

Синтез похідного *n*-трет-бутилкалікс[4]арену, що містить залишки ¹⁴C-оцтової кислоти

О.О. Алексеева, О.П. Лук'яненко, Н.В. Шнейдер, М.Я. Головенко*

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

Резюме. Синтезовано 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-ди[аміноетокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен і на його основі 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс(¹⁴C-метилкарбоніламідо)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен, визначено їх структуру (¹H ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія), радіохімічну чистоту (95 %) і радіоактивність (54226 імп/хв/мг сполуки).

Ключові слова: калікс[4]арен, модифікований ¹⁴C-оцтовою кислотою.

Вступ. Розробка інноваційного лікарського засобу є мультидисциплінарним процесом створення нового (оригінального) терапевтичного агента з максимально корисними і безпечними властивостями. Її реалізація забезпечується двома взаємопов'язаними стадіями — конструюванням і впровадженням [1].

Останнім часом для вирішення цих завдань великого значення набувають фундаментальні дослідження, які стосуються як хімічних (теоретична, фізична, органічна і фізико-органічна хімія), так і медико-біологічних проблем. Успіхи молекулярної біології і генетики, біохімії, біофізики і фізіології стали істотними чинниками в розвитку фармакології. Дійсно, відкриття нових ендогенних лігандів, вторинних передавачів, пресинаптичних рецепторів, розробка методів дослідження функцій іонних каналів, успіхи генної інженерії відіграли вирішальну роль у конструюванні нових лікарських засобів.

Стратегія пошуку лікарських препаратів (особливо *in silico*) залежить від накопичених

знань про відомі препарати, їх мішені і механізми.

Нині особлива увага під час конструювання і розробки лікарських засобів приділяється тестам ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion), що характеризують взаємодію препарату з організмом: всмоктування, розподіл, метаболізм та елімінація [2]. Це пояснюється тим, що на частку зазначених показників припадає більш ніж 40 % невдач, тоді як ефективність, точність і комерційні причини становлять відповідно 30, 21 і 8 % [3].

Зазначене вище повною мірою стосується класу сполук, які отримали назву каліксарени. Серед них знайдено перспективні сполуки, що мають іонофорні, мембранотропні, антитромботичні, антивірусні властивості тощо [4]. На жаль, для всіх їх відсутні відомості, які характеризують ADME — складову, що затримує їх упровадження в практику. Це пояснюється відсутністю належного аналітичного методу (досить чутливого і специфічного) для визначення концентрації сполуки в біологічному матеріалі, на чому і базуються тести ADME. Найефективнішим, на нашу думку, є поєднання радіохроматографії та мас-спектрометрії. А звідси виникає необхідність синтезу каліксарену, що містить радіоактивний ізотоп.

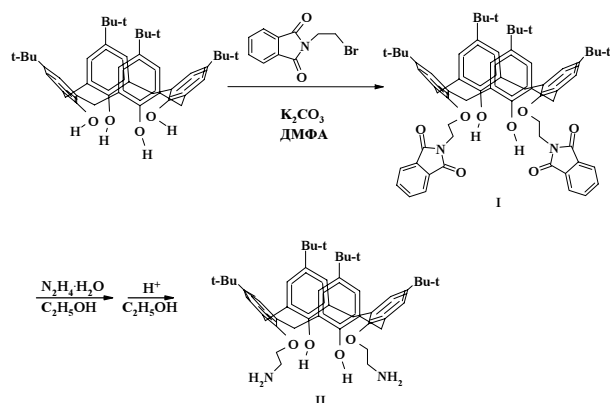
Мета цієї роботи полягає в одержанні

* Corresponding author.

Tel./fax: +38048-7662393

E-mail address: n.golovenko@gmail.com

Схема 1



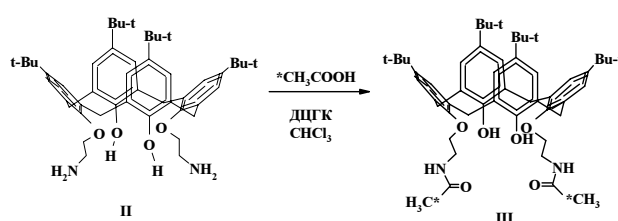
5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴C-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арену, визначенні його радіохімічної чистоти й відносної радіоактивності.

Результати й обговорення. Існує декілька методів синтезу похідних каліксаренів, які містять амідні фрагменти, розташовані по нижньому вінцю макроциклу: взаємодія хлоркарбоміметоксикаліксаренів з амінами, ацилювання амінів метоксикарбонілметокси-заміщеними каліксаренами й отримання амідних похідних у присутності дициклогексилкарбодиміду (ДЦГК) [5-8]. Вибір карбодимідного методу обумовлений декількома факторами, а саме: високим виходом, простотою виділення та очистки цільових продуктів. Цей метод також не є чутливим до присутності вологи у використуваних розчинниках [9].

Синтез 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴C-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арену проводять у два етапи: одержання аміноетоксизаміщеного каліксарену і наступне ацилювання аміногрупи, розташованої по нижньому вінцю макроциклу, ¹⁴C-оцтовою кислотою в присутності ДЦГК.

У літературі описано спосіб одержання діаміноетокси-похідних *n*-трет-бутилкалікс[4]арену, заснований на взаємодії останнього із бромацетонітрилом у присутності карбонату калію в умовах, що ведуть до утворення диамінованих сполук, із наступним відновленням нітрильної групи алюмогідридом літію [10]. Нами розроблено метод, який дає змогу отримувати 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-ди(аміноетокси)-26,28-дигідроксикалікс[4]арен

Схема 2



(II) через проміжну сполуку — 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[2-(2-ізоіндол-1,3-діон)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен (I) (схема 1).

Синтез 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴C-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арену (III) проведено за схемою 2 з допомогою карбодимідного методу.

Експериментальна частина. Перебіг реакції та чистоту сполуки (у т.ч. й радіохімічну) контролювали методом ТШХ на пластинках «Silufol-254» (SiO₂) у системі розчинників етилацетат:бензол:етанол (1:1:0,1).

Спектри ¹H ЯМР реєстрували на приладі «Varian VXR-300» (300 МГц) для ~10 % розчинів у відповідному розчиннику, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри отримано за допомогою методу FAB на мас-спектрометрі «VG 70-70EQ» із використанням пучка атомів Хе з енергією 8 кV. ІЧ-спектри записано на приладі «FTIR-8400S Shimadzu».

Синтез 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[2-(2-ізоіндол-1,3-діон)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арену (I). У круглодонну трьохгорлу колбу зі зворотним холодильником, механічною мішалкою та отвором для введення аргону вносили 0,74 г (1 мМоль) тетра-трет-бутилкалікс[4]арену, 0,61 г (2,4 мМоль) β-бромоетилфталіміду, 0,32 г (2,2 мМоль) K₂CO₃ у 15 см³ ДМФА_(сух). Реакційну суміш перемішували за температури 65 °С протягом 80 год. Після закінчення реакції суміш охолоджували, неорганічний осад відфільтровували, розчинник випарювали на роторному випарнику. Сухий залишок розчиняли у 100 см³ CHCl₃, розчин промивали послідовно водою, 10 % HCl і знову водою. Органічну фазу випарювали на роторному випарнику. Сирий продукт очищали кристалізацією із пропанолу-2.

Синтез 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-

25,27-ди(аміноетокси)-26,28-дигідрокси-калікс[4]арену (II). У круглодонну трьохгорлу колбу зі зворотним холодильником і механічною мішалкою вносили 1 г (1,006 мМоль) сполуки I, 0,5 г (0,5 см³, 10,06 мМоль) 60 % гідразин гідрату в 20 см³ етилового спирту. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 2-3 год. Після її охолодження розчинник випарювали на роторному випарнику. Сухий залишок розчиняли у 100 см³ СНСl₃, розчин промивали декілька разів водою. Органічну фазу випарювали на роторному випарнику. Сухий залишок розчиняли у 30 см³ етилового спирту, додавали 0,4 г (4 мМоль) НСl_{конт.}, реакційну суміш кип'ятили протягом 1,5-2 год. Після охолодження осад, який випав, відфільтровували, промивали декілька разів водою, сирий продукт очищали кристалізацією в системі метанол:вода (2:1).

Синтез 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴С-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арену (III). У плоскодонну колбу додавали ДЦГК наважкою 0,093 г (0,4 мМоль), 0,023 см³ (0,4 мМоль) ¹⁴СН₃СООН і 5 см³ СНСl₃, перемішували на магнітній мішалці протягом 5 хв, після чого вносили 0,15 г (0,2 мМоль) каліксарену (II) у 10 см³ СНСl₃. За ходом реакції спостерігали з допомогою методу тонкошарової хроматографії, після закінчення реакції (1,5 год) осад (дициклогексиліосечовину) відфільтровували, хлороформний розчин промивали декілька разів дистильованою водою, розчинник випарювали на роторному випарнику, сирий продукт очищали кристалізацією із системи метанол:вода (1:1). Отриманий продукт висушували в сушильній шафі за температури 100 °С від слідів вологи.

Індивідуальність і структуру синтезованої сполуки визначали методом ТШХ (R_f=0,6) у системі етилацетат:бензол:етанол (1:1:0,1) методами ІЧ- і ¹Н ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Дані ІЧ-, ¹Н ЯМР- і мас-спектрів I-III.

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-

біс[2-(2-ізоіндол-1,3-діон)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен (I): вихід 60 %, T_{пл} 245-247 °С, m/z 995 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (CDCl₃, ТМС), δ, м.д.: 0,88 с (18Н, t-Bu), 1,27 с (18Н, t-Bu), 3,27 д (4Н, ArCH₂Ar, J=13,1 Гц), 4,16-4,28 д, т (8Н, ArCH₂Ar, OCH₂CH₂), 4,44 т (4Н, OCH₂CH₂), 6,71 с (4Н, ArH), 6,81 с (2Н, OH), 7,00 с (4Н, ArH), 7,68 к (4Н, ArH_{ізоіндол}), 7,93 к (4Н, ArH_{ізоіндол}).

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-ди(аміноетокси)-26,28-дигідроксикалікс[4]арен (II): вихід 85 %, T_{пл} 147-152 °С, m/z 735 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (CDCl₃, ТМС), δ, м.д.: 1,10 с (18Н, t-Bu), 1,24 с (18Н, t-Bu), 3,20 уш. с (4Н, NH₂), 3,30 т (4Н, OCH₂CH₂), 3,37 д (4Н, ArCH₂Ar, J=12,8 Гц), 4,07 т (4Н, OCH₂CH₂), 4,31 д (4Н, ArCH₂Ar, J=12,8 Гц), 6,99 с (4Н, ArH), 7,04 с (4Н, ArH), 7,34 с (2Н, OH), ІЧ (KBr, ν, см⁻¹): 1485 (C_{аром}-O), 2866-2960 (C-C_{аром}), 3371 (NH).

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴С-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен (III): вихід 80 %, T_{пл} 193-195 °С, m/z 819 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (CDCl₃, ТМС), δ, м.д.: 1,14 с (18Н, t-Bu), 1,27 с (18Н, t-Bu), 2,3 с (6Н, CH₃), 3,42 д (4Н, ArCH₂Ar, J=13,0 Гц), 3,68 т (4Н, OCH₂CH₂), 4,32 д (4Н, ArCH₂Ar, J=13,0 Гц), 4,45 т (4Н, OCH₂CH₂), 6,87 с (4Н, ArH), 7,02 с (4Н, ArH), 7,52 с (2Н, OH), 7,81 с (2Н, NH), ІЧ (KBr, ν, см⁻¹): 1485 (C_{аром}-O), 1573, 1625 (C=O), 2850-2927 (C-C_{аром}), 3326 (NH).

Висновки. Синтезовано 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-ди(аміноетокси)-26,28-дигідроксикалікс[4]арен і на його основі за допомогою карбодіімідного методу 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴С-метилкарбоніламід)етокси]-26,28-дигідроксикалікс[4]арен, молекули якого перебувають у конформації конус. Радіоактивність сполуки становила 54226 імп/хв/мг сполуки, радіохімічна чистота — 95 %, що дає змогу використовувати її в АДМЕ-тестах, а також дослідах, що передують їм (log P, log D, розчинність, іонізація тощо).

Надійшла в редакцію 09.12.2008 р.

The synthesis of *n*-tret-butylcalix[4]arene with ¹⁴C-acetic acid residues

O.A. Alyeksyeyeva, A.P. Lukyanenko, N.V. Shneider, M.Ya. Golovenko

A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine
86 Lustdorfska doroga, Odesa, 65080, Ukraine

Summary. 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-bis(¹⁴C-methylcarbonylamido)etoxy]-26,28-dihydroxycalix[4]arene containing the ¹⁴C radioactive label was synthesized. For this compound the structure (using IR-, ¹H NMR spectroscopy and mass-spectrometry), radiochromatographic purity (95 %) and given radioactivity were determined.

Keywords: ¹⁴C-acetic acid modified calix[4]arene.

Перелік літератури

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Ларіонов В.Б. Тести ADME в загальній системі створення інноваційних лікарських засобів та розробки їх генеричних аналогів // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 10. — С. 4-14.
3. Головенко М.Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів. Біофармація та фармакокінетика // Вісник фармакології та фармації. — 2002. — № 2. — С. 9-16.
4. Кальченко В.І., Родік Р.В., Бойко В.І. Каліксарени. Перспективи, медико-біологічні застосування // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2005. — Т. 3, вип. 4 — С. 13-29.
5. Dudic M., Lhotak P., Stibor I., Petrickova H., Lang K. (Thia)calix[4]arene-porphyrin conjugates: Novel receptors for fullerene complexation with C₇₀ over C₆₀ selectivity // New J. Chem. — 2004. — No. 28. — P. 85-90.
6. Dudic M., Lhotak P., Petrickova H., Stibor I., Lang K., Sykora J. Calixarene-based metalloporphyrins: Molecular tweezers for complexation of DABCO // Tetrahedron. — 2003. — No. 59. — P. 2409-2415.
7. Paul D. Beer, Micael G.B. Drew, Rachel J. Knubley, Mark I., Ogden. J. Synthesis and coordination chemistry of a novel bis(benzocrown ether) substituted calix[4]arene that can simultaneously complex cations and anions // Chem. Soc. Dalton Trans. — 1995. — No. 19. — P. 3117-3123.
8. Frank J. Steemers, Willem Verboom, David N. Reinhoudt Ezik B. vander Tol, Jan W. Verhoeven J. New sensitizer-modified calix[4]arenes enabling near-UV excitation of complexed luminescent lanthanide ions // Am. Chem. Soc. — 1995. — No. 117. — P. 9408-9414.
9. Bitter I., Grun A., Balazs B., Toth G., Horvath G., Toke L. Studies on calyx(aza)crows, III¹. Synthesis of 1,3-alternate calyx[4]arenes capped by diamide bridges // Synthetic Communications. — 1999. — No. 29 (22). — P. 3905-3917.
10. Zhang Wen-Chun, Huang Zhi-Tang. Synthesis of 4-tert-butylcalix[4]arenes bearing two schiff-base units at the lower rim // Synthesis. — 1997. — No. 09. — P. 1073-1077.
11. Smirnov S., Sidorov V., Pinkhassik E., Havlic-Ček J., Stibor I. Complexes of *p*-*t*-butylcalix[4]arene derivatives with neutral molecules: structures and stabilities // Supramolecular Chemistry. — 1997. — Vol. 8, No. 3. — P. 187-196.