

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 А от концентрации с КАПАХа (рис. 1, II) отсутствует линейность. I II Рис. 1 – УФ спектр (I) и график зависимости оптической плотности А от концентрации с 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 плотности от концентрации КАПАХа с каликс[4]резорцином 3а и свободного КАПАХа указывает на процесс комплексообразования, который, по всей видимости, обусловлен водородным связыванием между «хозяином» и «гостем» (рис. 2, II). I II Рис. 2 – УФ спектр (I) и график зависимости оптической плотности А от концентрации с (II): а) исходного КАПАХа 2 в этаноле; б) КАПАХа 2 с каликс[4]резорцином 3а в этаноле По

литературным данным [6] в ИК спектрах валентные колебания $\nu\text{C}=\text{O}$ КАПАХа проявляются в области 1685 см⁻¹, валентные колебания $\nu\text{P}=\text{O}$ 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 ($\nu\text{C}=\text{O}$ и $\nu\text{P}=\text{O}$), 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. I II Рис. 3 – Фрагменты ИК спектров КАПАХа 2 (I) и комплекса 4 (II) в области 1000-2000 см⁻¹ Сравнение ИК спектров каликс[4]резорцина 3а и комплекса 4 в области 3250-3750 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.	$\nu\text{C}=\text{O}$	$\nu\text{P}=\text{O}$	δ	^{31}P , м.д. (ДМСО)	КАПАХ	1685	1190	1250	38.52	4	1620	1160	1207	37.45	Элементный анализ Соед.	Вычислено, %	Найдено, %	Вычислено, %	Найдено, %	Вычислено, %	Найдено, %	N	N	P	P	Cl	Cl
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	I II III	Рис. 4												

– Фрагменты ИК спектров каликс[4]резорцина 3а (а), комплекса 4 (б) и КАПАХа 2 (в) в области 3250-3750 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 проявляют 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 ³¹P регистрировали на приборе Bruker MSL-400 (с рабочей частотой 166.93 МГц) относительно внешнего стандарта – 85% H₃PO₄. ИК спектры записаны на Фурье – спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400 - 4000 см⁻¹. Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr. УФ спектры записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в области 400-220 см⁻¹ (использованы кюветы из кварца толщиной 1.0 см). Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius». Соединение 4 – комплекс по типу «гость – хозяин» КАПАХа 2 с каликс[4]резорцином 3а К раствору 0.50 г (0.6 ммоль) каликс[4]резорцина 3а 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°C, затем 24 часа при комнатной температуре. Раствор концентрировали в вакууме (10 мм рт. ст.), выпавший осадок отфильтровали. Продукт подвергали

трехкратной перекристаллизации из этанола, сушили в вакууме масляного насоса над P₂O₅ до постоянного веса. Выделили 0.62 г (90 %) соединения 4 в виде светло-коричневого порошка. Тпл 1700С. Спектр ЯМР ³¹P ((CD₃)₂SO), (δ, м.д.) 37.45. ИК спектр (ν, см⁻¹): 1160, 1207 (P=O); 1509, 1600 (C=CAr); 1620 (C=O); 3459 (NH,OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО - d₆), (δ, м.д.): 2.24 (с, 12H, Са_{аром}-CH₃); 3.05 (с, 6H, N(CH₃)₂); 3.10 (д, 2H, PCH₂); 3.80 (т, 2H, CH₂Cl); 4.13 (м, 2H, POCH₂); 5.60 (с, 4H, CH); 6.20 (с, 4H, м-CH_{аром} C₆H₂); 6.63 (уш. д, о-CH_{аром} C₆H₄); 6.70 (уш. д, 4H, м-CH_{аром}, C₆H₂); 7.57 (м, 4H, PC₆H₄); 8.60 (уш.с, 8H, OH). Найдено (%): Cl 3.10; N 3.62; P 2.62. C₆₈H₆₃ClO₁₁N₃P. Вычислено (%):Cl 3.06; N 3.60; P 2.66.