NEW N-TETRASUBSTITUTED MEZO-(TETRA-4-PYRIDYL)-PORPHINES AND THEIR METAL COMPLEXES

V. N. MADAKIAN, R. K KAZARIAN, A. S. STEPANIAN.
T. S. KURTIKIAN, R. G. BOROYAN and M. B. ORDIAN

The synthesis of new water soluble N-tetrasubstituted mezo-(tetra-4-pyridyl)porphines and their metal derivatives has been carried out with the purpose of studying the pharmacological activity of mezosubstituted porphyrines.

ЛИТЕРАТУРА

1. *A. Harriman, G. Porter,* J. Chem. Soc. Faraday Trans., 75, 2, 1532 (1979).
2. *N. Carnieri, A. Harriman,* J. Photochem , 15, 341 (1981).
3. *A. Shamin, P. Hambright, R. Williams,* Inorg. Nucl. Chem. Lett., 15, 243 (1979).
4. *N. Carnieri, A. Harriman, G. Porter,* J. Chem. Soc. Dalton Trans., 5, 931 (1982).
5. *S. R. Meshnick, R. W. Grady, S. H. Blobstein, A. Cerami,* J. Pharmacol. Exp. Ther., 207, 1041 (1978).
6. *В. Н. Мадакян, Л. Р. Галстян, Р. К. Казарян, В. И. Хачоян, М. Б. Ордян,* в кн. «Тезисы докладов III Всесоюзн. конф. по химии и биохимии порфиринов», Самарканд, 1982, стр. 42.
7. *D. M. Collins, J. L. Hoard,* J. Am. Chem. Soc., 17, 3761 (1970).
8. *Г. П. Гуринович, А. Н. Севченко, К. Н. Соловьев,* Спектроскопия хлорофилла и родственных соединений, Изд. «Наука и техника», Минск, 1968, стр. 397.
9. *N. S. Gill. R. H. Nutall, D. F. Scaife, D. W. A. Sharp,* J. Inorg. Nucl. Chem. 18, 79 (1961).
10. *S. Sugata, Sh. Yamanouchi, Y. Matsushima,* Chem. Pharm. Bull, 25, 884 (1977).

Армянский химический журнал, т. 38, № 6, стр. 391—396 (1985 г.)

УДК 547.979.733

N-ТЕТРААЛКИЛЗАМЕЩЕННЫЕ МЕЗО-(ТЕТРА-4-ПИРИДИЛ)-ПОРФИНЫ И ИХ БИОАКТИВНОСТЬ

В. Н. МАДАКЯН, Р. К. КАЗАРЯН, Т. С. КУРТИКЯН, А. С. СТЕПАНЯН, В. И. ХАЧОЯН и М. Б. ОРДЯН

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 12 II 1985

Разработан усовершенствованный способ синтеза мезо-(тетра-4-пиридил)порфина, на основе которого получены N-тетраалкилпроизводные и их металлокомплексы. Выявлена выраженная протистоцидная активность, возрастающая в ряду Ni→Cu→Zn. Табл. 4, библ. ссылок 8.

Уникальные свойства металлопорфиринов и их синтетических аналогов создают благоприятные условия для создания на их основе технических и биологических катализаторов [1].

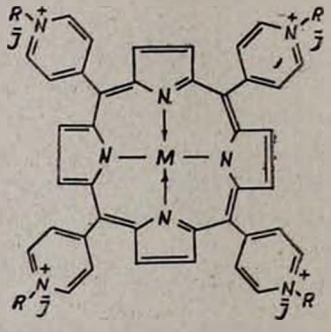
Большой практический и теоретический интерес представляет малоизученный мезо-(тетра-4-пиридил)порфин (Т-4-РуР), который за счет пиридиниевых атомов азота способен образовывать разнообразные, в том числе водорастворимые производные [2].

В этом отношении несомненный интерес представляют данные австралийского патента [3], в котором описаны получение и фунгицидная активность N-тетраалкилзамещенных металлопорфиринов. Однако большинство описанных производных не выделено и не идентифицировано.

Целью настоящего исследования является разработка способов получения Т-4-РуР и его N-замещенных производных с целью изучения зависимости протистоцидной и бактерицидной активности от наличия и природы атома металла, а также от N-алкильных остатков в структуре Т-4-РуР.

Имеющиеся в литературе методы синтеза Т-4-РуР [4—7] не отличаются простотой эксперимента, выходы колеблются между 7—18%. Нами был получен хроматографически чистый Т-4-РуР с выходом 24% взаимодействием эквимолярных количеств 4-пиридинальдегида и пиррола в кипящей пропионовой кислоте в токе воздуха с последующими обработкой реакционной массы смесью пропионовая кислота-вода (1 : 5) и хроматографированием на окиси алюминия.

Тетра-N-этил- и N-пропилзамещенные металлокомплексы МТ-4-РуР (М=2H, Cu, Ni, Zn) получены кипячением диметилформамидных растворов соответствующих МТ-4-РуР в токе азота с 50-кратным избытком алкилйодидов. Кипячением же диметилформамидного раствора МТ-4-РуР с 20-кратным избытком алкилйодидов (C_4—C_8C_{12}) с последующей очисткой на окиси алюминия выделены соответствующие N-тетраалкилпроизводные.



I—VIII (M=2H), IX—XVI (M=Cu), XVII—XXIII (M=Ni), XXIV—XXXI (M=Zn)

R=C_2H_5; C_3H_7; C_4H_9; C_5H_{11}; C_6H_{13}; C_7H_{15}; C_8H_{17}; $C_{12}H_{25}$

В отличие от высших производных полученного ряда, полностью не растворимых в воде, первые три представителя обладают некоторой растворимостью. Однако все вышеуказанные соединения образуют устойчивые взвеси с твин-80.

В ИК спектрах полученных солей по сравнению со спектром Т-4-РуР появляется ряд новых полос поглощения, лежащих в области 1300—1500 и 2700—3000 $см^{-1}$, которые следует отнести к деформационным и валентным колебаниям алкильных групп. Интенсивности этих полос, по сравнению с интенсивностями других полос спектра, как и следовало ожидать, растут при переходе от низших членов ряда к высшим.

Претерпевают изменения и некоторые полосы, ответственные за колебания пиридинового остатка. Появляется новая, наиболее интенсивная в спектре полоса, лежащая в области 1635—40 $см^{-1}$, которую следует отнести к смещенному в результате солеобразования колебанию пиридиниевого кольца. Из литературы известно [8], что колебание ν_{8a} пиридина, представляющее собой смешанное по форме колебание ν_{CC}, β_{CCH} и располагающееся в свободном пиридине при 1578 $см^{-1}$, претерпевает при кватернизации пиридина сдвиги, аналогичные наблюдаемым. Надо отметить, что положение и высокая интенсивность этой полосы делают ее весьма диагностичной для выявления кватернизации пиридинового азота в Т-4-РуР и его металлокомплексах, поскольку область 1600—2000 $см^{-1}$ порфиринов обычно не содержит заметных по интенсивности полос поглощения.

В ИК спектрах всех безметальных солей присутствует полоса при 3320 $см^{-1}$, представляющая собой валентные колебания ν_{NH} пиррольного фрагмента.

В пользу отсутствия алкилирования по внутренним атомам азота говорят и данные, полученные при попытке алкилирования структурного аналога ТРуР—тетрафенилпорфирина, лишенного периферийных атомов азота. В результате реакции было выделено исходное соединение.

Исследование антибактериальных и протистоцидных свойств вышеописанных препаратов in vitro в разведениях от 1 : 100 до 1 : 3200 на титрованные 3-дневные культуры амебы Машковского и крысиной трипаносомы, а из бактерий—на свежие культуры кишечной палочки, вульгарного протея и стрептококка показало, что безметальные N-тетраалкилзамещенные ТРуР не обладают антибактериальным и протистоцидным действиями. Введение же металла в ТРуР обнаруживает ярковыраженную протистоцидную активность, возрастающую в ряду Ni → Cu → Zn.

Экспериментальная часть

ИК спектры образцов измерены на спектрофотометре UR-20 в виде таблеток с KBr либо суспензии в вазелиновом масле.

1. *Мезо-(тетра-4-пиридил)порфин.* 32,1 *г* (0,3 моля) 4-пиридинальдегида и 20,1 *г* (0,3 моля) пиррола добавляют по каплям к кипящей пропионовой кислоте в течение 10 *мин.* Кипячение продолжают при интенсивном перемешивании в токе воздуха в течение 30 *мин.* После упаривания реакционной массы до 300 *мл* объема остаток вливают в 1,5 *л* ледяной воды, экстрагируют хлороформом (3×0,6 *л*). Объединенные экстракты промывают водой (3×0,5 *л*), высушивают над сульфатом магния и хроматографируют через колонку с Al_2O_3 (II ст. по Брокману). Получают 11,2 *г* (24%) продукта, R_f 0,7 (силуфол, хлороформ-метанол, 4 : 1). Вычислено %: C 77,67; H 4,21; N 18,12. $C_{40}H_{26}N_8$. Найдено %: C 77,53; H 4,40; N 17,97.

2. *Тетра-N-этил- и -пропил-мезо-(тетра-4-пиридил)порфины (I, II, IX, X, XVII, XVIII, XXIV, XXV).* К 0,00016 моля порфирина в 30 *мл*

ДМФА добавляют 0,008 моля соответствующего алкилйодида и кипятят 1,5 *ч* в токе азота. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ДМФА до обесцвечивания фильтрата и кристаллизуют из смеси ацетон-эфир (1 : 1) (табл. 1—4).

3. *N-Тетраалкилзамещенные мезо-(тетра-4-пиридил)порфины (III—VIII, XI—XVI, XIX—XXIII, XXVI—XXXI).* К 0,00016 моля порфирина в 50 *мл* ДМФА добавляют 0,0048 моля соответствующего алкилйодида и кипятят 2 *ч* в токе азота. После охлаждения реакционную массу пропускают через Al_2O_3 (II ст. активности по Брокману), элюируют хлороформ-метанолом (3 : 1). После упаривания остаток кристаллизуют из смеси ацетон-хлороформ (1 : 1) (табл. 1—4).

Таблица 1

N-Тетраалкильные производные TPyP (I—VIII)

Соединение	R	Выход, %	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %			R_f^*
				C	H	N	C	H	N	
I	C_2H_5	97	$C_{48}H_{46}N_8J_4$	46,39	3,71	9,02	46,83	4,12	9,46	0,15
II	C_3H_7	98	$C_{52}H_{54}N_8J_4$	48,09	4,16	8,63	48,66	3,80	9,08	0,18
III	C_4H_9	98	$C_{56}H_{62}N_8J_4$	49,65	4,58	8,27	49,91	4,13	8,82	0,45
IV	C_5H_{11}	97	$C_{60}H_{70}N_8J_4$	51,08	4,97	7,94	51,56	5,27	8,13	0,50
V	C_6H_{13}	99	$C_{64}H_{78}N_8J_3$	52,40	5,32	7,64	52,77	5,11	7,90	0,56
VI	C_7H_{15}	98	$C_{68}H_{86}N_8J_4$	53,63	5,65	7,36	53,87	5,94	7,88	0,61
VII	C_8H_{17}	99	$C_{72}H_{94}N_8J_4$	54,77	5,96	7,10	55,23	6,48	7,54	0,65
VIII	$C_{12}H_{25}$	99	$C_{88}H_{126}N_8J_4$	58,60	6,99	6,22	58,21	6,73	6,07	0,82

* Al_2O_3 (II ст. активности по Брокману), хлороформ—метанол, 5 : 1.

Таблица 2

N-Тетраалкильные производные CuTPyP (IX—XVI)

Соединение	R	Выход, %	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %			R_f^*
				C	H	N	C	H	N	
IX	C_2H_5	98	$C_{46}H_{44}N_4J_4Cu$	44,20	3,37	8,59	44,71	3,93	8,24	0,17
X	C_3H_7	97	$C_{52}H_{52}N_8J_4Cu$	45,87	3,83	8,24	45,34	4,12	8,54	0,20
XI	C_4H_9	99	$C_{56}H_{60}N_8J_4Cu$	47,49	4,24	7,91	47,86	4,33	8,17	0,23
XII	C_5H_{11}	97	$C_{60}H_{68}N_4J_4Cu$	49,00	4,62	7,62	49,62	4,14	7,99	0,28
XIII	C_6H_{13}	98	$C_{64}H_{76}N_8J_4Cu$	50,29	4,98	7,33	50,60	5,27	7,73	0,36
XIV	C_7H_{15}	98	$C_{68}H_{84}N_8J_4Cu$	51,54	5,31	7,06	51,08	5,40	7,48	0,38
XV	C_8H_{17}	99	$C_{72}H_{92}N_8J_4Cu$	52,71	5,60	6,82	53,12	5,34	7,27	0,50
XVI	$C_{12}H_{25}$	99	$C_{88}H_{124}N_8J_4Cu$	56,67	6,65	6,01	56,41	6,25	5,81	0,63

* Al_2O_3 (II ст. активности по Брокману), хлороформ—метанол, 5 : 1.

Таблица 3

N-Тетраалкильные производные NiTPyP (XVII—XXIII)

Соединение	R	Выход, %	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %			R_f^*
				C	H	N	C	H	N	
XVII	C_2H_5	99	$C_{48}H_{44}N_8J_4Ni$	44,37	3,39	8,63	44,81	3,11	8,41	0,12
XVIII	C_3H_7	99	$C_{52}H_{52}N_8J_4Ni$	46,13	3,83	8,26	46,74	4,12	8,11	0,15
XIX	C_4H_9	99	$C_{56}H_{60}N_8J_4Ni$	47,65	4,25	7,94	47,10	4,48	8,34	0,32
XX	C_5H_{11}	98	$C_{60}H_{68}N_8J_4Ni$	49,11	4,64	7,64	49,63	4,89	7,25	0,35
XXI	C_6H_{13}	99	$C_{64}H_{76}N_8J_4Ni$	50,44	4,92	7,40	50,71	5,29	7,57	0,41
XXII	C_7H_{15}	99	$C_{68}H_{84}N_8J_4Ni$	51,70	5,32	7,15	52,08	5,12	6,80	0,45
XXIII	C_8H_{17}	98	$C_{72}H_{92}N_8J_4Ni$	52,86	5,62	6,90	53,13	5,22	6,81	0,52

* Al_2O_3 (II ст. активности по Брокману), хлороформ—метанол, 5:1.

Таблица 4

N-Тетраалкильные производные ZnTPyP (XXII—XXVIII)

Соединение	R	Выход, %	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %			R_f^*
				C	H	N	C	H	N	
XXIV	C_2H_5	99	$C_{48}H_{44}N_8J_4Zn$	44,14	3,37	8,58	44,37	3,71	8,02	0,21
XXV	C_3H_7	99	$C_{52}H_{52}N_8J_4Zn$	45,85	3,82	8,23	46,31	3,20	7,64	0,25
XXVI	C_4H_9	99	$C_{56}H_{60}N_8J_4Zn$	47,43	4,23	7,90	47,96	4,15	7,56	0,43
XXVII	C_5H_{11}	99	$C_{60}H_{68}N_8J_4Zn$	48,88	4,62	7,60	48,24	4,83	7,97	0,52
XXVIII	C_6H_{13}	99	$C_{64}H_{76}N_8J_4Zn$	50,23	4,97	7,32	49,71	5,32	7,13	0,59
XXIX	C_7H_{15}	99	$C_{68}H_{84}N_8J_4Zn$	51,48	5,30	7,07	51,91	4,88	7,55	0,65
XXX	C_8H_{17}	99	$C_{72}H_{92}N_8J_4Zn$	52,65	5,61	6,83	52,13	5,10	7,22	0,71
XXXI	$C_{12}H_{25}$	99	$C_{88}H_{124}N_8J_4Zn$	56,61	6,65	6,00	56,50	6,47	5,70	0,85

* Al_2O_3 (II ст. активности по Брокману), хлороформ—метанол, 5:1.

N-ՏԵՏՐԱԱԼԿԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՄԵԶՈ-(ՏԵՏՐԱ-4-ՊԻՐԻԴԻԼ) ՊՈՐՖԻՆՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Ն. ՄԱՂԱԿՅԱՆ, Ռ. Կ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Տ. Ս. ԿՈՒՐՏԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Վ. Ի. ԽԱՉՈՅԱՆ և Մ. Բ. ՕՐԴՅԱՆ

Մշակված է մեզո-(տետրա-4-պիրիդիլ)պորֆինի ստացման կատարելագործված եղանակ, որով ստացված են N-տետրաալկիլային ածանցյալներ և նրանց մետաղոկոմպլեքսներ։ Նկատված է արտահայտված պրոտիստոցիդային ակտիվություն, որն աճում է Ni⟶Cu⟶Zn *շարքում։*

N-TETRAALKYLSUBSTITUTED MEZO-(TETRA-4-PYRIDYL)-PORPHINES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

V. N. MADAKIAN, R. K. KAZARIAN, T. S. KURTIKIAN,
A. S. STEPANIAN, V. I. KHACHOYAN and M. B. ORDIAN

An improved method for the synthesis of mezo-(tetra-4-pyridyl)-porphines has been elaborated, on the basis of which N-tetraalkylderivatives and their metal complexes have been obtained. Protistocide activity increasing in the order Ni → Cu → Zn was revealed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Д. *Березин*, Координационные соединения порфиринов и фталоцианина, М., 1978, стр. 8, 13.
2. *Б. Д. Березин*, Координационные соединения порфиринов и фталоцианина, М., 1978, стр. 170.
3. *Phillips*, Porphin derivatives as fungicides. Commonucalth Scientific and Industrial Research Organization. Australian 254144 Aug. 26, 1964 Appl. Dec. 9, 1960. 15pp.
4. *E. B. Fleisher*, Inorg. Chem., 1, 493 (1962).
5. *F. K. Longo, M. G. Finarelli, J. B. Kim*, J. Heterocycl. Chem., 6, 927 (1969).
6. *G. H. Barnett, M. F. Hudson. K. M. Smith*, J. Chem. Soc. Perkin 1, 14, 1401 (1975).
7. *Sugata, S. Yamanouchi*, Matsushima Chem. Pharm., Bull., 25. 884 (1977).
8. *N. S. Gill, R. H. Nutall, D. E. Scaife, D. W. Sharp.* J. Inorg. Nucl. Chem., 18, 79 (1961).