

Е. Л. Гаврилова, М. Н. Сайфутдинова, Р. И. Тарасова

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС ПО ТИПУ «ГОСТЬ-ХОЗЯИН» НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И НЕЙРОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА КАПАХ

Ключевые слова: каликс[4]резорцин, гидразид фосфорилуксусной кислоты, комплекс по типу «гость-хозяин», нейротропная активность.

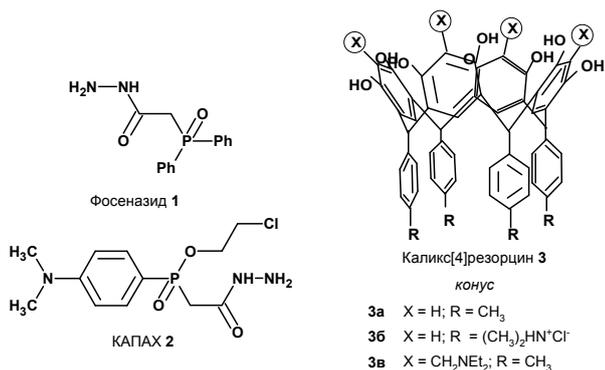
Синтезирован молекулярный комплекс на базе каликс[4]резорцина, несущего *p*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы и КАПАХа – (2-[4-(диметиламино)фенил]-[(2-хлорэтокси)фосфорил]ацетогидразида). Структура комплекса исследовалась методами ЯМР, ИК, УФ спектроскопии, состав подтверждался данными элементного анализа.

Keywords: calix[4]resorcin, phosphorylactic acid hydrazide, «host-guest» complex, neurotrophic activity.

The molecular complex «host-guest» type was synthesized on the base of calix[4]resorcin bearing *p*-tolyl radical on the low rim of molecular and САПАХ – (2-[4-(dimethylamino)phenyl]-[(2-chloroethoxy)]acetohydrazide). The structure of the complex was studied by the methods of NMR, IR, UV spectroscopy, the composition was proved by elemental analysis.

На кафедре органической химии Казанского государственного технологического университета с 60-х гг. XX века под руководством профессора А.И. Разумова систематически исследовались производные фосфорилированных карбоновых кислот, положившие начало нейротропным средствам на основе этих соединений. Одними из наиболее интересных представителей этого ряда оказались фосеназид **1** ([2-(дифенилфосфорил)ацетогидразид]) и КАПАХ **2** (2-[4-(диметиламино)фенил]-[(2-хлорэтокси) фосфорил]ацетогидразид). Фосеназид рекомендован для широкого клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства, и, кроме того, обладает ноотропным и антидепрессивным действием. КАПАХ на стадии экспериментального изучения проявил свойства нейропротектора и способность улучшать память, что свидетельствует о перспективности его использования в качестве ноотропа с антидепрессивным компонентом [1, 2].

С целью разработки способов адресной доставки нейротропных препаратов в центральную нервную систему (ЦНС) нами предлагается метод инкапсулирования гидразидов фосфорилуксусных кислот (ГФУК) с помощью каликсрезорциновой матрицы. Ранее [3-5] нами были опубликованы работы по синтезу молекулярных комплексов «гость-хозяин» на базе каликс[4]резорцинов **3а-в** в конформации конус и фосеназида **1** и его хлоргидрата. В данной работе приводятся данные по синтезу молекулярного комплекса по типу «гость-хозяин» для каликс[4]резорцина **3а** и КАПАХа **2**.



При взаимодействии спиртового раствора каликс[4]резорцина **3а** и КАПАХа **2** было выделено соединение **4** с резонансным сигналом ядра фосфора в области 37.45 м.д. Данные элементного анализа свидетельствуют, что в комплексе **4** соотношение КАПАХа и каликс[4]резорцина 1:1.

С целью изучения характера взаимодействия процесс комплексообразования КАПАХа **2** и каликс[4]резорцина **3а** исследовался методом УФ спектроскопии. Записывали УФ спектры полученных растворов при длине волны 281 нм, в которой наблюдается максимум поглощения, обусловленный электронными переходами в ароматическом кольце заместителя при атоме фосфора [6].

На графике зависимости оптической плотности *A* от концентрации *c* КАПАХа (рис. 1, II) отсутствует линейность.

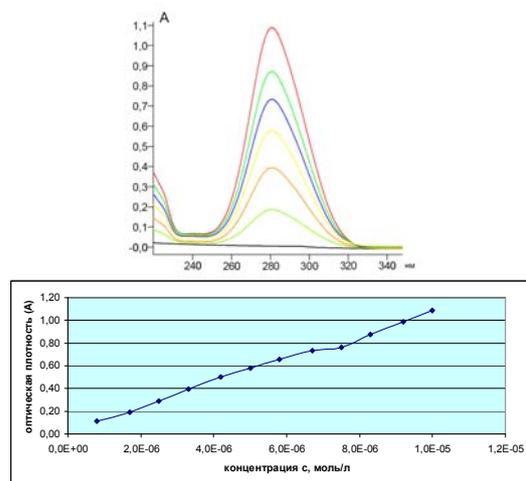


Рис. 1 – УФ спектр (I) и график зависимости оптической плотности *A* от концентрации *c* КАПАХа **2** в этаноле (II)

УФ спектр раствора КАПАХа с каликс[4]резорцином **3а** (рис. 2, I), записанный при длине волны 281 нм, не отличается от УФ спектра несвязанного КАПАХа. Следовательно, нет оснований говорить о комплексах с переносом заряда. Однако, симбатность зависимостей оптической плот-

ности от концентрации КАПАХа с каликс[4]резорцином **3a** и свободного КАПАХа указывает на процесс комплексообразования, который, по всей видимости, обусловлен водородным связыванием между «хозяином» и «гостем» (рис. 2, II).

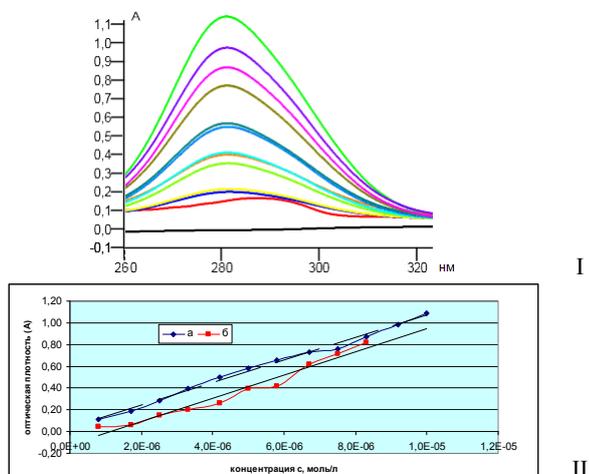


Рис. 2 – УФ спектр (I) и график зависимости оптической плотности *A* от концентрации *c* (II): а) исходного КАПАХа **2** в этаноле; б) КАПАХа **2** с каликс[4]резорцином **3a** в этаноле

По литературным данным [6] в ИК спектрах валентные колебания $\nu_{C=O}$ КАПАХа проявляются в области 1685 см^{-1} , валентные колебания $\nu_{P=O}$ представлены двумя полосами поглощения в области 1190 и 1215 см^{-1} .

При сравнении ИК спектра КАПАХа с ИК спектром комплекса **4** (рис. 3) наблюдается изменение в областях, относящихся к характеристическим полосам поглощения ($\nu_{C=O}$ и $\nu_{P=O}$), а именно происходит их смещение в низкочастотную область. Изменения характеристических полос приведены в табл. 1. Данный факт указывает, что комплексообразование осуществляется с участием карбонильной и фосфорильной групп КАПАХа.

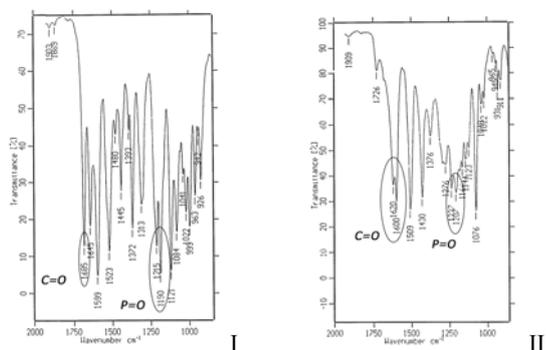


Рис. 3 – Фрагменты ИК спектров КАПАХа **2** (I) и комплекса **4** (II) в области $1000\text{--}2000\text{ см}^{-1}$

Сравнение ИК спектров каликс[4]резорцина **3a** и комплекса **4** в области $3250\text{--}3750\text{ см}^{-1}$ (рис. 4) обнаруживает изменение характера полосы поглощения гидроксильных групп резорцинольных колец, что говорит в пользу участия этих групп в процессе водородного связывания.

Таблица 1 – Спектральные и аналитические данные КАПАХа и соединения **4**

Соед.	$\nu_{C=O}$	$\nu_{P=O}$	δ^{31P} , м.д. (ДМСО)			
КАПАХ	1685	1190 1250	38.52			
4	1620	1160 1207	37.45			
Элементный анализ						
Соед.	N, %		P, %		Cl, %	
	Вычислено	Найдено	Вычислено	Найдено	Вычислено	Найдено
КАПАХ	13.20	13.20	9.70	9.68	11.10	11.13
4	3.60	3.62	2.66	2.62	3.06	3.10

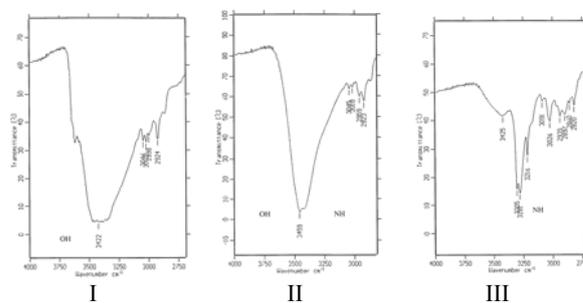


Рис. 4 – Фрагменты ИК спектров каликс[4]резорцина **3a** (а), комплекса **4** (б) и КАПАХа **2** (в) в области $3250\text{--}3750\text{ см}^{-1}$

Предполагаемый структурный фрагмент комплекса **4** приведен на схеме 1.

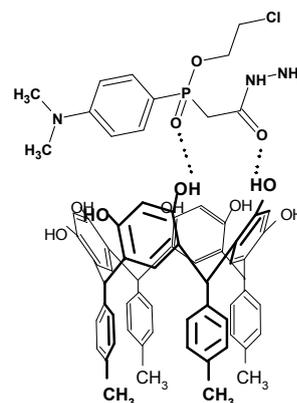


Схема 1 – Предполагаемый структурный фрагмент комплекса **4**

Молекулярный комплекс **4** прошел фармакологическое исследование в Казанском государственном медицинском университете на кафедре фармакологии фармацевтического факультета (выполнено Пашиной И.П.).

Скрининг нейротропной активности соединения **4** указывает на то, что КАПАХ в комплексах проявляет большую нейротропную активность по сравнению с индивидуальной субстанцией.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Tesla-100 и Bruker MSL-400 с рабочей частотой 400 МГц.

Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе Bruker MSL-400 (с рабочей частотой 166.93 МГц) относительно внешнего стандарта – 85% H_3PO_4 .

ИК спектры записаны на Фурье – спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400 – 4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr.

УФ спектры в записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в области 400-220 cm^{-1} (использованы кюветы из кварца толщиной 1.0 см).

Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Voetius».

*Соединение 4 – комплекс по типу «гость – хозяин»
КАПАХа 2 с каликс[4]резорцином 3a*

К раствору 0.50 г (0.6 ммоль) каликс[4]резорцина 3a в 500 мл этанола при перемешивании добавляли по каплям 70 % этанольный раствор 0.19 г (0.6 ммоль) КАПАХа 2. Реакционную смесь выдерживали 12 часов при температуре 70 $^{\circ}\text{C}$, затем 24 часа при комнатной температуре. Раствор концентрировали в вакууме (10 мм рт. ст.), выпав-

ший осадок отфильтровали. Продукт подвергали трехкратной перекристаллизации из этанола, сушили в вакууме масляного насоса над P_2O_5 до постоянного веса. Выделили 0.62 г (90 %) соединения 4 в виде светло-коричневого порошка. $T_{\text{пл}}$ 170 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^{31}P ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), (δ , м.д.) 37.45. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 1160, 1207 (P=O); 1509, 1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$); 1620 ($\text{C}=\text{O}$); 3459 (NH,OH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO} - d_6$), (δ , м.д.): 2.24 (с, 12H, $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$); 3.05 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.10 (д, 2H, PCH_2); 3.80 (т, 2H, CH_2Cl); 4.13 (м, 2H, POCH_2); 5.60 (с, 4H, CH); 6.20 (с, 4H, $m-\text{CH}_{\text{аром}} \text{C}_6\text{H}_2$); 6.63 (уш. д, $o-\text{CH}_{\text{аром}} \text{C}_6\text{H}_4$); 6.70 (уш. д, 4H, $m-\text{CH}_{\text{аром}} \text{C}_6\text{H}_2$); 7.57 (м, 4H, PC_6H_4); 8.60 (уш.с, 8H, OH). Найдено (%): Cl 3.10; N 3.62; P 2.62. $\text{C}_{68}\text{H}_{63}\text{ClO}_{11}\text{N}_3\text{P}$. Вычислено (%): Cl 3.06; N 3.60; P 2.66.

Литература

1. Р.И. Тарасова, *Журн. общ. химии*, **67**(9), 1483 – 1496 (1997)
2. I. Semina, *Phosphorus, Sulfur et Silicon*, **144 – 146**, 753 – 756 (1999)
3. М.Н. Сайфутдинова, *Вестник Казанского технологического университета*, **7**, 294 – 299 (2010)
4. Н.И. Шаталова, *Вестник Казанского технологического университета*, **8**, 28 – 34 (2011)
5. М.Н. Сайфутдинова, *Вестник Казанского технологического университета*, **11**, 127 – 130 (2011)
6. Р.И. Тарасова, *ХФЖ*, **41**(2), 11 – 14 (2007)

© Е. Л. Гаврилова – д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, gavrilovala_elena_@mail.ru; М. Н. Сайфутдинова – канд. хим. наук, асс каф. органической химии КНИТУ; Р. И. Тарасова – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. каф. органической химии КНИТУ.