

¹Сейлханов Т.М.*, ¹Назаренко Л.А., ¹Сейлханов О.Т., ²Пралиев К.Д., ²Искакова Т.К.

¹Кокшетауский государственный университет им. Ш.Уалиханова, г.Кокшетау,
Республика Казахстан

² Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, г.Алматы, Республика Казахстан
*E-mail: tseilkhanov@mail.ru

Исследование супрамолекулярных комплексов включения 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина с β-циклодекстрином методом ЯМР спектроскопии

С целью установления образования супрамолекулярных комплексов включения 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина с β-циклодекстрином и их строения изучены одномерные (¹H и ¹³C) и двумерные (COSY, HMQC, HMBC) спектры ЯМР 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина и его комплексов с β-циклодекстрином. Определены изменения значений химических сдвигов ядер ¹H и ¹³C субстрата и рецептора в их комплексах включения с β-циклодекстрином. Установлено, что при взаимодействии 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина с β-циклодекстрином образуются внутренние комплексы включения с соотношением 1:1 путем вхождения молекулы субстрата во внутреннюю полость рецептора N-этоксипропильным концом.

Ключевые слова: 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидин; β-циклодекстрин; комплексы включения; ЯМР спектроскопия.

¹Сейлханов Т.М., ¹Назаренко Л.А., ¹Сейлханов О.Т., ²Пралиев К.Д., ²Искакова Т.К.

Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау мемлекеттік университеті, Көкшетау қ., Қазақстан Республикасы
Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдарының институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

1-(2-Этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидиннің β-циклодекстринмен супрамолекулярлық қосу комплекстерінің ЯМР спектроскопия әдісімен зерттеу

1-(2-Этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидиннің β-циклодекстринмен супрамолекулярлық қосу комплекстерінің түзілуі және құрылысы анықтау мақсатында 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидиннің және оның комплекстерінің ЯМР ¹H және ¹³C спектрлері сарапталған. Субстрат пен рецептордың ¹H және ¹³C ядроларының химиялық ығысуларының өзгерулері β-циклодекстриннің қосу комплекстерінің спектрлері арқылы зерттелген. 1-(2-Этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидин β-циклодекстринмен әрекеттескенде субстрат молекуласы рецептордың ішкі ортасына N-этоксипропил орынбасушымен кіріп ішкі комплекстерді түзетіні анықталған.

Түйін сөздер: 1-(2-Этоксипирил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксипиперидин; β -циклодекстрин; косу комплексі; ЯМР-спектроскопия.

¹Seilkhanov T.M., ¹Nazarenko L.A., ¹Seilkhanov O.T., ²Praliyev K.D., ²Iskakova T.K.

Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, Republic of Kazakhstan
Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov, Almaty, Republic of Kazakhstan

NMR spectroscopic studies of the supramolecular inclusion complexes of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(hexyne-1-yl)-4-benzoyloxypiperidine with β -cyclodextrin

In order to establish the formation of supramolecular inclusion complexes of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(hexyne-1-yl)-4-benzoyloxypiperidine with β -cyclodextrin and their structures, ¹H and ¹³C NMR spectra of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(hexyne-1-yl)-4-benzoyloxypiperidine and its complexes with β -cyclodextrin were studied. The changes in the values of chemical shifts of ¹H and ¹³C of substrate and receptor in their inclusion complexes with β -cyclodextrin have been determined. It has been established that inclusion complexes formed in the reaction of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(hexyne-1-yl)-4-benzoyloxypiperidine with β -cyclodextrin. It was shown that the N-ethoxyethyl's end of molecule substrates entered in the inner cavity of the receptor.

Keywords: 1-(2-ethoxyethyl)-4-(hexyne-1-yl)-4-benzoyloxypiperidine; β -cyclodextrin; inclusion complexes; NMR spectroscopy.

Введение

Последние достижения в супрамолекулярной химии и наиболее перспективные области её использования основаны на процессах самосборки и самоорганизации [1,2], которые в настоящее время широко реализуются при создании нанокapsулированных комплексов препаратов [3]. Разработка новой лекарственной формы на основе 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксипиперидина

(рисунок 1), синтезированного в Институте химических наук им. А.Б. Бектурова, путем включения активного компонента в полость молекулы-хозяина позволит увеличить растворимость субстанции, улучшить биодоступность и физико-химическую стабильность, защитит от биодеградации, а также предотвратит взаимодействия между составляющими компонентами и упаковкой [1-4]

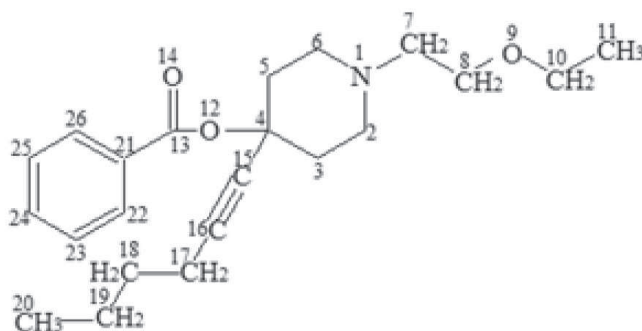


Рисунок 1 – Структурная формула 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксипиперидина

Перспективно использование в качестве транспортной наносистемы олигосахарида циклического строения, состоящего из семи звеньев D-глюкопиранозы – β -циклодекстрина (ЦД).

Молекула ЦД имеет форму усечённого конуса, во внутренней гидрофобной связывающей поверхности которого размещены протоны H₃ и H₅, а на внешней – H₂ и H₄ [5, 6] (рисунок 2).

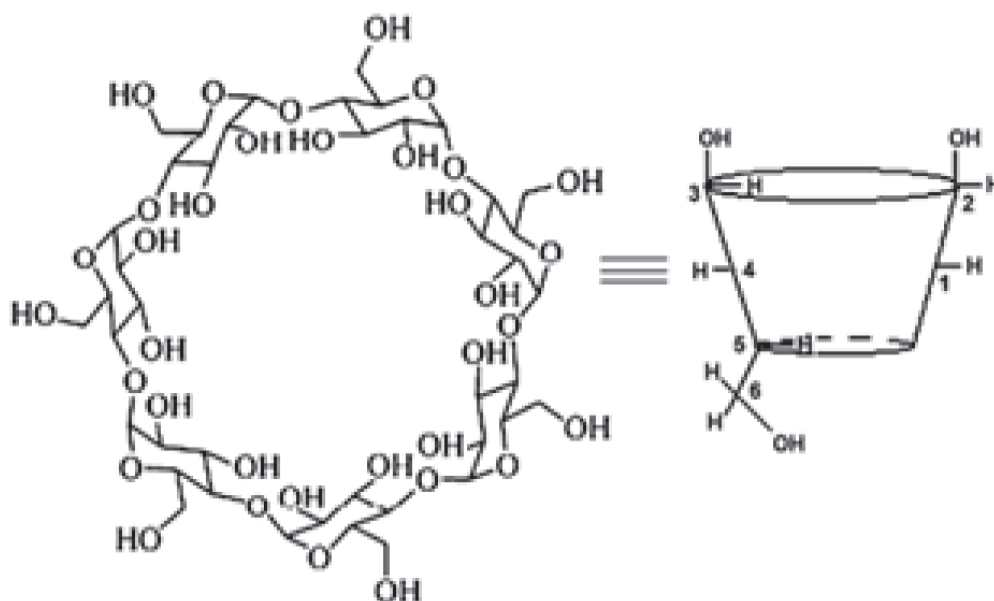


Рисунок 2 – Схематическое представление структуры β -циклодекстрина

С целью подтверждения образования комплексов включения, а также установления их структурных особенностей были проведены одномерные и двумерные ЯМР эксперименты. При изучении ^1H и ^{13}C спектров возможно определение изменений значений 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 ^1H и ^{13}C в спектрах субстрата можно определить направление вхождения последнего в полость рецептора [7, 8].

Эксперимент

Ход реакции и индивидуальность соединения контролировали методом ТСХ на окиси алюминия III степени активности с проявлением пятен парами йода. Использовали β -ЦД производства компании «Fluka» чистотой 99 %. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в таблетках KBr и между пластинками KBr. Спектры ЯМР 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксихиперидина снимали в CDCl_3 , β -ЦД и супрамолекулярного комплекса снимали в DMSO-d_6 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 дейтерохлороформа или дейтерированного диметилсульфоксида.

Бензойный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-ола (I). К 0,85 г (0,0021М) 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-ола добавляют 0,47 г (0,0021М) свежеперегнанного хлористого бензоила. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 21 суток, затем к полученному маслу добавляют воду и обрабатывают поташом. Органическую часть экстрагируют бензолом, сушат над MgSO_4 и растворитель упаривают. Получают 0,49 г (68% от теоретического) бензойного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-ола, представляющего собой маслообразный продукт.

Комплекс включения бензойного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидроксипиперидина с β -циклодекстрином (II). Из 0,15 г (0,0003 М) бензойного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-ола (2.7) и 0,4 г (0,0003 М) β -циклодекстрина получают 0,55 г комплекса бензойного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидроксипиперидина с β -циклодекстрином в виде белого порошка, плавящегося с разложением при 240 °С.

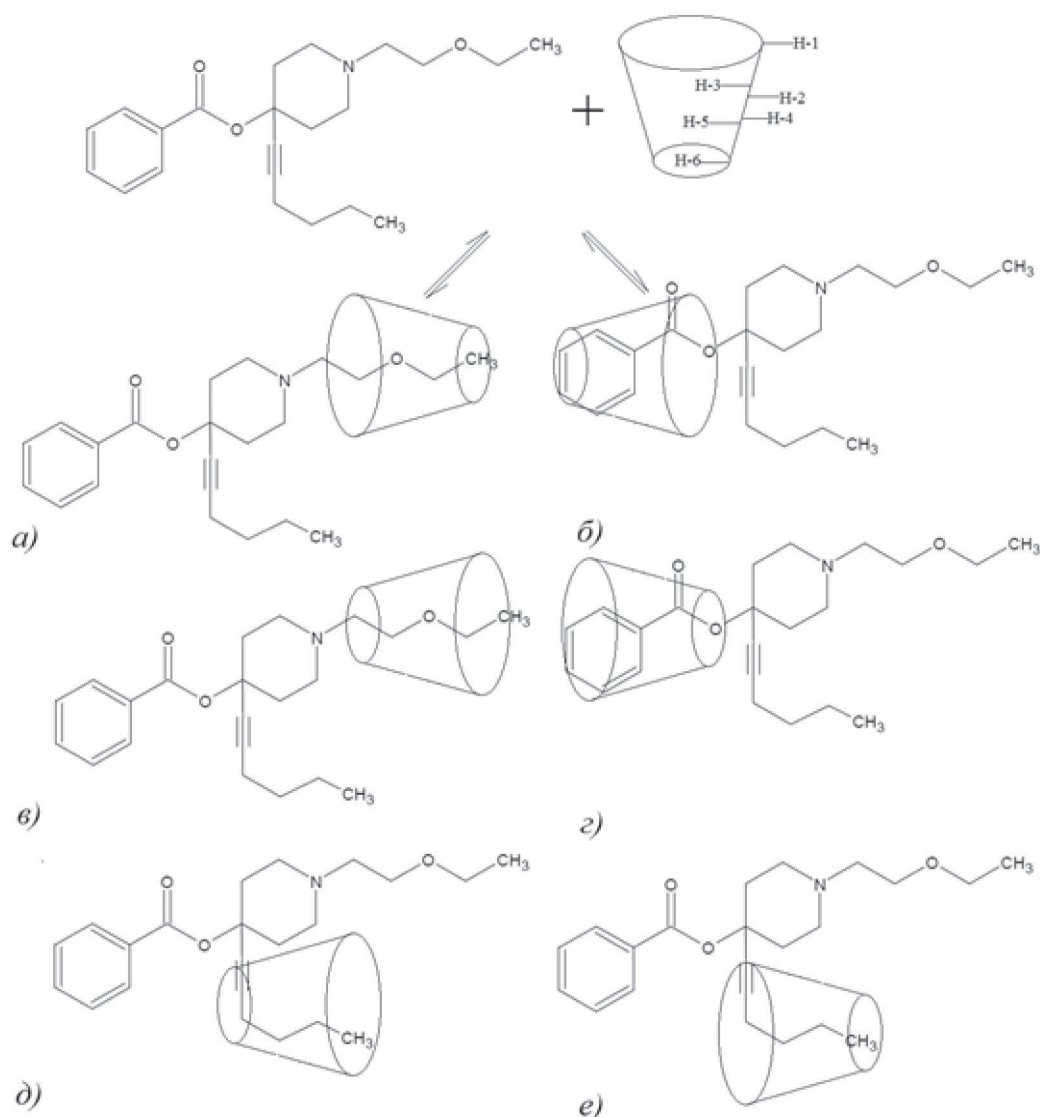


Рисунок 3 – Предполагаемые структуры супрамолекулярных комплексов включения 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина с β -ЦД

Результаты и обсуждение

При образовании комплекса включения 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиопиперидина с молекулой β -ЦД возможны шесть комбинаций капсулирования субстрата молекулой олигосахариды, представленных на рисунке 3. Выбор предложенных пространственных структур образуемых супрамолекулярных комплексов обусловлен получением последних из эквимолекулярной смеси молекул гостя и хозяина и вытекающей из их размеров возможной самосборки.

При исследовании строения комплексов за основу были взяты положения, согласно которым образование супрамолекулы сопровождается межмолекулярным взаимодействием субстрата и рецептора, вызывающих экранирование определенных протонов [7,8]. Смещение положения сигналов некоторых протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплекса II по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах индивидуального I и β -циклодекстрина указывает на их инкапсулирование. Кроме того, по смещению сигналов внешних или внутренних

протонов в спектре β -ЦД можно достоверно установить образование соответствующих комплексов. Изменение химических сдвигов протонов в спектрах субстрата даёт возможность определить фрагмент молекулы, гидрофобно взаимодействующий с протонами в полости рецептора.

Для того чтобы провести корректный сравнительный анализ, необходимо, чтобы сопоставляемые спектры были записаны в одном растворителе. Особую трудность вызывала различная растворимость β -ЦД, **I**, а также их

комплексов в растворителях, используемых для регистрации спектров. Так, наиболее приемлемым для 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-бензоилоксипиперидина оказался дейтерированный хлороформ, тогда как для β -ЦД и его комплекса необходим дейтерированный диметилсульфоксид.

Значения химических сдвигов атомов ^1H и ^{13}C в спектрах индивидуального β -ЦД и их смещения в спектрах его комплексов включения **II** представлены в таблице 1.

Таблица 1- Химические сдвиги протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C индивидуального β -ЦД (δ_0) и его комплексов включения **II**(δ)

Протоны	$\delta_0(^1\text{H})$, м.д.	$\delta(^1\text{H})$, м.д.	$\Delta\delta=(\delta_0-\delta)$, м.д.	Атомы С	$\delta_0(^{13}\text{C})$, м.д.	$\delta(^{13}\text{C})$, м.д.	$\Delta\delta=(\delta_0-\delta)$, м.д.
β -ЦД				β -ЦД			
H-1	4,76	4,79	-0,03	C-1	102,41	102,50	-0,09
H-2	2,46	2,46	0	C-2	72,85	73,61	0,76
H-3	3,28	3,24	-0,04	C-3	73,51	73,00	0,51
H-4	2,46	2,46	0	C-4	82,02	82,14	-0,12
H-5	3,28	3,33	0,05	C-5	72,49	72,60	-0,11
H-6a,b	3,28	3,62	0,34	C-6	60,41	60,52	-0,11

Согласно данным таблицы 1, большинство сигналов протонов глюкопиранозного звена β -ЦД в составе предполагаемого комплекса заметно сдвигаются, что служит доказательством инкапсулирования. Вхождение молекулы субстрата во внутреннюю полость β -ЦД подтверждается экранированием протонов при атомах C_3 , C_5 , C_6 , которые направлены во внутреннюю часть усечённого циклодекстринового конуса. Анализ интегральных интенсивностей протонов ЦД позволил сделать вывод об участии в комплексообразовании одной молекулы олигосахарида.

Изучение направленности вхождения молекулы субстрата во внутреннюю полость β -ЦД было проведено сравнением химических сдвигов ядер ^1H индивидуального субстрата **I** с аналогичными сигналами комплекса **II** (рисунок 4).

В протонном спектре **I** проявляются метильные группы этоксиэтильного и гексинильного фрагментов при 0,86 (интенсивность 3Н) и 0,52 м.д. (3Н) соответственно. Сигналы алкинильных CH_2 -групп резонируют в диапазоне 0,88-1,36 м.д. (H-18, H-19) и при 2,21-2,25 м.д. (H-17) с интегральной интенсивностью 4Н и 2Н. Для протонов пиперидинового цикла характерно наложение сигналов при 1,48 (H-3, H-5) и 2,31, 2,63 м.д. (H-2, H-6), о чем свидетельствует интеграл 4Н. Квадруплет, расположенный в области 3,46-3,52 м.д., и триплет с центром 3,55 м.д. (4Н) отвечают протонам метиленовых групп этоксиэтильного заместителя (H-10, H-8). Протоны углерода, непосредственно связанного с атомом азота, резонируют в виде триплета при 2,59-2,62 м.д. (2Н).

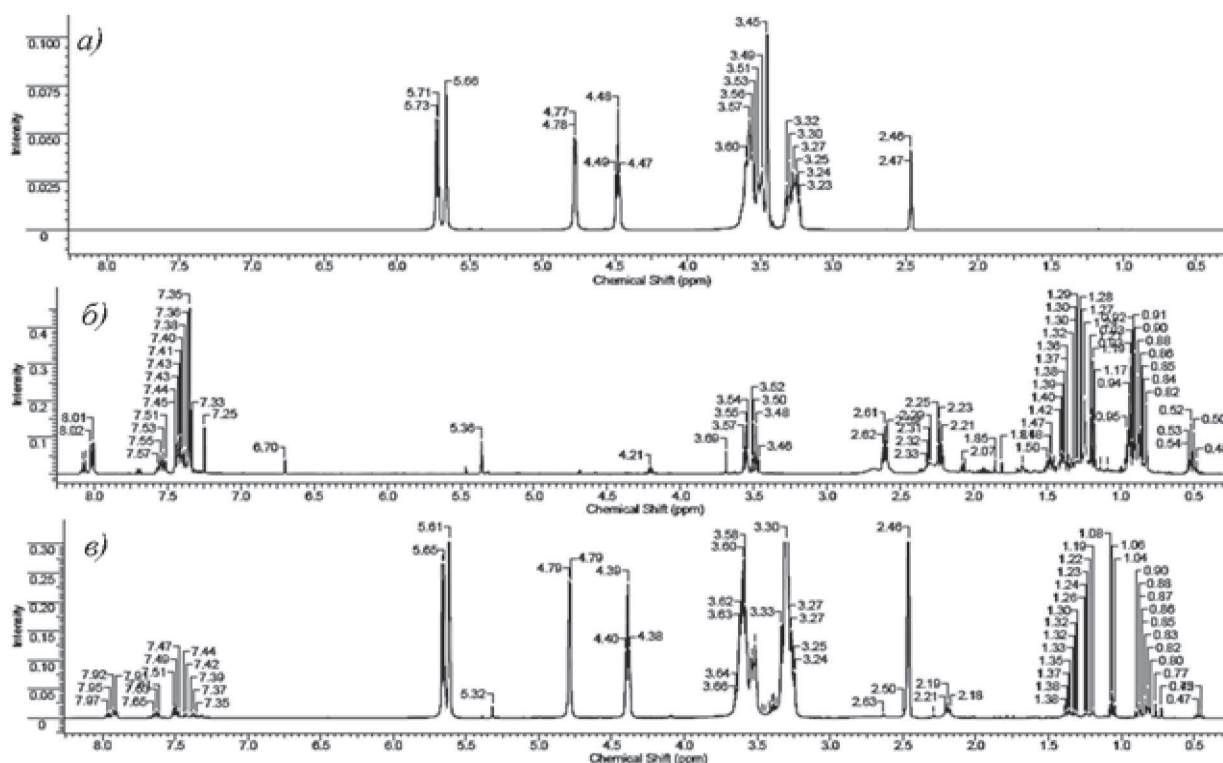


Рисунок 4 – ^1H спектры ЯМР β -ЦД (а), соединения **I**(б) и их комплекса включения **II**(в)

В области слабого поля наблюдаются сигналы протонов ароматического кольца: $\delta(\text{H-23, H-25})=7,36-7,44$ м.д., 2H; $\delta(\text{H-24})=7,51-7,55$ м.д., 1H; $\delta(\text{H-22, H-26})=8,01-8,02$ м.д., 2H.

Атомы углерода гексинильного заместителя **I** резонируют при 18,57 (C-17), 37,00 (C-18), 13,71 (C-19), 6,68 м.д. (C-20). Отметим, что *sp*-гибридизованные C-15 и C-16 дают сигналы в более слабом поле (79,55 и 93,46 м.д.). Сигналы при 57,78; 66,58 и 68,38 м.д. соответствуют CH_2 -группам этоксиэтильного фрагмента. В более сильном поле ($\delta=9,37$ м.д.) проявляется метильная группа указанного участка молекулы.

Сигналы C-3 и C-5, C-2 и C-6 азотистого гетероцикла в результате наложения дают два сигнала при 30,77 и 43,12 м.д. Атом углерода, расположенный в *n*-положении по отношению к азоту, резонирует при 94,78 м.д.

В слабополевой части спектра наблюдаются сигналы бензольного кольца: $\delta(\text{C-23, C-25})=128,40-128,51$ м.д.; $\delta(\text{C-24})=131,20$ м.д.; $\delta(\text{C-22, C-26})=129,70$ м.д.; $\delta(\text{C-21})=132,83$ м.д.

Наибольшее значение химического сдвига (164,70 м.д.) указывает на наличие в структуре объекта карбонильного атома углерода C-13.

Сопоставительные данные значений хими-

ческих сдвигов соединения **I** и его супрамолекулярного комплекса с β -ЦД (**II**) представлены в таблице 2.

ЯМР-спектроскопический профиль протонных спектров соединения **I** и его комплекса **II** показал, что наибольшую разницу в значениях δ достигают протоны H-2, H-3, H-5, H-6, H-7, H-8 и H-11. Это служит подтверждением существования спиновых взаимодействий указанных протонов с внутренней полостью молекулы β -ЦД. Экранирование и дезэкранирование остальных протонов субстрата свидетельствует о наличии внешнесферных взаимодействий. Анализ интегральных интенсивностей протонного спектра супрамолекулы **II** позволил сделать вывод об образовании инклюзионного комплекса 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилоксиоперидина с β -ЦД в соотношении 1:1. На основании полученных результатов, а также, учитывая размеры молекул, можно предположить, что самосборка реализуется внедрением N-этоксиэтильного фрагмента соединения **I** в гидрофобную полость β -ЦД со стороны более широкого «обода» (рисунок 3, а).

С целью уточнения вышеназванных предположений были использованы возможности дву-

Таблица 2 – Химические сдвиги протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C индивидуального субстрата I (δ_0) и его комплексов включения II (δ)

Группа	I, $\delta_0(^1\text{H})$, м.д.	II, $\delta(^1\text{H})$, м.д.	$\Delta\delta=(\delta_0-\delta)$, м.д.	I, $\delta_0(^{13}\text{C})$, м.д.	II, $\delta(^{13}\text{C})$, м.д.	$\Delta\delta=(\delta_0-\delta)$, м.д.
>CH ₂ -	2,31 (а)	1,33	-0,98	43,12	43,00	-0,12
	2,63 (э)	1,39	-1,24			
>CH ₂ -	1,40 (а)	1,06	-0,34	30,77	30,57	-0,20
	1,50 (э)	1,10	-0,40			
C	–	–	–	94,78	94,55	-0,23
>CH ₂ -	1,40 (а)	1,06	-0,34	30,77	30,57	-0,20
	1,50 (э)	1,10	-0,40			
>CH ₂ -	2,31 (а)	1,33	-0,98	43,12	43,00	-0,12
	2,63 (э)	1,39	-1,24			
>CH ₂ -	2,61	2,50	-0,11	57,78	56,65	-1,13
>CH ₂ -	3,55	3,40	-0,15	66,58	66,06	-0,52
>CH ₂ -	3,50	3,49	-0,01	68,38	66,70	-1,68
CH ₃ -	0,86	0,47	-0,39	9,37	13,88	4,51
>C=O	–	–	–	164,70	165,93	1,23
-C≡	–	–	–	79,55	79,28	-0,27
-C≡	–	–	–	93,46	93,23	-0,23
>CH ₂ -	2,23	2,19	-0,04	18,57	18,12	-0,45
>CH ₂ -	1,19	0,87	-0,32	22,03	21,71	0,32
>CH ₂ -	0,93	0,83	-0,10	13,71	15,54	1,83
CH ₃ -	0,52	0,72	0,20	6,68	6,84	0,16
>C=	–	–	–	132,83	132,89	0,06
-CH=	8,01	7,91	-0,10	129,70	129,69	-0,01
-CH=	7,41	7,49	0,08	128,40	128,64	0,24
-CH=	7,53	7,65	0,12	131,20	131,26	0,06
-CH=	7,41	7,49	0,08	128,40	128,64	0,24

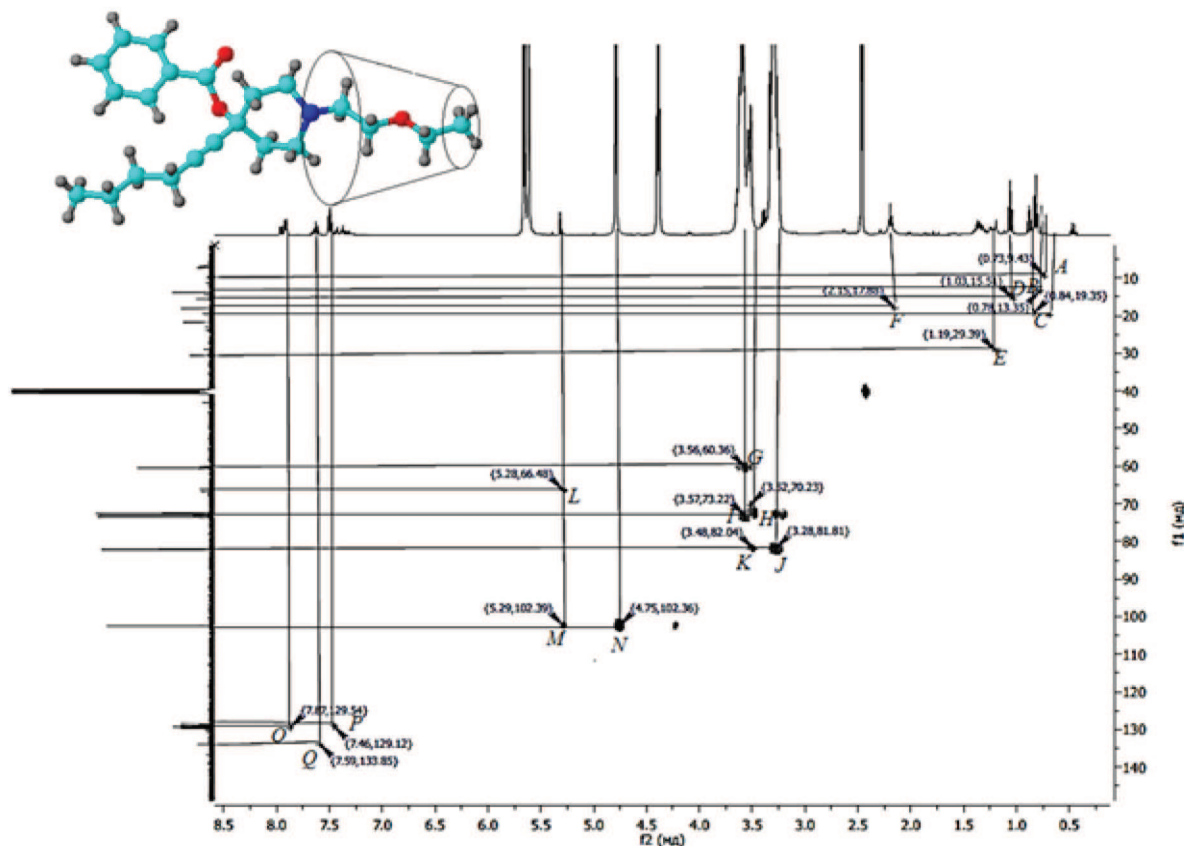


Рисунок 6 – HMQC(^1H - ^{13}C) спектр ЯМР комплекса ¹¹

Заключение

Таким образом, в результате ЯМР спектроскопического исследования 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилокспиперидина и его комплексов с β -циклодекстрином определены изменения значений химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C субстрата и рецептора в их комплексах включения. С помощью интегральных интенсивностей было доказано соотношение 1:1 пиперидиновый субстрат : β -ЦД. Показано, что при взаимодействии 1-(2-этоксиэтил)-4-(гексин-1-ил)-4-бензоилокспиперидина с β -циклодекстрином образуются внутренние комплексы включения с входением молекулы

субстратов во внутреннюю полость рецептора N-этоксиэтильным концом (рисунок 3, а).

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант 1298ГФ на 2012-2014 годы «Получение комплексов включения β -циклодекстрина с 1-(2-этоксиэтил)-4-(алкин-1-ил)-4-бензоилокспиперидинами», по бюджетной программе 055 «Научная и/или научная исследовательская деятельность», подпрограмма 101 «Грантовое финансирование научных исследований».

Литература

- 1 Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review // *Scientia Pharmaceutica*. – 2008. – Vol.76. – P.567-598.
- 2 Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – Vol.59, Is.7. – P.645–666.
- 3 Duchene D., Ponchel G., Wouessidjewe D. Cyclodextrins in targeting: Application to nanoparticles // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 1999. – Vol.36, Is.1. – P.29-40.
- 4 Chernykh E.V., Brichkin S.B. Supramolecular Complexes Based on Cyclodextrins // *High Energy Chemistry*. – 2010. – Vol.44, Is.2. – P.83-100.
- 5 Kemelbekov U.S., Hagenbach A., Lentz D., Imachova Sh. O., Pichkhadze G.M., Rustembekov Zh.I., Beketov K.M., Praliev K.D., Gabdulkhakov A., Guskov A., Saenger W. Pharmacology and structures of the free base of the anaesthetic kaxcaine and its complex with β -cyclodextrin // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2010. – Vol.68, Is.3-4. – P.323-330.
- 6 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 // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2013. – Vol.77, Is.1-4. – P.249-257.
- 7 Ammar H.O., Ghorab M., Mostafa D.M., Macram T.S., Ali R.M. Host-guest system of etodolac in native and modified β -cyclodextrins: preparation and physicochemical characterization // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2013. – Vol.77, Is.1-4. – P.121-134.
- 8 Pirnau A., Floare C.G., Bogdan M. The complexation of flurbiprofen with β -cyclodextrin: a NMR study in aqueous solution // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2014. – Vol.78, Is.1-4. – P.113-120.

References

- 1 Rasheed A, Kumar ASK, Sravanthi VV (2008) *Sci Pharm* 76:567-598.
- 2 Brewster ME, Loftsson T (2007) *Adv Drug Deliver Rev* 59:645-666.
- 3 Duchene D, Ponchel G, Wouessidjewe D (1999) *Adv Drug Deliver Rev* 36:29–40.
- 4 Chernykh EV, Brichkin SB (2010) *High Energ Chem+* 44:83-100.
- 5 Kemelbekov US, Hagenbach A, Lentz D, Imachova ShO, Pichkhadze GM, Rustembekov ZhI, Beketov KM, Praliev KD, Gabdulkhakov A, Guskov A, Saenger W (2010) *J Incl Phenom Macro* 68:323-330.
- 6 Kemelbekov U, Saipov A, Abdildanova A, Ospanov I, Luo Y, Guskov W, Saenger W, Imachova Sh, Nasyrova S, Pichkhadze G (2013) *J Incl Phenom Macro* 77:249-257.
- 7 Ammar HO, Ghorab M, Mostafa DM, Macram TS, Ali RM (2013) *J Incl Phenom Macro* 77:121-134.
- 8 Pirnau A, Floare CG, Bogdan M (2014) *J Incl Phenom Macro* 78:113-120.