

АДСОРБЦІЙНА ТА ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ КРЕМНЕЗЕМУ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

Л.О. Бєлякова, А.М. Варварін, Д.Ю. Ляшенко, О.В. Хора, О.О. Чуйко

*Інститут хімії поверхні Національної академії наук України
вул. Ген. Наумова 17, 03680 Київ-164*

Вивчено адсорбційне та хімічне модифікування високодисперсного непоруватого кремнезему β -циклодекстрином. Доведено перебіг в поверхневому шарі аеросилу реакції естерифікації за участю гідроксильних груп діоксиду кремнію та спиртових груп β -циклодекстину. Встановлено утворення на поверхні модифікованих кремнеземів супрамолекулярних структур, які містять β -циклодекстрин, мелатонін та стеарат кальцію.

The adsorption and chemical modifying highly disperse nonporous silica with β -cyclodextrin has been studied. The esterification reaction has been shown to occur between hydroxyl groups of silica surface and alcohol groups of β -cyclodextrin. The formation has been found of supramolecular structures containing β -cyclodextrin, melatonin, and calcium stearate on the surface of modified silicas.

Вступ

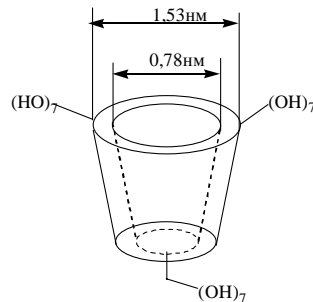
Завдяки особливостям будови поверхні і високому ступеню чистоти (99,8 %) аеросил є ідеальною матрицею для конструювання різноманітних супрамолекулярних структур на поверхні його нанорозмірних частинок, зокрема, лікарських композитів [1-4]. Проте більшість біологічно активних і лікарських сполук є гідрофобними речовинами, тому їх адсорбція на поверхні гідроксильованого кремнезему невелика.

Раніше нами було встановлено [5-7], що зниження гідрофільності поверхні кремнезему шляхом адсорбції різних олігомерів і полімерів, а також хімічного модифікування гідрофобними групами сприяє підвищенню спорідненості кремнезему щодо органічних, у тому числі біологічно активних молекул. Активність і селективність центрів адсорбції можна підвищити за допомогою взаємного екранування сусідніх центрів, шляхом забезпечення максимальної геометричної відповідності адсорбційних центрів кремнезему і молекул адсорбату [8], або створення на поверхні кремнезему «відбитків», що є більш активними центрами адсорбції молекул-апліцентів [9]. Як альтернативний підхід до підвищення адсорбційної здатності кремнезему щодо гідрофобних молекул можна розглядати закріплення на його поверхні тороподібних молекул α -, β - або γ -циклодекстринів, що мають певний розмір внутрішньої гідрофобної порожнини і здатні до утворення сполук включення з багатьма біологічно активними і лікарськими сполуками, підвищуючи при цьому їхню розчинність і біодоступність [10-12]. Проте іммобілізацію циклодекстринів на поверхні високодисперсних кремнеземів практично не вивчено.

У даній роботі досліджено адсорбційну і хімічну взаємодію поверхні високодисперсного кремнезему з β -циклодекстрином (β -CD), а також можливості утворення комплексів включення між іммобілізованим β -CD і біологічно активною сполукою – мелатоніном.

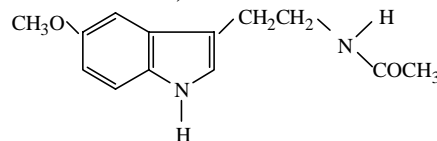
Об'єкти дослідження

β -Циклодекстрин (М.м.=1135, вміст води 12,7 %) являє собою циклічний олігосахарид, що складається із семи глюкопіранозних ланок. Молекула β -CD має форму тора, зовнішній і внутрішній діаметри якого дорівнюють 1,53 і 0,78 нм відповідно. На верхньому зовнішньому краї молекули β -циклодекстрину розташовуються 14 вторинних спиртових груп, а на нижньому – 7 первинних гідроксильних груп:



Завдяки такій будові зовнішня поверхня молекули β -CD гідрофільна, а внутрішня – гідрофобна [10]. При утворенні комплексів включення типу «господар–гість» гідрофобна частина молекули-«гостя» притягується до внутрішньої поверхні торoidalного тіла молекули β -CD за рахунок дисперсійних взаємодій. Крім цього, можливе утворення водневих зв'язків із спиртовими групами β -CD.

Мелатонін – гормон шишкоподібної залози – являє собою похідне індолу β -(5-метокси-3-індолил-N-ацетилетиламін):



Мелатонін приймає участь у регулюванні біоритмів, що властиві живому організму [13], зокрема, рівня гормону росту, а також вмісту холестерину в крові.

Для дослідження використано аеросил марки А-300 з питомою поверхнею 300 м²/г.

Методи дослідження та результати

Адсорбцію β -циклодекстрину на поверхні кремнезему здійснювали методом окремих наважок (наважка 0,5 г, розчини β -CD з концентрацією 0,01–0,1 %, об'єм розчину 50 мл, час контакту 1 год). Спеціальними дослідженнями було встановлено, що в результаті контакту кремнезему з розчинами β -CD при постійному перемішуванні адсорбційна рівновага встановлюється за 1 год. Для одержання ізотерм десорбції наважку кремнезему масою 0,25 г (після адсорбції β -CD) приводили в контакт із 25 мл дистильованої води, перемішували магнітною мішалкою протягом 1 год і відокремлювали тверду фазу фільтруванням.

Для визначення міцності зв'язку β -циклодекстрину з поверхнею наважку аеросилу з іммобілізованим β -CD (0,5 г) суспендували в 50 мл дистильованої води і витримували 1 год при постійному перемішуванні. Потім аеросил відокремлювали від розчину, сушили на повітрі і визначали в ньому вміст β -CD. Цю операцію повторювали 5 разів.

Вміст β -CD у твердій фазі визначали ваговим термічним аналізом модифікованих аеросилів. Для визначення вмісту β -CD в розчині попередньо проводили його кислотний гідроліз до глюкози. Концентрацію глюкози після контакту з ферриціанідом калію визначали спектрофотометрично на приладі Specord M-40 (Germany, Carl Zeiss Jena) при $\lambda = 420$ нм [14].

Мелатонін одержували екстракцією з лікарського препарату «Віта-мелатонін» гарячим бензолом протягом 6 год в апараті Сокслета. Екстракт мелатоніну містить невелику кількість стеарату кальцію.

ІЧ спектри вихідного і модифікованих кремнеземів записували у вигляді спресованих пластинок масою 10–15 мг на спектрофотометрі ИКС-29 (ЛОМО, Росія) в інтервалі частот 4000–1200 см^{-1} .

Ізотерма адсорбції β -CD на поверхні аеросилу має форму Ленгмюра (рис. 1, кр. 1), причому максимальне поглинання досягається вже для рівноважних концентрацій у розчині 3–4 мг/мл і складає 26 мг/г, що в 7 разів менше, ніж розрахована кількість для моношару. Десорбційна гілка ізотерми (рис. 1, кр. 2) у широкому інтервалі рівноважних концентрацій співпадає з адсорбційною гілкою, що відповідає слабкому зв'язку β -CD на поверхні аеросилу.

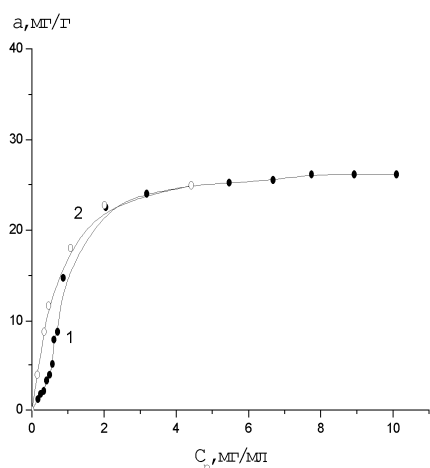


Рис. 1. Ізотерма адсорбції (1) та десорбції β -CD (2) на поверхні аеросилу

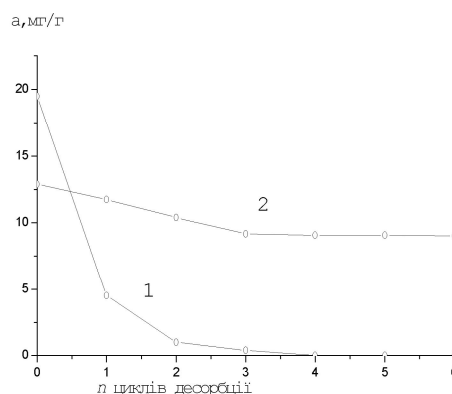


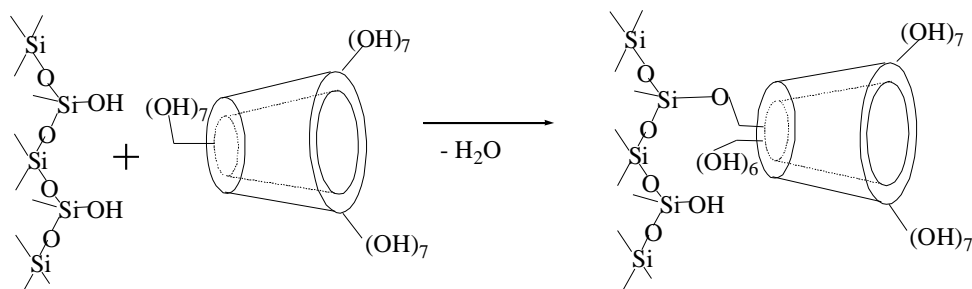
Рис. 2. Вміст β -CD на поверхні адсорбційно (1) та хімічно модифікованого аеросилів (2) в залежності від числа циклів десорбції водою

Про це свідчать і результати вивчення міцності зв'язку: адсорбований β -CD (рис. 2, кр. 1) видаляється практично повністю з поверхні аеросилу вже після другого циклу десорбції.

У ІЧ спектрі аеросилу, адсорбційно модифікованого β -циклодекстрином, проявляється смуга поглинання з максимумом при 2955 см^{-1} , яка належить коливанням зв'язку C–H у групах CH і CH₂ молекул β -CD. Інтенсивність смуги поглинання вільних силанольних груп поверхні аеросилу (3750 см^{-1}) трохи зменшується, що вказує на утворення водневого зв'язку між ними і переважно первинними гідроксильними групами (C6–OH) адсорбованого β -CD, тому що вторинні гідроксильні групи β -циклодекстрину зв'язані між собою водневими зв'язками (C2–OH група одного глюкопіранозного кільця і C3–OH група сусіднього глюкопіранозного кільця [10]).

З метою більш міцного закріплення було вивчено можливість перебігу реакції естерифікації між силанольними групами поверхні кремнезему і гідроксильними групами β -CD. Встановлено, що хімічна взаємодія β -CD з поверхнею кремнезему відбувається при 150°C. Непрямим доказом перебігу хімічної реакції слугують результати десорбційних вимірювань: β -CD практично не видаляється з поверхні аеросилу в результаті багаторазового промивання водою. В аналогічних умовах адсорбований β -CD повністю десорбується (рис. 2). Про перебіг хімічної реакції між силанольними групами аеросилу і спиртовими групами β -циклодекстрину свідчать також результати ІЧ спектрального

аналізу: у спектрі аеросилу, модифікованого β -CD, інтенсивність смуги поглинання 2955 см^{-1} практично не змінюється в процесі багаторазового відмивання модифікованого кремнезему дистильованою водою (рис. 3).



Відома [12] зміна спектральних характеристик багатьох біологічно активних і лікарських сполук при взаємодії з β -CD у результаті утворення комплексів включення типу «господар–гість». У ІЧ спектрі гідроксильованого аеросилу після контакту з бензольним розчином мелатоніну з'являються смуги поглинання (рис. 4, кр. 1): 3015 см^{-1} – валентні коливання зв'язку С–Н бензольного кільця мелатоніну; 2930 і 2865 см^{-1} – валентні асиметричні і симетричні коливання зв'язку С–Н у групах CH_2 і CH_3 мелатоніну (і стеарату кальцію); 1720 , 1710 і 1690 см^{-1} валентні коливання зв'язку С=О; 1620 см^{-1} – деформаційні коливання молекул води; 1580 , 1560 , 1545 , 1530 і 1515 см^{-1} – валентні коливання зв'язку С=C бензольного кільця і/або деформаційні коливання зв'язку N–H вторинних аміногруп мелатоніну; 1485 , 1455 , 1440 , 1380 і 1360 см^{-1} – деформаційні коливання зв'язку С–Н в вуглеводневих групах; смуга поглинання 1485 см^{-1} може належати також зв'язку С=C бензольного кільця молекули мелатоніну. Інтенсивність смуги поглинання вільних силанольних груп (3750 см^{-1}) після адсорбції істотно зменшується. Зміни в ІЧ спектрі після контакту з розчином, що містить мелатонін і стеарат кальцію, свідчать скоріше про переважну адсорбцію мелатоніну, а не стеарату кальцію на поверхні кремнезему. Тому зменшення інтенсивності смуги 3750 см^{-1} може свідчити про взаємодію силанольних груп поверхні аеросилу з вторинними аміногрупами молекул мелатоніну.

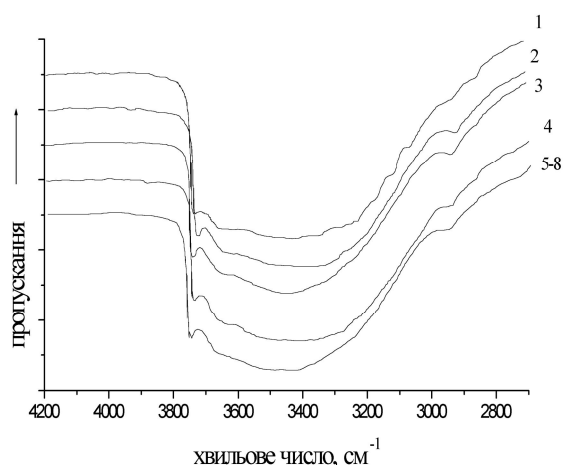


Рис. 3. ІЧ спектри вихідного аеросилу (1), хімічно модифікованого β -CD (2) та після 1, 2, 3, 5, 6 циклів десорбції водою: (3-8 відповідно).

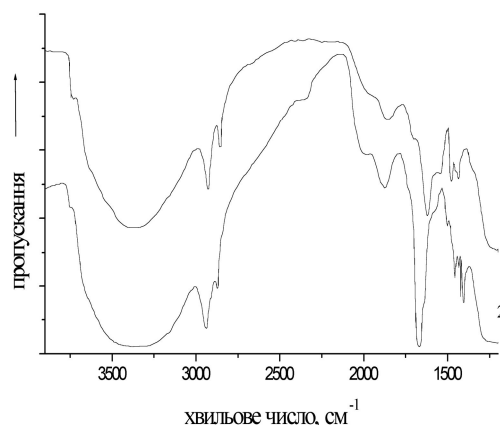


Рис. 4. ІЧ спектри вихідного (1) та хімічно модифікованого β -CD аеросилу (2) після адсорбції мелатоніну.

ІЧ спектри вихідного та хімічно модифікованого β -CD аеросилу після адсорбції мелатоніну практично не відрізняються в області $3800\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ (рис. 4, кр. 1 і 2). Ці

ІЧ спектри мають відмінності в області 1800–1200 см⁻¹ (рис. 4, кр. 1 і 2). Так, відбувається зсув смуг поглинання в низькочастотну область і зміна їхніх інтенсивностей. Крім цього, в ІЧ спектрі аеросилу, хімічно модифікованого β-CD, після адсорбції мелатоніну з'являється інтенсивна смуга поглинання валентних коливань карбонільних груп. Це може свідчити про утворення комплексів включення типу «господар–гість».

Висновки

Здійснено адсорбційну і хімічну іммобілізацію β-циклодекстрину на поверхні високодисперсного аморфного кремнезему. Доведено можливість перебігу в поверхневому шарі кремнезему реакції естерифікації за участю силанольних груп аеросилу і спиртових груп β-CD. Встановлено відмінності в адсорбційній здатності вихідного і модифікованого β-CD аеросилів: на поверхні із закріпленим β-CD спостерігається утворення супрамолекулярних структур – комплексів включення β-циклодекстрин–мелатонін.

Роботу виконано при фінансовій підтримці комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Наноструктурні системи, наноматеріали, нанотехнології».

Література

1. Айлер Р. Химия кремнезема.– М.: Мир, 1982.– Ч.2. – 711 с.
2. Vansant E.F., Van Der Voort P., Vrancken K.C. Characterization and chemical modification on the silica surface.– Amsterdam, Elsevier, 1995.– 555 p.
3. Химия поверхности кремнезема / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев, 2001. – Т. 1.– Ч. 2. – 500 с.
4. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко.– Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
5. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu., Roik N.V. Study of interaction of poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) with a surface of highly dispersed amorphous silica // J. Colloid Interface Sci.– 2003.–V. 264, N 1.– P.2–6.
6. Role of surface nature of functional silicas in adsorption of monocarboxylic and bile acids / L.A. Belyakova, N.N. Vlasova, L.P. Golovkova, A.M. Varvarin, D.Yu. Lyashenko, A.A. Svezhentsova, N.G. Stukalina, A.A. Chuiko // J. Colloid Interface Sci. – 2003. – V. 258, N 1. – P.1–9.
7. Адсорбция желчных кислот на поверхности геминсодержащих кремнезёмов / Л.А. Белякова, Н.Н. Власова, Л.П. Головова, Д.Ю. Ляшенко, Л.Н. Бесараб, Н.В. Роик // Журн. физ. химии. – 2004. – Т. 78, № 6. – С.1097–1101.
8. Белякова Л.А., Ляшенко Д.Ю., Бесараб Л.Н. Синтез и строение поверхности геминсодержащих кремнезёмов // Укр. хим. журн. – 2004. – Т. 70, № 1. – С.19–25.
9. Поляков М.В. Адсорбционные свойства силикагеля и его структура // Журн. физ. химии. – 1931. – Т. 2, № 6. – С.799–805.
10. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // Chem. Rev. – 1998. –V. 98, N 5. – P.1743–1750.
11. Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins // Chem. Rev. – 1998. – V. 98, N 5.– P.2035–2044.
12. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems // Chem. Rev. – 1998. – V. 98, N 5. – P.2045–2078.
13. Андреева Н.М., Аснина В.В., Либерман С.С. Мелатонин: фармакологические свойства и клиническое применение // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т. 33, № 8. – С.49–52.
14. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1970. – 343 с.