

УДК 547.94 +547.458.68+543.429.2

ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО НАНОКОМПЛЕКСА ЦИТАФАТА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**¹Нуркенов О.А., ²Сейлханов Т.М., ¹Фазылов С.Д., ¹Исаева А.Ж.,
³Кабиева С.К., ³Такибаева А.Т.**¹*Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда;*²*Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау,
e-mail: nurkenov_oral@mail.ru;*³*Карагандинский государственный технический университет, Караганда*

В статье приведены данные по изучению и подробно интерпретированы одномерные (^1H и ^{13}C) и двумерные (COSY, HMQC) спектры ЯМР цитафата (О,О-диметил-N-цитизинилфосфат), β -циклодекстрина и их супрамолекулярных комплексов. По изменениям значений химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C цитафата и β -циклодекстрина установлено вхождение субстрата в полость рецептора α -пиридонового фрагментом молекулы с образованием инклюзионного комплекса состава 1:1.

Ключевые слова: цитафат, β -циклодекстрин, спектроскопия ЯМР**NMR SPECTROSCOPIC STUDY OF SUPRAMOLECULAR NANOCOMPLEX CYTAFATUM WITH β -CYCLODEXTRIN****¹Nurkenov O.A., ²Seilkhanov T.M., ¹Fazylov S.D., ¹Issayeva A.Z.,
³Kabieva S.K., ³Takibayeva A.T.**¹*Institute of organic synthesis and coal chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda;*²*Kokshetauskiy state University Sh. Ualikhanov, Kokshetau,
e-mail: nurkenov_oral@mail.ru;*³*Karagandinski state technical University, Karaganda*

The article presents data on studying dimensional (^1H and ^{13}C) and two-dimensional (COSY, HMQC) NMR spectra of cytafat (O,O-dimethyl -N-cytisinilphosphate), β -cyclodextrin and their inclusion complexes were studied and interpreted in detail. The occurrence of substrate in the inner sphere of the receptor by α -pyridone moiety of the molecule to form the inclusion complex of 1:1 was found by a change in the values of ^1H and ^{13}C chemical shifts of cytafat and β -cyclodextrin.

Keywords: cytafatum, β -cyclodextrin, NMR spectroscopy

В настоящее время в связи с интенсивным развитием фармацевтической индустрии разработка новых форм лекарственных средств приобретает огромное значение. Мировые тренды использования лекарственных средств показывают постепенно происходящую замену устаревших препаратов на более эффективные и безопасные лекарственные средства новых поколений. Фарминдустрия сегодня и в будущем большие перспективы связывает с капсулированием лекарственных средств эффективными рецепторами, которые позволяют получать твердые лекарственные формы из жидких, способствуют стабилизации активных веществ к действию света и тепла, увеличивают растворимость препарата, улучшают его биодоступность, маскируют нежелательные запахи и вкус [6]. Капсулирование фармпрепаратов позволяет получать лекарства пролонгированного, программированного и трансдермального воздействия и увеличивает возможность целенаправленного транспорта лекарства в организме непосредственно к месту его

воздействия. В этой связи получение супрамолекулярных нанокапсулированных форм фармацевтически активного цитафата (О,О-диметил-N-цитизинилфосфат) с β -циклодекстрином (β -ЦД) и установление их структуры является актуальной задачей современной химии и медицины.

Цель исследования

ЯМР-спектроскопическое изучение супрамолекулярного наноконкомпекса цитафата с β -циклодекстрином.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C цитафата, β -ЦД и их супрамолекулярного комплекса снимали в ДМСО-d₆ на спектрометре JNN-ECA 400 (400 и 100 МГц на ядрах ^1H и ^{13}C) компании «Jeol» производства Японии. Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного диметилсульфоксида.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из основных методов исследования супрамолекулярных комплексов вклю-

чения в настоящее время является спектроскопия ЯМР [2, 3]. Данный метод был использован нами для изучения лекарственной формы фармацевтически активного цитафата с β -ЦД (рис. 1).

Среди известных в настоящее время для фармпрепаратов капсулирующих рецепторов β -ЦД (рис. 2) [5] отличается рядом замечательных свойств, обусловленных его структурой. β -ЦД является циклическим олигосахаридом, состоящий из семи звеньев D-глюкопиранозы. Молекула β -ЦД имеет форму усеченного конуса, во внутренней гидрофобной связывающей поверхности которого размещены протоны Н-3 и Н-5, а на внешней – Н-2 и Н-4. Важнейшей чертой β -ЦД является способность его к гидрофобному связыванию молекулы гостя в своей полости в водной среде.

Исследование методом спектроскопии ЯМР супрамолекулярных наноконплексов включения цитафата с β -ЦД основано на определении разницы в значениях химических сдвигов ^1H и ^{13}C субстратов и рецептора в свободном состоянии и в составе комплексов в результате межмолекулярного взаимодействия. По величине химсдвигов внутренних или внешних протонов β -ЦД можно выявить образование соответственно внутренних или внешних комплексов. Изменение химических сдвигов ^1H и ^{13}C в спектрах субстрата позволяет определить направление вхождения последнего в полость β -ЦД [1, 4].

Как было отмечено ранее, изучение протонных спектров объектов исследования позволит выявить разницу в значениях химических сдвигов ядер ^1H , и тем самым сделать выводы о существовании комплекса и взаимодействующих атомах его составных частей. Для ПМР спектра

β -ЦД (рис. 3, а) характерно проявление шести групп сигналов в области 3,23–3,32; 3,45–3,60; 4,47–4,49; 4,77–4,78; 5,66; 5,71–5,73 м.д. Наиболее низкопольный дублетный сигнал в диапазоне 5,71–5,73 м.д. с расщеплением 4 Гц принадлежит протону гидроксильной группы при атоме С-2. Также в области слабого поля резонирует протон ОН-группы соседнего атома (ОН-3), находящийся во внутренней полости молекулы β -ЦД ($\delta = 5,66$ м.д., дублет). Дублетный сигнал в области 4,77–4,78 м.д. соответствует протону Н-1. Расположение указанного протона в более слабом поле по сравнению с протонами других СН-групп обусловлено влиянием со стороны атома кислорода. Гидроксильная группа ОН-6 резонирует, расщепляясь на триплет с центром 4,48 м.д. В области сильного поля (3,49–3,60 м.д.) наблюдается накопление сигналов Н-6 а, б метиленовой группы. Высокоинтенсивный сигнал при 3,45 м.д. соответствует протонам Н-3 и Н-5 глюкопиранозного звена. В диапазоне от 3,23 до 3,32 м.д. проявляются метиновые протоны Н-2 и Н-4.

По результатам химические сдвиги ядер ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров цитафата и β -ЦД вне комплекса и в его составе (таблица) можно отметить, что все протоны глюкопиранозного звена β -ЦД в составе комплекса смещаются в сторону более слабого поля по сравнению с аналогичными протонами индивидуального комплексообразователя. Следует отметить, что наибольшая разница в значениях химического сдвига ($\Delta\delta(^1\text{H}) = 0,13\text{--}0,15$ м.д.) свойственна протонам внутренней полости торообразной молекулы Н-3 и Н-5 вследствие взаимодействия указанных протонов с полярным лигандом и образованием внутреннего наноконплекса.

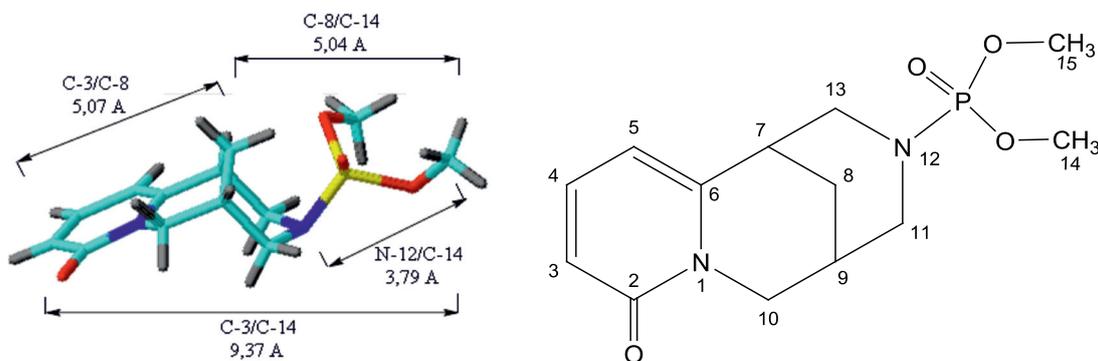
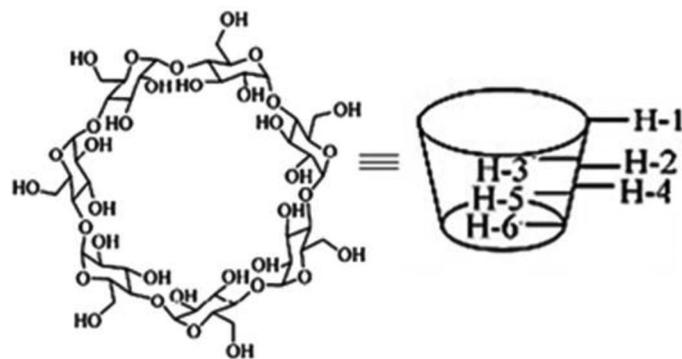


Рис. 1. Структурная формула цитафата

Рис. 2. Структурная формула β -ЦД

Химические сдвиги (м.д.) ядер ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров цитафата и β -ЦД
вне комплекса и в его составе

№	Группа	В свободном состоянии (δ_0)		В составе комплекса (δ)		$\Delta\delta(\delta-\delta_0)$	
		$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\Delta\delta(^1\text{H})$	$\Delta\delta(^{13}\text{C})$
цитафат							
2	$>\text{C}=\text{O}$	–	162,75	–	162,80	–	0,05
3	$=\text{CH}-$	6,19	116,19	6,20	116,18	0,01	– 0,01
4	$=\text{CH}-$	7,31	139,44	7,32	139,52	0,01	0,08
5	$=\text{CH}-$	6,12	104,94	6,13	105,07	0,01	0,13
6	$>\text{C}=\text{}$	–	151,17	–	151,17	–	0
7	$>\text{CH}-$	2,96	34,09	2,93	34,00	– 0,03	– 0,09
8	$-\text{CH}_2-$	1,84	25,16	1,84	25,14	0	– 0,02
9	$>\text{CH}-$	2,34	26,83	2,34	26,79	0	– 0,04
10	$-\text{CH}_2-$	3,70	49,46	3,70	49,48	0	0,02
11	$-\text{CH}_2-$	3,01	51,03	3,02	51,02	0,01	0,01
13	$-\text{CH}_2-$	2,99	52,16	2,99	52,15	0	– 0,01
14	$\text{O}-\text{CH}_2$	3,29	52,71	3,28	52,75	– 0,01	0,04
15	$\text{O}-\text{CH}_2$	3,17	52,54	3,16	52,57	– 0,01	0,03
β -циклодекстрин							
1	$>\text{CH}-$	4,77	102,43	4,79	102,49	0,02	0,06
2	$>\text{CH}-$	3,27	72,87	3,28	72,97	0,01	0,10
3	$>\text{CH}-$	3,45	73,54	3,60	73,60	0,15	0,06
4	$>\text{CH}-$	3,30	82,00	3,34	82,11	0,04	0,11
5	$>\text{CH}-$	3,45	72,52	3,58	72,59	0,13	0,07
6	$-\text{CH}_2-$	3,57	60,40	3,62	60,50	0,05	0,10

В области слабого поля ПМР спектра цитафата (рис. 3, б) отмечено проявление сигналов метиновых групп α -пиридинового ядра: $\delta(\text{H-5}) = 6,11\text{--}6,13$ м.д., дублет; $\delta(\text{H-3}) = 6,18\text{--}6,20$ м.д., дублет; $\delta(\text{H-4}) = 7,30\text{--}7,33$ м.д., триплет. Ввиду несимметричности протонов при атоме C-10, наблюдаются сигналы аксиального и экваториального атомов в области 3,63–3,84 м.д., причем сигнал H_a смещен в более сильное поле. Высокоинтенсивные сигналы при 3,14–3,29 м.д. являются следствием резонирования неэквивалентных протонов метокси-групп у атома фосфора.

Четыре протона метиленовых групп, связанных с NH-группой, и метиновая группа при атоме C-7 дают сигналы в диапазоне от 2,93 до 3,02 м.д., расщепляясь под влиянием соседних атомов на триплеты и мультиплет соответственно. Сигналы сильнопольной части спектра ($\delta = 1,84$ м.д., $\delta = 2,34$ м.д.) соответствуют протонам H-8 и H-9.

Анализ спектров DEPT и ^{13}C (таблица), а также двумерных спектров COSY ($^1\text{H}-^1\text{H}$) и HMQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) (рис. 4) подтвердил наличие корреляций, свойственных структуре молекулы цитафата.

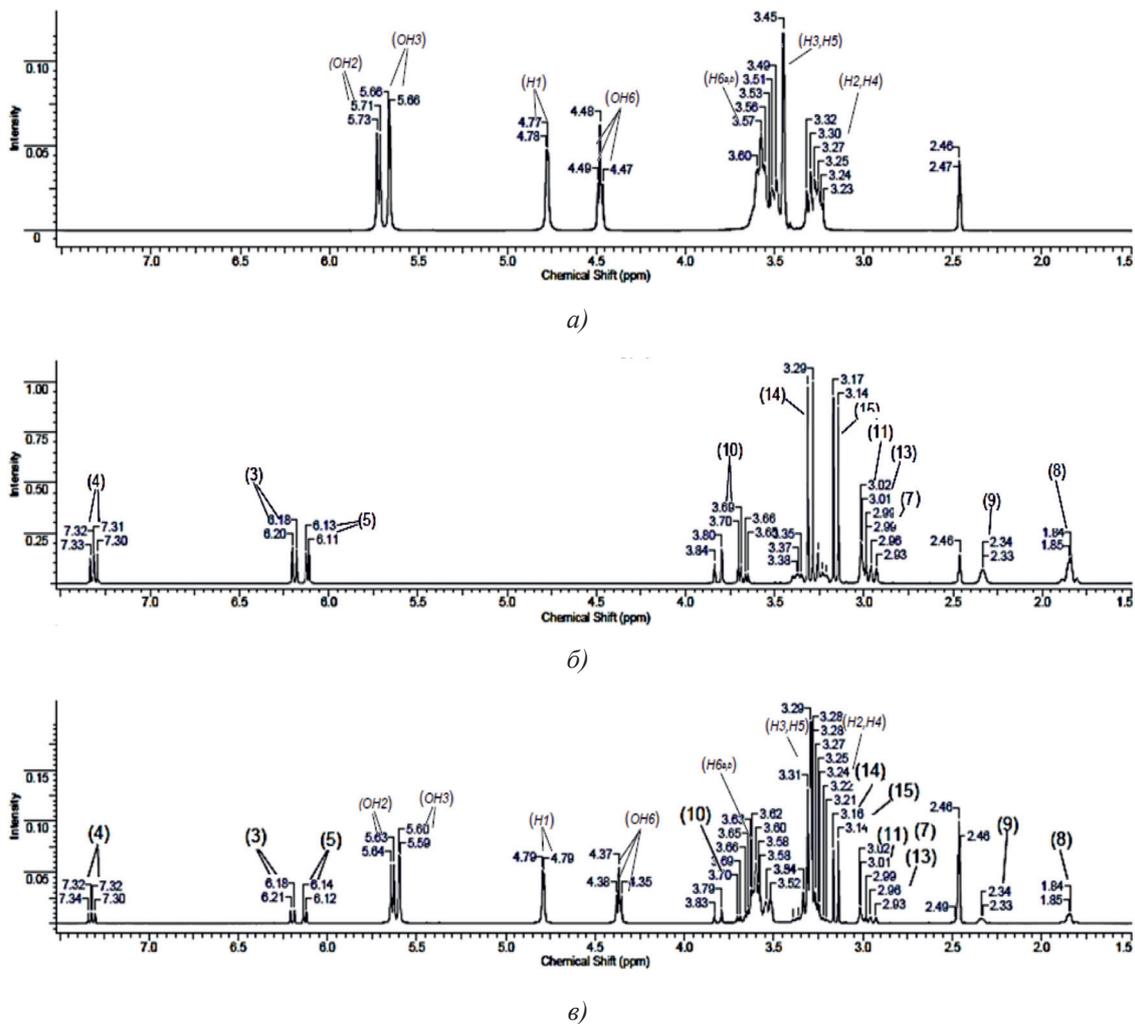


Рис. 3. ЯМР ^1H спектры β -ЦД (а), цитафата (б) и их комплекса включения (в)

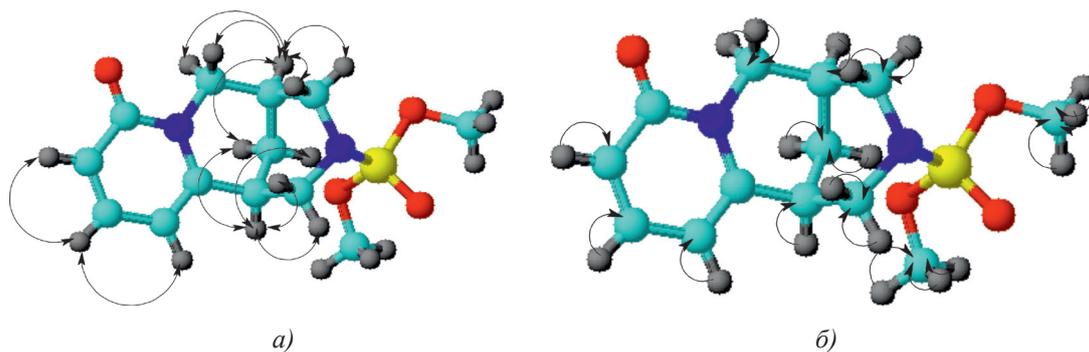


Рис. 4. Корреляции COSY (а) и HMQC (б) в молекуле цитафата

По данным таблицы видно, что происходит смещение сигналов Н-3, Н-4, Н-5 и Н-7 молекулы субстрата при комплексообразовании в результате взаимодействия протонов β -ЦД. Аналогичная картина наблюдается и для атомов углерода β -пиридинового кольца. Учитывая

эти результаты ЯМР-исследования, а также данные о размерах молекул цитафата и β -ЦД (рис. 1, 2), можно предположить о вхождении субстрата в полость рецептора α -пиридиновым фрагментом молекулы с образованием инклюзионного комплекса состава 1:1 (рис. 5).

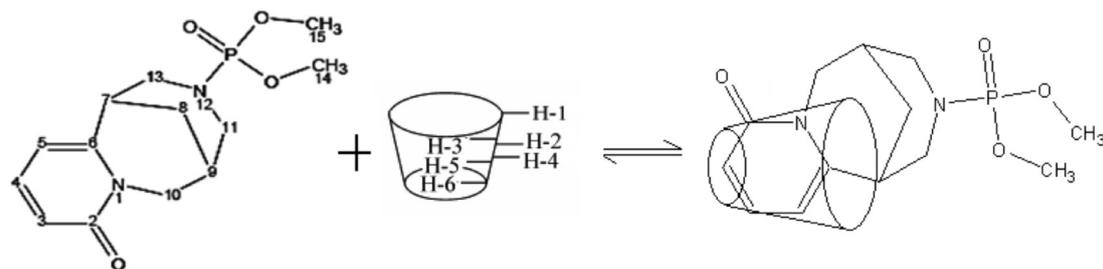


Рис. 5. Схематическое представление комплексообразования цитафата с β -ЦД

Выводы

Изучены и подробно интерпретированы одномерные (^1H и ^{13}C) и двумерные (COSY, HMQC) спектры ЯМР цитафата (О,О-диметил-N-цитизинилфосфат), β -циклодекстрина и их супрамолекулярных комплексов. По изменениям значений химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C цитафата и β -циклодекстрина установлено вхождение субстрата в полость рецептора α -пиридоновым фрагментом молекулы с образованием инклюзионного комплекса состава 1:1.

Список литературы

1. Kemelbekov U., Saipov A., Abdildanova A., Ospanov I., Luo Y., Guskov W., Saenger W., Imachova Sh., Nasyrova S., Pichkhadze G. Structure and pharmacological studies of the

anaesthetic 1-(3-n-butoxypropyl)-4-benzoyloxypiperidin hydrochloride and its complex with β -cyclodextrin in solution. NMR and IR-spectroscopy data // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2013. – Vol. 77, № 1-4. – P. 249-257. DOI: 10.1007/s10847-012-0239-0.

2. Maheshwari A., Sharma M., Sharma D. Complexation of sodium picosulphate with beta cyclodextrin: NMR spectroscopic study in solution // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2013. – Vol. 77, № 1-4. P. 337-342. DOI: 10.1007/s10847-012-0251-4.

3. Nowakowski M., Ejchart A. Complex formation of fenchone with α -cyclodextrin: NMR titrations // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2014. – Vol. 79, № 3-4. – P. 337-342. DOI: 10.1007/s10847-013-0356-4.

4. Pirnau A., Floare C.G., Bogdan M. The complexation of flurbiprofen with β -cyclodextrin: a NMR study in aqueous solution // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2014. – Vol. 78, № 1-4. – P. 113-120. DOI: 10.1007/s10847-012-0277-7.

5. Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review // Sci. Pharm. – 2008. – Vol. 76, № 4. – P. 567-598. DOI: 10.3797/scipharm.0808-05.

6. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrins Drug Carrier Systems // Chem. Rev. – 1998. – Vol. 98, № 5. – P. 2045-2076. DOI: 10.1021/cr970025p.