

А.М. Варварин, Л.А. Белякова

**ИММОБИЛИЗАЦИЯ МОНО-6-О-МЕТАКРИЛАТСОДЕРЖАЩЕГО  $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА ПОВЕРХНОСТИ ОРГАНОКРЕМНЕЗЕМОВ \***

С помощью ИК-спектроскопии и количественного анализа поверхностных соединений изучено взаимодействие моно-6-О-метакрилатсодержащего  $\beta$ -циклодекстрина с винил- и аминопропилкремнеземами. Найдены условия осуществления в поверхностном слое модифицированных кремнеземов реакций сополимеризации и присоединения первичных аминов к карбонильным группам (образование оснований Шиффа). Доказано образование на поверхности кремнезема изолированных макроциклических структур молекулярного размера.

Высокодисперсный кремнезем является удобной матрицей для конструирования разнообразных супрамолекулярных структур на поверхности его наноразмерных частиц [1], например, для получения комплексов включения типа хозяин—гость. Известно, что циклодекстрины, имеющие фиксированный размер внутренней гидрофобной полости, обладают способностью к образованию соединений включения со многими биологически активными и лекарственными соединениями, повышая при этом их растворимость и биодоступность [2—6]. Использование высокодисперсного кремнезема в качестве носителя комплексов включения с циклодекстринами должно способствовать повышению устойчивости лекарственных соединений к гидролизу и окислению, а также уменьшению их дозировки без снижения устойчивого терапевтического эффекта. Однако иммобилизация циклодекстринов на поверхности высокодисперсных кремнеземов практически не исследована.

В настоящей статье представлены результаты изучения взаимодействия моно-6-О-метакрилатсодержащего  $\beta$ -циклодекстрина (МА- $\beta$ -CD) (соединение предоставлено С.В. Рябовым) с винил- и аминопропилкремнеземами.

В качестве кремнеземных матриц использовали аэросил А-300 и силохром С-120 (таблица).

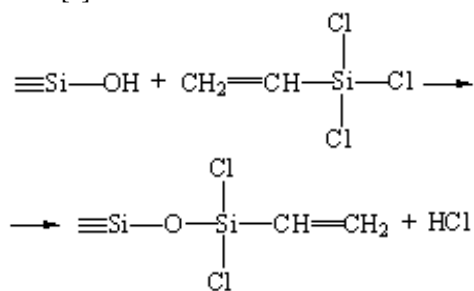
Моно-6-О-метакрилатсодержащий  $\beta$ -циклодекстрин ( $M = 1439$ ) и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (инициатор реакции полимеризации) использовали без дополнительной очистки. Диметилформамид (ДМФА) квалификации ч.д.а. сушили над молекулярными ситами марки 3А, винилтрихлорсилан очищали перегонкой,  $\gamma$ -аминопропилтриэтоксисилан — перегонкой в вакууме непосредственно перед использованием.

Количество изолированных ОН-групп на по-

верхности аэросила определяли по хемосорбции диметилхлорсилана [7], а на поверхности силохрома — методом потенциометрического титрования; содержание аминопропильных групп — потенциометрическим титрованием аминопропилкремнезема; количество привитого МА- $\beta$ -CD — весовым термическим анализом.

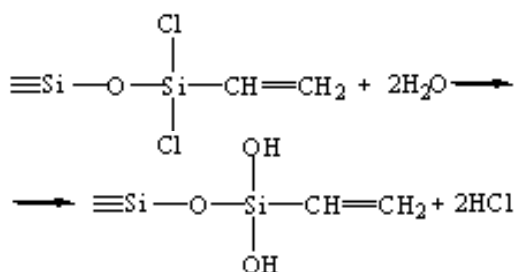
ИК-спектры исходного и модифицированных кремнеземов в виде спрессованных пластинок массой 10—15 мг записывали на инфракрасном спектрофотометре ИКС-29 (ЛОМО, Россия) в интервале частот 4000—1200  $\text{см}^{-1}$ .

*Иммобилизация моно-6-О-метакрилатсодержащего  $\beta$ -циклодекстрина на поверхности винилкремнезема.* Винилкремнезем получали взаимодействием гидроксильированного кремнезема с насыщенными парами винилтрихлорсилана при 400 °С в вакууме. В этих условиях происходит полное замещение силанольных групп дихлорвинилсиланом [8]:



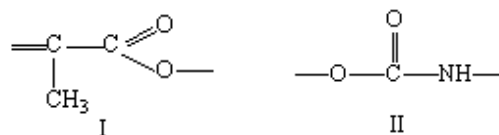
Чтобы исключить протекание побочных процессов в ходе реакции сополимеризации, полученный винилкремнезем выдерживали в насыщенных парах воды при комнатной температуре в течение ночи и еще при 100 °С 1 ч, затем удаляли продукт гидролиза вакуумированием при 100 °С в течение 1 ч:

\* Работа выполнена при финансовой поддержке Европейской комиссии (грант ICA2-СТ-2000-10052) и комплексной программы фундаментальных исследований НАН Украины “Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии” № 0103U006289.



Взаимодействие раствора МА-β-CD в ДМФА с винилкремнеземом осуществляли в присутствии инициатора реакции полимеризации без доступа воздуха в течение 24 ч. После этого модифицированный кремнезем промывали ДМФА до отрицательной реакции на олефин, сушили сначала на воздухе, а затем в вакууме при 100–120 °С 1 ч.

В ИК-спектре МА-β-CD (рис. 1) регистрируются следующие полосы поглощения: 1) широкая полоса поглощения с максимумом при 3360 см<sup>-1</sup>, обусловленная валентными колебаниями связей О–Н вторичных гидроксильных групп, связанных внутримолекулярной водородной связью (С-2-ОН группа одного глюкопиранозного кольца с С-3-ОН группой соседнего глюкопиранозного кольца), или первичных гидроксильных групп (С-6-ОН), связанных межмолекулярной водородной связью [2]; 2) полоса поглощения 2960 см<sup>-1</sup> валентных колебаний связей С–Н в группах СН<sub>2</sub> и СН<sub>3</sub>; 3) полосы поглощения 1725 и 1665 см<sup>-1</sup> валентных колебаний связей С=О в группах I и II соответственно [9, 10]; 4) полоса поглощения 1610 см<sup>-1</sup>, которую можно отнести к валентным колебаниям связи С=C; 5) полосы поглощения 1560 и 1540 см<sup>-1</sup> (в виде дублета), принадлежащие деформационным колебаниям связи N–H во вторичных аминах (амид II) [9, 10];



Кроме того, в области 1400–1200 см<sup>-1</sup> присутствуют слабые полосы поглощения валентных колебаний связей С–О и деформационных колебаний связей О–Н первичных и вторичных спиртовых групп β-циклодекстрина.

В ИК-спектре винилкремнезема после взаимодействия с МА-β-CD (рис. 1) регистрируются: 1) широкая полоса поглощения с максимумом при 3330 см<sup>-1</sup>, которая принадлежит связанным взаимной водородной связью ОН-группам МА-β-CD; 2) полосы поглощения 3075, 3035, 3000, 2970 и 1410 см<sup>-1</sup>, относящиеся к валентным и деформационным колебаниям связей С–Н в группах С–Н и =СН<sub>2</sub>, и

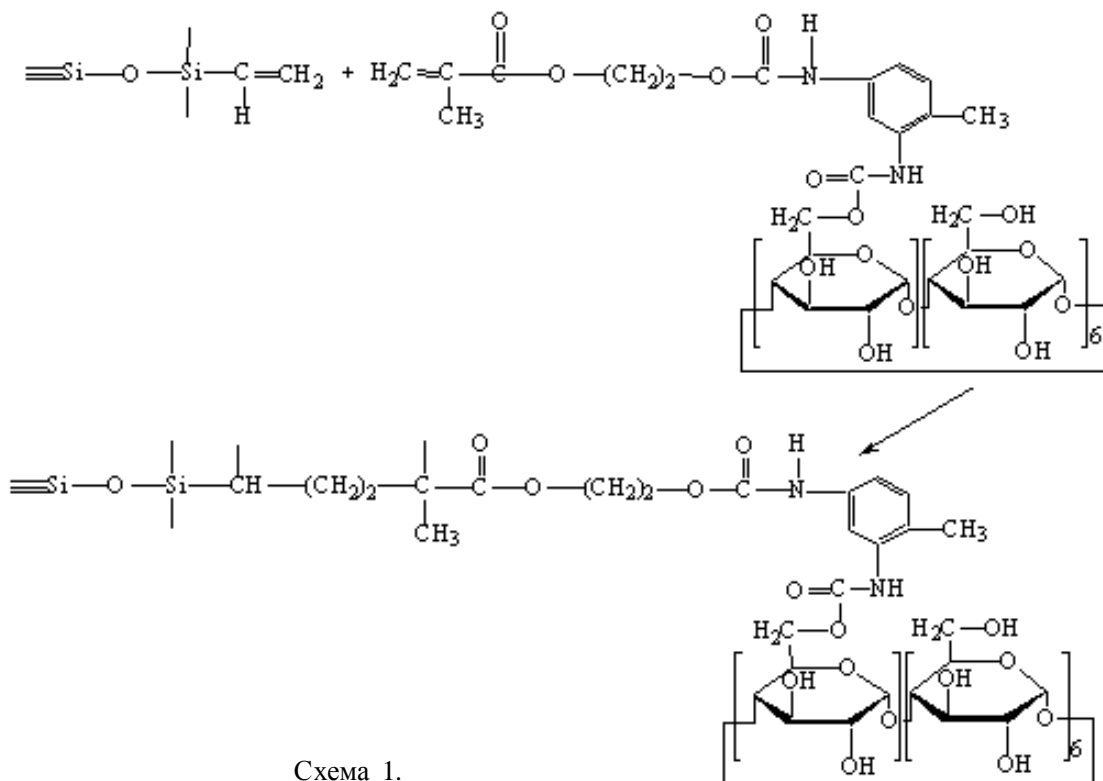


Схема 1.

Количественный анализ поверхности исходных и модифицированных кремнезёмов

Кремнезём	Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г	Содержание функциональных групп, ммоль/г			Количество привитого МА-β-CD	Емкость моно-слоя * МА-β-CD на поверхности кремнезёма	Выход реакции, %
		≡Si-OH	-CH=CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>			
Аэросил А-300	300	0.95	—	—	—	—	—
Силохром С-120	118	0.40	—	—	—	—	—
Винилаэросил	279	—	0.92	—	0.011	0.123	9
Винилсилохром	110	—	0.39	—	0.002	0.048	4
Аминопропилаэросил	286	—	—	0.76	0.019	0.127	15

\* Рассчитана с помощью HyperChem.

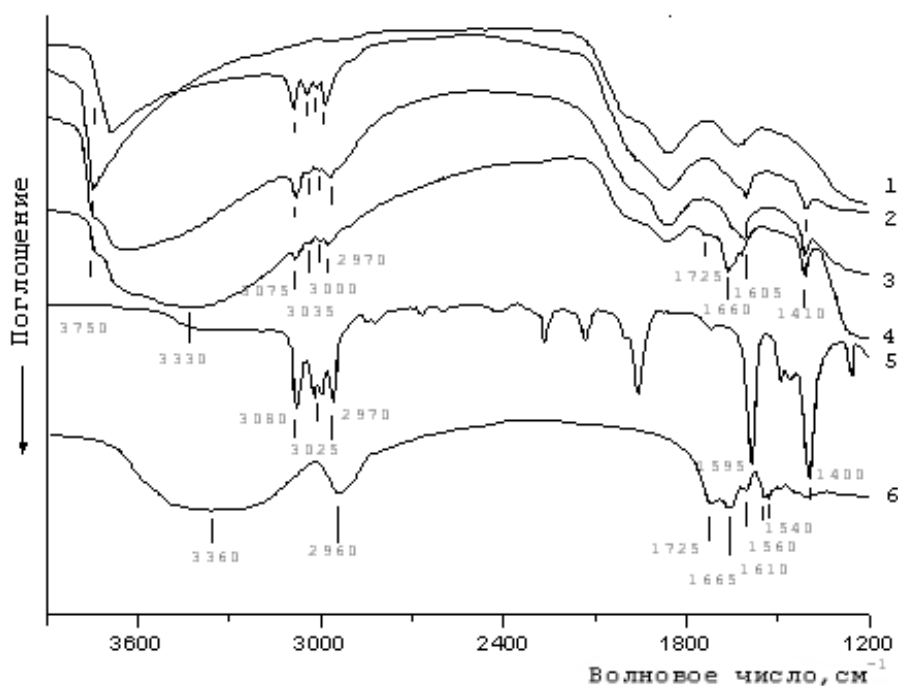


Рис. 1. ИК-спектры аэросила, вакуумированного при 400 °С в течение 2 ч (1), после взаимодействия с парами винилтрихлорсилана при 400 °С (2), выдержки в парах воды при комнатной температуре, а затем при 100 °С (3) и модифицированного моно-6-О-метакрилатсодержащим β-циклодекстрином в присутствии 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила при 90 °С в течение 24 ч (4). ИК-спектры винилтрихлорсилана, толщина кюветы 0.01 мм (5) и моно-6-О-метакрилатсодержащего β-циклодекстрина, таблетка с КВг, 1:4 (6).

полоса поглощения 1605 см<sup>-1</sup> валентных колебаний связи С=С в группах -СН=СН<sub>2</sub> [11] (эти же полосы поглощения присутствуют в ИК-спектре винилкремнезема); 3) полосы поглощения 1725 и 1660 см<sup>-1</sup>, относящиеся к валентным колебаниям связи С=О карбонильных групп МА-β-CD. Та-

кой вид ИК-спектра может свидетельствовать о частичном участии винильных групп поверхности кремнезема в реакции сополимеризации с модифицированным β-циклодекстрином (схема 1).

*Химическое закрепление моно-6-О-метакрилатсодержащего β-циклодекстрина на поверхности аминопропилаэросила.* Аминопропилаэросил (таблица) получали жидкофазным модифицированием кремнезема γ-аминопропилтриэтоксисиланом.

Взаимодействие аминопропилаэросила с МА-β-CD осуществляли жидкофазным способом. Для этого 0.5 г аминоаэросила помещали в лабораторный стеклянный реактор, добавляли 0.066 г МА-β-CD, растворенного в 30 мл ДМФА, концентрированную серную кислоту до рН 4 и выдерживали при 70 °С в течение 6 ч при

постоянном перемешивании. Затем органокремнезём отделяли от раствора, промывали 150 мл ДМФА (30 мл×5) и сушили сначала при комнатной температуре, а затем при 110—120 °С 1 ч.

В ИК-спектре аминопропилкремнезема (рис. 2) регистрируются полосы поглощения: 1) 3375,

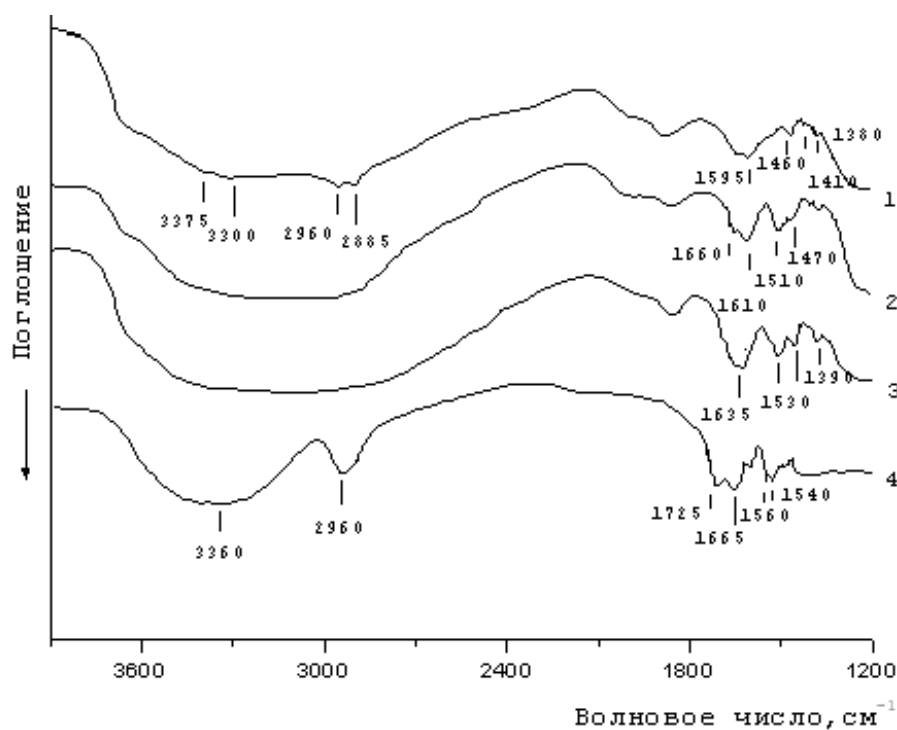


Рис. 2. ИК-спектры аэросила, модифицированного  $\gamma$ -аминопропилтриэтоксисиланом при  $110^\circ\text{C}$  в течение 6 ч, до (1) и после жидкофазного модифицирования моно-6-О-метакрилатсодержащим  $\beta$ -циклодекстрином при  $70^\circ\text{C}$  в течение 6 ч (2); ИК-спектры аминопропилаэросила после контакта с диметилформамидом при  $70^\circ\text{C}$  в течение 6 ч (3) и моно-6-О-метакрилатсодержащего  $\beta$ -циклодекстрина, таблетка с KBr, 1:4 (4).

$3300$  и  $1595\text{ см}^{-1}$ , принадлежащие соответственно валентным и деформационным колебаниям связи N–H в привитых аминогруппах; 2)  $2960$ ,  $2885$  и  $1460$ ,  $1410$ ,  $1380\text{ см}^{-1}$ , относящиеся соответственно к валентным и деформационным колебаниям связи C–H в углеводородных группах [9, 10].

В результате взаимодействия аминопропилкремнезема с моно-6-О-метакрилатсодержащим  $\beta$ -циклодекстрином в ИК-спектре (рис. 2) отсутствуют полосы поглощения первичных аминогрупп и регистрируются новые полосы поглощения: 1)  $1660\text{ см}^{-1}$ , которая относится к валентным колебаниям связи C=O привитого МА- $\beta$ -CD; 2)  $1610\text{ см}^{-1}$ , принадлежащая валентным колебаниям связи C=C, и, по-видимому, валентным колебаниям связи C=N, поскольку ее интенсивность вы-

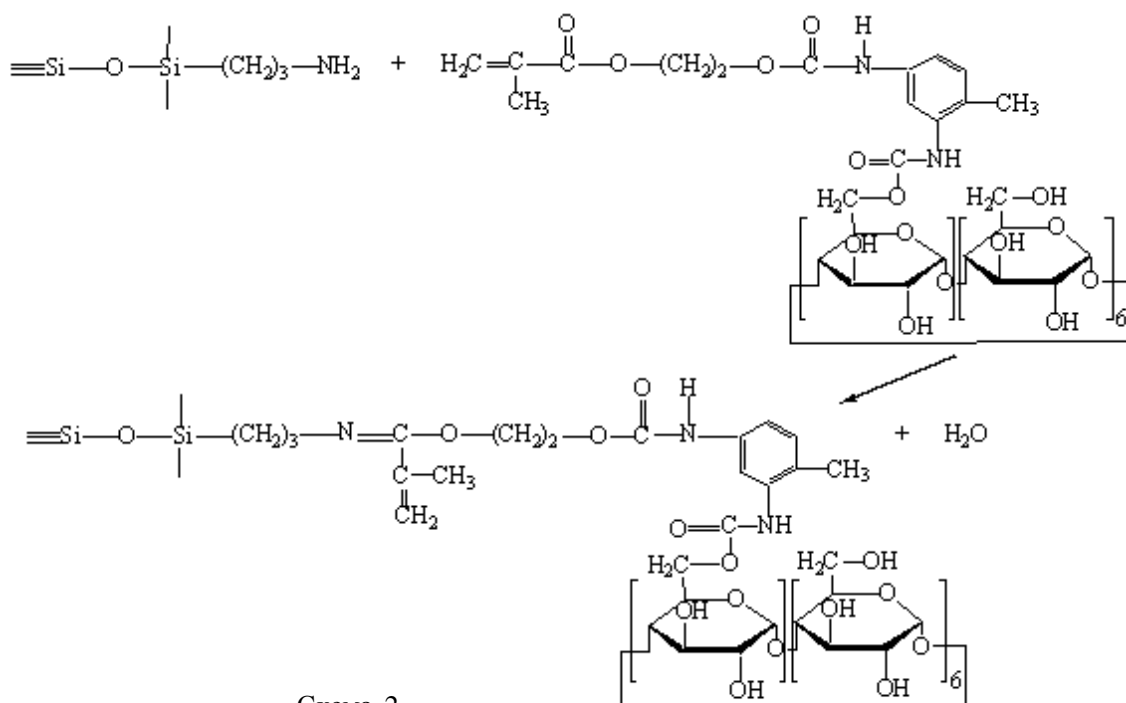


Схема 2.

