

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
РАСТВОРОВ

УДК 544.353.2:547.458.6

ТЕРМОДИНАМИКА СОЛЬВАТАЦИИ  $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА  
В РАСТВОРИТЕЛЯХ ВОДА–ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

© 2020 г. И. А. Кузьмина<sup>а</sup>, М. А. Волкова<sup>а</sup>, А. С. Маров<sup>а</sup>, Л. Фам Тхи<sup>б,\*\*</sup>, Т. Р. Усачева<sup>а,\*</sup>

<sup>а</sup> Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

<sup>б</sup> Вьетнамская академия наук и технологий, Институт тропической технологии, Ханой, Вьетнам

\*e-mail: oxt@isuct.ru

\*\*e-mail: ptlan@itt.vast.vn

Поступила в редакцию 29.11.2019 г.

После доработки 22.02.2020 г.

Принята к публикации 10.03.2020 г.

Методом межфазного распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами определены энергии Гиббса переноса  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ CD) из воды в ее смеси с диметилсульфоксидом ( $\chi_{\text{DMSO}} = 0.0\text{--}0.6$  мол. доли) при 298 К. Проведен анализ влияния состава растворителя на термодинамические характеристики сольватации  $\beta$ CD. Установлено, что рост содержания DMSO в смешанном растворителе приводит к незначительной десольватации циклодекстрина, возможно, обусловленной компенсационным эффектом между энтальпийной и энтропийной составляющими энергии Гиббса переноса  $\beta$ CD.

**Ключевые слова:** сольватация, энергия Гиббса, энтальпия, энтропия, водно-диметилсульфоксидные растворители,  $\beta$ -циклодекстрин

**DOI:** 10.31857/S0044453720100180

Растворимость новых лекарственных препаратов в биологических жидкостях – важный аспект фармацевтики. Хорошо известно, что большинство вновь открытых фармацевтически активных соединений имеют низкую растворимость в воде и, следовательно, низкую биодоступность [1]. Это – основная причина, вызывающая задержку доклинического тестирования и разработки лекарств. Одним из путей решения этих задач может быть использование циклодекстринов (CD) как эффективных солюбилизаторов гидрофобных молекул. Благодаря своему строению циклодекстрины, способны к образованию комплексов включения с различными органическими субстратами. Научный подбор соразтворителя может усилить солюбилизирующую способность CD. Применение смешанных водно-органических растворителей, неводный компонент которых сам обладает фармакологической активностью, позволит получить комплексы включения с новыми термодинамическими свойствами.

Влияние растворителя на химическое равновесие, энергетику и скорость протекания реакции связано с изменением сольватного состояния реагентов и продуктов реакции. Для характеристики сольватного состояния молекулы или иона в растворе используются термодинамические параметры сольватации (энергия Гиббса ( $\Delta G$ ), эн-

тальпия ( $\Delta H$ ), энтропия ( $\Delta S$ )). Они позволяют судить о силе взаимодействия, наличии или отсутствии ассоциации между частицами, а также вывить и описать влияние среды на процессы в растворах.

В настоящей работе определены энергии Гиббса переноса  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ CD) из воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ) в ее смеси с диметилсульфоксидом (DMSO) – растворителем, обладающим анальгетическим и противовоспалительным действием, а также способным усиливать проникновение через кожу ряда лекарственных веществ, увеличивая тем самым их биодоступность [2]. Проанализировано влияние состава растворителя  $\text{H}_2\text{O}$ –DMSO ( $\chi_{\text{DMSO}} = 0.0\text{--}0.6$  мол. доли) на изменение энергии Гиббса переноса  $\beta$ CD.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изменения энергии Гиббса сольватации  $\beta$ -циклодекстрина при его переносе из воды в смешанные водно-диметилсульфоксидные растворители определялись методом межфазного распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами: полярного и неполярного растворителей соответственно. Применимость данного метода для аналогичных целей была подтверждена в работах, посвященных исследовани-

ям сольватации эфира 18-краун-6 (18К6) в бинарных растворителях вода–этанол [3], вода–диметилсульфоксид [4] и метанол–диметилформамид [5], а также лигандов аминного и амидного типов в смесях водно-органических и неводных растворителей [6–9].

При использовании данного метода важной задачей является подбор неполярного растворителя, который не должен смешиваться в ходе эксперимента с фазой полярного растворителя [10, 11]. Плотность неполярного растворителя должна достаточно отличаться от плотности индивидуального или смешанного растворителя, чтобы граница раздела между фазами была четкой. Для системы  $\beta$ -циклодекстрин– $H_2O$ –DMSO в качестве растворителя сравнения был выбран гексан (Hex). Экспериментальное подтверждение несмешиваемости водно-диметилсульфоксидного растворителя ( $\chi_{DMSO} = 0.0–0.6$  мол. доли) с гексаном проводили по величине показателя преломления растворов до и после смешения на рефрактометре марки ИРФ-454 Б2М.

В ходе эксперимента в герметичной ячейке проводили смешение водно-диметилсульфоксидного растворителя, содержащего 0.0066–0.0113 моль/л  $\beta$ -циклодекстрина, с гексаном. Ячейка, снабженная водяной рубашкой, помещалась в термостатируемый бокс. Вода в рубашку ячейки и змеевик бокса нагнеталась из термостата УТ-2 и обеспечивала поддержание заданной температуры в реакционном объеме (298 К) с точностью  $\pm 0.10$  К. Перемешивание раствора в ячейке продолжалось в течение 8 ч. После отстаивания в течение 15 ч отбирали пробу нижнего слоя гетерогенной системы ( $\beta CD +$  растворитель  $H_2O$ –DMSO), в котором определяли равновесную концентрацию  $\beta$ -циклодекстрина в водно-диметилсульфоксидном слое ( $[\beta CD]^{H_2O-DMSO}$ ). Для этой цели строили калибровочные графики зависимости показателя преломления раствора  $H_2O$ –DMSO, содержащего  $\beta CD$  с точно известной концентрацией. Для каждого состава растворителя графики зависимостей аппроксимировали линейно методом наименьших квадратов. Аппроксимационные уравнения использовали для расчета  $[\beta CD]^{H_2O-DMSO}$ .

Равновесную концентрацию  $\beta CD$  в слое гексана определяли, принимая, что объем реакционной среды в ходе эксперимента оставался постоянным, по формуле:

$$[\beta CD]^{Hex} = \beta CD_{исх} - [\beta CD]^{H_2O-DMSO}, \quad (1)$$

где  $[\beta CD]^{H_2O-DMSO}$  и  $[\beta CD]^{Hex}$  – равновесные концентрации  $\beta CD$  в водно-диметилсульфоксидном слое и в слое гексана после разделения гетерогенной смеси соответственно, моль/л;  $\beta CD_{исх}$  – ис-

ходная концентрация  $\beta CD$  в водно-диметилсульфоксидном слое до образования гетерогенной смеси, моль/л.

Расчет коэффициентов распределения  $\beta$ -циклодекстрина между несмешивающимися фазами и изменение энергии Гиббса  $\beta CD$  при его переносе из воды в водно-диметилсульфоксидные растворители вели по уравнениям:

$$\begin{aligned} K_1 &= [\beta CD]^{Hex} / [\beta CD]^{H_2O}, \\ K_2 &= [\beta CD]^{Hex} / [\beta CD]^{H_2O-DMSO}, \\ \Delta_{tr}G^0(\beta CD)^{H_2O-DMSO} &= \\ &= RT \ln([\beta CD]^{H_2O} / [\beta CD]^{H_2O-DMSO}) = \\ &= RT \ln(K_2 / K_1), \end{aligned} \quad (2)$$

где  $K_1$  и  $K_2$  – коэффициенты распределения  $\beta CD$  в системах гексан–вода и гексан–водно-диметилсульфоксидные растворители соответственно;  $[\beta CD]^{H_2O}$  – равновесная концентрации  $\beta CD$  в воде, моль/л.

*Подготовка реагентов.*  $\beta$ -циклодекстрин производства фирмы “Fluka” с содержанием  $\beta CD \geq 99\%$  использовали без дополнительной очистки. Диметилсульфоксид (“х.ч.”) обезвоживали молекулярными ситами (диаметр пор 0.4 нм) с последующей перегонкой при пониженном давлении. Содержание воды в растворителе определяли по методу Карла Фишера. В конечном продукте количество воды составляло 0.02 мас. %. Гексан (“х.ч.”), содержащий 0.01 мас. % воды, использовали без дополнительной очистки.

Растворы готовили весовым способом на основе свежеперегнанного водного бидистиллята.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрационные условия проведения эксперимента, коэффициенты распределения  $\beta$ -циклодекстрина в системах Hex– $H_2O$  и Hex– $H_2O$ –DMSO, а также величины изменения энергий Гиббса переноса  $\beta CD$  при смене состава растворителя ( $H_2O \rightarrow H_2O$ –DMSO) приведены в табл. 1. Погрешности в величинах  $K_1$ ,  $K_2$  и  $\Delta_{tr}G^0(\beta CD)$  определялись как стандартное среднеквадратическое отклонение для трех параллельных опытов в каждом составе смешанного растворителя. Полученные значения  $\Delta_{tr}G^0(\beta CD)$  принимали за стандартные, что обусловлено отсутствием концентрационных зависимостей  $\Delta_{tr}G^0(\beta CD)$  при данных условиях проведения эксперимента. Установлено, что при переходе от воды к водно-диметилсульфоксидному растворителю наблюдается незначительное ослабление сольватации  $\beta CD$  (табл. 1).

**Таблица 1.** Равновесные концентрации  $\beta$ -циклодекстрина в водно-диметилсульфоксидном слое ( $[\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$ ) и слое гексана ( $[\beta\text{CD}]^{\text{Hex}}$ ), коэффициенты распределения  $\beta\text{CD}$  в системах Нех– $\text{H}_2\text{O}$  ( $K_1$ ) и Нех–( $\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}$ ) ( $K_2$ ), величины  $\Delta_{\text{tr}}G^0(\beta\text{CD})_{\text{H}_2\text{O}\rightarrow(\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO})}$  при 298 К

$\chi_{\text{DMSO}}$ , мол. доли	$[\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$ , моль/л	$[\beta\text{CD}]^{\text{Hex}}$ , моль/л	$K_1$	$K_2$	$\Delta_{\text{tr}}G^0(\beta\text{CD})$ , кДж/моль
0.0	0.0034	0.0032	$0.90 \pm 0.06$	–	0
	0.0035	0.0032			
	0.0036	0.0030			
0.2	0.0088	0.0010	–	$0.33 \pm 0.18$	$-2.5 \pm 0.5$
	0.0068	0.0030			
	0.0068	0.0030			
0.3	0.0071	0.0032	–	$0.43 \pm 0.12$	$-1.9 \pm 0.5$
	0.0079	0.0023			
	0.0068	0.0036			
0.5	0.0064	0.0038	–	$0.83 \pm 0.23$	$-0.2 \pm 0.8$
	0.0055	0.0046			
	0.0049	0.0052			
0.6	0.0053	0.0049	–	$1.12 \pm 0.00$	$0.6 \pm 0.2$
	0.0053	0.0049			
	0.0053	0.0049			

Известно, что взаимодействие растворитель–растворенное вещество может происходить за счет как специфической, так и универсальной сольватации. Вода и диметилсульфоксид – растворители, в значительной степени отличающиеся по своим донорно-акцепторным свойствам ( $D_{N(\text{H}_2\text{O})} = 18$  кДж/моль,  $D_{N(\text{DMSO})} = 29.8$  кДж/моль;  $A_{N(\text{H}_2\text{O})} = 54$ ,  $A_{N(\text{DMSO})} = 19.3$  [12]). Вероятно, если бы сольватация  $\beta\text{CD}$  в воде осуществлялась за счет специфического типа взаимодействий, а в водном диметилсульфоксиде превалировала универсальная составляющая сольватации, то смена состава растворителя  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}$  должна была бы приводить к значительным изменениям в  $\Delta_{\text{tr}}G^0(\beta\text{CD})$ . Как следует из табл. 1, изменения в величинах  $\Delta_{\text{tr}}G^0(\beta\text{CD})_{\text{H}_2\text{O}\rightarrow(\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO})}$  не превышают 2.5 кДж/моль. На основании этого можно предположить, что, несмотря на различную сольватационную способность исследуемых растворителей [12], вклад специфической сольватации  $\beta\text{CD}$  в воде не намного превышает вклад от универсальной составляющей. При переходе от воды к водно-диметилсульфоксидному растворителю вклад специфической сольватации уменьшается, и с ростом концентрации DMSO в растворителе сольватация  $\beta\text{CD}$  происходит преимущественно за счет сил Ван-дер-Ваальса.

Представляет интерес сравнить влияние водно-органических растворителей на макроциклические молекулы –  $\beta$ -циклодекстрин и краун-эфир 18К6, которые играют роль “молекул-хозя-

ев” в процессах образования комплексных соединений типа “гость–хозяин”. Молекулы циклодекстринов имеют жесткую торроидальную структуру, стабилизированную водородными связями между гидроксильными группами, а также  $\alpha$ -D-1,4-гликозидными связями. Все ОН-группы в циклодекстринах находятся на внешней поверхности молекулы. Внешний слой циклодекстринов – гидрофильный, а внутренний – гидрофобный. Краун-эфиры – циклические соединения, основные каркасы которых являются олигомерами этиленоксида ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ). Характерная особенность строения конформационно-подвижных краун-эфиров – наличие центральной гидрофильной полости, имеющей отрицательный заряд, и гидрофобной наружной поверхности.

При исследовании сольватации 18-краун-6 в водно-органических растворителях было установлено [3, 4], что повышение содержания органических компонентов в смешанных растворителях не приводит к значительным изменениям в сольватном состоянии макроцикла, как это наблюдалось и в случае переноса  $\beta$ -циклодекстрина из воды в водно-диметилсульфоксидные растворители (табл. 1). Установлено, что перенос 18К6 из воды в водно-органические смеси сопровождается значительным уменьшением экзотермичности его сольватации [13]. В протонодонорных средах основной вклад в энталпию сольватации краун-эфира дает водородная связь между атомами кислорода отрицательно заряженной полости макроцикла и атомами водорода растворителей

[14]. Поэтому вода сольватирует 18К6 более активно, чем этанол или DMSO. Значительное уменьшение экзотермичности сольватации 18К6 при переходе от воды к водно-органическим смесям обусловлено уменьшением их протоно-донорных свойств с ростом концентрации неводных компонентов. При этом существенные энергетические изменения, вызванные разрушением сольватной оболочки макроцикла, сопровождающиеся переходом молекул воды и соразтворителя из сольватной оболочки 18К6 в раствор, полностью компенсируются ростом энтропийной составляющей энергии Гиббса пересольватации макроцикла.

Можно предположить, что, как и в случае пересольватации 18К6, незначительные изменения в сольватном состоянии  $\beta$ -циклодекстрина с ростом концентрации DMSO в смешанном водно-диметилсульфоксидном растворителе обусловлены компенсационным эффектом между энтальпийной и энтропийной составляющими энергии Гиббса переноса  $\beta$ CD.

Исследование проведено в Институте термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета (ИГХТУ) при финансовой поддержке РФФИ и ВАНТ в рамках научного проекта № 19-53-54004 и при финансовой поддержке Национального фонда научно-технического развития Вьетнама (NAFOSTED) [грант № 104.06-2017.329]. Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР. Тема № FZZW-2020-0009.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vasanti S., Parul G., Manikanta M.* // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. V. 88. P. 1112.
2. *Кукушкин Ю.Н.* // *Соросовский обр. журн.* 1997. № 9. С. 53.
3. *Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Джумашева М.О.* // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* 2010. Т. 53. № 12. С. 51.
4. *Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Шарнин В.А.* // *Журн. физ. химии*. 2011. Т. 85. № 6. С. 1047.
5. *Голиков А.Н., Кузьмина И.А., Шарнин В.А.* // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2007. Т. 50. № 12. С. 18.
6. *Мошорин Г.В., Репкин Г.И., Шарнин В.А.* // *Журн. физ. химии*. 2010. Т. 84. № 4. С. 618.
7. *Семенов И.М., Репкин Г.И., Шарнин В.А.* // *Там же*. 2013. Т. 87. № 3. С. 464.
8. *Семенов И.М., Репкин Г.И., Исаева В.А.* // *Там же*. 2014. Т. 88. № 12. С. 1900.
9. *Зевакин М.А., Граждан К.В., Душина С.В.* // *Там же*. 2006. Т. 80 № 8. С. 1445.
10. *Рудаков О.Б., Селеменов В.Ф.* *Физико-химические системы сорбат–сорбент–элюент в жидкостной хроматографии*. Воронеж: Изд-во ВорГУ, 2003. 240 с.
11. *Райхард Х.* *Растворители в органической химии*. Л.: Химия, 1973. 152 с.
12. *Фиалков Ю.Я.* *Не только в воде*. Л.: Химия, 1989. 88 с.
13. *Усачева Т.Р., Леденков С.Ф., Шарнин В.А., Гжейдзьяк А.* // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2000. Т. 43. № 5. С. 87.
14. *Barannikov V.P., Guseynov S.S., Vyugin A.I.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2002. V. 28. № 3. P. 153.