



Інститут хімії функціональних матеріалів
НТК «Інститут монокристалів» НАН України
Відділ органічної та біоорганічної хімії



ЗВІТ ЗА ТРЕТІЙ РІК АСПІРАНТУРИ

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ КОМПЛЕКСИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ДІІНДОЛІЛМЕТАНУ З ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ ТА КУКУРБІТ[6]УРИЛОМ



Доповідач:

аспірантка ДАР'Я
МЯСНІКОВА

Науковий керівник:

д.х.н., проф., чл.-кор. НАН України

Валентин Чебанов

Засідання Вченої ради ІХФМ

Харків 2024

Освітня складова третього року аспірантури

Виповнена в повному обсязі:

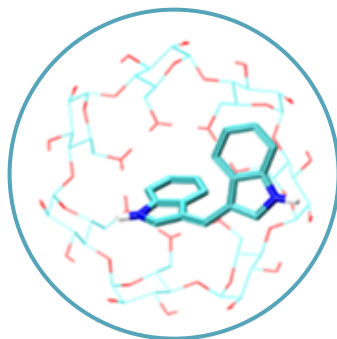


Педагогічна практика:

проведено 3 лекції та 1 практичне заняття (час аудиторної роботи - 8 академічних годин)

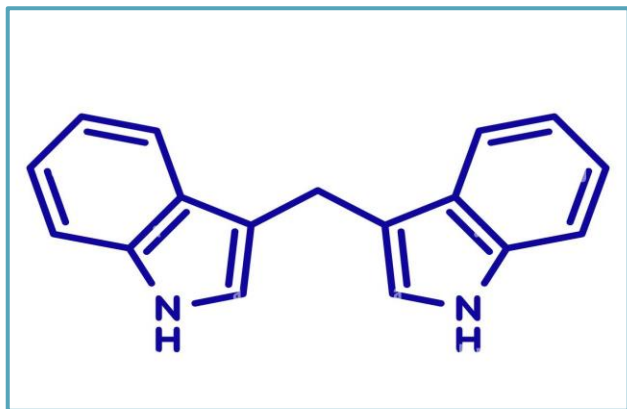
загальний час - 50 академічних годин

Наукова складова третього року аспірантури



Розробка ефективних методів синтезу супрамолекулярних комплексів, а також вивчення структури і стабільності компонентів та комплексів із залученням фізико-хімічних, спектральних та *in silico* методів аналізу.

Об'єкти досліджень



3,3'-Дііндолілметан
(DIM)

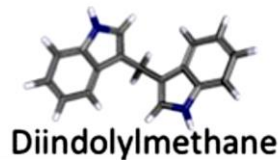
актибактеріальна
активність

зменшує
резистентність
деяких
мікроорганізмів
до антибіотиків

Cruciferous Vegetables



Indole-3-carbinol



**DIM IS A NATURAL
COMPOUND FOUND IN:**



Broccoli



Brussels
Sprouts



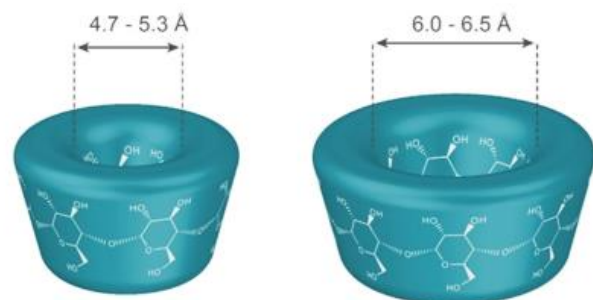
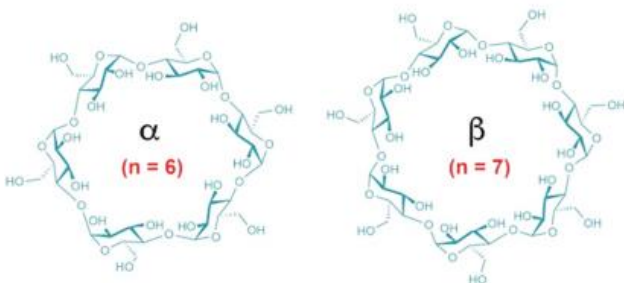
Cauliflower



Cabbage



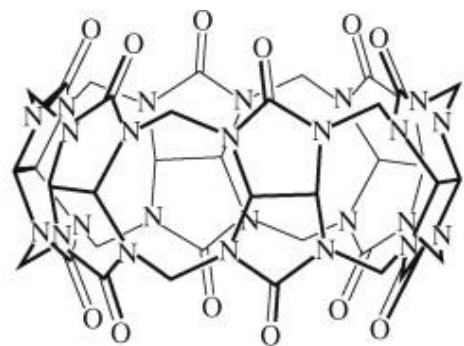
Об'єкти досліджень



Циклодекстрини (CD)

Підвищення
розчинності

Підвищення
стабільності

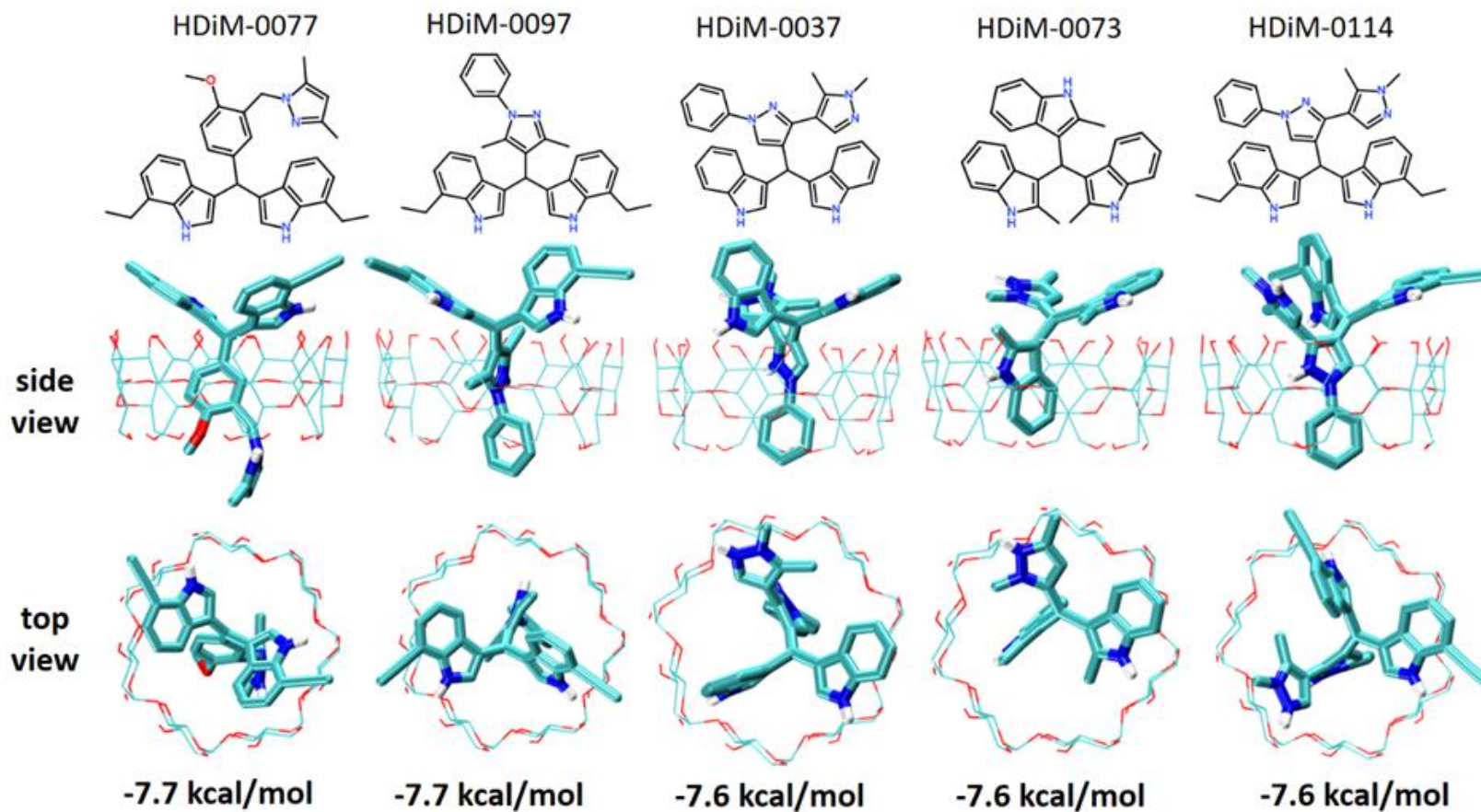


Кукурбіт[6]урил (CB6)

Покращення
біодоступності

Молекулярний докінг

β -cyclodextrin (open-conformation)

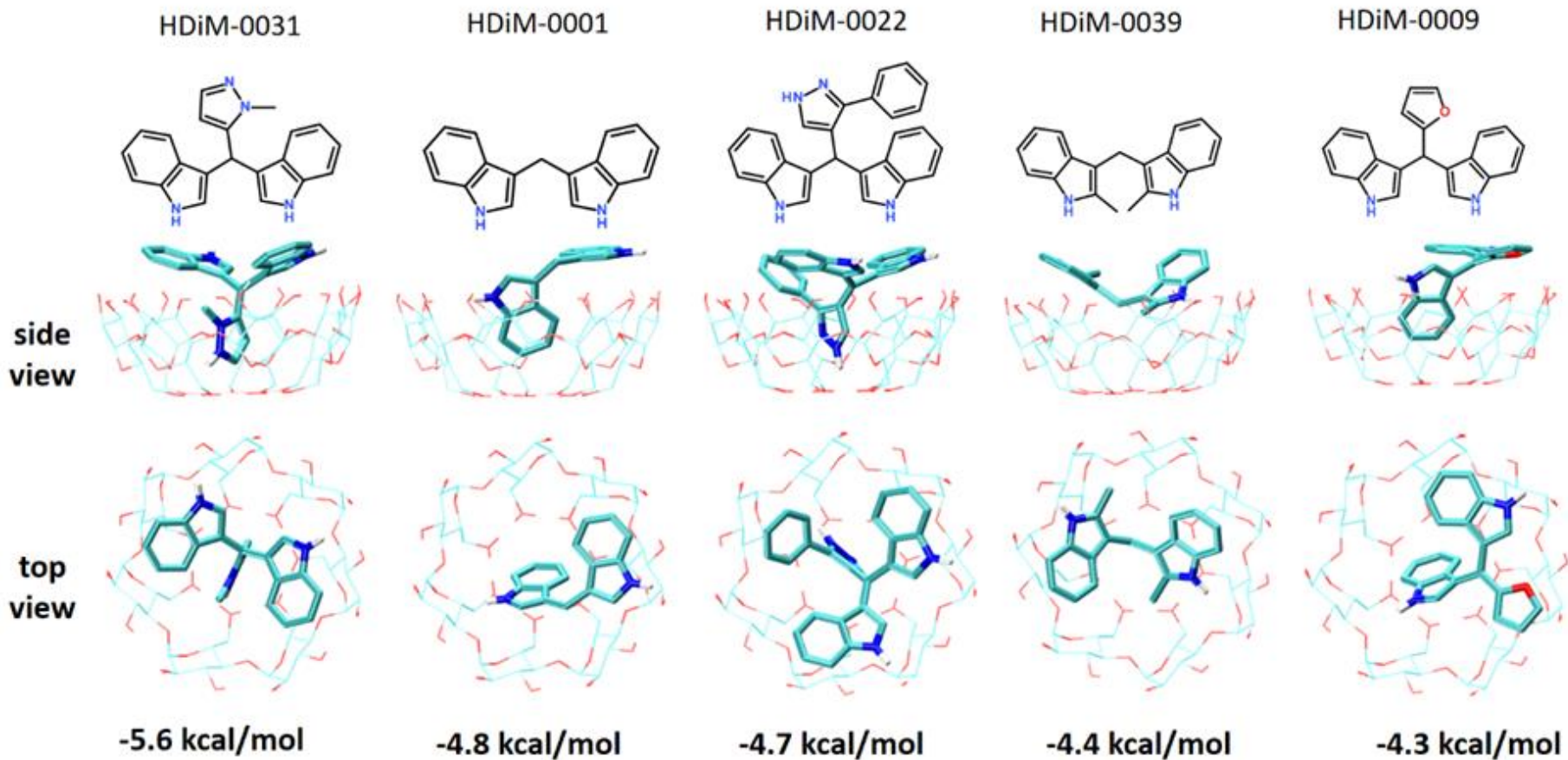


структура β -CD оптимізована B3LYP/сс-pVDZ у відкритій і закритій конформаціях

докінг був виконаний пакетом PyRx з використанням вбудованої версії програмного забезпечення AutoDock Vina 1.1.2

Молекулярний докінг

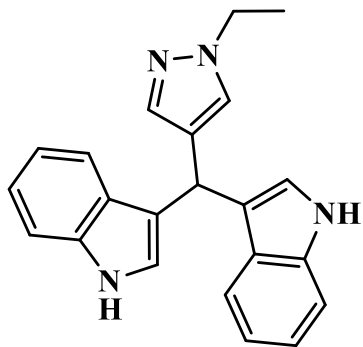
β -cyclodextrin (closed-conformation)



структура β -CD оптимізована V3LYP/сс-pVDZ у відкритій і закритій конформаціях

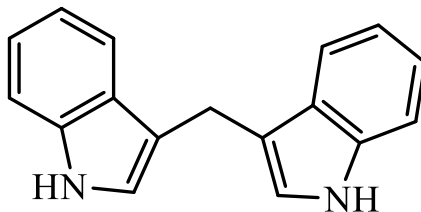
докінг був виконаний пакетом PyRx з використанням вбудованої версії програмного забезпечення AutoDock Vina 1.1.2

Об'єкти досліджень



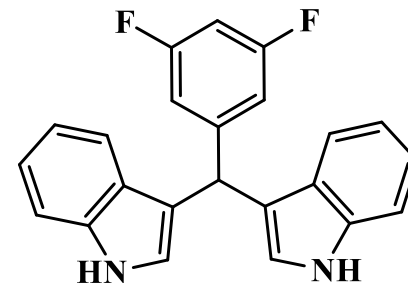
2

3,3'-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene)bis(1H-indole)



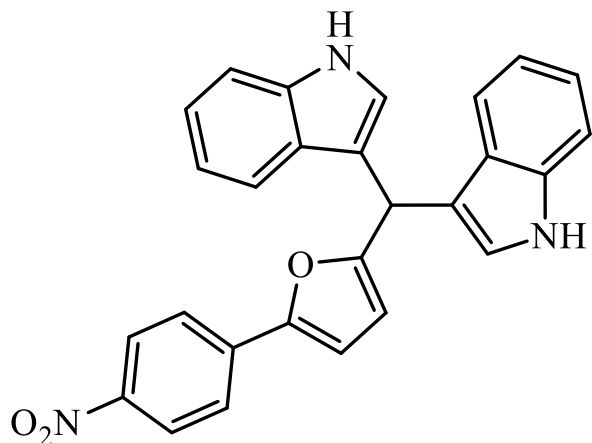
1

di(1H-indol-3-yl)methane



3

3,3'-((3,5-difluorophenyl)methylene)bis(1H-indole)



4

3,3'-((5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)methylene)bis(1H-indole)

Candida albicans

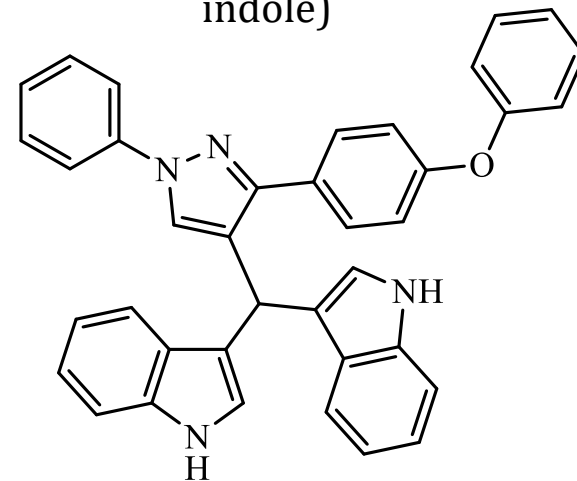
Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes



5

3,3'-((3-(4-phenoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene)bis(1H-indole)

Синтез комплексів



DIM : α -CD

DIM : β -CD

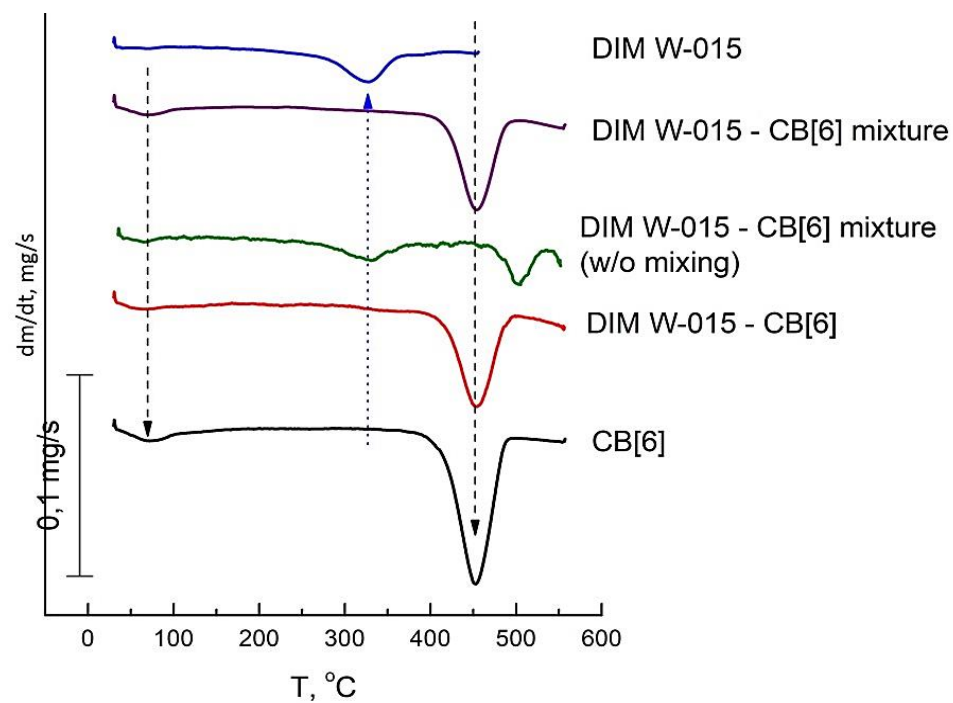
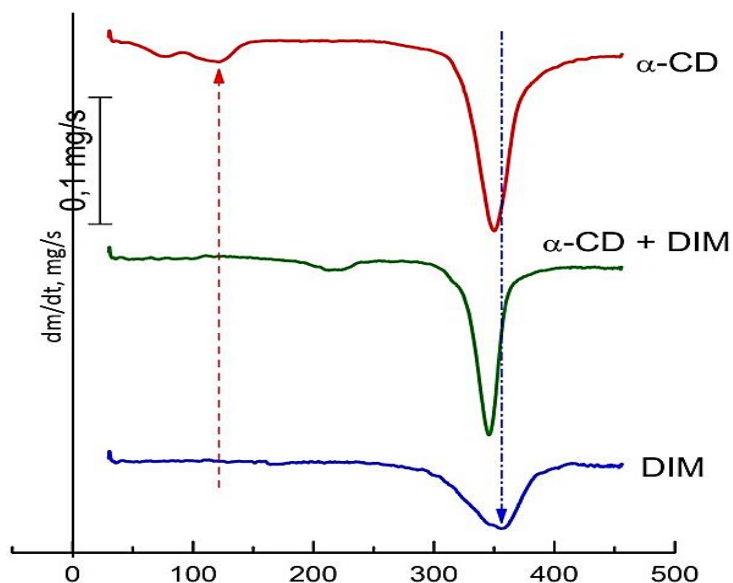
DIM та α -CD/ β -CD/HP- β -CD/CB6 (n:n=1:1)

Розчинник-ДМФА для CD
Розчинник-H₂O/HFог для CB6

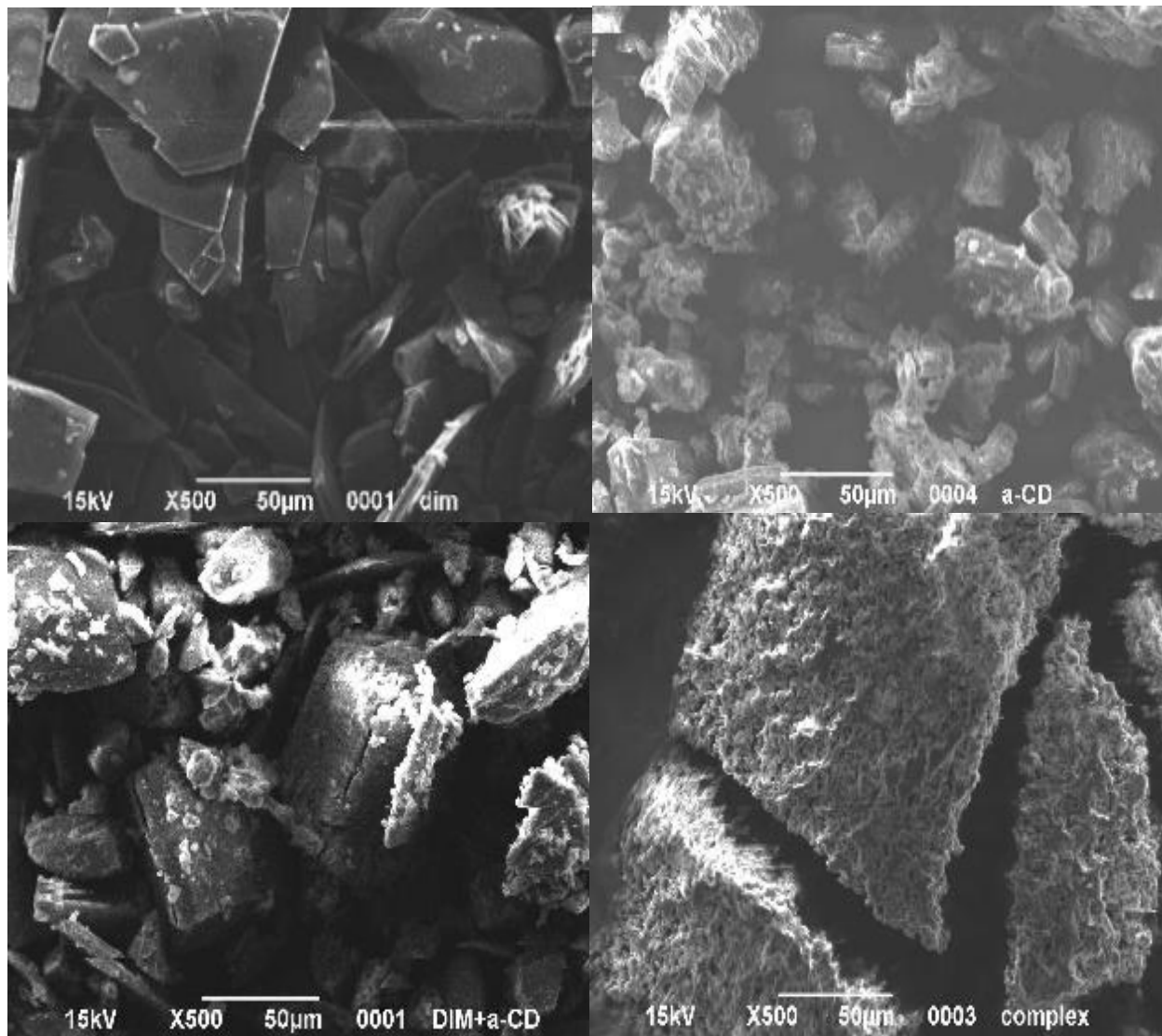
T= 70 °C

Механічні суміші були приготовлені перетиранням в ступці DIM та α -CD/ β -CD/CB6 (n:n=1:1) впродовж 5 хвилин

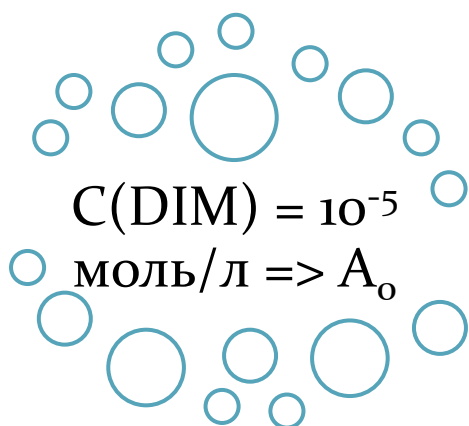
Термогравіметричний аналіз



SEM аналіз

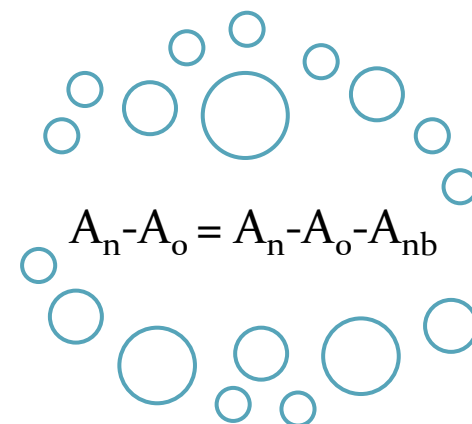


УФ-спектрофотометричне титрування

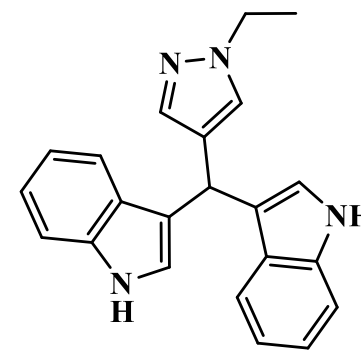
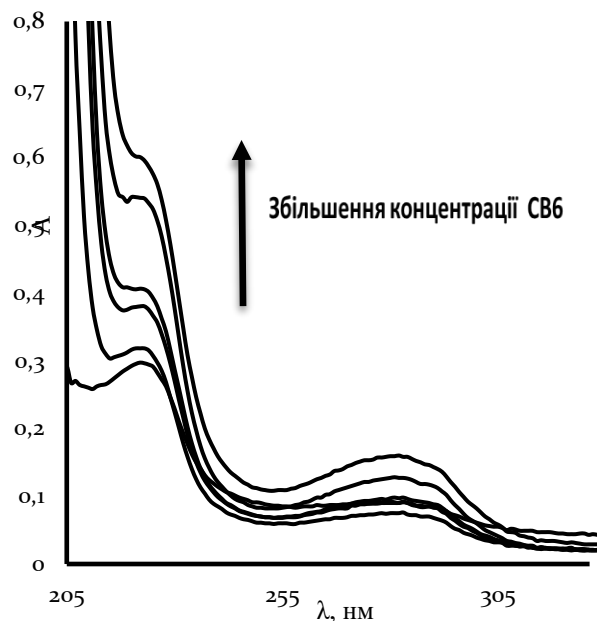
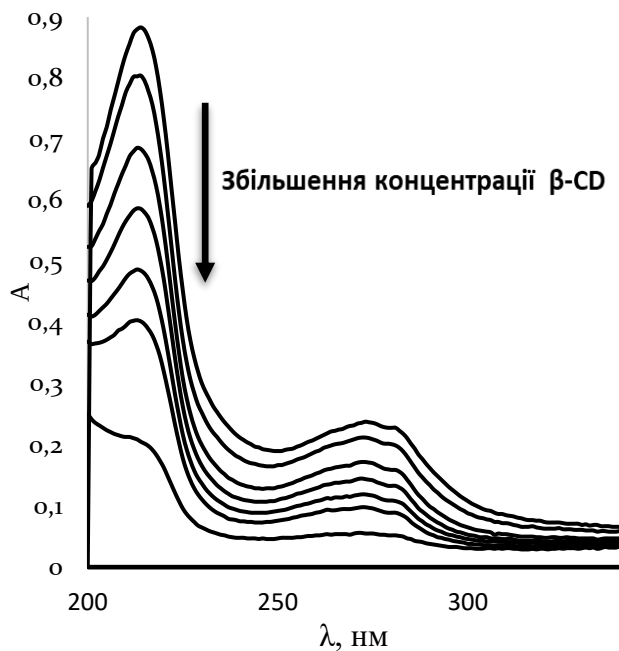


$+ V_n (\alpha\text{-CB}/\beta\text{-CB}/\text{HP-}\beta\text{-CD}/\text{CB6 } 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}) \Rightarrow A_n$

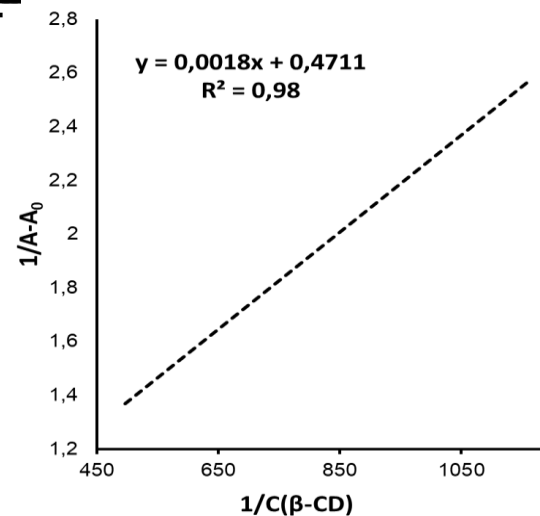
$+ V_n$
 (фосфатний
 буфер pH=7.2,
 0.1 моль/л) $\Rightarrow A_{nb}$



УФ-спектрофотометричне титрування

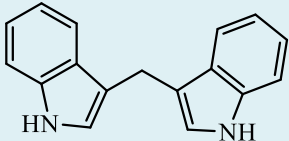
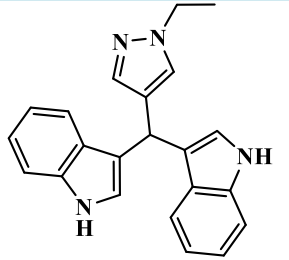
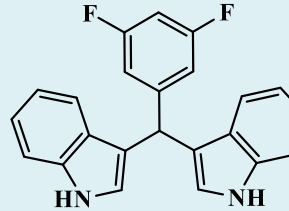


Залежність $1/(A-A_0)$
від $1/c(\beta\text{-CD})$ для
похідної DIM W₀₁₅

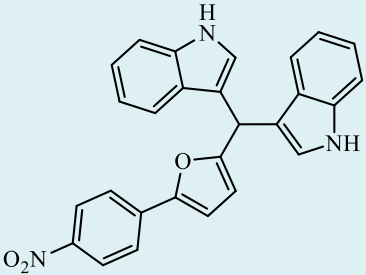
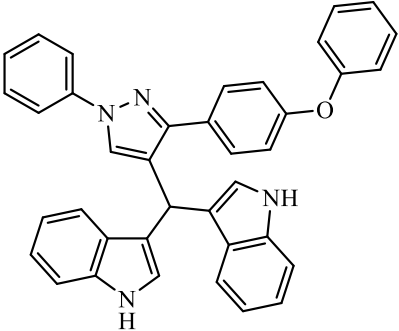


Спектри УФ-спектрофотометричного
титрування DIM W₀₁₅ з $\beta\text{-CD}$ та CB6

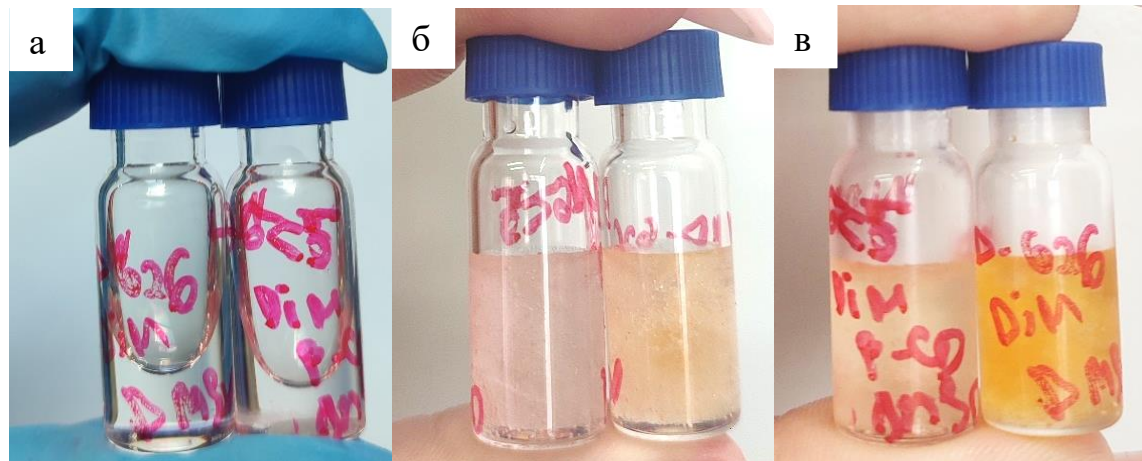
УФ-спектрофотометричне титрування

	$K(\alpha\text{-CD}), \text{M}^{-1}$	$K(\beta\text{-CD}), \text{M}^{-1}$	$K(\text{HP-}\beta\text{-CD}), \text{M}^{-1}$	$K(\text{CB6}), \text{M}^{-1}$
	$2.93 \cdot 10^2$	$2.40 \cdot 10^1$	$6.3 \cdot 10^2$	$7.4 \cdot 10^2$
	$3.28 \cdot 10^2$	$2.62 \cdot 10^2$	$1.4 \cdot 10^3$	$2.0 \cdot 10^2$
	$1.00 \cdot 10^1$			-

УФ-спектрофотометричне титрування

	$K(\alpha\text{-CD}), \text{M}^{-1}$	$K(\beta\text{-CD}), \text{M}^{-1}$	$K(\text{CB6}), \text{M}^{-1}$
 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)-c2cc3c(c2)oc(cc34c5ccccc5[nH]4)C5=C(C=C3)C6=CC=CC=C6N</chem>	$7.90 \cdot 10^1$	$1.50 \cdot 10^2$	$2.90 \cdot 10^2$
 <chem>c1ccc(cc1)Oc2ccc(cc2)C3=C(C=C4C5=CC=CC=C5N4)C6=CC=CC=C6N3</chem>	$2.3 \cdot 10^2$	$2.40 \cdot 10^1$	-

Вплив супрамолекулярних рецепторів на стабільність ДІМів при зберіганні



Розчини ДІМ (контрольний розчин) та ДІМ/ β -CD у ДМСО :

(а) у день приготування (контрольний розчин з лівої сторони);

(б) через два тижні (контрольний розчин з правої сторони);

(в) через місяць (контрольний розчин з правої сторони)

Публікації за темою роботи

Глава монографії:

- О. Збруєв, Н. Пінчукова, В. Сараєв, Д. Мяснікова, Г. Власенко, Ю. Шляпкіна, Є. Євтушенко, В. Чебанов. Супрамолекулярний комплекс 1-метилциклопропену з кукурбіт[6]урилом як ефективний засіб обробки яблук. *Нові функціональні речовини і матеріали хімічного виробництва, ВД «Академперіодика» НАН України* (2021), с. 26 - 38 (глава)

Статті:

- D. Miasnikova, N. Pinchukova, V. Saraev, V. Musatov, A. Vlasenko, Yu. Shlyapkina, O. Zbruyev, V. Chebanov. Chemical modification and quantification of 1-methylcyclopropene in supramolecular complex with cucurbit[6]uril by high performance liquid chromatography. *Chromatographia* (2022), doi: 10.1007/s10337-022-04199-z
- D.Miasnikova, N.Pinchukova, H.Vlasenko, I.Zinchenko, O.Zbruyev, Ye.Evtushenko, T.Gurina, O.Prokopyuk, V.Chebanov. The methodology for determination of 1-methylcyclopropene in gas-air mixtures after release from supramolecular complexes. *Funct. Mater.* (2023), doi: <https://doi.org/10.15407/fm30.01.128>
- O. Zhikol, D. Miasnikova, O. Vashchenko, N. Pinchukova, O.Zbruyev, S. Shishkina, A.Kyrychenko, V. Chebanov. Host-Guest Complexation of (Pyridinetriazolylthio) Acetic Acid with Cucurbit[n]urils (n=6,7,8): Molecular Calculations and Thermogravimetric Analysis. *Journal of Molecular Structure* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136532>

Усні доповіді на конференціях:

1. Д. Мяснікова, Н. Пінчукова, О. Жикол, О. Кириченко, О. Збруєв, О.Вашенко, В. Чебанов. Вивчення комплексоутворення кукурбіт[6]урилу з похідними 1,2,4-триазол-3-ілтіооцтової кислоти та їх солями // XIX НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ “ЛЬВІВСЬКІ ХІМІЧНІ ЧИТАННЯ – 2023”. 29–31 травня 2023, Львів, Україна. – с. 34.
2. Д. Мяснікова, О. Кириченко, Н. Пінчукова, О. Вашенко, О. Збруєв, В. Чебанов. Вивчення комплексоутворення кукурбіт[n]урилів (n=6,7,8) з 5-піридиніл-1,2,4- триазол-3-ілтіооцтовою кислотою // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії. 10-12 жовтня 2023, Харків, Україна.- с.38.

Конференції:

1. Д. Мяснікова, N. Pinchukova, V. Saraev, O. Zbruyev, V. Chebanov. Chemical modification and quantification of 1-methylcyclopropene in supramolecular complex with cucurbit[6]uril // XXIII International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, October 28, 2022, - p.84.
2. О. Збруєв, Н. Пінчукова, В. Сараєв, Д.Мяснікова, І.Зінченко, Г. Власенко, Ю. Шляпкіна, В. Чебанов. Нові ефективні препарати для обробки яблук на основі супрамолекулярних комплексів 1-метилциклопропену // XIX НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ “ЛЬВІВСЬКІ ХІМІЧНІ ЧИТАННЯ – 2023”. 29–31 травня 2023, Львів, Україна. – с. 7.
3. О. Жикол, Д. Мяснікова, О. Вашенко, Н. Пінчукова, О. Збруєв, С. Шишкіна, О. Кириченко, В. Чебанов. Супрамолекулярні комплекси «гість-хазяїн» піридинілтріазолітіооцтової кислоти і кукурбіт[n]урилів (n=6-8) // VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Хімія, біотехнологія, екологія та освіта». – с. 48.
4. Д. Мяснікова, O. Zhikol, A. Kyrychenko, N. Pinchukova, O. Vashchenko, O. Zbruyev, V. Chebanov. Molecular calculations of host-guest complexation of (pyridinyltriazolylthio) acetic acid with cucurbit[n]urils (n=6,7,8) // International Scientific Internet Conference Molecular engineering and computational modelling for nano- and biotechnology: from nanoelectronics to biopolymers dedicated to the 80th anniversary of Professor Boris Minaev. September 27–28, 2023, Cherkasy, Ukraine.
5. Мяснікова Д.Ю., Пінчукова Н.О., Кириченко О.В., Циганков О.В., Вакула В.М., Ліпсон В.В., Чебанов В.А. Супрамолекулярні системи на основі циклодекстринів та похідних дііндолілметану. VIII ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ «АКТУАЛЬНІ ЗАДАЧІ ХІМІЇ: ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ», 1 травня 2024, Житомир, Україна. – с. 225.
6. Мяснікова Д.Ю., Пінчукова Н.О., Кириченко О.В., Циганков О.В., Вакула В.М., Ліпсон В.В. Вашенко О.В., Матейченко П.В., Чебанов В.А. Супрамолекулярні комплекси на основі похідни дііндолілметану з циклодекстринами та кукурбіт[6]урилом. XXVI УКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОРГАНІЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ, 16-20 вересня 2024, Ужгород, Україна, с. 130.
7. Ліпсон В.В., Вакула В.М., Циганков О.В., Безугла О.П., Ляпунова А.М., Зінченко І.О., Пінчукова Н.О., Кириченко О.В., Широбокова М.Г., Маланчук С.Г., Мішина М.М., Верещак В.О., Мяснікова Д.Ю. Похідні 3,3'- бісіндолілметану - потужні агенти у боротьбі з бактеріальною резистентністю. XXVI УКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОРГАНІЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ, 16-20 вересня 2024, Ужгород, Україна, с. 43.

Висновки

Методом молекулярного докінгу показано, що зв'язування похідних дііндолілметану (ДІМ) відбувається з β -CD у його відкритій конформації з афінністю зв'язування в діапазоні $-7,7 \dots -7,6$ ккал/моль. Зв'язування з β -CD у його закритих конформаціях енергетично менш вигідне на ~ 2 ккал/моль і відбувається без глибокого проникнення лігандів у порожнину господаря.

Найбільш придатними методами визначення констант зв'язування похідних ДІМ в супрамолекулярні комплекси з циклодекстринами і кукурбітурилом є УФ-спектрофотометричне титрування та спектроскопія ^1H ЯМР.

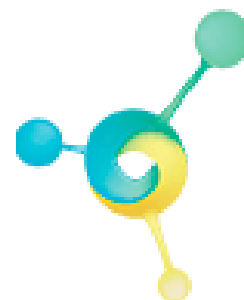
Похідні ДІМ, що мають підтверджену антибактеріальну активність, утворюють з циклодекстринами і кукурбітурилом супрамолекулярні комплекси, з константами зв'язування в діапазоні $10\text{--}1400 \text{ M}^{-1}$ що свідчить про їх поміну стабільність в умовах експериментів та відповідає результатами молекулярного докінгу.

Метод термогравіметрії є непридатним для комплексів з циклодекстринами через близькість температур розкладання дііндолілметану, циклодекстринів та їх комплексів, в той час як використання скануючої електронної мікроскопії підтверджує зміну морфології поверхню при комплексоутворенні.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

Висловлюємо подяку:

- д.х.н., проф. Ліпсон В.В.
- д.х.н., проф. Кириченко О.В.
- д.х.н., проф. Циганкову О.В.
- д.х.н. Вакулі В.М.
- д.ф.-м.н. Ващенко О.В.
- к.б.н. Мусатову В.І.
- к.х.н. Матейченко П.В.
- Верещаку Владиславу



Робота була виконана в рамках
гранту НФДУ № 2022.01/0087