

УДК 541.64

КАТИОННАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛОВОГО ЭФИРА ХОЛЕСТЕРИНА С N-АЛЛЕНИЛПИРРОЛИДОНОМ — ПУТЬ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПЕРСПЕКТИВНЫМ ОЛИГОМЕРАМ

М. В. Маркова¹, И. В. Татарина¹, О. А. Тарасова¹,
К. А. Апарцин², В. В. Киреева², академик РАН Б. А. Трофимов^{1,*}

Поступило 10.01.2019 г.

Катионной сополимеризацией винилового эфира холестерина с N-алленилпирролидоном получены соолигомеры с молекулярной массой 1200–2100. Показано, что N-алленилпирролидон вступает в сополимеризацию как по 1,2-, так и по 2,3-положениям алленильного заместителя с образованием четырёх типов звеньев за счёт прототропной изомеризации первоначально образующихся структур. Разработанный метод позволяет контролировать состав соолигомеров и, следовательно, их гидрофильно/гидрофобный баланс, растворимость, мембранотропные свойства, изменяя тем самым потенциальную биологическую активность получаемых препаратов.

Ключевые слова: катионная сополимеризация винилового эфира холестерина, состав соолигомеров, биологическая активность.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524856697-700>

Холестерин — ключевой компонент клеточных мембран, влияющий на их проницаемость [1]. Мезогенный характер холестерина и его способность формировать жидкокристаллические фазы служат движущей силой самосборки агрегатов и мицелл, а также стабильных липидных слоёв [2]. Он регулирует структуру различных мембранных белков, включая множественные рецепторы и ионные каналы [3]. Сополимеризация виниловых производных холестерина с различными мономерами, особенно с содержащими биологически активные фрагменты, — перспективное направление для контролируемой модификации биомембран. В силу высокой склонности холестеринных структур к образованию молекулярных комплексов с ДНК, хромосомами и хроматинами [4], их можно использовать как конъюгаты для распознавания и выделения биологически важных молекул, в частности для диагностики и лечения нарушений свёртываемости крови, доставки лекарств [5, 6], введения генов [4], нуклеиновых кислот (10–100 000 нуклеотидов, плазмидной ДНК, антисмысловых олигонуклеотидов и др.) в клетки растений и животных [1].

Холестеринсодержащие сополимеры получают в основном из его акриловых [7] и метакриловых производных.

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской Академии наук, Иркутск

²Иркутский научный центр
Сибирского отделения Российской Академии наук

*E-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Простой виниловый эфир холестерина (ВЭХ) стал доступным после разработки эффективного метода его получения прямым винилированием холестерина ацетиленом в суперосновной каталитической системе КОН/ДМСО [8], что открыло новые возможности для синтеза биологически активных полимеров. Однако до сих пор исследования в этом направлении исчерпываются только двумя работами по катионной и радикальной гомополимеризации ВЭХ и его сополимеризации с винилбутиловым эфиром, акрилонитрилом, N-винилпирролидоном, винилглицидиловым эфиром этиленгликоля и N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолем [9, 10].

В настоящей работе кратко представлены результаты изучения сополимеризации ВЭХ с N-алленилпирролидоном (АП), использование которого в качестве сомономера позволяет совместить в образующемся соолигомере две биологически важные структуры — холестерина и пирролидона. Известно, что пирролидоновые циклы входят в состав ноотропных препаратов (пиррацетам, ноотропил, прамирацетам и др.), а также полимерных плазмозаместителей детоксикантов [11].

Гомополимеры АП ранее получали в условиях свободнорадикальной, эмульсионной, металлокомплексной и термической полимеризации. Конверсия АП не превышала 30% [12].

Сополимеризация ВЭХ с АП проводилась в катионных условиях. Для её инициирования использовался разработанный нами ранее латентный ка-

тализатор — комплекс LiBF_4 с диметоксиэтаном (ДМЭ). Механизм его действия основан на способности соли LiBF_4 к термической диссоциации (выше 50°C). Образующийся трифторид бора (в данном случае его комплекс с ДМЭ) катализирует катионную полимеризацию виниловых эфиров. При комнатной температуре LiBF_4 в ДМЭ образует разделённую ионную пару, в которой катион лития связан молекулами ДМЭ, что препятствует диссоциации аниона BF_4^- (схема 1).

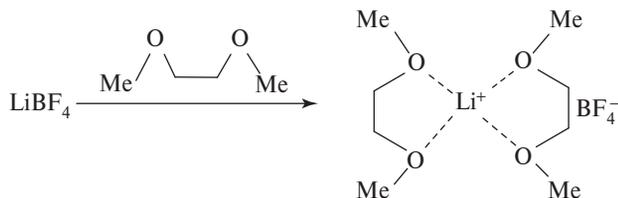


Схема 1

При нагревании (выше 50°C) образовавшийся комплекс разрушается и высвобождающийся катион лития способствует диссоциации аниона BF_4^- (схема 2).



Схема 2

Показано, что при полимеризации виниловых эфиров эта система обладает существенными преимуществами, в частности повышает молекулярную массу (ММ) и выход полимеров [13].

Сополимеризацию ВЭХ с АП проводили в запаянной ампуле под аргоном в присутствии 0,5 мас. % LiBF_4 при 60°C в течение 49 ч в растворе диметоксиэтана. Сополимеры очищали переосаждением

из бензола в гексан, промывали осадителем и сушили до постоянной массы (схема 3).

Полученные сополимеры представляют собой порошки бежевого цвета, растворимые в бензоле, диоксане, хлороформе и не растворимые в алифатических углеводородах.

Образование сополимеров доказывают данные турбидиметрического титрования: плавный ход кризых осадения, отсутствие на них перегибов и площадок.

Результаты сополимеризации представлены в табл. 1.

Сополимеры образуются при любом исходном соотношении мономеров (табл. 1). Выход и ММ сополимеров определяются составом исходной мономерной смеси и возрастают с увеличением содержания АП в мономерной смеси, что свидетельствует о более высокой активности последнего по сравнению с ВЭХ. Выходы сополимеров находятся в пределах 7–23%. Низкие ММ сополимеров (1200–2100) свидетельствует о преобладании процессов олигомеризации над процессами образования более высокомолекулярных полимеров, по-видимому, вследствие обрыва растущей цепи за счёт переноса её на мономер и стерических препятствий, создаваемых объёмной молекулой холестерина. Макромолекулы сополимеров всегда обогащены звеньями АП, а доля ВЭХ в сополимерах не превышает 0,37 м.д. Соотношение звеньев ВЭХ и АП в сополимерах можно варьировать от 1 : 6 до 1 : 13, изменяя соотношение мономеров в исходной смеси (табл. 1).

Необходимо отметить, что АП при сополимеризации образует четыре типа структурных звеньев (схема 3), характерных для полимеров N-алленил-

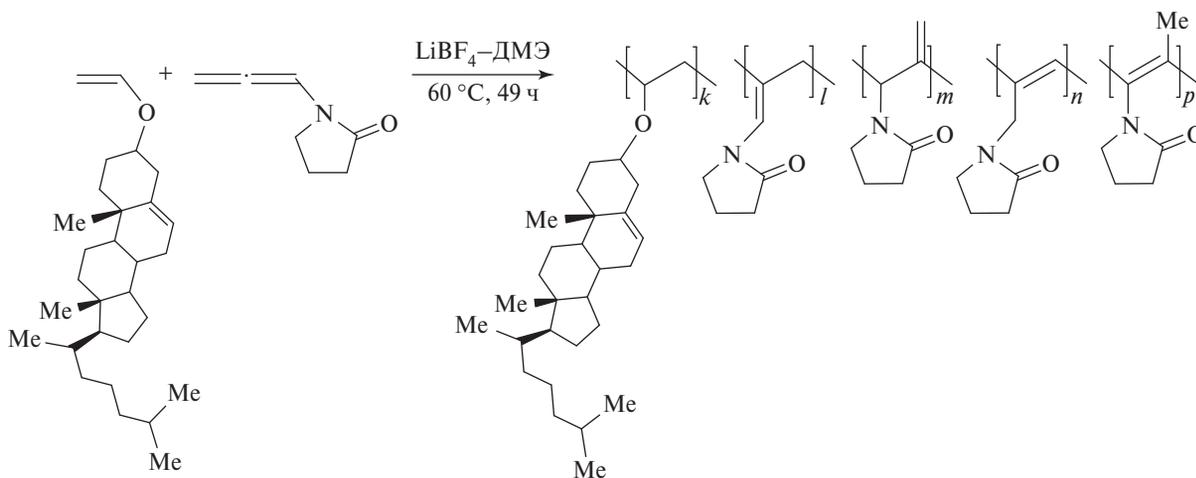


Схема 3

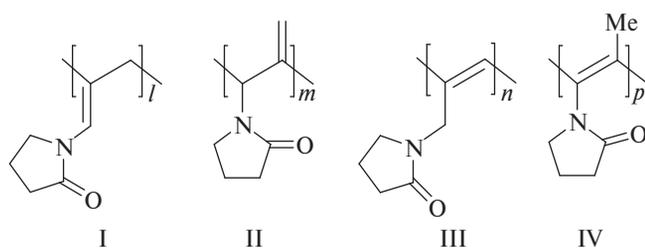
Таблица 1. Условия и результаты сополимеризации ВЭХ (M_1) с АП (M_2) (катализатор — 0,5 мас.% LiBF_4 , ДМЭ, 60 °С, 49 ч)

Состав исходной смеси, м.д.		Выход соолигомера, %	Содержание азота в соолигомере, %	Состав соолигомера ^а , м.д.		ММ
M_1	M_2			m_1	m_2	
0,20	0,80	23	8,87	0,08	0,92	2100
0,30	0,70	22	7,91	0,12	0,88	1800
0,50	0,50	12	7,27	0,14	0,86	1700
0,70	0,30	8	7,05	0,16	0,84	1600
0,80	0,20	7	3,85	0,37	0,63	1200

^а Расчёт по содержанию азота.

пирролов [14], что подтверждается данными ЯМР ^1H -спектров полученных образцов.

В ЯМР ^1H -спектрах отсутствуют сигналы протонов алленовой группы (дублет при 5,60 м.д.) и появляются два вида сигналов протонов винильной группы: в области 6,20 м.д. ($\text{N}-\text{CH}=\text{C}$, звено I) и 5,00 м.д. ($\text{CH}_2=\text{C}$, звено II) (схема 4). Уширенные сигналы в области 5,31 м.д. ($\text{CH}=\text{N}-6$); 3,55 м.д. ($\text{CH}-\text{O}$ -группа); 1,00–0,60 м.д. (Me), соответствуют сигналам протонов ВЭХ. Широкие сигналы в области 2,90–4,40 м.д. относятся к CH - и CH_2 -группам пирролидинового кольца ($\text{N}-\text{CH}$ -, звено II; $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, звено III), а сигналы в области 1,60–2,80 м.д. — к CH_2 -группам холестерина и CH_2 - и CH_3 -группам звеньев I и IV (схема 4).

**Схема 4**

Образование полиацетиленовых блоков III и IV в макромолекулах соолигомеров обусловлено протропной изомеризацией олефиновых фрагментов звеньев I и II.

ИК-спектры соолигомеров имеют характерные уширенные полосы: сохраняются полосы поглощения метильных $\text{C}-\text{H}$ -групп ($2950-2840$, 1463 см^{-1}), а также колебания $\text{C}=\text{C}$ -связи кольца холестерина ($1380-1340$ и 961 , 801 см^{-1}). Эфирные группы представлены набором полос в области 1134 , 1100 , 1021 , 1082 см^{-1} , пирролидиновое кольцо 1491 см^{-1} , карбонильная группа 1695 см^{-1} . Исчезают полосы поглощения винилоксигрупп (1645 , 1603 , 1324 см^{-1}) и валентных колебаний алленовой связи $\text{C}=\text{C}=\text{C}$

при 1960 см^{-1} , появляются полосы колебаний двойных связей, различных по своей природе: полосы средней интенсивности $\text{C}=\text{CH}_2$ с максимумами поглощения при 1686 , 3100 см^{-1} относятся к экзометиленовой группе боковой цепи (звено II), а 1653 , 3020 см^{-1} к $\text{N}-\text{CH}=\text{C}$ (звено I, IV).

Таким образом, разработан удобный метод получения соолигомеров винилового эфира холестерина с N-алленилпирролидоном путём их катионной сополимеризации в присутствии оригинальной латентной каталитической системы — комплекса тетрафторбората лития с диметоксиэтаном (LiBF_4 -ДМЭ). Поскольку молекулы холестерина регулируют структуру мембранных белков, участвуют в самосборке монослоев типа Ленгмюра—Блоджетт, агрегатов и мицелл, а замещённые пирролидиноновые структуры могут обеспечить ноотропную активность аналогично известным медицинским препаратам (пиррацетам, ноотропил, прамирацетам и др.), полученные соолигомеры перспективны для фармакологических и медико-биологических исследований. Метод позволяет контролировать соотношение в олигомере звеньев винилового эфира холестерина и N-алленилпирролидона, отвечающих за гидрофильный/гидрофобный баланс, растворимость, мембранотропные свойства, и тем самым в широких пределах изменять фармакологическую активность олигомерных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Виниловый эфир холестерина с 90%-м выходом получали прямым винилированием холестерина ацетиленом в суперосновной каталитической системе KOH/DMCO [8], очищали перекристаллизацией из смеси ацетон : метанол : хлороформ (3 : 1 : 1), чистоту контролировали методами ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии. N-алленилпирролидон получали по методике [15]. Растворители (бензол, n-гексан) очищали по стандартным методикам.

Соолигомеризация винилового эфира холестерина с N-алленилпирролидоном (типовой опыт). Смесь 0,046 г (0,373 ммоль) АП, 0,154 г (0,373 ммоль) ВЭХ, 0,0134 г 7,44%-го раствора LiBF_4 в ДМЭ грели при 60 °С в течение 49 ч в запаянной ампуле в атмосфере аргона. После охлаждения реакцию смесь растворяли в бензоле и высаживали в гексан. Получено 0,023 г (выход 12%) бежевого порошка, растворимого в бензоле, диоксане, хлороформе и не растворимого в алифатических углеводородах. Характеристики соолигомеров приведены в табл. 1.

Состав олигомеров рассчитывали по данным элементного анализа (по содержанию азота). Молеку-

лярную массу олигомеров определяли изопиестическим методом в бензоле при 60 °С, стандарт — азобензол.

Турбидиметрическое титрование проводили при 20 °С на спектрофотометре КФК-2 ($\lambda = 590$ нм). ИК-спектры снимали на спектрометре Bruker Vertex 70. Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker DPX 400 при рабочей частоте 400,13 МГц (^1H) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ проводили на приборе FLASH 1112 series EA фирмы “Thermo Finnigan” (Италия).

Источник финансирования. Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ercole F., Whittaker M.R., Quinn J.F., Davis Th.P. // Биомакромолекулы. 2015. Т. 16. № 7. С. 186–191.
2. Liu Y., Wang Y., Zhuang D., Yang J., Yang J. // J. Colloid Interface Sci. 2012. V. 377. P. 197–206.
3. Maxfield F.R., Tabas I. // Nature. 2005. 438. P. 612–621.
4. Tang Q., Cao B., Wu H., Cheng G. // PLoS One. 2013. V. 8. № 1. e54460. P. 1–8.
5. Simès M.G., Alves P., Carvalheiro M., Simème P.N. // Colloids Surf. B: Biointerfaces. 2017. V. 152. № 1. P. 103–113.
6. Filippov S.K., Chytil P., Konarev P.V., Dyakonova M., Papadakis C.M., Zhigunov A., Plestil J., Stepanek P., Etrych T., Ulbrich K., Svergun D.I. // Biomacromol. 2012. V. 13. № 8. P. 2594–2604.
7. Jia L., Albouy P.-A., Cicco A.D., Cao A., Li M.-H. // Polymer. 2011. V. 52. P. 2565–2575.
8. Trofimov B.A., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., Zaitsev A.B., Mikhaleva A.I., Afonin A.V. // Synthesis. 2000. № 11. P. 1521–1522.
9. Маркова М.В., Морозова Л.В., Монаков Ю.Б., Воробьева А.И., Муслухов Р.Р., Михалева А.И., Трофимов Б.А. // ВМС. Сер. Б. 2007. Т. 49. № 3. С. 553–558.
10. Маркова М.В., Морозова Л.В., Татаринова И.В., Михалева А.И., Трофимов Б.А. // ДАН. 2007. Т. 414. № 5. С. 629–632.
11. Солдатёнков А.Т., Ань Л.Т., Колядина Н.М., Ильин А.П., Хиеу Ч.Х. Лекарства. Прикладной тонкий органический синтез. Ханой: Знание, 2014. 395 с.
12. Leland J., Boucher J., Anderson K. // J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed. 1977. V. 15. P. 2785–2788.
13. Трофимов Б.А., Морозова Л.В., Татаринова И.В., Хилько М.Я., Иванова Н.И., Михалева А.И., Skotheim T.A. // ВМС. Сер. Б. 2002. Т. 44. № 11. С. 2048–2052.
14. Морозова Л.В., Маркова М.В., Тарасова О.А., Михалева А.И., Трофимов Б.А. // ВМС. Сер. Б. 1998. Т. 40. № 10. С. 1687–1690.
15. Dickinson W.B., Lang Ph.C. // Tetrahedron Lett. 1967. № 31. P. 3035–3040.

CATIONIC COPOLYMERISATION OF CHOLESTEROL VINYL ETHER WITH N-ALLENYLPYRROLIDONE; A ROUTE TO PHARMACOLOGICALLY PROMISING OLIGOMERS

M. V. Markova¹, I. V. Tatarinova¹, O. A. Tarasova¹, K. A. Apatrsin²,
V. V. Kireeva², Academician of the RAS B. A. Trofimov¹

¹Favorsky Irkutsky Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsky Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russian Federation

Received January 10, 2019

Cationic copolymerization of cholesterol vinyl ether with N-allenylpyrrolidone yielded co-oligomers with molecular mass of 1200–2100. The polymerization of N-allenylpyrrolidone involves both 1,2- and 2,3-positions of the allenyl substituent to give four types of units as a result of prototropic isomerization of the initially formed structures. In the developed method, the composition of co-oligomers can be controlled and, hence, their hydrophilic/hydrophobic balance, solubility, and membranotropic properties can also be controlled to change the potential biological activity of the products.

Keywords: cation copolymerisation of cholesterol vinyl ether, composition of co-oligomers, biological activity.