

УДК 547.979.733; 544.142.3; 547.823

## **Zn-ТЕТРАФЕНИЛПОРФИН КАК МОДЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ НА ТЕРМОДИНАМИКУ АКСИАЛЬНОЙ КООРДИНАЦИИ С МЕТАЛЛОПОРФИРИНАМИ**

**В. П. Андреев<sup>1</sup>, П. С. Соболев<sup>1</sup>, Д. О. Зайцев<sup>1</sup>, Н. Ш. Лебедева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет, Россия

<sup>2</sup> Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН, Иваново, Россия

Методом электронной спектроскопии изучена координация цинк(II)тетрафенилпорфина (Zn-ТФП) с N-оксидами пиридинов в хлористом метиле. Между логарифмами констант устойчивости комплексов, смещениями максимумов полос поглощения Zn-ТФП в электронных спектрах при комплексообразовании, основностью лиганда и  $\sigma$ -константами Гаммета заместителей наблюдаются линейные корреляции. В случае пиридинов в  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  и 1,2-дихлорэтане комплексообразование является изоравновесным компенсационным, но с N-оксидами пиридинов замена хлороформа (изоэнтальпийный процесс) на хлористый метилен (изоравновесный антикомпенсационный процесс) приводит к кардинальным изменениям в термодинамике координации. Смена изоэнтальпийного поведения N-оксидов пиридинов в хлороформе на антикомпенсационное в хлористом метиле при координации с Zn-ТФП может указывать на изменение механизма комплексообразования. Это может быть обусловлено изменением типа гибридизации атома кислорода группы N→O лиганда в зависимости от полярности растворителя. В пользу этого предположения говорит тот факт, что координация анилинов с Zn-ТФП в хлороформе (как и в случае N-оксидов, возможна перегибридизация атома азота аминогруппы) также является изоэнтальпийным процессом, но в хлористом метиле становится изоравновесной в отличие от N-оксидов пиридинов с положительным значением  $\beta$ . Нами обнаружены линейные корреляции между константами скоростей реакций пероксидазы хрена в водных растворах с анилинами и константами устойчивости комплексов Zn-ТФП с теми же лигандами в хлороформе. Мы надеемся, что настоящая работа поможет выяснению важных закономерностей в этой области биохимии, в частности термодинамических особенностей функционирования пероксидаз.

**Ключевые слова:** комплексообразование; металлопорфины; гетероароматические N-оксиды; изоравновесный, изоэнтальпийный, компенсационный и антикомпенсационный эффекты.

**V. P. Andreev, P. S. Sobolev, D. O. Zaitsev, N. Sh. Lebedeva. Zn-TETRAPHENYLPORPHINE AS A MODEL SYSTEM FOR STUDYING THE INFLUENCE OF THE NATURE OF THE SOLVENT ON THE THERMODYNAMICS OF AXIAL COORDINATION WITH METALLOPORPHYRINS**

The coordination of zinc(II)tetraphenylporphine with pyridine N-oxides in methylene chloride was studied by electron spectroscopy. Linear correlations are observed between

the logarithms of the stability constants of complexes, shifts of the maximums of Zn-TPP absorption bands in electronic spectra during complexation, the basicity of the ligand, and the Hammett  $\sigma$  constants of the substituent. In the case of pyridines in  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , and 1,2-dichloroethane, complexation is an isoequilibrium compensation, but with N-oxides of pyridines, the replacement of chloroform (isoenthalpic process) with methylene chloride (isoequilibrium anticompensation process) leads to drastic changes in the thermodynamics of coordination. The change from isoenthalpic behavior of pyridine N-oxides in chloroform to anticompensatory behavior in methylene chloride in coordination with Zn-TPP may indicate a change in the mechanism of complexation. This may be due to a change in the type of hybridization of the oxygen atom of the N–O group of the ligand depending on the polarity of the solvent. This hypothesis is supported by the fact that the coordination of anilines with Zn-TPP in chloroform (like in the case of N-oxides, amino-group nitrogen atom rehybridization is possible) is also an isoenthalpic process, but it changes to isoequilibrium in methylene chloride, in contrast to pyridine N-oxides with a positive  $\beta$  value. We found good linear correlations between the rate constants of horseradish peroxidase reactions in aqueous solutions with anilines and the stability constants of Zn-TPP complexes with the same ligands in chloroform. We hope that this work will help clarify important patterns in this area of biochemistry, in particular the thermodynamic features of peroxidase functioning.

**Key words:** complexation; metalloporphyrins; heteroaromatic N-oxides; isoequilibrium, isoenthalpic, compensation and anticompensation effects.

## Введение

Неослабевающий интерес к координационным свойствам порфиринов и металлопорфиринов (МП) обусловлен прежде всего их биологической значимостью. К ним относятся различные гемы (железосодержащие производные протопорфирина IX), являющиеся простетическими группами таких белков и ферментов, как гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза и многих других.

Функционирование всех металлопорфиринов *in vivo* связано с процессами комплексообразования с аксиальными лигандами, природа которых изучена к настоящему времени в недостаточной степени, что вызвано неустойчивостью природных МП в растворах, сложностью исследования межмолекулярных взаимодействий с их участием и ограниченной чувствительностью большинства физико-химических методов исследования [Андреев, Соболев, 2015].

Аксиальная координация – одно из характерных и важнейших свойств МП, сущность которого состоит в том, что центральный атом металла образует донорно-акцепторные связи с одним, двумя или большим количеством лигандов. Такие важнейшие биологические функции металлопорфиринов, как фотосинтез, обратимое связывание  $\text{O}_2$  и многие другие, обусловлены в первую очередь их комплексообразованием с  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , азотсодержащими гетероциклами, белками и другими молекулами [Андреева, 1988; Филиппович, 1999; Haider et al., 2002; Андреев, Соболев, 2015].

Полагают, что именно процессами аксиальной координации обусловлена биологическая активность некоторых лекарственных веществ. Например, такие антималярийные хинолиновые препараты, как хинин, хлорохин, амодиахин и мефлохин, дают аддукты с гематином (который образуется в малярийном плазмодии из гема гемоглобина хозяина), оказывающим токсическое действие на малярийный плазмодий [Egan et al., 2000; Laure et al., 2012].

Успешное же использование металлопорфиринов в лечебной практике (при создании эффективных кровезаменителей, лекарственных препаратов, транспортных агентов) требует наличия информации о зависимости влияния природы МП и лиганда на кинетические и термодинамические свойства чрезвычайно разнообразных природных и модельных порфириновых систем. Особенно это актуально в связи с обнаруженным усилением в 7–10 раз действия ряда лекарственных препаратов, вызванных добавлением цинкового комплекса протопорфирина [Лебедева и др., 2004]. Однако термодинамические закономерности комплексообразования МП, несмотря на огромный к ним интерес, до настоящего времени изучены недостаточно [Андреев, Соболев, 2015; Basak et al., 2016; Dezhampahanah, Firouzi, 2016].

Гетероароматические N-оксиды, в отличие от неокисленных аналогов, обладают уникальной совокупностью высокой донорной способности группы N–O и ее пространственной доступности. Спектр их биологической активности чрезвычайно широк: от экологически безопасных стимуляторов роста сельскохо-

зайственных растений [Пономаренко, 1999] и лекарственных препаратов до чрезвычайно мощных мутагенов и канцерогенов [Liu, Guo, 2001]. Кроме того, следует подчеркнуть, что гетероциклические соединения, попадая в организм, подвергаются метаболическим превращениям, продуктами которых являются и N-окисленные производные, способные взаимодействовать с различными порфириновыми системами клеток. Например, восстановление алифатических и гетероароматических N-оксидов часто опосредуется гем-содержащими ферментами (такими, как триметиламин N-оксидредуктаза) или даже гемом без белковой части. Показано, что N-оксиды 2-н-гептил- и 2-н-нонил-4-гидроксинолина, выделяемые бактериями рода *Pseudomonas* и обладающие мощным антибактериальным эффектом, связываясь с гем-содержащими белками, ингибируют электронный транспорт в мембранах бактерий, хлоропластов и митохондрий [Андреев, Соболев, 2015].

## Материалы и методы

N-оксиды пиридинов синтезировали согласно работе [Ochiai, 1967] путем окисления соответствующих гетероциклов пергидролем в среде ледяной уксусной кислоты. N-оксид 4-нитропиридина получали нитрованием N-оксида пиридина, который также был подвергнут нуклеофильному замещению нитрогруппы под действием метилата натрия с целью синтеза N-оксида 4-метоксипиридина. N-оксид 4-стирилпиридина получали конденсацией N-оксида 4-метилпиридина с бензальдегидом. Растворители (хлороформ и хлористый метилен) очищали согласно работе Гордона и Форда [1976] и стабилизировали гексенон-1 (0,1 % по объему) [Lebedeva et al., 2001].

Константы устойчивости Zn-ТФП с N-оксидами пиридинов рассчитывали, как описано в работе Андреева с соавт. [2018]. Термодинамические константы процесса комплексообразования рассчитывали на основании зависимости значений констант устойчивости при различных температурах (эксперименты для каждого из лигандов повторяли 4 раза) графическим методом с учетом формулы (первое приближение Улиха) [Физическая..., 1987]:

$$\ln K = -\Delta H^0/RT + \Delta S^0/R,$$

предполагая, что в исследуемом узком интервале температур (283–298 К) значения  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  остаются постоянными. Значения величин  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  рассчитывали для каждой температурной зависимости K по отдельности, после

чего находили их среднее значение и стандартное отклонение.

## Результаты и обсуждение

Настоящая работа посвящена сравнению комплексообразования Zn-ТФП в хлороформе и хлористом метиле с шестью X-замещенными N-оксидами пиридинов, где X = 4-морфолино (1а), 4-МеО (1б), 4-стирил (1в), 3-СООEt (1г), 4-CN (1д), 4-NO<sub>2</sub> (1е), и предпринята попытка выяснить причины того, что термодинамика данного процесса разительно отличается от таковой для неокисленных аналогов.

Нами обнаружено, что в случае координации N-оксидов пиридинов с Zn-ТФП в хлористом метиле, как и в случае пиридинов в хлороформе, 1,2-дихлорэтаноле и четыреххлористом углероде и N-оксидов пиридинов в хлороформе, между логарифмами констант устойчивости комплексов ( $\lg K$ ), смещениями максимумов ( $\Delta\lambda$ ) полос поглощения Zn-ТФП в электронных спектрах при комплексообразовании, основностью ( $pK_a$ ) лиганда и  $\sigma$ -константами Гаммета заместителей наблюдаются линейные корреляции ( $r = 0,97-0,993$ ) (табл.).

Кроме того, для обоих классов (пиридины и их N-оксиды) лигандов при замене хлороформа на хлористый метилен  $\Delta\lambda_{||}$  уменьшается, а K возрастает. Особо следует отметить тот факт, что при построении корреляции в координатах  $\lg K - \Delta\lambda$  в хлороформе поведение 3- и 4-замещенных пиридинов и N-оксидов пиридинов может быть описано одним и тем же уравнением ( $\lg K = 0,272\Delta\lambda_{||} - 0,623$ ;  $n = 19$ ,  $r = 0,992$ ), тогда как в хлористом метиле их поведение подчиняется двум разным прямым (для пиридинов  $\lg K = 0,382\Delta\lambda_{||} - 1,58$ ,  $n = 4$ ,  $r = 0,998$ ; для N-оксидов пиридинов  $\lg K = 0,436\Delta\lambda_{||} - 1,50$ ,  $n = 6$ ,  $r = 0,993$ ). Причина этого различия неясна.

Однако наиболее сильные отличия при смене растворителя характерны для термодинамики координации: для пиридинов в хлороформе, четыреххлористом углероде и 1,2-дихлорэтаноле (изоравновесная температура T равна 194, 144 и 61 К соответственно), а также N-оксидов пиридинов в хлористом метиле ( $\Delta H^0 = -583\Delta S^0 - 16800$ ,  $n = 6$ ,  $r = 0,9813$ ) процессы являются изоравновесными, т. е. при смене заместителя в пиридиновом кольце  $\Delta H^0$  изменяется пропорционально  $\Delta S^0$ , но для N-оксидов пиридинов в хлороформе  $\Delta H^0$  является постоянным (изоэнтальпийный процесс).

При этом  $\Delta S^0$  для N-оксидов пиридинов в хлористом метиле ( $-2,7...+10,8$  Дж/моль·К)

Константы устойчивости ( $K_{298}$ ), термодинамические величины ( $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$ ) образования молекулярных комплексов Zn-ТФП с гетероароматическими N-оксидами пиридинов в хлористом метиле и хлороформе при 25 °С, смещения максимумов полос поглощения I и II ( $\Delta\lambda_I$ ,  $\Delta\lambda_{II}$ ) в спектрах Zn-ТФП при комплексообразовании, константы заместителей ( $\sigma$ ) и значения основности ( $pK_a$  (25 °С)) лигандов в воде при 25 °С

Stability constants ( $K_{298}$ ), thermodynamic values ( $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$ ) of the formation of Zn-TPP molecular complexes with heteroaromatic pyridine N-oxides in methylene chloride and chloroform at 25°C, shifts of the maximum absorption bands I and II ( $\Delta\lambda_I$ ,  $\Delta\lambda_{II}$ ) in the Zn-TPP spectra during complexation, constants of substituents ( $\sigma$ ) and basicity values ( $pK_a$  (25 °C)) of ligands in water at 25 °C

N	Лиганд N-оксид Ligand N-oxide	$K_{298}$	$pK_a$ (25 °C) *	$\sigma^*$	$\Delta\lambda_{II}$	$\Delta\lambda_I$	$-\Delta H^0$ , Дж/моль J/mol	$\Delta S^0$ , Дж/(моль·К) J/(mol·K)
$CH_2Cl_2$								
1	1a	32 195 ± 100	3,25	-1	13,9	16,4	22 590 ± 150	10,8 ± 0,6
2	1б	16 027 ± 610	2,05	-0,268	12,7	14,3	21 750 ± 520	7,4 ± 1,4
3	1в	8 625 ± 165	1,10	0,06	14	12,4	20 440 ± 960	6,7 ± 3,4
4	1г	3 850 ± 40	-	0,37	12,1	13,8	19 350 ± 580	3,6 ± 2,3
5	1д	366 ± 10	-1,17	0,628	9,3	11,7	15 500 ± 240	-3,2 ± 0,9
6	1е	235 ± 5	-1,7	0,778	8,9	10,7	14 280 ± 230	-2,7 ± 0,76
$CHCl_3$ **								
1	1a	12 020 ± 440	3,25	-1	15,6	18,8	13 470 ± 240	33,0 ± 1,0
2	1б	2 470 ± 63	2,05	-0,268	14,5	17,0	13 940 ± 260	19,0 ± 8
3	1в	1 142 ± 25	1,10	-0,06	13,4	15,6	13 800 ± 220	12,5 ± 4
4	1г	454 ± 9	-	0,37	12,4	15,0	13 880 ± 290	4,6 ± 4
5	1д	Не обнаружено n/d	-1,17	0,628	10,8	13,4	-	-
6	1е	134 ± 3	-1,7	0,778	10,0	12,0	13 740 ± 150	-5,7 ± 4

Примечание. \* По: Андреев, Соболев, 2015. \*\* Данные взяты из нашей работы [Andreev et al., 2014], где описана координация Zn-ТФП в хлороформе с 18 N-оксидами пиридинов и 13 N-оксидами хинолинов.

Note. \* After: Andreev, Sobolev, 2015. \*\* Data are taken from our work [Andreev et al., 2014] where the coordination of Zn-TPP in chloroform with 18 N-oxides of pyridines and 13 N-oxides of quinolines is described.

изменяется в более узком диапазоне, чем в хлороформе (-5,7...+33,0 Дж/моль·К) (табл.).

Особо отметим, что линейная корреляция между  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  для координации Zn-ТФП с N-оксидами пиридинов в хлористом метиле описывается прямой (рис. 1) с отрицательным значением  $\beta$  (-583 K), т. е. температурой, при которой варьирование заместителя не должно приводить к изменению константы равновесия, т. к. изменения энтальпии должны точно компенсироваться изменениями энтропии.

Температурная зависимость  $\Delta G$  для N-оксидов пиридинов подтверждает, что  $\Delta G$  и константы устойчивости при температуре около -600 K должны были бы перестать зависеть от структуры N-оксидов пиридинов, а при дальнейшем понижении температуры должно было бы произойти обращение их зависимости от электронных эффектов заместителей в положениях 3 и 4 пиридинового кольца, например, комплекс с N-оксидом 4-нитропиридина должен был бы стать более устойчивым, чем с N-оксидом 4-морфолинопиридина. С другой стороны, зависимость  $\Delta G$  от  $\sigma$  показывает, что для N-оксида, имеющего в пиридиновом коль-

це заместитель с  $\sigma \approx 0,5$ ,  $\Delta G$  не должно зависеть от температуры.

Еще раз отметим, что подобные рассуждения, характерные для изоравновесных (изотермодинамических) процессов, в нашем случае отличаются тем, что прямая  $\Delta H - \Delta S$  и величина  $\beta$  имеют соответственно отрицательные наклон и значение в шкале Кельвина. Согласно данным таблицы, в хлористом метиле изменения  $\Delta H$  при координации Zn-ТФП с N-оксидами пиридинов становятся более существенными, а  $\Delta S$  при вариациях структуры лиганда – менее значимыми по сравнению с хлороформом.

Линерт писал, что в химии мало тем, в которых возникло бы столько недоразумений и противоречий, как в связи с так называемым изокинетическим соотношением (ИКС) или компенсационным законом. По его мнению, правильная процедура демонстрации ИКС требует «изучить, есть ли общая точка пересечения в температурной зависимости константы равновесия» [Linert et al., 1983]. Учитывая данное пожелание, мы проверили зависимость  $R \ln K - 1/T$  и подтвердили, что пересечение прямых (рис. 2) должно происходить около -600 K.

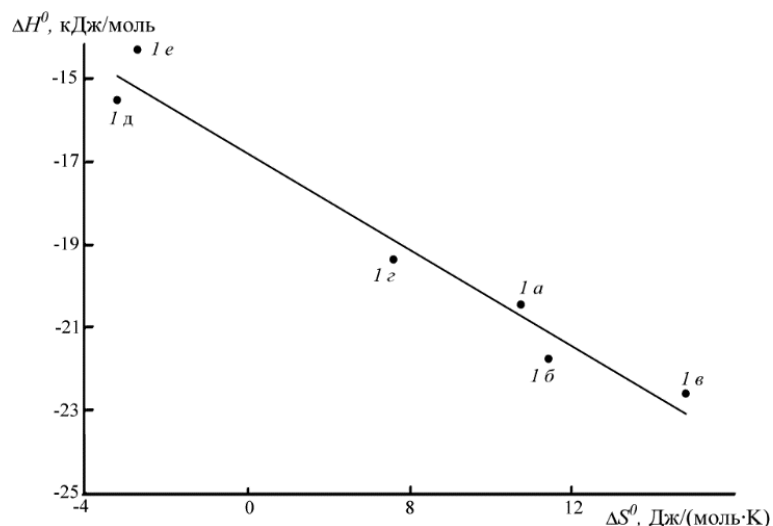


Рис. 1. Зависимость изменений энтальпий ( $\Delta H^0$ ) от изменений энтропий ( $\Delta S^0$ ) процессов комплексообразования Zn-ТФП в хлористом метиле

Fig. 1. Dependence of enthalpy changes ( $\Delta H^0$ ) on entropy changes ( $\Delta S^0$ ) of Zn-TPP complex formation processes in methylene chloride

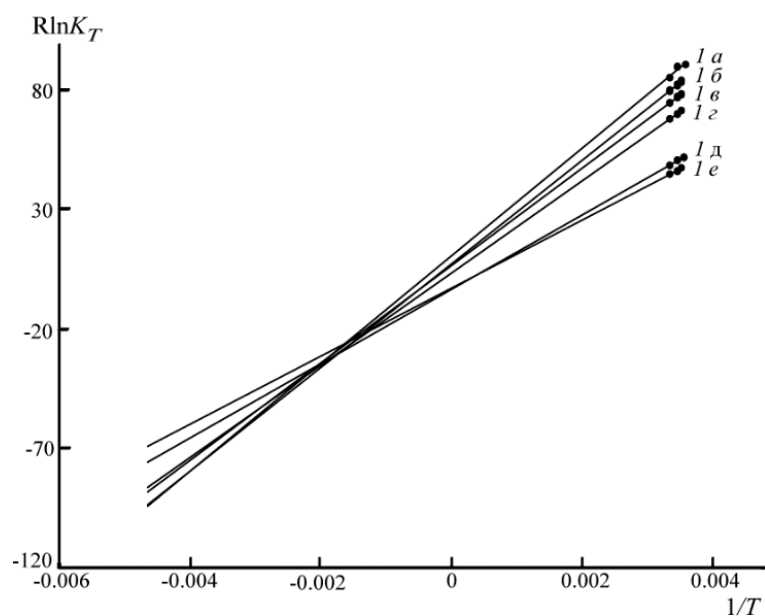


Рис. 2. Зависимость  $R\ln K$  от  $1/T$  для процесса координации Zn-ТФП с N-оксидами пиридинов в хлористом метиле

Fig. 2. Dependence of  $R\ln K$  on  $1/T$  for the coordination process of Zn-TPP with pyridine N-oxides in methylene chloride

В 2016 г. отмечалось, что за почти 90 лет было сделано много попыток объяснить эффекты «энтальпийно-энтропийной компенсации» [Pan et al., 2016], но и до сих пор ситуация остается сложной и нерешенной. Еще более необъяснимы линейные корреляции с отрицательным наклоном прямой в координатах  $\Delta H - \Delta S$  (антикомпенсационный эффект), которые указывают на то, что энтальпия и энтропия из-

меняются в противоположных направлениях [Шмид, Сапунов, 1985].

Действительно, для пиридинов в хлороформе, 1,2-дихлорэтане и  $CCl_4$  симбатное увеличение  $\Delta H$  и  $\Delta S$  (компенсация) приводит к росту значений констант устойчивости комплексов. Для N-оксидов же пиридинов в хлористом метиле к увеличению значений констант устойчивости комплексов приводит их антибатное

изменение ( $\Delta H$  падает, антикомпенсация), а в хлороформе в случае этих лигандов происходит только увеличение  $\Delta S$  ( $\Delta H$  постоянно).

По словам Лю и Гуо, «некомпенсационное поведение очень интригует, но для его объяснения не было предложено никакой теории» [Liu, Guo, 2001]. Тем не менее в мицеллообразовании гидрофобная гидратация, то есть образование «айсбергов» или «мерцающих кластеров», окружающих амфифильные гидрофобные хвосты, считается ответственной за эффект энтальпийно-энтропийной антикомпенсации [Pan et al., 2016].

Грациано поясняет ее реорганизацией водородных связей при взаимодействии растворенных веществ в воде [Graziano, 2004]. Форд из статистико-механического анализа бимолекулярной ассоциации галогеналканов, кетонов, алканолов, аминов и пр. в газовой фазе делает вывод о формировании различных режимов компенсации как положительных, так и отрицательных  $\Delta H - \Delta S$  корреляций [Ford, 2005]. Молекулярная модель гидратации предсказывает важность энергии притяжения между растворенным веществом и водой, приводящей к антикомпенсации [Gallicchio, 1998; Graziano, 2004]. Для процесса межмолекулярной ассоциации Пиге также сообщает об антикомпенсации, возникающей в результате изменения (уменьшения) контактных расстояний между связанными молекулярными парами в растворе [Piguet, 2011].

Шмид и Хан в 1983 г. на основании всех известных им работ пришли к выводу, что эффект антикомпенсации, который не был бы допущен с теоретической точки зрения [Leffler, Grunwald, 1963] для элементарной реакции, может иметь место, если рассматриваемые константы равновесия являются составными и относятся по крайней мере к двум стадиям процесса, на которые изменение параметров влияет в противоположном направлении, и если при этом одна стадия сильно воздействует на общую энергию, а другая – на общую энтропию [Schmid, Han, 1983].

В качестве примеров такого способа понимания антикомпенсации авторы приводят процесс восстановления комплексов замещенного железа (III) фенантролина железом (II) ( $\beta = -550$  K) [Шмид, Сапунов, 1985; Schmid, Han, 1983] и ионизацию мета-замещенных фенолов ( $\beta = -66$  K,  $\Delta H^\circ = -66, 2\Delta S^\circ + 3332$ ,  $r = 0,90$ ; тогда как  $\Delta G^\circ = -365\Delta S^\circ + 3328$ ,  $r = 0,996$ ) [Bolton, 1967]. Второй случай Шмид и Хан объясняют тем, что энергия реакции относится главным образом к ионизации самой молекулы, тогда как энтропия реакции контролируется сольва-

цией фенолят-аниона. Оттягивание электронов от реакционного центра должно приводить к уменьшению  $\Delta H^\circ$  и к менее отрицательной  $\Delta S^\circ$ . Именно это и обнаружено экспериментально в данной работе.

Авторы работы [Bolton, 1967] поясняют, что доминирующим фактором взаимодействия заместителей при ионизации фенолов является степень делокализации заряда в бензольном кольце аниона феноксида. Чем больше заместитель способен делокализовать заряд, тем меньше степень сольватации вокруг функциональной группы в анионе и тем менее отрицательным становится  $\Delta S^\circ$ .

Антикомпенсация доказана также для комплексообразования ионов металлов с аминами в водной среде [De Marco et al., 1996].

Изотермодинамическое соотношение в серии реакций обычно используют для установления общности механизма исследуемых процессов. Например, в работе [Bel'skii, 2000] показано, что для 165 реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода с участием анионных нуклеофилов выполняется изокинетическое соотношение с  $T_{iso} = 6103$  K,  $\lg k_{iso} = 10,402$ , которое применимо к константам скорости реакций в протондонорных и полярных апротонных растворителях, а также в смесях этих растворителей.

С другой стороны, смена изоэнтальпийного поведения N-оксидов пиридинов в хлороформе на антикомпенсационное в хлористом метиле при координации с Zn-ТФП, напротив, должна указывать на изменение механизма комплексообразования. С точки зрения составных констант равновесия можно предположить, что это (в отличие от пиридинов, где меняется лишь значение  $T_{iso}$ ) связано со способностью к некоторому изменению кратности связи группы N→O и  $sp^3 \leftrightarrow sp^2$  – перегибридизации атома кислорода [Андреев, Соболев, 2015], степень которых зависит от природы растворителя (в пиридиновом кольце неокисленных аналогов для атома азота это исключено). Возможно, именно это дополнительное преобразование молекулы лиганда ответственно за изменение термодинамики процесса в целом. Далее же следуют десольватация лиганда, образование комплекса с МП и его сольватация.

В пользу этого предположения говорит тот факт, что координация анилинов (как и в случае N-оксидов, возможна перегибридизация атома азота аминогруппы [Андреев, 2012]) с Zn-ТФП в хлороформе также является изоэнтальпийным процессом [Andreev et al., 2012]. Однако наши предварительные экспериментальные

данные показывают, что в хлористом метиле их комплексообразование становится изоравновесным ( $\Delta H^0 = 519,6 \Delta S^0 - 6893$ ;  $n = 7$ ,  $r = 0,99$ ), но в отличие от N-оксидов пиридинов – с положительным значением  $\beta$ .

Следует отметить, что ионизация мета-замещенных фенолов ( $\beta = -66$  К) также сопровождается  $sp^3 \leftrightarrow sp^2$  – перегибридизацией атома кислорода  $OH^-$  группы.

Объяснению полученных различий будет посвящена наша дальнейшая работа, причем особое внимание будет уделяться явлению антикомпенсации.

## Заключение

Исследование термодинамики комплексообразования природных систем, содержащих металлопорфирины, крайне затруднительно в связи с их неустойчивостью в растворах вне клетки и наличием нескольких конкурирующих центров координации, которые могут принимать участие в различных типах химических превращений. Поэтому очень часто для подобных исследований используют более простые и устойчивые модельные металлопорфирины (например, Zn-ТФП) в различных органических растворителях. Нами ранее показано, что между координационными процессами, химическими реакциями и биохимическими превращениями с участием Zn-ТФП, происходящими в органических растворителях, водных растворах и их смесях, существуют простые линейные корреляции [Андреев, Соболев, 2015]. Например, они обнаружены нами между константами скоростей реакций пероксидазы хрена в водных растворах с анилинами и константами устойчивости комплексов Zn-ТФП с теми же лигандами в хлороформе [Andreev, Sobolev, 2012]. К сожалению, данные относительно термодинамических закономерностей координации МП с различными классами соединений очень немногочисленны и носят систематический характер только в случае взаимодействия Zn-ТФП (определены нами методом электронной спектроскопии для более чем 200 лигандов).

В настоящей статье отмечается, что термодинамика комплексообразования Zn-ТФП с N-оксидами пиридинов (анилинов), в отличие от пиридинов, сильно зависит от природы растворителя. Удивительно, что в первом случае столь слабое изменение природы растворителя (замена хлороформа на хлористый метилен) приводит к поразительно сильным изменениям термодинамики равновесных процессов. По-видимому, это обусловлено уникальными

свойствами исследуемых лигандов (анилинов и гетероароматических N-оксидов), способных к перегибридизации донорного центра.

## Литература

- Андреева В. Л. Фермент пероксидаза. М.: Наука, 1988. 129 с.
- Андреев В. П. Перегибридизация атома азота в анилинах и их молекулярных комплексах с  $\nu$ -акцепторами // Ученые записки ПетрГУ, сер. Естеств. и технич. науки. 2012. № 6. С. 82–86.
- Андреев В. П., Соболев П. С. Молекулярные комплексы металлопорфиринов как модельная система исследования донорно-акцепторных взаимодействий  $n, \nu$ -типа. Петрозаводск: ПетрГУ, 2015. 355 с.
- Андреев В. П., Соболев П. С., Зайцев Д. О., Тимофеева С. М. Влияние природы растворителя на координацию производных пиридина с Zn-тетрафенилпорфином // Журнал общей химии. 2018. Т. 88, № 10. С. 1665–1670. doi: 10.1134/S0044460X1810013X
- Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Химия, 1976. С. 440, 443.
- Лебедева Н. Ш., Павлычева Н. А., Вьюгин А. И., Давыдова О. И., Якубов С. П. Координационная способность Zn (II) порфиринов по отношению к электронодонорным лигандам. Влияние структуры и сольватационных эффектов // Изв. АН. Сер. хим. 2004. № 2. С. 317–321.
- Пономаренко С. П. Регуляторы роста растений на основе N-оксидов производных пиридина. Киев: Техника, 1999. 270 с.
- Физическая химия. Теоретическое и практическое руководство / Ред. Б. П. Никольский. Л.: Химия, 1987. С. 794.
- Филиппович Ю. Б. Основы биохимии. М.: Высшая школа, 1999. С. 512.
- Шмид Р., Сапунов В. Н. Неформальная кинетика. М.: Мир, 1985. С. 243, 244.
- Andreev V. P., Sobolev P. S., Zaitsev D. O. Quantitative relations holding in coordination of (Tetraphenylporphyrinato) zinc (II) and nucleophilic substitution with anilines // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48, no. 6. P. 772–779.
- Andreev V. P., Sobolev P. S. Quantitative correlations relating the interaction of Zn (II) – tetraphenylporphine and horseradish peroxidase with amines // Russ. J. Bioorg. Chem. 2012. Vol. 38, no. 2. P. 211–218.
- Andreev V. P., Sobolev P. S., Zaitsev D. O., Il'yukhin A. B. Nucleophilicity of heteroaromatic N-Oxides in coordination with Zn (II) tetraphenylporphyrinate and in substitution reaction // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84, no. 1. P. 115–124.
- Basak P., Debnath T., Banerjee R., Bhattacharyya M. Selective binding of divalent cations toward heme proteins // Front. Biol. 2016. Vol. 11, no. 1. P. 32–42. doi: 10.1007/s11515-016-1388-0
- Bolton P. D., Hall F. M., Reece I. H. Effects of substituents on the thermodynamic functions of Ionisation of meta-Substituted phenols // J. Chem. Soc. (B). 1967. P. 709–712. doi: 10.1039/j29670000709

Bel'skii V. E. Isokinetic relationships for nucleophilic substitution at the saturated carbon atom. Reactions with anions in the gas phase and various solvents // *Russ. Chem. Bull.* 2000. Vol. 49, iss. 12. P. 1968–1973.

De Marco D., Giannetto A., Linert W. Thermodynamic relationships on complex formation. Part VII. A H-A S interplay in the equilibria for the formation of amine complexes in aqueous solution // *Thermochim. Acta.* 1996. Vol. 2. P. 387–397.

Dezhampanah H., Firouzi R. Spectroscopic studies on the interaction of Co (II) tetrapyrrolineporphyrin with synthetic polynucleotides and DNA // *Phys. Chem. Res.* 2016. Vol. 4, no. 2. 161–172. doi: 10.22036/pcr.2016.12985

Egan T. J., Hunter R., Kaschula C. H., Marques H. M., Mispion A., Walden J. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of  $\beta$ -hematin formation, and antiplasmodial activity // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43, no. 2. P. 283–291.

Ford D. M. Enthalpy-entropy compensation is not a general feature of weak association // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, no. 16. P. 16167–16170. doi: 10.1021/ja054519c

Galicchio E., Kubo M. M., Levy R. M. Entropy-enthalpy compensation in solvation and ligand binding revisited // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. Vol. 120, no. 18. P. 4526–4527.

Graziano G. J. Case study of enthalpy-entropy non-compensation // *Chem. Phys.* 2004. Vol. 9. P. 4467–4471.

Haider A., Olszanecki R., Gryglewski R., Schwartzman M. L., Lianos E., Kappas A., Nasjletti A., Abraham N. G. Regulation of cyclooxygenase by the heme-heme oxygenase system in microvessel endothelial cells. Regulation of cyclooxygenase by the heme-heme oxygenase system in microvessel endothelial cell // *Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300, no. 1. P. 188–194.

## References

Andreeva V. L. Ferment peroksidaza [Peroxidase enzyme]. Moscow: Nauka, 1988. 129 p.

Andreev V. P. Peregibridizatsiya atoma azota v anilinaх i ikh molekulyarnykh kompleksakh s v-aktseptorami [Rehybridization of the nitrogen atom in anilines and their molecular complexes with v-acceptors]. *Uchenye zapiski PetrGU, ser. Estestv. i tekhnich. nauki* [Proceed. PetrSU, Ser. Nat. Tech. Sci.]. 2012. No. 6. P. 82–86.

Andreev V. P., Sobolev P. S. Molekulyarnye komplekсы metallopofirinov kak model'naya sistema issledovaniya donorno-aktseptornykh vzaimodeistvii n, v-tipa [Molecular complexes of metalloporphyrins as a model system for studying donor-acceptor interactions of n, v-type]. Petrozavodsk: PetrGU, 2015. 355 p.

Fizicheskaya khimiya. Teoreticheskoe i prakticheskoe rukovodstvo [Physical chemistry. A theoretical and practical guide]. Ed. B. P. Nikol'skii. Leningrad: Khimiya, 1987. P. 794.

Filippovich Yu. B. Osnovy biokhimii [Fundamentals of biochemistry]. Moscow: Vysshaya shkola, 1999. P. 512.

Gordon A., Ford R. Sputnik khimika [The chemist's companion]. Moscow: Khimiya, 1976. P. 440, 443.

Johann L., Lanfranchi D. A., Davioud-Charvet E., Elhabiri M. Physico-biochemical study on potential redox-cyclers as antimalarial and antischistosomal drugs // *Curr. Pharm. Design.* 2012. Vol. 18, no. 24. P. 3539–3566.

Lebedeva N. Sh., Mikhailovskii K. V., V'ugin A. I. Thermodynamics of formation of molecular synthetic metalloporphyrin complexes with pyridine in benzene and in chloroform at 298.15 K // *Russ. J. Coord. Chem.* 2001. Vol. 27, no. 10. P. 751–755. doi: 10.1023/A:1012370713378

Leffler J. E., Grunwald E. Rates and equilibria of organic reactions. New York: Wiley, 1963. 321 p.

Linert W., Kudrjajev A. B., Schmid R. Concerning the problem of the isokinetic relationship. I A Statistical mechanical model // *Aust. J. Chem.* 1983. Vol. 36, no. 10. P. 1903–1912. doi: 10.1071/CH9831903

Liu L., Guo Q-X. Isokinetic relationship, isoequilibrium relationship, and enthalpy-entropy compensation // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, no. 3. P. 673–696.

Ochiai E. Aromatic amine oxides. Amsterdam: Elsevier, 1967. 444 p.

Pan A., Kar T., Rakshit A. K., Moulik S. P. Enthalpy-Entropy Compensation (EEC) effect: Decisive role of free energy // *J. Phys. Chem. B.* 2016. Vol. 120, no. 40. P. 10531–10539. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b05890

Piguet C. Enthalpy-entropy correlations as chemical guides to unravel self-assembly processes // *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40, iss. 32. P. 8059–8071. doi: 10.1039/c1dt10055f

Schmid R., Han L. Novel mechanistic aspects of the reduction of Iron (II) phenanthroline complexes by aquo Iron (I). Temperature dependence of the substituent effect // *Inorg. Chim. Acta.* 1983. Vol. 69. P. 127–134. doi: 10.1016/S0020-1693(00)83562-8

Поступила в редакцию 30.06.2020

Lebedeva N. Sh., Pavlycheva N. A., V'yugin A. I., Davydova O. I., Yakubov S. P. Koordinatsionnaya sposobnost' Zn (II) porfirinov po otnosheniyu k elektronodornym ligandam. Vliyanie struktury i sol'vatatsionnykh effektov [Coordination ability of Zn (II) porphyrins in relation to electron-donor ligands. Impact of structure and solvation effects]. *Izv. AN. Ser. khim.* [Proceed. RAS. Ser. Chem.]. 2004. No. 2. P. 317–321.

Ponomarenko S. P. Regulyatory rosta rastenii na osnove N-oksidov proizvodnykh piridina [Plant growth regulators based on pyridine N-oxide derivatives]. Kiev: Tekhnika, 1999. 270 p.

Shmid R., Sapunov V. N. Neformal'naya kinetika [Informal kinetics]. Moscow: Mir, 1985. P. 243, 244.

Andreev V. P., Sobolev P. S. Quantitative correlations relating the interaction of Zn (II) – tetraphenylporphine and horseradish peroxidase with amines. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2012. Vol. 38, no. 2. P. 211–218.

Andreev V. P., Sobolev P. S., Zaitsev D. O. Quantitative relations holding in coordination of (Tetraphenylporphyrinato) zinc (II) and nucleophilic substitution with anilines. *Russ. J. Org. Chem.* 2012. Vol. 48, no. 6. P. 772–779.



Andreev V. P., Sobolev P. S., Zaitsev D. O., Il'yukhin A. B. Nucleophilicity of heteroaromatic N-Oxides in coordination with Zn (II) tetraphenylporphyrinate and in substitution reaction. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 84, no. 1. P. 115–124.

Andreev V. P., Sobolev P. S., Zaitsev D. O., Timofeeva S. M. Effect of the solvent on the coordination of pyridine derivatives with Zn tetraphenylporphine // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88, no. 10. P. 2108–2113.

Basak P., Debnath T., Banerjee R., Bhattacharyya M. Selective binding of divalent cations toward heme proteins. *Front. Biol.* 2016. Vol. 11, no. 1. P. 32–42. doi: 10.1007/s11515-016-1388-0

Bolton P. D., Hall F. M., Reece I. H. Effects of substituents on the thermodynamic functions of ionisation of meta-substituted phenols. *J. Chem. Soc. (B)*. 1967. P. 709–712. doi: 10.1039/j29670000709

Bel'skii V. E. Isokinetic relationships for nucleophilic substitution at the saturated carbon atom. Reactions with anions in the gas phase and various solvents. *Russ. Chem. Bull.* 2000. Vol. 49, iss. 12. P. 1968–1973.

De Marco D., Giannetto A., Linert W. Thermodynamic relationships on complex formation. Part VII. A H-A S interplay in the equilibria for the formation of amine complexes in aqueous solution. *Thermochim. Acta.* 1996. Vol. 2. P. 387–397.

Dezhampanah H., Firouzi R. Spectroscopic studies on the interaction of Co (II) tetrapyrrolineporphyrin with synthetic polynucleotides and DNA. *Phys. Chem. Res.* 2016. Vol. 4, no. 2. P. 161–172. doi: 10.22036/pcr.2016.12985

Egan T. J., Hunter R., Kaschula C. H., Marques H. M., Mispelon A., Walden J. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of  $\beta$ -hematin formation, and antiplasmodial activity. *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43, no. 2. P. 283–291.

Ford D. M. Enthalpy-entropy compensation is not a general feature of weak association. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, no. 46. P. 16167–16170. doi: 10.1021/ja054519c

Gallicchio E., Kubo M. M., Levy R. M. Entropy-enthalpy compensation in solvation and ligand binding revisited. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. Vol. 120, no. 18. P. 4526–4527.

Graziano G. J. Case study of enthalpy-entropy non-compensation. *Chem. Phys.* 2004. Vol. 9. P. 4467–4471.

Haider A., Olszanecki R., Gryglewski R., Schwartzman M. L., Lianos E., Kappas A., Nasjletti A., Abraham N. G. Regulation of cyclooxygenase by the heme-heme oxygenase system in microvessel endothelial cells. Regulation of cyclooxygenase by the heme-heme oxygenase system in microvessel endothelial cell. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300, no. 1. P. 188–194.

Johann L., Lanfranchi D. A., Davioud-Charvet E., Elhabiri M. Physico-biochemical study on potential redox-cyclers as antimalarial and antischistosomal drugs. *Curr. Pharm. Design.* 2012. Vol. 18, no. 24. P. 3539–3566.

Lebedeva N. Sh., Mikhailovskii K. V., V'ugin A. I. Thermodynamics of formation of molecular synthetic metalloporphyrin complexes with pyridine in benzene and in chloroform at 298.15 K. *Russ. J. Coord. Chem.* 2001. Vol. 27, no. 10. P. 751–755. doi: 10.1023/A:1012370713378

Leffler J. E., Grunwald E. Rates and equilibria of organic reactions. New York: Wiley, 1963. 321 p.

Linert W., Kudrjartsev A. B., Schmid R. Concerning the problem of the isokinetic relationship. I A Statistical mechanical model. *Aust. J. Chem.* 1983. Vol. 36, no. 10. P. 1903–1912. doi: 10.1071/CH9831903

Liu L., Guo Q-X. Isokinetic relationship, isoequilibrium relationship, and enthalpy-entropy compensation. *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, no. 3. P. 673–696.

Ochiai E. Aromatic amine oxides. Amsterdam: Elsevier, 1967. 444 p.

Pan A., Kar T., Rakshit A. K., Moulik S. P. Enthalpy-Entropy Compensation (EEC) effect: Decisive role of free energy. *J. Phys. Chem. B.* 2016. Vol. 120, no. 40. P. 10531–10539. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b05890

Piguet C. Enthalpy-entropy correlations as chemical guides to unravel self-assembly processes. *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40, iss. 32. P. 8059–8071. doi: 10.1039/c1dt10055f

Schmid R., Han L. Novel mechanistic aspects of the reduction of Iron (II) phenanthroline complexes by aquo Iron (I). Temperature dependence of the substituent effect. *Inorg. Chim. Acta.* 1983. Vol. 69. P. 127–134. doi: 10.1016/S0020-1693(00)83562-8

Received June 30, 2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### Андреев Владимир Петрович

профессор каф. биомедицинской химии, иммунологии и лабораторной диагностики, д. х. н., доц.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: a-alex@rkmil.ru

### Соболев Павел Сергеевич

доцент каф. биомедицинской химии, иммунологии и лабораторной диагностики, к. х. н., доц.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Россия, Республика Карелия, 185910  
эл. почта: 16862.10.ns@gmail.com

## CONTRIBUTORS:

### Andreev, Vladimir

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: a-alex@rkmil.ru

### Sobolev, Pavel

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: 16862.10.ns@gmail.com

**Зайцев Дмитрий Олегович**

доцент каф. общей химии, к. х. н., доц.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Россия, Республика  
Карелия, 185910  
эл. почта: dzaicev78@mail.ru

**Лебедева Наталья Шамильевна**

ведущий научный сотрудник лаб. физической химии  
растворов макроциклических соединений, д. х. н., доц.  
Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН  
ул. Академическая, 1, Иваново, Россия, 153040  
эл. почта: nat.lebede2011@yandex.ru

**Zaitsev, Dmitry**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: dzaicev78@mail.ru

**Lebedeva, Natalya**

Krestov Institute of Solution Chemistry,  
Russian Academy of Sciences  
1 Akademicheskaya St., 153040 Ivanovo, Russia  
e-mail: nat.lebede2011@yandex.ru