

Исследование возможности связывания α -аминокислот молекулой β -циклодекстрина методом формольного титрования

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, Российская Федерация

Циклодекстрины широко известны в качестве молекулярных контейнеров, способных включать в свою внутреннюю полость достаточно объемные молекулы, в том числе, составляющие основу лекарственных препаратов. Данный прием широко используется в современной фармакологии для инкапсуляции лекарственного средства с целью обеспечения его точечной доставки, пролонгированного действия, а также для защиты молекулы от воздействия деструктивных факторов среды. Образование комплексов включения позволяет проводить направленные изменения свойств молекул, например, повышать растворимость соединений, изменяя их реакционную способность.

Установлено, что циклодекстрины и их производные образуют соединения с аминокислотами, особенно включающими в свою структуру ароматические фрагменты. Так, L-аминокислоты образуют более устойчивые комплексы по сравнению с их изомерными D-формами. Показано возрастание устойчивости образующихся комплексов в ряду аланин – лейцин – гистидин – фенилаланин [1].

Нами проведено исследование возможности связывания α -аминокислот глицина и фенилаланина методом формольного титрования. Анализу подвергался водный раствор соответствующей аминокислоты, а также совместный раствор аминокислоты и β -циклодекстрина, взятых в эквимольных соотношениях.

В водном растворе свободные аминокислоты, в результате самопротонирования существуют в форме биполярного цвиттер-иона. Это вызывает искаженные результаты алкалометрического титрования, при котором объем щелочи, затраченной на титрование кислоты, значительно завышен. При формольном титровании по методу Серенсена происходит защита аминогруппы при реакции с формальдегидом с образованием метиленового Шиффова производного, в следствие чего самопротонирование становится невозможно.

При определении в растворе концентрации свободного β -аланина раствор аминокислоты обрабатывали формольным реактивом (раствор формальдегида, обработанный щелочью для нейтрализации примесей муравьиной кислоты), после чего раствор титровали щелочью. Аналогичные операции проводили с раствором аминокислоты и циклодекстрина. Установлено, что на титрование в присутствии циклодекстрина расход щелочи в два раза больше, чем при титровании свободной кислоты, что свидетельствует о наличии в системе цвиттер-иона даже после формилирования. Можно предположить, что в результате включения аминогруппы в гидрофобную полость циклодекстрина, осложняется формилирование и происходит стабилизация цвиттер-иона.

Можно ожидать, что ароматическое кольцо в составе фенилаланина способствует включению аминокислоты в гидрофобную полость циклодекстрина. Но результаты аналогичного эксперимента, проведенные с использованием неароматической аминокислоты – глицина также показали двух-кратное возрастание количества щелочи, затраченной на титрование в присутствии циклодекстрина по сравнению со свободной аминокислотой. Таким образом, влияние ароматического кольца на способность к включению аминокислоты в полость циклодекстрина в данном случае не доказано.

Таким образом, результаты формольного титрования глицина и фенилаланина в присутствии β -циклодекстрина свидетельствуют о возможности связывания аминокислот полостной системой. В то же время, попытки выделения из водного раствора комплекса включения не привели к положительным результатам. После осаждения из раствора и промывки водой в спектре ЯМР ^1H полученного соединения отмечались только сигналы протонов циклодекстринового остова, но от-

существовали протоны, характерные для структуры исследованных аминокислот. Таким образом, можно предположить, что аминокислоты не вступают с молекулой циклодекстрина в ковалентное связывание, а образующиеся соединения включения неустойчивы и разрушаются при попытке выделения из раствора.

Литература

1. Борисов Ю.А. Строение и энергия образования комплексов β - и γ -циклодекстринов с оптическими изомерами аминокислот / Ю.А. Борисов, С.С. Кисилев // Журнал физической химии. – 2016. – Т. 90, № 9. – С. 1368–1373.