

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДСОРБЦИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИРОДНЫХ БИОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ С ПОВЕРХНОСТЬЮ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОЗИТАХ

А.А. Чуйко, В.Н. Барвинченко, О.А. Довбий, Т.В. Кулик,  
Н.А. Липковская, В.К. Погорелый

*Институт химии поверхности Национальной академии наук Украины  
ул. Ген. Наумова 17, 03164 Киев-164*

*Проанализированы закономерности адсорбции природных биоактивных молекул на высокодисперсном пироженном кремнеземе в зависимости от природы растворителя и строения адсорбата. Установлены структуры адсорбционных комплексов и природа молекулярных взаимодействий, ответственных за их образование. Предложены механизмы адсорбции, хемосорбции и термических превращений коричной кислоты на поверхности кремнезема и рассчитаны кинетические параметры химических реакций. Показана перспективность применения Силикса как носителя фармакологически активных веществ и стабилизатора готовых лекарственных форм, включающих лекарственные растения.*

*The regularities of natural bioactive molecule adsorption onto a surface of highly dispersed silica (entherosorbent Silics) depending on solvent polarity and adsorbate structure are studied. The structure of adsorption complexes and mechanism of their formation are established. The mechanisms of cinnamic acid adsorption, chemisorption, and thermal transformations on a silica surface are proposed, and kinetic parameters of chemical reactions are calculated. The effectiveness of Silics application as a carrier of pharmacologically active substances and stabilizer of herbal medicines is shown.*

### **Введение**

В Институте химии поверхности НАН Украины был разработан и внедрен в медицинскую практику энтеросорбент Силикс - пироженный высокодисперсный аморфный диоксид кремния [1-3]. Его гидрофильная поверхность обладает повышенным сродством к белковым токсинам, патогенным микроорганизмам и продуктам их метаболизма, поэтому Силикс чрезвычайно эффективен в терапии эндо- и экзотоксикозов, гепатита, гнойно-воспалительных процессов и других патологий. С целью расширения спектра фармакологических свойств Силикса нами проводятся комплексные физико-химические и медико-биологические исследования по созданию нового поколения лекарственных препаратов Фитосиликс, в состав которых входят природные физиологически активные соединения лекарственных растений различной терапевтической направленности и энтеросорбент [4-6].

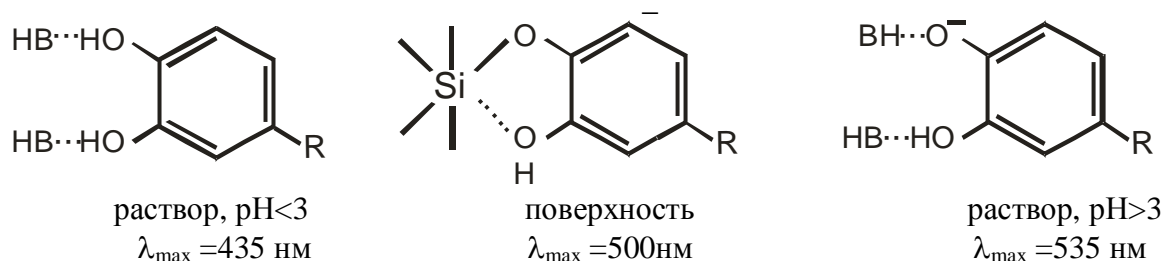
В подобных композициях терапевтическая активность биомолекул и их комплексов сочетается с широким спектром детоксицирующего действия энтеросорбента. Естественно полагать, что лечебные свойства лекарственных растений определяются не единственным, пусть даже наиболее активным веществом, а целым комплексом и его природным окружением. По этой причине при формировании фитосорбционного ком-

позита необходимо, по возможности, отказаться от использования традиционных галеновых препаратов, а применять лекарственные растения в высокодиспергированной форме. При таком подходе биоактивный комплекс лекарственного растения, которое не подвергалось возмущающему действию температуры и экстрагента-растворителя, должен сохранить природный состав и соотношение компонентов, их молекулярную массу, конформацию и окружение, а, следовательно, должен проявить максимальную терапевтическую активность. Кроме того, в таких композитах фармакологическое действие природных соединений проявляется на фоне детоксицирующего действия энтеросорбента. Следовательно, исключается или значительно понижается вероятность блокирования эндо- и экзотоксинами лекарственных соединений фитокомплекса, в результате чего существенно повышается их биодоступность и эффективность действия.

## Результаты и их обсуждение

Разработка подобных лекарственных препаратов предполагает знание закономерностей адсорбции-десорбции и экстракции из лекарственных растений биологически активных соединений различной химической природы. В работах [7-11] исследованы закономерности адсорбции полифенолов (ализарин, кверцетин) на поверхности диоксида кремния в зависимости от природы растворителя-экстрагента. Установлено, что количество адсорбированного вещества и структура адсорбционных комплексов определяется соотношением тепловых эффектов сорбции и сольватации. Оказалось, что из инертных растворителей полифенолы сорбируются в молекулярной форме обратимо за счет водородных связей непосредственно с ОН-группами поверхности. Из полярных протонноактивных растворителей (вода, спирт) адсорбция на кремнеземе пренебрежимо мала для молекулярных форм природных полифенолов, поскольку сольватационные эффекты доминируют. Адсорбция наблюдается для депротонированных молекул полифенолов в области  $pH > 3$  и имеет необратимый характер, что можно объяснить образованием поверхностных структур с прочными координационными связями между атомами кремния и анионами адсорбата.

Необратимый характер адсорбции в сочетании с существенными изменениями в электронных спектрах адсорбированных состояний свидетельствует о хемосорбции полифенолов на кремнеземе в результате образования хелатных комплексов. Способность к хелатообразованию с заполнением всех возможных координационных мест у атома кремния ( $max=6$ ) является специфической особенностью орто-дифенолов, в молекулах которых расстояние между атомами кислорода О-О соответствует требуемому октаэдрической координации у кремния. Дополнительным аргументом в пользу такого предположения служит последовательность изменения значений  $\lambda_{max}$   $n-\pi^*$  перехода в спектрах ализарина в растворителе и адсорбированного на поверхности  $SiO_2$ :



Именно в такой последовательности структур повышается энергия  $n$ -орбитали электронов феноксильной группы фенолов и вызванный этим длинноволновый сдвиг соответствующего перехода. Однако структуру адсорбционного комплекса с октаэдрической координацией лигандов у атома кремния мы рассматриваем лишь в качестве предельно возможной. С учетом пространственных препятствий более вероятным пред-

ставляется образование поверхностных комплексов полифенолов, в которых координационное число кремния не превышает пяти.

К классу биоактивных полифенолов лекарственных растений относятся производные коричной кислоты (циннамовой,  $\text{HCin}$ ), а именно кофейная (3, 4 – дигидрохлорокоричная,  $\text{H}_3\text{Caf}$ ) и феруловая (3-метокси-4-гидрохлорокоричная,  $\text{H}_2\text{Fer}$ ). Они характеризуются значительной антиоксидантной, антибактериальной, противогрибковой и мембраностимулирующей активностью [12-14]. Карбоновые кислоты отличаются от фенолов как реакционной способностью в процессах с переносом протона, так и прочностью и структурой водородных связей в самоассоциатах и комплексах с электронодонорами [15]. Это обстоятельство предполагает различие в адсорбционном поведении указанных классов веществ.

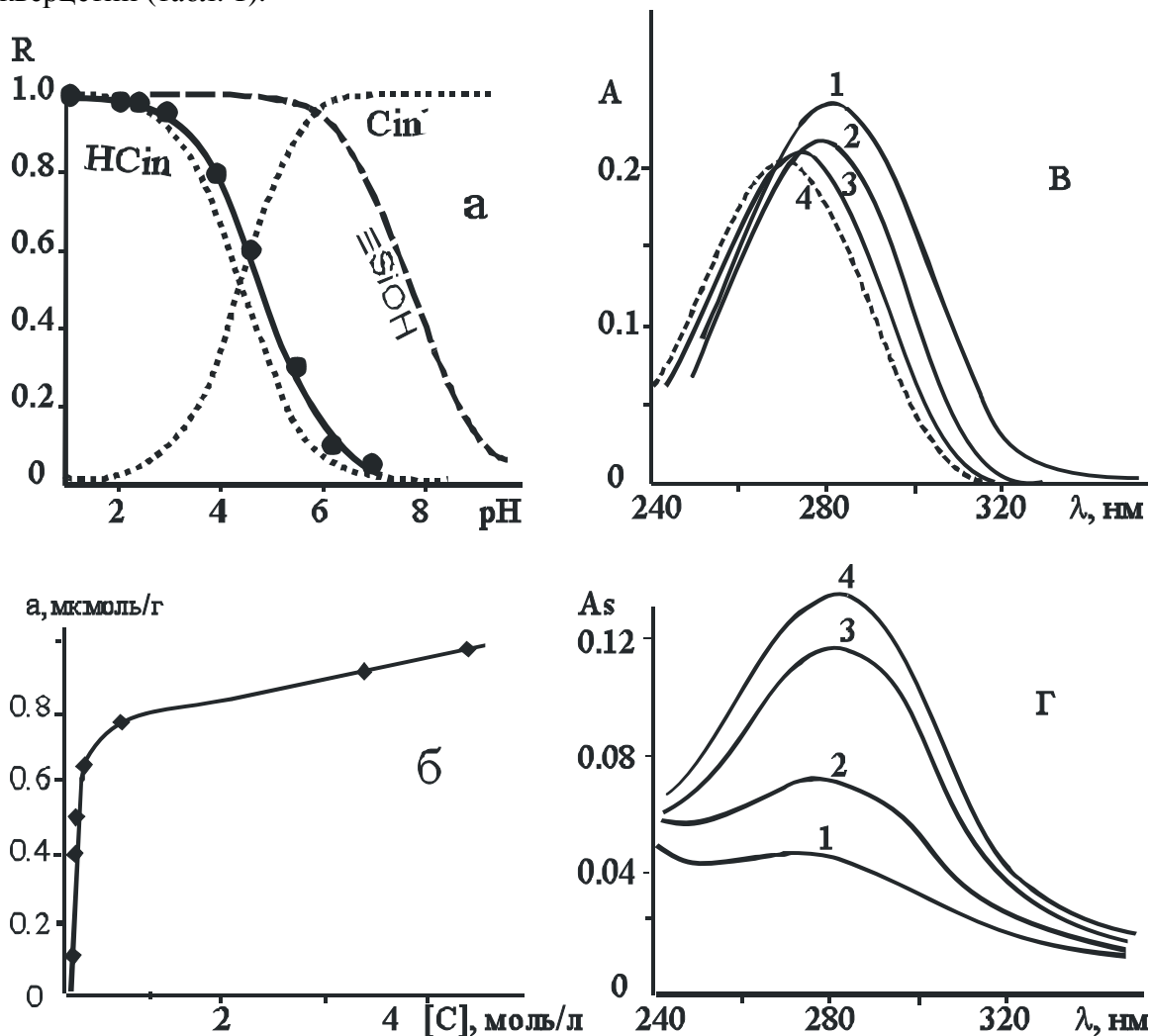
Исследована адсорбция коричной кислоты в зависимости от химической природы адсорбата и физико-химических свойств растворителя [20] и проведено сравнение адсорбционного поведения представителей разных классов полифенольных соединений (коричной, феруловой и кофейной кислот, ализарина и кверцетина), что позволило установить механизм и основные закономерности адсорбционных взаимодействий природных биоактивных молекул с поверхностью нанодисперсного кремнезема.

Рассмотрим влияние химической структуры коричных кислот на их взаимодействие с высокодисперсным кремнеземом в водной среде. Сорбционные, спектральные и кислотно-основные свойства коричных кислот представлены на рис. 1, 2 и в таблице 1.

При сравнении адсорбции коричных кислот из водных растворов различной кислотности нами установлены существенные различия. Так, адсорбция коричной кислоты (рис. 1, *a*) максимальна в интервале  $\text{pH}$  1,0 - 2,5 и постепенно снижается до нуля к  $\text{pH} \sim 6 - 7$  параллельно с депротонированием карбоксильной группы  $\text{HCin}$  (табл. 1). Учитывая, что силанольные группы поверхности ВДК начинают диссоциировать лишь при  $\text{pH} > 6$  ( $\text{pK}_{\text{SiOH}} = 8$ ) [16], можно предположить, что сорбция коричной кислоты осуществляется за счет образования водородных связей между ее недиссоциированной карбоксильной группой и силанольными группами поверхности ВДК. Зависимость адсорбции кофейной и феруловой кислот (рис.2а) от  $\text{pH}$  описывается общей кривой, которая имеет более широкий максимум, чем в случае с коричной:  $\text{pH} = 1-7$ , хотя величины  $\text{pK}_{\text{COOH}}$  всех изучаемых кислот практически совпадают (табл. 1) и отличие сорбционных свойств, очевидно, связано с присутствием в их бензольном кольце  $\text{OH}$ -групп. Анализ данных по адсорбции кверцетина [5, 17] и ализарина [5, 10, 18] показывает, что их максимальная адсорбция наблюдается при  $\text{pH} \geq \text{pK}_{\text{OH1}} - 4$  (табл. 1), т. е. определяется величиной диссоциации первой  $\text{OH}$ - группы полифенола –  $\text{pK}_{\text{OH1}}$ . Принимая во внимание, что  $\text{pK}_{\text{OH1}}$  изучаемых производных коричной кислоты имеют величину порядка 8,6 (табл. 1), их  $\text{pH}$  должен был бы равняться  $\sim 4,6$ . Таким образом, наблюдаемое экспериментально расширение диапазона  $\text{pH}$  сорбции кофейной и феруловой кислот, по сравнению с коричной, обусловлено наличием в их молекулах гидроксильных групп. Уменьшение величины адсорбции производных коричной кислоты при  $\text{pH} > 7$  коррелирует с диссоциацией их гидроксильной группы и силанольных групп поверхности.

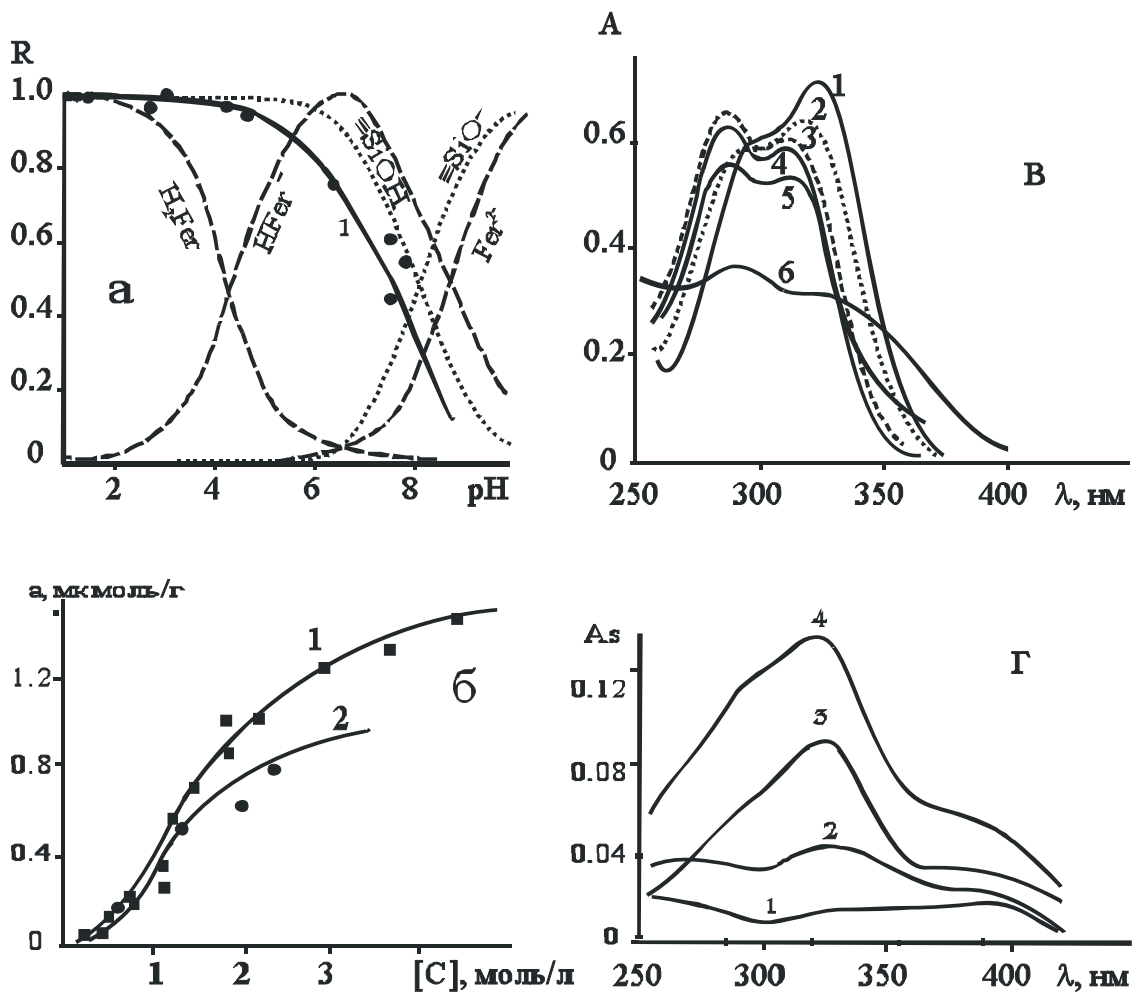
На рис. 1, *b* и 2, *b* приведены полученные изотермы адсорбции коричной и феруловой кислот из водных растворов при  $\text{pH} = 2,5 \pm 0,5$  ( $\text{pH} < \text{pK}_{\text{COOH}}$ ) и феруловой  $6,5 \pm 0,5$  ( $\text{pK}_{\text{COOH}} < \text{pH} < \text{pK}_{\text{OH1}}$ ). Из рисунка видно, что при  $[\text{C}] \leq 2 \cdot 10^{-4}$  моль/л коричная кислота сорбируется лучше, чем ее производные, а ее сорбция на начальном участке описывается изотермой Ленгмюра. Изотерма феруловой кислоты имеет S-форму, которая, согласно литературным данным [19], характерна для адсорбции ароматических соединений полярным сорбентом из полярного растворителя. S-тип изотермы свидетельствует о том, что молекулы ассоциируют между собой, стремясь занять вертикальное положение на поверхности в виде цепей или кластеров. Адсорбция кофейной кислоты также описыва-

ется S-изотермой, но величины адсорбции несколько ниже, чем в случае феруловой (табл. 1). Вероятно, с ростом числа гидроксигрупп в молекуле адсорбата увеличивается суммарный тепловой эффект сольватации в протоактивных растворителях (вода), что, естественно, препятствует переходу полифенола из раствора на поверхность. Величины адсорбции того же порядка были получены ранее для таких полифенолов, как ализарин и кверцетин (табл. 1).



**Рис. 1.** Кислотно-основные, спектральные и сорбционные свойства коричной кислоты: *a* - распределение форм и степень адсорбции в зависимости от pH водного раствора; *б* - изотерма адсорбции на ВДК из водного раствора (pH = 2,0; g = 0,1 г, V = 20 мл); *в* - спектры поглощения водных растворов при различных pH (pH=1,4 (1), 2,7 (2), 4,5 (3), 5,1 (4), 6,1 (5), C=1,5 × 10<sup>-4</sup> моль/л; l=1 см); *г* - спектры отражения сорбированной на ВДК коричной кислоты (a (μмоль/г): 0,2 (1), 0,3 (2), 0,5 (3), 0,6 (4)).

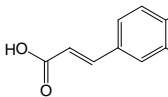
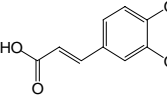
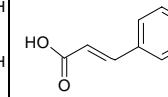
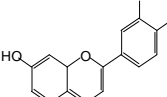
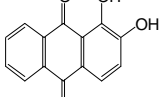
Дополнительная информация о механизме адсорбции была получена на основе анализа электронных спектров. Сопоставление спектров поглощения водных растворов коричной кислоты (рис. 1, в) с ее спектрами отражения на поверхности ВДК (рис. 1, г) показало, что вид спектра отражения не зависит от величины адсорбции коричной кислоты и практически совпадает со спектром ее молекулярной формы в водном растворе. Такие результаты подтверждают сделанное выше предположение о сорбции за счет образования водородных связей между HCin и SiOH-группами поверхности.



**Рис. 2.** Кислотно-основные, спектральные и сорбционные свойства феруловой кислоты: *a* - распределение форм и степень адсорбции в зависимости от pH водного раствора; *б* - изотерма адсорбции на ВДК из водного раствора (pH = 2.0 (1), 6.5 (2);  $g = 0.1$  г,  $V = 20$  мл); *в* - спектры поглощения водных растворов при различных pH (pH = 0,8 (1), 2,5 (2), 4,3 (3), 6,7 (4), 7,4 (5), 8,2 (6), 9,4 (7),  $C = 1,9 \times 10^{-4}$  моль/л;  $l = 1$  см); *г* - спектры отражения сорбированной на ВДК феруловой кислоты: *a* (мкмоль/г): 0,1 (1), 0,25 (2), 0,5 (3), 0,75 (4)).

Электронные спектры отражения феруловой кислоты (рис. 2, г), сорбированной во всем изученном интервале pH, однотипны, но, в отличие от спектров коричневой, зависят от количества кислоты на поверхности сорбента. Так, при малых величинах адсорбции спектры отражения феруловой кислоты имеют один максимум при  $\lambda = 395$  нм, который сохраняется в виде плеча во всех спектрах, независимо от концентрации H<sub>2</sub>Fe<sup>+</sup> на поверхности. Для кофейной кислоты получены аналогичные зависимости. В спектрах поглощения водных растворов производных коричневой кислоты максимум при  $\lambda > 350$  нм появляется при pH > 7, соответствуя диссоциации OH-группы (табл. 1). Можно предположить, что под влиянием поляризующего действия поверхности ВДК [1], OH-группы сорбированных кофейной и феруловой кислот будут диссоциировать в более кислой области, чем в растворе, образуя водородные связи с силанольными группами поверхности ( $\equiv\text{SiOH} \cdots \text{O}^- - \text{Ar}$ ), чему соответствует появление полосы  $\lambda = 395$  нм. Так, ранее для ализарина было найдено [10], что в результате адсорбции на кремнеземе кислотные свойства этого полифенола усиливались, и величина  $pK_{\text{OH1}}$  снижалась с 5,9 до 4,3.

**Таблица 1.** Кислотно-основные, спектральные и сорбционные свойства коричных кислот и полифенолов

$R(\text{COOH})_n \cdot (\text{OH})_m$	Коричная Кислота	Кофейная кислота	Феруловая кислота	Кверцетин	Ализарин
Формулы соединений					
N	1	1	1	-	-
$pK_{\text{COOH}}$	4,44 [10]	4,41 [11] 4,49 [12] 4,43 - данные авторов	4,46 [13]	-	-
M	-	2	1	4	2
$pK_{\text{OH}1}$	-	8,55 [11] 8,72 [12] 8,66 [15]	8,75 [16]	7,47 [14]	5,9 [8]
Интервал	1,0-2,5	1,0-6,5	1,0-6,5	3,5-6,5	1,5-6,5
$pH_{a_{\text{max}}}$	$(pK_{\text{COOH}} - 4) \div (pK_{\text{COOH}} - 2)$	$(pK_{\text{COOH}} - 4) \div (pK_{\text{COOH}} - 2) + (pK_{\text{OH}1} - 4) \div (pK_{\text{SiOH}} - 2)$		$(pK_{\text{OH}1} - 4) \div (pK_{\text{SiOH}} - 2)$	
$a_{\text{max}}$ (мкмоль/г)	~1	~1,6	~1,6	~0,6	~2,5
Тип изотермы адсорбции	<b>L</b>	<b>S</b>			
Электронные спектры отражения	$\lambda_{\text{ads}}^{\text{max}} \neq f(a)$ $\lambda_{\text{ads}}^{\text{max}} \sim \lambda_{\text{COOH}}^{\text{max}}$	$\lambda_{\text{ads}}^{\text{max}} = f(a)$ $a < a^{\text{max}}/20$ $\lambda_{\text{OH}}^{\text{max}} < \lambda_{\text{ads}}^{\text{max}} < \lambda_{\text{O}^-}^{\text{max}}$ $a > a^{\text{max}}/20$ $\lambda_{\text{ads}}^{\text{max}} \sim \lambda_{\text{COOH, OH}}^{\text{max}}$			
Десорбция в 0,1н растворы электролита	десорбируется	$a < a^{\text{max}}/20$ не десорбируется $a > a^{\text{max}}/20$ десорбируется			

Увеличение концентрации феруловой и кофейной кислот на поверхности ВДК приводит к появлению и росту двух других полос при 290 нм и 329 нм, характерных для спектра молекулярной формы в растворе, незначительно сдвинутого в сторону длинных волн. Подобный сдвиг может свидетельствовать о поляризации гидроксильных групп феноло-кислот как при образовании водородных связей с силанольными группами поверхности, так и вследствие межмолекулярных взаимодействий, приводящих к образованию ассоциатов молекул коричных кислот, что подтверждается и S-формой полученных изотерм.

Результаты исследования механизма связывания коричных кислот с поверхностью кремнезема были подтверждены и изучением условий их десорбции в растворы электролитов. Было установлено, что, кофейная и феруловая кислоты переходят в растворы 0,1 н HCl и NaCl

только при  $a > 0,2$  мкмоль/г, тогда как коричная кислота легко десорбируется в растворы электролитов независимо от ее концентрации на поверхности сорбента.

Таким образом, нами установлено, что замена фенильного радикала в кислоте на феноксильный существенно изменяет основные характеристики адсорбции: изотерма L-типа переходит в S-тип, т.е. адсорбция из мономолекулярной превращается в ассоциативную; образуются адсорбционные комплексы двух типов с координационными  $\equiv\text{Si}\leftarrow\text{O}<$  и водородными связями, которые существенно отличаются по прочности и скоростям десорбции; установлена корреляция между интервалами pH максимальной адсорбции и термодинамической кислотностью протонодонорных групп адсорбата, что позволяет априори создавать оптимальные условия синтеза лекарственных фитокомпонентов.

Влияние природы растворителя на адсорбционные взаимодействия коричных кислот с кремнеземом изучено на примере коричной кислоты, так как остальные вышеперечисленные кислоты не растворяются в инертных растворителях. Методики эксперимента описаны в [20], а в табл. 2 представлены результаты адсорбционных исследований коричной кислоты и параметры растворителей (S), достаточно полно характеризующие их сольватационную способность за счет межмолекулярных взаимодействий различной природы. Так, полярность (Y) определяет вклад электростатического взаимодействия; смещение частоты валентных колебаний группы  $\equiv\text{Si}-\text{OH}$  ( $\Delta\nu_{\text{OH}}$ ) обусловлено образованием водородных связей  $-\text{OH}\cdots\text{S}$  и является относительной мерой протоноакцепторной способности растворителя; донорное число (DN) характеризует специфические, с перераспределением электронной плотности, взаимодействия, в которых растворитель играет роль донора.

Сопоставление этих характеристик растворителей с параметрами адсорбции показывает, что адсорбция ослабевает с ростом сольватирующей способности растворителя, обусловленной его полярностью, способностью образовывать водородные связи и донорно-акцепторные комплексы. Для изученных растворителей можно полагать, что их сольватирующая способность зависит, главным образом, от полярности.

Известно, что адсорбция самоассоциированных и ассоциированных с растворителем реагентов является многостадийным процессом. Для карбоновых кислот последовательность стадий адсорбции зависит от состояния равновесия циклический димер  $\leftrightarrow$  -мономер в растворе и от степени сольватации этих молекулярных форм. Поскольку дипольный момент мономера значительно выше дипольного момента димера, то с увеличением полярности растворителя повышаются степень диссоциации димера и теплота сольватации мономера. Взаимодействие мономера с растворителем препятствует его адсорбции на поверхности. С этой точки зрения адсорбция димеров представляется предпочтительной. Кроме этого, по мере роста полярности растворителя его молекулы начинают конкурировать за реакционные центры поверхности. Действительно, с повышением полярности и донорного числа растворителя растет сдвиг полосы валентных колебаний силанольной группы ( $\Delta\nu_{\text{OH}}$ ) и, следовательно, упрочняется связь  $\cong\text{SiO}-\text{H}\cdots\text{S}$  (табл. 2), что затрудняет адсорбцию и димера, и мономера.

Сравнительный анализ ИК-спектров молекул коричной кислоты в растворе и на поверхности кремнезема позволил судить о механизме адсорбции. В табл. 3 представлены результаты ИК-спектроскопических исследований в области валентных колебаний групп  $\cong\text{Si}-\text{OH}$  поверхности и  $>\text{C}=\text{O}$  коричной кислоты.

Прежде всего отметим, что по мере роста количества сорбированной кислоты уменьшается интенсивность полосы валентных колебаний свободных силанольных групп, что свидетельствует об их участии в образовании адсорбционных комплексов в качестве протонодоноров. Примечательно, что изменение интенсивности полосы поглощения силанольных групп симбатно изменению сдвига полосы валентных колебаний

группы C=O коричной кислоты ( $\Delta\nu_{CO}$ ). Данный факт свидетельствует об участии этой группы в образовании поверхностных комплексов за счет водородных связей  $\cong Si-OH \cdots O=C \angle$ . Поскольку последние более слабы, чем водородные связи  $\equiv C-OH \cdots O=C \angle$  в самоассоциатах кислоты, то в ИК спектрах наблюдаются низкочастотные полосы колебаний  $>C=O$  (1689 - 1708  $cm^{-1}$ ).

**Таблица 2.** Зависимость адсорбции коричной кислоты на поверхности кремнезема от природы растворителей.

Растворитель	$a_{max} \times 10^5$ моль/г	$lgK_{293}$	$-\Delta G_{293}$ , кДж/моль	$Y = (\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$ [22]	$\Delta\nu_{OH}$ , $cm^{-1}$ [21]	DN [22]
Гексан	9,91	4,60	26,3	0,1900	36	0
Четыреххлористый углерод	4,98	4,02	22,9	0,2250	40	0
Хлороформ	1,90	3,80	21,7	0,3550	48	14
Дихлорэтан	0,64	3,75	21,4	0,4300	140	40

**Таблица 3.** Изменение частоты валентных колебаний группы  $>C=O$  и интенсивности полосы валентных колебаний свободных силанольных групп в молекуле коричной кислоты в зависимости от условий.

№ п/п	Образец	Концентрация коричной кислоты	$\nu_{C=O}$ , $cm^{-1}$	$I_{0,3750}$ $cm^{-1}$ %
1	Коричная кислота в КВг	1:100	1684	
2	Коричная кислота в $CCl_4$	50 ммоль/л	1691, 1726	
3		1 ммоль/л	1728	
4	Коричная кислота + А-300	0.18 ммоль/г	1699	44,6
5		0.34 ммоль/г	1702	21,2
6		0.68 ммоль/г	1684, 1708,	13,4
7		1.02 ммоль/г	1684, 1708,	13,4
8	А-300			49,5

Остается нерешенным вопрос, предшествует ли диссоциация димеров кислоты процессу адсорбции. С позиций сольватации мы предполагаем, что взаимодействие димеров с поверхностью более предпочтительно. Результаты спектроскопических иссле-



дований не противоречат такому предположению. ИК-спектры подтверждают наличие димеров для адсорбированной коричной кислоты особенно при высокой степени заполнения, близких к монослою. С увеличением содержания коричной кислоты на поверхности растет интенсивность валентных колебаний ОН в области 2500 - 2800  $\text{см}^{-1}$ , которые являются характеристическими для димеров карбоновых кислот [23].

При сравнении ИК-спектров кислоты в растворе  $\text{CCl}_4$ , в таблетках КВг и на поверхности кремнезема (0,68 ммоль/г), установлено, что полоса  $\nu_{\text{C=O}} \approx 1710 - \text{см}^{-1}$ , соответствующая ассоциатам кислоты с поверхностью, занимает промежуточное положение относительно полос колебаний  $>\text{C=O}$  1728  $\text{см}^{-1}$  (раствор в  $\text{CCl}_4$ ) и 1684  $\text{см}^{-1}$  (в КВг), соответствующих мономерному и димерному состоянию молекулы кислоты. На основании полученных результатов можно предположить, что адсорбционные комплексы образуются без разрушения димеров кислоты. Поскольку для атома кислорода максимальное координационное число равно 4, то взаимодействие карбонильной и силанольной групп может осуществляться посредством бифуркатной водородной связи, если димер циклический (а) или трехцентровой связи, если димер линейный (б):



Таким образом, на примере коричной кислоты нами установлено, что сорбируемость протоактивных биомолекул на поверхности высокодисперсного кремнезема определяется полярностью растворителя и его электронодонорной способностью. Чем они выше, тем ниже сорбируемость карбоновой кислоты, поскольку ее взаимодействие с растворителем преобладает. Для сильно самоассоциированных карбоновых кислот (в жидкой, и даже в газовой фазах) адсорбционные комплексы образуются путем бифуркатных или линейных трехцентровых водородных связей, в которых в качестве доноров электронов выступают циклические или линейные димеры кислоты.

Влияние адсорбции на термостабильность лекарственных композитов изучено методом температурно-программированной десорбционной масс-спектрометрии (ТПД МС) [24], который позволяет идентифицировать превращения биологически активных молекул в конденсированном состоянии и иммобилизованных на поверхности неорганических сорбентов [25, 26]. ТПД МС исследования проводились на монополюсном масс-спектрометре МХ-7304А (Сумы, Украина) с ионизацией электронным ударом, переоборудованном для проведения термодесорбционных измерений. Методика проведения ТПД МС эксперимента и расчета параметров неизотермической кинетики приведены в работе [24-26]. Коричная кислота в конденсированном состоянии при нагревании в вакууме в отсутствие кислорода сублимируется при температуре выше 200  $^{\circ}\text{C}$ . При этом в масс-спектрах наблюдается молекулярный ион 148 а.е.м. и его фрагменты, образующиеся в источнике ионов масс-спектрометра, что совпадает с литературными данными [27]. В отличие от конденсированного состояния, для образцов кислоты, полученных методом равновесной адсорбции, на термодесорбционных кривых при 220-230  $^{\circ}\text{C}$  наблюдаются максимумы, соответствующие 104 и 44 а. е. м., то есть в этих условиях кислота разлагается с образованием фенилэтилена и диоксида углерода. Реакция начинается в водо-

родно-связанном комплексе и протекает через четырехчленное переходное состояние, согласно схеме (1).

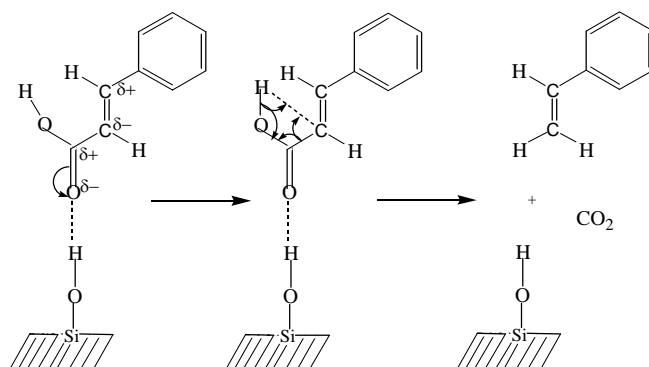


Схема 1

Водородная связь кислоты с силанольной группой поверхности приводит к такому перераспределению зарядов в реакционном узле, которое содействует стабилизации переходного состояния, снижению величин энергии и энтропии активации. Рассчитанные экспериментальные значения  $E^\ddagger=107,9\pm 3,3$  кДж·моль<sup>-1</sup>,  $k_0=2,85\pm 1,55\cdot 10^9$  сек<sup>-1</sup>,  $dS^\ddagger=-75,45\pm 4,6$  кал·К<sup>-1</sup>·моль<sup>-1</sup> (табл. 4, рис. 3) согласуются с предложенной схемой термодеструкции и литературными данными [28]. Таким образом, декарбокислирование поверхностных комплексов кислоты это – термическая реакция β-элиминирования с внутримолекулярным переносом атома водорода.

Термолиз значительно усложняется с ростом температуры. Так, при температуре выше 400 °С для всех исследованных образцов наблюдаются максимумы 130, 104, 102, 44, 28 а. е. м. (рис. 4). Их образование трудно объяснить только термолизом водородно-связанных комплексов. В литературе имеются указания [21] на возможность хемосорбции RCOOH на поверхности SiO<sub>2</sub>. Хемосорбция кислоты может происходить при повышенных температурах в ампуле масс-спектрометра в ходе термо-десорбционного эксперимента. Вероятно, хемосорбции предшествует образование адсорбционного комплекса за счет донорно-акцепторной координационной связи между n-электронами карбонильной группы и вакантными d-орбиталями атома кремния силоксановых групп с переходом атома кремния в пятикоординированное состояние. Предложенная схема (2) хемосорбции через циклическое шестичленное переходное состояние, обеспечивает сравнительно низкую энергию разрыва силоксановой связи.

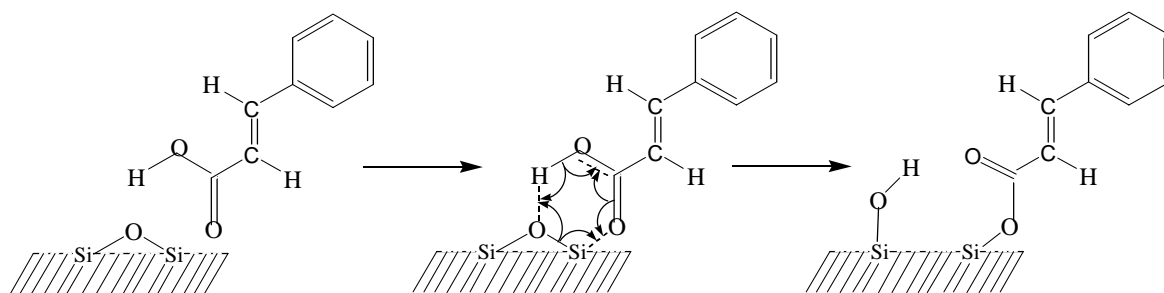
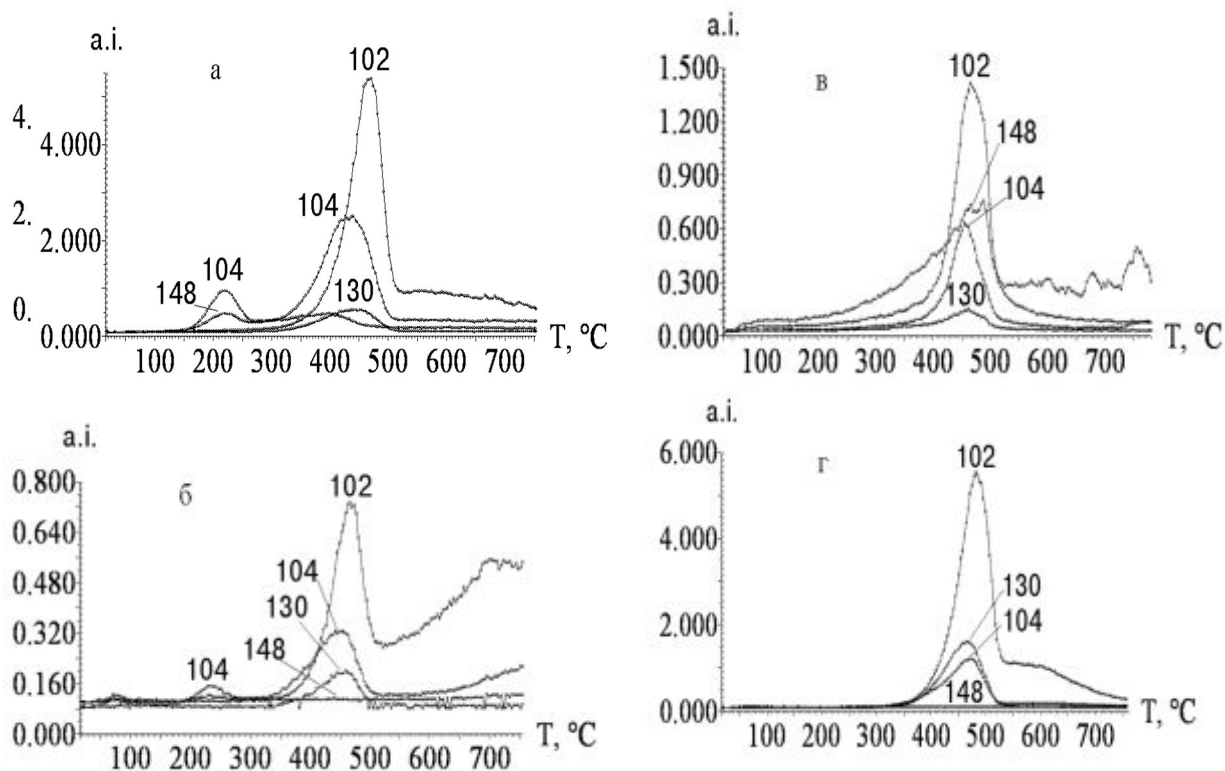


Схема 2

Термическая деструкция хемосорбированной кислоты происходит с образованием в молекулярной форме нескольких продуктов деструкции, а именно: фенилэтилена – 104 а. е. м., фенилвинилкетена – 130 а. е. м., фенилацетилена – 102 а. е. м. Образование фенилэтилена может протекать через шестичленное переходное состояние, сопровождается деструкцией связи Si-O-C и выделением диоксида углерода по схеме (3). Средние

величины кинетических и активационных параметров реакции образования фенилэтилена составляют:  $t_{\text{макс}}=452\pm 11^\circ\text{C}$ ;  $n=1$ ;  $E^\ddagger=154,6\pm 18,5$  кДж·моль<sup>-1</sup>;  $k_0=6,14\cdot 10^8$  с<sup>-1</sup>;  $dS^\ddagger=-83,4\pm 22,5$  кал·К<sup>-1</sup>·моль<sup>-1</sup> (табл.4, рис.3).



**Рис. 3.** Термодесорбционные кривые коричной кислоты, нанесенной на поверхность ВДК адсорбцией из гексана (а) и водно-этанольного раствора (б), импрегнированием этанольным раствором (в), механическим смешиванием сухих компонентов (г).

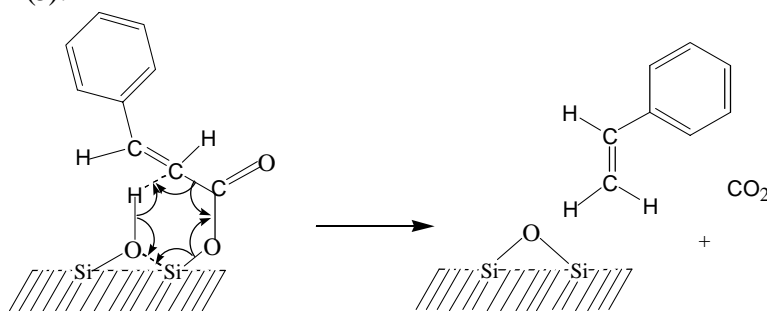


Схема 3

Реакция образования фенилвинилкетена протекает через четырехцентровое переходное состояние с разрывом связи С-О, образованием силанольной группы на поверхности (схема 4). Средние значения кинетических параметров такие:  $t_{\text{макс}}=458\pm 6,5^\circ\text{C}$ ;  $n=1$ ;  $E^\ddagger=155,8\pm 9,4$  кДж·моль<sup>-1</sup>;  $k_0=1,87\cdot 10^9$  с<sup>-1</sup>;  $dS^\ddagger=81,75\pm 10,38$  кал·К<sup>-1</sup>·моль<sup>-1</sup>.

Образование при термической деструкции хемосорбированной коричной кислоты фенилацетилена, вероятно, протекает как мономолекулярная реакция с внутримолекулярным переносом водорода через пятицентровое переходное состояние. При этом происходит образование силанольной группы на поверхности кремнезема, выделение в моле-

кулярной форме фенилацетилена (102 а. е. м.) и монооксида углерода (28 а. е. м.) по схеме (5).

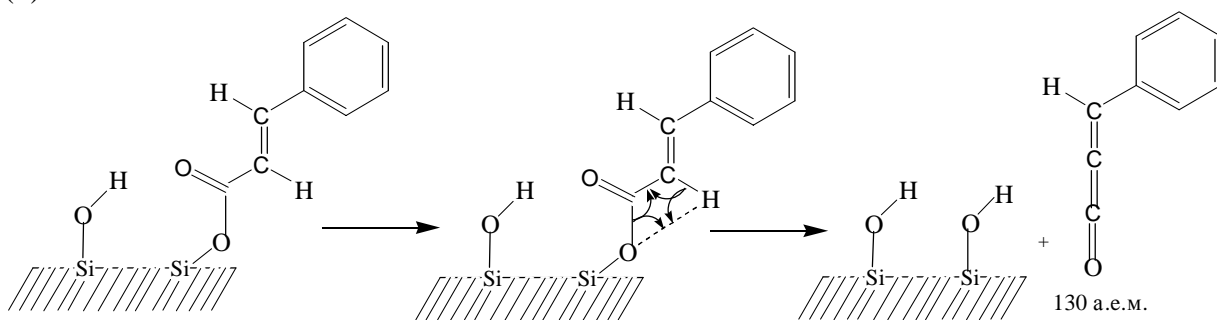


Схема 4

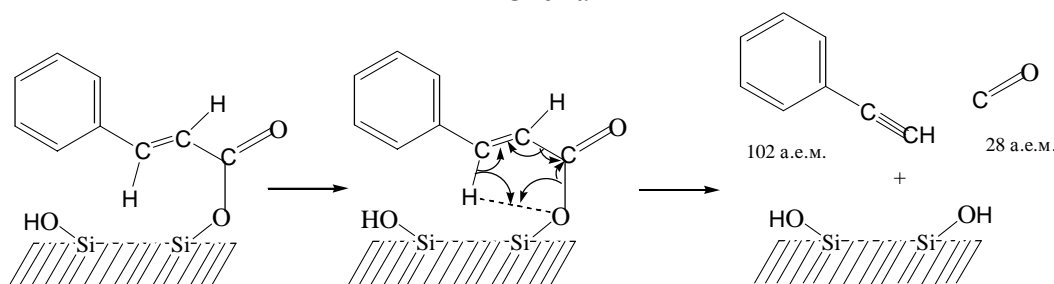


Схема 5

Для образца коричной кислоты, полученного методом импрегнирования (рис. 3, в), и для механической смеси (рис. 3, з), не наблюдается реакция декарбосилирования в результате разложения адсорбционного комплекса. Логическим объяснением этого факта может быть то, что декарбосилирование протекает только для мономеров (схема 1).

Для димеров реакция декарбосилирования затрудненная в связи с тем, что атом водорода, который в реакции декарбосилирования должен переноситься с карбоксильной группы на  $\beta$ -атом углерода, принимает участие в образовании водородной связи с другой молекулой кислоты. При приготовлении механической смеси использовалась твердая коричная кислота, а известно, что в твердом состоянии кислоты находятся исключительно в виде ассоциатов. В процессе приготовления импрегнированного образца концентрация кислоты в растворе была  $C=3 \cdot 10^{-2}$  моль/л. При такой концентрации молекулы кислоты находятся преимущественно в димерной форме, вследствие чего на поверхности кремнезема коричная кислота находится в виде ассоциатов, что подтверждается наличием в ИК-спектрах полос в области  $2500-2800 \text{ см}^{-1}$  [20]. Поэтому при термоллизе импрегнированного образца не наблюдается разложения адсорбционного комплекса, а при температуре выше  $200 \text{ }^\circ\text{C}$  происходит десорбция кислоты в молекулярной форме (сублимация). В отличие от импрегнированного образца, при термоллизе механической смеси не наблюдается сублимации коричной кислоты. Это указывает на то, что все количество кислоты, содержащейся в образце, количественно хемосорбировалось на поверхности кремнезема. Отсутствие молекулярного иона в масс-спектрах позволяет предположить, что хемосорбция кислоты происходит при температуре до  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ .

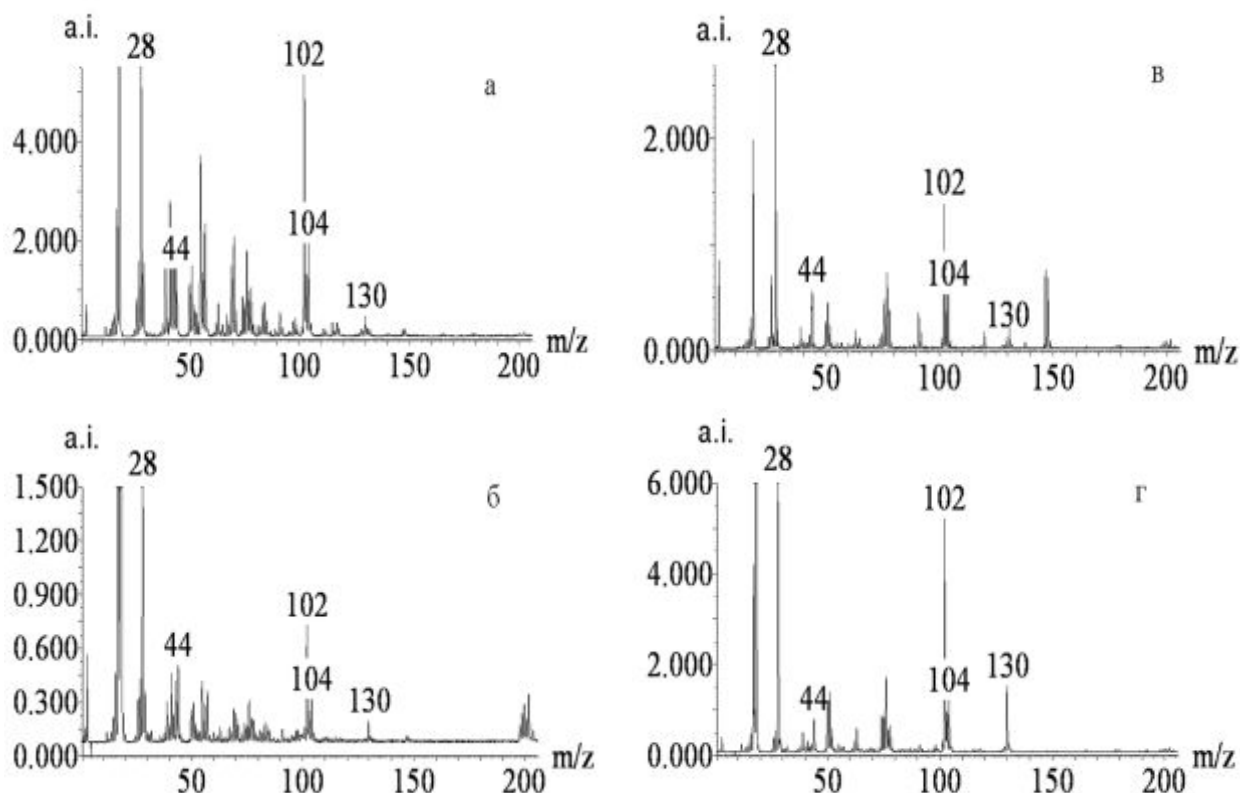
Таким образом, на примере коричной кислоты нами установлено, что декарбосилирование поверхностных комплексов кислоты - это термическая реакция  $\beta$ -элиминирования с внутримолекулярным переносом атома водорода. Рассчитаны кинетические параметры реакции декарбосилирования в результате разложения адсорбционного комплекса. Предложена схема хемосорбции коричной кислоты через циклическое шестичленное переходное состояние и механизмы образования фенилэтилена, фенилацетилена, фенилвинилкетена, диоксида и монооксида углерода на поверхности кремнезема в

результате деструкции хемосорбированной кислоты выше 400 °С. Рассчитаны кинетические параметры химических реакций на поверхности кремнезема.

**Таблица 4.** Кинетические параметры реакций коричной кислоты на поверхности кремнезема

Метод приготовления образца	Процесс или реакция на поверхности кремнезема	Схема реакции	$t_{\text{макс}}$ С °	А.е.м.	n порядок реакции	$E^{\ddagger}$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$k_0$ с <sup>-1</sup>	$dS^{\ddagger}$ кал·К <sup>-1</sup> ·моль <sup>-1</sup>	R <sup>2</sup>
Конденсированное состояние	сублимация		>200						
Механическая смесь 10 мкмоль/г	деструкция хемосорбированной коричной кислоты	4	465	130	1	161,8	$1,55 \times 10^9$	-76,47	0,983
		3	471	104	1	160,6	$1,22 \times 10^9$	-78,50	0,983
		5	483	102	1	188,5	$5,60 \times 10^{10}$	-46,85	0,988
		5	485	28	1	181,2	$2,35 \times 10^{10}$	-54,08	0,984
Импрегнирование из этилового спирта а=0,6 ммоль/г	Десорбция в молекулярной форме деструкция хемосорбированной коричной кислоты		>200						
		4	463	130	1	168,6	$5,45 \times 10^9$	-66,00	0,978
		3	455	104	1	185,5	$7,62 \times 10^{10}$	43,99	0,989
		5	466	102	1	202,4	$7,23 \times 10^{11}$	-25,41	0,972
Равновесная адсорбция из гексана а=71,9 мкмоль/г	Десорбция в молекулярной форме		>200						
	декарбонирование адсорбционных комплексов	1	221	104	1	104,6	$6,75 \times 10^8$	-80,05	0,963
		1	217	44	1	93,6	$9,82 \times 10^7$	-102,9	0,956
	деструкция хемосорбированной коричной кислоты	4	445	130	1	147,7	$3,31 \times 10^8$	-89,06	0,963
		3	441	104	1	127,5	$1,12 \times 10^7$	-	0,979
								117,16	
		5	471	102	1	197,8	$5,09 \times 10^{11}$	-28,40	0,989
5		465	28	1	162,6	$2,36 \times 10^9$	-72,96	0,974	
3	427	44	1	130,4	$2,02 \times 10^7$	-112,1	0,969		
Равновесная адсорбция из водно-этанольного раствора а=3,8 мкмоль/г	декарбонирование адсорбционных комплексов	1	232	104	1	111,2	$2,02 \times 10^9$	-70,85	0,980
	деструкция хемосорбированной коричной кислоты	4	459	130	1	145,2	$1,52 \times 10^8$	-95,68	0,953
		3	441	104	1	144,8	$1,74 \times 10^8$	-94,38	0,985
	5	466	102	1	188,5	$9,15 \times 10^{10}$	-42,59	0,989	

Метод импрегнирования с последующим испарением растворителя можно рекомендовать для изготовления фармацевтических препаратов на основе биологически активных карбоновых кислот, поскольку концентрация действующего вещества в таких образцах будет значительно выше по сравнению с образцами, полученными методом равновесной адсорбции. Кроме того, такие образцы будут стабильнее адсорбированных образцов, так как для них не наблюдаются процессы декарбоксилирования при температурах около 200 °С.



**Рис. 4.** Масс-спектры термического разложения коричной кислоты, нанесенной на поверхность ВДК адсорбцией из гексана (*а*) и водно-этанольного раствора (*б*), импрегнированием этанольным раствором (*в*), механическим смешиванием сухих компонентов (*г*).

## Выводы

При сравнении адсорбционного поведения представителей разных классов полифенольных соединений (коричной, феруловой и кофейной кислот, ализарина и кверцетина) нами установлены следующие закономерности.

Интервалы рН сорбции коррелируют с величинами  $pK_{COOH}$ ,  $pK_{OH1}$  и  $pK_{SiOH}$ . Производные коричной кислоты сорбируются в более широком диапазоне рН, который равен сумме интервалов, определенных присутствием  $COOH$  и  $OH$ -групп.

Величины максимальной адсорбции из водных растворов всех соединений приблизительно одинаковые и составляют ~2 мкмоль/г.

Изотерма адсорбции коричной кислоты относится к L-типу, а ее гидрокси-производных и полифенолов – к S-типу, что свидетельствует об ассоциации молекул при сорбции.

Изменения в электронных спектрах отражения полифенолов в результате адсорбции ( $\lambda_{\text{ads}}^{\text{max}}=f(a)$ ) подтверждают последовательное образование двух типов адсорбционных комплексов, которые отличаются по прочности связывания с поверхностью.

Ступенчатая адсорбция по двум механизмам (координационное взаимодействие и образование водородных связей) является общей особенностью полифенолов.

## Литература

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. - Киев: Наук. думка, 2003. - 416 с.
2. Куришук К.В., Пентюк О.О., Погорелый В.К. Энтеросорбент Силікс. Властивості та клінічне застосування. - Київ: Наук. думка, 2003. - 20 с.
3. Чуйко А.А., Трахтенберг И.М., Погорелый В.К. Медицинские сорбенты – проблема научная и прикладная // Вестник фармакологии и фармацевции – 2003. - № 12. - С.16-20.
4. Adsorption of bioactive molecules of medicinal plants / V.K. Pogorelyi, V.N. Barvinchenko, N.A. Lipkovskaja, V.V. Turov, and A.A. Chuiko // Chemistry, Physics and Technology of Surfaces. - 2001. – Iss. 4-6. - P.301-309.
5. Дослідження фізико-хімічних та клінічних властивостей лікарських композитів родини ФІТОСИЛ / О.О. Чуйко, В.К. Погорелый, В.М. Барвінченко, Н.О. Липковська, Н.І. Ковтюхова, В.В. Туров // Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту. - 1999. - № 1. - С.253-256.
6. Пат. 50289 А України. МКВ<sup>7</sup> А61К9/22. Спосіб одержання твердої лікарської форми з регульованим вивільненням активної речовини / О.О. Чуйко, В.М. Барвінченко, В.К. Погорелый. - № 2001128631; Заявл. 14.12.2001; Опубл.15.10.2002. Бюл. № 10.
7. Физико-химическое и клиническое обоснование эффективности лекарственных препаратов семейства фитосил / А.А.Чуйко, В.К.Погорелый, В.Н. Барвинченко, Н.А. Липковская, Н.И. Ковтюхова, В.В Туров // Химия, физика и технология поверхности. – 1999. - Вып. 3. - С.3-9.
8. Липковская Н.А., Погорелый В.К., Чуйко А.А. Сорбция природных фенольных соединений на дисперсных кремнеземах // Хим.-фармац. журнал. - 1997. - Т. 31, № 7. - С.44-47.
9. Ковтюхова Н.И., Погорелый В.К. Адсорбция природных антрахинонов из растворов на поверхности кремнезема // Укр. хим. журнал. - 1997. – Т. 63, № 1-2. - С.20-24.
10. The adsorption of 1,2- dihydroxyanthraquinone on silica surface / О.А. Zaporozhets, N.A. Lipkovskaja, L.S. Ivanko, V.V. Sukhan, V.K. Pogorelyi // Functional Materials. - 2000. - N 6. - P.2-5.
11. Interactions of Quercetin with Highly Dispersed Silica in Aqueous Suspensions / О.А. Kazakova, V.M. Gun'ko, N.A. Lipkovskaja, E.F. Voronin, V.K. Pogorelyi // Colloid. J. - 2002. - V. 64, N 4. - P.412-418.
12. Foti M., Piattelli M., Baratta M. T., Ruberto G. Flavonoids, Coumarins, and Cinnamic Acids as Antioxidants in a Micellar System. Structure-Activity Relationship // J. Agric. Food Chem. – 1996. - V. 44, N 2. - P.497-501.
13. Natella F., Nardini M., Di Felice M., Scaccini C. Benzoic and Cinnamic Acid Derivatives as Antioxidants: Structure-Activity Relation // J. Agric. Food Chem. – 1999. - V. 47, N 4 – P.1453-1459.
14. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Харьков: ООО "РИРЕГ", 1996. - 784 с.
15. Грагеров И.П., Погорелый В.К., Франчук И.Ф. Водородная связь и быстрый протонный обмен. - Киев: Наук. думка, 1978. - 216 с.
16. Айлер Р.К. Химия кремнезема, - М.: Мир, 1982. - 1127 с.

17. Взаимодействие кверцетина с высокодисперсным кремнеземом в водных суспензиях / О.А. Казакова, В.М. Гунько, Н.А. Липковская, Е.Ф. Воронин, В.К. В.К. Погорельый // Коллоид. журн. – 2002 - Т. 64, № 4. - С.461-467.
18. Запорожець О.А., Иванько Л.С., Марченко И.В., Сухан В.В. Определение циркония иммобилизованным на силикагеле морином // Журн. аналит. химии. - 2000. - Т.55, № 4. - С.1-5.
19. Giles C.H., MacEwan T.H., Nakhwa S.N., Smith D. Studies in Adsorption Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids // J. Chem. Soc. – 1960. - V. 10. - P.3973-3993.
20. Погорельый В.К., Барвинченко В.Н., Пахлов Е.М., Смирнова О.В. Влияние природы растворителя на адсорбционное взаимодействие коричной кислоты с диоксидом кремния // Коллоид. журн. - 2005. - Т. 67, № 2. - С.1-5.
21. Киселев А.В., Лыгин В.И. Инфракрасные спектры поверхностных соединений. - М.: Наука, 1972. - 459 с.
22. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. - Л.: Химия, 1977. - 359 с.
23. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. - М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1963. - 236 с.
24. Kulik T.V., Galagan N.P., Pogoreliy V.K., Pokrovskiy V.A. TPD MS studies of several polyketides in solid state and adsorbed on silica surface // Adv. Mass Spectrometry, Proc. 15th Int. Mass Spectr. Conf. / Emilio Gelpi E., Ed. - Wiley, Chichester. - 2001. - V. 15. - P.491-492.
25. Pokrovskiy V.A., Galagan N.P., Kulik T.V. Non-isothermal decomposition of biomolecules studied by means of temperature-programmed desorption mass spectrometry // Chemistry, Physics and Technology of Surfaces. - 2001. - Issues 4-6. - P. 332-347.
26. Kulik T.V., Galagan N.P., Khrapak V.V., Pokrovskiy V.A. Studies of adsorbed phenothiazine antidotes by temperature-programmed desorption mass spectrometric analysis // Chemistry, physics and technology of surfaces 2002. - Issues 7. - P.46-57.
27. Каталог сокращенных масс-спектров / Под ред. А.М. Колчина. - Новосибирск: Наука, 1981. - 187 с.
28. Moelwyn-Hughes E.A. The chemical statics and kinetics of solutions. - London and New York: Academic Press, 1971. - 472 p.