

УДК 544.18, 547.022

Молекулярная и электронная структура бензопорфиринов железа (II) в основном спиновом состоянии

П.О. Краснов*

*Сибирский государственный
технологический университет,
Россия, 660049, Красноярск, пр. Мира, 82
Сибирский федеральный университет,
Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79*

Received 25.06.2012, received in revised form 14.11.2013, accepted 21.12.2013

Квантово-химическим методом теории функционала плотности B3LYP/6-31G(p,d) рассчитано молекулярное и электронное строение моно-, ди-, три- и тетрабензопорфиринов железа (II). Показано, что основным для них является триплетное электронное спиновое состояние. При этом энергия его квантового выхода всех соединений, за исключением цис-формы дибензопорфирината железа (II), достаточна для генерации синглетного кислорода. Наименьшее значение длины волны в спектре поглощения рассмотренных структур находится в интервале 446-550 нм. Данные факты благоприятны для практического использования производных бензопорфиринов железа (II) для фотодинамической терапии раковых заболеваний.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, порфирины, квантово-химические расчёты.

Введение

Металлокомплексы порфиринов и их производные вызывают огромный интерес в различных отраслях современной науки, включая биофизику и физическую химию. Особый интерес представляет применение данных веществ в медицине. Порфириновые молекулы используются в лечении онкологических заболеваний в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) [1-5].

Один из предполагаемых механизмов действия ФС основан на генерации активной формы кислорода в синглетном спиновом состоянии [6-10]. Он оказывает разрушающее действие на пораженные клетки, не вызывая изменения здоровых клеток. Синглетный

кислород образуется из триплетного в результате изменения спинового состояния взаимодействующего с ним порфиринового комплекса под воздействием лазерного излучения.

Биофизические процессы, обуславливающие клинические эффекты ФДТ опухолей различных локализаций, изучены недостаточно, что делает медицинскую технологию ее практического применения крайне неоднозначной. При этом накопленный опыт по фотодинамической терапии злокачественных новообразований позволяет сформулировать ряд требований к идеальному сенситизатору. К их числу относятся следующие: в спектре возбуждения ФС должен иметь интенсивный максимум (или максимумы) в области 700-900 нм; энергия перехода ФС из одного спинового состояния в другое должна быть больше энергии квантового выхода синглетного кислорода (94 кДж/моль) [11].

Большинство существующих порфиринов и их производных поглощают свет в коротковолновой части видимого излучения, которое плохо проникает через кожу и ткани [12]. Данный факт побуждает к исследованию смещения полос поглощения порфирина в красную и ближнюю инфракрасную области спектра при помощи введения заместителей с разными электронными эффектами. Это позволит открыть новые возможности в плане создания оптимальных фотосенситизаторов, которые будут эффективно применяться в медицине. При этом логично предположить, что увеличение сопряженной π -системы порфирина за счёт дополнительных бензольных колец должно сопровождаться увеличением энергии верхних заполненных молекулярных орбиталей и, как следствие, увеличением длин волн в спектре поглощения данного соединения. Поэтому целью представляемой здесь работы явилось теоретическое исследование молекулярной и электронной структуры моно-, ди-, три- и тетрабензопорфиринов железа (II) как потенциальных моделей для ФДТ.

Объекты и методы исследования

Бензопорфирины – это производные порфина, в которых атомы водорода в обоих β -положениях (по Фишеру) определенного пиррольного кольца замещены бутадиен-1,3-иленом-1,4. Поскольку в порфине четыре пиррольных кольца, то, соответственно, возможно моно-, ди-, три- и тетразамещение. В случае дибензопорфирина замещение может осуществляться как в соседних пиррольных кольцах (*цис*-замещение), так в противолежащих (*транс*-замещение). Показано [12], что данное замещение служит мощным фактором стабилизации металлокомплексов. Это происходит в результате возрастания жёсткости порфиринового лиганда вместе с его ароматичностью за счет увеличения сопряженной π -системы.

На рис. 1 приведены молекулярные структуры исследуемых железобензопорфиринов (БП). Квантово-химический расчет их геометрического и электронного строения осуществлялся в программном пакете NWChem [13] методом теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного обменно-корреляционного потенциала B3LYP [14] в атомном базисе 6-31G(p,d) [15]. Оптимизация геометрии всех структур проводилась с учетом точечной группы симметрии C_{2v} . Молекулы рассматривали в трех спиновых состояниях: $M=1, 3, 5$. Здесь M – спиновая мультиплетность системы, которая определялась как $M=2S+1$, где S – суммарный спин системы.

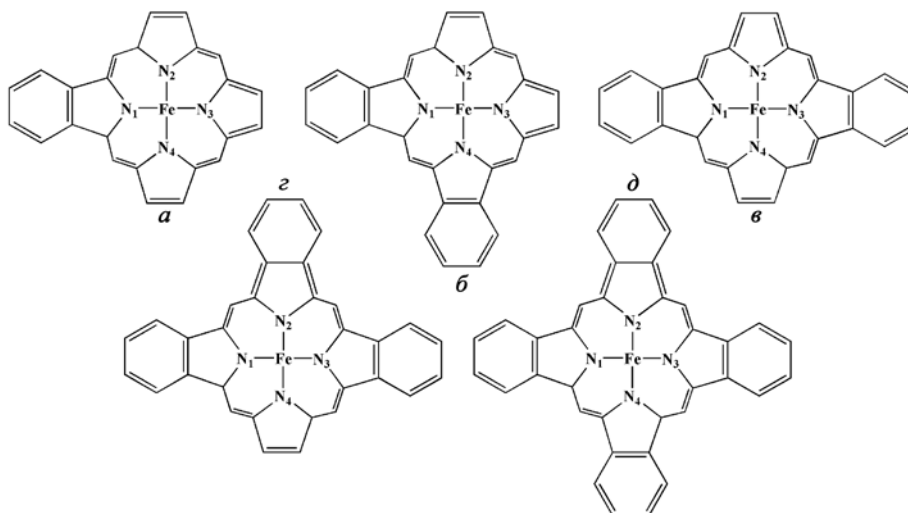


Рис. 1. Молекулярные структуры: *a* – монобензопорфирината (1БП); *б* – *цис*-добензопорфирината (*ц*-2БП); *в* – *транс*-добензопорфирината (*т*-2БП); *г* – трибензопорфирината (3БП) и *д* – тетрабензопорфирината (4БП) железа (II)

Результаты и обсуждение

Основному состоянию молекулы соответствует минимальное значение ее полной энергии. Из табл. 1 видно, что все структуры обладают минимум энергии в случае, когда их мультиплетность равна трем, следовательно, данное спиновое состояние является основным. Поэтому далее представлены результаты исследования молекулярной и электронной структур изучаемых объектов в триплетном электронном спиновом состоянии.

Анализ геометрических параметров молекул (табл. 2) показал, что при переходе от 1БП к 4БП в общем случае происходит небольшое удлинение связей Fe-N. Изменение составляет примерно 0,02-0,04 Å. Следовательно, радиус координационной полости порфирина увеличивается, что должно приводить к уменьшению прочности связывания им атома железа и к большей подвижности последнего при присоединении аксиальных лигандов в вакантные 5-е и 6-е координационные положения.

Поскольку значения валентных углов $N_1\text{-Fe-N}_2$ и $N_2\text{-Fe-N}_3$ в 3БП и $N_1\text{-Fe-N}_4$ в *ц*-2БП больше 90° , то можно сделать вывод о расталкивании соседних атомов азота в результате увеличения на них электронной плотности вследствие мезомерного электронного эффекта бензольных колец. В *т*-2БП и 4БП этого не наблюдается, так как все бензольные кольца располагаются попарно в *транс*-положениях, что компенсирует расталкивание в *цис*-положениях. Максимальное значение из рассматриваемых валентных углов соответствует углу $N_1\text{-Fe-N}_4$ в *ц*-2БП. Как следствие, у данной молекулы наблюдается ряд отличительных особенностей и в электронной структуре.

На рис. 2 приведена электронная структура валентных областей исследуемых железобензопорфиринов в основном спиновом состоянии. Здесь ВЗМО – верхняя заполненная молекулярная орбиталь (МО), НВМО – нижняя вакантная МО, α - и β -орбитали – МО с противоположно направленными спинами. Жирными линиями выделены уровни энергии занятых МО,

Таблица 1. Полные энергии соединений с различной спиновой мультиплетностью, эВ

Молекула	Спиновая мультиплетность		
	1	3	5
1БП	-65461,87	-65463,27	-65461,53
<i>ц</i>-2БП	-69642,94	-69644,70	-69642,63
<i>т</i>-2БП	-69642,95	-69643,81	-69638,04
3БП	-73823,95	-73825,44	-73819,33
4БП	-78005,04	-78006,45	-78005,22

Таблица 2. Геометрические параметры молекул

Параметры	Молекулы				
	1БП	<i>ц</i> -2БП	<i>т</i> -2БП	3БП	4БП
Длина связи Fe-N ₁ , Å	2,02	2,01	1,99	2,01	2,01
Длина связи Fe-N ₂ , Å	1,99	1,99	1,98	2,02	2,02
Длина связи Fe-N ₃ , Å	1,99	1,99	1,99	2,01	2,01
Длина связи Fe-N ₄ , Å	1,99	2,01	1,98	1,99	2,02
Валентный угол N ₁ -Fe-N ₂ , град.	90,12	89,99	90,00	90,09	90,00
Валентный угол N ₂ -Fe-N ₃ , град.	89,88	89,76	90,00	90,09	90,00
Валентный угол N ₃ -Fe-N ₄ , град.	89,88	89,99	90,00	89,91	90,00
Валентный угол N ₁ -Fe-N ₄ , град.	90,12	90,25	90,00	89,91	90,00

тонкими – уровни вакантных МО. В пояснении к уровню энергии перед скобкой указывается симметрия МО, в скобках – ее природа (например, π -rog и π -benz – π -орбитали порфирина и бензолов соответственно).

Показано, что электронная структура валентной области исследуемых соединений практически полностью сформирована сопряженной π -системой лиганда и d -орбиталями атома железа.

Согласно теории Фукуи [16] химические свойства молекул определяются природой и энергией граничных орбиталей, т.е. ВЗМО и НВМО. Как видно из рис. 2, природа α -ВЗМО во всех структурах одинакова, это π -орбиталь порфиринового кольца с симметрией a_1 . Энергия данной орбитали (табл. 3) при переходе от *ц*-2БП к 4БП уменьшается. Это является результатом повышения ароматичности молекул за счет увеличения сопряженной π -системы, что приводит к ее большей стабилизации. При переходе от 1БП к *ц*-2БП энергия α -ВЗМО значительно увеличивается, что может быть обусловлено преобладающим влиянием геометрических изменений структуры порфиринового кольца по сравнению с электронными изменениями, т.е. это результат искажения молекулярной структуры 1БП при добавлении еще одного бутадиен-1,3-илена-1,4, приводящий к понижению ароматичности. С другой стороны, необходимо отметить, что энергии всех граничных орбиталей в структурах 1БП и 4БП одинаковы. Следовательно, дальнейшее увеличение числа бензольных колец с двух до четырех повышает ароматичность порфириновых молекул.

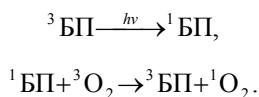
В разных соединениях β -ВЗМО отличается не только энергией, но и природой. В 1БП и m -2БП она сформирована d_{z^2} -орбиталью железа, в остальных структурах это π -орбиталь порфиринового кольца. Данный факт указывает на большую способность атома железа в 1БП и m -2БП дополнительно координировать аксиальные лиганды, поскольку β -ВЗМО не экранирована сопряженной π -системой. Характер изменения энергии β -ВЗМО (табл. 3) при переходе от 1БП к 4БП аналогичен таковому для α -ВЗМО.

Во всех исследуемых структурах α -НВМО, как и α -ВЗМО, сформирована π -системой порфиринового кольца. Она также вносит существенный вклад в образование β -НВМО наряду с d_{z^2} -орбиталью железа. Исключение составляет μ -2БП, где π -орбиталь порфиринового кольца полностью формирует β -НВМО, что указывает на более низкие акцепторные свойства данного соединения по сравнению с другими.

Как отмечалось выше, особенность электронной структуры μ -2БП обусловлена особенностями его молекулярного строения, в частности наибольшей величиной валентного угла N_1-Fe-N_4 . Это нашло отражение и в значениях эффективного заряда и суммарного спина атома железа, рассчитанных по Малликену. Тот и другой ниже, чем в остальных структурах (табл. 3).

В целом необходимо отметить, что значения эффективного заряда и суммарного спина атома железа во всех соединениях близки к единице. Последнее указывает на то, что спиновая плотность полностью локализована на металле, а следовательно, именно он преимущественный реакционный центр.

Согласно полученным результатам бензопорфирилаты железа в основном состоянии имеют суммарный спин, равный 1. Следовательно, состояние с нулевым суммарным спином является возбужденным. Таким образом, при активации возбужденного состояния мы имеем триплет-синглетный переход. Тогда процесс генерации синглетного кислорода в общем случае мы можем представить так:



Поэтому энергию (Φ_r) квантового выхода можно оценить по разнице полных энергий синглетного и триплетного состояний (табл. 3) соответствующих БП.

В результате можно сделать вывод, что все БП, за исключением μ -2БП, при переходе из возбужденного синглетного в основное триплетное состояние выделяют необходимое количество энергии, достаточное для генерации синглетного кислорода.

Образование возбужденного состояния индуцируется световым облучением. При этом происходит переход электрона занятой молекулярной α -орбитали на вакантную молекулярную β -орбиталь. Квантово-химический расчет электронно-колебательных переходов выходит за рамки применения методов DFT. Подобная задача осуществима только при использовании методов конфигурационного взаимодействия. Поэтому в данной статье представлены результаты (табл. 3) расчета длины волны поглощения в случае электронного перехода с α -ВЗМО на β -НВМО. Поскольку данные МО граничные, то в спектре поглощения не будет пиков в более коротковолновой области. Дифференциальная проницаемость в подкожную клетчатку света с

длиной волны, находящейся в интервале 446-550 нм, составляет 1-5 %, что приемлемо для ФДТ, учитывая дополнительно, что это наименьшая длина волны в адсорбционном спектре БП.

Заключение

В результате выполненной работы было установлено, что увеличение числа бензольных колец при переходе от моно- к тетрабензопорфиринату железа (II) сопровождается увеличением радиуса координационной полости порфирина, что должно приводить к уменьшению прочности связывания им атома железа и к большей подвижности последнего при присоединении аксиальных лигандов в вакантные 5-е и 6-е координационные положения. При этом не происходит значительного смещения спиновой плотности от атома железа на порфириновое кольцо. Электронная структура валентной области железобензопорфиринов практически полностью сформирована сопряженной π -системой лиганда и d -орбиталями атома железа.

Энергия квантового выхода триплетного состояния всех железобензопорфиринов, за исключением *цис*-формы дибензопорфирината железа (II), достаточна для генерации синглетного кислорода. При этом наименьшее значение длины волны в адсорбционном спектре железобензопорфиринов находится в интервале 446-550 нм, что также приемлемо для ФДТ.

Благодарности

Автор выражает благодарность Межведомственному суперкомпьютерному центру РАН за предоставление возможности использования кластерного компьютера и Институту космических и информационных технологий СФУ за предоставление возможности использования суперкомпьютера.

Список литературы

1. El-Far M.A., Pimstone N.R. Selective *in Vivo* Tumor Localization of Uroporphyrin Isomer I in Mouse Mammary Carcinoma: Superiority over Other Porphyrins in a Comparative Study // Cancer Research. 1986. Vol. 46. № 9. P. 4390-4395.
2. Winkelman J. The Distribution of Tetrphenylporphinesulfonate in the Tumor-bearing Rat // Cancer Research. 1962. Vol. 22. № 5. Part 1. P. 589-596.
3. Musser D.A., Wagner J.M., Datta-Gupta N. Distribution of Tetrphenylporphinesulfonate and Tetracarboxyphenylporphine in Tumor-Bearing Mice // Journal of the National Cancer Institute. 1978. Vol. 61. № 6. P. 1397-1403.
4. Berenbaum M.C., Akande S.L., Bonnett R. et al. *Meso*-Tetra(hydroxyphenyl)porphyrins, a new class of potent tumour photosensitisers with favourable selectivity // British Journal of Cancer. 1986. Vol. 54. № 5. P.717-725.
5. Bonnett R., McGarvey D.J., Harriman A. et al. Photophysical properties of *meso*-tetrphenylporphyrin and some *meso*-tetra(hydroxyphenyl)porphyrins // Photochemistry and Photobiology. 1988. Vol. 48. № 3. P. 271-276.
6. Фут Х., Прайор У.А. Свободные радикалы в биологии. М.: Мир, 1979. Т. 2. 150 с.
7. Kautsky H., de Bruijn H. Die Aufklärung der Photolumineszenztilgung fluoreszierender Systeme durch Sauerstoff: Die Bildung aktiver, diffusionsfähiger Sauerstoffmoleküle durch Sensibilisierung // Naturwissenschaften. 1931. Vol. 19. № 52. P. 1043.

8. Kautsky H. Energie-Umwandlung an Grenzflächen, VII. Mitteil.: H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth und W. Baumeister: Photo-sensibilisierte Oxydation als Wirkung eines aktiven, metastabilen Zustandes des Sauerstoff-Moleküls // Chemische Berichte. 1933. Vol. 66. № 10. P. 1588-1600.
9. Tirosh A., Rudich A., Potashnik R. et al. Oxidative stress impairs insulin but not platelet-derived growth factor signalling in 3T3-L1 adipocytes // Biochemical Journal. 2001. Vol. 355. Part 3. P. 757-763.
10. Kasha M., Bradham D.E. Singlet oxygen. N.Y.: Academic Press, 1979. 238 p.
11. Березин Б.Д., Ениколопан Н.С. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. 160 с.
12. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение / К.А.Аскарлов [и др.]. М.: Наука, 1987. 567 с.
13. Kendall R.A., Aprà E., Bernholdt D.E. et al. High performance computational chemistry: An overview of NWChem a distributed parallel application // Computer Physics Communications. 2000. Vol. 128. № 1-2. P. 260-283.
14. Becke A.D. A new inhomogeneity parameter in density-functional theory // The Journal of Chemical Physics. 1998. Vol. 109. № 6. P. 2093-2098.
15. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. Ростов н/Д: Феникс, 1997. 560 с.
16. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons // The Journal of Chemical Physics. 1952. Vol. 20. № 4. P. 722-725.

Molecular and Electronic Structure of Benzoporphyrins with Iron (II) at the Ground Spin State

Pavel O. Krasnov

*Siberian State Technological University,
82 Mira, Krasnoyarsk, 660049, Russia*

*Siberian Federal University,
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041, Russia*

Molecular and electronic structure of mono-, di-, tri- and tetrabenzoporphyrins with iron (II) was carried out by quantum-chemical method of density functional theory B3LYP/6-31G(p,d). It was shown that triplet electronic spin state is a ground state for them. The energy of quantum yield of this state for all compounds excluding cis-configuration of iron-dibenzoporphyrin is enough to singlet oxygen formation. The smallest wavelength in adsorption spectra of examined structures has a place in the interval of 446-550 nm. These facts are preferable for practice use of iron-benzoporphyrin derivatives for photodynamic therapy of cancer diseases.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers, porphyrins, quantum-chemical calculations.
