

УДК 541.64:542.952/954

**МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ
С ИОНАМИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

A. Д. Морозова, Л. В. Дмитренко, Г. В. Самсонов

Взаимодействие сложных органических ионов со сложными полиэлектролитами зачастую происходит с повышенной избирательностью. Известно, что избирательность взаимодействия в этих случаях объясняется не только электровалентным кулоновским взаимодействием, но и дополнительным взаимодействием между матрицей полиэлектролита и сорбированным ионом и между самими сорбированными ионами [1, 2]. Изучение взаимодействия растворимых полиэлектролитов с органическим ионом окситетрапиклином (ОТЦ) показало, что и в этом случае существует повышенная избирательность сорбции, причем необходимым условием для этого является кулоновское взаимодействие между полиэлектролитом и ОТЦ. В случае растворимых полиэлектролитов существует и дополнительное взаимодействие типа сорбент — сорбат и сорбат — сорбат [3].

Цель настоящей работы — подробное изучение механизма взаимодействия растворимых природных и синтетических полиэлектролитов с ОТЦ.

Объекты и методы исследования

Нами были изучены синтетические полиэлектролиты: полисульфостирол (ПСС) и водорастворимый анионит ВА-2*. Полианионит ВА-2 является аминированным полистиролом, заряженным положительно в области рН до 11. Предельная емкость ВА-2, определенная потенциометрически, равна 3,5 мг-экв/г. ПСС был приготовлен нами из гранулированного полистирола. Смесь, состоящая из 10 г полистирола, 1 г AgNO_3 и 100 мл концентрированной технической H_2SO_4 , нагревали на водяной бане до 70° и при постоянном перемешивании выдерживали при этой температуре в течение 2 суток. Затем получившуюся массу разводили водой до 600 мл и диялизовали против дистиллированной воды в целлофановых мешках. Раствор после диялиза пропускали через Вофатит Л-150 в ОН-форме для освобождения от избытка серной кислоты и высушивали лиофильно. Потенциометрическое титрование дало емкость ПСС 3,7 мг-экв/г. Из природных полиэлектролитов нами были использованы гепарин (фирма «Спофа», Прага), сывороточный альбумин и кристаллический гемоглобин (фирма «Реанал», Будапешт).

В работе использовали метод равновесного диялиза и метод гелевой хроматографии для изучения равновесия в системе ОТЦ — полиэлектролит. При изучении взаимодействия в полимерных системах с помощью равновесного диялиза в качестве мембранны использовали целлофан. Диялиз проводили в течение 48 час. Концентрацию ОТЦ в растворе определяли спектрофотометрически при 354 мк. Для метода гелевой хроматографии [4] использовали Сефадекс Г-25 (фирма «Фармация», Швеция) и Молселект-25 (фирма «Реанал», Будапешт) — тонкие фракции, в колонках объемом 30, 40 и 50 мл. Концентрацию ОТЦ определяли тем же самым образом. Оба метода дают совпадающие результаты, но пригодны для различных областей концентрации органического иона.

Взаимодействие ОТЦ с полиэлектролитами характеризовали величиной Q :

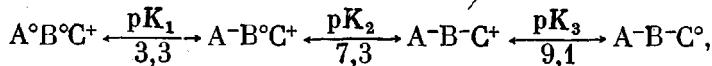
$$Q = \frac{\text{количество ОТЦ, сорбированное полиэлектролитом}}{\text{количество полиэлектролита}}, \text{ мг/г.}$$

* Образец ВА-2 предоставлен нам А. С. Тевлиной, за что авторы приносят ей глубокую благодарность.

Гелевую хроматографию проводили при следующих условиях: pH = 1,65 (0,025 н. HCl), pH = 2 и 4 (0,02 н. уксусная кислота), pH = 6 (0,01 н. уксусная кислота + 0,01 н. 2-амино-2(оксиметил)-4,3-пропандиол (ТРИС), pH = 7,65 (0,02 н. ТРИС), pH = 8 (0,02 н. ТРИС), pH = 9,5 (0,02 н. глицин). Во всех случаях, за исключением pH = 1,65, ионная сила раствора была равна 0,02.

Результаты и их обсуждение

Изученный нами органический ион ОТЦ является сложным циклическим соединением и имеет следующую схему диссоциации:



где А — трикарбонилметановая, В — фенолдикетонная и С — диметиламмониевая группировки ОТЦ [5].

На рис. 1 показано влияние pH раствора на взаимодействие ОТЦ — ПСС и ОТЦ — спицый полиэлектролит СБС-3 (сульфированный бутадиен-стирольный каучук, спицый дивинилом). Данные для системы ОТЦ — СБС-3 взяты нами из [5]. Пунктиром отмечены значения рК для ОТЦ. Из рис. 1 следует, что в области pH до рК₁ наблюдается значительное взаимодействие ОТЦ как со спицым СБС, так и с растворимым ПСС. В этой области ОТЦ является однозарядным катионом, как следует из схемы диссоциации (заряды ОТЦ указаны на рис. 1), а полиэлектролиты имеют

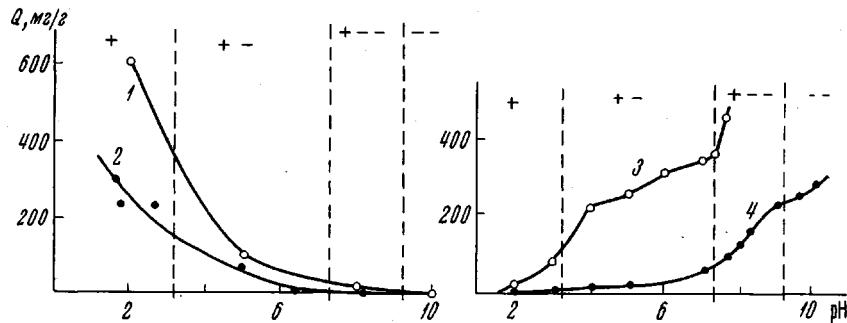


Рис. 1. Взаимодействие ОТЦ со спицими (СБС-3 (1), АВ-27 (3)) и растворимыми (ПСС (2), ВА-2 (4)) ионитами

кислотный характер. Взаимодействие обусловлено наличием электростатических связей ОТЦ — полиэлектролит. При увеличении pH выше рК₁ у ОТЦ появляется один отрицательный заряд, взаимодействие кислотных полиэлектролитов с ОТЦ падает. При pH < рК₂ в молекуле ОТЦ имеются уже три заряда (+—+) и взаимодействие с ОТЦ при pH = 8 мало как для спицого, так и для растворимого полиэлектролитов. Из рис. 1 видно влияние жесткой матрицы сорбента на взаимодействие с органическим ионом: сорбция ОТЦ на СБС-3 характеризуется значительно большим поглощением антибиотика, чем это имеет место на ПСС. Правда, в данном случае матрицы растворимого и спицного полиэлектролитов не идентичны, но подобны. Однако сравнение взаимодействия ОТЦ с ПСС и с Дауэксом-50 различной степени спиревки, матрицы которых идентичны, приводит к аналогичным результатам [2]. На рис. 1 представлена зависимость емкости сорбции ОТЦ на анионитах — растворимом ВА-2 и спицом АВ-27 от pH раствора. Концентрацию ОТЦ во всех случаях поддерживали равной $0,1 \cdot 10^{-3}$ мг-моль/мл. Значения рК для ОТЦ показаны вертикальными пунктирными линиями. При pH < рК₁ сорбция на спицом и растворимом анионитах отсутствует. Первое возрастание сорбции наблюдается при pH ≈ рК₁, затем следует второй этап роста сорбции при pH ≈ рК₂ и третий — при pH ≈ рК₃. Видно, что и в этом случае проявляется электростатический механизм взаимодействия. Таким образом, характер взаимодействия ОТЦ со

спитым и растворимым анионитами одинаков, причем аналогично катионитам сорбция ОТЦ на спитом анионите превосходит связывание антибиотика на растворимом полиэлектролите.

Гепарин — мощный антикоагулянт, мономерным звеном которого является тетрасахарид, построенный из глюкозамина и глюкуроновой кислоты и этифицированный пятью или шестью остатками серной кислоты [6]. По сравнению с ПСС гепарин имеет столь же высокий отрицательный заряд, но вместо матрицы с гидрофобными бензильными радикалами имеет гидрофильную полисахаридную матрицу. Изучение гепарина представляло для нас интерес в связи с тем, что имеется ряд работ [7], в которых отмечено комплексообразование гепарина с антибиотиками тетрациклического ряда.

Гемоглобин является нейтральным белком с изоточкой 7,0 [8] и, следовательно, содержит значительно больше основных групп, чем сывороточный альбумин, имеющий изоточку 4,9. Изучение гемоглобина и сывороточного альбумина было важно, так как предполагается, что при введении в организм ОТЦ вступает во взаимодействие с компонентами крови и проявляет наибольшее взаимодействие с альбуминами [9].

Из рис. 2 видно, что до $pH = 4,9$ (область избытка положительного заряда сывороточного альбумина), т. е. там, где ОТЦ является однозарядным катионом или цвиттер-ионом, взаимодействие ОТЦ — сывороточный альбумин отсутствует. При повышении pH появляется взаимодействие сывороточного альбумина с ОТЦ, но меньшее, чем с гепарином и

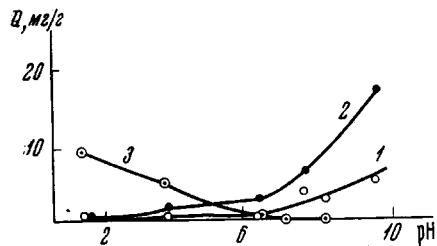


Рис. 2

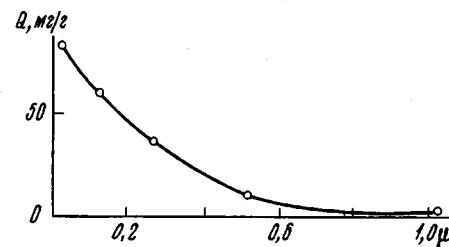


Рис. 3

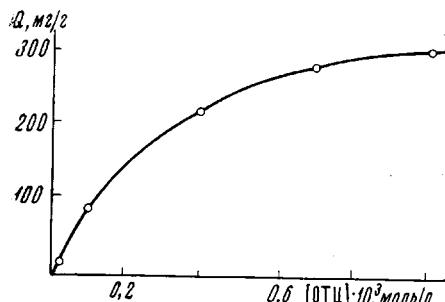


Рис. 4

тегемоглобином, и гораздо меньшее, чем с синтетическими полиэлектролитами (рис. 1 и 2). Гепарин ведет себя подобно ПСС. Однако отсутствие гидрофобной матрицы у гепарина приводит к тому, что он взаимодействует с ОТЦ гораздо слабее, чем ПСС (рис. 1 и 2).

Таким образом, сравнивая рис. 1 и 2, можно сделать заключение, что при переходе от кислых к нейтральным и основным полиэлектролитам (гепарин — сывороточный альбумин — гемоглобин — ВА-2) адсорбция ОТЦ в щелочной среде усиливается, что полностью обусловлено электростатическим взаимодействием основных групп полиэлектролита и двух кислотных групп ОТЦ. В кислой же среде ОТЦ перезаряжается, становится однозарядным катионом и поэтому не вступает во взаимодействие с белками, так как последние также несут положительный заряд. В этих условиях усиливается взаимодействие ОТЦ с поликислотами — гепарином

Рис. 2. Взаимодействие ОТЦ с природными растворимыми полиэлектролитами:

1 — сывороточный альбумин, 2 — гемоглобин, 3 — гепарин

Рис. 3. Влияние ионной силы μ на взаимодействие ОТЦ с ВА-2 ($pH = 7,65$, $[OTC] = 0,2 \cdot 10^{-3}$ мг-моль/мл)

Рис. 4. Изотерма сорбции ОТЦ на ВА-2 ($pH = 7,65$)

и ПСС. При этом из-за дополнительного взаимодействия с гидрофобной матрицей ПСС (помимо электростатического) взаимодействие ОТЦ в последнем случае проявляется в большей степени, чем в случае гепарина, имеющего гидрофильную матрицу. Электростатический характер взаимодействия в изученных системах подтверждается и конкурирующим действием электролитов при взаимодействии ОТЦ с полиэлектролитом основного типа ВА-2 (рис. 3). Изотерма связывания ОТЦ с ВА-2 была получена методом гелевой хроматографии при $pH = 7,65$ и 22° . Из рис. 4 видно, что изотерма имеет обычный для ионного обмена (в соответствующих координатах) вид с насыщением в области высоких концентраций.

Таким образом, в случае растворимых полиэлектролитов наблюдаются закономерности, присущие взаимодействию органических ионов со спицами полиэлектролитами — электростатический механизм с наложением в ряде случаев дополнительного взаимодействия.

С целью более подробного выяснения типа взаимодействия ОТЦ с растворимыми полиэлектролитами нами были изучены термодинамические функции в системе ОТЦ — ПСС при $pH = 1,65$. Сорбцию изучали методом диализного равновесия при 6 и 40° .

При $pH = 1,65$ ОТЦ является однозарядным катионом и взаимодействие ОТЦ — ПСС можно описывать обычным уравнением ионного обмена [3]:

$$K = \frac{m_t c_n}{m_n c_t},$$

где K — коэффициент избирательности ионного обмена, m_t , m_n — количество ОТЦ и ионов H^+ , связанных с ПСС, c_t , c_n — концентрация ионов ОТЦ и H^+ , находящихся в растворе. Изменение термодинамического потенциала $\Delta\Phi$ при взаимодействии органического иона с полиэлектролитом определяется по формуле $\Delta\Phi = -RT \ln K$, изменение энтальпии $\Delta H = -Rd \ln K / d(1/T)$, а изменение энтропийного члена $T\Delta S = \Delta H - \Delta\Phi$, где T — температура в градусах Кельвина, R — газовая постоянная [10].

С помощью указанных формул для системы ПСС — ОТЦ были определены термодинамические функции, приведенные в таблице. Все функции вычислялись при одной степени заполнения x полиэлектролита (степень заполнения — отношение сорбированного количества ОТЦ к полной емкости полиэлектролита, мг-экв). Строго говоря, в действительности мы проводим лишь качественную оценку термодинамических функций. Поэтому, по данным таблицы мы можем делать выводы только о знаках функций, их относительной величине и характере зависимости от температуры, не обсуждая абсолютных значений и точности приведенных цифр. Из таблицы видно, что избирательность взаимодействия ОТЦ — ПСС определяется энтропийным механизмом. Следовательно, кулоновские силы играют во взаимодействии первостепенную роль, а гидрофобное взаимодействие между органическим ионом и матрицей сорбента, по всей вероятности, дополнительно увеличивает избирательность, как это наблюдается и для спицых полиэлектролитов [1, 10]. Именно такой механизм взаимодействия, объясняющийся наличием двух типов сил, предложен в [3] при изучении растворимых полиэлектролитов. Наличие гидрофобного взаимодействия в системе ПСС — ОТЦ подтверждается тем, что избирательность

**Термодинамические функции взаимодействия
ОТЦ с ПСС**
($pH = 1,65$, $[OTC] = 0,1 \cdot 10^{-3}$ мг-моль/мл)

Темпе- рату- ра, $^\circ$ C	x	K	$\Delta\Phi$	ΔH	$T\Delta S$
			кал/г-моль		
6	0,3	27	-1900	2600	4500
40	0,3	44	-2400	1000	3400

ность сорбции растет с повышением температуры. Именно такое явление характерно для гидрофобного механизма, например, в случае поверхностно-активных веществ (ПАВ). Как известно, мицеллообразование ПАВ имеет чисто гидрофобный механизм, и при повышении температуры (от 10 до 43°) число агрегации у мицеллметоксиполиоксиэтиленкарбоната действительно возрастает с 32 до 372 [11].

Теоретические исследования Шераги с сотр. [12] также показали, что с ростом температуры гидрофобное взаимодействие должно усиливаться и приводить к увеличению отрицательной величины свободной энергии процесса.

Таким образом, установлено, что при взаимодействии цвиттер-иона ОТЦ с синтетическими и природными полиэлектролитами образуются продукты присоединения — молекулярные комплексы, стабильность которых зависит от структуры и заряда полимера-носителя.

Выводы

1. Изучено взаимодействие цвиттер-иона окситетрациклина (ОТЦ) с растворимыми полиэлектролитами как синтетическими (кислотными и основными), так и природными (гепарином, гемоглобином и сывороточным альбумином).

2. Основную роль во взаимодействии ОТЦ — полиэлектролит играют электростатические силы, обусловливающие, однако, слабое взаимодействие в случае полиоснований, гепарина и белков (сывороточного альбумина и гемоглобина).

3. Более прочные комплексы образуются только в случае ОТЦ — полисульфостирол, где определенная структура полимера допускает возникновение, помимо кулоновского, дополнительного гидрофобного взаимодействия. Последний механизм является весьма вероятным в связи с повышением связывания ОТЦ — полисульфостирол при повышении температуры.

4. Механизм взаимодействия ОТЦ с растворимыми и нерастворимыми полиэлектролитами принципиально одинаков, однако в случае спиральных полиэлектролитов проявляется более сильное взаимодействие с ОТЦ.

Институт высокомолекулярных соединений
АН СССР

Поступила в редакцию
16 III 1970

ЛИТЕРАТУРА

- Г. В. Самсонов, Сорбция и хроматография антибиотиков, Изд-во АН СССР, 1960, стр. 133.
- Л. В. Dmitrenko, D. K. Hale, J. Chem. Soc., 1965, 5570.
- А. Д. Морозова, Л. В. Дмитренко, Ю. Я. Лебедев, Г. В. Самсонов, Сб. Синтез, структура и свойства полимеров, изд-во «Наука», 1970, стр. 269.
- J. P. Hinschel, W. J. Dreyer, Biochim et biophys. acta, 63, 530, 1962.
- Л. В. Дмитренко, К. К. Калининъ, В. Я. Воробьева, Б. Г. Беленький, Г. В. Самсонов, Труды ЛХФИ, 25, 20, 1968.
- Д. Л. Фердман, Биохимия, изд-во «Высшая школа», 1966, 86.
- Е. Я. Бродский, Антибиотики, 14, 365, 1969.
- Б. Ииргенсон, Природные органические макромолекулы, изд-во «Мир», 1965, стр. 219.
- Г. Я. Кивман, Э. А. Рудзит, Антибиотики, 10, 369, 1965.
- Г. В. Самсонов, Е. Б. Тростянская, Г. Э. Елькин, Ионный обмен, сорбция органических веществ, 1969, стр. 200.
- К. Шинода, Т. Накагава, Б. Тамамуси, Т. Исемура, Коллоидные поверхности-активные вещества, изд-во «Мир», 1966, стр. 145.
- Н. А. Scheraga, J. Phys. Chem., 66, 1773, 1962.

**MECHANISM OF INTERACTION OF POLYELECTROLYTES WITH
ORGANIC IONS**

A. D. Morozova, L. V. Dmitrenko, G. V. Samsonov

Summary

The interaction of oxytetracycline with water-soluble natural polyelectrolytes (heparin, hemoglobin and serum albumen) and also with synthetic water-soluble poly-anionite and polycationite has been studied. Over the whole pH range studied from 1,65 to 9,5 the interaction of the organic ion both with soluble and cross-linked polyelectrolytes, is mainly of coulombic nature. There is also additional interaction, which in the case of polycationite is of hydrophobic nature.
