

В. В. Осташко, С. В. Рябов, член-кореспондент НАН України
Ю. Ю. Керча, С. В. Лаптії, В. І. Штомпель, А. І. Кисіль,
З. В. Войтенко

Комплекси включення на основі β -циклодекстрину та гетероциклічних сполук — перспективні супрамолекулярні системи

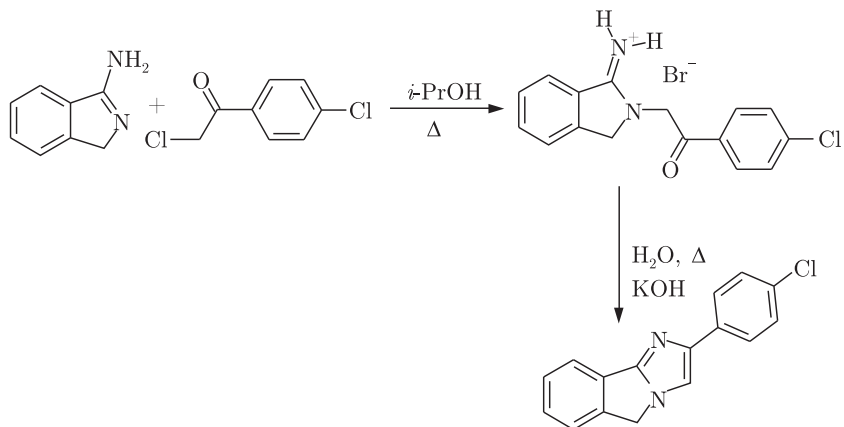
Розроблено комплекси включення на основі циклодекстрину та ряду гетероциклічних сполук. На прикладі комплексу β -ЦД — 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндол методами ІЧ, УФ спектроскопії, ДСК (диференційної сканувальної калориметрії) та ширококутового розсіювання рентгенівських променів досліджено їх властивості та структуру.

Циклодекстрини (ЦД) — циклічні олігомери α -D-глюкози, які утворюються внаслідок дії ферментів на крохмаль. Вперше циклодекстрини були відкриті Ф. Шардінгером в 1908 р. дією ензиму *Bacillus macerans* амілази на крохмаль. Ф. Шардінгер сформулював перше визначення для цього класу сполук: циклічні невідновлювані олігосахариди, які складаються із залишків D-глюкози. ЦД можуть містити від шести до тринадцяти глюкозних фрагментів, але найбільш використовуваними є α -ЦД (циклогексаамілоза або цикломальтогексоза), β -ЦД (циклогептаамілоза або цикломальтогептоза) та γ -ЦД (циклооктаамілоза, цикломальтооктоза) — які містять 6, 7 та 8 глюкопіранозних фрагментів відповідно. ЦД з кількістю меншою, ніж шість глюкозних залишків, не можуть існувати через стеричні фактори [1–3].

Циклодекстрини утворюють різноманітні супрамолекулярні структури, в тому числі й комплекси включення типу гість-господар з різними органічними сполуками, які за розміром та формою комплементарні їх внутрішній порожнині. Своє застосування ЦД знайшли і у фармацевтичній галузі [4–6], як комплексотвірні агенти, що покращують розчинність у воді погано розчинних лікарських препаратів, підвищують їх біологічну доступність і стабільність.

Метою даної роботи було отримати і дослідити комплекси включення на основі β -циклодекстрину і гетероциклічних сполук, які мають потенційну біологічну активність (рис. 1). Похідні ізоіндолу, зокрема імідазоізоіндоли, відомі своїми практично важливими властивостями, в тому числі як лікарські засоби. Створені комплекси включення можуть бути цікавими для фармацевтичної області як активні компоненти лікувальних препаратів і систем з контрольованим виходом ліків.

Синтез однієї із досліджуваних сполук з структурною формулою наведений нижче на схемі. Найбільш привабливим об'єктом для вивчення комплексу включення завдяки своїй структурі є, на нашу думку, 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндол (**I**):



Комплекс включення цієї сполуки з β -ЦД досліджувався різними методами. На рис. 2 порівнюються ІЧ-спектри механічної суміші сполуки (1) з β -ЦД (1 : 1) зі спектром комплексу включення складу 1 : 1. Тут наведено і спектри вихідних сполук. Так, ІЧ-спектр вихідної сполуки — *n*-хлорофеніл-5H-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу характеризується (спектр 1) смугами поглинання в області 3000–3150 cm^{-1} , які викликані валентними коливаннями ароматичних С–Н. Ряд смуг поглинання в області 1430–1600 cm^{-1} (інтенсивні смуги з $\nu = 1468$ й 1547 cm^{-1}) відносяться до валентних коливань зв'язків С–С й С–N у ароматичних та гетероциклічних фрагментах. Відомо, що для гетероароматичних циклів характерними є сильні смуги поглинання в області 700–900 cm^{-1} , які відповідають позаплощинним деформаційним коливанням С–Н ароматичного фрагмента та позаплощинним деформаційним коливанням

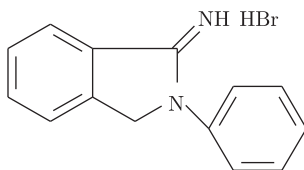


Рис. 1. 2-Фенілізоіндолін-1-імініум бромід

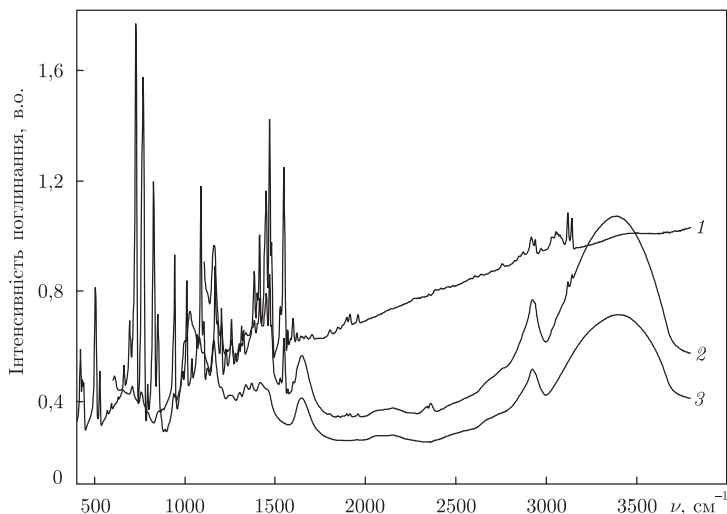


Рис. 2. ІЧ-спектр *n*-хлорофеніл-5H-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу (1), β -ЦД (2) та їх комплексу включення (3)

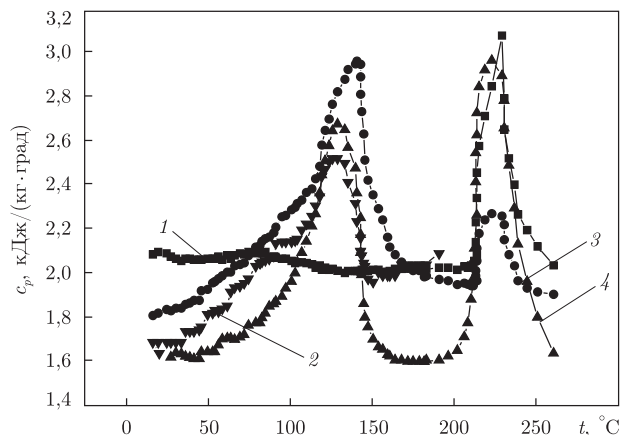


Рис. 3. Термічні характеристики вихідних речовин, механічної суміші та комплексу включення на основі гетероциклу і циклодекстрину: 1 – *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндол; 2 – β -циклодекстрин; 3 – механічна суміш β -циклодекстрину та *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу; 4 – комплекс включення β -циклодекстрину та *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу

гетероароматичних циклів. До таких коливань можна віднести сильні смуги поглинання з 727, 767 і 825 cm^{-1} . Одну з них можна віднести до коливань C–Cl. Відомо, що спектр β -ЦД характеризується смугами поглинання з $\nu = 3390 \text{ cm}^{-1}$ (νOH) і рядом смуг поглинання в області 1000–1250 cm^{-1} , які належать до коливань глікозидного містка та глікозидного кільця β -ЦД (спектр 2). Спектри 3 й 4 характеризують механічну суміш і комплекс включення відповідно. При порівнянні останніх можна зробити висновок, що спектри не відрізняються між собою, в них присутні як смуги поглинання, характерні для β -ЦД, так і для *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу. Слід відзначити, що співвідношення інтенсивностей смуг поглинання в спектрах 3 й 4 однакове.

Термічні характеристики комплексу включення. Основні докази реального утворення комплексу включення дають термічні методи дослідження праці [7]. В даному випадку порівнюють термічну поведінку вихідних речовин (β -ЦД і гетероциклу), механічної суміші цих речовин і комплексу включення, отриманого за стандартними методиками. При цьому, як доказ утворення комплексу, включення є різницею в термічній поведінці механічної суміші та комплексу включення, а саме, зникнення піка плавлення кристалічного гетероциклу в комплексі порівняно з механічною сумішшю.

На рис. 3 наведено дані ДСК. Відомо [8], що циклодекстрини мають у своєму складі різну кількість води (від 12 до 14% за масою) залежно від процедури їх отримання і умов зберігання. Для β -ЦД, який ми використовували, ендоефект, зв'язаний з дегідратацією, проявляється при 130 $^{\circ}\text{C}$. Температура плавлення гетероциклу становить 225 $^{\circ}\text{C}$. У механічній суміші фіксуються обидва піки. Для комплексу включення характерний тільки ендоефект з $t = 139 \text{ }^{\circ}\text{C}$, який характеризує температуру розкладу комплексу включення (крива 4).

Рентгеноструктурні дослідження комплексу включення методом широкутової рентгенографії (WAXS). Дослідження структури β -ЦД, *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу, їх механічної суміші (МС), а також отриманого на їх основі комплексу включення (КВ) здійснювали методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів (WAXS method). При аналізі ширококутових рентгенівських дифрактограм вихідних компонентів (β -ЦД та *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу) їх механічної суміші та комплексу включення видно (рис. 4), що всі зразки характеризуються аморфнокристаліч-

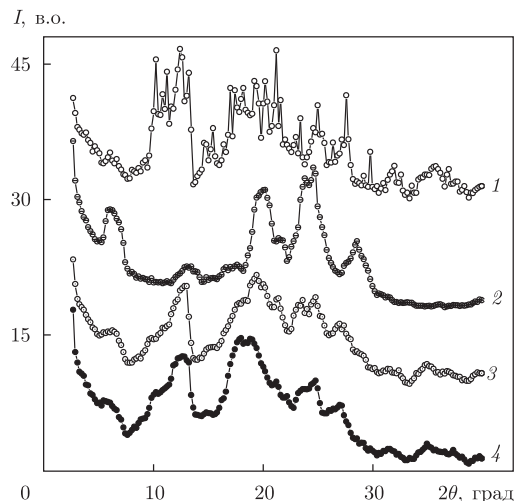


Рис. 4. Дані отримано методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів для зразків: 1 — β -ЦД; 2 — *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндол; 3 — механічна суміш β -ЦД і *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу; 4 — комплекс включення β -ЦД і *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу

ною структурою з різною величиною відносного ступеня кристалічності ($X_{кр}$): $\sim 82\%$ для β -ЦД, $\sim 55\%$ для *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу та ~ 57 й 60% для МС й КВ відповідно. Таким чином, найбільш досконалу кристалічну структуру має β -ЦД. На це вказує і поява на дифрактограмі цього олігомеру глюкози трьох основних мультиплетних дифракційних максимумів, два з яких є розкритими і при цьому знаходяться в інтервалі кутів розсіювання (2θ) $9,45\text{--}14,22^\circ$ і $14,22\text{--}33,33^\circ$, а третій мультиплетний максимум не розкритий — в області 2θ від $33,33^\circ$ до $38,68^\circ$. Структура кристалітів *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу менш досконала (у порівнянні з β -ЦД), але вони мають достатньо високий рівень впорядкованості. На це вказує поява ряду основних по інтенсивності дифракційних максимумів різного типу (синглетних або мультиплетних), кутове положення ($2\theta_m$) яких — $6,01^\circ$, $12,89^\circ$, $19,95^\circ$, $24,15^\circ$ й $28,55^\circ$. Більше значення кутової напівширини дифракційних максимумів (ширини максимуму на половині його висоти, радіани) *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу, ніж максимумів на дифрактограмі β -ЦД, вказує на менший ефективний розмір його кристалітів.

При зіставленні ширококутової рентгенівської дифрактограми МС з дифрактограмами вихідних компонентів (β -ЦД і *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу) звертає на себе увагу той факт, що на ній присутні мультиплетні дифракційні максимуми β -ЦД: в області 2θ від $9,45^\circ$ до $14,22^\circ$, співвідношення інтенсивностей яких значно відрізняється від наявного на дифрактограмі β -ЦД, а також частково розкритий мультиплетний максимум при 2θ від $33,33^\circ$ до $38,68^\circ$, на відміну від присутнього на дифрактограмі β -ЦД. На дифрактограмі МС проявляються і основні дифракційні максимуми, які характеризують кристалічну структуру *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу, при цьому їх кутове положення і співвідношення інтенсивностей не відрізняються від максимумів на дифрактограмі цієї сполуки в нативному стані. Має місце поява на дифрактограмі МС і дифракційного максимуму при $2\theta_m \approx 6,01^\circ$, а також максимумів при $2\theta_m \approx 19,95^\circ$, $24,15^\circ$ й $28,55^\circ$, які зміщені в область $2\theta_m \approx 19,19^\circ$ і $27,3^\circ$, а мультиплет при $2\theta_m \approx 24,15^\circ$ є більш чітким зі збільшенням кутової напівширини складових його синглетних максимумів. Відмінності дифракційної картини МС від дифрактограм вихідних компонентів можуть вказувати на виникнення

інтермолекулярних взаємодій між гідроксильними групами β -ЦД і молекулою *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу.

З аналізу отриманих даних (при зіставленні дифрактограм МС і КВ) видно, що на рентгенівській дифрактограмі КВ спостерігається значне зміщення в область менших кутів розсіювання і зменшення кутової напівширини мультиплетного максимуму до $2\theta_m \approx 18,42^\circ$, у порівнянні з мультиплетним максимумом МС при $2\theta_m \approx 19,19^\circ$. Це свідчить про більш низький ступінь впорядкованості *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу в порожнині β -ЦД і утворенні нової кристалічної структури для КВ з відносно високим рівнем кристалічності.

Отже, дані ширококутової рентгенівської дифракції по дослідженню аморфнокристалічної структури β -ЦД й *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу, а також отриманих на їх основі МС й КВ показали відмінність характеру взаємодій між вихідними компонентами при їх механічному змішуванні в порівнянні з комплексом включення.

Результати УФ-спектроскопічних досліджень підтверджують утворення комплексу включення. Так, в електронному спектрі *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу в спирті спостерігається сильна смуга поглинання при 306 нм, в той час як у неполярному розчиннику — гексані, поряд з цією смугою, є ще ряд смуг меншої інтенсивності при 275, 295 й 315 нм. При приготуванні комплексу включення у системі спирт — вода — β -ЦД спочатку спектр *n*-хлорофеніл-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу не відрізняється від такого у спирті, але після трьох діб його витримання в спектрі з'являється ряд смуг, наприклад, при 275 і 295 нм, характерних для неполярного оточення (вони схожі на спектр цього гетероциклу в гексані). Це є опосередкованим доказом утворення комплексу, тому що порожнина циклодекстрину має неполярний (гідрофобний) характер й "імітує" оточення субстрату в гексані.

Таким чином, отримано новий комплекс включення на основі β -циклодекстрину та біологічно активної гетероциклічної сполуки — 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу і методами ІЧ та УФ спектроскопії, ДСК, ширококутовим розсіюванням рентгенівських променів (WAXS) схарактеризовано його властивості. Нами проводяться подальші дослідження по розробці та ідентифікації характеристики нових КВ на основі різних молекул "гостей" і похідних циклодекстринів перспективних для фармацевтичної галузі.

Експериментальна частина. *Синтез (2-фенілізоіндолін-1-імініум броміду)*. Розчиняють 19,6 г (0,1 моль) *o*-бромметилбензонітрилу в 40 мл ізопропанолу, в отриманий розчин доливають 9,3 г (0,1 моль) аніліну і кип'ятять 30 хв. Охолоджують і фільтрують осад, промивають ізопропанолом. $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6) 5,14 (с, 2Н, CH_2); 7,35 (д, 2Н); 7,42–7,55 (м, 3Н); 7,69 (т, 1Н); 7,77–7,83 (м, 2Н); 8,43 (д, 1Н); 9,07 (с, 1Н); 10,15 (с, 1Н).

Синтез 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу. До розчину 11 г (0,047 моль) α -бром-*n*-хлороацетофенону в 30 мл хлороформу додають розчин 6,24 г (0,047 моль) 3-аміноно-1Н-ізоіндолу в 40 мл хлороформу. Перемішують 2 год, потім фільтрують осад. Отриману сполуку кип'ятять у 200 мл води 2 год. Осад фільтрують; сіль оброблюють розчином луку; осад фільтрують і кристалізують із спирту. Вихід 85%. $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO- d_6) 5,07 (с, 2Н, CH_2); 7,32–7,38 (м, 3Н); 7,45 (т, 1Н); 7,56 (д, 1Н); 7,75 (д, 1Н); 7,80 (д, 2Н); 7,87 (с, 1Н). $M = 266,7$ [МН] $^+267$.

Приготування комплексу включення на основі β -ЦД і 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу. До водно-етанольного розчину, якій містив 0,25 г β -ЦД (0,0002 моль), додавали 0,06 г (0,0002 моль) 2-(4-хлорофеніл)-5Н-імідазо[2,1-а]-ізоіндолу в етанолі. Інтенсивно перемішували при кімнатній температурі 24 год. Потім розчин випаровували, а отриманий комплекс сушили протягом 24 год при 60 °С до постійної ваги.

ІЧ спектроскопія. Ідентифікацію синтезованих сполук здійснювали методом ІЧ спектроскопії з використанням спектрофотометра Nicolett 320X (ІЧ з Фур'є перетворювачем) в області частот 4000–400 см⁻¹.

УФ спектроскопія. УФ-спектри записували на спектрофотометрі Shimadzu UV-2401 PC.

Диференційна сканувальна калориметрія (ДСК). Температурну залежність теплоємності зразків вивчали методом диференційної сканувальної калориметрії (в інтервалі 290–525 К) з використанням калориметра конструкції, аналогічної описаній у роботі. Дослідження проводили в квазістаціонарному режимі зі швидкістю нагріву калориметричного блока (2 ± 0,1) град/хв.

Ширококутове розсіювання рентгенівських променів. Характер просторового положення фрагментів вихідних речовин та у комплексі включення вивчали методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів з використанням рентгенівського дифрактометра ДРОН-4–07. Дослідження проводили в CuK_α-випромінюванні, монохроматизованому Ni-фільтром, методом Дебая–Шерера (на “проходження” первинного пучка випромінювання через досліджуваний зразок) при температурі (22 ± 2) °С. Процедуру внесення колімаційної поправки в нормовані профілі інтенсивності (приведення їх до точкової колімації) здійснювали методом Шмідта.

1. *Szejtli J.* Past, present, and future of cyclodextrin research // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – **76**, No 10. – P. 1825–1845.
2. *Connors A. K.* The stability of Cyclodextrin Complexes in Solution // *Chem. Rev.* – 1997. – **97**. – P. 1325–1357.
3. *Hedges A. R.* Industrial applications of Cyclodextrins // *Ibid.* – 1998. – **98**. – P. 2035. – 2044.
4. *Orgovanyi J. H., Otta K., Poppl L. et al.* Spectrophotometric and thermoanalytical study of cypermethrin/cyclodextrin complexes // *Microchem. J.* – 2005. – **79**. – P. 77–82.
5. *Figueiras A., Ribeiro L., Veiga F. J. B.* Preparation and physicochemical characterization of omeprazole: beta-cyclodextrin inclusion complex in solid state // *J. Incl. Phenom. Chem.* – 2007. – **57**. – P. 173–177.
6. *Rodrigues-Perez A. I., Rodrigues-Tenreiro C., Alvarez-Lorenzo C. et al.* Sertaconazole-HP-βCD-pluronic F127 solid inclusion complexes: characterizatoin and effect on drug solubility // *Ibid.* – 2007. – **57**. – P. 497–501.
7. *Giordano F., Novak C., Moyano J. R.* Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds // *Thermochim. Acta.* – 2001. – **380**. – P. 123–151.
8. *Loftsson T.* Cyclodextrins in Pharmaceutical Formulations // A report prepared for Nordic Industrial Fund. – 1998. – P. 1–35.

*Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України, Київ
Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка*

Надійшло до редакції 12.11.2008

**V. V. Ostashko, S. V. Riabov, Corresponding Member of the NAS of Ukraine
Yu. Yu. Kercha, S. V. Laptiy, V. I. Shtompel', A. I. Kysil, Z. V. Voitenko**

Inclusion complexes based on β-cyclodextrin and heterocyclic substances — promising supramolecular structures

Inclusion complexes on the base of β-cyclodextrin and a number of heterocycles, e. g. 2-(4-chlorophenyl)-5H-imidazo [2,1-a]-isoindole, have been developed, and their properties and structure have been studied by FTIR, UV-spectroscopy, differential scanning calorimetry, and the WAXS method.