

*На правах рукописи*

**Кабиров Джовидон Нурмахмадович**

**Молекулярное комплексообразование  
циклодекстринов с бензойной кислотой,  
кверцетином и куркумином  
в водно-органических растворителях**

02.00.04 – Физическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

**Иваново - 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

**Научный руководитель:** доктор химических наук, доцент  
**Усачева Татьяна Рудольфовна**

**Официальные  
оппоненты:** **Сырбу Светлана Александровна**  
доктор химических наук, профессор  
ФГБОУ ВО «Ивановская пожарно-спасательная академия ГПС МЧС России», заместитель начальника (по развитию внебюджетной деятельности)

**Штырлин Валерий Григорьевич**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник  
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра неорганической химии, доцент

**Ведущая организация:** **ФГБУН Институт химии растворов  
им. Г.А. Крестова Российской академии наук**

Защита состоится **01 февраля 2021 года в 14:00 часов** на заседании диссертационного совета Д 212.063.06 при Ивановском государственном химико-технологическом университете по адресу: 153000 г. Иваново, пр. Шереметевский, 7, ауд. Г-205.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационном центре ИГХТУ по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 10 и на сайте университета <http://www.isuct.ru> по ссылке [https://www.isuct.ru/sites/default/files/department/ightu/dissertacionnye-sovety/files/kabirov\\_dzhovidon\\_nurmahmadovich-27102020/dissertaciya.pdf](https://www.isuct.ru/sites/default/files/department/ightu/dissertacionnye-sovety/files/kabirov_dzhovidon_nurmahmadovich-27102020/dissertaciya.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Егорова Елена Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Информация о термодинамических и структурных характеристиках комплексов включения бензойной кислоты (БК), кверцетина (QCT) и куркумина (CURC) с циклодекстринами (CD) в водно-органических растворителях необходима при разработке инновационных фармацевтических композиций на основе гидрофобных полифенольных биоактивных молекул. Полифенолы природного происхождения – флавоноиды QCT и CURC широко используются в фармацевтике благодаря своим антиоксидантным свойствам, однако их низкая растворимость в воде ограничивает их биодоступность. В присутствии CD растворимость фенольных кислот и флавоноидов, а также их устойчивость к гидролизу, термо- и окислительной деструкции повышается в результате образования комплексов включения типа «гость-хозяин». CD имеют гидрофильную внешнюю поверхность и сквозную гидрофобную полость, по своим размерам сопоставимую с размерами многих органических соединений.

Оптимизировать уникальные свойства CD как солюбилизаторов гидрофобных органических молекул при проведении процессов инклюзионного комплексообразования возможно за счет целенаправленного использования растворителя и pH. Кроме того, в неводных средах растворимость производных фенола выше, чем в воде, что может также благоприятствовать процессам инклюзионного комплексообразования. Эффект влияния среды позволит изменить сольватное состояние реагентов и целенаправленно регулировать устойчивость комплексов и энергетику реакций их образования.

Исследование процессов образования комплексов включения гидрофобных молекул с циклодекстринами на примере взаимодействий бензойной кислоты как модельной структурной единицы фенольных производных, полифенолов кверцетина и куркумина с нативными и модифицированными циклодекстринами в водно-органических растворителях позволит выявить возможности использования растворителя как фактора управления процессами инклюзионного комплексообразования.

Целью настоящей работы является установление закономерностей и выявление особенностей влияния сольватации реагентов на устойчивость молекулярных комплексов  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -CD), гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (HP- $\beta$ -CD) и  $\gamma$ -циклодекстрина ( $\gamma$ -CD) с БК, QCT, CURC и на термодинамические характеристики реакций их комплексообразования.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- определить термодинамические характеристики ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) реакций образования комплексов включения БК, QCT и CURC с  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD и  $\gamma$ -CD в растворителях вода-этанол ( $H_2O$ -EtOH) и вода-диметилсульфоксид ( $H_2O$ -DMSO) переменного состава;
- провести анализ влияния сольватации реагентов на изменение энергии Гиббса, энтальпии и энтропии реакций образования молекулярных комплексов при переходе от воды к растворителям  $H_2O$ -EtOH и  $H_2O$ -DMSO;
- определить термические и спектральные характеристики комплексов включения [БК  $\beta$ -CD], [QCT HP- $\beta$ -CD] и [CURC HP- $\beta$ -CD] в кристаллическом состоянии;
- определить растворимость БК и CURC в растворителях  $H_2O$ -EtOH и  $H_2O$ -DMSO переменного состава в присутствии  $\beta$ -CD и HP- $\beta$ -CD соответственно.

Научная новизна. Впервые определены термодинамические параметры ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) реакций образования комплексов включения [БК  $\beta$ -CD], [БК  $\gamma$ -CD],

[QCT HP- $\beta$ -CD] и [CURC HP- $\beta$ -CD] в растворителях H<sub>2</sub>O-EtOH и H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава при различных значениях pH. Установлено, что увеличение концентрации EtOH в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH обуславливает снижение устойчивости комплексов [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD] преимущественно за счет усиления сольватации БК и QCT. Устойчивость комплексов БК с  $\gamma$ -CD в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO выше, чем с  $\beta$ -CD.

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены надежные и достоверные термодинамические параметры ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) реакций образования комплексов включения CD с БК, QCT и CURC в растворителях H<sub>2</sub>O-EtOH и H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава, которые могут быть использованы для оценки устойчивости комплексов включения CD с БК и с полифенолами в неводных средах; могут быть применены в качестве справочных термодинамических данных для разработки технологий синтеза новых фармкомпозиций на основе полифенолов и CD, а также для использования в учебных и научных целях при подготовке студентов и аспирантов, изучающих физическую химию и теоретические основы химической технологии.

**Методология и методы исследования.** Методологию исследования составили положения сольватационно-термодинамического подхода, основанного на взаимосвязи термодинамических характеристик реакций комплексообразования и сольватации реагентов. Для обоснования полученных результатов исследования автором были использованы научные труды отечественных и зарубежных исследователей в области изучения проблем химии растворов, процессов комплексообразования и сольватации, физической и структурной химии.

Для проведения исследований были использованы такие методы как: изотермическая калориметрия титрования, дифференциальная сканирующая калориметрия, <sup>1</sup>H ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопия, метод фазовой растворимости, проведена математическая обработка результатов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- 1) термодинамические характеристики реакций образования комплексов включения [БК  $\beta$ -CD], [QCT HP- $\beta$ -CD], [CURC HP- $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH переменного состава и комплексов включения [БК  $\beta$ -CD], [БК  $\gamma$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава;
- 2) результаты анализа сольватационных вкладов реагентов в изменение устойчивости комплексов включения [БК  $\beta$ -CD], [QCT HP- $\beta$ -CD], [CURC HP- $\beta$ -CD] и в изменение термодинамических характеристик реакций их образования в соответствующих растворителях;
- 3) спектральные и термические характеристики комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] и [CURC HP- $\beta$ -CD] в кристаллическом состоянии.

**Достоверность полученных результатов** обеспечена надежностью работы аппаратуры (работоспособность научного оборудования проверялась по результатам калибровок); воспроизводимостью результатов экспериментов; сходимостью ряда значений с имеющимися в литературе данными; публикацией основного экспериментального материала и обсуждения полученных результатов в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий.

**Апробация результатов.** Основные положения работы были представлены на международных и всероссийских конференциях и симпозиумах: XI Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения) (Иваново 2017, 2019); XXI Всероссийской

конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород 2018); XIII Международной научной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Суздаль 2018); Международной конференции «Комплексные соединения и аспекты их применения» (Душанбе, Таджикистан 2018); 5-й Центральной и восточно-европейской конференции по термическому анализу и калориметрии (СЕЕС-ТАС5) и 14-й Средиземноморской конференции по термическому анализу и калориметрии (Medicta 2019) (5<sup>th</sup> Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14<sup>th</sup> Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis) (Рим, Италия 2019); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург 2019); XVI International conference on Thermal Analysis and Calorimetry in Russia (RTAC-2020) (Moscow 2020).

**Личный вклад автора.** Основу диссертации составляют результаты экспериментальных исследований и теоретических обобщений, выполненных при непосредственном участии автора. Постановка целей и задач исследования, разработка экспериментальных подходов, обобщение результатов и их обсуждение, а также написание научных статей выполнены автором совместно с научным руководителем и соавторами публикаций.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 4 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий.

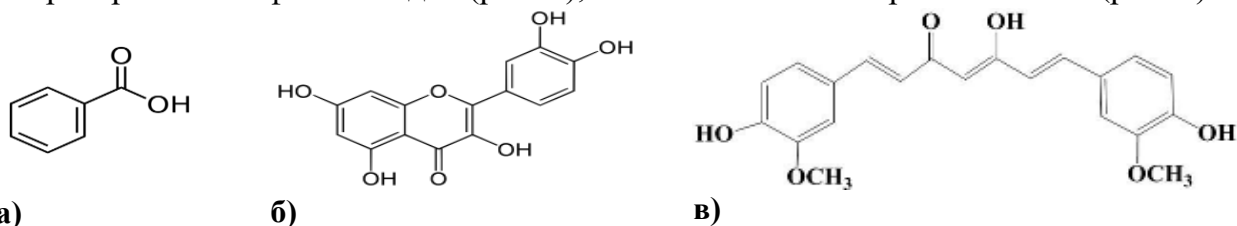
**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы, включающего 204 наименования. Работа изложена на 152 страницах и содержит 59 рисунков и 57 таблиц.

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР (тема № FZZW-2020-0009), при финансовой поддержке РФФИ и ВАНТ [проект №19-53-54004], и Министерства иностранных дел и международного сотрудничества Италии [гранты для иностранных граждан, не проживающих в Италии, и итальянских граждан, проживающих за рубежом, № 946-22/10/2018].

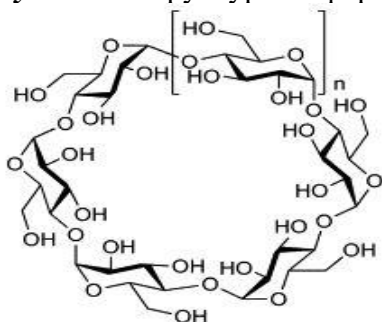
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проведен анализ данных литературы по структуре, термодинамическим свойствам и сольватационным характеристикам БК и её производных, наиболее распространенных флавоноидов (рис. 1), нативных и синтезированных CD (рис. 2).



**Рисунок 1** - Структурные формулы: а) бензойная кислота, б) кверцетин и в) куркумин.



**Рисунок 2** - Общая формула CD: n=6 – α-CD; n=7 – β-CD; n=8 – γ-CD.

Установлено, что образование комплексов включения CD с БК, ее производными и с полифенолами широко изучено в воде, но единичные работы отражают результаты исследований этих процессов в неводных индивидуальных и водно-органических растворителях. Пример реакции образования комплексов включения состава 1:1 в растворе приведен для взаимодействия БК с β-CD:



## Глава 2. МЕТОДИКА И ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Приведено описание методов и методик проведения экспериментов, результаты проверки работоспособности и надежности экспериментальных установок, способы подготовки используемых в работе реагентов.

Методом изотермической калориметрии титрования при 25°C определены термодинамические параметры ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) реакций образования комплекса включения [БК  $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH ( $X_{(EtOH)} = 0.00, 0.10, 0.20$  мол. д.) при pH=3.6, в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO ( $X_{(DMSO)} = 0.05, 0.10$  мол. д.) при pH=1.65 и pH=3.6, реакций образования комплексов включения [QCT HP- $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH ( $X_{(EtOH)} = 0.00, 0.05, 0.10$  мол. д.) при pH=7.0, и [CURC HP- $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH ( $X_{(EtOH)} = 0.10$  мол. д.) при pH=7.4 и pH=5.0.

Методом фазовой растворимости определены константы устойчивости комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава и [CURC HP- $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH при различных значениях pH. Определены изменения энергии Гиббса пересольватации QCT в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO.

Методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии определены константы устойчивости комплекса включения [БК  $\beta$ -CD] в растворителе D<sub>2</sub>O-DMSO-d<sub>6</sub> переменного состава.

Методом УФ-спектроскопии определены константы устойчивости комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] и [БК  $\gamma$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава при pH=3.6 и константы устойчивости комплекса включения [QCT HP- $\beta$ -CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH при pH = 7.0.

Методом ДСК определены термические характеристики комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] и [CURC HP- $\beta$ -CD] в кристаллическом состоянии.

Методом ИК-спектроскопии определены спектральные характеристики комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD].

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 3.1. Термодинамические параметры комплексообразования бензойной кислоты, кверцетина и куркумина с циклодекстринами в растворителях вода-этанол и вода-диметилсульфоксид

Для всех изученных реакций установлено образование комплексов состава 1:1 в исследуемых диапазонах составов растворителей и концентрационных условиях проведения экспериментов. Диапазон составов водно-органических растворителей ограничен низкой растворимостью CD в EtOH и в DMSO.

#### 3.1.1. Термодинамические параметры комплексообразования бензойной кислоты с $\beta$ - и $\gamma$ -циклодекстринами в растворителе вода-этанол и вода-диметилсульфоксид переменного состава

С привлечением литературных значений констант кислотно-основных равновесий БК в воде и в растворителях H<sub>2</sub>O-EtOH [1] рассчитано доленое распределение частиц и установлено, что в воде при pH=3.6 молекулярная и анионная формы БК составляют 80% и 20% соответственно. В растворителях H<sub>2</sub>O-EtOH состава 0.10 и 0.20 мол. д. EtOH при pH=3.6 в молекулярной форме находится 94% и 99% БК соответственно. Установлено, что увеличение содержания EtOH в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH до 0.20 мол. д. приводит к уменьшению устойчивости комплекса [БК  $\beta$ -CD] (табл. 1). При этом экзотермичность комплексообразования растет и сопровождается ростом численных значений энтропийной составляющей изменения энергии Гиббса комплексообразования. В растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH состава  $X_{(EtOH)} = 0.20$  мол. д. энтальпийный и энтропийный вклады в значительной степени компенсируют друг

[1] Xingen H., Ruisen L., Hanxing Z. // Acta Phys. Chim. Sinica. 1999. V. 15. N 9. P. 838-844.

друга с преобладанием второго вклада, что обуславливает понижение устойчивости комплекса.

**Таблица 1** - Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [БК  $\beta$ -CD] ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH переменного состава при T = 298.15K.

$X_{(\text{EtOH})}$ , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-\Delta_r G^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-T\Delta_r S^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	pH
0.00	2.60±0.10 <sup>(2)</sup>	13.4 ± 0.4	14.7	-1.3	кислая среда [2]
	2.50 <sup>(4)</sup>	-	14.2	-	кислая среда [3]
	1.99 <sup>(1)</sup>	-	11.4	-	-
	2.40 ± 0.10 <sup>(2)</sup>	12.2 ± 0.5	13.7 ± 0.6	-1.5±0.06	pH=3.6
	1.85 ± 0.16 <sup>(3)</sup>	-	10.6 ± 0.8	-	
	2.59 <sup>(4)</sup>	-	14.8	-	-
0.10	1.90 ± 0.10 <sup>(2)</sup>	36.8 ± 0.2	10.8±0.6	26.0±0.7	pH=3.6
0.20	0.70 ± 0.10 <sup>(2)</sup>	44.3 ± 0.6	3.9±0.6	40.4±0.8	

<sup>(1)</sup> – Метод фазовой растворимости; <sup>(2)</sup> – Изотермическая калориметрия титрования; <sup>(3)</sup> – УФ – спектроскопия; <sup>(4)</sup> – <sup>1</sup>H ЯМР – спектроскопия.

Установлено, что в диапазоне составов растворителя H<sub>2</sub>O-DMSO от 0.00 до 0.05 мол. д. DMSO устойчивость комплекса [БК  $\beta$ -CD] незначительно уменьшается. Дальнейший рост содержания DMSO до 0.10 мол. д. приводит к изменению значений  $\lg K^0$  в пределах экспериментальной погрешности (табл. 2).

**Таблица 2** - Термодинамические параметры реакции образования комплексов включения [БК  $\beta$ -CD] и [БК  $\gamma$ -CD] ( $\lg K^0$ ,  $\Delta_r H^0$ ,  $\Delta_r G^0$ ,  $T\Delta_r S^0$ ) в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO переменного состава при T = 298.15 K.

$X_{(\text{DMSO})}$ , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-\Delta_r G^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-T\Delta_r S^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	pH
<b><math>\beta</math>-CD</b>					
0.02	1.87 ± 0.28 <sup>(1)</sup>	-	10.7 ± 1.6	-	-
0.05	0.96 ± 0.25 <sup>(1)</sup>	-	5.5 ± 1.4	-	-
	1.67 ± 0.20 <sup>(3)</sup>	16.8 ± 0.3*	9.5 ± 0.36	7.3 ± 0.47*	pH=3.6
	1.78 ± 0.20 <sup>(3)</sup>	-	10.2 ± 0.2	-	
	1.94 ± 0.45 <sup>(2)</sup>	16.9 ± 1.4	11.07 ± 0.9	5.83 ± 0.5	pH=1.65
	2.57 <sup>(4)</sup>	-	14.7	-	-
0.10	1.86 ± 0.41 <sup>(3)</sup>	10.9 ± 0.9*	10.6 ± 0.9	0.3 ± 0.2	pH=3.6
	1.85 ± 0.32 <sup>(2)</sup>	10.1 ± 0.2	10.6 ± 0.8	-0.50 ± 0.01	pH=1.65
	1.49 <sup>(4)</sup>	-	8.5	-	-
<b><math>\gamma</math>-CD</b>					
0.00	2.27 ± 0.19 <sup>(3)</sup>	-	12.9 ± 0.3	-	pH=3.6
0.05	2.39 ± 0.39 <sup>(3)</sup>	-	13.6 ± 0.8	-	

<sup>(1)</sup> – Метод фазовой растворимости; <sup>(2)</sup> – Изотермическая калориметрия титрования; <sup>(3)</sup> – УФ – спектроскопия; <sup>(4)</sup> – <sup>1</sup>H ЯМР – спектроскопия; \*рассчитаны из термодинамических данных с учетом значений  $\lg K^0$ , полученных методом УФ-спектроскопии.

При этом наблюдается незначительное уменьшение экзотермичности реакции образования [БК  $\beta$ -CD]. Снижение pH от 3.6 до 1.65 не оказывает влияния на изменение термодинамических параметров комплексообразования, что позволяет предположить о преимущественном присутствии молекулярной формы бензойной кислоты при pH = 1.65 в водном DMSO. Соотношение  $\lg K^0$  [БК  $\gamma$ -CD] >  $\lg K^0$  [БК  $\beta$ -CD] сохраняется как в

[2] Terekhova I.V. // Therm. Acta. 2011. V. 526. P. 118-121.

[3] Terekhova I., Koz'bial M., Kumeev R., Gierycz P. // Chem. Phys. Lett. 2011. V. 514. P. 341-346.

воде, так и в водном DMSO.  $\beta$ -CD обладает внутренним диаметром полости  $\sim 6.6 \text{ \AA}$ . Вероятно, возникают стерические затруднения при его взаимодействии с сольватированной молекулой БК, диаметр которой составляет  $\sim 5 \text{ \AA}$ . Большой диаметр полости  $\gamma$ -CD ( $\sim 8.4 \text{ \AA}$ ) в соответствии с принципом комплементарности способствует образованию более прочных ассоциатов с сольватированной молекулой БК.

### 3.1.2. Термодинамические параметры комплексообразования кверцетина и куркумина с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином в растворителе вода-этанол переменного состава

В узком интервале  $\text{pH}=7.0-8.0$  в водном растворе присутствуют преимущественно две депротонированные формы кверцетина: моно – при  $\text{pH}=7.0$  (55%), и моно- и бис- при  $\text{pH} = 8.0$  (45%) [4]. Термодинамические параметры комплексообразования анионных форм QCT с HP- $\beta$ -CD в растворителе  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH переменного состава представлены в таблице 3.

**Таблица 3** - Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [QCT HP- $\beta$ -CD] в растворителе  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH переменного состава при  $T = 298.15 \text{ K}$ .

$X_{(\text{EtOH})}$ , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-\Delta_r G^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$T\Delta_r S^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	pH
0.00	$2.7 \pm 0.2^{(1)}$	$2.9 \pm 0.1$	$15.3 \pm 0.2$	$12.4 \pm 0.2$	pH = 8.0 [5]
	$3.6 \pm 0.1^{(2)}$	–	20.6	–	pH = 7.4 [6]
	$3.8 \pm 0.2^{(1)}$	$4.9 \pm 0.8$	$21.6 \pm 1.1$	$16.7 \pm 1.4$	pH = 7.0
	$3.4 \pm 0.1^{(3)}$	–	19.4	–	
0.05	$3.7 \pm 0.1^{(1)}$	$7.6 \pm 0.6$	$21.1 \pm 0.6$	$13.5 \pm 0.8$	
	$3.5 \pm 0.1^{(3)}$	–	19.9	–	
0.10	$3.6 \pm 0.1^{(1)}$	$7.3 \pm 0.5$	$20.6 \pm 0.6$	$13.3 \pm 0.8$	
	$3.3 \pm 0.4^{(3)}$	–	18.8	–	

<sup>(1)</sup> - Изотермическая калориметрия титрования; <sup>(2)</sup> - Нелинейный регрессионный анализ; <sup>(3)</sup> - УФ-спектроскопия.

Добавки этанола к воде незначительно снижают устойчивость комплекса [QCT HP- $\beta$ -CD] (табл. 3). В отличие от комплексообразования БК с  $\beta$ -CD и QCT с HP- $\beta$ -CD, рост концентрации EtOH приводит к увеличению устойчивости [CURC HP- $\beta$ -CD] (табл. 4).

**Таблица 4** - Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [CURC HP- $\beta$ -CD] в растворителях  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH при  $T=298.15 \text{ K}$ .

$X_{(\text{EtOH})}$ , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$-\Delta_r G^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	$T\Delta_r S^0$ , кДж моль <sup>-1</sup>	pH
0.00	$2.63^{(1)}$	-	14.9	-	pH=7.0 [8]
0.002	$2.99 \pm 0.1^{(1)}$	-	$17.1 \pm 0.1$	-	pH = 5.0 [9]
0.020	$3.05 \pm 0.2^{(1)}$	-	$17.4 \pm 0.1$	-	pH = 5.0 [9]
0.042	$3.20 \pm 0.1^{(1)}$	-	$18.3 \pm 0.1$	-	
0.10	$3.23 \pm 0.2^{(1)}$	$4.67 \pm 0.06^*$	$18.4 \pm 0.1$	$13.7 \pm 0.2^*$	pH=7.4
	$3.36 \pm 0.1^{(1)}$	$8.11 \pm 0.06^*$	$19.2 \pm 0.1$	$11.1 \pm 0.2^*$	pH=5.0

<sup>(1)</sup> – Метод фазовой растворимости; \* рассчитаны по данным изотермической калориметрии титрования с учетом значений  $\lg K^0$ , полученных методом фазовой растворимости.

[4] Чеботарев А.Н., Снигур Д.В. // Журнал аналитической химии. 2015. Т. 70. № 1. С. 53–57.

[5] D’Aria F., Serri C., Niccoli M., et.al. // J Therm Anal Calorim. 2017. V. 130. P. 451–456.

[6] Liu M., Dong L., et.al. // Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2013. V. 115. P. 854–860.

[8] Yadav V.R., Sarasija Suresh, et.al. // AAPS PharmSciTech. 2009. V. 10. N 3. P. 752-762.

[9] Hegge A.B., Ma’sson M., Kristensen S., Tønnesen H.H. // Pharmazie. 2009. V. 64. P. 382–389.



При рН = 1-7 преобладает молекулярная форма куркумина [7]. Рост устойчивости [CURC HP-β-CD] установлен как в нейтральной, так и в кислой среде. Состав растворителя H<sub>2</sub>O-EtOH с X<sub>(EtOH)</sub> = 0.10 мол. д. при рН = 5.0 способствует лучшей инкапсуляции CURC в полости HP-β-CD.

### 3.2. Анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамических параметров молекулярного комплексообразования

Влияние растворителя на термодинамические параметры молекулярного комплексообразования обсуждено на основе сольватационно-термодинамического подхода, основанного на анализе сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамических параметров реакции [10] с использованием уравнений 2-4:

$$\Delta_{tr}Y_r = \Delta_rY_{(растворитель)} - \Delta_rY_{(вода)} \quad (2)$$

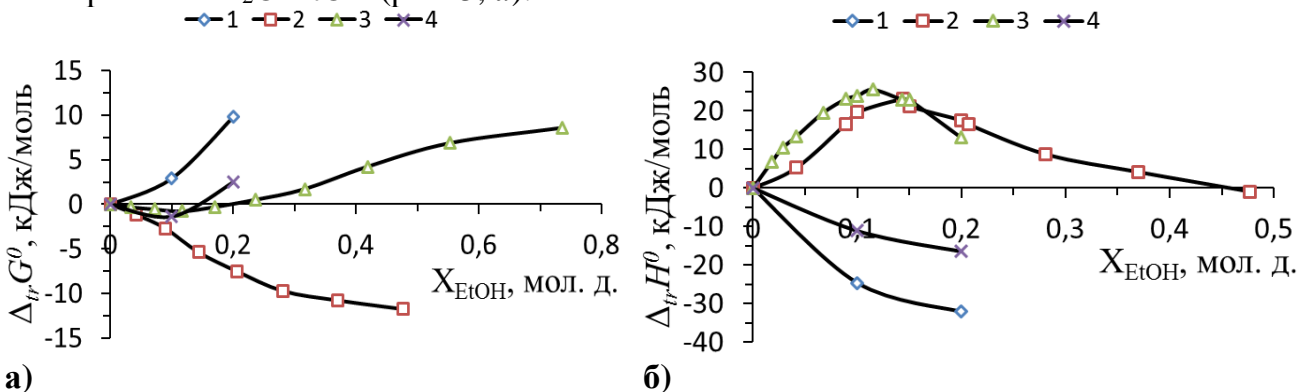
$$\Delta_{tr}Y(Z) = \Delta Y(Z)_{(растворитель)} - \Delta Y(Z)_{(вода)} \quad (3)$$

$$\Delta_{tr}Y_r = \Delta_{tr}Y([\text{комплекс}]) - \Delta_{tr}Y(\text{«гость»}) - \Delta_{tr}Y(\text{«хозяин»}) \quad (4)$$

где  $\Delta_{tr}Y$  – изменение термодинамических параметров ( $\Delta_{tr}H$ ,  $\Delta_{tr}G$ ,  $T\Delta_{tr}S$ ) реакции и сольватации молекул «гостя», «хозяина» и молекулярного комплекса «гость-хозяин» соответственно при переносе из воды в водно-органический или неводных растворитель;  $\Delta Y(Z)$ - термодинамические параметры сольватации ( $\Delta H$ ,  $\Delta G$ ,  $T\Delta S$ ) молекул «гостя», «хозяина» и молекулярного комплекса «гость-хозяин», соответственно.

#### 3.2.1. Влияние сольватации реагентов на реакцию образования комплекса [БК β-CD] в растворителях вода-этанол и вода-диметилсульфоксид

Термодинамические параметры переноса для комплекса [БК β-CD] были рассчитаны по формуле (4) с использованием данных табл. 1 и термодинамических параметров сольватации БК [1] и β-CD [11, 12]. Анализ сольватационных вкладов реагентов показал, что усиление сольватации БК в наибольшей степени влияет на снижение устойчивости молекулярного комплекса при переходе от H<sub>2</sub>O к растворителям H<sub>2</sub>O-EtOH (рис. 3, а).



**Рисунок 3** - Влияние водно-этанольного растворителя на: **а)** изменение энергии Гиббса, **б)** изменение энтальпии реакции образования [БК β-CD] и сольватации реагентов при переходе от H<sub>2</sub>O к растворителям H<sub>2</sub>O-EtOH: **а)** 1- $\Delta_{tr}G_r$ ; 2- $\Delta_{tr}G^0$ (БК)<sup>[1]</sup>; 3- $\Delta_{tr}G^0$ (β-CD)<sup>[12]</sup>; 4- $\Delta_{tr}G^0$ [БК β-CD], **б)** 1- $\Delta_{tr}H_r$ ; 2- $\Delta_{tr}H^0$ (БК)<sup>[1]</sup>; 3- $\Delta_{tr}H^0$ (β-CD)<sup>[11]</sup>; 4- $\Delta_{tr}H^0$ [БК β-CD].

Изменения в сольватном состоянии комплексной частицы определяются изменениями в сольватном состоянии макроцикла. Рост положительных значений  $\Delta_{tr}H^0$ (β-CD) и  $\Delta_{tr}H^0$ (БК) способствует росту экзотермичности реакции при переходе от

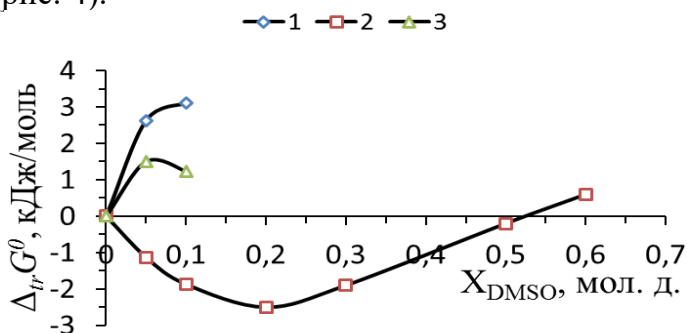
[7] Tonnesen H.H., Karlsen J. // Z. Lebensm Unters Forsch. 1985. V. 180. P. 402-404.

[10] Крестов Г.А., Новоселов Н.П., и др. Проблемы химии растворов. М.: Наука, 1987. - 320 с.

[11] Belica S., Sadowska M., Stepniak A., et.al. // J. Chem. Therm. 2014. V. 69. P. 112–117.

[12] Chatjigakis A.K., Donze C., Coleman A.W. // Anal. Chem. 1992. V. 64. P. 1632-1634.

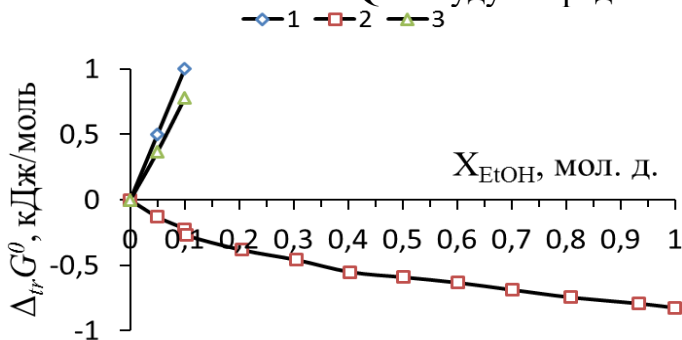
H<sub>2</sub>O к растворителю H<sub>2</sub>O-EtOH состава 0.15 мол. д. EtOH (рис. 3, б). Можно предположить, что незначительное уменьшение устойчивости [БК β-CD] в растворителях H<sub>2</sub>O-DMSO обусловлено усилением сольватации исходных реагентов (рис. 4).



**Рисунок 4** - Влияние водно-диметилсульфоксидного растворителя на изменение энергии Гиббса реакции образования БК с β-CD и сольватации реагентов при переходе от H<sub>2</sub>O к растворителям H<sub>2</sub>O-DMSO:  
1-Δ<sub>tr</sub>G<sub>r</sub>; 2-Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>(β-CD)<sup>[13]</sup>;  
3-Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>([БК β-CD])–Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>(БК)}.

### 3.2.2. Влияние сольватации реагентов на реакции образования комплексов [QCT HP-β-CD] и [CURC HP-β-CD] в растворителе вода-этанол

Уменьшение устойчивости комплекса [QCT HP-β-CD] обусловлено усилением сольватации QCT (рис. 5). На основании данных о Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>(β-CD) [12] можно предположить, что при переходе от воды к водно-спиртовому растворителю изменения в сольватном состоянии QCT будут определять изменения устойчивости



[QCT HP-β-CD].

**Рис. 5** - Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энергии Гиббса реакции образования комплекса включения QCT с HP-β-CD и сольватации реагентов при переходе от H<sub>2</sub>O к растворителям H<sub>2</sub>O-EtOH:  
1-Δ<sub>tr</sub>G<sub>r</sub>; 2-Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>(QCT)<sup>[14]</sup>;  
3-Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>([QCT HP-β-CD])–Δ<sub>tr</sub>G<sup>0</sup>(HP-β-CD)}.

Анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение энергии Гиббса реакции комплексообразования показал, что как для исследуемых комплексов включения с CD, так и для ранее изученных молекулярных комплексов краун-эфира 18-краун-6 (18К6) с аминокислотами и пептидами [15], ключевым фактором в изменении энергии Гиббса реакций являются изменения в сольватном состоянии молекул-«гостей». В случае молекулярных комплексов аминокислот с 18К6 десольватация «гостей» обуславливает увеличение устойчивости молекулярных комплексов, а для комплексов включения с CD усиление сольватации молекул-«гостей» приводит к уменьшению устойчивости комплексов [БК β-CD] и [QCT HP-β-CD] при переходе от воды к водно-этанольным растворителям.

При переходе от воды к водно-этанольным растворителям наблюдается увеличение устойчивости комплекса включения [CURC HP-β-CD], что является отличием от термодинамики комплексообразования БК и QCT с CD в водных растворах этанола. Вероятно, это обусловлено структурными особенностями комплекса [CURC HP-β-CD].

### 3.3. Влияние растворителей вода-диметилсульфоксид и вода-этанол на выходы комплексов включения и на растворимость бензойной кислоты, кверцетина и куркумина в присутствии циклодекстринов

<sup>[13]</sup> Кузьмина И.А., Волкова М.А., Маров А.С., и др. // ЖФХ. 2020. Т. 94. № 10. С. 1-4.

<sup>[14]</sup> Razmara R.S., Daneshfar A., Sahraei R. // J Chem. 2010. V. 55. P. 3934–3936.

<sup>[15]</sup> Usacheva T.R., Pham Thi L., Sharnin V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. V. 87. P. 591-599.

Выходы комплексов включения (Y) рассчитывали, как отношение массы комплекса, выделенного в твердом состоянии, к сумме массы молекулы-«гостя» и массы молекулы-«хозяина». Пример расчета для выхода комплекса [QCT HP-β-CD] представлен ур. (5).

$$Y = \frac{m[\text{QCT HP-}\beta\text{-CD}]}{m(\text{QCT}) + m(\text{HP-}\beta\text{-CD})} \cdot 100\% \quad (5)$$

Установлено, что выходы комплексов [БК β-CD] и [QCT HP-β-CD] в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH выше, чем в воде (табл. 5, 6) и достигают максимального значения при X<sub>(EtOH)</sub> = 0.10 мол. д. и при X<sub>(EtOH)</sub> = 0.09 мол. д. соответственно.

Добавки HP-β-CD до концентрации 15 мМ позволили увеличить растворимость CURC в 20.5 раз при pH = 7.4, и в 47 раз при pH = 5.0.

**Таблица 5** - Выход комплекса [БК β-CD] (Y) в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH переменного состава.

X <sub>(EtOH)</sub> , мол. д.	0	0.05	0.10	0.20	0.24
Y ± 0.6 %	63	72	88	80	77

**Таблица 6** - Выход комплекса [QCT HP-β-CD] (Y) в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH переменного состава.

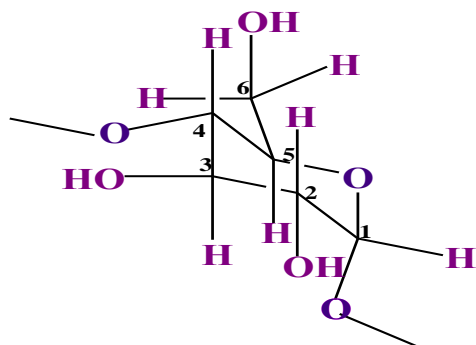
X <sub>(EtOH)</sub> , мол. д.	0	0.04	0.06	0.09	0.12	0.14	0.28
Y ± 1%	38	50	73	80	70	66	52

Растворимость БК в присутствии β-CD в растворителе H<sub>2</sub>O-DMSO (X<sub>(DMSO)</sub> = 0.00, 0.02 и 0.05 мол. д.) и CURC в присутствии HP-β-CD в растворителе H<sub>2</sub>O-EtOH состава X<sub>(EtOH)</sub> = 0.10 мол. д. выше, чем в воде и линейно зависит от концентрации β-CD и HP-β-CD в растворе, соответственно.

### 3.4. Структурные и термические характеристики комплексов включения

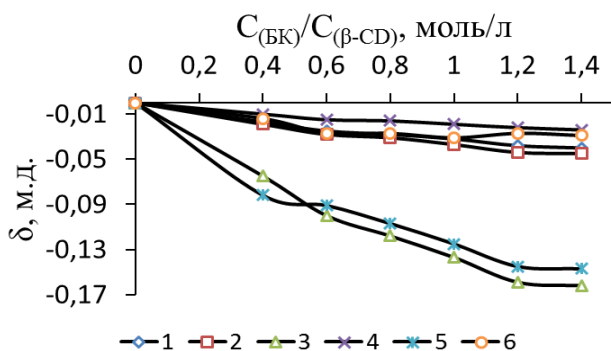
#### 3.4.1. Результаты <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии бензойной кислоты с β-циклодекстрином в растворителе вода-диметилсульфоксид

Изменения химических сдвигов протонов β-CD в присутствии БК обусловлены образованием комплекса включения [БК β-CD] (рис. 6 и 7, а и б).

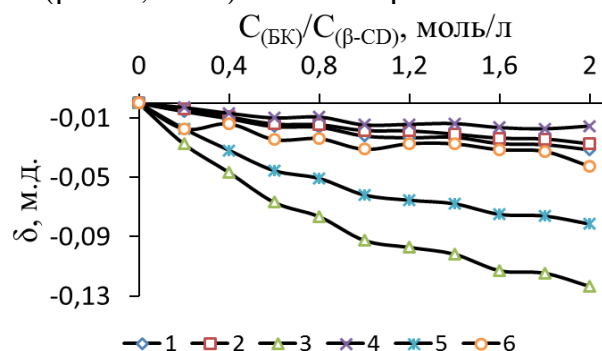


**Рисунок 6** - Схематическое представление одного глюкопиранозного звена молекулы β-CD и нумерация атомов углерода.

Наибольшее смещение характерно для сигналов протонов β-CD H-3 и H-5, которые расположены внутри макроциклической полости. Одинаковое смещение сигналов протонов H-3 и H-5 β-CD в область сильного поля (рис. 7, а и б) связано с расположением



а)



б)

**Рисунок 7** – Диаграммы изменения относительных химических сдвигов протонов β-CD в присутствии БК для серии: а) D<sub>2</sub>O; б) X<sub>(DMSO-d6)</sub> = 0.05 мол. д.; (1, 2, 3, 4, 5, 6 – нумерация протонов).

всего ароматического кольца БК внутри макроциклической полости. Карбоксильная группа при таком способе связывания находится вне полости макроцикла. С ростом концентрации DMSO-d<sub>6</sub> наблюдается тенденция к уменьшению химических сдвигов протонов Н-3 и Н-5, что, вероятно, связано с усилением сольватации БК и конкуренцией между процессами сольватации и комплексообразования.

### **3.4.2. Результаты ДСК комплексов бензойной кислоты с $\beta$ -циклодекстрином и куркумина с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином**

На термограмме ДСК комплекса [БК  $\beta$ -CD] наблюдается полное исчезновение эндотермического пика, соответствующего температуре плавления БК, что можно считать доказательством взаимодействия между БК и  $\beta$ -CD с образованием комплекса включения.

Для CURC в присутствии HP- $\beta$ -CD не наблюдается пика, соответствующего плавлению CURC, что подтверждает образование комплекса включения [CURC HP- $\beta$ -CD]. Пик на термограмме молекулы HP- $\beta$ -CD, выделенной из раствора вода/этанол с объемным соотношением соразтворителей 9:1 и 8:2 появляется при температурах 102.9<sup>0</sup>C и 100.1<sup>0</sup>C соответственно. Снижение температуры может быть объяснено образованием сольвата HP- $\beta$ -CD/этанол, которое сопровождается заменой молекул воды внутри полости HP- $\beta$ -CD на молекулы этанола. Эти результаты подтверждают существование конкуренции между этанолом и водой за включение в гидрофобную полость HP- $\beta$ -CD, что, в свою очередь, способствует снижению эффективности комплексообразования HP- $\beta$ -CD с QCT в присутствии этанола.

### **3.4.3. Результаты ИК – спектроскопии комплексов включения [БК $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD]**

Основными отличиями в спектрах БК до и после комплексообразования являются колебания ароматического водорода в диапазоне частот от 2500 до 3100 см<sup>-1</sup>. Эти колебания сильно ослаблены в смеси БК с  $\beta$ -CD, что, вероятно, связано с включением ароматического кольца БК в полость  $\beta$ -CD. Полоса валентных колебаний связи С = О в карбоксильной группе молекулы БК в комплексе включения с  $\beta$ -CD смещена в сторону более высокого волнового числа и зарегистрирована при 1699 см<sup>-1</sup>.

Полосы поглощения валентных колебаний связей С-О в эфирной и гидроксильной группах  $\beta$ -CD в интервале 1200–1030 см<sup>-1</sup> несколько уширяются в комплексе включения [БК  $\beta$ -CD]. Кроме того, полосы поглощения валентных колебаний связей С=C в бензольном кольце смещены до 1650, 1599 и 1583 см<sup>-1</sup>. Пик 1246 см<sup>-1</sup> в спектре  $\beta$ -CD, который относится к деформационным колебаниям связей С-Н в гидроксильных группах, смещен до 1255 см<sup>-1</sup> и значительно уширен.

ИК-спектр молекулы QCT содержит типичные полосы и пики: 3409 см<sup>-1</sup> (О-Н), 1667 см<sup>-1</sup> (С = О), 1610 см<sup>-1</sup> (С = С), 1381 см<sup>-1</sup> (С-ОН) и 1264 см<sup>-1</sup> (С – О – С). На ИК-спектре HP- $\beta$ -CD наблюдается полоса поглощения с максимумом при 3407 см<sup>-1</sup>, который вызван валентными колебаниями связей О – Н в гидроксильных группах. Также наблюдается полоса поглощения с максимумом при 2925 см<sup>-1</sup>, которая относится к валентным колебаниям связей С – Н. В ИК-спектре комплекса [QCT HP- $\beta$ -CD] полосы и пики перекрываются с большинством полос и пиков HP- $\beta$ -CD.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные итоги работы

Впервые изучены комплексы включения  $\beta$ -, HP- $\beta$ - и  $\gamma$ -CD с БК, QCT и CURC и получены термодинамические параметры реакций их образования в растворителях  $H_2O$ -EtOH и  $H_2O$ -DMSO переменного состава при различных значениях pH, определены структурные и термические характеристики комплексов.

- Выходы комплексов [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD] в растворителях  $H_2O$ -EtOH выше, чем в воде и достигают максимальных значений при  $X_{(EtOH)} = 0.10$  мол. д. и  $X_{(EtOH)} = 0.09$  мол. д., соответственно.
- Увеличение концентрации EtOH в растворителе  $H_2O$ -EtOH приводит к снижению устойчивости молекулярных комплексов [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD].
- В растворителе  $H_2O$ -DMSO устойчивость [БК  $\beta$ -CD] изменяется в пределах экспериментальной погрешности, при этом экзотермичность комплексообразования уменьшается.
- Устойчивость комплексов БК с  $\gamma$ -CD в воде и в растворителе  $H_2O$ -DMSO выше, чем с  $\beta$ -CD. Предполагается, что это различие обусловлено принципом максимальной комплементарности сольватированной молекулы БК и полости  $\gamma$ -CD в  $H_2O$  и в растворителе  $H_2O$ -DMSO.
- Анализ сольватационных вкладов реагентов показал, что изменения в сольватном состоянии молекул-«гостей» являются ключевым фактором в изменении энергии Гиббса реакций образования молекулярных комплексов с участием краун-эфиров и циклодекстринов. Однако в случае молекулярных комплексов аминокислот с 18К6 десольватация «гостей» обуславливает увеличение устойчивости, а в комплексах с CD усиление сольватации БК и QCT приводит к уменьшению устойчивости [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD] при переходе от воды к водно-этанольным растворителям.
- Рост концентрации EtOH в растворителе приводит к увеличению устойчивости комплекса [CURC HP- $\beta$ -CD], что является отличием от термодинамики реакций образования [БК  $\beta$ -CD] и [QCT HP- $\beta$ -CD] в водных растворах этанола и, вероятно, обусловлено структурными особенностями комплекса [CURC HP- $\beta$ -CD].

Полученные в настоящей работе данные могут быть **рекомендованы** для прогнозирования термодинамических параметров реакций образования комплексов биологически активных молекул с CD в различных средах. Могут быть применены в качестве справочных термодинамических данных, а также при разработке учебных курсов для студентов бакалавриата и магистратуры по направлению «Химия» и аспирантов по профилю подготовки «Физическая химия».

Тема диссертационного исследования в дальнейшем является **перспективной** для разработки фармакопозиций на основе циклодекстринов и гидрофобных биоактивных молекул с использованием растворителя как средства управления жидкофазными процессами с участием CD.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Usacheva, T.R. Thermodynamics of complex formation between hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and quercetin in water-ethanol solvents at  $T = 298.15$  K / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, G.A. Gamov, V.A. Sharnin, Marco Biondi, Laura Mayol, Concetta Giancola // J. Therm. Anal. Calorim. – 2019. – V. 138. – N 1. – P. 417–424.
2. Фам, Т.Л. Наночастицы рутин-циклодекстрин: синтез, характеристика и потенциальное применение / Фам, Т.Л., Т.Р. Усачева, **Д.Н. Кабилов**, Нгуен Тхи Нгоан, Ву Суан Минь, В.А. Шарнин, Нгуен Туан Зунг // Российский химический журнал (ЖРХО им. Д. И. Менделеева). – 2019. – Т. 63. – № 2. – С. 52–61.
3. Усачева, Т.Р. Термодинамика комплексообразования бензойной кислоты с  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами в водно-диметилсульфоксидном растворителе / Т.Р. Усачева, **Д.Н. Кабилов**, Д.А. Алистер, М.Н. Завалишин, Г.А. Гамов, Л. Фам Тхи, М. Ву Суан, З. Нгуен Туан // Журнал «Известия Академии наук. Серия химическая» – 2020. – №. 9. – С. 1692–1696.
4. Куранова, Н.Н. Термодинамика сольватации кверцетина в растворителе вода-диметилсульфоксид / Н.Н. Куранова, **Д.Н. Кабилов**, О.В. Кашина, Л. Фам Тхи, Т.Р. Усачева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2020. – Т. 63. – №. 10. – С. 23–29.
5. Берегова, Д.А. Инклюзионное комплексообразование кверцетина с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином в водно-этанольном растворителе / Д.А. Берегова, **Д.Н. Кабилов**, Т.Р. Усачева // Тезисы доклада. XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием). - Нижний Новгород, 2018. – С.54–55.
6. **Кабилов, Д.Н.** Термодинамика комплексообразования  $\beta$ -циклодекстринов с бензойной кислотой и кверцетином в водно-этанольном растворителе / **Д.Н. Кабилов**, Д.А. Берегова, Фам Тхи Лан, Нгуен Туан З., Ле Тхи Ми Х. // Тезисы доклада. Школа-конференция «Фундаментальные науки – специалисту нового века» (студенческая научная конференция «Дни науки в ИГХТУ»). – Иваново, 2018. – С. 125.
7. Usacheva, T.R. Thermodynamics of complex formation between hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and quercetin in water-ethanol solvents at  $T = 298.15$  K / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, V.A. Sharnin, M. Biondi, L. Mayol, C. Giancola // Тезисы доклада. Кластер конференций 2018: XIII Международная научная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». – Суздаль, 2018. – С. 169.
8. Usacheva, T.R. Thermodynamics of  $\beta$ -cyclodextrin – benzoic acid inclusion complex formation in water-ethanol solvents at  $T = 298.15$  K / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, V.A. Sharnin, L. Pham Thi, D. Nguyen Tuan, M. Vu Xuan // Тезисы доклада. Кластер конференций 2018: XIII Международная научная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». – Суздаль, 2018. – С. 168–169.
9. Usacheva, T.R. The influence of water-ethanol and water-dimethylsulfoxide mixed solvents on  $\beta$ -cyclodextrin - benzoic acid inclusion complex formation / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, L. Pham Thi, V.A. Sharnin // Тезисы доклада. Международная конференция «Комплексные соединения и аспекты их применения». – Душанбе (Таджикистан), 2018. – С. 105–106.

10. Usacheva, T.R. Thermodynamic of complex formation reaction between hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and quercetin in water-ethanol solvents at  $T = 298.15 \text{ K}$  / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, V.A. Sharnin, Marco Biondi, Laura Mayol, Giancola Concetta // Тезисы доклада. Международная конференция «Комплексные соединения и аспекты их применения». – Душанбе (Таджикистан), 2018. – С. 91–92.
11. Silvestri, T. Spectroscopic and thermoanalytic studies on the complex formation between curcumin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin / T. Silvestri, **D.N. Kabirov**, Marcella Niccoli, Marco Biondi, Laura Mayol, Concetta Giancola // Тезисы доклада. 5th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis. – Rome (Italy), 2019. – P. 252.
12. Pham, T.L. Host-guest inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin and benzoic acid in water-ethanol solvents: spectroscopic and thermodynamic characterization of complex formation / T.L. Pham, Tatyana Usacheva, Tuan Dung Nguyen, **D.N. Kabirov**, Concetta Giancola // Тезисы доклада. 5th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis. – Rome (Italy), 2019. – P. 455.
13. Usacheva, T.R. Thermodynamics of  $\beta$ -cyclodextrin-benzoic acid inclusion complex formation in  $\text{H}_2\text{O-EtOH}$  and  $\text{H}_2\text{O-DMSO}$  solvents at  $T = 298.15 \text{ K}$  / T.R. Usacheva, **D.N. Kabirov**, D.A. Beregova, V.A. Sharnin, T.L. Pham, D. Nguyen Tuan, M. Vu Xuan // Тезисы доклада. XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 317.
14. Усачева, Т.Р. Термодинамика реакции образования молекулярного комплекса  $\beta$ -циклодекстрина с бензойной кислотой в водно-органических растворителях при  $T = 298.15 \text{ K}$  / Т.Р. Усачева, **Д.Н. Кабилов**, Д.А. Алистер, В.А. Шарнин, Л. Фам Тхи, Д. Нгуен Туан, М. Ву Суан // Тезисы доклада. XII Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). – Иваново, 2019. – С. 12.
15. Алистер, Д.А. Термохимическое исследование реакции комплексообразования бензойной кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином в растворителе вода-этанол / Д.А. Алистер, **Д.Н. Кабилов**, Т.Р. Усачева // Тезисы доклада. Всероссийская научная конференция «Фундаментальные науки – специалисту нового века» (Студенческая научная школа-конференция «Дни науки в ИГХТУ»). – Иваново, 2019. – С. 77.
16. **Kabirov, D.N.** Calorimetric studies of the inclusion complex formation of quercetin and curcumin with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in water-ethanol solvents / **D.N. Kabirov**, T. Silvestri, M. Niccoli, M. Biondi, L. Mayol, T.R. Usacheva, C. Giancola // Тезисы доклада. XVI International conference on Thermal Analysis and Calorimetry in Russia (RTAC-2020). – Moscow, 2020. – P. 93.
17. **Kabirov, D.N.** Calorimetric studies of the inclusion complex formation of benzoic acid with  $\beta$ -cyclodextrin in water-organic solvents / **D.N. Kabirov**, D. Alister, T.L. Pham, T.D. Nguyen, T.R. Usacheva, C. Giancola // Тезисы доклада. XVI International conference on Thermal Analysis and Calorimetry in Russia (RTAC-2020). – Moscow, 2020. – P. 92.

18. Pham, T.L. Inclusion complex formation of  $\beta$ -cyclodextrin with some of phenolic compounds / P.T. Lan, P.L. Khanh, N.T. Ngoan, **D.N. Kabirov**, T.R. Usacheva // Тезисы доклада. XVI International conference on Thermal Analysis and Calorimetry in Russia (RTAC-2020). – Moscow, 2020. – P. 124.

*Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д-ру хим. наук, доц. Татьяне Рудольфовне УСАЧЕВОЙ за всестороннюю помощь, внимание и поддержку, оказанные при выполнении данной диссертационной работы; д-ру хим. наук, проф. Валентину Аркадьевичу ШАРНИНУ за ценные консультации и полезные советы, полученные во время обсуждения результатов; канд. хим. наук Тхи Лан ФАМ за консультативную помощь при расшифровке ДСК-термограмм и ИК-спектров; проф. Кончетте ДЖАНКОЛА за руководство во время научной стажировки по стипендиальной программе Министерства иностранных дел Италии в 2018/2019 гг. [проект №946-22/10/2018].*

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат 60×84 1/16. Бумага писчая.  
Усл. печ. л. 1,00. Уч.-изд. л. 1,03. Тираж 90 экз. Заказ \_\_\_\_.

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный  
химико-технологический университет»

Отпечатано на полиграфическом оборудовании  
редакционно-издательского центра ФГБОУ ВО «ИГХТУ»  
153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7