

На правах рукописи



ПОПКОВ АРТЕМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ
КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Черноголовка – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии Института биологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

Научный руководитель: **Грачев Михаил Константинович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Офицеров Евгений Николаевич**
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», декан факультета Химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов

Цветков Юрий Евгеньевич
кандидат химических наук
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории гликоконъюгатов

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 25 июня 2019 года в 14 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 002.102.02 на базе Федерального государственного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1, зал Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИФАВ РАН по адресу: http://www.ipac.ac.ru/diss_sovet/

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.102.02

кандидат химических наук



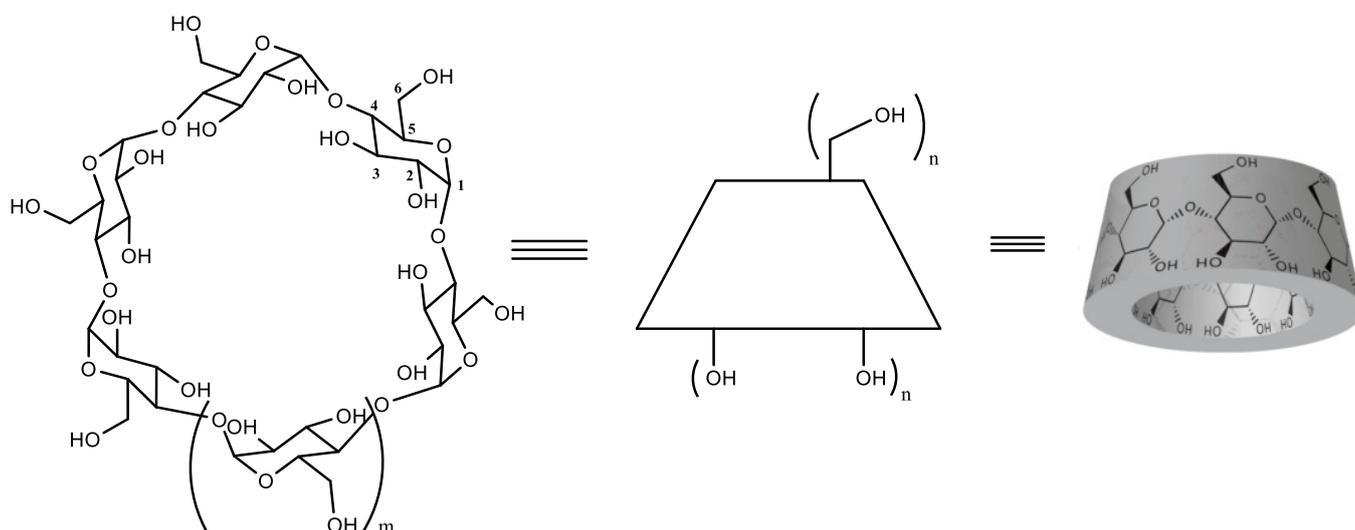
Афанасьева С. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Циклодекстрины **1 – 3** представляют собой регулярно построенные циклические олигосахариды, в которых фрагменты D-глюкопиранозы соединены α – 1-4 гликозидными связями. Благодаря своей относительной дешевизне, биоразлагаемости и нетоксичности, они нашли широкое применение в различных областях химии, в первую очередь супрамолекулярной химии, тонком органическом синтезе, аналитической, фармацевтической химии, а также в косметической и пищевой промышленности. Основным интерес к циклодекстринам обусловлен их циклическим строением и наличием внутренней гидрофобной полости, способной к образованию соединений включения типа «гость-хозяин» с различными органическими субстратами. При этом такие важные свойства циклодекстринов, как растворимость в воде и органических растворителях, способность к образованию соединений включения, могут быть направленно изменены путем селективной модификации их молекул. Однако направленная функционализация циклодекстринов является сложной в экспериментальном отношении задачей из-за присутствия в молекулах этих соединений трех типов различных по природе гидроксильных групп – один набор первичных (при C⁶) и два набора вторичных гидроксильных групп (при C² и C³), склонных к образованию сильных внутри- и межмолекулярных водородных связей. Первоначально, при химической модификации циклодекстринов, речь обычно шла об их полном или хаотичном замещении, но в дальнейшем, в связи с тем, что в практическом отношении больший интерес представляют региоселективно замещенные циклодекстрины, внимание стали привлекать именно такие производные. Между тем оказалось, что, несмотря на хорошую разработанность многих методик синтеза применительно к моносахаридам и линейным олигосахаридам, простой перенос их приемов на циклодекстрины оказался невозможен из-за наличия большого количества близких по реакционной способности пространственно сближенных гидроксильных групп, а главное, из-за наличия внутренней полости, обладающей склонностью к образованию соединений включения с реагентами, что, как следствие, приводит к изменению «обычного» порядка протекания реакций и ограничивает практическое использование циклодекстринов. Поэтому, несмотря на обилие работ по синтезу производных циклодекстринов, общие возможности и закономерности их

функционализации исследованы ограничено даже для такой популярной реакции как ацилирование. В ещё меньшей степени изучено влияние на модификацию циклодекстринов других важных факторов, таких как природа растворителя, молярное отношение реагентов, температура. Кроме этого, следует учитывать и еще одно важное обстоятельство, которое во многом определяет стратегию синтеза и применения циклодекстринов: β -циклодекстрин намного хуже растворим в воде ($18.4 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$), чем α - и γ -циклодекстрины (145 и $232 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ соответственно). И наоборот, β -циклодекстрин хорошо растворим в таких полярных органических растворителях, как пиридин, ДМСО и ДМФА, тогда как α - и γ -циклодекстрины в них малорастворимы.

Структурные формулы α (1)-, β (2)-, γ (3)-циклодекстринов



$$\alpha \text{ (1): } m = 1, n = 6; \beta \text{ (2): } m = 2, n = 7, \gamma \text{ (3): } m = 3, n = 8$$

Первые представители кремнийсодержащих циклодекстринов были получены Cramer *et al* в 1969 году. В дальнейшем, в литературе появились многочисленные публикации, которые решали ограниченные практические задачи путем постановки защитных силильных групп, главным образом *трет*-бутилдиметилсилильной ($\text{SiMe}_2\text{-Bu}$)*, на первичные гидроксильные группы циклодекстринов. Можно ожидать, что с учетом уникальных особенностей строения и свойств циклодекстринов, кремнийсодержащие производные циклодекстринов будут представлять интерес как новый перспективный класс макрогетероциклов. Так, известно, что введение

* Особенно после открытия в 1972 году, что фторид анион – мощный и специфический агент для удаления силильных групп.

силильных групп в молекулу циклодекстринов существенно повышает их гидрофобность и растворимость в органических растворителях, соответственно увеличивая возможности их практического применения для приготовления хиральных стационарных фаз для ГЖХ, как конъюгатов с β -циклодекстрином **2**, для создания кремнийсодержащих наночастиц, для получения ротаксанов с повышенной растворимостью в неполярных растворителях и термостабильностью за счет «нанизывания» молекулы персилилированного циклодекстрина на цепь низкомолекулярного полимера и как полупродукты для последующих превращений. В связи со сказанным, мы провели специальное исследование, представленное в виде диссертационного сочинения, посвященное некоторым кремнийсодержащим производным циклодекстринов и изучению особенностей их синтеза и химического поведения.

Цели работы.

- Исследование особенностей синтеза и химического поведения некоторых кремнийсодержащих производных циклодекстринов, представляющих практический интерес как новый класс макрогетероциклов.
- Изучение супрамолекулярного влияния циклодекстриновой полости на ход и направление силилирования.
- Разработка новых путей синтеза амфифильных кремнийсодержащих производных β -циклодекстрина, содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот, в том числе присоединенные с помощью спейсеров разной длины на стороне вторичных гидроксильных групп.
- Исследование синтеза и фармакологических особенностей ряда соединений включения и конъюгатов силилсодержащего циклодекстрина с некоторыми лекарственными соединениями.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- Впервые проведено систематическое исследование особенностей синтеза и химического поведения силилсодержащих производных циклодекстринов и показано существенное влияние циклодекстриновой полости на ход и направление силилирования.
- Подобраны условия региоселективного силилирования первичных и вторичных гидроксильных групп β -циклодекстрина и найдено, что попытки более

глубокого силилирования другими силилирующими агентами в ряде случаев приводят к замещению уже имеющихся силильных групп (пересилилирование) и к образованию производных циклодекстрина с разными силильными фрагментами у первичных гидроксильных групп.

- Изучено влияние условий реакции и природы силилирующих агентов на регионаправленность силилирования гидроксипропил- β -циклодекстрина и обнаружено, что в этом случае наблюдаются существенно менее глубокие степени силилирования.

- Предложены новые пути синтеза амфифильных кремнийсодержащих производных β -циклодекстрина, содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот, в том числе присоединенные с помощью спейсеров разной длины на стороне вторичных гидроксильных групп.

- Найдено, что спектроскопия ЯМР ^{29}Si может быть надежно использована для определения регионаправленности положения силилсодержащих заместителей у первичных и/или вторичных гидроксильных групп циклодекстринов.

- Результаты фармакологических испытаний ряда синтезированных соединений (комплексов включения и конъюгатов) показали перспективность дальнейшего развития этого направления.

Практическая значимость. Предложены практические пути получения регионаправленно замещенных кремнийсодержащих производных циклодекстринов и обнаружено существенное влияние циклодекстриновой полости на особенности их синтеза и химического поведения. Получены новые типы кремнийсодержащих производных гидроксипропилированного циклодекстрина, представляющие практический интерес из-за сочетания в их молекулах гидрофобных силильных фрагментов с гидрофильными гидроксипропильными группами. Разработаны практически удобные пути синтеза разных по строению амфифильных кремнийсодержащих производных β -циклодекстрина (конъюгаты), содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот, представляющие интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях. Показана практическая применимость метода спектроскопии ЯМР ^{29}Si для определения местоположения силильных групп у замещенного циклодекстрина.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием различных вариантов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si в том числе двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$, НЕТСОР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ и регистрацией спектров образца в режиме DEPT, масс-спектрометрии MALDI-TOF, ИК-спектроскопии а также данными элементного анализа.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на Всероссийской молодежной конференции-школе с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 10–13 ноября 2014 г.), Круглом столе молодых ученых по приоритетным направлениям науки (Москва, 18 ноября 2015 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 22–27 ноября 2015 г.), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 26–30 сентября 2016 г.), 16th International Seminar on Inclusion Compounds and 3rd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry (Казань, 26–30 июня 2017 г.), 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry and 4th Conference-School for Young Researchers «Physicochemical Methods in Coordination Chemistry» (Нижний Новгород, 2–6 октября 2017 г.).

Диссертационное исследование выполнено на кафедре органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет». С 2016 г. работа была непосредственно связана с выполнением гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 16-03-00444.

Публикации. Основное содержание работы отражено в 15 научных публикациях, в том числе 10 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, 4 тезисах докладов и 1 патенте.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста: состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения и содержит 24 схем, 35 рисунков и 10 таблиц. Список цитируемой литературы включает 269 наименований.

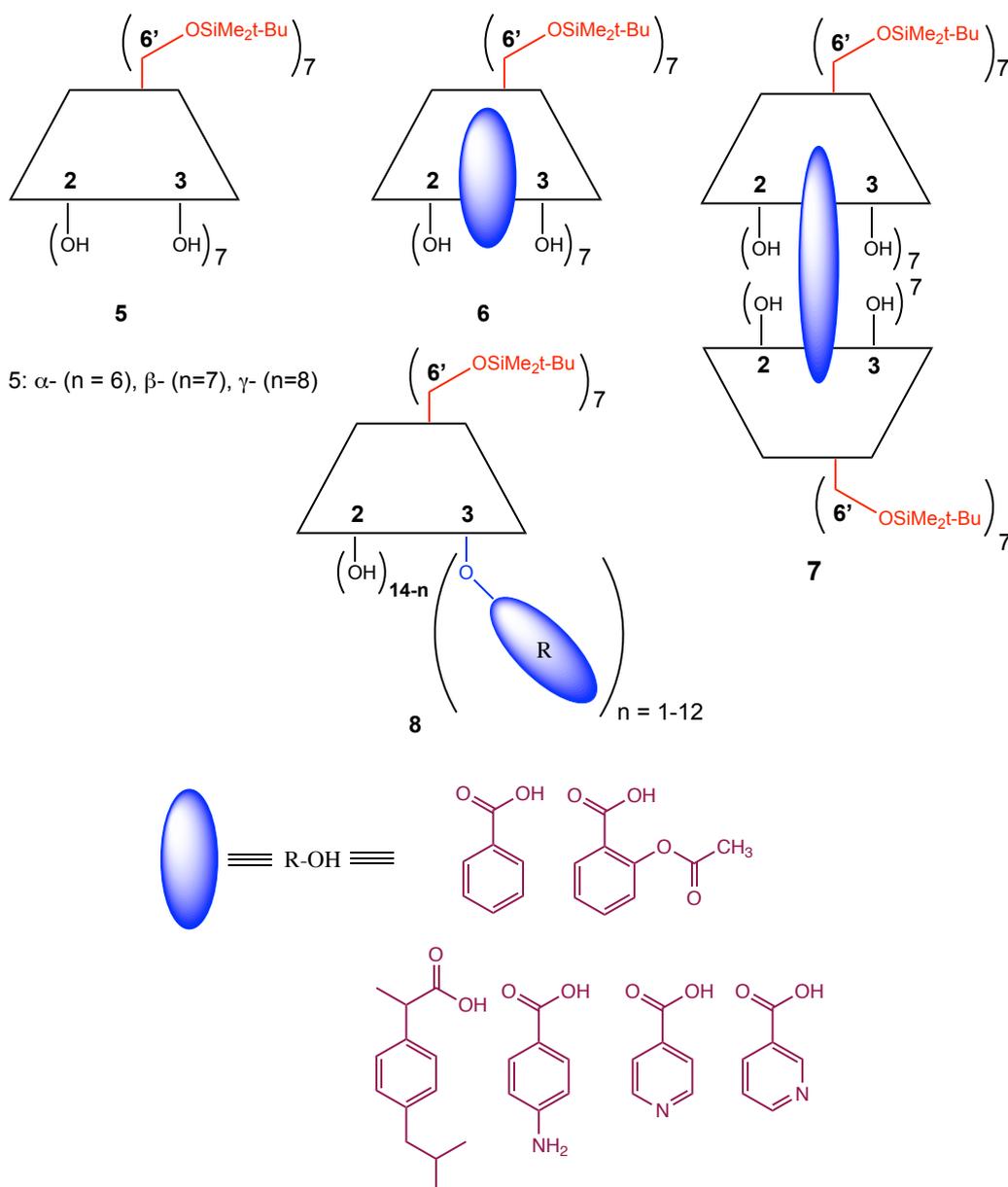
Автор выражает искреннюю признательность и благодарность своему научному руководителю доктору хим. наук, проф. М.К. Грачеву за бесценную помощь при выполнении и написании диссертации, профессорам кафедры органической химии Масленниковой В.И. и Коротееву М.П. за внимание и поддержку при выполнении диссертационного исследования, канд. хим. наук Курочкиной Г.И. за помощь в организации химических экспериментов и планировании логики синтеза; канд. хим. наук Л.К. Васяниной, научному сотруднику ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук И.И. Левиной, преподавателю кафедры органической химии Глушко В.В. за регистрацию и помощь в интерпретации спектров ЯМР, д-ру биол. наук ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Т.А. Баталовой (г. Благовещенск), а также, канд. биол. наук ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» А.А. Сергиевичу (г. Владивосток) за проведение фармакологических исследований.

Личный вклад автора. Состоял в поиске и систематизации литературных данных, планировании и проведении экспериментов, анализе реакционных смесей и установлении строения продуктов реакции (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия MALDI-TOF, ИК-спектроскопия), в обсуждении интерпретировании полученных экспериментальных данных, в написании и оформлении статей по теме диссертации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обычно силсилсодержащие производные получают обработкой циклодекстрина подходящим хлорсиланом в присутствии основания – акцептора выделяющегося хлористого водорода. При этом, как отмечалось выше, из-за наличия в молекуле циклодекстрина двух разных по природе гидроксильных групп, степень и регионаправленность замещения в значительной степени зависят от природы реагентов и условий реакции, что осложняет получение соединений заданного строения. Более того, даже температура может влиять на регионаправленность силилирования. Так, моносилилирование *трет*-бутилдиметилсиллилхлоридом (ClSiMe₂t-Bu) **4** при 0° в ДМФА проходит преимущественно по первичным гидроксильным группам при С⁶, тогда как при 140° в тех же самых условиях

преимущественно по гидроксилам при C^2 глюкозидных фрагментов циклодекстринов. Другой пример: в нашей лаборатории показано, что триметилхлорсилан, обычно рассматриваемый как низкоселективный реагент, т.е. силилирующий «хаотично» первичные и вторичные гидроксильные группы, в случае подбора подходящего растворителя и амина (акцептора хлористого водорода) может регионаправленно силилировать только первичные гидроксильные группы циклодекстринов. Считается, что это является отражением сложных, конкурентных взаимодействий в системе циклодекстрин (“хозяин”), силилхлорид, растворитель (“гости”).



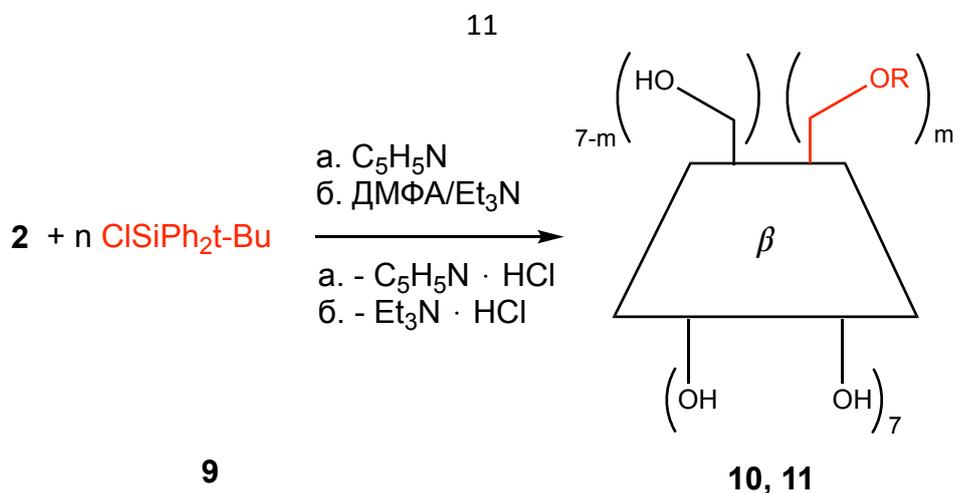
В большинстве опубликованных работ использовалась трет-бутилдиметилсилильная защита первичных гидроксильных групп α -, β - и γ -циклодекстринов (структуры типа **5**) и её последующее удаление с помощью фтористого аммония в метаноле, а в случае лабильных соединений с помощью

тетрабутиламмонийфторида в ТГФ. С использованием стандартных приемов, в нашей лаборатории были получены многочисленные фосфо-, циклофосфо-, фосфокэпированные циклодекстрины, а с применением реагента Райдена оказалось возможным провести замещение *трет*-бутилдиметилсилильных групп с образованием пер-6-бром-6-дезоксид-β-циклодекстрина. Кроме этого, силилированное производное **5** ($n = 7$) образует достаточно прочные включения (соотношений 1 : 1 **6** или 2 : 1 **7**) и т.н. конъюгаты **8** с рядом фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот при обработке силилированных производных **5** хлорангидридами соответствующих кислот.

Отмечено, что состав соединений включения **6**, **7** и количество присоединенных остатков (n) у конъюгатов **8** зависят от природы растворителя, условий проведения реакции и акцепторов выделяющегося хлористого водорода (при синтезе конъюгатов **8**). Однако, в ряде случаев замечено, что при применении хлорангидридов уксусной и фосфористой кислот для функционализации производного циклодекстрина **5** ($n=7$), происходит нежелательное десилилирование *трет*-бутилдиметилсилильных групп. Сделано предположение, что акту десилилирования предшествует специфическая, супрамолекулярная предорганизация промежуточного конъюгата [химически связанных на первом этапе кремнийсодержащего производного циклодекстрина (“хозяин”) и остатка кислоты (“гость”)]. Известно, что адамантан хорошо “включается” в полость β-циклодекстрина и может на супрамолекулярном уровне влиять на ход и направление некоторых реакций циклодекстрина и его производных. Отдельным экспериментом было показано, что если проводить синтез конъюгатов **8** в присутствии адамантана, то десилилирование не происходит, что подтверждает предположение о супрамолекулярном влиянии циклодекстриновой полости на десилилирование. Вышеприведенные данные и легли в основу планирования экспериментов предстоящего диссертационного исследования.

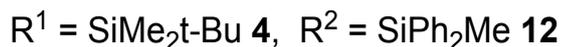
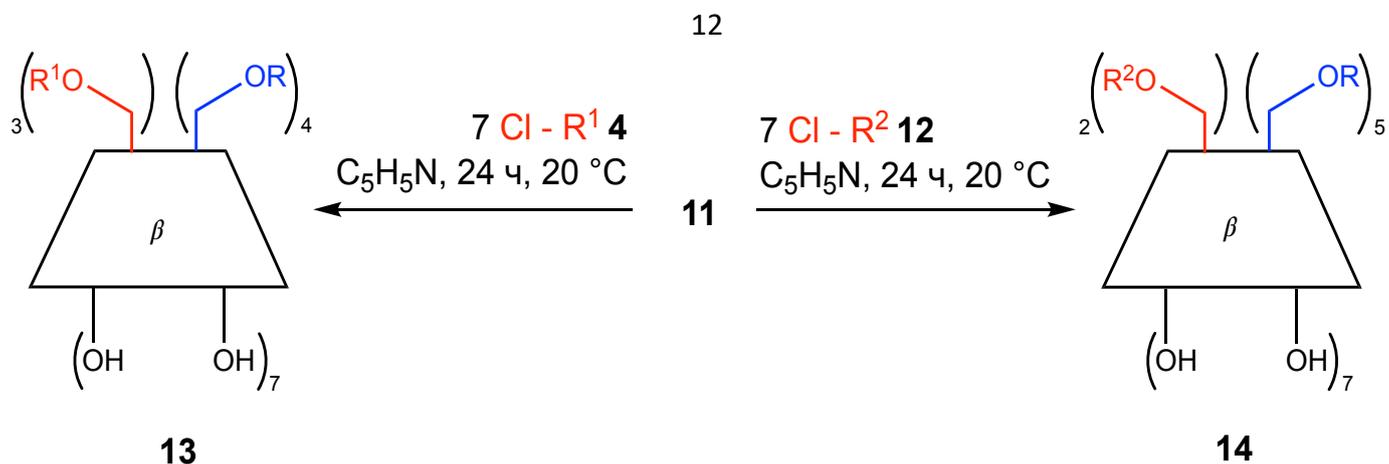
1.1 Синтез пер-6-О-(*трет*-бутил)(дифенил)силлил-β-циклодекстрина

В развитие этих исследований, мы рассмотрели возможность регионаправленного силилирования β-циклодекстрина **2** доступным *трет*-бутилдифенилхлорсиланом ($\text{ClSiPh}_2t\text{-Bu}$) **9**. Циклодекстрин **2** обрабатывали 8.5 (n) моль-экв. хлорсилана **9** в растворе пиридина (метод *a*) или в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина (метод *b*).



10 : m = 5, **11** : m = 7

Обнаружено, что в «стандартных» условиях силилирования по методу *a* ($n = 8.5$, 24ч, 20 °С) нам удалось ввести по первичным гидроксильным группам при С⁶ только 5 силильных групп (средняя степень замещения $m = 5$, соединение **10**) и только в случае применения более жестких условий силилирования ($n = 27$, 6 ч, 80 °С) произошло полное силилирование первичных гидроксильных групп ($m = 7$, соединение **11**). Аналогичные результаты получены нами и при силилировании по методу *б*. Отметим, что ранее проведенное силилирование менее объемными силилирующими реагентами, например, дифенилметилхлорсиланом и, конечно триметилхлорсиланом, в вышеупомянутых жестких условиях силилирования приводило к частичному замещению и по вторичным гидроксильным группам при С² и С³. Количество введенных силильных групп оценивали по данным спектроскопии ЯМР ¹H и подтверждали данными масс-спектрометрии MALDI-TOF. Ранее для определения региоселективности силилирования мы применили метод спектроскопии ЯМР ²⁹Si, т.к. ядра кремния при атоме С⁶ резонируют в заметно более сильном поле, чем при атомах С² и С³. В случае соединений **10** и **11** мы наблюдали единственный синглет при $\delta^{29}\text{Si} - 5.15$ м.д., свидетельствующий о том, что в этих соединениях силильные заместители расположены только при атомах С⁶. Интересно отметить, что попытки дальнейшего силилирования производного **11** менее объемными силилирующими реагентами *трет*-бутилдиметил- **4** и дифенилметил- **12** хлорсиланами даже в мягких условиях (24 ч, 20°С) по методу *a* привели по данным спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si и масс-спектрометрии MALDI-TOF к частичному замещению силильных групп у соединения **11** на менее объемные с образованием соответственно производных **13** и **14**, содержащих разные силильные группы при атомах С⁶.



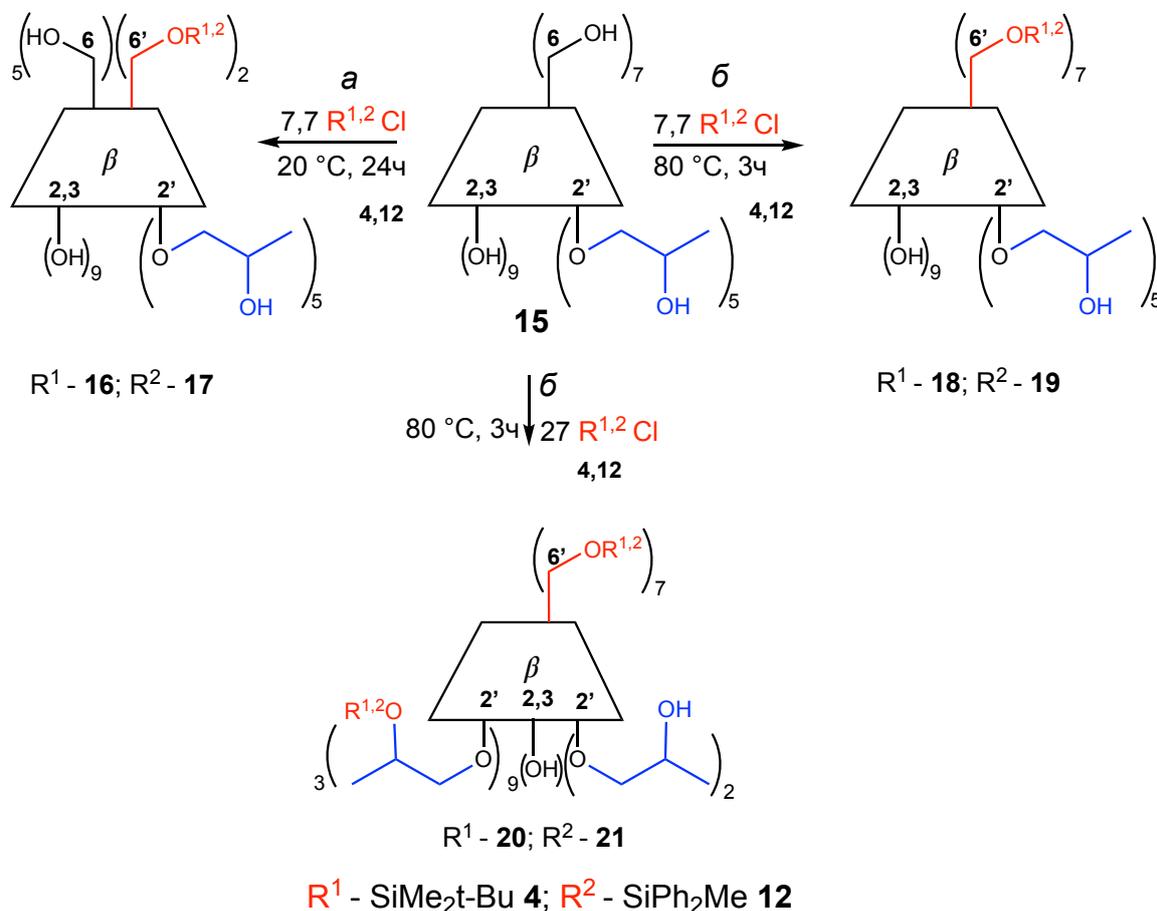
При этом вторичные гидроксильные группы у соединений **10** и **11** остались свободными. Мы предположили, что такое поведение связано с супрамолекулярным влиянием внутренней полости циклодекстрина, как это упоминалось выше для некоторых других силильных производных циклодекстринов. Для проверки этого мы обработали производное **11** хлорсиланами **4** и **12** в условиях синтеза по методу *a*, но в присутствии 2 моль-экв. адамантана. В этом случае, мы не наблюдали замещения *трет*-бутилдифенилсилильных групп у производного **11**, что свидетельствует о влиянии именно полости циклодекстрина на замещение силильных групп, находящихся при С⁶. Таким образом, нами подобраны условия региоселективного силилирования первичных гидроксильных групп β-циклодекстрина, причем попытки последующего силилирования вторичных гидроксильных групп другими силилирующими реагентами привели к существенному замещению уже имеющихся силильных групп и к образованию производных циклодекстринов с разными силильными остатками на первичных гидроксислах.

Силилирование 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина

В химии циклодекстринов особое внимание уделяется 2-гидроксипропилированному β-циклодекстрину **15**, который, из-за наличия гидрофильных гидроксипропильных фрагментов, обладает повышенной водорастворимостью и даже лучшей биодоступностью по сравнению с нативным β-циклодекстрином **2**, благодаря чему он нашел широкое применение в фармакологической практике как молекула-носитель для ряда лекарственных средств. Можно ожидать, что силильные производные 2-гидроксипропилированного β-циклодекстрина будут обладать амфифильными свойствами благодаря сочетанию в их молекулах гидрофобных силильных фрагментов с гидрофильными

гидроксипропилированными остатками, что расширит спектр их практического применения. Например, амфифильные свойства циклодекстринов играют важную роль при межфазном переносе субстратов в двухфазном катализе, служат для эффективной (точечной) доставки лекарственных соединений, изучения их метаболизма и для решения других практических задач.

Мы исследовали силилирование 2-гидроксипропилированного β -циклодекстрина **15**, содержащего в своем составе примерно 5 гидроксипропилированных остатков, расположенных на вторичных гидроксильных группах при C^{2*}. В качестве силилирующих агентов были выбраны *трет*-бутилдиметилхлорсилан **4** и дифенилметилхлорсилан **12**, которые хорошо зарекомендовали себя именно как селективно силилирующие и удобные в практическом отношении соединения. Силилирование проводили небольшим молярным избытком по отношению к сумме первичных гидроксильных групп соответствующего хлорсилана в двух разных условиях: в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина (метод *a*) и в растворе пиридина (метод *б*) при разных температурах и времени реакций: 20 °С, 24 часа и 80 °С, 3 часа.

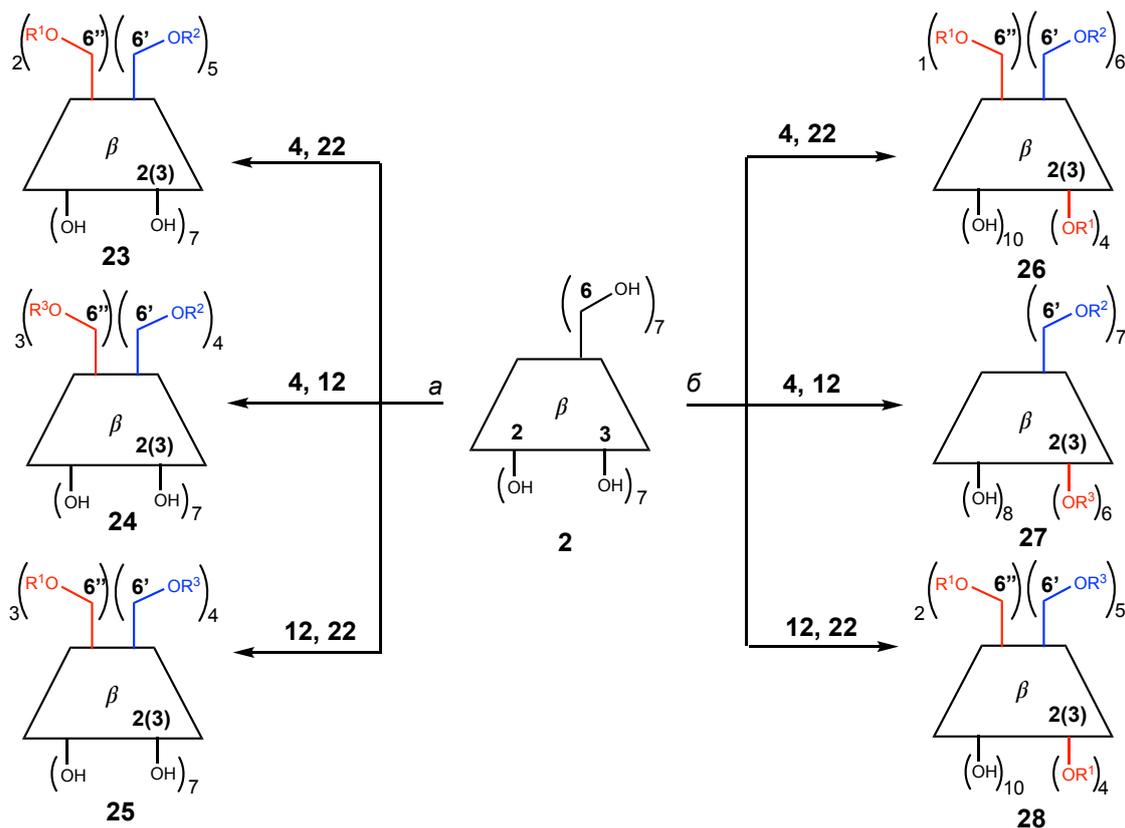


* Здесь и далее штрихом отмечены атомы углерода, несущие заместитель.

Оказалось, что в условиях метода *a* силилирование проходит по первичным гидроксильным группам со средней степенью замещения 2 (соединения **16**, **17**), тогда как в более жестких условиях метода *b* силилированию подвергаются все первичные гидроксильные группы при C⁶ (степень замещения 7, соединения **18**, **19**). Количество введенных силильных групп оценивали по данным спектроскопии ЯМР ¹H и подтверждали данными масс-спектрометрии MALDI-TOF. В спектрах ЯМР ²⁹Si для соединений **16** – **19** мы наблюдали лишь единственные синглеты при δ_{Si} 19.77 м. д. (соединения **16**, **18**) и -9.02 м. д. (соединения **17**, **19**), свидетельствующие о том, что в этих соединениях силильные заместители расположены только при атомах C⁶. В подтверждение этому мы также наблюдали появление в спектрах ЯМР ¹³C дополнительных сигналов при 63.11 м. д. для соединений **16**, **18**, несущих при C⁶ *трет*-бутилдиметилсилильные фрагменты, и при 62.50 м.д. для соединений **17**, **19**, несущих при C⁶ дифенилметилсилильные фрагменты. Однако, при использовании 27 моль-экв. силилирующих средств **4** и **12** в условиях метода *b* силилирование, помимо первичных гидроксидов при C⁶, частично затрагивает также и вторичные гидроксиды гидроксипропильного остатка (средняя степень замещения 3). В пользу этого говорит появление в спектрах ЯМР ²⁹Si, в дополнение к сигналам ядер кремния при C⁶ 19.77 м. д. (соединение **20**) и -9.02 м. д. (соединение **21**), второго сигнала от ядер кремния при 13.86 м. д. и -3.34 м. д., соответственно. Дополнительно правильность отнесения сигналов у соединений **16-21** подтверждали анализом спектров ЯМР двумерной (2D) гомо- (НОМОСОР {¹H-¹H}) и гетероядерной (НЕТКОР {¹H-¹³C}) корреляций, съемкой в режиме DEPT, а также сравнительной съемкой спектров при 20°C и 80°C для надежного отнесения сигналов гидроксильных протонов. Интересно отметить, что ранее, при силилировании незамещенного β-циклодекстрина **2** силилирующими реагентами **4** и **12** в аналогичных условиях, мы фиксировали значительно более глубокие степени замещения, а при проведении реакции в более жестких условиях (по методу *b*), замещению частично подвергались и вторичные гидроксильные группы на циклодекстриновом каркасе. Другой интересной особенностью силилирования производного **15** является то, что проведение реакции в разных условиях (в пиридине и в ДМФА с триэтиламиноном) приводит к одинаковым степеням замещения. По-видимому, это также является результатом вышеупомянутого супрамолекулярного влияния циклодекстриновой полости.

1.3 Особенности конкурентного силилирования β -циклодекстрина различными хлорсиланами

С целью синтеза производных β -циклодекстрина, содержащих разные по природе силильные группы, представлялось интересным изучить конкурентное силилирование β -циклодекстрина **2** парами различных органохлорсиланов, представляющих собой разные по природе и по объемным затруднениям силилирующие агенты. Ранее, для серии изученных популярных силилирующих агентов (*трет*-бутилдиметилхлорсилан **4**, метилдифенилхлорсилан **12**, триметилхлорсилан **22**) нам удалось подобрать условия регионаправленного силилирования. Сочетая попарно упомянутые соединения **4**, **12**, **22**, изучили конкурентное силилирование β -циклодекстрина **2**. Сравнительное силилирование проводили в разных условиях: метод *a* (в растворе пиридина при 0 °С) и метод *b* (в растворе пиридина при 80 °С). Во всех экспериментах на один моль циклодекстрина брали смесь семи эквивалентов одного и семи эквивалентов другого хлорсилана. Выбор пиридина, в качестве растворителя и акцептора хлористого водорода, определялся тем, что он хорошо растворяет исходные реагенты и способствует регионаправленному замещению гидроксильных групп в положениях C⁶. Интересно отметить, что, как уже отмечалось, температура также может менять регионаправленность замещения у β -циклодекстрина. Количество введенных силильных групп определяли по данным спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии MALDI-TOF. Регионаправленность силилирования оценивали анализируя данные спектроскопии ЯМР ²⁹Si.

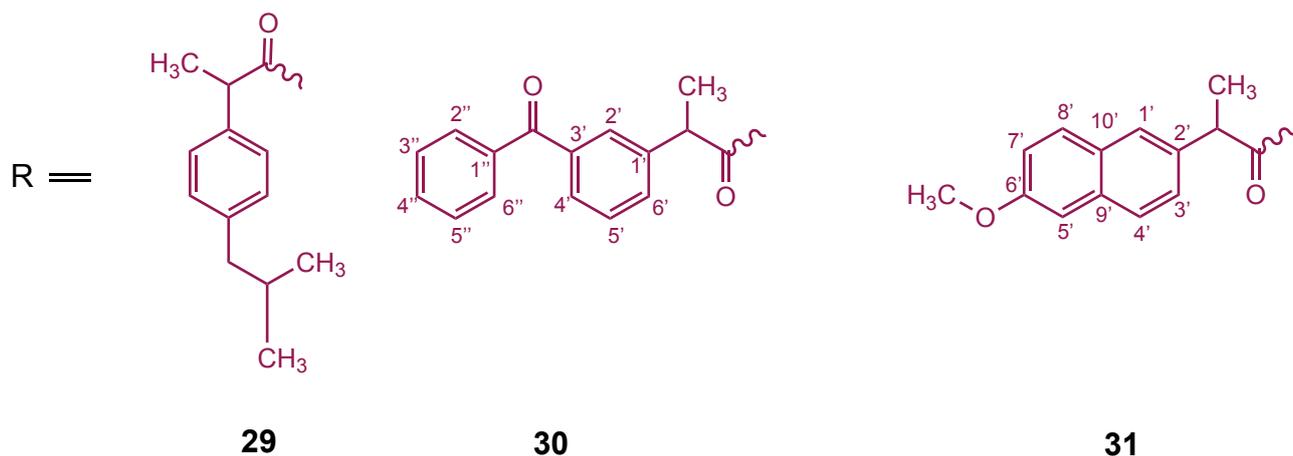
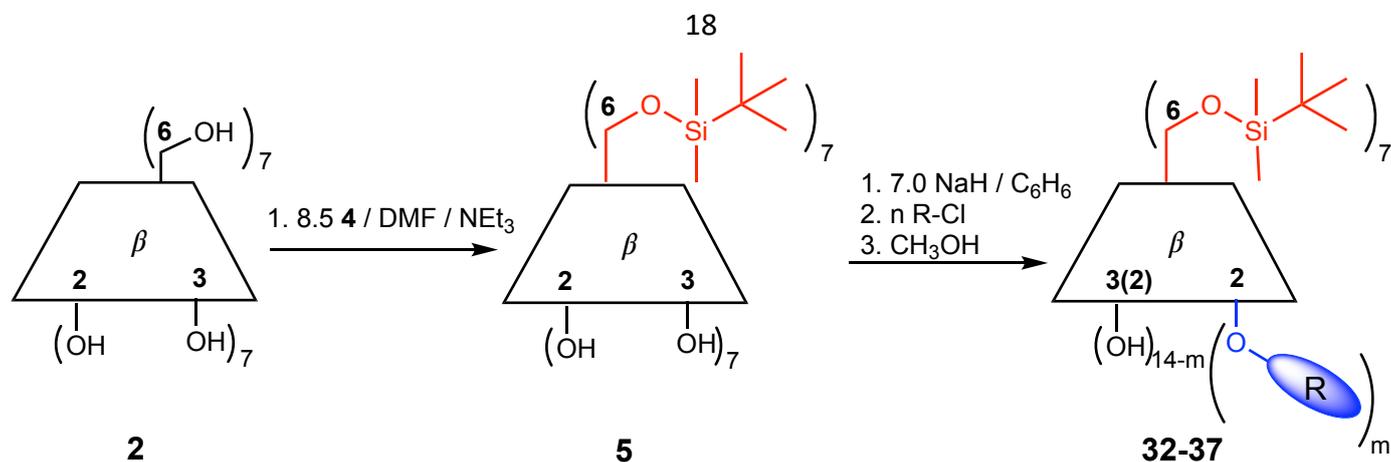


Оказалось, что при силилировании по методу *a* (при 0 °С) замещению подвергаются только первичные гидроксилы при С⁶ (персилилированные по С⁶ производные **23-25**), тогда как при силилировании по методу *б* (при 80 °С) частично силилируются также и гидроксилы при С² и С³ (производные **26-28**). При изучении конкурентного силилирования β -циклодекстрина, различными по природе хлорсиланами, обнаружено, что при 0 °С замещению подвергаются только первичные гидроксилы С⁶, тогда как при 80 °С частично силилируются также и вторичные гидроксилы С² и С³. При этом более пространственно затрудненные силилирующие агенты в ряде случаев неожиданно силилируют предпочтительнее, чем менее пространственно затрудненные, что, скорее всего, является результатом супрамолекулярного влияния циклодекстриновой полости на конечный результат силилирования.

1.4 Синтез амфифильных конъюгатов на основе кремнийсодержащего β -циклодекстрина и некоторых фармакологически важных кислот

Известно, что ковалентное присоединение (конъюгирование) лекарственного средства к циклодекстрину в ряде случаев дает возможность получить препараты более пролонгированного и целенаправленного действия (*targeted drug delivery*). Среди производных циклодекстринов особое внимание уделяется амфифильным производным содержащим гидрофобные фрагменты – алкильные и ацетильные

заместители, ковалентно связанные с первичными гидроксильными группами циклодекстринового каркаса. Так, на их основе получены многочисленные липосомы, везикулы, наносферы и нанокапсулы, представляющие интерес для направленной доставки лекарств. Например, с целью создания близких по природе фрагментам находящихся в мембранах клетки, были получены первые представители нового класса амфифильных циклодекстринов – β -циклодекстрин ковалентно связанный с холестерином, фосфолипидоциклодекстрины, а также амфифильные производные, содержащие остатки некоторых фармакологически важных кислот. В медицинском аспекте важно, что конъюгирование амфифильных циклодекстринов с лекарственными соединениями может приводить к повышению их способности проходить биологические барьеры, например, гематоэнцефалический. В связи со сказанным, мы обратили свое внимание на амфифильное производное β -циклодекстрина **5**, синтез которого хорошо известен в литературе. Известно, что для ряда медицинских препаратов замена гидрофильных гидроксильных групп на гидрофобные кремнийсодержащие повышает биодоступность лекарственного соединения за счет лучшей абсорбции и проникновения через бислойные липофильные липидные мембраны клетки. Поэтому, а также с учетом наших данных о положительном влиянии на когнитивное поведение лабораторных крыс соединений включения *n*-аминобензойной кислоты с силилсодержащим производным β -циклодекстрина **5**, мы синтезировали ряд амфифильных конъюгатов на основе кремнийсодержащего циклодекстрина **5** и ряда фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот R-OH противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего действия: 2-(4-изобутилфенил)пропионовой **29**, 2-(3-бензоилфенил)пропионовой **30** и 6-метокси- α -метил-2-нафталинуксусной кислот **31** (лекарственные соединения препаратов «Ибупрофен», «Кетопрофен» и «Напроксен», соответственно). Синтез ацилированных производных **32 - 37** проводили путем обработки силилсодержащего производного β -циклодекстрина **5** в бензоле сначала 7 моль-экв. гидрида натрия, а затем, с целью получения разного количества присоединенных остатков кислот **29 - 31** на стороне вторичных гидроксильных групп циклодекстринового каркаса, 2.5 (n) (для получения производных **32 - 34**) или 4.5 (n) (для получения производных **35-37**) моль-экв. хлорангидридов соответствующих кислот **29-31**.



32-34 : m = 2 ; 35-37 : m = 4
 32, 35 : R = 29 ; 33, 36 : R = 30 ; 34, 37 : R = 31

Строение соединений **32 - 37** и среднюю степень замещения (m) определяли на основе данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C по отношению интегральных интенсивностей сигналов протонов *tert*-бутильной группы при 0.89 м.д. к сигналам ароматических протонов остатков кислот **29 - 31** в области 7.00 – 8.30 м.д. Отметим, что, как показано нами ранее, прямое ацилирование вторичных гидроксидов производного **5** хлорангидами кислот **29 - 31** приводит к частичному десилилированию, поэтому ацилирование в данном случае проводили с предварительной обработкой гидридом натрия.

В развитие этого направления, мы получили ряд соединений, представляющих собой конъюгаты упомянутых выше кислот, остатки которых присоединены к циклодекстриновому каркасу со стороны вторичных гидроксильных групп с помощью «ножки» или «спейсера» разной длины. Считается, что регулированием длины мостика можно добиться лучшего встраивания в липидную мембрану (т.н. «мембранный якорь») и вызывать тем самым меньшие её структурные изменения.

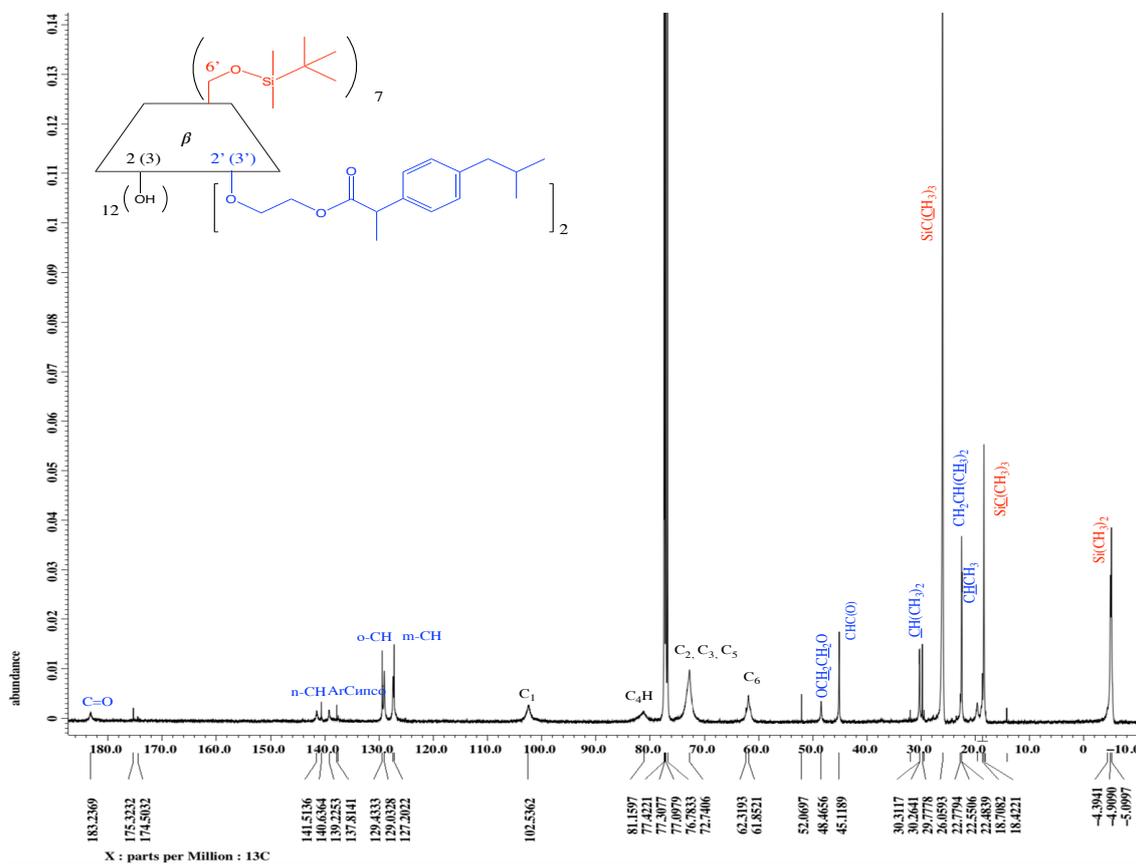
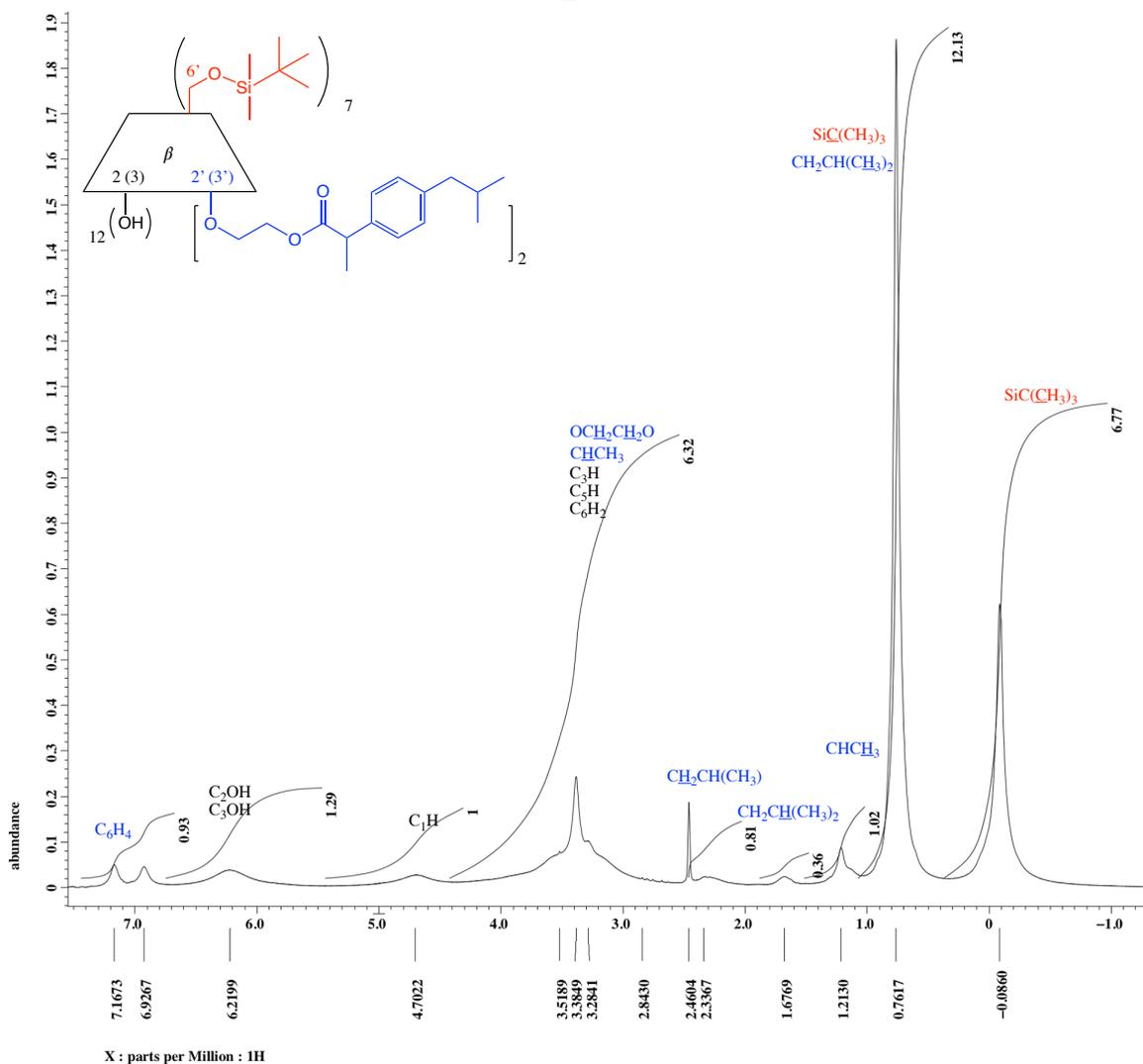


Рисунок 1 – Спектр ЯМР 1H (вверху) ($DMSO-d_6$) и ^{13}C соединения **46** ($CDCl_3$)

Таким образом, нами предложены новые пути синтеза амфифильных кремнийсодержащих производных β -циклодекстрина, содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот, в том числе присоединенные с помощью спейсеров разной длины на стороне вторичных гидроксильных групп. Полученные соединения могут представлять интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.

На базе ФГАОУ ВПО Дальневосточный федеральный университет (ДФУ, г. Владивосток, о. Русский) проводилось изучение фармакологической активности ряда полученных соединений (исполнитель: научный сотрудник медико-биологической лаборатории, к.б.н. Сергиевич А.А.). Так, при фармакологических испытаниях ноотропной активности соединений включения *n*-аминобензойной кислоты (*витамин В10*) с силилсодержащим производным β -циклодекстрина **5**, нами показано положительное влияние такого комплекса на когнитивное поведение лабораторных крыс. Этот комплекс оказывает влияние преимущественно на когнитивную сферу поведенческой активности и в меньшей степени влияет на мотивационно-энергетические показатели, в дозе 10 мг/кг достоверно изменяет показатели когнитивной сферы в универсальной проблемной камере у лабораторных животных, оказывая ноотропное воздействие. Амфифильные конъюгаты на основе кремнийсодержащего β -циклодекстрина и остатка ибупрофена **32**, в том числе присоединенного с помощью алкильной цепи разной длины ($n = 1, 2$) этеленхлоргидрина и пропиленхлоргидрина, в настоящее время проходят испытания антифлогистического эффекта в моделях асептического воспаления у лабораторных крыс.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено систематическое исследование в области синтеза некоторых кремнийсодержащих производных циклодекстринов и обнаружено, что ряд существенных особенностей их синтеза и химического поведения являются результатом особых, супрамолекулярных взаимодействий с участием внутренней гидрофобной полости циклодекстринов, способной к включению различных «гостей», что во многих случаях приводит к нарушению привычного хода химических превращений.
2. Найдены условия региоселективного силилирования первичных и вторичных гидроксильных групп β -циклодекстрина, причем попытки более глубокого силилирования другими силилирующими агентами приводят к замещению уже имеющихся силильных групп и к образованию производных циклодекстрина с разными силильными фрагментами у первичных гидроксильных групп.
3. Изучено влияние условий реакции и природы силилирующих агентов на ход и направление силилирования гидроксипропил- β -циклодекстрина и обнаружено, что в этом случае наблюдаются существенно менее глубокие степени силилирования, которые в выбранных нами условиях не зависят от условий реакции.
4. При исследовании конкурентного силилирования β -циклодекстрина разными по природе хлорсиланами обнаружено влияние температуры на регионаправленность силилирования. Оказалось, что пространственно затрудненные силилирующие агенты в ряде случаев неожиданно силилируют предпочтительнее, чем менее пространственно затрудненные, что является результатом супрамолекулярного влияния циклодекстриновой полости на конечный результат силилирования.
5. Предложены новые пути синтеза амфифильных кремнийсодержащих производных β -циклодекстрина, содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот, в том числе присоединенные с помощью спейсеров разной длины на стороне вторичных гидроксильных групп. Полученные

соединения могут представлять интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.

6. Найдено, что спектроскопия ЯМР ^{29}Si может быть надежно использована для определения регионаправленности положения силсилсодержащих заместителей у первичных и/или вторичных гидроксильных групп циклодекстринов.
7. Результаты фармакологических испытаний ряда синтезированных соединений (комплексов включения и конъюгатов) показали перспективность дальнейшего развития этого направления.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:**Статьи:**

1. М.К. Грачев, А.В. Едунов, Г.И. Курочкина, А.В. Попков, И.И. Левина, Э.Е. Нифантьев. Ацилирование α - и β - циклодекстринов. // Журн. орг. хим. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – 290-295. [М.К. Grachev, A.V. Edunov, G.I. Kurochkina, A.V. Popkov, I.I. Levina, E.E. Nifant'ev. Acetylation α - and β -cyclodextrin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 47. – №. 2. – P. 284-289. – DOI: 10.1134/S1070428011020205].
2. Г.И. Курочкина, А.В. Попков, Е.Н. Расадкина, М.К. Грачев. Особенности ацилирования пер-6-О-(трет-бутил)(диметил)силил- α -циклодекстрина хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84. – Вып. 8. – С. 1402-1403. [G.I. Kurochkina, A.V. Popkov, E.N. Rasadkina, M.K. Grachev. Acylation of per-6-O-(*tret*-butyl)(dimethyl)silyl- α -cyclodextrin with acetylsalicylic chloride // Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – Vol. 84. – №. 8. – P. 1646-1647. – DOI: 10.1134/S1070363214080374].
3. А.А. Сергеевич, Р.А. Королев, М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, А.В. Попков, Р.Р. Хоросых, Т.А. Баталова, В.В. Чаика, К.С. Голохваст. The influence of clatrate β - cyclodextrin with para-aminobenzoic acid and silyl group over behavior performance of laboratory animals // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol. 7. – №. 12. – 333-337.
4. Г.И. Курочкина, А.В. Попков, И.И. Левина, М.К. Грачев. Синтез пер-6-О-(трет-бутил)(дифенил)силил- β -циклодекстрина. // Журн. общ. хим. – 2016. – Т. 86. – Вып. 2. – С. 289-292. [G.I. Kurochkina, A.V. Popkov, M.K. Grachev, I.I. Levina // Russian Journal of General Chemistry. – 2016. – Vol. 86. – №. 2. – P. 317-320. – DOI: 10.1134/S1070363216020195].
5. А.В. Попков, Г.И. Курочкина, И.И. Левина, М.К. Грачев. Особенности конкурентного силилирования β -циклодекстрина различными хлорсиланами. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2016. – Т. 6. – Вып. 4. – С. 15-21. – DOI: 10.21285/2227-2925-2016-6-4-15-21.
6. М.К. Грачев, А.В. Попков, И.И. Левина, Г.И. Курочкина. Силилирование 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина // Журн. общ. хим. – 2017. – Т. 87. – Вып. 7. – С. 1143-1148. [М.К. Grachev, A.V. Popkov, G.I. Kurochkina, I.I. Levina. Silylation

of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin // Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – Vol. 87. – №. 7. – P. 1536-1541. – DOI: 10.1134/S1070363217070155].

7. M.K. Grachev, G.I. Kurochkina, A.V. Popkov, I.I. Levina. Silylation of β – cyclodextrin by various chlorosilanes // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2017. – Vol. 192. – No. 11. – P. 1201-1204. – DOI: 10.1080/10426507.2017.1354214.
8. A.K. Gattatulin, M.A. Ziganshin, G.I. Kurochkina, A.V. Popkov, M.K. Grachev, V.V. Corbatchuk. Liquid silyl derivative of β -cyclodextrin // Macroheterocycles. – 2017. - Vol. 10. – №. 2. – P. 233-237. – DOI: 10.6060/mkc170520g.
9. М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, А.В. Попков. Особенности синтеза и химического поведения некоторых кремний содержащих производных циклодекстринов. // Изв. АН. Сер. Хим. – 2019. – Вып. 4. – С. 708-716.
10. А.В. Попков, Г.И. Курочкина, А.А. Сергиевич, М.К. Грачев. Синтез амфифильных конъюгатов на основе кремнийсодержащего β -циклодекстрина и некоторых фармакологически важных кислот. Журн. общ. хим. // Журн. общ. хим. – 2019. – Т. 89. – № 5. - С. 5-10.

Патент по теме диссертации:

Патент РФ № 2626680, МПК А61К 31/185 (2006.01). Способ коррекции показателей мотивационно-энергетической и когнитивной сфер у лабораторных животных / А.А. Сергиевич, Р.А. Королев, М.К. Грачев, Т.А. Баталова, Г.И. Курочкина, К.С. Голохваст, П.П. Хороших, А.В. Попков, В.В. Чайка; заявл. 23.12.2015; опубл. 31.07.2017; БИ № 22.

Тезисы докладов конференций:

1. А.В. Попков, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев. Комплексообразование β -циклодекстрина с некоторыми дикарбоновыми кислотами алифатического ряда // Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения и проблемы современной химии»: тезисы докладов конференции. – Санкт-Петербург, 10-13 ноября 2014 г.
2. А.В. Попков, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев. Синтез и особенности химического поведения пер-6-О-(трет-бутил)(дифенил)силил- β -циклодекстрина // Сборник тезисов IV Всероссийской конференции по органической химии. – Москва, 22-27 ноября 2015 г. – С. 225

3. M.K. Grachev, G.I. Kurochkina, A.V. Popkov // The Competitive silylation of β -cyclodextrin by various chlorosilanes // XVth International Seminar of inclusion Compounds and IIIrd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry: abstracts of paper. – Kazan, June 26-30, 2017. – P.158.
4. М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, А.В. Попков. Особенности синтеза и химического поведения некоторых кремнийсодержащих производных циклодекстринов. // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. – Владикавказ, 10-14 сентября 2018.