

УДК 541.64

КАТИОННАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛОВОГО ЭФИРА ХОЛЕСТЕРИНА С ВИНИЛМЕТИЛСУЛЬФИДОМ: НА ПУТИ К НОВЫМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ОЛИГОМЕРАМ

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

Поступило 18.09.2019 г.

Потенциально биологически активные олигомеры винилового эфира холестерина с винилметилсульфидом синтезированы с выходом до 81% (ММ до 5700) катионной сополимеризацией указанных мономеров в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Полученные олигомеры проявляют оптическую активность, превышающую таковую гомополимера винилового эфира холестерина.

Ключевые слова: катионная сополимеризация, виниловый эфир холестерина, винилметилсульфид, оптические свойства.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524895473-477>

Холестерин является ключевым компонентом клеточных мембран, оказывает влияние на их проницаемость, тем самым контролируя механизмы клеточных процессов [1]. Благодаря мезогенным свойствам холестерин участвует в самосборке липосом [1, 2] и липидных слоёв [1]. Эта молекула также задействована в образовании мембранных белков [3].

Полимерные (олигомерные) холестеринные структуры представляют собой перспективные объекты для изучения их взаимодействия с биомембранами. Ввиду высокой способности холестерина образовывать молекулярные комплексы с жизненно важными биомолекулами (ДНК, хромосомы, хроматины) [4] можно предположить, что такие комплексы найдут применение в качестве конъюгатов для распознавания ключевых метаболитов, диагностики и лечения нарушения свёртываемости крови [5], при доставке лекарств [5, 6] и редактировании генов [4]. Введение молекулы холестерина в полимерную композицию может улучшить её терапевтические свойства, например противоопухолевые [6].

Полимеры, содержащие холестеринные структуры, в основном получают из акриловых или метакриловых мономеров [6, 7]. Гораздо менее известны полимеры винилового эфира холестерина (ВЭХ), поскольку данный мономер долгое время оставался

недоступным. После разработки технологически эффективного и простого метода винилирования холестерина ацетиленом в системе KOH/DMSO , позволяющего получать ВЭХ с выходом 90% [8], указанный мономер стал доступным для широкого применения.

К настоящему времени известны примеры свободнорадикальной (в присутствии ДАК) [9] и катионной ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и LiBF_4) [10, 11] сополимеризации ВЭХ с акрилонитрилом, бутилвиниловым эфиром, N-винилпирролидоном, N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолем и винилглицидиловым эфиром этиленгликоля. Низкая активность ВЭХ как мономера позволяла получить только короткоцепочечные олигомеры (M_n 800–2300) [9–11]. Такие олигомеры могут быть полезными для получения фармацевтически значимых композиций ввиду лёгкого контроля состава олигомеров и их лучшей биодоступности по сравнению с высокомолекулярными полимерами.

В настоящей работе кратко описывается катионная сополимеризация ВЭХ с винилметилсульфидом (ВМС). Последний выбран в качестве сомономера с учётом известных данных о значительном биологическом потенциале органических сульфидов, в частности противоопухолевых свойствах ненасыщенных представителей этого ряда [12–15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Виниловый эфир холестерина получали с выходом 90% прямым винилированием холестерина ацетиленом в суперосновной каталитической системе KOH/DMSO [8] и перекристаллизовывали из смеси

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

²Иркутский научный центр
Сибирского отделения Российской Академии наук

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

ацетон : метанол : хлороформ (3 : 1 : 1); чистоту продукта проверяли с помощью ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии.

Винилметилсульфид был синтезирован с выходом 60% по оригинальной методике путём восстановительного винилирования диметилсульфоксида ацетиленом в присутствии системы $\text{Na}_2\text{S}-4\text{H}_2\text{O}-\text{NaOH}$ [13, 14] и очищен фракционированием, $T_{\text{кип}}$ 64 °C (720 мм рт.ст.). Константы мономера соответствовали литературным данным [15]: n_{D}^{20} 1,4843, d_4^{20} 0,9026.

Состав олигомеров рассчитывали по данным элементного анализа (на основе содержания серы). Молекулярную массу олигомеров определяли изопиестическим методом в бензоле при 60 °C с использованием азобензола в качестве стандарта. ИК-спектры измеряли на спектрометре "Bruker" Vertex 70. Спектры ЯМР записывали на приборе "Bruker" DPX 400, 400,13 МГц (^1H) в CDCl_3 с HMDS в качестве внутреннего стандарта. Элементный анализ проводили на приборе FLASH 1112 EA ("Thermo Finnigan", Италия). Оптическую активность определяли в CHCl_3 при 25 °C на приборе POLAMAT A, длина волны 546 нм, концентрация олигомеров 0,10–0,01 г ($100\cdot\text{мл}^{-1}$), длина кюветы 0,74 дм. Удельное вращение выражали в $(^\circ)\cdot\text{мл}\cdot(\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$.

Растворители очищали стандартными процедурами.

Соолигомеризация винилового эфира холестерина с винилметилсульфидом (типичная процедура). К раствору ВЭХ (212 мг, 0,51 ммоль) и ВМС (38 мг, 0,51 ммоль) в диэтиловом эфире (0,7 мл) в атмосфере аргона при перемешивании при 20–22 °C добавляли 1%-й раствор катализатора (0,06 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ в диэтиловом эфире). Через 96 ч соолигомер высаживали в этанол, получая 180 мг (выход 72%) бежевого порошка, растворимого в бензоле, хлороформе и нерастворимого в этаноле. Характеристики соолигомера приведены в табл. 1 (образец № 3). Найдено (%): C 83,9; H 12,99; S 1,02.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сополимеризация ВЭХ с МВС проводилась в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 мас.%) при 20–22 °C в течение 96 ч в атмосфере аргона (схема 1).

Выходы сополимеров варьировались от 23 до 81% в зависимости от соотношения сомономеров (табл. 1). Сополимеры представляют собой белые или светло-бежевые порошки, растворимые в бензоле и хлороформе и нерастворимые в этаноле.

Состав сополимера ожидаемо зависит от соотношения сомономеров. Из-за низкой активности ВМС в катионной полимеризации сополимеры обога-

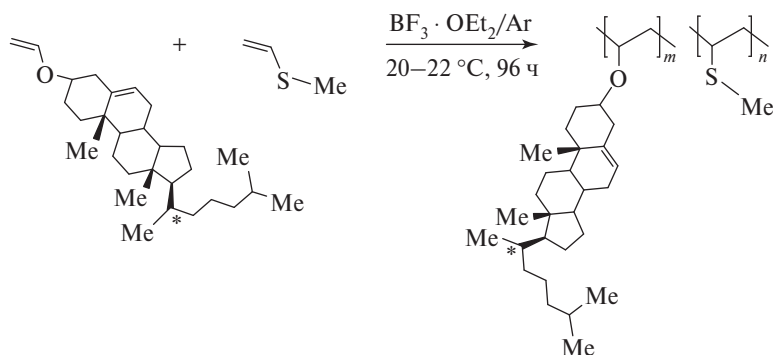


Схема 1. Соолигомеризация винилового эфира холестерина с винилметилсульфидом.

Таблица 1. Условия сополимеризации ВЭХ (M_1) и ВМС (M_2)

№	Соотношение сомономеров, мол. доли		Выход сополимера, %	Содержание серы в сополимере, %	Состав сополимера*, мол. доли		M_n
	M_1	M_2			m_1	m_2	
1	0,1	0,9	23,0	2,71	0,73	0,27	5700
2	0,25	0,75	56,0	1,72	0,82	0,18	
3	0,5	0,5	72,0	1,18	0,87	0,13	
4	0,75	0,25	73,0	1,02	0,88	0,12	3300
5	0,9	0,1	81,0	0,86	0,89	0,11	2400
6	0	1,0	17,2	43,01	0	1,0	

Примечание. * — на основе содержания серы.

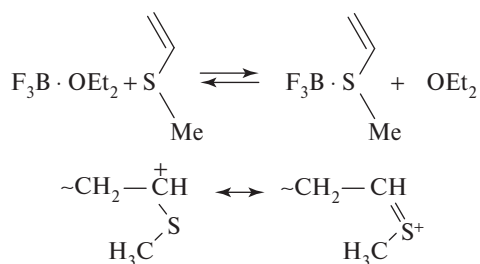


Схема 2. Дезактивация ВМС в катализируемых BF_3 процессах сополимеризации и стабилизация растущего олигомерного катиона соседним атомом серы.

щены ВЭХ, соотношение ВЭХ/ВМС составляет от 3 : 1 до 8 : 1 (табл. 1). Очевидно, что дезактивация ВМС в катализируемых BF_3 процессах сополимеризации обусловлена более сильным конкурирующим комплексобразованием между сульфидным фрагментом и катализатором, а также стабилизацией растущего олигомерного катиона соседним атомом серы (схема 2).

Выходы, содержание ВЭХ и молекулярная масса (M_n) олигомеров находятся приблизительно в прямой зависимости. Так, сополимер с самым высоким содержанием ВЭХ получается с наибольшим выходом, что согласуется с более высоким содержанием активного сомономера (ВЭХ) в исходной смеси (табл. 1, образец № 5).

Следует отметить, что с увеличением содержания ВЭХ в исходной смеси сомономеров M_n сополимеров уменьшается (табл. 1). Это может быть вызвано стерическими затруднениями в процессе роста блоков ВЭХ, а также их обрывом либо путём переноса цепи на мономер, либо за счёт присоединения молекул МВС с последующим элиминированием протона (схема 3).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений присутствуют уширенные, типичные для полимеров

сигналы в области 5,31 м.д. ($=\text{CH}$ холестеринового кольца), 3,55 м.д. (группа $\text{CH}-\text{O}$), 1,00–0,60 м.д. (Me), соответствующие эфиру холестерина, и сигналы ВМС при 3,41 м.д. ($\text{CH}-\text{S}$), 1,94 м.д. (CH_3-S) и 3,18 м.д. ($-\text{CH}_2-$ группа главной цепи).

В ИК-спектрах сополимеров исчезают полосы поглощения винилокисигрупп (1645, 1603 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1342, 1324 ($\delta_{\text{CH}=\text{C}}$), 1198 ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$) cm^{-1}) [8] и сохраняются полосы $\text{C}-\text{H}$ метильных групп (2950, 2840, 1463 cm^{-1}), а также полосы колебаний связи $\text{C}=\text{C}$ холестеринового кольца (1380–1340 и 961, 801 cm^{-1}). Эфирные группы появляются в виде полос в области 1134, 1100, 1021, 1082 cm^{-1} . Полосы при 1010, 950 cm^{-1} относятся к CH_3S -фрагменту, а полосы при 730, 670 cm^{-1} — к $\text{S}-\text{C}$ -фрагменту.

Синтезированные олигомеры являются оптически активными (удельное оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ составляет от -31 до $-37^\circ \cdot \text{мл} \cdot (\text{г} \cdot \text{дм})^{-1}$ (табл. 2). Удельное оптическое вращение сополимеров выше, чем у гомоолигомера ВЭХ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18^\circ \cdot \text{мл} \cdot (\text{г} \cdot \text{дм})^{-1}$ [10]).

Это, вероятно, связано со стерическим влиянием звена ВМС на спиральную структуру олигомера, т.е. на предпочтительное направление (влево или вправо) закручивания цепи. Это также может быть результатом хиральной индукции со стороны звена

Таблица 2. Взаимосвязь оптической активности и содержания сомономеров в сополимерах ВЭХ/ВМС

№	Состав сополимера, мол. доли		Удельное оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$, $(^\circ) \cdot \text{мл} \cdot (\text{г} \cdot \text{дм})^{-1}$
	ВЭХ	ВМС	
1	0,73	0,27	–31
2	0,82	0,18	–32
3	0,87	0,13	–33
4	0,88	0,12	–36
5	0,89	0,11	–37

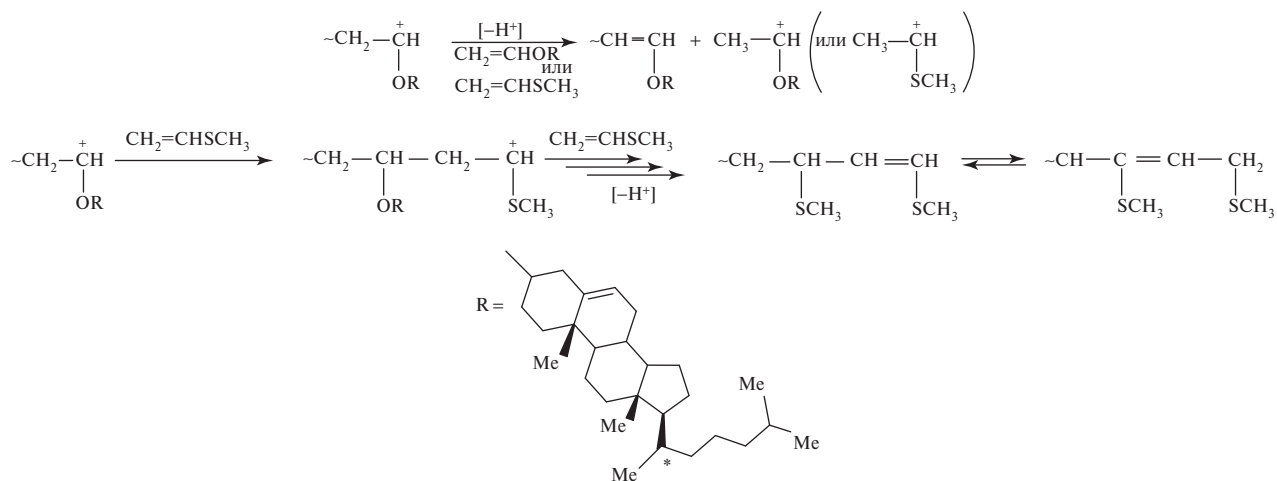


Схема 3. Перенос цепи на мономер и присоединение звеньев МВС (распространение цепи сополимера).

холестерина, находящегося по соседству с асимметричным атомом углерода цепи.

Учитывая многогранную биологическую активность холестерина и ненасыщенных сульфидов, разработанный метод сополимеризации винилового эфира холестерина с винилметилсульфидом открывает простой путь к получению новых фармацевтически перспективных олигомеров.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klok H.A., Hwang J.J., Iyer S.N., et al. Cholesteryl-(l-lactic acid)_n-building Blocks for Self-assembling Biomaterials // *Macromolecules*. 2002. V. 35. P. 746–759. DOI: 10.1021/ma010907x.
2. Liu Y., Wang Y., Zhuang D., et al. Bionanoparticles of Amphiphilic Copolymers Polyacrylate Bearing Cholesterol and Ascorbate for Drug Delivery // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. V. 377. P. 197–206. DOI: 10.1016/j.jcis.2012.04.004.
3. Maxfield F.R., Tabas I. Role of Cholesterol and Lipid Organization in Disease // *Nature*. 2005. V. 438. P. 612–621. DOI: 10.1038/nature04399.
4. Tang Q., Cao B., Wu H., et al. Cholesterol-peptide Hybrids for Gene Delivery // *PLoS One*. 2013. V. 8. e54460. P. 1–8. DOI: 10.1371/journal.pone.0054460.
5. Simões M.G., Alves P., Carvalho M., et al. Stability Effect of Cholesterol-poly(acrylic acid) in Astimuli-responsive Polymer-liposome Complex Obtained from Soy Bean Lecithin for Controlled Drug Delivery // *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2017. V. 152. P. 103–113. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.01.002.
6. Chytil P., Etrych T., Koňák Č., et al. New HPMA Copolymer-based Drug Carriers with Covalently Bound Hydrophobic Substituents for Solid Tumour Targeting // *J. Controlled Release*. 2008. V. 127. P. 121–130. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.01.007.
7. Zhou Y., Kasi R.M. Synthesis and Characterization of Polycholesteryl Methacrylate — Polyhydroxyethyl Methacrylate Block Copolymers // *J. Polym Sci, Part A: Polym Chem*. 2008. V. 46. P. 6801–6809. DOI: 10.1002/pola.22988.
8. Trofimov B.A., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., et al. Direct Vinylation of Cholesterol with Acetylene // *Synthesis*. 2000. V. 11. P. 1521–1522. DOI: 10.1055/s-2000-7616.
9. Маркова М.В., Морозова Л.В., Монаков Ю.Б. и др. Виниловый эфир холестерина в реакциях радикальной гомо- и сополимеризации // *Высокомолек. соед. Сер. Б*. 2007. Т. 49. № 3. С. 553–558.
10. Маркова М.В., Морозова Л.В., Татаринова И.В. и др. Катионная олигомеризация и соолигомеризация винилового эфира холестерина // *ДАН*. 2007. Т. 414. № 5. С. 629–632.
11. Маркова М.В., Татаринова И.В., Тарасова О.А. и др. Катионная сополимеризация винилового эфира холестерина с N-алленилпирролидоном: путь к фармакологически перспективным олигомерам // *ДАН*. 2019. Т. 485. № 6. С. 697–700. DOI: 10.31857/S0869-56524856697-700.
12. Habib T.N., Altonsy M.O., Abd El-Raheem S.A., et al. Diallyl Disulfide Protects Against Rectal Cancer in Vivo Model of Male Rabbits: II-analysis of Histological and Cytogenetic Variations // *J. Cancer Res Exp Oncol*. 2016. V. 8. № 1. P. 1–14. DOI: 10.5897/JCREO2016.0127.
13. А.С. 1167180 СССР. Способ получения винилметилсульфида. Трофимов Б.А., Амосова С.В., Мусорин Г.К. и др. // *Б.И.* 1985. № 26.
14. Мусорин Г.К., Амосова С.В., Станкевич В.К. и др. Синтез винилметилсульфида взаимодействием ацетилена с системой ДМСО–Na₂S–4H₂O–NaOH // *ЖПХ*. 1987. Т. 60. № 9. С. 2073–2076.
15. Айвазов Б.В., Петров С.М., Хайруллина В.Р. и др. Физико-химические константы сераорганических соединений. М.: Химия, 1964. 280 с.

**CATIONIC COPOLYMERIZATION OF CHOLESTEROL
VINYL ETHER WITH METHYLVINYLSULFIDE:
TOWARD MEDICINAL POLYMERS**

**M. V. Markova¹, I. V. Tatarinova¹, K. A. Apartsin²,
V. V. Kireeva², Academician of the RAS B. A. Trofimov¹**

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

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

Received September 18, 2019

Oligomers of cholesterol vinyl ether (CVE) with methyl vinyl sulfide synthesized in the presence of cationic catalyst $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in up to 81% yield (M_n up to 5700) demonstrate optical activity exceeding that of CVE homopolymer, which is probably due to both conformational effects of the oligomer chain and chirality induction during the polymerization.

Keywords: cationic copolymerization, cholesterol vinyl ether, methyl vinyl sulfide, optical properties оптические.