

УДК 541.128.135 : 547.26'118

DOI: 10.15372/ChUR20180106

## Супрамолекулярные каталитические системы для разложения токсичных эфиров кислот фосфора\*

Т. Н. ПАШИРОВА<sup>1</sup>, А. Ю. ЗИГАНШИНА<sup>1</sup>, Б. М. КУРАКБАЙ<sup>2</sup>, В. М. ЗАХАРОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия

E-mail: tatyana\_pashirova@mail.ru

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

(Поступила 01.06.17; после доработки 22.01.18)

### Аннотация

Созданы эффективные наноконтейнеры на основе нековалентных электростатических комплексов “сульфонатный каликс(4)резорцин – катионные поверхностно-активные вещества” (КР–КПАВ) с регулируемой солубилизационной и каталитической активностью. В качестве КПАВ использованы гексадецильные моно-, ди- и тетракватернизованные производные 1,4-диазабицикло(2.2.2)октана. При варьировании числа катионных центров КПАВ и добавки гидрофобного красителя (Оранжевый ОТ) методом УФ-спектроскопии исследована кинетика реакции гидролиза эфира кислот фосфора, а именно 4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната, в присутствии смешанных композиций КР–КПАВ. Параметры реакции (константа скорости в мицеллярной фазе, константа связывания субстрата с агрегатами, критическая концентрация мицеллообразования) свидетельствуют о том, что наибольшей каталитической активностью обладает система КР – монокатионный ПАВ.

**Ключевые слова:** супрамолекулярный катализ, каликс(4)резорцин, катионное поверхностно-активное вещество, 1,4-диазабицикло(2.2.2)октан, эфиры кислот фосфора, критическая концентрация мицеллообразования

### ВВЕДЕНИЕ

Супрамолекулярные системы находят применение в самых различных областях: на их основе созданы новые материалы, технологии, способы диагностики и лечения, катализаторы, лекарственные препараты, косметические средства и т. д. [1–4]. Особый интерес представляют супрамолекулярные системы, содержащие макроциклические рецепторы: циклодекстрины [5, 6], кукурбитурилы [7, 8], каликс-

арены [9, 10]. Благодаря наличию молекулярной полости и предорганизации функциональных групп, макроциклы могут участвовать во взаимодействиях типа “гость – хозяин” [11, 12], что очень важно в плане создания биомиметических систем. Геометрия макроциклической платформы позволяет использовать их в качестве систем доставки лекарственных веществ [13–15]. За счет ковалентной иммобилизации каликсаренов на минеральную подложку становится возможным получение эффективных нанореакторов для разложения фосфорорганических экотоксикантов [16]. Путем варьирования структуры амфифилов, природы растворителей и различных добавок созданы эффективные полифункциональные

\*Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Инновационные пути развития систем жизнеобеспечения в условиях современных вызовов и угроз”, 10 ноября 2016 г., Казань, Республика Татарстан.

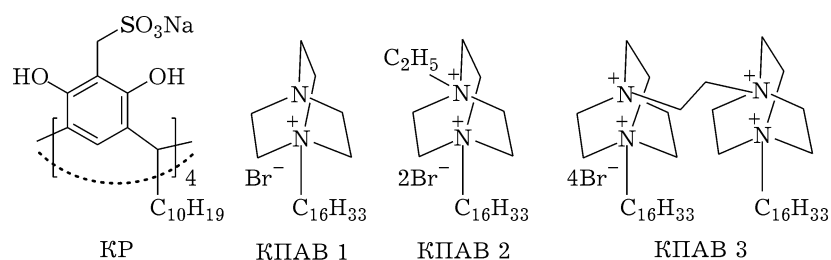


Рис. 1. Структура сульфонатного каликс[4]резорцина (КР), моно- (КПАВ 1), ди- (КПАВ 2) и тетракаationных (КПАВ 3) поверхностно-активных веществ.

каталитические системы для расщепления эфиров карбоновых и фосфоновых кислот [17], реакции кросс-сочетания Сузуки [18].

Среди различных типов макроциклов сульфонатные каликс[*n*]арены имеют ряд преимуществ [19], в частности: высокая растворимость в воде и биосовместимость [20], способность селективно связывать биологические [21–24] и лекарственные [25–27] вещества.

Цель данной работы – создание супрамолекулярных систем на основе сульфонатного каликс[4]резорцина (КР) и катионных поверхностно-активных веществ (КПАВ 1–3) (рис. 1), выполняющих роль эффективных нанореакторов для расщепления фосфорорганических субстратов. Известно, что эфиры кислот фосфора являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы, пестицидами и отравляющими веществами [28, 29], поэтому проблема их детоксикации имеет актуальное значение.

Для создания наноконтейнеров с улучшенными солюбилизационными свойствами и каталитической активностью исследованы нековалентные комплексы КР–КПАВ при варьировании структуры КПАВ (количество заряженных аммонийных фрагментов). Интерес к выбранным объектам исследования обусловлен их свойствами (каталитическая, солюбилизационная, биологическая активность [30, 31]), превосходящими свойствами традиционных КПАВ. Кроме того, токсичность КПАВ 1 меньше по сравнению с токсичностью классического КПАВ (цетилтриметиламмоний бромид) [32]. Использование катионных ПАВ с варьируемым числом катионных центров в композиции с каликсареном, содержащим четыре анионных фрагмента, будет способствовать оптимизации состава и свойств системы.

Нековалентные (электростатические) комплексы КР–КПАВ способны образовывать наноконсамбли с улучшенными солюбилизационными свойствами по отношению к органическим гостям, а процесс разложения эфиров кислот фосфора может контролироваться путем изменения внешних условий и варьирования строительных блоков амфифильной природы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

КПАВ 1 (гексадецильное монокватернизованное производное 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана) получали взаимодействием 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана с гексадецилбромидом. Синтез КПАВ 2 (гексадецильного бискватернизованного производного 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана) осуществляли кватернизацией КПАВ 1 этилбромидом и 2-бромэтаноном соответственно [31]. Детали синтеза КПАВ 3 (гексадецильного тетракватернизованного производного 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана) представлены в работе [33]. Субстрат О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфонат (НЭХФ) синтезировали по методике, описанной в [34, 35]. Кинетику реакций исследовали спектрофотометрическим методом по увеличению оптической плотности полосы поглощения 4-нитрофенолят-аниона при 400 нм на спектрофотометре в термостатируемых кюветках. Наблюдаемые константы скорости реакции ( $k_{\text{набл}}, \text{с}^{-1}$ ) определяли по уравнению первого порядка.

$$\lg(D_{\infty} - D_t) = -0.434k_{\text{набл}}t + \text{const} \quad (1)$$

где  $D_{\infty}$  и  $D_t$  – значения оптической плотности при завершении реакции и в момент времени  $t$  соответственно.

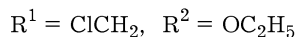
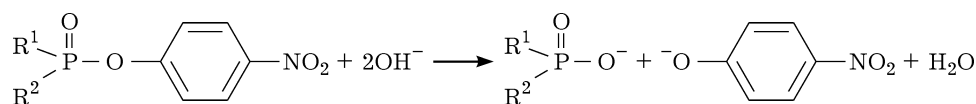


Схема 1.

Концентрация субстрата (НЭХФ) в начале реакции составляла  $(5 \cdot 10^{-5}) - (1 \cdot 10^{-4})$  моль/л.

Параметры катализируемого мицеллами процесса найдены согласно уравнению псевдофазной модели мицеллярного катализа [36, 37].

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_m K_S (C_{\text{ПАВ}} - \text{ККМ}) + k_0}{1 + K_S (C_{\text{ПАВ}} - \text{ККМ})} \quad (2)$$

где  $k_m$  и  $k_0$  – константы скорости реакции первого порядка в мицеллярной фазе и в массе растворителя соответственно;  $K_S$  – константа связывания субстрата с мицеллами, л/моль; ККМ – критическая концентрация мицеллообразования.

Для приготовления всех исследуемых растворов использовали воду, очищенную с помощью системы Direct-Q 5 UV (Millipore S.A.S. 67120 Molsheim-France).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кинетику реакции в присутствии исследуемых систем изучали на примере гидролиза субстрата НЭХФ. Механизм реакции представлен на сх. 1.

На рис. 2 представлены зависимости наблюдаемой константы скорости реакции гидролиза НЭХФ ( $k_{\text{набл}}$ ) от концентрации КПАВ для смешанных систем КР–КПАВ. Все они

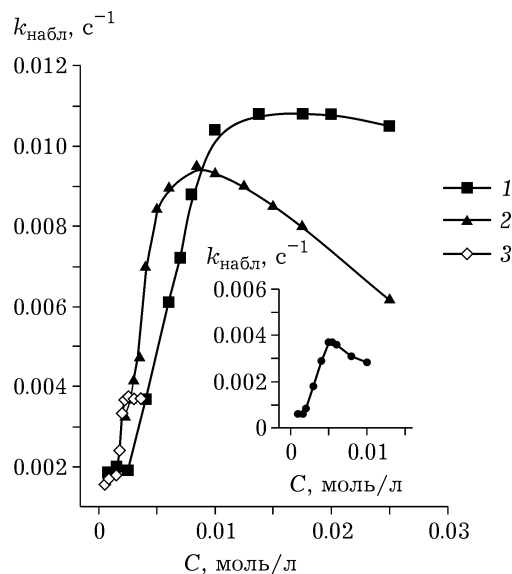


Рис. 2. Зависимости наблюдаемой константы скорости реакции гидролиза НЭХФ ( $k_{\text{набл}}$ ) в растворах КР–КПАВ 1 (1), КР–ПАВ 2 (2), КР–КПАВ 3 (3) от концентрации КПАВ; на врезке: система КР–КПАВ 1 в присутствии красителя Оранже OT;  $C_{\text{КР}} = 0.0005$  моль/л,  $C_{\text{NaOH}} = 0.001$  моль/л, 25 °С.

имеют нелинейный профиль, что свидетельствует о связывании субстрата (НЭХФ) и нуклеофила ( $\text{OH}^-$ ) мицеллярным ядром смешанных агрегатов КР–КПАВ [33], аналогично образованию фермент-субстратных комплексов в биокатализе.

ТАБЛИЦА 1

Параметры реакции щелочного гидролиза НЭХФ в присутствии смешанных систем КР–КПАВ и красителя Оранже OT ( $C_{\text{NaOH}} = 0.001$  моль/л, 25 °С)

Система	$k_m$ , $\text{с}^{-1}$	$K_S$ , л/моль	ККМ $\cdot 10^3$ , моль/л	$k_m/k_0^{**}$
КР–КПАВ 1	0.01220	620	5.4	3.0
КР–КПАВ 1*	0.00750	220	2.3	1.9
КР–КПАВ 2	0.01020	1840	3.5	2.6
КР–КПАВ 3	0.00415	9500	1.6	1.1

\* В присутствии красителя (Оранже OT).

\*\*  $k_0$  – наблюдаемая константа скорости гидролиза субстрата НЭХФ в воде.

В рамках псевдофазной модели мицеллярного катализа по уравнению (2) определены количественные параметры мицеллярно катализируемого процесса. Расчет показал, что наибольшим каталитическим эффектом ( $k_m/k_0 \sim 3$ ) обладает система КР–КПАВ 1. Наибольшая константа связывания  $K_S = 9500$  л/моль наблюдается в случае системы КР–КПАВ 3, однако эта система обладает наименьшим каталитическим эффектом ( $k_m/k_0 \sim 1.1$ ).

Как правило, низкая каталитическая активность в присутствии мицеллярных систем обусловлена микроокружением реагентов (субстрата и нуклеофила). Однако в данном случае снижение каталитической активности при переходе от КР–КПАВ 1 к КР–КПАВ 3, по-видимому, объясняется низкой константой связывания нуклеофила ( $\text{OH}^-$ ). В случае смешанной композиции КР–КПАВ 3, где КПАВ 3 содержит четыре аммонийных фрагмента, и каликсарен имеет четыре анионных фрагмента, за счет электростатических взаимодействий образуется устойчивый нековалентный комплекс. При низких концентрациях происходит компенсация заряда, вплоть до изменения знака заряда системы КР–КПАВ 3 [33], что может привести к электростатическому отталкиванию нуклеофила ( $\text{OH}^-$ ) в ходе реакции и, как следствие, к снижению каталитической активности нековалентного комплекса КР–КПАВ.

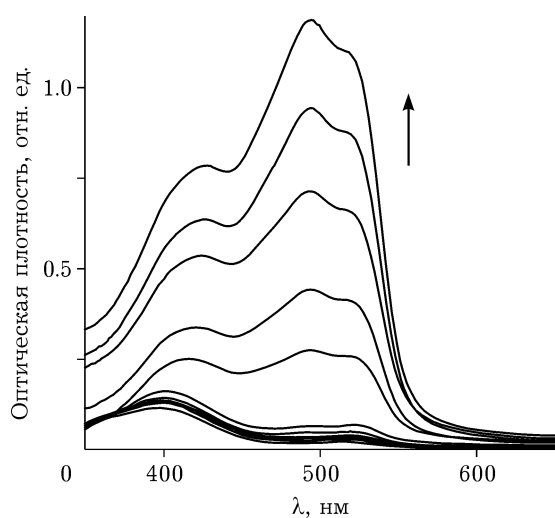


Рис. 3. Спектры поглощения красителя Оранж ОТ в растворах КР–КПАВ 1 с увеличением концентрации КПАВ 1 в присутствии продуктов реакции гидролиза НЭХФ (0.0001 моль/л,  $C_{\text{КР}} = 0.0005$  моль/л,  $C_{\text{NaOH}} = 0.001$  моль/л,  $L = 0.1$  см, 25 °С).

В качестве альтернативного способа регулирования каталитической активности системы КР–КПАВ опробован подход с участием конкурентных “гостей”, способных связываться с наноансамблем КР–КПАВ и вытеснять реагенты (субстрат и/или нуклеофил). Исследование реакции гидролиза НЭХФ происходило в присутствии гидрофобного красителя Оранж ОТ (см. рис. 2, врезка), параметры мицеллярно катализируемой реакции приведены в табл. 1. Установлено, что для системы КР–КПАВ 1 в присутствии красителя Оранж ОТ каталитический эффект и константа связывания субстрата с мицеллами в 1.5 и 3 раза ниже соответственно, чем в его отсутствие. Скорее всего, в используемом подходе (конкурентное связывание красителя и субстрата) субстрат НЭХФ вытесняется из мицеллы и, как следствие, скорость исследуемой реакции снижается.

На рис. 3, 4 представлены результаты исследования сольубилизационной способности системы КР–КПАВ 1 по отношению к гидрофобному красителю Оранж ОТ и влияния на нее продуктов реакции гидролиза НЭХФ – *пара*-нитрофенолят иона ( $\lambda = 400$  нм) и *О*-этилхлорметилфосфоновой кислоты. Видно (см. рис. 3), что при концентрации КПАВ 1 выше ККМ увеличивается оптическая плотность полосы поглощения Оранж ОТ ( $\lambda = 495$  нм), что свидетельствует о сольубилизации красителя мицеллярным ансамблем КР–КПАВ 1; в области

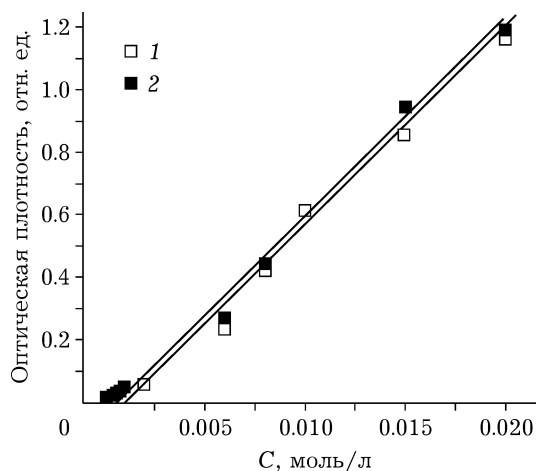


Рис. 4. Зависимость оптической плотности полосы поглощения Оранж ОТ в водных растворах КР–КПАВ 1 в отсутствие (1) и в присутствии (2) продуктов реакции гидролиза НЭХФ от концентрации КПАВ 1 ( $C_{\text{КР}} = 0.0005$  моль/л,  $\lambda = 495$  нм,  $L = 0.1$  см, 25 °С).

400 нм наблюдается смещение полосы поглощения пара-нитрофенолят-иона.

Данные по изменению оптической плотности полосы поглощения Оранже OT при варьировании концентрации КПАВ 1 в присутствии и в отсутствие продуктов реакции (см. рис. 4) свидетельствуют о том, что наличие продуктов реакции в растворе не влияет на сольбилизирующую способность агрегатов КР–КПАВ 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, супрамолекулярные системы на основе сульфонатного калликс[4]резорцина, катионных поверхностно-активных веществ (гексадецильные моно-, ди- и тетракватернизованные производные 1,4-диазабицикло-(2.2.2)октана) и красителя Оранже OT служат каталиторами реакции гидролиза субстрата О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната. Установлено, что эффективность каталитических систем зависит от их состава и структуры КПАВ. С увеличением количества заряженных аммонийных фрагментов в структуре КПАВ и в присутствии конкурентного “гостя” – гидрофобного красителя Оранже OT – каталитический эффект снижается в 3 и 1.5 раза соответственно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Veiseh O., Gunn J. W., Zhang M. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 284.
- 2 Cheung W., Pontoriero F., Taratula O., Chen A. M., He H. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 633.
- 3 Федущак Т. А., Уймин М. А., Акимов А. С., Морозов М. А., Петренко Т. В., Восмериков А. В., Журавков С. П. // *Химия уст. разв.* 2016. Т. 24, № 2. С. 209.
- 4 Селютина О. Ю., Поляков Н. Э., Метелева Е. С., Душкин А. В. // *Химия уст. разв.* 2015. Т. 23, № 5. С. 549.
- 5 Брусникина М. А., Числов М. В., Силюков О. И., Волкова Т. В., Прошин А. Н., Терехова И. В. // *Химия уст. разв.* 2015. Т. 23, № 5. С. 601.
- 6 Zhang J., Ma P. X. // *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2013. Vol. 65. P. 1215.
- 7 Uzunova V. D., Cullinane C., Brix K., Nau W. M., Day A. I. // *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. P. 2037.
- 8 Ко Y. H., Kim E., Hwang I., Kim K. // *Chem. Commun.* 2007. P. 1305.
- 9 Wang K., Guo D., Wang X., Liu Y. // *ASC Nano.* 2011. Vol. 5. P. 2880.
- 10 Bize C., Garrigues J., Blanzat M., Rico-Lattes I., Bistri O., Colasson B., Reinaud O. // *Chem. Commun.* 2010. Vol. 46. P. 586.
- 11 Oshima T., Oishi K., Ohto K., Inoue K. // *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* 2006. Vol. 55. P. 79.
- 12 Uhlenheuer D. A., Petkau K., Brunsveld L. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. P. 2817.
- 13 Arantes L. M., Scarelli C., Marsaioli A. J., Paula E., Fernandes S. A. // *Magn. Reson. Chem.* 2009. Vol. 47. P. 757.
- 14 Tsou L. K., Dutschman G. E., Gullen E. A., Telpoukhovskaia M., Cheng Y., Hamilton A. D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 2137.
- 15 Mourer M., Psychogios N., Laumond G., Aubertin A., Regnouf-de-Vains J. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 36.
- 16 Zakharova L., Kudryashova Yu., Ibragimova A., Vasilieva E., Valeeva F., Popova E., Solovieva S., Antipin I., Ganeeva Yu., Yusupova T., Konovalov A. // *Chem. Eng. J.* 2012. Vol. 185–186. P. 285.
- 17 Zakharova L., Mirgorodskaya A., Zhiltsova E., Kudryavtseva L., Konovalov A. // *Molecular Encapsulation: Organic Reactions in Constrained Systems.* Chichester: Wiley, 2010. P. 397–420.
- 18 Ibragimova A. I., Vagapova G. I., Gainanova G. A., Syakaev V. V., Zakharov V. M., Rizvanov I. Kh., Zakharova L. Ya., Latypov Sh. K., Konovalov A. I. // *Mendeleev Commun.* 2011. Vol. 21. P. 53.
- 19 Perret F., Lazar A. N., Coleman A. W. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. P. 7303.
- 20 Paclet M., Rousseau C. F., Yannick C., Morel F., Coleman A. W. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2006. Vol. 55. P. 353.
- 21 Beshara C. S., Jones C. E., Daze K. D., Lilgert B. J., Hof F. // *Chembiochem.* 2010. Vol. 11. P. 63.
- 22 Specht A., Ludwig S., Peng L., Goeldner M. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2009. Vol. 65. P. 157.
- 23 Wang K., Guo D., Zhang H., Li D., Zheng X., Liu Y. // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 6402.
- 24 Megyesi M., Biczok L. // *J. Phys. Chem. B.* 2010. Vol. 114. P. 2814.
- 25 Arena G., Casnati A., Contino A., Magri A., Sansone F., Sciotto D., Ungaro R. // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. P. 243.
- 26 Lu Q., Gu J., Yu H., Liu C., Wang L., Zhou Y. // *Spectrochim. Acta A.* 2007. Vol. 68. P. 15.
- 27 Wang G., Zhang H., Ding F., Liu Y. // *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2011. Vol. 69. P. 85.
- 28 Masson P., Nachon F. // *J. Neurochem.* 2017. Vol. 142, Suppl. 2. P. 26.
- 29 Stone R. // *Science.* 2018. Vol. 359 (6371). P. 23.
- 30 Zakharova L. Ya., Pashirova T. N., Kashapov R. R., Zhiltsova E. P., Gaisin N. K., Gnezdilov O. I., Konov A. B., Lukashenko S. S., Magdeev I. M. // *Kinetics and Catalysis.* 2011. Vol. 52, No. 2. P. 179.
- 31 Zhiltsova E. P., Pashirova T. N., Kashapov R. R., Gaisin N. K., Gnezdilov O. I., Lukashenko S. S., Voloshina A. D., Kulik N. V., Zobov V. V., Zakharova L. Ya., Konovalov A. I. // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. P. 113.
- 32 Pashirova T. N., Lukashenko S. S., Zakharov S. V., Voloshina A. D., Zhiltsova E. P., Zobov V. V., Souto E. B., Zakharova L. Ya. // *Colloids Surf. B.* 2015. Vol. 127. P. 266.
- 33 Pashirova T. N., Ziganshina A. Yu., Sultanova E. D., Lukashenko S. S., Kudryashova Y. R., Zhiltsova E. P., Zakharova L. Ya., Konovalov A. I. // *Colloids Surf. B.* 2014. Vol. 448. P. 67.
- 34 US Pat. No. 2922810, 1960.
- 35 Бельский В. Е., Кудрявцева Л. А., Ильина О. М., Иванов Б. Е. // *Журн. орган. химии.* 1970. Т. 49. С. 2470.
- 36 Фендлер Е., Фендлер Дж. *Методы и достижения в физикоорганической химии.* М.: Мир, 1973. 242 с.
- 37 Березин И. В., Мартинек К., Яцмирский А. К. // *Усп. химии.* 1973. Т. 42. С. 1729. [I. V. Berezin, C. Martinek, A. K. Yatsimirskii, *Russ. Chem. Rev.*, 1973, 42, 787].

