

УДК 544.723

БУДОВА АДСОРБЦІЙНИХ КОМПЛЕКСІВ ТЕТРАЦИКЛІНУ НА ПОВЕРХНІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

Л.В. Носач *, А.Г. Гребенюк, Є.П. Воронін, А.А. Кравченко

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна

Шляхом імпрегнації проведено адсорбційне модифікування поверхні нанорозмірного кремнезему біологічно активною сполукою – тетрацикліном. Одержаний біонаноккомпозит охарактеризовано методом ІЧ-спектроскопії. Неемпіричним квантово-хімічним методом Хартрі-Фока з використанням базисного набору 3-21G** розраховано просторову будову, енергію взаємодії та коливальні спектри моделей адсорбційних комплексів. Показано, що взаємодія тетрацикліну з поверхнею нанокремнезему відбувається завдяки утворенню водневого зв'язку між карбонільним атомом кисню амідної групи та силанольною групою.

ВСТУП

Поєднання в одному біонаноккомпозиті двох лікарських речовин – антибіотика (тетрациклін) та ентеросорбента (нанокремнезем) – дозволяє одержати комбінований лікарський засіб, який здатний впливати як на причину захворювання (етіотропна терапія), так і на полегшення перебігу хвороби (патогенетична та симптоматична терапія) [1]. Тому мета даної роботи полягала в одержанні та дослідженні експериментальними та теоретичними методами будови біонаноккомпозиту тетрациклін-нанокремнезем.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як нанокремнезем було використано високодисперсний кремнезем Асил з величиною питомої поверхні 230 м²/г та концентрацією вільних силанольних груп (α_{OH}) 0,60-0,62 ммоль/г виробництва Калуського ДЕЗ (Україна). Тетрациклін гідрохлорид (гідрохлорид 4-диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксаміду, виробництво Китаю) відповідав вимогам Європейської фармакопеї.

З водних розчинів тетрациклін та його похідні на поверхні високодисперсного кремнезему адсорбуються дуже слабо. В роботі [2] показано, що адсорбція тетрацикліну і метацикліну в діапазоні рН від 2 до 8,5 не перевищує 15 мкмоль/г, що становить лише ~2 % від концентрації вільних силанольних груп. Тому адсорбційне модифікування нанокремнезему проводили шляхом його імпрегнації (просочу-

вання) водним розчином тетрацикліну заданої концентрації. Співвідношення сорбент : розчин в усіх випадках становило 1:10. Після випаровування води при кімнатній температурі зразки прогрівали у сушильній шафі при 100 °С для видалення зайвої вологи та хлористого водню.

ІЧ-спектри одержаних зразків у вигляді спресованих пластинок розміром 28x8 мм та масою 20±1 мг реєстрували на спектрофотометрі Спекорд М80 (Карл Цейс, Німеччина).

Оскільки головні сорбційні центри нанокремнезему – вільні силанольні групи – статистично рівномірно розташовані на поверхні первинних частинок і проявляються в ІЧ-спектрах у вигляді вузької інтенсивної смуги 3750 см⁻¹ [3], то ступінь їхнього збурення внаслідок взаємодії з адсорбованими молекулами характеризує ступінь покриття поверхні Θ , який розраховували із співвідношень оптичних густин смуги 3750 см⁻¹ до і після адсорбції (відповідно D_0 і D) за формулою: $\Theta = 1 - D/D_0$.

Енергію взаємодії молекул модифікатора з вільними силанольними групами поверхні кремнезему оцінювали з ІЧ-спектральних даних за зсувом частоти 3750 см⁻¹ за формулою [4]

$$-\Delta H = 1,906 \cdot (\Delta\nu)^{1/2} + K, \quad (1)$$

де ΔH – ентальпія взаємодії в кДж/моль, $\Delta\nu$ – зсув частоти поглинання в см⁻¹, K – коефіцієнт, який дорівнює 12,6 кДж/моль для молекул з sp-гібридизацією атомів функціональних груп.

Неемпіричним квантово-хімічним методом СУП МО ЛКАО Хартрі-Фока з використанням мінімального валентно-розщепленого базисного набору, доповненого поляризаційними d - та

* контактний автор nosach@isc.gov.ua

p-функціями (3-21G**) за допомогою програмного комплексу GAMESS (версія 6.4) [5] виконано розрахунки просторової та електронної будови, а також коливальних спектрів (у гармонічному наближенні) моделей адсорбційних комплексів тетрацикліну, утворених завдяки взаємодії кисень- та азотвмісних функціональних груп молекули основного характеру з кислотними силанольними групами поверхні, яка моделювалась молекулами олігомерів кремнієвих кислот різного розміру (вони містили від одного до чотирьох атомів кремнію). Попередньо розраховано енергію взаємодії функціональних груп молекули тетрацикліну з протоном.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Процес адсорбційного модифікування характеризується залежністю ступеня покриття поверхні від вмісту адсорбованої речовини $\alpha_{\text{мод}}$ [6]. Виходячи з такої залежності з урахуванням будови молекули модифікатора, можна робити висновок про ефективність модифікування і припущення про структуру поверхневого адсорбованого шару [7].

На рис. 1 наведено ІЧ-спектри вихідного нанокремнезему та із вмістом тетрацикліну 0,34 ммоль/г, з якого видно, що при адсорбції зменшується інтенсивність смуги вільних силанольних груп 3750 см^{-1} внаслідок її зсуву до 3350 см^{-1} і з'являються смуги поглинання з максимумом біля 3300 см^{-1} та в області $1300\text{--}1600 \text{ см}^{-1}$. Це свідчить про те, що силанольні групи взаємодіють з молекулами тетрацикліну через утворення водневого зв'язку. Енергія такого зв'язку була розрахована за формулою (1) і склала 48 кДж/моль .

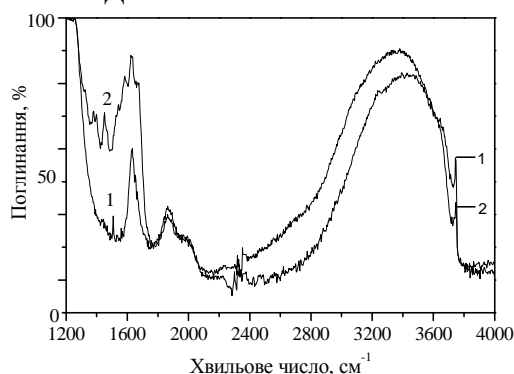


Рис. 1. ІЧ-спектри вихідного (1) та модифікованого тетрацикліном нанокремнеземів. Вміст тетрацикліну – 0,34 ммоль/г

Залежність між співвідношенням величини адсорбції тетрацикліну ($\alpha_{\text{тц}}$) і концентрацією вільних силанольних груп ($\alpha_{\text{ОН}}$) та ступенем

збурення вільних силанольних груп до значення $\theta_{\text{ОН}} \approx 0,7$ має практично прямолінійний характер (рис. 2). Раніше нами було показано [8], що така залежність характерна для утворення моношарового покриття при співвідношенні активний центр – молекула модифікатора 1:1.

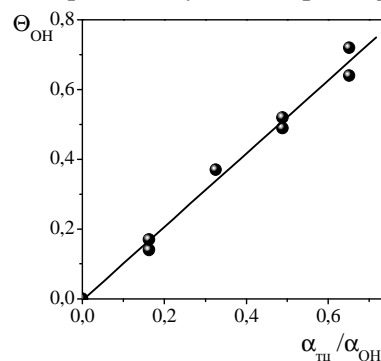


Рис. 2. Залежність ступеня збурення вільних силанольних груп від відносного вмісту тетрацикліну

Молекула тетрацикліну має десять функціональних груп [9], здатних до утворення водневих зв'язків, – п'ять гідроксильних, дві кетонні, диметиламінна та карбамідна (рис. 3а). Це призводить до утворення додаткових зовнішніх шести- і п'ятичленних циклів, які стабілізують різні конформації молекули. Диметиламінна група біля атома С(4) забезпечує молекулі тетрацикліну спорідненість до протона та існування катіонної форми в кислих, цвіттер-іонної – в слабкокислих і нейтральних середовищах [10].

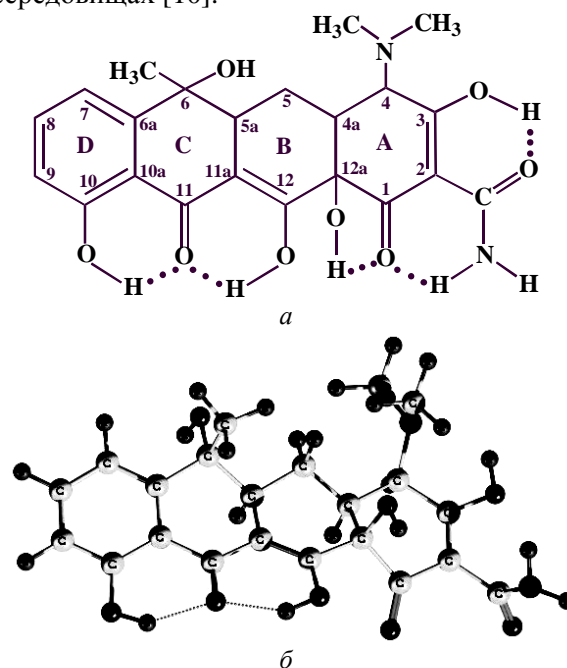


Рис. 3. Структурна формула (а) та просторова будова (б) молекули тетрацикліну

Наявність в молекулі тетрацикліну великої кількості функціональних груп істотно ускладнює ідентифікацію просторової будови утворених молекулами цієї сполуки адсорбційних комплексів на поверхні кремнезему, оскільки кожна адсорбована молекула тетрацикліну взаємодіє лише з однією силанольною групою поверхні. Виникає питання, яка саме активна група бере участь у такій взаємодії. На перший погляд, це повинна бути диметиламіногрупа, оскільки саме у амінів найбільш сильно виражені протонакцепторні властивості [10, 11]. Але з аналізу просторової будови молекули тетрацикліну видно, що для взаємодії з поверхневою силанольною групою існують значні стеричні перешкоди (рис. 3б). Атом азоту карбамідної групи не може утворювати водневих зв'язків, оскільки у таких структурах він практично не виявляє протонакцепторних властивостей [7].

Як відомо [10, 12], серед кисневмісних функціональних груп протондонорні властивості зростають у ряду: гідроксильні (–ОН), ефірні (C–O–C) та карбонільні (–C=O). Виходячи з цього, ми припустили, що у взаємодію з активними центрами поверхні вступає атом кисню карбамідної групи. Це обумовлено, на нашу думку, тим, що у порівнянні з гідроксильними групами молекули тетрацикліну він має більш виражені протонакцепторні властивості і, на відміну від атомів кисню біля C(1) та C(11), оскільки карбамідна група здатна змінювати свою орієнтацію у просторі, він може зайняти найбільш вигідне положення для утворення водневих зв'язків з поверхневими силанольними групами.

Інтерпретація експериментальних даних шляхом теоретичних розрахунків рівноважних геометричних параметрів, енергетичних та спектральних характеристик моделей адсорбційних комплексів може істотно поліпшити достовірність трактовки одержаних результатів, зокрема, допоможе з'ясувати, яка саме активна група бере участь у адсорбційній взаємодії.

Неемпіричні квантово-хімічні розрахунки показали: найбільшу спорідненість до протона (1162 кДж/моль) виявляє атом азоту, що утворює диметиламіногрупу, далі іде карбонільний атом кисню, що входить до складу амідної групи (1117 кДж/моль), ще слабше взаємодіє карбонільний атом кисню, зв'язаний з атомом C(1) (1068 кДж/моль), а найслабше – карбонільний атом кисню біля атома C(11),

який утворює два водневі зв'язки з сусідніми гідроксильними групами (996 кДж/моль). Незважаючи на очевидну найбільшу основність диметиламіногрупи, її взаємодія з поверхневими силанольними групами видається малоімовірною через екранування (з утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку) сусідньою гідроксильною групою молекули. Отже, утворення поверхневого комплексу за участю диметиламіногрупи виявляється неможливим через стеричні перешкоди.

Результати моделювання адсорбційних комплексів молекули тетрацикліну з найпростішою моделлю поверхні кремнезему – ортосилікатною кислотою показали, що при взаємодії силанольної групи з атомом кисню амідної групи (рис. 4а) енергія утвореного водневого зв'язку складає приблизно 68 кДж/моль.

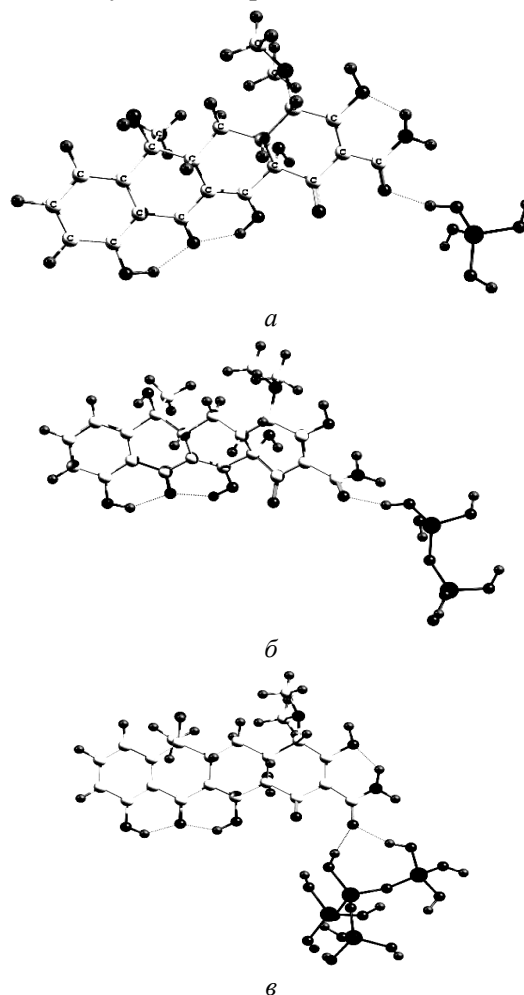


Рис. 4. Просторова будова моделей адсорбційних комплексів молекули тетрацикліну з ортосилікатною кислотою (а), з кластером $\text{Si}_2\text{O}_7\text{H}_6$ (б) та з кластером $\text{Si}_4\text{O}_{13}\text{H}_{10}$ (в)

Це значення непогано узгоджується з експериментально одержаним (48 кДж/моль); при цьому частота валентного коливання ν_{OH} силанольної групи зменшується на 400 cm^{-1} , що співпадає з експериментальним значенням. Збільшення розмірів кластерної моделі поверхні (рис. 4 б та в) істотно не змінює ці результати.

ВИСНОВКИ

Результати виконаних експериментальних та теоретичних досліджень приводять до висновку, що найбільш ймовірним активним центром молекули тетрацикліну, здатним взаємодіяти з силанольними групами поверхні кремнезему, є карбонільний атом кисню, що входить до складу амідної групи молекули тетрацикліну. Взаємодія силанольних груп поверхні кремнезему з атомом кисню амідної групи приводить до утворення водневого зв'язку; при цьому відбувається зменшення частоти валентного коливання ОН силанольної групи, що відповідає експериментальним даним. Інші функціональні групи молекули тетрацикліну в умовах проведеного експерименту не утворюють водневих зв'язків з силанольною групою поверхні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
2. Слишук Н.Ф., Носач Л.В., Воронина О.С. Адсорбция антибиотиков тетрациклинового ряда на поверхности

- високодисперсного кремнезему // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2004. – Вып. 10. – С. 170–174.
3. Химия поверхности кремнезема / под ред. А.А. Чуйко. – Киев: УкрИНТЭИ, 2001. – 1236 с.
 4. Hair M.L. Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry. – New York: Marcell Dekker, 1967. – 358 p.
 5. Sridhar M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al. General atomic and molecular electronic-structure system: a review // J. Comput. Chem. – 1993. – V. 14, N 11. – P. 1347–1363.
 6. Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Гулько В.М. Газофазное сольвато-стимулированное адсорбционное модифицирование наноразмерного кремнезема нелетучими органическими соединениями // Поверхность. – 2010. – Вып. 2(17). – С. 221–243.
 7. Липатов Ю.С., Сергеева Л.М. Адсорбция полимеров. – Киев: Наук. думка, 1992. – 248 с.
 8. Воронин Е.Ф., Носач Л.В., Пахлов Е.М. Особенности адсорбционных взаимодействий на поверхности агрегированного нанокремнезема // Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. – 2007. – Т. 1. – С. 264–285.
 9. Грошева В.И., Золин В.Ф. Спектры кругового дихроизма комплексов тетрациклина с ионами металлов // Координационная химия. – 1994. – Т. 20, № 5. – С. 397–400.
 10. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. – Москва: Мир, 1974. – 1132 с.
 11. Райд К. Курс физической органической химии. – Москва: Мир, 1972. – 576 с.
 12. Петров А.А., Бальян Х.В., Троценко А.Т. Органическая химия. – Москва: Высшая школа, 1973. – 623 с.

Надійшла 31.05.2011, прийнята 06.06.2011

Строение адсорбционных комплексов тетрациклина на поверхности нанокремнезема

Л.В. Носач, А.Г. Гребенюк, Е.Ф. Воронин, А.А. Кравченко

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, nosach@isc.gov.ua

Путем импрегнации проведено адсорбционное модифицирование поверхности наноразмерного кремнезема биологически активным соединением – тетрациклином. Полученный бionанокomпозит охарактеризован методом ИК-спектроскопии. Неэмпирическим квантово-химическим методом Хартри-Фока с использованием базисного набора 3-21G** рассчитаны пространственное строение, энергия взаимодействия и колебательные спектры моделей адсорбционных комплексов. Показано, что взаимодействие тетрациклина с поверхностью нанокремнезема происходит благодаря образованию водородной связи между карбонильным атомом кислорода амидной группы и силанольной группой.

Structure of tetracycline adsorption complexes on nanosilica surface

L.V. Nosach, A.G. Grebenyuk, E.F. Voronin, A.A. Kravchenko

Chuiiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, nosach@isc.gov.ua

By means of impregnation, an adsorption modifying of nanosilica surface with a bioactive compound tetracycline has been carried out. The bionanocomposite obtained has been characterized by IR-spectroscopy method. The spatial structures, interaction energies, and vibration spectra of the models for adsorption complexes have been calculated by *ab initio* quantum chemical Hartree-Fock method with use of 3-21G** basis set. The interaction between tetracycline molecule and nanosilica surface has been shown to take place due to formation of hydrogen bond between a carbonylic oxygen atom of amide group and a silanol group.