

Л.А. Белякова, А.М. Варварин, Д.Ю. Ляшенко, О.В. Хора, Е.И. Оранская

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР ТИПА "ХОЗЯИН-ГОСТЬ" *

Синтезированы комплексы включения типа "хозяин-гость", образующиеся между β -циклодекстрином и салициловой кислотой. С помощью ИК- и УФ-спектроскопии, рентгенофазового и термогравиметрического анализа доказано, что аксиальные комплексы "хвост вперед" состава 1:1 образуются за счет дисперсионных взаимодействий внутренней гидрофобной полости молекулы β -циклодекстрина с ароматическим ядром салициловой кислоты. Стабилизация салициловой кислоты достигается в результате размещения ее карбоксильной группы в плоскости верхнего края молекулы β -циклодекстрина, а также за счет слабой водородной связи между фенольным гидроксидом и гликозидным атомом кислорода. В результате капсулирования салициловой кислоты происходит изменение ее кристаллической структуры и термостабильности.

В настоящее время лекарственные соединения с пролонгированным действием получают путем капсулирования их в водо- и жирорастворимые полимеры [1]. Вместе с тем комплексы включения типа "хозяин-гость", которые образуют циклодекстрины с разнообразными органическими соединениями, можно рассматривать как наноразмерные капсулы, содержащие нанокочество "гостя" [2]. Учитывая то, что при образовании комплексов включения происходит изменение растворимости, биодоступности и стабильности биологически активных и лекарственных соединений [3, 4], можно ожидать, что такой вид капсулирования лекарственных соединений окажется перспективным для получения медицинских препаратов пролонгированного действия. В связи с этим в настоящей работе было изучено взаимодействие β -циклодекстрина с салициловой кислотой, которая входит в состав многих лекарств [1].

β -Циклодекстрин (Fluka, содержание основного вещества не менее 99 %) использовали без дополнительной очистки. Салициловую (2-гидроксибензойную) кислоту (Реахим, ч.д.а., $pK_a = 2.9$, $T_{пл} = 159.5$ °С) очищали перекристаллизацией из этилового спирта.

УФ-спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord M-40 в интервале 220—360 нм. ИК-спектры записывали на однолучевом ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием Thermo Nicolet NEXUS с использованием приставки диффузного отражения NEXUS Smart Collector. Рентгенограммы регистрировали на дифрактометре ДРОН-4-07 (излучение CuK_{α} с никелевым фильтром). Термогравиметрический анализ выполняли на дериватографе Q-1500 D в интервале 20—1000 °С. Скорость нагрева 10 град/мин. Чув-

ствительность ДТА = 250, ДТГ = 500, ТГ = 500.

УФ-спектр салициловой (2-гидроксибензойной) кислоты HSA в *n*-гексане в концентрационном интервале 0.1—1.0 ммоль/л содержит две полосы поглощения — $\lambda_1 = 237.6$ нм, $\epsilon_1 = 7538$; $\lambda_2 = 307.1$ нм, $\epsilon_2 = 3959$, которые относятся к $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам дизамещенного бензола и поэтому смещены в длинноволновую область по сравнению с их положением в бензоле ($\lambda_1 = 200.0$ нм, $\epsilon_1 = 8000$; $\lambda_2 = 250.0$ нм, $\epsilon_2 = 230$). Положение основной полосы $\lambda_1 = 237.6$ нм хорошо совпадает с расчетными данными ее максимума по сравнению с полосой поглощения для бензойной кислоты (230 нм) при введении инкремента (+7 нм) для заместителя в орто-положении (ОН-группы) [5]. Длинноволновую полосу поглощения HSA в *n*-гексане (307.1 нм), по-видимому, следует отнести к локальному возбуждению фенольного ядра. Для фенола эта полоса находится при $\lambda_2 = 270$ нм, $\epsilon_2 = 1450$. Замена неполярного растворителя на полярный (рис. 1) приводит к сдвигу обеих полос поглощения салициловой кислоты в коротковолновую область спектра ($\lambda_1 = 233.1$ и $\lambda_2 = 298.2$ нм), а также к уменьшению их интенсивности ($\epsilon_1 = 6553$, $\epsilon_2 = 3292$). Длинноволновая полоса поглощения салициловой кислоты в полярном растворителе претерпевает батохромное смещение ($\lambda_2 = 298.2$ нм) по сравнению с фенолом, а ее интенсивность увеличивается. Это является доказательством участия фенольного кольца HSA в образовании водородной связи [6].

β -Циклодекстрин не имеет характеристических полос в УФ-области спектра. При добавлении к 1 мМ водному раствору салициловой кислоты увеличивающихся количеств β -CD в электронном спектре HSA (рис. 2) наблюдается длин-

* Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных исследований НАН Украины "Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии" N 0103U006289.

новолновый сдвиг обеих полос поглощения ($\lambda_1 = 235.3$ нм, $\lambda_2 = 301.8$ нм), а также увеличение их интенсивности ($\epsilon_1 = 6695$, $\epsilon_2 = 3412$). Такое изменение УФ-спектра можно объяснить появлением неполярного окружения у молекул HSA. Это возможно в случае образования комплекса включения типа "хозяин-гость", когда молекула салициловой кислоты входит во внутреннюю гидрофобную полость β -циклодекстрина. Идентичность УФ-спектров (рис. 2) в широком интервале соотношений $[\beta\text{-CD}] : [\text{HSA}] = 0.1:1.0\text{--}10.0:1.0$ дает основание считать, что образуются комплексы одного и того же состава. Поскольку в выбранной концентрационной области салициловая кислота существует в виде мономера, а также учитывая тот факт, что при образовании комплексов включения $\beta\text{-CD}$ —HSA не выявлено существенного вклада водород-

ных связей, наиболее вероятным представляется образование комплексов состава 1:1 в результате дисперсионного взаимодействия ароматического ядра молекулы HSA с гликозидными звеньями $\beta\text{-CD}$:

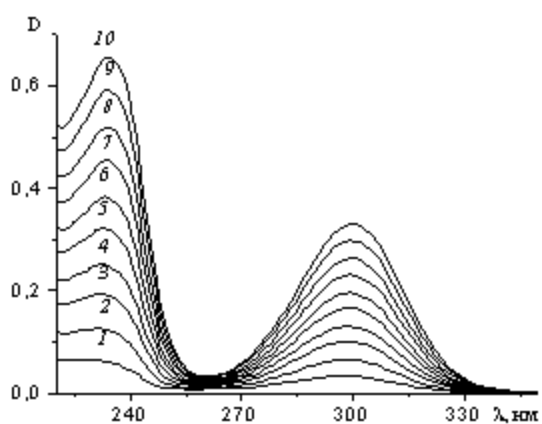
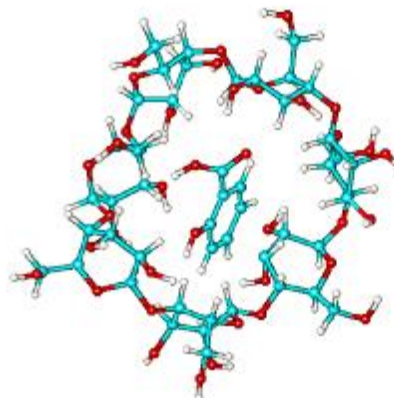


Рис. 1. УФ-спектры поглощения салициловой кислоты в воде в интервале концентраций 0.1—1.0 ммоль/л.

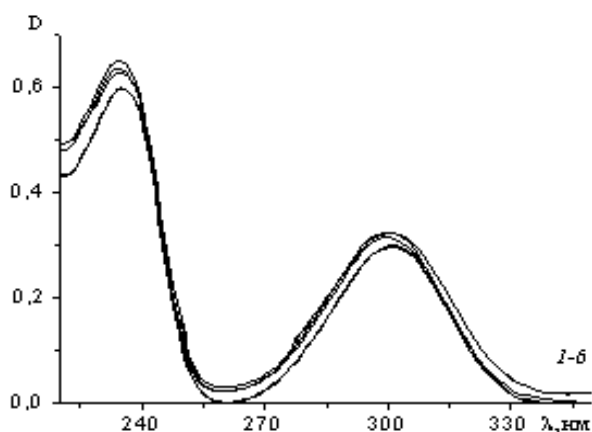


Рис. 2. УФ-спектры поглощения 1 ммоль водного раствора салициловой кислоты в присутствии β -циклодекстрина (время контакта 168 ч, $t=25$ °С при мольном соотношении $[\beta\text{-CD}] : [\text{HSA}] = 0.1:1.0$ (1), 0.5:1.0 (2), 1:1 (3), 2:1 (4), 5:1 (5) и 10:1 (6).

Комплексы включения $\beta\text{-CD}$ —HSA были получены жидкофазным способом (1 мМ водные растворы с pH 2), а также путем растирания сухой эквимолярной смеси $\beta\text{-CD}$ и HSA и выделены в твердом виде.

На дифрактограммах β -циклодекстрина и салициловой кислоты (рис. 3) присутствует ряд интенсивных пиков, подтверждающих индивидуальность кристаллической структуры этих соединений. Дифрактограмма механической смеси $\beta\text{-CD}$ и HSA представляет собой суперпозицию спектров отдельных химических соединений. Дифрактограммы всех продуктов взаимодействия β -циклодекстрина с салициловой кислотой отличаются от смеси $\beta\text{-CD}$ и HSA практически полным отсутствием пиков, характерных для кристаллической салициловой кислоты. Пики, присутствующие на дифрактограммах продуктов взаимодействия $\beta\text{-CD}$ с HSA, уширены, интенсивность их незначительно (в пределах одного порядка) отличается от интенсивности пиков β -циклодекстрина. Однако положение пиков и их количество не совпадает с дифрактограммой кристаллического $\beta\text{-CD}$, а также зависит от способа получения продуктов. Характерным для этих дифрактограмм является также наличие аморфного гало. Выявленные отличия дифрактограмм продуктов взаимодействия $\beta\text{-CD}$ с HSA от дифрактограммы их механической смеси свидетельствуют об образовании новых фаз с различной степенью кристалличности. Это может быть следствием образования комплексов включения типа "хозяин-гость", а именно, вхождения молекулы салициловой кислоты во внутреннюю гидрофобную полость молекулы β -циклодекстрина [7, 8]. Формирование различных кристалличес-

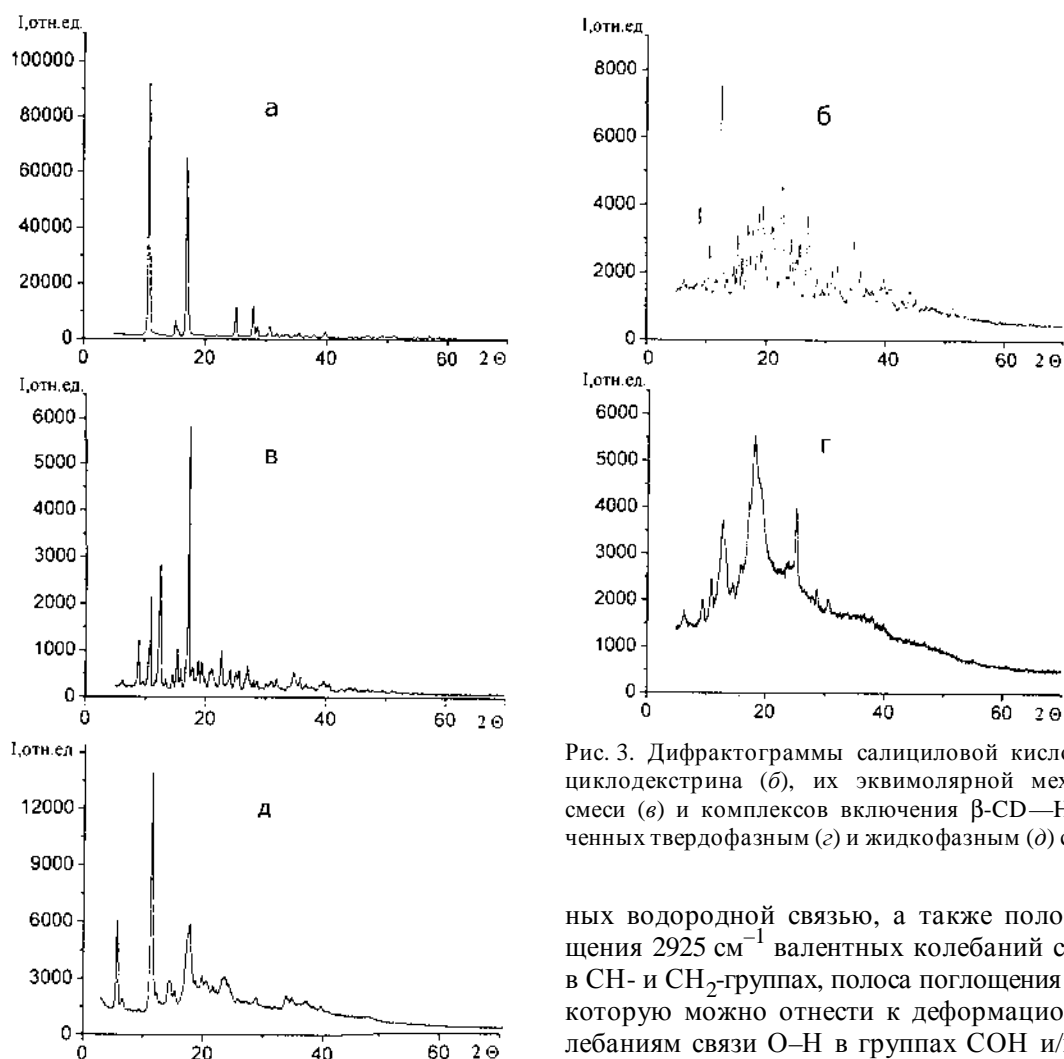


Рис. 3. Дифрактограммы салициловой кислоты (а), β-циклодекстрина (б), их эквимолярной механической смеси (в) и комплексов включения β-CD—HSA, полученных твердофазным (г) и жидкофазным (д) способами.

ких фаз, очевидно, обусловлено способом синтеза комплексов включения β-CD—HSA. Более высокая степень кристалличности комплекса включения, полученного жидкофазным способом, может быть связана также с длительностью синтеза (168 ч по сравнению с 6 ч для твердофазного способа).

В ИК-спектре салициловой кислоты (рис. 4, кривая 1) регистрируется полоса поглощения валентных колебаний связи O—H фенольного гидроксила (3240 см^{-1}), полосы поглощения валентных — в виде плеча (3050 см^{-1}) и деформационных (1298 см^{-1}) колебаний связи C—H ароматического кольца, полоса поглощения связи C=O с двумя максимумами ($1675, 1664\text{ см}^{-1}$) и полосы поглощения связи C=C бензольного кольца ($1611, 1578, 1480, 1466\text{ см}^{-1}$) [9]. В ИК-спектре β-CD (рис. 4, кривая 2) регистрируется широкая полоса поглощения с максимумом при 3325 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями гидроксильных групп, связан-

ных водородной связью, а также полоса поглощения 2925 см^{-1} валентных колебаний связи C—H в CH- и CH₂-группах, полоса поглощения 1647 см^{-1} , которую можно отнести к деформационным колебаниям связи O—H в группах CON и/или в молекулах воды, и полосы поглощения $1424, 1364, 1335\text{ см}^{-1}$, принадлежащие деформационным колебаниям связи C—H в CH₂OH- и CHOH-группах [10—12].

В ИК-спектрах комплексов включения (рис. 4, кривые 4, 5) появляются полосы поглощения связи C=C ароматического кольца HSA ($1611\text{--}1612, 1582$ и $1484\text{--}1486\text{ см}^{-1}$), которых нет в ИК-спектре эквимолярной смеси (рис. 4, кривая 3). Это, по-видимому, вызвано ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями ароматического кольца HSA с внутренней гидрофобной полостью β-CD [13].

Учитывая размеры молекул салициловой кислоты и β-циклодекстрина, образование аксиальных комплексов включения типа "хозяин—гость" возможно только через более широкий край молекулы β-CD, причем в гидрофобную полость погружается ароматическое ядро HSA, а ее карбоксильная группа размещается в плоскости верхнего края молекулы β-циклодекстрина. Таким обра-

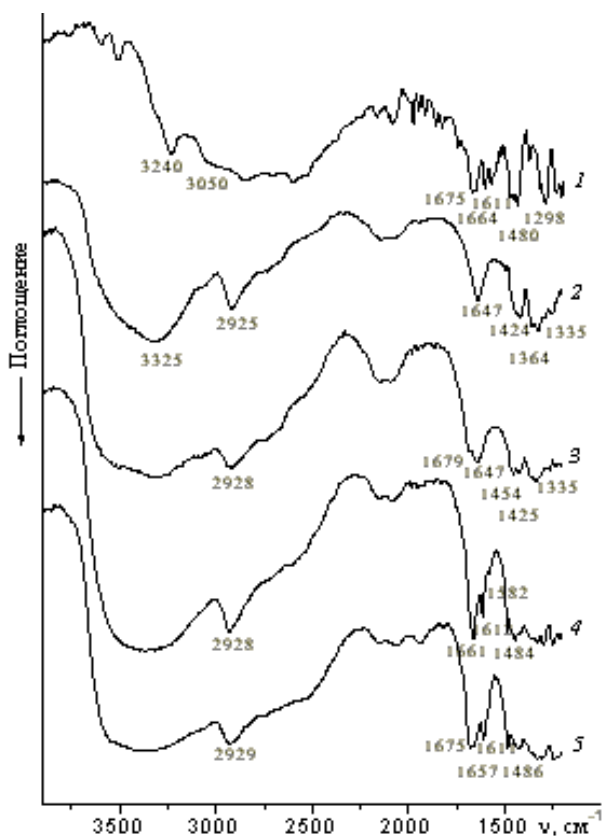
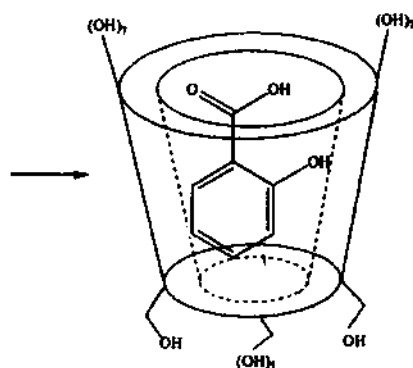
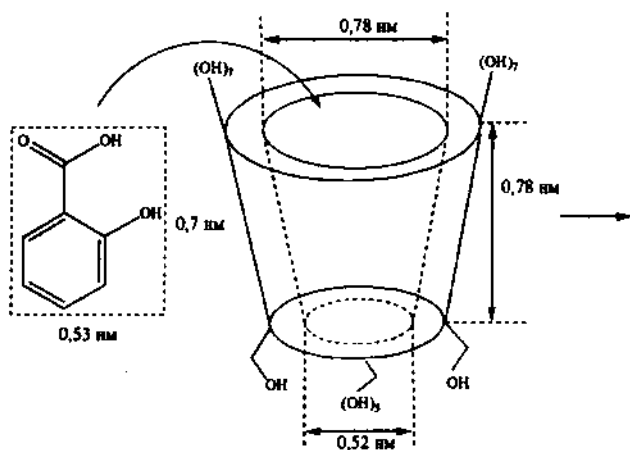


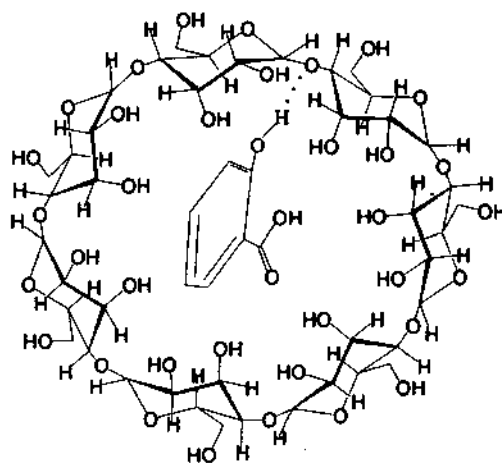
Рис. 4. ИК-спектры салициловой кислоты (1), β -циклодекстрина (2), их эквимольной смеси (3) и комплексов включения β -CD—HSA, полученных твердофазным (4) и жидкофазным (5) способами.

зом, образующийся комплекс включения β -CD—HSA имеет строение "хвост вперед" (схема ниже).

Стабилизация молекулы-"гостя" в полости β -циклодекстрина может происходить также за счет слабой водородной связи между функциональными группами "гостя" и "хозяина" [14]. В слу-



чае салициловой кислоты возможно образование водородной связи с участием карбонильной группы HSA и спиртовой группы β -CD [15] или гидроксильной группы ароматического кольца HSA с гликозидным атомом кислорода β -CD [13]. В ИК-спектре комплексов включения β -CD—HSA (рис. 4, кривые 4, 5) интенсивность полосы поглощения ν (C=O) карбоксильной группы молекулы салициловой кислоты существенно увеличивается по сравнению с эквимольной смесью β -CD и HSA (рис. 4, кривая 3), однако она практически не смещается в низкочастотную область. Это однозначно свидетельствует о вхождении молекулы HSA в полость β -CD и отсутствии водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода гидроксильной группы β -циклодекстрина. Вместе с тем в ИК-спектре комплексов включения (рис. 4, кривые 4, 5) полоса поглощения связи O—H фенольного гидроксила (3240 см^{-1}) не проявляется, что обусловлено, по-видимому, ее уширением, смещением в низкочастотную область и попаданием в область поглощения валентных колебаний связи C—H β -циклодекстрина в результате образования водородной связи с гликозидным атомом кислорода β -CD [13]:



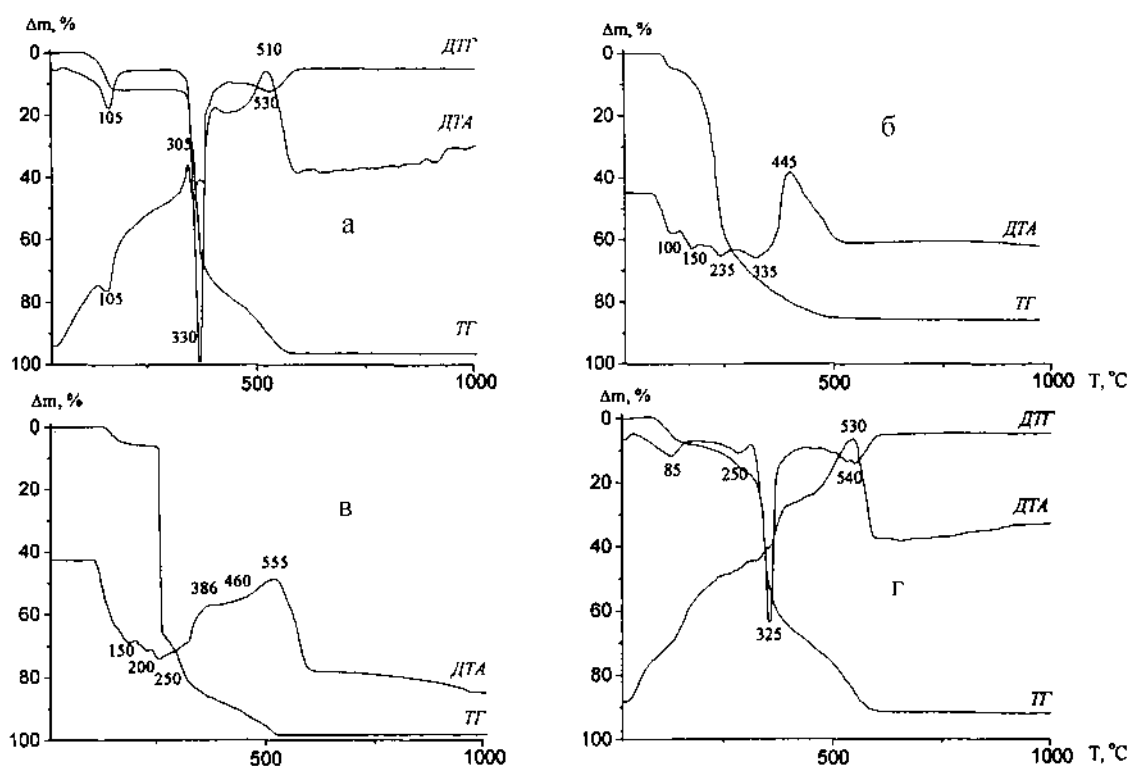


Рис. 5. Термограммы β -циклодекстрина (а), салициловой кислоты (б) и комплексов включения β -CD—HSA, полученных жидкофазным (в) и твердофазным (г) способами.

Отличия полосы поглощения связи ν ($C=O$) в ИК-спектрах комплексов включения (рис. 4, кривые 4, 5), связаны, по-видимому, с наличием примесей β -CD и HSA в комплексе, полученном растиранием эквимольной механической смеси (рис. 4, кривая 3).

На рис. 5 приведены термограммы β -циклодекстрина, салициловой кислоты, а также комплексов включения β -CD—HSA, синтезированных жидкофазным и твердофазным способами. На термограмме β -CD присутствуют два эндоэффекта (105 и 330 °C) и один экзоэффект при 510 °C, сопровождающиеся потерей массы на кривых ТГ и ДТГ. Низкотемпературный эндоэффект относится к удалению молекул воды, находящихся в полости β -CD. Два другие термоэффекта соответствуют деструкции спиртовых групп и разрушению глюкопиранозных звеньев β -CD. Термодеструкция салициловой кислоты сопровождается четырьмя эндоэффектами (100, 150, 235 и 335 °C) и интенсивным экзоэффектом при 445 °C. В комплексе включения, полученном твердофазным способом, присутствуют примеси β -CD (эндоэффект с максимумом при 325 °C) и HSA, поэтому характер его термодеструкции менее четкий, чем для комплекса, синтезированного в растворе. Дест-

рукция комплекса включения, полученного жидкофазным способом, происходит, как и в случае салициловой кислоты, в несколько этапов, однако все эндотермические (150, 200, 250, 300—335 °C) и экзотермический (555 °C) термоэффекты сдвинуты на 50—110 °C в высокотемпературную область. Повышение термостабильности комплексов включения типа "хозяин—гость" по сравнению с молекулой-"гостем" может служить косвенным доказательством отсутствия сильных специфических взаимодействий (водородных связей) между взаимодействующими молекулами [16—18]. Таким образом, при взаимодействии салициловой кислоты с β -циклодекстрином происходит образование комплексов включения типа "хозяин—гость" состава 1:1 за счет дисперсионного притяжения ароматического кольца HSA к внутренней полости молекулы β -CD. Стабилизация внутри торообразной молекулы β -циклодекстрина достигается также благодаря образованию слабых водородных связей между фенильным гидроксилом салициловой кислоты и гликозидным атомом кислорода молекулы β -циклодекстрина. В результате капсулирования салициловой кислоты происходит изменение ее кристаллической структуры и термостабильности.

РЕЗЮМЕ. Синтезовано комплекси включення типу "господар-гість", які утворюються між β -циклодекстрином та саліциловою кислотою, що є нестероїдним лікарським препаратом з широким спектром протизапальної дії. За допомогою ІЧ- та УФ-спектроскопії, рентгенофазового та термогравіметричного аналізу доказано, що аксиальні комплекси "хвіст вперед" складу 1:1 утворюються шляхом дисперсійних взаємодій внутрішньої гідрофобної порожнини молекули β -циклодекстрина з ароматичним ядром саліцилової кислоти. Стабілізація саліцилової кислоти досягається у результаті розміщення її карбоксильної групи в площині верхнього краю молекули β -циклодекстрина, а також шляхом слабого водневого зв'язку між фенільним гідроксилом та глікозидним атомом кисню. В результаті капсулювання саліцилової кислоти відбувається зміна її кристалічної структури і термостабільності.

SUMMARY. The inclusion complexes of the "host-guest" type between β -cyclodextrin and nonsteroid antiphlogistic drug (salicylic acid) have been synthesized. It was proved the formation of axial "tail first" complexes of 1:1 composition through dispersion interactions of inner hydrophobic cavity of β -cyclodextrin and aromatic ring of salicylic acid using IR spectroscopy, spectrophotometry, X-ray diffraction and thermogravimetric analysis with programmed heating. Stabilization of salicylic acid is accounted for by the location of carboxylic group in a plane of the upper edge of β -cyclodextrin molecule and the occurrence of weak hydrogen bond between phenolic hydroxyl and glycosidic oxygen atom. The crystalline structure and thermal stability of salicylic acid are changed as a result of its encapsulation.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. -М.: Изд-во "Новая волна", 2000.
2. *Belyakova L.A., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu.,*

- Khora O.V.* // Ads. Sci. Techn. -2005. -**23**, № 9. -P. 703—719.
3. *Hedges A.R.* // Chem. Rev. -1998. -**98**, № 5. -P. 2035—2044.
4. *Uekama K., Hirayama F., Irie T.* // Ibid. -1998. -**98**, № 5. -P. 2045—2078.
5. *Rao C.N.R.* Ultra-violet and Visible Spectroscopy Chemical Applications. -London: Butterworths, 1961.
6. *Brand J.C.D., Eglinton G.* Applications of Spectroscopy to Organic Chemistry. - London: Oldbourne Press, 1965.
7. *Fernandes C.M., Vieira M.T., Veiga F.J.B.* // Eur. J. Pharm. Sci. -2002. -**15**. -P. 79—88.
8. *Calabro M.L., Tommasini S., Donato P. et al.* // J. Pharm. Biomed. Analysis. -2004. -**35**. -P. 365—377.
9. *Харитонов Ю.А., Туїєбахова З.К.* // Докл. АН СССР. -1989. -**307**, № 6. -С. 1423—1428.
10. *Chemical Applications of Spectroscopy* / Ed. by W. West. -New York; London: Interscience, 1956.
11. *Phan T.N.T., Bacquet M., Laureyns J., Morcellet M.* // Phys. Chem. Chem. Phys. -1999. -**1**. -P. 5189—5195.
12. *Gao Z.-W., Zhao X.-P.* // J. Colloid Interface Sci. -2005. -**289**. -P. 56—62.
13. *Huang M.-J., Watts J.D., Bodor N.* // Int. J. Quant. Chem. -1997. -**65**. -P. 1135—1152.
14. *Netto-Ferreira J.C., Ilharco L.M., Garcia A.R., Vieira Ferreira L.F.* // Langmuir. -2000. -**16**, № 26. -P. 10392—10397.
15. *Хора О.В., Ляшенко Д.Ю., Бєлякова Л.О.* // Зб. наук. праць десятої наук. конф. "Львівські хімічні читання – 2005". -Львів: Видавничий центр Львів. націон. ун-ту ім. Івана Франка, 2005. -О36.
16. *Mura P., Zerrouk N., Faucci M.T. et al.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. -2002. -**54**. - P. 181—191.
17. *Haiyun D., Jianbin C., Guomei Z. et al.* // Spectrochim. Acta A. -2003. -**59**. -P. 3421—3423.
18. *Wen X., Tan F., Jing Z., Liu Z.* // J. Pharm. Biomed. Analysis. -2004. -**34**. P. 517—523.

Институт химии поверхности НАН Украины, Киев

Поступила 22.12.2006

УДК 541.128.3 + 542.943.7

В.Я. Забуга, Г.Г. Цапук, В.К. Яцимирський, А.В. Романівська, Т.Г. Вербецька

КАТАЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ОКСИДІВ МІДІ В РЕАКЦІЇ ОКИСНЕННЯ САЖІ

Досліджено окиснення сажі киснем повітря у присутності оксидів міді при атмосферному тиску у діапазоні температур 633—703 К. Визначено константи швидкості каталітичного процесу. Знайдено оптимальний діапазон значень вмісту каталізатора в зразку, за межами якого похибки константи швидкості значно зростають. Одержано порівняльні характеристики активності оксидів міді і марганцю.

Визначення активності гетерогенних каталізаторів у реакціях вуглецю з газами наштовхується на ряд об'єктивних труднощів, пов'язаних з малою рухливістю молекул як каталізатора, так і

© В.Я. Забуга, Г.Г. Цапук, В.К. Яцимирський, А.В. Романівська, Т.Г. Вербецька, 2007