



На правах рукописи

ЧАРАЕВ Анатолий Анатольевич

**КАТИОННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА И
СОЕДИНЕНИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ, СОДЕРЖАЩИЕ
ОСТАТКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ КИСЛОТ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

12 МАЙ 2011

Москва-2011

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета
Московского педагогического государственного университета

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
ГРАЧЕВ Михаил Константинович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
ОФИЦЕРОВ Евгений Николаевич
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
КОНОНОВ Леонид Олегович

**Ведущая организация – Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН**

Защита состоится 6 июня 2011 г. в 15 часов 30 минут на заседании
диссертационного совета Д 212.154.25 при Московском педагогическом
государственном университете по адресу: 119021, Москва, Несвижский пер., 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МПГУ по адресу: 119991,
Москва, ул. Малая Пироговская, 1.

Автореферат разослан «28» 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



ПУГАШОВА Н.М.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее время циклодекстрины, представляющие собой регулярно построенные циклические олигосахариды, нашли самое широкое применение в различных областях химии, например, супрамолекулярной химии, тонком органическом синтезе, в различных междисциплинарных направлениях. Повышенный интерес к циклодекстринам обусловлен в первую очередь их циклической структурой и способностью за счёт внутренней полости образовывать многочисленные соединения включения с разнообразными гидрофобными «гостями». Среди других достоинств циклодекстринов следует отметить их нетоксичность, биоразлагаемость и относительную дешевизну. Особый интерес циклодекстрины представляют как вспомогательные вещества в биохимических исследованиях и фармакологии, где они применяются, главным образом, для инкапсулирования различных лекарственных средств. Такое инкапсулирование (образование супрамолекулярных комплексов типа «гость-хозяин») обычно защищает лекарство от биоразложения, способствует повышению его растворимости в водной среде, а в ряде случаев доставке лекарств в нужное место эффективно и избирательно. Кроме включения известные успехи были достигнуты и при ковалентном («химическом») привязывании (конъюгировании) лекарственных соединений к циклодекстрину, что позволило создать новые, более эффективные лекарственные средства за счёт пролонгированного и целенаправленного действия. Причем использование объёмных наноразмерных циклодекстриновых комплексов и конъюгатов позволяет улучшить биодоступность, уменьшить токсичность и облегчить прохождение биологических барьеров.

Цель работы. Изучение синтеза катионных производных прямым алкилированием 6-галогендезоксциклодекстринами нуклеофильных реагентов, содержащих терминальную диметиламиногруппу и остаток ковалентноприсоединённого лекарственного средства. Получение стабильных моно- и димерных наноразмерных соединений включения β -циклодекстрина с диядерными гостями, несущими остатки некоторых фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот. Исследование возможности применения дихлорангидридов кислот трёхвалентного фосфора для циклофосфорилирования сильильного производного β -циклодекстрина. Фармакологические исследования ряда вновь синтезированных конъюгатов и комплексов включения β -циклодекстрина с некоторыми лекарственными соединениями.

Научная новизна. В результате проделанной работы впервые прямым алкилированием 6-галогендезоксид- β -циклодекстрином аминопроизводных ароматических кислот получены катионные производные β -циклодекстрина, несущие фрагменты ковалентно присоединённых лекарственных соединений. Выбор катионных производных обусловлен их повышенной водорастворимостью и другими практически важными свойствами, присущими алкиламмониевым («заряженным») амфифильным циклодекстринам, что, в случае ковалентного присоединения лекарственного средства, может

способствовать его более эффективной и точечной доставке. Разработаны конкретные методики получения стабильных наноразмерных супрамолекулярных комплексов на основе β -циклодекстрина и соединений, содержащих остатки некоторых фармакологически важных ароматических монокарбонных кислот, обладающих противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием. Впервые проведено сравнение диамидного и дихлорангидридного методов для циклофосфорилирования силильного производного β -циклодекстрина. В случае применения циклофосфорилирующего средства – дихлорфенилфосфоната, обнаружено необычное явление десилилирования. Изучено влияние комплексов и конъюгатов β -циклодекстрина с *n*-аминобензойной кислотой разного строения и состава на физиологическую активность и работоспособность, а также на содержание кальция и фосфора в плазме крови у лабораторных животных.

Практическая значимость. На основе выявленных закономерностей алкилирования 6-галогендезоксид- β -циклодекстринами нуклеофилов, содержащих терминальную диметиламиногруппу, можно получать оригинальные катионные производные β -циклодекстринов, представляющие интерес для фармакологических исследований в разных направлениях. Предложены практические пути синтеза стабильных наноразмерных супрамолекулярных комплексов на основе β -циклодекстрина и соединений, содержащих остатки лекарственных средств. Исследование фармакологических особенностей комплексов и конъюгатов β -циклодекстрина с *n*-аминобензойной кислотой показало позитивное влияние на биоэлектрические и поведенческие показатели в условиях инструментального обучения и на содержание элементов кальция и фосфора в плазме крови у лабораторных животных. На основе разработанных методик возможно создание лекарственных препаратов нового поколения, обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных средств.

Апробация работы. Результаты работы были представлены и обсуждались на V Международной конференции по органической химии для молодых учёных (Санкт-Петербург, 2009), Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Украина, 2010).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 05-03-33083а, 08-03-00374а) и гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ России (НШ - 5515.2006.3, НШ - 582.2008.3).

Публикации. По материалам диссертации имеется шесть публикаций, четыре статьи в журналах, три из них рекомендованных ВАК и два тезиса докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц, 19 рисунков и 47 схем. Список цитируемой литературы включает 147 наименований. Работа состоит из Введения и трёх разделов, каждый из которых включает соответствующий теме литературный обзор и обсуждение собственных результатов. Завершают работу

Экспериментальная часть, Выводы, Список использованной литературы и Приложение, где приведены экспериментальные детали выполненных в ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» (г. Благовещенск) фармакологических испытаний.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Катионные производные β -циклодекстрина, содержащие остатки некоторых фармакологически важных кислот.

В настоящей работе мы исследовали методы получения на основе 6-галогенпроизводных β -циклодекстринов **5**, **7**, **9** катионных производных, содержащих остатки некоторых фармакологически важных кислот: 1-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты (**2**, HO-Y) (лекарственное средство препарата «Ибупрофен»), ацетилсалициловой кислоты (**3**, HO-W) (лекарственное средство препарата «Аспирин») и бензойной кислоты (**4**, HO-Z).

2 1-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота:



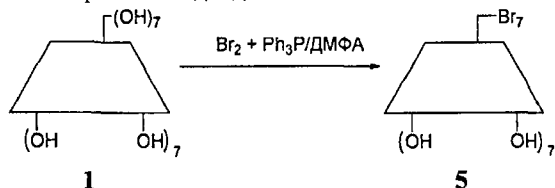
3 ацетилсалициловая кислота:



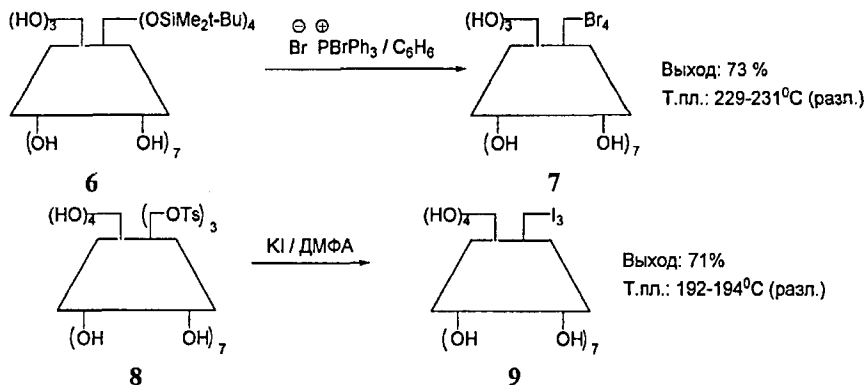
4 бензойная кислота



С некоторыми из них ранее в нашей лаборатории были получены конъюгаты с α - и β -циклодекстринами и показана перспективность их дальнейшего фармакологического исследования. В развитие этого направления представляло интерес присоединить остаток лекарственного средства к катионному фрагменту циклодекстринового каркаса с помощью спейсеров, среди которых были выбраны остатки 1,2-N,N-диметиламиноэтанола **10** и 1,3-N,N-диметиламинопропанола **11**. Предполагается, что регулированием длины (n) и природы этого мостика можно добиться лучшего встраивания носителя лекарственного средства в липидную матрицу и облегчить преодоление биологических барьеров. Для получения галогенпроизводных **5**, **7**, **9** мы использовали разные подходы:



Выход: 88%
Т.пл.: 220-223°C (разл.)

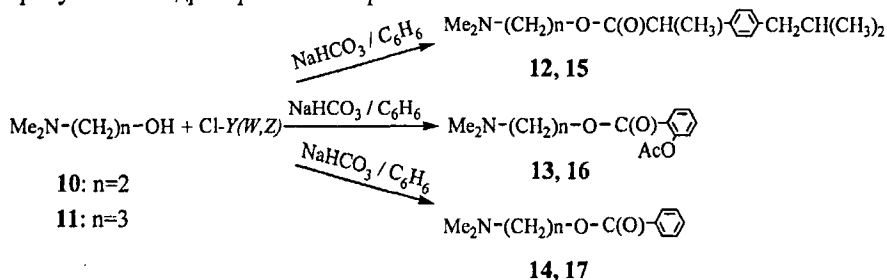


Пер-6-бром-пер-6-дезоксид-β-циклодекстрин **5** получен с помощью реагента Вильсмейера-Хаака.

Тетра-6-бром-тетра-6-дезоксид-β-циклодекстрин **7** получен через силильное производное β-циклодекстрина **6**.

Три-6-иод-три-6-дезоксид-β-циклодекстрин **9** получен с использованием тозилного производного β-циклодекстрина.

Нуклеофильные реагенты **12-17** для алкилирования, содержащие терминальную диметиламиногруппу и остаток лекарственного средства, получены нами путем обработки аминоспиртов **10**, **11**, имеющих различную длину углеродной цепи, хлорангидридом соответствующей кислоты в бензоле в присутствии гидрокарбоната натрия.



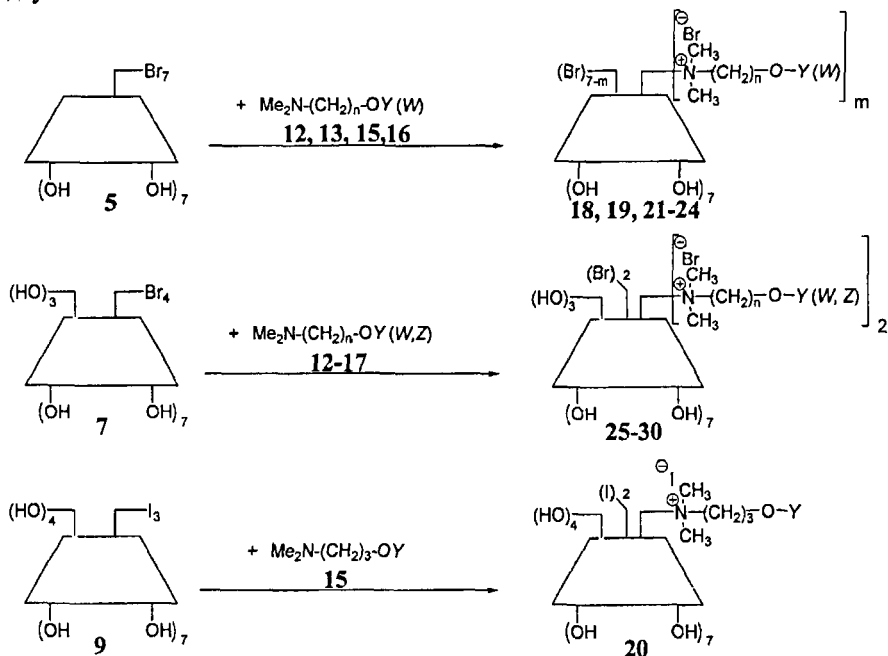
Синтез нуклеофильных реагентов **12-17**

№ соединения	Остаток кислоты	n	Выход, %
12	Y	2	84
13	W	2	83
14	Z	2	84
15	Y	3	85
16	W	3	85
17	Z	3	84

Соединения **12-17** выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H , ТСХ и элементного анализа.

Алкилирование проводили в гомогенной среде в присутствии большого избытка алкилируемого реагента в ДМФА, так как производные **5**, **7**, **9** хорошо

растворимы только в нём. При температуре 80°C алкилирование приводило лишь к монопроизводным **18-20**. Повышение температуры до 135°C и времени выдержки реакционной массы позволило увеличить степень замещения до двух.



Синтез катионных производных β -циклодекстрина 18-30

Реагенты		№ Проду- кта	Т, °С	Вре- мя, ч	Оста- ток кисло- ты	n	m	Выход, %	Т пл. (разл.), °С	R _f *(А)
5,7, 9	12- 17									
5	12	18	80	6	Y	2	1	76	184-186	0.79
5	15	19	80	6	Y	3	1	81	179-180	0.73
9	15	20	80	6	Y	3	1	77	185-187	0.60
5	12	21	135	40	Y	2	2	75	158-160	0.70
5	15	22	135	40	Y	3	2	76	155-157	0.58
5	13	23	135	40	W	2	2	73	152-154	0.69
5	16	24	135	40	W	3	2	78	167-169	0.65
7	12	25	135	40	Y	2	2	75	173-175	0.71
7	15	26	135	40	Y	3	2	76	162-164	0.63
7	13	27	135	40	W	2	2	75	148-150	0.76
7	16	28	135	40	W	3	2	71	145-147	0.68
7	14	29	135	40	Z	2	2	74	175-177	0.56
7	17	30	135	40	Z	3	2	72	170-172	0.51

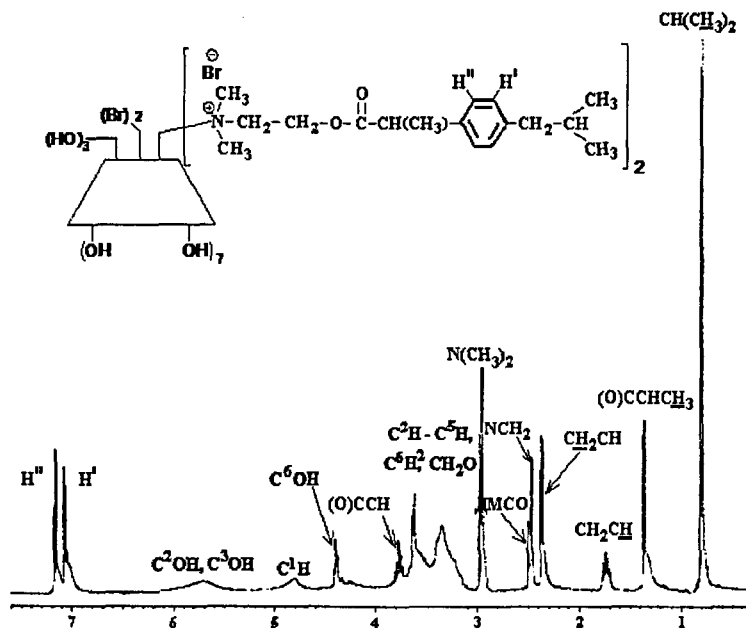
*Здесь и далее ТСХ проводили на алюминиевых пластинках с закреплённым слоем силикагеля в системах: А – бензол-диоксан-вода (1:10:1), Б – хлороформ-метанол (7:1), В – бензол-хлороформ (1:1), Г – бензол-

ацетонитрил (2:1), Д – хлороформ-метанол (10:1), Е – 6% водн. аммиак-этанол-бутанол (5:5:4), Ж – ацетонитрил-вода-25% водн. аммиак (6:3:2), З – ацетонитрил-вода-25% водн. аммиак (7:3:2), И – ацетонитрил-вода-25% водн. аммиак (6:6:2), К – 6% водн. аммиак-этанол-бутанол (5:5:2), Л – 6% водн. аммиак-этанол-бутанол (5:5:5), М – хлороформ-метанол (1:1).

Продукт алкилирования осаждали добавлением диэтилового эфира, промывали ацетоном, сушили в вакууме и анализировали методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ТСХ и элементного анализа.

О средней степени алкилирования (m) судили на основании спектров ЯМР ^1H , сравнивая интегральные интенсивности сигналов протонов циклодекстринового остова в области 3.22-3.60 м.д. с интегральной интенсивностью N-метильных протонов при 2.96 м.д.

Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6) соединения 21

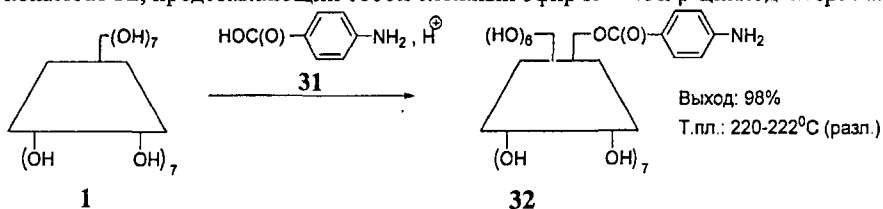


Хотелось бы отметить, что замена брома на иод (соединение 9) не привела к повышению степени алкилирования. По-видимому, это является результатом сложных конкурентных, в том числе супрамолекулярных, взаимодействий растворителя, реагентов и продуктов реакции с полостью циклодекстрина.

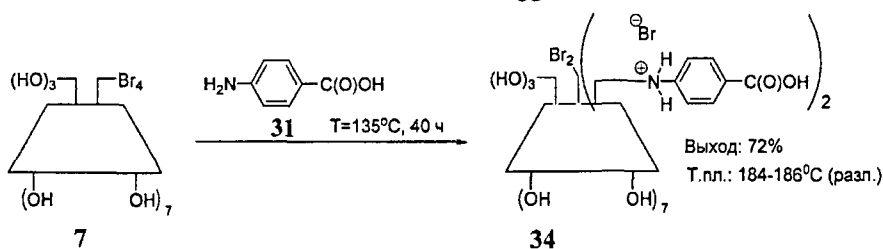
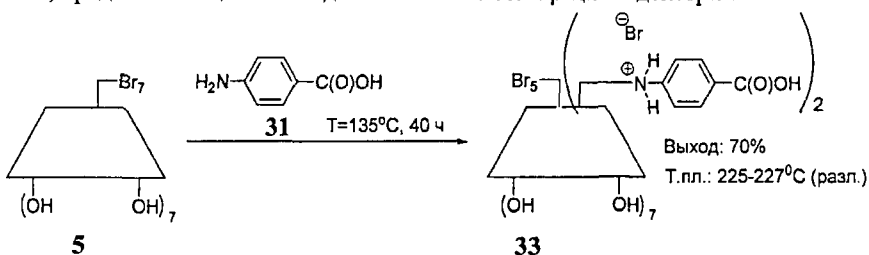
В развитие этого этапа мы синтезировали комплексы и конъюгаты β -циклодекстрина с *n*-аминобензойной кислотой (ПАБК). ПАБК 31 является витамином H_1 , принадлежит к группе витаминов В и служит ростовым фактором для некоторых микроорганизмов, которые синтезируют из неё фолиевую кислоту. Дополнительно установлено, что ПАБК обладает антибактериальными свойствами, способна стимулировать физическую выносливость и работоспособность, а также позитивно влиять на состояние

центральной нервной системы, однако она плохо растворима в воде, что ограничивает её фармакологическое применение.

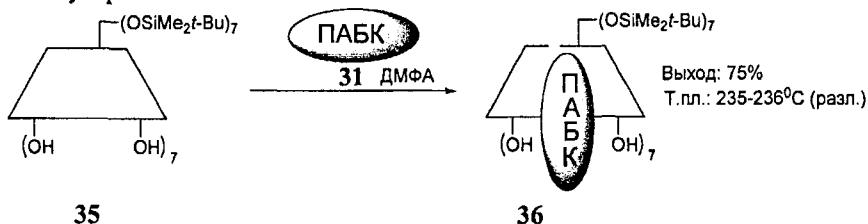
Этерификацией с β -циклодекстрином в кислой среде был получен конъюгат **32**, представляющий собой сложный эфир ПАБК и β -циклодекстрина.



Алкилированием дезоксипроизводными **5** и **7** в ДМФА при 135°C в течение 40 часов были получены соответствующие катионные производные **33** и **34**, представляющие собой диаммониевые соли β -циклодекстрина.



Взаимодействием пер-6-О-(*tert*-бутил)(диметил)силил- β -циклодекстрина **35** с ПАБК в ДМФА получено с выходом 75% соединение включения **36** молекулярного состава 1:1.



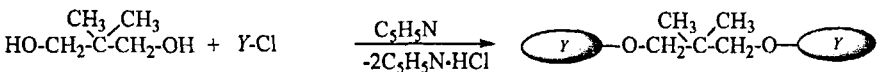
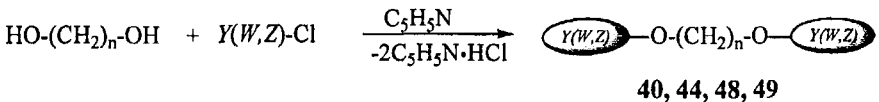
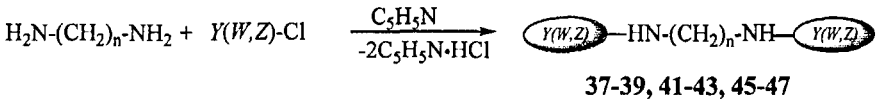
Таким образом, нами исследованы новые возможности алкилирования 6-галоген-6-дезоксид- β -циклодекстринами нуклеофильных реагентов, имеющих в своём составе аминогруппу, на основе чего предложены практические пути синтеза катионных производных β -циклодекстрина, содержащих остатки

ковалентнопривязанных фармакологически важных кислот, представляющих интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.

2. Наноразмерные супрамолекулярные комплексы на основе β -циклодекстрина и соединений, содержащих остатки лекарственных средств.

Основная роль циклодекстринов, как эксипиентов, заключается в образовании лекарственных препаратов на основе комплексов включения с лекарственными средствами. Между тем химический аспект проблемы получения комплексов заключается в том, что сами соединения включения часто являются лабильными (с разными константами связывания) соединениями и для их синтеза нет единых рекомендаций. В литературе подавляющее большинство работ по комплексам циклодекстринов направлено, главным образом, на изучение строения и состава разными физико-химическими методами лабильных комплексов включения, т.е. находящихся в равновесии с исходными соединениями в растворе. Помимо химического, медицинский аспект проблемы применения циклодекстринов, как эксипиентов для лекарственных веществ разной природы, заключается в необходимости постоянного поиска новых, более эффективных лекарственных форм на основе циклодекстринов, среди которых в последние годы особое место занимает создание «наноконтейнеров» или «нанокапсул» (в фармакологии оптимальный «наноразмер» используемых средств принят в пределах от 1 до 100 нм). Например, доксорубин, известный противоопухолевый препарат, в наночастицах проходит защитный гематоэнцефалический барьер и будучи в свободном виде очень токсичным не только для больных клеток, но и здоровых, в наноконтейнерах проявляет существенно меньшую токсичность.

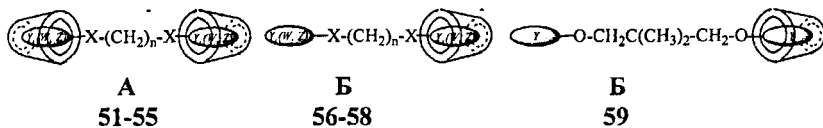
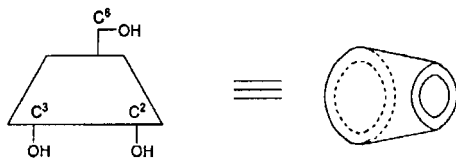
С учётом этого мы рассмотрели возможность получения стабильных, т.е. выделяемых и устойчивых при длительном хранении наноразмерных соединений включения β -циклодекстрина с гостями, содержащими два ядра, которые представляют собой остатки ковалентноприсоединённых ароматических кислот 2, 3, 4 для последующих фармакологических испытаний. При этом изменялась как длина (n) соединяющей их цепи, так и её природа: диамиды и сложные эфиры упомянутых кислот.



Синтез диядерных гостей 37-50

Соединение «гость»	n	Остаток кислоты	Выход, %	Т пл., °С (лит. данные)	R _f
37	3	У	84	110-111	0.75 (Б)
38	4	У	84	165-167	0.43 (В)
39	5	У	85	92-93	0.71 (Г)
40	2	У	80	масло	0.70 (Б)
41	3	W	79	123-125	0.65 (Б)
42	4	W	78	139-141	0.64 (Д)
43	5	W	83	104-105	0.87 (Г)
44	2	W	77	68-69 (67-69)	0.72 (Б)
45	3	Z	83	139-141 (140)	0.63 (Б)
46	4	Z	82	175-177 (175-177)	0.70 (Б)
47	5	Z	76	134-136 (135)	0.68 (Б)
48	2	Z	83	70-72 (73)	0.60 (В)
49	3	Z	86	52-53 (52)	0.49 (В)
50	-----	Z	81	53-55 (52-54)	0.44 (В)

Со всеми диядерными гостями 37-50 мы исследовали образование соединений включения методом совместного осаждения предполагаемого комплекса из горячего (70°C) водного раствора при последующем медленном охлаждении до 20°C. Так как все гости, в отличие от циклодекстрина, растворимы в ацетоне, то выпавший осадок промывали ацетоном и сушили в вакууме. Индивидуальность полученных комплексов типа гость-хозяин подтверждали методом ТСХ, а стехиометрический состав определяли на основе данных спектроскопии ЯМР ¹H, сопоставляя интегральные интенсивности сигналов протонов циклодекстринового остова и протонов молекул включённого гостя.



(гости: 37, 38, 43, 46, 48)

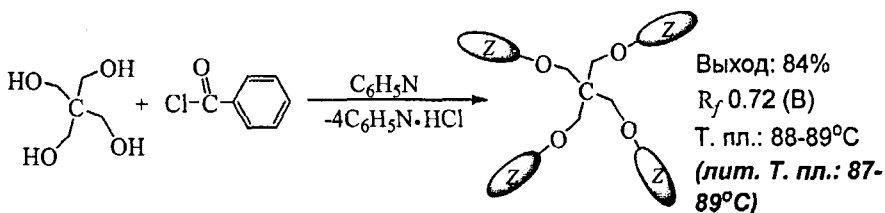
(гости: 40, 42, 49, 50)

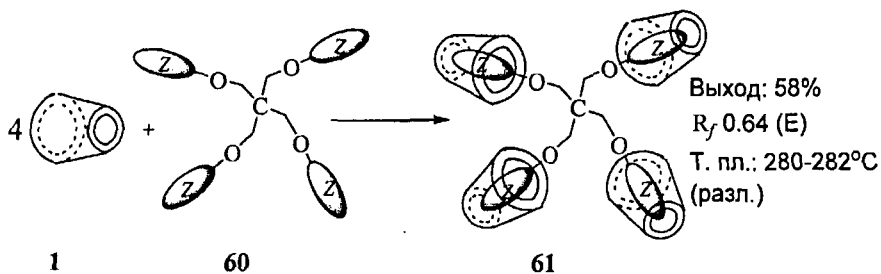
Синтез комплексов включения β -циклодекстрина 51-59

Комплекс (тип А/Б)	Остаток кислоты	n	X	Выход, %	Т пл., °С, (разл.)	R _f
51 (А)	У	3	NH	54	238-240	0.61 (Е)
52 (А)	У	4	NH	47	289-291	0.58 (Ж)
53 (А)	W	5	NH	61	243-246	0.73 (З)
54 (А)	Z	4	NH	57	279-282	0.47 (И)
55 (А)	Z	2	O	58	250-252	0.75 (К)
56 (Б)	У	2	O	51	259-261	0.56 (Е)
57 (Б)	W	4	NH	49	275-277	0.66 (Ж)
58 (Б)	Z	3	O	55	254-256	0.68 (Л)
59 (Б)	У	----	O	48	272-274	0.46 (Е)

В данных условиях синтеза и выделения оказалось, что β -циклодекстрин образует устойчивые димерные комплексы типа А с гостями 37, 38, 43, 46, 48 (соединения включения 51-55 соответственно), тогда как с гостями 40, 42, 49, 50 образовались устойчивые лишь мономерные комплексы типа Б (соединения включения 56-59 соответственно), а с другими гостями устойчивые соединения включения не образовывались. Отметим, что полученные комплексы 51-59 выделены с хорошими выходами (47-61%), а достаточно жёсткие условия сушки в вакууме (1мм рт. ст., 50°C, 4 ч) свидетельствуют об их устойчивости. Удивительно, что структурно очень близкие соединения, проявляют разные способности к образованию стабильных комплексов или образуют комплексы разных стехиометрических составов А и Б. Очевидно это является отражением сложных, трудно прогнозируемых конкурентных нековалентных взаимодействий в равновесной системе гость-хозяин-растворитель, что отмечалось также и в литературе.

В развитие этой работы нами впервые получено стабильное наноразмерное супрамолекулярное соединение включения 61. Тетраэфир 60 получен нами обработкой пентаэритрита хлорангидридом бензойной кислоты в пиридине. Комплексообразование проводили в воде при 70°C.





Индивидуальность и строение супрамолекулярного комплекса **61** подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H , ТСХ и элементным анализом. Можно ожидать, что применение таких объёмных наноразмерных соединений включения β -циклодекстрина с ди- и тетраядерными гостями, содержащими остатки лекарственных средств, может существенно улучшить фармакодинамику исследуемых комплексов в биологических испытаниях.

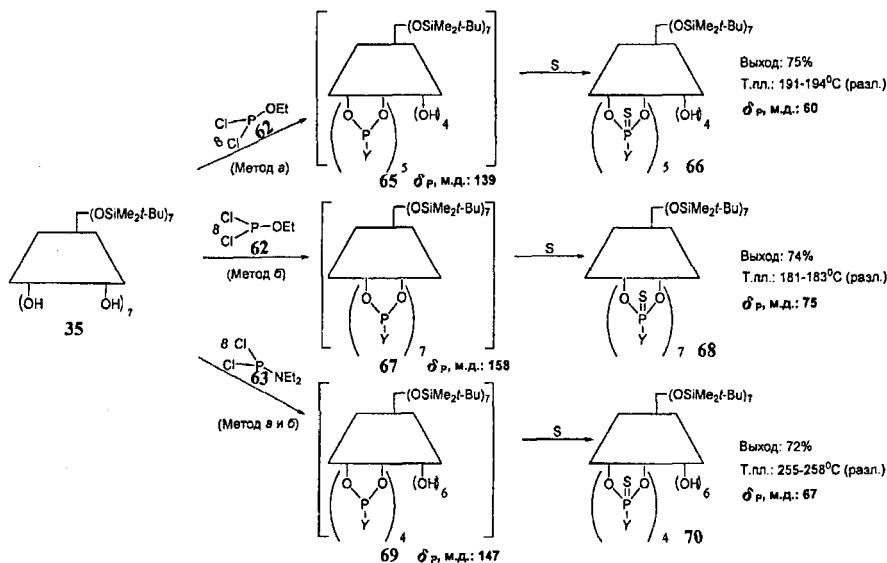
3. Особенности циклофосфорилирования силильного производного β -циклодекстрина.

Химическая модификация циклодекстринов решает главным образом вопросы, связанные с повышением водорастворимости и биодоступности применяемых комплексов. Значительно скромнее в литературе представлены работы, посвященные увеличению комплексообразующей способности циклодекстринов. Это связано как с трудностями направленной функционализации циклодекстринов, так и, если речь идёт о включении лекарственных соединений, с осложнениями при последующих фармакологических исследованиях.

Ранее в нашей лаборатории было показано, что силильное производное **35** при обработке триаминами, диамидоэфирами и диамидохлорангидридами фосфористой кислоты легко и полностью циклофосфорилируется по пространственно сближенным вторичным гидроксильным группам соседних гликозидных фрагментов с образованием фосфоциклических и фосфоциклоэкспированных производных циклодекстринов. Такое циклофосфорилирование придает дополнительную жесткость циклодекстриновому каркасу и увеличивает его способность к образованию соединений включения с различными гидрофобными «гостями», представляющими в том числе и фармакологический интерес.

В настоящей работе мы исследовали возможность применения других по природе, более жестких, чем амиды фосфористой кислоты циклофосфорилирующих реагентов: это дихлорангидриды кислот трехвалентного фосфора – дихлорангидрид этилового эфира **62** и дихлорангидрид диэтиламида **63** фосфористой кислоты, а также дихлорангидрид фенилфосфонистой кислоты **64**. Представляло интерес сравнить этот метод циклофосфорилирования дихлорангидридами кислот Р(III) с фосфо(III)амидным методом. Эксперименты с разными фосфорилирующими

средствами 62-64 проводили в одинаковых условиях – в среде пиридина (метод а) или в бензоле в присутствии триэтиламина, выполняющего роль акцептора хлористого водорода (метод б).

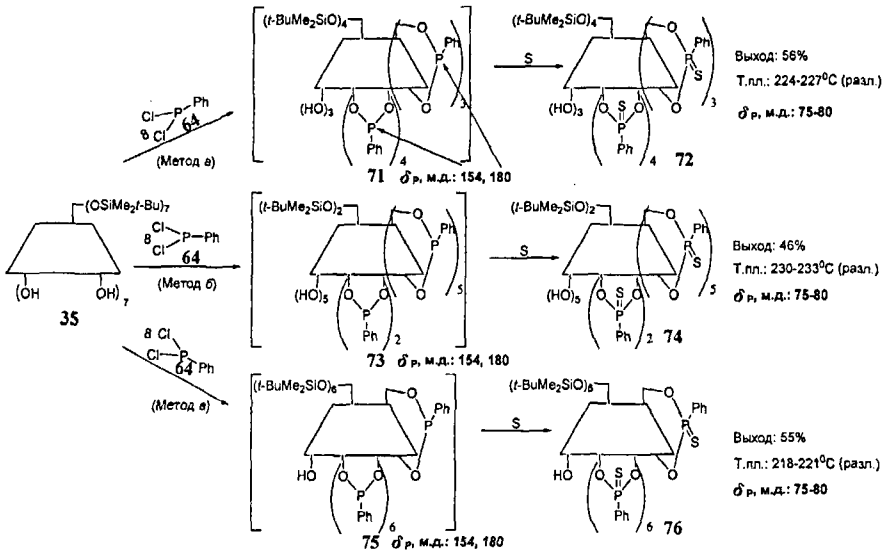


Оказалось, что в случае применения реагентов 62, 63 при фосфорилировании по методу а происходит неполное циклофосфорилирование вторичных гидроксильных групп производного 35 (соединения 66 и 70 соответственно), тогда как по методу б обработка реагентом 62 приводит к полному циклофосфорилированию (соединение 68).

В случае применения реагента 63 по методу а и б происходит неполное циклофосфорилирование и с такой же степенью, как и в методе а (соединение 70). При этом важно отметить, что при синтезе соединений 66 и 70 увеличение времени реакции приводило не к увеличению степени циклофосфорилирования, а лишь к накоплению в реакционной массе побочных продуктов.

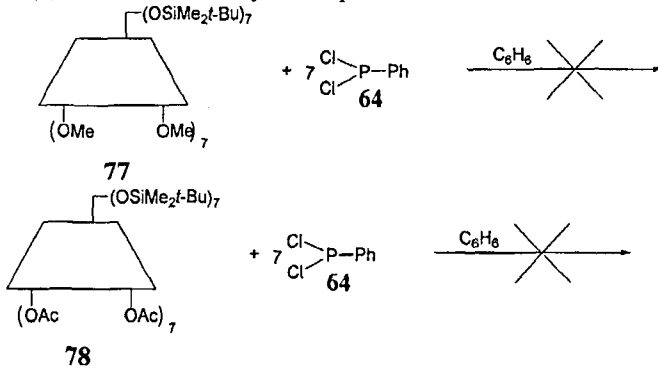
Неожиданные результаты были получены в случае применения другого фосфорилирующего средства – фосфонита 64. Так оказалось, что обработка силильного производного 35 по методам а и б сопровождается заметным десилилированием, которое существенно зависит от условий проведения этой реакции. Причем по методу а десилилирование проходит в меньшей степени (соединение 72), чем по методу б (соединение 74*). В то же время оба производных представляют собой полностью циклофосфорилированные продукты.

* К сожалению, точно доказать строения продуктов десилилирования 72, 74,76 нам не удалось. Вероятно, в результате удаления сильной группы в виде соответствующего хлорсилана образуются продукты циклофосфорилирования по положениям 2 (3) и 6 (соединения 72, 74,76).



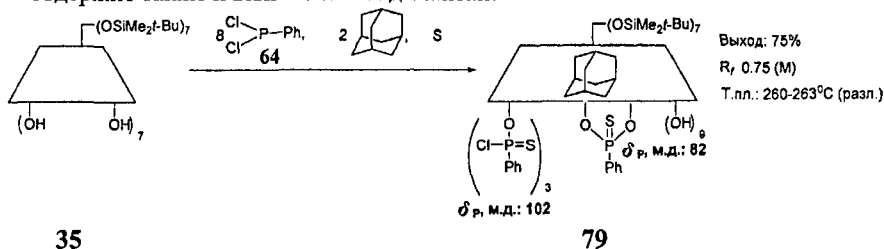
Чтобы избежать нежелательного десилилирования, мы провели аналогичную реакцию в пиридине, но при температуре -30°C (метод а). В этом случае степень десилилирования заметно уменьшилась, но произошло и неполное циклофосфорилирование (соединение 76).

Отдельным экспериментом мы показали, что для такого десилилирования необходимо предварительное фосфорилирование вторичных гидроксильных групп. В случае β -циклодекстрина, защищённого также и по вторичным гидроксильным группам, десилилирование в аналогичных условиях не наблюдалось. Для этого были получены производные 77 и 78.



Известно, что адамантан хорошо включается в полость β -циклодекстрина и может на супрамолекулярном уровне влиять на ход и направление некоторых реакций β -циклодекстрина и его производных. Проводя реакцию в присутствии двух мольных эквивалентов адамантана, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , десилилирование не происходило, при этом наряду с

циклофосфорилированным фрагментом образуется и значительное количество нециклофосфорилированных остатков на циклодекстриновом каркасе, который содержит также и включённый адамантан.



С учетом этих данных наша гипотеза о супрамолекулярном характере десилилирования производного β -циклодекстрина **35** при фосфорилировании хлорфосфонитом **64** получила экспериментальное подтверждение.

Таким образом, циклофосфорилирование силильного производного β -циклодекстрина **35** дихлорангидридами кислот трехвалентного фосфора, в отличие от ди- и триамидов фосфористой кислоты, проходит по более сложному маршруту, а в случае применения дихлорангидрида фенилфосфонистой кислоты сопровождается заметным десилилированием, что существенно ограничивает возможности применения «дихлорангидридного» метода для получения циклофосфорилированных производных β -циклодекстрина, обладающих большим размером полости.

Для соединений **32**, **34**, **36** в ГОУ ВПО АГМА проведён сравнительный анализ влияния ПАБК на биоэлектрические и поведенческие показатели в условиях инструментального обучения, а также на работоспособность лабораторных животных в эксперименте. В результате исследования установлено положительное влияние ПАБК и используемых комплексных соединений на работоспособность, параметры пищедобывательного поведения в модульном устройстве и биоэлектрическую активность неокортекса. Наиболее позитивные результаты при инструментальном поведении отмечены у животных, получавших соединение **34**. У особей, получавших соединение **32** и **36** наряду с угнетением поведенческих показателей отмечались позитивные когнитивные изменения в зрительной коре больших полушарий мозга. На основе сравнения полученных результатов в подопытных группах с контрольными значениями, а также с препаратом сравнения (мексидолом), сделаны выводы о наличии у синтезированных нами соединений нейротропной активности.

Дополнительно исследовано содержание элементов кальция и фосфора в плазме крови у лабораторных животных под влиянием производных **32**, **34**, **36** в сравнении с ПАБК **31**. Известно, что поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза – необходимое условие для нормальной жизнедеятельности организма. Оказалось, что наиболее оптимальное изменение элементного состава кальция и фосфора фиксируется у экспериментальных животных, получавших соединение **32**, являющегося конъюгатом β -циклодекстрина, содержащего ковалентно присоединенную через карбоксильную группу ПАБК.

Таким образом, экспериментально установлено положительное влияние производных β -циклодекстрина на элементное содержание кальция и фосфора в плазме крови. Увеличивающуюся физиологическую активность ПАБК в нашем случае в отношении элементного обмена можно связать с положительным воздействием β -циклодекстрина на процесс перераспределения новых соединений в организме. Проведенные исследования дают предпосылки к дальнейшему более глубокому изучению биологической активности у данных (и подобных) комплексных соединений и отражают начальный апробационный этап их исследования.

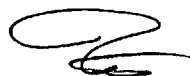
ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность прямого алкилирования 6-галоген-6-дезоксид- β -циклодекстрином нуклеофильных реагентов, содержащих терминальную диметиламиногруппу.
2. Предложены практические пути синтеза катионных производных β -циклодекстрина, содержащих остатки ковалентнопривязанных (конъюгированных) фармакологически важных кислот.
3. Получены комплексы и конъюгаты β -циклодекстрина и *n*-аминобензойной кислоты разного строения, представляющие интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.
4. Получены стабильные наноразмерные соединения включения β -циклодекстрина с ди- и тетраядерными гостями, несущими остатки лекарственных средств.
5. Обнаружено, что циклофосфорилирование силильного производного β -циклодекстрина дихлорангидридами кислот трёхвалентного фосфора, в отличие от ди- и триамидов фосфористой кислоты, проходит по более сложному маршруту, а в случае применения дихлорангидрида фенолфосфонистой кислоты сопровождается заметным десилилированием.
6. Фармакологические исследования комплексов и конъюгатов β -циклодекстрина с ПАБК кислотой на биоэлектрические, поведенческие показатели и работоспособность в условиях инструментального обучения, а также на содержание элементов кальция и фосфора в крови, показали перспективность дальнейших медико-биологических исследований в этом направлении.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. М.К. Грачев, А.А. Чараев, Г.И. Курочкина, Л.К. Васянина, В.Н. Шмелёва, Э.Е. Нифантьев / Катионные производные β -циклодекстрина, содержащие остатки некоторых фармакологически важных кислот // Журнал общей химии. 2010. Т. 80. Вып. 9. С. 1494-1500. (0.43 п.л., авторских 65%)
2. М.К. Грачев, А.А. Чараев, Г.И. Курочкина, Н.О. Соболева, Л.К. Васянина, Э.Е. Нифантьев / Особенности циклофосфорилирования дихлорангидридами кислот трёхвалентного фосфора силильного производного β -циклодекстрина // Журнал общей химии. 2010. Т. 80. Вып. 10. С. 1622-1625. (0.25 п.л., авторских 60%)

3. **А.А. Чараев, М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, Э.Е. Нифантьев** / К вопросу о десилилировании производного β -циклодекстрина при взаимодействии с дихлорангидридом фенилфосфонистой кислоты // Журнал общей химии. 2011. Т. 81. Вып. 2. С. 335-336. (0.1 п.л., авторство не разделено)
4. Т.А. Баталова, В.А. Доровских, М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, А.А. Чараев, М.Л. Пластинин, А.А. Сергиевич / К вопросу о влиянии комплексных соединений β -циклодекстрина с парааминобензойной кислотой на биоэлектрическую активность коры больших полушарий, работоспособность и инструментальное поведение в эксперименте // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. № 1. С. 42-47. (0.37 п.л., авторских 30%)
5. **А.А. Charaev, G.I. Kurochkina, M.K. Grachev, E.E. Nifantiev** / Cationic derivatives of β -cyclodextrin as carriers of drugs / Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists. Saint-Petersburg. Russia. Book of abstracts. С-Пб.: Издательство «Лема». 2009. P. 113. (0.06 п.л., авторство не разделено)
6. **А.А. Чараев, М.К. Грачев, Г.И. Курочкина, Э.Е. Нифантьев.** Циклофосфорилирование дихлорангидридами кислот трёхвалентного фосфора силильного производного β -циклодекстрина / International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Miskhor, Crimea. Book of abstracts. 2010. С. 228. (0.06 п.л., авторство не разделено)



Подп. к печ. 18.04.2011 Объем 1 п.л. Зак. № 53 Тир. 100 экз.
Типография МПГУ