

## КЛАТРАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОСТАНОИДАМИ

Капустин М.А.<sup>1</sup>, Чубарова А.С.<sup>1</sup>, Радевич В.С.<sup>1</sup>, Курченко В.П.<sup>1</sup>,  
Пашковский Ф.С.<sup>2</sup>, Лахвич Ф.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный университет, Минск,  
<sup>2</sup> Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск.  
*e-mail: [maximkapustin84@gmail.com](mailto:maximkapustin84@gmail.com)*

Действие «биорациональных пестицидов» основано на заложенных в природе принципах биорегуляции. В эту группу входят биологически активные вещества природного происхождения и их синтетические аналоги. Синтетические фитопростаноиды вызывают изменение биохимических процессов в растениях и индуцируют систему устойчивости к действию неблагоприятных факторов. Гидрофобность простаноидов ограничивает возможность их применения для индукции устойчивости растений. Технология комплексообразования с бета-циклодекстрином позволяет перевести фитопростаноиды в водорастворимую форму. В ходе работы получены клатратные комплексы бета циклодекстрина с 3-октил-4-амино-(3,4-диметоксиэтилбензол)-5-метилфуран-2-оном, 3-октил-4-амино-(4-метоксибензил)-5-метилфуран-2-оном и метил-7-[2-(гептиламино)-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-ил] гептаноатом методом соиспарения под вакуумом. Определена растворимость и исследованы свойства полученных комплексов спектральными методами и методом ВЭЖХ.

*Ключевые слова:* фитопростаноиды, клатраты, бета-циклодекстрин, водорастворимость, ВЭЖХ, соиспарение.

Культурные растения, возделываемые с целью получения продуктов питания, технического сырья и кормов для скота подвержены действию неблагоприятных факторов окружающей среды (климатических факторов, сорняков, насекомых, возбудителей заболеваний и др.). Ведущее место в защите растений занимает химический метод. Применяемые синтетические химические средства защиты повышают урожайность, но вместе с тем приводят к негативным экологическим последствиям. Разработка пестицидов нового поколения, обладающих высокой специфичностью и эффективностью действия в отношении патогенов и максимальной безопасностью для биосферы, является чрезвычайно важной и актуальной задачей. С этих позиций наиболее перспективным направлением представляется применение биологически активных веществ природного происхождения и их синтетических аналогов. Действие таких препаратов основано на заложенных

в природе принципах биорегуляции. Активное начало так называемых «биорациональных пестицидов» представляет собой выделенные из природных источников или синтезированные химически индивидуальные биомолекулы [Капустин и др., 2011].

Известно, что в растительном организме, подвергнувшись воздействию стрессовых факторов (повреждение фитофагами, патогенными микроорганизмами, культивирование при повышенных температурах и в засушливых условиях), индуцируется синтез фитопростаноидов, образующихся в результате метаболических превращений линолевой и линоленовой жирных кислот [Imbusch, Mueller, 2000]. Фитопростаны запускают MAPK-зависимые сигнальные пути активации окислительного стресса, приводят к локальному повышению поставки углеводов (обеспечение дополнительной энергией метаболизма для восстановления тканей),

инициируют образование коричной кислоты - основного предшественника биосинтеза лигнина и различных фитоалексинов [Thoma, 2003].

Разнообразные биологические эффекты, вызываемые нативными фитопростаноидами, имеют небольшую продолжительностью действия, что обусловлено коротким временем жизни этих биомолекул [Thoma, 2003]. Стабильность фитопростаноидов можно повысить путем модификации структуры молекулы, без изменения стереоспецифичности. Работы по получению химически более устойчивых синтетических аналогов фитопростаноидов были проведены в Институте биоорганической химии НАН Беларуси. Предполагается, что синтезированные простаноиды обладают более специфическим и пролонгированным по сравнению с подобными природными соединениями биологическим действием [Капустин и др., 2009].

Предыдущие исследования показали, что обработка семян тритикале сорта «Микола» растворами с различными концентрациями синтетических фитопростаноидов ЛЕ3Г, ЛЕ5Г и

ЛЕ11К приводит к изменению пула общих белков клеток листьев проростков, вызывает индукцию образования различных изоформ пероксидаз и изменение общей удельной активности. Также установлено влияние фитопростаноидов на содержание общих фенолов и синтез вторичных метаболитов группы флавоноидов [Капустин, Курченко, Лахвич, 2011].

Целью нашей работы являлось получение водорастворимой формы синтетических фитопростаноидов. Для увеличения водорастворимости простаноидов можно использовать технологию комплексообразования с бета-циклодекстрином. Получение клатратов БАВ с циклодекстрином позволит увеличить водорастворимость фитопростаноидов, их биодоступность и химическую стабильность. Это позволит продлить период полураспада активного компонента и, следовательно, уменьшить дозу используемого препарата [Капустин и др., 2009].

Для получения клатратов с бета-циклодекстрином были взяты три синтетических простагландина (рисунок 1).

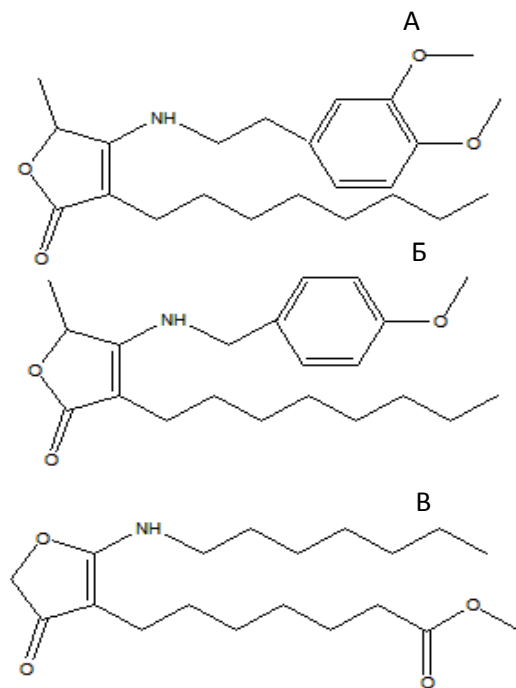


Рисунок 1 – Структурные формулы простаноидов, взятых для комплексообразования с бета-циклодекстрином

А. 3-октил-4-амино-(3,4-диметоксиэтилбензол)-5-метилфуран-2-он

Б. 3-октил-4-амино-(4-метоксибензил)-5-метилфуран-2-он

В. Метил-7-[2-(гептиламино)-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-ил] гептаноат

Комплексы-включения простаноидов с бета-циклодекстрином получали методом соиспарения при молярном соотношении бета-циклодекстрин:простаноид 2:1 (для простаноидов А и Б) и 4:1 (для простаноида В), с последующим высушиванием под вакуумом [Капустин, Гавриленко, Курченко, 2011].

Спектральный анализ простаноидов, растворенных в 96% этаноле, и их комплексов с

бета-циклодекстрином, растворенных в воде, показал, что в результате комплексообразования происходит экранирование поглощения простаноидами света с длиной волны 190–210 нм, что обусловлено молекулами бета-циклодекстрина, поглощающими излучение в этом диапазоне длин волн (рисунок 2).

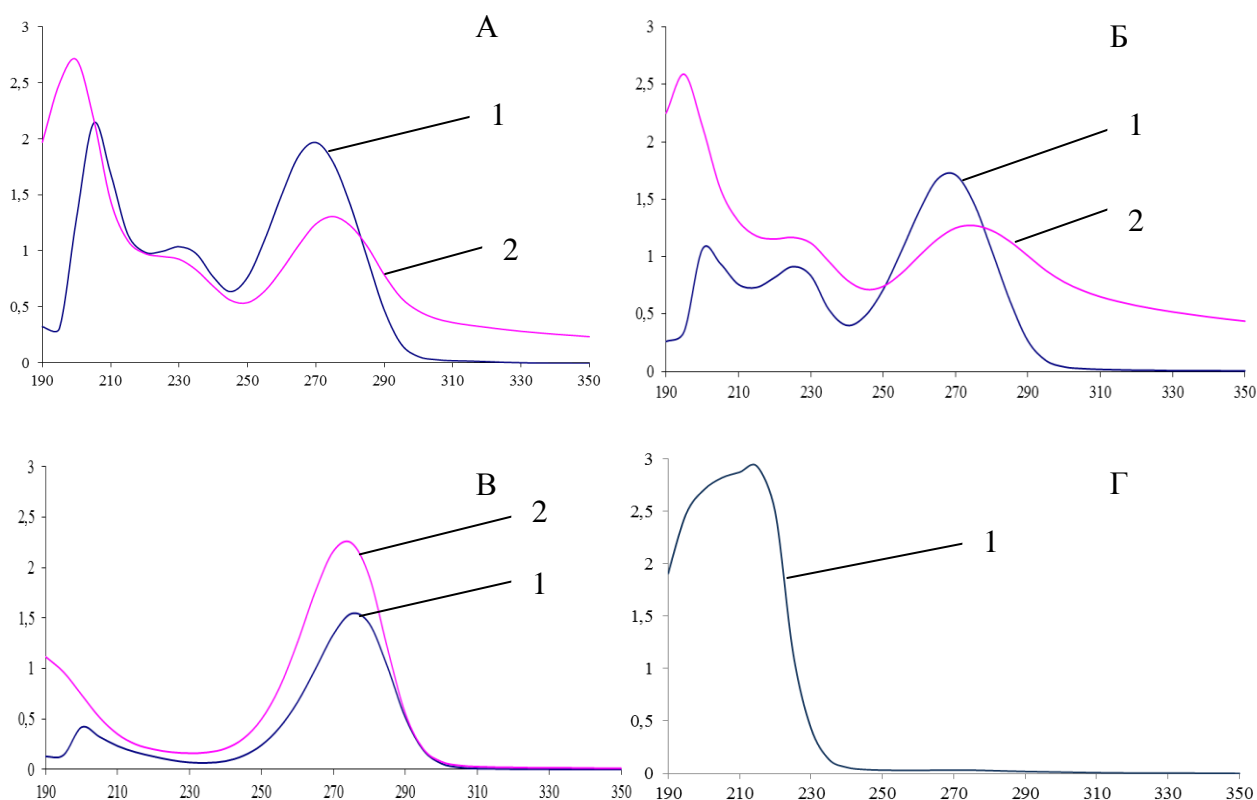


Рисунок 2 – Спектры поглощения нативных простаноидов в составе клатратов с бета-циклодекстрином и нативного бета-циклодекстрина.

А. Простаноид А; Б. Простаноид Б; В. Простаноид В; Г. Бета-циклодекстрин  
1. Нативное соединение. 2. Клатратный комплекс

Анализ полученных клатратных комплексов и нативных соединений методом ВЭЖХ показал, что время удерживания нативных простаноидов и в составе комплексов незначительно различаются (таблица 1). Это связано с тем, что при выбранных

условиях разделения происходит диссоциация клатратных комплексов и простаноиды позже элюируются с колонки органическим растворителем.

Таблица 1

Время удерживания нативных простаноидов и в составе клатратов с бета-циклодекстрином

Нативное соединение	Простаноид 1	Простаноид 2	Простаноид 3
Время удерживания, мин	9,524	11,557	8,696
Клатратный комплекс	$\beta$ -циклодекстрин: Простаноид 1	$\beta$ -циклодекстрин: Простаноид 2	$\beta$ -циклодекстрин: Простаноид 3
Время удерживания, мин	9,672	11,787	8,798

Анализ количества свободного бета-циклодекстрина фенолфталеиновым методом [Капустин, Гавриленко, Курченко, 2011] показал, что в состав клатратных комплексов включилось 91,6%, 91,2% и 89,6% бета-циклодекстрина при молярном соотношении комплексантов 1:2 и 1:4

соответственно (таблица 2). Содержание простаноидов в комплексах определяли методом ВЭЖХ, растворимость комплексов включения определяли в дистиллированной воде. Результаты измерений приведены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика клатратов бета-циклодекстрина с простаноидами

	Соотношение ЦД:простаноид в реакционной смеси, моль:моль	Количество свободного циклодекстрина, %	Содержание простаноида, мг/г (ВЭЖХ)	Растворимость клатрата в воде, г/л
Комплекс 1	2:1	8,4	0,2707	1,5
Комплекс 2	2:1	8,8	7,122	1,2
Комплекс 3	4:1	10,4	23,73	2,14

Таким образом, метод соиспарения позволяет получить клатратные комплексы простаноидов с бета-циклодекстрином. Включение простаноидов в состав клатратов позволяет перевести эти соединения в водорастворимую форму. Увеличение доли бета-циклодекстрина в смеси способствует включению простаноида в полость макромолекулы, и такие комплексы включения обладают большей растворимостью.

#### Цитированная литература

- Капустин М.А., Гавриленко Н.В., Климович О.С., Курченко В.П., Лапковская Е.М., Филипцова Г.Г., Юрин В.М., Пашковский Ф.С. Влияние обработки семян тритикале сорта «Микола» простаноидом ЛЕ5Г на ростовые и биохимические процессы в проростках // Труды БГУ. 2009. Т. 4. № 2. С. 243–255.
- Капустин М.А., Гавриленко Н.В., Курченко В.П., Лапковская Е.М., Юрин В.М., Пашковский Ф.С.,

Лахвич Ф.А. Влияние обработки семян тритикале сорта «Микола» синтетическими простагландинами на биохимические процессы в проростках // Труды БГУ. 2011. Т. 6. Ч.1.С. 231–247.

- Капустин М.А., Гавриленко Н.В., Курченко В.П. Получение и свойства комплексов включения циклодекстрина с диметилловым эфиром фталевой кислоты // Труды БГУ. 2011. Т. 6. Ч.1.С. 126–133.
- Imbusch, R. Mueller M.J. Analysis of Oxidative Stress and Wound-Inducible DinorIsoprostanes F1 (Phytprostanes F1) in Plants // Plant Physiology. 2000. Vol. 124. P. 1293–1303.
- Thoma I. Cyclopentenone isoprostanes induced by reactive oxygen species trigger defense gene activation and phytoalexin accumulation in plants // The Plant Journal. 2003. Vol. 34. P. 363–375.

## CLATHRATE COMPLEXES BETA-CYCLODEXTRIN WITH SYNTHETIC PROSTANOIDS

**Капустин М.А.<sup>1</sup>, Chubarova A.S.<sup>1</sup>, Radevich V.S.<sup>1</sup>, Kurchenko V.P.<sup>1</sup>,  
Pashkovskii F.S.<sup>2</sup>, Lakhvich F.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Institute of Bioorganic Chemistry NASB, Minsk, Republic of Belarus

*e-mail: [maximkapustin84@gmail.com](mailto:maximkapustin84@gmail.com)*

### Resume

The activity of "biorational pesticides" is based on the principles of bioregulation embodied in the nature. This group consists of biologically active substances of natural origin and its synthetic analogues. Synthetic phytoprostanoids cause a change in the biochemical processes in the plant organism and induce resistance to adverse factors. The hydrophobicity of prostanoids narrows possibility of its use for the induction of plant resistance. The technology of complexation with beta-cyclodextrin can transform phytoprostanoids in water-soluble form. During the work clathrate complexes of 3-methyl-4-amino-(3,4-dimethoxy ethylbenzene)-5-methylfuran-2-one, 3-octyl-amino-4-(4-methoxybenzyl)-5-methylfuran-2-one and methyl-7-[2-(heptylamino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-yl] heptanoate with beta-cyclodextrin were obtained by co-evaporation under reduced pressure. The solubility of the complexes was determined and the properties of the complexes were investigated by spectral methods and by HPLC.

**Keywords:** phytoprostanoids, clathrates, beta-cyclodextrin, water-solubility, HPLC, co-evaporation