

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. М. Галоян, Дж. В. Григорян, А. Т. Бабаян, ЖОрХ, 21, 515 (1985).
2. А. Т. Бабаян, М. Г. Инджикян, Г. Б. Багдасарян, Н. М. Давтян, ЖОХ, 46, 416 (1964).
3. А. Т. Бабаян, М. Г. Инджикян, Л. Р. Туманян, ДАН Арм. ССР, 36, 95 (1963).
4. М. Г. Инджикян, Р. А. Айвазова, А. Т. Бабаян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 500 (1965).
5. А. Т. Бабаян, М. Г. Инджикян, Р. Б. Минасян, А. А. Григорян, Арм. хим. ж., 23, 516 (1970).

Армянский химический журнал, т. 38, № 6, стр. 386—391 (1985 г.)

УДК 547.979.733

НОВЫЕ N-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫЕ МЕЗО-(ТЕТРА-4-ПИРИДИЛ)- ПОРФИНЫ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ

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

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 12 II 1985

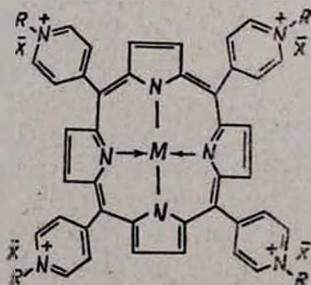
С целью изучения фармакологической активности мезо-замещенных порфиринов осуществлен синтез новых водорастворимых N-тетразамещенных мезо-(тетра-4-пиридил)порфинов и их металлопроизводных.

Рис. 3, табл. 1, библиографические ссылки 10.

Особенности структуры порфириновой молекулы, обуславливающие разнообразные физико-химические и биологические свойства, являются причиной конструирования на их основе технических и биологических катализаторов.

В последнее время большой интерес вызывают вопросы получения, изучения свойств и применения водорастворимых производных мезо-тетрапиридилпорфина как катализаторов окисления-восстановления в электрохимических процессах [1, 2], для фотохимического разложения воды [3, 4], а также использования их в качестве биологически активных веществ [5, 6].

Целью настоящей работы является синтез новых водорастворимых порфиринов и их металлокомплексов на основе мезо-(тетра-4-пиридил)-порфина (Т-4-Рур) с липофильными и гидрофильными остатками у пиридильных атомов азота для испытания их фармакологической активности.



R = CH₂CH₂OH; X = Cl, M = 2H (I)

R = CH₂CH₂Cl; X = Br, M = 2H (II), Co (III); Cu (IV), Ni (V), Zn (VI)

R = CH₂-; X = Cl, M = 2H (VII); Zn (VIII); Cu (IX)

Взаимодействием 80-кратного избытка этиленхлоргидрина с Т-4-Рур с количественным выходом получен мезо-(тетра-4-N-оксиэтилпиридил)порфин (I). Кипячением диметилформамидного раствора Т-4-Рур со 100-кратным избытком 1-хлор-2-бромэтана выделен мезо-(тетра-4-N-хлорэтилпиридил)порфин (II) (отсутствие Cl⁻ в присутствии Br⁻ подтверждено качественной фармакопейной реакцией на Cl⁻). Соответствующие металлопроизводные (III, VI) получены обработкой свободных порфиринов галогенидами металлов в воде. Интересно отметить, что реакция образования металлокомплексов меди протекает без нагревания и заканчивается в течение 5 мин, и очень медленно, в течение 3—4-часового кипячения идет образование никелевых производных (ход реакции контролируется спектрофотометрически). Как мезо-(тетра-4-N-бензилпиридил)порфин (VII), так и его металлопроизводные (VIII, IX) получены кипячением М-Т-4-Рур (M = 2H, Zn, Cu) со 100-кратным избытком бензилхлорида в ДМФА.

Все вышеуказанные порфирины и их металлокомплексы обладают хорошей растворимостью в воде при любом рН среды.

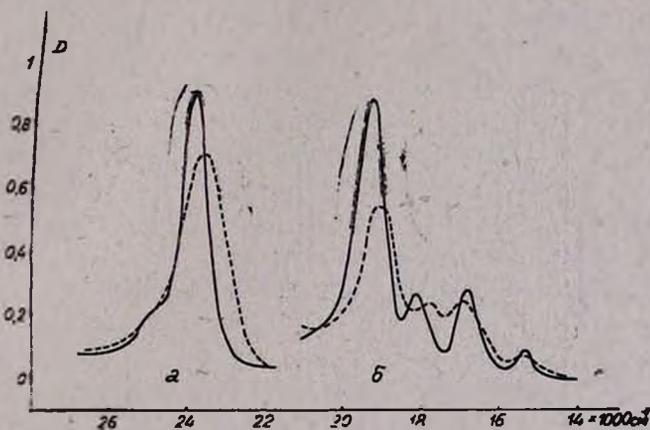


Рис. 1. Электронные спектры поглощения в области 350—700 нм — Т-4-Рур в CHCl₃. а) $c = 2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, б) $c = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $l = 1$ см --- I в H₂O а) $c = 4,7 \cdot 10^{-6}$ моль/л, б) $c = 4,7 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $l = 1$ см.

На рис. 1 приведены электронные спектры поглощения Т-4-Рур и I. Как видно, кватернизация атомов азота приводит к заметным изменениям спектра, проявляющимся в уширении полос поглощения и небольших сдвигах (до 8 нм) *тах* полос поглощения. Тем не менее, радикальных изменений спектра в смысле числа, положения и относительной интенсивности полос не наблюдается. Это говорит, с одной стороны, о незначительном сопряжении пиридилового остатка с порфириновым скелетом [7] и соответственно слабым влиянии положительного заряда на атоме азота на хромофорную систему, с другой—исключает

возможное алкилирование по внутренним (пиррольным и пирроленовым) атомам азота. Последнее, непосредственно затрагивая хромомформную систему порфиринового макроцикла, должно было привести к радикальным изменениям спектра, наблюдаемым, например, в случае протонированных форм безметалльных порфиринов [8, 9]. Здесь следует отметить, что в условиях, аналогичных проведенному синтезу, была предпринята попытка алкилирования 5, 10, 15, 20-тетрафенилпорфирина, структурного аналога Т-4-РуР, лишённого периферийных атомов азота. Она оказалась безуспешной—в результате реакции было выделено исходное соединение.

В пользу отсутствия алкилирования по внутренним атомам азота говорят и данные ИК спектроскопии. Полоса ν_{NH} , расположенная в Т-4-РуР при 3320 см^{-1} , в спектре I проявляется с неизменной частотой в виде бугорки на фоне широкой полосы ν_{OH} с тах при 3400 см^{-1} . К тому же, в ИК спектре отсутствует широкая структурированная полоса в области $2500\text{—}3200\text{ см}^{-1}$, характерная для группы $N^+—H$. В то же время имеются ИК спектральные свидетельства кватернизации пиридиловых остатков, проявляемые, прежде всего, появлением в области 1635 см^{-1} интенсивной полосы, отсутствующей в спектре Т-4-РуР. Согласно [10], она является смещенной в результате солеобразования полосой ν_{Ba} , располагающейся в свободном пиридине при 1578 см^{-1} и представляющей собой смешанное по форме колебание, включающее валентное ν_{CC} и плоское деформационное колебания ν_{CCH} .

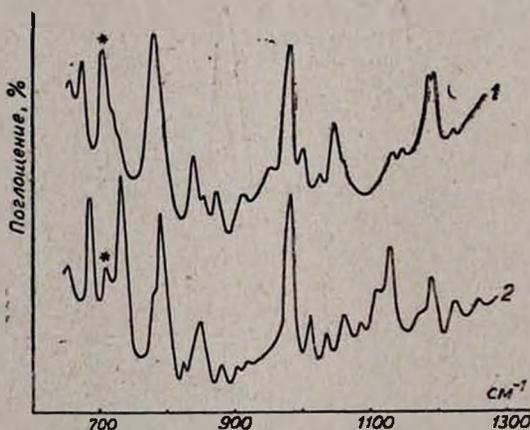


Рис. 2. ИК спектры в области $700\text{—}1300\text{ см}^{-1}$ образцов, диспергированных в вазелиновом масле. а) CuT-4-РуР, б) IX, * — полоса накладывается на полосу вазелинового масла.

В ИК спектрах синтезированных соединений наблюдаются также полосы в области $1300\text{—}1500$ и $2700\text{—}3000\text{ см}^{-1}$, отсутствующие в спектрах H_2 -Т-4-РуР и М-Т-4-РуР. Их разумно отнести к деформационным и валентным колебаниям алкильных групп. В ИК спектрах VII—IX наблюдаются также дополнительные полосы, характерные для бензильного остатка (рис. 2).

Характер изменения электронных спектров поглощения металлосодержащих порфиринов при кватернизации периферийных атомов азота такой же, как и у безметалльных (рис. 3). Наблюдаются незначительные смещения пиков полос поглощения и заметное их уширение, которые могут быть следствием межмолекулярных взаимодействий, а также изменения диэлектрической проницаемости среды (CHCl_3 и H_2O).

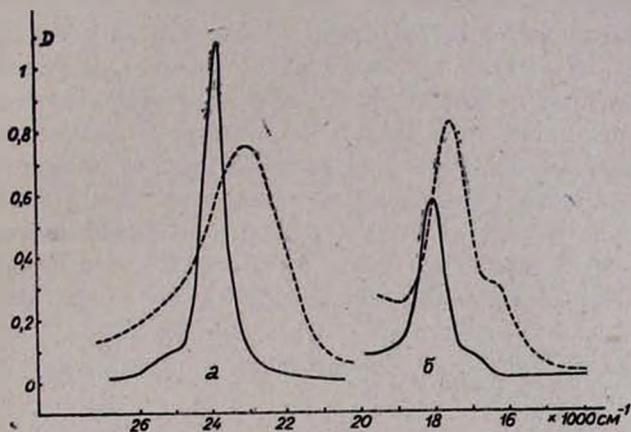


Рис. 3. Электронные спектры поглощения в области 350—700 нм — SiT-4-Py P в CHCl_3 , $c = 2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, а) $l = 0,1$ см, б) $l = 1$ см ---- IV в H_2O . $c = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, а) $l = 0,1$ см, б) $l = 1$ см:

Исследование фармакологических свойств синтезированных соединений показало, что мезо-(тетра-4-N-оксипиридил)порфин в опытах с использованием сокращающихся эксплантатов миокарда куриных эмбрионов 5—7-дневного развития в дозах 0,001—0,01—0,1 мг/мл вызывает зависимое от дозы уменьшение амплитуды сокращений и, вместе с тем, увеличение частоты, что говорит об изменении некоторых функций сердечной мышцы. Введение же атома металла в молекулу порфирина не оказывает существенного влияния на амплитуду и частоту сокращений миокарда.

Экспериментальная часть

ИК спектры образцов сняты на спектрофотометре UR-20 в виде таблеток с КВг, либо суспензии в вазелиновом масле. Ход реакции контролировался на спектрофотометре СФ-26, а электронные спектры в области 350—800 нм получены на спектрофотометре «Specord UV-Vis». В качестве растворителя использовалась дистиллированная вода.

Тетрахлорид мезо-(тетра-4-N-оксипиридил)порфина (I). Смесь 0,1 г (0,00016 моля) Т-4-Рур и 10 г (0,124 моля) этиленхлоргидрина кипятят 2 ч (ход реакции контролируется спектрофотометрически). Раствор фильтруют и выпаривают досуха в вакууме. Остаток кристаллизуют в эфире, промывают хлороформом (3×50 мл) и перекристаллизуют из смеси вода-этанол (1:10). Получают 0,15 г (99%) I. Найдено %: С 60,98; Н 4,91; N 11,90; Cl 14,70. $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4\text{Cl}_4$. Вычислено %: С 61,28; Н 4,89; N 11,91; Cl 15,11.

Тетрабромид мезо-(тетра-4-N-хлорэтилпиридил)порфина (II). Смесь 5 г (0,008 моля) Т-4-Рур, 500 мл ДМФА и 114,6 г (0,8 моля) 1-хлор-2-бромэтана кипятят 3 ч в токе азота. После охлаждения продукт отделяют фильтрованием, промывают эфиром, хлороформом и перекристаллизуют из смеси вода-пропанол (1 : 10). Получают 9,5 г (98%) II. Найдено %: С 48,01; Н 3,82; N 9,25. $C_{48}H_{12}N_8Cl_4Br_4$. Вычислено %: С 48,32; Н 3,52; N 9,40.

Металлокомплексы тетрабромида мезо-(тетра-4-N-хлорэтилпиридил)порфина (III—VI). 6 г (0,0064 моля) II растворяют в 500 мл дистиллированной воды, добавляют 0,013 моля соответствующего бромида металла и кипятят до исчезновения полосы свободного порфирина. Раствор упаривают досуха в вакууме. Остаток промывают ацетоном, эфиром и перекристаллизуют из смеси вода-ацетон (1 : 10).

Тетрахлорид мезо-(тетра-4-N-бензилпиридил)порфина и его металлопроизводные (VII—IX). 0,0015 моля соответствующего М-Т-4-Рур (М=2Н, Zn, Cu) растворяют в 200 мл ДМФА, добавляют 0,1 моля хлористого бензила и кипятят в токе азота 2 ч. После охлаждения реакционной смеси продукт отфильтровывают и кристаллизуют в эфире (табл.).

Таблица

Выход и элементный анализ соединений III—IX

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
	С	Н	Cl	N		С	Н	Cl	N	
III	45,81	2,90	—	8,63	$C_{48}H_{40}N_8Cl_4Br_4Co$	46,12	3,20	—	8,97	95
IV	44,52	2,90	—	8,71	$C_{48}H_{40}N_8Cl_4Br_4Cu$	45,95	3,19	—	8,93	95
V	45,85	2,80	—	8,77	$C_{48}H_{40}N_8Cl_4Br_4Ni$	46,13	3,20	—	8,97	95
VI	45,78	3,35	—	9,05	$C_{48}H_{40}N_8Cl_4Br_4Zn$	45,90	3,19	—	8,92	95
VII	72,38	4,95	12,85	9,80	$C_{68}H_{54}N_8Cl_4$	72,60	4,80	12,63	9,96	99
VIII	68,50	4,15	11,78	9,35	$C_{68}H_{52}N_8Cl_4Zn$	68,74	4,38	11,96	9,40	97
IX	68,60	4,15	11,75	9,20	$C_{68}H_{52}N_8Cl_4Cu$	68,83	4,39	11,98	9,45	97

ՆՈՐ N-SbSRUSbVԱԿԱՎԱՍՏ ՄԵԶՈ-(SbSRU-4-ՊԻՐԻԴԻԼ)-
ՊՈՐՖԻՆՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԵՏԱՂԱԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԸ

Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ, Ռ. Գ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Տ. Ս. ԿՈՒՐՏԻԿՅԱՆ,
Ռ. Գ. ԲՈՌՈՑՅԱՆ, Մ. Բ. ՕՐԴՅԱՆ

Մեզո-տեղակաված պորֆինների ղեղարանական ակտիվությունն ուսումնասիրելու նպատակով իրականացված է ջրում լուծելի նոր տետրատեղակաված մեզո-(տետրա-4-պիրիդիլ)պորֆինների և նրանց մետաղական ածանցյալների սինթեզը:

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.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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. Blobsteln, 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 Всесоюз. конф. по химии и биохимии порфиринов», Самарканд, 1982, стр. 42.
7. D. M. Collins, I. L. Hoard, J. Am. Chem. Soc., 17, 3761 (1970).
8. Г. П. Гуринович, А. Н. Севченко, К. Н. Солзвеев, 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, библиографические ссылки 8.

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

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