

УДК 547.922:541.182.644

**НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧІ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ СТЕРЕОЇДІВ
ТА ПЕНТАЦИКЛІЧНИХ ТРИТЕРПЕНОЇДІВ****В.В. Ліпсон^{*,†,а}, К.В. Кулик^{*,б}**^{*}ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України, 60, пр. Науки, 61077, м. Харків[†]ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України", 10, вул. Алчевських, 61002, м. Харків[‡]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 4, пл. Свободи, 61022, м. Харківа) ✉ lipson@ukr.net <https://orcid.org/0000-0003-0922-1785>б) ✉ karynakulyk@ukr.net <https://orcid.org/0000-0001-9673-281X>

Стаття є оглядом новітніх досягнень у дослідженні низькомолекулярних гелеутворювачів на основі стероїдів – холестерину, естрадіолу, дегідроепіандростерону та пентациклічних тритерпеноїдів – арджунолової, гліциретинової кислот. Ці сполуки застосовуються як компоненти смарт гелів та становлять інтерес для супрамолекулярної хімії. Гелеутворювач (желлятор) – речовина, яка здатна зв'язувати різноманітні розчинники при низькій концентрації, а гель, що у результаті утворюється, має суцільну структуру, реологічні властивості якої подібні до твердих тіл. Нековалентні взаємодії: диполь-дипольні, ван-дер-ваальсові, електростатичні, водневі зв'язки та π -стекинг, розглядають як рушійну силу збирання молекул желлятора з низькою молекулярною масою у волокнисту мережу. На відміну від дослідження гелеутворення полімерів, білків та неорганічних речовин, яке триває не одне десятиріччя, низькомолекулярні органічні желлятори почали активно вивчати лише нещодавно. За хімічною будовою це похідні сечовини, амінокислот, вуглеводів, холестерину і жовчних кислот. На відміну від гелеутворювачів на основі стероїдів, відомості щодо використання пентациклічних тритерпеноїдів для розробки низькомолекулярних желляторів є вкрай обмеженими. Інтерес до таких систем обумовлений тим, що як і стероїди, вони мають розвинену, жорстко організовану нанорозмірну молекулярну платформу, завдяки чому здатні до самоасоціації у полярних і неполярних органічних розчинниках. До того ж наявність у складі молекул цих сполук декількох функціональних груп, які легко піддаються хімічній модифікації, низька токсичність і біосумісність дозволяють розглядати їх як перспективні речовини для фармацевтичної галузі, зокрема для створення м'яких лікарських форм.

Ключові слова: органогелі, низькомолекулярні гелеутворювачі, стероїди, тритерпеноїди, холестерин.

Гелі – дисперсні системи, до складу яких входять що найменше два компоненти, один із яких це дисперсійне середовище, а інший – дисперсна фаза, що утворює просторову сітку. Завдяки наявності цієї тривимірної сітки гелі мають механічні властивості дещо подібні до твердих тіл, такі як відсутність текучості, здатність зберігати форму, міцність і здатність до деформації (пластичність і пружність). Гелі бувають різної природи, з дисперсійним водним середовищем – гідрогелі, з органічним – органогелі. Також можна відзначити аерогелі, амбігелі, кріогелі і ксерогелі, які утворюються при висушуванні гелів в залежності від способу сушіння [1,2].

В останні роки зростає інтерес до розробки низькомолекулярних гелеутворювачів для водного та неводного середовища через можливість їх практичного застосування у фотографії, виготовленні біосумісних матеріалів, каталізаторів, сенсорів, доставці ліків, одержанні поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів, харчовій промисловості, косметичі, гідрометалургії, видаленні паливно-мастильних забруднень з водою [1-9]. Гелеутворювач (желлятор, желуюча речовина) зазвичай здатний іммобілізувати різноманітні розчинники при низькій концентрації, а гель, який утворився, має суцільну структуру, реологічні властивості якої подібні до твердих тіл. Нековалентні взаємодії, такі як диполь-дипольні, ван-дер-ваальсові, електростатичні, водневі зв'язки, π -стекинг запропоновані як рушійна сила збирання молекул желлятора з низькою молекулярною масою у волокнисту мережу [1-4].

Хоча дослідження гелеутворення за допомогою полімерів, білків та неорганічних речовин, таких як кремнезем або глини добре відомі [4], низькомолекулярні органічні желлятори (НМОЖ) почали активно вивчати лише нещодавно. За хімічною будовою це похідні сечовини, амінокислот, вуглеводів, холестерину і жовчних кислот [10]. Органожеллятори на основі холесте-

рину описані у роботах Weiss R.G. [4] та Shinkai S. et al. [11]. Про гелеутворення за участю похідних жовчних кислот у водних і неводних середовищах повідомлялося у публікаціях [12-14].

За структурними особливостями такі НМОЖ можна розподілити на декілька типів. Це сполуки будови **ALS**, **A(LS)_m**, **LS** та **LS_m**, де **A** – ароматичний спейсер, **L** – лінкер, що з'єднує спейсер зі стероїдним залишком **S**, **m** = 2-6. Як правило у складі лінкера є фрагменти, здатні до утворення Н-зв'язків. Прикладами желаторів **LS₂** типу, які утворюють гелі при розчиненні їх у кількості до 2.5% (мас./об.) за кімнатної температури у триетиламіні, вуглеводнях, бутилацетаті, керосині, дизелі та бензині є похідні холестерину **1-7**, наведені на рис.1. Автори публікації [15], виходячи з даних скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), дифракції рентгенівських променів та вимірювань кругового дихроїзму, стверджують, що наявність у складі лінкерів двох хіральних центрів підвищує здатність наведених НМОЖ до самозбирання. Наявність міжмолекулярних Н-зв'язків підтверджена даними ІЧ- та ¹Н ЯМР спектроскопії. А заміна аланінових фрагментів на фенілаланінові сприяє утворенню гелю при розчиненні сполуки **5** у толуолі або ксилолі навіть при 0°C [16].

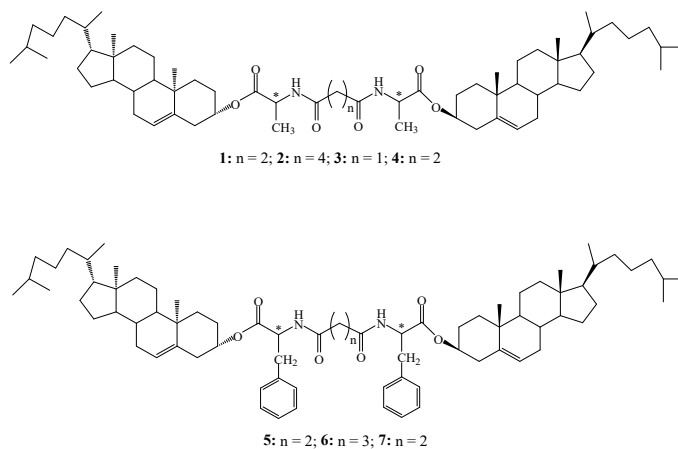


Рис. 1. Желатори на основі холестерину будови **LS₂** з хіральними лінкерами

НМОЖ **8** загальної будови **A(LS)₂**, представлений на рис. 2, утворює гель у ксилолі при концентрації 2.5% (мас./об.) за кімнатної температури. Сполуки **9**, **10**, які мають у складі лінкерів більшу кількість груп NH, здатні до гелеутворення не лише у ксилолі а також у CHCl₃, CCl₄, толуолі за тих же умов. Автори дослідження [16] відзначають, що підвищена кількість центрів утворення водневих зв'язків сприяє спонтанній желатції при низьких температурах.

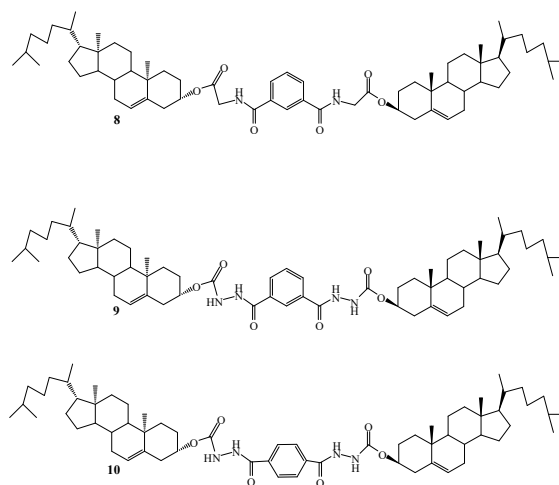


Рис. 2. Желатори на основі холестерину будови **A(LS)₂**

Тонкі плівки на основі НМОЖ – це нові смарт матеріали з потенційним застосуванням у датчиках, сонячних елементах, ліках, електронних/фотоелектронних пристроях та інших

високотехнологічних продуктах. Fang, X. H. et al. вдалося знайти невелику кількість НМОЖ, які демонструють властивості і геле-, і плівкоутворення [17,18]. Серія оригінальних похідних холестерину з фероценом (Fc) як спейсером була розроблена та синтезована. Серед цих сполук будови ALS похідна **11** (рис.3) є більш ефективним желатором, ніж її аналоги з довгими лінкерами, що з'єднують холестеринову молекулярну платформу з Fc-фрагментом. Цей НМОЖ утворює гель у циклогексані й CCl_4 за кімнатної температури при концентрації 0.09 і 0.2 мас.% відповідно. Гель **11**/циклогексан демонструє певні особливості фазових переходів, які реалізуються при температурному, окислювально-відновному (у присутності $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ спостерігається перехід гель \rightarrow золь, а при додаванні гідрозину – золь \rightarrow гель), механічному та ультразвуковому контролі. Система **11**/циклогексан здатна також утворювати плівки.

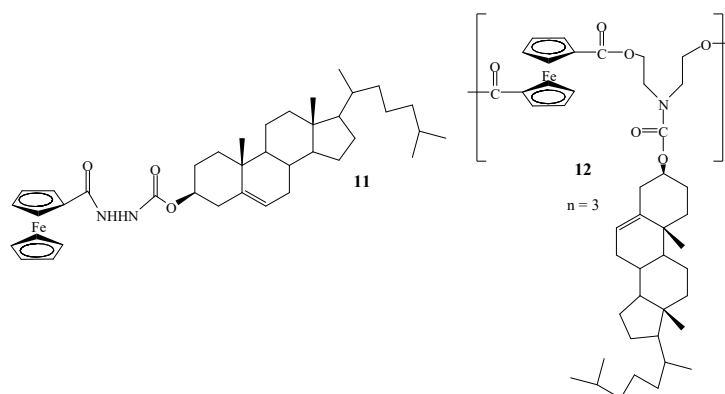


Рис. 3. Похідні холестерину з фероценом, здатні до геле- і плівкоутворення

Гелеутворювач **12** (рис.3) з декількома холестериновими та Fc-фрагментами очікувано виявив підвищену здатність до геле- і плівкоутворення. Циклічні вольтамперометричні вимірювання показали, що ця сполука демонструє кращі результати щодо електрохімічної стабільності у порівнянні з іншими Fc-похідними холестерину, в яких є тільки один Fc-фрагмент і одна або дві холестеринові платформи. Зокрема, центр окислення у складі олігомеру **12** має незвичайно високий потенціал у 1.81 В. Плівка з розглянутої речовини має шарувату структуру [18].

Похідні холестерину **13-15** із залишком глюконової кислоти у складі молекули (рис. 4) ефективно зв'язують ксилол при концентраціях 0.090, 0.022 і 0.016% (мас./об.) відповідно [19]. Гелеві плівки можна легко приготувати шляхом введення гарячого розчину ксилолу з похідними **13** або **14**, **15** в плівкову форму, а потім охолодити розчин до кімнатної температури. Ці плівки також стабільні у вологому стані і можуть трохи розтягуватися.

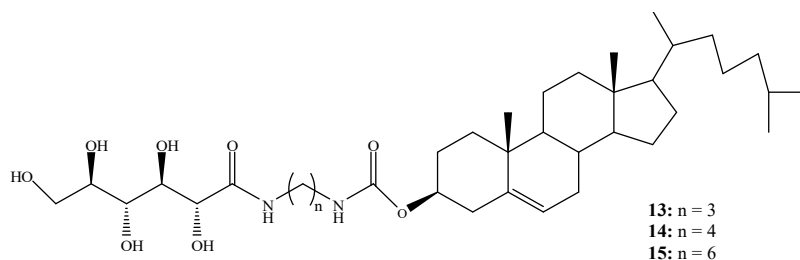


Рис. 4. Желятори – похідних холестерину і глюконової кислоти будови LS

Похідна сульфонілгідрозону **16** з холестериновим фрагментом у складі молекули (рис. 5) загальної будови ALS, синтезована як гелеутворювач для виявлення аніонів та адсорбції барвників [20]. Цей НМОЖ утворює стабільний гель з ДМСО- H_2O .

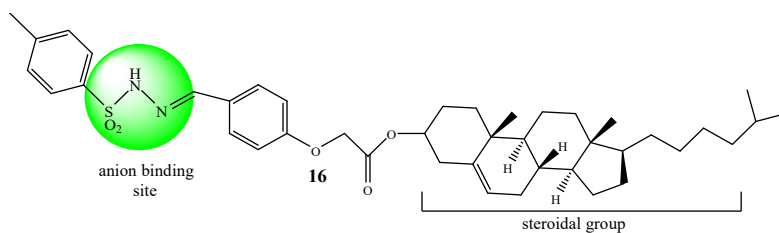


Рис. 5. Структура НМОЖ з аніонозв'язуючим фрагментом

Сприяють гелеутворенню міжмолекулярний Н-зв'язок сульфонамідних груп і гідрофобна взаємодія між холестериновими платформами. Дані СЕМ ксерогелю свідчать про наявність паличкоподібної волокнистої структури. Реологічні дослідження гелю виявляють в'язкопружну природу матеріалу. Гель демонструє селективну реакцію на іони CN^- та F^- (у складі тетрабутиламонійних солей, $c = 0.2 \text{ M}$), які викликають фазовий перехід гель \rightarrow золь. Гель також є потужним засобом адсорбції та видалення з води аніонних барвників, таких як еритрозин В та уранін. Експеримент з колонкою, заповненою таким гелем, продемонстрував досить високу одноразову ефективність видалення еритрозину В, що свідчить про певну перспективність застосування зазначеного НМОЖ в очищенні води від аніонних органічних забруднювачів.

Прикладом НМОЖ на основі холестерину будови ALS є й сполука **17** на рис. 6, яка у присутності меламіну утворює стабільні гелі у 1,4-діоксані та суміші ДМФА/ H_2O (1:1) [21].

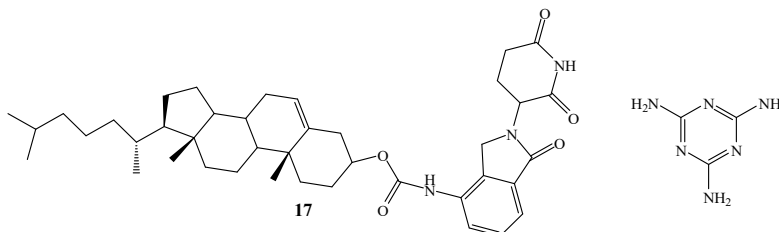


Рис. 6. НМОЖ з холестериновим та леналідомідним фрагментами у складі молекули

Автори дослідження наголошують на переважній ролі Н-зв'язків між глутаримідними фрагментами трьох молекул холестеринового кон'югату з однією молекулою меламіну у формуванні стабільного гелю. При цьому аміногрупи меламіну виступають протонодонорами для карбонільних атомів кисню, а атоми азоту триазинового циклу – протоноакцепторами іміногрупи глутаримідного замісника [21].

Гомологи **18** і **19** (рис. 7) на основі азобензолу та холестерину з різною довжиною алкільного ланцюга у лінкері розроблені авторами роботи [22] як желатори типу ALS, синтезовані та їх будова доведена за допомогою ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопії. З двох похідних, сполука **19** виступила як більш ефективний гелеутворювач, ніж **18**, оскільки **19** формувала гелі з більшим набором розчинників. Показано, що критична концентрація гелеутворення сполуки **19** була меншою у порівнянні концентрацією **18** у такій же самій системі розчинників.

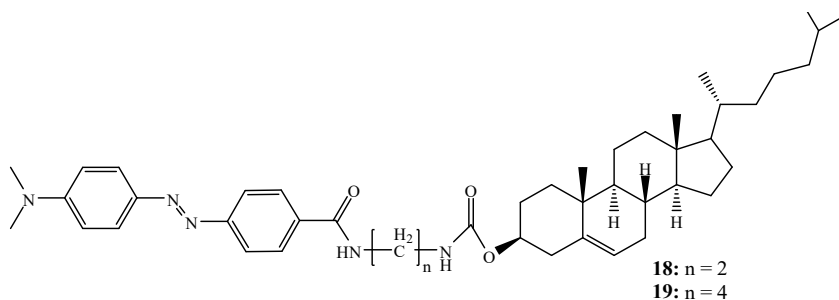


Рис. 7. НМОЖ будови ALS на основі азобензолу та холестерину

Морфологічний аналіз гелів на основі НМОЖ **18**, **19** за допомогою СЕМ та трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) показав, що **19** демонструє волокнисті структури, тоді як **18**

притаманні сферичні наночастинки. Ван-дер-ваальсова взаємодія між холестериновими платформами, водневий зв'язок між амідними фрагментами та π - π стекінг між азобензольними ланками виявилися рушійною силою агрегації та утворення гелю, що було підтверджено даними температурно-залежних ІЧ- та ^1H ЯМР спектрів. Підвищення температури гелів позначилося на зсувах сигналів протонів у спектрах ^1H ЯМР, а також на положенні смуг поглинання у ІЧ спектрах, що вказує на зміни у характері міжмолекулярної взаємодії і переходу гелю \rightarrow золь. Перетворення гелю \rightarrow золь відбувалося і під дією УФ-опромінення ($\lambda = 254$ нм) через *транс/цис*-ізомеризацію азобензольного фрагмента. Проте перехід *цис/транс* виявився незворотним навіть при тривалому впливі видимого світла ($\lambda = 450$ нм) з причини стабілізації *цис*-ізомеру за рахунок утворення міжмолекулярного Н-зв'язку між амідною групою азобензолу і атомом азоту диметиламіногрупи (рис. 8). Отже, гелеутворенням можна керувати шляхом нагрівання та охолодження *цис*-ізомерної форми, але не при фотоперетвореннях.

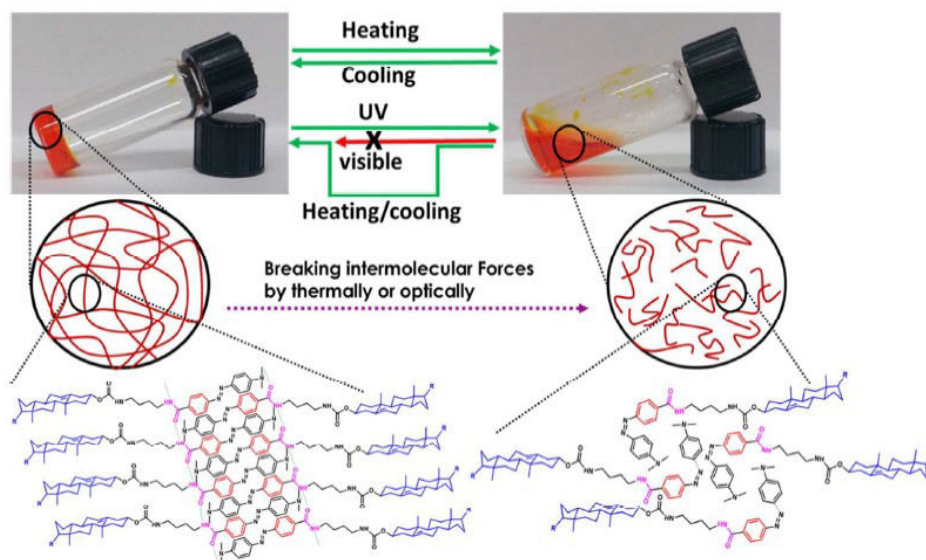


Рис. 8. Вплив на міжмолекулярні контакти у гелі на основі НМОЖ **18**, **19**, температури та UV/Vis опромінення

Проведені авторами цієї роботи зіставлення розрахункових даних щодо геометричних параметрів молекул **18** і **19** з результатами рентгеноструктурного аналізу ксерогелів, одержаних з ксилолу, показали їх збіг. А міжшарові відстані склали 1.78 та 1.85 нм для **18** та **19** відповідно. Виходячи з цього було запропоновано наступний механізм агрегації. Для уможливлення π - π стекінгу азобензольних ланок, ван-дер-ваальсової взаємодії між холестериновими платформами і Н-зв'язку між амідними фрагментами молекули **18** та **19** повинні бути згорнутими. Конформація складчастої структури покладає в основу молекули амідну групу з боку азобензольної ланки, і при такому розташуванні вона діє як донор протону, сприяючи формуванню шарів. Результати диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) та поляризаційної оптичної мікроскопії (ПОМ) показали, що обидва гелеутворювача під час циклів нагрівання та охолодження демонстрували зернисту текстуру подібну до нематичної мезофазі. Розглянуті желатори виявили здатність до фазово-селективного гелеутворення у сумішах розчинників. Це передбачає можливість їх застосування для поділу та очистки останніх [22].

Розвиток методології “click”-хімії суттєво вплинув на підходи до конструювання нових гелеутворювачів. Все більш популярними стають 1,2,3-триазольні лінкери для поєднання стероїдних та пентациклічних тритерпеноїдних молекулярних платформ з ароматичними спейсерами. Це обумовлено не тільки синтетичною доступністю методу, а й здатністю 1,2,3-триазолу до утворення Н-зв'язків. Приклади желаторів такої будови наведено на рис. 9 [23].

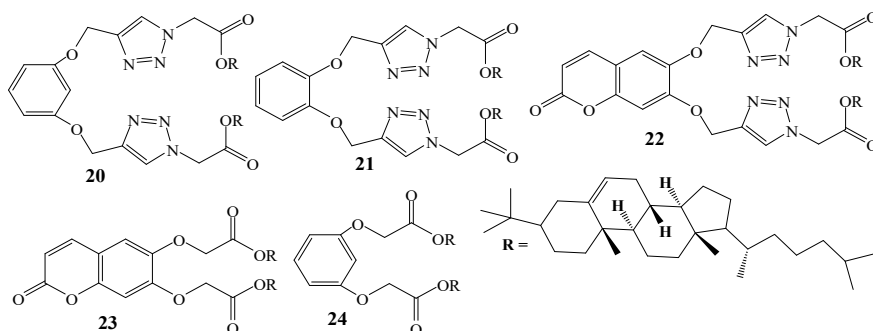


Рис. 9. НМОЖ будови $A(LS)_2$, де A – двохатомний фенол або дигідроксикумарин, L – N^1 -4-дизаміщений 1,2,3-триазол, а S - холестерин

Бістриазоли **20-22** (рис. 9) утворюють гелі з сумішшю розчинників $CHCl_3$ - CH_3OH (2 : 1). Навпаки, сполуки **23** і **24**, які не містять триазольних циклів, не здатні до гелеутворення за подібних умов і, таким чином, підтверджують істотну роль триазольного фрагмента у формуванні органогелю. У той час як гель з НМОЖ **20** виявляє іони Cu^{2+} ($Cu(ClO_4)_2$, $c = 0.2$ М), демонструючи фазове перетворення з гелю на золь, гелі, отримані зі сполук **21** і **22**, зазнають аналогічних фазових перетворень у присутності іонів Ag^+ , Cu^{2+} і Hg^{2+} . Такі зміни дозволяють візуалізувати наявність відповідних іонів металів. Крім того, флуоресцентне титрування НМОЖ **22** розрізняє іони Cu^{2+} , Hg^{2+} та Ag^+ , виявляючи різну ефективність гасіння [23].

Шляхом “click”-реакцій синтезовано нове сімейство похідних естрадіолу **25-36** (рис. 10-12) [24]. Найбільш ефективними желаторами у суміші ДМСО- H_2O (3:1) виявилися сполуки будови **26a,b** та **27e,f** у діапазоні концентрацій (1.5-2.3 мг/мл). Кон’югати **27a** (2.3 мг/мл) і **27b** (3.0 мг/мл) були також ефективними гелеутворювачами, хоча і трохи гіршими ніж сполука **26a**. Тобто, кінцевий потрійний зв’язок, розташований у положенні C^{17} , не мав вирішального значення для гелеутворення. Втім, у випадку похідних **26c,d** та **27c,d** зміна фенольних спейсерів на таодольний або фероценільний привела до повної втрати здатності до гелеутворення у будь-яких з апробованих водно-органічних сумішах. Ацетилювання C^{17} -ОН групи (сполука **28a**) взагалі веде до втрати розчинності.

З метою визначення мінімальних структурних вимог необхідних для гелеутворення, автори роботи [24] синтезували серію сполук з фенільними **29, 30** та піренільними **31, 32** спейсерами (рис. 11). Однак, ані фенільні **29, 30**, ані піренільні **31, 32** похідні не утворювали гелі з жодним з випробуваних розчинників.

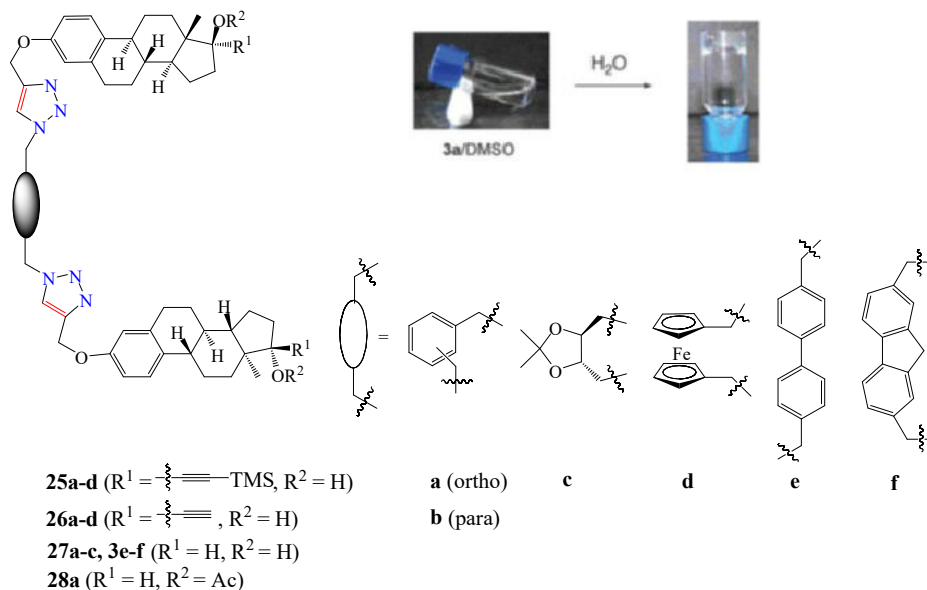


Рис. 10. Сімейство НМОЖ будови $A(LS)_2$ – похідні естрадіолу

Кон'югати **33a,b** та **34** (рис. 11) виявилися малорозчинними в усіх випробуваних розчинниках і не утворювали гелів.

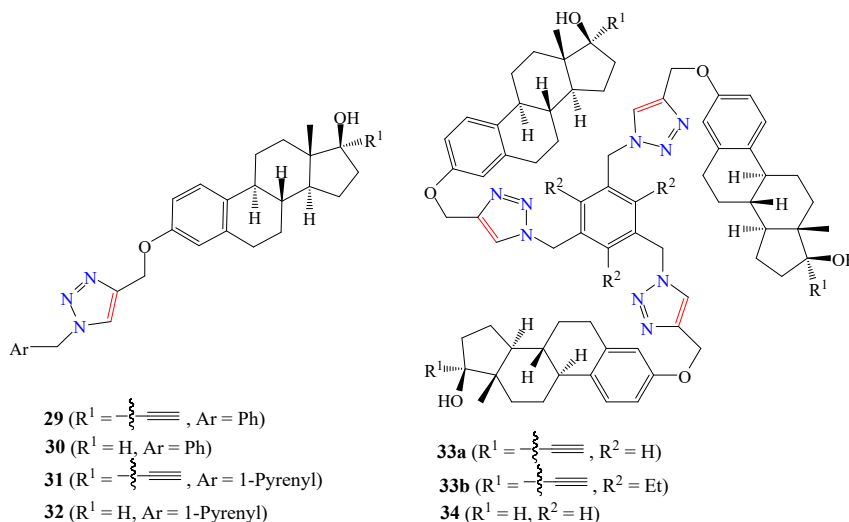


Рис. 11. Потенційні НМОЖ будови ALS та A(LS)₃ – похідні естрадіолу

Ці результати суттєво контрастують з даними, отриманими при вивченні симетричної похідної естрадіолу **35** (рис.12), яка утворювала гель у суміші ДМСО-Н₂О (3:1) при низьких концентраціях – 0.37 мг/мл (0.04 мас.%). Крім того, кон'югат **35** виступав желятором для широкого набору сумішей розчинників (ДМСО, ДМФА, ДМА, N-метилпіролідон, Ру, АсОН і діоксан) з водою. Ці результати демонструють, що сполука **35** є набагато ефективнішою ніж її дизаміщені аналоги. Фактично вона іммобілізувала водні розчинники (ДМСО, ДМФА, ДМА, N-метилпіролідон) при концентраціях нижче 1.0 мг/мл і тому потрапила у категорію «супер-желяторів» [24].

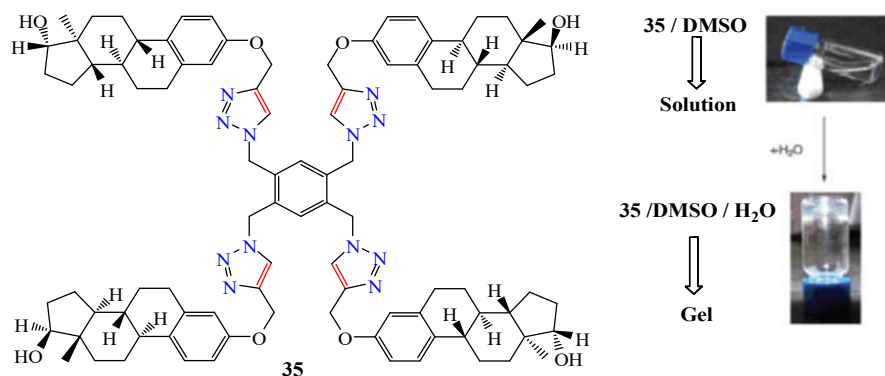


Рис. 12. НМОЖ будови A(LS)₄ – похідна естрадіолу

У даній публікації запропоновано і можливу модель агрегації для С₂ симетричних желяторів у СНСl₃, виходячи з молекулярної структури сполуки **27b**, встановленої за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 13). У кристалі кон'югат **27b** утворює ланцюги через водневі О–Н...О зв'язки між кінцевими гідроксильними групами. Ці ланцюги об'єднуються у щільні площини за рахунок С(бензол)–Н...О, С(метилен)–Н...N та С(триазол)–Н...π взаємодії. Площини, у свою чергу, формують шари шляхом С(метилен)–Н...N і π...π стекингу триазольних фрагментів з середньою міжплощинною відстанню 3.5–3.6 Å. У кристалі шари утворюють порожнечі приблизно у 643 Å, до яких можуть потрапляти молекули розчинника. Проте, недоліком цієї моделі самозбирання гелеутворювача є те, що монокристал одержано із суміші розчинників СНСl₃-MeOH-гексан з іншою природою порівняно із гелевим матриксом. На думку авторів [24], формування гелю зумовлено дисперсійними взаємодіями між фрагментами естрадіолу, що сприяє π-стекингу гетероароматичних складових лінкерів, а потім

гідроксильні групи при C^{17} атомі за рахунок Н-зв'язків забезпечують паралельне розташування ланцюгів. У такий спосіб утворюються масиви супрамолекулярних полімерних ланцюгів, які далі збираються у волокна.

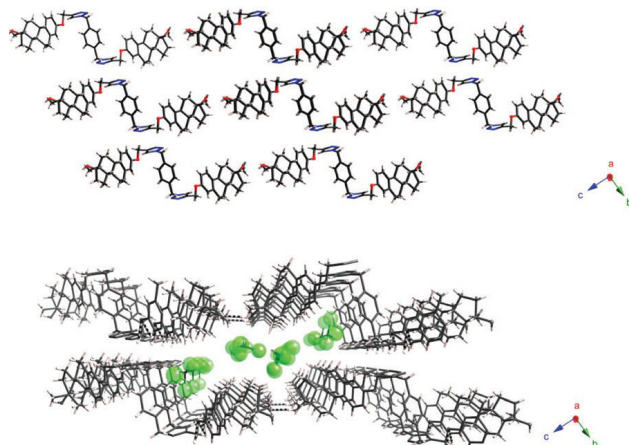


Рис.13 Упаковка молекул сполуки **27b** у кристалі: (зверху) – розташування шарів уздовж a осі (молекули розчинника не приведені для наочності); (внизу) – порожнеча вздовж осі a , з молекулами розчинника

На відміну від НМОЖ на основі стероїдів, відомості щодо використання пентациклічних тритерпеноїдів для розробки низькомолекулярних гелеутворювачів є вкрай обмеженими. Інтерес до таких систем обумовлений тим, що як і стероїди, вони мають розвинену, жорстко організовану нанорозмірну молекулярну платформу, завдяки чому здатні до самоасоціації у полярних і неполярних органічних розчинниках. Один з перших прикладів желаторів на основі тритерпеноїду олеананового ряду – арджунолової кислоти, описаний у роботах Ваг В. et al [25, 26]. За типом об'єднання фрагментів у сполуках **36-39** це НМОЖ загальної будови **ALS**, де роль спейсера виконують арильні замісники, а лінкера – діоксанове кільце, сформоване у результаті взаємодії вихідної кислоти з ароматичним альдегідом (рис.14). Антриліден похідна у присутності електронодефіцитних ароматичних сполук утворює гелі з широким набором розчинників. За наявності у розчиннику пікринової кислоти гелеутворення супроводжується зміною кольору від жовтого до темно-червоного [27].

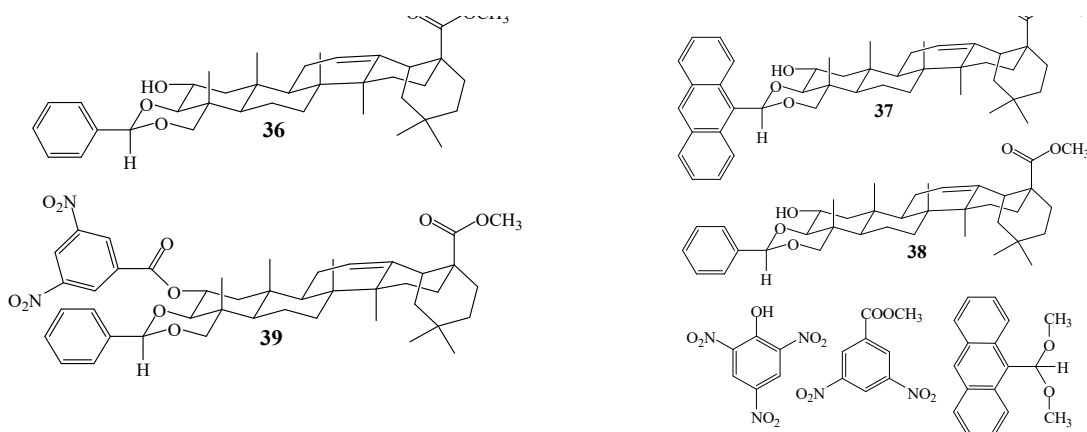


Рис. 14. НМОЖ– похідні арджунолової кислоти та електронодефіцитні ароматичні сполуки – компоненти гелів

Метод “click”-реакцій був застосований і при формуванні 1,2,3-триазольного лінкера у синтезі нового НМОЖ **40** на основі гліцеретинової кислоти і урацилу (рис. 15) [28]. Гелеутворення у CH_2Cl_2 , CCl_4 , 1,2-дихлоретані та 1,3-дибромпропані спостерігалось у діапазоні концентрацій сполуки **40** 0.33 – 3.8 г/100 cm^3 в залежності від розчинника. На фазовий перехід гель \rightarrow золь впливали як катіони, так і аніони, такі як F^- і Hg^{2+} . Кон'югат гліцеретинової

кислоти з урацилом **41**, який не містить триазольного фрагмента, здатності до гелеутворення не виявив. Автори цього дослідження допускають у подальшому використання у фармацевтичній промисловості для створення м'яких матеріалів похідних гліцеринової кислоти, подібних до сполуки-гібриду **40**, з низькою токсичністю, біосумісністю і певною біоактивністю.

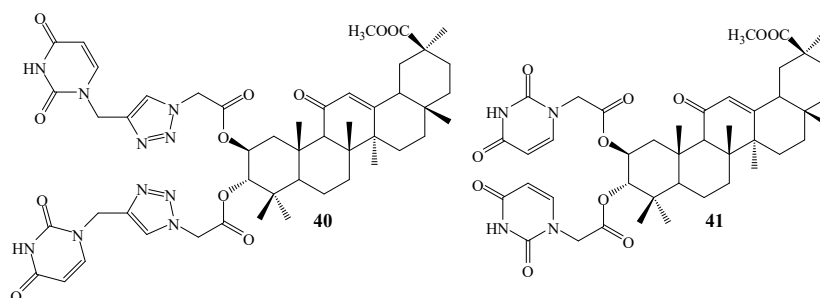


Рис. 15. НМОЖ на основі гліцеринової кислоти і урацилу

З метою одержання компонентів смарт гелів на основі андростанової молекулярної платформи у роботі [29] методами «click»-хімії синтезовано кон'югати дегідроепіандростерону **42a-c** (рис. 16).

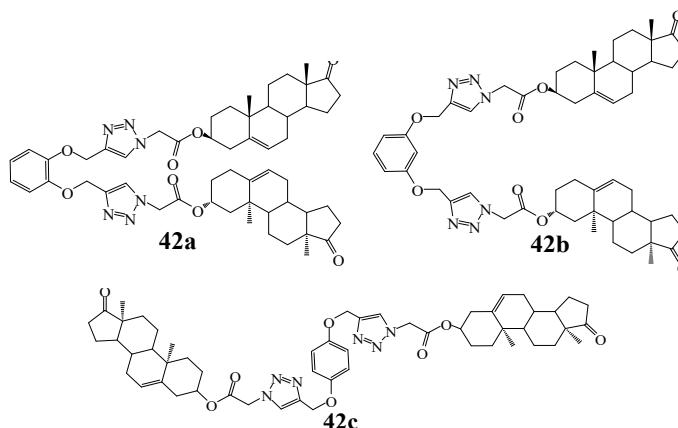


Рис. 16. НМОЖ загальної будови $A(LS)_2$ – похідні дегідроепіандростерону

За результатами дослідження здатності речовин **42a-c** до утворення гелів у протонних та апротонних розчинниках встановлено, що 1,2,3-триазольні похідні дегідроепіандростерону **42b**, **42c** із резорциновим та гідрокіноновим спейсерами у складі молекул відповідно, утворюють стабільні гелі у циклогексанолі. У MeOH, EtOH і у суміші MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) ці кон'югати, а також ізомер **42a** дають нестабільні гелі, які з часом зазнають розшарування з поступовим формуванням осаду відповідної сполуки (рис. 17). У ксилолі та толуолі відбувається набухання сполук **42a-c**, але гель не займає весь об'єм розчинника.



Рис. 17. а – сполука **42c** у циклогексанолі; б – розшарування гелю зі сполуки **42a** у суміші MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1)

Зображення СЕМ демонструють різну мікроструктуру ксерогелів, одержаних вилученням розчинників з гелів на основі желаторів **42a-c** (рис.18). Так, гель на основі сполуки **42a**, після видалення MeOH/CH₂Cl₂ перетворюється на аморфний порошок з неоднорідною структурою. Архітектура цього ксерогелю представлена волокнами шириною 10 нм. Ксерогель **42b** має морфологію пластівців з більш тонкою структурою. Найбільш стійкий гель, утворений сполукою **42c** у циклогексанолі, після видалення розчинника перетворюється на ксерогель, який представляє собою щільну плівку без морфологічних ознак (тільки шорсткість поверхні та сліди руйнування).

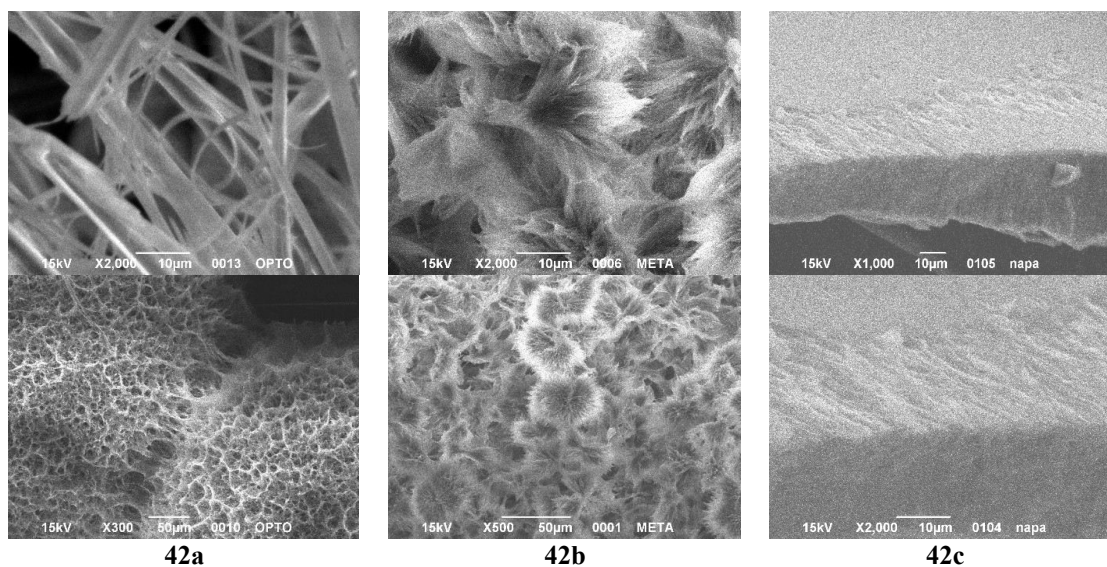


Рис. 18. Результати СЕМ для ксерогелів зі сполук **42a-c**

У пошуках теоретичного підходу, здатного передбачити гелеутворення, ізомери **42a-c** досліджено у шести розчинниках (H₂O, EtOH, суміші MeOH/CH₂Cl₂, циклогексанол, MeCN, толуол) за допомогою методу молекулярної динаміки та квантової хімії і на цьому підґрунті створено модель для низькомолекулярного гелеутворювача, яка включає ароматичний спейсер, поєднаний за допомогою 1,2,3-триазольного лінкера з ліпофільною молекулярною платформою дегідроепіандростерону [29].

Одержані результати свідчать про існування двох шляхів гелеутворення – за рахунок дисперсійної взаємодії стероїдних фрагментів (переважний енергетичний внесок) та стекігу триазольних лінкерів (вдвічі менше за енергією). Внесок кожного з чинників у процес формування гелю залежить як від спейсера, так і від розчинника, в якому НМОЖ розчиняється. Менш полярні розчинники краще «розгортають» молекули гелеутворювача, що, імовірно, може бути однією з передумов для успішного утворення гелю.

Орієнтація «голова до хвоста» в одній тій самій молекулі є найменш вірогідною, втім при міжмолекулярній взаємодії її внесок може збільшуватися. Молекули *орто*-ізомеру **42a** здатні «сплітатися» одна з одною виключно зі стеричних причин. При цьому відстані між стероїдними платформами будуть короткими, а їх орієнтація – паралельною, що, у свою чергу, повинно приводити до товстих волокон і великих гелевих комірок. Так, на СЕМ-зображенні ксерогелю **42a** (рис.18) присутні достатньо товсті стійкі волокна з великими проміжками між ними.

Коли ароматичний спейсер надає більше свободи термінальним фрагментам молекули, як у випадку *мета*- і *пара*-ізомерів, відстань між стероїдними платформами суттєво збільшується і вони втрачають паралельну орієнтацію. Молекули, імовірно, поєднуються між собою шляхом коалесценції термінальних замісників. Це веде до формування більш тонких щільно розташованих волокон. СЕМ-зображення ксерогелю з *пара*-ізомеру **42c** (рис. 18) демонструє майже ідеальний випадок щільної плівки. В той же час як зображення СЕМ ксерогелю з *мета*-ізомеру **42b** на рис.18 демонструє проміжний тип гелеутворення [29].

Отже, аналіз наукової літератури, присвяченої синтезу НМОЖ на основі природних молекулярних платформ, свідчить, що найбільш дослідженими є похідні холестерину та його

метаболітів (холевих кислот, естрадіолу, дегідроепіандростерону). Лише у декількох роботах розглянуто желатори, у складі яких присутні фрагменти пентациклічних тритерпеноїдів – арджунолової або гліцеритинової кислот. Гелеутворювачі на базі інших представників цієї групи, зокрема похідних лупанового ряду (бетуліну, бетулонової кислоти), не описані. Тому набір сполук потенційно придатних для конструювання нових НМОЖ далеко не вичерпаний, а доступність і відновлюваність природних джерел тритерпеноїдів, їх енантіомерна чистота, наявність у складі нанорозмірного остову декількох реакційних центрів, які доволі легко піддаються хімічній модифікації, робить їх привабливими об'єктами як для пошуку нових компонентів функціональних матеріалів – смарт гелів та гелевих плівок, так і для розвитку інших напрямків супрамолекулярної хімії.

References

1. Sangeetha, N. M.; Maitra, U. Supramolecular gels: Functions and uses. *Chemical Society Reviews*. **2005**, *34*, 821-836. <https://doi.org/10.1039/B417081B>.
2. Steed, J. W. Anion-tuned supramolecular gels: a natural evolution from urea supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews*. **2010**, *39*, 3686-3699. <https://doi.org/10.1039/b926219a>.
3. George, M.; Weiss, R. G. Molecular organogels. Soft matter comprised of low-molecular-mass organic gelators and organic liquids. *Accounts of Chemical Research*. **2006**, *39*, 489-497. <https://doi.org/10.1021/ar0500923>.
4. Weiss, R.G.; Terech, P. Molecular gels: Materials with self-assembled fibrillar networks. The Netherlands: Academic Press. **2006**.
5. Foster, J. A.; Piepenbrock, M-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, J. A. K.; Steed, J. W. Anion-switchable supramolecular gels for controlling pharmaceutical crystal growth. *Nature Chemistry*. **2010**, *2*, 1037-1043. <https://doi.org/10.1038/nchem.859>.
6. Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. High-Tech Applications of Self-Assembling Supramolecular Nanostructured Gel-Phase Materials: From Regenerative Medicine to Electronic Devices. *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**, *47*, 8002-8018. <https://doi.org/10.1002/anie.200800022>.
7. Sahoo, S.; Kumar, N.; Bhattacharya, C.; Sagiri, S. S.; Jain, K.; Pal, K.; Ray, S.S.; Nayak, B. Organogels: Properties and applications in drug delivery. *Designed Monomers and Polymers*. **2011**, *14*, 95-108. <https://doi.org/10.1163/138577211X555721>.
8. Dawn, A.; Shiraki, T.; Haraguchi, S.; Tamaru, S.-I.; Shinkai, S. What kind of “soft materials” can we design from molecular gels? *Chemistry: An Asian Journal*. **2011**, *6*, 266-282. <https://doi.org/10.1002/asia.201000217>
9. Goyal, H.; Pachisia, S.; Gupta, R. Systematic design of a low molecular weight gelator and its application in the sensing and retention of residual antibiotics. *Crystal Growth and Design*. **2020**, *20*, 6117-6128. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00820>.
10. KaiQiang, L.; PanLi, H.; Yu, F. Progress in the studies of low-molecular mass gelators with unusual properties. *Science China Chemistry*. **2011**, *54*, 575-585. <https://doi.org/10.1007/s11426-011-4250-x>.
11. Kawano, S.; Fujita, N.; van Bommel, K. J. C.; Shinkai, S. Pyridine-containing cholesterols as versatile gelators of organic solvents and the subtle influence of Ag(I) on the gel stability. *Chemistry Letters*. **2003**, *32*, 12-13. <https://doi.org/10.1246/cl.2003.12>.
12. Hishikawa, Y.; Sada, K.; Watanabe, R.; Miyata, M.; Hanabusa, K. A novel class of organogelator based on N-isopropylcholamide and the first observation of fibrous colloidal aggregates. *Chemistry Letters*. **1998**, 795-796. <https://doi.org/10.1246/cl.1998.795>.
13. Maitra, U.; Kumar, V.P.; Chandra, N.; D'Souza, L.J.; Prasanna M. D.; Raju, A. R. First donor-acceptor interaction promoted gelation of organic fluids. *Chemical Communication*. **1999**, 595-596. <https://doi.org/10.1039/A809821B>.
14. Pospieszny, T.; Koenig, H.; Kowalczyk, I.; Brycki, B. Synthesis, spectroscopic and theoretical studies of new quasi-podands from bile acid derivatives linked by 1,2,3-triazole rings. *Molecules*. **2014**, *19*, 2557-2570. <https://doi.org/10.3390/molecules19022557>.

15. Peng, J. X.; Liu, K. Q.; Liu, J.; Zhang, Q. H.; Feng, X. L.; Fang, Y. New dicholesteryl-based gelators: chirality and spacer length effect. *Langmuir*. **2008**, *24*, 2992-3000. <https://doi.org/10.1021/la703672u>.
16. Peng, J.X.; Liu, K.Q.; Liu, X.F.; Xia, H.Y.; Liu, J.; Fang, Y. New dicholesteryl-based gelators: gelling ability and selective gelation of organic solvents from their mixtures with water at room temperature. *New Journal of Chemistry*. **2008**, *32*, 2218-2224. <https://doi.org/10.1039/B807576J>.
17. Liu, J.; He, P.L.; Yan, J.L.; Fang, X.H.; Peng, J.X.; Liu, K.Q.; Fang Y. An organometallic super-gelator with multiple-stimulus responsive properties. *Advanced Materials*. **2008**, *20*, 2508-2511. <https://doi.org/10.1002/adma.200703195>.
18. Yan, J.L.; Liu, J.; Sun, Y.H.; Jing, P.; He, P.L.; Gao, D.; Fang, Y. Oligo (FcDC-co-CholDEA) with ferrocene in the main chain and cholesterol as a pendant group-Preparation and unusual properties. *J Phys Chem B*. **2010**, *114*, 13116-13120. <https://doi.org/10.1021/jp1032838>.
19. Gao, D.; Xue, M.; Peng, J.X.; Liu, J.; Yan, N.; He, P.L.; Fang, Y. Preparation and gelling properties of sugar-contained low-molecular-mass gelators: combination of cholesterol and linear glucose. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 2961-2968. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.070>.
20. Panja, A.; Ghosh, S.; Ghosh, K. A sulfonyl hydrazone cholesterol conjugate: gelation, anion interaction and its application in dye adsorption. *New Journal of Chemistry*. **2019**, *43*, 10270-10277. <https://doi.org/10.1039/C8NJ05613G>.
21. Gao, A.; Li, Y.; Lv, H.; Liu, D.; Zhao, N.; Ding, Q.; Cao, X. Melamine tunable effect in a lenalidomide-based supramolecular self-assembly system via hydrogen bonding. *New Journal of Chemistry*. **2017**, *41*, 7924-7931. <https://doi.org/10.1039/C7NJ01374D>.
22. Kuo, S.-Y.; Liu, C.-Y.; Balamurugan, R.; Zhang, Y.-S.; Fitriyani, S.; Liu, J. H. Dual-responsive ALS-type organogelators based on azobenzene-cholesteryl conjugates and their self-assemblies. *New Journal of Chemistry*. **2017**, *41*, 15555-15563. <https://doi.org/10.1039/C7NJ03059B>.
23. Ghosh, K.; Panja, A.; Panja, S. Cholesterol appended bis-1,2,3-triazoles as simple supramolecular gelators for the naked eye detection of Ag⁺, Cu²⁺ and Hg²⁺ ions. *New Journal of Chemistry*. **2016**, *40*, 3476-3483. <https://doi.org/10.1039/C5NJ02771C>.
24. Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Ramírez-Castellanos, J.; González-Calbet, J. M.; Rodríguez-Gimeno, A.; Sierra, M. A. A new family of “clicked” estradiol-based low-molecular-weight gelators having highly symmetry-dependent gelation ability. *Chemical Communications*. **2011**, *47*, 10281-10283. <https://doi.org/10.1039/C1CC13251B>.
25. Bag, B. G.; Maity, G. C.; Pramanik, S. R. A terpenoid-based gelators: the first arjunolic acid derived organogelator for alcohols and mixed solvents. *Supramolecular Chemistry*. **2005**, *17*, 383-385. <https://doi.org/10.1080/10610270500114640>.
26. Bag, B. G.; Dinda, S. K.; Dey, P. P.; Mallia, V. A.; Weiss, R. G. Self-assembly of esters of arjunolic acid into fibrous networks and the properties of their organogels. *Langmuir*. **2009**, *25*, 8663-8671. <https://doi.org/10.1021/la8042796>.
27. Bag, B. G.; Maity, G. C.; Dinda, S. K. Donor-acceptor interaction promoted gelation: visual observation of color change. *Organic Letters*. **2006**, *8*, 5457-5461. <https://doi.org/10.1021/ol062035v>.
28. Lu, J.; Hu, J.; Song, Y.; Ju, Y. A new dual-responsive organogel based on uracil-appended glycyrrhetic acid. *Organic Letters*. **2011**, *13*, 3372-3375. <https://doi.org/10.1021/ol201129y>.
29. Zhikol, O.A.; Shishkina, S.V.; Lipson, V.V.; Semenenko, A.N.; Mazepa, A.V.; Borisov, A.V.; Mateychenko, P.V. Low molecular weight supramolecular dehydroepiandrosterone-based gelators: synthesis and molecular modeling study. *New Journal of Chemistry*. **2019**, *43*, 13112-13121. <https://doi.org/10.1039/C9NJ01390C>

Надіслано до редакції 21 вересня 2021 р.

В.В. Липсон^{***}, К.В. Кулик^{*}. Низкомолекулярные гелеобразователи на основе производных стероидов и пентациклических тритерпеноидов.

[†]ГНУ "НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины, 60, пр. Науки, 61077, г. Харьков,

[‡]ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины", 10, ул. Алчевских, 61002, г. Харьков.

^{*}Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 4, пл. Свободы, 61022, г. Харьков,

В статье представлен обзор достижений в исследовании низкомолекулярных гелеобразователей на основе стероидов – холестерина, эстрадиола, дегидроэпиандростерона и пентациклических тритерпеноидов – арджуноловой, глицирретиновой кислот. Эти соединения выступают компонентами смарт гелей и представляют интерес для супрамолекулярной химии. Гелеобразователь (желатор) – вещество способное при низкой концентрации связывать разнообразные растворители, а гель, который при этом образуется, имеет целостную структуру, реологические свойства которой подобны твердому телу. Нековалентные взаимодействия: диполь-дипольные, ван-дер-ваальсовы, электростатические, водородные связи и π-стекинг рассматривают как движущую силу формирования низкомолекулярным желатором волокнистой сетки. В отличие от гелеобразования с участием полимеров, белков, неорганических веществ, которые продолжаются не одно десятилетие, низкомолекулярные органические желаторы начали активно изучать лишь недавно. По химическому строению это производные мочевины, аминокислот, углеводов, холестерина и желчных кислот. В отличие от гелеобразователей на основе стероидов, сведения относительно использования пентациклических тритерпеноидов для разработки низкомолекулярных желаторов крайне ограничены. Интерес к этим системам обусловлен тем, что, как и стероиды, они имеют развитую, жестко организованную наноразмерную молекулярную платформу, благодаря чему способны к самоассоциации в полярных и неполярных растворителях. К тому же наличие в молекулах этих соединений нескольких функциональных групп, которые легко поддаются химической модификации, низкая токсичность и биосовместимость позволяют рассматривать их как перспективные объекты для фармации, в частности для разработки компонентов мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: органогели, низкомолекулярные гелеобразователи, стероиды, тритерпеноиды, холестерин.

V.V. Lipson^{**}, K.V. Kulyk^{*}. Low molecular weight gelators based on steroid derivatives and pentacyclic triterpenoids.

[†]SSI "Institute for Single Crystals" of NAS of Ukraine, 60, Nauky ave., Kharkiv 61077, Ukraine

[‡]SI "V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems", 10, Alchevsky st., Kharkov 61002, Ukraine

^{*}V.N. Karazin Kharkov National University, 4 Svobody sq., Kharkov 61022, Ukraine

The article is an overview of the latest achievements in the study of low molecular weight gelling agents based on steroids - cholesterol, estradiol, dehydroepi-androsterone and pentacyclic triterpenoids - arjunolic, glycyrrhetic acids. These compounds are used as components of smart gels and are of interest for supramolecular chemistry. A gelling agent is a substance that is able to bind various solvents at low concentrations, and the resulting gel has a solid structure which rheological properties are similar to those of solids. Non-covalent interactions: dipole-dipole, van der Waals, electrostatic, hydrogen bonds and π-stacking, are considered as the driving forces for the formation a fibrous network by low molecular weight gelator. In contrast to decades of research into the gelation of polymers, proteins and inorganic substances, low molecular weight organic gelling agents have only recently begun to be actively studied. Their chemical structure is derived from urea, amino acids, carbohydrates, cholesterol and bile acids. Unlike steroid-based gels, information on the use of pentacyclic triterpenoids for the development of low molecular weight gelling agents is extremely limited. The interest in such systems is due to the fact that, like steroids, they have a developed, rigidly organized nanosized molecular platform, making them capable of self-association in polar and nonpolar organic solvents. In addition, the presence of molecules of these compounds in several functional groups that are easily chemically modified, low toxicity and biocompatibility allows them to be considered as promising starting materials for the pharmaceutical industry, in particular for the development of mild dosage forms.

Keywords: organogels, low molecular weight gelators, steroids, triterpenoids, cholesterol

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 37 (60), 2021