

УДК 544.35:[544.17+544.18]

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИМЕТАКРИЛАТА ГУАНИДИНА С НАТРИЕВОЙ СОЛЬЮ ЦИНК(II)ТЕТРА-4-СУЛЬФОФТАЛОЦИАНИНА В ВОДНОЙ СРЕДЕ© 2009 Н.А. Павлычева^{1*}, Т.Е. Попова¹, Н.Ш. Лебедева¹, С.Ю. Хаширова², А.И. Вьюгин¹¹Институт химии растворов РАН, Иваново²Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

Статья поступила 21 июня 2008 г.

Спектральными (ЭСР, ИК) и вискозиметрическими методами изучены особенности взаимодействия натриевой соли цинк(II)тетра-4-сульфофталоцианина с полиметакрилатом гуанидина. Установлено, что взаимодействие между макрогетероциклическим соединением и полимером осуществляется за счет связывания сульфогрупп металлофталоцианина и гуанидиновым катионом полимера, что приводит к растягиванию полимерного клубка и стабилизации его конформации.

Ключевые слова: иммобилизация водорастворимых металлофталоцианинов на полимерах, натриевая соль цинк(II)тетра-4-сульфофталоцианина, полиметакрилат гуанидина, конформация, квантово-химические расчеты, вискозиметрия, ИК спектроскопия.

Исследование взаимодействия металлофталоцианинов (МРс) с синтетическими и природными полимерами кроме научной значимости представляет и значительный практический интерес, связанный с разработкой фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний [1]. В основе метода ФДТ лежит способность хромофорных молекул под действием света генерировать синглетный кислород, который, в свою очередь, окисляет биосубстраты [2, 3]. В связи с огромной актуальностью разработки ФС, поглощающих в дальневолновой части спектра и селективно взаимодействующих с биополимерами, исследования ведутся очень интенсивно. Согласно поисковой системе "SCIRUS", с начала 2007 до середины 2008 г. было опубликовано более 7000 научных статей по теме "фотосенсибилизаторы". Среди ФС, имеющих длительное время жизни в возбужденном триплетном состоянии, особое место занимают водорастворимые цинк(II)фталоцианины, особенности взаимодействия которых с природными и синтетическими полимерами практически не изучались. Целью данной работы является исследование взаимодействия полиметакрилата гуанидина (PMAG) с натриевой солью цинк(II)тетра-4-сульфофталоцианина ($Zn(4-SO_3Na)_4Pc$) в водной среде, а также установление центров взаимодействия, ответственных за комплексообразование $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с PMAG.

PMAG, выбранный в качестве модельного соединения белков, является полиэлектролитом. Как и природные биополимеры, PMAG в водных средах при изменении pH и ионной силы среды коагулирует. МРс характеризуются интенсивным поглощением в дальневолновой части спектра: Q-полоса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ находится в области 630 нм. Периферийные заместители (SO_3Na) обеспечивают растворимость цинк(II)фталоцианина в водных средах. Выбор в качестве металла-комплексообразователя Zn^{2+} (d^{10}) обусловлен длительным временем жизни цинковых комплексов фталоцианинов в возбужденном триплетном состоянии ($\sigma_{ZnPc} = 245$ мкс) [4],

* E-mail: nap@isc-ras.ru

что позволяет осуществлять межмолекулярный перенос энергии, обуславливающий конвертирование 3O_2 ($^3\Sigma_g$) в 1O_2 ($^1\Delta_g$) [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объекты исследования. $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ (I, см. схему 1) был синтезирован и очищен по стандартным методикам [6]. Кристаллический образец сушили до постоянного веса в вакууме при 343—353 К с целью удаления молекул растворителя. Чистоту полученного вещества контролировали по электронным спектрам поглощения (ЭСП) $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ в ДМФА и ДМСО, показавшим хорошее соответствие литературным данным [6]. Метакрилат гуанидина (MAG) и PMAG (схема 1, II, III) были синтезированы по методике [7]. NaCl квалификации "х.ч." был очищен перекристаллизацией из воды и высушен под вакуумом при температуре 380—390 К. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную деионизированную воду. Концентрация PMAG в водном растворе NaCl (0,05 М) составляла 0,08 мас.%, концентрация $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ — 0,4 мМ.

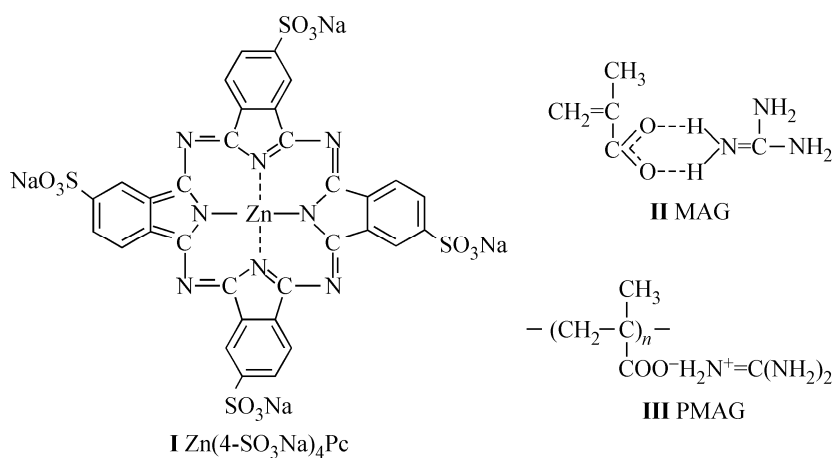


Схема 1

Методы исследования. ЭСП водных растворов $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ при добавлении MAG регистрировали на спектрофотометре Cary 100 фирмы "Varian" в области 200—800 нм. Для регистрации ЭСП вышеуказанных растворов использовали кварцевые кюветы толщиной 10 мм.

ИК-спектральные исследования кристаллических образцов индивидуальных MAG, PMAG, $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ и комплекса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG были выполнены в области от 4000 до 400 cm^{-1} в KBr на спектрофотометре Avatar 360 FT \sqrt{IR} ESP.

Кинематическую вязкость водных растворов, содержащих PMAG, NaCl, $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$, определяли с помощью капиллярного вискозиметра, для сбора и анализа данных использовали ПК. Объем истекаемой жидкости составлял 10 мл, диаметр капилляра — 0,38 мм. Погрешность измерения вязкости 10^{-4} мПа·с. Измерения были проведены при 298,15 К. Капиллярный вискозиметр калибровали по бидистиллированной воде при разных температурах (293,15, 298,15, 303,15, 313,15 К). Полученные значения кинематической вязкости воды хорошо согласуются с литературными данными [8].

Растворы для исследований готовили весовым методом (весы Genius, серия ME), погрешность измерений составляла 10^{-5} г. Для пересчета молярной концентрации в молярную измеряли плотность соответствующих растворов при 298,15 К на вибрационном измерителе плотности "ВИП 2М" (Россия) с погрешностью 10^{-4} г/см³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение электролита (NaCl) в водный раствор полимера приводит к экранированию зарядов полииона и уменьшению электростатического отталкивания между одноименно заряжен-

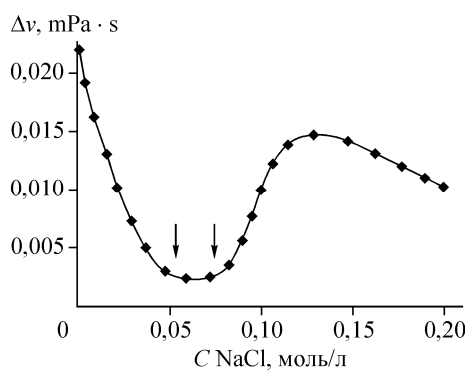


Рис. 1. Зависимость изменения кинематической вязкости ($\Delta v = v_{\max} - v_{\min}$) водных растворов, содержащих 0,4 мМ $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$, 0,08 мас.% РМАГ и NaCl, от концентрации фонового электролита в растворе по истечении 160 ч

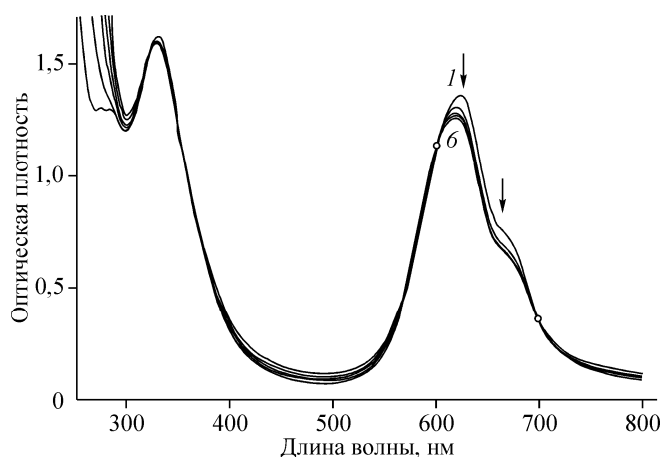


Рис. 2. ЭСП водного раствора 0,4 мМ $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ при добавлении МАГ (1 — 0,11, 2 — 0,25, 3 — 0,43, 4 — 0,67, 5 — 0,82, 6 — 0,92 мг соответственно)

ными ионогенными группами, благодаря которому макромолекула полиэлектролита стремится развернуться и приобрести более асимметричную форму по сравнению с формой статистического клубка, при этом степень разворота полииона зависит от концентрации электролита. Известно, что степень взаимодействия между молекулами воды и функциональными группами полиэлектролита, т.е. степень его гидратации, является фактором, во многом определяющим его основные физико-химические параметры и, прежде всего, конформацию макромолекулы в водных растворах. Несомненно, что и в случае РМАГ молекулы воды также участвуют в стабилизации структуры, организованной таким образом, что макромолекула принимает форму набухшего клубка, стабилизированного водородными связями и гидрофобными взаимодействиями. При значительных концентрациях фонового электролита (порядка 1 М) вклад кулоновских взаимодействий в разворачивание полимерных цепей становится минимальным. Дальнейшее введение NaCl в водный раствор полимера может привести к высаливанию, при этом кинематическая вязкость раствора будет возрастать. Как и для любого полиэлектролита, для водных растворов РМАГ характерен эффект полиэлектролитного набухания — явления, проявляющегося в изменении кинематической вязкости растворов во времени и обусловленного перестройкой локальной структуры цепи и другими конформационными изменениями. Для определения оптимального содержания фонового электролита, с одной стороны, стабилизирующего полимер, с другой, не приводящего к ассоциации/агрегации МРс, была определена кинематическая вязкость водных растворов РМАГ в зависимости от концентрации NaCl. Полученные данные (рис. 1) показывают, что стабилизация конформации полимера достигается в интервале концентраций хлорида натрия 0,05—0,08 моль/л. Судя по ранее полученным данным [9, 10], увеличение концентрации фонового электролита в растворах способствует ассоциации металлофталоцианиновых молекул в водных средах, поэтому в качестве оптимальной (из указанного выше интервала) концентрации NaCl было выбрано значение 0,05 моль/л, при котором и были выполнены все дальнейшие исследования.

Как отмечалось выше, молекулы МРс, гидрофобные по своей природе, склонны к ассоциации в водных средах [9, 10]. Процессы самоассоциации МРс, в общем случае, являются диффузионно-контролируемыми; время, необходимое для установления соответствующего равновесия, составляет 5—6 ч [10]. Схожее явление имеет место и в случае полимеров, для растворения которых в водных средах требуется более длительное время (около 10 ч), в связи с чем проведение классического титрования, а именно, добавления любого из реагентов (МРс или полимера) в кристаллическом состоянии в раствор второго реагента, неприемлемо, поэтому было оценено спектральное проявление взаимодействия $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с мономерным (элементарным) звеном — МАГ. На рис. 2 приведены электронные адсорбционные спектры водно-

го раствора $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ при добавлении MAG. Регистрируемые изменения в электронных спектрах поглощения $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ при добавлении MAG не зависят от состояния МРс в растворе. Так, $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ в исходном растворе преимущественно димеризован (интенсивность Q -полосы димера $\lambda = 631$ нм много больше интенсивности Q -полосы мономера $\lambda = 675$ нм). При добавлении в исследуемый раствор MAG регистрируется уменьшение интенсивности поглощения в видимой части спектра. Титрование носит изобестический характер, что свидетельствует о стехиометрическом изменении соотношения взаимодействующих веществ ($Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ и MAG). Очевидно, что добавление MAG не приводит к смещению ассоциативного равновесия в сторону димеризации (ассоциации), так как в электронных абсорбционных спектрах не регистрируется поглощение ассоциатов МРс более высокого порядка [11] и уменьшается интенсивность поглощения как мономера, так и димера (см. рис. 2). Исходя из строения $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$, можно предположить, что комплексообразование $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с MAG/PMAG может осуществляться как за счет преимущественно электростатического взаимодействия периферийных заместителей МРс с заряженной поверхностью MAG/PMAG, так и за счет донорно-акцепторного взаимодействия между аминогруппой MAG/PMAG и металлом-комплексообразователем. Отсутствие полосы переноса заряда, локализованной в случае координации электронодонорных лигандов на центральном ионе металла в области 400—500 нм, позволяет заключить, что взаимодействие между молекулами осуществляется с участием периферийных заместителей МРс.

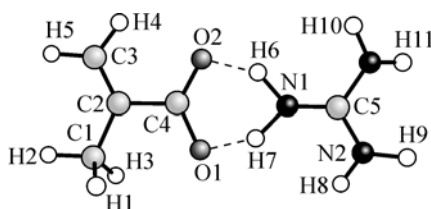


Схема 2. Схематическое изображение структуры и нумерация атомов молекулы MAG

Для уточнения центров взаимодействия, ответственных за комплексообразование $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с PMAG, был проведен ИК спектральный анализ индивидуальных PMAG, $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ и комплекса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG. Для корректного отнесения сигналов были проведены *ab initio* расчеты ИК спектра MAG (см. схему 2), теоретические расчеты были выполнены методом DFT/LSDA базис 3-21g с использованием программы GAUSSIAN-03 [12]. Проведенные расчеты показали хорошее соответствие экспериментальных и рассчитанных спектров MAG (см. таблицу). В экспериментальной работе [13] показано, что основное отличие ИК спектров MAG и PMAG заключается в поглощении в области 938 и 1008 см^{-1} , характеризующей неплоские деформационные колебания $CH_2=C$, остальные полосы, активные в ИК спектрах MAG, присутствуют и в ИК спектрах PMAG, что позволило нам провести аналогию в отнесении полос MAG и PMAG.

Сравнительный анализ ИК спектров кристаллических образцов индивидуальных PMAG, $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ и комплекса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG (рис. 3) показал, что в комплексе $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG сохраняется большинство полос, присущих полимеру и МРс. Наряду с этим зафиксированы следующие спектральные изменения: 1) широкая полоса в области 2210 см^{-1} в спектре PMAG, характеризующая асимметричные валентные колебания NH_2 гуанидинового фрагмента, в спектре комплекса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG исчезает; 2) очень интенсивная и узкая полоса в области 1400 см^{-1} в спектре $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$, характеристичная для колебаний $O=S$ в SO_3 -заместителе [14], в спектре комплекса $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ —PMAG также отсутствует. Данные изменения позволяют заключить, что комплекс PMAG— $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ образуется за счет взаимодействия сульфогрупп $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с гуанидиновым фрагментом полимера.

Довольно неожиданным оказалось уменьшение вязкости растворов PMAG при добавлении $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$. Обычно при иммобилизации хромофорных молекул на полимерах наблюдает-

Экспериментальные ν_{exp} (cm^{-1}) и рассчитанные ν_{calc} (cm^{-1}) частоты в ИК спектрах РМАГ и МАГ

ν_{exp}		ν_{calc} МАГ	Тип колебания атомов*
РМАГ	МАГ		
479	466	472	$\text{N}^{(2)}\text{H}^{(8)}, \text{N}^{(2)}\text{H}^{(9)}$ деф. $\text{N}^{(3)}\text{H}^{(10)}, \text{N}^{(3)}\text{H}^{(11)}$ деф.
540	547	546	$\text{N}^{(2)}\text{H}^{(8)}, \text{N}^{(2)}\text{H}^{(9)}$ деф. $\text{N}^{(3)}\text{H}^{(10)}, \text{N}^{(3)}\text{H}^{(11)}$ деф.
765	772	749	$\text{C}^{(5)}\text{N}^{(3)}, \text{C}^{(5)}\text{N}^{(2)}$ деф.
—	938	938	$\text{C}^{(2)}=\text{C}^{(3)}$ вал.
967	946	989	$\text{C}^{(5)}\text{N}^{(3)}, \text{C}^{(5)}\text{N}^{(2)}$ сим. вал.
—	1008	1008	$\text{C}^{(2)}=\text{C}^{(3)}$ вал.
1205	1234	1279	$\text{C}^{(1)}\text{C}^{(2)}$ деф. $\text{N}^{(2)}\text{H}^{(8)}, \text{N}^{(2)}\text{H}^{(9)}$ сим. деф. $\text{N}^{(3)}\text{H}^{(10)}, \text{N}^{(3)}\text{H}^{(11)}$ сим. деф.
1339	1384		$\text{C}^{(1)}\text{H}^{(1)}, \text{C}^{(1)}\text{H}^{(2)}, \text{C}^{(1)}\text{H}^{(3)}$ сим. деф. (зонтичные)
1399	1408	1392	$\text{C}^{(4)}\text{O}^{(1)}, \text{C}^{(4)}\text{O}^{(2)}$ вал.
1480	1456	1482	$\text{C}^{(5)}\text{N}^{(3)}, \text{C}^{(5)}\text{N}^{(2)}$ асим. вал.
1658	1653	1622	$\text{N}^{(2)}\text{H}^{(8)}, \text{N}^{(2)}\text{H}^{(9)}$ деф. $\text{N}^{(3)}\text{H}^{(10)}, \text{N}^{(3)}\text{H}^{(11)}$ деф.
1942	1682	1699	$\text{N}^{(2)}\text{H}^{(8)}, \text{N}^{(2)}\text{H}^{(9)}$ деф. $\text{N}^{(3)}\text{H}^{(10)}, \text{N}^{(3)}\text{H}^{(11)}$ деф. $\text{N}^{(1)}\text{H}^{(6)}, \text{N}^{(1)}\text{H}^{(7)}$ деф. $\text{C}^{(5)}=\text{N}^{(1)}$ сим. вал.
2210	2195	2151	$\text{N}^{(1)}\text{H}^{(6)}, \text{N}^{(1)}\text{H}^{(7)}$ асим. вал.
2510	2848	2411	$\text{N}^{(1)}\text{H}^{(6)}, \text{N}^{(1)}\text{H}^{(7)}$ сим. вал.
3410	3370	3720	$\text{N}^{(1)}\text{H}^{(6)}, \text{N}^{(1)}\text{H}^{(7)}$ сим. вал.

* Деф. — деформационные, сим. вал. — симметрично валентные, асим. вал. — асимметрично валентные, вал. — валентные, сим. деф. — симметрично деформационные.

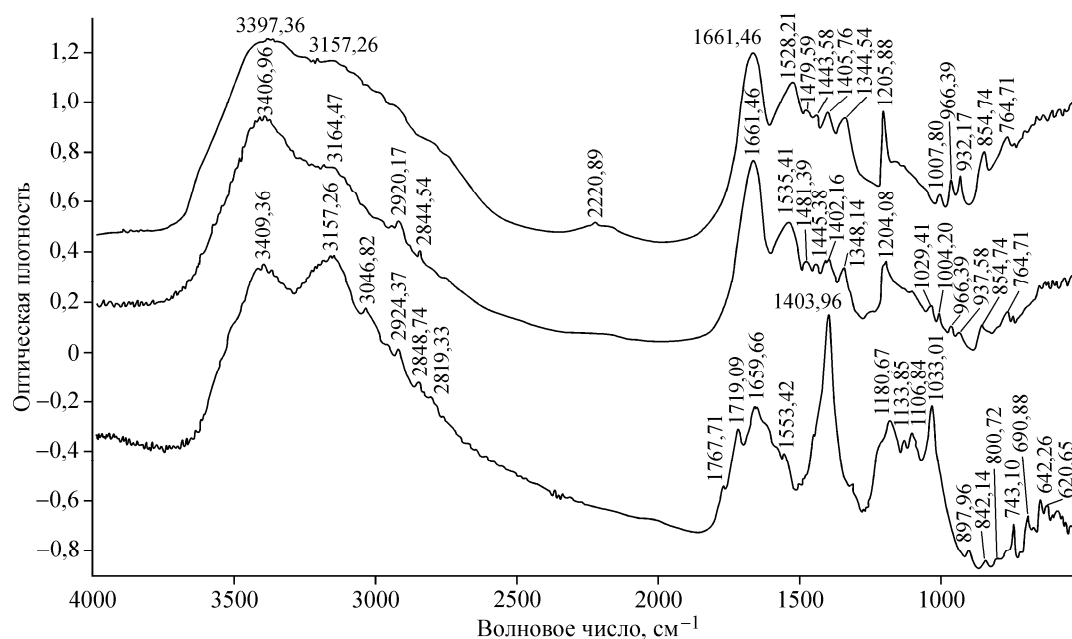


Рис. 3. ИК спектр РМАГ (верхняя линия), комплекса $\text{Zn}(4\text{-SO}_3\text{Na})_4\text{Pc}$ —РМАГ (средняя линия), $\text{Zn}(4\text{-SO}_3\text{Na})_4\text{Pc}$ (нижняя линия) в таблетках КВr

ся увеличение вязкости соответствующих растворов [15], что связано с увеличением молекулярной массы полимера. Однако, как показывают полученные данные, в случае полиэлектролитов конформационные изменения, обусловленные комплексообразованием МРс с полимером, оказывают на гидродинамические характеристики растворов большее влияние, чем увеличение молекулярной массы. Имобилизация металлофталоцианиновой молекулы на полимере может осуществляться как внутри полимерного клубка, так и на его поверхности: в первом случае будет стабилизироваться клубковая конформация, что должно приводить к увеличению вязкости исследуемых растворов; во втором, при локализации МРс на поверхности PMAG, кинематическая вязкость растворов будет понижена. Уменьшение кинематической вязкости на 2,6 % раствора комплекса PMAG с МРс (1,0523 мПа·с) по сравнению с раствором PMAG (1,0802 мПа·с) свидетельствует о том, что имобилизация МРс осуществляется на поверхности полимера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При проведении спектральных исследований (ЭСП, ИК) процессов взаимодействия $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с модельным соединением природных биополимеров — PMAG и его элементарным звеном MAG установлено, что взаимодействие между макрогетероциклическим соединением и PMAG/MAG осуществляется за счет комплексообразования сульфогрупп $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ с гуанидиновым катионом полимера/мономера.

2. Оценка гидродинамических параметров растворов полимера и комплексов на его основе в водных средах подтверждает выводы, сделанные на основании спектральных данных: имобилизация молекул $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$ осуществляется на поверхности полимера, что приводит к растягиванию полимерного клубка и стабилизации его конформации. Важным для достижения конечной цели исследования является и тот факт, что пятое и шестое координационные места металла-комплексообразователя $Zn(4-SO_3Na)_4Pc$, входящего в состав комплекса, остаются вакантными.

3. В случае полиэлектролитов изменения гидродинамических характеристик растворов полимеров при добавлении в раствор металлофталоцианинов не позволяют однозначно говорить о наличии или отсутствии комплексообразования между металлофталоцианиновыми молекулами и полимером.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 08-03-97503-р_центра_а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hagber L.C., Bickers D.R. Photosensitivity diseases. Principles of diagnosis and treatment. – Phil., 1981.
2. Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease/ Ed. D. Kessel. – FL.: CRC Press, Boca Raton, 1990.
3. Photodynamic Therapy. Basic Principles and Clinical Applications/ Eds. B.W. Henderson, T.J. Dougherty. – N. Y.: Marcel Dekker, 1993.
4. Darwent J.R., Douglas P., Iarriman A. et al. // Coord. Chem. Rev. – 1982. – **44**. – P. 83.
5. Iliev V., Alexiev V., Bilyarska L. // J. Mol. Catalys. A: Chem. – 1999. – **137**. – P. 15.
6. Шапошников Г.П., Кулинич В.П., Майзлиш В.Е. В сб.: Успехи химии / Под ред. О.А. Голубчикова. – СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1999. – **2**. – С. 190 – 222.
7. Сивов Н.А., Мартыненко А.И., Кабанова Е.Ю. и др. // Нефтехимия. – 2004. – **44**. – С. 47.
8. Гороновский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. Краткий справочник по химии. – Киев: Наукова думка, 1987. – С. 609.
9. Лебедева Н.Ш., Петрова О.В., Вьюгин А.И. и др. // Оптика и спектроскоп. – 2003. – **94**, № 6. – С. 989.
10. Лебедева Н.Ш. // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – № 12. – С. 2564.
11. Schutte W.J., Sluyters-Rehbach M., Sluyters J.H. // J. Phys. Chem. – 1993. – **97**. – P. 6069.
12. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. Gaussian-03, revision B.04. – Pittsburgh PA, Gaussian, Inc., 2003.
13. Хаширова С.Ю. Новые гуанидинсодержащие биоцидные полимеры: Дис. ... канд. хим. наук. – М.: РХТУ, 2002.
14. Van der Gucht J., Besseling N.A.M., van Leeuwen H.P. // J. Phys. Chem. B. – 2004. – **108**, N 8. – С. 2531.
15. Химическая энциклопедия. Т. 3. – М.: Сов. энцикл., 1988. – С. 113.