

# КОМПЛЕКСЫ ВКЛЮЧЕНИЯ « $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИН – БЕНЗОЛКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА»: СТЕХИОМЕТРИЯ, ТЕРМОДИНАМИКА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ, УСТОЙЧИВОСТЬ, ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ

Л.А. Белякова, Д.Ю. Ляшенко, А.Г. Гребенюк, Л.С. Дзюбенко

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины  
ул. Генерала Наумова 17, 03164 Киев, belyakova\_lyudmyla@isc.gov.ua*

*Установлена идентичность комплексов  $\beta$ -циклодекстрина с бензолкарбонowymi кислотами, синтезированных в водных растворах и на поверхности высокодисперсного кремнезема. Доказано, что полученные комплексы относятся к соединениям включения типа “хозяин – гость” и имеют состав 1:1. Рассчитаны константы устойчивости комплексов включения и стандартные термодинамические параметры их образования. На основании результатов квантовохимических расчетов сделан вывод о равновероятности образования комплексов включения “хвост вперед” и “голова вперед”. Выявлены особенности дегидратации и термодеструкции комплексов включения по сравнению с индивидуальными соединениями и их эквимольными смесями.*

## Введение

Известно, что растворимость многих лекарственных и биологически активных соединений, их биодоступность, а также устойчивость к гидролизу, термо- и окислительной деструкции повышается в присутствии циклодекстринов в результате образования комплексов включения типа “хозяин – гость” [1–5]. Однако высвобождение этих соединений сопровождается образованием других, более прочных комплексов, что осложняет выведение циклодекстринов из организма. Накопление циклодекстринов существенным образом сказывается на процессах обмена веществ в целом. Решением этой проблемы может быть синтез комплексов включения, химически закрепленных на твердотельных матрицах, например углеродных или кремнеземных, используемых в медицине.

В настоящей работе изучено взаимодействие бензолкарбонowych кислот (*BCA*) с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -*CD*) в водных растворах и на поверхности высокодисперсного кремнезема, химически модифицированного  $\beta$ -*CD*. Бензойная (*BA*) и 2-гидроксibenзойная (салициловая *SA*) кислоты широко используются для лечения воспалительных процессов различной этиологии, кардиологических и кожных заболеваний [6, 7].

## Экспериментальная часть

$\beta$ -Циклодекстрин фирмы “Fluka” и бензойную кислоту фирмы “Laboratorios Almiral SA” с содержанием основного вещества не менее 99 %, и салициловую кислоту производства “Реахим” марки “ч.д.а” использовали без дополнительной очистки.

УФ спектры поглощения бензолкарбонowych кислот в воде и *n*-гексане, а также водных растворов *BCA*, содержащих  $\beta$ -*CD*, записывали на спектрофотометре Specord M-40 в интервале 200–350 нм в термостатируемых кварцевых кюветах ( $l = 0,1$  см). Температуру определяли с точностью  $\pm 0,5^\circ$ . Спектры отражения кремнеземов, модифицированных  $\beta$ -*CD*, до и после взаимодействия с *BCA* регистрировали с помощью приставки диффузного отражения 45/0.

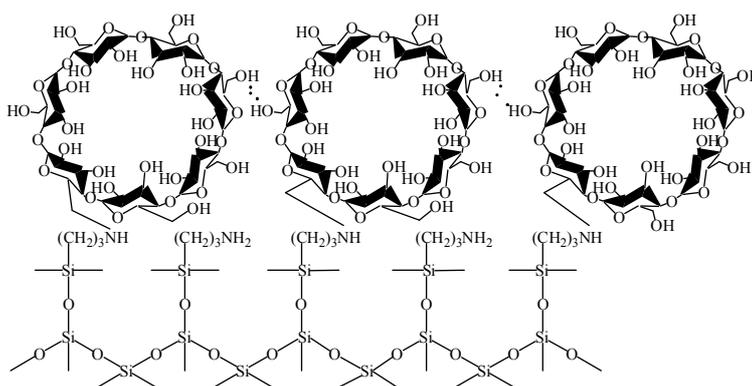
ИК спектры продуктов взаимодействия *BCA* с  $\beta$ -*CD* в растворах и на поверхности модифицированного кремнезема в виде порошков записывали на однолучевом ИК спектрофотометре с Фурье-преобразованием Thermo Nicolet NEXUS в интервале частот  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ . Для записи ИК спектров прессовали пластинки массой  $\sim 30$  мг, давление прессования  $10^8$  Па.

Полный термический анализ проводили на приборе Q-1500 D. Чувствительность записи кривых ТГ 500, ДТА 100, ДТГ 1. Температурный интервал  $20\text{--}1000$  °С, скорость нагрева  $10$  °/мин, навеска исследуемого вещества 20 мг.

Квантовохимические расчеты выполняли методом самосогласованного поля Хартри–Фока–Рутана в полуэмпирическом приближении PM3 [8, 9] с помощью программного комплекса GAMESS (версия 6.4) [10]. В некоторых случаях результаты полуэмпирических расчетов проверяли с помощью неэмпирических расчетов с использованием базисного набора 3-21G\*\*. Направление и величины сдвигов в УФ спектрах полос поглощения бензолкарбоновых кислот при образовании комплексов с  $\beta$ -циклодекстрином в теоретических моделях оценивали на основании анализа изменения уровней граничных орбиталей молекул на шкале энергий, так как эти сдвиги не превышают нескольких нанометров. Инфракрасные спектры бензолкарбоновых кислот и их возможных комплексов с  $\beta$ -циклодекстрином рассчитывали в гармоническом приближении.

## Результаты и их обсуждение

Модифицирование кремнезема  $\beta$ -*CD* осуществляли путем взаимодействия аминопропилкремнезема с моно-(толуолсульфонил)- $\beta$ -циклодекстрином. При этом химическое закрепление молекул  $\beta$ -*CD* на поверхности аминопропилкремнезема происходит по узкому краю, а широкий край молекулы  $\beta$ -*CD* с расположенными на нем 14 вторичными спиртовыми группами остается доступным для контакта с молекулами бензолкарбоновых кислот. Химически иммобилизованные молекулы  $\beta$ -циклодекстрина ( $0,035$  ммоль/г) образуют на поверхности кремнезема монослой, в котором соседние молекулы  $\beta$ -*CD* связаны между собой водородными связями [11]:



Исследование с помощью УФ и ИК спектроскопии продуктов взаимодействия *BCA* с  $\beta$ -*CD*, присутствующих в растворах и на поверхности кремнезема, выявило их идентичность. Однако более четкая спектральная картина наблюдается для продуктов, выделенных из водных растворов, что вполне объяснимо, учитывая значительно меньшее содержание *BCA* и  $\beta$ -*CD* на поверхности кремнезема.

В УФ спектрах водных растворов *BCA* во всем изученном интервале концентраций ( $0,1\text{--}1,0$  мМ) присутствуют две полосы  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходов замещенного бензола, которые смещены в коротковолновую область по сравнению с их положением в

УФ спектрах *BA* и *SA* в *n*-гексане (табл. 1). Это является следствием участия *BCA* в образовании водородных связей в полярном растворителе [12].

**Таблица 1.** УФ спектры поглощения бензолкарбоновых кислот

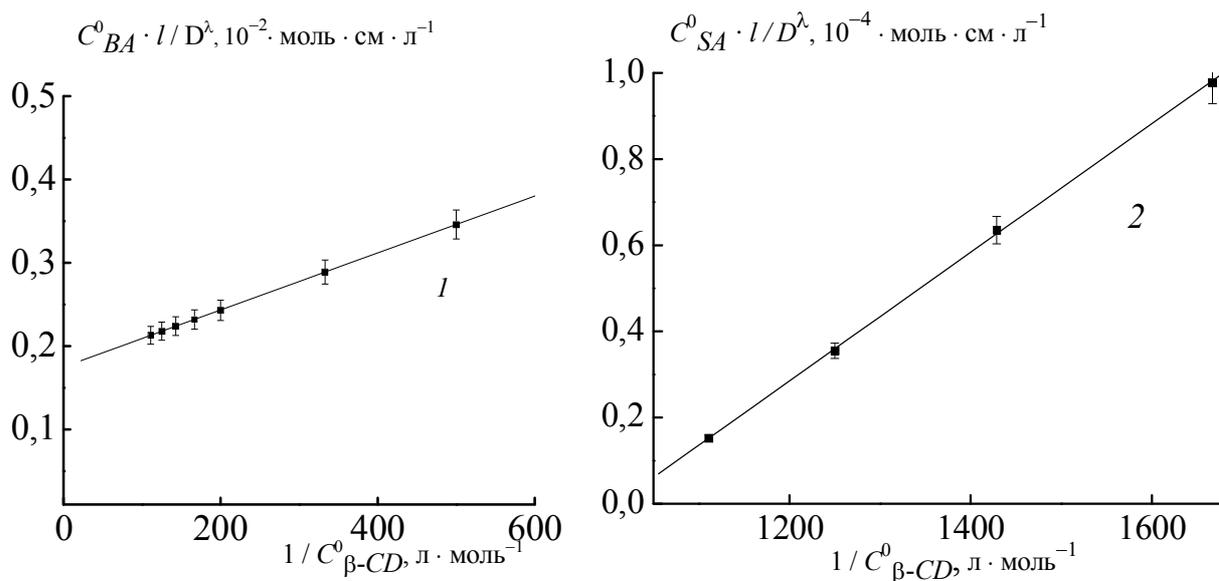
Исследуемая система	$\pi \rightarrow \pi^*$ Переходы бензола			
	$\lambda_1$ , нм	$\varepsilon^{\lambda_1}$ , л/моль·см	$\lambda_2$ , нм	$\varepsilon^{\lambda_2}$ , л/моль·см
<i>BA</i> – вода	224	9332	273	933
$\beta$ - <i>CD</i> – <i>BA</i> – вода	229	1047	275	955
<i>BA</i> – <i>n</i> -гексан	232	15849	275	1514
<i>SA</i> – вода	233	6607	298	3311
$\beta$ - <i>CD</i> – <i>SA</i> – вода	235	6607	302	3388
<i>SA</i> – <i>n</i> -гексан	238	7586	307	3981

Добавление  $\beta$ -*CD* к водным растворам *BCA* приводит к длинноволновому сдвигу обеих бензольных полос поглощения (табл. 1), что вызвано появлением у молекул бензолкарбоновых кислот гидрофобного окружения. Аналогичная картина наблюдается для растворов *BCA* в *n*-гексане (табл. 1). Гидрофобным окружением может быть только внутренняя полость молекулы  $\beta$ -циклодекстрина, так как внешняя ее поверхность гидрофильна [13]. Экспериментальные данные, полученные методом изолярических серий, в координатах уравнения Бенеша-Гильдебранда [14] хорошо ложатся на прямую линию для комплексов состава 1:1 (рис. 1). Невысокие значения констант устойчивости  $K_s$  (табл. 2) для обоих комплексов  $\beta$ -*CD*·*BCA* свидетельствуют о том, что они, скорее всего, образуются посредством неспецифических межмолекулярных взаимодействий.

**Таблица 2.** Константы устойчивости и стандартные термодинамические параметры образования комплексов  $\beta$ -циклодекстрина с бензойной и салициловой кислотами состава 1:1

Температура, К	$K_s$ , л/моль	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta S^\circ$ , Дж/моль·К
$\beta$ - <i>CD</i> – <i>BA</i>				
291	124 ± 6	–(11,66±0,58)	–(23±1)	–(39±2)
293	120 ± 6	–(11,66±0,58)		
295	114 ± 6	–(11,62±0,58)		
298	108 ± 5	–(11,60±0,58)		
300	104 ± 5	–(11,58±0,58)		
$\beta$ - <i>CD</i> – <i>SA</i>				
291	124 ± 6	–(11,66±0,58)	–(23±1)	–(39±2)
293	119 ± 6	–(11,64±0,58)		
295	111 ± 6	–(11,55±0,58)		
298	105 ± 5	–(11,53±0,58)		
300	98 ± 5	–(11,44±0,57)		

Как следует из ИК спектральных данных (табл. 3), вклад специфических взаимодействий в образование комплексов  $\beta$ -*CD*·*BCA* действительно несущественный. В ИК спектре *BA* регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей С–Н ароматического кольца (3068 см<sup>-1</sup>), С=О карбоксильной группы (1708 см<sup>-1</sup>) и С=C бензольного кольца (1603, 1582, 1497 см<sup>-1</sup>).



**Рис. 1.** Зависимость УФ спектральных характеристик бензойной (1) и салициловой (2) кислот от содержания  $\beta$ -циклодекстрина в водном растворе (в координатах уравнения Бенеша-Гильдебранда для комплексов состава 1:1).

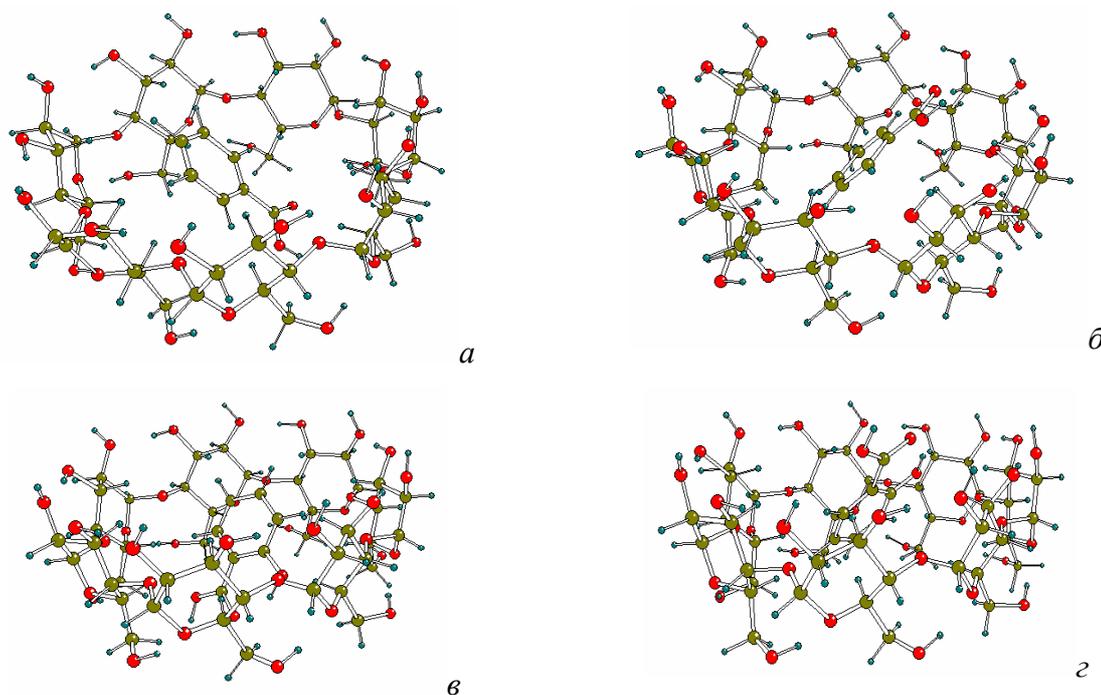
В ИК спектре *SA* имеется полоса валентных колебаний связи O–H гидроксильного заместителя ( $3240 \text{ см}^{-1}$ ), а также полосы поглощения связей C–H ( $3050 \text{ см}^{-1}$ ), C=O ( $1675, 1664 \text{ см}^{-1}$ ) и C=C ( $1611, 1578, 1480, 1466 \text{ см}^{-1}$ ) [15]. В ИК спектре  $\beta$ -CD проявляется широкая полоса с максимумом при  $3325 \text{ см}^{-1}$ , которая принадлежит валентным колебаниям связи O–H гидроксильных групп, связанных водородной связью. Присутствует также полоса поглощения  $2925 \text{ см}^{-1}$  валентных колебаний связей C–H в CH- и CH<sub>2</sub>-группах,  $1647 \text{ см}^{-1}$  деформационных колебаний связи O–H в СОН группах и в молекулах воды, и полосы поглощения  $1424, 1364, 1335 \text{ см}^{-1}$  деформационных колебаний связей C–H в CH<sub>2</sub>ОН и СНОН группах [16–18]. В ИК спектре комплекса  $\beta$ -CD·BA=1:1 полоса валентных колебаний карбонильной группы BA незначительно смещается в низкочастотную область ( $1696 \text{ см}^{-1}$ ), а ее интенсивность увеличивается. В ИК спектре комплекса не проявляется низкочастотная полоса связи C=C ароматического кольца ( $1497 \text{ см}^{-1}$ ). Аналогичные изменения наблюдаются в ИК спектре комплекса  $\beta$ -CD·SA: отсутствуют полосы поглощения связей C=C ( $1466 \text{ см}^{-1}$ ) и O–H гидроксильной группы ( $3240 \text{ см}^{-1}$ ) салициловой кислоты. Положение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы SA не изменяется, однако ее интенсивность возрастает. Таким образом, карбонильная группа BSA не участвует в образовании водородных связей, а повышение интенсивности ее полосы поглощения свидетельствует о размещении молекул BSA во внутренней полости молекул  $\beta$ -CD. Отсутствие в комплексе  $\beta$ -CD·SA полосы  $3240 \text{ см}^{-1}$  может быть либо следствием участия гидроксильной группы салициловой кислоты в образовании водородных связей с гликозидными атомами кислорода  $\beta$ -CD, либо ее маскированием полосами поглощения валентных колебаний связей C–H  $\beta$ -циклодекстрина. Более вероятным представляется последнее, так как константы устойчивости комплексов  $\beta$ -CD·BA и  $\beta$ -CD·SA одинаковы (табл. 2). Рассчитанные ИК спектры бензолкарбоновых кислот и их комплексов включения с  $\beta$ -циклодекстрином удовлетворительно согласуются с экспериментальными данными (табл. 3). Таким образом, синтезированные комплексы  $\beta$ -CD·BCA относятся к соединениям включения типа “хозяин – гость”, определяющая роль в образовании которых принадлежит неспецифическим (дисперсионным и ван-дер-ваальсовым)

взаимодействиям. Этот вывод подтверждается и полученными ранее результатами рентгенофазового анализа [19, 20]. На дифрактограммах продуктов взаимодействия  $\beta$ -CD с *BCA* отсутствуют характеристические пики  $\beta$ -циклодекстрина, бензойной (или салициловой) кислот. Характерными особенностями дифрактограмм комплексов  $\beta$ -CD-*BCA* являются уширение пиков и наличие аморфного гало. Наблюдаемое понижение кристалличности в результате взаимодействия  $\beta$ -CD с *BCA* вызвано образованием супрамолекулярных структур – комплексов включения “ $\beta$ -CD – *BCA*”.

**Таблица 3.** Волновые числа ( $\nu$ ) интенсивных полос поглощения в ИК спектрах бензолкарбоновых кислот и их комплексов включения с  $\beta$ -циклодекстрином

Бензойная кислота		Комплексы включения $\beta$ -циклодекстрина с бензойной кислотой			
$\nu$ , см <sup>-1</sup> (эксперимент)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (расчет)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (эксперимент)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (расчет)		
			комплекс “хвост вперед”	комплекс “голова вперед”	
$\nu(\text{C-H})_{\text{аромат. кольца}}$	3068	3075	3048	3054	
$\nu(\text{C=O})$	1708	1793	1696	1791	
$\nu(\text{C=C})$	1603	1600	1603	1600	
	1582	1543	1580	1547	
	1497	1453	1459	1457	
Салициловая кислота		Комплексы включения $\beta$ -циклодекстрина с салициловой кислотой			
$\nu$ , см <sup>-1</sup> (эксперимент)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (расчет)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (эксперимент)	$\nu$ , см <sup>-1</sup> (расчет)		
			комплекс “хвост вперед”	комплекс “голова вперед”	
$\nu(\text{O-H})_{\text{гидроксильной группы}}$	3240	3223	3055	3052	
$\nu(\text{C-H})_{\text{аромат. кольца}}$	3050	3194	3017	3018	
$\nu(\text{C=O})$	1675	1734	1675	1769	
	1664	1664	1664	1610	
$\nu(\text{C=C})$	1611	1609	1610	1603	
	1578	1594	1580	1550	
	1480	1527	1480	1467	
	1466	1430	1415	1418	

Для *BCA* возможно образование аксиальных комплексов типа “хозяин – гость” двух типов, карбоксильная группа в которых расположена либо в плоскости малого, либо в плоскости большого диаметра тора циклодекстрина. Однако наиболее вероятным и стабильным является комплекс, в котором карбоксильная группа *BCA* расположена в плоскости широкого края молекулы  $\beta$ -CD [21]. Пространственное строение возможных комплексов включения “ $\beta$ -CD – *BCA*” приведено на рис. 2.



**Рис. 2.** Пространственное строение комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина с бензойной (*a*, *б*) и салициловой (*в*, *г*) кислотами: “хвост вперед” (*a*, *в*) и “голова вперед” (*б*, *г*).

Принимая во внимание размеры молекул бензолкарбоновых кислот и внутренней полости  $\beta$ -циклодекстрина (табл. 4, 5), вполне возможно полное погружение *BCA*, при котором образование водородных связей со вторичными спиртовыми группами широкого края  $\beta$ -*CD* становится маловероятным. Несмотря на высокие константы распределения в системе *n*-октанол – вода для изученных бензолкарбоновых кислот (табл. 4), растворимость *BCA* в воде повышается более чем в два раза в результате образования комплексов включения типа «хозяин – гость».

Энергии взаимодействия бензолкарбоновых кислот с  $\beta$ -циклодекстрином сравнительно невелики (табл. 6). Энергетические характеристики комплексов включения “хвост вперед” и “голова вперед” имеют близкие значения и для *BA*, и для *SA*. Это свидетельствует о равновероятности образования в растворах комплексов включения “ $\beta$ -*CD* – *BCA*” как путем вхождения молекул *BCA* через узкий, так и через широкий край молекул  $\beta$ -*CD*.

**Таблица 4.** Характеристики  $\beta$ -циклодекстрина

Молекулярная масса, <i>Da</i>	$T_{пл}$ , °C	Растворимость в воде при 25°C, г/л	Размеры молекулы $\beta$ - <i>CD</i>			
			высота тора, нм	широкий диаметр полости, нм	узкий диаметр полости, нм	объем внутренней полости, нм <sup>3</sup>
1135	299	18,5	0,78	0,78	0,52	0,262 [1]

**Таблица 5.** Физико-химические параметры бензолкарбоновых кислот

Бензол-карбоновая кислота	Молекулярная масса, Da	$pK_a^*$	$T_{пл}, ^\circ C$	Растворимость при 18 $^\circ C$ , г/л		$P_{o/w}^{**}$	Объем*** молекулы кислоты, нм <sup>3</sup>
				в воде	в присутствии $\beta$ -CD		
BA	122,1	4,20	122	2,79	6,94	74	0,101
SA	138,1	2,97	159,5	1,58	3,56	172	0,124

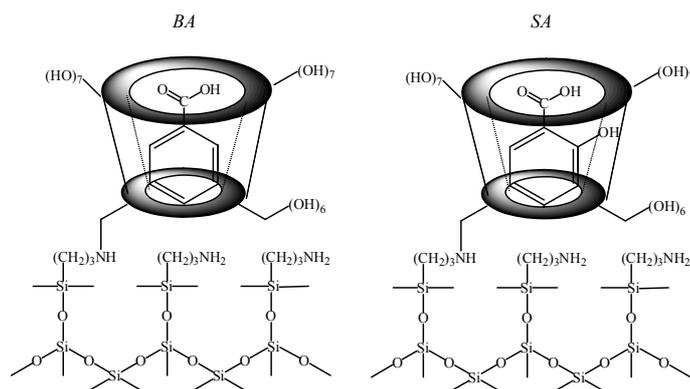
\* константа ионизации; \*\*-константа распределения между *n*-октанолом и водой;

\*\*\*- объем определен с помощью программы "ChemCraft" методом РМЗ

**Таблица 6.** Рассчитанные энергетические характеристики  $\beta$ -циклодекстрина, бензолкарбоновых кислот и их комплексов включения состава 1 : 1

Молекула	Теплота образования, кДж/моль	Энергия образования комплексов из молекул, кДж/моль	Энергия граничных орбиталей, эВ		Энергетическая щель, эВ
			НВМО	ВЗМО	
$\beta$ -Циклодекстрин	-6037		1,44	-11,00	12,44
Бензойная кислота	-277		-0,53	-10,13	9,60
Салициловая кислота	-478		-0,65	-9,40	8,75
Комплекс $\beta$ -CD – BA "хвост вперед"	-6360	-46	-0,89	-10,41	9,52
Комплекс $\beta$ -CD – BA "голова вперед"	-6348	-33	-0,87	-10,46	9,59
Комплекс $\beta$ -CD – SA "хвост вперед"	-6539	-23	-1,06	-9,81	8,75
Комплекс $\beta$ -CD – SA "голова вперед"	-6548	-32	-1,00	-9,74	8,74

В случае  $\beta$ -циклодекстрина, химически закрепленного на поверхности кремнезема, образуются только комплексы «хвост вперед», так как вхождение молекул BSA во внутреннюю полость  $\beta$ -CD через узкий край невозможно по стерическим причинам:



Из УФ спектрофотометрических экспериментальных данных были рассчитаны стандартные термодинамические параметры образования комплексов включения “ $\beta$ -CD – BCA” (табл. 2): изменение свободной энергии Гиббса  $\Delta G^\circ$  при различных температурах – по уравнению Вант-Гоффа  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ ; изменение энтальпии  $\Delta H^\circ$  и энтропии  $\Delta S^\circ$  – графически с помощью уравнения  $R \ln K = -\Delta H^\circ / T + \Delta S^\circ$  [5, 22]. Все стандартные термодинамические параметры имеют отрицательный знак, что свидетельствует, во-первых, о самопроизвольном протекании комплексообразования в изученном температурном диапазоне, во-вторых, о том, что формирование новых наноразмерных структур является экзотермическим процессом и, в-третьих, что оно связано с ограничением свободы колебательных и вращательных движений молекулы-“гостя” при ее погружении во внутреннюю полость  $\beta$ -циклодекстрина. Практически одинаковые величины стандартных термодинамических параметров для обоих комплексов включения свидетельствуют о том, что их образование происходит посредством одних и тех же межмолекулярных взаимодействий. Такими взаимодействиями являются неспецифические взаимодействия между внутренней гидрофобной полостью  $\beta$ -циклодекстрина и ароматическим кольцом бензолкарбоновых кислот. Функциональные группы BCA не оказывают влияния на прочность образующихся комплексов. Полученные результаты согласуются с данными ИК спектроскопии, а также квантовохимическими расчетами.

Процесс термодеструкции комплексов включения “ $\beta$ -CD – BCA” был изучен с помощью полного термического анализа. На кривой ДТА  $\beta$ -CD присутствуют два эндо- и один экзоэффект (табл. 7), сопровождающиеся потерей массы на кривых ТГ и ДТГ. Низкотемпературный эндоэффект относится к удалению воды, находящейся в полости  $\beta$ -CD. Два другие термоэффекта относятся к деструкции спиртовых групп и разрушению глюкопиранозных звеньев. Аналогичным образом происходит термодеструкция  $\beta$ -CD, химически закрепленного на поверхности аминопропилкремнезема, за исключением того, что экзоэффект при  $\sim 500^\circ\text{C}$  проявляется в виде плеча экзоэффекта с максимумом при  $550^\circ\text{C}$ , который соответствует разрушению амино- и иминопропильных групп поверхности модифицированного кремнезема. Адсорбированная на поверхности  $\beta$ -циклодекстринсодержащего кремнезема вода удаляется при  $70\text{--}80^\circ\text{C}$ . Кривые ДТА для BCA содержат четыре эндоэффекта и один экзоэффект (табл. 7). На термограммах комплексов включения “ $\beta$ -CD – BCA” присутствуют термоэффекты, принадлежащие и BCA, и  $\beta$ -CD. В отличие от BCA и их эквимольных смесей с  $\beta$ -CD термоэффекты BCA в комплексах включения сдвинуты в высокотемпературную область, при этом повышаются и температуры плавления BCA в составе комплексов включения. Эти результаты согласуются с прямым определением температур плавления  $\beta$ -CD, BCA и их комплексов включения (табл. 7), а также с полученными ранее результатами масс-спектрометрического изучения комплексов “ $\beta$ -CD – BCA” [23]: разрушение соединений включения начинается с удаления из полости сначала молекул воды, затем

бензолкарбоновой кислоты, а только после этого начинается термодеструкция  $\beta$ -циклодекстрина.

**Таблица 7.** Результаты термического анализа  $\beta$ -циклодекстрина, бензолкарбоновых кислот и комплексов включения состава 1:1

Исследуемое вещество	$T_{\max}$ термоэффектов*, °C	$T_{пл}^{**}$ , °C	Содержание воды, молекула /молекула $\beta$ -CD		Объем, занимаемый водой*** в полости $\beta$ -CD, нм <sup>3</sup>		$E_{\text{акт.}}$ дегидра- тации, кДж/моль
			расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	
$\beta$ -CD*** BA	105, 330, <b>510</b> 80, 122, 200, 240, <b>300</b>	258 123	8,7	8,0	0,261	0,240	27
комплекс “ $\beta$ -CD – BA” SA	120, 200, 235, 270, <b>315</b> и 330, <b>510</b> 100, 160, 230, 275–285, <b>310</b>	235 161	5,3	5,0	0,159	0,150	35
комплекс “ $\beta$ -CD – SA”	135, 200, 240, 300, <b>315</b> и 335, <b>520</b>	208	4,6	4,0	0,138	0,120	41

\* - жирным шрифтом выделены экзоэффекты; \*\* - определена капиллярным способом; \*\*\* - объем молекулы воды равен 0,030 нм<sup>3</sup>

Как видно из результатов дифференциального термогравиметрического анализа (табл. 7), в комплексах включения “ $\beta$ -CD – BSA” воды содержится меньше, чем в исходном  $\beta$ -CD, причем уменьшение объема, занимаемого молекулами воды, практически совпадает с объемом, занимаемым молекулами бензолкарбоновых кислот (табл. 5). Следовательно, при образовании комплексов включения происходит только частичное вытеснение воды из внутренней полости  $\beta$ -циклодекстрина для размещения в ней молекул BSA. Энергия активации дегидратации [24, 25] растет с уменьшением содержания воды в полости  $\beta$ -CD (табл. 7) и увеличением объема молекулы-“гостя”, что свидетельствует о наличии стерических препятствий вытеснению воды.

## Выводы

С помощью УФ и ИК спектроскопии, а также полного термического анализа и квантовохимических расчетов изучено взаимодействие бензойной и салициловой кислот с  $\beta$ -циклодекстрином в водных растворах и на поверхности химически модифицированного высокодисперсного кремнезема. Доказана идентичность образующихся в растворах и на поверхности комплексов между  $\beta$ -циклодекстрином и бензолкарбоновыми кислотами. Рассчитаны константы устойчивости и стандартные термодинамические параметры комплексообразования. Установлено, что продуктами взаимодействия  $\beta$ -циклодекстрина с бензолкарбоновыми кислотами являются комплексы включения типа “хозяин – гость” состава 1:1. На основании результатов квантовохимических расчетов сделан вывод о равновероятности образования комплексов включения “хвост вперед” и “голова вперед”. Показано, что при образовании соединений включения происходит частичное удаление воды из внутренней полости  $\beta$ -циклодекстрина. Рассчитаны энергии активации дегидратации  $\beta$ -циклодекстрина и его комплексов с бензолкарбоновыми кислотами. Продемонстрировано, что инкапсулирование бензолкарбоновых кислот в  $\beta$ -циклодекстрин повышает их растворимость и термостабильность. Доказано, что термодеструкция комплексов

включения начинается с удаления из полости  $\beta$ -циклодекстрина молекул воды, затем бензолкарбоновых кислот, после чего начинается разрушение циклического олигосахарида.

Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных исследований Национальной Академии наук Украины “Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии”.

### Литература

1. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98, № 5. – P. 1743 – 1753.
2. Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98, № 5. – P. 2035 – 2044.
3. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98, № 5. – P. 2045 – 2076.
4. Zuo Z., Kwon G., Stevenson B. Flutamide-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin Complex: formulation, physical characterization, and absorption studies using the caco-2 in vitro model // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 2000. – V. 3, № 2. – P. 220 – 227.
5. Takisawa N., Shirahama K., Tanake I. Interactions of amphiphilic drugs with  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrins // *Colloid Polym. Sci.* – 1993. – V. 271, № 5. – P. 499 – 506.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2000. – 608 с.
7. Краткая химическая энциклопедия. – М.: Сов. энциклопедия, 1961. – Т. 1. – С. 410.
8. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods. I. Method // *J. Comput. Chem.* – 1989. – V. 10, № 2. – P. 209 – 220.
9. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods. II. Applications // *J. Comput. Chem.* – 1989. – V. 10, № 2. – P. 221 – 264.
10. General atomic and molecular electronic-structure system: Review / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguen, S.J. Su, T.L. Windus, M. Dupuis, Montgomery J.A. // *J. Comput. Chem.* – 1993. – V. 14, № 11. – P. 1347 – 1363.
11. Synthesis and properties of supramolecular systems based on silica / L.A Belyakova, K.A. Kazdobin, V.N. Belyakov, S.V. Ryabov, A.F. Danil de Namor // *J. Colloid Interface Sci.* – 2005. – V. 283, № 2. – P. 488 – 494.
12. Rao C.N.R. Ultra-violet and Visible Spectroscopy Chemical Applications. – L.: Butterworths, 1961. – 264 p.
13. Штейнман А.А. Циклодекстрины // *Журн. Всес. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева.* – 1985. – Т. 30, № 5. – С. 514 – 518.
14. Wen X., Tan F., Jing Z., Liu Z. Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with  $\beta$ -cyclodextrin // *J. Pharm. Biomed. Analysis.* – 2004. – V. 34, № 3. – P. 517 – 523.
15. Chemical Applications of spectroscopy / Ed. by W. West. – N. Y.–L.: Inter-science, 1956. – 660 p.
16. Smith A.L. Applied infrared spectroscopy. – N. Y.: Wiley, 1982. – 328 p.
17. New silica gels functionalized with 2-hydroxy-3-methacryloyloxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin using coating or grafting methods / T.N.T. Phan, M. Bacquet, J. Laureyans, M. Morcellet // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 1999. – V. 1, № 22. – P. 5189 – 5195.
18. Gao Z.-W., Zhao X.-P. Guest-controlling effects on ER behaviors of  $\beta$ -cyclodextrin polymer // *J. Colloid Interface Sci.* 2005. – V. 289, № 1. – P. 56 – 62.

19. Взаимодействие  $\beta$ -циклодекстрина с бензойной кислотой / Л.А. Белякова, А.М. Варварин, О.В. Хора, Е.И. Оранская // Журн. физ. химии. – 2008. – Т. 82, № 2. – С. 293 – 299.
20. Комплексообразование в системе  $\beta$ -циклодекстрин – салициловая кислота / Л.А. Белякова, А.М. Варварин, Д.Ю. Ляшенко, О.В. Хора, Е.И. Оранская // Коллоид. журн. – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 586 – 591.
21. Jambhekar S., Casella R., Maher T. The physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin from  $\beta$ -cyclodextrin, hydroxyethyl- $\beta$ -cyclodextrin, and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes // Int. J. Pharmaceutics. 2004. – V. 270, № 1–2. – P. 149 – 166.
22. Li J., Wei Y., Ding L., Dong C. Study on the inclusion complexes of cryptotanshinone with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin // Spectrochim. Acta. A. – 2003. – V. 59, № 12. – P. 2759 – 2766.
23. Масс-спектроскопическое изучение термолиза комплексов включения " $\beta$ -циклодекстрин – бензолкарбонатная кислота" Белякова Л.А., Варварин А.М., Паляница Б.Б., Кулик Т.В. // Масс-спектрометрия. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 47 – 52.
24. Пилоян Г.О. Введение в теорию термического анализа. – М.: Наука, 1964. – 232 с.
25. Белякова Л.А., Тертых В.А., Бортун А.И. Определение концентрации привитых органических групп на поверхности кремнезема // Хим. технология. – 1987. – № 2. – С. 3 – 10.

## **КОМПЛЕКСИ ВКЛЮЧЕННЯ “ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИН – БЕНЗОЛКАРБОНОВА КИСЛОТА”: СТЕХІОМЕТРІЯ, ТЕРМОДИНАМІКА КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ, СТІЙКІСТЬ, ТЕРМОСТАБІЛЬНІСТЬ**

**Л.О. Белякова, Д.Ю. Ляшенко, А.Г. Гребенюк, Л.С. Дзюбенко**

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова 17, 03164, Київ, [belyakova\\_lyudmyla@isc.gov.ua](mailto:belyakova_lyudmyla@isc.gov.ua)*

*Встановлено ідентичність комплексів  $\beta$ -циклодекстрину з бензолкарбонowymi кислотами, синтезованих у водних розчинах та на поверхні високодисперсного кремнезему. Доведено, що одержані комплекси відносяться до сполук включення типу „хазяїн – гість” та мають склад 1:1. Розраховано константи стійкості комплексів включення та стандартні термодинамічні параметри їх утворення. На основі результатів квантовохімічних розрахунків зроблено висновок про рівноімовірність утворення комплексів включення „хвіст вперед” та „голова вперед”. Виявлено особливості дегідратації та термодеструкції комплексів включення у порівнянні з індивідуальними сполуками та їх еквімолярними сумішами.*

## **“ $\beta$ -CYCLODEXTRIN – BENZENE CARBOXYLIC ACID” INCLUSION COMPLEXES: STOICHIOMETRY, THERMODYNAMICS OF COMPLEXING, RESISTANCE, THERMAL STABILITY**

**L.A. Belyakova, D.Yu. Lyashenko, A.G. Grebenyuk, L.S. Dzyubenko**

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
General Naumov Str. 17, 03164 Kyiv, [belyakova\\_lyudmyla@isc.gov.ua](mailto:belyakova_lyudmyla@isc.gov.ua)*

*The identity of “ $\beta$ -cyclodextrin – benzene carboxylic acid” complexes synthesized in aqueous solutions and on the surface of highly dispersed silica was established. It was proved that obtained complexes are inclusion compounds of the “host – guest” type with equimolar ratio 1:1. The stability constants of inclusion complexes and the standard thermodynamic parameters of their formation were calculated. From the results of quantum-chemical calculations it was made a conclusion about equal probability of “tail forward” and “head forward” inclusion complexes formation. The peculiarities of dehydration and thermal destruction of the inclusion complexes in comparison with individual compounds and their equimolar mixtures were revealed.*