

Х. І. Гаргай, В. А. Дончак, О. С. Заїченко, Л. М. Ріпак
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ПОХІДНІ 2-ОКСАЗОЛІНІВ ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ЗАСОБІВ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Гаргай Х. І., Дончак В. А., Заїченко О. С., Ріпак Л. М., 2017

2-Феніл- та 2-бутил-2-оксазоліни одержані взаємодією нітрилів карбонових кислот з моноетаноламіном у присутності каталізатора – ацетату цинку. “ROP”-полімеризація 2-феніл-2-оксазоліну веде до утворення низькомолекулярних поліоксазолінів з регульованою молекулярною масою у межах 1300–2700 Da. Прищепленням поліоксазолінів до функційних кополімерів з реакційноздатними епоксидними групами одержані нові гребенеподібні кополімери, які можуть бути використані для конструювання засобів цілеспрямованої доставки ліків. Структура синтезованих продуктів підтверджена елементним аналізом, ІЧ- та ПМР-спектроскопією.

Ключові слова: 2-феніл-2-оксазолін, 2-бутил-2-оксазолін, полі(2-феніл-2-оксазолін), системи доставки ліків, міцели.

K. I. Harhay, V. A. Donchak, A. S. Zaichenko, L. M. Ripak

DERIVATIVES OF 2-OXAZOLINES FOR ENGINEERING OF DRUG DELIVERY SYSTEMS

© Harhay K. I., Donchak V. A., Zaichenko A. S., Ripak L. M., 2017

2-Phenyl and 2-butyl-2-oxazolines were obtained by interaction carboxylic acids nitriles with monoethanolamine at presence of a catalyst – Zinc acetate. “ROP” -polymerization 2-phenyl-2-oxazoline results in formation of polyoxazolines with controlled molecular weight in the range 1300-2700 Da. New comb-like copolymers that can be used for constructing of targeted drug delivery systems were obtained by grafting polyoxazolines to functional copolymers with reactive epoxy groups. The structure of the synthesized products is confirmed by element analysis, IR and NMR spectroscopy.

Key words: 2-phenyl-2-oxazoline, 2-butyl-2-oxazoline, poly(2-phenyl-2-oxazoline), drug delivery systems, micelles.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень і публікацій. Більшість полімерів, які до цього часу були досліджені як потенційні матеріали для конструювання засобів доставки лікарських препаратів в орган-мішень, мають лінійну будову макромолекул. До таких полімерів належать насамперед похідні поліетиленоксиду, полі(N-2-гідроксипропілметакриламід), полівінілпіролідону та ін. Проте сьогодні все більша увага фокусується на використанні складніших нанорозмірних структур, таких як міцели і везикули [1], що складаються з ліпополімерів, амфіфільних блок-кополімерів, а також дендримерів [2, 3] і зіркоподібних полімерів [4, 5] або мікрогелів [6].

Для конструювання таких наноструктур запропоновано використовувати поліоксазоліни та кополімери на їх основі. Привабливою особливістю поліоксазолінів є простота отримання кополімерів, зокрема, блок-кополімерів [7–9], зіркоподібних, гіперрозгалужених та сітчастих структур. Амфіфільні блок-кополімери на їх основі здатні утворювати такі складні наноструктури

як міцели і везикули, що робить цей клас полімерів перспективним для використання у різних біомедичних аспектах.

Мета роботи – розробити методику синтезу функційних оксазолінів, здатних до ROP-полімеризації з утворенням кополімерів із заданим комплексом властивостей, придатних для конструювання нанорозмірних засобів цілеспрямованої доставки лікарських засобів в орган-мішень.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. *n*-Толуенсульфохлорид (MeOTs)(CAS 98-59-9, “Сфера Сім”). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (CAS109-63-7, Sigma-Aldrich). Метил-*n*-толуенсульфонат (MeOTs) синтезували з *n*-толуенсульфохлориду та метилового спирту за методикою [10]. Ацетонітрил, діетиловий етер, тетрагідрофуран, дихлорметан (CH_2Cl_2), хлоробензен, метанол (CH_3OH), хлороформ, гексан, бензонітрил, валеронітрил, моноетаноламін очищали за методиками [11]. Ацетат цинку (ГОСТ 5823-78, “Сфера Сім”).

Кополімери NBП:БЕП:ГМА, NBП:КГЕ та БЕП:ГМА синтезовані на кафедрі органічної хімії [12, 13].

2-Феніл-2-оксазолін (1) синтезували за розробленою методикою: у тригорлий реактор, ємністю 100 мл, споряджений зворотним холодильником, крапельною лійкою та пристроєм для продувки аргоном завантажували 9,9 г (0,096 моль) бензонітрилу та 0,53 г (0,0024 моль) ацетату цинку. Нагрівали реакційну масу до 130 °С та прикапували 6,1 г (0,1 моль) моноетаноламіну. Перемішували за вказаної температури 4 год та додавали 20 мл хлоробензену. Після чого кип’ятили реакційну масу ще 21 год. Відфільтровували невелику кількість бурого осаду. До фільтрату додавали 30 мл хлороформу та промивали тричі водою. Відганяли розчинники у вакуумі 10–20 мм рт. ст. за температури 90 °С. Залишок переганяли у вакуумі 1 мм рт. ст. за температури парів 84 °С. Вихід: 8,5 г (68 %). $n_d^{20}=1,563$ (літ. 1,567).

2-Бутил-2-оксазолін (2): в реактор, споряджений зворотним холодильником, крапельною лійкою та пристроєм для продувки аргоном завантажували 10 г (0,12 моль) валеронітрилу та 0,66 г (0,003 моль) ацетату цинку. Продували аргоном, нагрівали реакційну масу до 130 °С та прикапували 8,8 г (0,144 моль) моноетаноламіну. Перемішували за вказаної температури 25 год. Охолоджували реакційну масу до 20 °С, додавали 30 мл хлороформу та промивали тричі водою. Відганяли хлороформ за температури 90 °С. Продукт переганяли у вакуумі 10 мм рт. ст. за температури парів 57 °С. Вихід: 6 г (40 %), $n_d^{20}=1,436$; вміст азоту 11,08 % (розрах. 11,02 %).

Полі(2-феніл-2-оксазолін) (4): у двогорлий реактор, ємністю 100 мл, споряджений зворотним холодильником із хлоркальцієвою трубкою та пристроєм для продувки аргоном, завантажували 2-феніл-2-оксазолін (2,68 г; 0,0182 моль) та MeOTs (0,18 г; 0,00096 моль) в 13 мл ацетонітрилу. Кип’ятили реакційну масу 33,5 год в атмосфері аргону. Після чого реакційну масу охолоджували до 20 °С і додавали 10 мл 0,1 н метанольного розчину КОН. Перемішували 2 год за 40 °С. Відганяли метанол, розчиняли продукт у тетрагідрофурані та фільтрували через скляний фільтр. Фільтрат пропускали через колонку з Al_2O_3 . Продукт виділяли осадженням у холодному діетиловому етері. Сушили у вакуумі. Вихід: 2 г.

Полі(2-бутил-2-оксазолін) (5): у двогорлий реактор, ємністю 100 мл, споряджений зворотним холодильником із хлоркальцієвою трубкою та пристроєм для продувки аргоном, завантажували 2 г (0,0157 моль) 2-бутил-2-оксазоліну, 0,14 г (0,00075 моль) MeOTs та 6 мл ацетонітрилу. Реакційну масу кип’ятили 32 год в атмосфері аргону. Після чого реакційну масу охолоджували до 20 °С і додавали 20 мл 0,1 н метанольного розчину КОН. За 40 °С перемішували 2 год. Відганяли метанол, розчиняли продукт у тетрагідрофурані та фільтрували через скляний фільтр. Фільтрат пропускали через колонку з Al_2O_3 . Продукт виділяли осадженням у холодному діетиловому етері. Сушили у вакуумі. Вихід: 1,5 г; вміст азоту: N=9,2 %.

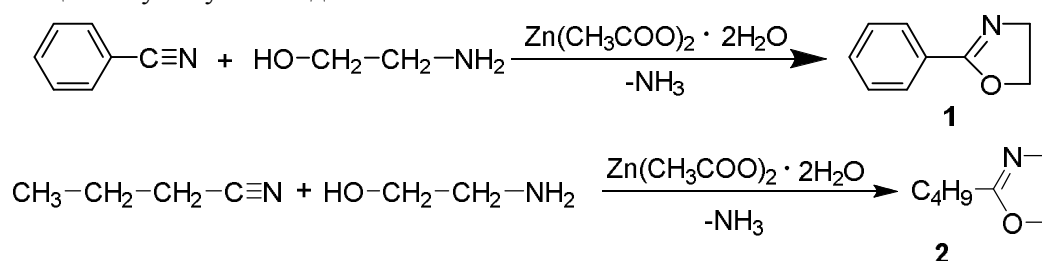
Кополімер (6): у реактор, споряджений зворотним холодильником і крапельною лійкою, завантажували 0,13 г поліфенілоксазоліну, 5 мл CH_2Cl_2 та 0,05 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Нагрівали реакційну масу до 40 °С та прикапували розчин 0,45 г кополімеру NBП:БЕП:ГМА в 5 мл CH_2Cl_2 . За вказаної температури його перемішували 8 год. Відганяли розчинник. Одержаний кополімер промивали діетиловим етером, тетрагідрофураном та сушили. Вихід: 0,5 г.

Кополімер (7): у реактор, споряджений зворотним холодильником, завантажували 0,4 г поліфенілоксазоліну, 5 мл CH_2Cl_2 та 0,05 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Нагрівали реакційну масу до 40°C та додавали 0,44 г кополімеру NBП:КГЕ. За вказаної температури перемішували 8 год. Охолоджували реакційну масу до 20°C та поступово вливали в 20 мл гексану. Кополімер, що випадав, промивали тетрагідрофураном та сушили. Вихід: 0,6 г.

Кополімер (8): у реактор, споряджений зворотним холодильником, завантажували 0,2 г поліфенілоксазоліну та 10 мл CH_2Cl_2 . Прикапували розчин ВЕП:ГМА (0,1 г ВЕП:ГМА у 5 мл CH_2Cl_2) та додавали 0,1 мл розчину $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ у 10 мл CH_2Cl_2), гідрокінон (як інгібітор). Нагрівали реакційну масу до 40°C та перемішували 8 год. Фільтрували реакційну масу та додавали 5 мл CH_3OH (для розкриття надлишкових епоксидних груп). Перемішували 1 год. Відганяли CH_2Cl_2 та відфільтрували невелику кількість осаду, що випав. Відганяли CH_3OH . Вихід: 0,17 г.

Методики аналізів. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі “Specord M-80”, зразки наносили на призму з КВг у вигляді плівок. ^1H NMR спектри записували для розчину зразка в DMSO- D_6 або CDCl_3 на спектрофотометрі “BrukerAC-F” (300 MHz), стосовно внутрішнього стандарту TMS. Гідроксильне число розраховували за методикою [14].

Для синтезу 2-феніл- (1) та 2-бутил-2-оксазолінів (2) був використаний метод, який полягає у взаємодії нітрилів карбонових кислот з моноетаноламіном у присутності каталізатора – ацетату цинку. Реакції можуть бути наведені схемами:



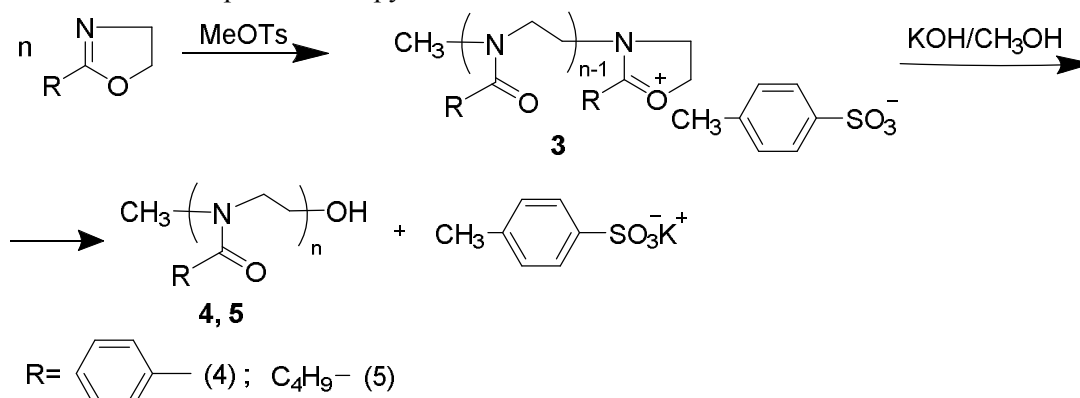
Встановлено, що кращі виходи цільового продукту досягаються за мольного співвідношення нітрилу, моноетаноламіну та ацетату цинку, 1:1,2:0,02 за температури 130°C . Час процесу – 25 год.

Сполуки охарактеризовані ІЧ-спектроскопією та елементним аналізом наведені у таблиці 1.

Характеристики оксазолінів

Сполука	Зовнішній вигляд	n_d^{20}	Знайдено/обчислено		
			C, %	H, %	N, %
1	Рідина	1,563	73,34/73,47	6,03/6,12	9,41/9,52
2	Рідина	1,436	66,09/66,14	10,29/10,23	11,08/11,02

Синтезовані оксазоліни здатні вступати у “ROP”–полімеризацію з утворенням поліоксазолінів (4, 5). Процес перебігає у два етапи. На першому в присутності ініціатора MeOTs відбувається розкриття оксазолінових циклів з утворенням живого полімеру, що містить кінцевий оксазолінієвий іон (3). Обрив ланцюга здійснюється гідролізом спиртовим лугом, в результаті чого утворюється кінцева гідроксильна група:



Довжина полімерного ланцюга регулюється співвідношенням вихідного оксазоліну та MeOTs. Так, полімеризацією 2-феніл-2-оксазоліну в ацетонітрилі одержані полі(2-феніл-2-оксазоліни) з $M_n=1300$; 2200; 2700 Да. Структуру полі(2-оксазолінів) підтверджували елементним аналізом, ІЧ- та ПМР-спектроскопією.

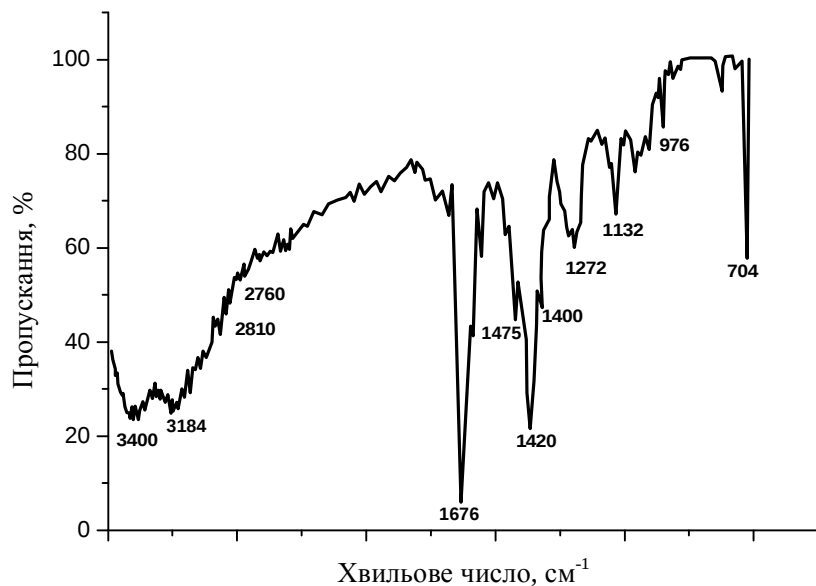


Рис. 1. ІЧ-спектр полі(2-феніл-2-оксазоліну)

На рис. 1 показаний спектр, характерний для усіх полі(2-феніл-2-оксазолінів). Про наявність ароматичного кільця свідчать смуги поглинання при 1576 та 1475 cm^{-1} . На спектрі полімеру з'являється смуга поглинання при 3400 cm^{-1} , яка відповідає кінцевій гідроксильній групі. Зв'язок N-CH₃ проявляється при 2760 та 2800 cm^{-1} , а карбоніл в аміді – при 1632 cm^{-1} . Карбонільні групи дають характеристичну інтенсивну смугу при 1676 cm^{-1} . Валентні коливання C-H зв'язків у CH₂ групах утворюють широку смугу в діапазоні від 2800 до 3000 cm^{-1} .

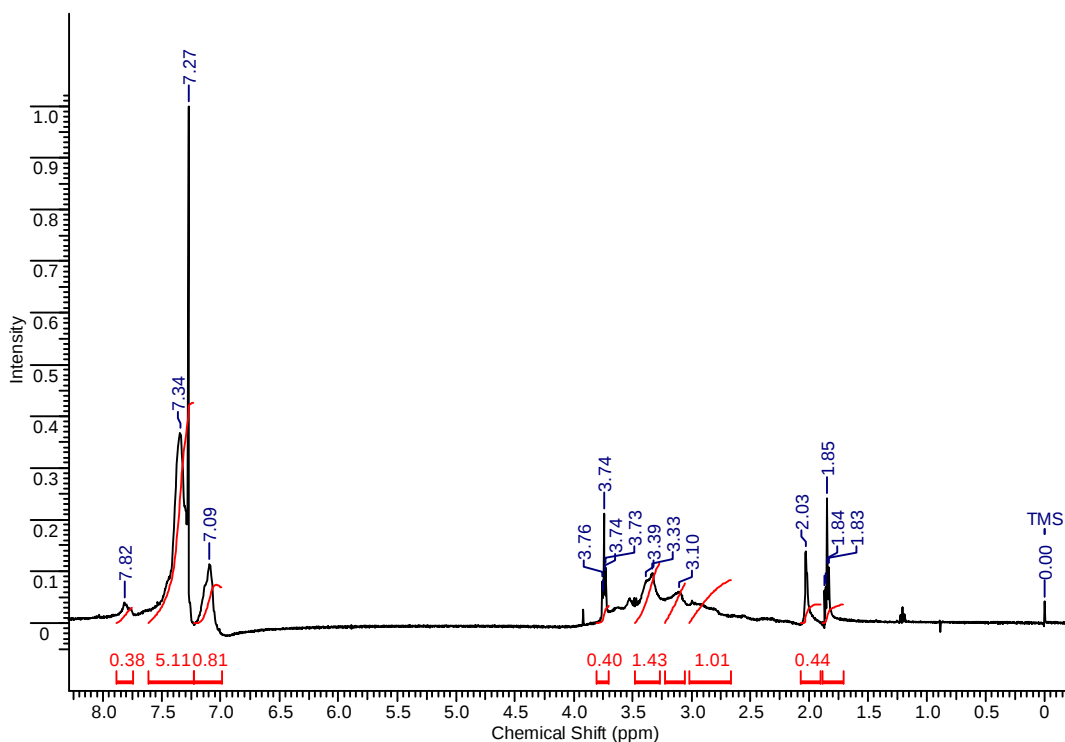
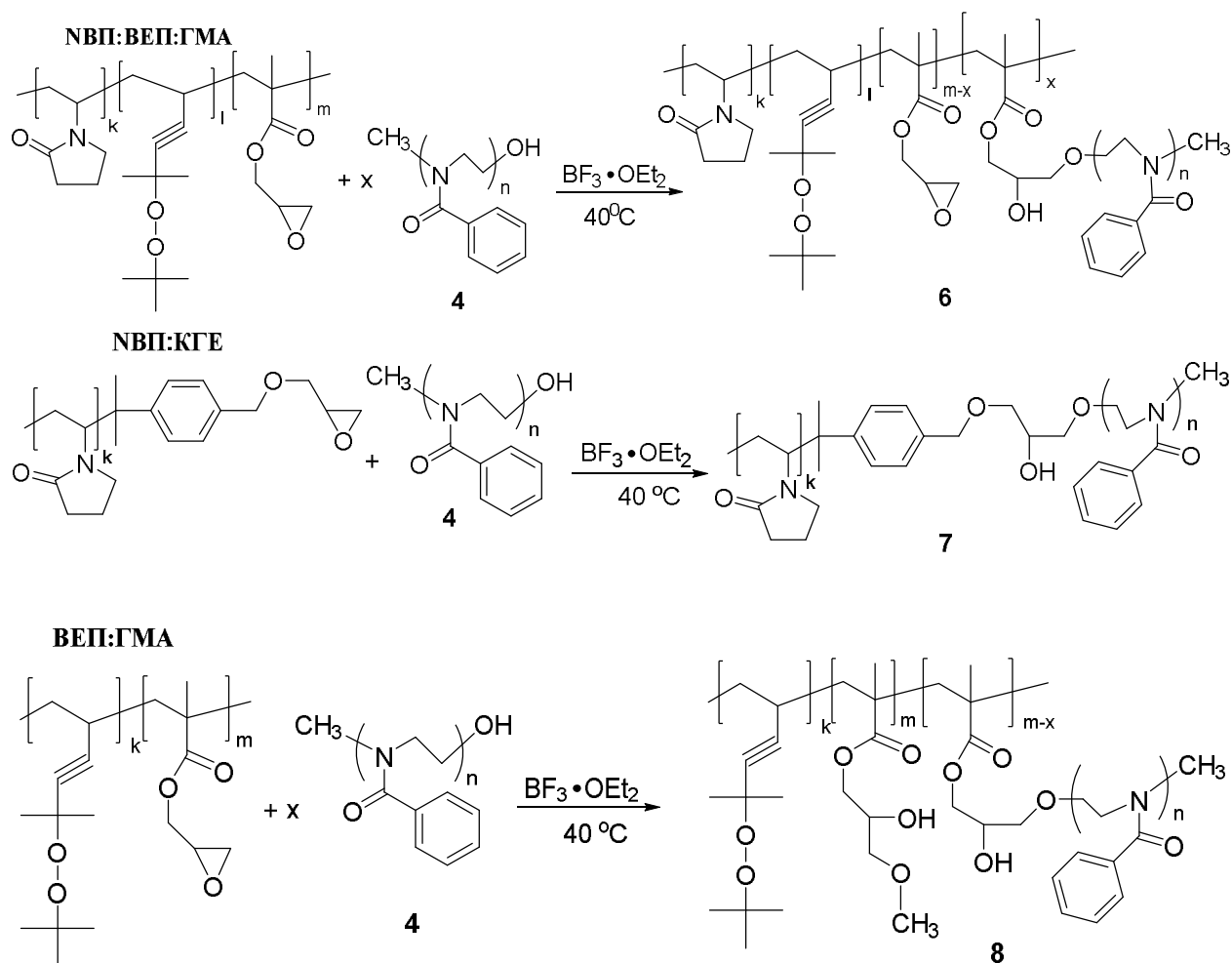


Рис. 2. ПМР-спектр полі(2-феніл-2-оксазоліну)

В ^1H ЯМР полі(2-феніл-2-оксазоліну) (рис. 2) група сигналів у слабкому полі за 7.09÷7.82 м.ч. зарахована до протонів фенільного фрагмента, а за 1.85 м.ч. – до протонів метильної групи. Метиленові протони основного ланцюга полімеру проявляються групою сигналів в інтервалі 2.8÷3.76 м.ч.

На основі синтезованих полі(2-оксазолінів) одержані нові гребенеподібні кополімери. Синтез кополімерів здійснювали полімераналогічним перетворенням, взаємодією кінцевої гідроксильної групи поліоксазоліну з епоксидною групою іншого полімеру. Процес проводили в середовищі хлористого метилену за температури 40 °C у присутності каталізатора $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, відповідно до схем, наведених нижче.



Структуру продуктів підтверджували ІЧ- та ПМР-спектроскопією.

В ІЧ-спектрах синтезованих кополімерів про наявність ароматичного кільця вказують смуги поглинання при 1600, 1500 та 1450 cm^{-1} . Смуги поглинання при 1680 та 1640 cm^{-1} відповідають карбонільним групам у фрагментах NBП та полі(2-феніл-2-оксазоліну), а при 1724 cm^{-1} – у фрагментах ГМА. Третинному N відповідає смуга поглинання при 3216 cm^{-1} . При 2880 та 2920 cm^{-1} проявляються CH_2 групи. Наявність зв'язків C–O–C підтверджується смугами поглинання при 1272, 1128 та 1060 cm^{-1} . Гідроксильні групи проявляються широкою смугою поглинання при 3344 cm^{-1} .

Одержані продукти розчинні у дихлорметані та спиртах.

Висновки. Розроблені методики синтезу та синтезовані біосумісні полі(2-феніл-2-оксазоліни) та полі(2-бутил-2-оксазоліни) з різними молекулярними масами. На основі полі(2-феніл-2-

оксазолінів) одержано нові кополімери, що містять фрагменти ВЕП, ГМА та НВП. Одержані кополімери можуть бути використані для конструювання засобів цілеспрямованої доставки ліків і нуклеїнових кислот в орган-мішень.

1. Choi H.-J., Brooks E., Montemagno C. D. Synthesis and characterization of nanoscale biomimetic polymer vesicles and polymer membranes for bioelectronic applications // *Nanotechnology*. – 2005. – 16 (5). – P. S143–S149.
2. Darbre T., Reymond J.-L. Peptide dendrimers as artificial enzymes, receptors, and drug-delivery agents // *Acc. Chem. Rev.* – 2006. – 39 (12). – P. 925–934.
3. Shabat D. Self-immolative dendrimers as novel drug delivery platforms // *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* – 2006. – 44 (5). – P. 1569–1578.
4. Qiu L. Y., Bae Y. H. Polymer architecture and drug delivery // *Pharm. Res.* – 2006. – 23 (1). – P. 1–30.
5. Lutz P. J. Free radical homopolymerisation, in heterogeneous medium, of linear and star-shaped polymerizable amphiphilic poly(ethers): a new way to design hydrogels well suited for biomedical applications // *Macromol. Symp.* – 2001. – 164 (1). – P. 277–292.
6. Lopez V. C., Snowden M. J. The role of colloidal microgels in drug delivery // *Drug Deliv. Syst. Sci.* – 2003. – 3 (1). – P. 19–23.
7. Litt M. H., Hsieh B. R., Krieger I. M., Chen T. T., Lu H. L. Low surface energy polymers and surface-active block polymers: II. Rigid microporous foams by emulsion polymerization // *J. Colloid Interface Sci.* – 1987. – 115 (2). – P. 312–329.
8. Cai G., Litt M. H. Preparation and characterization of phenyl and undecyl oxazoline block copolymers // *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* – 1989. – 27 (11). – P. 3603–3618.
9. Litt M. H., Lin C. S. Selective hydrolysis of oxazoline block copolymers // *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* – 1992. – 30 (5). – P. 779–786.
10. Платэ А.Ф. Синтезы органических препаратов. Ч. 1. – М.: Гос. изд-во иностр. лит., 1949. – 604 с.
11. Вайсбергер А., Проскауэр Э. Органические растворители. – М.: Иностр. литер., 1958. – 519 с.
12. Structural and colloidal-chemical characteristics of nanosized drug delivery systems based on pegylated comb-like carriers / A. Riabtseva, N. Mitina, N. Boiko, S. Garasevich, I. Yanchuk, R. Stoika, O. Slobodyanyuk, A. Zaichenko // *Chemistry and chemical technology*. – 2012. – Vol. 6 (3). – P. 291–295.
13. Vibrational properties of LaPO_4 nanoparticles in mid- and far-infrared domain / P. Savchyn, I. Karbovnyk, V. Vistovskyi, A. Voloshinovskii, V. Pankratov et al. // *J. Appl. Phys.* – 2012. – Vol. 112. – P. 124309.
14. Торонцева А. М., Белгородская К. В., Бондаренко В. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.