

С. В. Рябов, В. В. Бойко, В. І. Бортницький, Т. В. Дмитрієва,  
В. В. Осташко, І. В. Бабич,  
член-кореспондент НАН України Ю. Ю. Керча

## Вплив замісників у $\beta$ -циклодекстрині на стабільність його комплексів включення з феноксатіном

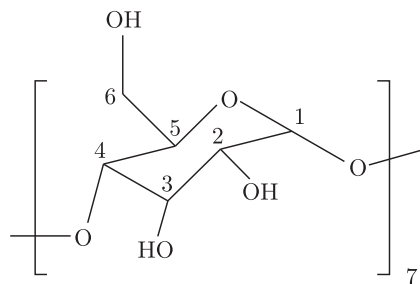
*Методом піролітичної мас-спектрометрії досліджено вплив функціоналізації  $\beta$ -циклодекстрину на стабільність його комплексів включення з феноксатіном (ФКТ). Показано, що в комплексах включення термостабільність ФКТ значно підвищується, цьому сприяє також функціоналізація циклодекстрину.*

Виявлення та кількісне визначення високотоксичних сполук, подібних до діоксину, є нагальною проблемою екологічної безпеки, промисловості, медицини тощо. В публікації [1] методом високоефективної рідинної хроматографії досліджувалась можливість селективного зв'язування структурного аналога діоксину — феноксатіну (ФКТ) — молекулярно-імпринтованим полімером на основі  $\beta$ -циклодекстрину ( $\beta$ -ЦД). Потенційними біологічними маркерами слугують ФКТ та його похідні [2, 3], це свідчить про те, що вивчення комплексів включення з зазначеними сполуками є дуже актуальним.

Нами досліджено вплив замісників у  $\beta$ -ЦД на стабільність його комплексів включення з ФКТ.

Вибір циклодекстринів зумовлений їх здатністю утворювати стійкі комплекси включення типу гість-хазяїн з різними органічними молекулами (або їх фрагментами) [4].

$\beta$ -ЦД — циклічний олігосахарид складається з семи D-глюкопіранозних ланок, з'єднаних 1,4-глюкозидними зв'язками, має таку структурну формулу:

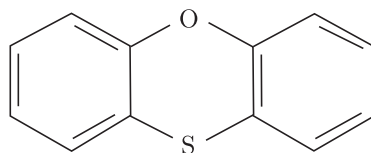


Молекулярна маса мономерного фрагмента ( $C_6H_{10}O_5$ ) становить 162. Молекула  $\beta$ -ЦД містить 21 гідроксильну групу, що розташовані на верхньому (14 OH-груп) та нижньому (7 OH-груп) вінці макроциклу. Наявність гідроксильних груп з різною реакційною здатністю (2-, 3- і 6-положення) в молекулі  $\beta$ -ЦД дозволяє здійснювати їх регіоселективну хімічну модифікацію [5]. Результати вивчення функціоналізованих  $\beta$ -ЦД, в яких частина гідроксилів замінена на (2-гідрокси)пропільні та метильні групи, наведено нижче.

**Експериментальна частина.**  $\beta$ -ЦД — продукт фірми “Fluka”. Перед проведенням експерименту  $\beta$ -ЦД сушили у вакуумі при температурі 100 °С протягом 12 год. (2-Гідро-

кси)пропіл- $\beta$ -ЦД (2-ГП- $\beta$ -ЦД) — продукт фірми “CycloLab R&D Ltd”. Ступінь заміщення  $\sim 3$ . Метильований  $\beta$ -ЦД (метил- $\beta$ -ЦД) — продукт фірми “CycloLab R&D Ltd”. Ступінь заміщення 12.

Феноксатіін (97%, фірма “Aldrich”, ММ 200,26. Т.пл. 60–61 °С. Т.кип. 182 °С) — біла кристалічна речовина із сильним характерним запахом, має таку будову:



Для приготування комплексів включення вихідні речовини розчиняли окремо у водно-спиртових розчинах, потім розчини змішували і витримували 20 год при 60 °С, періодично перемішуючи. Прозорі розчини випаровували і сушили в сушильній шафі дві доби. В результаті отримували білі речовини (які вже не мали характерного запаху ФКТ). Співвідношення компонентів у комплексах становило 1 : 1.

Усі зазначені об'єкти вивчали методом піролітичної мас-спектрометрії (ПМС), який, як відомо, дозволяє оцінити структурні особливості молекулярної будови складних органічних об'єктів за складом продуктів їх деструкції під впливом високих температур [6, 7]. Аналіз проведено на мас-спектрометрі МХ-1321, що забезпечує визначення компонентів газових сумішей в діапазоні масових чисел 1–4000 [8]. Отримані мас-спектри продуктів деструкції порівнювали з мас-спектрами каталогів [9, 10].

**Результати та їх обговорення.** Основні параметри термодеструкції об'єктів дослідження: температури, при яких спостерігається найбільше виділення летких продуктів, загальний іонний струм ( $J$ ) їх виділення та кількість іонних фрагментів, що реєструються в мас-спектрах при даних температурах ілюструє табл. 1. Як видно з цієї таблиці, максимальне виділення летких компонентів при піролізі ФКТ спостерігається при 100 °С з утворенням 75 іонних фрагментів і загальним іонним струмом 300 у.о. У мас-спектрі ФКТ при цій температурі найбільш інтенсивними є іонні фрагменти з  $m/z = 200, 168, 171, 172, 45, 18$  (табл. 2). Леткі фрагменти з  $m/z = 200, 201$  й  $202$  відповідають молекулам ФКТ (ММ 200) з одним (201) та двома (202) атомами водню; леткий — з  $m/z = 168$  можна ідентифікувати, виходячи з структури ФКТ, як дибензофуран, а продукти фрагментів з  $m/z = 171$  і  $m/z = 172$ , можливо, відповідають іонним фрагментам  $C_{11}H_7S$  і  $C_{11}H_8S$

Таблиця 1

Об'єкт дослідження	Т. розклад., °С	$J$ , у. о.	Кількість іонних фрагментів, од.
Феноксатіін	100	300	75
$\beta$ -ЦД	268	145	64
(2-Гідрокси)пропіл- $\beta$ -ЦД	270	90	48
	275	95	Не визн.
Метил- $\beta$ -ЦД	289	143	58
Комплекс:			
$\beta$ -ЦД з ФКТ (1 : 1)	274	188	64
2-ГП- $\beta$ -ЦД з ФКТ (1 : 1)	276	92	Не визн.
	280	89	55
метил- $\beta$ -ЦД з ФКТ (1 : 1)	290	113	62

відповідно. З незначною інтенсивністю виділяються леткі фрагменти з  $m/z = 17, 26, 27, 28, 37, 38, 44, 50, 51, 52$  тощо.

Максимальне виділенням летких продуктів  $\beta$ -ЦД відбувається при температурі  $268^\circ\text{C}$  (див. табл. 1). Функціоналізація  $\beta$ -ЦД призводить до підвищення температури максимуму газовиділення на  $8^\circ\text{C}$  для 2-ГП- $\beta$ -ЦД та на  $19^\circ\text{C}$  для метил- $\beta$ -ЦД. Водночас для 2-ГП- $\beta$ -ЦД показник загального іонного струму зменшується в 1,5 раза зі скороченням на 25% кількості іонних фрагментів. Для метил- $\beta$ -ЦД показник  $J$  залишається на рівні показника  $J$  неметильованого  $\beta$ -ЦД при незначному зменшенні кількості іонних фрагментів, що рееструються в мас-спектрі при температурі максимуму терморозкладання.

Слід зазначити, що в мас-спектрах похідних відсутні леткі фрагменти з  $m/z = 126$  ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 - 2\text{H}_2\text{O}$ ) та  $m/z = 144$  ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$ ) і відбувається зниження питомої інтенсивності виділення всіх іонних фрагментів похідних у порівнянні з нативним  $\beta$ -ЦД (крім іонного фрагмента з  $m/z = 15$  ( $\text{CH}_3^-$ ), який є максимальним у мас-спектрі метил- $\beta$ -ЦД) (див. табл. 2). Оскільки функціоналізація  $\beta$ -ЦД відбувається за рахунок заміни частини ОН-груп на (2-гідрокси)пропільні та метильні групи, логічним є зменшення в мас-спектрах похідних  $\beta$ -ЦД більше ніж у 3 рази питомої інтенсивності води ( $m/z = 18$ ) та майже в 4 рази ОН-груп ( $m/z = 17$ ). Питома інтенсивність іонного фрагмента з  $m/z = 60$  ( $\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ) зменшується в 10 разів для 2-ГП- $\beta$ -ЦД та у 38 разів для метил- $\beta$ -ЦД. Виходячи з останнього, можна припустити, що, в першу чергу, заміщуються гідроксильні групи, які знаходяться у 6-положенні молекули  $\beta$ -ЦД.

Таблиця 2

$m/z$	$I \cdot 10^4$ , у. о.						
	ФКТ ( $100^\circ\text{C}$ )	$\beta$ -ЦД ( $268^\circ\text{C}$ ) / комплекс з ФКТ ( $274^\circ\text{C}$ )	$\Delta$ , %	2-ГП- $\beta$ -ЦД ( $270^\circ\text{C}$ ) / комплекс з ФКТ ( $280^\circ\text{C}$ )	$\Delta$ , %	Метил- $\beta$ -ЦД ( $289^\circ\text{C}$ ) / комплекс з ФКТ ( $290^\circ\text{C}$ )	$\Delta$ , %
15	—	2,36 / 5,41	+129,2	1,95 / 3,71	+90,3	10,88 / 7,65	-29,7
17	0,11	6,00 / 5,72	-4,7	1,53 / 3,26	+113,1	1,58 / 1,55	-1,9
18	1,16	22,53 / 22,85	+1,4	6,71 / 14,22	+111,9	6,81 / 7,04	+3,4
27	0,19	1,64 / 2,14	+30,5	1,10 / 2,18	+98,2	1,30 / 1,07	-17,7
28	0,41	2,14 / 6,31	+101,6	2,16 / 4,21	+94,9	3,40 / 2,89	-15,0
29	—	5,20 / 8,54	+64,2	3,16 / 5,43	+71,8	8,67 / 6,12	-29,4
31	—	4,39 / 9,12	+107,7	3,61 / 6,22	+72,3	8,06 / 5,25	-34,9
32	—	0,13 / 2,79	+2046,2	0,92 / 1,63	+77,2	3,77 / 2,99	-20,7
41	—	1,39 / 1,51	+8,6	0,97 / 1,75	+80,4	0,98 / 0,79	-19,4
42	—	1,52 / 1,81	+19,1	1,57 / 2,88	+83,4	0,78 / 0,61	-21,8
43	—	3,77 / 6,67	+76,9	2,69 / 5,18	+92,6	1,90 / 1,51	-20,5
44	0,31	4,10 / 5,76	+40,5	1,94 / 4,28	+120,6	3,57 / 3,18	-10,9
45	1,26	1,43 / 1,46	+2,1	2,94 / 5,16	+75,5	0,10 / 7,53	+7430
57	—	2,57 / 1,31	-49,0	0,47 / 0,94	+100,0	0,31 / 0,26	-16,1
59	—	0,17 / —	—	0,60 / 0,90	+50,0	0,26 / 0,21	-19,2
60	—	4,64 / 1,44	-69,0	0,46 / 0,69	+50,0	0,12 / 0,11	-8,3
73	—	1,94 / 0,50	-74,2	0,27 / 0,40	+48,1	0,11 / 0,14	+27,3
126	—	0,30 / 0,22	-26,7	—	—	—	—
144	—	0,17 / —	—	—	—	—	—
168	7,17	—	—	—	—	—	—
171	5,95	—	—	—	—	—	—
172	1,63	—	—	—	—	—	—
200	12,70	—	—	—	—	—	—

Температура максимального виділення летких продуктів при термодеструкції комплексів  $\beta$ -ЦД з ФКТ майже не змінюється (див. табл. 1). Для комплексу  $\beta$ -ЦД з ФКТ показник  $J$  зростає на 30% у порівнянні з  $\beta$ -ЦД, у той самий час для комплексу 2-ГП- $\beta$ -ЦД з ФКТ цей показник майже не змінюється, а для комплексу метил- $\beta$ -ЦД з ФКТ, навпаки, знижується на 20 %. Набір летких продуктів у мас-спектрі комплексів майже такий самий, як і в мас-спектрах  $\beta$ -ЦД та його похідних, за відсутністю продуктів з  $m/z = 126$  (у комплексах 2-ГП- $\beta$ -ЦД і метил- $\beta$ -ЦД) та з  $m/z = 144$ . Відсутні також іонні фрагменти, що є характерними для ФКТ, а саме леткі – з  $m/z = 200, 168, 171, 172, 201, 202$ . Це може свідчити про міцніші зв'язки між  $\beta$ -ЦД та молекулами ФКТ, які не руйнуються під впливом високої температури.

Слід відзначити різницю у змінах питомої інтенсивності іонних фрагментів у мас-спектрах комплексів з ФКТ у порівнянні з вихідним  $\beta$ -ЦД та його похідними (див. табл. 2). Для комплексу  $\beta$ -ЦД з ФКТ спостерігається збільшення показника  $I$  для летких фрагментів з масовим числом до 45, а для іонного фрагмента з  $m/z = 57$  і більше цей показник, навпаки, знижується. Для комплексу 2-ГП- $\beta$ -ЦД з ФКТ питома інтенсивність всіх летких продуктів збільшується у межах 50–120 у.о., в той самий час як для комплексу метил- $\beta$ -ЦД з ФКТ показник  $I$  в основному знижується за винятком леткого фрагмента з  $m/z = 45$  (можливо,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), інтенсивність якого зростає в 75 разів. Така різниця, очевидно, зумовлена різною природою зв'язків у комплексах між  $\beta$ -ЦД та його похідними з ФКТ.

Таким чином, аналізуючи отримані нами результати, можна зробити висновок, що заміна частини ОН-груп в  $\beta$ -ЦД на (2-гідрокси)пропільні та метильні групи призводить до підвищення термостабільності комплексів включення цих похідних  $\beta$ -ЦД з ФКТ. Більш стійким стосовно до впливу високої температури є комплекс з метил- $\beta$ -ЦД.

1. Asanuma H., Hishiya T., Komiyama M. Efficient Separation of Hydrophobic Molecules by Molecularly Imprinted Cyclodextrin Polymers // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2004. – **50**. – P. 51–55.
2. Oana M., Tintaru A., Gavrilu D. et. al. Spectral Study and Molecular Modeling of the Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodextrin with Some Phenoxathiin Derivatives // J. Phys. Chem. B. – 2002. – **106**. – P. 257–263.
3. Matei L., Nicolae A., Hillebran M. Fluorimetric and molecular mechanics study of the inclusion complex of 2-quinoxaliny-phenoxathiin with  $\beta$ -cyclodextrin // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2007. – **57**. – P. 597–601.
4. Hattori K., Ikeda H. Modification Reactions of Cyclodextrins and the Chemistry of Modified Cyclodextrins // Cyclodextrins and their Complexes / Ed. H. Dodziuk. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – P. 31–64.
5. Рябов С. В. Структурно-химическая модификация полисахаридов и полимерные композиты на их основе: Автореф. дис. . . . д-ра хим. наук. – Киев, 2007. – 37 с.
6. Хмельницький Р. А., Лукашенко И. М., Бродский Е. С. Пиролитическая масс-спектрометрия высокомолекулярных соединений. – Москва: Химия, 1980. – 280 с.
7. Мадорский С. Термическое разложение органических полимеров: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1967. – 328 с.
8. Бойко В. В., Рябов С. В., Кобрин Л. В. и др. Исследование процессов биодеградации сегментированных полиуретанов // Укр. хим. журн. – 2007. – **73**, № 7. – С. 51–60.
9. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1976. – 541 с.
10. Каталог сокращенных масс-спектров. – Новосибирск: Наука, 1981. – 187 с.

**S. V. Riabov, V. V. Boyko, V. I. Bortnitskiy, T. V. Dmitrieva, V. V. Ostashko, I. V. Babych**, Corresponding Member of the NAS of Ukraine **Yu. Yu. Kercha**

**Influence of substituent groups in  $\beta$ -cyclodextrin on the stability of its inclusion complexes with phenoxathiin**

*Applying the pyrolysis mass-spectrometry technique, the influence of functional groups incorporated into  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) molecule on the stability of its inclusion complexes with phenoxathiin is studied. It has been shown that the thermal stability of phenoxathiin in complexes with functionalized  $\beta$ -cyclodextrins is much higher as compared with that of native  $\beta$ -CD.*