

Е. Л. Гаврилова, М. Н. Сайфутдинова, Я. С. Кочергин,
Л. А. Мушлайкина

НОВЫЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНЫ, ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫЕ АМИНОКИСЛОТАМИ

Ключевые слова: каликс[4]резорцин, аминокислоты, биологическая активность.

Синтезированы новые аминотетраметилированные каликс[4]резорцины на базе каликс[4]резорцина, несущего метильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, в конформации конус с аминокислотами (глицин, D,L-аланин и D,L-валин).

Keywords: calix[4]resorcin, amino acids, the biological activity.

Novel aminomethylated calix[4]resorcinols based on calix[4]resorcin, bearing methyl radical at the bottom «rim» of the molecule, in the cone conformation with amino acids (glycine, D, L-alanin and D, L-valine) were synthesized.

Исследование синтеза, структуры и превращений макроциклических полостных систем является одним из базовых направлений развития современной органической химии [1]. Такое положение обусловлено необходимостью расширения набора сложных каркасных архитектур, выявления общих закономерностей их устойчивости, реакционной способности и молекулярного узнавания, а также развития дизайна оригинальных функционализированных производных, представляющих интерес в качестве биорегуляторов, новых типов катализаторов, селективных сорбентов молекул и ионов, сенсоров и других рецепторных систем. Каликс[4]резорцины занимают особое место в ряду полостных систем ввиду легкости их синтеза, заметной растворимости и преимущественной конформационной однородности.

Особый интерес представляют азотсодержащие каликс[4]резорцины, в частности аминотетраметилированные. Введение аминных и алкиламинных групп может способствовать созданию дополнительных центров связывания, что может оказать существенное влияние на биологическую активность.

С этой точки зрения введение в каликсрезорциновую матрицу остатков аминокислот представляется весьма перспективным. Ранее в нашей лаборатории исследовалась возможность функционализации каликс[4]резорцинов, несущих ароматический фрагмент на нижнем «ободу» молекулы, аминокислотами и их производными [2].

Новые аминотетраметилированные каликс[4]резорцины 2–4 были получены по реакции Манниха каликс[4]резорцина 1, несущего метильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, в конформации конус с аминокислотами (глицин, D,L-аланин и D,L-валин) (рис.1) [3].

Преимущество каликс[4]резорцина 1 перед его предшественниками, несущими ароматический фрагмент на нижнем «ободу» молекулы, заключается в лучшей растворимости, что позволяет провести реакцию аминотетраметилирования в более мягких условиях.

В каликс[4]резорцинах 2–4 аминокислотный фрагмент представляет собой цвиттер-ионную структуру, характерную для

аминокислот. В ИК спектрах аминотетраметилированных каликс[4]резорцинов 2–4 наблюдается интенсивная полоса поглощения в области $2400 - 3000 \text{ см}^{-1}$, характерной для валентных колебаний группы NH_2^+ [2]. Сигнал метиленовых протонов фрагмента $\text{C}_{\text{ар}}-\text{CH}_2-\text{N}$ соединений 2–4 проявляется в виде синглета

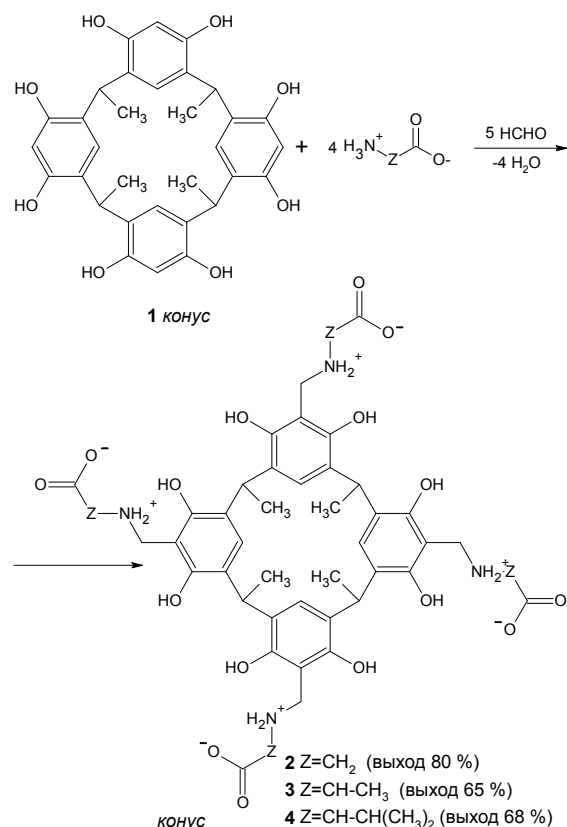


Рис. 1 – Схема синтеза каликс[4]резорцинов 2–4

в области 3.75 м.д., 4.20 м.д., 3.62 м.д., соответственно. Каликс[4]резорцины 2–4 не растворяются в воде и ограничено растворимы в органических растворителях.

Для каликс[4]резорцинов 2–4 проведен расчет потенциальной биологической активности (таблица) с помощью компьютерной программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training). Биологическая активность описывается в PASS C&T качественным образом («да» / «нет»). Выдаваемые результаты

прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей наличия (P_a) и отсутствия каждой активности (P_i), имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

Таблица 1 - Виды потенциальной биологической активности соединений 2-4

Pa for Activity	Pi for Activity	Possible activities
Соединение 2		
0.917	0.023	Transferase stimulant
0.765	0.038	Antiseborrheic
0.752	0.032	Phosphatase inhibitor
0.661	0.047	Hypercholesterolemic
0.657	0.051	Fibrinolytic
Соединение 3		
0.792	0.030	Antiseborrheic
0.757	0.010	Proteasome ATPase inhibitor
0.700	0.035	Chloride channel antagonist
0.693	0.046	Phosphatase inhibitor
0.663	0.078	Transferase inhibitor
Соединение 4		
0.809	0.026	Antiseborrheic
0.710	0.042	Phosphatase inhibitor
0.646	0.012	Insulin growth factor agonist
0.567	0.077	Nerve growth factor agonist
0.562	0.136	Antimetastatic
0.533	0.121	Hypercholesterolemic

Расчеты показали, что функционализированные аминокислотными фрагментами каликс[4]резорцины 2-4 не проявляют токсического действия и могут проявлять биологическую активность в следующих областях: антигерпесная, антисеборейная, ингибирование трансаминазы и фосфатазы, в качестве нейропротектора, антивирусного средства, фибринолитика, успокоительного средства и др.

Экспериментальная часть

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

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

Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius».

4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси-5,11,17,23-тетра(1-карбоксилат-1-изопропил) аммонийметил-2,8,14,20-тетраметилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27), 15,17,19(26),21,23-додекаен 2 (изомер *конус*).

К раствору 5.00 г (9 ммоль) каликс[4]резорцина 1 в 200 мл смеси бензола и этанола (соотношение 1:1 по объему) последовательно добавляли при перемешивании 2.70 г (36 ммоль) глицина, растворенного в воде, и 1.35 г (45 ммоль) 40 % водного раствора формальдегида. Реакционную смесь выдерживали 20 часов при кипении, затем охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали свежеперегнанным этиловым спиртом, сушили в вакууме масляного насоса до постоянного веса. Выделено 6.40 г (80 %) соединения 2 в виде бежевого порошка. Т. пл. 228 $^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), (δ , м.д.): 1.7 (д, 12H, CH-CH_3); 3.75 (с, 16H, CH_2N); 4.5 (к, 4H, CH); 6.32 (с, 4H, *м*- $\text{CH}_{\text{ар}}$ C_6H). ИК спектр (ν , см^{-1}): 1629 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 2966-3193 (NH_2^+), 3393 (OH). Найдено (%): N 6.50. $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{16}$. Вычислено (%): N 6.38.

4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси-5,11,17,23-тетра(1-карбоксилат-1-метил) аммонийметил-2,8,14,20-тетраметилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен 3 (изомер *конус*).

Из 5.00 г (9 ммоль) каликс[4]резорцина 1, 1.35 г (45 ммоль) 40 % водного формальдегида и 3.20 г (36 ммоль) D,L-аланина в условиях аналогичных синтезу соединения 2, выделили соединение 3 в виде бежевого порошка. Выход соединения 3 5.50 г (65 %). Т. пл. 219 $^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), (δ , м.д.): 1.30 (д, 12H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}=7.0$ Гц); 1.8 (д, 12H, CH-CH_3); 3.50 (уш. м., 4H, CHN); 3.88 (с, 8H, $\text{C}_{\text{ар}}\text{-CH}_2\text{N}$); 4.6 (к, 4H, CH); 6.30 (с, 4H, *м*- $\text{CH}_{\text{ар}}$ C_6H). ИК спектр (ν , см^{-1}): 1623 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$), 2968-3251 (NH_2^+), 3430 (OH). Найдено (%): N 5.95. $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{16}$. Вычислено (%): N 5.91.

4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси-5,11,17,23-тетра(1-карбоксилат-1-изопропил) аммонийметил-2,8,14,20-тетраметилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27), 15,17,19(26),21,23-додекаен 4 (изомер *конус*).

Из 5.00 г (9 ммоль) каликс[4]резорцина 1, 1.35 г (45 ммоль) 40 % водного формальдегида и 4.20 г (36 ммоль) D,L-валина в условиях аналогичных синтезу соединения 2, выделили соединение 4 в виде бежевого порошка. Выход соединения 4 6.50 г (68 %). Т. пл. 250 $^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), (δ , м.д.): 0.83 (дд, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}=6.85$ Гц); 1.75 (д, 12H, CH-CH_3); 3.30 (уш. м., 4H, CHN); 3.62 (с, 8H, $\text{C}_{\text{ар}}\text{-CH}_2\text{N}$); 4.55 (к, 4H, CH); 6.20 (с, 4H, *м*- $\text{CH}_{\text{ар}}$ C_6H). ИК спектр (ν , см^{-1}): 1621 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$),

2968-3230 (NH_2^+), 3394 (ОН). Найдено (%): N 5.30.
 $\text{C}_{56}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{16}$. Вычислено (%): N 5.28.

Литература

1. В.К. Джайн, П.Х. Канайя, *Успехи химии*, **80**, 1, 77 – 106 (2011)

2. Н.И. Шаталова, Е.Л. Гаврилова, Н.А. Сидоров, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, Е.А. Красильникова, А.И. Коновалов, *ЖОХ*, **79**, 7, 1137 – 1141 (2009)
3. М.Н. Сайфутдинова. Дисс. канд. хим. наук, ФГБОУ ВПО «КНИТУ», Казань, 2012, 169 с

© **Е. Л. Гаврилова** – д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, gavrilova_elena_@mail.ru; **М. Н. Сайфутдинова** – канд. хим. наук, асс той же кафедры; **Я. С. Кочергин** – асп. той же кафедры; **Л. А. Мушлайкина** – магистрант ФЭМИ ИХТИ КНИТУ.

© **E. L. Gavrilova** - Prof. the department of the organic chemistry, KNITU, gavrilova_elena_@mail.ru; **M. N. Saifutdinova** - associate professor department of the organic chemistry, KNRTU; **Ya. S. Kochergin** - department of the organic chemistry, KNRTU; **L. A. Mushlaikina** - department of the organic chemistry, KNRTU.