УДК 547.94; 547.458.68; 543.429.2

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ ЦИТИЗИНА С β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

[1]Нуркенов О.А., [2]Сейлханов Т.М., [1]Фазылов С.Д., [1]Исаева А.Ж., [3]Кабиева С.К., [3]Такибаева А.Т.

[1]Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru;
[2]Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау;
[3]Карагандинский государственный технический университет, Караганда

Интерпретированы одномерные (^{1}H и ^{13}C) и двумерные (COSY, HMQC) спектры ЯМР алкалоида цитизина, β-циклодекстрина и их супрамолекулярных комплексов включения. Определены изменения значений химических сдвигов ядер ^{1}H и ^{13}C субстрата и рецептора в свободном состоянии и в составе образованных комплексов включения. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что комплексообразование цитизина с β-циклодекстрином сопровождается полным вхождением молекулы субстрата во внутреннюю сферу рецептора с образованием супрамолекулярных комплексов включения состава одна молекула субстрата на одну молекулу рецептора.

Ключевые слова: алкалоид цитизин, β-циклодекстрин, спектроскопия ЯМР, комплекс включения

SYNTHESIS AND STUDIES OF SUPRAMOLECULAR INCLUSION COMPLEXES OF CYTISINE WITH β-CYCLODEXTRIN BY NMR SPECTROSCOPY

[1]Nurkenov O.A., [2]Seilkhanov T.M., [1]Fazylov S.D., [1]Issayeva A.Z., [3]Kabieva S.K., [3]Takibayeva A.T.

[1]Organic synthesis and carbon chemistry institute, Karaganda, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru;
[2]Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau;
[3]Karaganda State technical University, Karaganda

In this work dimensional (^{1}H and ^{13}C) and two-dimensional (COSY, HMQC) NMR spectra of cytisine, β-cyclodextrin and their inclusion complexes were interpreted. The changes in the values of ^{1}H and ^{13}C chemical shifts of receptor and substrate in the free state and in the complex were determined. Found that complexation of cytisine with β-cyclodextrin is accompanied by full entry of the substrate molecules in the inner sphere of the receptor to form supramolecular complexes of one substrate molecule per receptor molecule.

Keywords: alkaloid cytisine, β-cyclodextrin, NMR spectroscopy

Алкалоид цитизин уже на протяжении многих десятилетий является одним из самых перспективных синтонов в плане возможной модификации и создания на его основе новых биологически активных веществ [3, 2]. По фармакологическому действию цитизин близок к никотину и относится к группе «ганглионарных ядов», обладает аналептической и антисмокинговой активностью, которая обусловлена его высоким сродством к никотинацетилхолиновым нейрорецепторам [2, 1]. Перспективно использование данного алкалоида в качестве составляющего супрамолекулярной системы (субстрат) с олигосахаридами циклического строения – *β*-циклодекстринами (*β*-ЦД) [4, 5] (рецептор), имеющими молекулу в форме усеченного конуса с внутренними протонами H-3 и H-5 и внешними – H-2 и H-4 (рис. 1). Возможность включения активной субстанции в капсулу *β*-циклодекстрина обусловлена гидрофобными взаимодействиями между БАВ и комплексообразователем.

В рамках данного исследования в качестве объектов анализа представлены цитизин (рис. 2), *β*-ЦД и полученный на их основе комплекс включения.

Детекция комплексообразования методом спектроскопии ЯМР основана на определение разницы в значениях химических сдвигов протонов *β*-ЦД в свободном состоянии и в составе комплексов, что позволяет сделать выводы об образовании внутренних или внешних клатратов. Следует отметить, что по изменению химических сдвигов ^{1}H и ^{13}C в спектрах субстрата можно определить направление вхождения последнего в полость рецептора.

Как было отмечено ранее, изучение протонных спектров объектов исследования позволит выявить разницу в значениях химических сдвигов ядер ^{1}H, и тем самым сделать выводы о существовании комплекса и взаимодействующих атомах его составных частей. Для ЯМР ^{1}H 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 (δ 5.66 м.д., дублет). Дублетный сигнал в области 4.77–4.78 м.д. отвечает 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 a, b метиленовой группы. Высокоинтенсивный сигнал при 3.45 м.д. отвечает протонам Н-3 и Н-5 гдюкопиранозного звена. В диапазоне от 3.23 до 3.32 м.д. проявляются метиновые протоны Н-2 и Н-4.

Исходя из приведенные в таблице данных, 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, при чем наибольшая разница в значениях химического сдвига (Δδ(^{1}H) 0.15 м.д.) свойственна протонам внутренней полости торообразной молекулы Н-3 и Н-5, причиной чего служит взаимодействие указанных протонов с полярным лигандом и образовании внутреннего нанокомплекса.

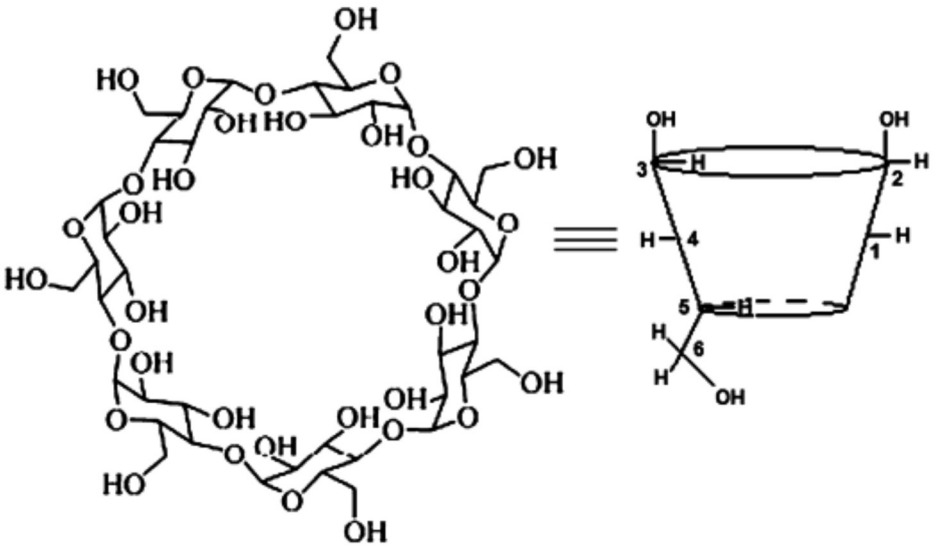


Рис. 1. Схематическое представление структуры молекул β-циклодекстрина

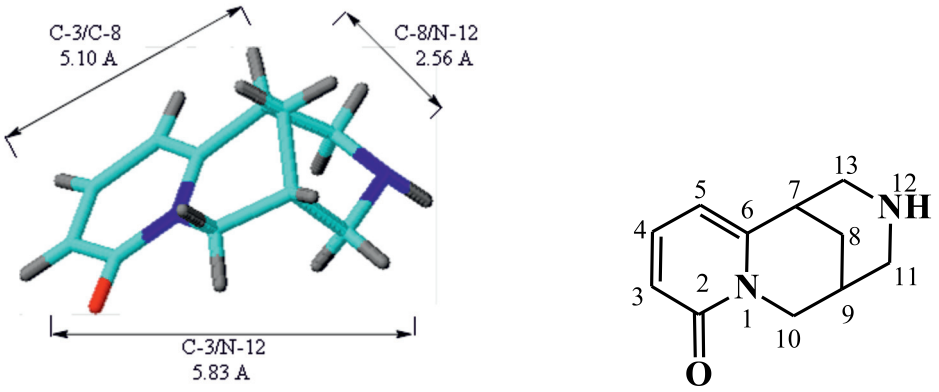


Рис. 2. Структурная формула цитизина

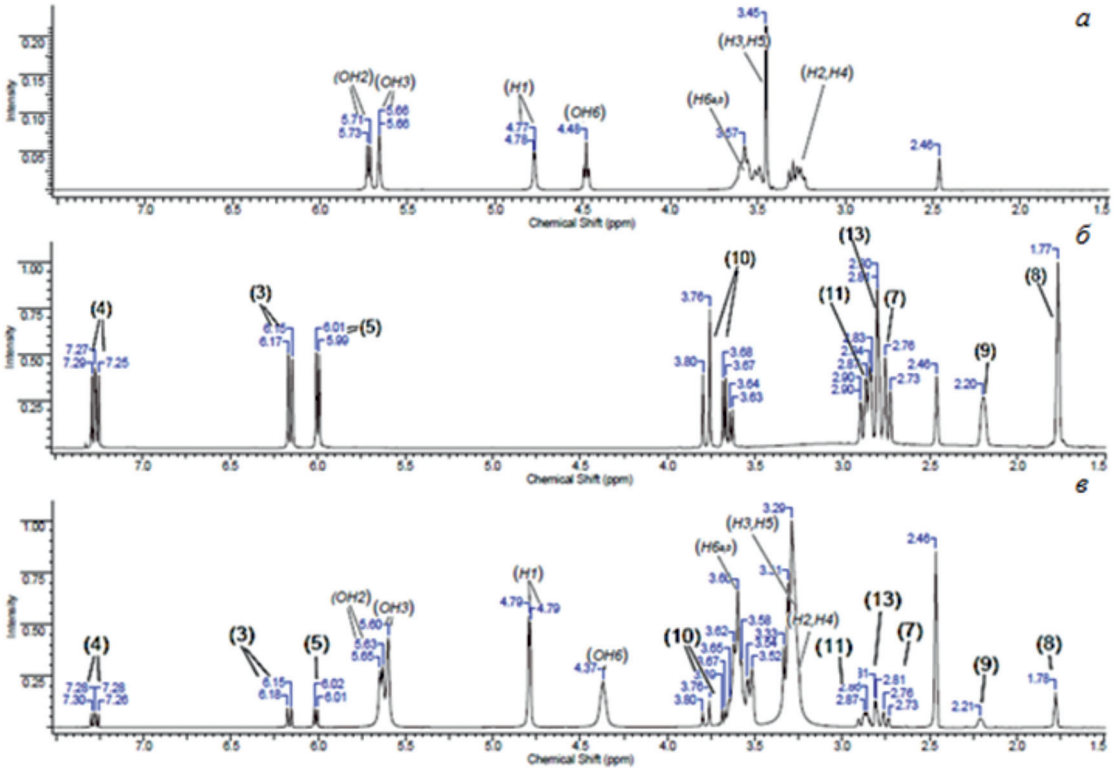
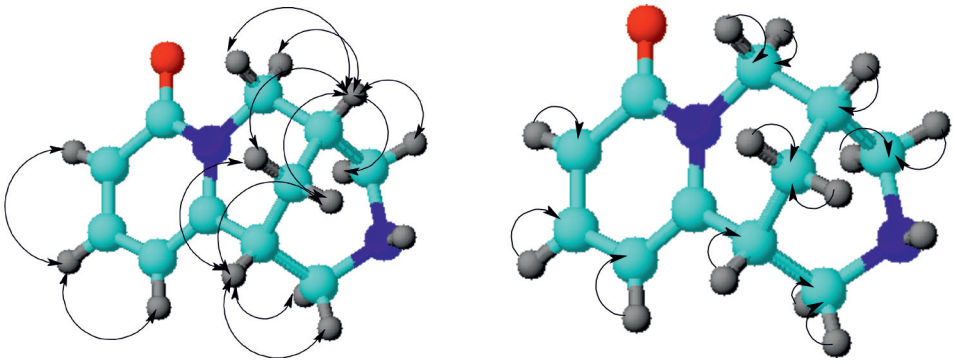


Рис. 3. ЯМР ^{1}H спектры β-ЦД (а), цитизина (б) и их комплекса включения (в)

Химические сдвиги ядер ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектров цитизина и *β*-ЦД вне комплекса и в его составе

№ п/п	Группа	В свободном состоянии (δ_0)		В составе комплекса (δ)		Δδ(δ- δ_0)	
	CH_x	δ(^{1}H)	δ(^{13}C)	δ(^{1}H)	δ(^{13}C)	Δδ(^{1}H)	Δδ(^{13}C)
цитизин							
2	>C=O	–	162.85	–	162.92	–	0.07
3	=CH-	6.16	115.60	6.17	115.62	0.01	0.02
4	=CH-	7.27	139.19	7.28	139.27	0.01	0.08
5	=CH-	6.00	104.36	6.01	104.51	0.01	0.15
6	>C=	–	152.95	–	152.89	–	-0.06
7	>CH-	2.76	35.33	2.76	35.27	0	-0.06
8	-CH_2-	1.77	26.41	1.78	26.35	0.01	-0.06
9	>CH-	2.20	27.75	2.21	27.69	0.01	-0.06
10	-CH_2-	3.76	49.98	3.76	49.98	0	0
11	-CH_2-	2.84	53.16	2.86	53.08	0.02	-0.08
13	-CH_2-	2.80	54.07	2.81	54.01	0.01	-0.06
β-циклодекстрин							
1	>CH-	4.77	102.43	4.79	102.49	0.02	0.06
2	>CH-	3.27	72.87	3.29	72.97	0.02	0.10
3	>CH-	3.45	73.54	3.60	73.60	015	0.06
4	>CH-	3.30	82.00	3.31	82.12	0.01	0.12
5	>CH-	3.45	72.52	3.60	72.59	0.15	0.07
6	-CH_2-	3.57	60.40	3.62	60.49	0.05	0.09



а) *б)*

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

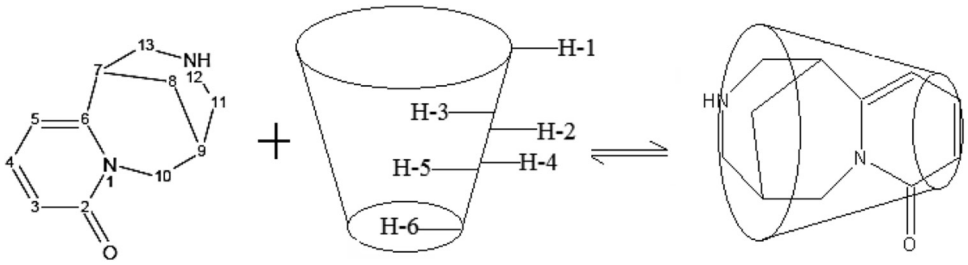


Рис. 5. Схематическое представление комплексообразования цитизина с β-ЦД

В слабопольной части протонного спектра цитизина (рис. 3, *б*) наблюдается проявление двух дублетных и одного триплетного сигналов ^{1}H α-пиридинового ядра: δ(H-5) 5.99–6.01 м.д.; δ(H-3) 6.15–6.17 м.д.; δ(H-4) 7.25–7.29 м.д. В области 3.63–3.80 м.д. отмечено резонирование аксиального и экваториального протонов при атоме C-10, причем сигнал H_a смещен в более сильное поле. Четыре протона метиленовых групп, связанных с NH-группой, и метиновая группа при атоме C-7 дают сигналы в диапазоне от 2.73 до 2.90 м.д., расщепляясь под влиянием соседних атомов на триплеты и мультиплет соответственно. Сигналы сильнопольной части спектра (δ 1.77 м.д., δ 2.20 м.д.) отвечают протонам H-8 и H-9.

Анализ спектров ^{1}H и ^{13}C (таблица), а также двумерных спектров COSY (^{1}H-^{1}H) и HMQC (^{1}H-^{13}C) подтвердил заявленную ранее структуру молекулы (рис. 4).

Учитывая результаты ЯМР-спектроскопического исследования, а также данные о размерах молекул цитизина и *β*-ЦД (рис. 1, 2), было сделано заключение о полном вхождении субстрата в полость рецептора и образовании инклюзионного комплекса состава 1:1 (рис. 5).

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

Комплекс включения цитизина с *β*-циклодекстрином получали взаимодействием 0.19 г (0.001 моль) цитизина в 10 мл этанола и 1.135 г (0.001 моль) *β*-циклодекстрина в 30 мл воды. Раствор перемешивают на магнитной мешалке при 50 °C в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают от маточника раствора, промывают ацетоном и сушат при комнатной температуре; получают комплекс *β*-ЦД с цитизина в виде белого порошка, плавящегося с разложением при 280 °C.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. – М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. – 223 с.

2. Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Фазылов С.Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. – Караганда: Гласир, 2012. – 210 с.

3. Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. – М.: Наука, 1975. – 292 с.

4. Chernykh E.V., Brichkin S.B. // High Energy Chemistry. – 2010. – Vol. 44. № 2. – P. 83. – DOI: 10.1134/S0018143910020013.

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