

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Московский педагогический государственный университет»

Институт биологии и химии

Кафедра органической химии

*На правах рукописи*



**КУТЯШЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ДИМЕРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ.  
ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

**М.К. Грачев**

Москва – 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ХИМИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....</b>	<b>9</b>
1.1 Краткий обзор истории циклодекстринов .....	9
1.2 Структура и основные свойства циклодекстринов.....	11
1.3 Селективная модификация гидроксильных групп циклодекстринов.....	13
1.3.1 <i>Перзамещение по положениям C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup> и C<sup>6</sup> .....</i>	<i>15</i>
1.3.2 <i>Монозамещение по положению C<sup>6</sup> .....</i>	<i>21</i>
1.4 Модификация циклодекстринов по вторичным гидроксильным группам .....	24
1.5 Димерные производные β-циклодекстринов .....	28
1.5.1 <i>Циклодекстриновые димеры (олигомеры), связанные линкером на стороне первичных гидроксильных групп .....</i>	<i>35</i>
1.5.2 <i>Циклодекстриновые димеры (олигомеры), связанные линкером на стороне вторичных гидроксильных групп .....</i>	<i>47</i>
<b>ГЛАВА 2. ДИЗАЙН НОВЫХ ДИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ И СОЕДИНЕНИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....</b>	<b>52</b>
2.1 Получение простых эфиров β-циклодекстрина по первичным гидроксильным группам.....	52
2.2 Димерные производные β-циклодекстрина.....	56
2.2.1 <i>Циклодекстриновые димеры, соединенные линкером по первичным гидроксильным группам .....</i>	<i>57</i>
2.2.2 <i>Циклодекстриновые димеры, соединенные линкером по вторичным гидроксильным группам .....</i>	<i>68</i>

2.3 Соединения включения диаминокатионных производных циклодекстринов с некоторыми фармакологически важными соединениями .....	75
2.4 Особенности образования соединений включения с различными производными $\beta$ -циклодекстрина.....	83
2.5 Исследование цитотоксичности <i>in vitro</i> комплексов $\beta$ -циклодекстрина и его некоторых производных с противоопухолевым соединением <i>Даунорубицин</i> .....	96
<b>ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>101</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>136</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>163</b>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время циклодекстрины, представляющие собой регулярно построенные циклические олигосахариды, являются перспективным классом органических соединений с большими возможностями для практического применения. Это обусловлено их относительной дешевизной, нетоксичностью, биоразлагаемостью и рядом других уникальных свойств, в первую очередь, благодаря наличию гидрофобной полости, возможностью образования достаточно прочных соединений включения типа *гость-хозяин* с подходящими по размеру и природе *гостями*. При этом важно, что такие свойства циклодекстринов как растворимость в воде и способность к образованию соединений включения могут быть направленно изменены путем их химической модификации. Однако, химическая модификация циклодекстринов представляет собой непростую в экспериментальном отношении задачу из-за большого набора разных по природе гидроксильных групп. В дополнение оказалось, что, несмотря на хорошую разработанность многих методик синтеза применительно к моносахаридам и линейным олигосахаридам, простой перенос этих методик для функционализации циклодекстринов оказался невозможен из-за особого, *супрамолекулярного* влияния циклодекстриновой полости. Поэтому поиск новых, эффективных путей модификации циклодекстринов всегда является актуальной проблемой, успешно решенной лишь для отдельных, конкретных случаев.

В последние десятилетия особые физико-химические свойства и полостная структура циклодекстринов определили их высокую ценность как *эксципиентов* для фармакологических исследований. Связывание лекарственных соединений обычно происходит за счет образования комплексов включения с циклодекстрином, реже за счет конъюгирования (ковалентного связывания), что в итоге приводит к улучшению определенных свойств лекарств, например, таких как водорастворимость, стабильность и биодоступность. При этом следует учитывать, что образование комплексов включения возможно со всей молекулой лекарственного соединения или только с её частью, а сами комплексы

циклодекстрин-лекарственное соединение могут находиться в динамическом равновесии с исходными соединениями с разными величинами констант диссоциации, которые зависят от природы *гостя*, растворителя (чаще всего это вода) и ряда других факторов.

Среди многочисленных соединений циклодекстринов их димерные (олигомерные) производные привлекают особое внимание благодаря нескольким участкам для связывания различных соединений (т.н. мультивалентность), что особенно проявляется при связывании ди(олиго)топных *гостей*. Недавно было обнаружено, что благодаря наличию двух и более внутренних циклодекстриновых полостей, их пространственной сближенности и ряду других особенностей, эти производные обладают повышенным, так называемым *кооперативным* (не *аддитивным*) эффектом к включению многочисленных *гостей*, что позволяет определять их как новый класс супрамолекулярных структур. В связи со сказанным мы провели специальное исследование, представленное в виде диссертационного сочинения, посвященное синтезу некоторых димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и образованию комплексов включения с соединениями, представляющими фармакологический интерес.

**Цель работы.** Исследование и разработка эффективных подходов к получению регионаправленно замещенных по гидроксильным группам димерных (олигомерных) производных  $\beta$ -циклодекстрина и комплексов включения на их основе по типу *гость-хозяин* с некоторыми лекарственными соединениями для создания новых форм лекарственных средств на их основе.

Для достижения цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- разработать эффективные пути синтеза простых эфиров путем модификации первичных гидроксильных групп  $\beta$ -циклодекстрина одно- и двухатомными спиртами;
- предложить удобные пути синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина, содержащих связывающие линкеры по первичным и вторичным гидроксильным группам;

- исследовать возможность получения комплексов включения алкилированных по первичным гидроксильным группам производных  $\beta$ -циклодекстрина с *гостями* различной природы;
- получить амфифильные диаминные дикатионные производные  $\beta$ -циклодекстрина (*Болаамфифилы*) и изучить образование комплексов включения с рядом соединений, представляющих фармакологический интерес;
- провести исследование фармакологического действия синтезированных конъюгатов и комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина, а также его производных.

**Научная новизна** работы заключается в следующем:

- ✓ впервые проведено систематическое исследование в области синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и исследована их способность к образованию соединений включения;
- ✓ разработаны эффективные пути синтеза монозамещенных по первичным и вторичным гидроксильным группам циклодекстринов, на основе которых возможен дальнейший синтез новых функционально замещенных циклодекстринов;
- ✓ исследовано получение соединений включения циклодекстрина с *гостями*, представляющих фармакологический интерес;
- ✓ найдено, что димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам, в плане образования соединений включения существенно устойчивее димеров, соединенных линкером по первичным гидроксильным группам, что расширяет их возможности применения как молекулярных контейнеров для решения ряда практических задач в области фармацевтики и биомедицины;
- ✓ изучен цитотоксический эффект некоторых комплексов включения и конъюгата  $\beta$ -циклодекстрина с противоопухолевым препаратом *Даунорубицин*, при этом найдено, что некоторые соединения включения обладают сильной антипролиферативной активностью в отношении ряда опухолевых клеток.

**Практическая значимость.** Предложены практические пути получения димерных (олигомерных) производных  $\beta$ -циклодекстрина, представляющих интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) лекарственных средств для фармакологических исследований в разных направлениях. Кроме того, разработанные методики позволяют получать стабильные комплексы включения циклодекстринов с некоторыми кислотами, имеющими лекарственную природу. Таким образом, на основе предложенных методик возможно создание димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и комплексов включения на их основе для получения новых форм лекарственных препаратов, обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных средств.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием различных вариантов спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$  и НЕТСОР  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ , масс-спектрами MALDI-TOF, а также элементного анализа.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на V Международной научной конференции Advance in synthesis and complexing (Москва, 22–26 апреля 2019 г.), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 г.), VI Международной научно-практической конференции Экология XXI века: синтез образования и науки (Челябинск, 18–21 мая 2020 г.), XII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 29 ноября – 02 декабря 2022 г.).

Диссертационное исследование выполнено на кафедре органической химии Института биологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет». С 2017 г. работа была непосредственно связана с выполнением гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 16-03-00444.

**Публикации.** Основное содержание работы отражено в 12 научных публикациях, в том числе в 8 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, и 4 тезисах докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста: состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения и приложения, где приведены результаты выполненных фармакологических испытаний в ФГБУН Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, и содержит 35 схем, 73 рисунка и 17 таблиц. Список цитируемой литературы включает 208 наименований.

Автор считает приятным долгом выразить благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., проф. М.К. Грачеву, а также к.х.н. Г.И. Курочкиной за постоянную поддержку и внимание, асс. В.В. Глушко за регистрацию ЯМР спектров, к.х.н. А.А. Моисеевой за помощь в регистрации и интерпретации масс-спектров MALDI-TOF в Лаборатории фосфорорганических соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), к.б.н. Л.В. Аникиной за организацию и проведение фармакологических испытаний в ФГБУН Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (г. Черноголовка).



# ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ХИМИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

## (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

### 1.1 Краткий обзор истории циклодекстринов

Циклодекстрины, также известные как декстрины Шардингера, циклоамилозы и циклоглюкоамилозы, принадлежат к семейству циклических олигосахаридов. Соединения были впервые выделены *Villiers A.* [1] в 1891 году. Эти встречающиеся в природе молекулы, полученные путем ферментативного расщепления крахмала, представлены в виде циклов, содержащих от 6 до 12 единиц глюкозы. В 1904 году *Schardinger F.* [2] определил циклическую структуру циклодекстринов, которые, согласно полученным данным, образуются в результате ферментативного разложения крахмала ферментом амилазой или циклодекстриназой [3], выделяемой бактериями, главным образом *Bacillus macerans* [4, 5]. Однако их химическая структура была полностью выяснена только в 1938 году благодаря работам *Freudenberg F.* и соавт. [6]. Авторы впервые сообщают о возможности образования этими соединениями комплексов включения. Тем не менее, новаторская разработка в этом направлении была в основном осуществлена учеными *Cramer F.* [7], *French D.* и соавт. [8] в 1950-х годах, которые работали над синтезом и очисткой первых комплексов включения на основе циклодекстринов. *Freudenberg F.* и соавт. положили начало значительному росту исследований циклодекстринов в последние десятилетия, особенно в качестве модели активности ферментов [9, 10, 11]. В 1970-80-х годах *Szejtli J.* [12] внес важный вклад в эту область, в частности, проведя обширное исследование комплексов включений, образованных из циклодекстринов, и расширяя использование циклодекстринов в хроматографии [13].

В настоящее время циклодекстрины получают в больших масштабах путем ферментативного расщепления амилозы (линейной формы крахмала). Эта деградация осуществляется специфическим ферментом:

циклодекстринглюкозилтрансферазой. Во время этого процесса спиральная структура крахмала разрушается и образуется циклическая.

Тремя наиболее распространенными и практически важными натуральными производными являются  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины, которые состоят из 6, 7 и 8  $\alpha$ -1,4-связанных D-глюкопиранозных звеньев соответственно. Это ферментативное превращение также дает побочные продукты, часто называемые гигантскими циклодекстринами, которые могут содержать до 14 единиц D-глюкозы [14]. В их основе находится молекулярная полость, обладающая очень оригинальными свойствами, благодаря особому пространственному расположению глюкозидных фрагментов, составляющих циклодекстрины.

Циклодекстрины и их модифицированные формы являются наиболее яркими объектами изучения супрамолекулярной химии. Интерес к исследованию циклодекстринов в основном обусловлен их способностью выступать в качестве надежных основ для широкого набора соединений включения вследствие того, что их внутренняя полость способна образовывать комплексы в водном растворе [15] с различными гидрофобными соединениями. Поэтому циклодекстрины производятся в значительных количествах и используются в различных отраслях промышленности [15]. Некоторые из основных направлений применения циклодекстринов находятся в области фармацевтики, в качестве носителей лекарств, солюбилизаторов и ингредиентов для улучшения стабильности, биодоступности и фармакокинетических свойств лекарств [16]. Они также используются в пищевой промышленности, косметике, средствах личной гигиены и туалетных принадлежностях, главным образом для стабилизации, контроля запаха, защиты вкуса и придания аромата, повышения растворимости в воде и термостабильности масел [17]. Кроме того, они используются в сельскохозяйственной и химической промышленности в качестве добавок в сельскохозяйственные химикаты или в катализаторах для удаления или детоксикации отходов [18]; и в аналитических науках, таких как разделение энантиомеров с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии

(ВЭЖХ), газовой хроматографии (ГХ), или в качестве хиральных агентов в спектроскопии ЯМР и кругового дихроизма [19].

## 1.2 Структура и основные свойства циклодекстринов

Три основных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрина это кристаллические, гомогенные, негигроскопичные вещества, которые представляют собой торообразные макроциклы, состоящие из 6, 7 и 8 звеньев  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, соответственно [20, 21], хотя также были выделены и идентифицированы более крупные циклодекстрины, состоящие из 9–14 звеньев. Глюкозидные звенья имеют конформацию, которая придает циклодекстрину форму усеченного конуса, причем более широкий край тора образован вторичными гидроксильными группами, а узкий – первичными гидроксильными группами (рисунок 1.1 и рисунок 1.2). Таким образом, молекула циклодекстрина включает три набора различных по природе гидроксильных групп в положениях  $C^2$ ,  $C^3$  и  $C^6$  глюкозидных фрагментов. Количество единиц фрагментов глюкозы и определяет размер кольца циклодекстрина.

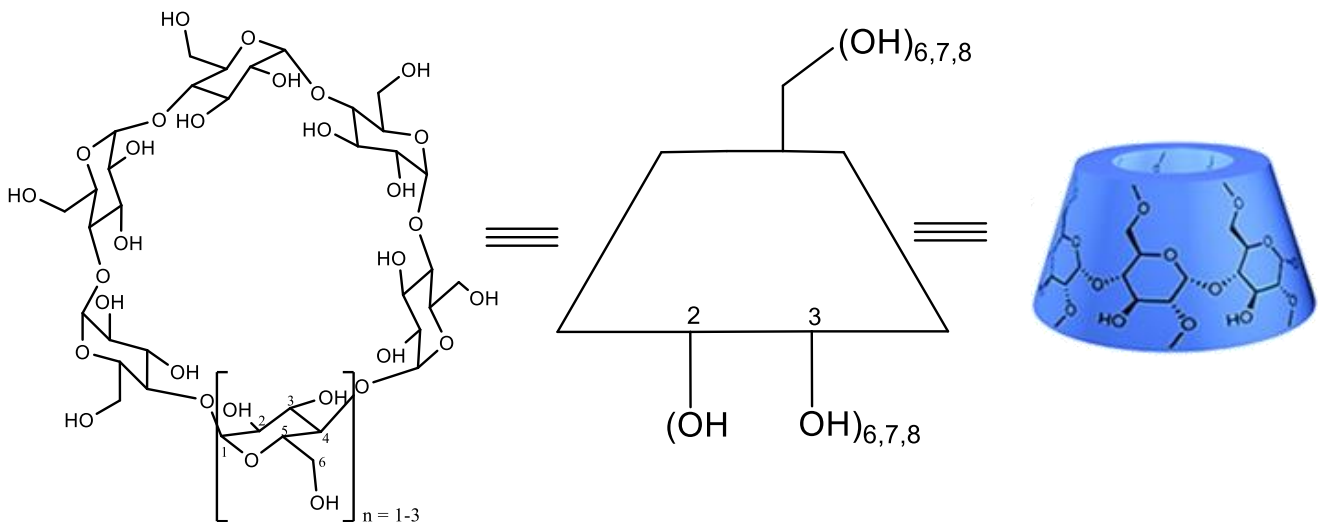


Рисунок 1.1 – Структурные формулы  $\alpha$ -,  $\beta$  (1)-,  $\gamma$ - ( $n = 1, 2, 3$ , соответственно)

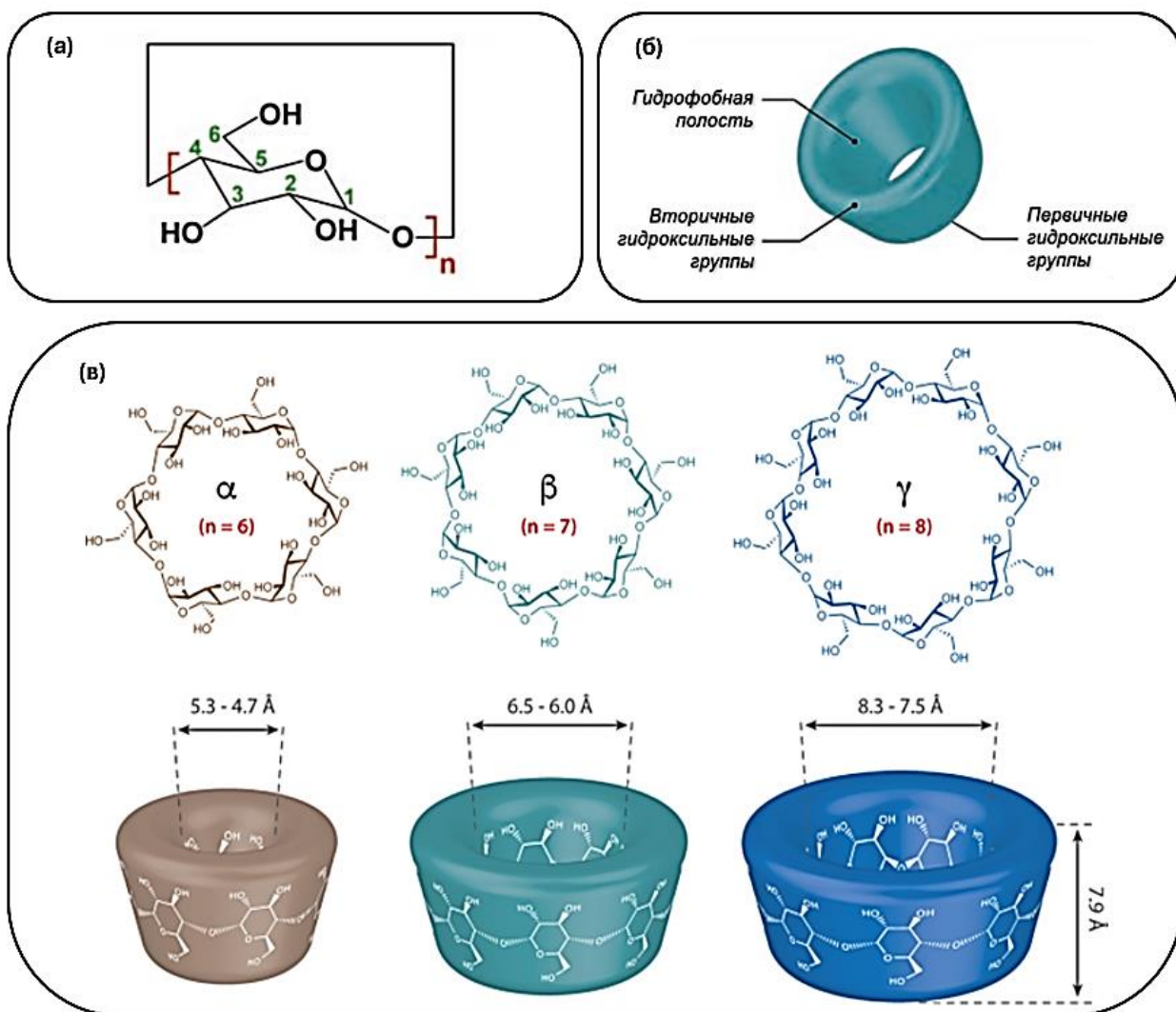


Рисунок 1.2 – Схематическое изображение (а) – химической структуры D-глюкопиранозной единицы, (б) – трёхмерной структуры циклодекстринов и (в) – пространственных структур  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ - циклодекстринов, где  $n = 6, 7$  и  $8$  глюкопиранозных единиц, соответственно

Внутренняя полость циклодекстринов относительно гидрофобна, в то время как их внешняя поверхность, особенно по краям, гидрофильна. Водородные связи образуются между 2- и 3-гидроксильными группами соседних звеньев глюкозы, что делает структуру циклодекстрина довольно жесткой [22]. Среди трех основных форм циклодекстринов его  $\beta$ -форма является наиболее жесткой из-за оптимального пояса водородных связей, что вызывает его наименьшую растворимость в воде. Пояс водородных связей в  $\alpha$ -циклодекстрине неполный, в то время как структура

$\gamma$ -циклодекстрина является некопланарной и более гибкой, что, очевидно, делает его наиболее водорастворимым [23]. Конформация циклодекстрина в растворе почти идентична конформации в кристаллическом состоянии. Циклодекстрины стабильны в щелочных растворах, но они чувствительны к кислотному гидролизу. Следует учитывать важное обстоятельство, которое во многом определяет стратегию синтеза и применения циклодекстринов:  $\beta$ -циклодекстрин намного хуже растворим в воде ( $18.4 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$ ), чем  $\alpha$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины ( $145$  и  $232 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$ , соответственно). И наоборот,  $\beta$ -циклодекстрин хорошо растворим в таких полярных органических растворителях, как пиридин, ДМСО и ДМФА, тогда как  $\alpha$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины в них малорастворимы [24]<sup>1</sup>.

### 1.3 Селективная модификация гидроксильных групп циклодекстринов<sup>2</sup>

Практическая значимость циклодекстринов может быть существенно увеличена для их производных, выбор которых зависит от назначения продукта. Например, если для фармакологического применения требуется более водорастворимое производное циклодекстрина, то проводят хаотичное замещение гидроксильных групп, например, на сульфатную, гидроксипропильную, карбоксильную или другую гидрофильную группу. Обычно такие продукты представляют собой смесь отдельных соединений и характеризуются различными степенями замещения.

Наиболее важной характеристикой циклодекстринов является их способность образовывать комплексы *гость–хозяин* посредством нековалентных взаимодействий с большим разнообразием молекул–*гостей*, например с *Холестерином* [25] (рисунок 1.3).

---

<sup>1</sup> Повышенная популярность  $\beta$ -циклодекстрина во многом определяется его другой особенностью: он примерно в 10 раз дешевле, чем  $\alpha$ - и в 100 раз дешевле, чем  $\gamma$ -циклодекстрин.

<sup>2</sup> С учетом того, что в литературе широко представлены обзоры по получению разнообразных производных циклодекстринов (см., например [7, 12]), в разделах 1.3.1, 1.3.2 и 1.4 представлены, на наш взгляд самые популярные способы получения практически значимых производных циклодекстринов.

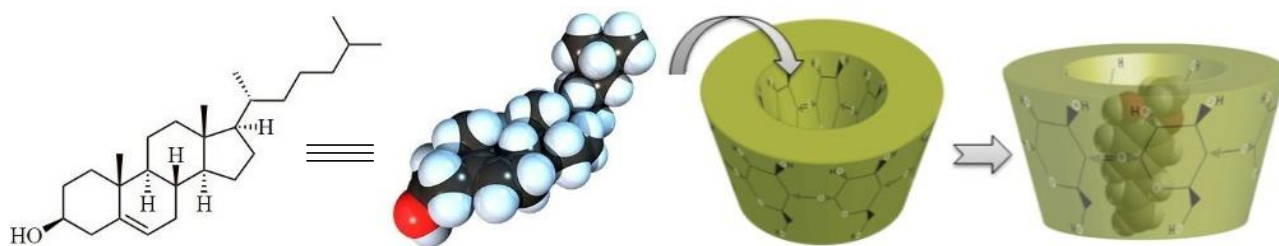


Рисунок 1.3 – Процесс комплексообразования  $\beta$ -циклодекстрина с *Холестерином*

Липофильная полость циклодекстринов обеспечивает микросреду, в которую могут попадать гидрофобные молекулы подходящего размера с образованием комплексов включения. Основными движущими силами такого рода взаимодействия *гость–хозяин* является высвобождение молекул воды из полости циклодекстрина, как и участвующие в комплексообразовании силы Ван-дер-Ваальса [26].

Другие важные факторы, такие как обратимость и гибкость комплексообразования, взаимодействие с соответствующей средой и подвижность компонентов системы, дополнительно определяют успех процесса молекулярной самосборки [27].

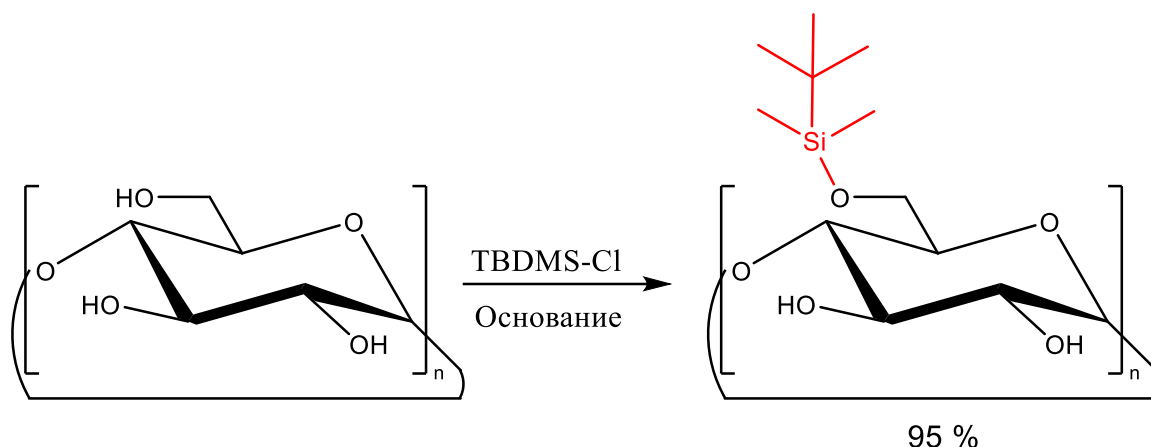
Образование комплекса *гость–хозяин* в растворе в соотношении 1:1 представляет собой равновесный процесс между диссоциированными и ассоциированными частицами, который характеризуется константой стабильности комплекса. Это самый простой и частый случай, однако для комплексов циклодекстринов *гость–хозяин* существуют стехиометрии 2:1, 1:2 или 2:2, что обусловлено тем, что усеченная форма и размер молекулярной полости различных циклодекстринов не всегда позволяют включать гостевые молекулы больших стерических объемов. Таким образом, многие соединения не могут соединяться с циклодекстрином в комплексы включений со стехиометрией 1:1, но дают начало супрамолекулярным структурам, включающим две молекулы циклодекстрина для молекулы–*гостя* [28]. Сообщалось и о трехкомпонентных комплексах циклодекстрина, где третьи соединения, такие как спирты или амины, действуют как «регулятор пространства» для оптимизации подгонки *гостя* к полости *хозяина*.

*Coleman A.W.* и соавт. [29] провели свои исследования на  $\beta$ -циклодекстрине, наименее водорастворимым из трех нативных циклодекстринов, и обнаружили, что добавление разрушающих структуру воды растворенных веществ или увеличение pH раствора (при значениях выше 12.5) для ионизации – OH-группы приводят к увеличению растворимости.

### 1.3.1 Перзамещение по положениям C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup> и C<sup>6</sup>

Известно, что первичные гидроксильные группы в положении C<sup>6</sup> являются наиболее нуклеофильными по сравнению со вторичными гидроксильными группами в положениях C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup>. Чаще всего для их замещения применяют *трет*-бутилдиметилсилильные группы (TBDMS) или атом галогена (дезоксипроизводные).

Синтез пер-6-O-(*трет*-бутилдиметилсилил)- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов проводят реакцией нативного циклодекстрина с *трет*-бутилдиметилсилилхлоридом и BaO [30, 31] в присутствии оснований – пиридина [32, 33] или имидазола [34, 35] (рисунок 1.4). Среди оснований пиридин давал наилучшие выходы [33].



n = 6,  $\alpha$ -циклодекстриновое производное  
 n = 7,  $\beta$ -циклодекстриновое производное  
 n = 8,  $\gamma$ -циклодекстриновое производное  
 TBDMS-Cl = *трет*-бутилдиметилсилил хлорид

Рисунок 1.4 – Синтез пер-6-O-(*трет*-бутилдиметилсилил)- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов

Гекса-6-O-(*трет*-бутилдиметилсилил)- $\alpha$ -циклодекстрин послужил удобным полупродуктом для получения производных, замещенных в положениях 2 и 3

ацетильными, метильными, бензильными и другими группами (рисунки 1.4 – 1.6). Последующее снятие защитных силильных групп с помощью  $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ , метилатом натрия или фторидом тетрабутиламмония (TBAF) приводит к получению производных, где гидроксильные группы в положениях 6 готовы к любой последующей функционализации (рисунок 1.5) [30]. Аналогичные превращения протекают с  $\beta$ - [33, 34, 36, 37] или  $\gamma$ -производными циклодекстрина [36].

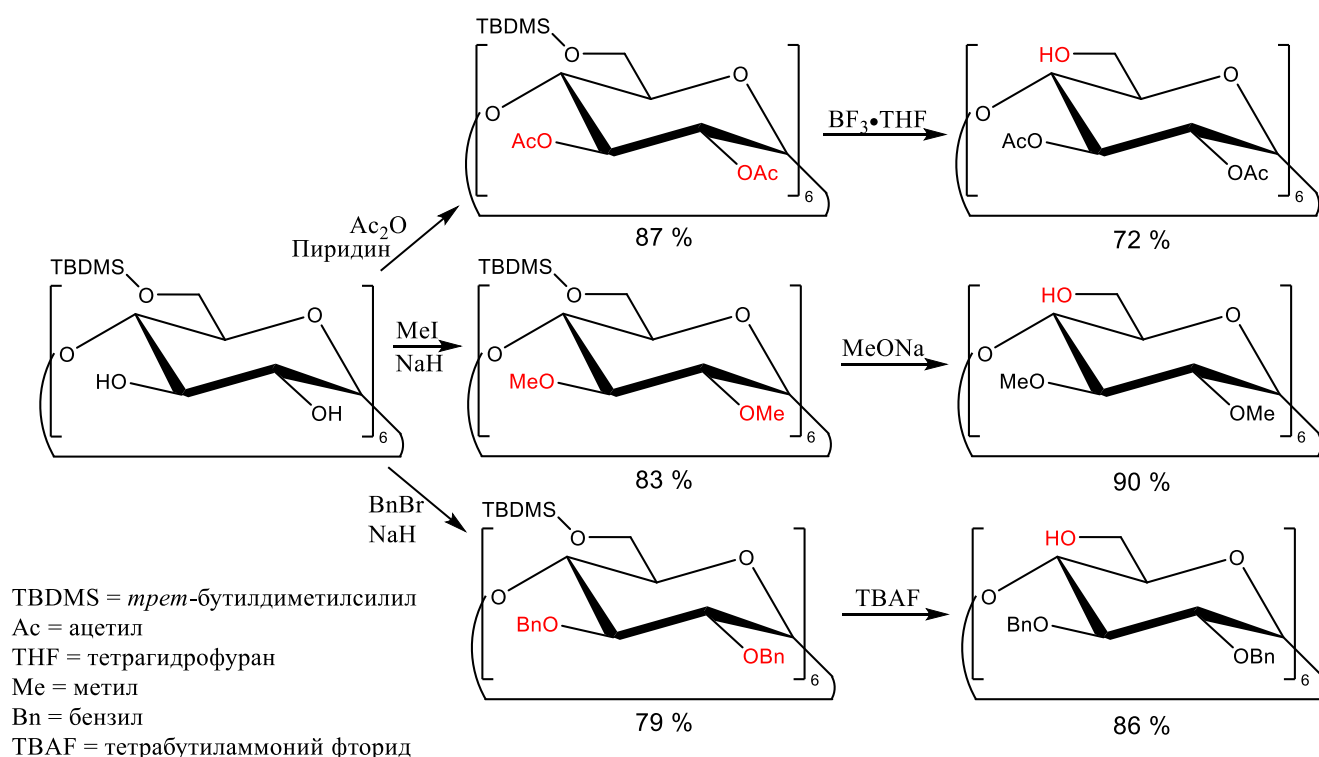


Рисунок 1.5 – Различные синтезы  $\alpha$ -циклодекстринов, замещенных в положениях 2 и 3 [38]

Гепта-(6-*O*-*tert*-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин также использовали для синтеза производных карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрина (рисунок 1.6). Сначала положения 2 и 3 были аллилированы, а силильная группа удалена с помощью фторида тетрабутиламмония [39]. Далее гидроксильные группы в положении 6 были метилированы, а аллильные группы окислены [40].



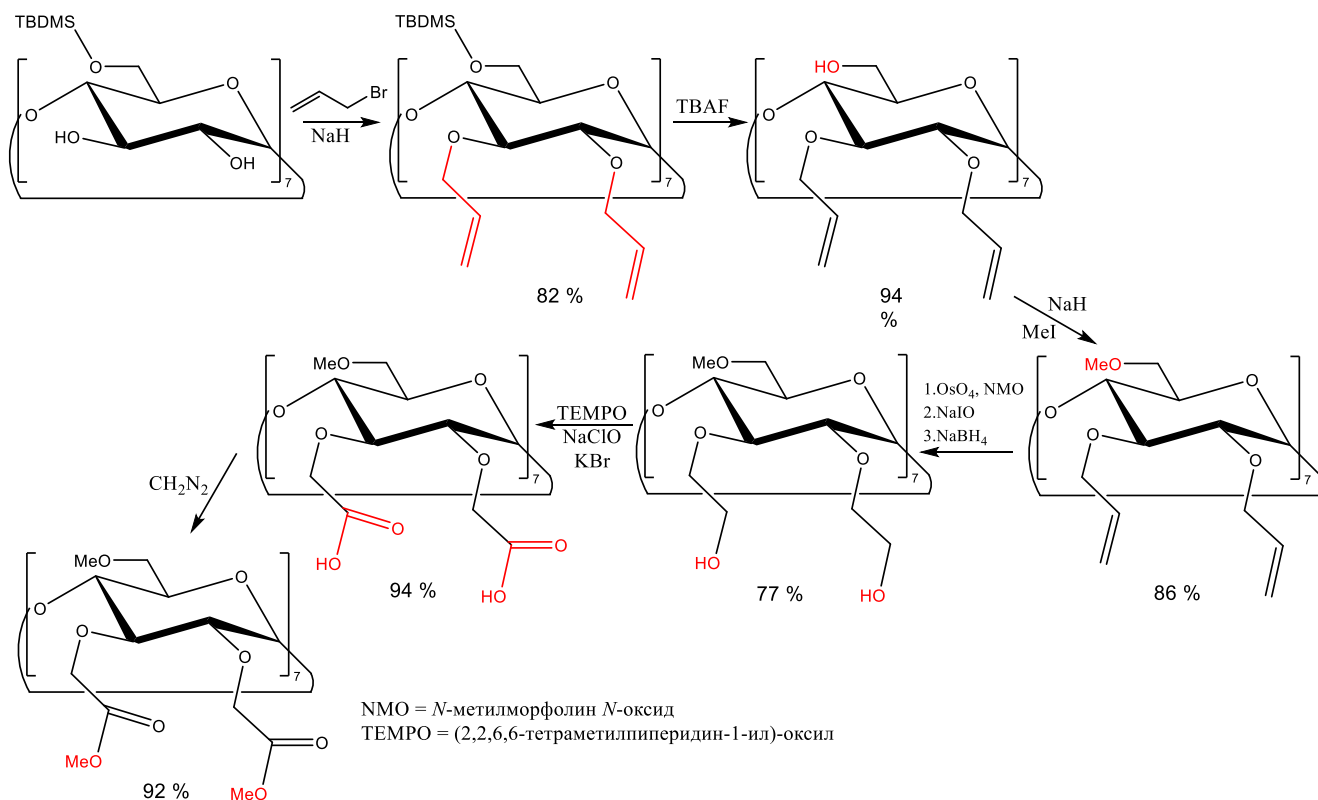


Рисунок 1.6 – Синтез производных карбоксиметил-β-циклодекстрина [38]

Производные β-циклодекстрина, аналогичные тем, которые изображены на рисунке 1.5, также использовались для синтеза других полезных производных (рисунок 1.7 и рисунок 1.8).

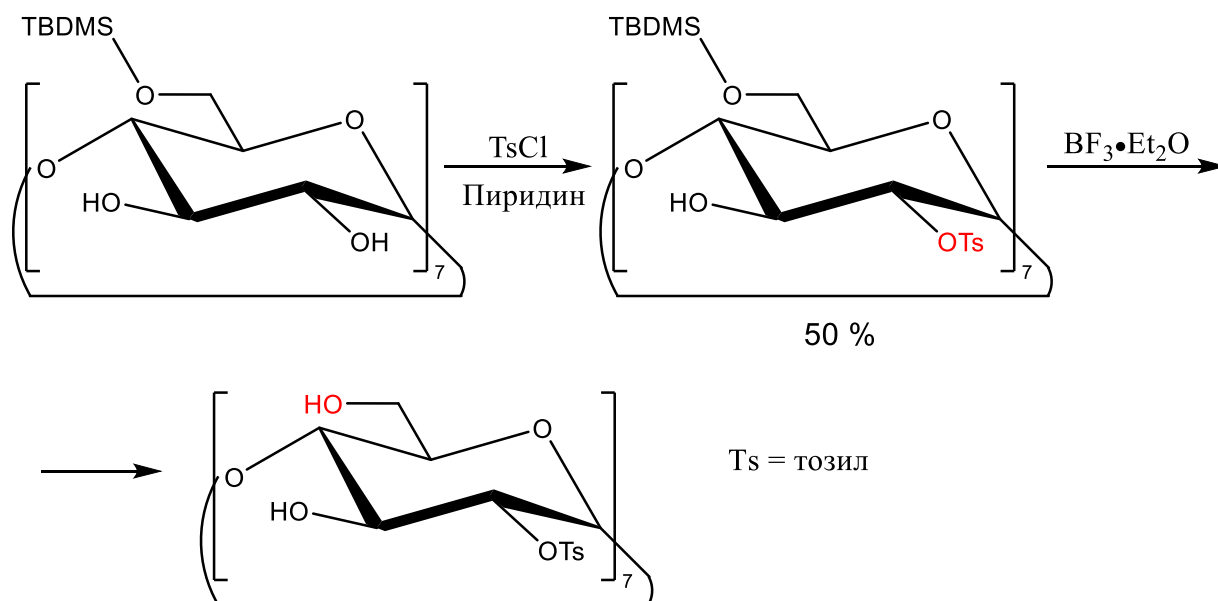


Рисунок 1.7 – Синтез полезных производных β-циклодекстрина

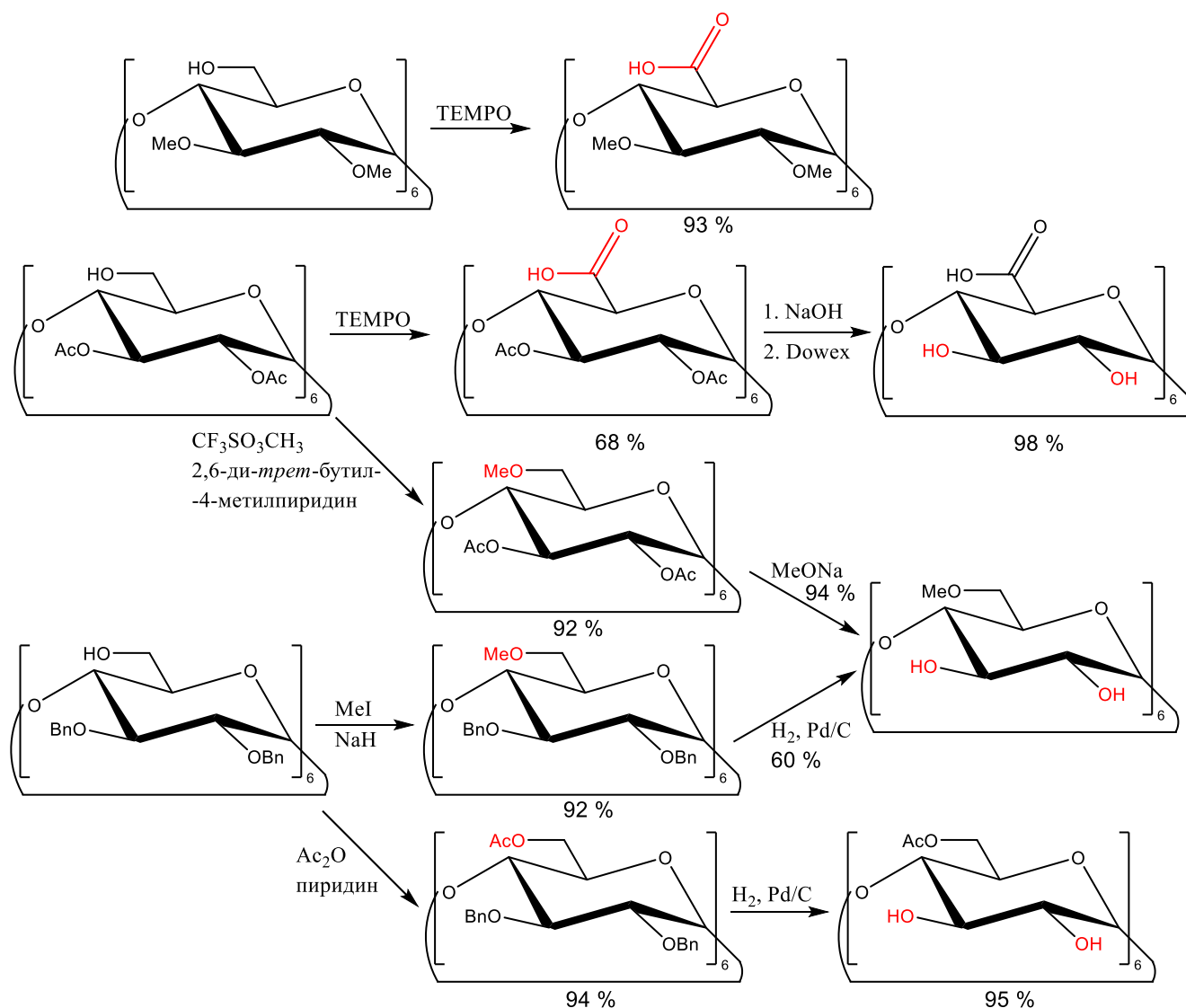
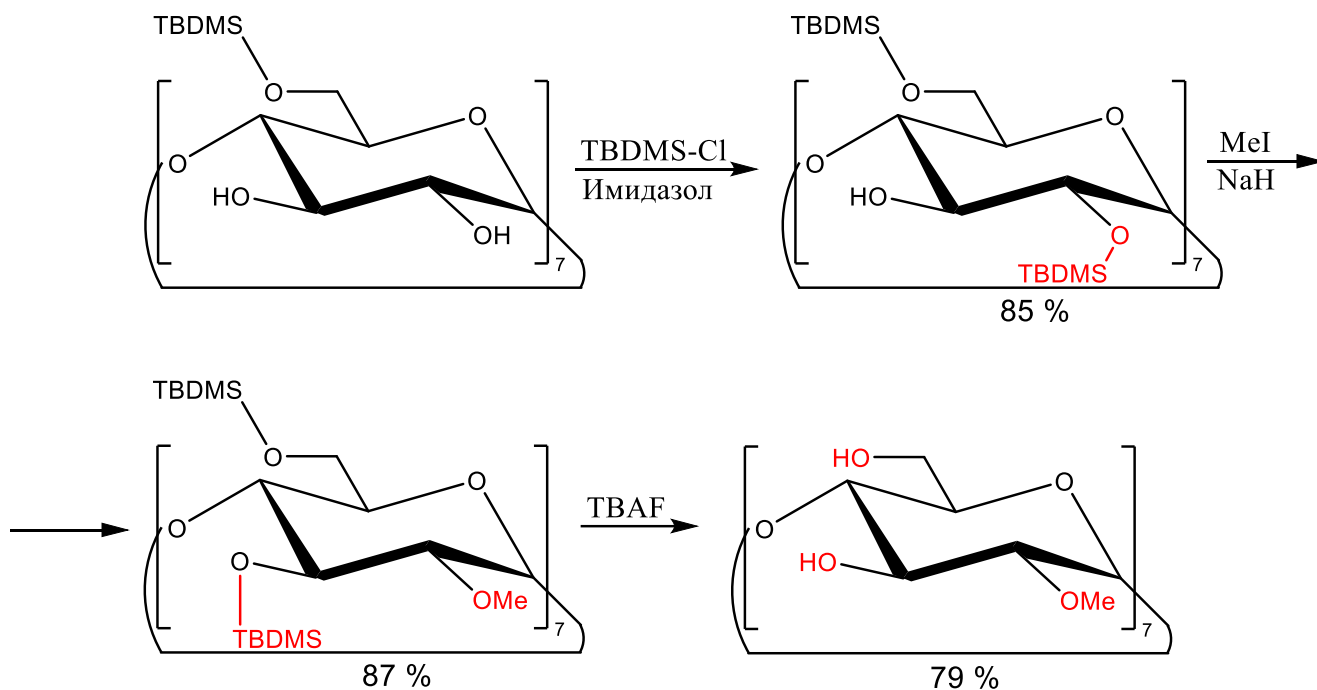
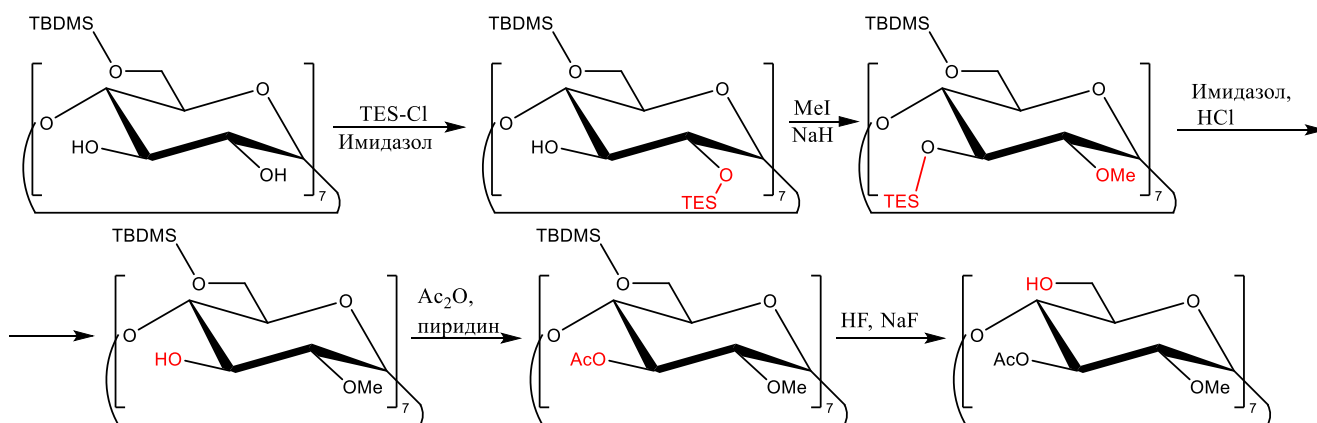


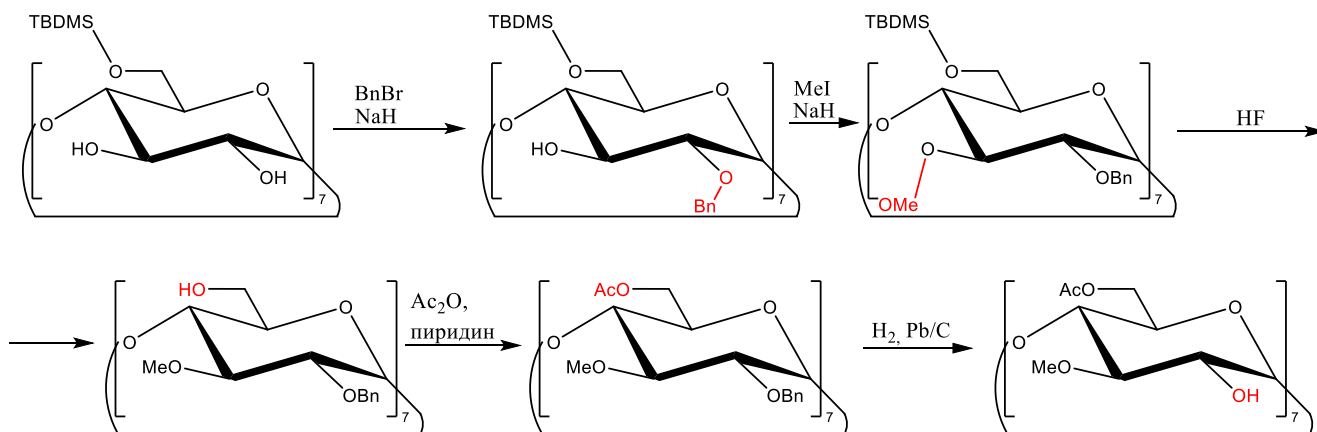
Рисунок 1.8 – Синтез  $\beta$ -циклодекстринов, замещенных в положении 6 [38]

Группа TBDMS в гепта-2,3-О-диметил-6-О-*трет*-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрине также была замещена на бром трифенилфосфином и бромом с образованием гепта-(2,3-О-диметил-6-О-бром)- $\beta$ -циклодекстрин [41].

*Vigh* и его коллеги опубликовали ряд работ, посвященных синтезу производных циклодекстрина, замещенных в выбранных положениях [34, 35, 42, 43]. Их методология также основана на различных модификациях пер-6-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов (рисунки 1.9 – 1.11).

Рисунок 1.9 – Синтез гепта-(2-О-метил)- $\beta$ -циклодекстрина [38]

TES = триэтилсилил

Рисунок 1.10 – Синтез гепта-(2-О-метил-3-О-ацетил)- $\beta$ -циклодекстрина [38]Рисунок 1.11 – Синтез гепта-(3-О-метил-6-О-ацетил)- $\beta$ -циклодекстрина [38]

*Синтез на основе пер-6-галогено-пер-6-дезоксидециклодекстринов*

Другой группой популярных исходных материалов для синтеза C<sup>6</sup> – перзамещенных циклодекстринов, являются циклодекстрины, пергалогенированные в положении 6. Они синтезируются из нативных циклодекстринов реакцией с трифенилфосфином и бромом [44] или йодом [33, 45, 46, 47] в N,N'-диметилформамиде (рисунок 1.12). Эти галогенпроизводные являются очень полезными предшественниками и могут быть легко преобразованы, например, в азиды, амины [33, 48] или тиолы [48, 49] стандартными процедурами (рисунок 1.13). Оставшиеся свободные гидроксильные группы этих производных могут быть ацетилированы [50, 51], метилированы [50] или бензилированы [36], как описано выше.

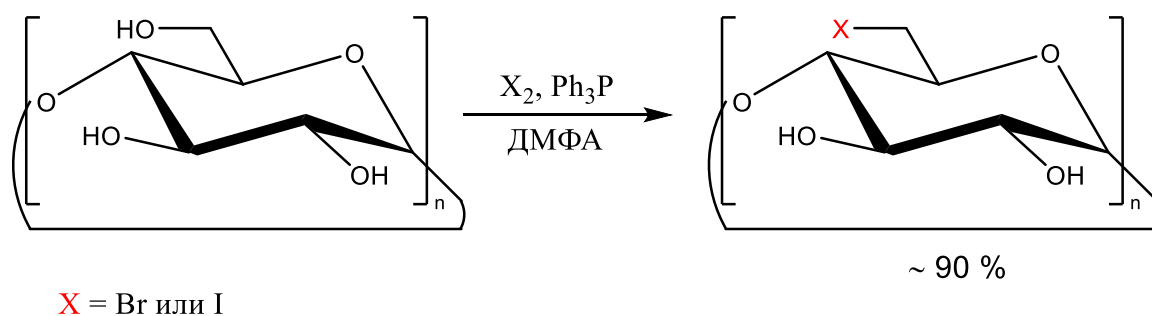


Рисунок 1.12 – Синтез пер-6-галогено-пер-6-дезоксидециклодекстринов

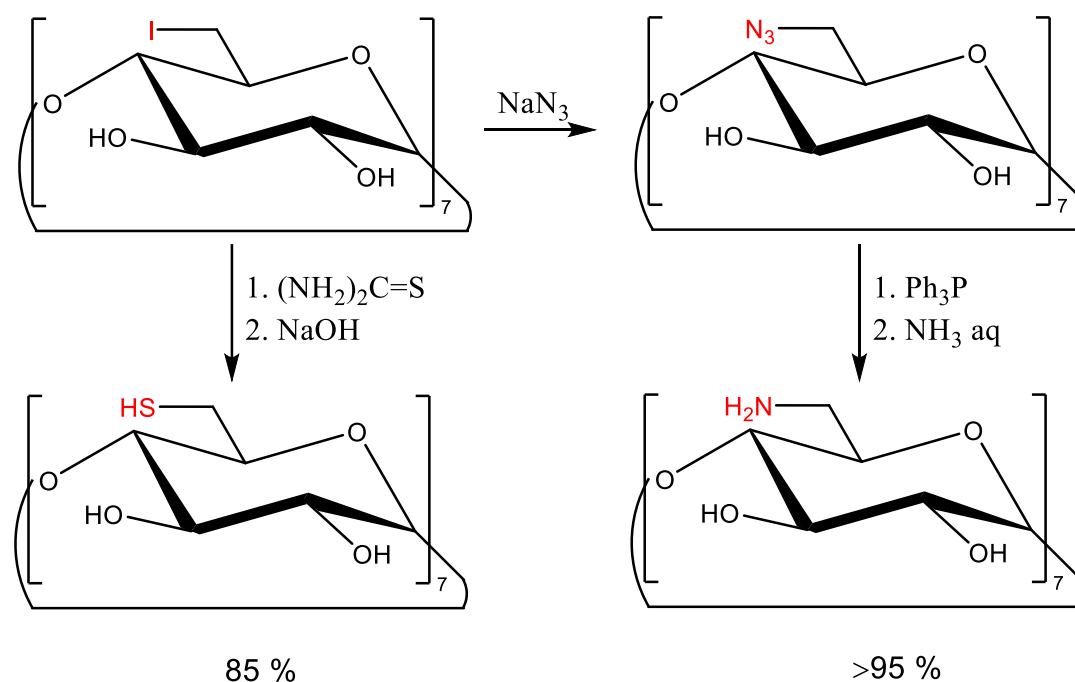
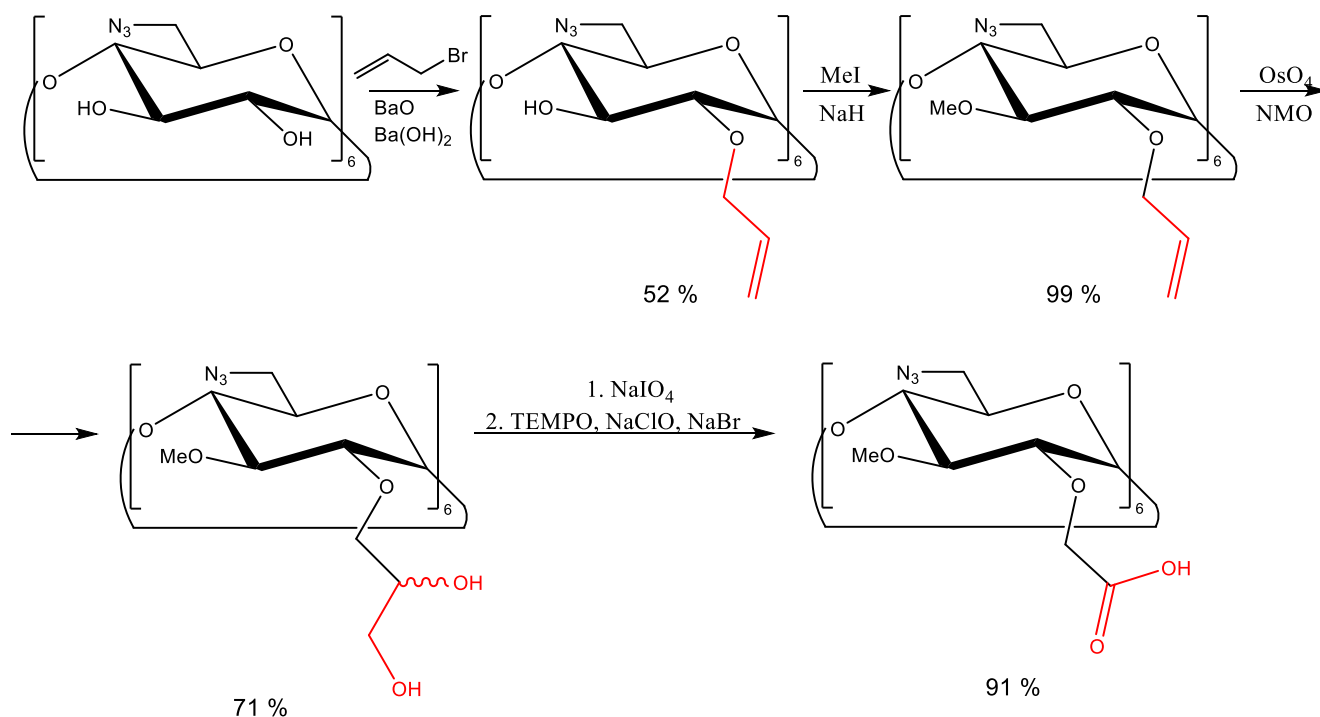


Рисунок 1.13 – Синтез пер-6-азидо-, амино- и тиоло-пер-6-дезоксипроизводных β-циклодекстрина

Пер-6-азидо-пер-6-дезоксидо- $\alpha$ -циклодекстрины являются удобными исходными материалами для характерных в настоящее время реакций циклоприсоединения азид-алкин, катализируемых медью [52, 53] или, как описал *Kraus* и соавт., для модификаций в положениях 2 и 3 [54] (рисунок 1.14). Ключевым этапом синтеза является использование  $BaO/Ba(OH)_2$  для введения аллильных групп в положение 2. Свойство этого основания также используется и для других синтезов, где требуется введение заместителя в положение 2.



NMO = *N*-метилморфолин *N*-оксид

TEMPO = (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)-оксид

Рисунок 1.14 – Модификации пер-6-азидо-пер-6-дезоксидо- $\alpha$ -циклодекстрина

### 1.3.2 Монозамещение по положению C<sup>6</sup>

Циклодекстрины, монозамещенные в положении 6, представляют собой уникальные предшественники для присоединения к другой молекуле или к функциональной поверхности. Важно, что такие производные оставляют более широкий «вход» циклодекстрина открытым для включения *гостей*.

Наиболее практически значимыми циклодекстринами, монозамещенными в положении 6, являются тозил- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины. Для их синтеза циклодекстрин взаимодействует с тозилхлоридом [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62],

дитозилангидридом [63] или N-тозилимидазолом [64, 65, 66, 67]. Некоторые авторы рекомендуют очищать продукт методом хроматографии [56, 57, 67], перекристаллизовать его из воды [58, 60, 62, 66] или 50% MeOH в H<sub>2</sub>O [68, 69].

Тозильная группа легко замещается и является полезным предшественником для получения моноазидных, амино- и тиогрупп (рисунок 1.15). Тозилированные циклодекстрины могут вступать в реакцию с азидом натрия в воде [57, 60, 61, 67] или N,N'-диметилформамидом [55, 62, 66].

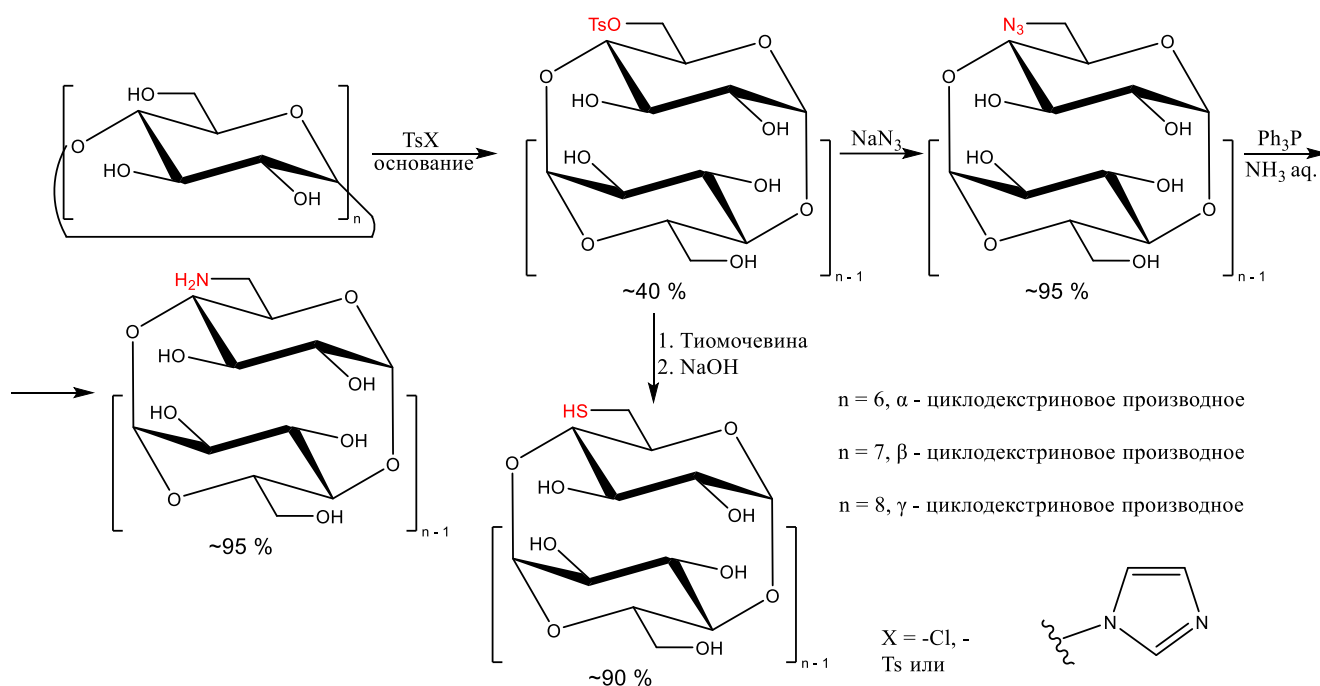


Рисунок 1.15 – Синтез производных циклодекстринов, монозамещенных в положении 6

Также возможно синтезировать азид циклодекстрина без растворителей в шаровой мельнице [70]. Азидная группа может быть впоследствии преобразована в амин восстановлением трифенилфосфином и аммиаком [57, 62, 67] или водой [60].

Для синтеза тиола циклодекстрина тозильную группу обрабатывают тиомочевинной и затем гидроксидом натрия [71, 72, 73]. Производные тозила также служат предшественниками N-алкильных [68, 74] или S-алкильных производных циклодекстрина (рисунок 1.15) [69].

Когда требуются O-алкильные производные, циклодекстрин может быть непосредственно алкилирован в избытке NaOH в воде [75]. Было обнаружено, что метод может быть использован для различных агентов алкилирования  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринов [76]. При относительно низких выходах (10 %) никаких других монозамещенных изомеров (2-O и 3-O) не образуется.

Наиболее известным непрямым методом синтеза монозамещенных в положении 6 производных циклодекстрина является селективное монодебензилирование пербензилированных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов в присутствии диизобутилалюминий гидрида (DIBAL) (рисунок 1.16) [77].

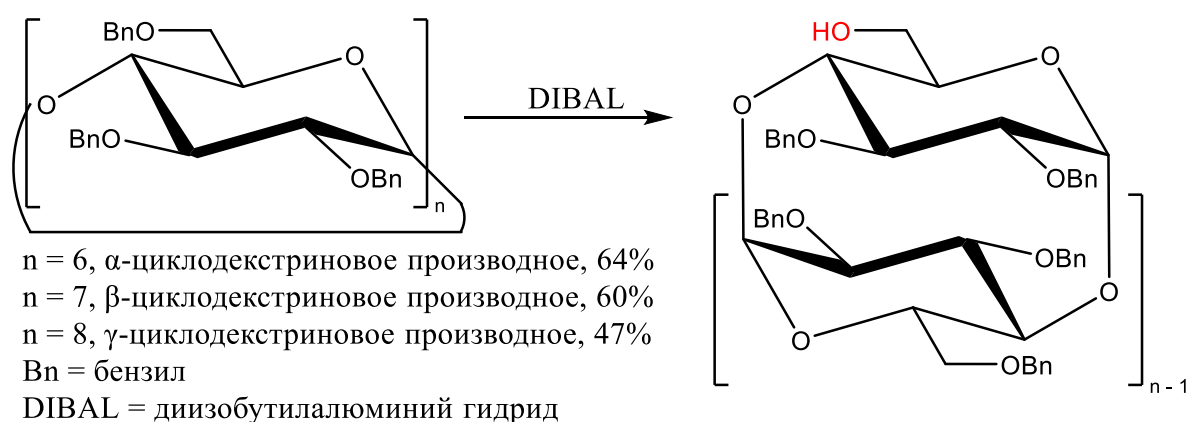


Рисунок 1.16 – Селективное монодебензилирование циклодекстринов

Реакции протекают с очень хорошими выходами, необычными для монозамещенных циклодекстринов. Свободная гидроксильная группа может быть впоследствии функционализирована, а бензильные группы удалены гидрированием на Pd [78].

Для синтеза многих практически значимых монозамещенных производных циклодекстринов важным полупродуктом являются пер-O-метил-6-моногидрокси- $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстрины с одной свободной гидроксильной группой при C<sup>6</sup>, которые обычно получают двумя путями: аналогично вышеописанному региоселективному дебензилированию (с DIBAL) или путем моносилилирования (с TBDMS), исчерпывающего метилирования (с MeI/NaH) и удаления TBDMS защиты (с NH<sub>4</sub>F/MeOH) (рисунок 1.17) [79].

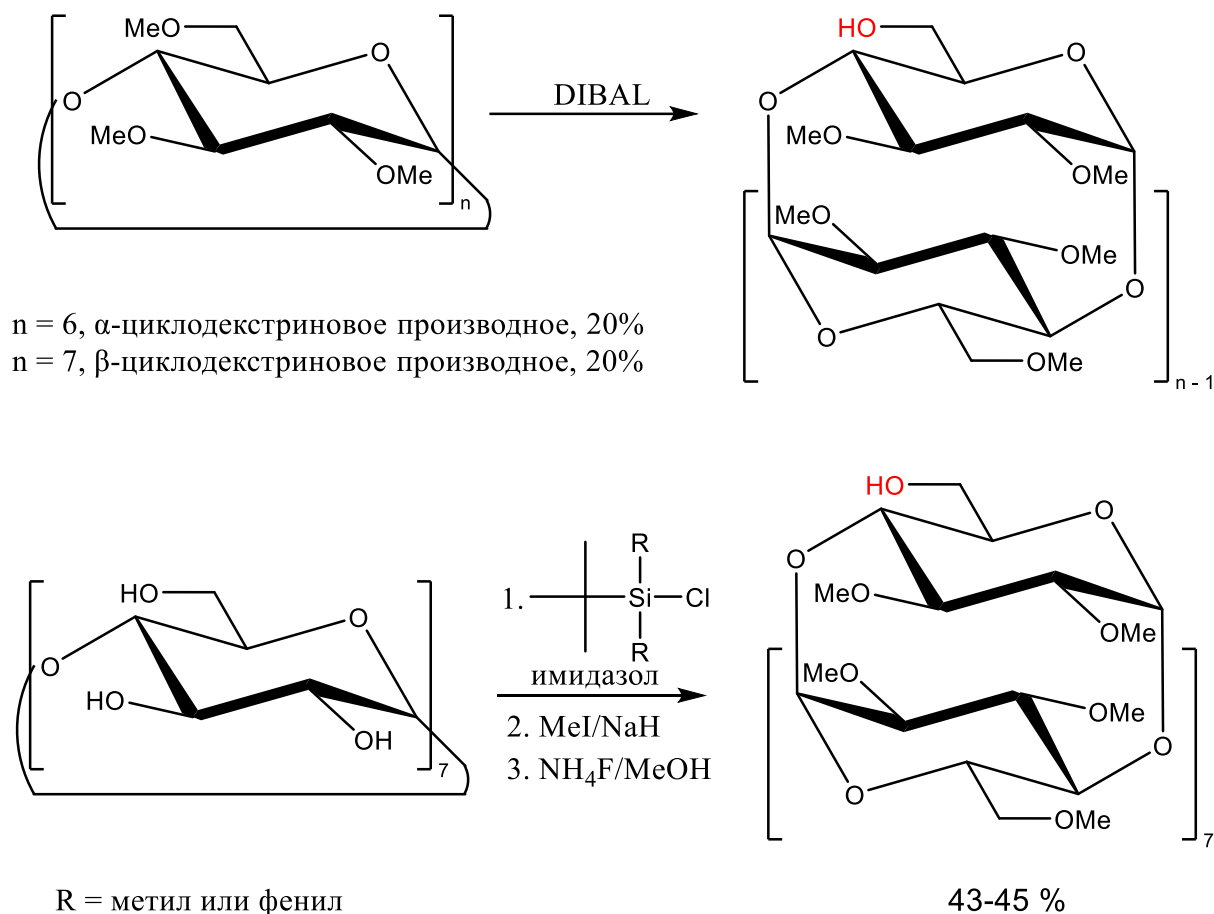


Рисунок 1.17 – Синтез пер-О-метил-6-моногидрокси- $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстринов

Следует отметить, что циклодекстрины, монозамещенные в положении 6, являются практически наиболее значимыми, среди них монотозилциклодекстрины занимают особое положение, как наиболее используемые предшественники для дальнейшего синтеза монозамещенных производных циклодекстринов по положению  $\text{C}^6$ .

#### 1.4 Модификация циклодекстринов по вторичным гидроксильным группам

Модификация циклодекстринов по вторичным гидроксильным группам представляет собой более сложную в экспериментальном отношении задачу из-за их разной реакционной способности в положениях  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  глюкозидных фрагментов. Так, считается, что гидроксильные группы в положении при  $\text{C}^2$  более кислотные, а в положении при  $\text{C}^3$  более пространственно затрудненные. Для



получения перзамещенных по положениям C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup> производных циклодекстринов чаще всего применяют общий подход: ставят защитные TBDMS группы на все первичные гидроксилы при C<sup>6</sup> (см. раздел 1.3.1), далее перфункционализируют гидроксильные группы положений C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup>, а затем удаляют TBDMS защитные группы.

Для получения моноселективно замещенных производных в положениях C<sup>2</sup> или C<sup>3</sup> нет общих методик и для синтеза каждого конкретного соединения применяют индивидуальный подход. А чаще всего получают смеси изомеров, замещенных по положениям C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup>, с последующим их разделением ВЭЖХ, что приводит обычно к низкому выходу желаемого индивидуального продукта.

Так, региоселективное моно-2-сульфонирование  $\gamma$ -циклодекстрина было достигнуто с выходом 36 % в мягких условиях при использовании сульфонилимидазола и молекулярных сит [80]. Реакцией N-тозил-1,2,4-триазола с депротонированным (с NaH)  $\beta$ -циклодекстрином был получен с выходом 42 % 2-тозилсульфонил- $\beta$ -циклодекстрин для последующего превращения в моно-2,3-манно- $\beta$ -циклодекстрин [81].

На рисунке 1.18 представлен трехстадийный синтез моно-2-ОН-эйкозаметил- $\beta$ -циклодекстрина, удобного интермедиата для последующей функционализации по свободной гидроксильной группе при C<sup>2</sup> [82].

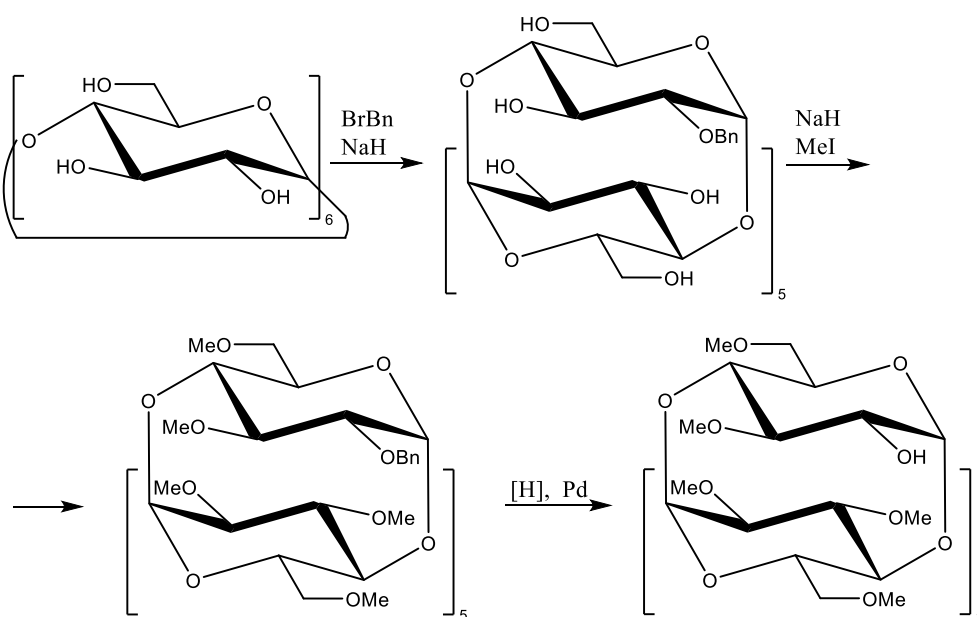


Рисунок 1.18 – Синтез моно-2-ОН-эйкозаметилованного  $\beta$ -циклодекстрина

Другим вариантом селективного снятия защиты, который приводит к последующему получению 2-О замещенного производного, является селективное дебензоилирование [83] этого положения. Снятие монозащиты с пербензоилированного  $\beta$ -циклодекстрина осуществляется гидразином (рисунок 1.19). После этого свободная гидроксильная группа при C<sup>2</sup> готова к дальнейшим превращениям.

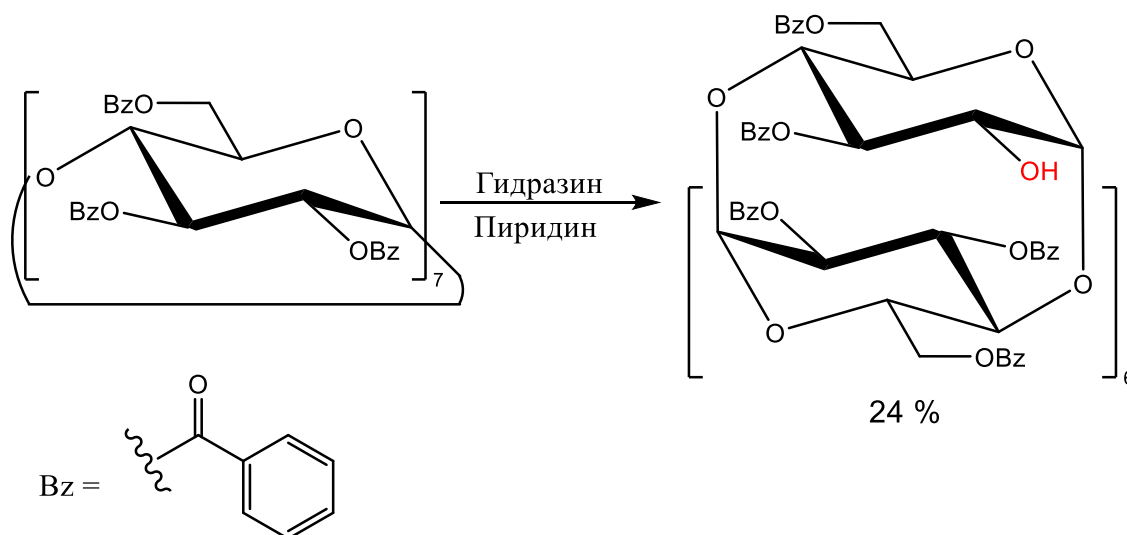


Рисунок 1.19 – Селективное дебензоилирование

Как было упомянуто выше, гидроксильная группа в положении 3 является наименее доступной для прямого замещения, что приводит к трудностям при синтезе таких производных. Однако существует несколько методов, допускающих региоселективную функционализацию в положении 3. *Jindřich* и *Tišlerová* обнаружили, что алкилирование  $\beta$ -циклодекстрина циннамилбромидом избирательно приводит к образованию моно-3-О-циннамил- $\beta$ -циклодекстрина с хорошим выходом [84]. Такое поведение вызвано предварительным включением циннамилбромида в полость. Полученный комплекс имеет реакционноспособный центр алкилирующего агента, ориентированный на положение 3 глюкозидного фрагмента. Циннамильная группа может быть затем окислена после перацетилирования и использована для дальнейшего синтеза (рисунок 1.20).

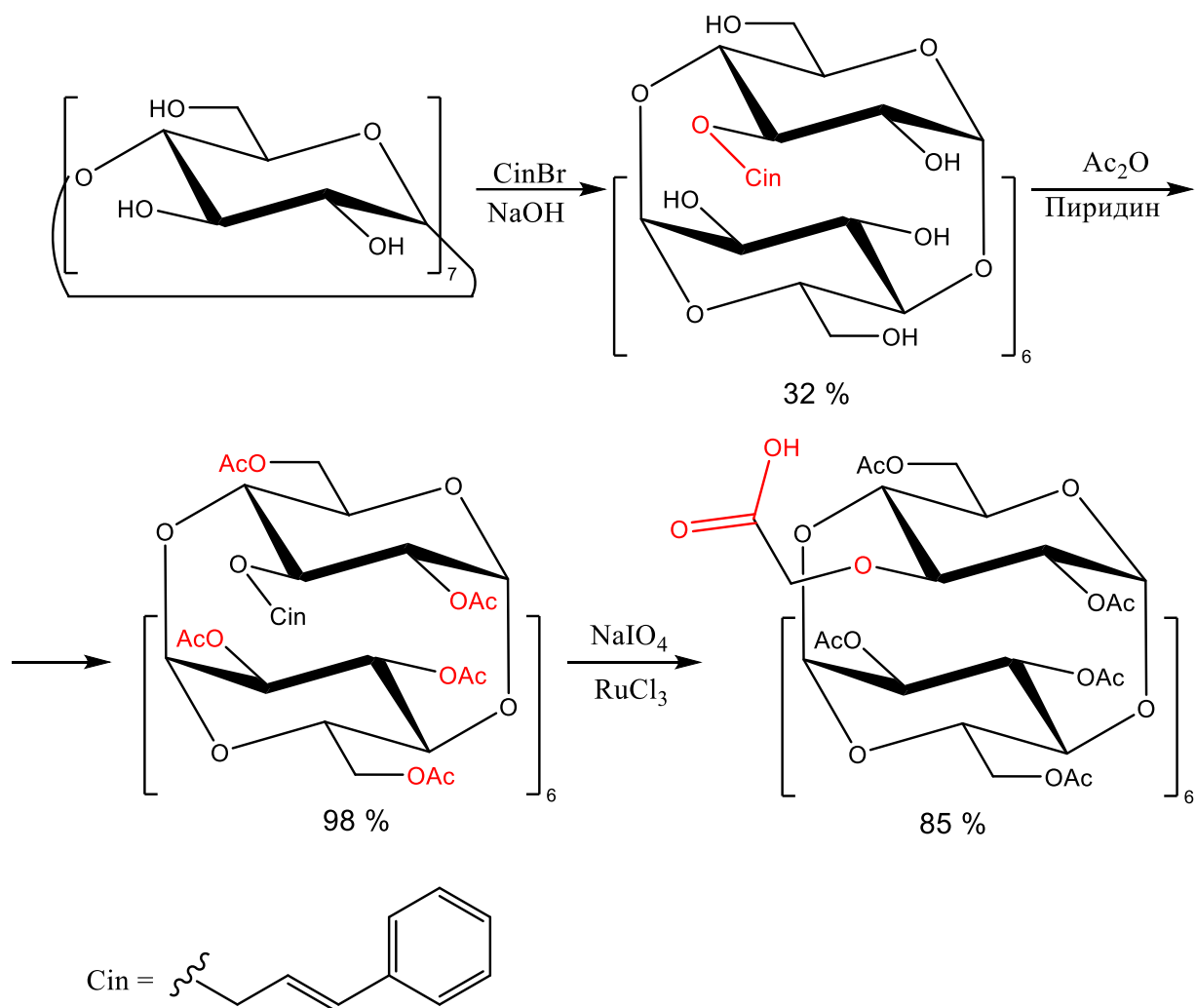


Рисунок 1.20 – Синтез моно-3-О-циннамил-β-циклодекстрина

Однако, самым популярным методом получения 3-монозамещенных циклодекстринов является синтез через нуклеофильное раскрытие 2,3-манноэпоксидного цикла (полученного, как описано выше [81]) с образованием 3-дезоксипиранозы, содержащей нуклеофил в положении 3 [85] (рисунок 1.21).

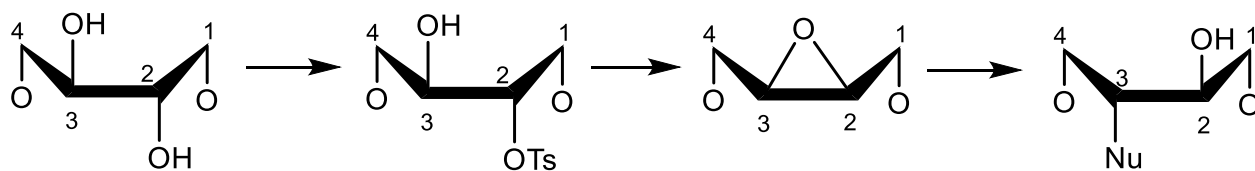


Рисунок 1.21 – Синтез и нуклеофильное раскрытие 2,3-манноэпоксидного цикла с образованием 3-дезоксипиранозы

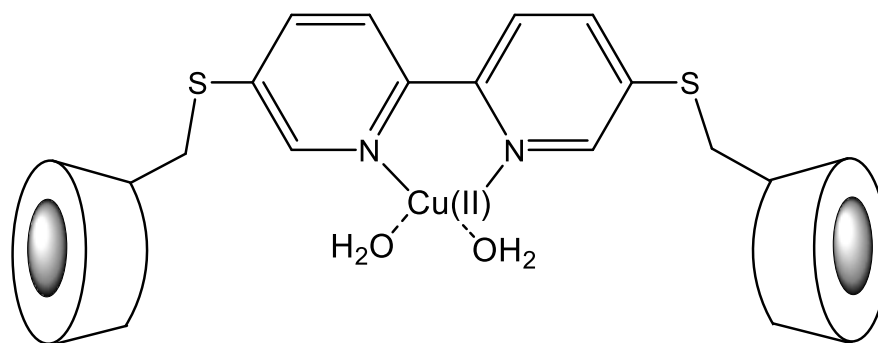
В заключение разделов 1.3 и 1.4 следует еще раз отметить, что циклодекстрины часто проявляют самые неожиданные *супрамолекулярные*

свойства, связанные с наличием внутренней полости. Так, например, неожиданно регионаправленность моно-*трет*-бутилдиметилсилилирования зависит от температуры реакции: при 0 °С моносилилирование проходит по гидроксильным группам при C<sup>6</sup>, тогда как при 140 °С моносилилирование проходит по гидроксильным группам при C<sup>2</sup> [86, 87]. Регионаправленность может зависеть и от природы растворителя: благодаря «предорганизации» (включение в полость) реагента 1,4-бутансультона сульфонилбутилирование β-циклодекстрина в воде проходит преимущественно по C<sup>3</sup>, тогда как в ДМСО предпочтительнее по C<sup>2</sup> [88].

### 1.5 Димерные производные β-циклодекстринов

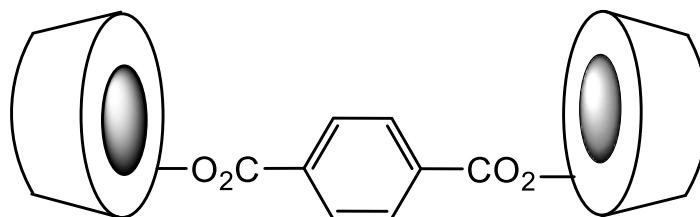
В ряду циклодекстринов их димерные (олигомерные) производные, т. е. содержащие два или более фрагментов циклодекстрина в одной молекуле, занимают особое место. Так, начиная с первых сообщений [89, 90, 91, 92, 93], было обращено внимание на так называемый *кооперативный* (не *аддитивный*) эффект у данных соединений, то есть на более высокую связывающую способность и молекулярную селективность в случае достаточно близкого расположения двух циклодекстриновых полостей [94]. Такое свойство димерных (олигомерных) циклодекстринов определило их использование в качестве «гибких» рецепторов для молекулярного узнавания [95], в гомогенном катализе [96, 97], химиотерапии [98], для изучения мультивалентных взаимодействий [99] с ди- и олигодентатными лигандами. Интерес к такого рода структурам определяется в первую очередь тем обстоятельством, что в одних случаях, при использовании циклодекстриновых димеров, энергия связывания бидентатных лигандов может быть просто аддитивной [93], а в других случаях, когда фрагменты циклодекстрина относительно жестко фиксированы, связывание с дитопным субстратом становится более сильным (*кооперативным*), чем можно предсказать из простой аддитивности [100]. Это является результатом выигрыша в энтальпии, по сравнению со связыванием двумя монодентатными лигандами [101], что и обеспечивает более прочное хелатирование и компенсирует неблагоприятное действие энтропийной составляющей [98]. Хороший пример этому – структура **2**, у которой линкер несет

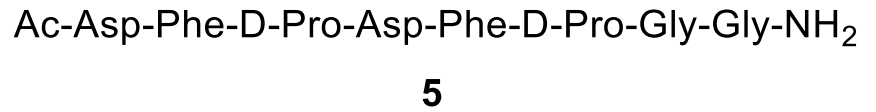
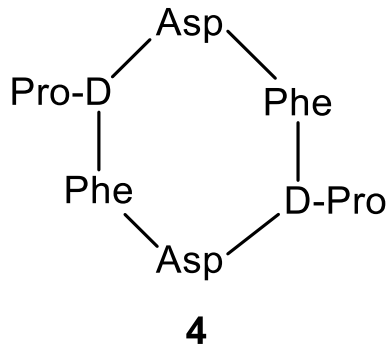
каталитическую группу и может действовать как дважды связанный лиганд. Например, был изучен гидролиз сложных диэфиров, имеющих на концах гидрофобные группы, способные каждая включаться в полость одного циклодекстринового фрагмента димера **2**.

**2**

В случае иона металла Cu (II) или Zn (II), координированного с бипиридином, катализ проходит в  $1.4 \cdot 10^6$  раз быстрее, чем без циклодекстринов [102, 103]. Такой эффект достигается, во-первых, за счет того, что два гидролизованых фрагмента становятся более не связаны хелатированием и, поэтому, быстро покидают катализатор и освобождают место для дальнейшего гидролиза следующего субстрата и, во-вторых, за счет благоприятной геометрии связывания дитопного субстрата с циклодекстриновым димером.

Некоторые циклодекстриновые димеры способны эффективно связываться с гидрофобными участками пептидных звеньев. Так, показана специфичность связывания участков пептидов с L-Phe, D-Pro последовательностью циклодекстриновым димером **3**.

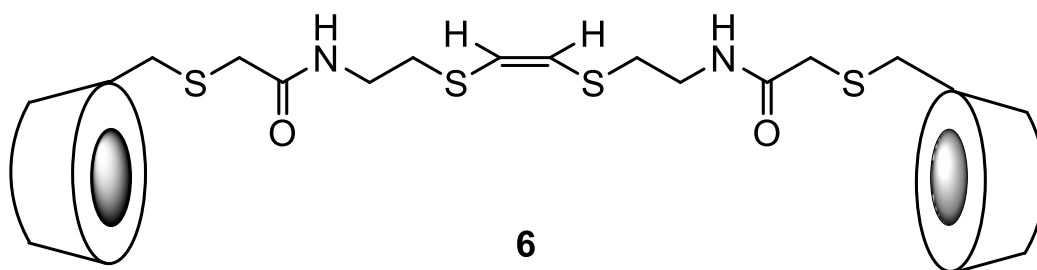
**3**

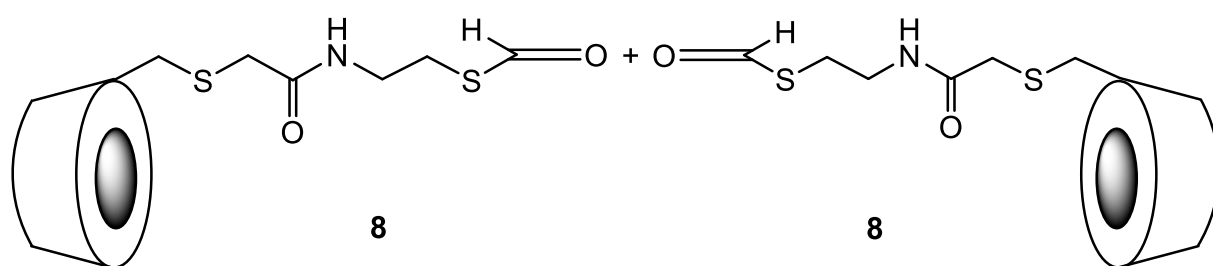
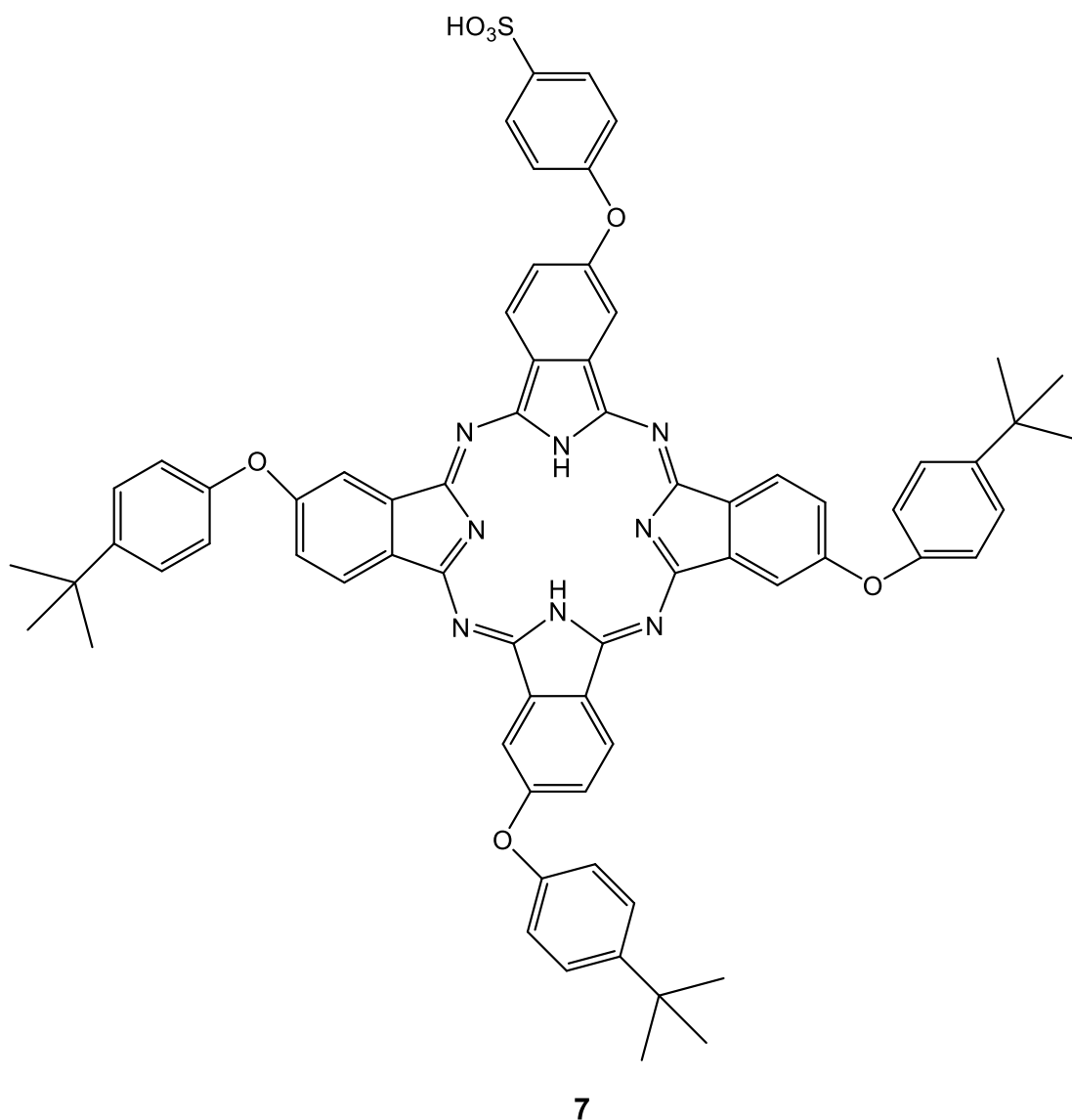


Для сравнения эффективности связывания были выбраны циклический пептид **4** и его линейный аналог **5**. Найдено, что связывание димера **3** с циклическим пептидом **4** более предпочтительное, чем с его линейным аналогом **5**, что, возможно, обусловлено с самоагрегацией гидрофобных групп линейного пептида **5**, и это было подтверждено лучшим связыванием **5** с мономерным циклодекстрином. Очевидно, что агрегаты **5** разрушаются при проникновении в полость мономерного циклодекстрина, и тогда другой остаток Phe, Pro лучше включается в полость второго мономерного циклодекстрина. Циклический же пептид настолько «жесткий», что у него нет внутренней агрегации, которую необходимо разрушить включением в циклодекстрин, хотя такая жесткость и создает трудности для идеального хелатирования путем «тонкого» подстраивания [104]. Следует отметить, что подобной агрегации протеинов уделяется повышенное внимание, особенно в присутствии агентов, которые могут ее нарушить [105, 106, 107, 108, 109, 110, 111]. Многие ферменты действуют только как олигомеры и агрегация этих ферментов обычно проходит за счет гидрофобного связывания неполярных боковых цепей. Ожидается, что связывание циклодекстриновыми димерами этих боковых цепей может нарушить агрегацию и ингибировать ферменты, например, ВИЧ протеаза как раз такой фермент [108], что может найти важное медицинское применение. В этом плане, найдено, что два циклодекстриновых димера способны ингибировать димерную ферментную цитратную синтетазу и тетрамерную ферментативную лактатдегидрогеназу, хотя ряд других циклодекстриновых димеров оказались для этого неэффективным [98].

Агрегация протеина путем ассоциации гидрофобных участков – важное и широко распространенное явление, которое может происходить также путем

связывания одного протеина с другим, как, например, связывание гормона роста человека со своим рецептором [112]. В развитие такой возможности использование не только циклодекстриновых димеров, но и подобных олигомеров, при условии хорошей селективности окажется полезным для медико-биологических исследований в разных направлениях. Например, известна так называемая противоопухолевая фотодинамическая терапия, которая заключается в том, что фоточувствительный препарат (фотосенсибилизатор) после фотооблучения опухолевого участка онкобольного генерирует синглетный кислород, который убивает соседние клетки. Проблема, однако, заключается в обеспечении точечной доставки фотосенсибилизатора к опухолевому участку, чтобы максимально повысить эффективность и, главное, минимизировать побочные токсичные эффекты при фотоактивации других частей организма. С этой целью был синтезирован циклодекстриновый димер **6**, чей линкер содержит олефиновый фрагмент с двумя атомами серы по краям [113].





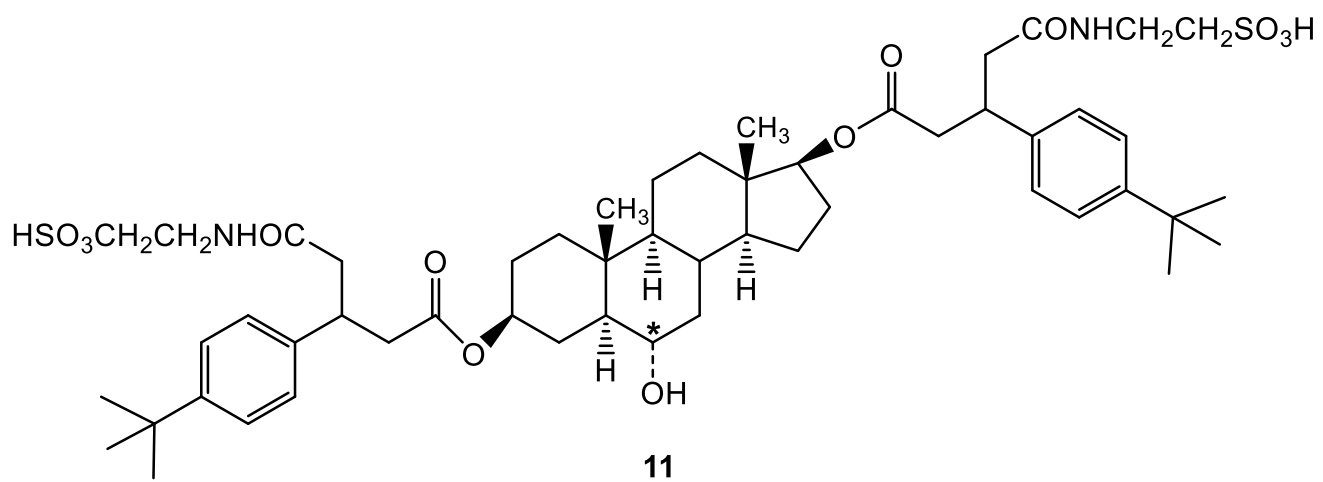
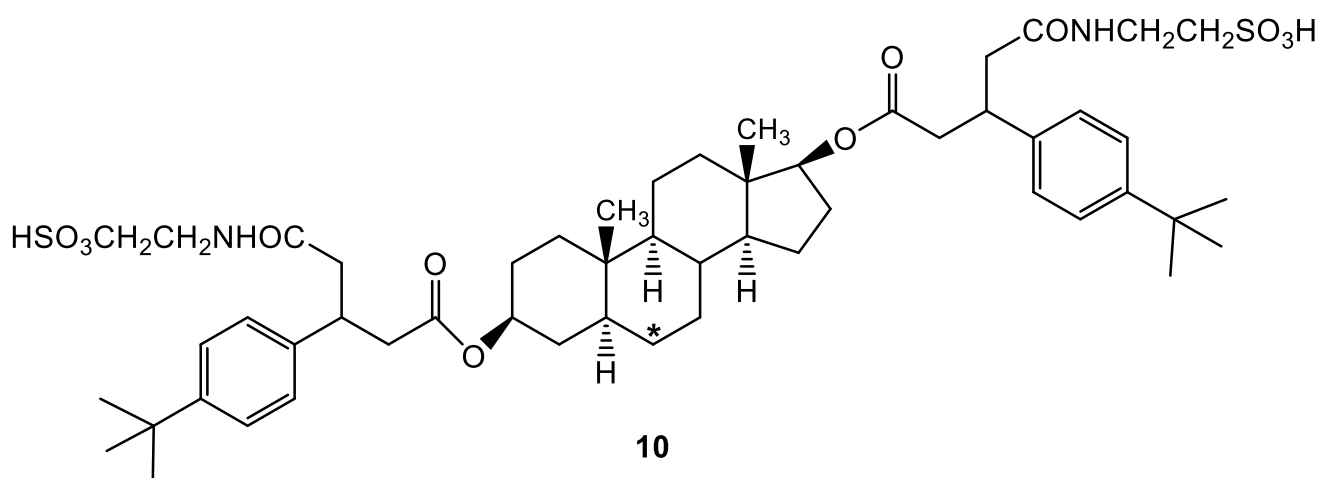
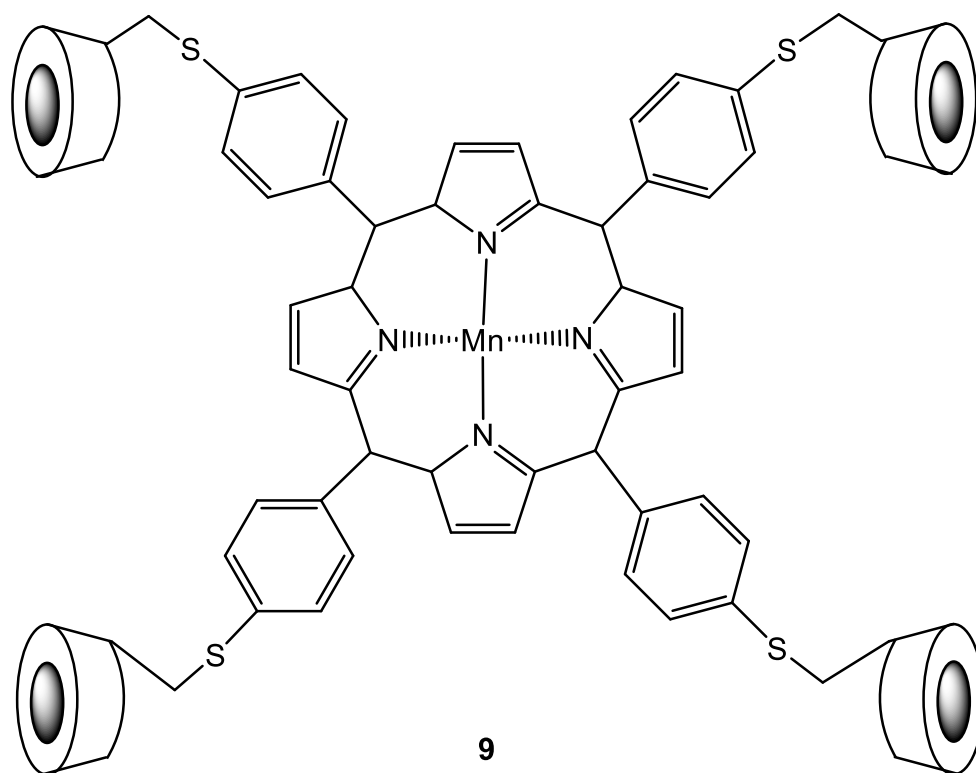
Такой электрононасыщенный олефин легко реагирует с синглетным кислородом, образуя сначала диоксетан, который затем расщепляется, образуя карбонильные группы [107]. Найдено, что димер **6** связывает фталоцианиновый фотосенсибилизатор **7**, несущий гидрофобные *tert*-бутилфенильные группы, и обеспечивает его водорастворимость [113]. Фотооблучение этого комплекса вызывает разрыв линкера синглетным кислородом и сенсибилизатор удаляется. Важно, что высвобождение сенсибилизатора облегчается потерей хелатного



связывания у наноразмерных циклодекстриновых фрагментов **8**, при этом, расщепленные фрагменты линкера сами включаются в циклодекстриновые полости, конкурентно вытесняя сенсбилизатор.

Другая перспектива применения циклодекстриновых димеров заключается в том, что комплексы включения с такими важными противоопухолевыми препаратами как *Паклитаксел (Paclitaxel)* [114] и *Метотрексат (Methotrexate)* [115, 116], а также с рядом других лекарственных соединений [117, 118] становятся достаточно водорастворимыми, а их биодоступность возрастает по сравнению с исходным лекарственным средством, в том числе за счет более прочного связывания с димерным, чем с мономерным циклодекстрином.

Еще одна перспектива использования олигомерных циклодекстринов заключается в создании искусственных ферментов, которые будут связывать субстраты и работать с ними с селективностью, определяемой только геометрией комплексов. Эта возможность была реализована при использовании хелатирующего связывания с помощью циклодекстриновых тетрамеров. Так, получены тетрафенилпорфирины, несущие циклодекстриновые фрагменты, и исследованы их  $Mn(II)$  комплексы **9** как катализаторы для гидроксирования связанных стероидов [119, 120]. Стероид **10**, который дал наиболее интересные результаты, был получен из андростандиола путем присоединения к каждому гидроксилу сложноэфирной группы, которая несла гидрофобные *трет*-бутилфенильные группы (для связывания с циклодекстринами) и водосольбилизирующие сульфонатные группы.



Обнаружено, что субстрат **10** связывается с циклодекстринами на противоположных концах порфиринового фрагмента в комплексе **9** таким образом, что стероидный углерод (C\*) находится прямо над Mn (II) в порфирине. Последующая обработка иодозобензолом вызывает перенос атома кислорода на Mn (III), приводя к гидроксигированию насыщенного атома углерода стероида (C\*). Образуется только единственный продукт **11** с количественным выходом, высокой стереоселективностью и такое превращение включает примерно 180 каталитических циклов.

### 1.5.1 Циклодекстриновые димеры (олигомеры), связанные линкером на стороне первичных гидроксильных групп

Выше уже упоминались трудности при регионаправленной функционализации циклодекстринов, главным образом, из-за наличия внутренней гидрофобной полости и ряда других структурных особенностей. Понятно, что в случае димерных (олигомерных) циклодекстринов эти обстоятельства должны еще более затруднять их получение и направленную функционализацию.

*Breslow R.* для молекулярного узнавания *Холестерина* синтезировал димер **12** (рисунок 1.22) и определил константу связывания, которая оказалась в 200–300 раз выше, чем константа связывания *Холестерина* с мономерным  $\beta$ -циклодекстрином **1** [121].

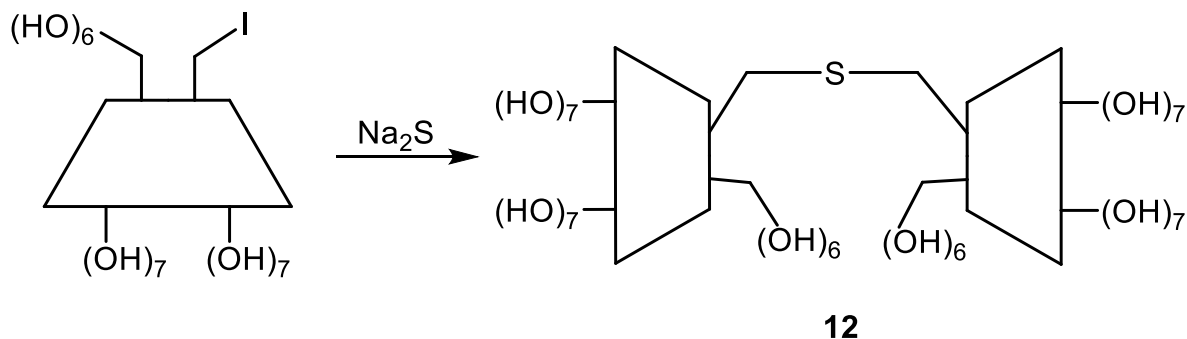
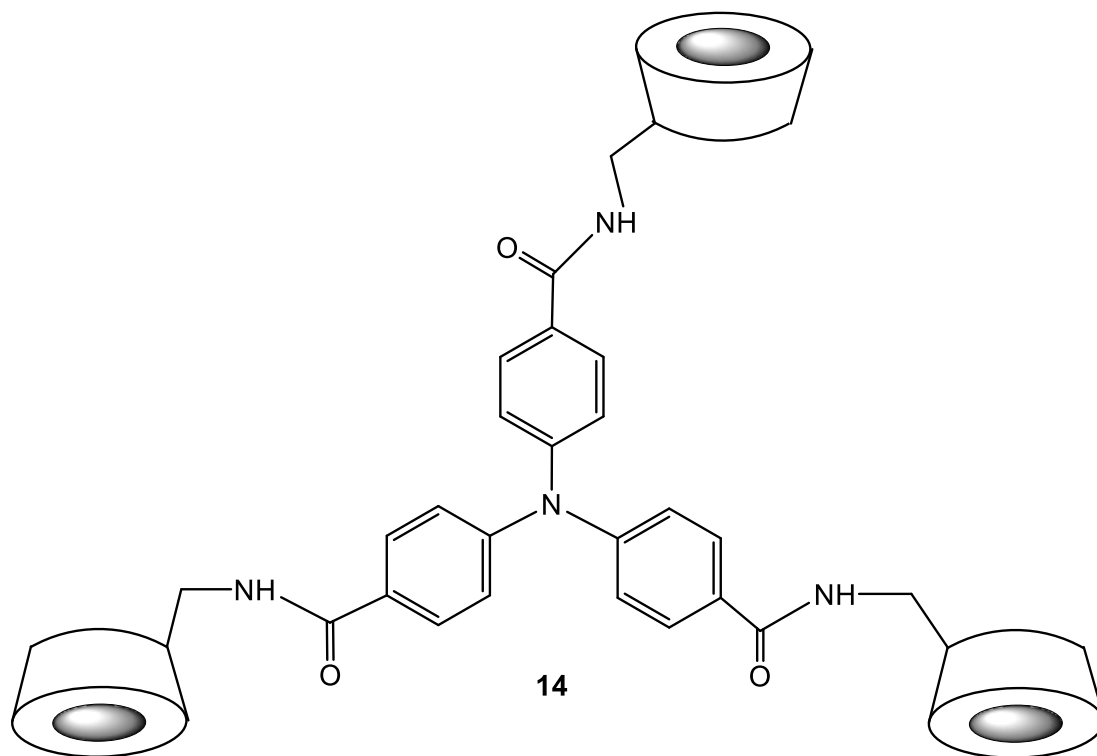
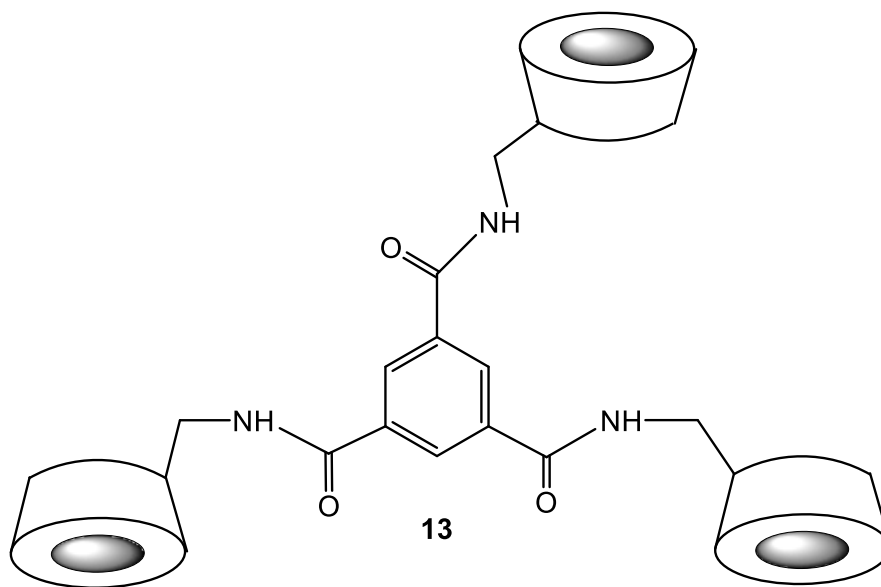
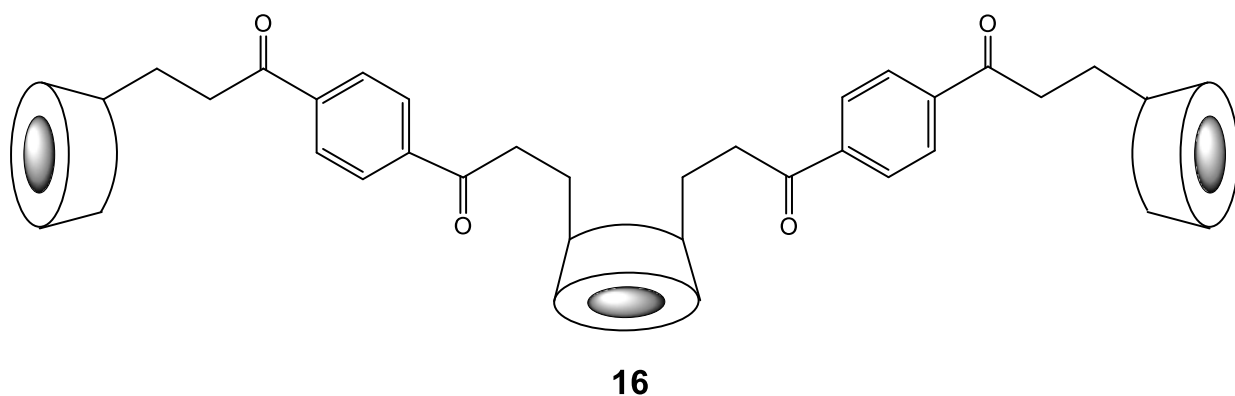
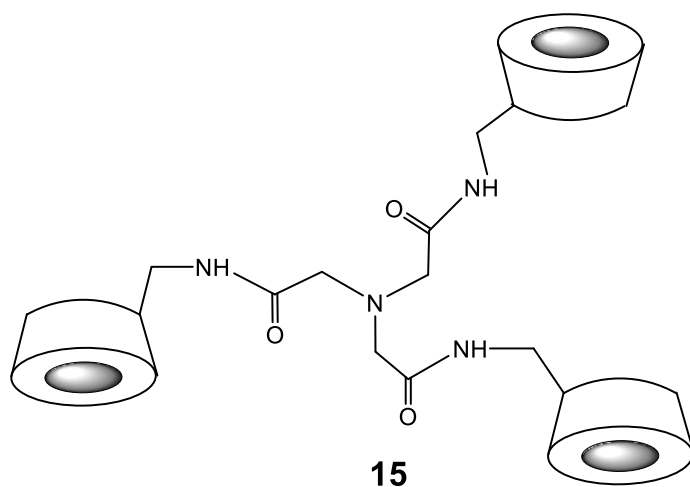


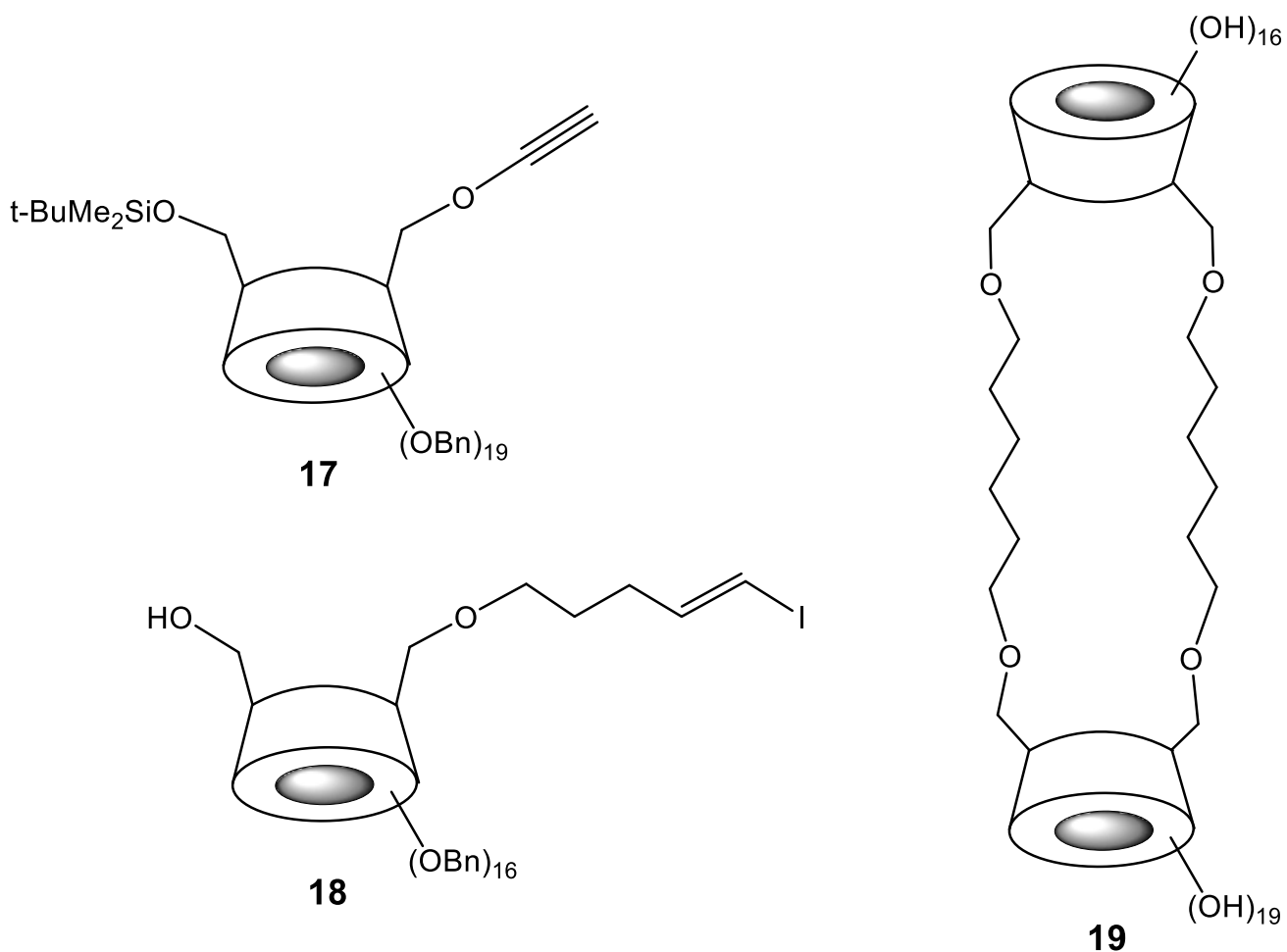
Рисунок 1.22 – Синтез димерного производного  $\beta$ -циклодекстрина с сульфидным мостиком

Ацилированием 6-амино-6-дезоксид- $\beta$ -циклодекстрина трипентафторфениловыми эфирами соответствующих трикарбоновых кислот получен набор тримеров **13–16**, тритопное связывание которыми ведет к сильному и избирательному комплексообразованию [122].

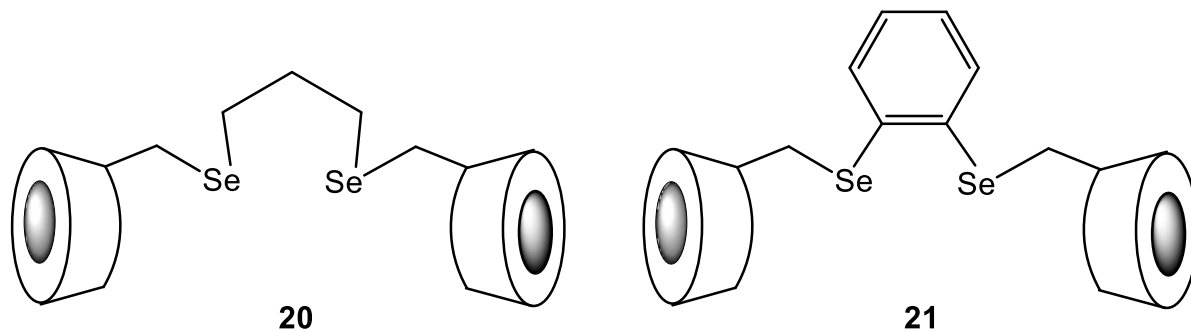




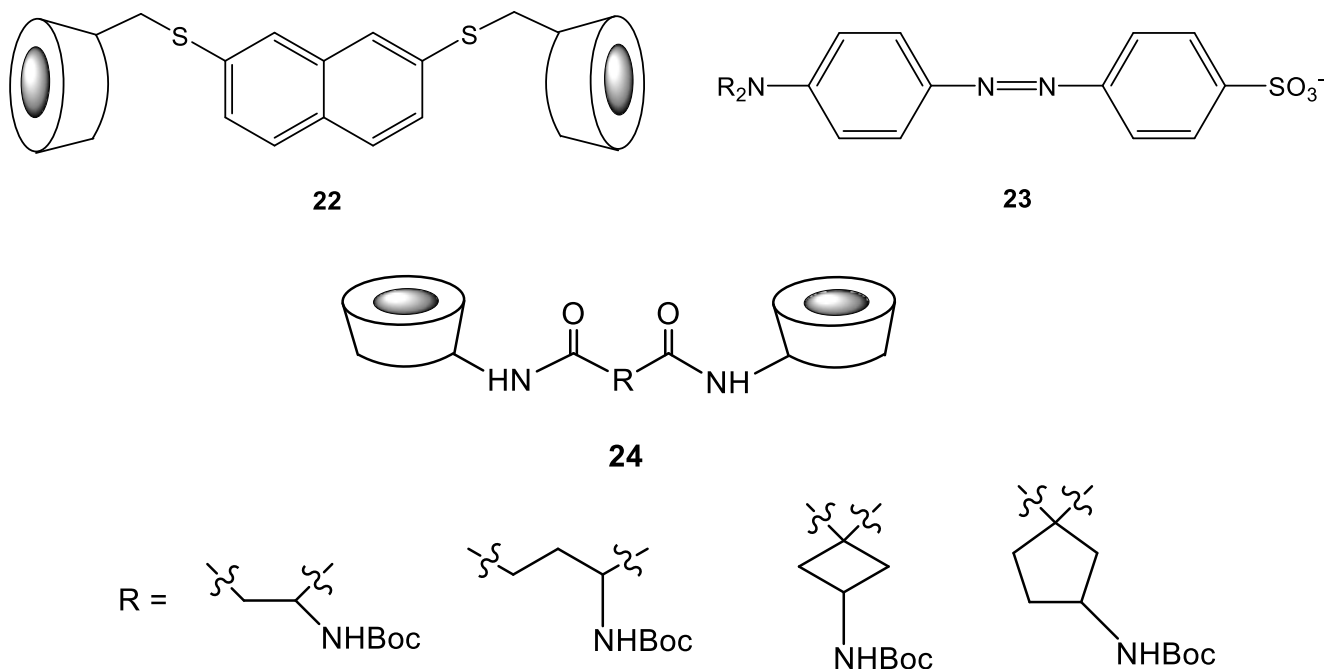
Из пропаргилированного  $\beta$ -циклодекстрина **17** и иодоалкенильного  $\alpha$ -циклодекстрина **18** впервые получен т. н. циклодекстриновый гетеродуплекс **19** [123], содержащий в своем составе два разных ( $\alpha$ - и  $\beta$ -)циклодекстриновых фрагмента. Ранее аналогично получен и гомодуплекс, содержащий два одинаковых остатка  $\alpha$ -циклодекстрина [124].



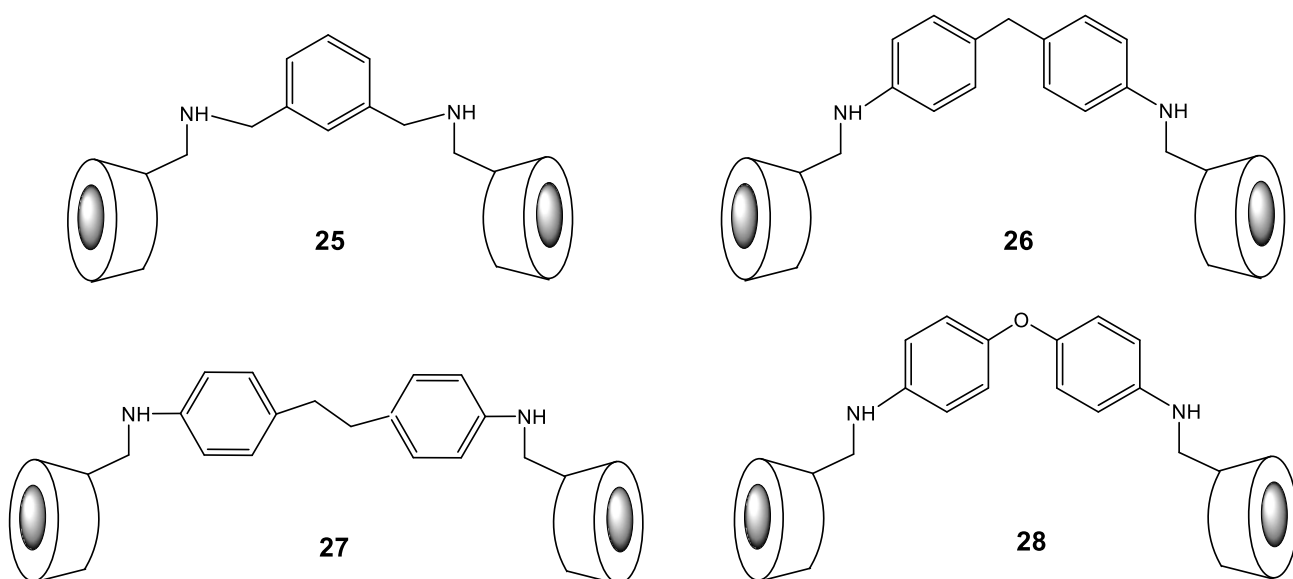
Димерные  $\beta$ -циклодекстрины **20** и **21** с диселеноорганическим мостиком были исследованы для узнавания размера и формы молекул ряда красителей [125] (акридиновый красный, нейтральный красный, метиленовый голубой, метиловый оранжевый и метиловый красный) и найдено, что они обладают повышенной комплексообразующей способностью и способностью узнавать структурные различия молекул красителей именно благодаря кооперативному связыванию двумя близко расположенными циклодекстриновыми полостями.



Такие же результаты получены и при связывании  $\beta$ -циклодекстриновым димером **22** в водном растворе метил- ( $R = \text{Me}$ ) и этил ( $R = \text{Et}$ )оранжа [126], а также при связывании разными димерами **24** этилоранжа [127].



С аналогичной целью синтезированы четыре димера **25–28**, отличающихся длиной связующего мостика, и изучена их комплексообразующая способность по отношению к шести разным красителям [128].



Найдено, что длина линкера между двумя циклодекстринами играет определяющую роль в молекулярном узнавании молекул красителей так, что константы связывания с молекулами *хозяевами* снижаются при увеличении длины линкера.

В работе [129] предложен способ получения димерного производного  $\gamma$ -циклодекстрина **29** (рисунок 1.23) исходя из монотозильного производного и бис(4-нитрофенил)сукцинат (4-NPS) или димерного производного **30** (рисунок 1.24), через азидопроизводное  $\gamma$ -циклодекстрина:

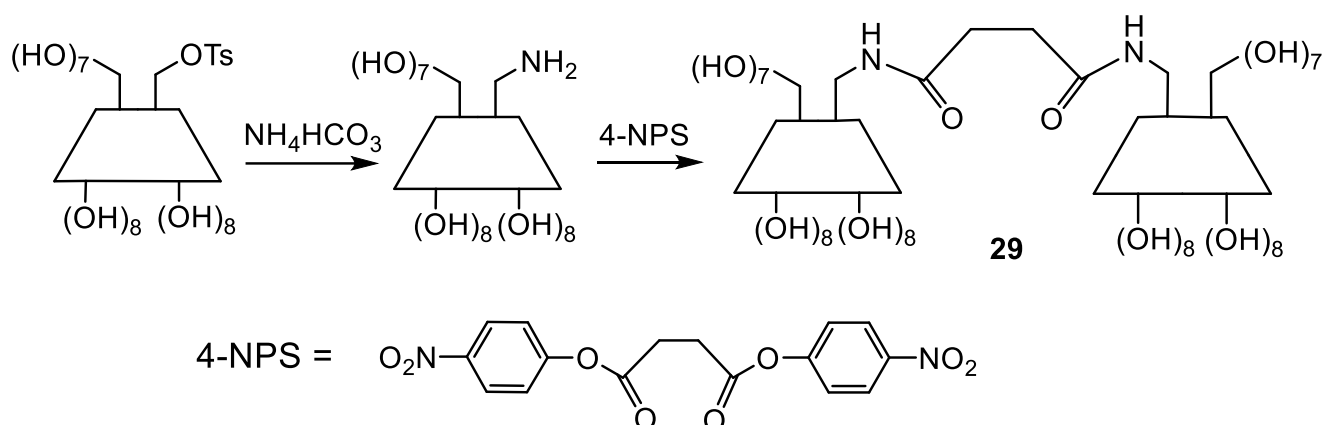


Рисунок 1.23 – Синтез димерного производного  $\gamma$ -циклодекстрина **29**

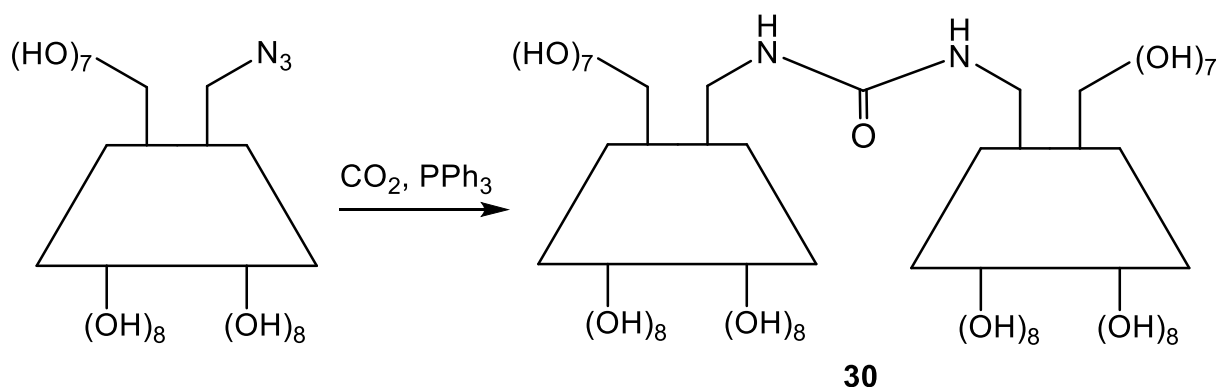


Рисунок 1.24 – Синтез димерного производного  $\gamma$ -циклодекстрина **30**

Путем конденсации 6-амино-6-дезоксид- $\alpha$ -,  $\beta$ -циклодекстринов с терефталевой кислотой получены три  $\alpha,\alpha$ -,  $\alpha,\beta$ - и  $\beta,\beta$ -димеры **31** (рисунок 1.25) [130], которые изучены на предмет образования супрамолекулярных гидрогелей с так называемым виологеновым (viologen) полимером **32**



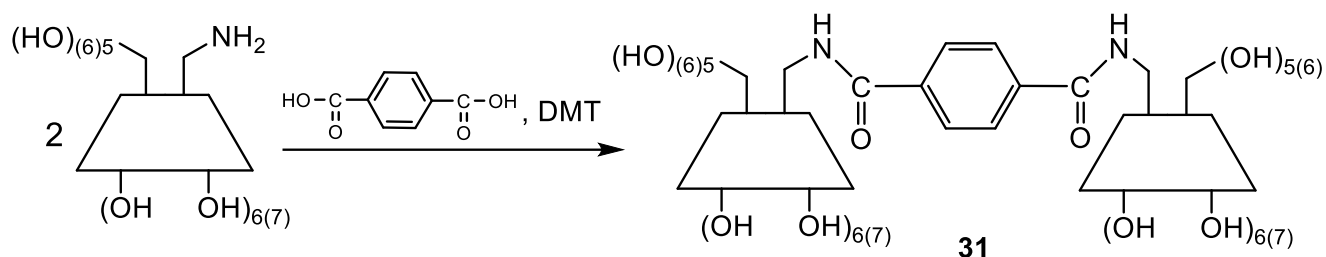
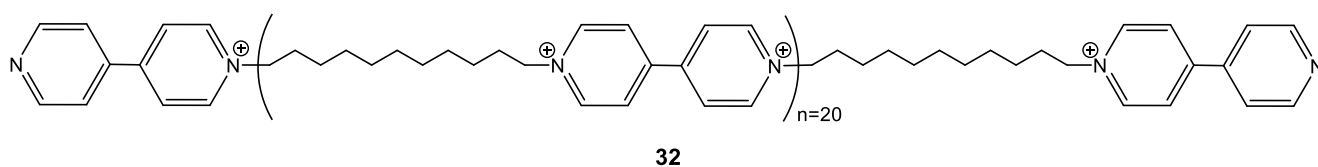
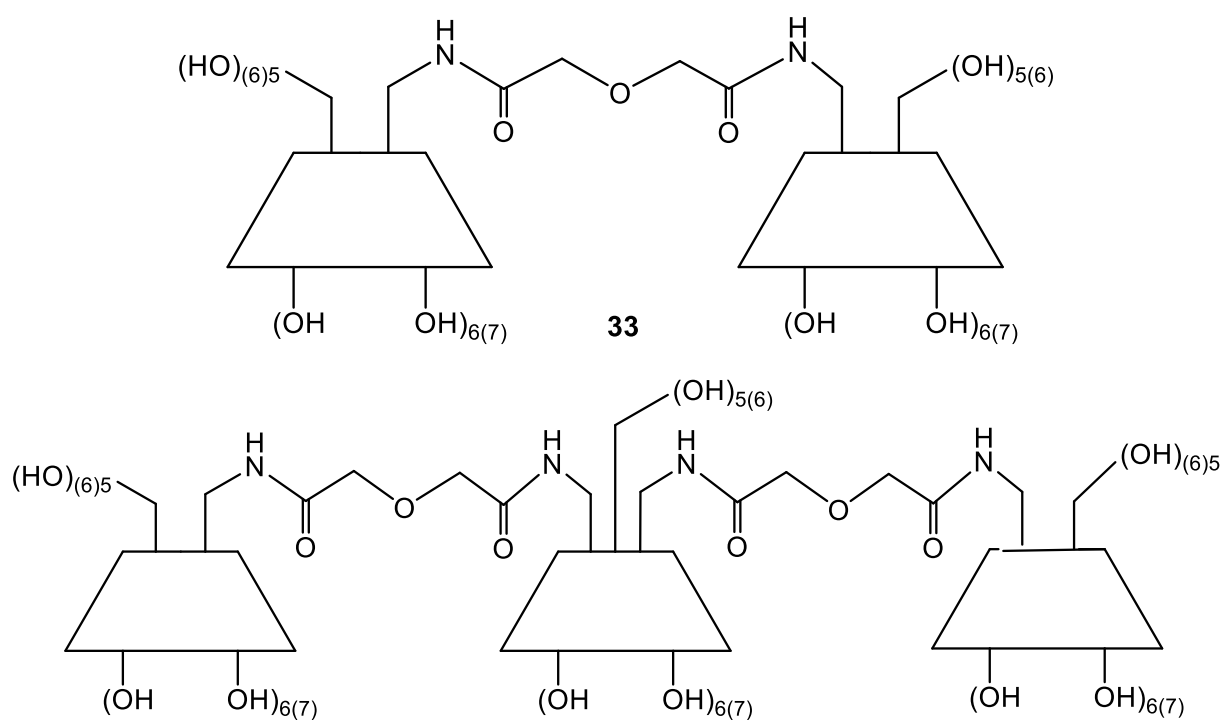


Рисунок 1.25 – Циклодекстриновые димеры **31** с терефталевой кислотой



Найдено, что только с  $\alpha,\alpha$ -димером образуется высокоэластичный супрамолекулярный гидрогель за счет «нанизывания» на декаметиленовый гидрофобный участок виологенового полимера, а терминальные катионные гидрофильные участки выполняют роль «стопперов».

Исходя из моноаминопроизводных  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклодекстринов получены ди- **33** и тримерные **34** производные, содержащие гибкий диамидный эфирный мостик для лучшего подстраивания при имитации взаимодействия рецептора и лиганда в биологических процессах [131]:



Аналогично, из моноаминопроизводного  $\beta$ -циклодекстрина синтезирован новый фотопереключаемый димер **35**, несущий азобензольную группировку в качестве линкера, обладающий высокой водорастворимостью и способностью к цис-, транс-фотоизомеризации при УФ-облучении (рисунок 1.26) [132].

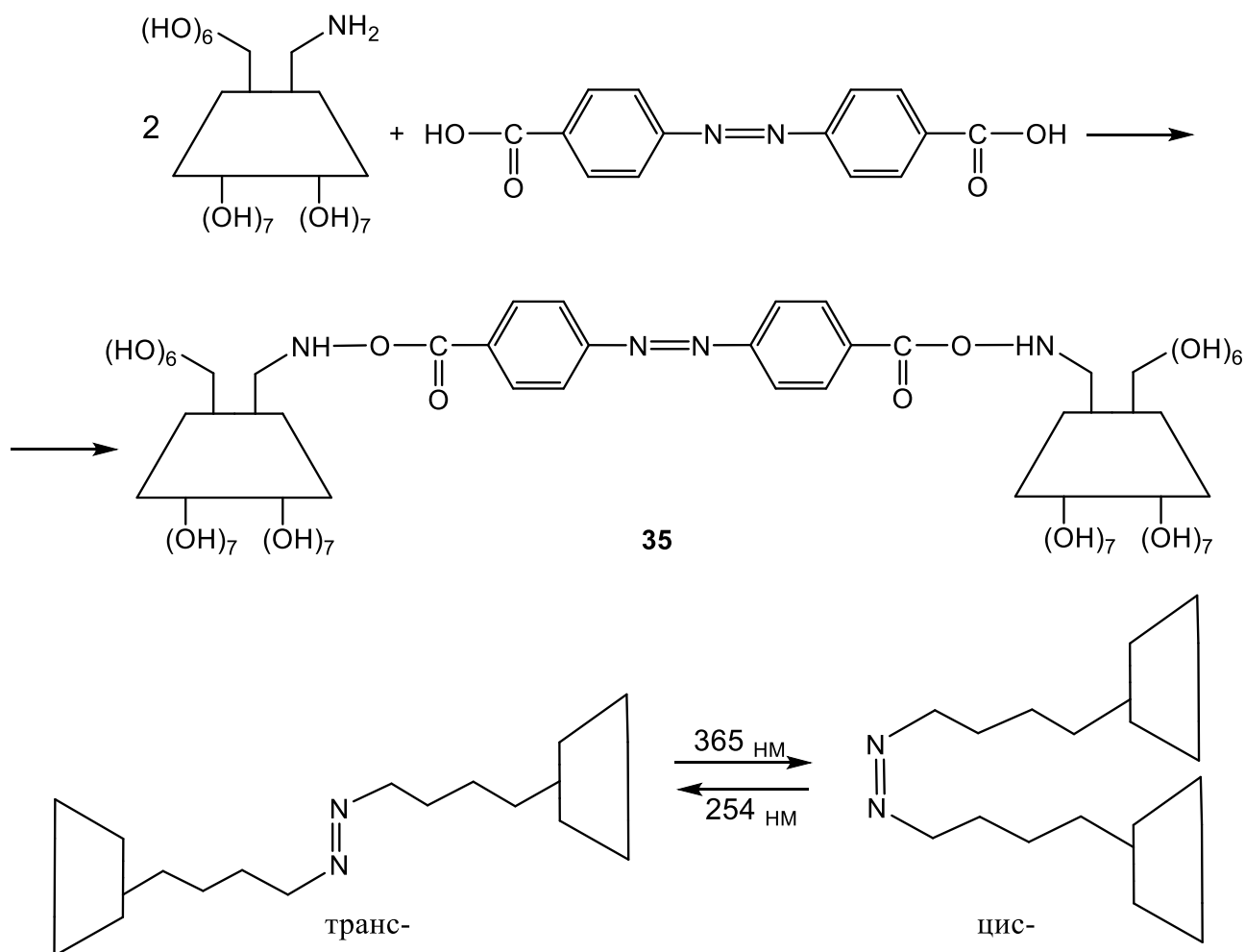


Рисунок 1.26 – Цис-, транс-фотоизомеризация циклодекстриновых димеров

Аналогично диазосоединениям транс-стильбеновые димерные  $\beta$ -циклодекстрины **36** (рисунок 1.27) открывают путь для получения молекулярных машин, переключаемых светом:

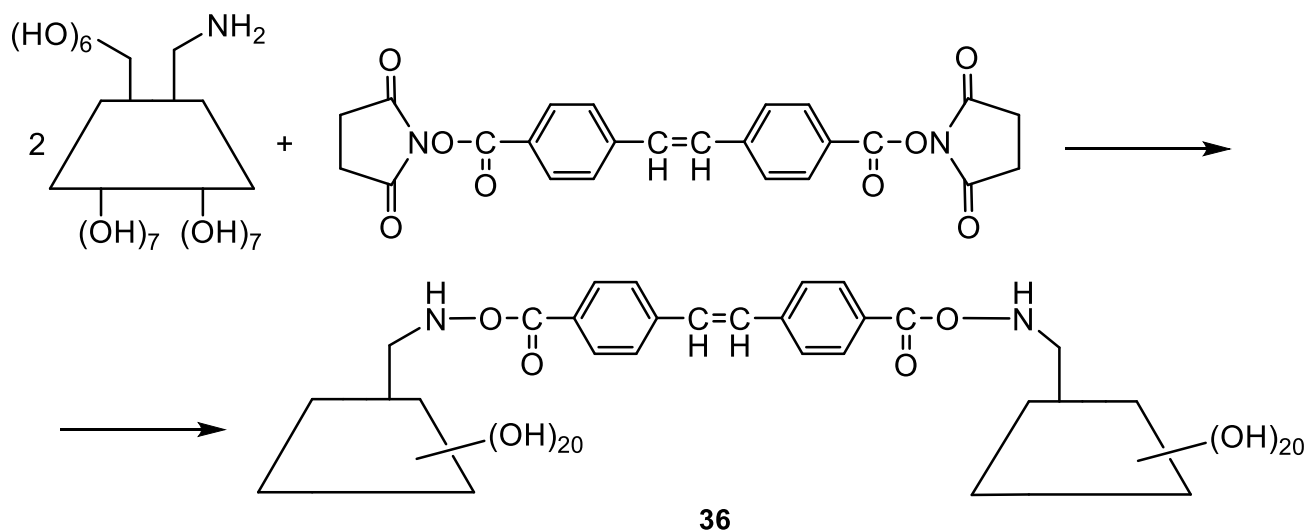
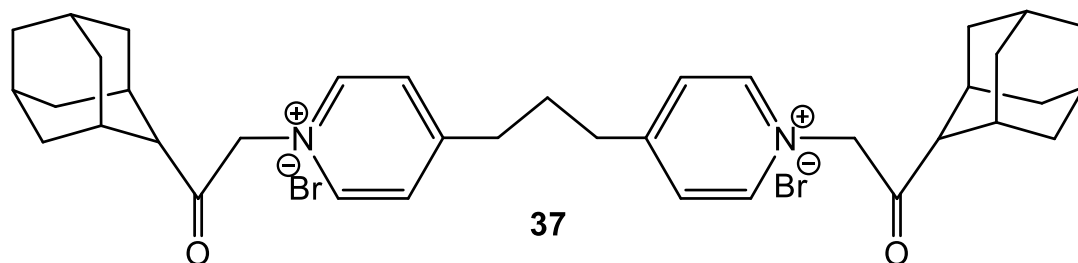


Рисунок 1.27 – Транс-стильбеновые  $\beta$ -циклодекстрины

Изучено включение дитопного диадаммантового *гостя* **37** при фотооблучении.



Оказалось, что в стабильной транс-конфигурации димер **36** с *гостем* **37** образует прочный комплекс 1:1 с небольшим количеством супрамолекулярного линейного полимера, тогда как в условиях УФ-облучения изомеризованный цис-изомер образует супрамолекулярные полимеры с высокой молекулярной массой [133], т.е. происходит «супрамолекулярная полимеризация», управляемая фотооблучением.

Для получения супрамолекулярных полимеров также изучены димер **38** (рисунок 1.28) на основе терефталевой кислоты и дитопный диадаммантовый *гость* **39**

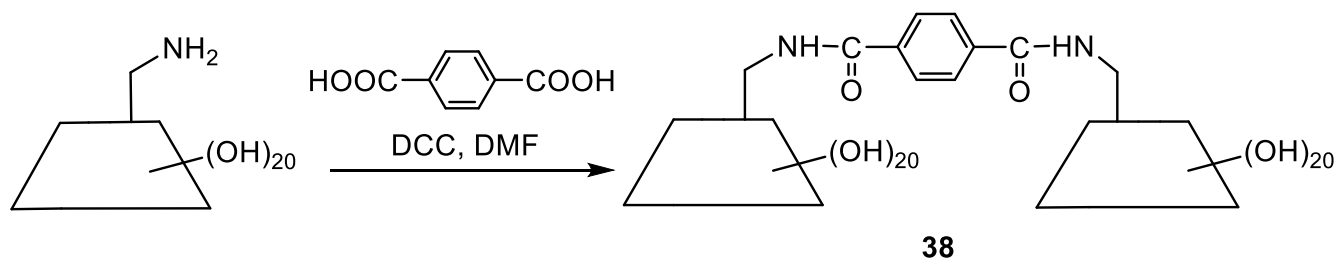
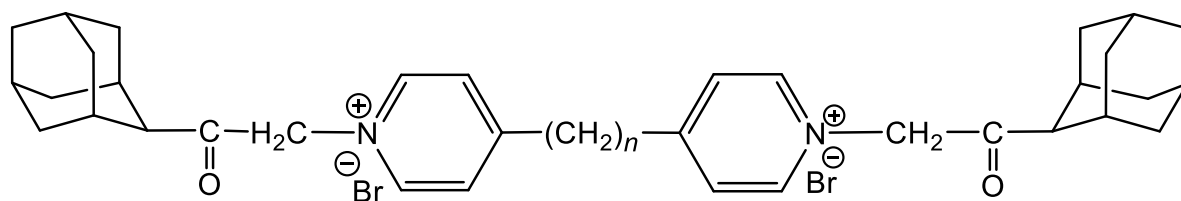
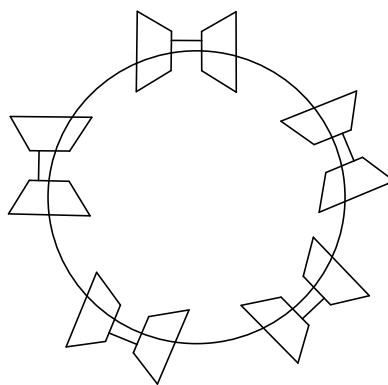


Рисунок 1.28 Циклодекстриновый димер на основе терефталевой кислоты



39

Оказалось, что дитопный *гость* **39** с жестким мостиком ( $n = 0$ ) между двумя терминальными адамантанами образует с димером **38** высокомолекулярный супрамолекулярный линейный полимер, тогда как с гибким мостиком ( $n = 2, 3$ ) образуются циклические супрамолекулярные олигомеры типа **40** [134].



40

Возможна и «прививка» (grafting) циклодекстринового димера **41** (рисунок 1.29) на азидфункционализированную кварцевую поверхность [135].

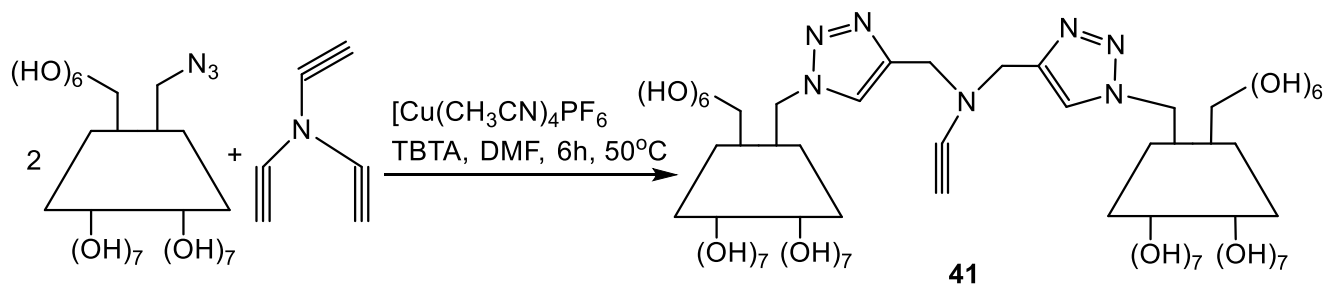


Рисунок 1.29 – Димерное производное  $\beta$ -циклодекстрина **41**

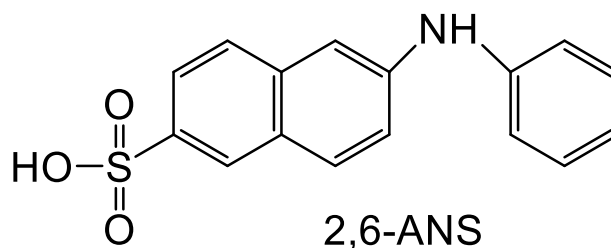
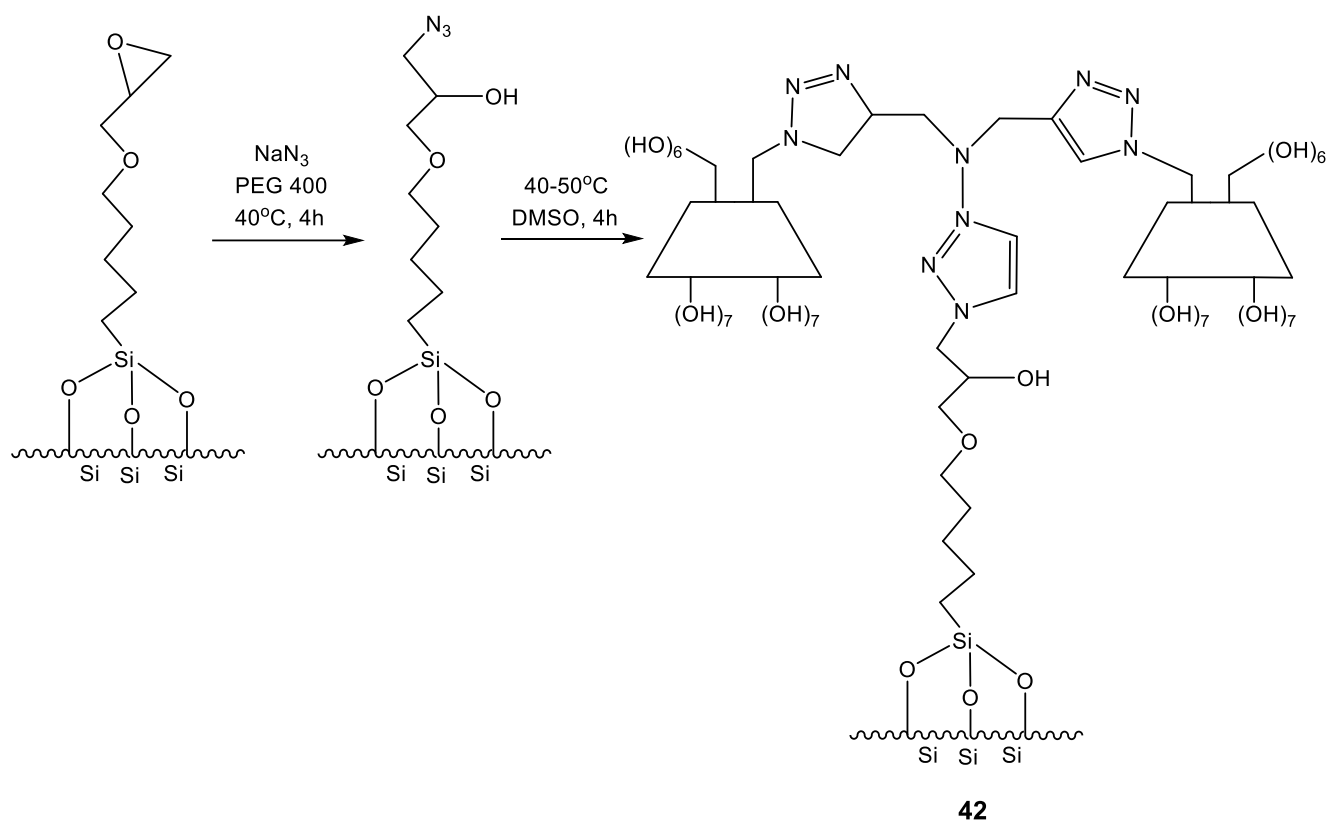


Рисунок 1.30 «Привитый» димер **42** с флюоресцентным *гостем* 2,6 – ANS

Этот «привитый» димер **42** (рисунок 1.30) образует комплекс 1:1 с флюоресцентным *гостем* (2-анилинонафталин-6-сульфоная кислота: 2,6-ANS), причем флюоресцирующий *гость* включается в обе циклодекстриновые полости. Легкополучаемые олигомерные циклодекстриновые наногубки (карбонатные **43** (рисунок 1.31) и карбоксилатные **44** (рисунок 1.32)) могут быть использованы как инновационные *эксципиенты* для наномедицины [136], для улучшения водорастворимости плохо растворимых в воде лекарственных соединений и защиты их от биоразложения.

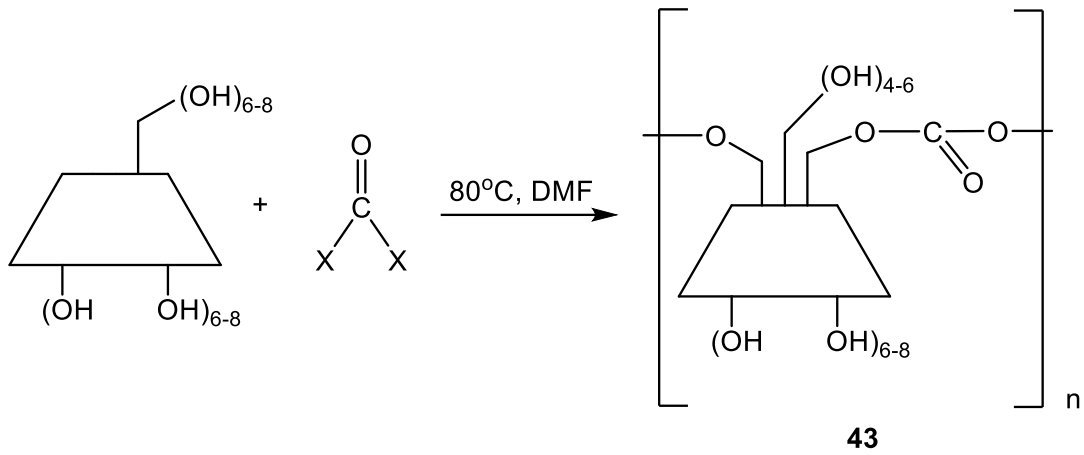


Рисунок 1.31 – Циклодекстриновые карбонатные губки

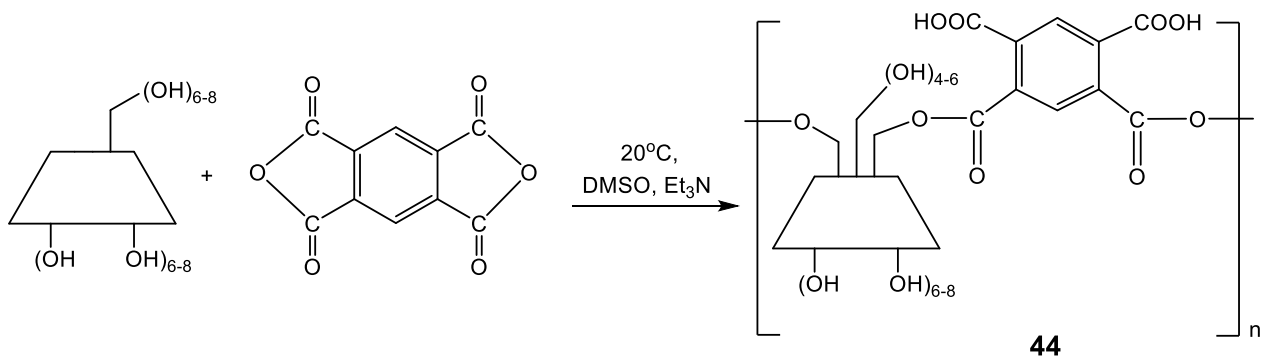
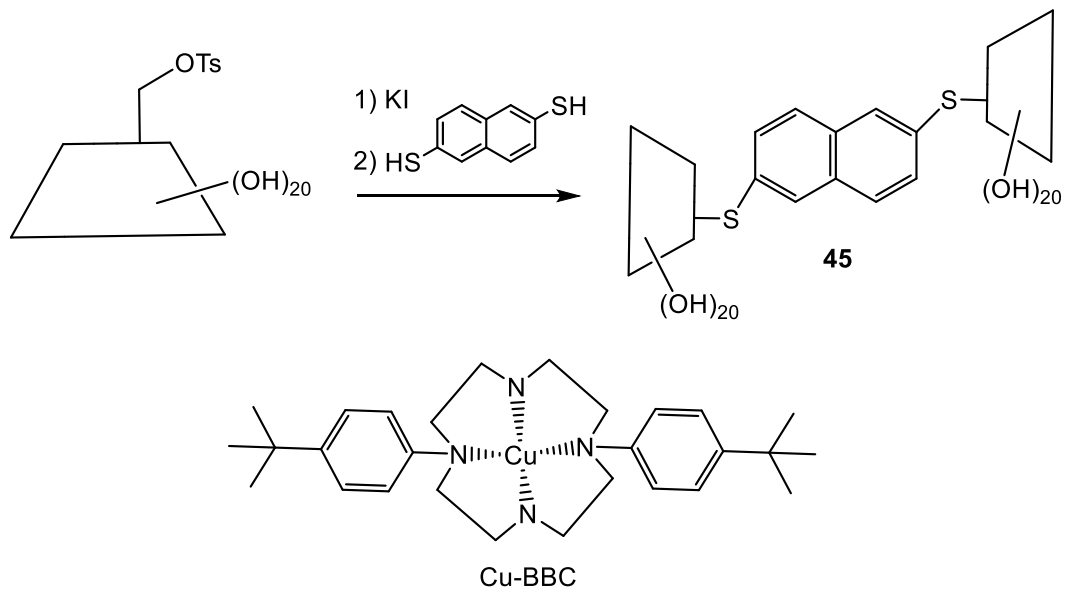


Рисунок 1.32 – Циклодекстриновые карбоксилатные губки

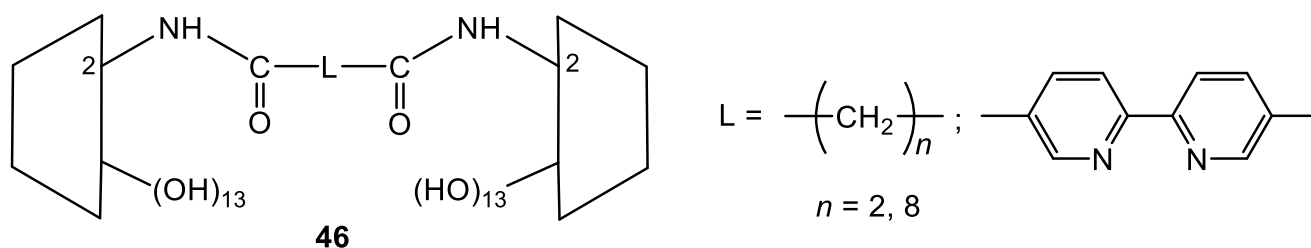
Дисульфидный димер **45** (рисунок 1.33) показал высокие комплексообразующие свойства по отношению к потенциальному противоопухолевому препарату Cu-BBC адресной доставки ди-*трет*-бутил-Си-циклена [137].

Рисунок 1.33 – Димерное производное  $\beta$ -циклодекстрина с дисульфидным мостиком

### 1.5.2 Циклодекстриновые димеры (олигомеры), связанные линкером на стороне вторичных гидроксильных групп

В литературе такие производные представлены заметно скромнее, что связано с более сложным путем их синтеза из-за необходимости постановки защит на первичных гидроксильных группах, хотя именно они часто проявляют более разнообразные способности для хелатирования дитопных лигандов за счет более широкого «входа» со стороны вторичных гидроксильных групп [138]. Обычно их получают либо путем образования 2,3-манноэпоксида на стороне вторичных гидроксильных групп (см. раздел 1.4) с последующим алкилированием, либо путем депротонирования наиболее кислотной гидроксильной группы положения 2 глюкозидного фрагмента с последующим алкилированием образующего аниона. Причем из-за существенной разности в кислотности гидроксильных групп (3-ОН группы заметно менее кислотные, чем 2-ОН) для получения 2,2'- и 3,3'-димеров применяют разные экспериментальные подходы [98].

Так, например, изучены хелатирующие свойства двух димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина **46** по отношению к 6-(*n*-толуидино)-2-нафталинсульфоновой кислоте (TNS), а димерное производное с бипиридилным мостиком использовали для получения металлокомплексов с Rh (II) [139].



Оказалось, что димер **46** с коротким линкером ( $n = 2$ ) связывает более крепко молекулу TNS, чем с более длинным ( $n = 8$ ) и примерно так же, как димер **45** с сульфидным мостиком по первичным гидроксильным группам [103].

Интересно, что попытки алкилирования незащищенного  $\beta$ -циклодекстрина, предварительно обработанного гидридом натрия, с целью получения бипиридинового мостика для образования металлокомплексов аналогичных

димеру **46**, привела к сложной смеси трех возможных изомеров **47** (рисунок 1.34) [103]:

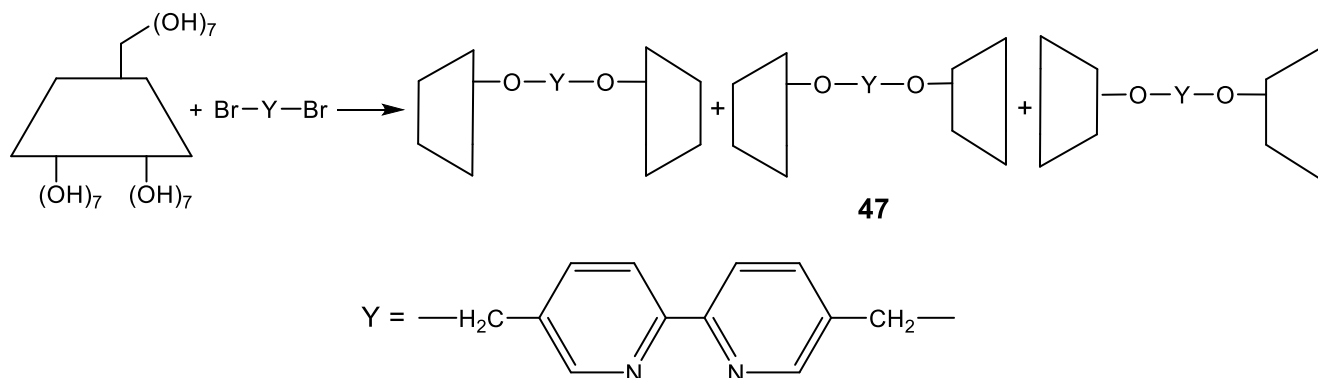


Рисунок 1.34 – Смесь трех возможных региоизомеров димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина

Аналогично получен димер **48** (рисунок 1.35), содержащий гибкий *пара*-диметиленфениленовый мостик [140], а с помощью 2-монотозилпроизводного  $\beta$ -циклодекстрина получен димер **49**, содержащий гибкие сульфидные мостики [141].

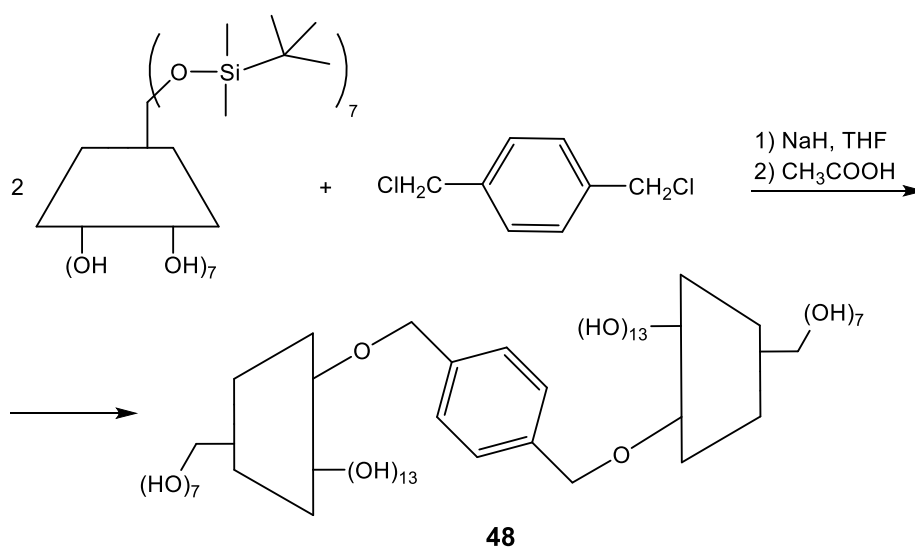


Рисунок 1.35 – Димер **48**, содержащий гибкий *пара*-диметиленфениленовый мостик

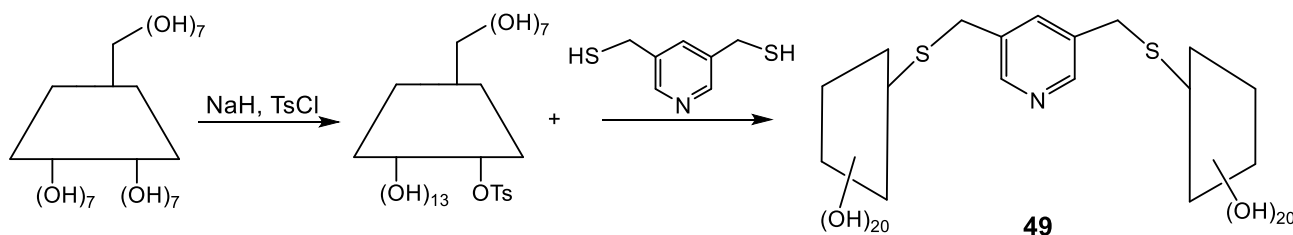


Рисунок 1.36 – Димер **49**, содержащий гибкие сульфидные мостики



Обнаружено, что димер **49** (рисунок 1.36) проявляет исключительно высокие константы связывания по отношению к некоторым азокрасителям, значительно превышающие таковые для мономерного  $\beta$ -циклодекстрина.

Обработкой 2,3-эпоксида  $\gamma$ -циклодекстрина бис(4-нитроенил)сукцинатом (4-NPS) получен 3,3'-диамидосвязанный димер **50** (рисунок 1.37), представляющий особый интерес для связывания объемных *гостей* (фуллерены, порфирины) [129]:

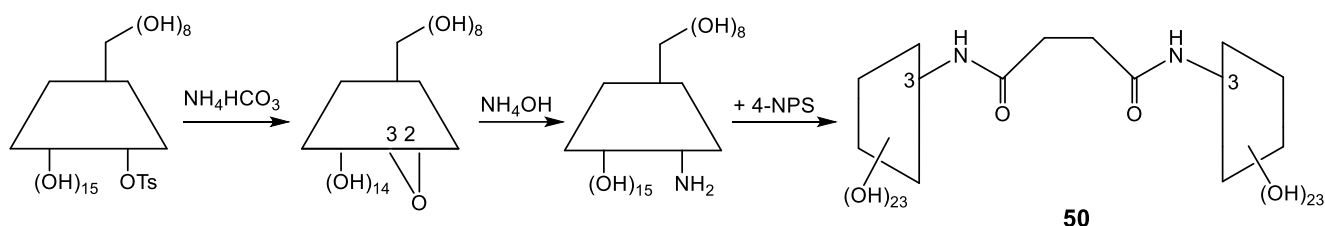


Рисунок 1.37 – 3,3'-диамидосвязанный димер **50**

Более сложная схема получения индивидуальных 2,2'- и 3,3'-циклодекстринов **51** (рисунок 1.38) включает сначала получение защищенных циклодекстринов с одним свободным гидроксилом в положении 2 или 3, соответствующую молекулярную сборку путем димеризации двух одинаковых терминальных алкенсодержащих фрагментов и снятие силильных защит [142].

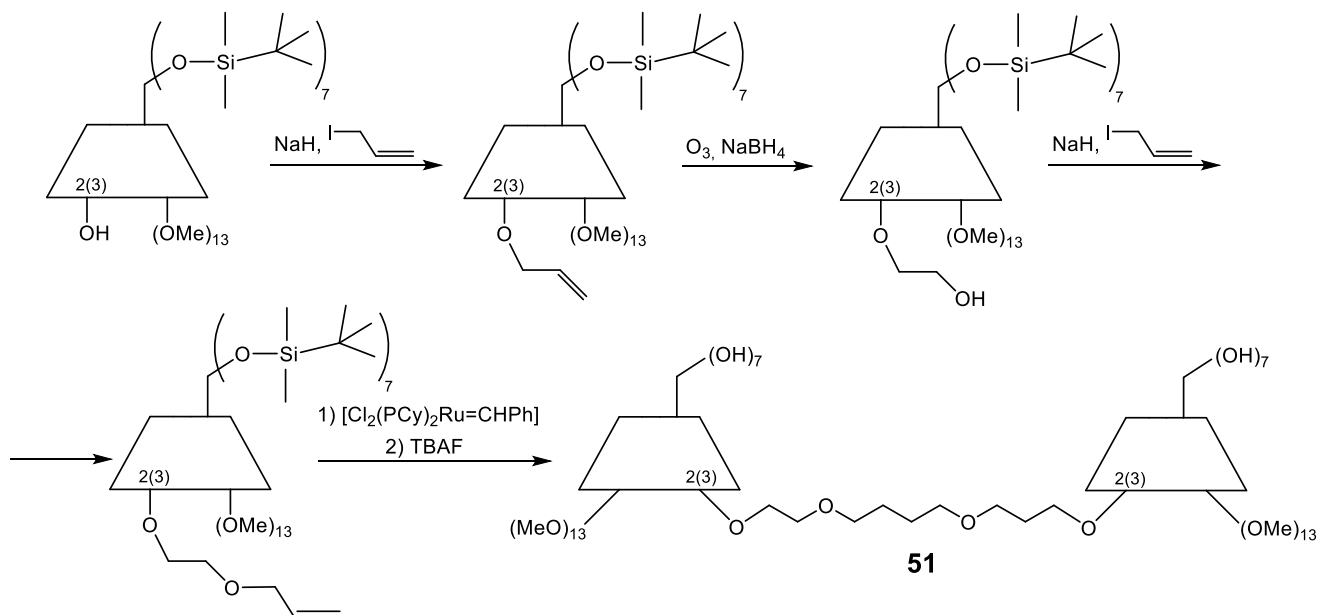
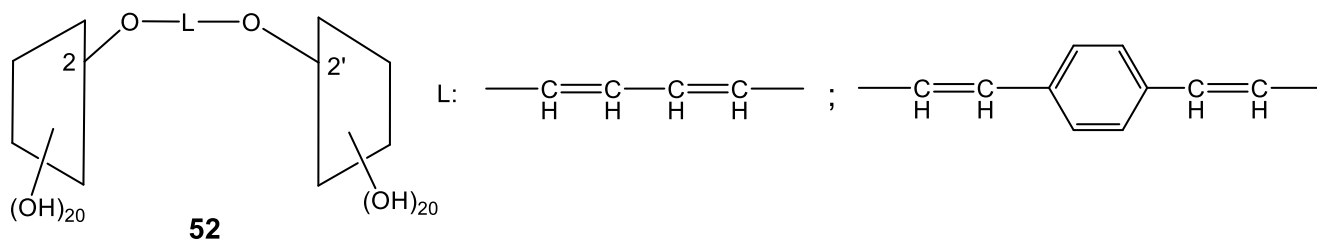


Рисунок 1.38 – Димер **51**

Недавно были синтезированы два димерных 2,2'-связанных циклодекстрина **52**, где циклодекстрины соединены жестким линейным спейсером различной длины [115].



Оба димера способны включать каждый по две молекулы противоопухолевого хемотерапевтического соединения *Метотрексат*, причем с константой связывания в 2.4–3.5 больше, чем мономерный  $\beta$ -циклодекстрин [143]. Аналогичные данные получены и для комплексообразования *Метотрексата* с димерным циклодекстрином, связанным по первичным гидроксилам [116].

Благодаря кооперативному содействию двух циклодекстриновых полостей, дансил-модифицированный димер **53** (рисунок 1.39) образует значительно более прочные комплексы со стероидными солями желчи, чем нативный  $\beta$ -циклодекстрин, а флюоресцентная метка служит сенсором для стероидов [144].

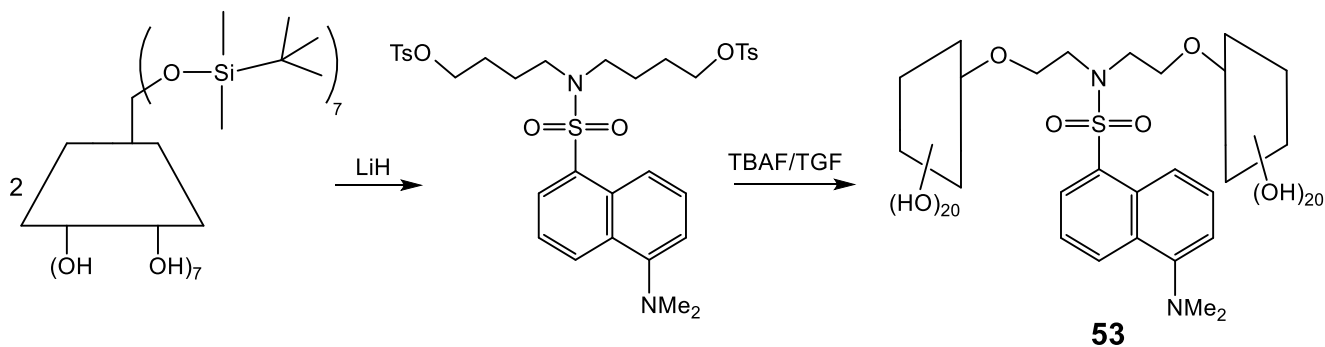
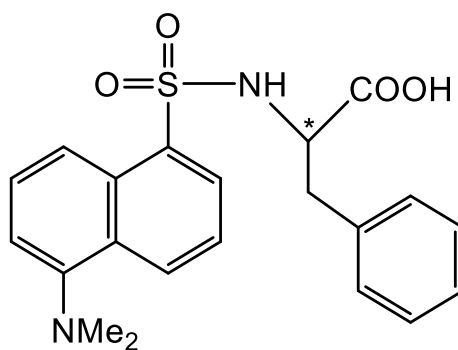
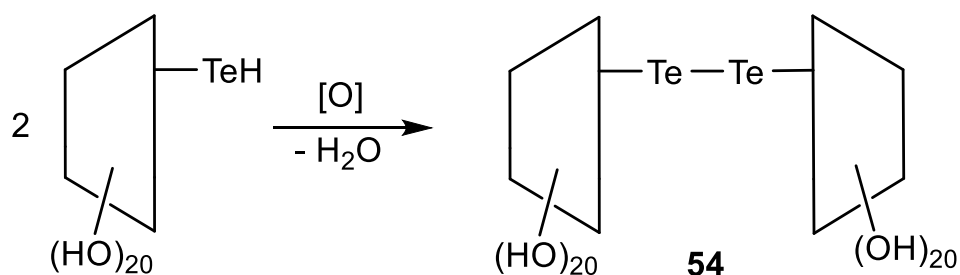


Рисунок 1.39 – Дансил-модифицированный димер **53**

Димерный 2,2'-дителлуробис- $\beta$ -циклодекстрин **54** (рисунок 1.40) хорошо работает как селективный флюоресцентный сенсор по хиральному разделению дансил-L-фенилаланина (DLP) и дансил-D-фенилаланина (DPP) [143].



DLP(DDP)

Рисунок 1.40 – Димерный 2,2'-дителлуробис-β-циклодекстрин 54

В настоящий момент димерные (олигомерные) производные циклодекстринов представляют собой перспективный класс соединений с большими возможностями практического применения в различных областях супрамолекулярной химии, металлокомплексном катализе, биомиметической и фармацевтической химии, биохимических исследованиях и в ряде других междисциплинарных направлениях. Прогресс в развитии этих направлений во многом определяется нашими знаниями о возможностях синтеза таких структур и их способностей к образованию соединений включения.

## ГЛАВА 2. ДИЗАЙН НОВЫХ ДИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ И СОЕДИНЕНИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

### (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

#### 2.1 Получение простых эфиров β-циклодекстрина по первичным гидроксильным группам

В литературном обзоре отмечалось, что регионаправленная функционализация циклодекстринов является сложной в экспериментальном отношении задачей из-за присутствия в их молекулах трех типов различных по природе гидроксильных групп — один набор первичных (при C<sup>6</sup>) на узкой стороне и два набора вторичных гидроксильных групп (при C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup>) на широкой стороне циклодекстринового каркаса. Обычно для получения селективно замещенных производных циклодекстринов применяют многостадийные схемы синтезов, связанные с постановкой и удалением специфических защитных групп [145]. Поэтому, в химии циклодекстринов важное место занимает разработка новых, простых путей их регионаправленной функционализации. Так, ранее мы показали возможность прямой *моноэтерификации* первичных гидроксильных групп β-циклодекстрина [146] и его 2-гидроксипропилированного производного [147] рядом фармакологически важных ароматических монокарбоновых кислот (получение сложных эфиров). Интересно, что попытки более глубокого ацилирования β-циклодекстрина оказались неудачными из-за того, что акту ацилирования предшествует предварительное включение («предорганизация») *гостя* в гидрофобную полость циклодекстрина (*хозяин*). Предполагается [146, 147], что у моноацилированного β-циклодекстрина его полость уже занята своим же заместителем (*self-inclusion*), как это отмечено и для некоторых других случаев [148, 149, 150], что и препятствует его дальнейшему ацилированию.

В развитие этого направления, в настоящей работе мы исследовали возможность получения простых эфиров β-циклодекстрина **1** с рядом

гидроксилсодержащих соединений ( $R-OH$ ): бутанол-1 **2**, гексанол-1 **3**, 3-аминопропанол-1 **4**, фенол **5** и *n*-гидроксиацетанилид **6** (лекарственное соединение препарата *Парацетамол*).

Реакцию проводили в растворе ДМФА в течение 5 ч в условиях азеотропной отгонки воды при кипении с бензолом (метод *a*) и в присутствии молекулярных сит  $4\text{Å}$  в качестве водоотнимающего средства (метод *b*) с каталитическим количеством серной кислоты. Оказалось, что, как и в случае вышеупомянутой этерификации ароматическими монокарбоновыми кислотами [147, 148], при использовании даже 7 мольных эквивалентов гидроксилсодержащих соединений **2–6** образуются только монозамещенные по первичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина продукты **7–11**, выделенные с высокими выходами 60–85 % (рисунок 2.1) [153].

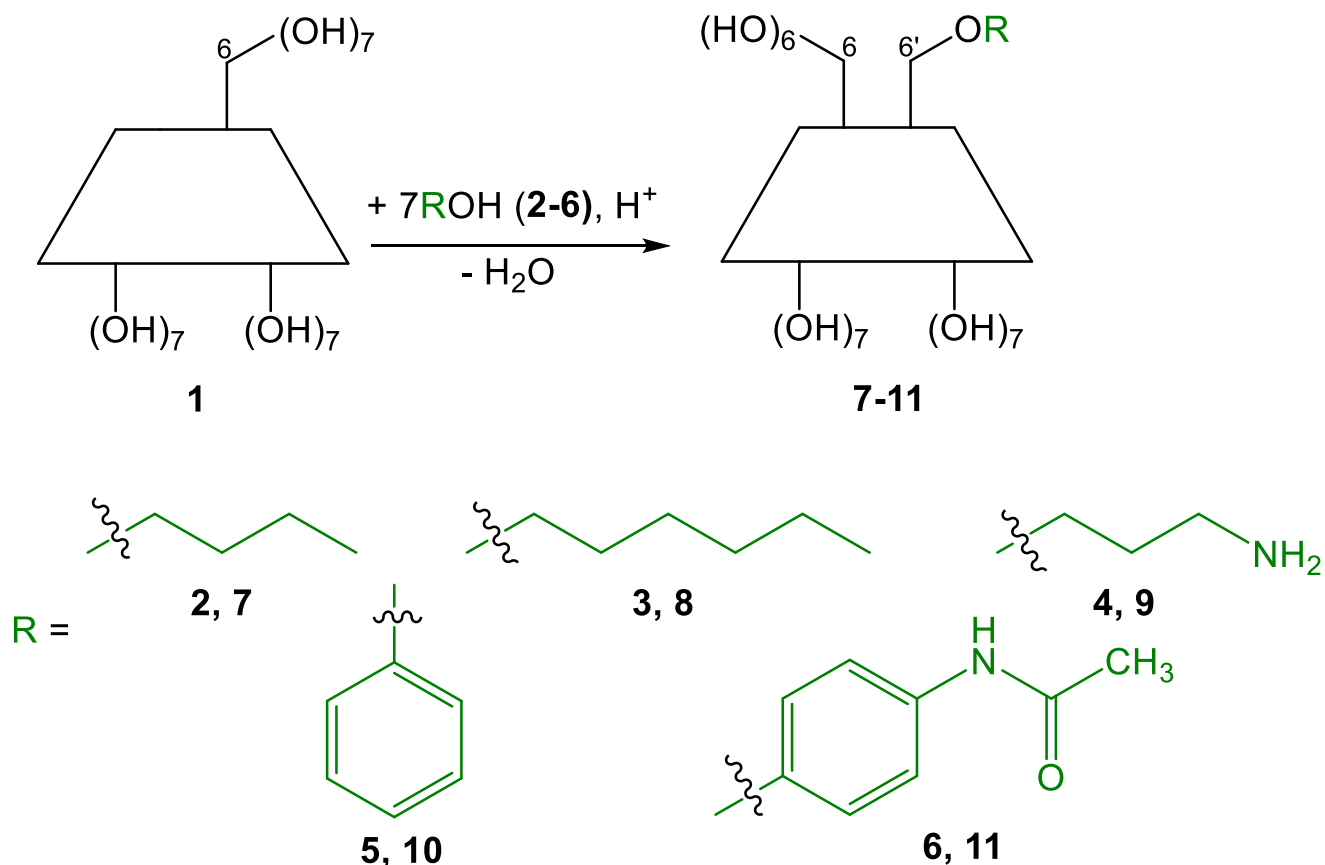
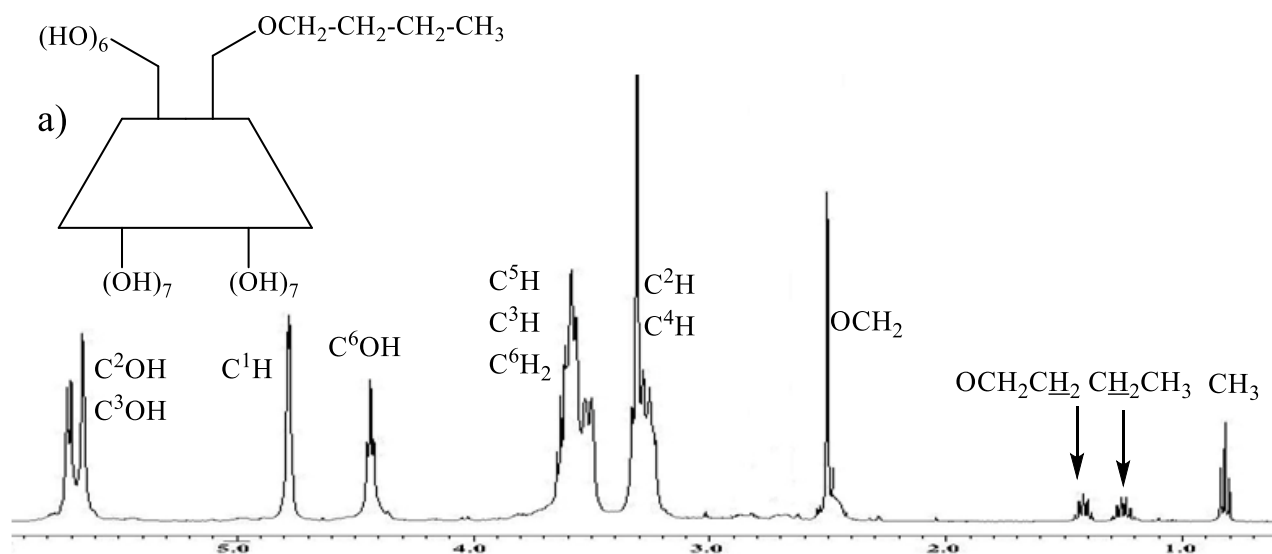


Рисунок 2.1 – Образование простых эфиров  $\beta$ -циклодекстрина с гидроксилсодержащими соединениями

Монозамещение подтверждали интегральными данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , а регионаправленность замещения по первичным гидроксильным группам — данными спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Так, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **7–11** присутствуют сигналы ядер незамещенных атомов  $\text{C}^6$  при  $\delta$  60.4 м.д. и характерные слабопольные минорные сигналы ядер углерода  $\text{C}^6$ , несущих заместитель  $\text{OR}^4$ , при 65.7 (**7**, **11**), 66.1–66.5 (**8**, **10**) и 69.1 (**9**) м.д. (рисунок 2.2). При этом появления дополнительных сигналов от ядер  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  не наблюдалось, то есть вторичные гидроксильные группы не затрагивались при образовании простых эфиров. Положения сигналов гидроксильных протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  уточнялись по их значительному смещению (на 0.3–0.8 м.д.) при съемке раствора того же образца при повышенной температуре (80 °С), а правильность отнесения положений сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  дополнительно подтверждалась анализом спектров двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$  и НЕТСОР  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ .



<sup>3</sup> Дополнительно, с целью надежного интегрирования сигналов ядер углеродов, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **7–11** регистрировались с большой задержкой между импульсами (8 с).

<sup>4</sup> Здесь и далее штрихом отмечены атомы углерода  $\text{C}^6$  углеводных фрагментов циклодекстрина, гидроксильные группы при котором замещены.

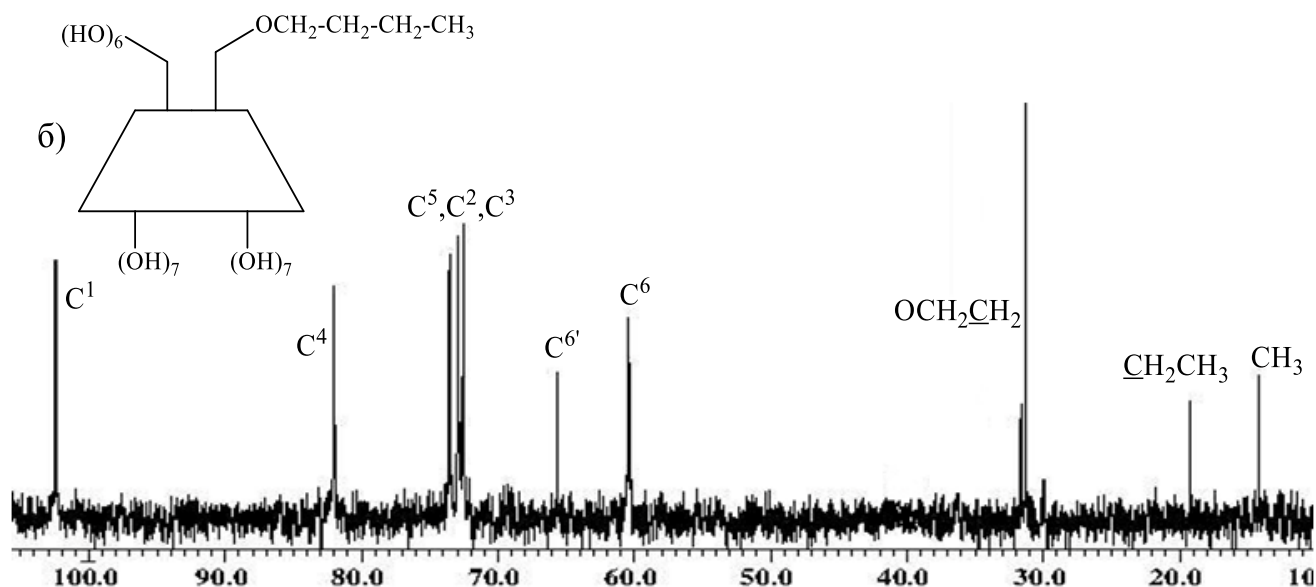


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (б) соединения 7 ( $\text{DMSO-}d_6$ )

Таблица 2.1 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений 7-11

Номер соединения	Остаток гидроксилсодержащего соединения (R)	Выход, %	Температура плавления (с разл.), °C	$R_f$
7		85	218–222	*0.74
8		81	257–260	**0.78
9		60	222–225	**0.73
10		76	204–208	***0.84
11		84	275–277	****0.73

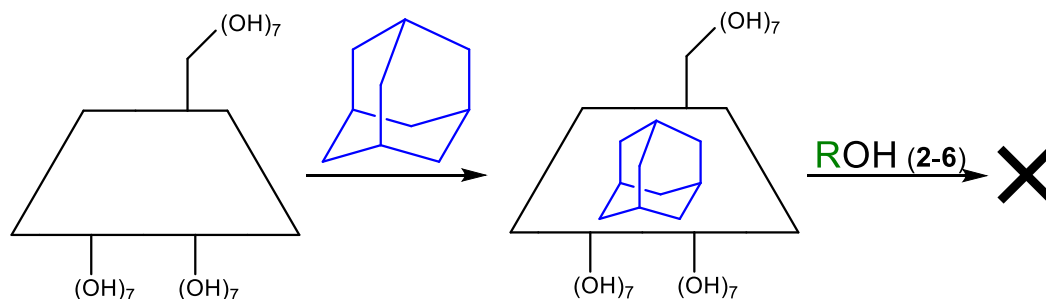
\* элюент: хлороформ-метанол, 3:1

\*\* элюент: ацетонитрил-хлороформ-метанол, 1:2:1

\*\*\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

\*\*\*\* элюент: этанол-гексан, 3:1

Отметим, что попытки образования простых эфиров  $\beta$ -циклодекстрина в аналогичных условиях более простыми спиртами (метиловым, этиловым и *n*-пропиловым) в этих же условиях оказались неудачными и реакция с ними не проходила вообще. Как и ранее [147, 148] сделано предположение, что образование простых эфиров проходит, только если гидроксилсодержащее соединение подходящим образом включается и удерживается в полости циклодекстрина («предорганизация гостя»). Для дополнительного подтверждения этого мы провели аналогичные реакции по методу *a* с гидроксилсодержащими соединениями 2–6 в присутствии двух мольных эквивалентов адамантана. Известно, что молекула адамантана хорошо включается в полость циклодекстрина и образует с ним достаточно прочные комплексы включения [151]. В этом случае в присутствии адамантана образование простых эфиров гидроксилсодержащими соединениями 2–6 циклодекстрина в аналогичных условиях не проходило, что подтверждает предположение о предварительном включении *гостя* в полость циклодекстрина.



Таким образом, нами предложен метод образования простых эфиров по первичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина, позволяющий избежать дополнительных трудностей при постановке и последующем удалении защитных групп.

## 2.2 Димерные производные $\beta$ -циклодекстрина

Выше (раздел 1.5) отмечалось, что благодаря наличию в одной молекуле двух и более внутренних циклодекстриновых полостей, их пространственной сближенности и ряду других особенностей, димерные (олигомерные) производные циклодекстринов обладают повышенным, так называемым *кооперативным* эффектом по отношению к включению многочисленных *гостей*, что позволяет



определять их как новый класс *супрамолекулярных* структур. Другой, малоизученный, но важный аспект применения димерных циклодекстринов, заключается в том, что они могут быть представлены как так называемые *Болаамфифилы (Bolaamphiphiles)* – то есть амфифильные молекулы, которые имеют две гидрофильные группы на концах относительно длинной гидрофобной углеводородной цепи. Присутствие второй гидрофильной «головки» резко повышает растворимость в воде, увеличивает критическую концентрацию мицеллообразования, что позволяет таким болаамфифилам образовывать в воде разнообразные сложные ансамбли: сферы, цилиндры, диски, везикулы и т.п., а также служить идеальными моделями клеточных бислойных мембран. По сравнению с природными и монозамещенными циклодекстринами, мостиковые бис-циклодекстрины в ряде случаев демонстрируют более высокую связывающую способность и молекулярную селективность из-за взаимного связывания двумя смежными близко расположенными циклодекстриновыми полостями. Кроме этого, димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина могут использоваться в биохимических системах как модели, имитирующие фермент–субстратное взаимодействие.

### *2.2.1 Циклодекстриновые димеры, соединенные линкером по первичным гидроксильным группам*

С учетом наших данных, приведенных в разделе 2.1, мы исследовали ряд дигидроксилсодержащих соединений HO-R-OH **12–16** с целью получения на их основе димерных производных циклодекстринов, представляющих потенциальный интерес из-за повышенной способности к включению различных *гостей* [152]. Реакцию проводили в условиях аналогичных синтезу простых эфиров циклодекстрина **7–11** (раздел 2.1 метод *a*) с диолами **12–16** при небольшом мольном избытке  $\beta$ -циклодекстрина [153].

Количество присоединенных циклодекстриновых остатков и регионаправленность замещения по первичным гидроксильным группам оценивали методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , как описано выше. Оказалось, что в случае бутандиола-1,4 **12** образуется только мономерное производное **17**,

тогда как в случае гександиола-1,6 **13**, гидрохинона **14**, бисфенола **15** и дигидроксинафталина **16** образуются соответствующие димерные производные **18–21** циклодекстрина, соединенные линкером по первичным гидроксильным группам (рисунок 2.3). Важно отметить, что в этом случае также происходит образование простых эфиров по первичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина, тогда как при классическом синтезе простых эфиров из первичных спиртов, обычно требуются более жесткие условия и специфические катализаторы [154]. Очевидно, что это является результатом предварительного включения спирта во внутреннюю полость, благодаря особым *супрамолекулярным* свойствам циклодекстрина, как это представлено в разделе 2.1.

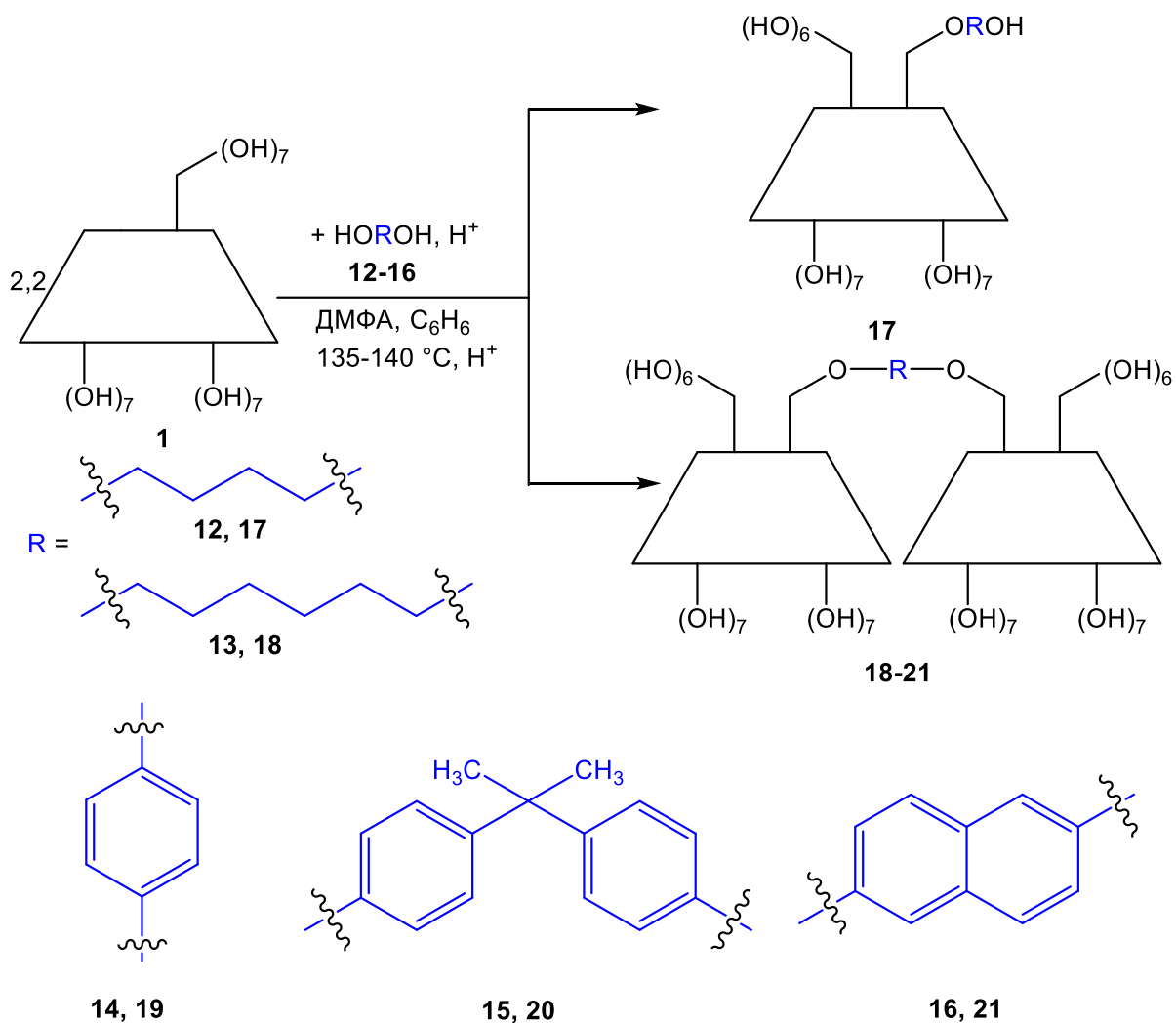
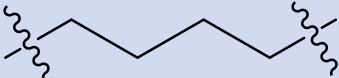
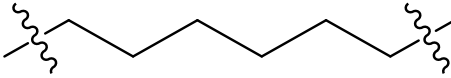
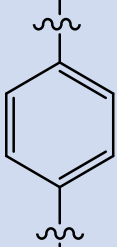
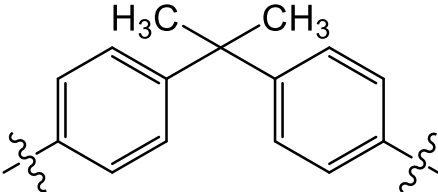
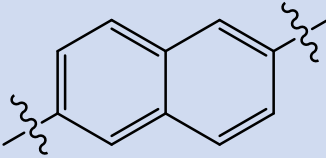


Рисунок 2.3 – Образование простых эфиров  $\beta$ -циклодекстрина с некоторыми дигидроксилсодержащими соединениями

Таблица 2.2 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений 17–21

Номер соединения	Остаток дигидроксилсодержащего соединения (R)	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub>
17		65	272–276	*0.80
18		56	251–255	****0.69
19		76	240–244	***0.55
20		62	272–276	**0.84
21		43	255–259	****0.86

\* элюент: хлороформ-метанол, 14:2

\*\* элюент: ацетонитрил-хлороформ-метанол, 1:2:1

\*\*\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

\*\*\*\* элюент: ацетонитрил-вода-25%-ный аммиак, 6:3:2

\*\*\*

Среди многочисленных соединений β-циклодекстрина его катионные производные, несущие положительный заряд на циклодекстриновой матрице, нашли широкое применение в фармакологии благодаря повышенной водорастворимости и другим практически важным свойствам. Так, алкиламмониевые («заряженные») амфифильные циклодекстрины могут встраиваться и проникать через биологические барьеры, а также служить

переносчиками для доставки («векторизации») ДНК при генной терапии [155]. С этой целью амфифильные катионные циклодекстрины, такие как гепта-[2-( $\omega$ -аминоолигоэтиленгликоль)-6-дезоксигексилтио]- $\beta$ -циклодекстрин и гепта-[2-( $\omega$ -амино-олигоэтиленгликоль)-6-дезоксигексадецилтио]- $\beta$ -циклодекстрин оценивали на предмет конденсации плазмидной ДНК и трансфекции<sup>5</sup> клеток [156]. Эти производные могут самоорганизовываться в катионные везикулы или наночастицы и, в отличие от их амфифильных неаминированных аналогов, образуют липоплексы с ДНК, которые эффективно трансфецируют клетки линии COS-7 (COS-7 – это один из нескольких типов клеточных линий COS (CV-1 по происхождению с генами SV 40), широко используемых сегодня [157]).

Для синтеза катионных производных чаще всего используют присоединение различных солей четвертичного аммония, фосфония или сульфония [158], а также применяют 6-азидо-6-дезоксипроизводные циклодекстринов, последующая обработка которых трифенилфосфином в водном аммиаке приводит к образованию аминопроизводных [159, 160]. Однако этот метод имеет ограничения, так как подходит только для получения первичных алкиламмониевых производных циклодекстринов. Кроме того известно, что для структур на основе циклодекстринов эффективность доставки лекарств в биологических системах может быть повышена регулированием длины спейсера, соединяющего циклодекстрин и остаток лекарственного средства за счет лучшего встраивания в липидную матрицу (так называемый «мембранный якорь»), что вызывает ее меньшие структурные изменения [161, 162] (рисунок 2.4).

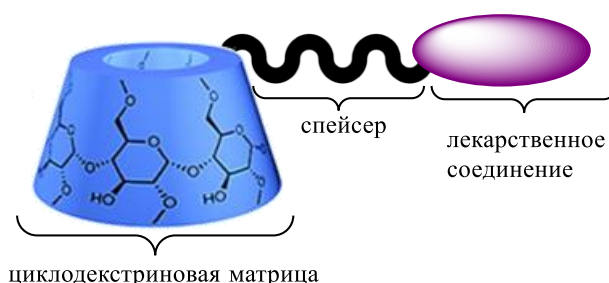
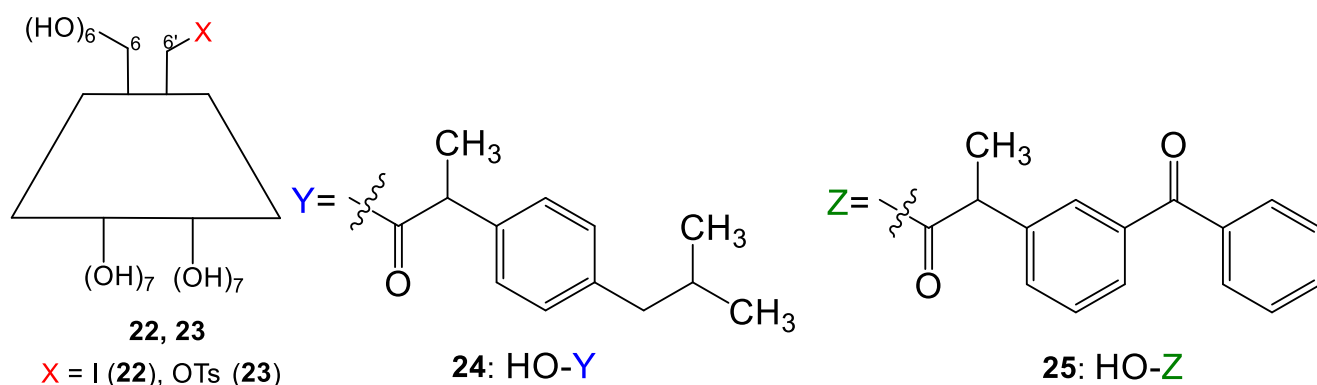


Рисунок 2.4 – Циклодекстрин, соединяющий лекарственное соединение при помощи спейсера

<sup>5</sup> Трансфекция – процесс введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом.

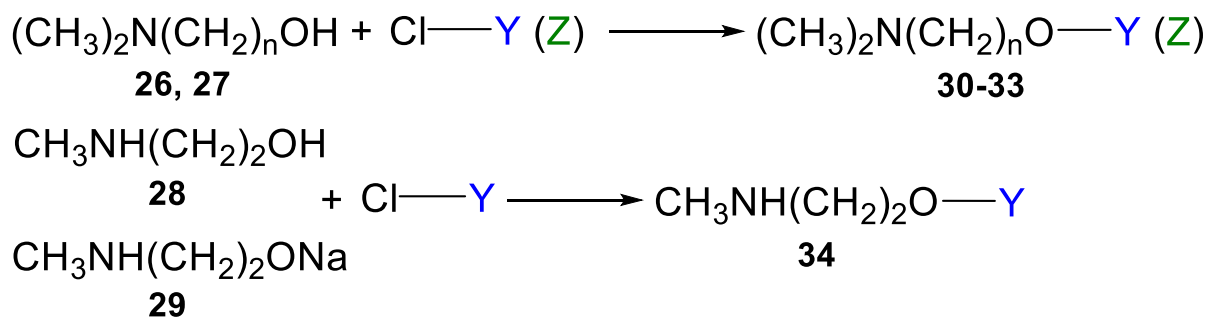
Ранее в нашей лаборатории исследовали получение катионных соединений  $\beta$ -циклодекстрина исходя из его пер-, олиго- и моногалогендезоксидных [163], а также тозилльных [164, 165] производных. Но, в отличие от классического алкилирования аминов алкилгалогенидами, оказалась, что гидрофобная циклодекстриновая полость оказывает специфическое (*супрамолекулярное*) влияние на ход алкилирования, а это потребовало индивидуального подхода к получению конкретных катионных производных  $\beta$ -циклодекстрина.

С учетом этих обстоятельств мы исследовали получение на основе моноидедезоксидного **22** и монотозильного **23**  $\beta$ -циклодекстрина катионных производных, содержащих остатки некоторых фармакологически важных кислот: 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (НО- $\gamma$ : **24**) (действующее вещество лекарственного препарата *Ибупрофен*) и 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (НО- $\zeta$ : **25**) (действующее вещество лекарственного препарата *Кетопрофен*).



Причем остаток лекарственного соединения присоединяется к катионному фрагменту с помощью спейсеров (рисунок 2.5), среди которых были выбраны остатки 2-(диметиламино)этанола ( $n=2$ , **26**), 3-(диметиламино)пропанола-1 ( $n=3$ , **27**) и 2-(метиламино)этанола **28**. Преимущества предложенного нами направления синтеза заключаются в отсутствии необходимости введения во вторичные гидроксильные группы защитных групп и последующего их удаления, так что «широкая» часть циклодекстринового каркаса остается свободной для включения различных *гостей*, в том числе обладающих и другим биологическим действием, что расширяет фармакологические возможности применения изучаемых структур. Исходные монопроизводные  $\beta$ -циклодекстрина **22** и **23** получены по

усовершенствованной в нашей лаборатории методике [165]. Обработкой соответствующего диметиламиноспирта **26**, **27** или метиламиноэтилата натрия **29** хлорангидридом соответствующей кислоты Cl–Y(Z) получены нуклеофильные реагенты **30–34** для алкилирования галогенпроизводным **22** и тозилным производным **23** (рисунок 2.5) [166].



**30**: n=2, Y; **31**: n=3, Y; **32**: n=3, Z; **33**: n=3, Z

Рисунок 2.5 – Структуры соединений **26–34**

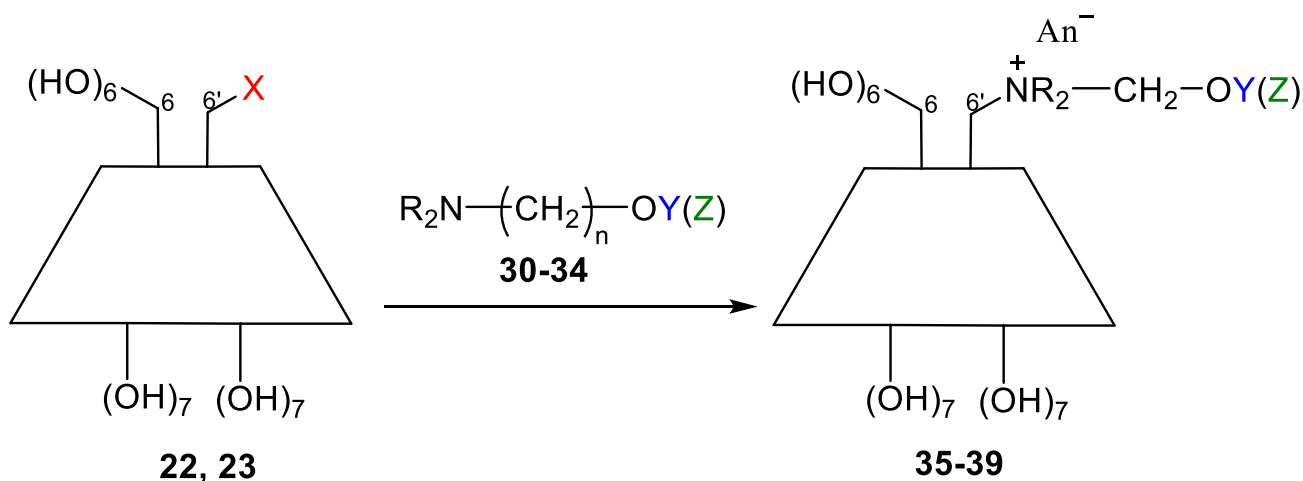
Таблица 2.3 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **30–34**

Номер соединения	Диметиламиноалкиловые эфиры	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °C	R <sub>f</sub> *
<b>30</b>	2-(Диметиламино)этиловый эфир (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты	84	80–82	0.45
<b>31</b>	3-(Диметиламино)пропиловый эфир (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты	85	110–112	0.40
<b>32</b>	2-(Диметиламино)этиловый эфир (RS)-2-(3-бензоилфенил)-пропионовой кислоты	82	100–102	0.45

<b>33</b>	3-(Диметиламино)пропиловый эфир ( <i>RS</i> )-2-(3-бензоил-фенил)пропионовой кислоты	83	123–125	0.40
<b>34</b>	2-(Метиламино)этиловый эфир ( <i>RS</i> )-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты	28	78–80	0.40

\* элюент: бензол-диоксан, 3:1

Алкилирование иодпроизводным **22** диметиламиноалкиловых эфиров **30–33** проводили в растворе ДМФА при температуре 100–110 °С в течение 30 ч, а замещение тозилъного производного **23** эфиром **34** с *N*-метильной группой осуществляли при температуре 80 °С в течение 6 ч (рисунок 2.6). Соответствующие катионные производные β-циклодекстрина **35–39**, содержащие остатки упомянутых фармакологически важных кислот, присоединенные с помощью спейсеров разной длины ( $n = 2, 3$ ), были выделены с выходами 32–52%.



X = I (**22**), OTs (**23**)

Рисунок 2.6 – Алкилирование иодпроизводным **22** и монотозильным **23** β-циклодекстрина аминоэфиров **30–34**

Соединение	R	n	Y(Z)	An <sup>-</sup>
<b>35</b>	CH <sub>3</sub>	2	Y	I
<b>36</b>	CH <sub>3</sub>	3	Y	I
<b>37</b>	CH <sub>3</sub>	2	Z	I
<b>38</b>	CH <sub>3</sub>	3	Z	I
<b>39</b>	H, CH <sub>3</sub>	2	Y	Ts

Строение и индивидуальность полученных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР, ТСХ и элементным анализом. Дополнительно, с целью интегрирования сигналов ядер углерода, спектры ЯМР <sup>13</sup>C регистрировали с большой задержкой между импульсами (8 с). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **35–39** присутствуют сигналы ядер незамещенных атомов C<sup>6</sup> при δ<sub>C</sub> 60.4 м.д. и характерные минорные сигналы ядер углерода C<sup>6'</sup>, несущих заместитель N<sup>+</sup>, в области δ<sub>C</sub> 57.5–64.5 м.д. (см. экспериментальную часть). Правильность отнесения сигналов дополнительно подтверждали анализом спектров ЯМР двумерной гомо- (НОМОСОР {<sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H}) и гетероядерной (НЕТСОР {<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C}) корреляций, регистрацией спектра раствора в режиме DEPT, а также регистрацией спектра раствора при 20 и 80 °С для надежного отнесения сигналов гидроксильных протонов [167].

Таблица 2.4 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **35–39**

Номер соединения	Номер аминоэфира	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub>
<b>35</b>	<b>30</b>	52	260–262	**0.75
<b>36</b>	<b>31</b>	49	265–267	**0.71
<b>37</b>	<b>32</b>	47	246–248	*0.45
<b>38</b>	<b>33</b>	45	251–253	*0.40
<b>39</b>	<b>34</b>	32	297–299	**0.58

\* элюент: бензол-диоксан, 3:1

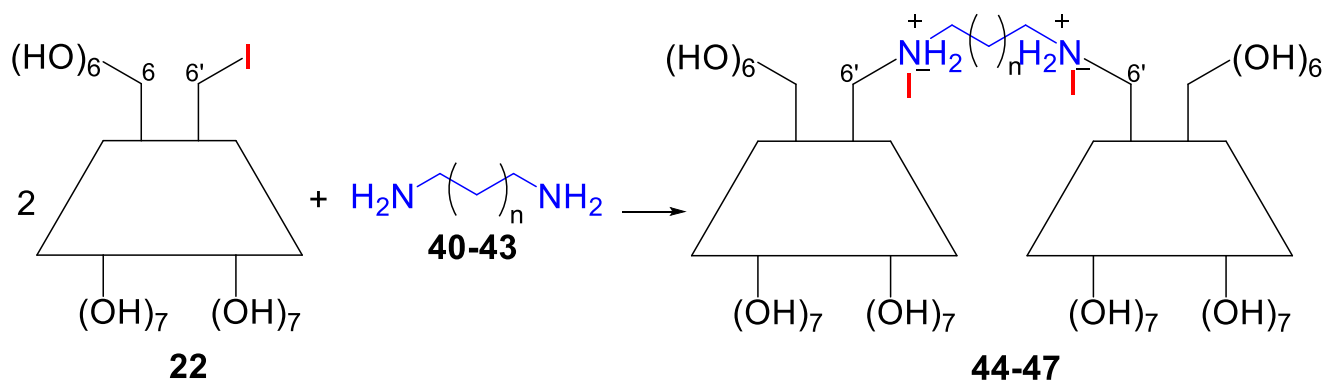
\*\* элюент: *n*-бутанол-этанол-вода, 5:4:3



Таким образом, нами исследованы новые возможности получения катионных производных  $\beta$ -циклодекстрина, содержащих ковалентно присоединенные через спейсер остатки некоторых фармакологически важных кислот, представляющих интерес для медико-биологических исследований в разных направлениях.

\*\*\*

Принимая во внимание особые свойства «заряженных» (катионных) производных циклодекстринов, представляло интерес синтезировать димерные диаминокатионные производные  $\beta$ -циклодекстрина. Для этого мы использовали проверенную выше методику синтеза монокатионных производных: йодпроизводное **22** алкилировало диамины **40–43** с различным числом метиленовых звеньев для получения димерных диаминокатионных производных  $\beta$ -циклодекстрина **44–47** соответственно (т.н. *Болаамфифилы*, упомянутые выше в разделе 2.2) (рисунок 2.7). Синтез проводили в ДМФА при 120-130 °С в течение 40 часов для получения с высокими выходами соединений **44–47** с положительным зарядом на атоме азота со стороны первичных гидроксильных групп циклодекстринового каркаса.



**40, 44:**  $n = 1$ ; **41, 45:**  $n = 2$ ; **42, 46:**  $n = 3$ ; **43, 47:**  $n = 4$

Рисунок 2.7 – Синтез димерных дикатионных производных  $\beta$ -циклодекстринов **44–47**

Интересно отметить зависимость повышения температуры плавления (с разложением) и снижения хроматографической подвижности с увеличением количества метиленовых звеньев в мостике между двумя циклодекстринами [168] (рисунок 2.8).

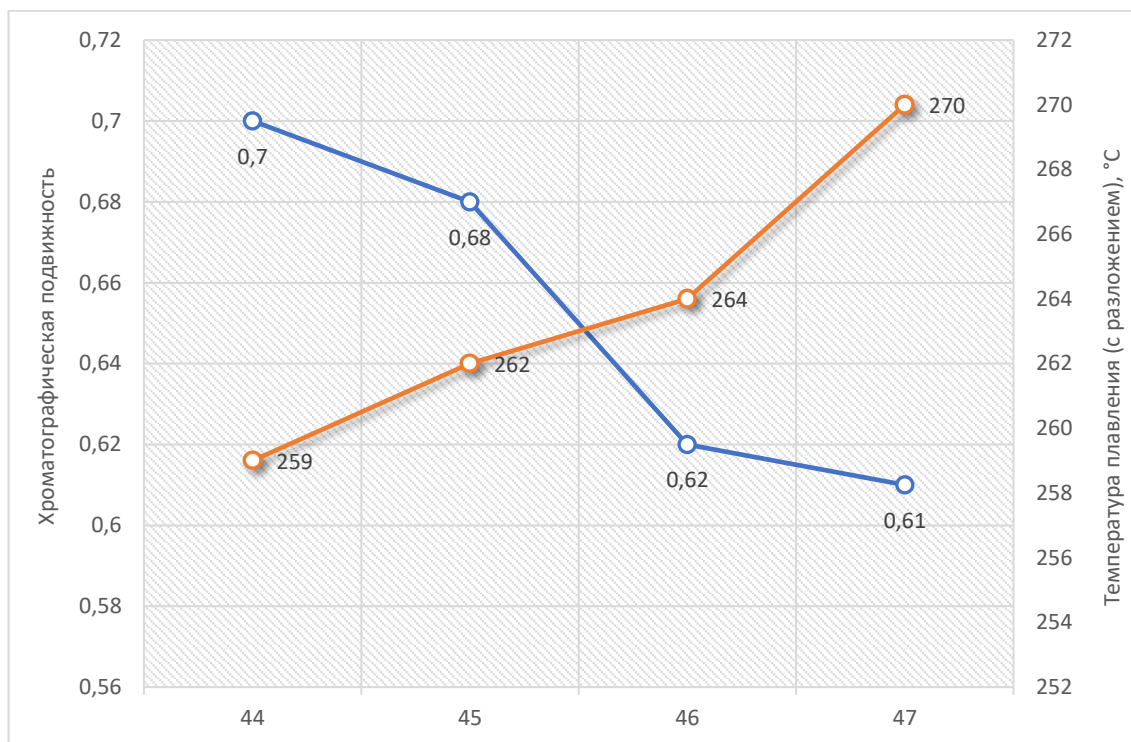


Рисунок 2.8 – График изменения температур плавления (с разложением) и хроматографических подвижностей димерных производных **44–47**

Структура соединений **44–47** была подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Например, у соединения **47** центральный гексаметилендиаминовый мостик связывает одинаковые остатки циклодекстрина и поэтому метиленовые фрагменты в положениях 1 и 6, 2 и 5, 3 и 4 являются попарно магнитноэквивалентными, что отражено в виде трех уширенных мультиплетов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и свидетельствует именно о димерной симметричной структуре. Регионаправленность замещения первичных гидроксильных групп была подтверждена данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Чтобы иметь возможность интегрировать сигналы углерода в спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **44–47**, регистрацию проводили с большой задержкой между импульсами (8 с). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **44–47** содержат сигналы ядер незамещенных атомов  $\text{C}^6$  при  $\delta$  60,4 м.д. и характерные

минорные сильнополюные сигналы ядер  $C^6$ , несущих  $N^+$ -заместитель при  $\delta$  49.9 м.д. Положения протонов ОН-групп были идентифицированы по их значительному сдвигу (на 0.3-0.8 м.д.) при повышенной температуре (80 °С). Корректность отнесения сигналов всех полученных соединений **44–47** была дополнительно подтверждена анализом двумерных ЯМР-спектров гомо- (НОМОСОР  $\{^1H-^1H\}$ ) и гетероядерных (НЕТСОР  $\{^1H-^{13}C\}$ ) корреляций и регистрацией в режиме DEPT (рисунок 2.9).

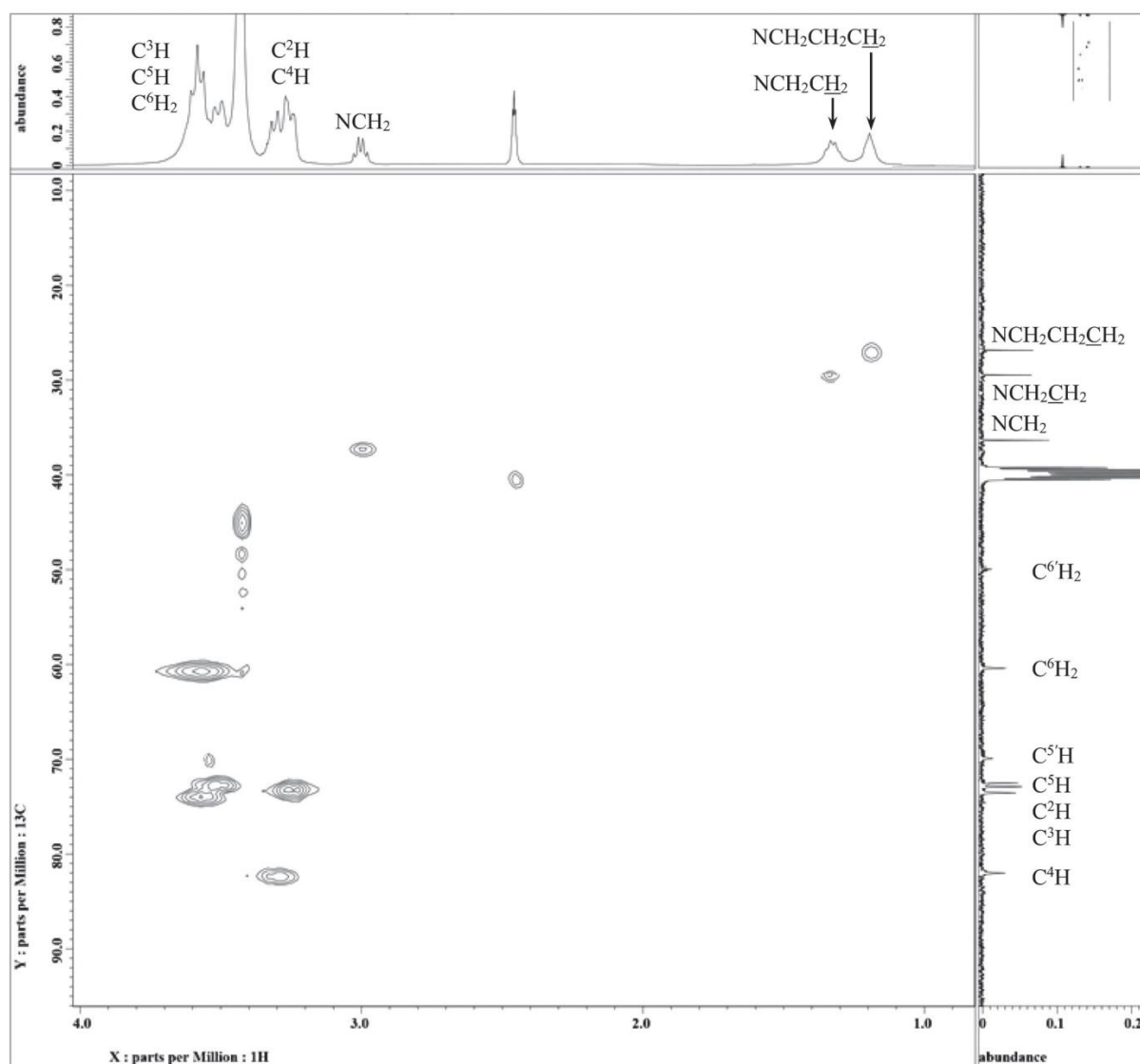


Рисунок 2.9 – Спектр ЯМР гетероядерной (НЕТСОР  $\{^1H-^{13}C\}$ ) корреляции соединения **47**

Таблица 2.5 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений 44–47

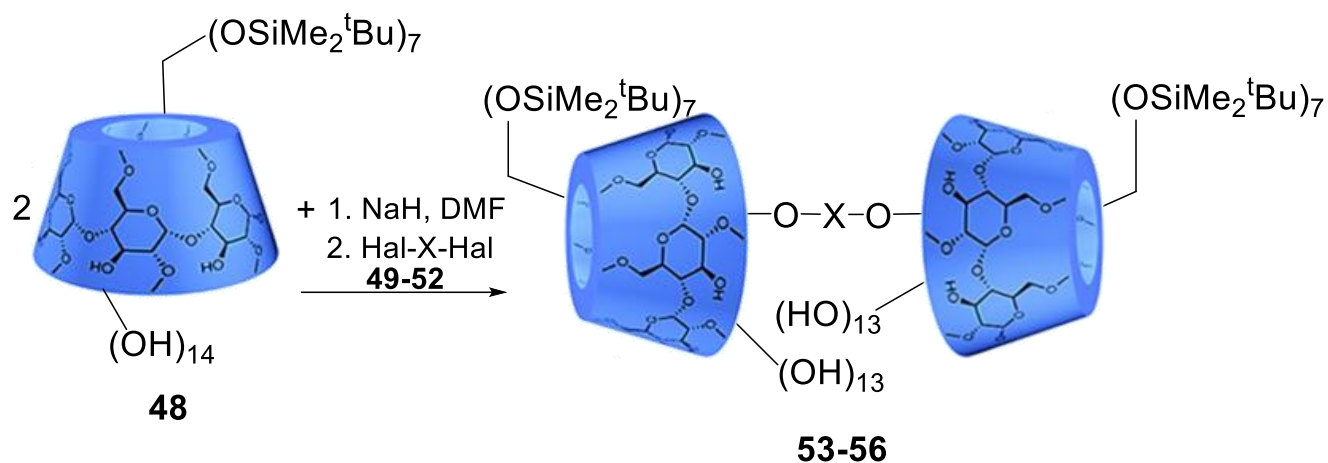
Номер соединения	Диамин	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub> *
44	пропан-1,3-диамин	68	258–260	0.70
45	бутан-1,4-диамин	65	260–263	0.68
46	пентан-1,5-диамин	71	262–265	0.62
47	гексан-1,6-диамин	90	269–271	0.61

\* элюент: этанол-гексан, 3:1

Полученные димерные диаминокатионные производные представляют интерес в качестве потенциальных носителей (соединений включения и конъюгатов) лекарственных средств для фармакологических исследований в различных направлениях (см. раздел 2.3) [169].

### 2.2.2 Циклодекстриновые димеры, соединенные линкером по вторичным гидроксильным группам

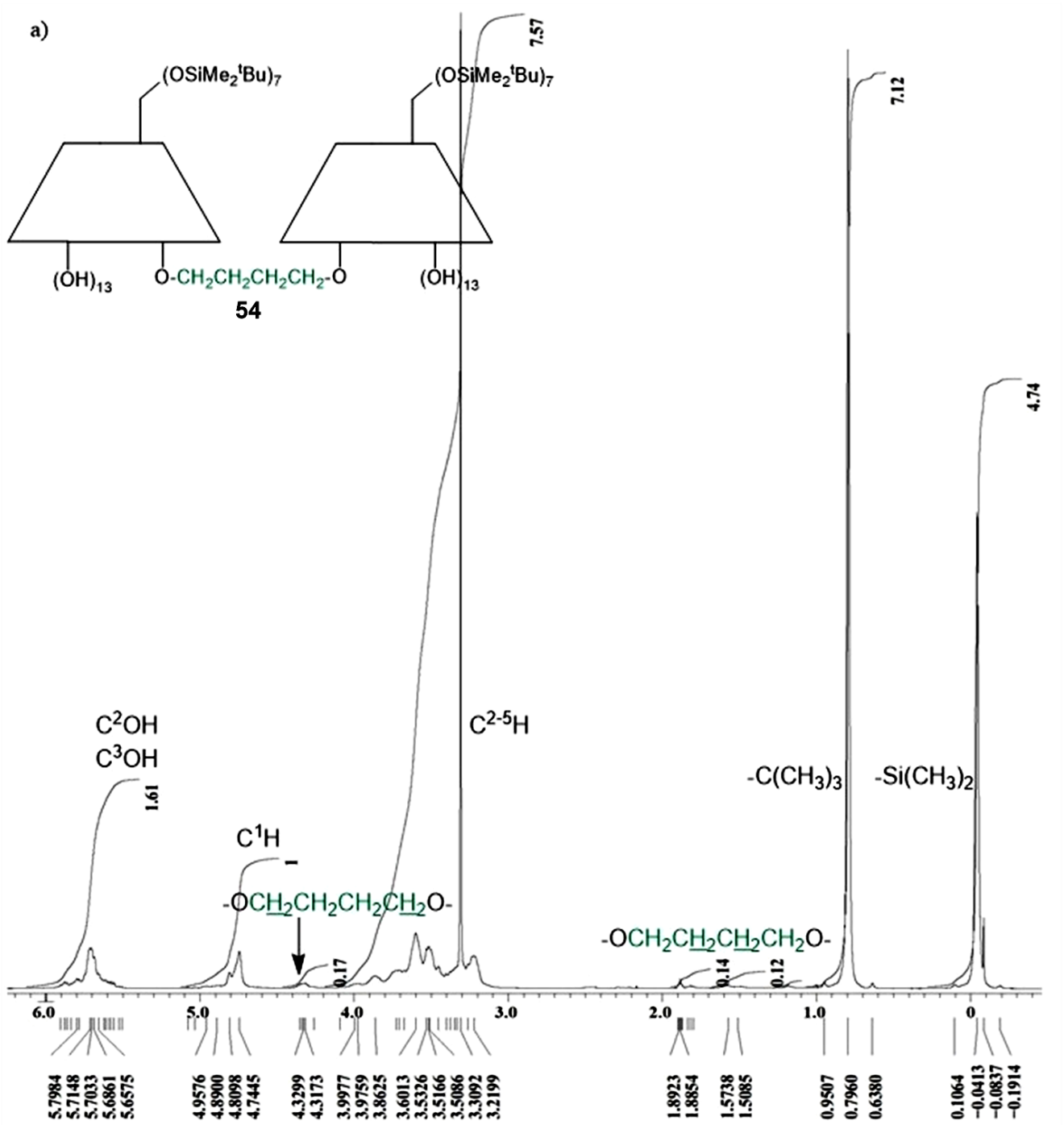
В развитие этого направления, мы рассмотрели синтез димеров, соединенных линкерами по вторичным гидроксильным группам. По сравнению с циклодекстриновыми димерами, соединенными линкерами по первичным гидроксильным группам, такие производные представлены в литературе в гораздо меньшей степени из-за более сложного пути их синтеза вследствие необходимости защиты первичных гидроксильных групп, хотя эти производные часто проявляют более высокую способность к хелатированию дитопных лигандов из-за более широкого «входа» со стороны вторичных гидроксильных групп (см. литературный обзор).



Где: **49, 53**: X =  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Hal = Br; **50, 54**: X =  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Hal = Br;  
**51, 55**: X =  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ , Hal = Br; **52, 56**: X =  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})-$ , Hal = Cl

Рисунок 2.10 – Димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина **53–56**, соединенные линкером по вторичным гидроксильным группам

Активацию вторичных гидроксильных групп осуществляли обработкой силильного производного **48** гидридом натрия в растворе ДМФА при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли дигалогенсодержащие соединения **49–52** с разным числом метиленовых звеньев (рисунок 2.10). Известно, что вторичные гидроксильные группы циклодекстринов при  $\text{C}^2$ , благодаря сильной стабилизации образующегося гидроксид аниона водородной связью с соседней вторичной гидроксильной группой при  $\text{C}^3$  и благодаря электронооттягивающему влиянию соседней ацетальной группы, являются намного более кислотные, чем вторичные гидроксильные группы при  $\text{C}^3$  [170]. Это приводит к их преимущественному депротонированию под действием гидрида натрия с образованием  $\text{C}^2$ -оксианионов, которые затем атакуют электрофильные агенты **49–52**. Таким образом, с выходами 59–75 % нами получены димерные производные **53–56**, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина [171].



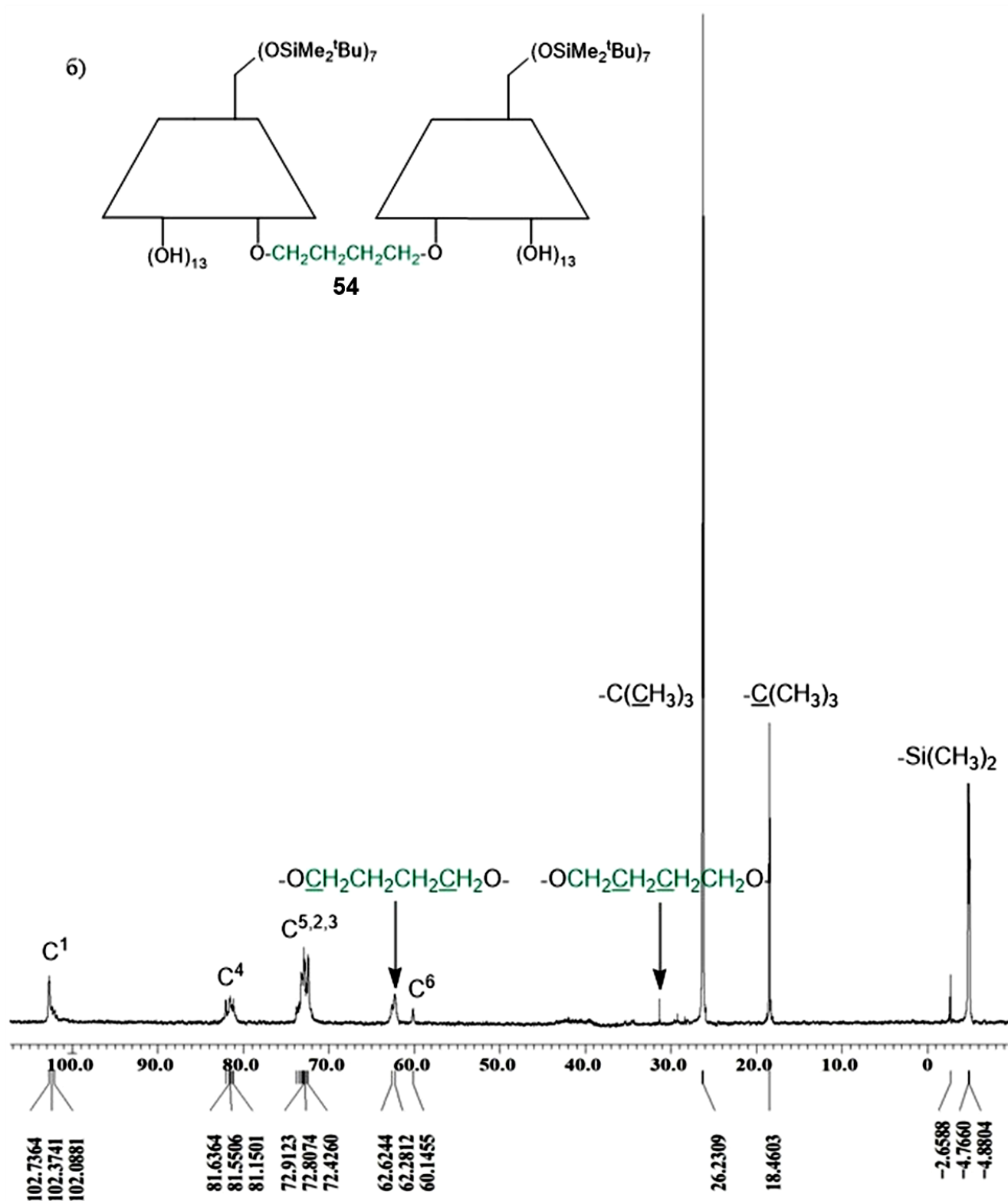


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (а) и  $^{13}\text{C}$  (б) соединения **54** (DMSO- $d_6$ )

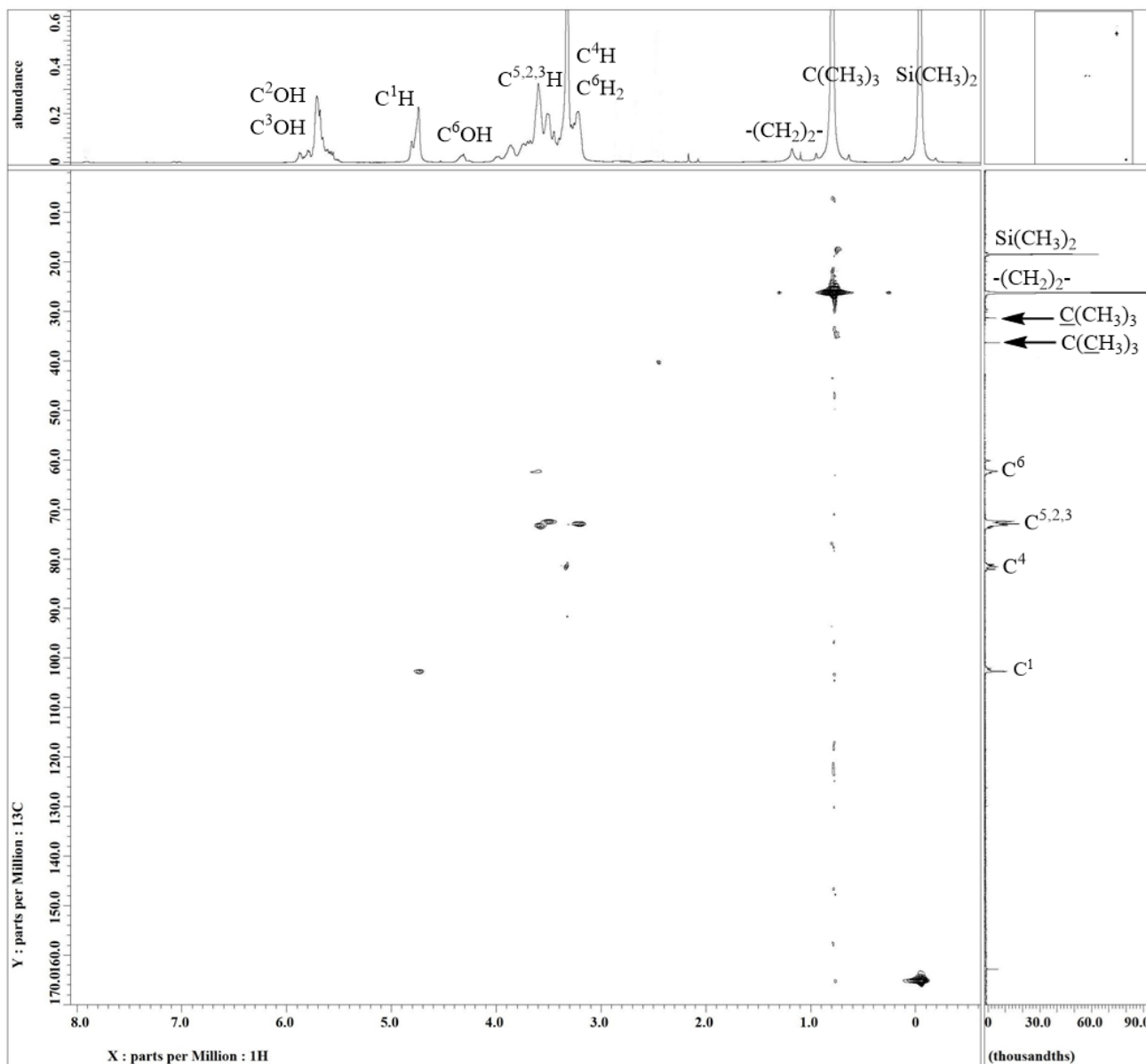
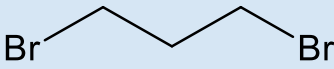

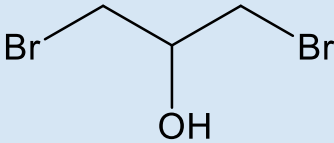
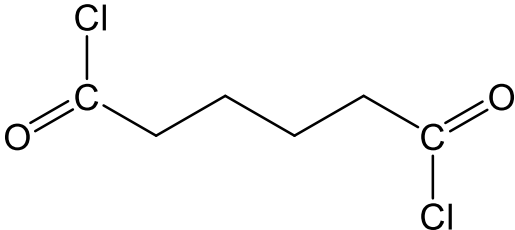


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР гетероядерной (HETCOR  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ ) корреляции соединения **56**

Структуру и состав полученных продуктов **53–56** проанализировали с помощью ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также гетероядерной (HETCOR  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ ) корреляции, как это описано выше (рисунки 2.11 и 2.12).



Таблица 2.6 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **53–56**

Номер соединения	Линкер	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub> *
<b>53</b>		71	232–235	0.88
<b>54</b>		75	220–224	0.85
<b>55</b>		59	248–252	0.64
<b>56</b>		62	246–248	0.84

\* элюент: хлороформ-метанол, 1:7

Ранее мы обнаружили, что производные циклодекстрина, представляющие собой сложные [172] и простые [173] эфиры по первичным гидроксильным группам при образовании соединений включения с ароматическими монокарбоновыми кислотами претерпевали гидролиз сложной и простой эфирной связи благодаря включению кислоты (*гостя*) в циклодекстриновую полость. Принимая это во внимание, в настоящей работе на примере двух димерных производных простого **54** и сложного **56** эфиров, мы исследовали образование соединений включения с бензойной кислотой **57** в аналогичных условиях (см. экспериментальную часть). Важно, что в этом случае, по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H образовывались соединения включения **58** и **59** с бензойной кислотой **57**, без гидролиза эфирных связей (рисунок 2.13). Таким образом, димерные производные β-циклодекстрина **53–56**, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам, в плане образования соединений включения существенно

отличаются от аналогичных димеров, соединенных линкером по первичным гидроксильным группам, что расширяет их возможности применения, как молекулярных контейнеров для решения ряда практических задач в области фармацевтики, косметики и биомедицины [174].

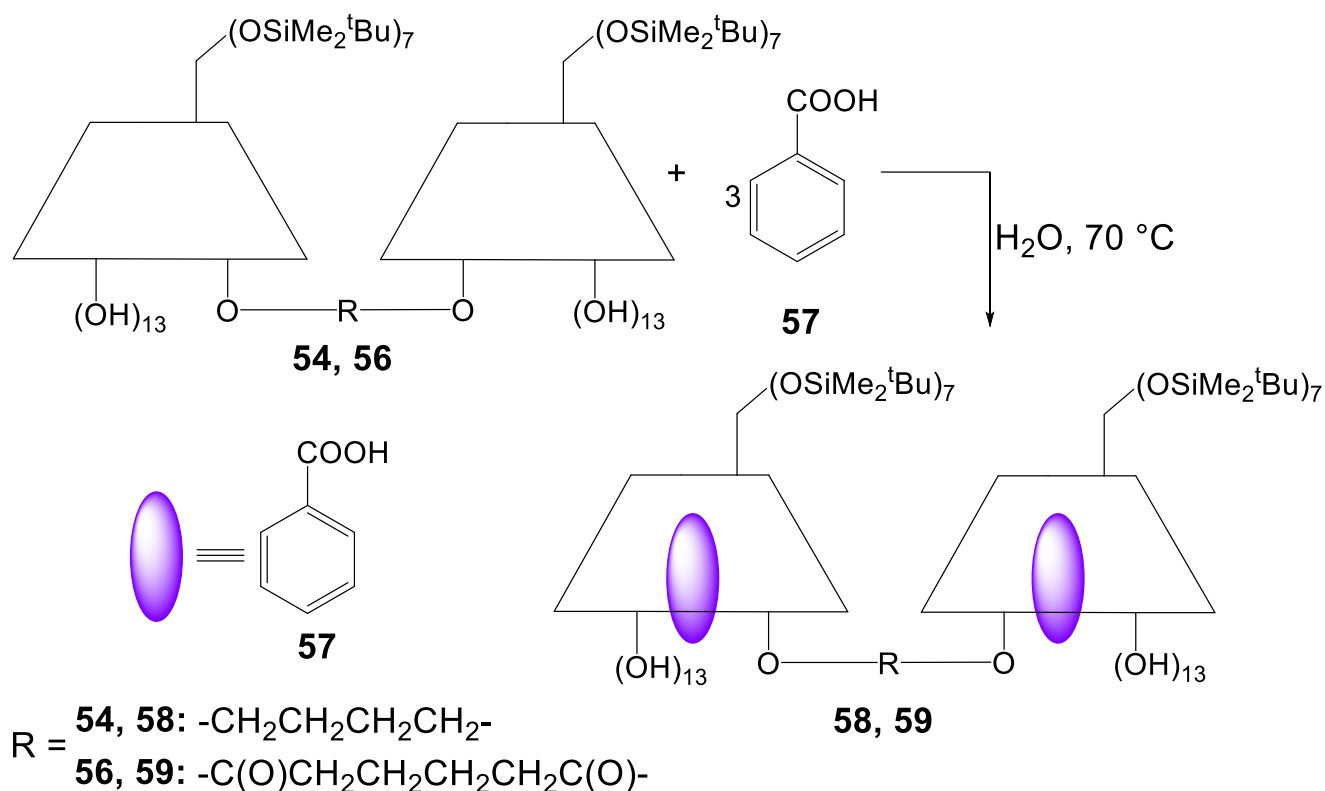


Рисунок 2.13 – Комплексы включения **58, 59** димерных производных **54** и **56** с бензойной кислотой **57**

Таблица 2.7 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **58, 59**

Номер соединения	Номер димерного силильного производного $\beta$ -циклодекстрина	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	$R_f^*$
<b>58</b>	<b>54</b>	30	248–252	0.75
<b>59</b>	<b>56</b>	70	258–261	0.81

\* элюент: хлороформ-метанол, 1:7

### 2.3 Соединения включения диаминокатионных производных циклодекстринов с некоторыми фармакологически важными соединениями

Ранее, в нашей лаборатории были предложены практические подходы к синтезу стабильных наноразмерных соединений включения  $\beta$ -циклодекстринов с дидерными *гостями*, содержащими два остатка ароматических монокарбоновых кислот (АМКК), представляющих собой фармакологический интерес (рисунок 2.14) [175]. В частности, мы определили влияние размера полости и природы растворителя, а также природы и количества заместителей на циклодекстриновом фрагменте на возможность выделения стабильных (при выделении и хранении) индивидуальных комплексов.

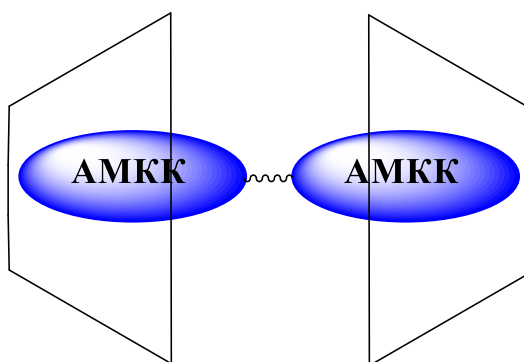


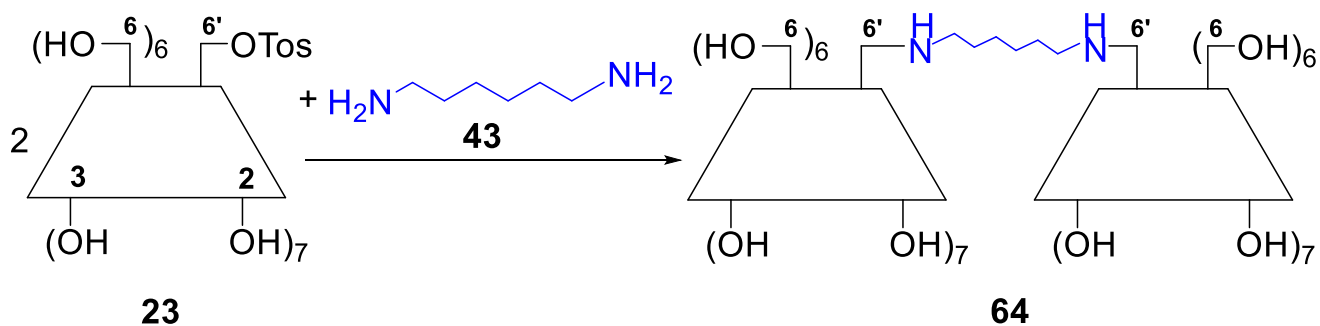
Рисунок 2.14 – Циклодекстрин с бидерными *гостями*, содержащих два остатка ароматических монокарбоновых кислот

В развитие этого направления в последнее десятилетие особое внимание было обращено на амфифильные производные циклодекстринов с гидрофобными фрагментами (обычно это алкильные или ацетильные остатки, ковалентно-привязанные к циклодекстриновому каркасу) с целью поиска новых фармакологических возможностей циклодекстринов как *эксципиентов* лекарственных соединений. Такие наноразмерные производные циклодекстринов<sup>6</sup> показывают хорошую биоадгезию в отношении слизистой оболочки пищеварительного тракта, поэтому значительная часть введенного лекарства

<sup>6</sup> Отметим, что в фармакологии оптимальные «наноразмерные» значения находятся в области 1–100 нм [176]. Например, *Доксорубицин*, хорошо известное противоопухолевое соединение, которое в свободном виде проявляет высокую токсичность как для больных, так и здоровых клеток, в наноразмерной форме легко проникает гематоэнцефалический барьер и вылечивает во многих случаях опухоль мозга [177].

должна сорбироваться в верхней части пищеварительного тракта, ускоряя тем самым наступление желательного фармакологического эффекта [178, 179, 180, 181, 182, 183, 184]. Более того, использование наноразмерных циклодекстриновых комплексов позволяет повысить биодоступность липофильных лекарств при внутривенном или оральном применении вместе с повышенной растворимостью и абсорбцией лекарства. Даже при высоких дозах, эффект таких комплексов на почки обратимый и подобен традиционным лекарствам. Очевидно, что повышенная эффективность, благодаря лучшей растворимости и биодоступности, должна приводить к уменьшению терапевтической дозы и, следовательно, к уменьшению общей токсичности лекарства [185].

В связи со сказанным, мы рассмотрели возможность образования комплексов включения димерного производного циклодекстрина **64** (*хозяин*) (рисунок 2.15) с рядом лекарственных соединений (*гость*): *n*-гидроксиацетанилид **6** (лекарственное соединение препарата *Парацетамол*), 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота **24** (лекарственное соединение препарата *Ибупрофен*), 2-ацетилоксибензойная кислота **60** (лекарственное соединение препарата *Аспирин*), 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавоон **61** (*Таксифолин*),  $\gamma$ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновая кислота **62** (лекарственное соединение препарата *Аскорбиновая кислота*) и (10R,13R)-10,13-диметил-17-(6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол **63** (*Холестерин*) (рисунок 2.16).



Tos = *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>-

Рисунок 2.15 – Синтез димерного производного  $\beta$ -циклодекстрина соединения **64**

Таблица 2.8 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединения **64**

Номер соединения	Линкер	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub>
<b>64</b>	<b>43</b>	40	348–350	*0.45 **0.10

\* элюент: этилацетат-пропанол-2-вода, 7:7:5

\*\* элюент: ацетонитрил-вода, 1:1

Для этого к раствору соединения **64** (0.0188 ммоль/л) в D<sub>2</sub>O мы прибавили 2 мольных эквивалента соединений **6**, **24**, **60–63**, перемешивали при 20 °С 1 час и анализировали спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Следует отметить, что во всех случаях были получены водорастворимые комплексы **65–70** (рисунок 2.17), в то время как без включения в циклодекстриновую полость такие *гости* как **6**, **24** и **60** практически нерастворимы в воде в этих концентрациях. При этом сделано одно исключение: из-за исключительно низкой растворимости в воде *Холестерина* **63** его включение проводилось в растворе DMSO-*d*<sub>6</sub>.

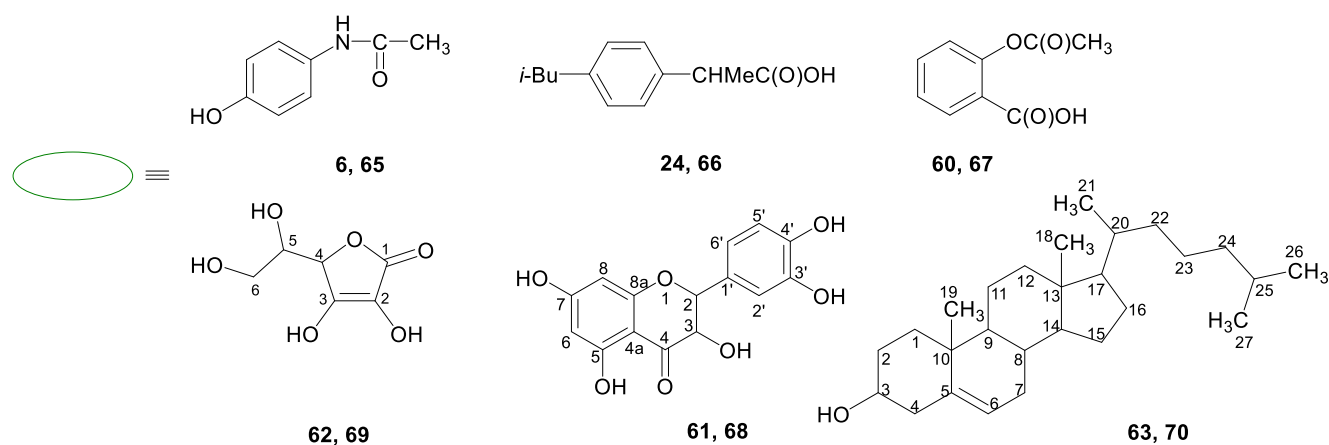


Рисунок 2.16 – Структуры *гостей* **6**, **24**, **60–63**

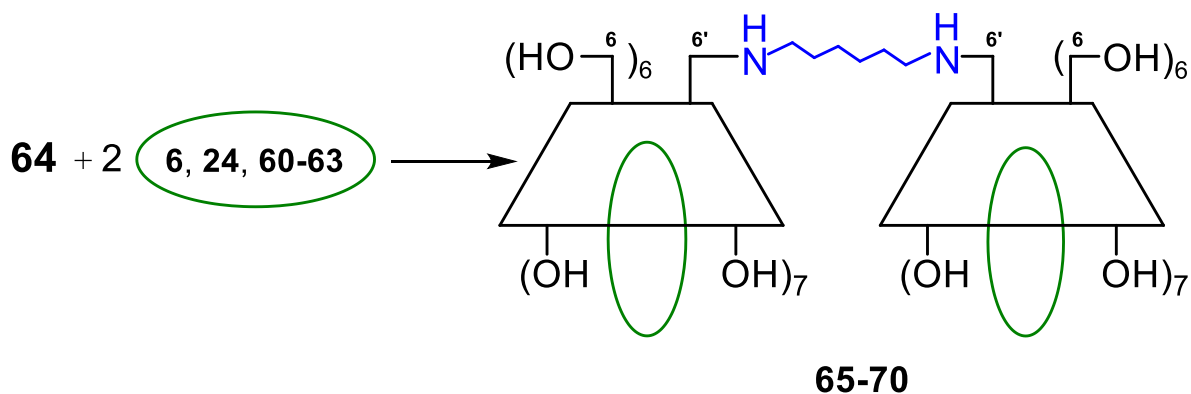


Рисунок 2.17 – Комплексы включения **65–70** с *гостями* **6, 24, 60–63**

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  растворов в  $\text{D}_2\text{O}$  комплексов **65–70** мы наблюдали сильнополюсные сдвиги сигналов циклодекстриновых протонов  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$  со средними значениями  $\Delta\delta$  0.06 (**6**), 0.04 (**24**), 0.06 (**60**), 0.05 (**61**), 0.02 (**62**) и 0.02 (**63**) м.д. по сравнению с теми же сигналами соединения **64**, зарегистрированных при тех же концентрациях и температуре, что является доказательством образования относительно стабильных (в масштабах времени ЯМР) комплексов включения типа *гость-хозяин*. Известно, что когда молекула-гость включается в циклодекстриновую гидрофобную полость, то наблюдаются существенные сдвиги сигналов протонов  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , т.к. именно эти протоны ориентированы внутрь циклодекстриновой полости [186, 187, 188, 189, 190] (рисунок 2.18).

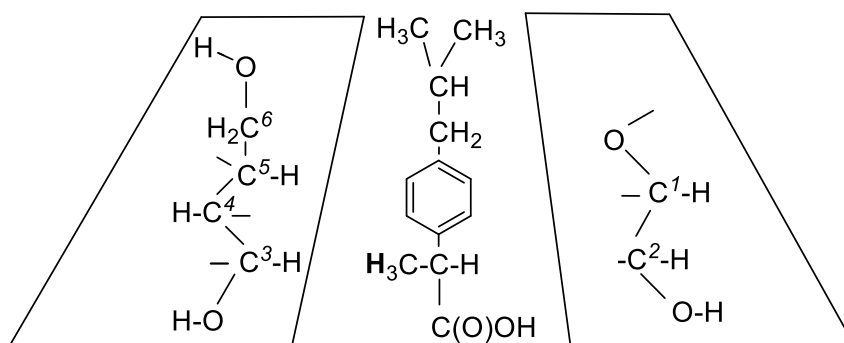


Рисунок 2.18 – Общий вид структуры комплекса включения соединения **24** в циклодекстриновую полость.

Дополнительное подтверждение образования комплексов соединений включения типа **65–70** получено при анализе двумерных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  ROESY,

где наблюдались протон-протон взаимодействия «через пространство» (NOE кросс-пики):  $\text{H}_3\text{CCH}$  соединения **24** и  $\text{C}^3\text{H}$  циклодекстрина (рисунок 2.19);  $\text{CH}_3$  соединения **60** и  $\text{C}^3\text{H}$  циклодекстрина;  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  соединения **61** и  $\text{C}^5\text{H}$  циклодекстрина;  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$  соединения **62** и  $\text{C}^5\text{H}$  циклодекстрина;  $\text{CH}_3$  соединения **6** и  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$  циклодекстрина;  $\text{H}^6$  соединения **63** и  $\text{C}^5\text{H}$  циклодекстрина.

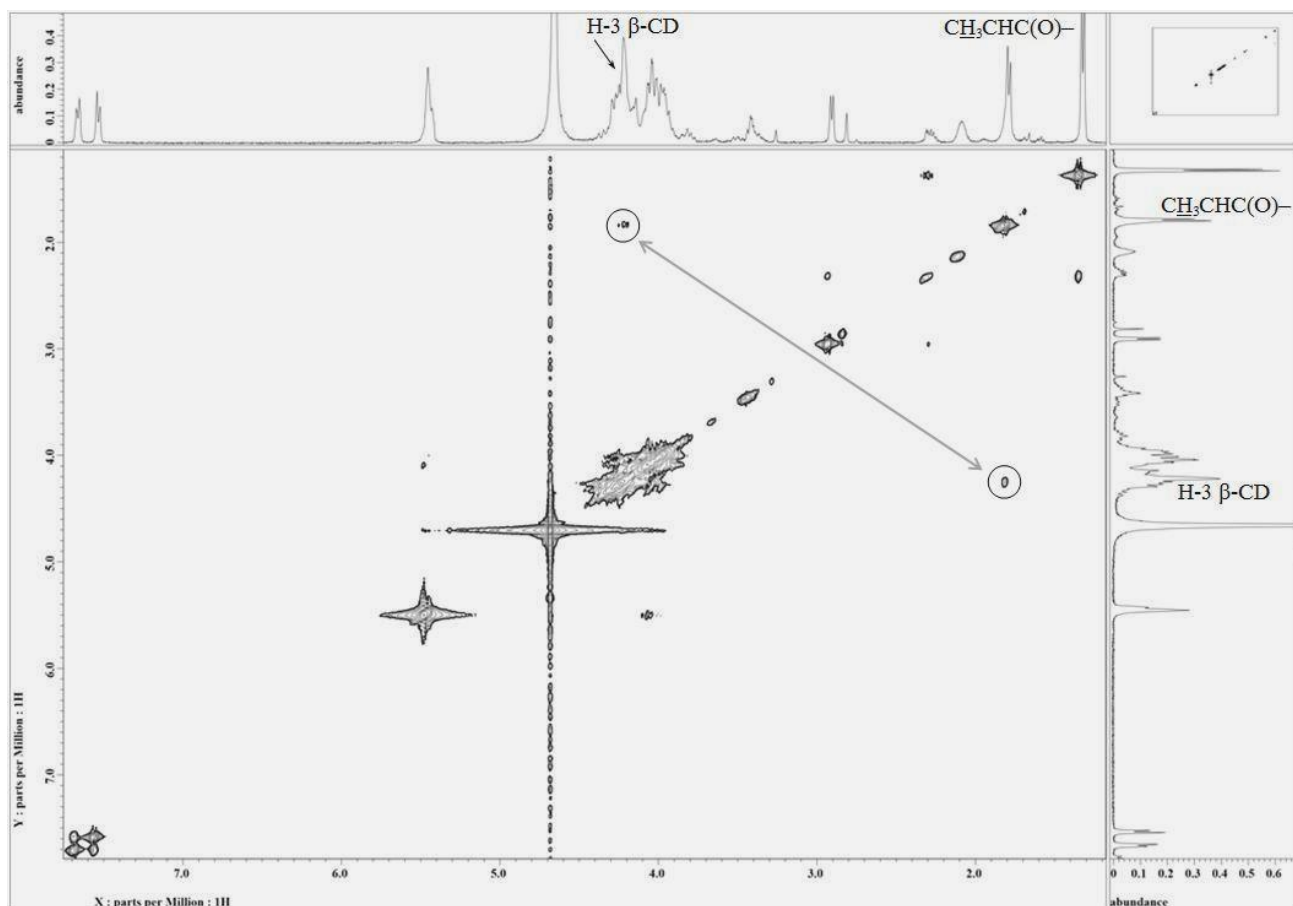


Рисунок 2.19 – Спектр ЯМР ROESY комплекса включения производного **66** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

В случае ацетилсалициловой кислоты **60** по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  образование комплекса сопровождалось гидролизом ацетильной группы, как это отмечалось и в литературе [191], что проявлялось появлением в реакционной массе сигналов уксусной (синглет  $\text{CH}_3$  протонов при  $\delta$  2.40 м.д.) и салициловой (мультиплет ароматических протонов в области  $\delta$  7.30 – 8.17 м.д.) кислот.

Проведенное исследование открывает возможности приготовления димерных циклодекстриновых комплексов с фармацевтически важными

соединениями, что может быть полезным для биомедицинских исследований во многих направлениях.

\*\*\*

С учетом этих данных, совместно с лабораторией Института химии растворов РАН им. Г.А. Крестова (д.х.н. Терехова И.В. г. Иваново) было изучено сравнительное комплексообразование мономерного (нативного)  $\beta$ -циклодекстрина **1**, димерного (соединение **47**) и полимерного циклодекстринов с известным противоопухолевым препаратом *Метотрексат* (рисунок 2.20) [116].

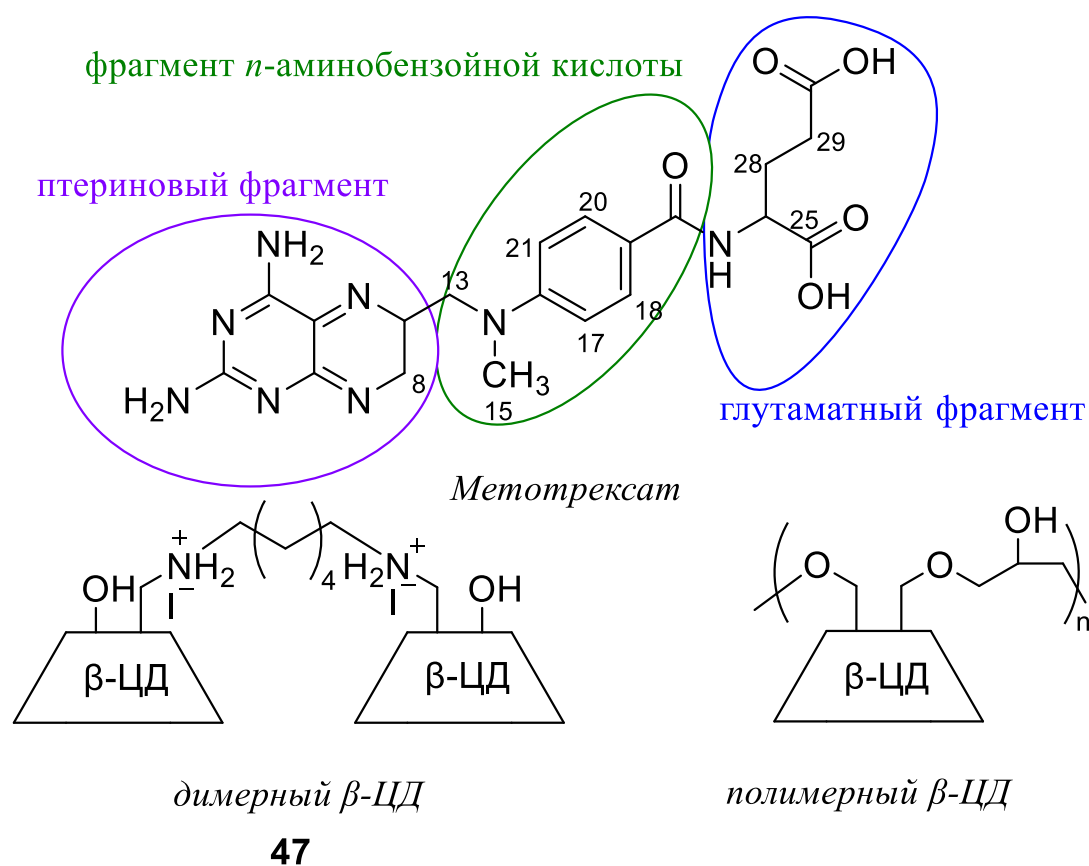


Рисунок 2.20 – *Метотрексат*, димерный **47** и полимерный  $\beta$ -циклодекстрины

Ранее было известно, что присутствие  $\beta$ -циклодекстрина оказывает синергетический эффект на повышенную растворимость метотрексата, как и природа заместителей на циклодекстрине. В частности, присутствие алкильных заместителей на вторичных гидроксильных группах циклодекстрина стерически затрудняет взаимодействие *гость-хозяин*, тогда как метильные группы в положениях 6 циклодекстринового фрагмента, наоборот, способствуют комплексообразованию с метотрексатом [192]. Кроме этого, было найдено, что



комплекс метотрексата с  $\beta$ -циклодекстрином проявляет более лучшую биодоступность и обнаружил более высокую противоопухолевую эффективность, чем свободный метотрексат [193].

Комплексообразование циклодекстринов с метотрексатом было изучено методом фазовой растворимости, ЯМР спектроскопией<sup>7</sup> и капиллярного электрофореза. Растворимость метотрексата была измерена в буферном растворе (рН 1.2), содержащем различное количество  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов, димерного циклодекстрина **47** и полимерного  $\beta$ -циклодекстрина. Кислотная среда была выбрана из практических соображений для подобия желудочной среды. Среди исследованных циклодекстриновых производных найдено, что димерный  $\beta$ -циклодекстрин **47** проявил наивысшую солюбилизующую емкость в ряду: димерный  $\beta$ -циклодекстрин **47** >  $\beta$ -циклодекстрин **1** >> полимерный  $\beta$ -циклодекстрин >  $\gamma$ -циклодекстрин >  $\alpha$ -циклодекстрин. Стехиометрические составы комплексов включения были определены спектрофотометрически методом Job, как 1:1. Анализ констант комплексообразования показал, что размер полости играет важную роль в связывании циклодекстринов с метотрексатом. В частности, стабильность метотрексатовых комплексов с  $\alpha$ -циклодекстрином и  $\gamma$ -циклодекстрином намного ниже, чем с  $\beta$ -циклодекстрином, что возможно, связано с тем, что молекула  $\beta$ -циклодекстрина, состоящая из семи глюкозидных единиц, геометрически более подходит для включения молекулы метотрексата. При этом найдено, что димерный  $\beta$ -циклодекстрин **47** образует более прочные комплексы с метотрексатом, чем мономерный  $\beta$ -циклодекстрин.

Для более полного изучения связывания метотрексата с циклодекстринами были проведены исследования ЯМР  $^1\text{H}$  растворов метотрексата в  $\text{D}_2\text{O}$  при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в присутствии различных количеств циклодекстринов (ЯМР-титрование). Комплексообразование приводит к смещению химических сдвигов протонов метотрексата ( $\Delta\text{H}\delta$ ) и константы стабильности были рассчитаны из концентрационных зависимостей для  $\Delta\delta$ . При этом были обнаружены хорошие

---

<sup>7</sup> Мы принимали участие в синтезе димерного производного **47** и в проведении ЯМР-исследований.

соответствия между значениями констант, полученными по методу ЯМР  $^1\text{H}$ , методу фазовой растворимости и капиллярного электрофореза [116].

Сравнительный анализ показал существенную разницу в связывании метотрексата с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами. Следует отметить, что молекула метотрексата состоит из трех важных фрагментов: птеринового (pterin) цикла, *n*-аминобензойной кислоты и глутаматного остатка (рисунок 2.20). При образовании комплекса с  $\alpha$ -циклодекстрином наибольшие значения  $\Delta\text{H}\delta$  наблюдались  $\text{H}^{15}$ ,  $\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{20}$ ,  $\text{H}^{25}$  и  $\text{H}^{28}$  протонов метотрексата, т.е. в полость  $\alpha$ -циклодекстрина включались фрагменты *n*-аминобензойной кислоты и глутамата. Можно предположить, что птериновый цикл находится снаружи полости  $\alpha$ -циклодекстрина. При связывании с  $\beta$ -циклодекстрином более существенные химические сдвиги были найдены для  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{15}$ ,  $\text{H}^{17}$  и  $\text{H}^{21}$  протонов, что предполагает, что метотрексат глубоко включен в полость  $\beta$ -циклодекстрина. Эти данные, в сочетании с молекулярным моделированием [116], говорят о том, что центральное бензольное кольцо включено в гидрофобную циклодекстриновую полость, глутаматный остаток<sup>8</sup> находится вверху узкого края (обода) циклодекстрина. Аналогичным образом метотрексат комплексуется и с  $\gamma$ -циклодекстрином.

Представляло интерес сравнить форму связывания метотрексата с нативным, димерным и полимерным  $\beta$ -циклодекстринами. Значения  $\Delta\text{H}\delta$  нативного и полимерного  $\beta$ -циклодекстринов очень близки, что говорит о сходных типов связывания, тогда как типы связывания с нативным и димерным  $\beta$ -циклодекстринами разные. Таким образом, локализация метотрексата в макроциклической полости является более предпочтительной. Разница между видами связывания нативного и димерного  $\beta$ -циклодекстринов достаточно очевидна, вопреки тому факту, что сигналы некоторых протонов метотрексата ( $\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{15}$ ,  $\text{H}^{25}$ ,  $\text{H}^{28}$  и  $\text{H}^{29}$ ) перекрываются с сигналами от протонов димерного  $\beta$ -циклодекстрина. Так, в случае комплексообразования метотрексата с  $\beta$ -циклодекстрином **1** и димерным  $\beta$ -циклодекстрином **47** изменения химических

---

<sup>8</sup> В данном случае глутаматный фрагмент может выполнять роль биохимического рецептора.

сдвигов  $H^8$  протонов, принадлежащих птериновому циклу более четко выражены и имеют приблизительно одинаковые значения. Это означает, что в обоих рассматриваемых случаях птериновый фрагмент метотрексата принимает участие в комплексообразовании. Наибольшая разница в значениях  $\Delta_{H\delta}$  наблюдалась для протонов бензольного кольца. В частности, сигналы протонов  $H^{18}$  и  $H^{20}$  сильнее сдвигались в присутствии димерного  $\beta$ -циклодекстрина **47**, тогда как в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина практически не сдвигались. Наиболее вероятно, это вызвано участием карбоксильных групп метотрексата, которые находятся рядом с протонами  $H^{18}$  и  $H^{20}$  в случае связывания с димерным  $\beta$ -циклодекстрином **47**. Димер  $\beta$ -циклодекстрина **47** имеет положительно заряженный диаминный спейсер, соединяющий мономеры. Следовательно, имеет место электростатическое взаимодействие между отрицательно заряженными карбоксильными группами метотрексата и диаминным спейсером димерного  $\beta$ -циклодекстрина, что и приводит к повышенной стабильности такого комплекса включения.

В итоге было найдено, что метотрексат глубоко проникает в полость димерного  $\beta$ -циклодекстрина **47**. Птериновый фрагмент и остаток *n*-аминобензойной кислоты молекулы метотрексата локализуются внутри циклодекстриновой полости, тогда как глутаминовый фрагмент снаружи. Таким образом, было продемонстрировано, что димерный  $\beta$ -циклодекстрин действует как бидентатный лиганд, захватывая две молекулы метотрексата. При этом важно, что константа стабильности полученного комплекса 1:2 с димерным  $\beta$ -циклодекстрином **47** намного выше, чем с нативным  $\beta$ -циклодекстрином **1**. Это может быть вызвано как *кооперативным* эффектом, так и взаимодействием карбоксильных групп метотрексата с диаминным спейсером, соединяющим мономеры [116].

#### **2.4 Особенности образования соединений включения с различными производными $\beta$ -циклодекстрина**

Ряд современных лекарственных препаратов включает два лекарственных соединения, например, *Ибупрофен* **24** и *Парацетамол* **6** в соотношении 2:1

(препарат «НЕКСТ»), что приводит к более эффективному и разнообразному фармакологическому действию. Нами рассмотрена такая возможность образования соединений включения *гость-хозяин* с производными  $\beta$ -циклодекстрина **72** и **73**, конъюгированным (ковалентносвязанным) сложной эфирной связью с остатками 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24** (соединение **72**) и никотиновой кислоты **71** (соединение **73**) с бензойной кислотой **57** [173].

Образование соединений включения проводили по стандартной методике. К водному раствору *хозяина* (монопроизводного  $\beta$ -циклодекстрина **72** или **73**) прибавляли эквивалентное количество бензойной кислоты **57**. Полученный раствор нагревали при 70 °С в течение 4 часов и оставляли на сутки при 20 °С. Состав и соотношение твердого продукта реакции **74** определяли методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (см. экспериментальную часть).

Оказалось, что при обработке бензойной кислотой **57** соединений **72** и **73** в воде происходит полный гидролиз сложных эфиров соединений **72** и **73** с образованием соединения включения  $\beta$ -циклодекстрина **1** с бензойной кислотой **57** состава 1:1 (комплекс **74**) (рисунок 2.21).

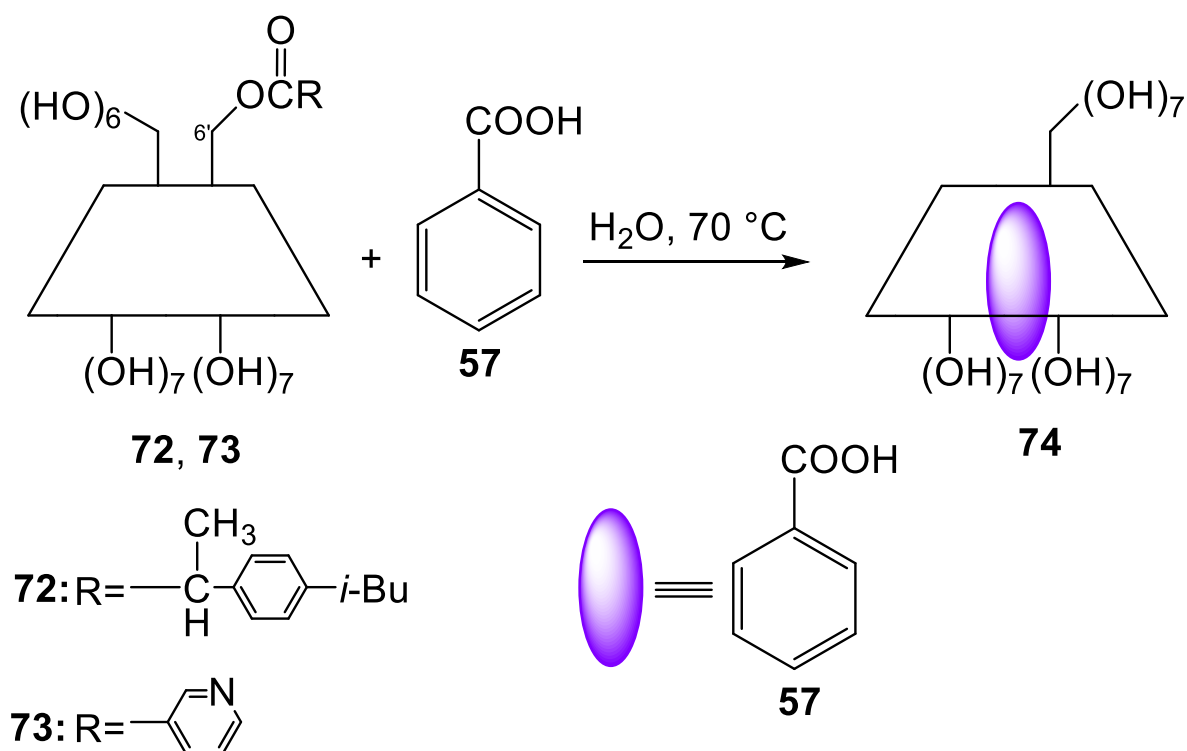


Рисунок 2.21 – Соединение включения **74**  $\beta$ -циклодекстрина **1** с бензойной кислотой **57**

Гидролиз соединений **72** и **73** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  слабых сигналов атомов углерода  $\text{C}^6$  при 65.3 м.д. [148, 153]. Важно, что отдельным экспериментом было показано, что в аналогичных условиях гидролиз в отсутствие *гостя* **57** не происходит. Следовательно, гидролиз сложных эфиров производного  $\beta$ -циклодекстрина **72** и **73** протекает в результате предварительного включения соответствующего *гостя* в полость циклодекстрина [173].

Таблица 2.9 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединения **74**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : <i>гость</i> )	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	$R_f^*$
<b>74</b>	<b>57</b>	1:1	59	281–284	0.62

\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

\*\*\*

С учетом этих данных, нами рассмотрено поведение в аналогичных условиях более прочных соединений – простых эфиров. Монобутил- **7** и моногексил- **8** производные  $\beta$ -циклодекстрина [153] в воде при 70 °С обрабатывались ароматическими кислотами **24**, **57**, **60** и валериановой кислотой **75** (рисунок 2.22). Несмотря на то, что простая эфирная связь в соединениях **7** и **8** намного прочнее, чем сложноэфирная связь в выше рассмотренных соединениях **72** и **73**, мы также наблюдали, полный гидролиз простых эфиров с образованием соединения включения **74** и подобных соединений включения **76–78** с *гостями* **24**, **60** и **75**, соответственно (рисунок 2.22) [173].

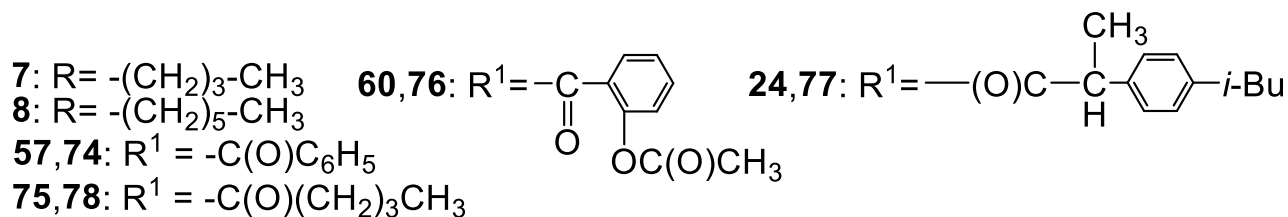
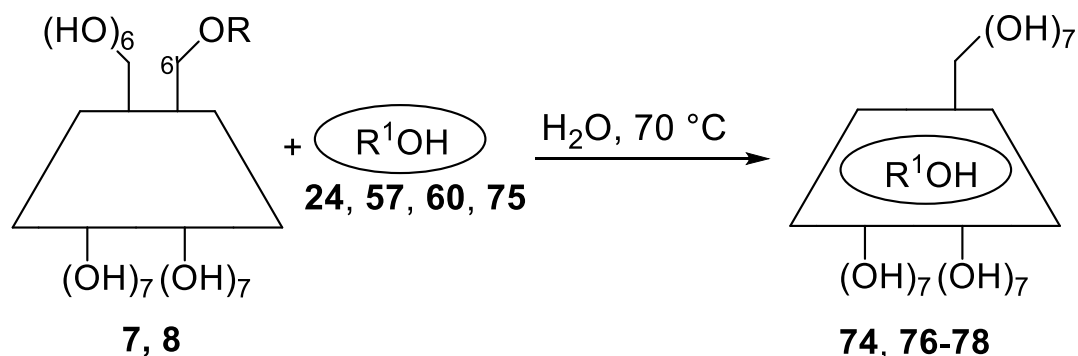


Рисунок 2.22 – Соединения включения производных  $\beta$ -циклодекстрина **7** и **8** с гостями **24, 57, 60** и **75**

Таблица 2.10 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **76–78**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : гость)	Выход, %	Температура плавления (с разложением), $^\circ C$	$R_f^*$
<b>76</b>	<b>60</b>	1:1	16	239–242	0.71
<b>77</b>	<b>24</b>	1:1	51	251–254	0.69
<b>78</b>	<b>75</b>	1:1	19	263–266	0.59

\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

При обработке соединения **7** и **8** никотиновой кислотой **71** наблюдалось образование соединения включения **79** с соотношением *гость:хозяин* = 1:2 (рисунок 2.23)<sup>9</sup>. Гидролиз простых эфиров **7** и **8** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР  $^{13}C$  слабых сигналов углеродов  $C^6$  при 66.5 м.д.

<sup>9</sup> Ранее в нашей лаборатории уже получили и охарактеризовали комплексы включения **74, 77** и **80** незамещенного циклодекстрина **1** с бензойной кислотой **57**, с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой **24** и с никотиновой кислотой **71** (с таким же соотношением, 1:2), но получены они были путем прямого взаимодействия  $\beta$ -циклодекстрина **1** с соответствующим *гостем* [194].

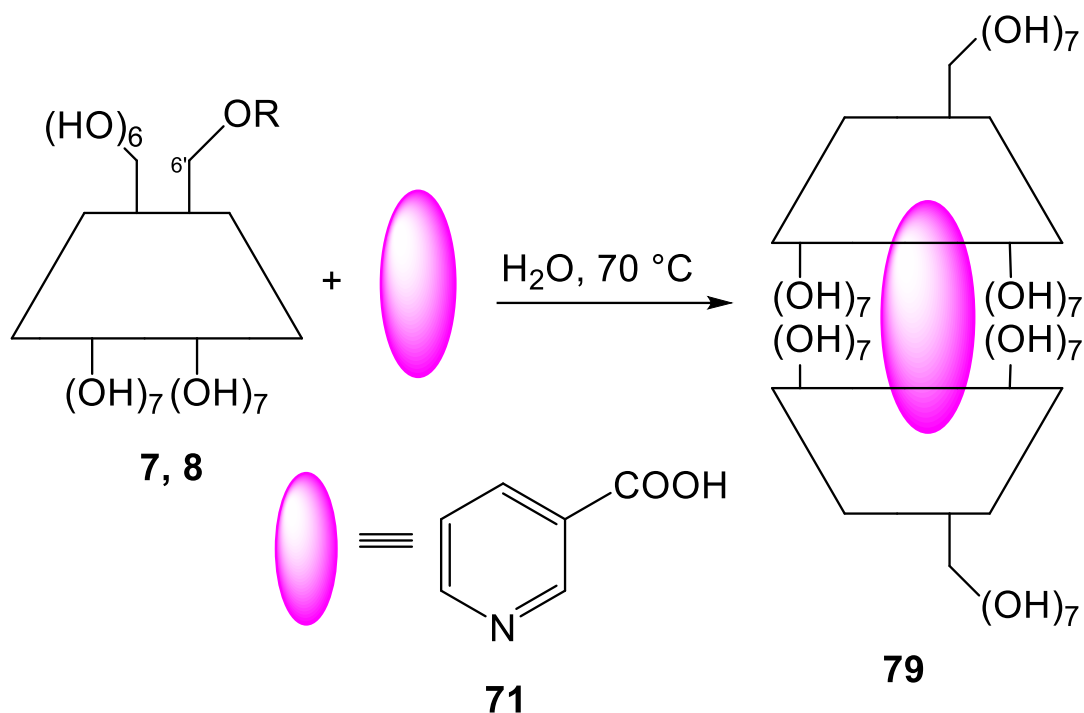


Рисунок 2.23 – Соединения включения **7** и **8**  
с никотиновой кислотой **71**

Отдельным экспериментом мы показали, что в аналогичных условиях (в воде при 70 °С) гидролиз простых эфиров без участия *гостей* **24**, **57**, **60**, **71** и **75** не происходит. Следовательно, гидролиз простой эфирной связи в производных  $\beta$ -циклодекстрина **7** и **8** также происходит в результате предварительного включения соответствующего *гостя* в полость циклодекстрина.

Таблица 2.11 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединения **79**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : <i>гость</i> )	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	$R_f^*$
<b>79</b>	<b>71</b>	2:1	52	273–275	0.69

\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

В этой связи в литературе также отмечено, что реакционная способность соединения, включенного в полость циклодекстрина, может изменяться самым удивительным образом. Так, например, оказалось, что  $\delta$ -валеролактон, который в

нейтральных условиях практически не полимеризуется, в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина легко полимеризуется (рисунок 2.24) [195]:

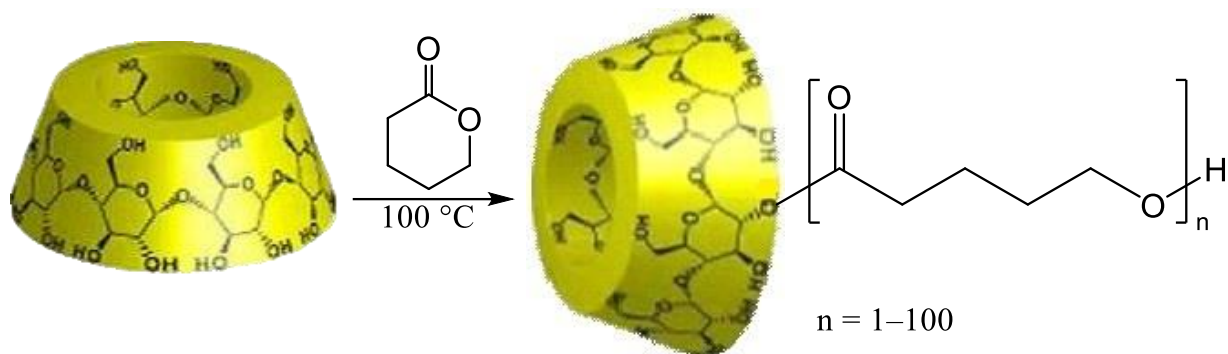


Рисунок 2.24 – Полимеризация  $\delta$ -валеролактона

Позже было доказано, что это происходит именно благодаря предварительному включению  $\delta$ -валеролактона в циклодекстриновую полость [196] (рисунок 2.25):

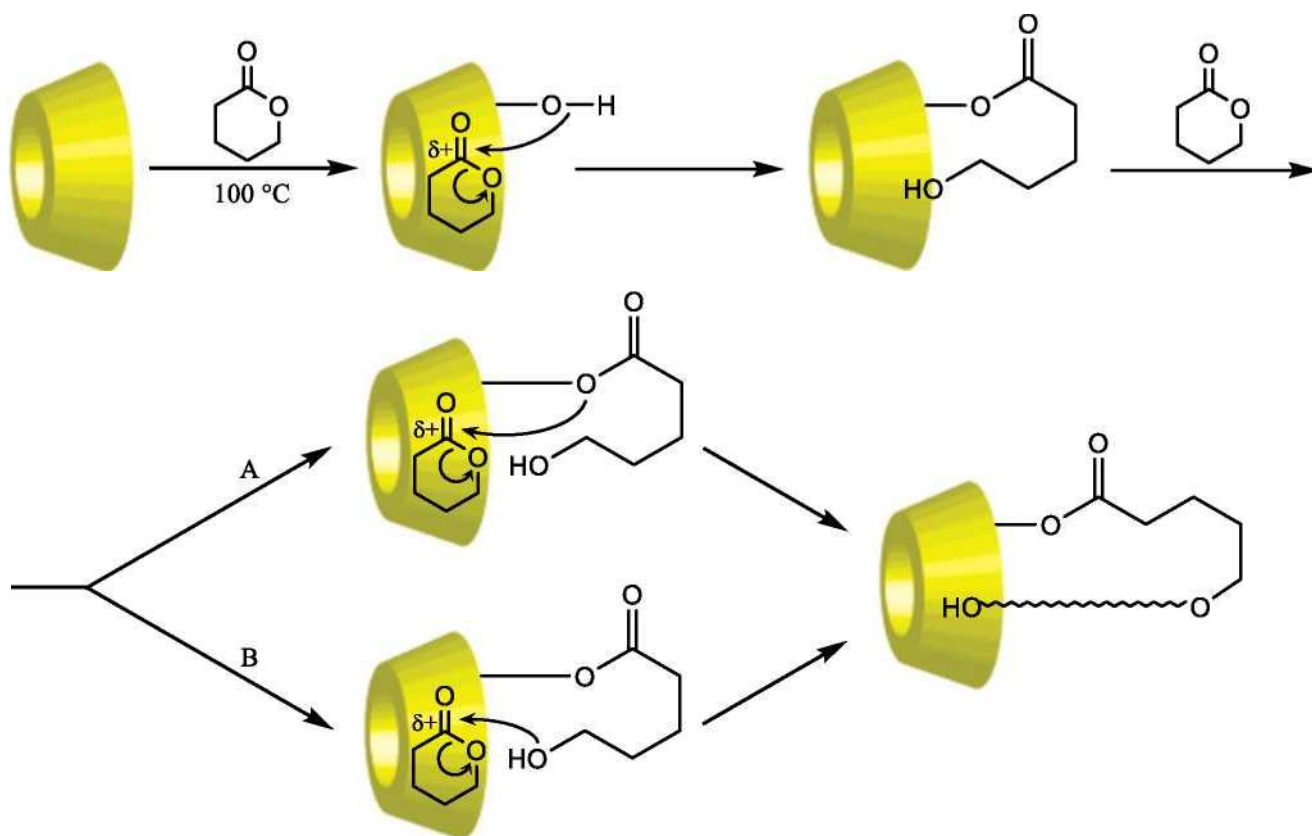


Рисунок 2.25 – Механизм включения  $\delta$ -валеролактона в циклодекстриновую полость и его полимеризация

Таким образом, нами обнаружено, что при получении соединений включения монозамещенных  $\beta$ -циклодекстринов с алифатической и ароматическими





**82–87** анализировали с помощью ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Положения протонов ОН-групп были идентифицированы по их значительному сдвигу (на 0.3–0.8 м.д.) при повышенной температуре (80 °С). Правильность распределения сигналов всех полученных соединений была дополнительно подтверждена анализом двумерных ЯМР-спектров гомо- (НОМОСОР  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ ) и гетероядерных (НЕТСОР  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ ) корреляций [173].

Оказалось, что димерные производные **18** и **19**, также как и мономерные простые эфиры **7** и **8**, легко подвергаются гидролизу по мостиковой эфирной связи с образованием соединений включения **74**, **77**, **78**, состоящих из нативного  $\beta$ -циклодекстрина **1** и соответствующих *гостей* **57**, **24** и **75** (рисунок 2.27).

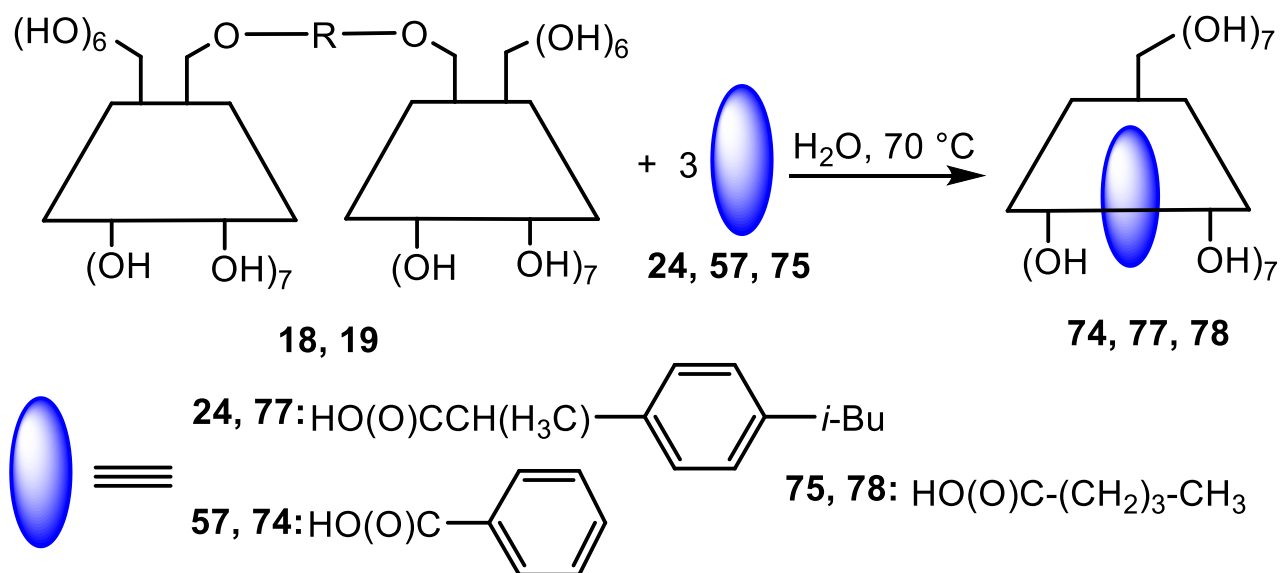


Рисунок 2.27 – Гидролиз димерных производных **18** и **19** и соединения включения **74**, **77**, **78**

Гидролиз соединений **18** и **19** с простой эфирной связью был подтвержден исчезновением в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  слабых сигналов при  $\delta$  65.7 м.д. атомов углерода  $\text{C}^6$ . Как и ранее, специальным экспериментом мы показали, что в тех же условиях гидролиз этой эфирной связи без *гостей* **24**, **57**, **75** не происходит. Следовательно, так же, как у мономерных производных циклодекстринов **7** и **8**

[153], гидролиз эфиров **18** и **19** происходит в результате предварительного включения соответствующего *гостя* в полость циклодекстрина. Таким образом, димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина, представляющие собой простые эфиры, оказались сходными с соответствующими мономерными производными в отношении гидролиза под действием *гостей* кислотного характера.

Таблица 2.12 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **74**, **77** и **78**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : <i>гость</i> )	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub> *
<b>74</b>	<b>57</b>	1:1	51	251–254	0.69
<b>77</b>	<b>24</b>	1:1	53	248–251	0.70
<b>78</b>	<b>75</b>	1:1	52	217–220	0.59

\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

Как упоминалось выше (раздел 2.3), на включение в гидрофобную полость  $\beta$ -циклодекстрина молекулы *гостя* в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сильнее всего реагируют протоны  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$  глюкозидных фрагментов циклодекстринового каркаса, так как именно они ориентированы внутрь циклодекстриновой полости. Сигналы других протонов  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$  и  $\text{C}^6\text{H}$  практически не изменяют своих положений в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений включения. Аналогичное смещение сигналов протонов положений  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$  мы наблюдали в спектрах соединения включения **74** (рисунок 2.28).

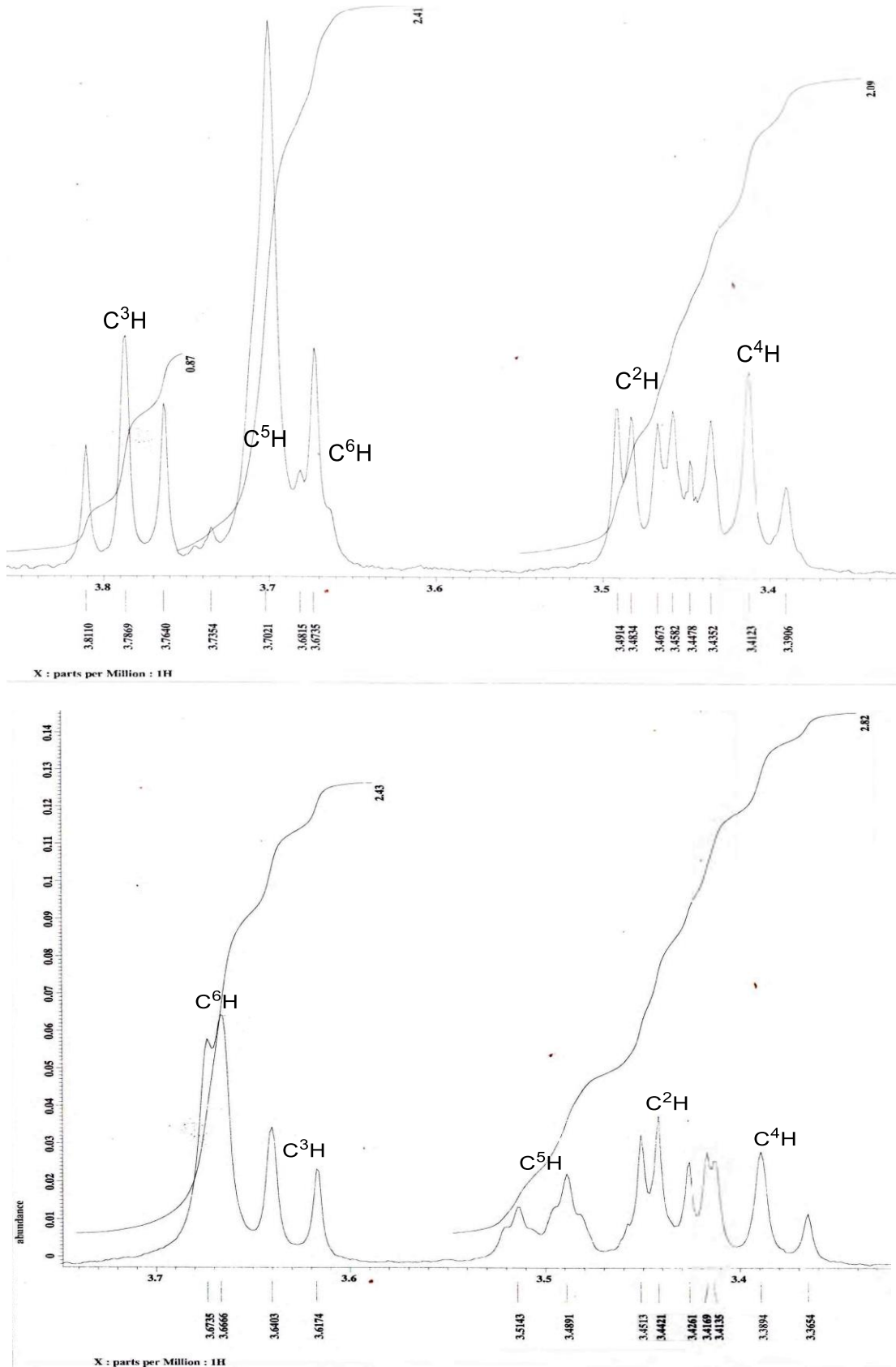


Рисунок 2.28 – Сигналы протонов  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$  циклодекстрина соединения **17** (см. верхний спектр) и смещение сигналов этих же протонов в комплексе с бензойной кислотой **57** (см. нижний спектр) в  $\text{D}_2\text{O}$

Как и следовало ожидать, димерные дикатионные производные **44**, **47** и **81** с более прочной мостиковой связью в аналогичных условиях не подвергались гидролизу и образовывали соединения включения, но, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$ , только с одной молекулой *гостей* **24** и **57** (рисунок 2.29) [173].

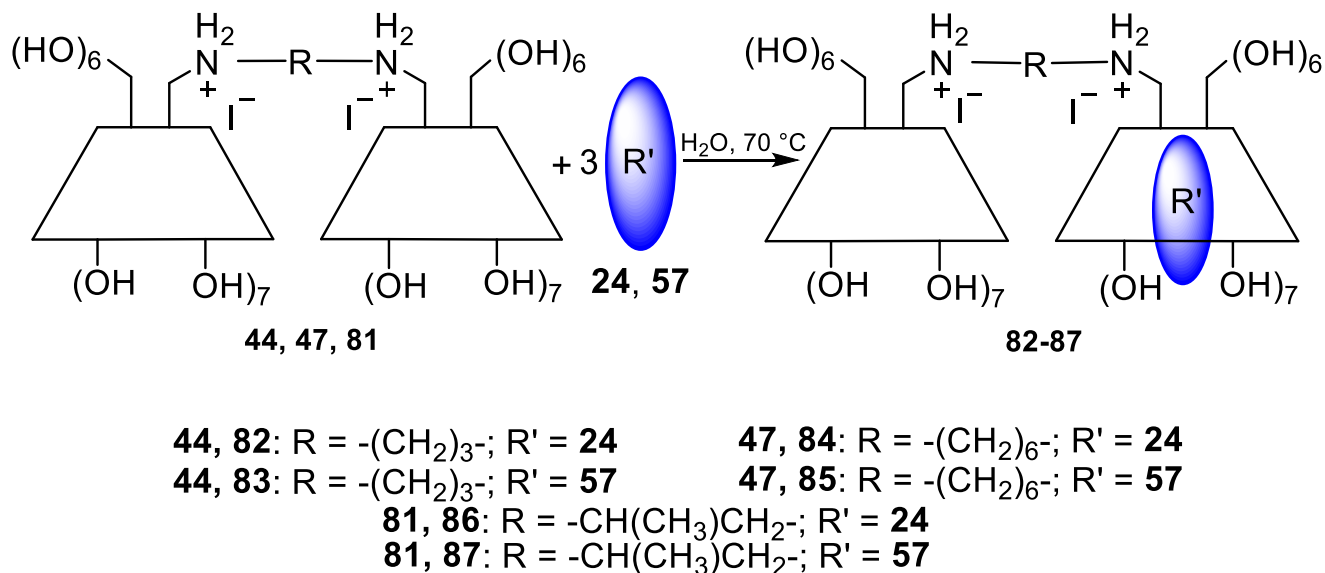


Рисунок 2.29 – Образование соединений включения **82–87** с участием *гостей* **24** и **57**.

Отсутствие гидролиза было подтверждено сохранением сигналов углерода  $\text{C}^6$  при  $\delta$  56.3 м.д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , тогда как мольное соотношение *гость-хозяин* составляло 1:1, что было определено на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Включение только одного, но не двух *гостей* димерным циклодекстрином, по-видимому, было вызвано необычным свойством димерного циклодекстрина. Известно, что в зависимости от жесткости (или гибкости), природы и длины мостика, они могут образовывать псевдоротаксаны путем самовключения одного или двух концов мостика в полость циклодекстрина благодаря обратимому вращению на  $180^\circ$  вокруг 1,4-гликозидной связи одного или двух глюкозидных фрагментов, которые несут мостиковый заместитель (рисунки 2.30 и 2.31).

Таблица 2.13 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **82–87**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : гость)	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °C	R <sub>f</sub> *
<b>82</b>	<b>24</b>	1:1	77	239–241	0.75
<b>83</b>	<b>57</b>	1:1	45	269–273	0.60
<b>84</b>	<b>24</b>	1:1	51	248–250	0.53
<b>85</b>	<b>57</b>	1:1	48	223–227	0.68
<b>86</b>	<b>24</b>	1:1	60	272–275	0.47
<b>87</b>	<b>57</b>	1:1	49	241–243	0.62

\* элюент: ацетонитрил-хлороформ, 1:1

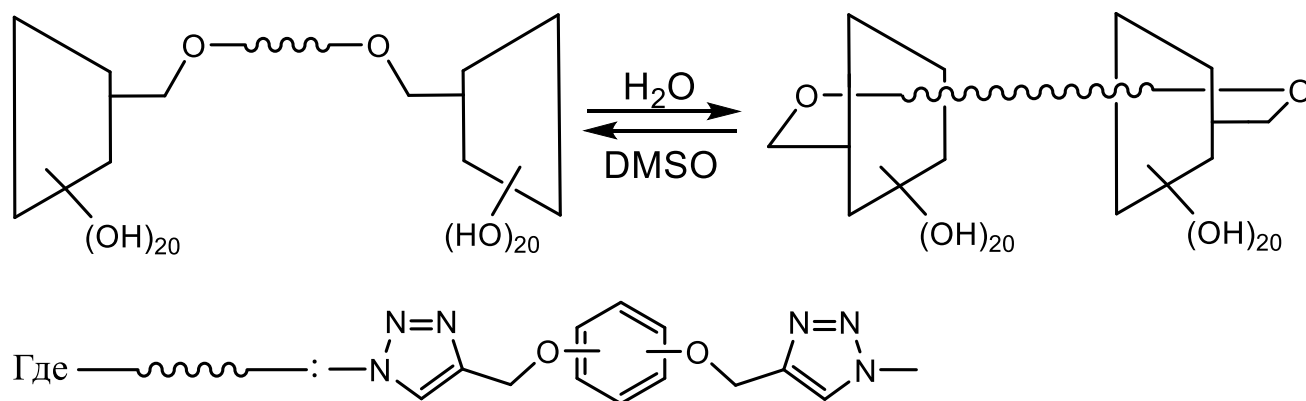


Рисунок 2.30 – Димерное производное «голова к хвосту»

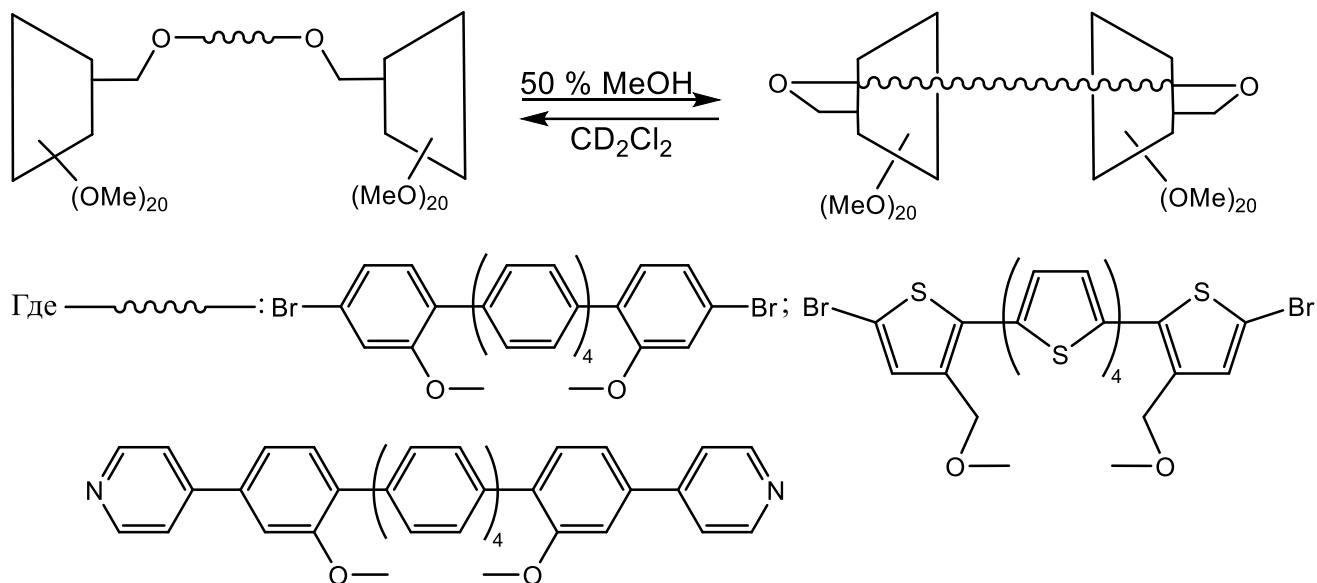


Рисунок 2.31 – Димерное производное «хвост к хвосту»

Этот переход зависит также от природы растворителя и приводит к образованию димеров с конфигурациями «голова к хвосту» или «хвост к хвосту» и является еще одним уникальным свойством производных циклодекстринов [197, 198, 199, 200].

Таким образом, димерные (олигомерные) производные циклодекстринов представляют собой перспективный класс соединений с большими возможностями практического применения в различных областях супрамолекулярной химии, биомиметической и фармацевтической химии, биохимических исследованиях и в ряде других междисциплинарных направлениях. Прогресс в развитии этих направлений во многом определяется нашими знаниями о возможностях синтеза таких структур и их способностей к образованию соединений включения. Можно надеяться, что изучение димерных (олигомерных) производных циклодекстринов стимулирует новые исследования в этой области.

## 2.5 Исследование цитотоксичности *in vitro* комплексов $\beta$ -циклодекстрина и его некоторых производных с противоопухолевым соединением *Даунорубицин*

*Даунорубицин* относится к антрациклиновым антибиотикам, которые нашли широкое применение для терапии опухолевых заболеваний различной этиологии [201]. К сожалению, применение антрациклинов приводит к ряду побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, мутагенность, иммунодепрессивность, а также приводит к возникновению лекарственной устойчивости [202]. Поэтому разработка новых способов применения *Даунорубицина*, как и применение его химически модифицированных производных, остается актуальным направлением развития современной медицинской химии (см., например, обзор [203]). В этом отношении известно, что *Даунорубицин* может образовывать в растворе комплексы с циклодекстринами [204] и подвергаться легкой и разнообразной химической модификации по доступной  $\text{NH}_2$ -группе [205]. В последние десятилетия особые физико-химические свойства и полостная структура циклодекстринов определили их высокую ценность как *эксципиентов* при создании лекарственных препаратов. Связывание лекарственных соединений обычно происходит за счет образования комплексов включения с циклодекстрином, реже за счет конъюгирования (ковалентного привязывания), что в итоге приводит к улучшению определенных свойств лекарств, например, таких как водорастворимость, стабильность и биодоступность. Отметим, что среди производных  $\beta$ -циклодекстринов их димерные производные привлекают особое внимание благодаря нескольким участкам для связывания различных соединений (мультивалентность), что часто приводит к т.н. *кооперативному* (не *аддитивному*) повышенному эффекту к включению разнообразных гостей. Это особенно проявляется, например, в случае «заряженных» димерных диаминокатионных производных циклодекстринов по отношению к прочному включению таких противоопухолевых соединений как *Метотрексат* [116] и *Доксорубицин* [206].



В настоящей работе нами получены индивидуальные комплексы включения *Даунорубицина* гидрохлорида **88** с  $\beta$ -циклодекстрином **1** составов 1:1 **89**, 2:1 **90** и конъюгат **91**.

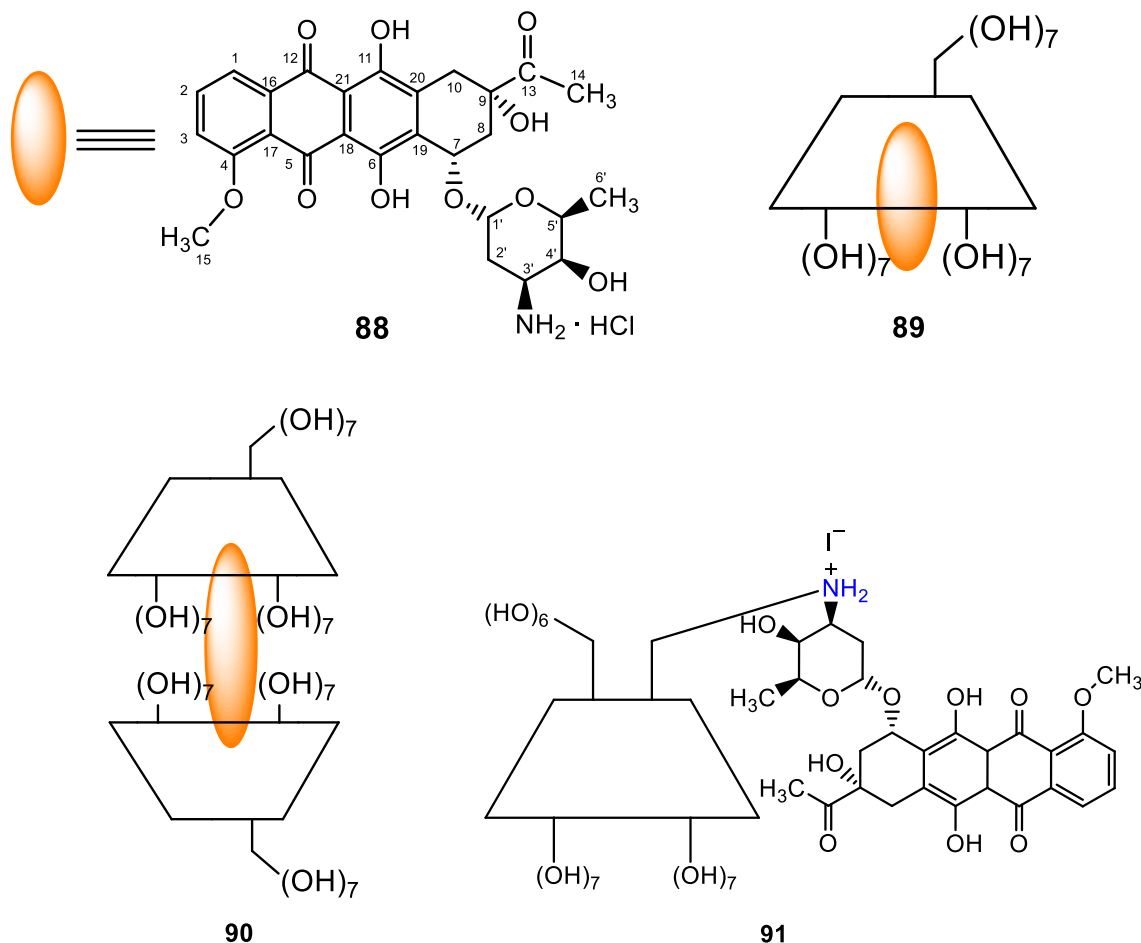


Рисунок 2.32 – *Даунорубицин* гидрохлорид **88**, комплексы включения **89** и **90** и конъюгат **91**

Таблица 2.14 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **89**, **90**

Номер соединения	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : гость)	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub> *
<b>89</b>	<b>88</b>	1:1	82	195–199	0.57
<b>90</b>	<b>88</b>	2:1	80	198–202	0.57

\* элюент: *n*-бутанол-этанол-25% аммиак-пиридин, 4:1:3:2

Таблица 2.15 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединения **91**

Номер соединения	Даунорубицин в виде основания	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °С	R <sub>f</sub> *
<b>91</b>	<b>89</b>	48	250–253	0.65

\* элюент: *n*-бутанол-этанол-25% аммиак-пиридин, 4:1:3:2

Кроме этого, получены комплексы включения с гидрохлоридом *Даунорубицина* **88** димерных диаминкатионных производных β-циклодекстрина **45** и **47**, соединенных линкерами разной длины, различных составов **92** и **93**.

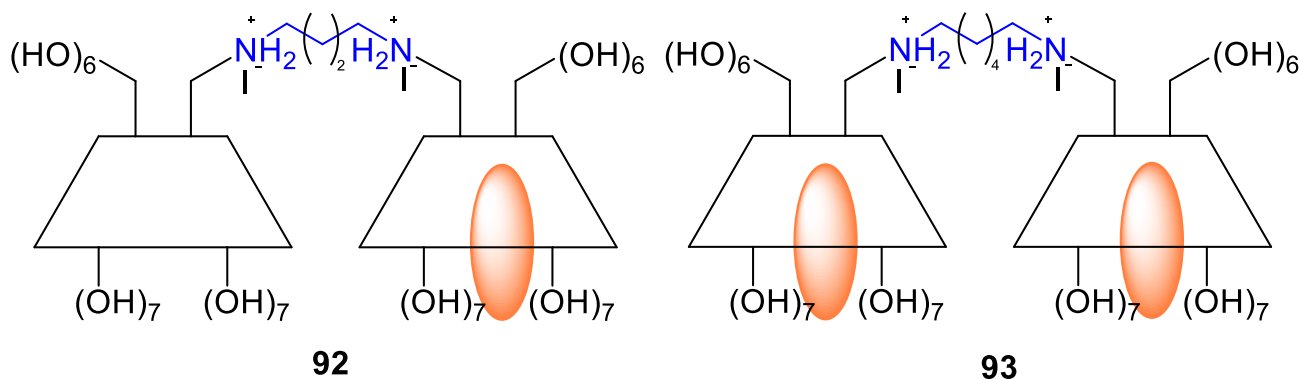


Рисунок 2.33 – Комплексы включения **92** и **93** на основе диаминных дикатионных производных β-циклодекстрина **45** и **47** с гидрохлоридом *Даунорубицина* **88**

Соединения включения **89**, **90**, **92** и **93** получены по общей методике, описанной нами в работе [194], путем совместного нагревания β-циклодекстрина **1** или его димерных производных **45** и **47** с соответствующим мольным эквивалентом гидрохлорида *Даунорубицина* **88** в водном растворе, охлаждении, промывкой ацетоном выпавшего осадка и последующей сушкой в вакууме. Конъюгат **91**, представляющий собой катионное производное, получен взаимодействием моно-6-иод-6-дезоксид-β-циклодекстрина **22** с *Даунорубицином* в виде основания **94** в растворе ДМФА. Строение и состав полученных комплексов и конъюгата

подтверждены данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии MALDI-TOF, ТСХ и элементным анализом (см. экспериментальную часть).

Таблица 2.16 – Выход, температура плавления (с разложением) и хроматографическая подвижность соединений **92**, **93**

Номер соединения	Номер димерного дикатионного производного $\beta$ -ЦД	Номер гостя	Тип комплекса (ЦД : <i>гость</i> )	Выход, %	Температура плавления (с разложением), °C	R <sub>f</sub> *
<b>92</b>	<b>45</b>	<b>88</b>	2:1	61	203–205	0.65
<b>93</b>	<b>47</b>	<b>88</b>	2:2	20	205–207	0.83

\* элюент: *n*-бутанол-этанол-25% аммиак-пиридин, 4:1:3:2

В заключение работы проведен первичный скриннинг (МТТ-тест) соединений включения **89**, **90**, **92**, **93** и катионного конъюгата **91** с *Даунорубицином* на линиях ряда раковых клеток: А549 (карцинома легкого), НСТ116 (карцинома кишечника), НЕК293 (клетки эмбрионального почечного эпителия) и HeLa (рак шейки матки). Исследования противоопухолевой активности соединений проведены с.н.с., к.б.н. Л.В. Аникиной в Лаборатории природных соединений ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН (г. Черноголовка).

Таблица 2.17 – Цитотоксичность соединений включения **89**, **90**, **92**, **93** и конъюгата **91** с *Даунорубицином*.

Соединение	IC50 (мкМ)			
	A549 (карцинома легкого)	HCT116 (карцинома кишечника)	HEK293 (клетки эмбрионального почечного эпителия)	HeLa (рак матки)
<b>88</b>	0.56±0.05	0.29±0.01	0.03±0.00	0.85±0.04
<b>89</b>	0.46±0.01	0.28±0.01	0.07±0.00	0.32±0.04
<b>90</b>	1.73±0.05	0.51±0.04	0.40±0.01	0.98±0.09
<b>92</b>	<b>0.20±0.03</b>	0.22±0.02	0.16±0.02	<b>0.15±0.02</b>
<b>93</b>	<b>0.01±0.00</b>	<b>0.011±0.001</b>	<b>0.006±0.001</b>	<b>0.008±0.001</b>
<b>91</b>	нет эффекта	нет эффекта	нет эффекта	нет эффекта

Анализ данных по цитотоксичности показал, что в основном комплексообразование с циклодекстрином (соединения **89**, **90**) демонстрирует цитотоксичный эффект сравнимый с самим *Даунорубицином* **88**, тогда как комплексы с димерными циклодекстринами **92** и **93** более эффективно угнетают деление опухолевых клеток (A549 и HeLa), что делает их потенциальными антипролиферативными агентами. Важно, что комплекс **93** по цитотоксичности значительно превышает действие *Даунорубицина* гидрохлорид **88** в отношении всех клеточных линий, взятых для эксперимента. К сожалению, конъюгат **91** не проявил цитотоксической активности. Приведенные данные подтверждают перспективность дальнейших фармакологических исследований комплексов димерных производных циклодекстринов с противоопухолевыми соединениями.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе «JEOL EСХ-400» на частоте 399.78 и 100.52 МГц соответственно. Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены относительно сигнала  $\text{SiMe}_4$ . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений дополнительно подтверждали анализом спектров двумерной спектроскопии ЯМР HОMOCOR  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$  и HETCOR  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  и регистрацией спектра раствора образца в режиме DEPT, а положения сигналов гидроксильных протонов уточнялись по значительному смещению сигнала (на 0.3–0.7 м.д.) при регистрации спектра раствора того же образца при повышенной температуре (80 °С). Для тонкослойной хроматографии применяли алюминиевые пластинки с закрепленным слоем силикагеля (Silufol UV-254), элюенты: хлороформ–метанол, 3:1 (А); ацетонитрил–хлороформ, 1:1 (Б); ацетонитрил–хлороформ–метанол, 1:2:1 (В); этанол–гексан, 3:1 (Г); хлороформ–метанол, 14:2 (Д); ацетонитрил–вода–25% аммиак, 6:3:2 (Е); хлороформ–метанол, 1:7 (Ж); бензол–диоксан, 3:1 (З); *n*-бутанол–этанол–вода, 5:4:3 (И); этилацетат–пропанол-2–вода, 7:7:5 (К); ацетонитрил–вода, 1:1 (Л); *n*-бутанол–этанол–25% аммиак–пиридин, 4:1:3:2 (М). В работе использовали  $\beta$ -циклодекстрин фирмы ООО Кемикал Лайн. Все необходимые эксперименты проводили в сухих очищенных растворителях.

Масс-спектры MALDI-TOF были получены в режиме регистрации положительных ионов на время-пролётном масс-спектрометре MALDI-TOF Shimadzu AXIMA Confidence (Япония), оснащённом азотным УФ-лазером ( $\lambda = 337$  нм) и рефлектроном в качестве детектора. Диапазон сканирования масс –  $m/z$  200–3000. В качестве матрицы были использованы растворы (1:1) – СНСА ( $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота, 50 мг/мл раствор в MeOH) с добавлением LiCl (100 мг/мл раствор в воде) или ДНВ (2,5-дигидроксибензойная кислота, 50 мг/мл раствор в MeOH) с добавлением LiCl (100 мг/мл раствор в воде). Для приготовления раствора аналита с концентрацией 1 мг/мл необходимые соединения растворяли в воде, 20 мкл раствора матрицы соединяли с 20 мкл

раствора аналита, из полученной смеси отбирали 1 мкл раствора, наносили на отдельную лунку стальной пластины и высушивали на воздухе. Также использовали послойный метод нанесения образца на пластину в порядке: матрица-аналит-матрица (по 0.5 мкл каждого).

Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) методом ионизационного электрораспыления (ESI-MS). Измерения проводились в режиме положительных ионов; образцы растворяли в ацетонитриле и вводили в камеру масс-спектрометра из системы ВЭЖХ LC-40 Nexera (Shimadzu, Япония). Использовались следующие параметры: напряжение на капилляре 4,5 кВ; диапазон сканирования масс:  $m/z$  100–3000; внешняя калибровка раствором NaI в MeOH/H<sub>2</sub>O; осушающие и подогревающие газы (азот) (по 10 л/мин); распыляющий газ (азот) (3 л/мин); температура интерфейса: 300 °С; скорость потока ацетонитрил/H<sub>2</sub>O (95/5) 0,4 мл/мин. Молекулярные ионы в спектрах анализировались в программе LabSolutions v.5.114.

### **Культуры клеток**

Культуры клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), HeLa (аденокарцинома шейки матки), HEK293 (эмбриональный почечный эпителий) выращивались в среде DMEM (для A549, HCT116 и HEK293) и EMEM (для HeLa) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин и 1 % гентамицина в качестве антибиотика при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере.

### **Цитотоксичность *in vitro***

Цитотоксичность синтезированных соединений была определена по МТТ-тесту. Клетки были посеяны в концентрации  $1 \cdot 10^4$  клеток/200 мкл в 96-луночный планшет и культивировались при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. После 24 часов инкубации к культурам клеток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 1,56 мкМ/л) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 часа. Каждая концентрация была выполнена в трех повторностях. Все вещества были растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,5% и не была токсична для клеток. Контрольными

лунками выступали лунки, в которые добавляли растворитель в конечной концентрации 0,5%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 20 мкл МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолия бромид, 5 мг/мл) и планшеты инкубировались еще 2 часа. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного анализатора Cytation3 (BioTek Instruments, Inc) определяли оптическую плотность при 536 нм. Значение концентрации, вызывающее 50% ингибирование роста популяции клеток (IC50), было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения OriginPro 9.0.

**Моно-6-О-бутил-β-циклодекстрин (7).** *а.* К раствору 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина в 15 мл ДМФА и 3 мл бензола прибавляли при перемешивании 0.456 г (6.16 ммоль) бутанола-1 **2** и 0.18 г конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор перемешивали 5 ч при кипении бензола с отгонкой воды на приборе Дина-Старка. Реакционную массу нейтрализовали раствором свежеприготовленного гидроксида кальция, раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха в вакууме. Твердый остаток затирали с 5 мл диэтилового эфира, отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2x5 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) 8 ч при 70 °С. Выход 0.89 г (85 %), т. пл. 218–222 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.74 (А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.82 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.3 Гц), 1.24–1.26 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40–1.42 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 т (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J 4.8 Гц), 3.25–3.31 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.61 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (6H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.67 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 62.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 65.7 (C<sup>6</sup>'), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 45.92; Н 6.53. С<sub>46</sub>Н<sub>78</sub>О<sub>35</sub>. Вычислено, %: С 46.39; Н 6.60.

*б.* Синтез проводили аналогично методу *а*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.89 г (85 %), т. пл. 218–222 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.74 (А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H полностью соответствовал спектру соединению **7**.

Соединения **8–11**, **17–21** получены аналогично по методам *а* и *б*.

**Моно-6-О-гексил-β-циклодекстрин (8)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.629 г (6.16 ммоль) гексанола-1 **3**. Выход 0.87 г (81 %), т. пл. 257–260 °С (разл.),  $R_f$  0.78 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.83 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.21–1.34 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35–1.44 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.33–3.58 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.29–3.34 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.57–3.61 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.66 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 34.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 66.1 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 46.82; Н 6.71.  $\text{C}_{48}\text{H}_{82}\text{O}_{35}$ . Вычислено, %: С 47.29; Н 6.78.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.87 г (81 %), т. пл. 257–260 °С (разл.),  $R_f$  0.78 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединению **8**, полученному по методу *a*.

**Моно-6-О-3-аминопропил-β-циклодекстрин (9)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.46 г (6.16 ммоль) 3-аминопропанола-1 **4**. Выход 0.63 г (60 %), т. пл. 222–225 °С (разл.),  $R_f$  0.73 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.51 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.59–1.66 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.48 т (2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $J$  7.8 Гц), 3.05–3.10 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 3.25–3.43 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.51–3.62 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.67 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 29.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 64.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $\text{C}^6$ ), 72.6–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.4 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 44.85; Н 6.52; N 1.16.  $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_{35}$ . Вычислено, %: С 45.30; Н 6.58; N 1.18.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.63 г (60 %), т. пл. 222–225 °С (разл.),  $R_f$  0.73 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединению **9**, полученному по методу *a*.

**Моно-6-О-фенил-β-циклодекстрин (10)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.58 г (6.16 ммоль) фенола **5**. Выход 0.81 г (76 %), т. пл. 204–208 °С (разл.),  $R_f$  0.84 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.25–3.32 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.52–3.59 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ),



5.69 уш. с (14Н, С<sup>2</sup>ОН, С<sup>3</sup>ОН), 6.69–6.73 м (3Н, *м*-СН, *п*-СН), 7.11 д (2Н, *о*-СН, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: 60.4 (С<sup>6</sup>), 66.5 (С<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (С<sup>5</sup>, С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>), 81.9 (С<sup>4</sup>), 102.4 (С<sup>1</sup>), 115.7 (*м*-СН), 119.3 (*п*-СН), 129.9 (*о*-СН), 157.8 (ArC<sup>unc</sup>CO). Найдено, %: С 47.13; Н 6.09. С<sub>48</sub>Н<sub>74</sub>О<sub>35</sub>. Вычислено, %: С 47.60; Н 6.16.

б. Синтез проводили аналогично методу *а*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.81 г (76 %), т. пл. 204–208 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.84 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н полностью соответствовал спектру соединения **10**, полученному по методу *а*.

**Моно-6-О-(*п*-ацетиламинофенил)-β-циклодекстрин (11)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.93 г (6.16 ммоль) *п*-гидроксиацетанилида **6**. Выход 0.95 г (84 %), т. пл. 275–277 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.73 (Г). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>н</sub>, м. д.: 2.03 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3.28–3.43 м (14Н, С<sup>6</sup>Н<sub>2</sub>), 3.55–3.62 м (28Н, С<sup>2</sup>Н-С<sup>5</sup>Н, СН(О)), 4.42 уш. с (6Н, С<sup>6</sup>ОН), 4.78–4.79 м (7Н, С<sup>1</sup>Н), 5.65–5.69 уш. с (14Н, С<sup>2</sup>ОН, С<sup>3</sup>ОН), 6.64 д (2Н, *о*-СН, *J* 9.2 Гц), 7.25 д (2Н, *м*-СН, *J* 6.0 Гц), 9.79 с (1Н, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: 23.7 (СН<sub>3</sub>), 60.4 (С<sup>6</sup>), 65.7 (С<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (С<sup>5</sup>, С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>), 82.0 (С<sup>4</sup>), 102.5 (С<sup>1</sup>), 114.9 (*о*-СН), 122.6 (*м*-СН), 130.2 (*п*-СН), 158.1 (ArC<sup>unc</sup>CO), 169.0 (COCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.11; Н 6.12; N 1.07. С<sub>50</sub>Н<sub>77</sub>NO<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 46.69; Н 6.19; N 1.09.

б. Синтез проводили аналогично методу *а*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.95 г (84 %), т. пл. 275–277 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.73 (Г). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н полностью соответствовал спектру соединению **11**, полученному по методу *а*.

**Моно-6-О-(4-гидроксибутил)-β-циклодекстрин (17)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.036 г (0.40 ммоль) бутандиола-1,4 **12**. Выход 0.314 г (65 %), т. пл. 272–276 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.80 (Д). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>н</sub>, м. д.: 1.37–1.39 м (4Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН), 2.45 т (2Н, СН<sub>2</sub>ОН, *J* 1.8 Гц), 4.38 т (2Н, ОСН<sub>2</sub>, *J* 5.0 Гц), 3.31–3.57 м (14Н, С<sup>6</sup>Н<sub>2</sub>), 3.59–3.62 м (28Н, С<sup>2</sup>Н-С<sup>5</sup>Н), 4.44 уш. с (7Н, С<sup>6</sup>ОН, СН<sub>2</sub>ОН), 4.78–4.79 м (7Н, С<sup>1</sup>Н), 5.67 уш. с (14Н, С<sup>2</sup>ОН, С<sup>3</sup>ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: 29.7 (СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН), 36.3 (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>), 39.6 (СН<sub>2</sub>ОН), 60.4 (С<sup>6</sup>), 61.3 (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>), 65.9 (С<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (С<sup>5</sup>, С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>), 82.0 (С<sup>4</sup>), 102.5 (С<sup>1</sup>). Найдено, %: С 45.31; Н 6.45. С<sub>46</sub>Н<sub>78</sub>О<sub>36</sub>. Вычислено, %: С 45.77; Н 6.51.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.314 г (65 %), т. пл. 272–276 °С (разл.),  $R_f$  0.80 (Д). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединения **17**, полученному по методу *a*.

**Ди-6,6'-О,О'-(гексан-1,6-диил)-β-циклодекстрин (18)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.0473 г (0.40 ммоль) гександиола-1,6 **13**. Выход 0.58 г (56 %), т. пл. 251–255 °С (разл.),  $R_f$  0.69 (Е). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.22–1.24 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.34–1.36 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.27–3.31 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.32 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.50–3.61 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.71 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 31.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 61.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.9 ( $\text{C}^6$ ), 72.6–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 45.50; Н 6.36.  $\text{C}_{90}\text{H}_{150}\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 45.96; Н 6.43.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.58 г (56%), т. пл. 251–255 °С (разл.),  $R_f$  0.69 (Е). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединения **18**, полученному по методу *a*.

**Ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)-β-циклодекстрин (19)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.044 г (0.40 ммоль) гидрохинона **14**. Выход 0.79 г (76 %), т. пл. 240–244 °С (разл.),  $R_f$  0.55 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.33–3.52 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.59–3.81 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.66 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 6.51 с (4H, *o*-CH, *m*-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 65.7 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.5 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 116.2 (*o*-CH, *m*-CH), 150.2 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ). Найдено, %: С 45.65; Н 6.04.  $\text{C}_{90}\text{H}_{142}\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 46.11; Н 6.11.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.79 г (76 %), т. пл. 240–244 °С (разл.),  $R_f$  0.55 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединения **19**, полученному по методу *a*.

**Ди-6,6'-О,О'-[2,2-дифенил-(4,4'-диил)пропан]-β-циклодекстрин (20)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.0913 г (0.40 ммоль) 4,4'-дигидрокси-2,2-дифенилпропана **15**. Выход 0.68 г (62 %), т. пл. 272–276 °С

(разл.),  $R_f$  0.84 (B). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.48 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.29–3.33 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.57–3.59 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.43 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.67 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 6.58 с (4H, *m*-CH), 6.92 с (4H, *o*-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 41.3 ( $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 64.9 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 110.8 (*m*-CH), 125.7 (*o*-CH), 146.3 (*n*-CH), 159.6 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{\text{umco}}\text{C}(\text{O})$ ). Найдено, %: С 47.81; Н 6.16.  $\text{C}_{99}\text{H}_{152}\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 48.29; Н 6.22.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.68 г (62 %), т. пл. 272–276 °С (разл.),  $R_f$  0.84 (B). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединения **20**, полученному по методу *a*.

**Ди-6,6'-О,О'-(2,6-нафтилен)-β-циклодекстрин (21)** получали из 1.00 г (0.88 ммоль) β-циклодекстрина и 0.064 г (0.40 ммоль) 2,6-дигидроксинафталена **16**. Выход 0.46 г (43 %), т. пл. 255–259 °С (разл.),  $R_f$  0.86 (E). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.31–3.45 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.47–3.79 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.43 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.65 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 6.96 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.5 Гц), 7.02 с (2H, *o*-CH), 7.50 д (2H, *m*-CH,  $J$  7.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 64.9 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 107.8 (*o*-CH), 117.8 (*o*-CH), 128.4 (*m*-CH), 130.5 (*n*-CH), 153.4 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{\text{umco}}\text{C}(\text{O})$ ). Найдено, %: С 46.69; Н 6.00.  $\text{C}_{94}\text{H}_{144}\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 47.16; Н 6.06.

б. Синтез проводили аналогично методу *a*, но в присутствии 1 г молекулярных сит 4Å. Выход 0.46 г (43 %), т. пл. 255–259 °С (разл.),  $R_f$  0.86 (D). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полностью соответствовал спектру соединения **21**, полученному по методу *a*.

**2-(Диметиламино)этиловый эфир (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты (30)**. К раствору 5.00 г (22.25 ммоль) хлорангидрида (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты в 10 мл бензола при перемешивании добавляли по каплям 1.98 г (22.25 ммоль) 2-(диметиламино)этанола **26** в 25 мл бензола. Раствор перемешивали в течение 3 часов при 20 °С, добавляли 30 мл бензола и еще перемешивали при 20 °С в течение 24 часов. Затем в реакционную массу добавили 10 мл насыщенного раствора

NaHCO<sub>3</sub>, перемешивали, отделили бензольный слой, высушили над CaCl<sub>2</sub>, растворитель удалили, а остаток выдерживали при 60 °С в течение 5 ч в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 5.18 г (84 %), т. пл. 80–82 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.45 (3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.81 д (6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.31 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.75 м (1H, CHMe<sub>2</sub>), 2.09 с (6H, NMe<sub>2</sub>), 2.36 д (2H, CHCH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц), 3.33 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 6.5 Гц), 3.72 к (1H, CHC(O), *J* 7.1 Гц), 4.07 т (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* 5.6 Гц), 7.04 д (2H, *m*-CH, *J* 7.8 Гц), 7.14 д (2H, *o*-CH, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.2 (CHCH<sub>3</sub>), 22.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.1 (CHMe<sub>2</sub>), 40.0 (CHC(O)), 44.6 (CHCH<sub>2</sub>), 45.3 (NMe<sub>2</sub>), 57.2 (NCH<sub>2</sub>), 62.2 (OCH<sub>2</sub>), 127.6 (*m*-CH), 129.4 (*o*-CH), 138.5 (ArC<sup>unco</sup>C(O)), 140.3 (*n*-CH), 174.3 (C=O). Найдено, %: С 74.02; Н 9.56; N 5.23. C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 73.61; Н 9.81; N 5.05.

Соединения **31–33** получены аналогично.

**3-(Диметиламино)пропиловый эфир (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (31)** получали из 5.00 г (22.25 ммоль) хлорангидрида (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 2.90 г (22.25 ммоль) 3-(диметиламино)пропанола-1 **27**. Выход 5.51 г (85 %), т. пл. 110–112 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.40 (3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.80 д (6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* 6.5 Гц), 1.31 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.62 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.75 м (1H, CHMe<sub>2</sub>), 2.10 с (6H, NMe<sub>2</sub>), 2.20 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 5.6 Гц), 2.37 д (2H, CHCH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц) 3.72 к (1H, CHC(O), *J* 7.1 Гц), 4.07 т (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* 5.7 Гц), 7.04 д (2H, *m*-CH, *J* 7.9 Гц), 7.14 д (2H, *o*-CH, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.1 (CHCH<sub>3</sub>), 22.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.2 (CHMe<sub>2</sub>), 40.0 (CHC(O)), 44.7 (CHCH<sub>2</sub>), 46.3 (NMe<sub>2</sub>), 55.3 (NCH<sub>2</sub>), 62.7 (OCH<sub>2</sub>), 127.6 (*m*-CH), 129.3 (*o*-CH), 138.5 (ArC<sup>unco</sup>C(O)), 140.3 (*n*-CH), 174.4 (C=O). Найдено, %: С 74.53; Н 6.86; N 5.01. C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.18; Н 7.03; N 4.81.

**2-(Диметиламино)этиловый эфир (RS)-2-(3-бензоилфенил)-пропионовой кислоты (32)** получали из 5.00 г (18.33 ммоль) хлорангидрида (RS)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты и 1.63 г (18.33 ммоль)

2-(диметиламино)этанола **26**. Выход 5.93 г (82 %), т. пл. 100–102 °С (разл.),  $R_f$  0.45 (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.35 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.10 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.33 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.77 м (1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.08 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.6 Гц), 7.53–7.68 м (9H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CHMe}$ ), 45.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 57.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 128.8–133.3 (Ar), 175.6 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 195.9 ( $\text{PhC}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 74.02; Н 7.06; N 4.21.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 73.82; Н 7.12; N 4.30.

**3-(Диметиламино)пропиловый эфир (RS)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (33)** получали из 5.00 г (18.33 ммоль) хлорангирида (RS)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты и 2.39 г (18.33 ммоль) 3-(диметиламино)пропанола-1 **27**. Выход 6.27 г (83 %), т. пл. 123–125 °С (разл.),  $R_f$  0.40 (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.35 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.62 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.10 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.20 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  6.6 Гц), 3.77 м (1H,  $\text{CHMe}$ ), 4.06 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.6 Гц), 7.53–7.68 м (9H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 25.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.0 ( $\text{CHMe}$ ), 46.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 55.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 128.8–133.3 (Ar), 175.6 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 195.9 ( $\text{PhC}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 74.18; Н 7.49; N 4.18.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 74.31; Н 7.42; N 4.13.

**2-(Метиламино)этиловый эфир (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты (34)**. К раствору 1.67 г (22.25 ммоль) 2-(метиламино)этанола **29** в 30 мл ДМФА при перемешивании добавили 1.07 г (44.50 ммоль) гидроксида натрия. Раствор перемешивали при 20 °С в течение 1 часа, добавляли 30 мл метилового спирта и перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли по каплям 5.00 г (22.25 ммоль) хлорангирида (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты в 30 мл бензола. Через 24 часа осадок отфильтровывали, фильтрат сконцентрировали до 2 мл, добавили 10 мл диэтилового эфира. Выпавшее масло растворили в 5 мл бензола, растворитель удалили, остаток выдерживали при 60 °С в течение 5 ч в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 1.64 г (28 %), т. пл. 78–80 °С (разл.),  $R_f$  0.40 (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),

$\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.81 д (6H,  $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.27 д (3H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.75 м (1H,  $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$ ), 2.36 д (2H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 2.73 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49 м (3H,  $\text{NMe}$ ), 3.72 к (1H,  $\text{CHC}(\text{O})$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.97 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.49 м (1H,  $\text{NH}$ ), 7.02 д (2H,  $m\text{-CH}$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.14 д (2H,  $o\text{-CH}$ ,  $J$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.6 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 30.1 ( $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$ ), 33.7 ( $\text{NMe}$ ), 40.0 ( $\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}(\text{O})$ ), 44.5 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 52.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 127.7 ( $m\text{-CH}$ ), 129.2 ( $o\text{-CH}$ ), 129.6 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{unco}\text{C}(\text{O})$ ), 138.8 ( $n\text{-CH}$ ), 175.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 73.12; Н 9.50; N 5.29.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 72.97; Н 9.57; N 5.32.

**6-[(2-{2-[4-(Изобутил)фенил]пропионилокси}этил)(диметил)-аминий]-6-дезоксид- $\beta$ -циклодекстрин иодид (35).** К раствору 1.00 г (0.80 ммоль) иодпроизводного  $\beta$ -циклодекстрина **22** в 30 мл ДМФА при перемешивании добавляли 1.11 г (4.00 ммоль) эфира **30**. Раствор перемешивали 30 часов при 100–110 °С, после чего реакционную массу концентрировали до 5 мл, отфильтровывали, добавляли 30 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (2×5 мл) и сушили 4 ч при 80 °С в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 0.63 г (52 %), т. пл. 260–262 °С (разл.),  $R_f$  0.75 (И). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.81 д (6H,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.31 д (3H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.75 м (1H,  $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$ ), 2.10 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.35 д (2H,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.23–3.61 м (44H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.85 м (1H,  $\text{CHC}(\text{O})$ ), 4.07 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.47 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.79 уш. с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.71 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.05 д (2H,  $m\text{-CH}$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.13 д (2H,  $o\text{-CH}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.2 м (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.1 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 30.1 ( $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$ ), 40.0 ( $\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}(\text{O})$ ), 44.6 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 45.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 57.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 62.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.5 ( $\text{C}^6'$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 127.6 ( $m\text{-CH}$ ), 129.6 ( $o\text{-CH}$ ), 138.3 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{unco}\text{C}(\text{O})$ ), 140.3 ( $n\text{-CH}$ ), 174.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 46.73; Н 6.31; N 0.95.  $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{INO}_{36}$ . Вычислено, %: С 46.55; Н 6.36; N 0.92.

Соединения **36–38** получены аналогично.

**6-[(3-{2-[4-(Изобутил)фенил]пропионилокси}пропил)-(диметил)аминий]-6-дезоксид-β-циклодекстрин иодид (36)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) иодпроизводного β-циклодекстрина **22** и 1.17 г (4.00 ммоль) эфира **31**. Выход 0.60 г (49 %), т. пл. 265–267 °С (разл.),  $R_f$  0.71 (И). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.79 д (6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.31 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.62 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.75 м (1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.15 уш. с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.20 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  6.6 Гц), 2.46 д (2H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.21–3.69 м (43H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{CHC}(\text{O})$ ), 3.99 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.47 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.79 уш. с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.70 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.05 д (2H,  $m\text{-CH}$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.13 д (2H,  $o\text{-CH}$ ,  $J$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CHMe}_2$ ), 40.0 ( $\text{CHC}(\text{O})$ ), 44.3–45.1 ( $\text{NMe}_2$ ,  $\text{CHCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.5 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 127.6 ( $m\text{-CH}$ ), 129.6 ( $o\text{-CH}$ ), 138.5 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 140.3 ( $n\text{-CH}$ ), 174.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 47.04; Н 6.39; N 0.89.  $\text{C}_{60}\text{H}_{98}\text{INO}_{36}$ . Вычислено, %: С 46.91; Н 6.43; N 0.91.

**6-[(3-{2-[2-(3-(Бензоилфенил)пропионилокси]этил)-(диметил)аминий]-6-дезоксид-β-циклодекстрин иодид (37)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) иодпроизводного β-циклодекстрина **22** и 1.30 г (4.00 ммоль) эфира **32**. Выход 0.59 г (47 %), т. пл. 246–248 °С (разл.),  $R_f$  0.45 (З). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.35 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.10 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.23–3.61 м (44H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 м (1H,  $\text{CHMe}$ ), 4.08 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.47 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.79 уш. с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.71 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.53–7.68 м (9H,  $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CHMe}$ ), 45.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 57.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 62.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.5 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 128.8–133.3 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ), 175.6 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 195.9 ( $\text{PhC}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 47.53; Н 5.85; N 0.92.  $\text{C}_{62}\text{H}_{92}\text{INO}_{37}$ . Вычислено, %: С 47.42; Н 5.91; N 0.89.

**6-[(3-{2-[2-(3-(Бензоилфенил)пропионилокси]пропил)-(диметил)аминий]-6-дезоксид-β-циклодекстрин иодид (38)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) иодпроизводного β-циклодекстрина **22** и 1.36 г (4.00 ммоль) эфира **33**. Выход 0.57 г

(45 %), т. пл. 251–253 °С (разл.),  $R_f$  0.40 (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.35 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.62 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.15 уш. с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.20 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  5.6 Гц), 2.46 д (2H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.21–3.69 м (43H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $\text{CHC}(\text{O})$ ), 3.99 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.47 уш. с (6H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.79 уш. с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.70 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.53–7.68 м (9H,  $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.0 ( $\text{CHMe}$ ), 46.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 55.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 62.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.5 ( $\text{C}^6'$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 128.8–133.3 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ), 175.6 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 195.9 ( $\text{PhC}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 47.93; Н 5.93; N 0.92.  $\text{C}_{63}\text{H}_{94}\text{INO}_{37}$ . Вычислено, %: С 47.76; Н 5.98; N 0.88.

**6-[(2-{2-[4-(Изобутил)фенил]пропионилокси}этилил)-(метил)аминий]-6-дезоксид- $\beta$ -циклодекстрин иодид (39).** К раствору 1.00 г (0.80 ммоль) монотозильного производного  $\beta$ -циклодекстрина **23** в 20 мл ДМФА при перемешивании добавляли 0.067 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и 0.21 г (0.80 ммоль) эфира **34** в 10 мл ДМФА. Раствор перемешивали при 80 °С в течение 6 часов, после чего реакционную массу концентрировали до 5 мл, отфильтровывали, добавляли 30 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (2×5 мл), диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили 4 ч при 80 °С в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 0.35 г (32 %), т. пл. 297–299 °С (разл.),  $R_f$  0.58 (И). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.79 д (6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.25 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.74 м (1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.33 с (3H,  $\text{NMe}$ ), 2.39 д (2H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 2.46 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.78 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.21–3.33 м (14H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 3.42 м (1H,  $\text{CHC}(\text{O})$ ), 3.47–3.65 м (28H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.98 уш. с (20H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78 уш. с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 7.00 д (2H,  $m\text{-CH}$ ,  $J$  7.5 Гц); 7.12 д (2H,  $o\text{-CH}$ ,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.2 ( $\text{CHMe}_2$ ), 33.5 ( $\text{NMe}$ ), 40.0 ( $\text{CHC}(\text{O})$ ), 44.8 ( $\text{CHCH}_2$ ), 46.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 57.5 ( $\text{C}^6'$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 127.7 ( $m\text{-CH}$ ), 129.6 ( $o\text{-CH}$ ), 139.3 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 140.9 ( $n\text{-CH}$ ), 177.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 50.63; Н 6.84; N 0.99.  $\text{C}_{58}\text{H}_{93}\text{INO}_{36}$ . Вычислено, %: С 50.47; Н 6.79; N 1.01.



**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдiamiний)-β-циклодекстрин дииодид (44).** К раствору 1.00 г (0.80 ммоль) йодпроизводного β-циклодекстрина **22** в 15 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0.030 г (0.40 ммоль) пропан-1,3-диамина **40**. Раствор перемешивали 40 часов при 120–130°C. Реакционную массу концентрировали примерно до 5 мл, добавляли 5 мл ацетона, перемешивали, осадок отфильтровывали, промывали последовательно ацетоном (2×5 мл), диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) 4 ч при 80 °C. Выход 0.77 г (68 %), т. пл. 258–260 °C (разл.),  $R_f$  0.70 (Г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.80 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.12 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.06–3.77 м (84H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.46 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.80 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.75 уш. с (32H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $\text{C}^2\text{OH}-\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 29.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 49.9 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 70.1 ( $\text{C}^5$ ), 72.5 ( $\text{C}^5$ ), 72.9 ( $\text{C}^2$ ), 73.4 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.4 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 40.80; Н 5.90; N 1.17.  $\text{C}_{87}\text{H}_{148}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68}$ . Вычислено, %: С 40.75; Н 5.80; N 1.07.

Соединения **45–47** получены аналогично.

**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(бутан-1,4-диилдiamiний)-β-циклодекстрин дииодид (45)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) йодпроизводного β-циклодекстрина **22** и 0.035 г (0.40 ммоль) бутан-1,4-диамина **41**. Выход 0.74 г (65 %), т. пл. 260–263 °C (разл.),  $R_f$  0.68 (Г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.40 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.04 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.27–3.62 м (84H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.44 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.70 уш. с (32H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $\text{C}^2\text{OH}-\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 49.8 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 70.1 ( $\text{C}^5$ ), 72.6 ( $\text{C}^5$ ), 73.0 ( $\text{C}^2$ ), 73.6 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.4 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 41.10; Н 5.70; N 1.10.  $\text{C}_{88}\text{H}_{150}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68}$ . Вычислено, %: С 40.98; Н 5.85; N 1.07. HRMS (ESI): найдено  $m/z$  1287.3251; рассчитано для  $\text{C}_{88}\text{H}_{150}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68} [\text{M}/2-\text{H}]^{2+}$  1287.3137.

**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пентан-1,5-диилдiamiний)-β-циклодекстрин дииодид (46)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) йодпроизводного β-циклодекстрина **22** и 0.040 г (0.40 ммоль) пентан-1,5-диамина **42**. Выход 0.81 г (71 %), т. пл. 262–265

°C (разл.),  $R_f$  0.62 (Г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.26 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.38 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.50 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.20–3.70 м (84H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.47 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.75 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.73 уш. с (32H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $\text{C}^2\text{OH}-\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 27.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 49.8 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 70.1 ( $\text{C}^5$ ), 72.6 ( $\text{C}^5$ ), 73.0 ( $\text{C}^2$ ), 73.6 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.4 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 41.25; Н 5.81; N 1.16.  $\text{C}_{89}\text{H}_{152}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68}$ . Вычислено, %: С 41.22; Н 5.88; N 1.06.

**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиаминий)- $\beta$ -циклодекстрин дииодид (47)** получали из 1.00 г (0.80 ммоль) йодпроизводного  $\beta$ -циклодекстрина **22** и 0.035 г (0.40 ммоль) гексан-1,6-диамина **43**. Выход 0.93 г (90 %), т. пл. 269–271 °C (разл.),  $R_f$  0.61 (Г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.00 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.24 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.86 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12–3.59 м (84H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.47 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.80 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.73 уш. с (32H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $\text{C}^2\text{OH}-\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 26.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 49.9 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 70.1 ( $\text{C}^5$ ), 72.5 ( $\text{C}^5$ ), 72.9 ( $\text{C}^2$ ), 73.4 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 84.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.4 ( $\text{C}^1$ ). Найдено, %: С 41.30; Н 5.87; N 0.99.  $\text{C}_{90}\text{H}_{154}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68}$ . Вычислено, %: С 41.45; Н 5.93; N 1.04. HRMS (ESI): найдено  $m/z$  652.1494; рассчитано для  $\text{C}_{90}\text{H}_{154}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{68} [\text{M}/4+\text{H}]^{4+}$  652.1759.

**1,3-Бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин-2-О-ил]пропан (53)**. К раствору 0.5 г (0.23 ммоль) трет-бутилдиметилсилил- $\beta$ -циклодекстрина **48** в 5 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0.022 г (0.92 ммоль) гидроксида натрия. Раствор перемешивали при 20 °C в течение 30 мин., затем добавляли раствор 0.02 г (0.12 ммоль) 1,3-дибромпропана **49** в 2 мл ДМФА при 0 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 20 °C. Затем добавляли по каплям 5 мл метилового спирта и перемешивали 10 мин., осадок отфильтровывали. Фильтрат сконцентрировали до 2 мл и выливали в 15 мл воды. Осадок отфильтровывали, сушили, затем растворили в 10 мл ацетона и повторно вылили в 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, выдерживали при 60 °C в течение 5 ч в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 0.36 г (71 %), т. пл. 232–235 °C (разл.),  $R_f$  0.88 (Ж). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: –0.06 с (84H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ),

0.84 с (126Н, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 уш. с (2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.19–3.95 м (88Н, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H, OCH<sub>2</sub>), 4.79 уш. с (14Н, C<sup>1</sup>H), 5.46 уш. с (26Н, C<sup>2</sup>ОН, C<sup>3</sup>ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: –4.8 и –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 60.1 (C<sup>6</sup>), 62.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 72.2–72.9 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 81.6 (C<sup>4</sup>), 102.7 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 52.10; Н 8.89. С<sub>171</sub>Н<sub>340</sub>О<sub>70</sub>Si<sub>14</sub>. Вычислено, %: С 52.53; Н 8.77.

Соединения **54–56** получены аналогично.

**1,4-Бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)-β-циклодекстрин-2-О-ил]бутан (54)** получали из раствора 0.5 г (0.23 ммоль) трет-бутилдиметилсилил-β-циклодекстрина **48** и 0.026 г (0.12 ммоль) 1,4-дибромбутана **50**. Выход 0.38 г (75 %), т. пл. 220–224 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.85 (Ж). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>н</sub>, м. д.: –0.03 с (84Н, (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 с (126Н, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 и 1.89 уш. с (4Н, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.21–3.92 м (88Н, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H, OCH<sub>2</sub>), 4.79 уш. с (14Н, C<sup>1</sup>H), 5.45 уш. с (26Н, C<sup>2</sup>ОН, C<sup>3</sup>ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: –4.8 и –4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 60.1 (C<sup>6</sup>), 62.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 72.4–73.2 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 81.5 (C<sup>4</sup>), 102.4 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 52.32; Н 8.85. С<sub>172</sub>Н<sub>342</sub>О<sub>70</sub>Si<sub>14</sub>. Вычислено, %: С 52.65; Н 8.79.

**1,3-Бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)-β-циклодекстрин-2-О-ил]пропанол-2 (55)** получали из раствора 0.5 г (0.23 ммоль) трет-бутилдиметилсилил-β-циклодекстрина **48** и 0.03 г (0.12 ммоль) 1,3-дибромпропанола-2 **51**. Выход 0.3 г (59 %), т. пл. 248–252 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.64 (Ж). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>н</sub>, м. д.: –0.04 с (84Н, (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 с (126Н, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.29–4.05 м (89Н, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H, OCH<sub>2</sub>, CHОН), 4.88 уш. с (14Н, C<sup>1</sup>H), 5.27–6.74 уш. с (27Н, C<sup>2</sup>ОН, C<sup>3</sup>ОН, CHОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>с</sub>, м. д.: –5.0 и –5.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.2 (CHОН), 61.6 (C<sup>6</sup>), 72.6–73.7 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 81.8 (C<sup>4</sup>), 102.1 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 52.02; Н 8.94. С<sub>171</sub>Н<sub>340</sub>О<sub>71</sub>Si<sub>14</sub>. Вычислено, %: С 52.32; Н 8.73.

**Бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)-β-циклодекстрин-2-О-ил]адипинат (56)** получали из раствора 0.5 г (0.23 ммоль) трет-бутилметилсилан-β-циклодекстрина **48** и 0.02 г (0.12 ммоль)

дихлорангидрида адипиновой кислоты **52**. Выход 0.32 г (62 %), т. пл. 246–248 °С (разл.),  $R_f$  0.84 (Ж). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: –0.11 с (84H,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 0.72 с (126H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.14 уш. с (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.22–3.70 м (88H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{O}(\text{O})\text{C}\text{S}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ), 4.77 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.61–6.80 уш. с (26H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: –5.0 и –5.1 ( $(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)$ ), 17.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.4 ( $(\text{CH}_2)_2$ ), 27.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 33.9  $\text{O}(\text{O})\text{C}\text{S}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ , 61.9 ( $\text{C}^6$ ), 72.8–73.7 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ), 82.1 ( $\text{C}^4$ ), 102.2 ( $\text{C}^1$ ), 173.1 ( $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ). Найдено, %: С 52.92; Н 8.59.  $\text{C}_{174}\text{H}_{342}\text{O}_{72}\text{Si}_{14}$ . Вычислено, %: С 52.51; Н 8.66.

**Соединение включения 1,4-бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин-2-О-ил]бутана с бензойной кислотой (58).**

К раствору 0.157 г (0.04 ммоль) 1,4-бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин-2-О-ил]бутана **54** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0147 г (0.12 ммоль) бензойной кислоты **57** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2x5 мл), ацетоном (2x5 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 0.05 г (30 %), т. пл. 248–252 °С (разл.),  $R_f$  0.75 (Ж). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: –0.05 с (84H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.81 с (126H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20 и 1.36 уш. с (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.23–3.89 м (84H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.34 м (4H,  $(\text{OCH}_2)_2$ ), 4.78 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.74 уш. с (26H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.47 д (4H, *m*-CH,  $J$  7.8 Гц), 7.59 м (2H, *n*-CH), 7.91 д (4H, *o*-CH,  $J$  7.4 Гц), 12.90 с (2H, COOH). Найдено, %: С 52.90; Н 8.89.  $\text{C}_{186}\text{H}_{354}\text{O}_{74}\text{Si}_{14}$ . Вычислено, %: С 53.60; Н 8.56.

**Соединение включения бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин-2-О-ил]адипината с бензойной кислотой (59)** получали из раствора 0.119 г (0.03 ммоль) бис[пер(6-О-трет-бутилдиметилсилил)- $\beta$ -циклодекстрин-2-О-ил]адипината **56** и 0.011 г (0.09 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.089 г (70 %), т. пл. 258–261 °С (разл.),  $R_f$  0.81 (Ж). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: –0.09 с (84H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.80 с (126H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 уш. с (4H,  $\text{O}(\text{O})\text{C}\text{S}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ), 3.23–3.68 м (88H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{O}(\text{O})\text{C}\text{S}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ ), 4.78 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.57–5.80 уш. с (26H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,

$C^3OH$ ), 7.46 д (4H, *m*-CH,  $J$  7.8 Гц), 7.48 м (2H, *n*-CH), 7.91 д (4H, *o*-CH,  $J$  7.4 Гц), 12.85 с (2H, COOH). Найдено, %: С 53.10; Н 8.89.  $C_{188}H_{354}O_{76}Si_{14}$ . Вычислено, %: С 53.46; Н 8.45.

**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрин (64).**

К раствору 0.25 г (0.194 ммоль) монотозильного производного **23** в 20 мл ДМФА добавили 0.0163 г гидрокарбоната натрия и 0.011 г (0,097 ммоль) диамина **43** и перемешивали реакционную смесь в течение 40 часов при 80 °С. Раствор концентрировали до 2 мл в вакууме, отфильтровали, добавили 10 мл ацетона, отделили выпавший осадок, отфильтровали, последовательно промыли хлороформом (2x5 мл), этанолом (2x3 мл), ацетоном (2x5 мл), этиловым эфиром (2x7 мл) и высушили в вакууме (1 мм рт. ст.) в течение 4 часов при 80 °С. Выход 0.27 г (40 %), т. пл. 348–350 °С (разл.),  $R_f$  0.45 (К), 0.10 (Л). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 1.15–1.25 м (4H,  $NCH_2CH_2CH_2$ ), 1.25–1.38 м (4H,  $NCH_2CH_2$ ), 2.50–2.70 м (4H,  $NCH_2$ ), 3.15–3.45 м (28H,  $C^2H$ ,  $C^4H$ ), 3.45–3.78 м (56H,  $C^3H$ ,  $C^5H$ ,  $C^6H_2$ ), 4.43 уш. с (12H,  $C^6OH$ ), 4.77 уш. с (14H,  $C^1H$ ), 5.74 уш. с (28H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ); ( $D_2O$ ): 1.78–1.85 м (4H,  $NCH_2CH_2CH_2$ ), 1.85–2.08 м (4H,  $NCH_2CH_2$ ), 2.77–2.82 м (4H,  $NCH_2$ ), 3.96–4.14 м (28H,  $C^2H$ ,  $C^4H$ ), 4.25 м (28H,  $C^6H_2$ ), 4.30 м (14H,  $C^5H$ ), 4.32 м (14H,  $C^3H$ ), 5.50 уш. с (14H,  $C^1H$ ); ( $D_2O$ , pH 2): 1.19–1.35 м (4H,  $N^+CH_2CH_2CH_2$ ), 1.35–1.70 м (4H,  $N^+CH_2CH_2$ ), 2.97 т (2H,  $CH_2N^+H_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.12 т (2H,  $C^{61}N^+CH_2$ ,  $J$  7.4 Гц), 3.38–3.60 м (28H,  $C^2H$ ,  $C^4H$ ), 3.60–3.90 м (56H,  $C^3H$ ,  $C^5H$ ,  $C^6H_2$ ), 4.94 уш. с (14H,  $C^1H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 27.3 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 33.5 ( $NCH_2CH_2$ ), 50.0 ( $NCH_2$ ), 56.8 ( $C^6$ ), 60.6 ( $C^6$ ), 72.8 ( $C^5$ ), 73.2 ( $C^2$ ), 73.8 ( $C^3$ ), 82.3 ( $C^4$ ), 102.7 ( $C^1$ ); ( $D_2O$ ): 25.0 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 27.8 ( $NCH_2CH_2$ ), 47.1 ( $NCH_2$ ), 57.0 ( $C^6$ ), 59.8 ( $C^6$ ), 71.4 ( $C^5$ ), 72.1 ( $C^2$ ), 72.8 ( $C^3$ ), 80.7 ( $C^4$ ), 101.4 ( $C^1$ ); ( $D_2O$ , pH 2): 25.3 ( $N^+CH_2CH_2CH_2$ ), 28.1 ( $N^+CH_2CH_2$ ), 48.3 ( $N^+CH_2$ ), 60.2 ( $C^6$ ), 60.6 ( $C^6$ ), 71.9 ( $C^5$ ), 72.4 ( $C^2$ ), 73.2 ( $C^3$ ), 81.2 ( $C^4$ ), 102.0 ( $C^1$ ). Найдено, %: С 46.15; Н 6.63; N 1.20.  $C_{90}H_{152}O_{68}N_2$ . Вычислено, %: С 46.00; Н 6.52; N 1.19.

**Соединение включения (65) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с *n*-гидроксиацетанилидом.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.72–1.85 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.86–2.05 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.58 уш. с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22–3.30 м, 3.42–3.50 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.95–4.08 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 4.23 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.25 м (14H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.28 м (14H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 5.46 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 6.71 д, 7.09 д (8H, *o*-CH, *m*-CH,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.5 и 48.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 60.1 ( $\text{C}^6$ ), 60.2 ( $\text{C}^6$ ), 71.8 ( $\text{C}^5$ ), 72.0 ( $\text{C}^2$ ), 73.2 ( $\text{C}^3$ ), 80.9 ( $\text{C}^4$ ), 101.9 ( $\text{C}^1$ ), 115.9 (*o*-CH), 124.4 (*m*-CH), 128.8 (*n*-CH), 154.8 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 172.9 ( $\text{COCH}_3$ ).

**Соединение включения (66) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.25–1.45 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.34 д (12H,  $(\text{CH}_3)_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.79–1.89 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.80 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 2.05–2.15 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.22–2.35 м (2H, CH), 2.95 д (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.42–3.45 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.80–3.95 м (2H,  $\text{CHCOOH}$ ), 3.95–4.15 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 4.25 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.24 м (14H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 4.26 м (14H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 5.47 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 7.54 д (4H, *m*-CH,  $J$  7.9 Гц), 7.67 д (4H, *o*-CH,  $J$  9.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 21.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.7 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 67.0 ( $\text{C}^5$ ), 71.7 (CH), 72.0 ( $\text{C}^5$ ), 72.1 ( $\text{C}^2$ ), 73.3 ( $\text{C}^3$ ), 81.0 ( $\text{C}^4$ ), 83.5 ( $\text{C}^4$ ), 102.0 ( $\text{C}^1$ ), 126.6 (*m*-CH), 129.1 (*o*-CH), 139.5–140.9 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 183.3 (COOH).

**Соединение включения (67) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с 2-ацетилоксибензойной кислотой.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.72–1.82 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.04–2.10 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.70 с (6H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.37–3.42 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.93–4.15 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 4.21 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.24 м (14H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 4.27 м (14H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 5.42 уш. с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 7.49–8.12 м (8H,  $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 20.6 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.3 и 48.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 60.1 ( $\text{C}^6$ ), 60.2 ( $\text{C}^6$ ), 71.8 ( $\text{C}^5$ ), 71.9 ( $\text{C}^2$ ), 72.1 ( $\text{C}^3$ ), 81.0 ( $\text{C}^4$ ), 81.2 ( $\text{C}^4$ ), 101.9 ( $\text{C}^1$ ), 126.5–130.2 ( $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$ ), 148.2 ( $\text{COC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 160.2–160.4 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

**Соединение включения (68) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с 3,5,7,3',4'-пентагидроскифлавоном.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.82–1.93 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.95–2.12 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.65–2.77 м, 2.82–2.97 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42–3.56 м (28Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 4.19 м (28Н,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.28 м (14Н,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 4.37 м (14Н,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.88 уш. с (14Н,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.91–4.92 с (4Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6.82 с, 6.92 с (10Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: циклодекстрин: 26.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.4 и 48.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 60.1 ( $\text{C}^6$ ), 60.3 ( $\text{C}^6$ ), 71.8 ( $\text{C}^5$ ), 71.9 ( $\text{C}^3$ ), 72.0 ( $\text{C}^2$ ), 72.2 ( $\text{C}^3$ ), 73.1 ( $\text{C}^3$ ), 80.9 ( $\text{C}^4$ ), 83.5 ( $\text{C}^2$ ); таксифолин: 94.6 ( $\text{C}^8$ ), 97.2 ( $\text{C}^6$ ), 101.9 ( $\text{C}^1$ ), 110.2 ( $\text{C}^{10}$ ), 114.1 ( $\text{C}^6$ ), 117.5 ( $\text{C}^5$ ), 121.1 ( $\text{C}^2$ ), 129.1 ( $\text{C}^1$ ), 146.2 ( $\text{C}^3$ ), 147.5 ( $\text{C}^4$ ), 152.3 ( $\text{C}^9$ ), 161.3 ( $\text{C}^5$ ), 164.9 ( $\text{C}^7$ ), 178.6 ( $\text{C}^4$ ).

**Соединение включения (69) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с  $\gamma$ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислотой.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.71–1.81 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.83–2.25 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.38–3.36 м, 3.36–3.55 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.73 м, 3.98 м (4Н,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.93–4.15 м (28Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 4.20 м (28Н,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 4.24 м (14Н,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 4.28 м (14Н,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.48 уш. с (2Н,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 5.09 уш. с (2Н,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 5.46 уш. с (14Н,  $\text{C}^1\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: циклодекстрин: 25.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.4 и 48.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 60.2 ( $\text{C}^6$ ), 60.3 ( $\text{C}^6$ ), 71.9 ( $\text{C}^5$ ), 77.3 ( $\text{C}^2$ ), 77.4 ( $\text{C}^3$ ), 81.1 ( $\text{C}^4$ ), 102.1 ( $\text{C}^1$ ), аскорбиновая кислота: 62.3 ( $\text{C}^6$ ), 72.1 ( $\text{C}^5$ ), 73.2 ( $\text{C}^4$ ), 115.3 ( $\text{C}^2$ ), 166.3 ( $\text{C}^3$ ), 175.6 ( $\text{C}^1$ ).

**Соединение включения (70) из бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиамино)- $\beta$ -циклодекстрина с Холестерином.**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 0.68–2.47 м (86Н,  $\text{CH}^{1,2,4,7-27}$ ), 1.30–1.32 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.33–1.36 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.46 м (4Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.18–3.20 м (2Н,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 3.23–3.42 м (28Н,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 3.60 м (28Н,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.62 м (14Н,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.64 м (14Н,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.10 уш. с (12Н,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.81 уш. с (14Н,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.23 уш. с (2Н,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 5.45 уш. с (28Н,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.4–37.2 ( $\text{C}^{1-3, 7-13, 15-23, 25-27}$ ), 26.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.8 и 48.3

(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41.8 (C<sup>4</sup>, C<sup>24</sup>), 56.5 (C<sup>14</sup>), 58.3 (C<sup>17</sup>), 60.1 (C<sup>6</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.9 (C<sup>2</sup>), 73.3 (C<sup>3</sup>), 82.1 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 126.5 (C<sup>6</sup>), 140.8 (C<sup>5</sup>).

**Соединение включения (74) из моно-6-О-2-(4-изобутилфенил)пропионил-β-циклодекстрина с бензойной кислотой.** К раствору 0.50 г (0.38 ммоль) моно-6-О-2-(4-изобутилфенил)пропионил-β-циклодекстрина **72** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0922 г (0.76 ммоль) бензойной кислоты **57** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.29 г (59 %), т. пл. 281–284 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.62 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 3.31–3.57 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.59–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.66 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.47 д (2H, *m*-CH, *J* 7.8 Гц), 7.59 с (1H, *n*-CH), 7.91 д (2H, *o*-CH, *J* 7.8 Гц), 12.93 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 129.1 (*m*-CH), 129.8 (*o*-CH), 131.3 (ArC<sup>unc</sup>CO), 133.4 (*n*-CH), 167.9 (COOH). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03. С<sub>49</sub>Н<sub>76</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09.

**Соединение включения (74) из 6-О-никотиноил-β-циклодекстрина с бензойной кислотой** получали из 0.50 г (0.40 ммоль) 6-О-никотиноил-β-циклодекстрина **73** и 0.0984 г (0.80 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.29 г (59 %), т. пл. 281–284 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.62 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 3.31–3.57 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.59–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.66 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.47 д (2H, *m*-CH, *J* 7.8 Гц), 7.59 с (1H, *n*-CH), 7.91 д (2H, *o*-CH, *J* 7.8 Гц), 12.93 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 129.1 (*m*-CH), 129.8 (*o*-CH), 131.3 (ArC<sup>unc</sup>CO), 133.4 (*n*-CH), 167.9 (COOH). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03. С<sub>49</sub>Н<sub>76</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09.

**Соединение включения (74) из 6-О-бутил-β-циклодекстрина с бензойной кислотой** получали из 0.50 г (0.42 ммоль) 6-О-бутил-β-циклодекстрина **7** и 0.0512 г (0.42 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.29 г (59 %), т. пл. 281–284 °С (разл.),



$R_f$  0.62 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.31–3.57 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.59–3.62 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (7H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.66 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.47 д (2H, *m*-CH,  $J$  7.8 Гц), 7.59 с (1H, *n*-CH), 7.91 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.8 Гц), 12.93 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 129.1 (*m*-CH), 129.8 (*o*-CH), 131.3 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 133.4 (*n*-CH), 167.9 (COOH). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03.  $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}$ . Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09.

**Соединение включения (74) из 6-О-гексил- $\beta$ -циклодекстрина с бензойной кислотой** получали из 0.50 г (0.41 ммоль) 6-О-гексил- $\beta$ -циклодекстрина **8** и 0.05 г (0.41 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.29 г (59 %), т. пл. 281–284 °С (разл.),  $R_f$  0.62 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.31–3.57 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.59–3.62 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (7H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.66 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.47 д (2H, *m*-CH,  $J$  7.8 Гц), 7.59 с (1H, *n*-CH), 7.91 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.8 Гц), 12.93 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 129.1 (*m*-CH), 129.8 (*o*-CH), 131.3 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 133.4 (*n*-CH), 167.9 (COOH). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03.  $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}$ . Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09.

**Соединение включения (74) из ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)- $\beta$ -циклодекстрин с бензойной кислотой** получали из раствора 0.2 г (0.085 ммоль) ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)- $\beta$ -циклодекстрина **19** и 0.0312 г (0.26 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.03 г (24 %), т. пл. 219–221 °С (разл.).  $R_f$  0.56 (В). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03.  $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}$ . Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 3.32–3.58 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.59–3.62 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.44 уш. с (7H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.67 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.47 д (2H, *m*-CH,  $J$  7.8 Гц), 7.89 с (1H, *n*-CH), 7.91 д (2H, *o*-CH,  $J$  6.8 Гц), 12.95 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 72.5–73.6 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 129.1 (*m*-CH), 129.8 (*o*-CH), 131.3 ( $\text{ArC}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 133.4 (*n*-CH), 167.9 (COOH). Найдено, %: С 46.35; Н 6.03.  $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}$ . Вычислено, %: С 46.82; Н 6.09.

**Соединение включения (76) из 6-О-бутил- $\beta$ -циклодекстрина с ацетилсалициловой кислотой.** К раствору 0.50 г (0.42 ммоль)

моно-6-О-бутил-β-циклодекстрина **7** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0756 г (0.42 ммоль) ацетилсалициловой кислоты **60** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.09 г (16 %), т. пл. 239–242 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.69 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.03–3.31 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.43 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.68 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 6.90 т (1H, *o*-CH, *J* 7.2 Гц), 7.16 д (1H, *n*-CH, *J* 8.2 Гц), 7.47 т (1H, *n*-CH, *J* 7.3 Гц), 7.60 т (1H, *m*-CH, *J* 5.9 Гц), 13.00 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.4 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 113.5 (*o*-CH), 117.6 (*n*-CH), 119.7 (*m*-CH), 130.8 (*m*-CH), 136.2 (ArC<sup>unco</sup>O), 161.7 (COOH), 172.5 (COCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.13; Н 5.92. С<sub>51</sub>Н<sub>78</sub>О<sub>39</sub>. Вычислено, %: С 46.58; Н 5.98.

**Соединение включения (76) из 6-О-гексил-β-циклодекстрина с ацетилсалициловой кислотой** получали из 0.30 г (0.25 ммоль) 6-О-гексил-β-циклодекстрина **8** и 0.045 г (0.25 ммоль) ацетилсалициловой кислоты **60**. Выход 0.09 г (16 %), т. пл. 239–242 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.69 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.03–3.31 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.43 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.68 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 6.90 т (1H, *o*-CH, *J* 7.2 Гц), 7.16 д (1H, *n*-CH, *J* 8.2 Гц), 7.47 т (1H, *n*-CH, *J* 7.3 Гц), 7.60 т (1H, *m*-CH, *J* 5.9 Гц), 13.00 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.4 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 113.5 (*o*-CH), 117.6 (*n*-CH), 119.7 (*m*-CH), 130.8 (*m*-CH), 136.2 (ArC<sup>unco</sup>O), 161.7 (COOH), 172.5 (COCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.13; Н 5.92. С<sub>51</sub>Н<sub>78</sub>О<sub>39</sub>. Вычислено, %: С 46.58; Н 5.98.

**Соединение включения (77) из моно-6-О-бутил-β-циклодекстрина с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой.** К раствору 0.50 г (0.38 ммоль) моно-6-О-бутил-β-циклодекстрина **7** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0783 г (0.38 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до

комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $P_2O_5$ . Выход 0.30 г (53 %), т. пл. 248–251 °С (разл.),  $R_f$  0.70 (Б). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 0.81 д (6H,  $(CH_3)_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.30 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.76 м (1H, CH), 2.37 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.4 Гц), 3.23–3.36 м (14H,  $C^6H_2$ ), 3.51–3.62 м (29H,  $C^2H-C^5H$ ,  $CHCOOH$ ), 4.43 уш. с (7H,  $C^6OH$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $C^1H$ ), 5.68 уш. с (14H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ), 7.06 д (2H, *m*-CH,  $J$  8.2 Гц), 7.14 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.8 Гц), 12.21 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 18.9 ( $CHCH_3$ ), 22.5 ( $CH(CH_3)_2$ ), 30.2 ( $CH(CH_3)_2$ ), 40.3 (CH), 44.5 ( $CH_2$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 72.5–73.6 ( $C^2$ ,  $C^3$ ,  $C^5$ ), 82.0 ( $C^4$ ), 102.3 ( $C^1$ ), 129.7 (*m*-CH), 130.9 (*o*-CH), 138.3 ( $ArC^{unco}C(O)$ ), 140.4 (*n*-CH), 174.9 (COOH). Найдено, %: С 48.75; Н 6.55.  $C_{55}H_{88}O_{37}$ . Вычислено, %: С 49.25; Н 6.61.

**Соединение включения (77) из 6-О-гексил- $\beta$ -циклодекстрина с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой** получали из 0.30 г (0.25 ммоль) 6-О-гексил- $\beta$ -циклодекстрина **8** и 0.0516 г (0.25 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24**. Выход 0.30 г (53 %), т. пл. 248–251 °С (разл.),  $R_f$  0.70 (Б). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 0.81 д (6H,  $(CH_3)_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.30 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.76 м (1H, CH), 2.37 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.4 Гц), 3.23–3.36 м (14H,  $C^6H_2$ ), 3.51–3.62 м (29H,  $C^2H-C^5H$ ,  $CHCOOH$ ), 4.43 уш. с (7H,  $C^6OH$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $C^1H$ ), 5.68 уш. с (14H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ), 7.06 д (2H, *m*-CH,  $J$  8.2 Гц), 7.14 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.8 Гц), 12.21 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 18.9 ( $CHCH_3$ ), 22.5 ( $CH(CH_3)_2$ ), 30.2 ( $CH(CH_3)_2$ ), 40.3 (CH), 44.5 ( $CH_2$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 72.5–73.6 ( $C^5$ ,  $C^2$ ,  $C^3$ ), 82.0 ( $C^4$ ), 102.3 ( $C^1$ ), 129.7 (*m*-CH), 130.9 (*o*-CH), 138.3 ( $ArC^{unco}C(O)$ ), 140.4 (*n*-CH), 174.9 (COOH). Найдено, %: С 48.75; Н 6.55.  $C_{55}H_{88}O_{37}$ . Вычислено, %: С 49.25; Н 6.61.

**Соединение включения (77) из ди-6,6'-О,О'-(гексан-1,6-диил)- $\beta$ -циклодекстрин с 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислотой.** К раствору 0.2134 г (0.09 ммоль) ди-6,6'-О,О'-(гексан-1,6-диил)- $\beta$ -циклодекстрина **18** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.056 г (0.27 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты **24**. Раствор перемешивали в течение 4 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл),

отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $P_2O_5$ . Выход 0.096 г (41 %), т. пл. 251–253 °С (разл.).  $R_f$  0.69 (В). Найдено, %: С 48.76; Н 6.55.  $C_{55}H_{88}O_{37}$ . Вычислено, %: С 49.25; Н 6.61. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 0.80 д (6H,  $(CH_3)_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.27 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  9.6 Гц), 1.76 м (1H, CH), 2.36 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.26–3.57 м (14H,  $C^6H_2$ ), 3.59–3.61 м (29H,  $C^2H-C^5H$ ,  $CHCOOH$ ), 4.43 уш. с (7H,  $C^6OH$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $C^1H$ ), 5.69 уш. с (14H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ), 7.05 д (2H,  $m$ -CH  $J$  7.8 Гц), 7.14 д (2H,  $o$ -CH,  $J$  7.3 Гц), 12.18 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 19.1 ( $CH_3$ ), 22.7 ( $(CH_3)_2$ ), 30.2 (CH), 39.7 ( $CHCOOH$ ), 40.4 ( $CH_2$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 72.5–73.6 ( $C^5$ ,  $C^2$ ,  $C^3$ ), 82.0 ( $C^4$ ), 102.5 ( $C^1$ ), 127.6 ( $m$ -CH), 129.5 ( $o$ -CH), 139.0 ( $ArC^{unco}C(O)$ ), 140.0 ( $n$ -CH), 176.1 (COOH). Найдено, %: С 48.75; Н 6.55.  $C_{55}H_{88}O_{37}$ . Вычислено, %: С 49.25; Н 6.61.

**Соединение включения (77) из ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)- $\beta$ -циклодекстрина с 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислотой** получали из раствора 0.2 г (0.085 ммоль) ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)- $\beta$ -циклодекстрина **19** и 0.0527 г (0.26 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты **24**. Раствор перемешивали в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2x5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $P_2O_5$ . Выход 0.04 г (21 %), т. пл. 219–221 °С (разл.).  $R_f$  0.56 (В). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 0.82 д (6H,  $(CH_3)_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.29 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 1.76 м (1H, CH), 2.37 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.29–3.32 м (14H,  $C^6H_2$ ), 3.57–3.59 м (29H,  $C^2H-C^5H$ ,  $CHCOOH$ ), 4.44 уш. с (7H,  $C^6OH$ ), 4.78–4.79 м (7H,  $C^1H$ ), 5.67 уш. с (14H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ), 7.06 д (2H,  $m$ -CH  $J$  7.8 Гц), 7.14 д (2H,  $o$ -CH,  $J$  8.3 Гц), 12.21 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 19.3 ( $CH_3$ ), 22.7 ( $(CH_3)_2$ ), 30.0 (CH), 39.9 ( $CHCOOH$ ), 40.6 ( $CH_2$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 72.5–73.6 ( $C^5$ ,  $C^2$ ,  $C^3$ ), 82.0 ( $C^4$ ), 102.5 ( $C^1$ ), 127.8 ( $m$ -CH), 129.9 ( $o$ -CH), 139.2 ( $ArC^{unco}C(O)$ ), 140.1 ( $n$ -CH), 176.1 (COOH). Найдено, %: С 48.76; Н 6.55.  $C_{55}H_{88}O_{37}$ . Вычислено, %: С 49.25; Н 6.61.

**Соединение включения (78) из 6-О-бутил- $\beta$ -циклодекстрина с валериановой кислотой.** К раствору 0.1920 г (0.16 ммоль) 6-О-бутил- $\beta$ -циклодекстрина **7** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0164 г (0.16 ммоль) валериановой кислоты **75** и перемешивали в течение 4 часов при 70

°С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.15 г (79 %), т. пл. 263–266 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.59 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.84 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 д (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> *J* 7.8 Гц), 1.43 д (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, *J* 7.3 Гц), 2.17 д (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* 7.4 Гц), 3.30–3.58 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.59–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.67 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 11.95 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 33.9 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.4 (C<sup>1</sup>), 175.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; Н 6.45. С<sub>47</sub>Н<sub>80</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 45.63; Н 6.52.

**Соединение включения (78) из 6-О-гексил-β-циклодекстрина с валериановой кислотой** получали из 0.30 г (0.25 ммоль) 6-О-гексил-β-циклодекстрина **8** и 0.025 г (0.25 ммоль) валериановой кислоты **75**. Выход 0.15 г (79 %), т. пл. 263–266 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.59 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.84 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 д (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> *J* 7.8 Гц), 1.43 д (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, *J* 7.3 Гц), 2.17 д (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* 7.4 Гц), 3.30–3.58 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.59–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.67 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 11.95 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 33.9 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.4 (C<sup>1</sup>), 175.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; Н 6.45. С<sub>47</sub>Н<sub>80</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 45.63; Н 6.52.

**Соединение включения (78) из ди-6,6'-О,О'-(гексан-1,6-дил)-β-циклодекстрин с валериановой кислотой.** К раствору 0.1 г (0.43 ммоль) ди-6,6'-О,О'-(гексан-1,6-дил)-β-циклодекстрина **18** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0131 г (0.13 ммоль) валериановой кислоты **75**. Раствор перемешивали в течение 4 часов при 70 °С и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2x5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.02 г (42 %), т. пл. 217–220 °С (разл.). R<sub>f</sub> 0.59 (В). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.84 т

(3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 д (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> J 7.3 Гц), 1.43 д (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH J 7.8 Гц), 2.15 д (2H, CH<sub>2</sub>COOH J 7.3 Гц), 3.29–3.31 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.58–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.43 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.67 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 11.94 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 33.8 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 178.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; Н 6.45. С<sub>47</sub>Н<sub>80</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 45.63; Н 6.52.

**Соединение включения (78) из ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)-β-циклодекстрин с валериановой кислотой** получали из раствора 0.1 г (0.43 ммоль) ди-6,6'-О,О'-(1,4-фенилен)-β-циклодекстрина **19** и 0.0131 г (0.13 ммоль) валериановой кислоты **75**. Выход 0.02 г (42 %), т. пл. 217–220 °С (разл.). R<sub>f</sub> 0.59 (В). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.84 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 д (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> J 7.3 Гц), 1.43 д (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH J 7.8 Гц), 2.15 д (2H, CH<sub>2</sub>COOH J 7.3 Гц), 3.29–3.31 м (14H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.58–3.62 м (28H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.43 уш. с (7H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (7H, C<sup>1</sup>H), 5.67 уш. с (14H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 11.94 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 33.8 (CH<sub>2</sub>COOH), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 178.1 (COOH). Найдено, %: С 45.17; Н 6.45. С<sub>47</sub>Н<sub>80</sub>О<sub>37</sub>. Вычислено, %: С 45.63; Н 6.52.

**Соединение включения (79) из 6-О-бутил-β-циклодекстрина с никотиновой кислотой.** К раствору 0.50 г (0.42 ммоль) 6-О-бутил-β-циклодекстрина **7** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0517 г (0.42 ммоль) никотиновой кислоты **71** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и ацетоном (5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.52 г (52 %), т. пл. 273–275 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.69 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 3.03–3.31 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.39 уш. с (14H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.79 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.68 уш. с (28H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.51 д (1H, *m*-CH, J 5.0 Гц), 8.22 д (1H, *n*-CH, J 1.8 Гц), 8.73 м (1H, *o*-CH), 9.03 уш. с (1H, *o*-CH), 13.23 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5–73.6 (C<sup>5</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 124.3

(*m*-CH), 127.4 (*m*-CH), 137.5 (*n*-CH), 150.7 (*o*-CH), 153.7 (*o*-CH), 166.9 (COOH).  
Найдено, %: С 44.72; Н 6.05; N 0.57. С<sub>90</sub>Н<sub>145</sub>NO<sub>72</sub>. Вычислено, %: С 45.17; Н 6.11;  
N 0.59.

**Бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(2-метилэтан-1,2-диилдиаминий)-β-циклодекстрин диодид (81).** К раствору 1.00 г (0.80 ммоль) йодпроизводного β-циклодекстрина **22** в 15 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0.0296 г (0.40 ммоль) 2-метил-этан-1,2-диамина. Раствор перемешивали 40 часов при 120-130 °С. Реакционную массу концентрировали примерно до 5 мл, добавляли 5 мл ацетона, перемешивали, осадок отфильтровывали, промывали последовательно ацетоном (2x5 мл), диэтиловым эфиром (2x5 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) 4 ч при 80 °С. Выход 0.73 г (71 %), т. пл. 252–255 °С, R<sub>f</sub> 0.69 (В). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 1.05 т (2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 1.8 Гц), 1.76 м (1H, CH), 3.29–3.32 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.83 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.72 уш. с (28H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.43 д (4H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub> *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.2 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH), 37.5 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (C<sup>6</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 69.2 (C<sup>5</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.9 (C<sup>2</sup>), 73.6 (C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 84.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 40.35, Н 5.76, N 1.08. С<sub>87</sub>Н<sub>148</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>68</sub>. Вычислено, %: С 40.76, Н 5.82, N 1.09.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диодида с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (82).** К раствору 0.30 г (0.12 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диодида **44** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0723 г (0.35 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24** и перемешивали в течение 4 часов при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (5 мл) и диэтиловым эфиром (2x5 мл), отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.26 г (77 %), т. пл. 239–241 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.75 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.82 д (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.29 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.3 Гц), 1.76 м (1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.81 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.17 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 2.37 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц), 3.26–3.34 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.56–3.62 м (57H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H, CHCOOH), 4.45 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.79 м (14H, C<sup>1</sup>H),

5.68 уш. с (28H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.05 д (2H, *m*-CH, *J* 8.2 Гц), 7.07 д (4H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.15 д (2H, *o*-CH, *J* 7.8 Гц), 12.82 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.5 (NCH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 49.8 (C<sup>6'</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 70.1 (C<sup>5'</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.6 (C<sup>2</sup>), 73.6 (C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 129.4 (*m*-CH), 130.3 (*o*-CH), 132.5 (ArC<sup>unc</sup>CO), 140.2 (*n*-CH), 178.1 (COOH). Найдено, %: С 43.63; Н 6.10; N 1.03. C<sub>100</sub>H<sub>166</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>70</sub>. Вычислено, %: С 43.36; Н 6.03; N 1.01.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диоида с бензойной кислотой (83)** получали из 0.103 г (0.04 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диоида **44** и 0.0147 г (0.12 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.05 г (45 %), т. пл. 269–273 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.60 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 1.06 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.46 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.31–3.36 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.51–3.60 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.46 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.79 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.70 уш. с (28H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.08 д (4H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.44 т (2H, *m*-CH, *J* 7.3 Гц), 7.55 т (1H, *n*-CH, *J* 6.9 Гц), 7.90 д (2H, *o*-CH, *J* 6.8 Гц), 12.71 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 30.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.7 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (C<sup>6'</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 69.2 (C<sup>5'</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.9 (C<sup>2</sup>), 73.6 (C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 126.0 (ArC<sup>unc</sup>CO), 128.6 (*m*-CH), 129.7 (*o*-CH), 132.5 (*n*-CH), 168.8 (COOH). Найдено, %: С 41.63; Н 5.72; N 1.03. C<sub>94</sub>H<sub>154</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>70</sub>. Вычислено, %: С 42.03; Н 5.78; N 1.04.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диоида с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (84)** получали из 0.10 г (0.0384 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдиаминий)-β-циклодекстрина диоида **47** и 0.0238 г (0.115 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24**. Выход 0.0653 г (60 %), т. пл. 272–275 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.47 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.83 д (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.5–1.09 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.3 Гц), 1.75–1.78 м (1H, CH), 2.18–2.25 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.9 Гц), 3.01–3.03 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.29–3.32 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 3.79 с (1H, CH(CH<sub>3</sub>)COOH), 4.44 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.83 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.72 уш. с (28H,



C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.05 д (2H, *m*-CH, *J* 8.2 Гц), 7.11 д (2H, *o*-CH, *J* 7.8 Гц), 7.43 д (4H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 12.20 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.1 (CHCH<sub>3</sub>), 22.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH), 37.5 (NCH<sub>2</sub>), 40.4 (CH(CH<sub>3</sub>)COOH), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (C<sup>6</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.7 (C<sup>5</sup>), 72.9 (C<sup>2</sup>), 73.6 (C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 84.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 126.1–127.5 (*m*-CH), 128.7–129.3 (*o*-CH), 139.2 (ArC<sup>unco</sup>C(O)), 139.8 (*n*-CH), 176.8 (COOH). Найдено, %: С 43.55; Н 6.10; N 0.99. C<sub>103</sub>H<sub>172</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>70</sub>. Вычислено, %: С 43.99; Н 6.16; N 1.00.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдiamiний)-β-циклодекстрина диоида с бензойной кислотой (85)** получали из 0.33 г (0.127 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдiamiний)-β-циклодекстрина диоида **47** и 0.0465 г (0.381 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.175 г (49 %), т. пл. 241–243 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.62 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 1.04–1.07 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.21–2.29 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.02–3.04 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.31–3.57 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.59–3.81 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.43 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.78–4.84 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.72 уш. с (28H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH), 7.04 д (2H, *m*-CH, *J* 8.2 Гц), 7.43 д (4H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.45 д (1H, *n*-CH, *J* 7.5 Гц), 7.89 д (2H, *o*-CH, *J* 9.2 Гц), 12.01 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 30.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.6 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (C<sup>6</sup>), 60.4 (C<sup>6</sup>), 69.0 (C<sup>5</sup>), 72.5 (C<sup>5</sup>), 72.9 (C<sup>2</sup>), 73.6 (C<sup>3</sup>), 82.0 (C<sup>4</sup>), 102.5 (C<sup>1</sup>), 126.4 (*m*-CH), 128.8 (*n*-CH), 129.9 (*o*-CH), 132.4 (ArC<sup>unco</sup>C(O)), 161.5 (COOH). Найдено, %: С 42.28; Н 5.85; N 1.02. C<sub>97</sub>H<sub>160</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>70</sub>. Вычислено, %: С 42.71; Н 5.91; N 1.03.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(1-метилэтан-1,2-диилдiamiний)-β-циклодекстрина диоида с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой (86)** получали из 0.10 г (0.039 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(1-метилэтан-1,2-диилдiamiний)-β-циклодекстрина диоида **81** и 0.0241 г (0.117 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты **24**. Выход 0.055 г (51%), т. пл. 248–250 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.53 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: 0.80 д (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.07 т (3H, NCHCH<sub>3</sub>), *J* 6.8 Гц), 1.34 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.74–1.79 м (1H, CH), 2.45–2.48 м (1H, NCHCH<sub>3</sub>), 2.52 д (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 7.3 Гц), 2.38 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.9 Гц), 3.29–3.32 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.57–3.59 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 3.79 с (1H,

$\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ), 4.44 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.78–4.83 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.72 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.07 д (2H, *m*-CH,  $J$  8.2 Гц), 7.43 д (4H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.16 д (2H, *o*-CH,  $J$  7.8 Гц), 12.14 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.2 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 30.0 ( $\text{NCH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 32.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{C}^6$ ), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 69.2 ( $\text{C}^5$ ), 72.5 ( $\text{C}^5$ ), 72.9 ( $\text{C}^2$ ), 73.6 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 84.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 126.0–127.6 (*m*-CH), 129.4 (*o*-CH), 139.3 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 139.9 (*n*-CH), 176.3 (COOH). Найдено, %: С 42.92; Н 5.98; N 1.00.  $\text{C}_{100}\text{H}_{166}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 43.36; Н 6.04; N 1.01.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(1-метилэтан-1,2-диилдiamiний)- $\beta$ -циклодекстрина дииодида с бензойной кислотой (87)** получали из 0.106 г (0.0198 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(1-метилэтан-1,2-диилдiamiний)- $\beta$ -циклодекстрина дииодида **81** и 0.0151 г (0.124 ммоль) бензойной кислоты **57**. Выход 0.0532 г (48 %), т. пл. 223–227 °С (разл.),  $R_f$  0.68 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: 1.05 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44–2.47 м (1H,  $\text{NCH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 2.51 д (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.31–3.33 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.57–3.62 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.48 уш. с (12H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.79–4.87 м (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.71 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ), 7.07 д (4H,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.44 д (2H, *m*-CH,  $J$  7.5 Гц), 7.55 т (1H, *n*-CH,  $J$  6.9 Гц), 7.90 д (2H, *o*-CH,  $J$  5.9 Гц), 12.51 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.3 ( $\text{C}^6$ ), 57.2 (CH), 60.4 ( $\text{C}^6$ ), 69.0 ( $\text{C}^5$ ), 72.6 ( $\text{C}^5$ ), 72.9 ( $\text{C}^2$ ), 73.6 ( $\text{C}^3$ ), 82.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.5 ( $\text{C}^1$ ), 126.0 (*m*-CH), 128.7 (*n*-CH), 129.7 (*o*-CH), 132.7 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}^{\text{unco}}\text{C}(\text{O})$ ), 168.6 (COOH). Найдено, %: С 41.61; Н 5.72; N 1.03.  $\text{C}_{94}\text{H}_{154}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_{70}$ . Вычислено, %: С 42.03; Н 5.78; N 1.04.

**Соединение включения  $\beta$ -циклодекстрина с даунорубицином (89).** К раствору 0.50 г (0.44 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **1** в 8 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.2324 г (0.44 моль) даунорубицина гидрохлорид **88** и перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (2x5 мл). Осадок растворили в 5 мл воды и 15 мл бензола. Воду от бензола отгоняли с насадкой Дина-Старка. Выпавший осадок сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $\text{P}_2\text{O}_5$  8 ч при 70 °С. Выход 0.60 г (82 %), т. пл. 195–199 °С (разл.),  $R_f$  0.57

(M). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: циклодекстрин **1**: 3.30–3.39 м (14H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.56–3.64 м (28H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.46 уш. с (7H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.85 уш.с (7H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.77–5.79 уш. с (14H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ); даунорубицина гидрохлорид **88**: 1.13 д (3H,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.66 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  6.2 Гц), 1.84 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  5.4 Гц), 2.04 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.11 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  11.9 Гц), 2.25 с (3H,  $\text{C}^{14}\text{H}_3$ ), 2.86 д (2H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ,  $J$  6.0 Гц), 2.91 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  14.2 Гц), 3.73 т (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  10.0 Гц), 3.94 уш. с (3H,  $\text{C}^{15}\text{H}_3$ ), 4.18 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  6.6 Гц), 4.88 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.26 с (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5.44 д (1H,  $\text{C}^4\text{OH}$ ,  $J$  6.4 Гц), 5.51 с (1H,  $\text{C}^9\text{OH}$ ), 7.60 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.80 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  6.4 Гц), 7.83 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  15.1 Гц), 7.86 м (2H,  $\text{NH}_2$ ), 13.20 с (1H,  $\text{C}^{11}\text{OH}$ ), 13.95 с (1H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ). Найдено, %: С 47.80; Н 5.87; N 0.82.  $\text{C}_{69}\text{H}_{100}\text{ClNO}_{45}$ . Вычислено, %: С 48.78; Н 5.93; N 0.82. MALDI-TOF: найдено  $m/z$  1660.48; рассчитано для  $\text{C}_{69}\text{H}_{98}\text{NO}_{45} [\text{M}-\text{H}]^+$  1660.54.

**Соединение включения  $\beta$ -циклодекстрина с даунорубицином (90).** К раствору 1.00 г (0.88 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **1** в 8 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.2324 г (0.44 моль) даунорубицина гидрохлорид **88** и перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (2x5 мл). Осадок растворили в 5 мл воды и 20 мл бензола. Воду от бензола отгоняли с насадкой Дина-Старка. Выпавший осадок сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над  $\text{P}_2\text{O}_5$  8 ч при 70 °С. Выход 0.98 г (80 %), т. пл. 198–202 °С (разл.),  $R_f$  0.57 (M). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{H}}$ , м. д.: циклодекстрин **1**: 3.26–3.46 м (28H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.52–3.67 м (56H,  $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$ ), 4.45 уш. с (14H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ), 4.81 уш.с (14H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.69–5.74 уш. с (28H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ,  $\text{C}^3\text{OH}$ ); даунорубицина гидрохлорид **88**: 1.12 д (3H,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.64 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  8.2 Гц), 1.86 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  7.8 Гц), 2.04 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.15 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  9.6 Гц), 2.24 с (3H,  $\text{C}^{14}\text{H}_3$ ), 2.69 д (2H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ,  $J$  6.4 Гц), 2.87 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  14.2 Гц), 3.81 т (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  10.1 Гц), 3.95 уш. с (3H,  $\text{C}^{15}\text{H}_3$ ), 4.17 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  6.4 Гц), 4.90 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.26 с (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 5.44 д (1H,  $\text{C}^4\text{OH}$ ,  $J$  6.0 Гц), 5.49 с (1H,  $\text{C}^9\text{OH}$ ), 7.62 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  4.6 Гц), 7.82 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  6.4 Гц), 7.86 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.91 м (2H,  $\text{NH}_2$ ), 12.98 с (1H,  $\text{C}^{11}\text{OH}$ ), 13.75 с (1H,  $\text{C}^6\text{OH}$ ). Найдено, %: С 46.55; Н 5.99; N 0.48.  $\text{C}_{111}\text{H}_{170}\text{ClNO}_{80}$ . Вычислено, %: С 47.02; Н 6.05;

N 0.49. MALDI-TOF: найдено  $m/z$  2796.84; рассчитано для  $C_{111}H_{169}NO_{80}$   $[M+H]^+$  2796.93.

**Моно-6-(3-аминийод)-(8S-цис)-8-ацетил-10-[2,3,6-тридезоксид-альфа-L-ликсогексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендион-6-дезоксид-β-циклодекстрин (91).** К раствору 0.2940 г (0.24 ммоль) моно-6-йод-6-дезоксид-β-циклодекстрин **22** [207] в 10 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0.1245 г (0.24 ммоль) даунорубицина **89** [208]. Раствор перемешивали в течение 40 ч при 120–130 °С и охлаждали до комнатной температуры. Раствор упаривали досуха в вакууме. Осадок затирали в 15 мл ацетона, отфильтровывали, промывали ацетоном (2х5 мл) и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 0.20 г (48 %), т. пл. 250–253 °С (разл.),  $R_f$  0.65 (М). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: фрагмент 6-дезоксид-β-циклодекстрина: 3.29–3.42 м (14H,  $C^6H_2$ ), 3.56–3.68 м (28H,  $C^2H-C^5H$ ), 4.47 уш. с (6H,  $C^6OH$ ), 4.84 уш. с (7H,  $C^1H$ ), 5.69–5.80 уш. с (14H,  $C^2OH$ ,  $C^3OH$ ); фрагмент даунорубицина: 1.06 д (3H,  $C^6H_3$ ,  $J$  4.0 Гц), 2.09 д (1H,  $C^8H$ ,  $J$  6.4 Гц), 2.24 д (1H,  $C^8H$ ,  $J$  5.2 Гц), 2.29 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  6.8 Гц), 2.31 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  11.4 Гц), 3.87 с (3H,  $C^{14}H_3$ ), 3.89 д (2H,  $C^{10}H$ ,  $J$  5.8 Гц), 3.92 д (1H,  $C^3H$ ,  $J$  13.8 Гц), 3.93 т (1H,  $C^4H$ ,  $J$  9.8 Гц), 4.01 уш. с (3H,  $C^{15}H_3$ ), 4.89 д (1H,  $C^5H$ ,  $J$  6.4 Гц), 4.90 с (1H,  $C^1H$ ), 5.66 с (1H,  $C^7H$ ), 7.11 д (1H,  $C^4OH$ ,  $J$  6.0 Гц), 7.12 с (1H,  $C^9OH$ ), 7.37 м (2H,  $NH_2$ ), 7.47 д (1H,  $C^3H$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.49 д (1H,  $C^1H$ ,  $J$  6.2 Гц), 7.96 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  14.5 Гц), 14.77 с (2H,  $C^{11}OH$ ,  $C^6OH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: фрагмент 6-дезоксид-β-циклодекстрина: 45.2 ( $C^6$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 71.9 ( $C^3$ ), 72.4 ( $C^2$ ), 73.0 ( $C^5$ ), 81.5–81.8 ( $C^4$ ), 101.9 ( $C^1$ ); фрагмент даунорубицина: 19.8 ( $C^6$ ), 30.7 ( $CH_3$ ), 35.7 ( $C^8$ ), 39.9 ( $C^{10}$ ), 40.1 ( $C^2$ ), 56.5 ( $C^3$ ), 59.9 ( $C^{15}H_3$ ), 65.7 ( $C^4$ ), 72.6 ( $C^5$ ), 82.8 ( $C^7$ ), 83.1 ( $C^9$ ), 125.4 ( $C^1$ ), 127.9 ( $C^{18}$  и  $C^{21}$ ), 130.7 ( $C^3$ ), 135.1 ( $C^1$ ), 139.4 ( $C^{17}$ ), 147.1 ( $C^2$ ), 156.1–156.9 ( $C^{16}$ ,  $C^{19}$ ,  $C^{20}$ ), 162.2 ( $C^6$  и  $C^{11}$ ), 176.8 ( $C^{12}$ ), 189.3 ( $C^5$ ), 218.8 ( $C^{13}$ ). Найдено, %: С 46.23; Н 5.62; N 0.78.  $C_{69}H_{98}INO_{44}$ . Вычислено, %: С 46.70; Н 5.68; N 0.79.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(бутан-1,4-диилдiamiний)-β-циклодекстрина диоида с даунорубицином (92)** К раствору 0.0720 г (0.027 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(бутан-1,4-диилдiamiний)-β-

циклодекстрина дииодида **45** в 5 мл воды при 70 °С прибавляли при перемешивании 0.0315 г (0.055 ммоль) даунорубицина гидрохлорид **88** и перемешивали в течение 1 часа при 70 °С. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Раствор упаривали досуха в вакууме. Сухой остаток затирали в 10 мл ацетона, отфильтровывали, промывали ацетоном (2x5 мл) отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.0536 г (61 %), т. пл. 203–205 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.65 (К). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(бутан-1,4-диилдiamiний)-β-циклодекстрин дииодид **45**: 1.46 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.63 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.19–3.24 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.56–3.74 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.48 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.78 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.71 уш. с (32H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH); даунорубицина гидрохлорид **88**: 1.11 д (3H, C<sup>6</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.65 м (2H, C<sup>8</sup>H), 2.01 с (1H, C<sup>2</sup>H), 2.18 с (1H, C<sup>2</sup>H), 2.73 с (3H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 2.90 д (2H, C<sup>10</sup>H, *J* 7.6), 2.89 с (1H, C<sup>3</sup>H), 3.82 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.95 уш. с (3H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub>), 4.15 д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 7.4 Гц), 4.90 с (1H, C<sup>1</sup>H), 5.25 с (1H, C<sup>7</sup>H), 5.48 д (1H, C<sup>4</sup>OH, *J* 6.4 Гц), 5.52 с (1H, C<sup>9</sup>OH), 7.69 т (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 7.6 Гц), 7.78 с (1H, C<sup>1</sup>H), 7.94 д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 4.6 Гц), 8.04 м (2H, NH<sub>2</sub>), 13.15 с (1H, C<sup>11</sup>OH), 13.98 с (1H, C<sup>6</sup>OH). Найдено, %: С 43.52; Н 5.72; N 1.32. C<sub>115</sub>H<sub>180</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>78</sub>. Вычислено, %: С 43.96; Н 5.77; N 1.34. MALDI-TOF: найдено *m/z* 862.49; рассчитано для C<sub>115</sub>H<sub>178</sub>N<sub>3</sub>O<sub>78</sub> [(M+2H)/4]<sup>2+</sup> 862.79.

Соединения **93**, **95** получены аналогично.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдiamiний)-β-циклодекстрина дииодида с даунорубицином (93)** получали из раствора 0.30 г (0.115 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдiamiний)-β-циклодекстрина дииодида **47** и 0.0129 г (0.230 ммоль) даунорубицина гидрохлорид **88**. Выход 0.082 г (20 %), т. пл. 205–207 °С (разл.), R<sub>f</sub> 0.83 (М). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, м. д.: бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(гексан-1,6-диилдiamiний)-β-циклодекстрин дииодид **47**: 1.24 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.23 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.26 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.26–3.34 м (28H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.51–3.60 м (56H, C<sup>2</sup>H-C<sup>5</sup>H), 4.44 уш. с (12H, C<sup>6</sup>OH), 4.80 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.66 уш. с (32H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>); даунорубицина гидрохлорид **88**: 1.13 д (6H, C<sup>6</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.49 м (4H, C<sup>8</sup>H), 1.65 с (2H, C<sup>2</sup>H), 1.86 с (2H, C<sup>2</sup>H), 2.70 с (6H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 2.86 с (4H, C<sup>10</sup>H), 2.92 с (2H,

$C^3H$ ), 3.17 с (2H,  $C^4H$ ), 3.97 уш. с (6H,  $C^{15}H_3$ ), 4.17 д (2H,  $C^5H$ ,  $J$  6.9 Гц), 4.93 с (2H,  $C^1H$ ), 5.27 с (2H,  $C^7H$ ), 5.42 д (2H,  $C^4OH$ ,  $J$  6.4 Гц), 5.50 с (2H,  $C^9OH$ ), 7.65 т (2H,  $C^3H$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.80 с (2H,  $C^1H$ ), 7.91 д (2H,  $C^2H$ ,  $J$  4.6 Гц), 8.02 м (4H,  $NH_2$ ), 13.15 с (2H,  $C^{11}OH$ ), 13.98 с (2H,  $C^6OH$ ). Найдено, %: С 45.86; Н 5.72; N 1.49.  $C_{144}H_{214}Cl_2I_2N_4O_{88}$ . Вычислено, %: С 46.32; Н 5.78; N 1.50. MALDI-TOF: найдено  $m/z$  1741.86; рассчитано для  $C_{144}H_{214}Cl_2N_4O_{88} [M/2+2H]^{2+}$  1741.10.

**Получение даунорубицина в виде основания (94).** К 1.00 г даунорубицину гидрохлорида **88** добавили 200 мл воды и растворили при комнатной температуре. После полного растворения добавили 100 мл хлороформа, затем порциями добавляли твердый гидрокарбонат натрия, перемешивали, оранжевая окраска начала переходить в хлороформ. Смесь перелили в делительную воронку. В водный слой снова добавили 100 мл хлороформа, порциями добавляли твердый гидрокарбонат натрия и перемешивали до исчезновения оранжевой окраски водной фазы. Смесь снова делили на делительной воронке. Даунорубицин в хлороформе упаривали досуха в вакууме (1 мм рт. ст.). Выход 0.86 г (86 %),  $R_f$  0.64 (М). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: 1.10 д (3H,  $C^6H_3$ ,  $J$  6.4 Гц), 1.41 д (1H,  $C^8H$ ,  $J$  4.6 Гц), 1.45 д (1H,  $C^8H$ ,  $J$  4.6 Гц), 1.57 т (2H,  $NH_2$ ,  $J$  2.8 Гц), 2.00 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  5.9 Гц), 2.04 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  3.2 Гц), 2.23 с (2H,  $C^{10}H$ ), 2.83 с (3H,  $C^{14}H_3$ ), 3.25 с (1H,  $C^3H$ ), 3.34 с (1H,  $C^4H$ ), 3.92 уш. с (3H,  $C^{15}H_3$ ), 4.08 д (1H,  $C^5H$ ,  $J$  6.9 Гц), 4.48 с (1H,  $C^9OH$ ), 4.86 с (1H,  $C^1H$ ), 5.14 д (1H,  $C^7H$ ,  $J$  3.6 Гц), 5.40 с (1H,  $C^4OH$ ), 7.35 т (1H,  $C^3H$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.77 с (1H,  $C^1H$ ), 7.95 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  4.6 Гц), 15.88 с (2H,  $C^6OH$ ,  $C^{11}OH$ ). Найдено, %: С 60.57; Н 5.84; N 2.62.  $C_{27}H_{29}NO_{10}$ . Вычислено, %: С 61.24; Н 5.90; N 2.65.

**Соединение включения бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)- $\beta$ -циклодекстрина диодида с даунорубицином (95)** получали из раствора 0.0855 г (0.033 ммоль) бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)- $\beta$ -циклодекстрина диодида **44** и 0.0375 г (0.066 ммоль) даунорубицина гидрохлорид **88**. Выход 0.027 г (22 %), т. пл. 198–200 °С (разл.),  $R_f$  0.56 (М). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_H$ , м. д.: бис-6,6'-дидезокси-6,6'-(пропан-1,3-диилдиаминий)- $\beta$ -циклодекстрин диодид **44**: 1.86 м (2H,  $NCH_2CH_2$ ), 2.10 м (4H,  $NCH_2$ ), 3.29–3.34 м (28H,  $C^6H_2$ ), 3.52–3.60 м (56H,  $C^2H-C^5H$ ), 4.44 уш. с (12H,  $C^6OH$ ),

4.80 м (14H, C<sup>1</sup>H), 5.68 уш. с (32H, C<sup>2</sup>OH, C<sup>3</sup>OH, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>); даунорубицина гидрохлорид **88**: 1.13 д (3H, C<sup>6</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 1.68 м (2H, C<sup>8</sup>H), 2.05 с (1H, C<sup>2</sup>H), 2.24 с (1H, C<sup>2</sup>H), 2.70 с (3H, C<sup>14</sup>H<sub>3</sub>), 2.86 д (2H, C<sup>10</sup>H), 2.92 с (1H, C<sup>3</sup>H), 3.86 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.97 уш. с (3H, C<sup>15</sup>H<sub>3</sub>), 4.17 д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 7.4 Гц), 4.93 с (1H, C<sup>1</sup>H), 5.27 с (1H, C<sup>7</sup>H), 5.44 д (1H, C<sup>4</sup>OH, *J* 6.4 Гц), 5.49 с (1H, C<sup>9</sup>OH), 7.65 т (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 7.6 Гц), 7.80 с (1H, C<sup>1</sup>H), 7.91 д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 4.6 Гц), 8.06 м (2H, NH<sub>2</sub>), 13.25 с (1H, C<sup>11</sup>OH), 14.02 с (1H, C<sup>6</sup>OH). Найдено, %: С 43.77; Н 5.74; N 1.34. C<sub>114</sub>H<sub>178</sub>ClH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>78</sub>. Вычислено, %: С 43.33; Н 5.68; N 1.32.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые проведено систематическое исследование в области синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и исследована их способность к образованию соединений включения.

2. Разработаны эффективные пути синтеза простых и сложных эфиров димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина, представляющие интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) ряда лекарственных соединений для фармакологических исследований в разных направлениях.

3. Показана возможность образования простых эфиров по первичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина с рядом спиртов и диолов.

4. С использованием различных алкилендиаминов и моногалогензамещенных производных  $\beta$ -циклодекстрина получены димерные производные с различной длиной диаминного мостика между циклодекстриновыми фрагментами.

5. Найдено, что димерное дикатионное производное  $\beta$ -циклодекстрина благодаря кооперативному эффекту двух циклодекстриновых полостей образует более прочный комплекс включения с противоопухолевым соединением *Метотрексат*, чем с мономерным  $\beta$ -циклодекстрином.

6. При попытке получения соединений включения ряда монопроизводных  $\beta$ -циклодекстрина, представляющих собой простые и сложные эфиры с некоторыми алифатической и ароматическими карбоновыми кислотами, происходит гидролиз эфиров с образованием соединений включения типа «гость – хозяин» разного состава. Показано, что это результат предварительного включения *гостя* в полость  $\beta$ -циклодекстрина и является характерной особенностью многих превращений циклодекстринов.

7. Результаты фармакологических испытаний ряда синтезированных соединений показали перспективность дальнейшего развития этого направления.



**СПИСОК ИСПОЛЬЗУМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Villiers A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique // *Compt. Rend. Acad. Sci.* — 1891. — N. 112. — P. 536–538.
2. Schardinger F. Mitteilung aus der staatlichen untersuchungsanstalt für lebensmittel in Wien Azetorgärung // *Wiener klinische Wochenschrift.* — 1904. — Vol. 17. — P. 207–209.
3. Schardinger F. Bildung kristallisierter Polysaccharide (Dextrine) aus Stärkekleister durch Microben // *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg II.* — 1911. — Vol. 29. — P. 188–197.
4. Schardinger F. Mitteilung aus der staatlichen untersuchungsanstalt für lebensmittel in Wien Azetorgärung // *Wiener klinische Wochenschrift.* — 1904. — Vol. 17. — P. 207–209.
5. Schardinger F. *Bacillus macerans*, ein aceton bildender rottebacillus. // *Centralblatt für Bakteriologie Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt. 2.* — 1905. — Vol. 14. — P. 772–781.
6. Freudenberg F., Meyer-Delius M., Über die Schardinger-dextrine aus stärke // *Journal Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* — 1938. — Vol. 71. — P. 1596–1600.
7. Cramer F. *Inclusion compounds* // Springer, Berlin. — 1954. — 170 p.
8. French D., Levine M.L., Pazur J.H., Norberg E. Studies on the Schardinger dextrans. The preparation and solubility characteristics of alpha-dextrans, beta-dextrans, and gamma-dextrans // *Journal of the American Chemical Society.* — 1949. — Vol. 71. — P. 353–356. — DOI: 10.1021/ja0116 9a100.
9. Bender M.L., Komiyama M. *Cyclodextrin Chemistry. Reactivity and structure: concepts in organic chemistry* // Springer, Berlin. — 1978. — Vol. 6. — 98 p. — DOI: 10.1007/978-3-642-66842-5.
10. Thoma J.A., Steward L. Cycloamyloses. In: *Starch, chemistry and technology: fundamental aspects.* In: Whistler RL, Paschall EF (eds) // Academic Press, New York. — 1965. — Vol. 1. — P. 209–249.

11. Mandelcorn L. Non-stoichiometric compounds // Academic Press, New York. — 1964. — 674 p.
12. Szejtli J. Cyclodextrins and their inclusions complexes // *Académiai Kiadó, Budapest.* — 1982. — P. 395. — DOI: 10.1002/star.19820341113.
13. Zsardon B., Szilasi M., Tüdös F., Szejtli J. Inclusion chromatography of alkaloids on cyclodextrin polymer gel beds // *Journal of Chromatography A.* — 1981. — Vol. 208. — N. 1. — P. 109–112.
14. Saenger W., Jacob J., Geüller K., Steiner T., Hoffman D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S. M., Takaha T. Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues—Beyond the doughnut // *Journal Chemical Reviews.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1787–1802.
15. Szejtli J., Szente L. Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* — 2005. — Vol. 61. — N. 3. — P. 115–125. — DOI: 10.1016/j.ejpb.2005.05.006.
16. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Advanced drug delivery reviews.* — 2007. — Vol. 59. — N. 7. — P. 645–666. — DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.012.
17. *Chemical Reviews.* (special issue), 1998. — V. 98. — № 5.
18. *The Beilstein Journal of Organic Chemistry* (special issue), 2012. — V. 8.
19. *The Beilstein Journal of Organic Chemistry* (special issue), 2014. — V. 10.
20. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // *Chemical Reviews.* — 1998. — Vol. 98. — N. 5. — P. 1743–1754. — DOI: 10.1021/cr970022c.
21. Heise H.M., Kuckuk R., Bereck A., Riegel D. Infrared spectroscopy and Raman spectroscopy of cyclodextrin derivatives and their ferrocene inclusion complexes // *Vibrational Spectroscopy.* — 2010. — Vol. 25. — N. 1. — P. 19–23. — DOI: 10.1016/j.vibspec.2010.01.012.
22. Loftsson T., Brewster M.E. Cyclodextrins as pharmaceutical excipients // *Pharmaceutical Technology Europe.* — 1997. — Vol. 9. — P. 26–35.

23. Jozwiakowski M.J., Connors K.A. Aqueous solubility behavior of three cyclodextrins // *Carbohydrate Research*. — 1985. — Vol. 143. — P. 51–59. — DOI: 10.1016/S0008-6215(00)90694-3.
24. Coleman A.W., Nicolis I., Keller N., Dalbiez J.P. Aggregation of cyclodextrins: an explanation of the abnormal solubility of  $\beta$ -cyclodextrin // *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry*. — 1992. — Vol. 13. — N. 2. — P. 139–143. — DOI: 10.1007/BF01053637.
25. Szejtli J. *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. — Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982. — 296 p.
26. Saenger W. Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1980. — Vol. 19. — N. 5. — P. 344–362. — DOI: 10.1002/anie.198003441.
27. Álvarez-Dorta D., León E.I., Kennedy A.R., Martín A., Pérez-Martín A., Suárez E. Radical-mediated C–H functionalization: a strategy for access to modified cyclodextrins // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 81. — P. 11766–11787. — DOI: 10.1021/acs.joc.6b02241.
28. Betül K., Waleed M., Sarah H., Eli V., Ozge S., Yasemin Y.D. Experimental and computational investigation of clustering behavior of cyclodextrin–perfluorocarbon inclusion complexes as effective histotripsy agents // *Molecular Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 19. — N. 8. — P. 2907–2921. — DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00268.
29. Coleman A.W., Nicolis I., Keller N., Dalbiez J.P. Aggregation of cyclodextrins: An explanation of the abnormal solubility of  $\beta$ -cyclodextrin // *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*. — 1992. — Vol. 13. — P. 139–143.
30. Takeo K., Uemura K., Mitoh H. Derivatives of alpha-cyclodextrin and the synthesis of 6-O-alpha-D-glucopyranosyl-alpha-cyclodextrin // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. — 1988. — Vol. 7. — N. 2. — P. 293–308. — DOI: 10.1080/07328308808058926.

31. Takeo K., Mitoh H., Uemura K. Selective chemical modification of cyclomalto-oligosaccharides via tert-butyldimethylsilylation // *Carbohydrate Research*. — 1989. — Vol. 187. — N. 2. — P. 203–221. — DOI: 10.1016/0008-6215(89)80004-7.
32. Fugedi P. Synthesis of heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose and octakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)cyclomalto-octaose // *Carbohydrate Research*. — 1989. — Vol. 192. — P. 366–369. — DOI: 10.1016/0008-6215(89)85197-3.
33. Ashton P.R., Königer R., Stoddart J.F., Alker D., Harding V.D. Amino acid derivatives of  $\beta$ -cyclodextrin // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1996. — Vol. 61. — N. 3. — P. 903–908. — DOI: 10.1021/jo951396d.
34. Vincent J.B., Kirby D.M., Nguyen T.V., Vigh G. A family of single-isomer chiral resolving agents for capillary electrophoresis. 2. Hepta-6-sulfato- $\beta$ -cyclodextrin // *Analytical Chemistry*. — 1997. — Vol. 69. — N. 21. — P. 4419–4428. — DOI: 10.1021/ac970418o.
35. Maynard D.K., Vigh G. Synthesis and analytical characterization of the sodium salt of heptakis(2-O-methyl-3,6-di-O-sulfo)cyclomalto-heptaose, a chiral resolving agent candidate for capillary electrophoresis // *Carbohydrate Research*. — 2000. — Vol. 328. — N. 3. — P. 277–285. — DOI: 10.1016/S0008-6215(00)00114-2.
36. Jullien L., Canceill J., Lacombe L., Lehn J. Analysis of the conformational behavior of perfunctionalized beta-cyclodextrins. Part 1. Evidence for insertion of one of the rim substituents into the cyclodextrin cavity in organic-solvents // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. — 1994. — Vol. 2. — N. 5. — P. 989–1002. — DOI: 10.1039/p29940000989.
37. Kirschner D.L., Green T.K. Nonaqueous synthesis of a selectively modified, highly anionic sulfopropyl ether derivative of cyclomaltoheptaose (beta-cyclodextrin) in the presence of 18-crown-6 // *Carbohydrate Research*. — 2005. — Vol. 340. — N. 11. — P. 1773–1779. — DOI: 10.1016/j.carres.2005.04.012.
38. Takeo K., Uemura K., Mitoh H. Derivatives of alpha-cyclodextrin and the synthesis of 6-O-alpha-D-glucopyranosyl-alpha-cyclodextrin // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. — 1988. — Vol. 7 — N. 2. — P. 293–308. — DOI: org/10.1080/07328308808058926.

39. Baer H., Shen Y., Gonzalez F., Berenguel A., Garcia J. Synthesis of a cycloheptaose consisting of (1-4)-linked 7-Amino-6,7-dideoxy- $\alpha$ -D-gluco-heptopyranosyl units: a new analog of cyclomaltoheptaose // *Carbohydrate Research*. — 1992. — Vol. 235. — P. 129–139. — DOI: 10.1016/0008-6215(92)80083-D.
40. Kraus T., Budesinsky M., Zavada J. Synthesis of per(5-carboxy-5-dehydroxymethyl)- $\alpha$ -cyclodextrin and beta-cyclodextrin - self-assembly of the per(2,3-di-O-methyl)-protected homologues into highly stable dimers, driven by multiple hydrogen bonds // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2000. — Vol. 18. — P. 3133–3137. — DOI: 10.1002/1099-0690(200009)2000:183.0.CO;2-P.
41. Uccello-Barretta G., Sicoll G., Balzano F., Salvadori P. NMR spectroscopy: a powerful tool for detecting the conformational features of symmetrical persubstituted mixed cyclomalto-heptaoses (beta-cyclodextrins) // *Carbohydrate Research*. — 2005. — Vol. 340. — N 2. — P. 271–281. — DOI: org/10.1016/j.carres.2004.11.022
42. Busby M.B., Vigh G. Synthesis of heptakis(2-O-methyl-3-O-acetyl-6-O-sulfo)-cyclomaltoheptaose, a single-isomer, sulfated  $\beta$ -cyclodextrin carrying nonidentical substituents at all the C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, and C<sup>6</sup> positions and its use for the capillary electrophoretic separation of enantiomers in acidic aqueous and methanolic background electrolytes // *Electrophoresis*. — 2005. — Vol. 26. — N. 10. — P. 1978–1987. — DOI: 10.1002/elps.200500057.
43. Tutu E., Vigh G. Synthesis, analytical characterization and initial capillary electrophoretic use in an acidic background electrolyte of a new, single-isomer chiral resolving agent: heptakis(2-O-sulfo-3-O-methyl-6-O-acetyl)- $\beta$ -cyclodextrin // *Electrophoresis*. — 2011. — Vol. 32. — N. 19. — P. 2655–2662. — DOI: 10.1002/elps.201100104.
44. Takeo K., Sumimoto T., Kuge T. An improved synthesis of 6-deoxy-analogues of cyclodextrins and amylose – further interpretations of the proton magnetic resonance spectra of the peracetates of cyclodextrins and amylose // *Starch*. — 1974. — Vol. 26. — N. 4. — P. 111–118. — DOI: 10.1002/star.19740260403.

45. Gadelle A., Defaye J. Selective halogenation at primary positions of cyclomaltooligosaccharides and a synthesis of per-3,6-anhydro cyclomaltooligosaccharides // *Angewandte Chemie International Edition*. — 1991. — Vol. 30. — N. 1. — P. 78–80. — DOI: 10.1002/anie.199100781.
46. Fernandez J., Mellet C., Blanco J., Mota J., Gadelle A., Costesarguet A., Defaye J. Isothio cyanoates and cyclic thiocarbamates of alpha,alpha'-trehalose sucrose, and cyclomaltooligosaccharides // *Carbohydrate Research*. — 1995. — Vol. 268. — N. 1. — P. 57–71. — DOI: 10.1016/0008-6215(94)00312-4.
47. Benkhaled A., Cheradame H., Fichet O., Teyssie D., Buchmann W., Guegan P. Synthesis and characterization of amphiphilic per-(6-thio-2,3-trimethylsilyl)cyclodextrin: application to Langmuir film formation // *Carbohydrate Polymers*. — 2008. — Vol. 73. — N. 3. — P. 482–489. — DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.12.031.
48. Gorin B.I., Riopelle R.J., Thatcher G.R.J. Efficient perfacial derivatization of cyclodextrins at the primary face // *Tetrahedron Letters*. — 1996. — Vol. 37. — N. 27. — P. 4647–4650. — DOI: 10.1016/0040-4039(96)00916-1.
49. Rojas M.T., Koeniger R., Stoddart J.F., Kaifer A.E. Supported monolayers containing preformed binding sites. Synthesis and interfacial binding properties of a thiolated beta-cyclodextrin derivative // *Journal of the American Chemical Society*. — 1995. — Vol. 117. — N. 1. — P. 336–343. — DOI: 10.1021/ja00106a036.
50. Boger J., Corcoran R., Lehn J. Cyclodextrin chemistry - selective modification of all primary hydroxyl-groups of alpha-cyclodextrins and beta-cyclodextrins // *Journals Helvetica Chimica Acta*. — 1978. — Vol. 61. — N. 6. — P. 2190–2218. — DOI: 10.1002/hlca.19780610622.
51. Baer H., Berenguel A., Shu Y., Defaye J., Gadelle A., Gonzalez F. Improved preparation of Hexakis(6-deoxy)cyclomaltohexaose and Heptakis(6-deoxy)cyclomaltoheptaose // *Carbohydrate Research*. — 1992. — Vol. 228. — N. 1. — P. 307–314. — DOI: 10.1016/S0008-6215(00)90568-8.
52. Faugeras P-A., Boens B., Elchinger P-H., Brouillette F., Montplaisir D., Zerrouki R., Lucas R. When cyclodextrins meet click chemistry // *European Journal of Organic*

- Chemistry. — 2012. — Vol. 22. — P. 4087–4105. — DOI: 10.1002/ejoc.201200013.
53. Letort S., Balieu S., Erb W., Gouhier G., Estour F. Interactions of cyclodextrins and their derivatives with toxic organophosphorus compounds // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 12. — P. 204–228. — DOI: 10.3762/bjoc.12.23.
54. Kraus T., Budesinsky M., Cisarova I., Zavada J. Per(6-amino-2-O-carboxymethyl-6-deoxy-3-O-methyl)-alpha-cyclodextrin: helical self-assembly of a polyionic amino acid into nanotubes // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2002. — Vol. 41. — N. 10. — P. 1715–1717. — DOI: 10.1002/1521-3773(20020517)41:103.0.CO;2-K.
55. Petter R.C., Salek J.S., Sikorski C.T., Kumaravel G., Lin F.T. Cooperative binding by aggregated mono-6-(alkylamino)-beta-cyclodextrins // *Journal of the American Chemical Society*. — 1990. — Vol. 112. — N. 10. — P. 3860–3868. — DOI: 10.1021/ja00166a021.
56. Brown S.E., Coates J.H., Coghlan D.R., Easton C.J., van Eyk S.J., Janowski W., Lepore A., Lincoln S.F., Luo Y., May B.L., Schiesser D.S., Wang P., Williams M.L. Synthesis and properties of 6A-Amino-6A-deoxy- $\alpha$  and  $\beta$ -cyclodextrin // *Australian Journal of Chemistry*. — 1993. — Vol. 46. — N. 6. — P. 953–958. — DOI: 10.1071/CH9930953.
57. Hamasaki K., Ikeda H., Nakamura A., Ueno A., Toda F., Suzuki I., Osa T. Fluorescent sensors of molecular recognition. Modified cyclodextrins capable of exhibiting guest-responsive twisted intramolecular charge transfer fluorescence // *Journal of the American Chemical Society*. — 1993. — Vol. 115. — N. 12. — P. 5035–5040. — DOI: 10.1021/ja00065a012.
58. Gao X., Tong L., Inoue Y., Tai A. Synthesis and characterization of novel multifunctional host compounds. Cyclodextrin derivatives bearing chromophores // *Synthetic Communications*. — 1995. — Vol. 25. — N. 5. — P. 703–710. — DOI: 10.1080/00397919508011407.

59. Liu Y., Han B-H., Li B., Zhang Y-M., Zhao P., Chen Y-T., Wada T., Inoue Y. Molecular recognition study on supramolecular system. Synthesis of modified cyclodextrins and their inclusion complexation thermodynamics with l-tryptophan and some naphthalene derivatives // *Journal of Organic Chemistry*. — 1998. — Vol. 63. — N. 5. — P. 1444–1454. — DOI: 10.1021/jo971466b.
60. Tang W., Ng S.C. Facile synthesis of mono-6-amino-6-deoxy- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyclodextrin hydrochlorides for molecular recognition, chiral separation and drug delivery // *Nature Protocols*. — 2008. — Vol. 3. — N. 4. — P. 691–697. — DOI: 10.1038/nprot.2008.37.
61. Trellenkamp T., Ritter H. Poly(N-vinylpyrrolidone) bearing covalently attached cyclodextrin via click-chemistry: synthesis, characterization, and complexation behavior with phenolphthalein // *Macromolecules*. — 2010. — Vol. 43. — N. 13. — P. 5538–5543. — DOI: 10.1021/ma100812q.
62. Xu M., Wu S., Zeng F., Yu C. Cyclodextrin supramolecular complex as a water-soluble ratiometric sensor for ferric ion sensing // *Langmuir*. — 2010. — Vol. 26. — N. 6. — P. 4529–4534. — DOI: 10.1021/la9033244.
63. Zhong N., Byun H.S., Bittman R. An improved synthesis of 6-O-monotosyl-6-deoxy-beta-cyclodextrin // *Tetrahedron Letters*. — 1998. — Vol. 39. — N. 19. — P. 2919–2920. — DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00417-1.
64. Tang W., Ng S.C. Synthesis of cationic single-isomer cyclodextrins for the chiral separation of amino acids and anionic pharmaceuticals // *Nature Protocols*. — 2007. — Vol. 2. — N. 12. — P. 3195–3200. — DOI: 10.1038/nprot.2007.479.
65. Cao H., He J., Deng L., Gao X. Fabrication of cyclodextrin-functionalized superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/amino-silane core-shell nanoparticles via layer-by-layer method // *Applied surface science*. — 2009. — Vol. 255. — N. 18. — P. 7974–7980. — DOI: 10.1016/j.apsusc.2009.04.199.
66. Nielsen T.T., Wintgens V., Amiel C., Wimmer R., Larsen K.L. Facile synthesis of  $\beta$ -cyclodextrin dextran polymers by «Click» chemistry // *Biomacromolecules*. — 2010. — Vol. 11. — N. 7. — P. 1710–1715. — DOI: 10.1021/bm9013233.



67. Kulkarni A., DeFrees K., Hyun S-H., Thompson D.H. Pendant polymer: amino- $\beta$ -cyclodextrin: siRNA guest: host nanoparticles as efficient vectors for gene silencing // *Journal of the American Chemical Society*. — 2012. — Vol. 134. — N. 18. — P. 7596–7599. — DOI: 10.1021/ja300690j.
68. Popr M., Hybelbauerova S., Jindrich J. A complete series of 6-deoxy-monosubstituted tetraalkylammonium derivatives of alpha-, beta-, and gamma-cyclodextrin with 1, 2, and 3 permanent positive charges // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 10. — P. 1390–1396. — DOI: 10.3762/bjoc.10.142.
69. Bednářová E., Hybelbauerová S., Jindřich J. Optimized methods for preparation of 6(I)-(omega-sulfanyl-alkylene-sulfanyl)-beta-cyclodextrin derivatives // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 12. — P. 349–352. — DOI: 10.3762/bjoc.12.38.
70. Jicsinszky L., Caporaso M., Tuza K., Martina K., Gaudino E.C., Cravotto G. Nucleophilic substitutions of 6-I-O-monotosyl-beta-cyclodextrin in a planetary ball mill // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. — 2016. — Vol. 4. — N. 3. — P. 919–929. — DOI: 10.1021/acssuschemeng.5b01006.
71. Fujita K., Ueda T., Imoto T., Tabushi I., Toh N., Koga T. Guest-induced conformational change of beta-cyclodextrin capped with an environmentally sensitive chromophore // *Bioorganic Chemistry*. — 1982. — Vol. 11. — N. 1. — P. 72–84. — DOI: 10.1016/0045-2068(82)90049-9.
72. Fujita K., Ejima S., Imoto T. 1:2 Host-guest binding by double gamma-cyclodextrin // *Chemistry Letters*. — 1985. — Vol. 14. — N. 1. — P. 11–12. — DOI: 10.1246/cl.1985.11.
73. Martinelli J., Thangavel K., Tei L., Botta M. Dendrimeric beta-cyclodextrin/Gd-III chelate supramolecular host-guest adducts as high-relaxivity MRI probes // *Chemistry – A European Journal*. — 2014. — Vol. 20. — N. 35. — P. 10944–10952. — DOI: 10.1002/chem.201402418.
74. Tang W., Ng S.C. Monosubstituted positively charged cyclodextrins: synthesis and applications in chiral separation // *Journal of Separation Science*. — 2008. — Vol. 31. — N. 18. — P. 3246–3256. — DOI: 10.1002/jssc.200800357.

75. Řezanka M., Eignerová B., Jindřich J., Kotora M. Synthesis of mono(perfluoroalkyl) cyclodextrins via cross metathesis // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2010. — Vol. 32. — P. 6256–6262. — DOI: 10.1002/ejoc.201000807.
76. Řezanka M. Monosubstituted cyclodextrins as precursors for further use // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 32. — P. 5322–5334. — DOI: 10.1002/ejoc.201600693.
77. Pearce A.J., Sinaý P. Diisobutylaluminum-promoted regioselective de-O-benzylation of perbenzylated cyclodextrins: a powerful new strategy for the preparation of selectively modified cyclodextrins // *Angew Angewandte Chemie International Edition*. — 2000. — Vol. 39. — N. 20. — P. 3610–3612. — DOI: 10.1002/1521-3773(20001016)39:203.0.CO;2-V.
78. Lindbäck E., Zhou Y., Pedersen C.M., Bols M. Two diastereomeric artificial enzymes with different catalytic activity // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 27. — P. 5366–5372. — DOI: 10.1002/ejoc.201200699.
79. du Roizel B., Baltaze J-P., Sinaý P. Diisobutylaluminum-promoted secondary rim selective de-O-methylation of permethylated cyclodextrins // *Tetrahedron Letters*. — 2002. — Vol. 43. — N. 13. — P. 2371–2373. — DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00274-5.
80. Teranishi K., Tanabe S., Hisamatsu M., Yamada T. Convenient regioselective mono-2-O-sulfonation of cyclomaltooctaose // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. — 1998. — Vol. 62. — N. 6. — P. 1249–1252.
81. Law H., Baussanne I., Fernandez J.M.G., Defaye J. Regioselective sulfonylation at O-2 of cyclomaltoheptaose with 1-(p-tolylsulfonyl)-(1H)-1,2,4-triazole // *Carbohydrate Research*. — 2003. — Vol. 338. — N. 5. — P. 451–453. — DOI: 10.1016/s0008-6215(02)00482-2.
82. Suzuki M., Nozoe Y. Facile preparation of mono-2-O-modified eicosa-O-methylcyclomaltoheptaoses(- $\beta$ -cyclodextrins) // *Carbohydrate Research*. — 2002. — Vol. 337. — N. 24. — P. 2393–2397. — DOI: 10.1016/S0008-6215(02)00315-4.

83. Sakairi N., Kuzuhara H., Okamoto T., Yajima M. Synthesis and biological evaluation of 2-amino-2-deoxy- and 6-amino-6-deoxy-cyclomaltoheptaose polysulfates as synergists for angiogenesis inhibition // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 1996. — Vol. 4. — N. 12. — P. 2187–2192. — DOI: 10.1016/S0968-0896(96)00222-2.
84. Jindřich J., Tišlerová I. Simple preparation of 3-I-O-substituted  $\beta$ -cyclodextrin derivatives using cinnamyl bromide // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2005. — Vol. 70. — N. 22. — P. 9054–9055. — DOI: 10.1021/jo051339c.
85. Chiu S.H., Myles D.C., Garrel R.L., Stoddart J.F. Novel Ether-Linked Secondary Face-to-Face 2–2' and 3–3'  $\beta$ -Cyclodextrin Dimers // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2000. — Vol. 65. — N. 9. — P. 2792–2796. — DOI: 10.1021/jo9910381.
86. Teranishi K., Ueno F. Regioselective silylations of C-2 hydroxyl groups of  $\alpha$ -cyclodextrins dependent on reaction temperature // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. — 2002. — Vol. 44. — N. 1. — P. 307–311.
87. Teranishi K., Ueno F. Regioselective silylations of C-2 hydroxyl group of  $\alpha$ -cyclodextrin dependent on reaction temperature // *Tetrahedron Letters*. — 2002. — Vol. 43. — N. 13. — P. 2393–2397.
88. Rogmann N., Seidel J., Mischnick P. Formation of unexpected substitution patterns in sulfonylbutylation of cyclomaltoheptaose promoted by host-guest interaction // *Carbohydrate Research*. — 2000. — Vol. 327. — N. 3. — P. 269–274. — DOI: 10.1016/S0008-6215(00)00057-4.
89. Harada A., Furue M., Nozakura S.I. Interaction of cyclodextrin-containing polymers with fluorescent compounds // *Macromolecules*. — 1977. — Vol. 10. — N. 3. — P. 676–681. — DOI: 10.1021/ma60057a036.
90. Tabushi I., Kuroda Y., Shimokawa K. Duplex Cyclodextrin // *Journal of the American Chemical Society*. — 1979. — Vol. 101. — N. 6. — P. 1614–1615. — DOI: 10.1021/ja00500a052.

91. Harada A., Furue M., Nozakura S.I. Inclusion of aromatic compounds by a  $\beta$ -cyclodextrin–epichlorohydrin polymer // *Polymers Journals*. — 1981. — Vol. 13. — P. 777–781.
92. Fujita K., Ejima S., Imoto T. Fully collaborative guest binding by a double cyclodextrin host // *Chemical Society Reviews, Chemical Communications*. — 1984. — Vol. 19. — P. 1277–1278. — DOI: 10.1039/C39840001277.
93. Breslow R., Greenspoon N., Guo T., Zarzycki R. Very strong binding of appropriate substrates by cyclodextrin dimers // *Journal of the American Chemical Society*. — 1989. — Vol. 111. — N. 21. — P. 8296–8297. — DOI: 10.1021/ja00203a050.
94. Cho E., Jung S. Supramolecular complexation of carbohydrates for the bioavailability enhancement of poorly soluble drugs // *Molecules*. — 2015. — Vol. 20. — P. 19620–19646. — DOI: 10.3390/molecules201019620.
95. Liu Y., Chen Y. Cooperative binding and multiple recognition by bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with functional linkers // *Accounts of Chemical Research*. — 2006. — Vol. 39. — N. 10. — P. 681–691. — DOI: 10.1021/ar0502275.
96. Tilloy S., Binkowski-Machut C., Menuel S., Bricout H., Monflier E. Phosphane-based cyclodextrins as mass transfer agents and ligands for aqueous organometallic catalysis // *Molecules*. — 2012. — Vol. 17. — N. 11. — P. 13062–13072. — DOI: 10.3390/molecules171113062.
97. Blaszkiewicz C., Bricout H., Leonard E., Len C., Landy D., Cezard C., Djedaïni-Pillard F., Monflier E., Tilloy S. A cyclodextrin dimer as a supramolecular reaction platform for aqueous organometallic catalysis // *Chemical Communications*. — 2013. — Vol. 49. — N. 62. — P. 6989–6991. — DOI: 10.1039/c3cc43647k.
98. Breslow R., Belvedere S., Gershell L., Leung D. The chelate effect in binding, catalysis, and chemotherapy // *Pure and Applied Chemistry*. — 2000. — Vol. 72. — N. 3. — P. 333–342. — DOI: 10.1351/pac200072030333.
99. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. (special issue) 2015. — Vol. 11.
100. Breslow R., Chung S. Strong binding of ditopic substrates by a doubly linked occlusive C1 clamshell as distinguished from an aversive C2 loveseat cyclodextrin

- dimer // *Journal of the American Chemical Society*. — 1990. — Vol. 112. — N. 26. — P. 9659–9660. — DOI: 10.1021/ja00182a046.
101. Zhang B., Breslow R. Enthalpic domination of the chelate effect in cyclodextrin dimers // *Journal of the American Chemical Society*. — 1993. — Vol. 115. — N. 20. — P. 9353–9354. — DOI: 10.1021/ja00073a087.
102. Zhang B., Breslow R. Ester hydrolysis by a catalytic cyclodextrin dimer enzyme mimic with a metallobipyridyl linking group // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — Vol. 119. — N. 7. — P. 1676–1681. — DOI: 10.1021/ja963769d.
103. Yan J., Breslow R. An enzyme mimic that hydrolyzes an unactivated ester with catalytic turnover // *Tetrahedron Letters*. — 2000. — Vol. 41. — N. 13. — P. 2059–2062. — DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00114-3.
104. Breslow R., Yang Z., Ching R., Trojandt G., Odobel F. Sequence selective binding of peptides by artificial receptors in aqueous solution // *Journal of the American Chemical Society*. — 1998. — Vol. 120. — N. 14. — P. 3536–3537. — DOI: 10.1021/ja973991y.
105. Zutschi R., Brickner M., Chmielewski J. Inhibiting the assembly of protein—Protein interfaces // *Current Opinion in Chemical Biology*. — 1998. — Vol. 2. — N. 1. — P. 62–66.
106. Yao S., Brickner M., Pares-Matos E., Chmielewski J. Uncoiling c-jun coiled-coils: inhibitory effects of truncated fos peptides on jun dimerization and DNA binding // *Biopolymers*. — 1998. — Vol. 47. — P. 277–283.
107. Zutshi R., Shultz M.D., Ulysse L., Lutgring R., Bishop P., Schweitzer B., Vogel K., Franciskovich J., Wilson M., Chmielewski J. Dimerization Inhibitors of HIV-1 Protease // *Synlett*. — 1998. — Vol. 10. — P. 1040–1044.
108. Zutshi R., Franciskovich M., Shultz M., Schweitzer B., Bishop M., Wilson M., Chmielewski J. Targeting the dimerization interface of HIV-1 Protease: inhibition with cross-linked interfacial peptides // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — Vol. 119. — N. 21. — P. 4841–4845. — DOI: 10.1021/ja962496j.

109. Daugherty D.L., Gellman S.H. A fluorescence assay for leucine zipper dimerization: avoiding unintended consequences of fluorophore attachment // *Journal of the American Chemical Society*. — 1999. — Vol. 121. — N. 18. — P. 4325–4333. — DOI: 10.1021/ja990178p.
110. Park H.S., Lin Q., Hamilton A.D. Protein surface recognition by synthetic receptors: a route to novel submicromolar inhibitors for  $\alpha$ -chymotrypsin // *Journal of the American Chemical Society*. — 1999. — Vol. 121. — N. 1. — P. 8–13. — DOI: 10.1021/ja981504o.
111. Lin Q., Park H.S., Humaro Y., Lee C.S., Hamilton A.D. Protein surface recognition by synthetic agents: Design and structural requirements of a family of artificial receptors that bind to cytochrome C // *Biopolymers*. — 1998. — Vol. 47. — P. 285–297. — DOI: 10.1002/(SICI)1097-0282(1998)47:4<285::AID-BIP4>3.0.CO;2-C.
112. Clackson T., Ultsch M.H., Wells J.A. de Vos A.M. Structural and functional analysis of the 1:1 growth hormone: receptor complex reveals the molecular basis for receptor affinity // *Journal of Molecular Biology*. — 1998. — Vol. 277. — N. 5. — P. 1111–1128. — DOI: 10.1006/jmbi.1998.1669.
113. Ruebner A., Yang Z., Leung D., Breslow R. A cyclodextrin dimer with a photocleavable linker as a possible carrier for the photosensitizer in photodynamic tumor therapy // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1999. — Vol. 96. — P. 14692–14693. — DOI: 10.1073/pnas.96.26.14692.
114. Liy Y., Chen G.-S., Li L., Zhang H.-Y., Cao D.-X., Yuan Y.-J. Inclusion complexation and solubilization of paclitaxel by bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s containing a tetraethylenepentaamino spacer // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2003. — Vol. 46. — N. 22. — P. 4634–4637. — DOI: 10.1021/jm034148f.
115. Aykaç A., Martos-Maldonado M.C., Casas-Solvas J.M., Garsía-Fuentes L., Vargas-Berenguel A.  $\beta$ -cyclodextrin-bearing gold glyconanoparticles for the development of site specific drug delivery systems // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. — 2012. — Vol. 22. — P. 270–272. — DOI: 10.1021/la403454p.
116. Kritskiy I., Kumeev R., Volkova T., Shipilov D., Kutysheva N., Grachev M., Terekhova I. Selective binding of methotrexate to monomeric, dimeric and

- polymeric cyclodextrins // *New Journal of Chemistry*. — 2018. — Vol. 42. — P. 14559–14567. — DOI: 10.1039/c8nj02632g.
117. Grachev M.K., Malenkovskaya M.A., Vasyanina L.K. NMR study of inclusion complexes formation between amphiphilic dimeric  $\beta$ -cyclodextrin derivative and some pharmacologically important compounds // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. — 2015. — Vol. 83. — P. 209–214. — DOI: 10.1007/s10847-015-0548-1.
118. Маленковская М.А., Васянина Л.К., Грачев М.К. Исследование комплексообразования димерного производного  $\beta$ -циклодекстрина с некоторыми фармакологически важными соединениями методом спектроскопии ЯМР // *Журнал общей химии*. — 2015. — Вып. 7. — Т. 85. — С. 1161–1165. — DOI: 10.1134/S1070363215070191.
119. Breslow R., Zhang X., Huang Y. Selective catalytic hydroxylation of a steroid by an artificial cytochrome P-450 enzyme // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — Vol. 119. — N. 19. — P. 4535–4536. — DOI: 10.1021/ja9704951.
120. Breslow R., Gabriele B., Yang J. Geometrically directed selective steroid hydroxylation with high turnover by a fluorinated artificial cytochrome P-450 // *Tetrahedron Letters*. — 1998. — Vol. 39. — N. 19. — P. 2887–2890. — DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00425-0.
121. Breslow R., Zhang B. Cholesterol recognition and binding by cyclodextrin dimers // *Journal of the American Chemical Society*. — 1996. — Vol. 118. — N. 35. — P. 8495–8496. — DOI: 10.1021/ja961567b.
122. Leung D.K., Atkins J.-H., Breslow R. Synthesis and binding properties of cyclodextrin trimers // *Tetrahedron Letters*. — 2001. — Vol. 42. — N. 36. — P. 6255–6258. — DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01200-X.
123. Bistri O., Lecourt T., Mallet J.M., Sollogoub M., Sinaÿ P. The first chemical synthesis of a cyclodextrin heteroduplex // *Chemistry and Biodiversity*. — 2004. — Vol. 1. — N. 1. — P. 129–137. — DOI: 10.1002/Cbdv.200490004.
124. Lecourt T., Mallet J.-M., Sinaÿ P. Symmetrical doubly connected head-to-head  $\alpha$ -cyclodextrin dimers: a high yield synthesis of a novel type of neoglycolipid //

- Tetrahedron Letters. — 2002. — Vol. 43. — N. 32. — P. 5533–5536. — DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01125-5.
125. Chen Y., Li L., Liu Y. Size and shape recognition of dye molecules by organoselenium-bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s // Chemical Journal of Chinese Universities-chinese. — 2002. — Vol. 23. — N. 6. — P. 1091–1093.
126. Zheng X.-Q., Wang Y.-H., Guo Q.-X., Yang L., Liu Y.-C. A large conformational change of a bridged  $\beta$ -cyclodextrin dimer in aqueous solution // Chinese Chemical Letters. — 2003. — Vol. 14. — N. 8. — P. 848–851.
127. Song L.X. Binding affinity of novel cyclodextrin dimers to ethyl orange // Chinese Chemical Letters. — 2002. — Vol. 13. — N. 10. — P. 1005–1006.
128. Zhao Y., Liu X.-Q., Gu Juan., Wang L.-Q., Zhu H.-Y., Huang R., Wang Y.-F., Yang Z.-M. Synthesis of novel bis(beta-cyclodextrin)s linked with aromatic diamine and their molecular recognition with model substrates // Journal of Physical Organic Chemistry. — 2008. — Vol. 21. — N. 6. — P. 440–448. — DOI: doi.org/10.1002/poc.1345.
129. Pham D.-T., Ngo H.-T., Lincoln S.-F., May B.-L., Easton C.-J. Synthesis of C6A-to-C6A and C3A-to-C3A diamide linked  $\gamma$ -cyclodextrin dimers // Tetrahedron. — 2010. — Vol. 66. — N. 15. — P. 2895–2898. — DOI: 10.1016/j.tet.2010.02.005.
130. Takashima Y., Yuting Y., Otsubo M., Yamaguchi H., Harada A. Supramolecular hydrogels formed from poly(viologen) cross-linked with cyclodextrin dimers and their physical properties // Beilstein Journal of Organic Chemistry. — 2012. — Vol. 8. — P. 1594–1600. — DOI: 10.3762/bjoc.8.182.
131. Kurlemann M., Kavoo B.J. Towards the sequence-specific multivalent molecular recognition of cyclodextrin oligomers // Beilstein Journal of Organic Chemistry. — 2014. — Vol. 10. — P. 2428–2440. — DOI: 10.3762/bjoc.10.253.
132. Hamon F., Blaszkiewicz C., Monflier E., Djedaim-Pilard F. Synthesis and characterization of a new photoinduced switchable  $\beta$ -cyclodextrin dimer // Beilstein Journal of Organic Chemistry. — 2014. — Vol. 10. — P. 2874–2885. — DOI: 10.3762/bjoc.10.304.



133. Kuad P., Miyawaki A., Takashima Y., Yamaguchi H., Harada A. External stimulus-responsive supramolecular structures formed by a stilbene cyclodextrin dimer // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129. — N. 42. — P. 12630–12631. — DOI: 10.1021/ja075139p.
134. Ohga K., Takashima Y., Takashima Y., Kawaguchi Y., Yamaguchi H., Harada A. Preparation of supramolecular polymers from a cyclodextrin dimer and ditopic guest molecules: control of structure by linker flexibility // *Macromolecules*. — 2005. — Vol. 38. — N. 14. — P. 5897–5904. — DOI: 10.1021/ma0508606.
135. Städe L.W., Nielsen T.T., Duroux L., Wimmer R., Shimizu K., Larsen K.L. Synthesis and surface grafting of a  $\beta$ -cyclodextrin dimer facilitating cooperative inclusion of 2,6-ANS // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 11. — P. 514–523. — DOI: 10.3762/bjoc.11.58.
136. Trotta F., Zanetti M., Cavelli R. Cyclodextrin-based nanosponges as drug carriers // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 8. — P. 2091–2099. — DOI: 10.3762/bjoc.8.235.
137. Edwards W.B., Reichert D.E., d'Avignon D.A., Welch M.J.  $\beta$ -cyclodextrin dimers as potential tumor pretargeting agents // *Chemical Communications*. — 2001. — Vol. 14. — P. 1312–1313. — DOI: 10.1039/B102814F.
138. Casas-Solvas J.M., Quesad-Soriano I., Carreno-Gazquez D., Gimenez-Martinez J.J., Garcia-Fuentes L., Vargas-Berenguel A.  $\beta$ -Cyclodextrin dimers linked through their secondary faces with rigid spacer arms as hosts for bile salts // *Langmuir*. — 2011. — Vol. 27. — P. 9729–9737. — DOI: 10.1021/la201180u.
139. Venema F., Baselier C.M., van Dienst E., Ruel B.H.M., Feiters M.C., Endersen J.F.J., Reinhoudt D.N., Nolte R.J.M. Synthesis and binding properties of novel cyclodextrin dimers // *Tetrahedron Letters*. — 1994. — Vol. 35. — N. 11. — P. 1773–1776. — DOI: 10.1016/0040-4039(94)88343-2.
140. van Dienst E., Shellink B.H.M., von Piekartz I., Grote Gansey M.H.B., Venema F., Feiters M.C., Nolte R.J.M., Engbersen J.F.J., Reinhoudt D.N. Selective functionalization and flexible coupling of cyclodextrins at the secondary hydroxyl

- face // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1995. — Vol. 60. — N. 20. — P. 6537–6545. — DOI: 10.1021/jo00125a045.
141. Jiang T., Sukumaran D.K., Soni S.-D., Lawrence D.S. The synthesis and characterization of a pyridine-linked cyclodextrin dimer // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1994. — Vol. 59. — N. 18. — P. 5149–5155. — DOI: 10.1021/jo00097a015.
142. Chiu S.-H., Myles D.C., Garrell R.L., Stoddart J.F. Novel ether-linked secondary face-to-face 2–2' and 3–3'  $\beta$ -cyclodextrin dimers // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2000. — Vol. 65. — N. 9. — P. 2792–2796. — DOI: 10.1021/jo9910381.
143. Jia S.-Y., Hao Y.Q., Li L.-N., Chen K., Wu Y., Liu J., Wu L., Ding Y.-H. High chiral discrimination of 2,2'-ditellurobis(2-deoxy- $\beta$ -cyclodextrin) in recognition of dansyl-d/l-phenylalanine // *Chemistry Letters*. — 2005. — Vol. 34. — N. 9. — P. 1248–1249. — DOI: 10.1246/cl.2005.1248.
144. De Jong M.R., Engbersen J.F.J., Huskens J., Reinhoudt D.N. Cyclodextrin dimers as receptor molecules for steroid sensors // *Chemistry: A European Journal*. — 2000. — Vol. 6. — P. 4034–4040. — DOI: 10.1002/1521-3765(20001103)6:21<4034::AID-CHEM4034>3.0.CO;2-3.
145. Lichtfouse E., Schwarzbauer J., Didier R. *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis*. — Springer, 2018. — 255 p. — DOI: 10.1007/978-3-319-76159-6.
146. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Расадкина Е.Н., Васянина Л.К., Соболева Н.О., Грачев М.К. Прямая этерификация первичных гидроксильных групп  $\beta$ -циклодекстрина некоторыми ароматическими монокарбоновыми кислотами // *Журнал общей химии*. — 2015. — Т. 85. — Вып. 11. — С. 1864–1867.
147. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Левина И.И., Грачев М.К. Этерификация 2-гидроксипропильного производного  $\beta$ -циклодекстрина некоторыми ароматическими монокарбоновыми кислотами // *Журнал органической химии*. — 2015. — Т. 51. — Вып. 10. — С. 1426–1429.
148. Грачев М.К., Едунов А.В., Курочкина Г.И., Соболева Н.О., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. Амфифильные производные  $\alpha$ -циклодекстрина, содержащие

- остатки фармакологически важных кислот // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 2012. — Т. 61. — Вып. 1. — С. 178–184.
149. Coates J.H., Easton C.J., Fryer N.L., Lincoln S.F. Complementary diastereoselectivity in the synthesis and hydrolysis of acylated cyclodextrins // Chemistry Letters. — 1994. — Vol. 23. — N. 7. — P. 1153–1156. — DOI: 10.1246/cl.1994.1153.
150. Liu Y., Chen Y. Cooperative binding and multiple recognition by bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with functional linkers // Accounts of Chemical Research. — 2006. — Vol. 39. — P. 681–691. — DOI: 10.1021/Ar0502275.
151. Eftink M.R., Andy M.L., Bystrom K., Permuter H.D., Kristol D.S. Cyclodextrin inclusion complexes: studies of the variation in the size of alicyclic guests // Journal of the American Chemical Society. — 1989. — Vol. 111. — N. 17. — P. 6765–6772. — DOI: 10.1021/ja00199a041.
152. Грачев М.К., Терехова И.В., Шипилов Д.А., Кутяшева Н.В., Емельянова Е.Ю. Димерные (олигомерные) производные циклодекстринов как новый класс супрамолекулярных систем. Синтез и соединения включения на их основе // Биоорганическая химия. — 2020. — Вып. 46. — Т. 1. — С. 18–35.
153. Кутяшева Н.В., Курочкина Г.И., Соломатин Е.А., Грачев М.К. Прямая моноэтерификация первичных гидроксильных групп  $\beta$ -циклодекстрина. // Журнал органической химии. — 2021. — Вып. 57 — Т. 1. — С. 121–126.
154. Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р. Металлокомплексный катализ в синтезе простых эфиров // Журнал органической химии. — 2019. — Вып. 55. — Т. 7. — С. 991–1023.
155. Bilensoy E. Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications / New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2011. — 395 p.
156. Cryan S.A., Donohue R., Ravoo B.J., Darcy R., O'Driscoll C.M. Cationic cyclodextrin amphiphiles as gene delivery vectors // Journal of Drug Delivery Science and Technology. — 2004. — Vol. 14. — N. 1. — P. 57–62. — DOI: 10.1016/S1773-2247(04)50006-0.

157. Siderovski D.P., Snow B.E., Chung S., Brothers G.M., Sondek J., Betts L. Assays of complex formation between RGS protein G $\gamma$  subunit-like domains and G $\beta$  subunits // *Methods in Enzymology*. — 2002. — Vol. 344. — P. 702–723. — DOI: 10.1016/S0076-6879(02)44750-7.
158. Parmerter S.M., Allen Jr.E.E., Hull G.A. Cyclodextrin with cationic properties // *United States Patent 3,453,257*. — 1969. — P. 1–7.
159. Khan A.R., P. Forgo K., Stine J., D'Souza V.T. Methods for selective modifications of cyclodextrins // *Chemical Reviews*. — 1998. — Vol. 98. — N. 5. — P. 1977–1996. — DOI: 10.1021/cr970012b.
160. Boger J., Corcoran R.J., Lehn J.M. Cyclodextrin chemistry. Selective modification of all primary hydroxyl groups of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins // *Helvetica Chimica Acta*. — 1978. — Vol. 61. — P. 2190–2218. — DOI: 10.1002/HLCA.19780610622.
161. Moutard B., Perly P., Gode G., Demailly F., Djedaini–Pilard J. Novel glycolipids based on cyclodextrins // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. — 2002. — Vol. 44. — P. 317–322.
162. Perly B., Moutard S., Djedaini-Pilard F. Amphiphilic cyclodextrins: from a general concept to properties and applications // *PharmaChem: Fine, Specialty & Performance Chemicals*. — 2005. — Vol. 4. — N. 1–2. — P. 4–9.
163. Грачев М.К., Чараев А.А., Курочкина Г.И., Васянина Л.К., Шмелева В.Н., Нифантьев Э.Е. Катионные производные бета-циклодекстрина, содержащие остатки некоторых фармакологически важных кислот // *Журнал общей химии*. — 2010. — Т. 80. — Вып. 9 — С. 1484–1500.
164. Маленковская М.А., Левина И.И., Грачев М.К. Синтез и комплексообразующая способность мономерных и димерных амфифильных производных  $\beta$ -циклодекстрина // *Журнал органической химии*. — 2014. — Вып. 50. — Т. 8. — С. 1211–1215.
165. Shipilov D.A., Kurochkina G.I., Sergievich A.A., Grachev M.K. Synthesis of nanosized monocationic  $\beta$ -cyclodextrin conjugates containing residues of pharmacologically important acids // *Macroheterocycles*. — 2017. — Vol. 10. — N. 2. — P. 238–242. — DOI: 10.6060/mhc170510s.

166. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Левина И.И., Маленковская М.А., Грачев М.К. Синтез монокатионных производных  $\beta$ -циклодекстрина // Журнал органической химии. — 2017. — Вып. 53. — Т. 2. — С. 290–294.
167. Шипилов Д.А., Маленковская М.А., Кутяшева Н.В., Курочкина Г.И., Сергиевич А.А., Грачев М.К. Катионные производные  $\beta$ -циклодекстрина, содержащие остатки 2-(4-изобутилфенил)- и 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислот // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2019. — Вып.86. — Т 4. — С. 862–866.
168. Шипилов Д.А., Курочкина Г.И., Ахлебенин А.К., Кутяшева Н.В., Грачев М.К. Димерные диаминокатионные производные  $\beta$ -циклодекстрина. *Macroheterocycles*. — 2019. — Вып. 12. — Т. 1. — С. 94–97. — DOI: 10.6060/mhc181110s.
169. Шипилов Д.А. Новые производные  $\beta$ -циклодекстрина как потенциальные носители лекарственных средств. Особенности синтеза и фармакологического действия : дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Шипилов Дмитрий Алексеевич. — М., 2018. — 174 с.
170. Menger F.A., Dilany M.A. Chemistry of a heptane-soluble cyclodextrin derivative // *Tetrahedron Letters*. — 1985. — Vol. 26. — N. 3. — P. 267–270. — DOI: 10.1016/S0040-4039(01)80793-0.
171. Grachev M.K., Kurochkina G.I., Kutyasheva N.V. Cyclodextrin dimers connected with linkers at the secondary hydroxyl groups // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33. — N. 5. — P. 622–623. — DOI: 10.1016/j.mencom.2023.09.010.
172. Кутяшева Н.В., Курочкина Г.И., Глушко В.В., Грачёв М.К. Особенности образования комплексов включения монозамещенных производных  $\beta$ -циклодекстрина // Журнал общей химии. — 2021. — Вып. 91. — Т 6. — С. 959–965.
173. Kutyasheva N.V., Kurochkina G.I., Ilinich K.K., Grachev M.K. Behaviour peculiarities of some dimeric  $\beta$ -cyclodextrins derivatives under reaction with organic acids of various nature // *Macroheterocycles*. — 2022. — Vol. 15. — N. 2. — P.123–127. — DOI: 10.6060/mhc224126g.

174. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems // *Chemical Reviews*. — 1998. — Vol. 98. — N. 5. — P. 2045-2076. — DOI: 10.1021/cr970025p.
175. Курочкина Г.И., Грачев М.К., Баталова Т.А. Наноразмерные включения  $\beta$ -циклодекстрина с диядерными соединениями на основе диолов, содержащих остатки некоторых ароматических монокарбоновых кислот // *Журнал общей химии*. — 2014. — Вып. 4. — Т 84. — С. 679–683.
176. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. — 624 с.
177. Gelperina S., Maksimenko O., Khalansky A., Vanchugova L., Shipulo E., Abbasova K., Berdiev S., Vohlfart S., Chepurnova N., Kreuter J. Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: influence of the formulation parameters // *The European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. — 2010. — Vol. 74. — P. 157–163. — DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.09.003.
178. Memisoglu E., Bochot A., Sen M., Charon D., Duchêne D., Hincal A.A. Amphiphilic  $\beta$ -cyclodextrins modified on the primary face: synthesis, characterization, and evaluation of their potential as novel excipients in the preparation of nanocapsules // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2002. — Vol. 91. — N. 5. — P. 1214–1224. — DOI: 10.1002/jps.10105.
179. Memisoglu E., Bochot A., Oezalp M., Sen M., Duchêne D., Hincal A.A. Direct formation of nanospheres from amphiphilic  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes // *Pharmaceutical Research*. — 2003. — Vol. 20. — P. 117–125. — DOI: 10.1023/A:1022263111961.
180. Geze A., Aous S., Baussanne I., Putaux J.L., Defaye J., Wouessidjewe D. Influence of chemical structure of amphiphilic  $\beta$ -cyclodextrins on their ability to form stable nanoparticles // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2002. — Vol. 242. — N. 1–2. — P. 301–305. — DOI: 10.1016/s0378-5173(02)00192-8.

181. Roux M., Perly B., Djedar'ni-Pilard F. Self-assemblies of amphiphilic cyclodextrins // *European Biophysics Journal*. — 2007. — Vol. 36. — P. 861–867. — DOI: 10.1007/s00249-007-0207-6.
182. Bilensoy E. Nanoparticulate delivery systems based on amphiphilic cyclodextrins // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. — 2008. — Vol. 4. — N. 3. — P. 293–303. — DOI: 10.1166/jbn.2008.323.
183. de Rossi R.H., Silva O.F., Vico R.V., Gonzalez C.J. Molecular organization and recognition properties of amphiphilic cyclodextrins // *Pure and Applied Chemistry*. — 2009. — Vol. 81. — N. 4. — P. 755–765. — DOI: 10.1351/PAC-CON-08-08-13.
184. Parrot-Lopez H., Perreta F., Bertino-Ghera B. Amphiphilic cyclodextrins and their applications. Preparation of nanoparticles based on amphiphilic cyclodextrins for biomedical applications // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. — 2010. — Vol. 68. — N 1. — P. 12–26. — DOI: 10.1016/j.pharma.2009.12.002.
185. Rajewski R.A., Stella V.J. Pharmaceutical applications of cyclodextrin. In vivo drug delivery // *The Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 1996. — Vol. 85. — N. 11. — P. 1142–1169. — DOI: 10.1021/js960075u.
186. Wood D.J., Hruska F.E., Saenger W. Proton NMR study of the inclusion of aromatic molecules in alpha-cyclodextrin // *Journal of the American Chemical Society*. — 1977. — Vol. 99. — N. 6. — P. 1735–1740. — DOI: 10.1021/ja00448a009.
187. Smith C.Z., Utley J.H.P. Modification of pathways for cathodic reduction *via* complexation with  $\beta$ -cyclodextrin // *The Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*. — 1981. — Vol. 10. — P. 492–494. — DOI: 10.1039/C39810000492.
188. Schneider H.J., Hacket F., Rüdiger V. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes // *Chemical Reviews*. — 1998. — Vol. 98. — N. 5. — P. 1755–1785. — DOI: 10.1021/cr970019t.
189. Степанов А.А., Володин Ю.Ю., Грачев М.К., Курочкина Г.И., Сырцев А.Н., Гринберг В.А. Реакции прямого электрокарбокислирования 1-фенилэтилбромида и 1-(4-изобутилфенил)этилхлорида в присутствии

- $\beta$ -циклодекстрина // Электрохимия. — 2002. — Вып. 38. — Т. 12. — С. 1487–1493.
190. Bekiroglu S., Kenne L., Sandström C.  $^1\text{H}$  NMR studies of maltose, maltoheptaose,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrins, and complexes in aqueous solutions with hydroxy protons as structural probes // The Journal of Organic Chemistry. — 2003. — Vol. 68. — N. 5. — P. 1671–1678. — DOI: 10.1021/jo0262154.
191. Nishioka F., Nakanishi I., Fujiwara T., Tomota K.I. The crystal and molecular structure of the  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex with aspirin and salicylic acid // Journal of Inclusion Phenomena. — 1984. — Vol. 2. — P. 701–714. — DOI: 10.1007/BF00662238.
192. Pattarino F., Giovannelli L., Giovenzana G.B., Rinaldi M., Trotta M. Inclusion of methotrexate in alkyl-cyclodextrins: effects of host substituents on the stability of complexes // Journal of drug delivery science and technology. — 2005. — Vol. 15. — P. 465–468.
193. Singh U.V., Aithal K.S., Udupa N. Physicochemical and biological studies of inclusion complex of methotrexate with  $\beta$ -cyclodextrin // Pharmaceutical Sciences. — 1997. — Vol. 3. — N. 12. — P. 573–577.
194. М.К. Грачев, И.А. Сенюшкина, Г.И. Курочкина, К.А. Лысенко, Л.К. Васянина, Э.Е. Нифантьев. Соединения включения  $\beta$ -циклодекстрина и его силильного производного с некоторыми фармакологически важными ароматическими монокарбоновыми кислотами // Журнал органической химии. — 2010. — Т. 46. — Вып. 10. — С. 1501–1505. — DOI:10.1134/s1070428010100118.
195. Takishima Y., Osaki M., Harada A. Cyclodextrin-initiated polymerization of cyclic esters in bulk: formation of polyester-tethered cyclodextrins // Journal of the American Chemical Society. — 2004. — Vol. 126. — N. 42. — P.13588–13589. — DOI: 10.1021/ja047171e.
196. Osaki M., Takishima Y., Shigehiro K., Hiroyasu Y., Harada A. X-ray crystal structures of  $\alpha$ -cyclodextrin–5-hydroxypentanoic acid,  $\beta$ -cyclodextrin–5-hydroxypentanoic acid,  $\beta$ -cyclodextrin– $\epsilon$ -caprolactone, and  $\beta$ -cyclodextrin– $\epsilon$ -caprolactam inclusion complexes // Journal of Inclusion Phenomena and



- Macrocyclic Chemistry. — 2020. — Vol. 96. — P. 93–99. — DOI: 10.1007/s10847-019-00953-3.
197. Maurer M., Hapiot F., Monflier E., Menuel S. Click chemistry as an efficient tool to access  $\beta$ -cyclodextrin dimers // *Tetrahedron Letters*. — 2008. — Vol. 64. — P. 7159–7163.
198. Manuel S., Azaroul N., Landy D., Six N., Hapiot F., Monflier E. Unusual inversion phenomenon of  $\beta$ -cyclodextrin dimers in water // *Chemistry: A European Journal*. — 2011. — Vol. 17. — N. 14. — P. 3949–3955. — DOI: 10.1002/chem.201003221.
199. Voskuhl J., Schaepe K., Ravoo B.J. Enhanced chiral recognition by cyclodextrin dimers // *The International Journal of Molecular Sciences*. — 2011. — Vol. 12. — N. 7. — P. 4637–4646. — DOI: 10.3390/ijms12074637.
200. Terao J., Konoshima Y., Matono A., Masai H., Fujihara T., Tsuji Y. Synthesis of an organic-soluble  $\pi$ -conjugated [3]rotaxane via rotation of glucopyranose units in permethylated  $\beta$ -cyclodextrin // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 10. — P. 2800–2808. — DOI: 10.3762/bjoc.10.297.
201. Mross K., Massing U., Kratz F. DNA-intercalators – anthracyclins // In: *Drugs Affecting Growth of Tumours* / Ed. by Pinedo H.M., Smorenburg C.H. Birkhäuser Verlag, Basel - Boston – Berlin, 2006. — p. 19–81.
202. Hortobgyi G.N. Anthracyclines in the treatment of cancer // *Drugs*. — 1997. — Vol. 54. — P. 1–7.
203. Martins-Teixeira M.B., Carvalho I. Antitumour Anthracyclines: Progress and Perspectives // *ChemMedChem*. — 2020. — Vol. 15. — N. 11. — P. 933–948. — DOI: 10.1002/cmdc.202000131.
204. Bekers O., Beijnen J. H., Otagiri M., Bult A., Underberg W.J.M. Inclusion complexation of doxorubicin and daunorubicin with cyclodextrins. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 1990. — Vol. 8. — N. 8–12. — P. 671–674. — DOI:10.1016/0731-7085(90)80100-4.
205. Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Anikina L.V. Klemenkova Z.S., Brel V.K. N-Phosphorylation of daunorubicin—synthetic approaches and antiproliferative

- properties of the products // *Medicinal Chemistry Research*. — 2022. — Vol. 31. — P. 1011–1025.
206. Krzak A., Swiech O., Majdecki M., Bilewicz R. Complexing daunorubicin with  $\beta$ -cyclodextrin derivative increases drug intercalation into DNA // *Electrochimica Acta*. — 2017. — Vol. 247. — P. 139–148. — DOI:10.1016/j.electacta.2017.06.
207. Melton L.D., Slessor K.N. Synthesis of monosubstituted cyclohexaamyloses // *Carbohydrate Research*. — 1971. — Vol. 18. — N. 1. — P. 29–37. — DOI:10.1016/s0008-6215(00)80256-6.
208. Anikina L.V., Semakov A.V., Afanas'eva S.V., Pukhov S.A., Klochkov S.G. Synthesis and antiproliferative activity of Daunorubicin conjugates with sesquiterpene lactones // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2018. — Vol. 52. — N. 4. — P. 308–311. — DOI: 10.1007/s11094-018-1812-7.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Спектры MALDI-TOF дикатионных производных  $\beta$ -циклодекстрина, их комплексов включения с *Даунорубицином*, а также соединения включения  $\beta$ -циклодекстрина (1) с *Даунорубицином*.

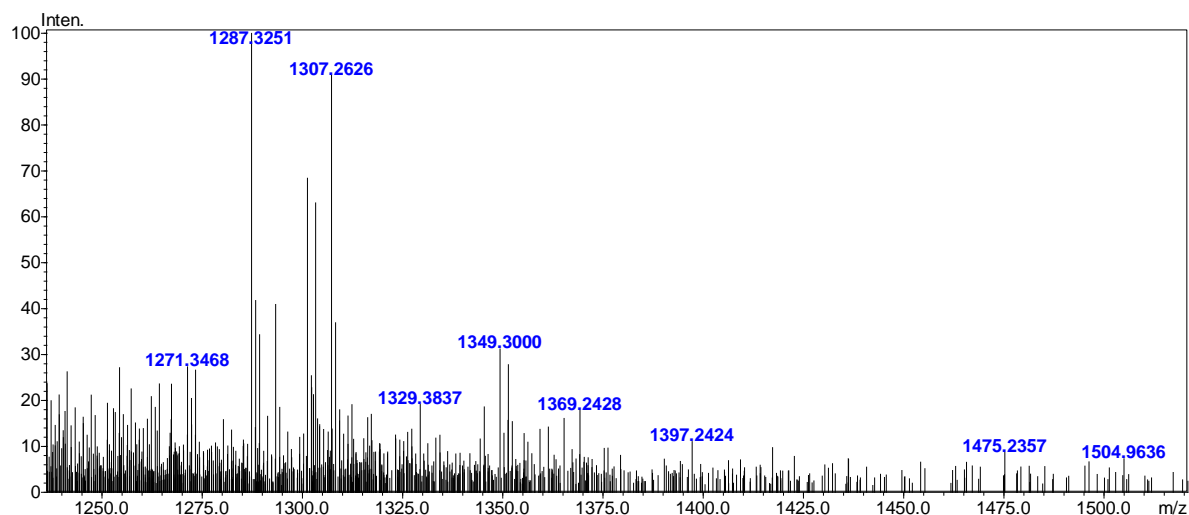


Рисунок П.1 – Спектр MALDI-TOF соединения 45

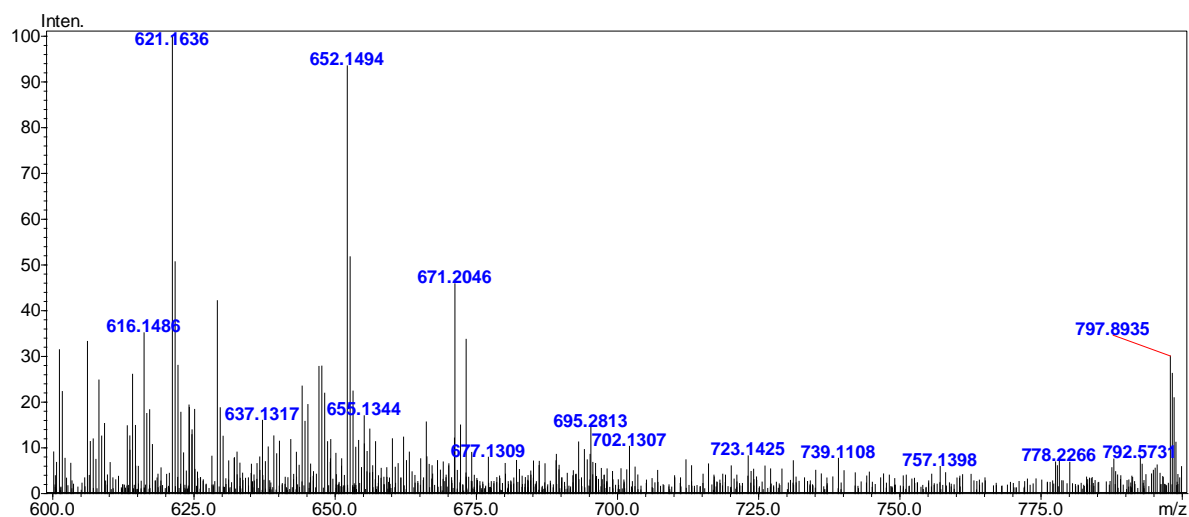
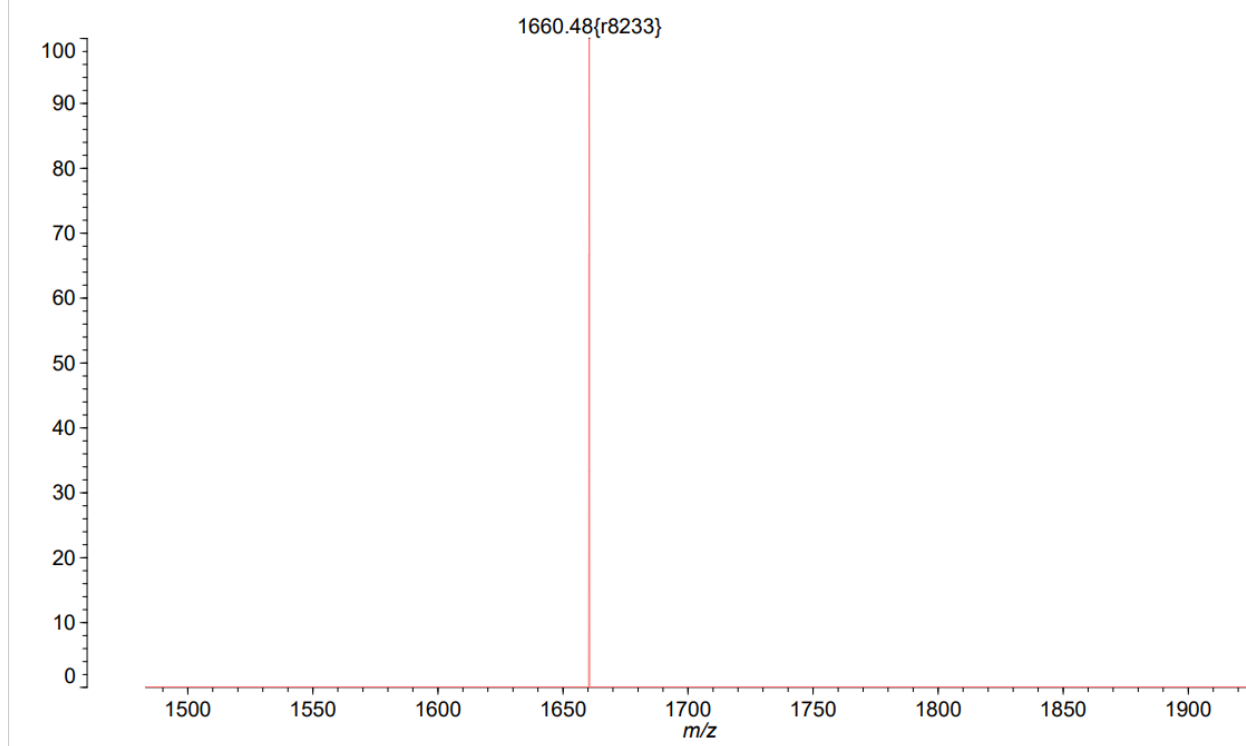
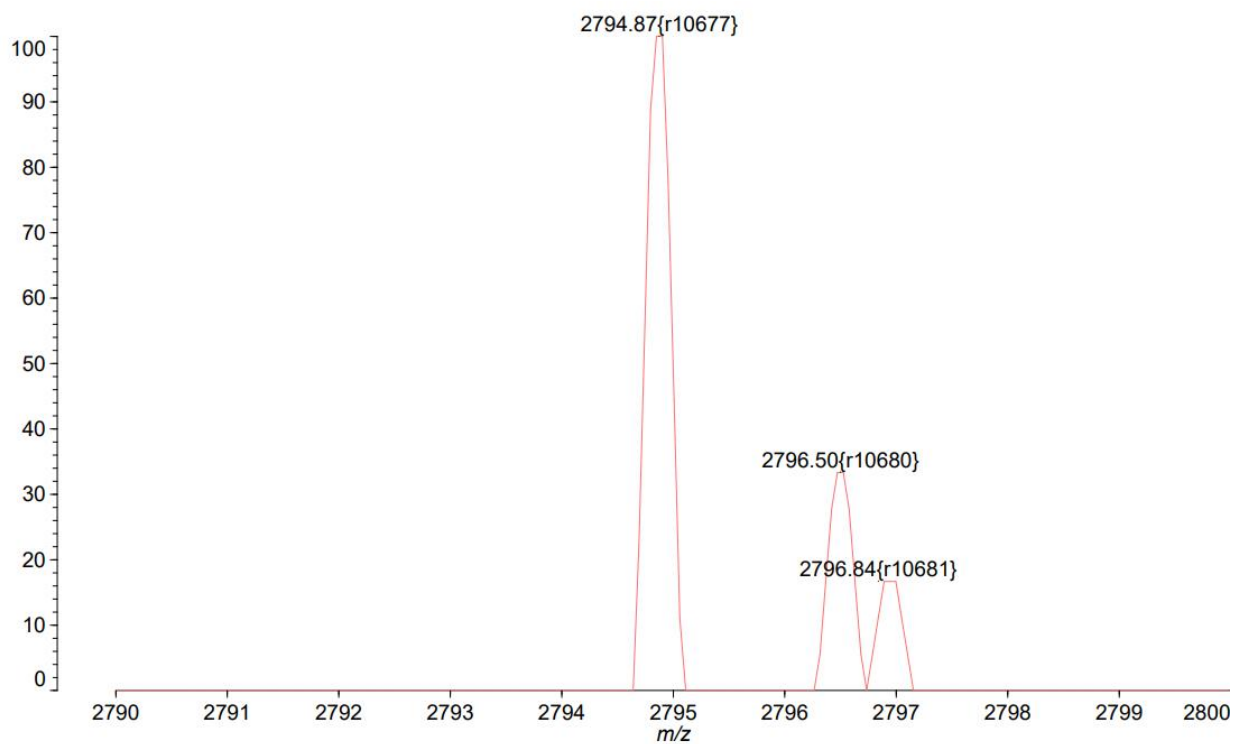
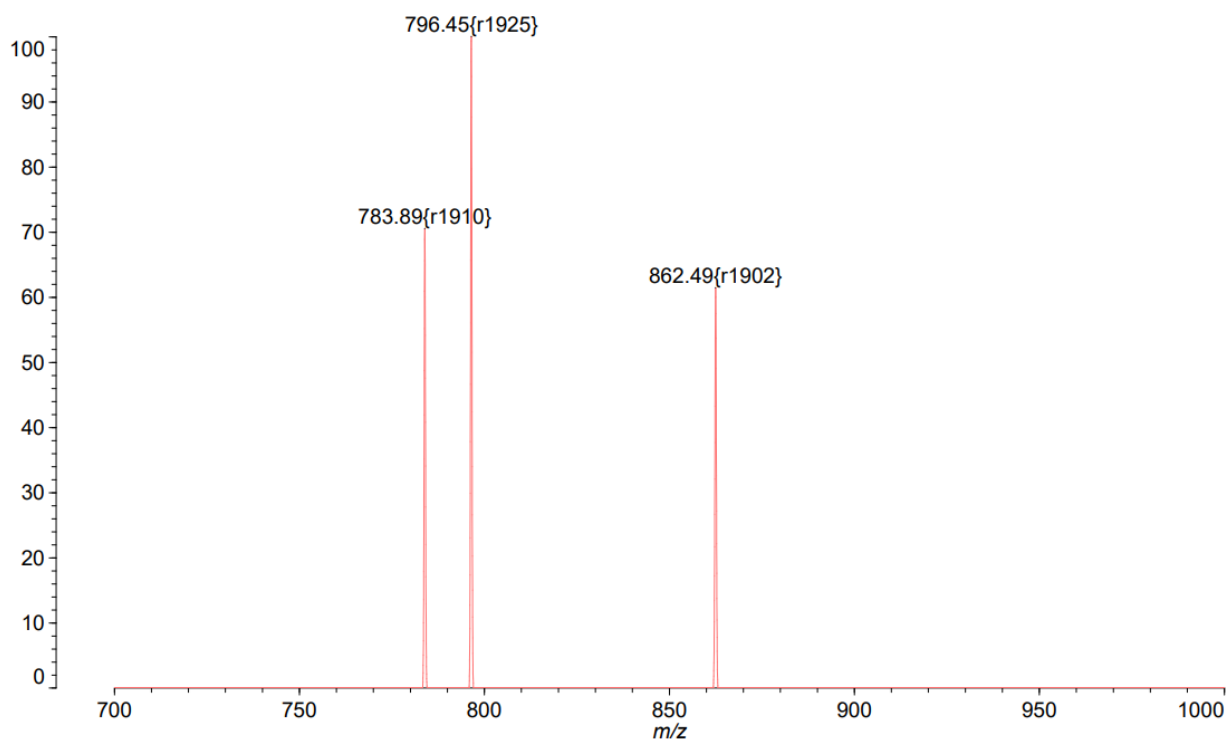
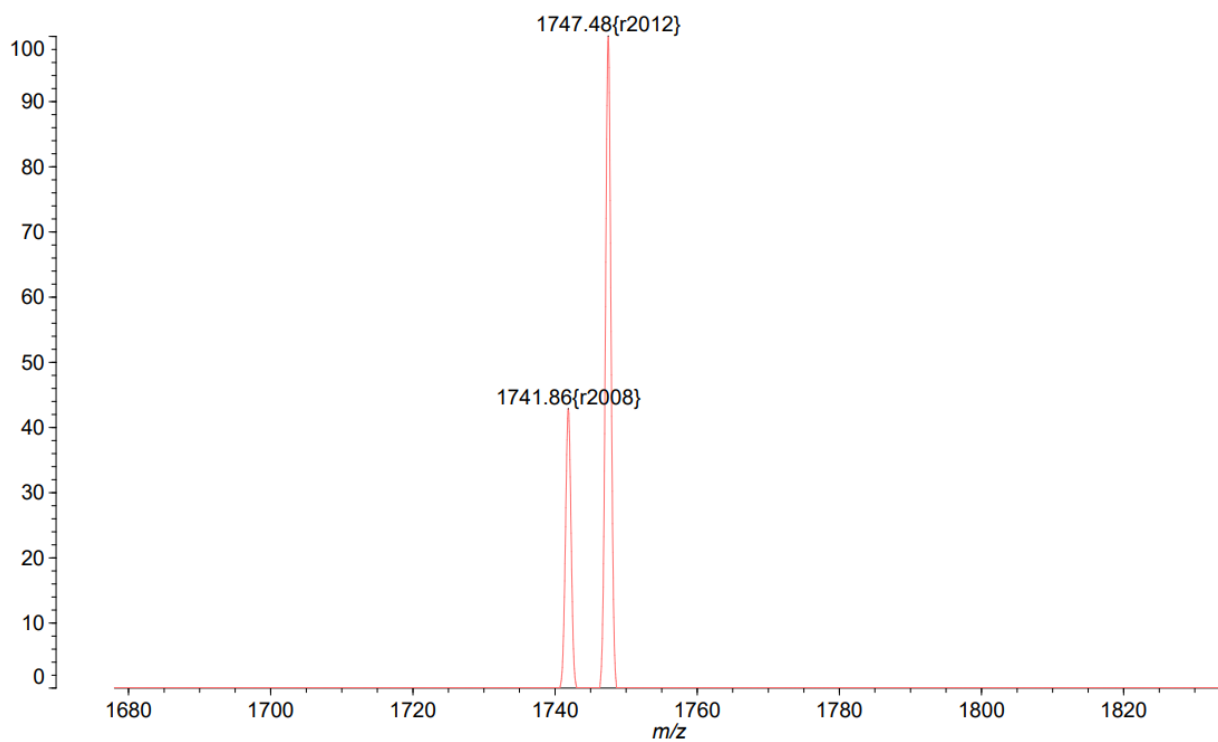


Рисунок П.2 – Спектр MALDI-TOF соединения 47

Рисунок П.3 – Спектр MALDI-TOF соединения **89**Рисунок П.4 – Спектр MALDI-TOF соединения **90**

Рисунок П.5 – Спектр MALDI-TOF соединения **92**Рисунок П.6 – Спектр MALDI-TOF соединения **93**