

СТРУКТУРА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА ПО ТИПУ «ГОСТЬ – ХОЗЯИН» НА БАЗЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОСЕНАЗИД

Сайфутдинова М.Н.

ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия, e-mail: shipova-marija@rambler.ru

Рассматривается взаимодействие каликс[4]резорцина, несущего *p*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы, с лекарственным препаратом фосеназид, относящимся к классу гидразидов фосфорилуксусных кислот. Фармакологические исследования синтезированного молекулярного комплекса показали, что он обладает более выраженной ноотропной и психотропной активностью по сравнению с исходной субстанцией.

Ключевые слова: каликс[4]резорцин, фосеназид, комплексообразование по типу «гость – хозяин», порошковая дифрактография, УФ-спектрометрия, фармакологическая активность.

STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE HOST-GUEST COMPLEX ON THE BASE OF CALYX[4]RESORCINOL AND FOSENAZID AS A DRUG

Saifutdinova M.N.

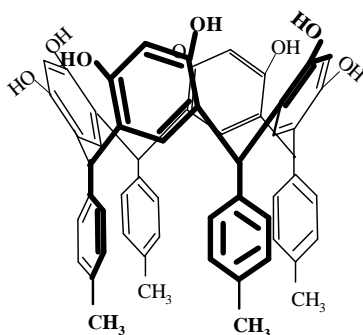
Kazan State Technological University, Kazan, Russia, e-mail: shipova-marija@rambler.ru

Interaction between calyx[4]resorcinol, bearing *p*-tolyl radical on the lower rim of molecule, and fosenazid (derivative of phosphorilacetic acid hydrazide) as a drug was studied. It was found that pharmacological activity (nootropic and psychotropic) of a synthesised molecular complex is much bigger in comparison with an original drug substance.

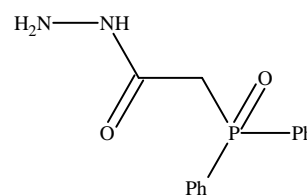
Keywords: calix[4]resorcinol, fosenazid, host-guest complexation, X-ray diffraction data, UV spectroscopy, pharmacological activity.

Улучшение адресной доставки лекарственных веществ молекулам-мишеням с целью повышения эффективности и избирательности действия лекарства и снижения его токсичности для организма является одним из перспективных направлений, стоящих перед современной наукой. Одним из решений этой проблемы является использование нанокапсул, способных к самовключению лекарственных препаратов. Строительными блоками для построения нанокапсул могут быть различные супрамолекулярные системы, в частности каликс[4]резорцины. Каликс[4]резорцины – макроциклические тетрамеры, отличающиеся простотой получения и возможностью дальнейшей функционализации. Использование для построения нанокапсул функционализированных каликс[4]резорцинов с их уникальными способностями образования комплексов включения «гость – хозяин» может дать принципиально новый толчок в развитии направленного транспорта лекарственных средств клетке-мишени [5].

В данной публикации представлены результаты взаимодействия по типу «гость – хозяин» каликс[4]резорцина (1) с фосеназидом (2) ([2-(дифенилфосфорил)ацетогидразид]) [3], разрешенным к применению в практической медицине как «дневной транквилизатор» и средство для лечения алкоголизма:



Каликс[4]резорцин 1
конформация конус



Фосеназид 2

Найдено, что каликс[4]резорцин (1) взаимодействует с фосеназидом (2) по типу «гость – хозяин», приводя к образованию молекулярного комплекса. Процесс комплексообразования изучался для следующих соотношений реагентов: 1:1, 1:2, 1:3 и 1:4. При проведении реакции в соотношении 1:1 выделить индивидуального продукта не удалось. В остальных случаях, вне зависимости от соотношения исходных реагентов, выделяли молекулярный не растворимый в воде комплекс (3) состава каликс[4]резорцин (1) – фосеназид (2) – 1:2.

В ЯМР ^{31}P спектре соединения (3) резонансный сигнал фосфора смещается в область сильных полей по сравнению с сигналом фосеназида (2) ($\delta^{31}\text{P}=30,49$) и проявляется при 26,02 м.д. В ПМР-спектре сигналы, относящиеся к каликс[4]резорцину, не претерпевают каких-либо существенных изменений. Сигналы метиленовых протонов группы PCH_2

смещаются в область слабых полей на 0,33 м.д. Протоны фенильных колец фенилфосфорильной группы претерпевают сильнополюсный сдвиг на 0,24 м.д., что, по-видимому, свидетельствует о нахождении протонов фенильных колец фенилфосфорильной группы в области экранирования ароматических колец каликс[4]резорцина. В ИК-спектре соединения (3) по сравнению с исходными соединениями (1, 2) происходят существенные изменения. Практически полностью исчезают полосы поглощения, характерные для валентных колебаний связи $C = C(Ar)$ фосеназида. По-видимому, исчезновение сигналов связано с расположением бензольных колец фосеназида внутри полости каликс[4]резорцина, что приводит к π - π взаимодействию ароматических колец «гостя» и «хозяина». Полоса поглощения, характерная для колебаний группы $C = O$, смещается на 8 см^{-1} и становится менее интенсивной. Сильно уменьшается интенсивность полосы поглощения, соответствующей колебанию группы $P = O$.

Совокупность полученных данных позволяет предположить, что фосеназид входит в полость каликс[4]резорцина дифенилфосфорильным фрагментом.

Для подтверждения факта комплексообразования было проведено сравнительное исследование методами порошковой дифрактографии и УФ-спектromетрии каликс[4]резорцина (1), фосеназида (2) и комплекса (3), полученного при взаимодействии каликс[4]резорцина (1) и фосеназида (2) в соотношении 1:2 (рисунки 1, 2).

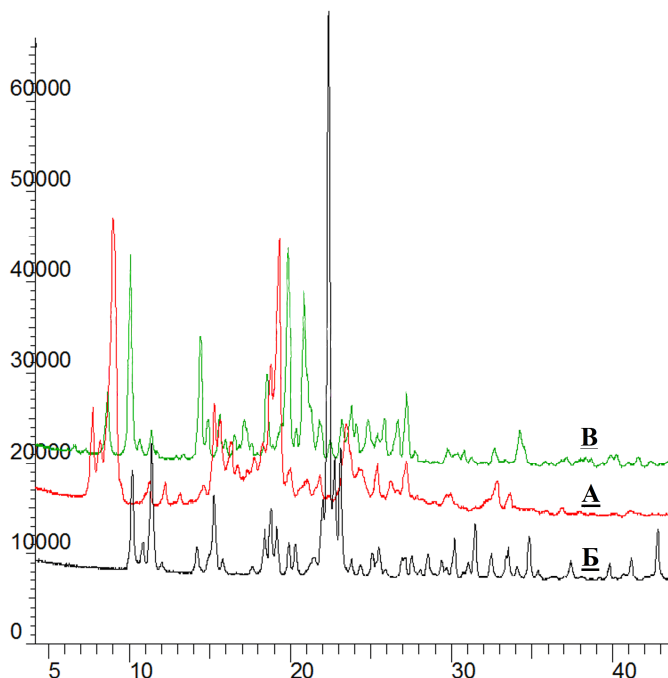


Рис. 1. Экспериментальные дифрактограммы для исследованных образцов: А – каликс[4]резорцин (1); Б – фосеназид (2); В – соединение (3) (1:2)

Для чистого фосеназида (2) (кривая **Б**) характерно наличие на дифрактограмме отчетливых пиков, соответствующих этой кристаллической фазе, с наиболее интенсивным интерференционным пиком в области углов рассеяния 2θ 22–23°. Для образца чистого каликс[4]резорцина (1) (кривая **А**) наиболее интенсивный интерференционный пик наблюдается в угловом диапазоне 8–9°. На дифрактограммах всех исследованных образцов наблюдаются хорошо выраженные (хотя и уширенные) рефлексы, характерные для упорядоченных кристаллических структур, в которых реализуется дальний порядок. Для предполагаемого комплекса (3) (кривая **В**) наблюдается дифрактограмма, отличающаяся как по числу, так и положению интерференционных пиков от таковых для чистых компонентов. Таким образом, анализ совокупности полученных данных свидетельствует о том, что продукт механохимического активирования смеси фосеназида (2) и каликс[4]резорцина (1) приводит не только к гомогенному распределению обеих компонент в массе (о чем свидетельствует отсутствие интерференционных пиков, характерных для чистых компонент), но и образованию нового кристаллического продукта, что указывает на факт образования их комплекса.

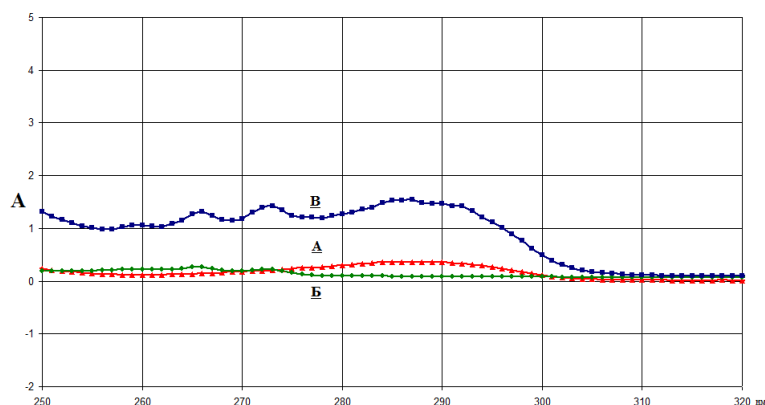


Рис. 2. УФ-спектры исследованных образцов: А – каликс[4]резорцин (1); Б – фосеназид (2); В – соединение (3) (1:2)

В УФ-спектре комплекса (3) наблюдаются существенные изменения по сравнению со спектрами исходных соединений. Три максимума в области 265–285 нм, по-видимому, свидетельствуют об эффективном взаимодействии каликс[4]резорцина (1) с фосеназидом (2).

Соединение (3) было исследовано на фармакологическую активность в Казанском государственном медицинском университете на кафедре фармакологии фармацевтического факультета. Результаты испытаний показали: соединение (3) является не токсичным.

С целью изучения влияния соединения (3) на центральную нервную систему (ЦНС) было проведено исследование на: 1) способность улучшать процессы обучения (ноотропная активность); 2) двигательную и исследовательскую реакцию (ориентировочная активность); 3) анксиолитическую активность (психотропное действие) [1].

Препараты вводили в виде взвесей на 2%-ной крахмальной слизи внутривентриально за 40 минут до начала опыта в следующих дозах: каликс[4]резорцин (1) – 500 мг/кг, фосеназид (2) – 500 мг/кг и комплекс (3) – 500 мг/кг. В качестве контрольной группы использовали 2%-ный крахмальный раствор слизи. Результаты тестирования комплексов 4, 5 представлены на схемах 1–3. Результаты тестирования комплекса (3) представлены на рисунках 3–5.

Скрининг ноотропной активности (рис. 3) указывает на то, что соединение (3) максимально приводит к увеличению латентного периода захода животного в темный отсек по сравнению с контрольной группой.

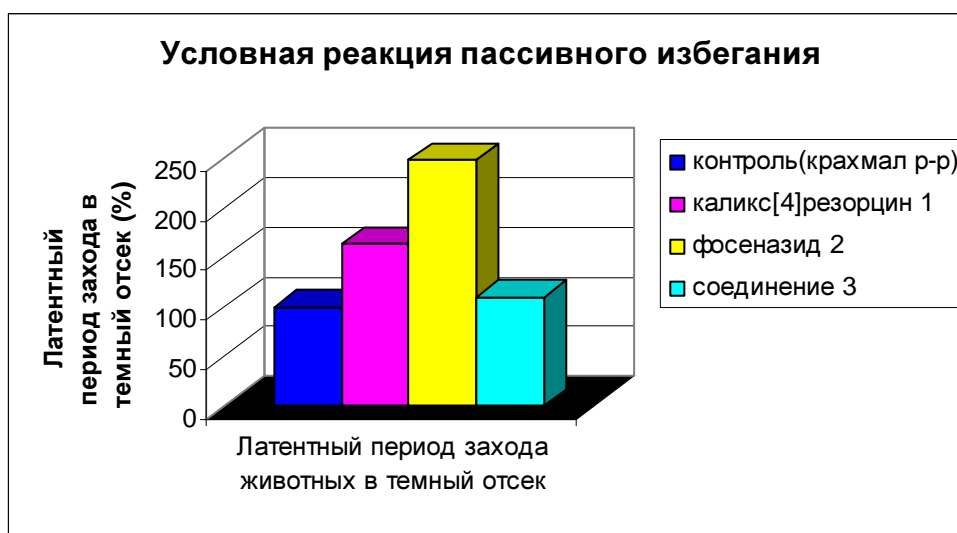


Рис. 3. УРПИ

По результатам *ориентировочной реакции* (рис. 4) установлено, что соединение (3) вызывает в исследуемой дозе более выраженное угнетение исследовательской и двигательной реакции у мышей по сравнению с исходной субстанцией (фосеназидом).

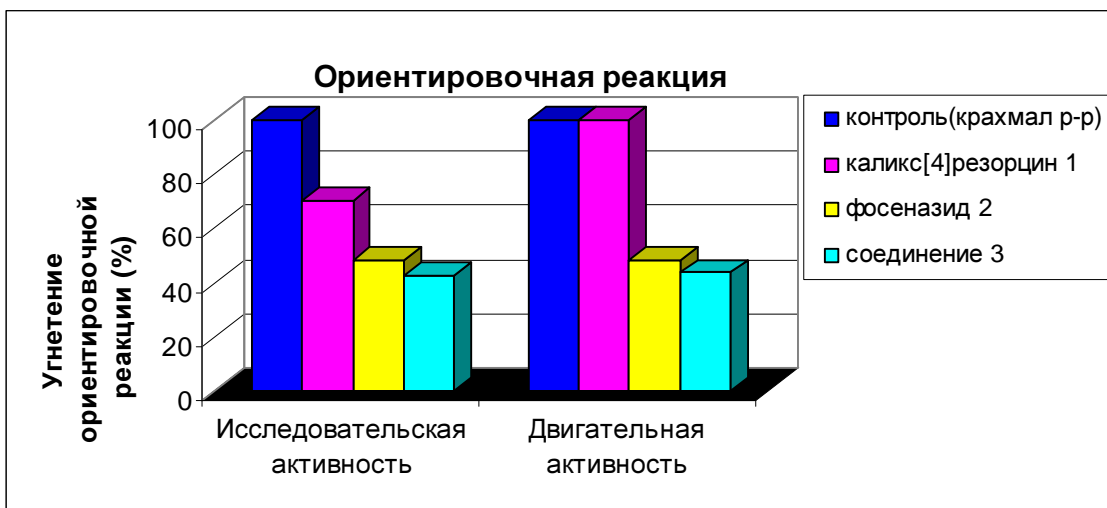


Рис. 4. Ориентировочная реакция

Скрининг анксиолитической активности (рис. 5) показал, что соединение (3) обладает большей психотропной (анксиолитической) активностью по сравнению с фосеназидом.

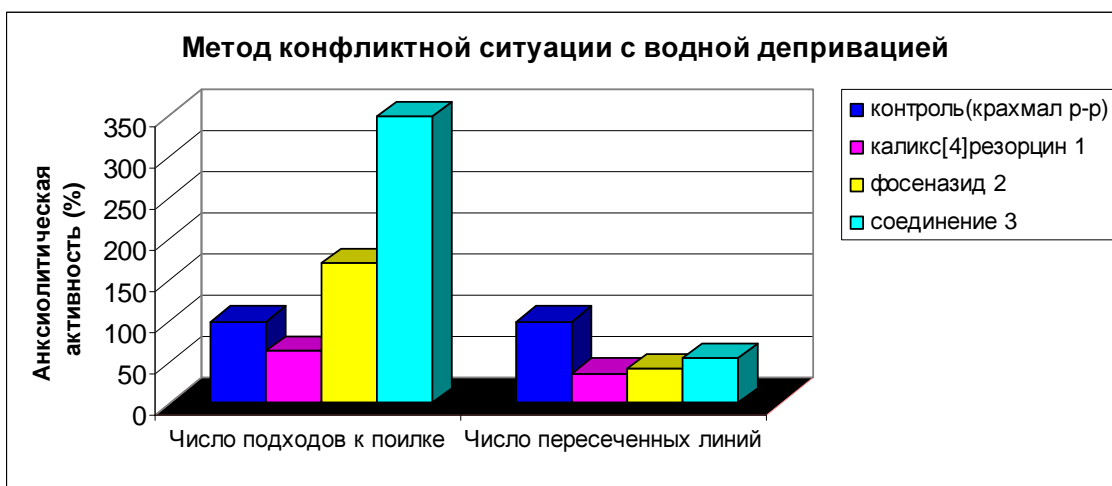


Рис. 5. Анксиолитическая активность

Таким образом, впервые исследовано взаимодействие гидразида фосфорилуксусной кислоты, используемого в качестве лекарственного средства, с каликс[4]резорцином, несущим *n*-толильный радикал по нижнему «ободу» молекулы. Показано, что взаимодействие осуществляется по типу «гость – хозяин». Фармакологические исследования синтезированного молекулярного комплекса показали, что он обладает более выраженной ноотропной и психотропной активностью по сравнению с исходной субстанцией.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Tesla – 100, Bruker MSL-400 и Avance 600 (с рабочей частотой 400 МГц и 600 МГц, соответственно). Концентрация анализируемых растворов составляла 3–5%. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе Bruker MSL-400 (с рабочей частотой 166.93 МГц) относительно внешнего стандарта – 85%-ной 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. Порошковые дифрактограммы получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано Cu K_α излучение (λ 1.54063 Å), монохроматизированное изогнутым германиевым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV, 40 mA. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом. Электронные спектры поглощения комплекса (3) записаны на спектрометре UV-Vis Lambda 35 в области 320–250 nm (использованы кюветы из кварца толщиной 1,0 см). Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius.

Синтез 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24-октагидрокси-2, 8, 14, 20-тетраakis (4-метил) фенилпентацикло [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-додэкаен (1) – изомер конус был получен по методике [4].

Синтез [2-(дифенилфосфорил)ацетогидразид] (2) описан в работе [2].

Комплекс «гость – хозяин» (3) каликс[4]резорцина с фосеназидом

К раствору 0,0029 моль каликс[4]резорцина (1) в 960 мл EtOH при температуре 78 °C и перемешивании добавляли 0,0058 моль фосеназида (2) в 50 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 78 °C и оставляли при комнатной температуре в течение суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме водоструйного насоса, выпавший осадок отфильтровали и подвергали двукратной перекристаллизации из EtOH (50 мл × 2). Выделенный бежево-розовый порошок сушили в вакууме масляного насоса (3 часа, 80–90 °C, 0,4 мм рт. ст.) до постоянного веса. Выделено 2,68 г (70,95%) комплекса (3) с температурой плавления 220 °C.

Элементный анализ

Найдено, %: C 72,04; H 5,02; N 4,05; P 4,25; $\text{C}_{84}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_2$. Вычислено, %: C 72,20; H 5,59; N 4,01; P 4,44. Спектр ЯМР ^{31}P ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), (δ , м.д.): 26,02. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), (δ , м.д.): 2,49 с (12H, $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$), 3,68 д (4H, PCH_2), 5,10 с (4H–CH), 6,10 с

(4H, o-C₆H₂), 6,23 д (4H, m-C₆H₂), 6,55 д (4H, m-CH_{аром}, C₆H₄), 6,75 д (4H, o-CH_{аром}, C₆H₄), 7,40 м (20H, P(Ar)₂), 8,50 с (8H, OH). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 1185 (P=O), 1510,1614 (C=C_{ар.}), 1661 (C=O), 3253 – 3385 уш (NH, NH₂), 3447 (OH).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-64832.2010.3

Список литературы

1. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. – Л. : Наука, 1986. – 174 с.
2. Одностадийный способ получения гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты (гидифена) / А.И. Разумов, Р.И. Тарасова, А.С. Михеева [и др.] // Журн. прикл. химии. – 1983. – Т. 54. – № 2 – С. 342–344.
3. Тарасова Р.И. Биологически активные производные фосфорилированных карбоновых кислот / Р.И. Тарасова, В.В. Москва // Журн. общ. хим. – 1997. – Т. 67. – № 9. – С. 1483–1496.
4. Structural conformers of symmetry substituted resorcin[4]arenes / S. Miao, R.D. Adams, D.-S. Guo, Q.-F. Zhang // Journal of Molecular Structure. – 2003. – V. 659. – P. 119–128.
5. Ravi Kumar, M. N. V. Handbook of Particulate Drug Delivery. 2-Volume Set. – American Scientific Publishers, 2008. – P. 750.

Рецензенты:

Ишмаева Э.А., д.х.н., профессор, в.н.с., НИЛ элементоорганических соединений (ЭОС), Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань.

Бурилов А.Р., д.х.н., профессор, зав. лабораторией ЭОС, учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, г. Казань.

Работа получена 08.09.2011