ЦД.

Таким образом, измеряя изменение интенсивности флуоресценции пТКФП в растворах с различными концентрациями м-β-ЦД, можно оценивать долю молекул АП, находящихся в комплексах включения с производным β-ЦД. Значение $K_{\text{св}}$ АП с м-β-ЦД определяется как величина, обратная концентрации м-β-ЦД, при которой половина доступных молекул пТКФП находится в комплексах включения. Сравнение полученных констант связывания показывает, что ионизированная форма пТКФП превосходит по эффективности комплексообразования как протонированную форму пТКФП, так и мТГФХ (рис. 2).

Необходимо отметить, что используемая модель для оценки $K_{\text{св}}$ для пТКФП с м-β-ЦД при pH среды, близких к pK_a , требует введения слагаемых, связанных с присутствием в системе дополнительных форм АП (рис. 3).

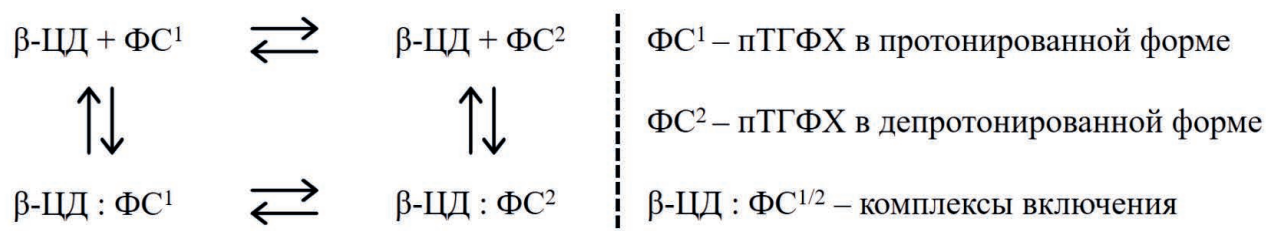


Рис. 3. Математическая модель связывания пТКФП с м-β-ЦД

Данное исследование показало, что состояние боковых ионогенных групп в составе макроцикла порфиринов влияет на эффективность комплексообразования с производными ЦД. Полученные результаты позволяют заключить, что посредством вариаций степени кислотности среды можно обратимым образом изменять распределения комплексантов между средой и материалами, содержащими ЦД.

Библиографические ссылки

1. Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications / B. G. Poulson [et al.] // Polysaccharides. 2022. Vol. 3, iss. 1. P. 1–31.
2. Chodankar D., Vora A., Kanhed A. β -cyclodextrin and its derivatives: application in wastewater treatment. Environ. Sci. Pollut. Res. 2022. Vol. 29. P. 1585-1604.
3. Saha P., Rafe M. R. Cyclodextrin: A prospective nanocarrier for the delivery of antibacterial agents against bacteria that are resistant to antibiotics // Heliyon. 2023. Vol. 9, iss. 9. Art. ID. e19287.
4. Application of cyclodextrin in food industry. / Y. Liu [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2020. Vol. 62, iss. 10. P. 2627-2640.
5. Cyclodextrin-Modified Nanomaterials for Drug Delivery: Classification and Advances in Controlled Release and Bioavailability / D. A. Real [et al.] // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, iss. 12. Art. ID. 2131.
6. Evaluation of temoporfin affinity to β -cyclodextrins assuming self-aggregation / I. Yakavets [et al.] // Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2018. Vol. 367. P. 13-21.
7. Inclusion complex vs. conjugation of hydrophobic photosensitizers with β -cyclodextrin: Improved disaggregation and photodynamic therapy efficacy against glioblastoma cells / A. Ben Mihoub [et al.] // Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl. 2020. Vol. 109. Art. ID. 110604.
8. Li F. Q., Chen Y., Liu Y. Fabrication and Application of Cyclodextrin-Porphyrin Supramolecular System [Электронный ресурс] // Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly. 2020. P. 1073–1104. URL: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-981-15-2686-2_44 (дата обращения: 25.02.2025)
9. Correlation between the stability constant and pH for β -cyclodextrin complexes / L. Samuelsen [et al.] // Int. J. Pharm. 2019. Vol. 568. Art. ID. 118523.
10. Gradova M. A., Lobanov A. V. 5,10,15,20-Tetra(4-carboxyphenyl)porphyrin J-aggregate self-assembly in submicellar aqueous sodium dodecylsulfate solutions // Mendeleev Commun. 2015. Vol. 25. iss. 3. P. 180-181.
11. pH-dependent spectral properties of HpIX, TPPS_{2a}, mTHPP and mTHPC / B. Cunderlikova [et al.] // Photochemistry and Photobiology. Photochemistry and Photobiology. 2001. Vol. 74. P. 246-252.