

УДК 547+631.87

*Е. С. СЫЧЕВА*¹, *Ж. С. АСЫЛХАНОВ*¹, *К. Б. ЕРЖАНОВ*¹,
*Т. М. СЕЙЛХАНОВ*², *Е. А. ОМАРОВ*³, *А. К. ТУЛЕПОВА*³

**ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ
β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С 1-МЕТИЛ-4-(3-(НАФТОЛИЛ-1-
ОКСИ)ПРОП-1-ИНИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ОЛОМ (КН-2)**

¹АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан,

²Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан,

³Кызылординский государственный университет им. Коркыт Ата, Кызылорда, Казахстан.

E-mail: yelena-sycheva@yandex.kz

Аннотация. Разработаны оптимальные условия комплексообразования агропрепарата акпинол-α (КН-2) с β-ЦД. Установлено, что процесс комплексообразования комплекса включения β-ЦД:КН-2 с выходом 60 % происходит при проведении реакции в следующих условиях: растворитель – смесь этанол:вода (1:1), при температуре 70 °С и соотношении исходных реагентов 1:3. С помощью физико-химических методов анализа ЯМР ¹H, ¹³C и сканирующей электронной спектроскопии (СЭМ) доказано строение полученного комплекса. На основании данных спектров ЯМР ¹H, ¹³C доказано образование комплекса путем вхождения молекулы гостя 1-метил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-ола (основания КН-2) в полость двух молекул β-ЦД.

Ключевые слова: регуляторы роста растений, β-циклодекстрин, 1-метил-4-(3-(нафтолил-1-окси)проп-1-инил)пиперидин-4-ола (КН-2).

Циклодекстрин и комплексы на их основе находят применение в самых разнообразных областях народного хозяйства: в медицине, в пищевой промышленности и ветеринарии, в парфюмерии и косметологии, биотехнологии и экологии, в области химических и других технологий, в нефтедобыче, а также в сельском хозяйстве [1]. В последние годы ЦД исследуются на возможность его применения в качестве матриц различных гербицидов и регуляторов роста растений [2, 3].

Данное исследование, направлено на создание нового биопрепарата для сельского хозяйства на основе отечественного регулятора роста растений акпинол- α (КН-2), модифицированного с помощью природного полисахарида β -циклодекстрина для повышения качества и урожайности сельскохозяйственных культур.

Синтез и подбор условий взаимодействия 1-метил-4-(3-(нафтолил-1-окси)проп-1-инил)пиперидин-4-ола с β -ЦД осуществляли путем изменения мольных соотношений исходных реагентов (от 1:1 до 1:3), растворителя реакции этанол:вода, времени проведения реакции (от 1 ч до 8 ч) и способа проведения (жидкофазный и твердофазный). Следует отметить, что во всех случаях проведения комплексообразования оптимальная продолжительность реакции составляет 6 ч.

Жидкофазный метод заключается в том, что готовят водный раствор исходных β -ЦД, а также спиртовой раствор основания КН-2, которые затем смешивают при перемешивании на магнитной мешалке и нагревании до температуры не выше 70°C, при мольном соотношении КН-2 и β -ЦД от 1:1 до 1:3 до получения однородного раствора и выделением полученного кристаллического комплекса включения. Согласно настоящему способу получают нековалентные клатратные комплексы, стабилизированные водородными связями. Нековалентный комплекс – комплекс, который образуется между молекулами веществ в подходящем растворителе за счет межмолекулярного ван-дер-ваальсового взаимодействия нековалентной природы, а именно – водородного связывания. В таблицу 1 занесены данные получения комплекса включения β -ЦД:КН-2.

Таблица 1 – Условия получения и выходы комплексов включения β -ЦД:КН-2

Массовое соотношение		Растворитель	Выход, %
β -ЦД	КН-2		
1	1	Этанол:вода	48,2
1	2	Этанол:вода	58,3
1	3	Этанол:вода	60,4

Получение комплекса твердофазным методом проводили с добавлением воды или водноспиртовой смеси по принципу метода сорастирания, который заключается в том, что гидрофобные молекулы органической молекулы «гостя» стремятся занять полость растворенных молекул β -циклодек-

стрина и максимально избежать контакта с растворителем, что обеспечивает формирование комплекса. При использовании данного метода в ступку вносят навеску β -ЦД, после чего увлажняют порошок дистиллированной водой или смесью этанол:вода (1:1) и вымешивают в течение 2 ч. После чего полученные комплексы высушивают в сушильном шкафу. Высушенные комплексы промывают этанолом 96% для удаления комплексанта, адсорбированного на поверхности молекул β -ЦД. Затем высушивают до постоянной массы в сушильном шкафу. Выходы комплекса включения, полученного описанным методом составили от 48 до 60%.

Для характеристики полученного комплекса сняты ЯМР ^1H , ^{13}C самого комплекса, а также исходных КН-2 и β -ЦД.

В сильном поле ($\delta=2,01$ м.д.) ПМР спектра комплекса КН-2:ЦД (рисунок 1) проявляется синглет с интенсивностью 3Н, который отнесен протонам N-метильного радикала. В области δ 1,54-1,68 (4Н) и δ 2,06-2,38 м.д. (4Н) резонируют аксиальные и экваториальные протоны Н-1 и Н-5, Н-2 и Н-4 эквивалентных CH_2 -групп пиперидиновой системы, при этом сигналы H_a располагаются в более сильном поле, чем сигналы H_b . Синглетный сигнал с химическим сдвигом δ 5,01 м.д. и интенсивностью 2Н принадлежит протонам вторичного атома углерода С-10. Протон гидроксильной группы резонирует в виде синглета при δ 5,40 м.д. В слабополевой части спектра проявляются сигналы протонов конденсированных нафталинового кольца. Протоны Н-19, Н-15 и Н-18, расщепляясь на дублеты под влиянием соседних атомов, резонируют при δ 7,03-7,05, 7,83-7,85 и δ 8,09-8,11 м.д., соответственно. В диапазоне от δ 7,38 до δ 7,51 м.д. (4Н) происходит перекрывание триплетных сигналов Н-16, Н-17, Н-20 и Н-21.

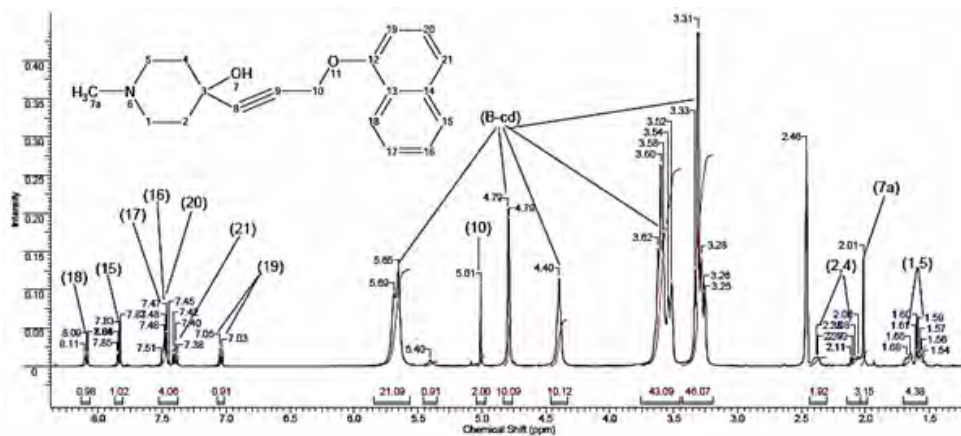


Рисунок 1 – Спектр ЯМР ^1H комплекса КН-2:ЦД (эквимольная смесь 1:1)

Учитывая, что молекула β -ЦД включает в себя 7 глюкопиранозных звеньев, каждое из которых состоит из трех ОН-групп и семи протонов (пять СН- и одна CH_2 -группы), была осуществлена интерпретация оставшихся сигналов. В области δ 5,65-5,69 м.д. наблюдается наложение двух сигналов

интенсивностью 21H, которые можно отнести к гидроксильным группам ОН-2 и ОН-3. Уширенный синглет при δ 4,40 м.д. отвечает группе ОН-6. Сигнал при δ 4,79 м.д. отвечает протону Н-1. В области δ 3,25-3,33 и δ 3,52-3,62 м.д. резонируют протоны Н-2, Н-3, Н-4, Н-5 и Н-6. Избыточное количество протонов, наблюдаемое в данном диапазоне, можно объяснить наличием молекул воды, находящихся в полости β -ЦД до комплексообразования (6-7 молекул), а также в самом растворителе ДМСО. Учитывая интегральную интенсивность, можно сделать вывод об участии двух молекул ЦД в комплексообразовании.

В углеродном спектре комплекса КН-2:ЦД (рисунок 2) сигналы эквивалентных атомов С-1 и С-5, С-2 и С-6 пиперидинового кольца наблюдаются при δ 39,46 и δ 52,25 м.д. соответственно. Четвертичный атом гетероцикла резонирует в области с δ =65,07 м.д. Сигнал с химическим сдвигом δ 46,13 м.д. отнесен метильному радикалу. Вторичный атом С-10 резонирует при 56,81 м.д. В более слабом поле проявляются *sp*-гибридизованные атомы С-8 δ (92,23 м.д.) и С-9 δ (79,11 м.д.).

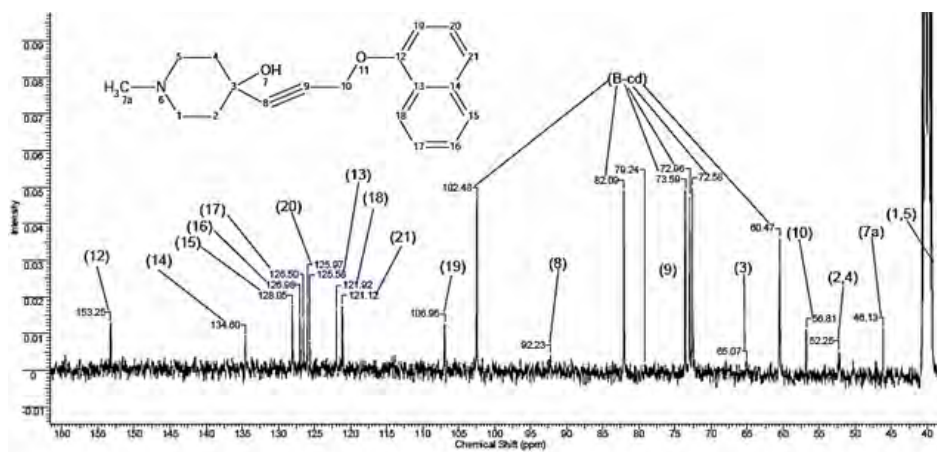


Рисунок 2 – Спектр ЯМР ^{13}C комплекса КН-2:ЦД (эквимольная смесь 1:1)

В области высоких частот резонируют атомы системы конденсированного нафталинового кольца. Для атомов углерода метиновых групп характерны следующие значения химических сдвигов: $\delta(\text{C-19}) = 106,95$ м.д.; $\delta(\text{C-21}) = 121,12$ м.д.; $\delta(\text{C-18}) = 121,92$ м.д.; $\delta(\text{C-20}) = 125,97$ м.д.; $\delta(\text{C-17}) = 126,50$ м.д.; $\delta(\text{C-16}) = 126,98$ м.д.; $\delta(\text{C-15}) = 128,05$ м.д. Четвертичные С-12, С-13 и С-14 проявляются при δ 153,25, 125,58 и 134,60 м.д. соответственно. Для атомов углерода С-1, С-2, С-3, С-4, С-5 и С-6 элементарного звена β -ЦД свойственно резонирование при δ 102,48, 72,96, 73,59, 82,09, 72,58 и δ 60,47 м.д. соответственно.

Анализ данных, показал, что наибольшее экранирование испытывают протоны Н-3 и Н-5 глюкопиранозного звена β -ЦД. Связывание комплекса происходит посредством гидрофобного взаимодействия указанных протонов

β -ЦД с протонами субстрата. Расположение атомов Н-3 и Н-5 во внутренней полости циклодекстринового «тора», позволяет сделать заключение об образовании внутреннего комплекса включения. Учитывая результаты интерпретации спектров субстрата КН-2 и β -ЦД-рецептора в свободном состоянии и в составе комплекса, сделано предположение об образовании клатрата путем вхождения молекулы гостя в полости двух молекул β -ЦД.

Характеристика комплекса включения 1-метил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-ола (КН-2) с β -ЦД проведена также с помощью сканирующей электронной микроскопии. На рисунке 3 представлены электронно-сканирующие изображения 1-метил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-ола (КН-2), β -ЦД, комплексов включения КН-2: β -ЦД в мольных соотношениях от 1:1 до 1:2. На снимках СЭМ основания КН-2 (а) наблюдается образование мелких иглообразных кристаллов, расположенных в хаотичном порядке. Кристаллы β -ЦД (б) имеют форму параллелограмма с размерами от

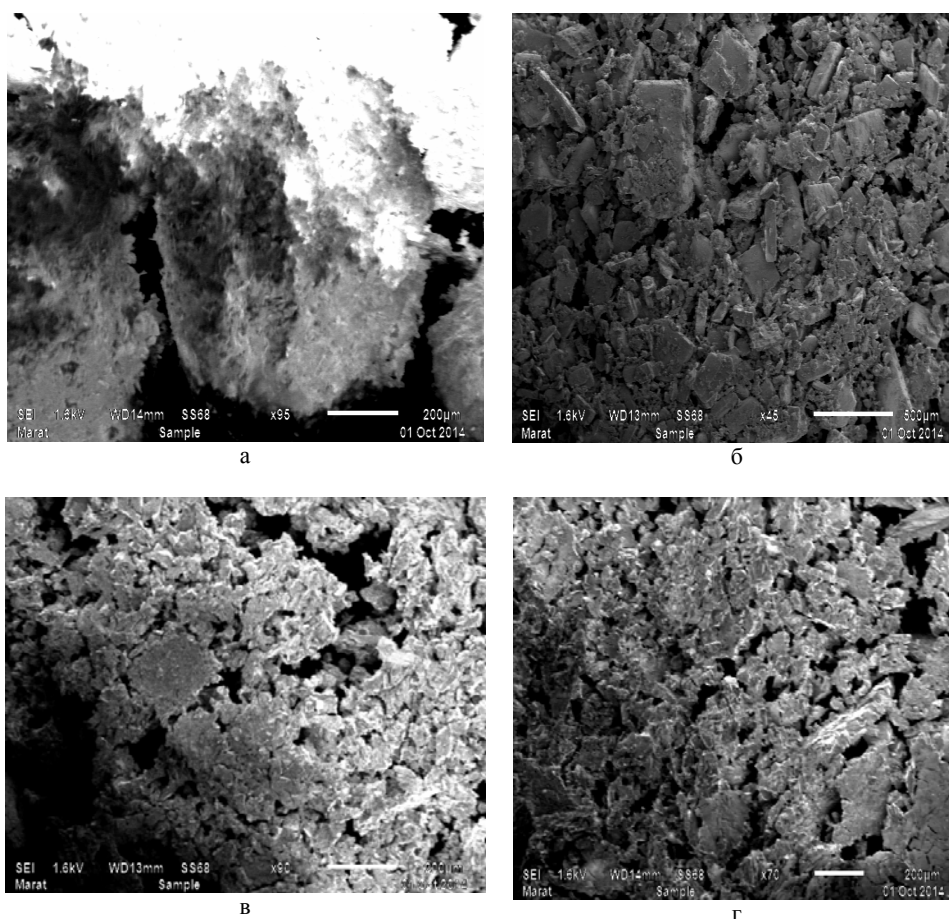


Рисунок 3 – Электронные микрофотографии β -ЦД, КН-2 и их комплекса:
а – основание КН-2, б – β -ЦД, в – β -ЦД :КН-2 1:1; г – β -ЦД:КН-2 1:2

10 до 110 мкм. На снимке комплекса включения β -циклодекстрина : КН-2 в мольном соотношении 1:1 и 1:2 наблюдается структура нехарактерная для обоих синтонов. Кристаллы неправильной формы расположены хаотично относительно друг друга. При этом размеры кристаллов меньше размера кристаллов β -циклодекстрина, но крупнее кристаллов характерных для КН-2, таким образом можно сделать вывод, что кристаллы агрегируются в своеобразные пластины.

В результате проведенных исследований получен комплекс КН-2: β -ЦД, с помощью современных физико-химических методов анализа ЯМР ^1H , ^{13}C и сканирующей электронной спектроскопии (СЭМ) доказано строение комплекса. На основании данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C комплекса КН-2: β -циклодекстрина доказано образование комплекса путем вхождения молекулы гостя 1-метил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-ола (основания КН-2) в полость двух молекул β -ЦД.

Работа проводится по теме «Разработка биопрепаратов на основе природных полисахаридов и отечественного регулятора роста растений для повышения урожайности пшеницы» с Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан).

Литература

- [1] Иванова Л. Ферментные системы и технологии получения циклодекстринов // В мире науки. – 2006. – № 11 – www.sciam.ru/2006/11/Scienceref1.shtml
- [2] Бортникова К.А., Асылханов Ж.С., Акимбаева Н.О., Бахташ К., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. «Применение природных полисахаридов арабиногалактана и β -циклодекстрина для создания новых регуляторов роста растений» // Химический журнал Казахстана. – 2013. – № 4. – С. 151-159.
- [3] Сычева Е.С., Асылханов Ж.С., Акимбаева Н.О., Муканова М.С., Ануарбекова И.Н., Бахташ К., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Перспективные направления применения отечественного регулятора роста растений КН-2 (Аквинол- α) в сельском хозяйстве // VIII меж. «Беремжановский съезд по химии и химической технологии». – Усть-Каменогорск, 2014. – С. 63-65.

Резюме

*Е. С. Сычева, Ж. С. Асылханов, Қ. Б. Ержанов,
Т. М. Сейлханов, Е. А. Омаров, А. К. Тулепова*

1-МЕТИЛ-4-(3-(НАФТОЛИЛ-1-ОКСИ)ПРОП-1-ИНИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ОЛМЕН (КН-2) β -ЦИКЛОДЕКСТРИН НЕГІНДЕ КЕШЕНДЕР АЛУ

Аквинол- α агропрепаратының (КН-2) β -ЦД кешентузу реакциясының тиімді шарттары жасалды. β -ЦД:КН-2 кешенінің 60% шығыммен алынуы реакцияның келесі шарттарда жүргізгенде анықталынды: еріткіш – этанол:су (1:1) қоспасы, 70 °С температурада және бастапқы реагенттердің 1:3 қатынасында. Физика-химиялық анализдеу әдістері – ЯМР ^1H , ^{13}C және сканирлеуші электронды микроскоп көмегімен алынған кешендердің құрылысы дәлелденді. ЯМР ^1H , ^{13}C спектрлерінің негізінде β -ЦД екі молекула қуысына 1-метил-4-[3-(нафтилокси)проп-1-инил]пиперидин-4-ол (КН-2 негізі) кіруі арқылы кешен түзілгені дәлелденді.

Тірек сөздер: өсімдік өсуін реттеуші, β -циклодекстрин, 1-метил-4-(3-(нафтолил-1-окси)проп-1-инил)пиперидин-4-ол (КН-2).

Summary

*E. S. Sycheva, J. S. Asylhanov, K. B. Erzhanov,
T. M. Seilkhanov, E. A. Omarov, A. K. Tulepova*

**OBTAINING OF THE INCLUSION COMPLEX OF β -CYCLODEXTRIN WITH
1-METHYL-4-(3-(NAPHTHOLYL-1-OXY) PROP-1-YNYL)PIPERIDIN-4-OL (KH-2)**

Optimal conditions for the complexation of the agropreparation akpinol- α (KH-2) with β -CD. It was established that formation of inclusion complex of β -CD : KH-2 with 60% yield takes place under the following conditions: solvent - a mixture of ethanol : water (1 : 1) at the temperature 70 °C and the initial reagents ratio 1: 3. The structure of the complex was established based on the physical and chemical methods of analysis of ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and scanning electron microscopy (SEM). It was proved on the basis of the ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data, that complex formation occurs by the entry of the guest molecule of 1-methyl-4-[3-(naphthyloxy) prop-1-ynyl] piperidin-4-ol (base KH-2) into the cavity of two molecules β - CD.

Key words: plant growth stimulator, β -cyclodextrin, 1-methyl-4- (3-(naphtholyl-1-oxy)prop-1-ynyl)piperidin-4-ol (KH-2).