

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

© 2021 г. Н. В. Кутяшева*, Г. И. Курочкина, В. В. Глушко, М. К. Грачёв

Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии,
ул. Кибальчича 6/2, Москва, 119021 Россия

*e-mail: knatali1706@mail.ru

Поступило в Редакцию 26 апреля 2021 г.

После доработки 26 апреля 2021 г.

Принято к печати 11 мая 2021 г.

При попытке получения соединений включения ряда монопроизводных β-циклодекстрина, содержащих сложные и простые эфирные связи, с некоторыми ароматическими и алифатическими карбоновыми кислотами неожиданно были получены соединения включения *гость–хозяин*, предположительно, вследствие предварительного включения *гостя* в полость β-циклодекстрина. Строение и состав комплексов включения подтверждены методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Ключевые слова: β-циклодекстрин, простые и сложные эфиры, гидролиз, соединения включения, *гость–хозяин*, спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X21060135

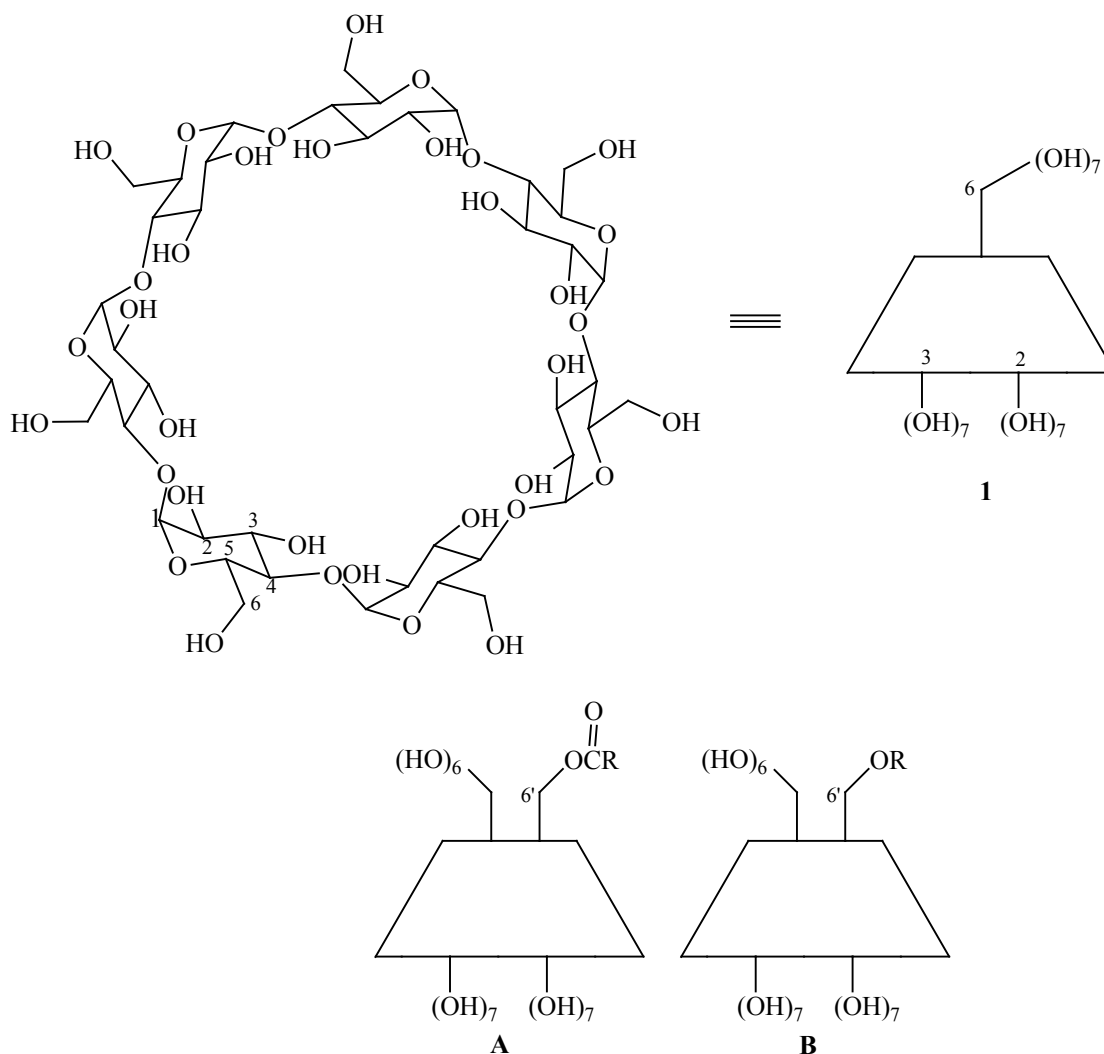
Важнейшая особенность циклодекстринов – способность к легкому образованию комплексов включения *гость–хозяин* – нашла самое широкое практическое применение в фармакологии, главным образом для применения циклодекстринов в качестве «контейнеров» лекарственных соединений (см., например, монографию [1]). При этом такие важные свойства циклодекстринов, как растворимость в воде и способность к образованию комплексов включения с различными органическими субстратами, могут быть направленно изменены путем селективной модификации их структуры [2].

Регионаправленная функционализация циклодекстринов представляет собой сложную в экспериментальном отношении задачу из-за присутствия в их молекулах трех типов различных по природе гидроксильных групп – два набора вторичных гидроксильных групп (при атомах C^2 и C^3) и один набор первичных гидроксильных групп (при атомах C^6). Ранее мы предложили удобные в практическом отношении методы получения мо-

нопроизводных β-циклодекстрина **1** с фрагментами сложных **A** [3] или простых **B** [4] эфиров при первичном атоме углерода C^6 (схема 1).

Предполагается, что производные β-циклодекстрина с фармакологически важными монокарбоновыми кислотами могут быть потенциальными носителями (в виде соединений включения и конъюгатов) различных лекарственных соединений. Образование соединений включения *гость–хозяин* с гидрофобными *гостями* часто приводит к нарушению обычного хода реакций циклодекстринов [5–8]. Так, например, попытки более глубокого ацилирования β-циклодекстрина монокарбоновыми ароматическими кислотами оказались неудачными из-за того, что ацилированию предшествует предварительное включение (предорганизация) кислоты в гидрофобную полость циклодекстрина. Предполагается [3, 9], что у моноацилированного β-циклодекстрина его полость уже занята своим же заместителем (self-inclusion), как это отмечено и для некоторых других подобных случаев [10, 11], что препятствует его дальнейшему ацилированию.

Схема 1.



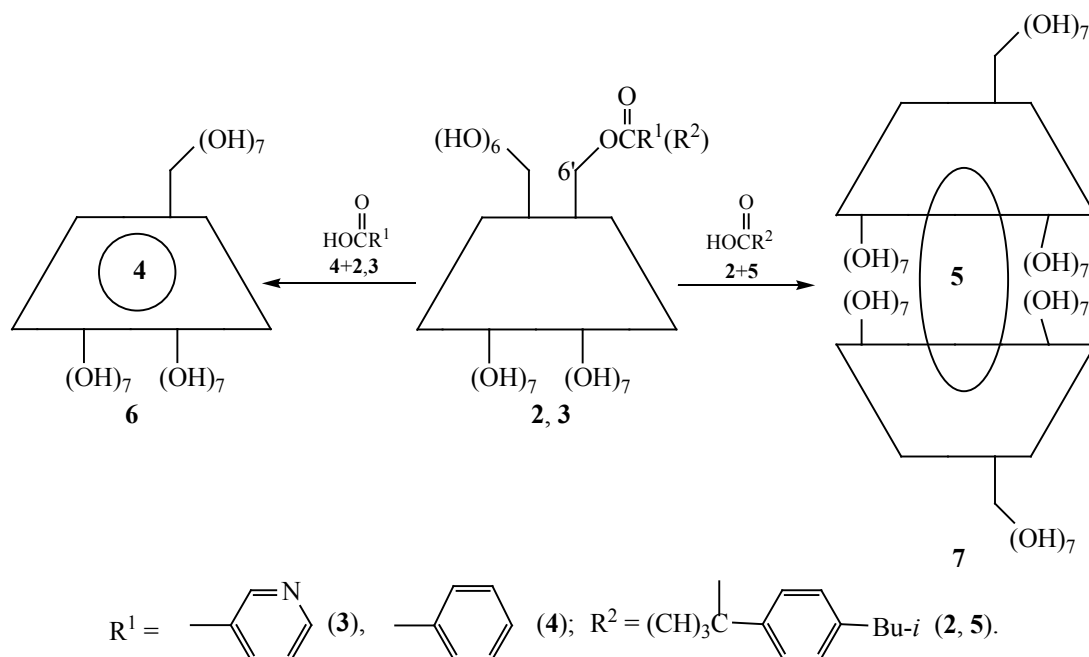
Ряд современных лекарственных препаратов включает два лекарственных соединения, например, ибупрофен и парацетамол в соотношении 2:1 (препарат «НЕКСТ»), что приводит к более эффективному и разнообразному фармакологическому действию. Нами рассмотрена возможность образования соединений включения *гость–хозяин* β -циклодекстрином, конъюгированным (ковалентно связанным) с остатками 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **2** – действующего соединения препарата ибупрофен – и никотиновой кислоты **3**, с некоторыми монокрбоновыми ароматическими кислотами: бензойной кислотой **4** и 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой **5**.

Образование соединений включения проводили по стандартной методике. К водному раствору

хозяина (монопроизводного β -циклодекстрина **2** или **3**) прибавляли соответствующее количество *гостя* **4** или **5**. Полученный раствор нагревали при 70°C и оставляли на сутки при 20°C. Состав и соотношение твердых продуктов реакции **6**, **7** определяли методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (схема 2).

Неожиданно оказалось, что при обработке бензойной кислотой **4** соединений **2** и **3** происходит полный гидролиз сложноэфирной связи соединения **3** и частичный гидролиз соединения **2** с образованием соединений включения β -циклодекстрина с бензойной кислотой (1:1, комплекс **6**). Обработка соединения **2** кислотой **5** в тех же условиях также приводит к полному гидролизу сложноэфирной связи, , при этом образуется соединение включе-

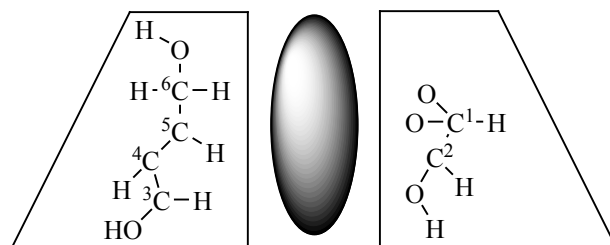
Схема 2.



ние β -циклодекстрина с кислотой **5** (2:1, комплекс **7**). Гидролиз сложноэфирной связи у соединений **2** и **3** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР ^{13}C слабых сигналов атомов углерода $C^{6'1}$ при 65.3 м. д., связанных со сложноэфирным остатком у соединений **2** и **3** [3, 9]. Отдельным экспериментом было показано, что в аналогичных условиях гидролиз в отсутствие *гостей* **4** и **5** не происходит. Следовательно, легкий гидролиз сложноэфирных связей производных β -циклодекстрина **2** и **3** протекает после предварительного включения соответствующего *гостя* в полость циклодекстрина. Согласно данным работ [12–17], на включение в гидрофобную полость β -циклодекстрина молекулы *гостя* в спектрах ЯМР ^1H сильнее всего реагируют протоны HC^3 и HC^5 глюкозидных фрагментов циклодекстринового каркаса, так как именно они ориентированы внутрь циклодекстриновой полости. Сигналы других протонов HC^1 , HC^2 , HC^4 и HC^6 практически не изменяют своих положений в спектрах ЯМР ^1H соединений включения. Аналогичное смещение сигналов протонов положений HC^3 и HC^5 мы наблюдали в спектрах соединений включения **6** и **7** (схема 3).

¹ Штрихом отмечены атомы углерода C^6 углеводных фрагментов циклодекстрина, несущие заместитель.

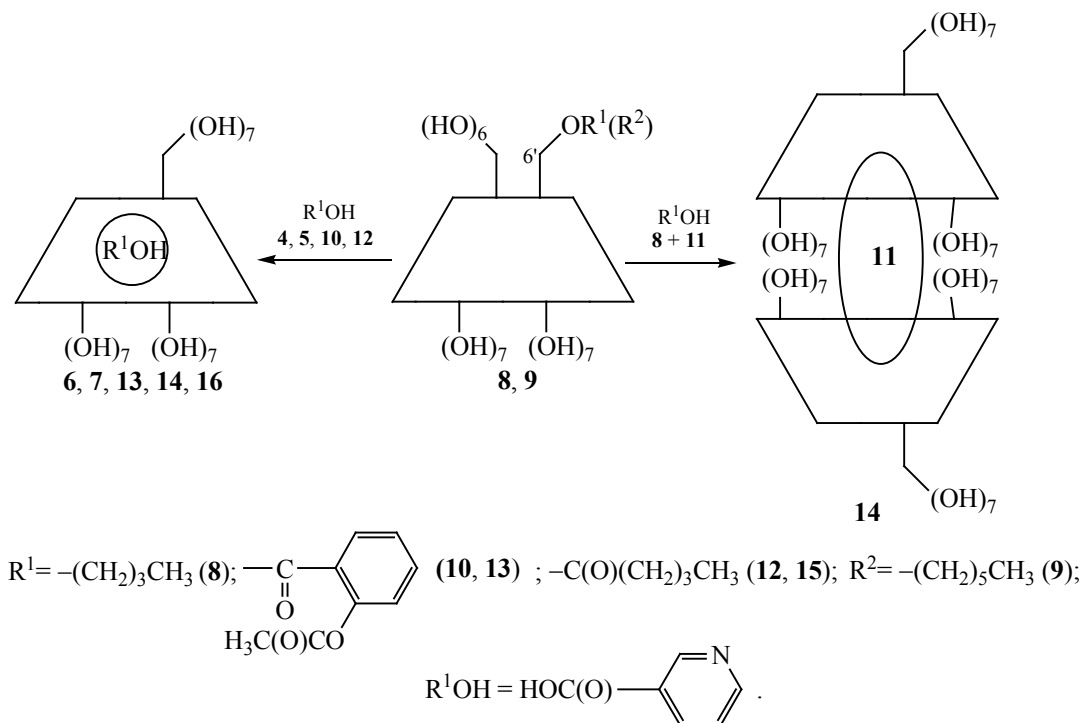
Схема 3.



Нами рассмотрено поведение в аналогичных условиях более прочных соединений – простых эфиров **Б** (схема 1). Монобутил- (**8**) и моногексилпроизводные (**9**) β -циклодекстрина [6] обрабатывали в тех же условиях ароматическими кислотами **4**, **5**, **10**, **11** и валериановой кислотой **12** (схема 4). Несмотря на то, что простая эфирная связь в соединениях **8** и **9** намного прочнее, чем сложноэфирная связь в соединениях **2** и **3**, также наблюдался легкий гидролиз простой эфирной связи с образованием соединений включения **6**, **7** и подобных соединений включения **13**, **15** с *гостями* **10** и **12** соответственно.

При обработке соединения **8** никотиновой кислотой **11** наблюдалось образование соединения

Схема 4.



включения **14** с соотношением *гость:хозяин* = 1:2.² Гидролиз простой эфирной связи у соединений **8** и **9** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР ¹³C слабых сигналов углеродов C6' при 66.5 м. д., связанных с простым эфирным остатком [3]. Отдельным экспериментом мы показали, что в аналогичных условиях гидролиз простой эфирной связи без участия *гостей* **4**, **5**, **10–12** не происходит. Следовательно, гидролиз простой эфирной связи в производных β-циклодекстрина **8** и **9** также происходит в результате предварительного включения соответствующего *гостя* в полость циклодекстрина.

Таким образом, нами обнаружено, что при получении соединений включения монозамещенных β-циклодекстринов с ароматическими и алифатическими кислотами следует принимать во внимание

возможность легкого гидролиза эфирных связей в производных циклодекстрина, что ограничивает возможности их практического использования в качестве *хозяев*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Jeol ECX-400 на частотах 399.78 и 100.52 МГц соответственно. Химические сдвиги ¹H и ¹³C приведены относительно сигнала SiMe₄, растворитель – ДМСО-*d*₆. Для тонкослойной хроматографии применяли алюминированные пластины с закрепленным слоем силикагеля (Silufol UV-254), элюент – ацетонитрил–хлороформ, 1:1. В работе использовали β-циклодекстрин фирмы «ООО Кемикал Лайн».

Гидролиз простых эфиров **2 и **3**.** К раствору 0.5 г (0.38 ммоль) сложного эфира **3** добавляли 5 мл воды и нагревали до 70°C. После полного растворения при перемешивании добавляли 0.0461 г (0.38 ммоль) бензойной кислоты **4**. Полученный раствор перемешивали 4 ч при 70°C. Выпавший осадок, отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл), ацетоном (2×5 мл) и сушили в вакууме

² Ранее мы уже получили и охарактеризовали комплексы включения **6**, **7**, **16** и **14** незамещенного β-циклодекстрина **1** с бензойной кислотой **4**, с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой **5** и с никотиновой кислотой **11** (с таким же соотношением, 1:2) [18–20], но получены они были путем прямого взаимодействия β-циклодекстрина **1** с соответствующим *гостем*.

над P_2O_5 (1 мм рт. ст.). Выход комплекса **6** 0.40 г (73%), т. пл. 245–248°C (разл.)³, R_f 0.60.

Аналогично получали комплекс **7** из 0.5 г (0.38 ммоль) сложного эфира **2** и 0.0461 г (0.38 ммоль) кислоты **5**. Выход 0.55 г (59%), т. пл. 281–284°C (разл.), R_f 0.62. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.82 с [6H, (CH₃)₂], 1.26 с (3H, CH₃), 1.77 с (1H, CH), 2.37 с (2H, CH₂), 3.27–3.31 м (28H, C⁶H₂), 3.54–3.59 м (56H, C²H–C⁵H), 4.43 уш. с (12H, C⁶OH), 4.74–4.79 м (14H, C¹H), 5.68 уш. с (28H, C²OH, C³OH), 7.01 т (2H, H^o, J 7.0), 7.10 т (2H, H^u, J 7.0), 11.08 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.7 (CH₃), 30.2 (CH), 44.7 (CH₂), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 127.4 (C^{3,5}_{Ar}), 127.6 (C^{2,6}_{Ar}), 129.5 (C¹_{Ar}), 140.0 (C⁴_{Ar}), 174.6 (COOH). Найдено, %: С 46.58; Н 6.37. C₉₇H₁₅₈O₇₂. Вычислено, %: С 47.05; Н 6.43.

Гидролиз простых эфиров 8 и 9. К раствору 0.5 г (0.4 ммоль) простого эфира **8** добавляли 5 мл воды и растворяли при 70°C. После полного растворения при перемешивании добавляли 0.0512 г (0.4 ммоль) бензойной кислоты **4**. Раствор перемешивали 4 ч при 70°C. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл) и ацетоном (2×5 мл), сушили в вакууме над P_2O_5 (1 мм рт. ст.). Выход комплекса **6** 0.40 г (73 %), т. пл. 245–248°C (разл.), R_f 0.60.

Аналогично из 0.5 г (0.41 ммоль) простого эфира **9** и 0.0500 г (0.41 ммоль) кислоты **4** получали комплекс **6**. Выход 0.40 г (73%), т. пл. 245–248°C (разл.), R_f 0.60.

Аналогично из 0.5 г (0.42 ммоль) простого эфира **8** и 0.0756 г (0.42 ммоль) кислоты **10** получали комплекс **13**. Выход 0.09 г (16%), т. пл. 239–242°C (разл.), R_f 0.71. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.02 с (3H, CH₃), 3.03–3.31 м (14H, C⁶H₂), 3.57–3.59 м (28H, C²H–C⁵H), 4.43 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.68 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 6.89 м (1H, C^uH), 7.17 д (1H, C^uH, J 7.0), 7.75 м (1H, CⁿH), 7.89 д (1H, C^oH, J 7.0), 11.02 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 21.4 (CH₃), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 113.5 (C^{1u}, C^{3u}), 117.6 (C^{5u}), 119.6 (C^{6o}), 130.8 (C⁴ⁿ), 136.1 (C^{2o}), 161.6

(COOH), 172.5 (COCH₃). Найдено, %: С 46.11; Н 5.92. C₅₁H₇₈O₃₉. Вычислено, %: С 46.58; Н 5.98.

Аналогично из 0.5 г (0.42 ммоль) простого эфира **8** и 0.0517 г (0.42 ммоль) кислоты **11** получали комплекс **14**. Выход 0.29 г (52%), т. пл. 273–275°C (разл.), R_f 0.69 (А). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.03–3.31 м (14H, C⁶H₂), 3.57–3.59 м (28H, C²H–C⁵H), 4.39 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.68 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 7.51 м (1H, C^mH), 8.22 м (1H, C^{1o}H), 8.74 м (1H, CⁿH), 9.02 м (1H, C^{4o}H), 11.92 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.5 (C¹), 124.3 (C^m), 127.4 (C^u), 137.5 (C^{1o}), 150.7 (C^{4o}), 153.7 (Cⁿ), 166.9 (COOH). Найдено, %: С 44.72; Н 6.05. C₉₀H₁₄₅NO₇₂. Вычислено, %: С 45.17; Н 6.10.

Аналогично из 0.1920 г (0.16 ммоль) простого эфира **8** и 0.0164 г (0.16 ммоль) кислоты **12** получали комплекс **15**. Выход 0.04 г (19%), т. пл. 263–266°C (разл.), R_f 0.59. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.84 т (3H, CH₃, J 7.0), 1.24 д (2H, CH₃CH₂, J 7.0), 1.43 д (2H, CH₂CH₂COOH, J 7.0), 2.17 д (2H, CH₂COOH, J 7.0), 3.30–3.58 м (14H, C⁶H₂), 3.59–3.62 м (28H, C²H–C⁵H), 4.44 уш. с (6H, C⁶OH), 4.78–4.79 м (7H, C¹H), 5.67 уш. с (14H, C²OH, C³OH), 11.95 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.2 (CH₃), 22.2 (CH₂CH₃), 27.1 (CH₂CH₂COOH), 33.9 (CH₂COOH), 60.4 (C⁶), 72.5–73.6 м (C², C³, C⁵), 82.0 (C⁴), 102.4 (C¹), 175.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; Н 6.45. C₄₇H₈₀O₃₇. Вычислено, %: С 45.63; Н 6.52.

Аналогично из 0.3 г (0.25 ммоль) простого эфира **9** и 0.0507 г (0.25 ммоль) кислоты **5** получали комплекс **16**. Выход 0.23 г (77%), т. пл. 219–221°C (разл.), R_f 0.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушко Валентина Витальевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2452-9414>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. Inseries of Environmental Chemistry for a Sustainable World / Eds E. Lichtfouse, S. Fourmentin, G. Crini, Springer, 2018. 262 p. doi 10.1007/978-3-319-76159-6

³ Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и температуры плавления (разл.) соединений включения **6**, **13** и **15** полностью совпадали с описанными нами ранее в работах [16–18].

2. Khan A.R., Forgo P., Stine K.J., D'Souza V.T. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. N 5. P. 1977.
3. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Расадкина Е.Н., Васянина Л.К., Соболева Н.О., Грачев М.К. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 11. С. 1864; Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Rasadkina E.N., Vasyanina L.K., Grachev M.K., Soboleva N.O. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 11. P. 2605. doi 10.1134/S107036321511016X
4. Кутяшева Н.В., Курочкина Г.И., Соломатин Е.А., Грачев М.К. // ЖОрХ. 2021. Vol. 57. Вып. 1. P. 121; Kutyasheva N.V., Kurochkina G.I., Solomatin E.A., Grachev M.K. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 1. P. 92. doi 10.31857/S0514749221010146
5. Glazyrin A.E., Kurochkina G.I., Crachev M.K., Nifant'ev E.E. // Mendeleev Commun. 2001. N. 6. P. 218. doi 10.1070/MC2001v011n06ABEH001487
6. Грачев М.К., Глазырин А.Е., Курочкина Г.И., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 5. С. 877; Grachev M.K., Glazyrin A.E., Kurochkina G.I., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. P. 808.
7. Глазырин А.Е., Сырцев А.Н., Курочкина Г.И., Кононов Л.О., Грачев М.К., Нифантьев Э.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 1. С. 225; Glazyrin A.E., Syrtsev A.N., Kurochkina G.I., Kononov L.O., Crachev M.K., Nifant'ev E.E. // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. P. 237. doi 10.1023/A:1022485407440
8. Грачев М.К. // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 11. С. 1034; Grachev M.K. // Russ. Chem. Rev. 2013. Vol. 82. P. 1034. doi 10.1070/RC2013v082n11ABEH004381
9. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Баталова Т.А., Грачев М.К. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 10. С. 1426; Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Batalova T.A., Grachev M.K. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 10. P. 1395. doi 10.1134/S1070428015100061
10. Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Соболева Н.О., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 1. С. 178; Grachev M.K., Edunov A.V., Kurochkina G.I., Soboleva N.O., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 181. doi 10.1007/S11172-012-0025-6
11. Coates J.H., Easton C.J., Fryer N.L., Lincoln S.F. // Chem. Lett. 1994. P. 1153. doi 10.1246/cl.1994.1153
12. Wood D.J., Hruska F.E., Saenger W. // J. Am. Chem. Soc. 1977. Vol. 99. P. 1735. doi 10.1021/ja00448a009
13. Smith C.Z., Utley J.H.P. // Chem. Commun. 1981. P. 492. doi 10.1039/C39810000492
14. Schneider H.-J., Hacket F., Rüdiger V. // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 1755. doi 10.1021/cr970019t
15. Степанов А.А., Володин Ю.Ю., Грачев М.К., Курочкина Г.И., Сырцев А.Н., Гринберг В.А. // Электрохимия. 2002. Т. 38. № 12. С. 1487; Stepanov A.A., Volodin Yu.Yu., Grachev M.K., Kurochkina G.I., Syrtsev A.N., Grinberg V.A. // Russ. J. Electrochem. 2002. Vol. 38. N 12. P. 1346. doi 10.1023/A:1021629007747
16. Курочкина Г.И., Кудрявцева Н.А., Грачев М.К., Лысенко С.А., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 3. С. 477; Kurochkina G.I., Kudryavtseva N.A., Grachev M.K., Lysenko S.A., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 3. P. 442. doi 10.1134/S1070363207030188
17. Грачев М.К., Сенюшкина И.А., Курочкина Г.И., Лысенко С.А., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 10. С. 1501; Grachev M.K., Senyushkina I.A., Kurochkina G.I., Lysenko S.A., Vasyanina L.K., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1506. doi 10.1134/S1070428010100118
18. Сенюшкина И.А., Курочкина Г.И., Грачев М.К., Гринберг В.А., Баталова Т.А., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 6. С. 995; Senyushkina I.A., Kurochkina G.I., Grachev M.K., Grinberg V.A., Batalova T.A., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 6. P. 1167. doi 10.1134/S1070363209060231

Features of Formation of Inclusion Complexes of Mono-Substituted β -Cyclodextrin Derivatives

N. V. Kutyasheva*, G. I. Kurochkina, V. V. Glushko, and M. K. Grachev

Moscow State Pedagogical University, Institute of Biology and Chemistry, Moscow, 119021 Russia

**e-mail: knatali1706@mail.ru*

Received April 26, 2021; revised April 26, 2021; accepted May 11, 2021

In an attempt to obtain inclusion compounds of a number of mono derivatives of β -cyclodextrin containing ester and ether bonds with certain aromatic and aliphatic carboxylic acids, unexpected *guest-host* inclusion compounds were obtained, presumably due to the preliminary inclusion of the *guest* into the of β -cyclodextrin cavity. Structure and composition of the inclusion complexes were confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

Keywords: β -cyclodextrin, ethers, esters, hydrolysis, inclusion complexes, *guest-host* compounds, NMR spectroscopy