

САМОАССОЦИИРУЮЩИЕСЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСОВ АЛКИЛИРОВАННЫХ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНОВ С Ag(I) И Gd(III) ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ГРИЗЕОФУЛЬВИНА И ОРАНЖ ОТ

© 2022 г. Е. П. Жильцова^{a,*}, М. Р. Ибатуллина^b, Н. Х. Сафина^a, Л. Я. Захарова^a

^a Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^b Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казань, 420008 Россия

*e-mail: Zhiltsova@iopc.ru

Поступило в редакцию 3 февраля 2022 г.

После доработки 24 февраля 2022 г.

Принято к печати 26 февраля 2022 г.

На основе амфифильных металлокомплексов нитрата(бромид) 1-гексадецил-4-аза-1-азониабцикло[2.2.2]октана с нитратами серебра и гадолиния созданы новые металломицеллярные системы для увеличения растворимости противогрибкового препарата гризеофульвина и красителя Оранж ОТ. Увеличение содержания гидрофобных субстратов в растворах комплексов достигает более одного-двух порядков. Установлена зависимость солюбилизационных параметров систем от структуры комплексов и солюбилизата. Наиболее высокой солюбилизационной емкостью обладает диалкилированный комплекс серебра, а в случае гризеофульвина – также нитратный лиганд.

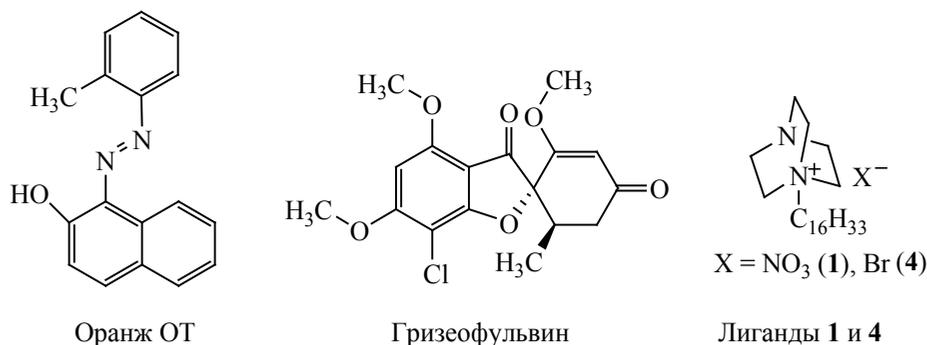
Ключевые слова: алкилированное производное 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, металлокомплекс, агрегация, солюбилизация, гризеофульвин, краситель

DOI: 10.31857/S0044460X22040084, **EDN:** UIPTAB

Интерес к супрамолекулярным системам на основе металлосодержащих поверхностно-активных веществ (ПАВ) (металломицеллы, везикулы, металлосомы, ламеллярные структуры и т. д.) обусловлен специфичностью состава и структуры составляющих блоков, а также многопрофильностью использования. Известен их высокий практический потенциал в катализе широкого ряда химических процессов [1–3], в способности металлоПАВ связываться с биомолекулами (олигонуклеотидами, ДНК, белками) [4, 5] и проявлении собственной биологической активности (антимикробной, противораковой) [6, 7], возможности

надмолекулярных структур выступать в качестве наноконтейнеров для молекул практически значимых субстратов, в том числе спектральных зондов и лекарственных препаратов [6–8]. При этом наблюдается благоприятное влияние металлоПАВ на их функциональные проявления. Так, солюбилизация флуоресцентного зонда (флуоресцина) в мицеллярных растворах синтетических и природных металлоПАВ приводит к повышению его растворимости и квантового выхода [9, 10]. В полимер-металлическом комплексе между цисплатином и блок-сополимерами поли(этиленгликоль)-поли(глутаминовая кислота) противоопухо-

Схема 1.



левая активность препарата сохранялась, но при этом снижалась его нефро- и нейротоксичность [11]. Другим примером эффективного переносчика противоопухолевого препарата (доксорубина) являются металлосомы с ПАВ, полученным из металлокомплекса $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ [8].

В наших исследованиях большое внимание уделяется разработке новых супрамолекулярных систем на основе металлоПАВ, способных выступать в качестве невирусных векторов, а также средств для управления растворимостью красителей и лекарственных веществ с целью повышения биодоступности последних [12–14]. Получены полифункциональные агрегационные системы на основе комплексов алкилированных производных 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (ДАВСО) разной степени гидрофобности с катионами переходных металлов $[\text{Cu}(\text{II})]$, $[\text{Ni}(\text{II})]$, $[\text{Co}(\text{II})]$, $[\text{La}(\text{III})]$, обладающие высоким солюбилизационным эффектом по отношению к водонерастворимым субстратам. Показано существенное влияние структурного и концентрационного факторов на функциональный отклик композиций и наиболее высокая активность металлоПАВ меди(II) и лантана(III) [14].

В настоящей работе УФ-спектрофотометрическим методом исследована солюбилизация модельного водонерастворимого красителя Оранж ОТ и противогрибкового препарата гризеофульвина в растворах комплексов нитрата 1-гексадецил-4-аза-1-азонибицикло[2.2.2]октана (лиганд **1**) с нитратом $\text{Ag}(\text{I})$ состава металл:лиганд = 1:1 (комплекс **2**) и 1:2 (комплекс **3**), а также комплекса бромид 1-гексадецил-4-аза-1-азонибицик-

ло[2.2.2]октана (лиганд **4**) с нитратом $\text{Gd}(\text{III})$ состава металл:лиганд = 1:1 (комплекс **5**) (схема 1).

Для систем ПАВ–солюбилизат определены критические концентрации мицеллообразования (ККМ), а также дана количественная оценка способности агрегатов к связыванию гидрофобных субстратов, а, следовательно, и к увеличению их растворимости в водной среде. Полученные для металлоПАВ результаты сопоставлены с характеристиками систем на основе смесей лиганд–неорганическая соль, лигандов, а также традиционных катионных ПАВ с головной группой ациклического и циклического типа.

Краситель Оранж ОТ и гризеофульвин являются гидрофобными соединениями, практически нерастворимыми в воде, что отражается в отсутствии (краситель) или в незначительном (гризеофульвин) их поглощении в УФ и видимой областях спектра (рис. 1, 2). Изменение содержания Оранж ОТ и гризеофульвина в растворах металлоПАВ фиксировали по полосам поглощения субстратов при 495 и 295 нм соответственно (например, рис. 1, 2), оптическая плотность (A_{495} , A_{295}) которых после достижения порога агрегации амфифила и дальнейшем росте его концентрации существенно возрастает. Появляющиеся при этом на начальном участке характеристических зависимостей перегибы (рис. 3–7) отвечают значениям ККМ_1 и приведены в табл. 1. Перегибы в области более высоких концентраций ПАВ могут быть отнесены к перестройке структуры агрегатов (ККМ_2). Наиболее типичными формами агрегатов в водных системах на основе металлоПАВ (в том числе металло-

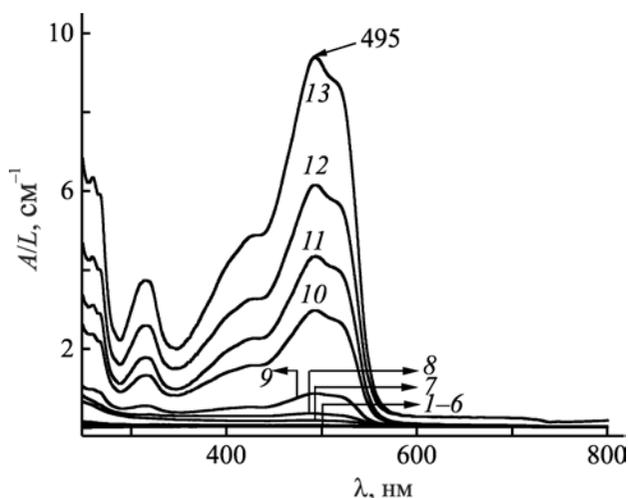


Рис. 1. Спектр поглощения Оранж ОТ в водных растворах комплекса 2 при 37°C. $c_{\text{компл.}}$, мМ.: 0 (1), 0.07 (2), 0.1 (3), 0.2 (4), 0.4 (5), 0.6 (6), 0.8 (7), 1.0 (8), 2.0 (9), 5.0 (10), 7.0 (11), 10 (12), 20 (13).

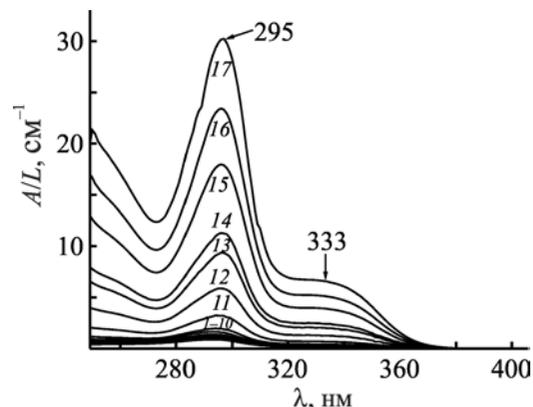


Рис. 2. Спектр поглощения гризеофульвина в водных растворах комплекса 5 при 25°C. $c_{\text{компл.}}$, мМ.: 0 (1), 0.01 (2), 0.04 (3), 0.07 (4), 0.1 (5), 0.2 (6), 0.4 (7), 0.6 (8), 0.8 (9), 1.0 (10), 2.0 (11), 5.0 (12), 8.0 (13), 10 (14), 20 (15), 30 (16), 40 (17).

комплексов алкилированных DABCO) являются мицеллы и везикулы. Наличие ККМ₂ может быть обусловлено переходом везикула-мицелла, или появлением помимо везикулярной формы, также мицеллярной [15, 16]. По данным солюбилизации Оранж ОТ, порог агрегации (ККМ₁) лежит в диапазоне 0.49–1.0 мМ. и при равных температурных условиях снижается в рядах 1 > 3 > 1–AgNO₃ (1:1) >

2 и 4 > 5 ~ 4–Gd(NO₃)₃·6H₂O (1:1). Для систем ПАВ–гризеофульвин диапазон ККМ₁ более широкий (0.4–1.6 мМ.) и, как и в случае Оранж ОТ, переход от лиганда к металлокомплексным системам приводит к снижению порога агрегации. Можно отметить также, что для систем, содержащих Ag(I), для обоих солюбилизаторов смешанные композиции лиганд–неорганическая соль характеризуются

Таблица 1. Значения ККМ металлокомплексов и лигандов в воде, определенные методом солюбилизации Оранж ОТ и гризеофульвина

Система	T, °C	Оранж ОТ		Гризеофульвин	
		ККМ ₁ , мМ.	ККМ ₂ , мМ.	ККМ ₁ , мМ.	ККМ ₂ , мМ.
2	37	0.63	9.6	–	–
1–AgNO ₃ (1:1)	37	0.7	8.8	–	–
3	37	0.75	–	0.43	–
1–AgNO ₃ (2:1)	37	–	–	1.6	–
5	25	0.5	15	0.4	11
4–Gd(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O (1:1)	25	0.49	–	0.47	5.3
1	25	0.8	6.0	0.44	–
	37	0.79	–	0.46	–
4 ^a	25	1.0	–	0.79	3.1
6 ^b	25	–	–	0.41	–
	30	0.98	–	–	–

^a Данные работ [17, 18].

^b Данные работ [18, 19].

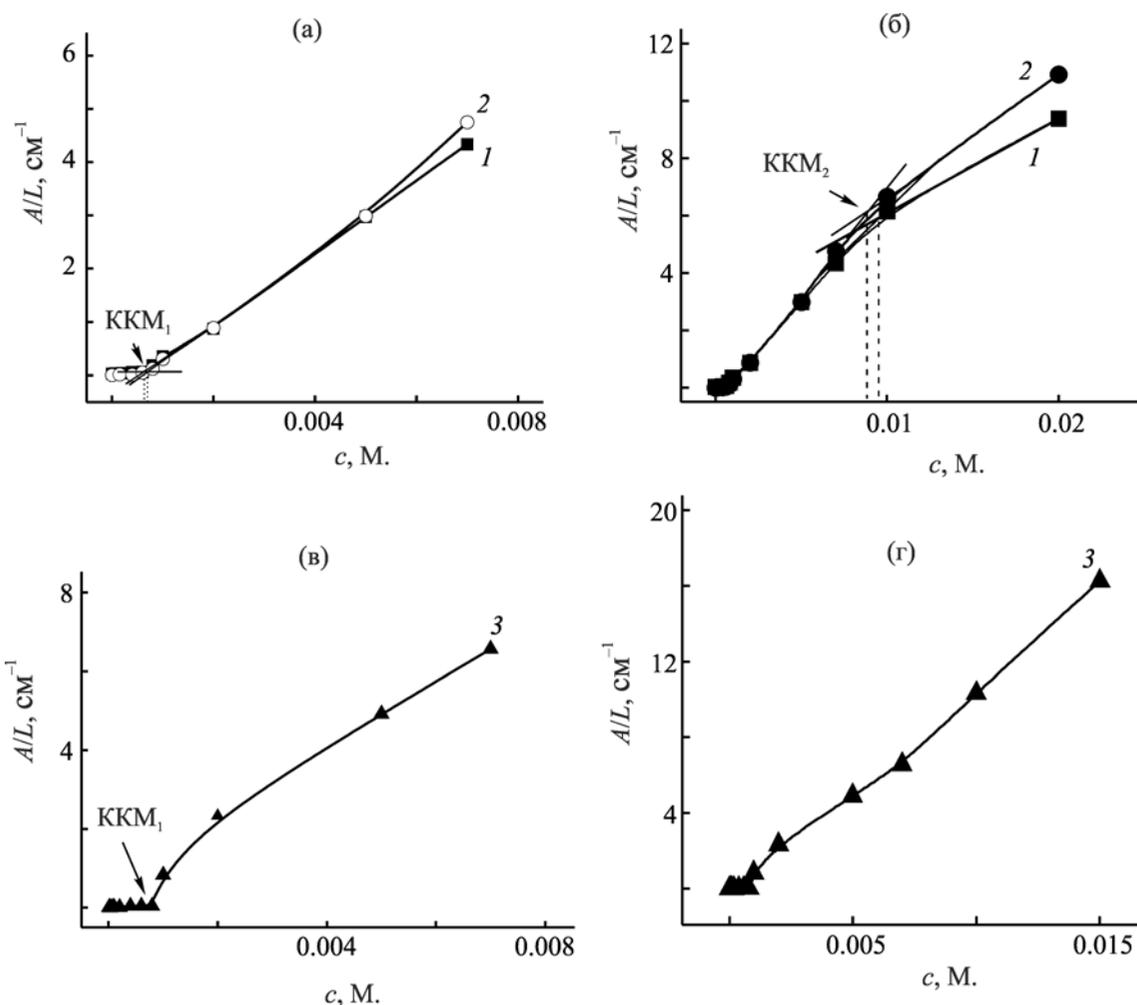


Рис. 3. Зависимость приведенной оптической плотности Оранжевого ОТ при 495 нм в насыщенных красителем водных растворах комплекса **2** (1, а, б), смеси лиганд **1**– AgNO_3 (1:1) (2, а, б) и комплекса **3** (3, в, г) от их концентрации. (б, г) – зависимости в области высоких концентраций ПАВ при 37°C.

более высокими значениями KKM_1 . Для систем с Gd(III) это превышение или существенно меньше, или отсутствует, что может быть следствием более благоприятного влияния солевой добавки на процесс агрегации лиганда. Можно отметить также, что в присутствии Оранжевого ОТ порог агрегации традиционного катионного ПАВ гексадецилтриметиламмонийбромида (соединение **6**) по сравнению с металлокомплексными системами до двух раз выше. В случае гризеофульвина значения KKM_1 комплексов и ПАВ **6** практически совпадают.

Перестройка структуры в исследуемых системах, как правило, сопровождается некоторым снижением концентрационного роста зависимостей (рис. 3–5, 7), и образующиеся при этом перегибы

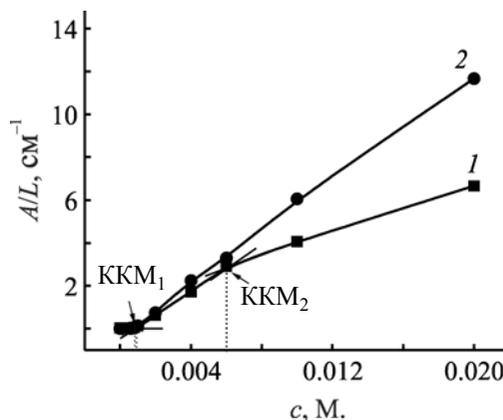


Рис. 4. Зависимость приведенной оптической плотности Оранжевого ОТ при 495 нм в насыщенных красителем водных растворах лиганда **1** от концентрации ПАВ при 25 (1) и 37°C (2).

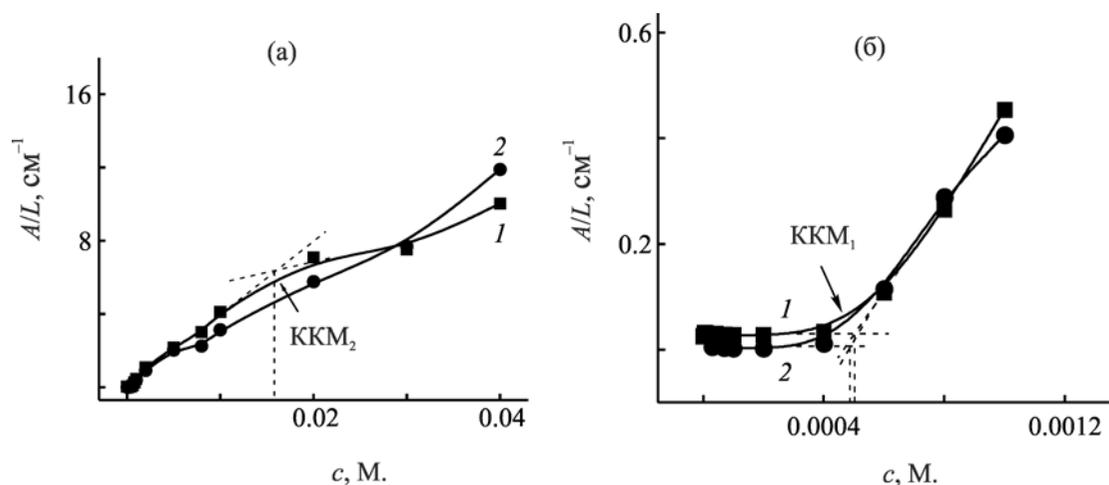


Рис. 5. Зависимость приведенной оптической плотности Оранжевого ОТ при 495 нм в водных растворах комплекса **5** (**1**) и смеси лиганд $4\text{-Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (**2**) от их концентрации. (б) – зависимости в области низких концентраций ПАВ при 25°C.

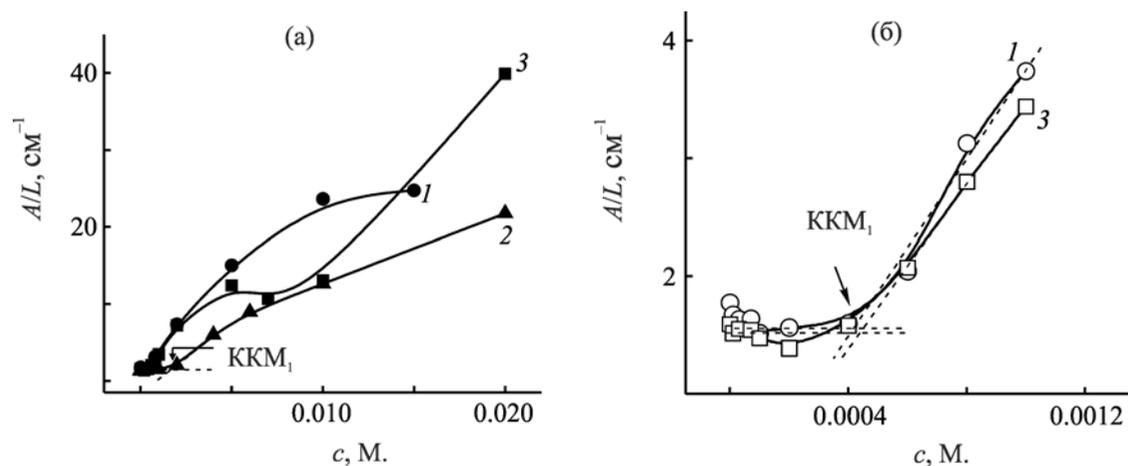


Рис. 6. Зависимость приведенной оптической плотности гризеофульвина при 295 нм в насыщенных препаратом водных растворах комплекса **3** (**1**), смеси лиганд 1-AgNO_3 (2:1) (**2**) и лиганда **1** (**3**) от концентрации ПАВ при 37°C. (б) – зависимости в области низких концентраций ПАВ.

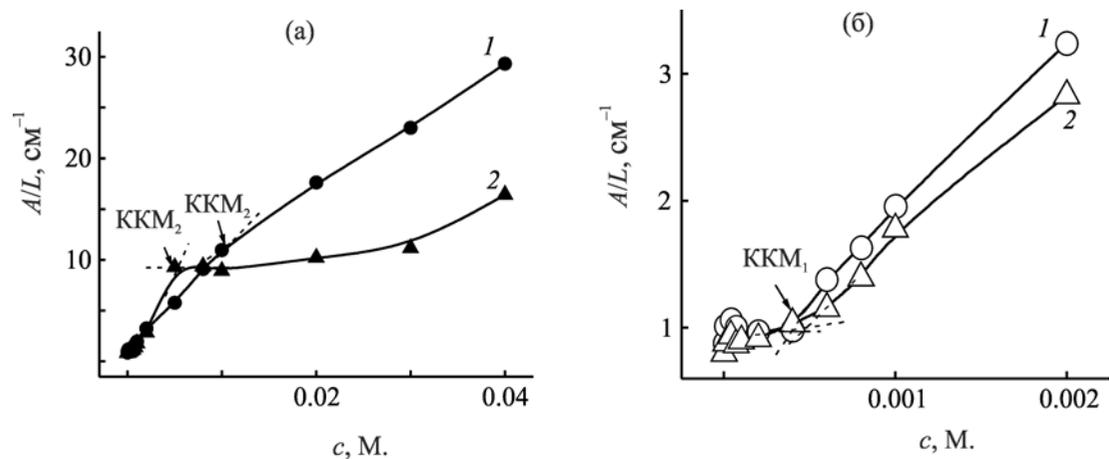


Рис. 7. Зависимость приведенной оптической плотности гризеофульвина при 295 нм в насыщенных препаратом водных растворах комплекса **5** (**1**) и смеси лиганд $4\text{-Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (**2**) от концентрации ПАВ при 25°C. (б) – зависимости в области низких концентраций ПАВ.

Таблица 2. Концентрация Оранж ОТ ($c_{\text{ОрОТ}}$) в водных растворах комплексов, смесей лиганд–неорганическая соль, лигандов и солюбилизационная емкость ПАВ по отношению к красителю

Система	$c_{\text{ОрОТ, max}}$, мМ. ^a	$c_{\text{ОрОТ, max}}/c_{\text{ОрОТ, ККМ}}$ ^b	$S_1 \times 10^3$ ($S_2 \times 10^3$)	$S_{1, \text{ компл}}/S_{1, \text{ лиганд}}$	$S_{1, \text{ компл}}/S_6$ (лиганд)	$S_{1, \text{ компл}}/S_7$ (лиганд)	T , °C
1	0.356 (3.51)	101 (0.02)	29.9 (14.2)	–	1.88	–	25
1	0.623 (2.09)	298 (0.02)	35.2	1.0	–	1.46	37
2	0.501 (4.17)	120 (0.02)	35.5 (17.3)	1.01	–	1.47	37
1–AgNO₃ (1:1)	0.583 (4.8)	121 (0.02)	35.9 (22.8)	1.02	–	1.49	37
3	0.868 (2.12)	409 (0.015)	57.7	1.64	–	2.39	37
5	0.536 (4.06)	132 (0.04)	35.8 (7.84)	0.85	2.25	–	25
4–Gd(NO₃)₃·6H₂O (1:1)	0.635 (2.88)	220 (0.04)	36.3	0.86	2.28	–	25
4	–	–	42.2 ^B	1.0	2.65	–	25
6	–	–	15.9 ^F	–	1.0	–	25
7	–	–	24.1 ^D	–	–	1.0	35

^a В скобках приведена концентрация красителя при ККМ₁ (мкМ.).

^b В скобках приведены значения максимальных экспериментальных концентраций ПАВ исследуемых систем (c_{max} , мМ.).

^B Рассчитаны по данным работы [17].

^F Данные работы [21].

^D Данные работы [22] при 35°C.

отвечают диапазону 3–15 мМ. (табл. 1). Тем не менее максимальное увеличение концентрации Оранж ОТ в растворах ПАВ относительно содержания красителя при ККМ₁, т. е. начала образования агрегатов, во всех системах очень высоко и в исследуемом концентрационном диапазоне для моно- и диалкилированного комплексов серебра и комплекса гадолиния достигает 120, 409 и 132 раз соответственно (т. е. более двух порядков), а для лиганда **1** – 101–298 раз (табл. 2). Концентрация Оранж ОТ определена по уравнению Бугера–Ламберта–Бера [$A = \varepsilon \cdot c \cdot L$, где ε – молярный коэффициент экстинкции хромофора, л/(моль·см), c – концентрация поглощающего агента в растворе, моль/л, L – длина оптического пути]. Коэффициент экстинкции Оранж ОТ в растворах катионных ПАВ при 495 нм равен 18720 л/(моль·см) [20]. Концентрация гризеофульвина в растворах исследуемых ПАВ и использованные для ее расчета по уравнению Бугера–Ламберта–Бера молярные коэффициенты экстинкции препарата (для пред- и постмицеллярных областей ПАВ) приве-

дены в табл. 3 и 4. В исследуемом диапазоне концентраций амфифилов увеличение растворимости гризеофульвина ($c_{\text{ГФ, max}}/c_{\text{ГФ, вода}}$) в растворах комплексов достигает 16–31 раз, смесей лиганд–неорганическая соль – 14–17 и лиганда **4** – 11–26 раз, т. е. более одного порядка (табл. 5).

Помимо спектрофотометрического определения содержания красителя и препарата в растворах ПАВ, способность металломицеллярных систем к солюбилизации труднорастворимых веществ была количественно оценена параметром солюбилизационной емкости (S). Значение S , равное числу молей хромофора, солюбилизированного молем мицеллярного ПАВ, определено по формуле (1) [23]:

$$S = B/\varepsilon \cdot L, \quad (1)$$

где B – параметр наклона (тангенс угла наклона зависимости оптической плотности красителя от содержания ПАВ при концентрации выше ККМ), ε – коэффициент экстинкции красителя и препарата { $\varepsilon_{\text{ОрОТ}}$ 18720 л/(моль·см) [20], $\varepsilon_{\text{ГФ}}$ указаны в табл. 4}, L – длина оптического пути.

Таблица 3. Концентрация гризеофульвина в насыщенных препаратом водных растворах комплексов, смесей лиганд–неорганическая соль и лиганда при различных концентрациях амфифильных соединений

3		1–AgNO₃ (2:1)		5 [4–Gd(NO₃)₃·6H₂O, 1:1]		5		4–Gd(NO₃)₃·6H₂O (1:1)		4	
<i>c</i> _{компл.} , мМ	<i>c</i> _{ГФ} ×10, мМ.	<i>c</i> _{смеси} , мМ.	<i>c</i> _{ГФ} ×10, мМ.	<i>c</i> _{компл.(смеси)} , мМ.	<i>c</i> _{ГФ} ×10, мМ.	<i>c</i> _{ГФ} ×10, мМ.	<i>c</i> _{лиганд} , мМ.	<i>c</i> _{ГФ} ×10, мМ.			
37°C		37°C		25°C		25°C, 37°C		25°C	37°C		
0	0.593	0	0.593	0	0.378	0.378	0	0.378	0.593		
0.01	0.617	0.01	0.588	0.04	0.382	0.366	0.03	0.407	0.586		
0.03	0.602	0.03	0.559	0.2	0.349	0.357	0.1	0.459	0.556		
0.07	0.604	0.07	0.586	0.4	0.397	0.402	0.4	–	0.596		
0.1	0.558	0.1	0.631	0.6	0.560	0.453	0.6	0.526	0.807		
0.2	0.576	0.6	0.661	0.8	0.661	0.548	0.8	–	1.09		
0.4	0.589	0.8	0.466	1.0	0.792	0.699	1.0	0.724	1.34		
0.6	0.804	1.0	0.645	2.0	1.31	1.110	2.0	1.210	2.80		
0.8	1.230	2.0	0.773	5.0	2.34	3.660	4.0	2.440	–		
2.0	2.890	4.0	2.260	10	4.44	3.510	5.0	–	4.83		
5.0	5.910	6.0	3.380	20	7.13	4.020	6.0	2.990	–		
10	9.290	10	4.780	30	9.32	4.390	10	4.070	5.08		
15	9.730	20	8.230	40	11.9	6.460	20	4.170	15.5		

Таблица 4. Молярный коэффициент экстинкции гризеофульвина при 295 нм в растворах ПАВ и в воде

Система	<i>c</i> _{ПАВ} , мМ.	ε, л/(моль·см)	<i>c</i> _{ПАВ} , мМ.	ε, л/(моль·см)	<i>T</i> , °C
	до ККМ ₁		после ККМ ₁		
3	0.1	27150	1.2	25430	37
5	0.1	27780	1.2	24700	25
1–AgNO₃ (2:1)	0.5	23440	4.0	26430	37
4–Gd(NO₃)₃·6H₂O (1:1)	0.1	25640	1.2	25420	25
1	0.1	23850	2.4	25260	25
1	0.1	26520	1.2	25700	37
H ₂ O	–	25480	–	–	37
H ₂ O ^a	–	26550	–	–	25

^a Данные работы [18].

В табл. 2 приведены значения солюбилизационной емкости исследуемых индивидуальных и смешанных водных растворов по отношению к Оранжевому OT в области начала формирования мицелл (ККМ₁) (*S*₁) и после их перестройки (ККМ₂) (*S*₂), а также проведено сопоставление найденных значений со значениями *S* традиционных ПАВ (соединение **6** и гексадецилпиридинийбромид **7**). Солюбилизационная емкость исследуемых систем на основе комплексов, смесей лиганд–соответствующая

соль и лиганда **1** отличается незначительно и лежит в диапазоне 0.03–0.036. При этом, по сравнению с ПАВ **6** и **7**, ее значение в 1.5–2.3 раз выше. Замедление концентрационного роста оптической плотности солюбилизированного красителя после ККМ₂ (рис. 3–5) приводит к более низким значениям *S*₂ по сравнению с *S*₁ (в 1.6–4.6 раз, табл. 2). Наиболее вероятным местом локализации гидрофобного зонда является область неглубокого погружения в углеводородном ядре ассоциированной

Таблица 5. Параметры солибилизации водных растворов металлоПАВ, смесей лиганд–неорганическая соль и лигандов по отношению к гризеофульвину

Система	$c_{ГФ,max}/c_{ГФ,вода}^a$	$S_1 (S_2)$	$S_{1,компл}/S_{1,лиганд}$	$S_{1,компл(лиганд)}/S_6$	$T, ^\circ C$
3	16.4 (0.015)	0.1440	1.007	–	37
5	31.4 (0.04)	0.0643 (0.0237)	1.063	1.61	25
1 - AgNO ₃ (2:1)	13.9 (0.02)	0.0651	0.430	–	37
4 - Gd(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O (1:1)	17.1 (0.04)	0.0615	1.020	1.54	25
1	11.0 (0.02)	0.0565	1.000	1.41	25
1	26.2 (0.02)	0.1430	1.000	–	37
4^б	12.3 (0.01)	0.0610 (0.0238)	1.000	1.51	25
6^б	5.51 (0.01)	0.0400	–	1.0	25

^a В скобках приведены значения максимальных экспериментальных концентраций исследуемых ПАВ (c_{max} , М.).

^б Данные работы [18].

ных частиц. Относительное снижение солибилизационной активности исследуемых систем после перестройки структуры агрегатов, по-видимому, связано с более высокой полярностью зоны локализации гидрофобного зонда в агрегатах.

В случае гризеофульвина солибилизационная емкость исследуемых систем до 2.5 раз выше, чем по отношению к Оранж ОТ (табл. 2, 5), что, по-видимому, связано с реализацией, помимо гидрофобного эффекта, других типов взаимодей-

ствий (ион-дипольных). Но, как и для красителя, для гризеофульвина наиболее высокой S_1 обладает диалкилированный комплекс серебра **3**. Аналогичной величиной S_1 характеризуется также лиганд **4**. Превышение солибилизационной емкости исследуемых систем над емкостью традиционного ПАВ **6** составляет 1.4–1.6 раз (табл. 5). Столь высокая способность формирующихся агрегатов к увеличению растворимости гидрофобных веществ позволяет рассматривать их в качестве наноконтейнеров для практически важных веществ, включая лекарственные препараты. В пользу этого свидетельствуют также благоприятный с биологической точки зрения диапазон рабочей температуры (25 и 37°C) и pH растворов 5.2–6.4 для систем, содержащих серебро, 4.5–6.6 для систем с гадолинием и 6.0–6.6 для лиганда **1**. Кроме того, неизменность оптической плотности спектров поглощения насыщенных гризеофульвином растворов ПАВ во времени – более двух месяцев (например, рис. 8) – говорит об устойчивости систем.

Помимо спектрофотометрического исследования процесса солибилизации гризеофульвина в металломицеллярных растворах, определения характеристик агрегации металлоПАВ (ККМ) и количественного описания способности систем на их основе к увеличению растворимости гидрофобного препарата, методом динамического и электрофоретического светорассеяния подтверждено формирование агрегатов в растворах комплексов

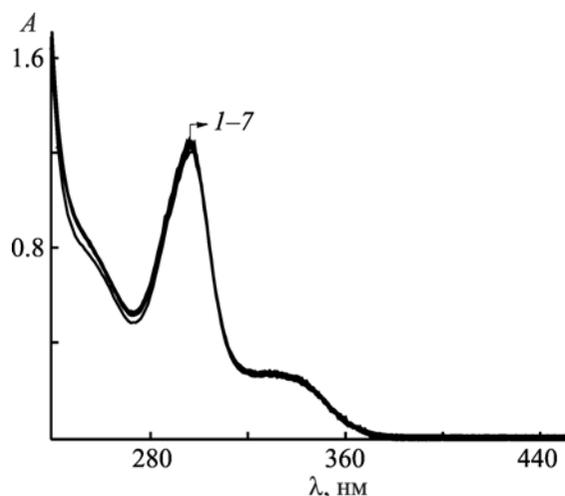


Рис. 8. Изменение во времени спектров поглощения гризеофульвина в растворах комплекса **5** при c_5 1.5 мМ., $c_{ГФ}$ 0.1 мМ. Время выдержки растворов, сут: 0 (1), 10 (2), 20 (3), 29 (4), 52 (5), 59 (6), 69 (7); L 0.5 см, 25°C.

Таблица 6. Гидродинамический диаметр агрегатов в насыщенных гризеофульвином водных растворах комплексов и лигандов, определенный с помощью параметров интенсивности и числа частиц, индекс полидисперсности (*PdI*) и дзета-потенциал систем

Система	$c_{\text{ПАВ}}$, мМ.	D_H (по интенсивности), нм ^а	D_H (по числу частиц), нм ^а	<i>PdI</i>	ζ , мВ
3 –гризеофульвин ^б	0.6	144	102	0.191	54.5
	0.8	153	71	0.180	55.7
	1.0	156	74	0.187	58.9
	2.0	156	105	0.146	59.0
	5.0	163	113	0.152	53.7
1 –гризеофульвин ^в	1.0	–	–	–	39.9
	2.0	–	–	–	56.4
	4.0	133 (57.7) 495 (42.3)	112 450	0.317	61.6
	6.0	267 (98.8) 63 (1.2)	165 60	0.328	68.9
5 –гризеофульвин ^в	0.8	267	204	0.209	62.5
	1.0	296	261	0.229	60.2
	2.0	345	328	0.257	73.1
	5.0	6.3 (75.1) 238 (24.9)	5.8	0.384	42.6
	8.0	6.1 (82.6) 250 (17.4)	5.2	0.290	–
	8.0	6.3 (69.8) 201 (30.2)	5.9	0.429	11.5
4 –Gd(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O (1:1)–гризеофульвин ^в	0.8	–	–	–	27.9
	1.0	–	–	–	59.6
	2.0	368 (84.7) 6.7 (15.3)	6.3	0.517	51.0
	5.0	284 (64.8) 6.2 (35.2)	5.5	0.679	31.1
	8.0	6.3 (69.8) 201 (30.2)	5.9	0.429	11.5

^а В скобках приведена относительная доля частиц данного размера в процентах.

^б При 37°C.

^в При 25°C.

и сделан вывод о морфологических изменениях в системах амфифил–гризеофульвин.

Определен гидродинамический диаметр (D_H , нм) агрегатов, формирующихся в исследуемых растворах комплекс–гризеофульвин, а также дзета-потенциал систем (ζ , мВ). Полученные данные сопоставлены с характеристиками системы лиганд–гризеофульвин в отсутствие и в присутствии неорганической соли. Для системы диалкилированный комплекс серебра **3**–гризеофульвин характерно мономодальное распределение частиц с диаметром 71–163 нм, т. е. среднего размера, и индекс полидисперсности 0.15–0.19 (табл. 6). Дзета-потенциал системы достаточно высокий (54–59 мВ) и свидетельствует об образовании стабильных агрегатов [24, 25]. В растворах лиганда **1** в присутствии гризеофульвина при концентрации ПАВ 4–6 мМ. происходит преимущественное образование частиц размером 110–270 нм (60–99%)

и некоторое количество крупных частиц (порядка 450 нм) или частиц размером 60 нм (табл. 6). Дзета-потенциал этой системы имеет тенденцию концентрационного возрастания (с 40 до 69 мВ). В растворах комплекс гадолиния **5**–гризеофульвин мономодальное распределение частиц характерно только для начальных концентраций металлоПАВ (до 2 мМ.). При этом в указанном концентрационном диапазоне формируются крупные частицы, предположительно везикулярного строения, размером 204–345 нм (табл. 6). Дальнейшее возрастание содержания комплекса в растворе приводит к существенному изменению морфологии агрегатов. Мономодальное распределение частиц по размерам сменяется на бимодальное, и происходит преимущественное (на 75–83%) формирование мицеллярных агрегатов размером 5–6 нм и относительно меньшее количество (17–25%) крупных частиц размером 238–250 нм. При этом

происходит изменение дзета-потенциала системы, который со значений 60–73 мВ уменьшается до 43 мВ (табл. 6). Для смешанной системы лиганд **4**–неорганическая соль $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (1:1)–гризеофульвин появление мицеллярных агрегатов начинается на еще более ранней стадии (табл. 6). Причем увеличение концентрации ПАВ с 2 до 8 мМ. сопровождается возрастанием процентного содержания мелких мицеллярных частиц с 15 до 70%. Дзета-потенциал, при этом, как и для комплекса **5**, имеет тенденцию устойчивого снижения. В диапазоне концентраций ПАВ 1–8 мМ. его значение снижается от 60 до 12 мВ (табл. 6). Таким образом, в насыщенных гризеофульвином водных растворах металлоПАВ и лиганда в отсутствие и в присутствии неорганической соли происходит формирование надмолекулярных структур различного размера и морфологии. В растворах комплекса Ag(I) и нитратного лиганда образуются предположительно везикулярные агрегаты среднего и крупного размера. Для комплекса Gd(III) в области концентраций амфифила, незначительно превышающей порог его агрегации, также формируются везикулярные структуры. Однако дальнейший рост содержания этого металлоПАВ в растворе приводит к одновременному появлению и мицеллярных агрегатов. Предполагаемое сосуществование везикул и мицелл характерно также для смеси соответствующего лиганда **4** с нитратом гадолиния.

Таким образом, методами спектрофотометрии, динамического и электрофоретического светорассеяния показана агрегационная способность амфифильных металлокомплексных соединений на основе нитрата(бромид) 1-гексадецил-4-аза-1-азонибицикло[2.2.2]октана и нитратов серебра и гадолиния в водной среде, а также высокая солубилизационная активность металломицеллярных систем по отношению к модельному красителю Оранж ОТ и противогрибковому препарату гризеофульвину. Солубилизационная емкость комплексов превосходит солубилизационную емкость традиционных катионных ПАВ, а увеличение растворимости красителя и препарата в металломицеллярных растворах достигает более одного-двух порядков, свидетельствуя о возможности этих систем выступать в качестве сред для практически важных труднорастворимых веществ и увеличения биодоступности препаратов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 92 № 4 2022

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры растворов ПАВ снимали на спектрофотометре Specord 250 Plus (Analytik Jena AG, Германия) в термостатируемых кварцевых кюветках и в области длин волн 190–1100 нм. Точность измерения оптической плотности (A) составляла $\pm 1\%$. Солубилизацию Оранж ОТ и гризеофульвина осуществляли добавлением избыточного количества кристаллического красителя(препарата) в растворы металлоПАВ или лиганда при требуемых концентрациях и выдерживанием этих растворов в течение 2 сут. Полученные растворы пропускали через фильтры Millipore Millex (0.45 мкм). Спектры насыщенных солубилизатом растворов комплекса(лиганда) фиксировали относительно растворов сравнения ПАВ той же концентрации, но без солубилизата. Толщина кюветы (L) составляла 1, 0.5 и 0.1 см.

Размеры агрегатов определяли с использованием системы Zetasizer Nano (Malvern, Великобритания). Угол рассеяния света составлял 173° . Источником излучения служил газовый He–Ne-лазер с длиной волны 633 нм. Измерения pH проводили с помощью pH-метра pH-211 (HANNA, Россия).

Лиганд **4** получен кватернизацией 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана гексадецилбромидом по методике [26]. Лиганд **1** синтезирован взаимодействием лиганда **4** с нитратом серебра в метаноле по реакции ионного обмена. Комплексы **2**, **3** и **5** получены взаимодействием лиганда **1** с нитратом серебра и лиганда **4** с нитратом гадолиния в метаноле по методике [14]. Состав продуктов подтвержден данными ИК, ЯМР 1H спектроскопии и элементного анализа. Неорганические соли $AgNO_3$ (99.9%, ACS) и $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (99.9%, Alfa Aesar), краситель 1-(*o*-толилазо)-2-нафтол (Оранж ОТ, 75%, Aldrich, США) и препарат гризеофульвин (97%, Acros Organics) использовали без предварительной очистки. Для приготовления растворов использовали воду, очищенную с помощью системы Direct-Q 5 UV (Millipore S.A.S. 67120 Molsheim-France, Франция).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ибатуллина Марина Рафаиловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3415-6567>

Захарова Люция Ярулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-30012).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaur N., Kaur G., Bhalla A., Dhau J.S., Chaudhary G.R.* // *Green Chem.* 2018. Vol. 20. P. 1506. doi 10.1039/c7gc03877a
- Bhattacharya S., Kumari N.* // *Coord. Chem. Rev.* 2009. Vol. 253. N 17–18. P. 2133. doi 10.1016/j.ccr.2009.01.016
- La Sorella G., Strukul G., Scarso A.* // *Green Chem.* 2015. Vol. 17. P. 644. doi 10.1039/c4gc01368a.
- Kaur B., Chaudhary G.R., Kaur G.* // *J. Mater. Chem. (B)*. 2019. Vol. 7. P. 3679. doi 10.1039/c9tb00607a
- Janek T., Rodrigues L.R., Gudiña E.J., Czyżnikowska Z.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 2864. doi 10.3390/ijms20122864
- Kaur G., Kumar S., Dilbaghi N., Kaur B., Kant R., Guru S.K., Bhushan S., Jaglan S.* // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. P. 6582. doi 10.1039/c6dt00312e
- Kashapov R., Razuvayeva Y., Ziganshina A., Sergeeva T., Lukashenko S., Sapunova A., Voloshina A., Kashapova N., Nizameev I., Salnikov V., Ziganshina S., Gareev B., Zakharova L.* // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. N 24. P. 18276. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c02833
- Moyá M.L., Ostos F.J., Moreno I., García D., Moreno-Gordillo P., Rosado I.V., López-Cornejo P., Lebrón J.A., López-López M.* // *Chemosensors.* 2021. Vol. 9. N 5. P. 90. doi 10.3390/chemosensors9050090
- Garg P., Kaur G., Chaudhary G.R.* // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. N 2. P. 1141. doi 10.1039/c7nj04226d
- Yang J., Lou L., Zhou W.* // *Huanjing Kexue Xuebao/Acta Sci. Circumstantiae.* 2011. Vol. 31. N 1. P. 172.
- Uchino H., Matsumura Y., Negishi T., Koizumi F., Hayashi T., Honda T., Nishiyama N., Kataoka K., Naito S., Kakizoe T.* // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 93. N 6. P. 678. doi 10.1038/sj.bjc.6602772
- Zhiltsova E.P., Ibatullina M.R., Kuznetsova D.A., Gabdrakhmanov D.R., Lukashenko S.S., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Lenina O.A., Faizullin D.A., Zuev Y.F., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 340. P. 117273. doi 10.1016/j.molliq.2021.117273
- Zhiltsova E.P., Ibatullina M.R., Lukashenko S.S., Kuttyreva M.P., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2018. Vol. 249. P. 716. doi 10.1016/j.molliq.2017.11.091
- Жильцова Е.П., Ибатуллина М.Р., Лукашенко С.С., Валеева Ф.Г., Паширова Т.Н., Кутырева М.П., Захарова Л.Я.* // *Коллоид. ж.* 2017. Т. 79. № 5. С. 580; *Zhiltsova E.P., Ibatullina M.R., Lukashenko S.S., Valeeva F.G., Pashirova T.N., Kuttyreva M.P., Zakharova L.Ya.* // *Colloid J.* 2017. Vol. 79. N 5. P. 621. doi 10.1134/S1061933X17050179
- Zakharova L.Ya., Voloshina A.D., Ibatullina M.R., Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Kuznetsova D.A., Kuttyreva M.P., Sapunova A.S., Kufelkina A.A., Kulik N.V., Kataeva O., Ivshin K.A., Gubaidullin A.T., Salnikov V.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Sinyashin O.G.* // *ACS Omega.* 2022, Vol. 7. P. 3073. doi 10.1021/acsomega.1c06465
- Koutsantonis G.A., Nealon G.L., Buckley C.E., Paskevicius M., Douce L., Harrowfield J.M., McDowall A.W.* // *Langmuir.* 2007. Vol. 23. P. 11986. doi 10.1021/la701283b
- Kashapov R.R., Pashirova T.N., Kharlamov S.V., Ziganshina A.Yu., Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya., Latypov Sh.K., Kononov A.I.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011. Vol. 13. N 35. P. 15891. doi 10.1039/c1cp20906j
- Ибатуллина М.Р., Жильцова Е.П., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *Колл. ж.* 2020. Т. 82. № 1. С. 18; *Ibatullina M.R., Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Colloid J.* 2020. Vol. 82. N 1. P. 8. doi 10.1134/S1061933X20010068
- Mata J., Varade D., Bahadur P.* // *Thermochim. Acta.* 2005. Vol. 428. N 1–2. P. 147. doi 10.1016/j.tca.2004.11.009
- Schott H.* // *J. Phys. Chem.* 1967. Vol. 71. N 11. P. 3611. doi 10.1021/j100870a041
- Gainanova G.A., Vagapova G.I., Syakaev V.V., Ibragimova A.R., Valeeva F.G., Tudriy E.V., Galkina I.V., Kataeva O.N., Zakharova L.Ya., Latypov S.K., Kononov A.I.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. Vol. 367. N 1. P. 327. doi 10.1016/j.jcis.2011.10.074
- Fujio K., Mitsui T., Kurumizawa H., Tanaka Y., Uzu Y.* // *Colloid Polym. Sci.* 2004. Vol. 282. P. 223. doi 10.1007/s00396-003-0896-z
- McElhanon J.R., Zifer T., Kline S.R., Wheeler D.R., Loy D.A., Jamison G.M., Long T.M., Rahimian K., Simmons B.A.* // *Langmuir.* 2005. Vol. 21. N 8. P. 3259. doi 10.1021/la047074z
- Nehru S., Veeralakshmi S., Arunachalam S.* // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 13830. doi 10.1039/c7nj02698f

25. *Advances in Nanomedicine for the Delivery of Therapeutic Nucleic Acids* / Eds S. Nimesh, R. Chandra, N. Gupta, Oxford: Elsevier Ltd, 2017. P. 43. doi 10.1016/B978-0-08-100557-6.00003-1
26. Захарова Л.Я., Паширова Т.Н., Кашипов Р.Р., Жильцова Е.П., Гайсин Н.К., Гнездилов О.И., Конов А.Б., Лукашенко С.С., Магдеев И.М. // Кинетика и катализ. 2011. Т. 52. № 2. С. 186; Zakharova L.Ya., Pashirova T.N., Kashapov R.R., Zhil'tsova E.P., Gaisin N.K., Gnezdilov O.I., Konov A.B., Lukashenko S.S., Magdeev I.M. // Kinetics and Catalysis. 2011. Vol. 52. N 2. P. 179. doi 10.1134/S0023158411020236

Self-Associating Systems of Alkylated 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octanes with Ag(I) and Gd(III) Complexes for Increasing the Solubility of Griseofulvin and Orange OT

E. P. Zhil'tsova^{a,*}, M. R. Ibatullina^b, N. Kh. Safina^a, and L. Ya. Zakharova^a

^aA. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences», Kazan, 420088 Russia

^bKazan (Volga Region) Federal University, A. M. Butlerov Chemical Institute, Kazan, 420008 Russia
*e-mail: Zhiltsova@iopc.ru

Received February 3, 2022; revised February 24, 2022; accepted February 26, 2022

On the basis of amphiphilic metal complexes of 1-hexadecyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane nitrate (bromide) with silver and gadolinium nitrates, new metallomicellar systems have been created to increase the solubility of the antifungal drug griseofulvin and the Orange OT dye. The increase in the content of hydrophobic substrates in the solutions of the complexes reaches more than one or two orders of magnitude. The dependence of the solubilization parameters of the systems on the structure of the complexes and the solubilizate has been established. The highest solubilization capacity is possessed by the dialkylated complex of silver, and in the case of griseofulvin, also by the nitrate ligand.

Keywords: alkylated 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, metal complex, aggregation, solubilization, griseofulvin, dye