

ПОЛЯРНОСТЬ БОРДИПИРРИНОВ И ИХ СТРОЕНИЕ: ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИЙ И ХЕМОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

© 2022 г. Ф. Ю. Телегин^а, *, Ю. С. Марфин^а

^аИвановский государственный химико-технологический университет,
Шереметевский пр-т, 7, Иваново, 153000 Россия

*e-mail: telegin@isuct.ru

Поступила в редакцию 08.09.2021 г.

После доработки 01.11.2021 г.

Принята к публикации 14.11.2021 г.

Представлено простое феноменологическое обоснование метода определения полярности бордипирринов на основе спектральных характеристик поглощения и излучения флуорофоров в различных растворителях. Этот метод является новым инструментом экспериментальной оценки влияния растворителя на чувствительность флуорофоров к полярности среды. С использованием фрагментного подхода проведен хемоинформационный анализ библиотеки соединений бордипирринов, собранной из литературных данных и охватывающей широкий спектр сольватохромных эффектов от отрицательных до положительных. Выявлены наиболее значимые фрагменты молекул, ответственные за чувствительность соединений к полярности среды. Установлено, что положительный и отрицательный сольватохромные эффекты усиливаются с повышением молекулярной полярности соединений, что согласуется с параметрами найденных фрагментов BODIPY как цепочек сопряженных ненасыщенных связей. В целом полуэмпирический метод определения полярности флуорофоров и результаты хемоинформационного анализа дают расширенное понимание закономерностей влияния растворителей на спектральное поведение флуоресцентных красителей и дизайн новых соединений.

Ключевые слова: BODIPY, полярность бордипирринов, сольватохромный эффект, хемоинформационный анализ, QSPR

DOI: 10.31857/S0044457X22030138

Авторы посвящают свою работу выдающемуся ученому Геннадию Алексеевичу Крестову, чей вклад в развитие представлений о растворах сложно переоценить. Именно Геннадий Алексеевич заложил в Ивановском государственном химико-технологическом университете фундамент исследований по влиянию растворителя на характеристики протекающих процессов и свойства соединений. Частью этих исследований является и настоящая работа по анализу влияния растворителя на спектральные и фотофизические свойства люминофоров на основе борфторидных комплексов дипирринов. Авторы продолжают дело Геннадия Алексеевича на кафедре неорганической химии ИГХТУ.

ВВЕДЕНИЕ

Бордипиррины (BODIPY) находят применение в различных областях науки и в технологиях как в виде индивидуальных соединений, так и в составе функциональных материалов [1–4]. Особенно широко исследуется их аналитическая чув-

ствительность и избирательность к характеристикам полярности окружения и возможности визуализации строения живых клеток и тканей [5–10]. В исследованиях локальной полярности клеток и мембран с использованием флуоресцентных меток на основе бордипирринов наряду с флуорофорами другого химического строения [11–14] достигнуты весьма внушительные результаты в диагностике болезней и изучении физиологии и патологии клеток, визуализации клеточной мембраны, эндоплазматического ретикулума и липидных тел при изучении их строения и реакции клеток на окислительный стресс.

В ряде случаев полярность среды оказывает существенное влияние на функциональные свойства люминофоров. Так, применение флуорофоров для оценки локальной кислотности среды в клетках и биологических тканях осложнено тем, что полярное окружение весьма существенно влияет на флуоресценцию pH-сенсора, переключая его активность в результате изменения дипольного момента в возбужденном состоянии [15–17]. Высокая роль полярности среды прояв-

ляется в случае эмиссии, стимулированной агрегацией бордипирринов [18] (aggregation-induced emission, AIE). Последний эффект широко изучается как общее явление для большого числа флуорофоров [19, 20], открывающее новые пути к дизайну биохимических сенсоров и светодиодов. Примерами могут служить *мезо*-фенил, дифенил-замещенные бордипиррины [21] и многоядерные иод-производные конъюгаты [22].

В настоящее время известно множество химических структур BODIPY, чувствительных к полярному окружению. Примером высокополярных соединений, обладающих положительным сольватохромным эффектом, могут служить стирильные производные [23] и *мезо*-фторметильные производные с 3-диметиламинофенильной группой [24]. Производные дипирринов с высоким отрицательным сольватохромным эффектом могут быть представлены соединениями, подобными гемецианинам [25, 26]. Некоторые простые производные бордипиррина обладают небольшим стоксовым сдвигом и малой чувствительностью к полярности среды [27]. Таким образом, определение параметров влияния сольватного окружения на спектральные характеристики дипирринов и их производных представляет актуальную задачу не только в дизайне сенсоров полярности, но и при конструировании систем, чувствительных к широкому спектру эффектов молекулярного окружения, где полярность также может влиять на эксплуатационные характеристики молекул.

Спектральные свойства флуорофоров обычно описывают с точки зрения их спектрального поведения в растворителях различной полярности. Применительно к обычным красителям, не проявляющим флуоресцентные свойства, это явление именуется сольватохромизмом. Для изучения люминофоров иногда используется термин сольватофлуорохромизм, следуя фундаментальным работам Теренина [28] и Бахшиева [29–31]. Однако в ранних исследованиях Бахшиева [32] по изучению спектрального поведения флуорофоров этот термин не использовался. В англоязычной литературе термин “*solvatofluorochromism*” или “*solvafluorochromism*” также используется нечасто, например, в работах [33–35]. Мы будем придерживаться простого и более традиционного термина “сольватохромизм флуорофора”, принимая во внимание, что понятие цвета (*chromo*-, χρῶμα, греч.) объединяет несколько путей его формирования: излучение, пропускание и отражение [36].

Сольватохромизм флуоресцентных соединений рассматривается на базе различных теоретических подходов [37, 38] и эмпирических шкал полярности растворителей [39–42]. Последнее, несмотря на подробное рассмотрение механизма сольватации, часто не дает удовлетворительных результатов при количественной характеристике

сольватохромизма за счет больших статистических погрешностей сравнительно малого количества применяемых растворителей [43–46]. В литературе накоплены фрагментарные данные об интересующих нас бордипирринах, что затрудняет дальнейший количественный анализ их строения и свойств на единой теоретической или эмпирической основе.

Указанные выше трудности в количественной характеристике BODIPY сдерживают применение современных средств анализа взаимосвязи строение–свойство с использованием методов хемоинформатики, получившей значительное развитие за последние 20 лет [47]. В области анализа строения и свойств исследуемых люминофоров такие подходы также использовались, хотя немногочисленные исследования ограничивались рассмотрением спектральных свойств группы бордипирринов [48], межклеточной локализации производных бордипирринов [49] и их избирательным поглощением органеллами клетки [50].

В нашей работе в качестве предварительного исследования был применен прогрессивный и хорошо адаптированный для физико-химических исследований фрагментный подход, развитый в работах [51, 52] для анализа сенсibilизаторов солнечных батарей на основе бордипирринов и порфиринов, а также для предсказания спектральных свойств жидких кристаллов на основе бордипирринов [53, 54].

Настоящее исследование имеет целью систематический анализ сольватохромизма бордипирринов с помощью нового полуэмпирического подхода для количественной характеристики чувствительности соединений к полярности растворителей, а также применение методов хемоинформационного анализа для обобщения данных большой группы люминофоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физико-химическое обоснование экспериментального определения полярности флуорофоров

Ниже представлено краткое описание полуэмпирического метода, положенного в основу экспериментального определения полярности флуорофоров. Исходные предпосылки найдены в теории Липтэя (Liptay) [55, 56], в которой сформулирована связь волновых чисел для максимумов поглощения и эмиссии флуорофора с физико-химическими свойствами растворителя:

$$\nu_{Abs} - \nu_{Em} = m_f f(\epsilon, n) + \Delta^o, \quad (1)$$

$$\nu_{Abs} + \nu_{Em} = -m_\phi \phi(\epsilon, n) + \Sigma^o, \quad (2)$$

где коэффициенты наклона m_f и m_ϕ , а также функции растворителя $f(\epsilon, n)$ и $\phi(\epsilon)$ описываются следующим образом:

$$m_f = \frac{2(\mu_e - \mu_g)^2}{hca^3}; \quad m_{m_\phi} = \frac{2(\mu_e^2 - \mu_g^2)}{hca^3}, \quad (3)$$

$$f(\epsilon, n) = \frac{\frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}}{\left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}\right) \left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}\right)}, \quad (4)$$

$$\phi(\epsilon) = \frac{\frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}}{1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}},$$

$$\Delta^0, \Sigma^0 = const,$$

где μ_g, μ_e – дипольные моменты молекулы флуорофора в основном и возбужденном состоянии; α – поляризуемость молекулы; a – радиус молекулы согласно определению Онзагера; c – скорость света в вакууме; h – постоянная Планка; ϵ – относительная диэлектрическая проницаемость; n – показатель преломления. Для простоты записи предполагается, что дипольные моменты параллельны друг другу, поэтому индекс вектора опущен.

В той или иной степени уравнения (1) и (2) обобщают феноменологические подходы, известные как уравнения Липперта–Матаги, Балтера [57] и Коти [58]. В то же время эти уравнения по форме функций растворителя отличаются от уравнений Билота–Кавски и Бахшиева.

Хорошо видно, что названные функции растворителя проявляют линейную зависимость:

$$f(\epsilon, n) = \frac{\frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}}{\left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}\right) \left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}\right)} =$$

$$= \frac{\phi(\epsilon)}{1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} - \frac{\frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}}{\left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1}\right) \left(1 - \frac{2\alpha}{a^3} \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}\right)}}, \quad (5)$$

$$\text{или } f(\epsilon, n) = P\phi(\epsilon, n) + Q, \quad (6)$$

где уравнение (6) является краткой записью уравнения (5), а коэффициенты P и Q можно выразить путем сравнения двух уравнений.

В действительности функции $f(\epsilon, n)$ и $\phi(\epsilon)$ проявляют линейную зависимость для совокупности физико-химических параметров 251 растворителя [40] с практически неизменным коэффициентом наклона P , равным ~ 1.02 ($R^2 = 0.94\text{--}0.98$), в

диапазоне поляризуемости $\alpha/a^3 - 0.5$. Соответствующие регрессионные уравнения показаны ниже:

$$\frac{\alpha}{a^3} = 0, \quad f(\epsilon, n) = \phi(\epsilon) \times 1.0218 \dots - 0.2174, \quad (7)$$

$$R^2 = 0.9429,$$

$$\frac{\alpha}{a^3} = 0.25, \quad f(\epsilon, n) = \phi(\epsilon) \times 1.0205 \dots - 0.2437, \quad (8)$$

$$R^2 = 0.9587,$$

$$\frac{\alpha}{a^3} = 0.5, \quad f(\epsilon, n) = \phi(\epsilon) \times 1.0181 \dots - 0.2771, \quad (9)$$

$$R^2 = 0.9752.$$

Линейная регрессия на основе уравнений Билота–Кавски дает более низкий коэффициент линейной корреляции ($R^2 = 0.78$), хотя на ограниченной выборке растворителей в широком диапазоне полярности можно получить более плотную корреляцию.

Основываясь на представленном выше анализе, коэффициенты P и Q уравнения (6) можно выразить приближенными соотношениями:

$$P \approx 1, \quad Q \approx -0.25. \quad (10)$$

Совместное рассмотрение уравнений (1) и (2) с учетом найденных упрощений позволяет кратко выразить несколько взаимосвязанных соотношений, удобных для анализа сольватохромного эффекта:

$$v_{Abs} - v_{Em} = -A(v_{Abs} + v_{Em}) + B, \quad (11)$$

$$v_{Abs} = \frac{1 - A}{2}(v_{Abs} + v_{Em}) + \frac{B}{2}, \quad (12)$$

$$v_{Em} = \frac{1 + A}{2}(v_{Abs} + v_{Em}) - \frac{B}{2}, \quad (13)$$

$$v_{Abs} = \frac{1 - A}{1 + A}v_{Em} + \frac{B}{1 + A}, \quad (14)$$

$$A = P \frac{m_f}{m_\phi} \approx \frac{\mu_e - \mu_g}{\mu_e + \mu_g} = \frac{\mu_e/\mu_g - 1}{\mu_e/\mu_g + 1} = Const; \quad (15)$$

$$\frac{1 - A}{1 + A} = \frac{\mu_g}{\mu_e},$$

$$B = \Sigma^0 P \frac{m_f}{m_\phi} + Qm_f + \Delta^0 = Const. \quad (16)$$

Уравнение (11) представляет собой соотношение двух фундаментальных параметров, характеризующих процесс переноса заряда в флуорофорах с позиций теории Маркуса [59]: общей энергии реорганизации λ_r , характеризующей потерю энергии растворенного вещества благодаря реорганизации растворителя и растворенного веще-

ства, и энергии $E_{00} = -\Delta G^0$, равной изменению свободной энергии при возбуждении молекулы:

$$2\lambda_r = \nu_{Abs} - \nu_{Em}, \quad -2\Delta G^0 = 2E_{00} = (\nu_{Abs} + \nu_{Em}). \quad (17)$$

Здесь и далее величины волновых чисел выражены в 1000 см^{-1} в соответствии с длиной волны максимума поглощения или флуоресценции:

$$\nu = 10^4/\lambda, 1000 \text{ см}^{-1}. \quad (18)$$

Параметр A определяется соотношением дипольных моментов флуорофора в основном и возбужденном состоянии согласно формуле (15), что характеризует полярность соединения. С другой стороны, это определяет чувствительность растворенного соединения к полярному окружению и направление этих изменений, т.е. $A > 0$ для положительного сольватохромного эффекта и $A < 0$ — для отрицательного.

Главное преимущество предложенного подхода для количественного анализа сольватохромного эффекта люминофоров состоит в том, что зависимость спектральных функций от параметров растворителей “сжата” в коэффициент P , приближенно равный единице, в результате определение величины и знака сольватохромного эффекта сводится к определению наклона одной из функций (11)–(14). Указанные функции являются взаимно коррелированными, поэтому существует возможность проверить установленный параметр по каждой из функций в зависимости от удобства представления данных и наблюдаемого разброса. Остается еще возможность оценки параметра A по известным значениям дипольных моментов, что представляет интерес для предсказания взаимных изме-

нений спектральных характеристик поглощения, флуоресценции и их разности при изменении полярности среды. Это имеет значение для изучения флуоресцентных зондов в полярных и неполярных средах с неизвестными физико-химическими свойствами, такими как биологические среды, смешанные растворители, жидкие кристаллы, ионные жидкости, полимерные среды.

Графическую визуализацию соотношения между поглощением и эмиссией можно определить термином “absorption-emission mapping (AE-mapping)”, используя хемоинформационную терминологию. Элементы такого подхода реализованы при анализе спектральных свойств семейства бордипирринов, соответствующих одному растворителю [48]. В работе [60], напротив, линейная связь волновых чисел поглощения и эмиссии, аналогичная уравнению (14), использована для оценки отношения дипольных моментов флуорофора продан (PRODAN) в серии растворителей.

*Физико-химический анализ взаимосвязи
между химическим строением
и свойствами отдельных соединений*

В целях иллюстрации представленного выше полуэмпирического метода были выбраны результаты нескольких работ, предоставляющих достаточно подробные данные по спектральному поведению бордипирринов в больших сериях растворителей. На схеме 1 показаны структурные формулы соединений в широком диапазоне сольватохромных характеристик, которые проанализированы в данной работе.

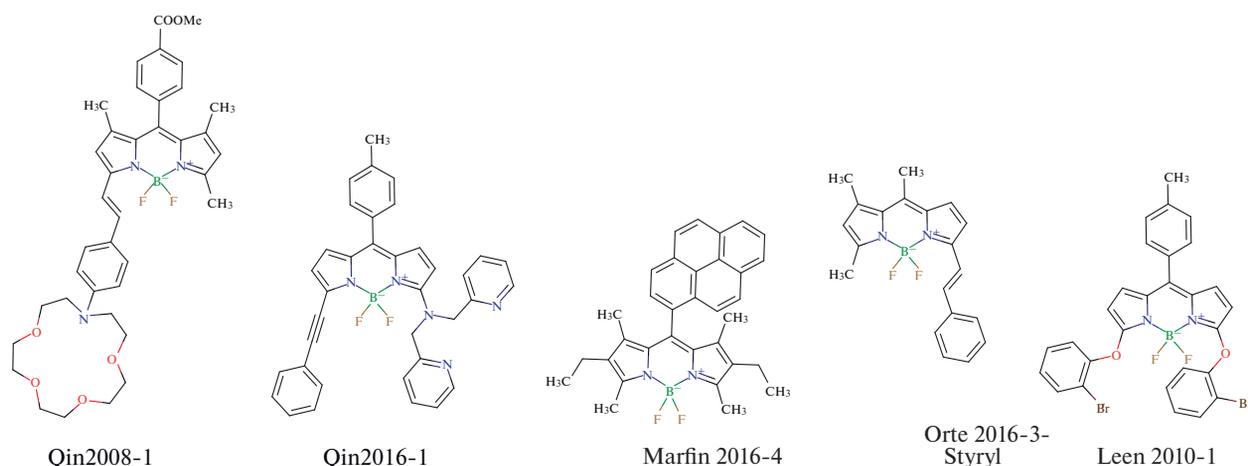


Схема 1. Структурные формулы бордипирринов, построенные с использованием программного обеспечения JChem for Office [61].

На рис. 1а показана зависимость стоксова сдвига, волновых чисел поглощения и эмиссии соединения Qin2008-1 (схема обозначения соеди-

нений, принятая в данной статье, соответствует первому автору, дате публикации и индексу соединения, использованного авторами оригиналь-

Таблица 1. Экспериментальные значения параметра полярности A ряда бордипирринов*

ID	N	A	B	R^2
Qin2008-1 [62]	20	0.909	29.8	0.96
Qin2016-1 [63]	18	-0.507	-16.7	0.98
Marfin2016-4 [64]	16	-0.0369	-0.975	0.83
Orte2016-3-Styryl [65]	17	-0.0320	-0.847	0.98
Leen2010-1 [66]	20	0.0611	2.99	0.93
Qin2008-1 [62]	20	0.909	29.8	0.96

* ID – идентификационный номер соединения, принятый в данной статье (соответствует первому автору, дате публикации и индексу соединения, использованного авторами оригинального исследования); N – количество растворителей в серии; A , B – коэффициенты уравнений (11)–(14); R – коэффициент корреляции при определении параметров A и B для соединения в серии растворителей.

ного исследования). Как следует из уравнения (11), наклон зависимости стоксова сдвига от отрицательного значения суммы волновых чисел непосредственно определяет коэффициент полярности A . Наклоны зависимости значений волновых чисел максимума поглощения и эмиссии определяют этот параметр как функцию коэффициентов уравнений (12) и (13). Наиболее плотную корреляцию в этом случае проявляет кривая для флуоресценции. Несмотря на различие коэффициентов корреляции, каждая кривая дает одинаковое значение параметра $A = 0.91$, что свидетельствует о взаимной коррелированности всех трех кривых. Для более ясного понимания представленной выше информации рис. 1б иллюстрирует изменение длин волн в названном списке растворителей, расположенных в порядке возрастания отрицательного значения суммарного волнового числа, характеризующего удвоенную свободную энергию возбуждения флуорофора. Очевидно, что порядок растворителей слева направо в этом случае соответствует возрастанию их полярности. Общий характер поведения кривых на рис. 1а, 1б свидетельствует о проявлении положительного сольватохромизма, который характеризуется ярко выраженным смещением полосы флуоресценции в длинноволновую область, что соответствует высокой полярности соединения Qin2008-1 с большим значением параметра A .

На рис. 2а, 2б представлены серии аналогичных кривых для соединения Qin2016-1. В данном случае производное бордипиррина, имеющее сильные электронодонорные заместители в положениях 3 и 3', проявляет достаточно большой отрицательный сольватохромный эффект, что отражается обратным порядком растворителей на рис. 2б и смещением полос поглощения и флуоресценции в коротковолновую область при повышении полярности растворителя. В отличие от рассмотренных случаев, полоса поглощения более надежна для

определения наклона и соответствующего параметра полярности соединения, хотя все три кривые дают одинаковый результат – $A = -0.51$.

На рис. 3 представлена АЕ-диаграмма в координатах длин волн поглощения и эмиссии, позволяющая наглядно увидеть спектральное поведение упомянутых выше соединений Qin2008-1 и Qin2016-1 наряду с другими, указанными на схеме 1. Анализ диаграммы показывает, что соединение Qin2008-1 обладает значительно большей чувствительностью к полярности среды по сравнению с другими менее полярными соединениями. Следует отметить, что горизонтальный ход кривой для этого соединения на рис. 3, как и на аналогичном графике в координатах волновых чисел, не позволяет надежно определить отношение дипольных моментов. Соединение Qin2016-1, обладающее значительным отрицательным сольватохромным эффектом, не проявляет столь сильного смещения полосы флуоресценции. Для соединений Marfin2016-4, Orte2016-3-styryl и Leen2010-1, представленных на схеме 1, длина волны максимума флуоресценции также изменяется в узких пределах, что отвечает низким значениям параметра полярности, представленным в табл. 1 для этих флуорофоров. Некоторые расчетные физико-химические параметры соединений приведены в табл. 2.

Хемоинформационный анализ взаимосвязи химического строения и полярности бордипирринов

Представленный выше полуэмпирический метод анализа феноменологии сольватохромных эффектов флуорофоров позволяет проводить систематический анализ строения и свойств соединений. В отличие от многих других подходов к описанию сольватохромного эффекта в целом, предложенный параметр полярности соединений содержит информацию о спектральном поведе-

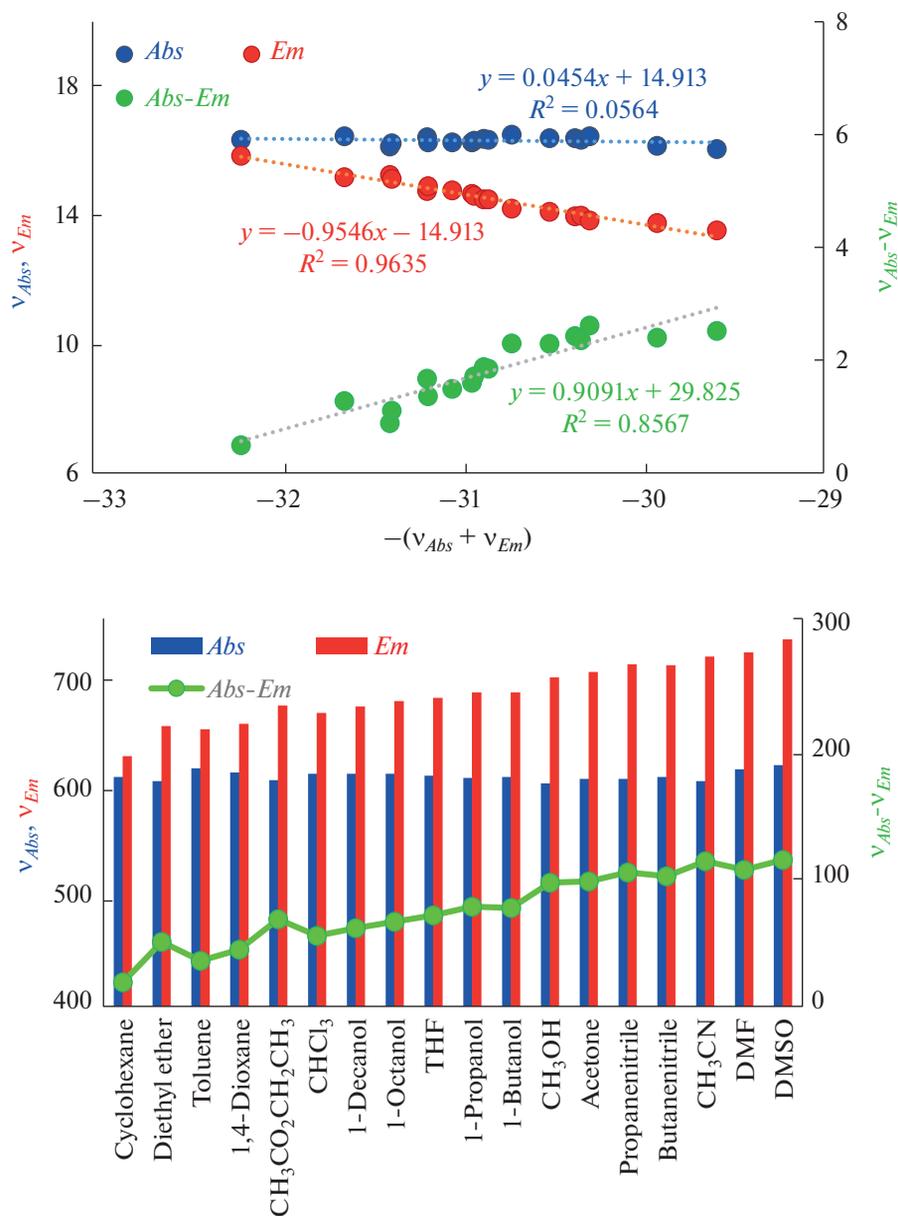


Рис. 1. Корреляция между спектральными параметрами v_{Abs} , v_{Em} и $(v_{Abs} + v_{Em})$ в соответствии с уравнениями (11)–(13) для соединения Qin2008-1 (а), изменение длины волны максимумов поглощения и флуоресценции в различных растворителях в возрастающем порядке величины $-(v_{Abs} + v_{Em})$ для соединения Qin2008-1 (б).

Таблица 2. Расчетные физико-химические свойства ряда бордипиринов*

ID	DM	lg P	MP	MV
Qin2008-1 [62]	13.6	1.66	72.3	624
Qin2016-1 [63]	10.5	1.63	63.8	512
Marfin2016-4 [64]	1.92	3.49	61.4	462
Orte2016-3-styryl [65]	5.23	0.82	36.6	300
Leen2010-1 [66]	6.5	3.58	55.6	436

* DM – дипольный момент в основном состоянии (Дебай); lg P – гидрофобность (безразмерная величина), MP – молекулярная поляризуемость (Å^3), MV – молекулярный объем (Å^3). Оценка молекулярных параметров выполнена с помощью программного обеспечения JChem for Office [61].

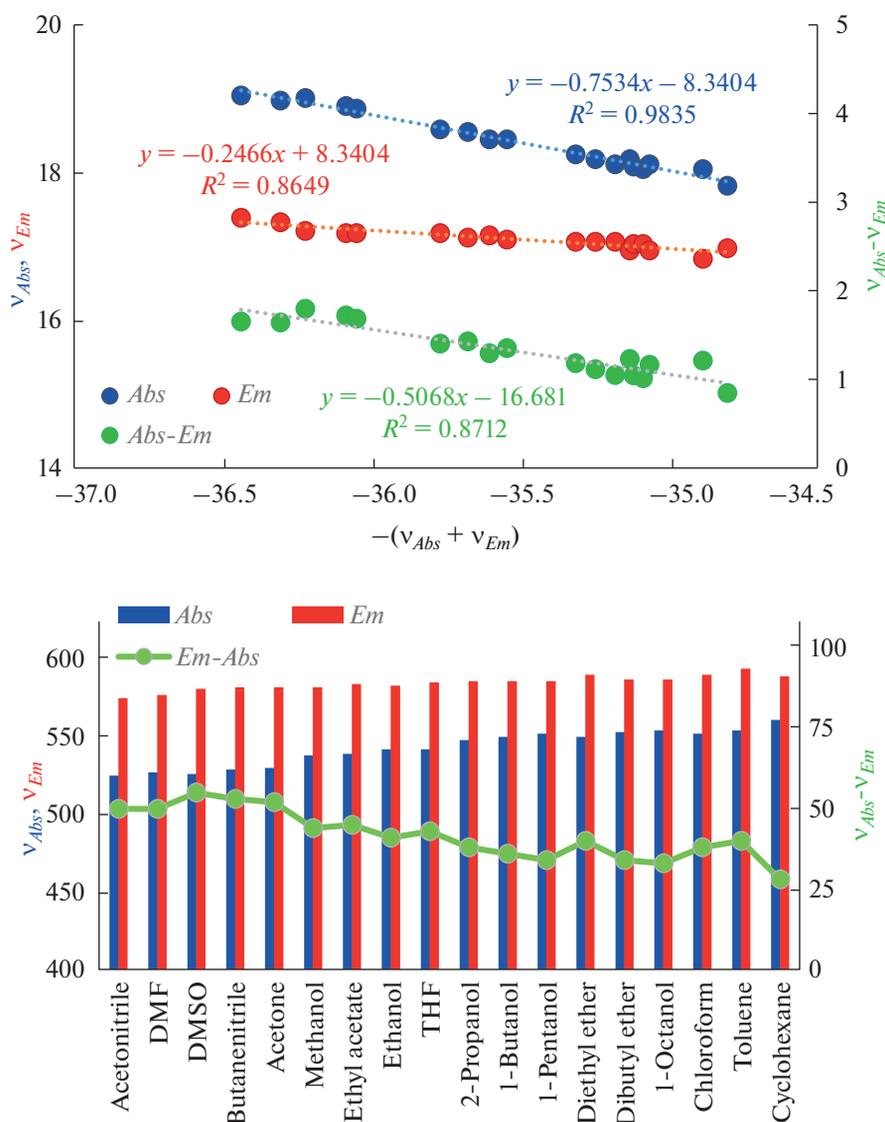


Рис. 2. Корреляция между спектральными параметрами V_{Abs} , V_{Em} и $(V_{Abs} + V_{Em})$ в соответствии с уравнениями (11)–(13) для соединения Qin2016-1 (а), изменение длины волны максимумов поглощения и флуоресценции в различных растворителях в возрастающем порядке величины $-(V_{Abs} + V_{Em})$ для соединения Qin2016-1 (б).

нии трех экспериментальных функций: полосы поглощения, флуоресценции и смещения Стокса в зависимости от полярности растворителя. Оценку этого параметра, а также анализ АЕ-диаграммы можно рассматривать как первый этап обобщения спектральных данных для флуорофоров в целях дальнейшего более глубокого хемоинформационного анализа библиотек соединений.

В настоящем исследовании выполнен хемоинформационный анализ строения и свойств бордипирринов в терминах полярности соединений с помощью фрагментного подхода и программного обеспечения Nasawin [51, 52]. База данных для исследования включает 110 соединений, каждое из которых характеризуется спектральными дан-

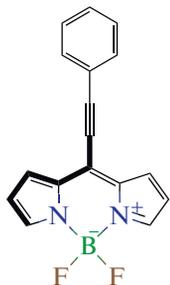
ными о поглощении и флуоресценции в 8–30 растворителях. Линейная модель множественной регрессии построена с использованием цепных фрагментов, включающих до 15 атомов. Анализ модели, полученной на стадии обучения, привел к выбору 10 фрагментов, показанных в табл. 3, с соответствующими коэффициентами регрессии, представленными в табл. 4.

Высокая надежность модели подтверждается значениями параметра Стьюдента для каждого регрессионного коэффициента T-Stat, найденного в диапазоне 4–19, коэффициентом корреляции $R = 0.94$, числом Фишера $F = 77$, стандартным отклонением чувствительности к полярности среды $s = 0.12$ вместе с общей корреляцией

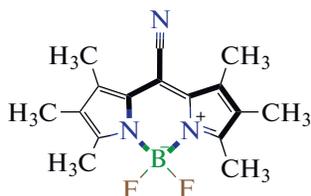
Таблица 3. Фрагменты хемоинформационной модели, иллюстрированные различными BODIPY. Фрагменты соответствуют регрессионным коэффициентам, упомянутым ниже в табл. 4

Уменьшение полярности

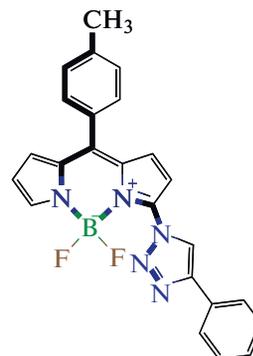
Фрагмент 1 –
4 BODIPY



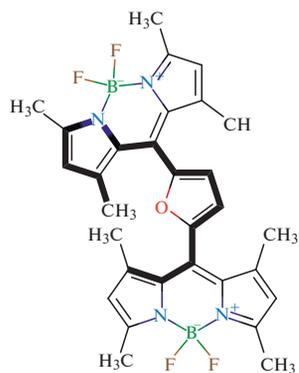
Фрагмент 6 –
4 BODIPY



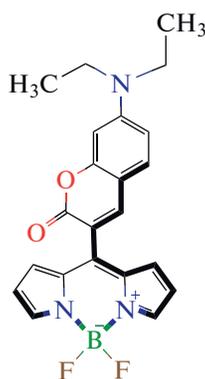
Фрагмент 7 –
3 BODIPY



Фрагмент 8 –
5 BODIPY

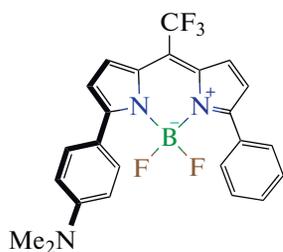


Фрагмент 9 –
8 BODIPY

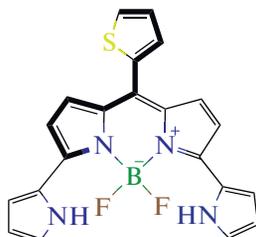


Увеличение полярности

Фрагмент 2 –
9 BODIPY



Фрагмент 3 –
22 BODIPY



Фрагмент 4 –
2 BODIPY

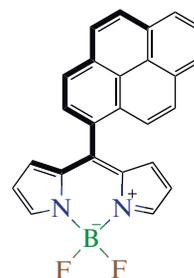


Таблица 3. Окончание

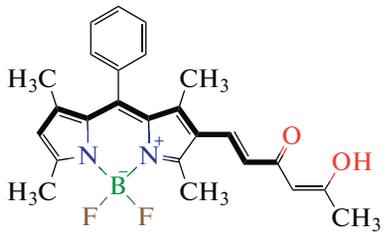
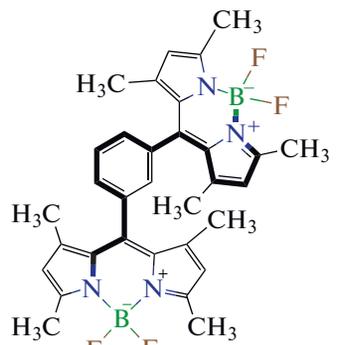
Уменьшение полярности	
Фрагмент 5 – 7 BODIPY 	Фрагмент 10 – 3 BODIPY 

Таблица 4. Коэффициенты линейных моделей множественной регрессии статистических параметров для хемоинформационного анализа данных BODIPY

№	Регрессионный коэффициент	<i>t</i> -критерий	№	Регрессионный коэффициент	<i>t</i> -критерий
0	1.0494	78.5454	6	0.3036	6.6731
1	–0.3134	–5.1865	7	–0.1316	–4.9308
2	0.3703	19.3745	8	–0.2075	–5.0212
3	0.0549	8.2010	9	–0.0949	–4.6571
4	0.0819	8.8034	10	0.1372	6.7885
5	0.2229	4.3508			

Количество соединений (все) – 144
Количество соединений для обучения модели – 110
 $R = 0.9413$
 $R_{adj} = 0.9346$

$F = 77.03$
 $s = 0.1165$
RMSE (обучение) = 0.1105
MAЭ (обучение) = 0.0851

между наблюдаемыми и рассчитанными значениями A , показанной на рис. 4.

Общее поведение модели отображено на диаграмме рис. 5, иллюстрирующей влияние каждого фрагмента люминофора на параметр A . Наибольший вклад оказывают первые два дескриптора, соответствующие фрагментам 1 и 2 и характеризующие соответственно отрицательное и положительное влияние на параметр полярности флуорофора. Наибольший положительный эффект обусловлен присутствием в молекуле флуорофора цепочки сопряженных двойных неароматических связей и атома азота. Напротив, отрицательное влияние на сольватохромизм оказывает последовательность атомов, содержащих тройную связь и сопряженные двойные неароматические связи внутри или вне ядра дипиррина.

Возвращаясь к исходным предпосылкам предложенного полуэмпирического подхода для анализа сольватохромного эффекта флуорофоров, необходимо отметить, что параметр полярности A практически не зависит от поляризуемости молекул растворенного вещества, о чем свидетельствуют корреляции (7)–(9). Однако проведенная корреляция параметра A с расчетными значениями молекулярных параметров соединений позволила установить, что влияние растворителя на положительный и отрицательный сольватохромный эффект усиливается при повышении молекулярной поляризуемости соединений (рис. 5). Это наблюдение отвечает найденным выше фрагментам молекул, представленным в табл. 3, которые обладают высокой поляризуемостью как цепочки сопряженных ненасыщенных связей. Таким об-

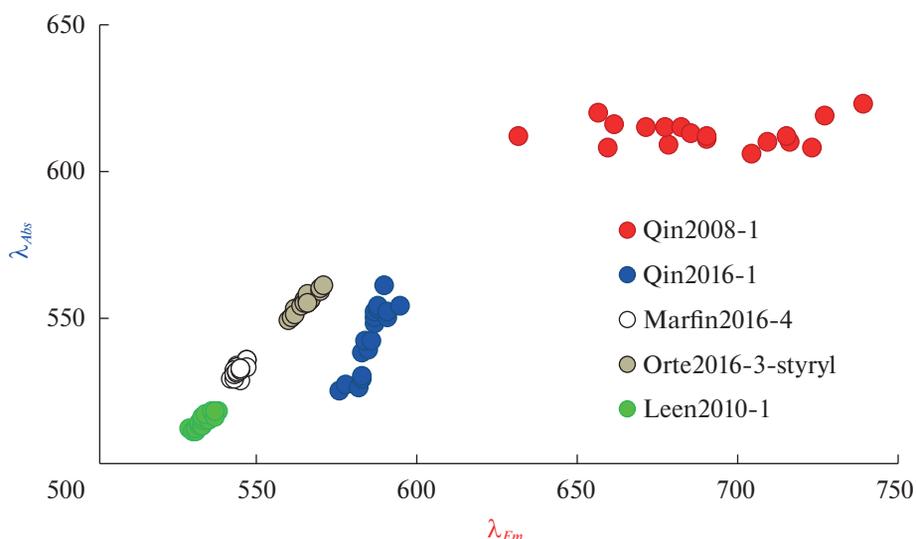


Рис. 3. АЕ-диаграмма: соотношение между длиной волны максимума поглощения и эмиссии для бордипирринов различной полярности.

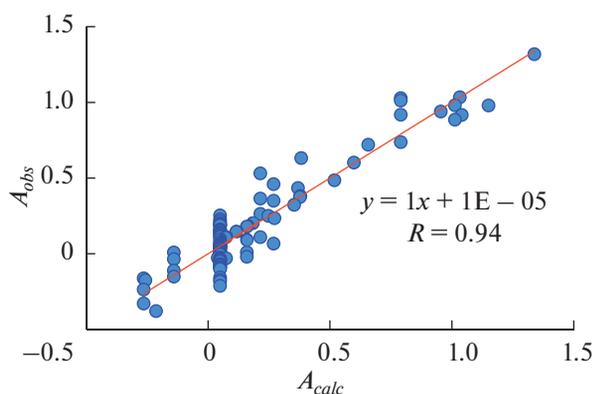


Рис. 4. Корреляция между наблюдаемыми и рассчитанными значениями параметра A .

разом, весь комплекс параметров, характеризующих полярные свойства бордипирринов, — дипольный момент в основном и возбужденном состоянии, молекулярная поляризуемость — отвечает за изменение спектрального поведения флуоресцентных красителей под влиянием полярности внешней среды.

В целом результаты хемоинформационного анализа полярности большой группы бордипирринов наряду с теоретической основой метода определения этого параметра позволят в дальнейшем расширить круг фотофизических и физико-химических параметров для отбора, дизайна и оптимизации сложных конъюгатов бордипирринов.

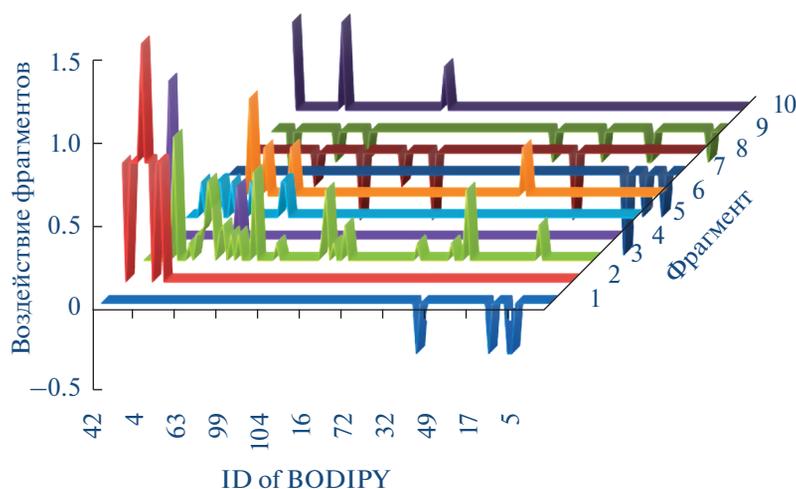


Рис. 5. Диаграмма вкладов различных фрагментов в величину параметра A .

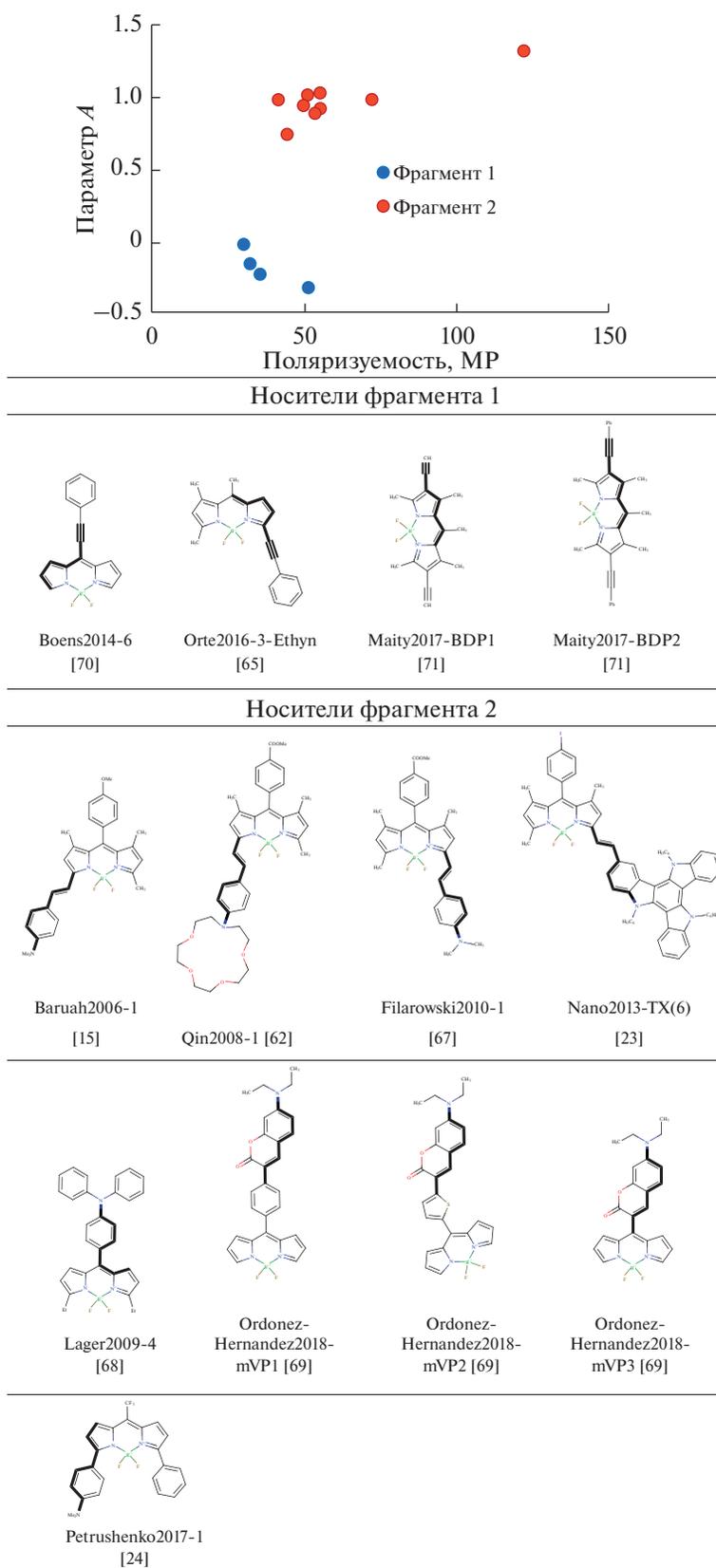


Рис. 6. Корреляция между параметром А и молекулярной поляризуемостью МР для групп красителей, соответствующих фрагментам 1 и 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен подход к количественному описанию сольватохромизма флуорофоров на основе бордипирринов с использованием полуэмпирического параметра *A* полярности соединений, определяющего чувствительность соединений к полярности среды. Это позволяет преодолеть трудности экспериментальных исследований соединений с низкой чувствительностью к растворителям и использовать предложенный метод для систематизации накопленных экспериментальных данных и количественного анализа строения и свойств соединений.

Известные из литературы спектральные данные для бордипирринов в различных растворителях охватывают широкий диапазон сольватохромных эффектов от положительных до отрицательных. Хемоинформационный анализ данных с помощью фрагментного подхода позволил найти дескрипторы, отвечающие наибольшему положительному сольватохромизму бордипирринов и соответствующие цепочке сопряженных двойных неароматических связей и атома азота. Напротив, наибольшее негативное влияние на сольватохромизм оказывает последовательность атомов, содержащих тройную связь и сопряженные двойные неароматические связи внутри или вне ядра дипиррина.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарны докт. физ.-мат. наук И.И. Баскину (МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия) за предоставленное программное обеспечение NASAWIN и внимание к результатам исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10107). Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bañuelos-Prieto J., SolaLlano R. et al.* BODIPY Dyes - A Privilege Molecular Scaffold with Tunable Properties. *IntechOpen*, 2019.
2. *Solomonov A.V., Marfin Y.S., Rumyantsev E.V.* // *Dyes and Pigments*. 2019. V. 162. P. 517. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.10.042>
3. *Marfin Y.S., Rumyantsev E.V., Yutanova S.L. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. V. 83. № 2. P. 381. <https://doi.org/10.1134/S1070363213020242>
4. *Lu H., Shen Z. et al.* BODIPYs and Their Derivatives: The Past, Present and Future. Lausanne: *Frontiers Media SA*, 2020.
5. *Kowada T., Maeda H., Kikuchi K.* // *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. P. 4953. <https://doi.org/10.1039/c5cs00030k>
6. *Mokrushin A.S., Gorban' Y.M., Simonenko N.P. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2021. V. 66. P. 1447. <https://doi.org/10.1134/S0036023621090072>
7. *Nuraneeva E.N., Guseva G.B., Antina E.V. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. V. 86. № 4. P. 840. <https://doi.org/10.1134/S1070363216040149>
8. *Aleksakhina E.L., Pakhrova O.A., Tomilova I.K. et al.* // *Chem. Chem. Tech.* 2021. V. 64. P. 13. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216403.6355>
9. *Bui H.T., Mai D.K., Kim B. et al.* // *J. Phys. Chem., B.* 2019. V. 123. P. 5601. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b04782>
10. *Collot M., Fam T.K., Ashokkumar P. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. P. 5401. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b12817>
11. *Xiao H., Li P., Tang B.* // *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 427. P. 213582. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213582>
12. *Collot M., BouS., Fam T.K. et al.* // *Anal. Chem.* 2019. V. 91. P. 1928. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04218>
13. *Valancianaite J., Kempf E., Seki H. et al.* // *Anal. Chem.* 2020. V. 92. P. 6512. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00023>
14. *Ashoka A.H., Ashokkumar P., Kovtun Y.P. et al.* // *J. Phys. Chem. Lett.* 2019. № 10. P. 2414. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.9b00668>
15. *Baruah M., Qin W., Flors C. et al.* // *J. Phys. Chem. A.* 2006. V. 110. P. 5998. <https://doi.org/10.1021/jp054878u>
16. *Boens N., Leen V., Dehaen W. et al.* // *J. Phys. Chem. A.* 2012. V. 116. P. 9621. <https://doi.org/10.1021/jp305551w>
17. *Li Z., Li L.-J., Sun T. et al.* // *Dyes and Pigments*. 2016. V. 128. P. 165. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.01.029>
18. *Hu R., Lager E., Aguilar-Aguilar A. et al.* // *J. Phys. Chem. C.* 2009. V. 113. P. 15845. <https://doi.org/10.1021/jp902962h>
19. *Tang Y., Tang B.Z.* Principles and Applications of Aggregation-Induced Emission. Springer, 2019. 518 p.
20. *Suzuki S., Sasaki S., Sairi A.S. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020. V. 59. P. 9856. <https://doi.org/10.1002/anie.202000940>
21. *Banakova E., Bobrov A., Kazak A. et al.* // *J. Phys. Conf. Series*. 2018. V. 951. P. 12017. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/951/1/012017>
22. *Kumar P.P.P., Yadav P., Shanavas A. et al.* // *Mater. Chem. Frontiers*. 2020. № 4. P. 965. <https://doi.org/10.1039/D0QM00010H>
23. *Nano A., Ziessel R., Stachelek P. et al.* // *Chem. Eur. J.* 2013. № 19. P. 13528. <https://doi.org/10.1002/chem.201301045>
24. *Petrushenko K.B., Petrushenko I.K., Petrova O.V. et al.* // *Dyes and Pigments*. 2017. 136. P. 488. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.09.009>
25. *Thakare S.S., Chakraborty G., Kothavale S. et al.* // *J. Fluorescence*. 2017. V. 27. P. 2313. <https://doi.org/10.1007/s10895-017-2173-4>

26. *González-Vera J.A., Lv F., Escudero D. et al.* // Dyes and Pigments. 2020. P. 108510.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108510>
27. *Licha K., Resch-Genger U.* Comprehensive Biomedical Physics / Ed. Brahma A. Elsevier, 2014. 85 p.
28. *Теренин А.Н.* Фотоника молекул красителей. Л.: Наука, 1967. 616 с.
29. *Bakhshiev N.G., Gularyan S.K., Dobretsov G.E. et al.* // Opt. Spectrosc. 2006. V. 100. P. 700.
<https://doi.org/10.1134/S0030400X06050109>
30. *Kirillova A.Y., Bakhshiev N.G.* // J. Opt. Technol. 2007. V. 74. P. 585.
<https://doi.org/10.1364/JOT.74.000585>
31. *Bakhshiev N.G., Kirillova A.Y., Gularyan S.K. et al.* // J. Opt. Technol. 2008. V. 75. P. 407.
<https://doi.org/10.1364/JOT.75.000407>
32. *Бахшиев Н.Г.* Сольватохромия: Проблемы и методы. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1989.
33. *Aliaga C., Vidal M., Pastenes C. et al.* // Dyes and Pigments. 2019. V. 166. P. 395.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.03.054>
34. *Katayama K., Kawajiri I., Okano Y. et al.* // ChemPlus-Chem. 2019. V. 84. P. 722.
<https://doi.org/10.1002/cplu.201900067>
35. *Ryu H.G., Mayther M.F., Tamayo J. et al.* // J. Phys. Chem. C. 2018. V. 122. P. 13424.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b11194>
36. *Мак-Дональд Р.* Цвет в промышленности / Пер. с англ. под ред. Телегина Ф.Ю. М.: Логос, 2002.
37. *Lakowicz J.R.* Principles of fluorescence spectroscopy. New York: Springer, 2006. 954 p.
38. *Valeur B., Berberan-Santos M.N.* Molecular Fluorescence: principles and applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2012.
39. *Reichardt C., Welton T.* Solvents and solvent effects in organic chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2011. 692 p.
40. *Mokrushin A.S., Simonenko N.P., Simonenko T.L. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. P. 1425.
<https://doi.org/10.1134/S0036023621090060>
41. *Catalán J.* // Handbook of solvents. V. 1. Properties. Toronto: ChemTec Publishing, 2014. 581 p.
42. *Katritzky A.R., Fara D.C., Yang H. et al.* // Chem. Rev. 2004. V. 104. P. 175.
<https://doi.org/10.1021/cr020750m>
43. *Sevinç G., Özgür M., Küçüköz B. et al.* // J. Lumin. 2019. V. 211. P. 334.
<https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2019.03.058>
44. *Bumagina N.A., Antina E.V., Berezin M.B. et al.* // Spectrochim. Acta, Part A. 2017. V. 173. P. 228.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.09.026>
45. *Leen V., Laine M., Ngongo J.M. et al.* // J. Phys. Chem. A. 2018. V. 122. P. 5955.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b03489>
46. *Suhina T., Amirjalayer S., Woutersen S. et al.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2017. № 19. P. 19998.
<https://doi.org/10.1039/c7cp02037f>
47. *Баскин И.И., Маджидов Т.И., Варнек А.А.* Введение в хемоинформатику. М., 2020. 296 с.
48. *Schüller A., Goh G.B., Kim H. et al.* // Molecular Informatics. 2010. V. 29. P. 717.
<https://doi.org/10.1002/minf.201000089>
49. *Uchinomiya S., Horobin R.W., Alvarado-Martínez E. et al.* // Combinatorial Chem. High Throughput Screening. 2016. V. 19. P. 378.
<https://doi.org/10.2174/1386207319666160408150528>
50. *Alamudi S.H., Satapathy R., Kim J. et al.* // Nature Commun. 2016. № 7. P. 11964.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11964>
51. *Baskin I.I., Ait A.O., Halberstam N.M. et al.* // Dokl. Phys. Chem. 1997. V. 357. P. 353.
52. *Zhokhova N.I., Baskin I.I., Palyulin V.A. et al.* // Russ. J. Appl. Chem. 2005. V. 78. P. 1013.
<https://doi.org/10.1007/s11167-005-0439-0>
53. *Telegin F.Y., Koifman O.I.* Third International School-Seminar "From Empirical to Predictive Chemistry". Kazan: Kazan State University Press, 2018. P. 69.
54. *Telegin F.Y., Marfin Y.S.* // Spectrochim. Acta., Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2021. V. 255. P. 119683.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119683>
55. *Liptay W.* // Z. Naturforsch. 1965. V. 20a. P. 1441.
56. *Liptay W.* Excited states. V. 1. Lim, 1974. 129 p.
57. *Balter A., Nowak W., Pawełkiewicz W., et al.* // Chem. Phys. Lett. 1988. V. 143. P. 565.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(88\)87067-2](https://doi.org/10.1016/0009-2614(88)87067-2)
58. *Koti A., Bhattacharjee B., Haram N. et al.* // Photochem. Photobiol. 2000. V. 137. P. 115.
[https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(00\)00360-9](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(00)00360-9)
59. *Marcus R.A.* // J. Phys. Chem. 1989. V. 93. P. 3078.
<https://doi.org/10.1021/j100345a040>
60. *Bunker C.E., Bowen T.L., Sun Y.-P.* // Photochem. Photobiol. 1993. V. 58. P. 499.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1993.tb04921.x>
61. ChemAxon. JChem for Office. www.chemaxon.com (last accessed 12 April 2020).
62. *Qin W., Baruah M., Sliwa M. et al.* // J. Phys. Chem. A. 2008. V. 112. P. 6104.
<https://doi.org/10.1021/jp800261v>
63. *Qin W., Dou W., Leen V. et al.* // RSC Advances. 2016. № 6. P. 7806.
<https://doi.org/10.1039/C5RA23751C>
64. *Marfin Y.S., Vodyanova O.S., Merkushev D.A. et al.* // J. Fluor. 2016. V. 26. P. 1975.
<https://doi.org/10.1007/s10895-016-1891-3>
65. *Orte A., Debroye E., Ruedas-Rama M.J. et al.* // RSC Advances. 2016. № 6. P. 102899.
<https://doi.org/10.1039/C6RA22340K>
66. *Leen V., Qin W., Yang W. et al.* // Chem. Asian J. 2010. № 5. P. 2016.
<https://doi.org/10.1002/asia.201000248>
67. *Filarowski A., Kluba M., Ciešlik-Boczula K. et al.* // Photochem. Photobiol. Sci. 2010. № 9. P. 996.
<https://doi.org/10.1039/c0pp00035c>
68. *Lager E., Liu J., Aguilar-Aguilar A. et al.* // J. Org. Chem. 2009. V. 74. P. 2053.
<https://doi.org/10.1021/jo802519b>
69. *Ordóñez-Hernández J., Jiménez-Sánchez A., García-Ortega H. et al.* // Dyes and Pigments. 2018. V. 157. P. 305.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.05.009>
70. *Boens N., Wang L., Leen V. et al.* // J. Phys. Chem. A. 2014. V. 118. P. 1576.
<https://doi.org/10.1021/jp412132y>
71. *Maity A., Sarkar A., Sil A. et al.* // New J. Chem. 2017. V. 41. P. 2296.
<https://doi.org/10.1039/C6NJ03033E>