

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС 3-АЦЕТАТА 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2020 г. Б. И. Тулеуов^{a,*}, Б. С. Темиргазиев^{a,b}, А. М. Кожанова^a, Р. Б. Сейдахметова^a, К. М. Турдыбеков^b, Т. М. Сейлханов^c, О. Т. Сейлханов^c, П. Драшар^d, С. М. Адекенов^a

^a Международное научно-производственное холдинг «Фитохимия», ул. М. Газалиева 4, Караганда, 100009 Казахстан

^b Карагандинский государственный университет имени Е. А. Букетова, Караганда, 100028 Казахстан

^c Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, 020000 Казахстан

^d Университет химии и технологии, Прага, 16628 Чехия

*e-mail: info@phyto.kz

Поступило в Редакцию 18 августа 2020 г.

После доработки 18 августа 2020 г.

Принято к печати 30 августа 2020 г.

С целью получения новых потенциально биоактивных веществ и изучения влияния объемных функциональных групп на образование супрамолекулярных комплексов, синтезирован триацетат 20-гидроксиэксидизона, исследовано его пространственное строение и методом ЯМР изучено комплексообразование с β -циклодекстрином. Исследована противовоспалительная активность полученного водорастворимого комплекса.

Ключевые слова: триацетат 20-гидроксиэксидизона, β -циклодекстрин, супрамолекулярный комплекс, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X20120070

Образование супрамолекулярных комплексов фитоэксидиостероидов с циклодекстринами позволяет получать инкапсулированные лекарственные формы, способствует стабилизации действующих веществ к внешнему воздействию света, тепла, кислорода воздуха, а также увеличивает их растворимость [1–3]. В связи с этим, применение наиболее распространенных α -, β - и γ -циклодекстринов для создания новых комплексов включения биологически активных соединений, фармацевтических препаратов и лекарственных средств является одним из главных направлений развития супрамолекулярной химии [4–6].

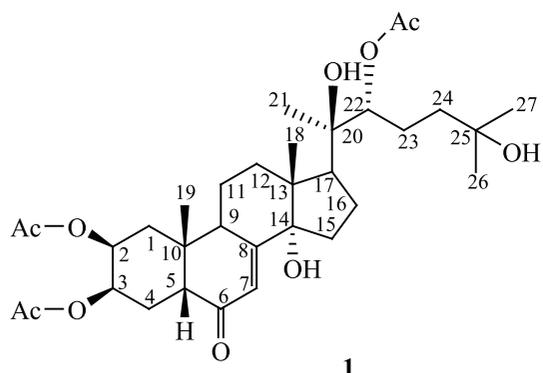
Ранее нами был синтезирован ряд новых циклодекстриновых комплексов 20-гидроксиэксидизона и других фитоэксидиостероидов [7, 8], но получение супрамолекулярных водорастворимых комплексов на основе их модифицированных производных не было описано. В настоящей работе впервые прове-

дена попытка синтеза новых супрамолекулярных комплексов на основе вицинально замещенного полиоксистероида.

Выбор триацетата 20-гидроксиэксидизона [2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(*H*)-холест-7-ен-6-она] **1** (схема 1) в качестве синтона и субстрата супрамолекулярной самосборки с β -циклодекстрином обусловлен тем, что 20-гидроксиэксидизон и его ацильные производные обладают ранозаживляющим действием, эффективность которых значительно повышается при включении в липосомы, и плохо растворимы в воде [9].

С целью получения новых потенциально биоактивных веществ, определения влияния объемных функциональных групп на процесс образования супрамолекулярных комплексов и повышения их водорастворимости исследована тонкая структура исходного синтона. Методом рентгеноструктурного анализа был исследован триацетат 20-гидрокси-

Схема 1.



1

экидизона в виде кристаллогидрата **2** ($1 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$). Общий вид молекулы триацетата 20-гидроксиэкидизона **1** показан на рисунке.

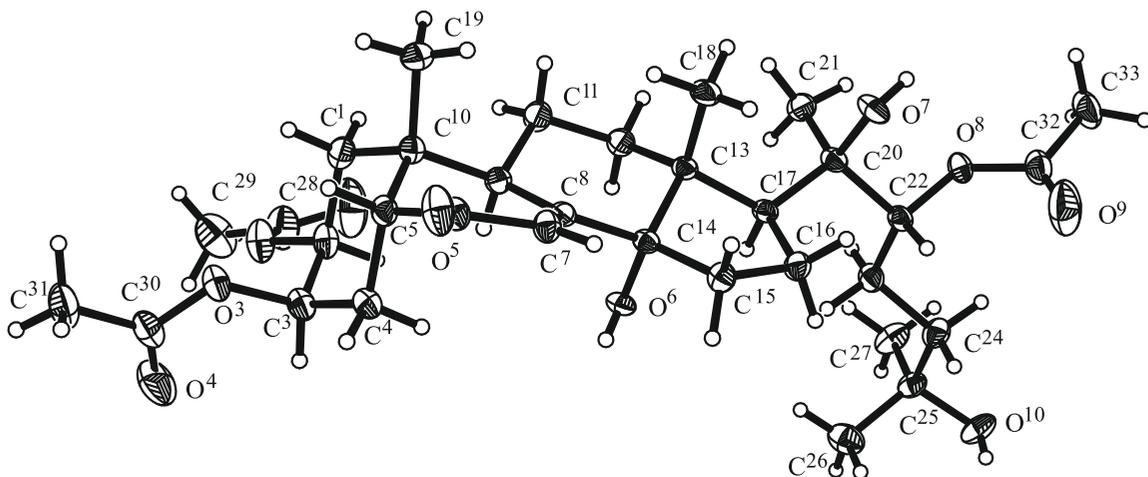
Длины связей и валентные углы в кристаллогидрате **2** близки к обычным [10]. Конформация цикла $\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^5\text{C}^{10}$ (A) близка к идеальному *креслу* (минимальный параметр асимметрии $\Delta C_5^3 = 0.4^\circ$, внутрициклические торсионные углы приведены в табл. 1). Конформация цикла B, содержащего двойную связь $\text{C}^7=\text{C}^8$, отклоняется от идеального *5 α ,10 β -полукресла* в сторону *5 α -софы* ($\Delta C_8^2 = 16.0^\circ$ и $\Delta C_2^{7,8} = 9.3^\circ$) вследствие наличия двойной связи $\text{C}^6=\text{O}$ и сопряжения с двумя 6-членными карбоциклами. Вследствие сочленения с ненасыщенным циклом B значительно отклоняется от идеального *кресла* и конформация цикла $\text{C}^8\text{C}^9\text{C}^{11}\text{C}^{12}\text{C}^{13}\text{C}^{14}$ (C) ($\Delta C_9^2 = 3.7^\circ$). Конформация 5-членного карбоцикла D – *14 α ,13 β -полукресло* ($\Delta C_2^{13,14} = 5.4^\circ$), значительное искажение которого обусловлено отталкиванием метильных групп при атомах C^{13} и C^{20} . Расстояние между атомами C^{18} и C^{21} составляет

3.612 \AA , тогда как ван-дер-ваальсов радиус метильной группы равен 2.0 \AA [11]. В целом, искажения циклов A–D близки к наблюдаемым в кристаллических структурах 20-гидроксиэкидизона и его кристаллогидрата [12]. Параметр Флека близок к нулю [0.05(12)] [13] и на основании этого молекуле **1** приписано строение *2 β ,3 β ,22R*-ацетокси-*14 α ,20R,25*-гидрокси-*5 β ,9 α (H)*-холест-7-ен-6-она.

В кристалле молекула соединения **1** и молекулы воды связаны межмолекулярными водородными связями $\text{O}^7-\text{H}(x, y, z) \cdots \text{O}^5(1.5-x, 0.5+y, 1-z)$ [расстояния $\text{O} \cdots \text{O}$ $2.896(2) \text{ \AA}$, $\text{H} \cdots \text{O}$ $2.19(3) \text{ \AA}$, угол $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ $158(3)^\circ$], $\text{O}^6-\text{H} \cdots \text{O}^{2w}(x, y, z)$ [$2.714(3)$, $1.95(3) \text{ \AA}$, $174(3)^\circ$], $\text{O}^{10}-\text{H} \cdots \text{O}^{1w}(1.5-x, -0.5+y, -z)$ [$2.737(3)$, $1.90(4) \text{ \AA}$, $169(3)^\circ$], $\text{O}^{1w}-\text{H} \cdots \text{O}^6(x, y, z)$ [$2.832(2)$, $1.95(6) \text{ \AA}$, $159(4)^\circ$], $\text{O}^{1w}-\text{H} \cdots \text{O}^4(1-x, y, -z)$ [$2.847(3)$, $1.94(5) \text{ \AA}$, $176(4)^\circ$], $\text{O}^{2w}-\text{H} \cdots \text{O}^2(x, -1+y, z)$ [$2.785(2)$, $1.96(3) \text{ \AA}$, $161(3)^\circ$], $\text{O}^{2w}-\text{H} \cdots \text{O}^{10}(1.5-x, -0.5+y, -z)$ [$2.737(3)$, $1.91(5) \text{ \AA}$, $172(4)^\circ$], $\text{O}^{3w}-\text{H} \cdots \text{O}^2(1-x, y, -z)$ [расстояние $\text{O} \cdots \text{O}$ $2.878(3) \text{ \AA}$], $\text{O}^{3w}-\text{H} \cdots \text{O}^{3w}(1-x, y, -z)$ [расстояние $\text{O} \cdots \text{O}$ $2.839(3) \text{ \AA}$], образуя трехмерные сетки.

Поскольку в супрамолекулярной химии определяющую роль играют размеры и строение взаимодействующих компонентов, для получения супрамолекулярных комплексов экидизона **1** выбран β -циклодекстрин. Комплексы получены взаимодействием эквимолекулярных количеств триацетата 20-гидроксиэкидизона **1** с циклодекстрином в водно-этанольном растворе при 50°C в течение 8 ч.

Исследование строения супрамолекулярных комплексов методом спектроскопии ЯМР основано на изменении химических сдвигов ^1H субстра-



Общий вид молекулы [2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она] **1**.

Таблица 1. Внутрициклические торсионные углы в кристаллогидрате **2**

Угол	τ , град	Угол	τ , град
Цикл А		Цикл С	
C ¹⁰ C ¹ C ² C ³	56.5(2)	C ¹⁴ C ⁸ C ⁹ C ¹¹	-48.8(2)
C ¹ C ² C ³ C ⁴	-52.1(2)	C ⁸ C ⁹ C ¹¹ C ¹²	46.5(2)
C ² C ³ C ⁴ C ⁵	51.7(2)	C ⁹ C ¹¹ C ¹² C ¹³	-52.0(3)
C ³ C ⁴ C ⁵ C ¹⁰	-56.1 (2)	C ¹¹ C ¹² C ¹³ C ¹⁴	57.0(2)
C ⁴ C ⁵ C ¹⁰ C ¹	56.4(2)	C ¹² C ¹³ C ¹⁴ C ⁸	-60.0(2)
C ² C ¹ C ¹⁰ C ⁵	-56.6(2)	C ⁹ C ⁸ C ¹⁴ C ¹³	57.1(2)
Цикл В		Цикл D	
C ¹⁰ C ⁵ C ⁶ C ⁷	-47.9(2)	C ¹⁷ C ¹³ C ¹⁴ C ¹⁵	45.8(2)
C ⁵ C ⁶ C ⁷ C ⁸	15.4(3)	C ¹³ C ¹⁴ C ¹⁵ C ¹⁶	-35.3(2)
C ⁶ C ⁷ C ⁸ C ⁹	5.6(3)	C ¹⁴ C ¹⁵ C ¹⁶ C ¹⁷	10.5(2)
C ⁷ C ⁸ C ⁹ C ¹⁰	6.6(3)	C ¹⁵ C ¹⁶ C ¹⁷ C ¹³	17.6(2)
C ⁸ C ⁹ C ¹⁰ C ⁵	-38.1(2)	C ¹⁴ C ¹³ C ¹⁷ C ¹⁶	-38.0(2)
C ⁶ C ⁵ C ¹⁰ C ⁹	58.3(2)		

та **1** и β -циклодекстрина в свободном состоянии и в составе комплекса. По величине изменения химических сдвигов внутренних или внешних протонов циклодекстрина можно выявить образование, соответственно, внутренних, внешних или смешанных комплексов. Изменение химических сдвигов ¹H и ¹³C в спектрах субстрата позволяет определить направление вхождения последнего в полость циклодекстрина [14–16].

Строение соединения **1** установлено методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C в растворе ДМСО-*d*₆ (табл. 2). Отнесение сигналов в одномерных спектров ЯМР ¹H и ¹³C подтверждено данными двумерных корреляций ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H ROESY, ¹H-¹³C HMQC и ¹H-¹³C HMBC (табл. 2). Как видно из данных табл. 2, наибольшее изменение хими-

ческих сдвигов протонов глюкопиранозного звена претерпевают внутренние протоны Н-3 и Н-5, входящие во внутреннюю часть усеченного циклодекстринового конуса (схема 3). Это позволяет сделать вывод о вхождении молекулы субстрата **1** во внутреннюю полость β -циклодекстрина с образованием комплекса включения **3** (схема 2). Комплекс **3** сравнительно хорошо растворим в воде. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов субстрата **1** и β -циклодекстрина в комплексах показало, что на одну молекулу субстрата **1** приходится одна молекула β -циклодекстрина.

Результаты биоскрининга по изучению противовоспалительной активности триацетата 20-гидроксиэкдизона **1** и его комплекса с β -ци-

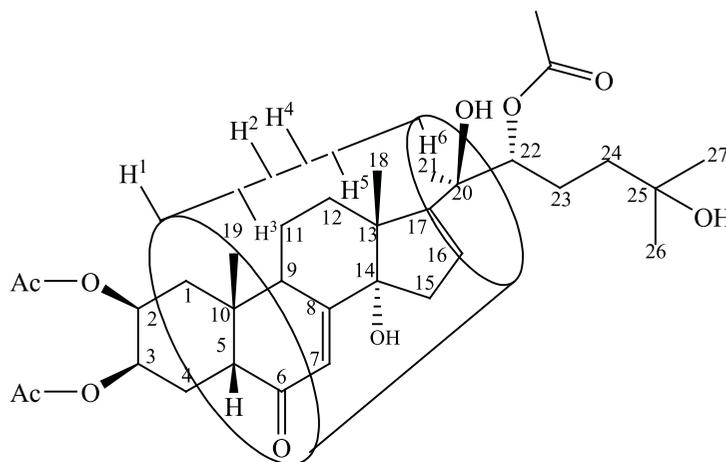
Схема 2.**3**

Таблица 2. Химические сдвиги ядер ^1H и ^{13}C субстрата **1** и β -циклодекстрина в свободном состоянии (δ_0) и в составе комплекса **3** (δ)

№ атома	Группа	δ_0 , м. д.		δ , м. д.		$\Delta\delta = \delta - \delta_0$	
		^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
Субстрат 1							
1 _{ax} 1 _{eq}	CH ₂	1.65–1.70 м 2.11–2.22 м	37.19	1.65–1.70 м 2.11–2.20 м		0.00	
2	CH	4.95 д, $^3J = 12.0$ Гц	68.75	4.94 д		–0.01	
3	CH	5.17 уш. с	67.34	5.16		–0.01	
4 _{ax} 4 _{eq}	CH ₂	1.65–1.70 м 1.90–1.93 м	31.41	1.65–1.70 м 1.90–1.92 м		0.00	–0.01
5	CH	2.11–2.22 м	51.10	2.11–2.20 м		0.02	
6	>C=O	–	201.32	–			
7	CH	5.65 с	121.07	5.66		0.01	
8	>C<	–	165.83	–			
9	CH	3.02–3.08 м	34.09	3.02–3.08 м		0.00	
10	>C<	–	38.24	–			
11 _{ax} 11 _{eq}	CH ₂	1.65–1.70 м 1.78–1.81 м	21.37	1.65–1.70 м 1.76–1.82 м		0.00	0.01
12 _{ax} 12 _{eq}	CH ₂	1.90–1.93 м 2.44–2.48 м	30.81	1.90–1.92 м 2.44–2.48 м		–0.01	0.00
13	>C<	–	47.34	–			
14	>C<	–	83.51	–			
15 _{ax} 15 _{eq}	CH ₂	1.91 с 2.11–2.22	33.52	1.90 с 2.11–2.20		–0.01	–0.02
16 _{ax} 16 _{eq}	CH ₂	2.11–2.22 м 2.44–2.48	21.70	2.11–2.20 2.44–2.48		–0.02	0.00
17	CH	3.02–3.08	49.58	3.02–3.08		0.00	
18	–CH ₃	0.88 с	23.90	0.88 с		0.00	
19	–CH ₃	0.73 с	17.68	0.72 с		–0.01	
20	>C<	–	79.11	–			
21	–CH ₃	1.13 с	23.91	1.12 с		–0.01	
22	CH	4.63 д, $^3J = 10.0$ Гц	81.86	4.63 д		0.00	
23 _{ax} 23 _{eq}	CH ₂	1.78–1.81 м 2.11–2.22 м	26.54	1.76–1.82 м 2.11–2.20 м		0.01	–0.02
24 _{ax} 24 _{eq}	CH ₂	1.78–1.81 м 2.11–2.22 м	40.63	1.76–1.82 м 2.11–2.20 м		0.01	–0.02
25	>C<	–	75.24	–			
26	–CH ₃	1.28 с	26.29	1.27 с		–0.01	
27	–CH ₃	1.33 с	29.09	1.32 с		–0.01	
2	–OOC–CH ₃	1.88 с	170.31	1.87 с		–0.01	
3	–OOC–CH ₃	1.98 с	170.18	1.97 с		–0.01	
22	–OOC–CH ₃	2.05 с	172.92	2.04 с		–0.01	
β-Циклодекстрин							
1	CH	4.77 д, $^3J = 4.0$ Гц	102.40	4.78 д	102.45	0.01	0.05
2	CH	3.26 д, $^3J = 12.1$ Гц	72.83	3.26 д	72.92	0.00	0.09
3	CH	3.58 т, $^3J = 8.3$ Гц	73.54	3.60 т	73.56	0.02	0.02
4	CH	3.28 т, $^3J = 10.0$ Гц	81.98	3.28 т	82.03	0.00	0.05
5	CH	3.50 с	72.50	3.53 с	72.55	0.03	0.05
6	CH ₂	3.58 с	60.42	3.59 с	60.42	0.01	0.00

клодекстрином **3** показали, что комплекс в дозе 25 мг/кг обладает противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции и по активности сопоставим с препаратом сравнения Диклофенаком натрия, тогда как исходный

триацетат 20-гидроксиэксдизона в данной дозе обладает слабой противовоспалительной активностью.

Таким образом, получен триацетат 20-гидроксиэксдизона, структура которого подтверждена ме-

тодами рентгеноструктурного и ЯМР-спектроскопического анализов. Супракомплекс триацетата 20-гидроксиэкдизона с β -циклодекстрином показал противовоспалительную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали β -циклодекстрин (99%) производства фирмы «Fluka».

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Jeol JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц на ядрах ^1H и ^{13}C соответственно) в растворе ДМСО- d_6 при комнатной температуре. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов протонов или атомов углерода растворителя.

Рентгеноструктурный анализ. Параметры ячейки и интенсивности 55472 отражений (8130 независимых, $R_{\text{int}} = 0.0363$) измерены на дифрактометре Bruker Карра APEX2 CCD (MoK_α , графитовый монохроматор, φ, ω -сканирование, $2.33 \leq \theta \leq 27.48^\circ$) при температуре 180 К. Кристаллы моноклинные, $a = 31.052(6)$, $b = 7.995(2)$, $c = 15.196(3)$ Å, $\beta = 110.55(3)^\circ$, $V = 3533(1)$ Å 3 , $Z = 4$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_{10} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$), пространственная группа $C2$, $d_{\text{выч}} = 1.242$ г/см 3 , $\mu = 0.095$ мм $^{-1}$. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей и учет поглощения проводили по программам SAINT [17] и SADABS [18], включенных в программный пакет APEX2.

Структура расшифрована прямым методом. Позиции неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водородов гидроксильных групп и двух кристаллогидратных молекул воды (O^{1w} и O^{2w}) выявлены из разностного синтеза и их позиции уточнены в изотропном приближении. Атомы водорода третьей молекулы воды (O^{3w}) выявить не удалось из-за того, что ее заселенность составляет 1/2 молекулы на элементарную ячейку. Остальные атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и их позиции уточняли в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (модель *наездника*). В расчетах использовано 7591 отражение с $I \geq 2\sigma(I)$, число уточняемых параметров 451. Окончательные факторы расходимости: $R_1 = 0.0476$, $wR_2 = 0.1010$ (по отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$), $R_1 = 0.0414$, $wR_2 = 0.1032$ (по всем отражениям), GooF 1.046. Пики остаточной плотности: $\Delta\rho = 0.667$

и -0.337 e/Å 3 . Структура расшифрована и уточнена по программам SIR-97 [19] и SHELXL-2018/3 [20] соответственно. Структурные данные депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC 1919742).

Комплекс 3. Комплекс получен взаимодействием эквимолекулярных количеств соединения **1** с β -циклодекстрином. К раствору 0.050 г (0.83 ммоль) **1** в 3 мл абс. этанола добавляли раствор 0.094 г (0.83 ммоль) β -циклодекстрина в 4 мл дистиллированной воды, смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакуумном шкафу при 40°C. Белый порошок, т. пл. 267°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см $^{-1}$: 579, 609, 707, 757, 858, 947, 1029, 1081, 1157, 1254, 1216, 1254, 1336, 1371, 1426, 1660 (C=O), 1742, 2928, 3445 (OH), УФ спектр, λ_{max} : 245 нм.

Исследование противовоспалительной активности. Эксперименты выполнены на 32 белых беспородных крысах обоего пола, массой 250–320 г. Противовоспалительное действие изучали на модели острой экссудативной реакции воспаления (перитонит). Антиэкссудативную активность оценивали по объему экссудата, образовавшегося в брюшной полости. Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением 1%-ного раствора AsOH в объеме 1 мл на 100 г массы тела крыс. Исследование проводили по методике [21]. Исследуемые объекты изучали в дозе 25 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи. Препарат сравнения (диклофенак натрия) изучали в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 1 ч до введения 1%-ного раствора AsOH .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим U -критерием Манна–Уитни. Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$. Животные были разделены на 4 группы с массой тела: группа «Контроль» ($n = 8$) – 293.0 ± 15.4 ; группа «Диклофенак натрия» ($n = 8$) – 319.5 ± 25.9 ; группа «**1**» ($n = 8$) – 275.3 ± 17.7 ; группа «**3**» ($n = 8$) – 263.8 ± 12.9 .

В результате проведенного эксперимента показано, что образец **3** в дозе 25 мг/кг обладает противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции (количество экссудата 4.9 ± 0.5 мл) и по активности сопоставим с препаратом сравнения Диклофенаком натрия (количество экссудата 4.4 ± 0.7 мл). Образец **1** в дозе 25 мг/кг обладает слабой противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции (количество экссудата 6.5 ± 1.2 мл)

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант AP05133718 «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rinaldi L., Binello A., Stolle A., Curini M., Cravotto G. // *Steroids*. 2015. Vol. 98. P. 58. doi 10.1016/j.steroids.2015.02.016
- Forgo P., Vincze I., Kover K.E. // *Steroids*. 2003. Vol. 68. P. 321. doi 10.1016/S0039-128X(03)00041-2
- Jover A., Budal R.M., Al-Soufi W., Mejjide F., Tato J.V., Yunes R.A. // *Steroids*. 2003. Vol. 68. P. 55. doi 10.1016/S0039-128X(02)00115-0
- Szejtli J. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*. Budapest: Akademiai Kiado, 1982. 296 p. doi 10.1002/S19820341113
- Uekama K., Hirayama F., Irie T. // *Chem. Rev.* 1998. Vol. 98. N 5. P. 2045. doi 10.1021/cr970025p
- Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. // *Sci. Pharm.* 2008. Vol. 76. N 4. P. 567. doi 10.3797/scipharm.0808-05
- Temirgaziyeв B., Kucakova K., Baizhigit E., Jurasek M., Dzubak P., Hajdуч M., Dolensky B., Drasar P., Tuleuov B., Adekenov S. // *Steroids*. 2019. Vol. 147. P. 37. doi 10.1016/j.steroids.2018.11.007
- Temirgaziyeв B.C., Tuleuov B.I., Романова M.A., Сейдахметова P.B., Сейлханов T.M., Сейлханов O.T., Салькеева Л.К., Adekenov C.M. // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. Вып. 3. С. 394; Temirgaziyeв B.S., Tuleuov B.I., Романова M.A., Seidakhmetova R.B., Seilkhanov T.M., Seilkhanov O.T., Salkeeva L.K., Adekenov S.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 3. P. 394. doi 10.1134/S1070363219030095
- Политова Н.К., Ковлер Л.А., Володин В.В., Лукаша В.Г., Пиунетлева Е.А. // *Хим. раст. сырья*. 2001. № 2. С. 69.
- Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1987. N 12. P. S1. doi 10.1039/P298700000S1
- Зефирова Ю.В., Зоркий П.М. // *Усп. хим.* 1989. Т. 58. С. 713; Zefirov Yu.V., Zorkii P.M. // *Russ. Chem. Rev.* 1989. Vol. 58. P. 421. doi 10.1070/RC1989v058n05ABEH003451
- Fabian L., Argay G., Kalman A., Bathori M. // *Acta Crystallogr.* 2002. Vol. 58. P. 710. doi 10.1107/S0108768102005608
- Parsons S., Flack H.D., Wagner T. // *Acta Crystallogr.* 2013. Vol. 69. P. 249. doi 10.1107/S2052519213010014
- Demarco P.V., Thakkar A.I. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970. N 1. P. 2. doi 10.1039/C29700000002
- Hazra S., Hossain M., Kumar G.S. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2014. Vol. 78. N 1–4. P. 311. doi 10.1007/s10847-013-0301-6
- Lofsson T., Masson M., Brewster M.E. // *J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 93. N 5. P. 1091. doi 10.1002/jps.20047
- SMART V5.051 and SAINT V5.00, Area detector control and integration software. Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, USA, 1998.
- Sheldrick G. M., SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, USA, 1997.
- Altomare A., Burla M.C., Camalli M., Cascarano G.L., Giacovazzo C., Guagliardi A., Moliterni A.G.G., Polidori G., Spagna R. // *J. Appl. Cryst.* 1999. Vol. 32. P. 115. doi 10.1107/S0021889898007717
- Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятяна, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепехина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with β -Cyclodextrin and Its Biological Activity

B. I. Tuleuov^{a,*}, B. S. Temirgaziev^{a,b}, A. M. Kozhanova^a, R. B. Seydakhmetova^a, K. M. Turdybekov^b, T. M. Seilkhanov^c, O. T. Seilkhanov^c, P. Drasar^d, and S. M. Adekenov^a

^a *International Scientific and Production Holding "Phytochemistry", Karaganda, 100009 Kazakhstan*

^b *E.A. Buketov Karaganda State University, Karaganda, 100028 Kazakhstan*

^c *Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, 020000 Kazakhstan*

^d *University of Chemistry and Technology, Prague, 16628 Czech Republic*

**e-mail: info@phyto.kz*

Received August 18, 2020; revised August 18, 2020; accepted August 30, 2020

In order to obtain new potentially bioactive substances and to study the effect of bulky functional groups on the formation of supramolecular complexes, 20-hydroxyecdysone triacetate was synthesized, its spatial structure was studied, and complexation with β -cyclodextrin was studied by NMR method. The anti-inflammatory activity of the obtained water-soluble complex was studied.

Keywords: 20-hydroxyecdysone triacetate, β -cyclodextrin, supramolecular complex, X-ray structural analysis, NMR spectroscopy