

# ПРИГОТОВЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ВКЛЮЧЕНИЯ $\gamma$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ *ГОСТЯ*

© 2022 г. А. К. Гатиатулин<sup>а</sup>, В. Ю. Осельская<sup>а</sup>, М. А. Зиганшин<sup>а</sup>, В. В. Горбачук<sup>а,\*</sup>

<sup>а</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

\*e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru

Поступило в редакцию 30 марта 2022 г.

После доработки 14 апреля 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

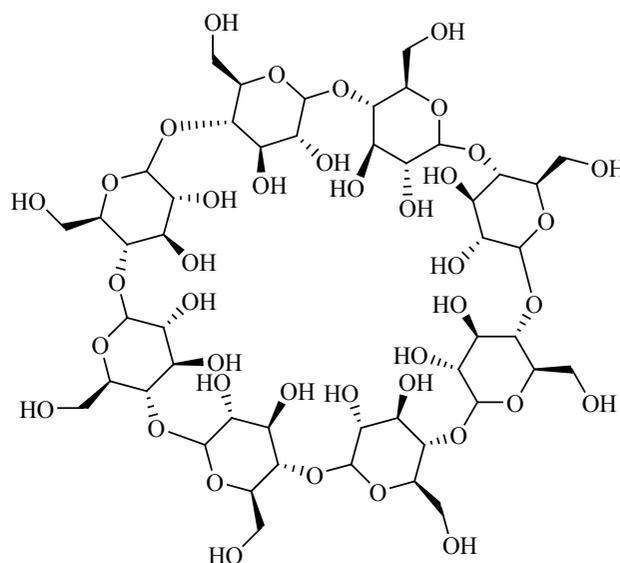
Твердофазное замещение этанола в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина позволяет связать летучие органические вещества, не образующие соединения включения с сухим  $\gamma$ -циклодекстрином и его гидратами. Результаты работы могут быть использованы при разработке эффективных фильтров для очистки воздуха от паров ароматических соединений.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -циклодекстрин, соединение включения, инкапсуляция, термический анализ, порошковая рентгеновская дифракция

**DOI:** 10.31857/S0044460X22070137, **EDN:** CRMUJE

Соединения включения циклодекстринов широко используются в фармацевтике, пищевой, текстильной и косметической промышленности [1–5]. Наиболее широко используемым в промышленности циклодекстрином является бета-циклодекстрин [5], однако более крупный  $\gamma$ -циклодекстрин ( $\gamma$ CD, схема 1) представляет интерес, поскольку благодаря большему размеру своей внутримолекулярной полости [6] он способен связывать более крупные молекулы *гостей* и обладает большей рецепторной емкостью [7–9]. Для получения практически важных твердых соединений включения циклодекстринов обычно используют методы растирания твердых смесей [10] или смешения циклодекстрин–*гость* в пастах и суспензиях [1, 11], не требующие большого количества растворителя и полного растворения циклодекстрина. Однако эффективность этих методов неодинакова для разных циклодекстринов. Например, связывание как гидрофильных, так и гидрофобных *гостей* циклодекстринами может быть неэффек-

Схема 1.



тивным в присутствии гидратной воды [12]. Вода используется в качестве третьего компонента для активации включения *гостя* в циклодекстрины [13, 14], но с рядом *гостей* вода может действовать как конкурирующий агент [12, 15]. Этот факт существенно ограничивает применимость традиционных методов получения соединений включения циклодекстринов в присутствии воды.

В связи с тем, что вода способна выступать в роли конкурирующего *гостя*, для получения соединений включения  $\gamma$ -циклодекстрина может оказаться более предпочтительным метод твердофазного замещения органического *гостя*. Этот метод был разработан для получения соединений включения  $\beta$ -циклодекстрина [15, 16] и  $\alpha$ -циклодекстрина [17] с *гостями*, которые не связываются сухими циклодекстринами или их гидратами. В данной работе мы предлагаем использовать твердофазное замещение летучего органического *гостя* для активации связывания *гостей*  $\gamma$ -циклодекстрином. В качестве уходящего *гостя* был выбран этанол, так как он мало токсичен, хорошо связывается (более 1 моль на моль  $\gamma$ CD) безводным  $\gamma$ -циклодекстрином и достаточно летуч для ухода из твердого соединения включения при замещении. Также ранее было показано, что этанол хорошо активировать связывание гидрофобных *гостей*  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстрином [16–18].

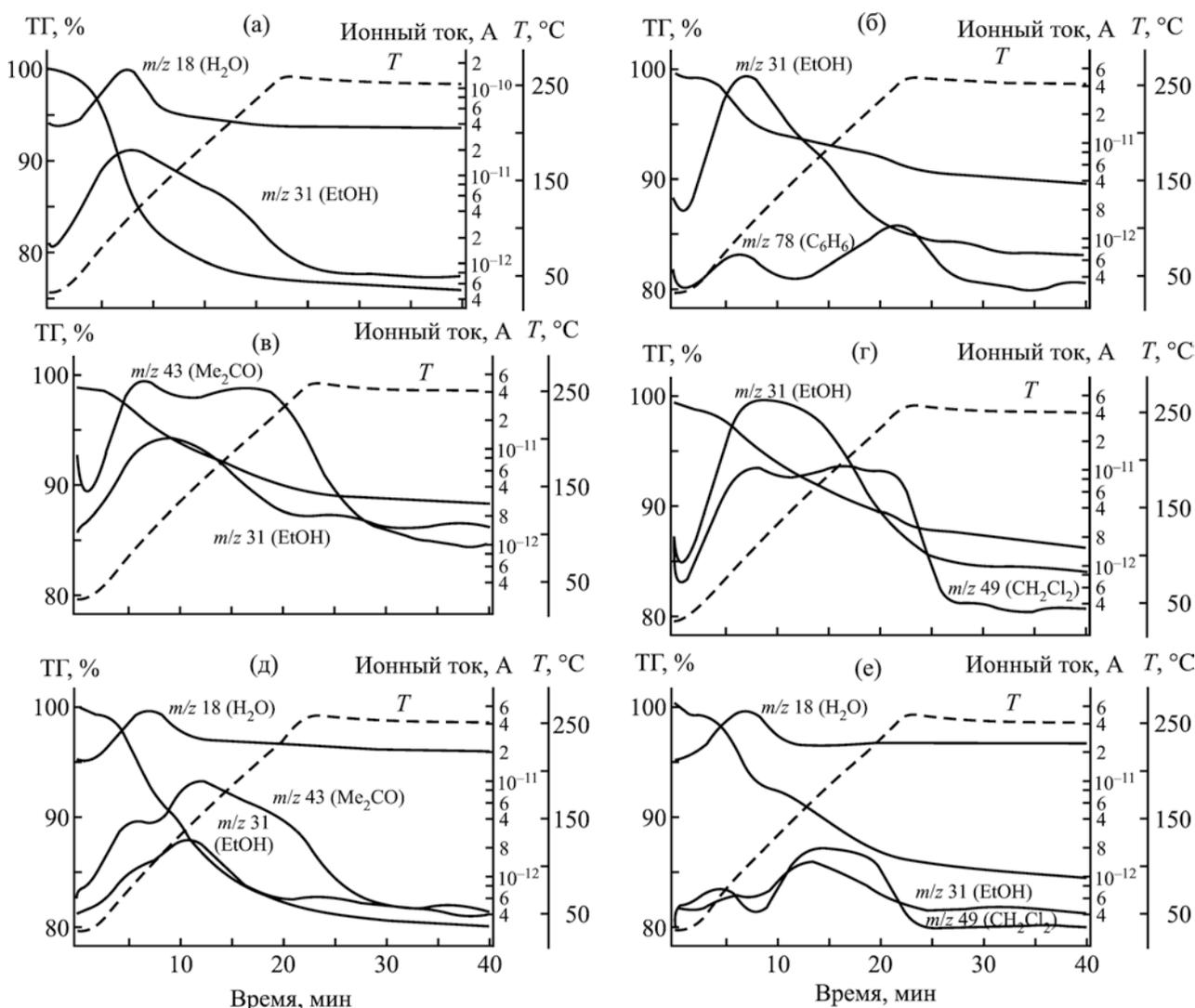
Для изучения замещения этанола в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина были приготовлены исходные соединения включения путем уравнивания безводного  $\gamma$ -циклодекстрина и его гидрата  $\gamma$ CD·19H<sub>2</sub>O с насыщенным паром этанола. Продукт насыщения безводного  $\gamma$ -циклодекстрина имеет состав  $\gamma$ CD·4.3EtOH, согласно данным термического анализа приведенным в Дополнительных материалах: результатам термогравиметрии с масс-спектрометрией выделяющихся паров и газов (ТГ/МС). Продукт насыщения гидрата  $\gamma$ CD·19H<sub>2</sub>O парами этанола имеет состав  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH, согласно данным ТГ/МС анализа (рис. 1). Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии показывают (рис. 2), что соединение включения  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH имеет интенсивные пики при углах  $2\theta$  5.3, 7.4, 10.5, 14.2, 14.9, 15.8 и 16.6°. Подобная дифрактограмма характерна для тетрагональной кристаллической упаковки соединений включения  $\gamma$ -циклодекстри-

на с водой и спиртами (рис. 2), которая образуется при кристаллизации из водного раствора [19].

Оба приготовленных соединения включения  $\gamma$ -циклодекстрина с этанолом состава  $\gamma$ CD·4.3EtOH и  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH были взяты в качестве исходных для изучения процесса твердофазного замещения этанола на другие замещающие *гости*. В качестве замещающих *гостей* были выбраны летучие соединения различного группового состава, гидрофобности и молекулярного размера: ацетон, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ, бензол и толуол. Выбор этих *гостей* обусловлен низкой рецепторной емкостью по отношению к ним сухого  $\gamma$ -циклодекстрина и его гидратов. Бензол и толуол не связываются  $\gamma$ -циклодекстрином (менее 0.1 моля на моль  $\gamma$ -циклодекстрина), а связывание остальных *гостей* не превышает 0.6 моля на моль  $\gamma$ -циклодекстрина. Кривые ТГ/МС анализа продуктов твердофазного замещения этанола на замещающий *гость* в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина приведены на рис. 1. Результаты ТГ/МС анализа продуктов замещения этанола приведены в табл. 1.

Согласно полученным данным, твердофазное замещение этанола способно приводить к связыванию бензола и толуола, что не наблюдается при насыщении сухого  $\gamma$ -циклодекстрина или его гидратов паром данных *гостей*. По отношению к остальным изученным *гостям* (ацетон, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ) метод твердофазного замещения этанола в обоих исходных соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина приводит к связыванию высоких количеств замещающего *гостя*: от 0.9 до 3.1 моля на 1 моль  $\gamma$ -циклодекстрина, что значительно выше, чем при связывании на сухом  $\gamma$ -циклодекстрине или его гидратах. Таким образом, этанол способен эффективно активировать связывание более гидрофобных *гостей*  $\gamma$ -циклодекстрином.

Тройное соединение включения  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH обладает более высокой рецепторной емкостью по отношению к замещающим *гостям*, чем бинарное соединение включения  $\gamma$ CD·4.3EtOH. Для всех изученных замещающих *гостей*, их содержание в среднем в 1.5 раза больше в продуктах твердофазного замещения этанола в  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH, чем в  $\gamma$ CD·4.3EtOH. Подобная высокая емкость может быть обусловлена



**Рис. 1.** Кривые ТГ/МС анализа исходного соединения включения  $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$  (а), продуктов замещения этанола в  $\gamma\text{CD}\cdot 4.3\text{EtOH}$ , имеющих состав:  $\gamma\text{CD}\cdot 1.8\text{EtOH}\cdot 0.9\text{C}_6\text{H}_6$  (б),  $\gamma\text{CD}\cdot 1.1\text{EtOH}\cdot 2.1(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (в) и  $\gamma\text{CD}\cdot 2.0\text{EtOH}\cdot 1.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (г), а также продуктов замещения этанола в  $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$ , имеющих состав  $\gamma\text{CD}\cdot 4.9\text{H}_2\text{O}\cdot 0.9\text{EtOH}\cdot 2.9(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (д) и  $\gamma\text{CD}\cdot 5.6\text{H}_2\text{O}\cdot 1.0\text{EtOH}\cdot 1.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (е).

большим объемом элементарной ячейки исходного  $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$ , составляющим около  $2190 \text{ \AA}^3$  на 1 молекулу  $\gamma$ -циклодекстрина, характерным для данной тетрагональной упаковки [19]. При этом для гидрата  $\gamma$ -циклодекстрина данный объем на 1 молекулу  $\gamma$ -циклодекстрина составляет  $1831 \text{ \AA}^3$  [20], для безводного соединения включения  $\gamma$ -циклодекстрина с этанолом –  $1800 \text{ \AA}^3$ , согласно результатам индексации порошковой дифрактограммы, приведенным в Дополни-

тельных материалах. Соответственно, больший объем кристаллической ячейки в расчете на 1 молекулу  $\gamma$ -циклодекстрина обеспечивает большее доступное пространство для связывания органических веществ с относительно крупными молекулами.

Степень замещения этанола в  $\gamma\text{CD}\cdot 5.3\text{H}_2\text{O}\cdot 6.2\text{EtOH}$  в среднем для изученных гостей составляет 88%. Это значительно выше, чем для безводного  $\gamma\text{CD}\cdot 4.3\text{EtOH}$ , где степень замещения этанола в среднем составляет 60%

**Таблица 1.** Данные ТГ/МС анализа продуктов твердофазного замещения этанола в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина

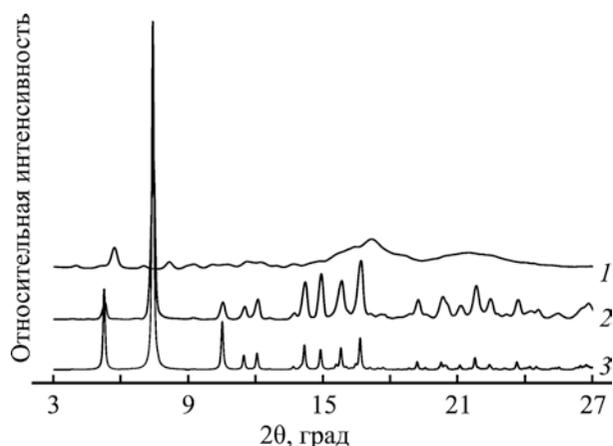
Замещающий <i>гость</i>	Состав продукта замещения	$\Delta m^a$ , %	$T_{\max}^b$ , °C	
			EtOH	замещающий <i>гость</i>
Исходное соединение включения $\gamma$ CD·4.3EtOH				
Ацетон	$\gamma$ CD·1.1EtOH·2.1(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	11.6	122	91, 201
Пропионитрил	$\gamma$ CD·1.2EtOH·2.2EtCN	11.8	110	110, 196
Дихлорметан	$\gamma$ CD·2.0EtOH·1.1CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12.4	109, 145	174 <sup>b</sup>
Хлороформ	$\gamma$ CD·2.1EtOH·1.2CHCl <sub>3</sub>	16.0	109	257
Бензол	$\gamma$ CD·1.8EtOH·0.9C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	10.7	99	93, 251
Толуол	$\gamma$ CD·2.1EtOH·0.9C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	12.2	96	123, 252
Исходное соединение включения $\gamma$ CD·5.3H <sub>2</sub> O·6.2EtOH				
Ацетон	$\gamma$ CD·4.9H <sub>2</sub> O·0.9EtOH·2.9(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	18.7	141	149
Пропионитрил	$\gamma$ CD·5.0H <sub>2</sub> O·0.5EtOH·3.1EtCN	17.9	147	155
Дихлорметан	$\gamma$ CD·5.6H <sub>2</sub> O·1.0EtOH·1.5CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17.8	162	194 <sup>b</sup>
Хлороформ	$\gamma$ CD·6.7H <sub>2</sub> O·0.5EtOH·2.2CHCl <sub>3</sub>	24.2	148	187, 241
Бензол	$\gamma$ CD·5.0H <sub>2</sub> O·0.4EtOH·1.5C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	15.6	156	207
Толуол	$\gamma$ CD·5.9H <sub>2</sub> O·1.0EtOH·1.5C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	19.5	146	209

<sup>a</sup> Изменение массы при термоанализе, соответствующее уходу всех *гостей* и воды.

<sup>b</sup> Температура, соответствующая максимальной скорости ухода *гостя* на МС-кривой.

<sup>c</sup> В случае широкого пика ухода *гостя* без выраженного максимума указана средняя температура между началом и концом пика.

(табл. 1). Подобную разницу также можно объяснить большим объемом кристаллической ячейки  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH, что приводит к меньшим стерическим затруднениям при замещении органического *гостя*. К большей подвижности этанола



**Рис. 2.** Порошковые дифрактограммы исходных для твердофазного замещения соединений включения: безводного  $\gamma$ CD·4.3EtOH (1),  $\gamma$ CD·5.3H<sub>2</sub>O·6.2EtOH, полученного из гидрата  $\gamma$ CD·19H<sub>2</sub>O (2), а также рассчитанная по данным PCA для  $\gamma$ CD·*n*H<sub>2</sub>O·MeOH (3) [19].

может привести и наличие молекул воды в этом соединении включения, которые конкурируют с этанолом за образование водородных связей с гидроксильными группами  $\gamma$ -циклодекстрина.

Таким образом, в ходе настоящей работы показано, что твердофазное замещение этанола в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина позволяет получить соединения включения данного *хозяина* с большим количеством *гостей*, чем насыщение сухого  $\gamma$ -циклодекстрина или его гидратов, традиционно применяемое в промышленности. Твердофазное замещение этанола в соединениях включения  $\gamma$ -циклодекстрина позволяет приготовить продукты с высоким содержанием замещающих *гостей* без сложной оптимизации условий связывания. Результаты работы могут быть использованы при разработке фильтров для очистки воздуха от паров ароматических соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

$\gamma$ -Циклодекстрин (Sigma-Aldrich) – коммерческий продукт. Органические *гости* были очищены,

как описано в работе [21], и дополнительно осушены при помощи молекулярных сит 3 Å. Сухой  $\gamma$ -циклодекстрин был получен нагреванием образца до 140°C в течение 3 ч в вакууме (1 кПа). Для приготовления соединений включения  $\gamma$ -циклодекстрина с органическими гостями 100–150 мг исходного образца циклодекстрина или исходного соединения включения уравнивали с насыщенными парами гостя в герметически закрытой стеклянной ячейке объемом 15 мл в течение 72 ч при 298 К. При этом избыток жидкого гостя объемом 100 мкл дозировали в отдельную микровиалу для предотвращения контакта с порошкообразным циклодекстрином.

Термический анализ (ТГ/МС) проводили с помощью прибора Netzsch STA 449 C Jupiter с квадрупольным масс-спектрометром QMS 403 C Aeolos. Нагревание образцов производилось со скоростью 10 К/мин в потоке аргона 75 мл/мин. Перед началом нагревания образец уравнивался в алюминиевой ячейке при 30°C до прекращения изменения массы. Для двойных и тройных соединений включения с плохо разделенным по времени уходом воды и гостей использовали дополнительную калибровку масс-спектрометра, при которой в систему вводили по 1 мкл каждого гостя. Ошибка определения содержания воды и органического гостя в соединениях включения составляла 5% от измеряемой величины, но не менее 0.1 моля на моль  $\gamma$ -циклодекстрина.

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряли на дифрактометре Rigaku MiniFlex 600 с детектором D/teX Ultra. Было использовано излучение  $\text{CuK}_\alpha$  (30 кВ, 10 мА), линия  $\text{K}_\beta$  была отфильтрована при помощи никелевого фильтра. Данные были получены при комнатной температуре в режиме отражения для плоских образцов. Интервал съемки  $2\theta$  был от 3 до 60°, со скоростью 5 град/мин без вращения образца. Препарат слегка пресовался в стандартный стеклянный держатель.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатиатулин Аскар Камилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7300>

Осельская Виктория Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7516-1015>

Зиганшин Марат Ахмедович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-6774>

Горбачук Валерий Виленович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2066>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета «Приоритет-2030» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90130) и субсидии № 0671-2020-0061, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22070137 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. // *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 535. P. 272. doi 10.1016/j.ijpharm.2017.11.018
2. Skuredina A.A., Kopnova T.Y., Le-Deygen I.M., Kudryashova E.V. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 75. P. 218.
3. Morin-Crini N., Crini G. // *Environ. Chem. Lett.* 2021. Vol. 19. P. 2581. doi 10.1007/s10311-020-01156-w
4. Kritskiy I., Kumeev R., Volkova T., Shipilov D., Kutyasheva N., Grachev M., Terekhova I. // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. P. 14559. doi 10.1039/C8NJ02632G
5. Crini G., Fourmentin S., Fenyvesi É., Torri G., Fourmentin M., Morin N. // *Environ. Chem. Lett.* 2018. Vol. 16. P. 1361. doi 10.1007/s10311-018-0763-2
6. Xiao Z., Zhang Y., Niu Y., Ke Q., Kou X. // *Carbohydr. Polym.* 2021. Vol. 269. P. 118292. doi 10.1016/j.carbpol.2021.118292
7. Reineccius T.A., Reineccius G.A., Peppard T.L. // *JFS Food Chem. Toxicol.* 2002. Vol. 67. P. 3271. doi 10.1111/j.1365-2621.2002.tb09577.x

8. Yu J., Castada H., Huang X., Barringer S. // J. Food Process. Preserv. 2019. Vol. 43. P. e13865. doi 10.1111/jfpp.13865
9. Frieler L., Ho T.M., Anthony A., Yoshii H., Yago A.J.E., Bhandari B.R. // J. Food Sci. Technol. 2019. Vol. 56. P. 1519. doi 10.1007/s13197-019-03643-7
10. Brusnikina M., Silyukov O., Chislov M., Volkova T., Proshin A., Mazur A., Tolstoy P., Terekhova I. // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. Vol. 130. P. 443. doi 10.1007/s10973-017-6252-1
11. Sbârcea L., Ledeci A., Udrescu L., Văruț R.-M., Barvinschi P., Vlase G., Ledeci I. // J. Therm. Anal. Calorim. 2019. Vol. 138. P. 2787. doi 10.1007/s10973-019-08359-6
12. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. // RSC Adv. 2019. Vol. 9. P. 37778. doi 10.1039/c9ra08710a
13. Yoshii H., Furuta T., Yasunishi A., Hirano H. // J. Biochem. 1994. Vol. 115. P. 1035. doi 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124452
14. Ogawa N., Takahashi C., Yamamoto H. // J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. P. 942. doi 10.1002/jps.24319
15. Gorbachuk V.V., Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Gubaidullin A.T., Yakimova L.S. // J. Phys. Chem. B. 2013. Vol. 117. P. 14544. doi 10.1021/jp408059b
16. Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Yumaeva G.F., Gubaidullin A.T., Suwińska K., Gorbachuk V.V. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 61984. doi 10.1007/s10973-016-5558-8
17. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. // J. Therm. Anal. Calorim. 2021. Vol. 146. P. 2417. doi 10.1007/s10973-020-10428-0
18. Yoshii H., Kometani T., Furuta T., Watanabe Y., Linko Y.-Y., Linko P. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. Vol. 62. P. 2166.
19. Steiner T., Saenger W. // Acta Crystallogr. (B). 1998. Vol. 54. P. 450. doi 10.1107/S0108768197014547
20. Harata K. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1987. Vol. 60. P. 2763. doi 10.1246/bcsj.60.2763
21. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of laboratory chemicals. Boston: Butterworth-Heinemann, 2009.

## Preparation $\gamma$ -Cyclodextrin Inclusion Compounds Using Solid-Phase Guest Exchange Method

A. K. Gatiatulin<sup>a</sup>, V. Yu. Osel'skaya<sup>a</sup>, M. A. Ziganshin<sup>a</sup>, and V. V. Gorbachuk<sup>a,\*</sup>

*Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, 420008 Russia*

*\*e-mail: Valery.Gorbachuk@kpfu.ru*

Received March 30, 2020; revised April 14, 2022; accepted April 16, 2022

The usage of solid-phase exchange of ethanol allowed preparation of inclusion compounds with guests that are not included by dried  $\gamma$ -cyclodextrin or its hydrates. The obtained results can be applied for the development of effective filters removing aromatic compounds from air.

**Keywords:**  $\gamma$ -cyclodextrin, inclusion compound, encapsulation, thermal analysis, powder X-ray diffraction