



УДК 547.917

АМФИФИЛЬНЫЕ КАТИОННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА, СОДЕРЖАЩИЕ ОСТАТКИ 2-(4- ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)- И 2-(3-БЕНЗОИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. М. А. Маленковская*, Д. А. Шипилов*., М. К. Грачев*

*Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии
Россия, 129164, Москва, ул. Кибальчича 6/2

Поступила в редакцию 08.07.2019 г.

После доработки 29.07.2019 г.

Принята к публикации 27.08.2019 г.

Предложен синтез амфифильных катионных производных β-циклодекстрина, содержащих остатки некоторых фармакологически важных кислот, присоединенные на “ножке” разной длины по первичным гидроксильным группам. При этом гидрофобные фрагменты пальмитиновой кислоты входят как по первичным, так и по вторичным группам.

Ключевые слова: β-циклодекстрин, амфифильные катионные производные, регионаправленный синтез, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C

DOI: 10.31857/S0132342320010042

Ковалентное присоединение лекарственного соединения к циклодекстрину (конъюгирование) в ряду случаев дает возможность получать препараты пролонгированного и целенаправленного действия (targeting drug delivery) [1–7]. В ряду производных циклодекстринов (рис. 1) особое внимание уделяется его амфифильным соединениям, содержащим ковалентно связанные с первичными гидроксильными группами циклодекстрина гидрофобные фрагменты [8]. В медицинском аспекте важно, что конъюгирование (то есть ковалентное связывание) амфифильных циклодекстринов с лекарственными соединениями может приводить к повышению их способности проходить биологические барьеры, например гематоэнцефалический [9]. Поэтому, с целью создания фрагментов, близких по строению и природе находящейся в мембранах клетки липидной матрицы, были получены первые представители нового класса амфифильных циклодекстринов – β-циклодекстрин, ковалентно связанный с холестерином [9–11], фосфолипидоциклодекстрины [9–12], а также амфифильные производные α-циклодекстрина, содержащие остатки некоторых фармакологически важных кислот [13].

Другая группа производных циклодекстринов представляет собой их катионные соединения, несущие положительный заряд на циклодекстриновой матрице. Благодаря повышенной раство-

римости и положительному заряду алкиламмониевые (“заряженные”) амфифильные циклодекстрины могут встраиваться и проникать через биологические барьеры, а также служить переносчиками для доставки (векторизации) ДНК при генной терапии [8]. Такие амфифильные катионные циклодекстрины, как гептакис[2-(ω-амино-олигоэтиленгликоль)-6-дезоксигексилтио]-β-циклодекстрин и гептакис[2-(ω-амино-олигоэтиленгликоль)-6-дезоксигексадецилтио]-β-циклодекстрин оценивали на предмет конденсации с плазмидной ДНК и трансфекции клеток [14]. Эти производные могут самоорганизовываться в катионные везикулы или наночастицы и, в отличие от их амфифильных неаминированных аналогов, образуют липоплексы с ДНК, которые эффективно трансфицируют клетки COS-7.

Кроме этого известно, что для структур на основе циклодекстринов эффективность доставки лекарств в биологических системах может быть повышена регулированием длины спейсера, соединяющего циклодекстрин и остаток лекарственного средства, за счет лучшего встраивания в липидную матрицу (так называемый “мембранный якорь”), что вызывает ет меньшие структурные изменения [9, 11].

Цель настоящей работы заключается в синтезе амфифильных катионных производных β-циклодекстрина, содержащих присоединенные на “ножке” (линкере) разной длины остатки некоторых фармакологически важных кис-

Автор для связи: (тел.: +7 (495) 682-02-45; эл. почта: shda90@mail.ru).

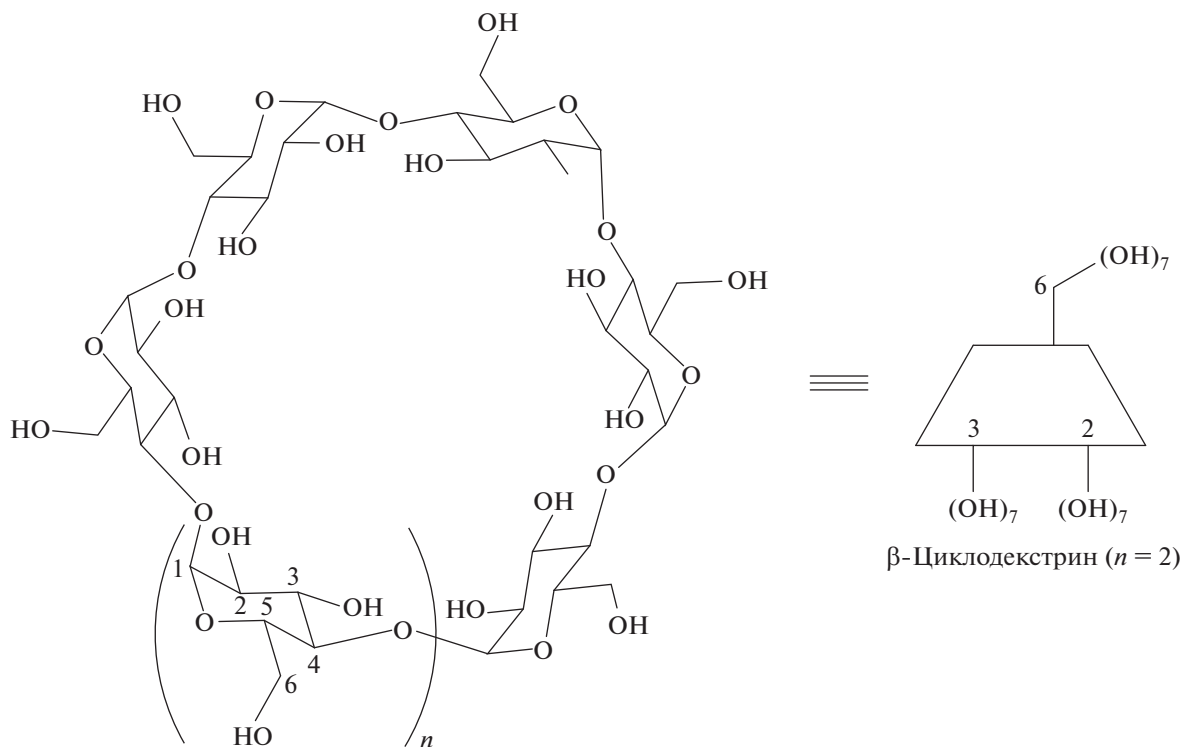


Рис. 1. Структурная формула циклодекстринов.

лот: 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (НО–У) (лекарственное соединение препарата “Ибупрофен”) и 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (НО–Z) (лекарственное соединение препарата “Кетопрофен”). В качестве линкеров разной длины были выбраны остатки 2-(диметиламино)этанола, 3-(диметиламино)пропан-1-ола и 2-(метиламино)этанола. Ранее мы показали принципиальную возможность получения такого рода катионных производных [15]. Преимущества предложенной нами схемы синтеза заключаются в отсутствии необходимости постановки на вторичные гидроксильные группы защит и последующего их удаления.

Исходные катионные производные (I)–(IV) (рис. 2) получены, как описано нами в работе [16] алкилированием 6-монойод-6-дезоксид-β-циклодекстрина и терминального диметиламиноалкиленпроизводного, несущего остаток лекарственного средства.

Для получения амфифильных катионных производных (V)–(VIII), содержащих гидрофобный остаток пальмитиновой кислоты при первичных гидроксильных группах, катионные производные (I)–(IV) мы обрабатывали 3.3 моль-экв. хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX) в DMF в присутствии триэтиламина в условиях регионарного ацилирования, приведенных нами в работе [17] (схема 1).

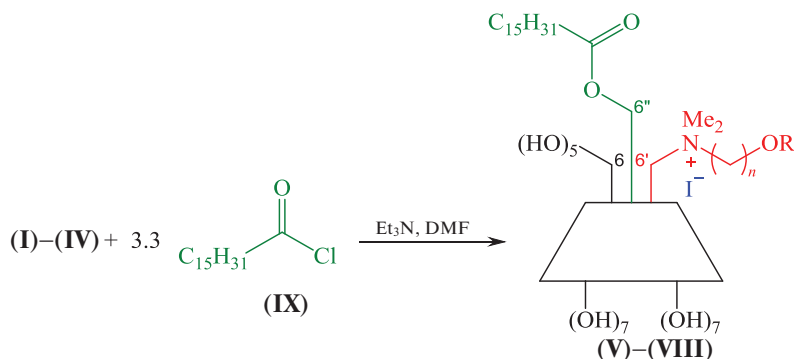


Схема 1. Получение амфифильных производных с гидрофобными фрагментами пальмитиновой кислоты по первичным гидроксильным группам β-циклодекстрина.

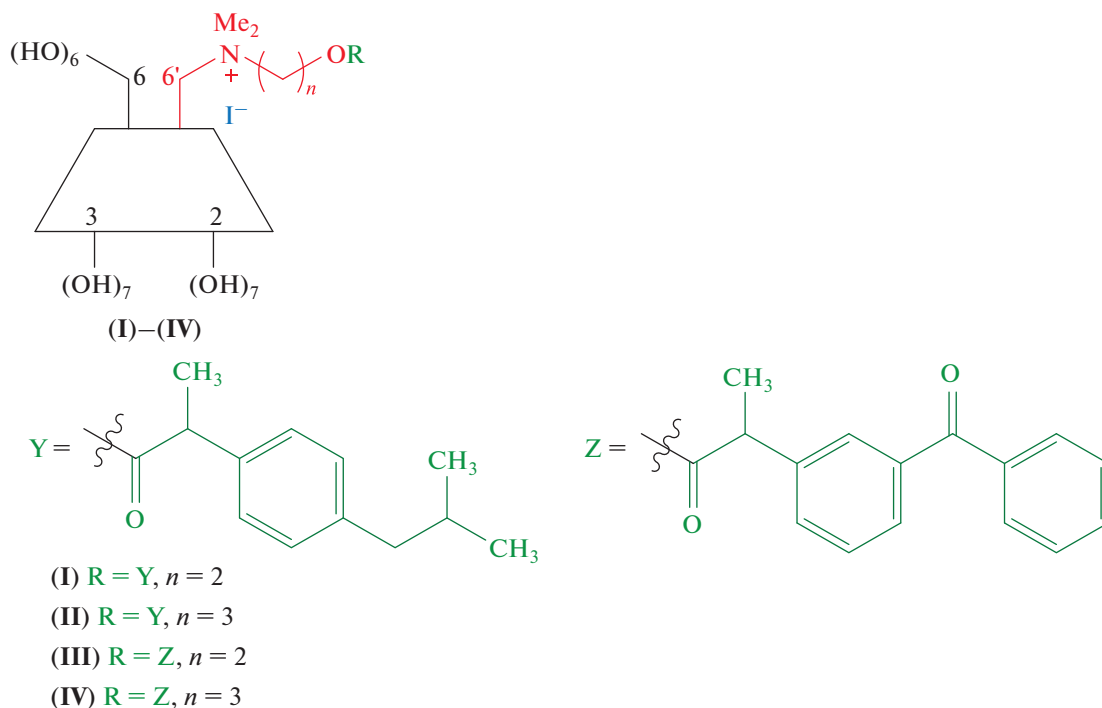


Рис. 2. Структура производных (I)–(IV).

Степень замещения определяли, сравнивая интегральные интенсивности сигналов метильных протонов в спектрах ЯМР ^1H (δ 0.80–0.81 м.д.) и сигналов циклодекстриновых протонов H2–H6 (δ 3.25–3.70 м.д.). Как и ранее [13, 18, 19], ацилирование в этих условиях проходило только по первичным гидроксильным группам, что подтверждают данные ЯМР ^{13}C . В спектрах ЯМР ^{13}C соединений (V)–(VIII) присутствуют сигналы ядер незамещенных атомов C6 при δ 60.4 м.д. и характерный [18–23] слабый сигнал ядер C6' и C6'', CH₂-групп, замещенных ацильными остатками, при δ 63.8 м.д. Смещения сигналов ядер C2 и C3 не наблюдалось, т.е. вторичные гидроксильные группы при ацилировании не затрагивались.

На следующем этапе нашей работы мы получили амфифильные катионные производные (X)–

(XIII), содержащие гидрофобный остаток пальмитиновой кислоты при вторичных гидроксильных группах (схема 2). Для этого мы использовали схему синтеза, основанную на депротонировании вторичных гидроксильных групп в положении C2 гидридом натрия. Гидроксигруппы при C2 циклодекстринового остова имеют большую кислотность вследствие стабилизации гидроксид-аниона водородной связью с гидроксильной группой при C3, а также из-за электроноакцепторного влияния ацетальной функции [24]. Соединения (I)–(IV) в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде по стандартной схеме [25] регионаправленно ацилировали 3.3 моль-экв. хлорангирида пальмитиновой кислоты (IX) по вторичным гидроксильным группам с образованием соответствующих производных (X)–(XIII) с ацильными группами при C2.

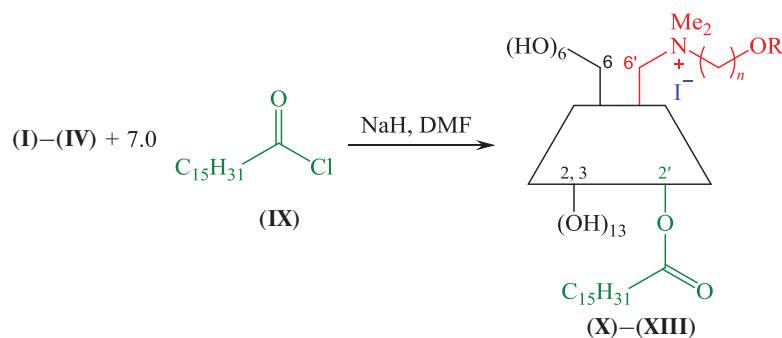


Схема 2. Получение амфифильных производных с гидрофобными фрагментами пальмитиновой кислоты на стороне вторичных гидроксильных групп β -циклодекстрина.

Степень замещения остатком пальмитиновой кислоты у соединений (X)–(XIII) определяли из анализа спектров ЯМР ^1H , а регионаправленность замещения пальмитиновой кислотой по вторичным гидроксильным группам подтверждали, как описано выше для соединений (V)–(VIII). Замещение остатком кислоты вторичных гидроксильных групп при C2 устанавливали с помощью ЯМР ^{13}C . В спектрах соединений (X)–(XIII) наблюдали сигналы ядер атомов C2 с незамещенной гидроксильной группой в области δ 72.9 м.д. и характерный сильнополюсный сигнал ядер атомов C2', замещенных остатком пальмитиновой кислоты, при δ 69.4 м.д.

Таким образом, нами предложены новые пути синтеза амфифильных катионных производных β -циклодекстрина, содержащих остатки фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот и гидрофобные фрагменты пальмитиновой кислоты по первичным или вторичным гидроксильным группам. Такие производные могут представлять интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (δ , м.д.; J , Гц) регистрировали на приборе JEOL ECX-400 на частоте 399.78 и 100.53 МГц, соответственно. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C приведены относительно сигнала SiMe_4 , растворитель – $\text{DMSO}-d_6$. Элементный анализ выполнен на приборе “FlashEA 1112HT”. Для ТСХ применяли алюминиевые пластинки с закрепленным слоем силикагеля (Silufol UV-254), элюент: хлороформ–метанол, 3 : 1. В работе использовали β -циклодекстрин фирмы “Wacker” (США).

6-О-Пальмитоил-6-[(2-{2-[4-(изобутил)фенил]пропионилокси}этил)(диметил)аммоний]-6-дезоксид- β -циклодекстриниодид (V). К раствору 1.00 г (0.65 ммоль) соединения (I) в 20 мл DMF в присутствии 0.20 г (1.97 ммоль) триэтиламина при перемешивании в течение 15 мин при 0°C прибавляли раствор 0.60 г (2.17 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX) в 10 мл бензола, перемешивали и выдерживали 10 ч при 20°C. Раствор концентрировали до 2 мл и выливали в 30 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3 \times 5 мл), сушили, растирали с 20 мл гексана, отфильтровывали, остаток промывали гексаном (3 \times 2 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) 5 ч при 80°C. Выход 0.65 г (56%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.89. Спектр ЯМР ^1H : 0.80 м [9H, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.19 м [22H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.28 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.32 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.75 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.16 уш. с [6H, N(CH $_3$) $_2$], 2.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$],

2.34 д (2H, CHCH_2 , J 7.3), 2.47 м (2H, NCH $_2$), 3.25–3.71 м [43H, H $_2$ –H $_5$, C $_6$ H $_2$, $\text{CHC}(\text{O})$], 4.32 м (2H, OCH $_2$), 4.45 уш. с (5H, C $_6$ OH), 4.78 с (7H, H $_1$), 5.70 уш. с (14H, C $_2$ OH, C $_3$ OH), 7.06 д (2H, m -CH, J 7.8), 7.13 д (2H, o -CH, J 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.6 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3], 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [$(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{CH}_3$], 30.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.6 ($\text{CHC}(\text{O})$), 44.7 (CH_2), 45.1 [N(CH $_3$) $_2$], 57.1 (NCH $_2$), 60.4 (C $_6$), 62.0 (OCH $_2$), 63.8 (C $_6'$), 72.5 (C $_5$), 73.0 (C $_2$), 73.6 (C $_3$), 82.0 (C $_4$), 102.1 (C $_1$), 127.6 (m -CH), 129.5 (o -CH), 138.3 [ArC unco C(O)], 140.3 (n -CH), 174.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 175.0 (C=O). Найдено, %: C 51.43; H 7.09; N 0.83. C $_{75}$ H $_{126}$ INO $_{37}$. Вычислено, %: C 51.16; H 7.21; N 0.80.

Соединения (VI)–(VIII) получены аналогично.

6-О-Пальмитоил-6-[(3-{2-[4-(изобутил)фенил]пропионилокси}пропил)(диметил)аммоний]-6-дезоксид- β -циклодекстриниодид (VI) получен из 1.00 г (0.65 ммоль) соединения (II) в 20 мл DMF в присутствии 0.20 г (1.95 ммоль) триэтиламина и 0.59 г (2.15 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX). Выход 0.58 г (50%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ^1H : 0.80 м [9H, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.18 м [22H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.28 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.32 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.63 м (2H, NCH $_2\text{CH}_2$), 1.75 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.13 уш. с [6H, N(CH $_3$) $_2$], 2.23 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 2.35 д (2H, CHCH_2 , J 7.3), 3.25–3.65 м (42H, H $_2$ –H $_5$, C $_6$ H $_2$), 3.68 м (2H, NCH $_2$), 3.76 м [1H, $\text{CHC}(\text{O})$], 3.99 м (2H, OCH $_2$), 4.45 уш. с (5H, C $_6$ OH), 4.79 с (7H, H $_1$), 5.70 уш. с (14H, C $_2$ OH, C $_3$ OH), 7.06 д (2H, m -CH, J 7.8), 7.13 д (2H, o -CH, J 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.6 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3], 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 26.0 (NCH $_2\text{CH}_2$), 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [$(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{CH}_3$], 30.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.6 ($\text{CHC}(\text{O})$), 44.7 (CH_2), 44.8 [N(CH $_3$) $_2$], 55.3 (NCH $_2$), 60.4 (C $_6$), 62.0 (OCH $_2$), 63.8 (C $_6'$), 72.5 (C $_5$), 72.9 (C $_2$), 73.6 (C $_3$), 82.0 (C $_4$), 102.5 (C $_1$), 127.6 (m -CH), 129.5 (o -CH), 138.4 [ArC unco C(O)], 140.3 (n -CH), 174.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 175.0 (C=O). Найдено, %: C 51.65; H 7.15; N 0.83. C $_{76}$ H $_{128}$ INO $_{37}$. Вычислено, %: C 51.44; H 7.27; N 0.79.

6-О-Пальмитоил-6-[(2-{2-(3-(бензоилфенил)пропионилокси)этил}(диметил)аммоний)-6-дезоксид- β -циклодекстриниодид (VII) получен из 1.00 г (0.64 ммоль) соединения (III) в 20 мл DMF в присутствии 0.19 г (1.91 ммоль) триэтиламина и 0.58 г (2.10 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX). Выход 0.60 г (52%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ^1H : 0.80 м (3H, CH_2CH_3), 1.19 м [22H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.37 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H,

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 2.05 уш. с [6H, N(CH₃)₂], 2.26 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 2.40 м (2H, NCH₂), 3.26–3.70 м (42H, H2–H5, C6H₂), 3.91 м (1H, CHCH_3), 4.07 м (2H, OCH₂), 4.47 уш. с (5H, C6OH), 4.79 с (7H, H1), 5.71 уш. с (14H, C2OH, C3OH), 7.53–7.70 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.6 (CH_2CH_3), 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [(CH_2)₁₁CH₂CH₃], 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.8 (CHC(O)), 45.6 [N(CH₃)₂], 57.5 (NCH₂), 60.4 (C6), 62.8 (OCH₂), 63.8 (C6'), 72.5 (C5), 72.9 (C2), 73.6 (C3), 82.0 (C4), 102.5 (C1), 128.8–140.8 (Ar), 174.0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 175.0 (C=O), 196.2 (PhC=O). Найдено, %: C 51.53; H 6.92; N 0.81. C₇₈H₁₂₂INO₃₈. Вычислено, %: C 51.80; H 6.80; N 0.77.

6-О-Пальмитоил-6-[[3-[2-(3-(бензоилфенил)пропионилокси)пропил](диметил)аммоний]-6-дезоксид-β-циклодекстриниодид (VIII)] получен из 1.00 г (0.63 ммоль) соединения (IV) в 20 мл DMF в присутствии 0.19 г (1.89 ммоль) триэтиламина и 0.57 г (2.08 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX). Выход 0.55 г (48%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ¹H: 0.81 м (3H, CH_2CH_3), 1.19 м [22H, (CH_2)₁₁CH₃], 1.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.37 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.60 м (2H, NCH₂CH₂), 2.01 уш. с [6H, N(CH₃)₂], 2.26 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 3.26–3.70 м (42H, H2–H5, C6H₂), 3.68 м (2H, NCH₂), 3.99 м (1H, CHCH_3), 4.02 м (2H, OCH₂), 4.47 уш. с (5H, C6OH), 4.79 с (7H, H1), 5.71 уш. с (14H, C2OH, C3OH), 7.53–7.70 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5 (CH_2CH_3), 18.8 (CHCH_3), 22.6 (CH_2CH_3), 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 26.4 (NCH₂CH₂), 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [(CH_2)₁₁CH₂CH₃], 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.8 (CHC(O)), 45.3 [N(CH₃)₂], 55.6 (NCH₂), 60.4 (C6), 63.1 (OCH₂), 63.8 (C6'), 72.5 (C5), 72.9 (C2), 73.6 (C3), 82.0 (C4), 102.5 (C1), 128.8–140.8 (Ar), 174.0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 175.0 (C=O), 196.2 (PhC=O). Найдено, %: C 52.31; H 6.75; N 0.73. C₇₉H₁₂₄INO₃₈. Вычислено, %: C 52.06; H 6.86; N 0.77.

2-О-Пальмитоил-6-[[2-[2-[4-(изобутил)фенил]пропионилокси]этил](диметил)аммоний]-6-дезоксид-β-циклодекстриниодид (X)]. К раствору 1.00 г (0.66 ммоль) соединения (I) в 20 мл DMF при перемешивании прибавляли 0.1214 г (5.06 ммоль) гидрида натрия. Через 1 ч по каплям прибавляли раствор 1.26 г (4.60 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX) в 20 мл DMF, перемешивали и выдерживали 24 ч при 20°C. К полученному раствору прибавляли 2 мл метилового спирта и выливали в 40 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл воды, сушили, растирали с 10 мл гексана, отфильтровывали, остаток промывали гексаном (3 × 2 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) 5 ч при 80°C. Выход 0.56 г (48%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.85. Спектр ЯМР

¹H: 0.80 м [9H, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.19 м [22H, (CH_2)₁₁CH₃], 1.28 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.32 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.75 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.15 уш. с [6H, N(CH₃)₂], 2.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 2.36 д (2H, CHCH_2 , J 7.3), 2.55 м (2H, NCH₂), 3.25–3.65 м (42H, H2–H5, C6H₂), 3.71 м [CHC(O)], 4.08 м (2H, OCH₂), 4.47 уш. с (6H, C6OH), 4.79 с (7H, H1), 5.71 уш. с (13H, C2OH, C3OH), 7.06 д (2H, *m*-CH, J 7.8), 7.13 д (2H, *o*-CH, J 8.0). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.7 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3], 24.8 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [(CH_2)₁₁CH₂CH₃], 30.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.8 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.6 (CHC(O)), 44.7 (CH₂), 45.1 [N(CH₃)₂], 57.1 (NCH₂), 60.3 (C6), 62.1 (OCH₂), 63.8 (C6'), 69.4 (C2'), 72.5 (C5), 72.9 (C2), 73.6 (C3), 82.0 (C4), 102.5 (C1), 127.6 (*m*-CH), 129.6 (*o*-CH), 138.3 [ArC^{unco}C(O)], 140.3 (*n*-CH), 174.4 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 176.2 (C=O). Найдено, %: C 50.89; H 7.32; N 0.84. C₇₅H₁₂₆INO₃₇. Вычислено, %: C 51.16; H 7.21; N 0.80.

Соединения (XI)–(XIII) получены аналогично.

2-О-Пальмитоил-6-[[3-[2-[4-(изобутил)фенил]пропионилокси]пропил](диметил)аммоний]-6-дезоксид-β-циклодекстриниодид (XI)] получен из 1.00 г (0.65 ммоль) соединения (II) в 20 мл DMF в присутствии 0.1203 г (5.01 ммоль) гидрида натрия и 1.25 г (4.56 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (IX). Выход 0.53 г (46%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ¹H: 0.80 м [9H, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.16 м [22H, (CH_2)₁₁CH₃], 1.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.32 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.43 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.63 м (2H, NCH₂CH₂), 1.74 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.13 уш. с [6H, N(CH₃)₂], 2.25 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 2.33 д (2H, CHCH_2 , J 7.3), 3.25–3.65 м (44H, H2–H5, C6H₂, NCH₂), 3.76 м [CHC(O)], 4.00 м (2H, OCH₂), 4.45 уш. с (6H, C6OH), 4.79 с (7H, H1), 5.70 уш. с (13H, C2OH, C3OH), 7.06 д (2H, *m*-CH, J 7.8), 7.13 д (2H, *o*-CH, J 7.0). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.6 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3], 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 25.8 (NCH₂CH₂), 28.6–29.5, 31.8, 34.2 [(CH_2)₁₁CH₂CH₃], 30.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 43.8 (CHC(O)), 44.7 [N(CH₃)₂], 45.4 (CH₂), 55.3 (NCH₂), 60.2 (C6), 62.6 (OCH₂), 63.8 (C6'), 69.4 (C2'), 72.4 (C5), 72.9 (C2), 73.5 (C3), 82.0 (C4), 102.5 (C1), 127.6 (*m*-CH), 129.6 (*o*-CH), 138.4 [ArC^{unco}C(O)], 140.4 (*n*-CH), 174.5 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 176.9 (C=O). Найдено, %: C 51.59; H 7.18; N 0.82. C₇₆H₁₂₈INO₃₇. Вычислено, %: C 51.44; H 7.27; N 0.79.

2-О-Пальмитоил-6-[[2-[2-(3-(бензоилфенил)пропионилокси]этил](диметил)аммоний]-6-дезоксид-β-циклодекстриниодид (XII)] получен аналогично соединению из 1.00 г (0.64 ммоль) соединения (III) в 20 мл DMF в присутствии 0.1177 г

(4.90 ммоль) гидрида натрия и 1.23 г (4.46 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (**IX**). Выход 0.51 г (44%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ^1H : 0.82 м (3H, CH_2CH_3), 1.21 м [22H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.37 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.60 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 2.03 уш. с [6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.25 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 2.40 м (2H, NCH_2), 3.26–3.70 м (42H, $\text{H}_2\text{--H}_5$, C_6H_2), 3.91 м (1H, CHCH_3), 4.07 м (2H, OCH_2), 4.47 уш. с (6H, C_6OH), 4.79 с (7H, H_1), 5.71 уш. с (13H, C_2OH , C_3OH), 7.53–7.70 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CHCH_3), 22.6 (CH_2CH_3), 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [$(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{CH}_3$], 33.7 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.8 ($\text{CHC}(\text{O})$), 45.7 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 57.5 (NCH_2), 60.4 (C6), 62.9 (OCH_2), 63.8 (C6'), 69.4 (C2'), 72.5 (C5), 72.9 (C2), 73.6 (C3), 82.1 (C4), 102.5 (C1), 128.8–140.8 (Ar), 174.0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 175.0 (C=O), 196.1 ($\text{PhC}=\text{O}$). Найдено, %: C 52.02; H 6.69; N 0.73. $\text{C}_{78}\text{H}_{122}\text{INO}_{38}$. Вычислено, %: C 51.80; H 6.80; N 0.77.

2-О-Пальмитоил-6-[{3-[2-(3-(бензоилфенил)пропионилокси)пропил]}(диметил)аммонио]-6-дезоксид-β-циклодекстриниодид (XIII**)** получен аналогично соединению из 1.00 г (0.63 ммоль) соединения (**IV**) в 20 мл DMF в присутствии 0.1166 г (4.86 ммоль) гидрида натрия и 1.21 г (4.42 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты (**IX**). Выход 0.47 г (41%), т. пл. 350°C (разл.), R_f 0.88. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.80 м (3H, CH_2CH_3), 1.18 м [22H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.27 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$], 1.37 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.44 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.60 м (2H, NCH_2CH_2), 2.02 уш. с [6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.26 м [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 3.26–3.70 м (42H, $\text{H}_2\text{--H}_5$, C_6H_2), 3.68 м (2H, NCH_2), 3.99 м (1H, CHCH_3), 4.02 м (2H, OCH_2), 4.47 уш. с (6H, C_6OH), 4.79 с (7H, H_1), 5.71 уш. с (13H, C_2OH , C_3OH), 7.53–7.70 м (9H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH_2CH_3), 18.8 (CHCH_3), 22.6 (CH_2CH_3), 24.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 26.4 (NCH_2CH_2), 28.7–29.5, 31.8, 34.2 [$(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{CH}_3$], 33.8 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 44.8 ($\text{CHC}(\text{O})$), 45.3 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 55.7 (NCH_2), 60.4 (C6), 63.1 (OCH_2), 63.8 (C6'), 69.4 (C2'), 72.5 (C5), 72.9 (C2), 73.6 (C3), 82.1 (C4), 102.5 (C1), 128.8–140.8 (Ar), 174.0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 175.0 (C=O), 196.1 ($\text{PhC}=\text{O}$). Найдено, %: C 52.29; H 6.76; N 0.72. $\text{C}_{79}\text{H}_{124}\text{INO}_{38}$. Вычислено, %: C 52.06; H 6.86; N 0.77.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-03-00444).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parrot-Lopez H., Djedaïni F., Perly B., Coleman A.W., Galons H., Miocque M. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 1999.
2. Djedaïni-Pilard F., Désalos J., Perly B. // *Tetrahedron Lett.* 1993. V. 34. P. 2457.
3. Hristova-Kazmierski M.K., Horan P., Davis P., Yamamura H.I., Kramer T., Horvath R., Kazmierski W.M., Porreca F., Hruby V.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993. V. 3. P. 831.
4. Uekama K., Minami K., Hirayama F. // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. P. 2755.
5. Minami K., Hirayama F., Uekama K. // *J. Pharm. Sci.* 1998. V. 87. P. 715.
6. Uekama K., Hirayama F., Irie T. // *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 2045.
7. Tavornvipas S., Arima H., Hirayama F., Uekama K., Ishiguro T., Oka M., Hamayasu K., Hashimoto H. // *J. Inclusion Phenom. Macr. Chem.* 2002. V. 44. P. 391.
8. *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications* / Ed. by Bilensoy E., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. 395 p.
9. Perly B., Moutard S., Djedaïni-Pilard F. // *PharmaChem: Fine, Specialty & Performance Chemicals.* 2005. V. 4. P. 4–9.
10. Javierre I., Nedyalkov M., Petkova V., Benattar J.-J., Weisse S., Auzely-Velty R., Djedaïni-Pilard F., Perly B. // *J. Colloid Interface Sci.* 2002. V. 254. P. 120.
11. Moutard S., Perly B., Gode P., Demailly G., Djedaïni-Pilard F. // *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* 2002. V. 44. P. 317–322.
12. Грачев М.К., Сипин С.В., Кононов Л.О., Нифантьев Э.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2009. С. 221.
13. Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Соболева Н.О., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. С. 178.
14. Cryan S.A., Donohue R., Ravoo B.J., Darcy R., O'Driscoll C.M. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2004. V. 14. P. 57–62.
15. Грачев М.К., Чараев А.А., Курочкина Г.И., Васянина Л.К., Шмелёва В.Н., Нифантьев Э.Е. // *Журн. общ. химии*, 2010. Т. 80. С. 1494–1500. [Grachev M.K., Charaev A.A., Kurochkina G.I., Vasyanina L.K., Shmelev V.N., Nifant'ev E.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. V. 80. P. 1812–1818.
16. Шпилов Д.А., Маленковская М.А., Кутяшева Н.В., Курочкина Г.И., Сергеевич А.А., Грачев М.К. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. С. 862–866.

17. Маленковская М.А., Грачев М.К., Левина И.И., Нифантьев Э.Е. // Журн. орган. химии. 2013. Т. 49. С. 1796–1801.
18. Глазырин А.Е., Сырцев А.Н., Курочкина Г.И., Кононов Л.О., Грачев М.К., Нифантьев Э.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. С. 225.
19. Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Попков А.В., Левина И.И., Нифантьев Э.Е. // Журн. орган. химии. 2011. Т. 41. С. 290.
20. Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Левина И.И., Нифантьев Э.Е. // Журн. общ. химии. 2011. Т. 81. С. 222.
21. Takeo K., Mitoh H., Uemura K. // Carbohydr. Res. 1989. V. 187. P. 203.
22. Baer H.H., Shen Ya., González F.S., Berenguel A.V., García J.I. // Carbohydr. Res. 1992. V. 235. P. 129.
23. Hanessian S., Benalil A., Laferrière C. // J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 4786.
24. Menger F.A., Dulany M.A. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 267.
25. Rong D., D'Souza V.T. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 4275.

Amphiphilic Cationic Beta-Cyclodextrin Derivatives Containing 2-(4-Isobutylphenyl)- and 2-(3-Benzoilphenyl) Propionic Acid Residues

M. A. Malenkovskaya*, D. A. Shipilov*,[#] and M. K. Grachev*

[#]Phone: +7 (495) 682-02-45; e-mail: shda90@mail.ru

*Moscow State University of Education, Institute of Biology and Chemistry, ul. Kibalchicha 6/2, Moscow, 129164, Russia

In the present work the synthesis of amphiphilic cationic β -cyclodextrin derivatives containing residues of some pharmacologically important acids attached with the linker of different lengths on the side of primary hydroxyl groups is proposed. In this case, the hydrophobic fragments of palmitic acid are on both the primary and secondary groups.

Keywords: β -cyclodextrin, amphiphilic cationic β -cyclodextrin derivatives, region directed synthesis, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy