

УДК 547.979.733

Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський, М. Б. Галкін, Л. Г. Кладько,**О. В. Мазепа**

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,

Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів (ПНДЛІ-5),

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна.

E-mail: jvi@eurocom.od.ua

СИНТЕЗ МЕТАЛОКОМПЛЕКСІВ ВОДОРОЗЧИННИХ ДИХІНОЛІНІЛПОРФІРИНІВ – ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ

Конденсацією піролу з сумішшю *n*-масляного альдегіду та хінолін-3-карбальдегіду в пропіонової кислоти отримана суміш порфіринів з *n*-пропільними та 3-хінолінільними замісниками з якої виділені 5,15-ди(*n*-пропіл),10,20-ди(3-хінолініл)порфірин та 5,15-ди(*n*-пропіл),10,20-ди(3-хінолініл)порфірин. Взаємодією з солями заліза та марганцю в диметилформаміді отримані відповідні металокомплекси, які переведені в водорозчинну форму кватернізацією метиловим естером *n*-толуенсульфоїкислоти в нітрометані.

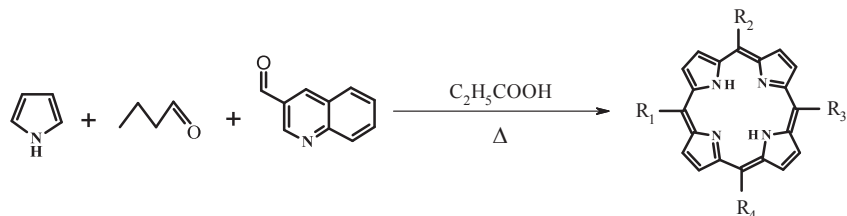
Ключові слова: хінолін, порфірин, металокомплекс, антимікробний агент

Широке розповсюдження дуже небезпечних інфекцій, які не піддаються лікуванню звичайними антибіотиками стимулює пошуки альтернативних методів знищення збудників таких хвороб. Серед найбільш перспективних методів боротьби з бактеріями, резистентними до дії антибіотиків навіть останніх поколінь, займає фотодинамічна інактивація. Значних успіхів в цьому напрямку досягли вчені Великобританії, які впроваджують в медичну практику засоби на підставі 5,15-дизаміщених порфіринових сполук [1-3]. Останні при опромінюванні світлом знищують шкідливі бактерії через механізм, що значно відрізняється від механізму дії антибіотиків навіть останніх поколінь та виключає швидке пристосування бактерій та виникнення їх резистентних штамів.

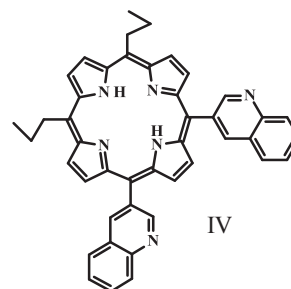
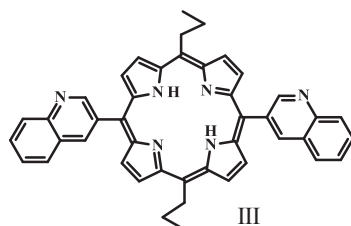
Відомо, що утворення металокомплексів порфіринів докорінним чином змінює їх властивості, тому продовжуючі власні дослідження мезо-заміщених порфіринів та їх похідних ми синтезували деякі металокомплекси амфіфільних дихінолінілпорфіринів для подальшого випробування їх антимікробної дії у відношенні штамів умовно патогенних бактерій.

Як і в нашій попередній роботі, ми знайшли що для синтезу порфіринів з *n*-пропільними та 3-хінолінільними замісниками у мезо-положеннях краще використовувати змішаноальдегідний варіант синтезу Ротмунда, ніж синтез у рівноважних умовах [4, 5].

Реакцію циклоконденсації піролу з сумішшю *n*-масляного альдегіду та хінолін-3-карбальдегіду [6] у співвідношенні 2:1:1 здійснювали протягом 1 год у киплячій пропіонової кислоти з додаванням 4% пропіонового ангідриду у якості слабкого дегідратуючого засобу. В результаті отримували суміш усіх 6-ти можливих мезо-заміщених порфіринів, а саме 5,10,15,20-тетра(*n*-пропіл)порфірину (I), 5-(*n*-пропіл)-10,15,20-три(3-хінолініл)порфірину (II), 5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфірину (III), 5,10-ди(*n*-пропіл)-15,20-ди(3-хінолініл)порфірину



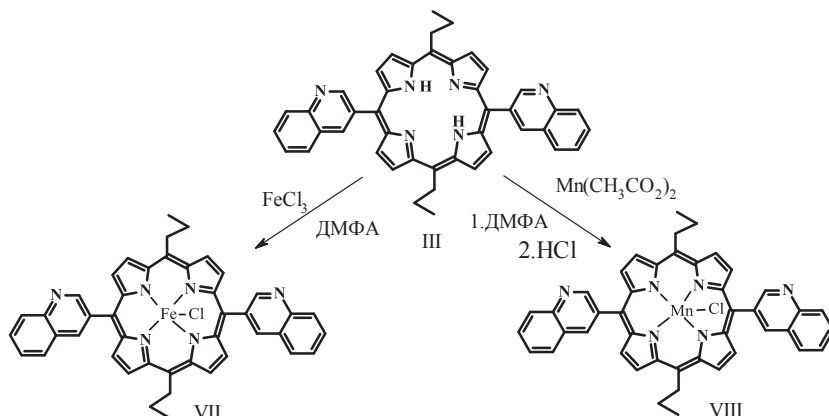
I. $R_1=R_2=R_3=R_4=n\text{-C}_3\text{H}_7$; II. $R_1=R_2=R_3=n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_4=3\text{-C}_9\text{H}_6\text{N}$; III. $R_1=R_3=n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2=R_4=3\text{-C}_9\text{H}_6\text{N}$;
 IV. $R_1=R_2=n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_3=R_4=3\text{-C}_9\text{H}_6\text{N}$; V. $R_1=n\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_2=R_3=R_4=3\text{-C}_9\text{H}_6\text{N}$; VI. $R_1=R_2=R_3=R_4=3\text{-C}_9\text{H}_6\text{N}$



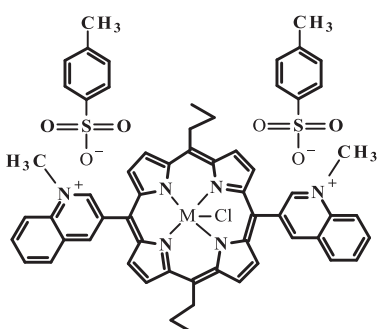
(IV), 5,10,15-три(*n*-пропіл)-20-(3-хінолініл)порфірину (V) та 5,10,15,20-тетра(3-хінолініл)порфірину (VI), які відділяли від смоли за допомогою хроматографії на оксиді алюмінію при використанні у якості елюенту хлороформу. Хроматографічна рухливість сполук (I) – (VI) на силікагелі при використанні суміші хлороформ-метанол, 50:1 досить відрізняється одна від одної і, тому, виділення з суміші порфіринів індивідуальних ди(*n*-пропіл)ди(3-хінолініл)порфіринів (III) та (IV) здійснювали саме таким чином. Вибір саме цих порфіринів для подальших досліджень зумовлений тим, що порфірини з двома гідрофільними групами виявляли найбільшу активність в дослідженнях англійських авторів [1, 2]. Обидва порфірина (III) та (IV), які отримали умовні назви «транс» та «цис»-ізомерів через розташування хінолінільних (або *n*-алкільних) замісників, відповідно, у протилежних або сусідніх *мезо*-положеннях були охарактеризовані комплексом фізико-хімічних методів аналізу. Так, обидві сполуки мали характерний електронний спектр з високоінтенсивною смугою *Soret* та 4 смугами меншої інтенсивності в видимій області, ідентичні молекулярні іони в мас-спектрах та ПМР-спектри, які дуже відрізнялись один від одного в характеристичній області сигналів β-пірольних протонів. Так, більш симетричний «транс»-ізомер (III) мав сигнали цих протонів у вигляді системи АВ, тоді як у «цис»-ізомеру (IV) вони проявлялися у вигляді системи АВ та двох синглетів.

Металокомплекси з залізом та марганцем ми отримували взаємодією вільної основи порфірину (III) з солями відповідних металів в киплячому диметилформаміді [7].

Електронні спектри металокомплексів (VII) та (VIII) суттєво відрізнялись від спектру вільної основи (III). Загальний гіпохромний ефект, гіпсохромний зсув смуги *Soret* та лише одна смуга поглинання у видимій області впливали на колір розчинів цих сполук в органічних розчинниках. Так, на відміну від червоно-фіолетового кольору розчину вільної основи (III) у хлороформі, розчини комплексів (VII, VIII) мали зеленувато-коричневий колір.



Водорозчинні форми металокомплексів порфіринів (IX, X) отримували кватернізацією периферійних атомів азоту хінолінільних *мезо*-замісників метиловим естером *n*-толуенсульфокислоти в киплячому нітрометані [8]. Широкі смуги поглинання в електронних спектрах сполук (XI, X) у їх водних розчинах можна пояснити асоціацією молекул барвників через сильну взаємодію заряджених часток.



IX. M = Fe X. M = Mn

Таким чином, в результаті проведеного дослідження отримані водорозчинні комплекси дихінолінілпорфіринів з залізом та марганцем які плануються дослідити на антимікробну активність у відношенні штамів умовно патогенних бактерій.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ПМР вимірювали на спектрометрі DPX-300 фірми «Brucker» з робочою частотою 300.13 МГц, внутрішній стандарт – ТМС, розчинник CDCl_3 . Мас-спектри FАВ записані на приборі VC 7070 EQ. Десорбцію іонів здійснювали пучком атомів ксенону з енергією 8 kV з матриці, яка є розчином сполуки, яка досліджується, у 3-нітробензиловому спирті. ТШХ здійснювали на платівках Silufol, система хлороформ-ацетон-метанол, 20:3:0.1. Хінолін-3-карбальдегід отримували за методикою, описаною в роботі [6].

Синтез порфіринів (I-VI). Суміш 3.71 мл (0.041 моль) масляного альдегіду, 6.56 г (0.041 моль) хінолін-3-карбальдегіду, 5.75 мл (0.083 моль) піролу, 10.6 мл (0.083 моль) пропіонової ангідриду та 345 мл пропіонової кислоти у колбі ем-

ністю 500 мл яка оздоблена мішалкою, зворотним холодильником та трубою для пропускання газу при постійному перемішуванні кип'ятили протягом 1 год під током аргону. Потім ток аргону припиняли, кип'ятили ще 1 год, замінювали зворотний холодильник на спадний, відганяли 300 мл пропіонової кислоти, додавали 250 мл води та при перемішуванні нейтралізували залишок пропіонової кислоти карбонатом натрію. Смолу, яка випадала, відфільтровували, промивали водою, сушили та екстрагували хлороформом (5 x 50 мл). Об'єднані хлороформні екстракти пропускали крізь шар Al_2O_3 (7 см), елюювали хлороформом, хлороформ відганяли досуха, додавали 200 мл толуену, 1 г (0.0041 моль) *орто*-хлоранілу та суміш кип'ятили 2 год. Толуен відганяли досуха, залишок екстрагували хлороформом (3 x 50 мл), пропускали розчин крізь шар Al_2O_3 (7 см), елюювали сумішшю хлороформ:метанол, 50:1. Розчинник відганяли, залишок, якій містив порфірини (I-VI) розчиняли у свіжому хлороформі та хроматографували на колонці з силікагелем (2.5 x 40 см), елюювали спочатку чистим хлороформом, потім сумішшю хлороформ:метанол, від 200:1 до 50:1.

5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфірин (III). Вимивали з колонки третім після порфіринів (I) та (II) сумішшю хлороформ:метанол, 50:1, кристалізували з суміші $CHCl_3:CH_3OH$, 1:5, вихід 0.560 г (4.17%). $R_f=0.33$, ЕСП в $CHCl_3$, λ_{max} (lg ϵ) 419 (4.97), 514 (3.74), 548 (3.52), 590 (3.36), 644 (3.48). Спектр ПМР δ м.д. 9.48 д (4H, β -пірол.), 9.31 с (2H, 2-хінолін.), 8.86 д (4H, β -пірол.), 8.64 м (4H, 5,6,8-хінолін.), 8.54 м (2H, 7-хінолін.), 8.48 м (2H, 4-хінолін.), 4.95 м (4H, α - CH_2), 2.56 м (4H, β - CH_2), 1.28 м (6H, CH_3), -2.58 ушир.с (2H, NH). M^+ , розраховане значення $m/z = 648,3001$, визначене значення $m/z = 648,2972$.

5,10-ди(*n*-пропіл)-15,20-ди(3-хінолініл)порфірин (IV). Вимивали з колонки слідом за порфірином (III), кристалізували з суміші $CHCl_3:CH_3OH$, 1:7, вихід 0.294 г (2.19%). $R_f=0.28$, ЕСП в $CHCl_3$, λ_{max} (lg ϵ) 422 (5.10), 514 (3.91), 547 (3.81), 585 (3.59), 646 (3.49). Спектр ПМР δ м.д. 9.61 д (2H, β -пірол.), 9.51 д (2H, β -пірол.), 9.22 д (2H, 2-хінолін.), 8.88 с (2H, 4-хінолін.), 8.75 с (2H, 5-хінолін.), 8.63 м (4H, β -пірол.), 8.47 м (2H, 7-хінолін.), 8.45 м (2H, 6-хінолін.), 8.39 м (2H, 8-хінолін.), 5.06 м (4H, α - CH_2), 2.53 м (4H, β - CH_2), 1.31 м (6H, CH_3), -2.58 ушир.с (2H, NH). M^+ , розраховане значення $m/z = 648,3001$, визначене значення $m/z = 648,3015$.

5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфіратоферум хлорид (V). Суміш 0.24 г (0.37 ммоль) порфірину (III), 1.5 г (9.0 ммоль) безводного $FeCl_3$ та 25 мл диметилформаміду кип'ятили протягом 30 хв зі зворотним холодильником, охолоджували та виливали у суміш 500 мл води та 25 мл концентрованої HCl . Кристали, що випадали, відфільтровували, сушили на повітрі, розчиняли в 25 мл хлороформу та вносили в колонку з силікагелем (2 x 15 см), вимивали сумішшю хлороформ-метанол, 25:1, розчинник упарювали до 5-7 мл та додавали 20 мл гексана. Комплекс (V), що випадав, відфільтровували, промивали гексаном та сушили 1 год при 60 °C. Вихід 0.218 г (79.7%). $R_f=0.23$, ЕСП в $CHCl_3$, λ_{max} (lg ϵ) 415 (4.70), 546 (3.57). M^+ , розраховане значення $m/z = 737.1883$, визначене значення $m/z = 737,1896$.

5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфіратоманган хлорид (VIII). Суміш 0.24 г (0.37 ммоль) порфірину (III), 0.38 г (1.5 ммоль) тетрагідрату ацетату марганцю та 25 мл диметилформаміду кип'ятили протягом 30 хв зі зворотним холодильником. Потім додавали 0.015 г (0.06 ммоль) ацетату марганцю, кип'ятили 15 хв та повторювали цю операцію ще 2 рази. Охолоджену реакційну суміш виливали в розчин 8 г хлориду натрію в 25 мл води, комплекс, що випадав, відфільтровували, промивали водою та сушили на повітрі. Продукт розчиняли в 100 мл

теплого метанолу та вилівали у суміш 50 мл води та 10 мл концентрованої HCl, через 10 хв обережно нейтралізували кислоту карбонатом кальцію, а продукт екстрагували хлороформом (3 x 25 мл), екстракт промивали водою (2 x 10 мл), упарювали до 15 мл, додавали 50 мл гептану та упарювали до початку кристалізації. Вихід 0.233 г (85.4%). $R_f=0.24$, ЕСП в $CHCl_3$, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ) 477 (4.60), 580 (3.41). M^+ , розраховане значення $m/z = 736.1914$, визначене значення $m/z = 736,1901$.

5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфінатоферум хлорид дитозилат (IX). Суміш 0.186 г (0.25 ммоль) залізного комплексу (VII), 0.235 г (1.26 ммоль) метилового естеру *para*-толуенсульфокислоти та 7 мл нітрометану кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год, потім розчинник відганяли при зниженому тиску на роторному випаровувачі. Продукт розчиняли в метанолі (~ 15 мл), додавали 30 мл толуену та відганяли метанол до початку кристалізації. Суміш охолоджували до кімнатної температури, кристали відфільтровували, промивали бенzenом та сушили при 80 °C протягом 1 год. Вихід 0.239 г (85.5%). ЕСП в H_2O , $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ) 416уш (4.51), 543уш (3.49).

5,15-ди(*n*-пропіл)-10,20-ди(3-хінолініл)порфінатоманган хлорид дитозилат (X). Суміш 0.215 г (0.29 ммоль) марганцевого комплексу (VIII), 0.272 г (1.46 ммоль) метилового естеру *para*-толуенсульфокислоти та 8 мл нітрометану кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год, потім розчинник відганяли при зниженому тиску на роторному випаровувачі. Продукт розчиняли в теплоту метанолі (~ 15-20 мл), додавали 40 мл толуена та відганяли метанол до початку кристалізації. Суміш охолоджували до кімнатної температури, кристали відфільтровували, промивали бенzenом та сушили при 80 °C протягом 1 год. Вихід 0.256 г (79%). ЕСП в H_2O воді, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ) 475уш (4.34), 576уш (3.37).

ЛІТЕРАТУРА

1. Farrell D.J., Robbins M., Rhys-Williams W., Love W.G. Investigation of the Potential for Mutational Resistance to XF-73, Retapamulin, Mupirocin, Fusidic Acid, Daptomycin, and Vancomycin in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates during a 55-Passage Study. *Antimicrob. Agents Chemoter.* -2011. – Vol. 55, N 3. – P.1177-1181. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01285-10>
2. Love W.G., Rhys-Williams W., Brundish D. Uses of porphyrin compounds // US Patent 7977474 B2. – Int. Cl. C07D 487/22, A61K 31/40, 31/44, A61B 5/055. – Date of Patent. 12.07.2011.
3. www.destinypharma.com
4. Водзінський С.В., Кладько Л.Г., Мазена О.В., Галкін Б.М., Ішков Ю.В. Синтез дихінолінілпорфіринів як потенційних антибактеріальних агентів // Укр. хім. журнал. – 2016. – Т. 82, № 6. – С. 118-122.
5. Богатский А.В., Жилина З.И., Водзинский С.В., Захарова Р.М. Порфирины и их производные. VI. Синтез и свойства поверхностно-активных мезо-замещенных порфиринов // Журн. органич. химии. – 1989. – Т. 21, № 3. – С. 649-654.
6. Zymalkowski F., Tinapp P. Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3) // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1966. – Vol. 699. – P. 98-106. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19666990110>
7. Adler A.D., Longo F.R., Kampas F., Kim J. On the preparation of metalloporphyrins // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1970. – Vol. 32, N 7. – P. 2443-2445. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(70\)80535-8](https://doi.org/10.1016/0022-1902(70)80535-8)
8. Водзинский С.В., Жилина З.И., Андронати С.А. Способ получения тетратозильной соли мезо-тетракис-(*N*-метил-4-пиридил)порфирина // А.с. СССР № 1541211. – МПК C07D 487/22. – Оpubл. 07.02.1990.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2017

УДК 547.979.733

**Ю. В. Ишков С. В. Водзинский, Н. Б. Галкин, Л. Г. Кладько,
А. В. Мазепа**

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных препара-
тов (ПНИЛ-5), ул. Дворянская, 2, Одеса, 65082, Украина. E-mail: jvi@eurocom.od.ua

СИНТЕЗ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ДИХИНОЛИНИЛПОРФИРИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ

Конденсацией пиррола со смесью *n*-масляного альдегида и хинолин-3-карбальдегида в пропионовой кислоте получена смесь порфиринов с *n*-пропильными и 3-хинолинильными заместителями из которой выделены 5,15-ди(*n*-пропил),10,20-ди(3-хинолинил)порфирин та 5,15-ди(*n*-пропил),10,20-ди(3-хинолинил)порфирин. Взаимодействием с солями железа и марганца в диметилформамаиде получены соответствующие металлокомплексы, которые переведены в водорастворимую форму кватернизацией метиловым эфиром *p*-толуолсульфокислоты в нитрометане.

Ключевые слова: хинолин, порфирин, металлокомплекс, антимикробный агент

Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskii, M. B. Galkin, L. G. Kladko, O. V. Mazepa

I.I. Mechnikov Odessa National University,
Research Laboratory for Drug Design (PNIL-5),
Ukraine, Odessa, 65082, Dvorjanskaja Str., 2
E-mail: jvi@eurocom.od.ua

SYNTHESIS OF METALLOCOMPLEXES OF WATER SOLUBLE BISQUINOLINYLPORPHYRINS AS POTENTIAL ANTIMICROBIAL AGENTS

At present, extensive research is being carried out on the phenomenon of resistance of microbes to antibiotics, including the newest of them. Among the most promising drug candidates for treatment such superbugs is derivatives of 5,15-disubstituted water-soluble porphyrins developed and patented by Destiny Pharma, UK. Here, we continued of our investigation of quinolinylporphyrins and report about synthesis 5,15-(*n*-propyl),10,20-(3-quinolinyl) porphyrin and 5,10-(*n*-propyl),15,20-(3-quinolinyl)porphyrin which were synthesized by interaction of pyrrole with mixture of *n*-butyraldehyde and quinolin-3-carbaldehyde in propionic acid with 4% propionic anhydride as weak dehydrating agent. These porphyrins was isolated and purified from neutralized reaction mixture by column chromatography on alumina and silica gel. Iron (III) and manganese (III) complexes of these porphyrins was obtained by refluxing in DMF free bases with FeCl₃ and Mn(CH₃CO₂), respectively. The metalloporphyrins was converted in water-soluble forms, which are more convenient for microbiological experiments, by quaternization of nitrogen atom of quinolinyl meso-substituents by methyl-paratoluenesulfonate in refluxing nitromethane. Key compounds were characterized by the methods of mass spectrometry, UV and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Key words: porphyrin, quinolin, metallocomplex, antibacterial agent

REFERENCES

1. Farrell D.J., Robbins M., Rhys-Williams W., Love W.G. *Investigation of the Potential for Mutational Resistance to XF-73, Retapamulin, Mupirocin, Fusidic Acid, Daptomycin, and Vancomycin in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates during a 55-Passage Study. Antimicrob. Agents Chemoter.* 2011. vol. 55, no 3, pp. 1177-1181. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01285-10>
2. Love W.G., Rhys-Williams W., Brundish D. *Uses of porphyrin compounds.* US Patent 7977474 B2. Int. Cl. C07D 487/22, A61K 31/40, 31/44, A61B 5/055. publ. 12.07.2011.
3. www.destinypharma.com
4. Vodzinskii S.V., Kladko L.G., Mazepa A.V., Galkin B.N., Ishkov Yu.V. *Sintez dikhinolinilporfirinov kak potencialnikh antibakterialnikh agentov.* Ukrainiskij khimicheskij zhurnal. 2016, vol. 82, no 6, pp. 118-122. (in Ukrainian)
5. Bogatskii A.V., Zhilina Z.I., Vodzinskii S.V., Zakharova R.M. *Porfiriny i ih proizvodnye. VI. Sintez i svoistva poverkhnostno-aktivnykh mezo-zameschshenykh porfirinov.* Russ. J. Org. Chem., 1989, vol. 21, no 3, pp. 649-654. (in Russian).
6. Zymalkowski F., Tinapp P. *Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3).* Justus Liebigs Ann. Chem., 1966, vol. 699, pp. 98-106. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19666990110>
7. Adler A.D., Longo F.R., Kampas F., Kim J. *On the preparation of metalloporphyrins.* J. Inorg. Nucl. Chem, 1970, vol. 32, no 7, pp. 2443-2445. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(70\)80535-8](https://doi.org/10.1016/0022-1902(70)80535-8)
8. Vodzinskii S.V., Zhilina Z.I., Andronati S.A. *Sposob poluchenija tetratozil'noj soli meso-tetrakis-(N-methyl-4-pyridyl)porfirina.* [The method for obtaining tetratosyl salt of meso-tetrakis(N-methyl-4-pyridyl)porphyrin] Patent USSR 1541211. – C07D 487/22. – Opubl. 07.02.1990. (in Russian)