

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ НИТРАТОВ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

© Ю. М. Михайлов<sup>1</sup>, Л. Б. Романова<sup>1</sup>, М. А. Рахимова<sup>1</sup>, А. В. Даровских<sup>1,\*</sup>,  
А. Е. Тарасов<sup>1</sup>, Д. Ю. Ковалев<sup>2</sup>, А. П. Сиротина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем химической физики РАН,

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр. Академика Семенова, д. 1

<sup>2</sup> Институт структурной макрокинетики и проблем материаловедения им. А. Г. Мержанова РАН,  
142432, Московская обл., г. Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 8

<sup>3</sup> Институт нанотехнологий микроэлектроники РАН,

119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 32а

\* E-mail: avd@icp.ac.ru

Поступила в Редакцию 16 сентября 2021 г.

После доработки 7 декабря 2021 г.

Принята к публикации 16 декабря 2021 г.

*Методом рентгеновской дифракции проведен анализ структуры нитратов  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов. Установлено, что с увеличением количества нитратных групп в нитратах  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов происходит изменение структуры от кристаллической при степени замещения гидроксильных групп 9–12% до аморфной при степени замещения более 40%, что является следствием стерических факторов и различной степени полярности функциональных групп (ОН) и (ОНО<sub>2</sub>). В случае с нитратами  $\alpha$ -циклодекстрина с увеличением степени замещения гидроксильных групп тенденция к аморфизации вещества, характерная для нитратов  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов, сохраняется, однако при степени замещения 98–100% наблюдается появление новой кристаллической фазы. Вероятно, молекулы нитратов  $\alpha$ -циклодекстринов, имеющие в своем составе только 6 глюкопиранозных звеньев, вследствие стерических эффектов претерпевают структурные изменения, в результате которых образуется новая молекулярная кристаллическая структура с более устойчивой конфигурацией.*

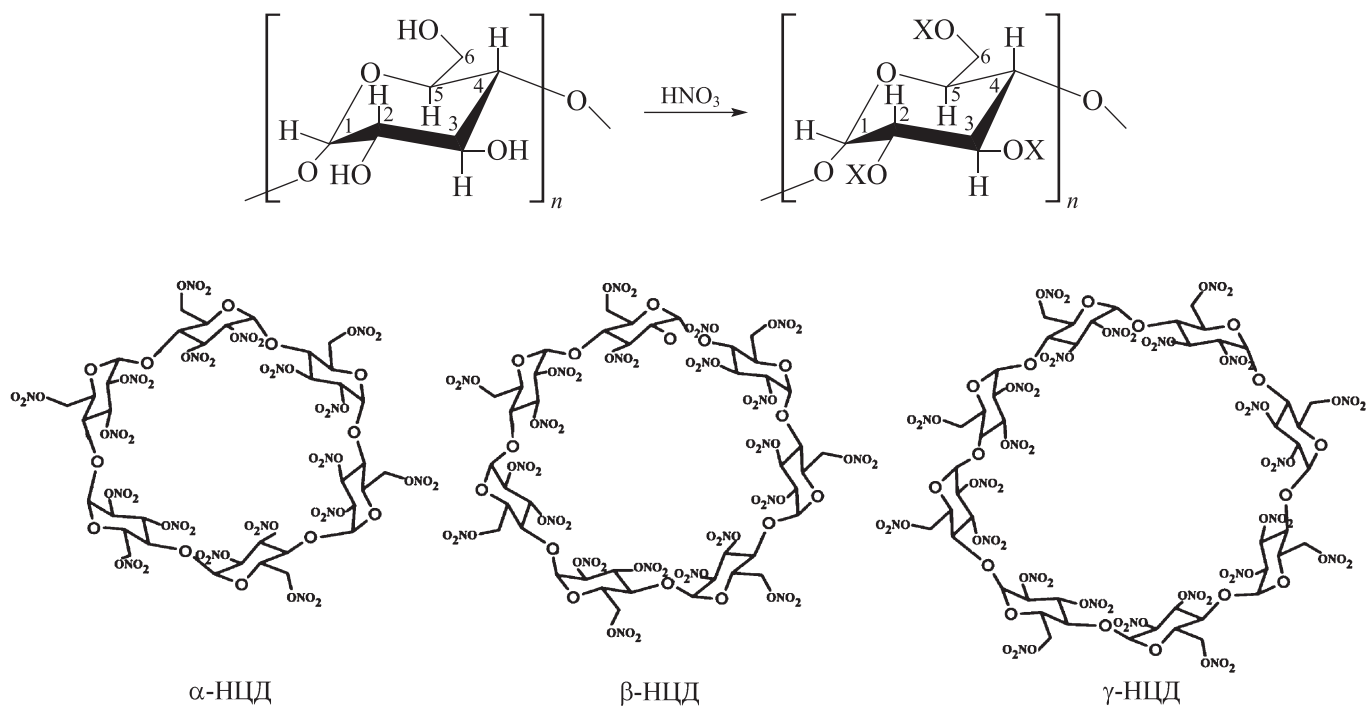
Ключевые слова: нитраты циклодекстринов; степень замещения; кристаллическая структура; аморфизация

DOI: 10.31857/S0044461822010042

Циклодекстрины и их производные — сложные природные циклические олигосахариды, состоящие из остатков D-глюкопиранозы. Наибольшее распространение и коммерческое использование получили  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины, которые состоят из 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев соответственно. Циклодекстрины и их производные в силу относи-

тельной дешевизны, биоразлагаемости и нетоксичности в последние десятилетия интенсивно исследуются и широко используются в различных областях промышленности: пищевой, фармацевтической, косметической, химической и биохимической и др. [1].

Процесс образования нитратов циклодекстринов (НЦД) можно выразить следующим общим уравнением:



Нитраты циклодекстринов по своему строению похожи на нитроцеллюлозу и поэтому могут представлять интерес в качестве энергоемких соединений [2–4]. Однако наряду с полностью нитрованными циклодекстринами интерес представляют и их неполные нитраты, которые могут быть использованы как индивидуальные вещества, например, в качестве доноров оксида азота в лекарственных средствах или как промежуточные соединения для дальнейших химических превращений.

Вероятнее всего, нитраты циклодекстринов, подобно исходным циклодекстринам, обладают такой же тороидальной структурой макроциклов и имеют наноразмерную гидрофобную полость, за счет чего могут образовывать комплексы включения с различными веществами [5].

Свойства циклодекстринов и некоторых производных, в том числе их строение и структура, достаточно хорошо изучены [1, 6]. Так, в работах по изучению структуры гидратов  $\alpha$ -циклодекстринов [7, 8],  $\beta$ -циклодекстринов [6, 9] и  $\gamma$ -циклодекстринов [10] установлено, что циклодекстрины имеют кристаллическую структуру. С водой они образуют гидраты, при этом происходит уплотнение структуры, снижение кристалличности и искажение макроциклов циклодекстринов вследствие включения определенного количества молекул воды в полость молекулы циклодекстрина [11, 12].

По данным рентгеноструктурного анализа, при замещении водорода гидроксильных групп в  $\beta$ -ци-

клодекстрине на метильную [13–15] или гидрокси-пропильную [16] группу наблюдаются изменения в структуре образующихся производных  $\beta$ -циклодекстринов, они становятся аморфными веществами. Литературных данных о структуре нитратов циклодекстринов нами найдено не было.

Цель работы — изучение влияния степени замещения гидроксильных групп на нитратные в макроцикле  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов на структуру получаемых нитратов.

### Экспериментальная часть

В работе использовали  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины (Sigma-Aldrich, кат. номер C4642, C4767, C4892). Исходные циклодекстрины содержат до 18–20% кристаллизационной воды в зависимости от методов приготовления и сушки препарата, поэтому перед проведением реакций нитрования циклодекстрины сушили при температуре 100°C в течение 10–50 ч в зависимости от содержания воды в исходном циклодекстрине. Для реакций использовали  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины, содержащие 0.5–0.8 моль воды на 1 моль циклодекстрина, т. е. ~1 мас%.

Нитраты циклодекстринов с определенной степенью замещения получали нитрованием соответствующих циклодекстринов по разработанной ранее методике [17]. Для проведения реакций нитрования использовали концентрированную азотную кислоту (Sigma-Aldrich, кат. номер 1.00455) с плотностью

1.51 г·см<sup>-3</sup>, которую дополнительно очищали перегонкой при пониженном давлении\* [18], а также ее водные растворы концентрацией 75–98%. Массовую долю азотной кислоты определяли согласно методикам.\*\*

Определение количества нитратных групп в нитратах циклодекстринов осуществляли по разработанному ранее методикам: методом ЯМР-спектроскопии [18] высокого разрешения на Bruker AVANCE-3 500 с рабочей частотой 500 МГц, а также методом ИК-спектроскопии [19] на FTIR-спектрофотометре Bruker Alpha (шаг сканирования 2 см<sup>-1</sup>, диапазон измерения 4000–360 см<sup>-1</sup>, число сканирований образца и фона 56) в кювете из NaCl с фиксированной толщиной 0.00506 см.

Степень замещения рассчитывалась как отношение количества образующихся ONO<sub>2</sub>-групп в нитратах циклодекстринов к максимально возможному их количеству (18 ONO<sub>2</sub>-групп — для нитратов α-циклодекстрина, 21 — для нитратов β-циклодекстрина, 24 — для нитратов γ-циклодекстрина). Рассчитанная степень замещения является среднестатистической величиной, так как получающиеся нитраты циклодекстринов имеют молекулярно-структурную неоднородность, в значительной степени зависящую от условий проведения реакции нитрования.

Структура нитратов циклодекстринов с различной степенью замещения исследовалась методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре ДРОН 3М (НПП «Буревестник») с монохроматором на вторичном пучке, излучение CuK<sub>α</sub>, шаг 0.02°, экспозиция 4 с в точке, интервал 2θ = 5–35°. В качестве бесфоновой подложки использовался монокристаллический диск Si.

### Обсуждение результатов

При увеличении количества нитратных групп в нитратах циклодекстринов наблюдается аморфизация структуры (см. рисунок, а). Дифрактограммы исходных β- и γ-циклодекстринов свидетельствуют о низкосимметричной кристаллической структуре этих веществ. При степени замещения 12% в нитрате β-циклодекстрина происходит структурный переход (см. рисунок), кристаллическая структура исходного β-ци-

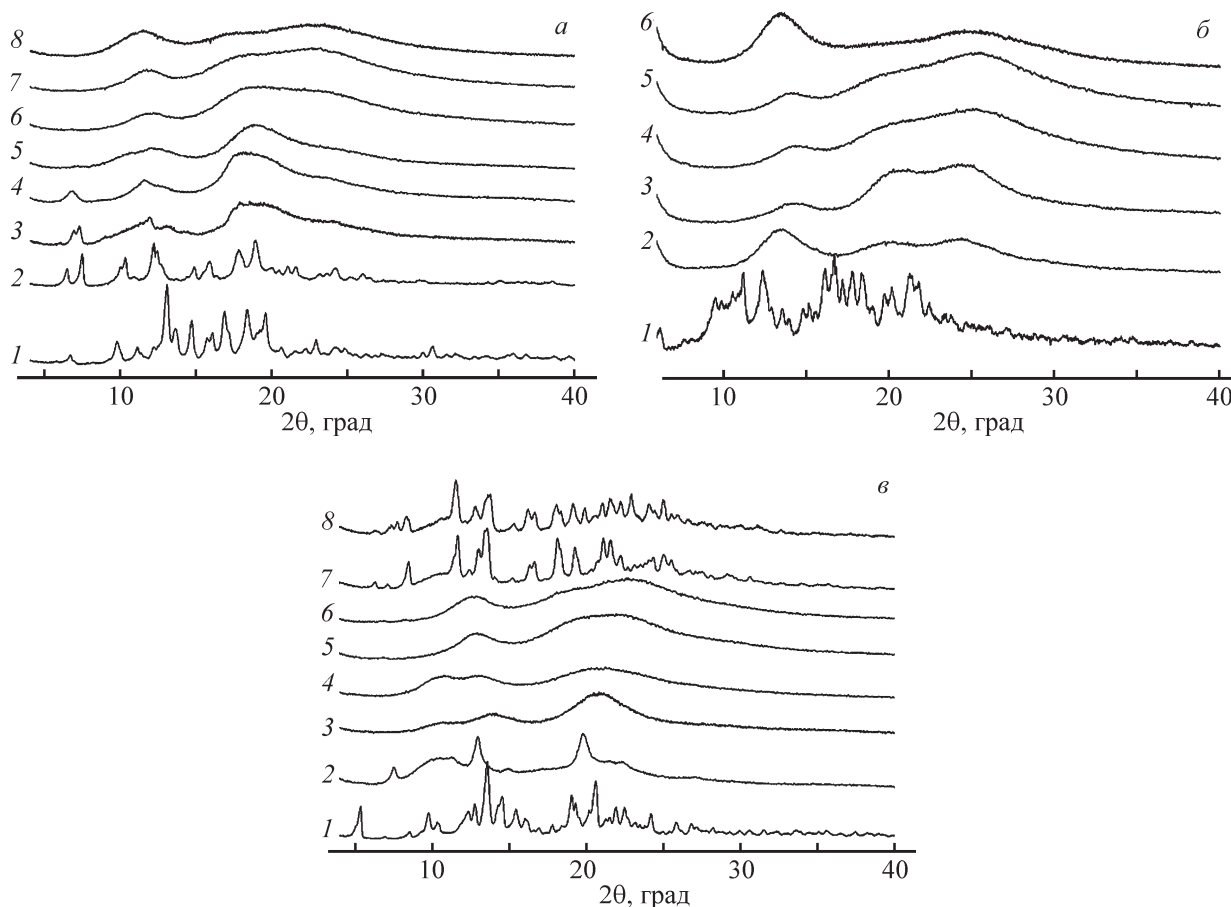
клодекстрина изменяется, что, очевидно, связано с замещением гидроксильных групп на нитратные. При увеличении степени замещения до 22% дифракционные линии исходного β-циклодекстрина практически исчезают, и на дифрактограмме наблюдается несколько сильно размытых диффузных линий. Дальнейшее увеличение степени замещения приводит к полной потере кристаллической структуры нитратом β-циклодекстрина. Начиная с 40%-ной степени замещения нитрат β-циклодекстрина является рентгеноаморфным веществом, т. е. может состоять как из наноразмерных кристаллитов, так и (или) аморфной фазы: наблюдается лишь ближний порядок молекулярной структуры.

Аналогичная тенденция изменения структуры от кристаллической до рентгеноаморфной при замещении гидроксильных групп на нитратные наблюдается и в случае нитратов γ-циклодекстрина (см. рисунок, б). Различия между нитратами β- и γ-циклодекстринов заключаются лишь в том, что изменение кристаллической структуры нитратов γ-циклодекстрина при замещении гидроксильных групп на нитратные происходит при меньшей степени замещения. Уже при степени замещения 8%, которая соответствует замещению двух гидроксильных групп из 24, дифрактограмма нитратов γ-циклодекстрина свидетельствует о рентгеноаморфном состоянии продукта. Таким образом, практически все нитраты γ-циклодекстрина являются рентгеноаморфными веществами.

Для нитратов α-циклодекстрина тенденция аморфизации вещества с увеличением степени замещения, характерная для нитратов β- и γ-циклодекстринов, сохраняется (см. рисунок, в). Так, при степени замещения 9% дифракционные линии исходной фазы α-циклодекстрина практически исчезают, а дальнейшее увеличение количества нитратных групп в макроцикле приводит к полной потере кристаллической структуры. Однако при 98–100%-ной степени замещения на дифрактограммах нитратов α-циклодекстрина появляются дифракционные линии, которые свидетельствуют о наличии кристаллической структуры. Сопоставление дифрактограмм исходного α-циклодекстрина и его нитрата с 98–100%-ной степенью замещения показывает, что кристаллическая структура этих соединений различна. Установить пространственную группу и структурные данные нитрата α-циклодекстрина, относящегося, по-видимому, к одной из низших сингоний, методом порошковой дифрактометрии проблематично и представляет собой отдельную задачу. Переход от аморфной к кристаллической структуре в нитратах α-циклодекстрина при практически полном замещении гидроксильных групп не является слу-

\* Чистые химические вещества. Изд. 4-е, перераб. и доп. / Ю. В. Карякин, И. И. Ангелов. М.: Химия, 1974. С. 162–164.

\*\* ГОСТ 701–89. Кислота азотная концентрированная. Технические условия. ГОСТ 28959–91. Кислота азотная техническая. Метод определения концентрации по измерению плотности.



Дифрактограммы исследуемых веществ.

а)  $\beta$ -циклодекстрин (1) и его производные со степенью замещения гидроксильных групп на нитратные (%): 2 — 12, 3 — 22, 4 — 30, 5 — 40, 6 — 70, 7 — 80, 8 — 100; б)  $\gamma$ -циклодекстрин (1) и его производные со степенью замещения гидроксильных групп на нитратные (%): 2 — 9, 3 — 40, 4 — 73, 5 — 80, 6 — 100; в)  $\alpha$ -циклодекстрин (1) и его производные со степенью замещения гидроксильных групп на нитратные (%): 2 — 14, 3 — 44, 4 — 72, 5 — 81, 6 — 93, 7 — 99, 8 — 100.

чайным артефактом. Он подтвержден анализом 7 образцов нитратов  $\alpha$ -циклодекстрина с 98–100%-ной степенью замещения, полученных независимо друг от друга.

Трактовка обнаруженного эффекта лежит вне рамок настоящей работы и требует проведения дополнительных исследований. Следует отметить, что наблюдаемый переход в кристаллическое состояние характерен только для макроциклов нитратов  $\alpha$ -циклодекстрина, для нитратов  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов подобного изменения структуры нет. Вероятно, молекулы нитратов  $\alpha$ -циклодекстрина, имеющие в своем составе 6 глюкопиранозных звеньев, вследствие стерических эффектов претерпевают изменения, в результате которых структура макромолекулы изменяется с формированием новой молекулярной кристаллической структуры с более устойчивой конфигурацией периодической пространственной структуры.

Можно предположить, что аморфизация нитратов циклодекстринов при замещении гидроксильных групп на нитратные является следствием различной степени полярности функциональных групп. В случае сильнополярных ОН-групп макроциклы образуют между собой водородные и ван-дер-ваальсовы связи, формируя трехмерную молекулярную периодическую структуру. При замещении ОН-групп на менее полярные  $\text{ONO}_2$ -группы водородные связи и ван-дер-ваальсовое взаимодействие ослабевают, и молекулярные макроциклы сохраняют только ближний порядок.

Возможно также, что определенный вклад в дестабилизацию кристаллической структуры вносит стерический эффект. Размер нитратных групп существенно больше, чем гидроксильных, что препятствует сближению и определенной пространственной ориентации макроциклов и делает невозможным образование кристаллической структуры.

### Выводы

Методом рентгенофазового анализа изучена структура нитратов  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов с различной степенью замещения гидроксильных групп в циклодекстринах на нитратные. Установлено, что замена гидроксильных групп на нитратные в циклодекстринах приводит к изменению внутри- и межмолекулярных связей в глюкопиранозном кольце нитратов циклодекстринов и, как следствие, изменению их структуры. Для макроцикла нитрата циклодекстрина с минимальным количеством звеньев — нитрата  $\alpha$ -циклодекстрина наблюдается переход в кристаллическое состояние при 98–100%-ной степени замещения.

### Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования ИПХФ РАН «<https://equipments.icp.ac.ru/ru/equipments/скр/аскр>» и оборудования РЦКП ИСМАН.

Авторы выражают благодарность А. В. Черняку за помощь в интерпретации данных ЯМР-спектроскопии.

### Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ИПХФ РАН 0089-2019-0005 (№ государственной регистрации АААА-А19-119101690058-9), государственного задания ИСМАН РАН, тема 44.1 (№ государственной регистрации АААА-А20-120021890022-5).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Информация о вкладе авторов

Ю. М. Михайлов и Л. Б. Романова участвовали в постановке задач исследования, осуществляли литературный поиск; М. А. Рахимова и А. В. Даровских синтезировали неполные нитраты циклодекстринов с различной степенью замещения гидроксильных групп на нитратные, определяли степень замещения гидроксильных групп на нитратные в исследуемых циклодекстринах методом ЯМР-спектроскопии; А. Е. Тарасов определял степень замещения гидроксильных групп на нитратные в исследуемых циклодекстринах методом ИК-спектроскопии;

Д. Ю. Ковалев и А. П. Сиротина проводили рентгенофазовый анализ синтезированных нитратов циклодекстринов.

### Информация об авторах

*Михайлов Юрий Михайлович*, акад. РАН, д.х.н.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1894-4814>

*Романова Людмила Борисовна*, к.х.н.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5630-9109>

*Рахимова Мария Аркадьевна*, к.х.н.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-199X>

*Даровских Анна Владимировна*,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7879-1370>

*Тарасов Александр Евгеньевич*, к.х.н.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-1111>

*Ковалев Дмитрий Юрьевич*, к.т.н.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-5656>

*Сиротина Анна Петровна*,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5098-9705>

### Список литературы

- [1] *Del Valle E. M. M.* Cyclodextrins and their uses: A review // *Process Biochem.* 2004. V. 39. N 9. P.1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
- [2] Pat. US 5114506 (publ. 1992). Energetic composites of cyclodextrin nitrate esters and nitrate ester plasticizers.
- [3] Pat. US 6468370 (publ. 2002). Gas generating composition for vehicle occupant protection apparatus.
- [4] Pat. US 6293201 (publ. 2001). Chemically reactive fragmentation warhead.
- [5] *Mikhailov Y. M., Romanova L. B., Tarasov A. E., Darovskikh A. V.* Inclusion complexes of cyclodextrin nitrates with compounds containing explosive groups in their composition // *Proceedings of 22th International Seminar «New Trends in Research of Energetic Materials».* Czech Republic, Pardubice, 2019. P. 550–554.
- [6] *Damodharan L., Pattabhi V.* Solvent interaction with  $\beta$ -cyclodextrin as observed in crystal structures // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2004. V. 423. P. 17–35. <https://doi.org/10.1080/15421400490502328>
- [7] *Lindner K., Saenger W.* Topography of cyclodextrin inclusion complexes. XVI. Cyclic system of hydrogen bonds: Structure of  $\alpha$ -cyclodextrin hexahydrate, form (II): Comparison with form (I) // *Acta Cryst.* 1982. V. 38. P. 203–210. <https://doi.org/10.1107/S0567740882002386>
- [8] *Calabro M. L., Tommasini S., Donato P., Raneri D., Stancanelli R., Ficarra P., Ficarra R., Costa C., Catania S., Rustichelli C., Gamberini G.* Effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin complexation on the physicochemical properties and antioxidant activity of some

- 3-hydroxyflavones // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004. V. 35. P. 365–377.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2003.12.005>.
- [9] *Steiner T., Koellner G., Ali S., Zakim D., Saenger W.* Crystalline  $\beta$ -cyclodextrin·12H<sub>2</sub>O reversibly dehydrates to  $\beta$ -cyclodextrin·10.5 H<sub>2</sub>O under ambient conditions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. V. 188. P. 1060–1066.  
[https://doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)91339-r](https://doi.org/10.1016/0006-291x(92)91339-r)
- [10] *Harata K.* The structure of the cyclodextrin complex. XX. Crystal structure of uncomplexed hydrated  $\gamma$ -cyclodextrin // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987. V. 60. P. 2763–2767. <https://doi.org/10.1246/bcsj.60.2763>
- [11] *Cunha-Silva L., Jose J. C., Teixeira-Dias.* How humidity affects the solid-state inclusion of 2-phenoxyethanol in  $\beta$ -cyclodextrin: A comparison with  $\beta$ -cyclodextrin // *New J. Chem.* 2004. V. 28. P. 200–206. <https://doi.org/10.1039/b309491j>
- [12] *Steiner T., Koellner G.* Crystalline beta-cyclodextrin hydrate at various humidities: Fast, continuous, and reversible dehydration studied by x-ray diffraction // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. V. 116. P. 5122–5128.  
<https://doi.org/10.1021/ja00091a014>
- [13] *Spulber M., Pinteala M., Fifere A., Moldoveanu C., Mangalagiu L., Harabagiu V., Simionescu B. C.* Water soluble complexes of methyl- $\beta$ -cyclodextrin and sulconazole nitrate // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2008. V. 62. P. 135–142.  
<https://doi.org/10.1007/s10847-008-9448-y>
- [14] *Ren Y., Liu Y., Niu R., Liao X., Zhang J., Yang B.* Host-guest inclusion system of oleanolic acid with methyl- $\beta$ -cyclodextrin: Preparation, characterization and anticancer activity // *J. Molec. Structure.* 2016. V. 1117. P. 1–7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.03.071>
- [15] *Никитин Н. А.* Циклодекстрины и их комплексы включения (обзор литературы) // *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии.* 2015. № 6. С. 3–11.
- [16] *Fernandes C. M., Vieira M. V., Veiga F. J. B.* Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nicardipine–cyclodextrins inclusion compounds // *Eur. J. Pharmacol. Sci.* 2002. V. 15. P. 79–88.  
[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00208-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00208-1)
- [17] *Михайлов Ю. М., Романова Л. Б., Тарасов А. Е., Рахимова М. А., Даровских А. В., Баринова Л. С.* Исследование процесса получения нитратов циклодекстринов // *ЖПХ.* 2018. Т. 91. № 7. С. 1049–1054. <https://doi.org/10.1134/S1070427218070224> [*Mikhailov Y. M., Romanova L. B., Tarasov A. E., Rakhimova M. A., Darovskikh A. V., Barinova L. S.* Preparation of cyclodextrin nitrates // *Russ. J. Appl. Chem.* 2018. V. 91. N 7. P. 1217–1221. <https://doi.org/10.1134/S1070427218070224>].
- [18] *Романова Л. Б., Баринова Л. С., Лагодзинская Г. В., Казаков А. И., Михайлов Ю. М.* Получение и анализ методом ЯМР нитратов бета-циклодекстрина // *ЖПХ.* 2014. Т. 87. № 12. С. 1809–1815.  
<https://doi.org/10.1134/S1070427214120155> [*Romanova L. B., Barinova L. S., Lagodzinskaya G. V., Kazakov A. I., Mikhailov Y. M.* Preparation and NMR analysis of  $\beta$ -cyclodextrin nitrates // *Russ. J. Appl. Chem.* 2014. V. 87. N 12. P. 1884–1889. <https://doi.org/10.1134/S1070427214120155>].
- [19] *Родин М. Д., Романова Л. Б., Даровских А. В., Горбунова М. А., Тарасов А. Е.* ИК-спектральная методика определения степени нитрования  $\beta$ -циклодекстрина // *Журн. прикл. спектр.* 2018. Т. 85. № 4. С. 639–644.  
<https://doi.org/10.1007/s10812-018-0706-5> [*Rodin M. D., Romanova L. B., Darovskikh A. V., Gorbunova M. A., Tarasov A. E.* IR-spectroscopic method for determining the degree of nitration of  $\beta$ -cyclodextrin // *J. Appl. Spectrosc.* 2018. V. 76. N 4. P. 639–644. <https://doi.org/10.1007/s10812-018-0706-5>].