

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТИОННЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С СОПОЛИМЕРАМИ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА

Т.Г. Тюрина, Н.О. Шевчук, Т.В. Крюк, Т.И. Завязкина

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии
им. Л. М. Литвиненко», г. Донецк

Изучена агрегация красителей метиленового голубого, кристаллического фиолетового, малахитового зеленого в водных и водно-спиртовых растворах и их взаимодействие с сополимером малеинового ангидрида и винилацетата. Найдены константы димеризации красителей, показано, что максимальное связывание их сополимером протекает в водных растворах, добавки этанола существенно ослабляют его. Соотношение «звено МА : краситель» при наибольшем изменении окраски раствора близко к 1:1. Сополимер влияет на процесс димеризации красителей, а также при связывании катиона красителя изменяет характер его поглощения.

Ключевые слова: катионные (основные) красители, сополимеры малеинового ангидрида, метахромазия.

Изучение взаимодействия лекарственных средств с различными физиологически активными полимерами имеет важное значение при разработках эффективных терапевтических агентов для лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических. В последние десятилетия в качестве носителей противоопухолевых лекарств предлагаются различные типы полимерных систем. Одними из них являются сополимеры малеинового ангидрида (МА) [1], которые благодаря наличию большого количества карбоксильных групп способны активно взаимодействовать с лекарственными препаратами, содержащими катионные группы.

Исследование процессов взаимодействия между большими органическими катионами и звеньями МА в сополимерах целесообразно проводить с применением основных ароматических красителей, которые используют в качестве меток при изучении структурных изменений макромолекул биополимеров [2]. Ранее для смесей катионов красителей с полимерами анионного характера было обнаружено явление метахромазии [3 – 5], т. е. изменение спектра поглощения красителя, вызванное его взаимодействием с полианионами различной природы. Выявлено также влияние на агрегацию красителей, в частности, кристаллического фиолетового, неионогенных полимеров [6], однако данные по сополимерам МА отсутствуют.

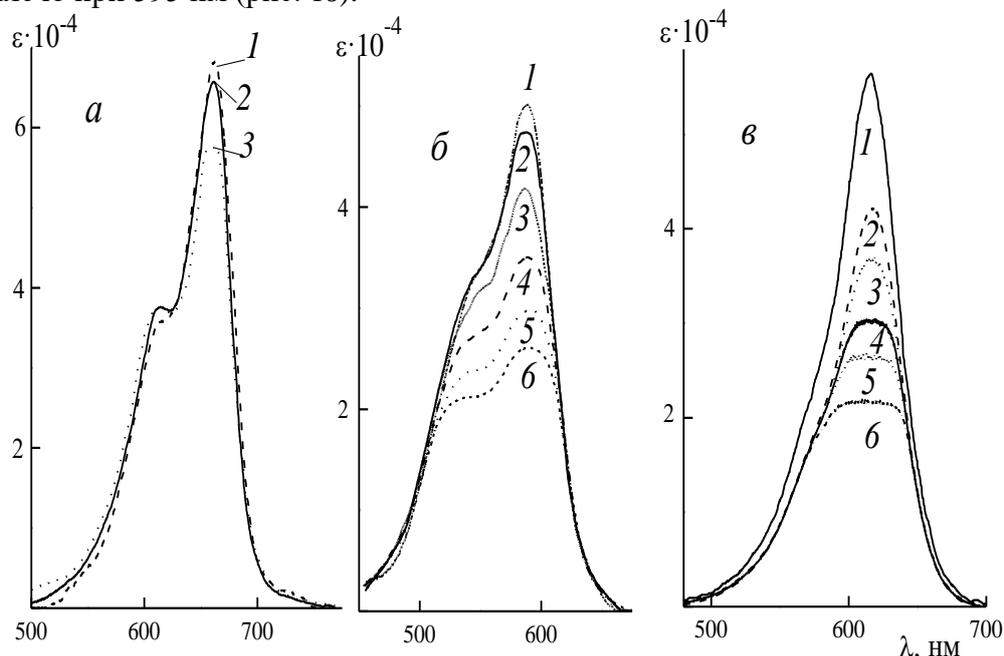
Целью данной работы было исследование влияние сополимера МА с винилацетатом (ВА) на состояние ароматических красителей метиленового голубого (МГ), кристаллического фиолетового (КФ) и малахитового зеленого (МЗ) в водных и водно-спиртовых растворах. В этих средах звенья МА гидролизуются до кислотных, поэтому было проведено сравнение воздействия на красители также янтарной кислоты (ЯК) как низкомолекулярного аналога звена сополимера, чтобы разделить эффект «кислотной» и «полимерной» составляющих. Используемые в работе красители относятся к группам тиазиновых (МГ) и трифенилметановых (КФ, МЗ) и обладают широким спектром лечебного воздействия, в том числе и в отношении онкологических заболеваний [7 – 9].

Сополимер МА-ВА синтезировали и выделяли, как описано в работе [10]. Красители использовали без дополнительной очистки. Электронные спектры растворов исследуемых красителей и их смесей с сополимером регистрировали при 298 К с помощью спектрофотометров “Specord UV-VIS” и UV-1801S (A&E Lab, China) в области 300-750 нм, применяя кварцевые кюветы с толщиной слоя 5 или 10 мм. В качестве растворителей использовали бидистиллированную воду и водно-этанольные смеси, в которых соотношение вода : спирт составляло 25 : 75, 50 : 50, 75 : 25 % об. Для изучения взаимодействия красителя с сополимером готовили их концентрированные растворы; смешивали последовательно необходимые объемы раствора красителя, растворителя и раствора сополимера. Обработку спектров с целью разделения накладывающихся полос проводили в рамках пакета программ «Origin 8.1».

На первом этапе изучения процесса взаимодействия сополимеров с модельными катионными соединениями было проведено исследование состояния индивидуальных красителей в водном растворе, чтобы учесть влияние условий исследования на процесс их агрегации (димеризации) за счет взаимодействия π -электронов между соседними молекулами красителя. В присутствии полианионов МА-ВА можно было ожидать усиления агрегации вследствие их взаимодействия, т. е. эффекта метахромазии, который проявляется как повышение максимума поглощения красителя в области более коротких длин волн (гиперхромный эффект), понижение поглощательной способности в длинноволновой области (гипохромный эффект) и увеличение отношения оптической плотности димера к оптической плотности мономера [5].

В нейтральном водном растворе спектры поглощения красителей в видимой области имеют два максимума – основной пик с центром ~ 663 нм (МГ), 590–599 нм (КФ) и менее интенсивную полосу (в виде плеча) с центром ~ 618 и 538-550 нм для МГ и КФ соответственно (рис. 1а, б). В спектрах поглощения МЗ, имеющего подобное КФ

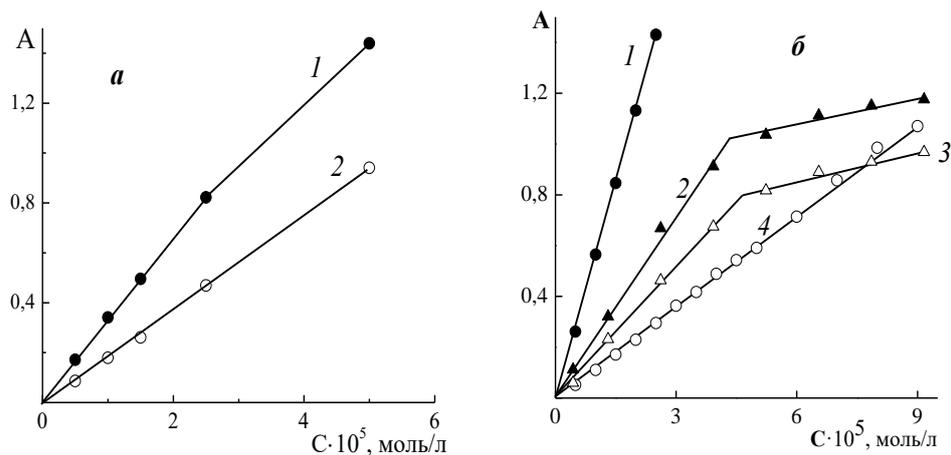
строение, но без донорного заместителя в одном из фенильных колец, наблюдается разделение поглощения на две полосы: 614 и 425,5 нм, однако полоса при 614 нм является несимметричной и также имеет плечо при 595 нм (рис. 1в).



Р и с. 1. Электронные спектры поглощения водных растворов МГ (а), КФ (б) и МЗ (в). [МГ] · 10⁵, моль/л: 1,0 (1); 2,0 (2); 5,0 (3). [КФ] · 10⁵, моль/л: 1,31 (1); 3,93 (2); 5,24 (3); 6,54 (4); 7,85 (5); 9,2 (6). [МЗ] · 10⁵, моль/л: 1,5 (1); 6 (2); 8 (3); 10 (4); 12 (5); 14 (6).

Зависимость оптической плотности (А) исследуемых нами красителей от их концентрации (С) в водных растворах подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в концентрационном интервале 1·10⁻⁶ – 5·10⁻⁵ моль/л (рис. 2). Данные по коэффициентам поглощения представлены в табл. 1. При более высоких концентрациях для МГ по полосе ~663 нм, МЗ по полосе 614 нм и КФ по обеим полосам наблюдается перелом зависимостей «А – С» с уменьшением наклона, то есть величины ε.

Такое изменение может быть вызвано различными причинами, в том числе образованием димерных агрегатов молекул красителей. Наличие или отсутствие изменений величины ε с увеличением концентрации красителя также хорошо демонстрируют рис. 1а-в. Так, видно, что для пика ~618 нм отмечается незначительное увеличение экстинкции (рис. 1а), причем спектры имеют общую (изобестическую) точку при длине волны 620-626 нм.

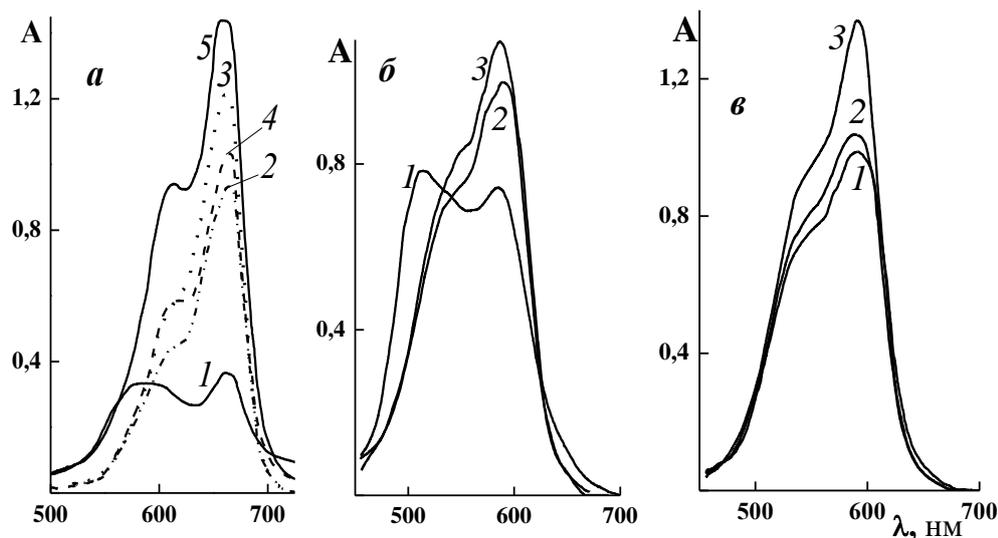


Р и с. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации МГ (а), КФ (б) и МЗ (б) в водном растворе. Изменение поглощения растворов красителей по полосе 663 (1а), 618 (2а), 614 (1б), 595 (2б), 545 (3б), 425 нм (4б); $l = 5$ мм (а, 2б, 3б); 10 мм (1б, 4б).

Т а б л и ц а 1
Молярные коэффициенты поглощения (ϵ) растворов красителей в воде и водно-спиртовых смесях

Краситель	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$\epsilon \cdot 10^{-4}$, моль $^{-1}$ л см $^{-1}$			
		водный раствор	Вода : этанол (об/об)		
			75 : 25	50 : 50	25 : 75
МГ	618	3,74±0,04	2,38±0,01	2,61±0,06	2,35±0,01
	663	6,61±0,06	5,28±0,11	5,65±0,13	5,99±0,16
КФ	538-550	3,5±0,1	4,9±0,1	–	–
	590-599	4,8±0,2	6,5±0,3	–	–
МЗ	425,5	1,20±0,01	–	–	–
	614	5,81±0,04	–	–	–

Для выявления эффектов сольватации в работе было проверено влияние добавок этанола на количественные характеристики поглощения изучаемых красителей. Переход от воды к смесям вода-этанол приводит к различному изменению общего вида спектров поглощения красителей МГ и КФ. Так, при наличии этанола в растворах МГ наблюдается небольшое гипсохромное смещение полосы поглощения 663 нм на 3-6 нм, с уменьшением коэффициента экстинкции по сравнению с раствором МГ в воде. Это показывают данные табл.1, а также наглядно демонстрирует рис. 3а.



Р и с. 3. Электронные спектры поглощения МГ и КФ в воде – *a* (1, 4, 5), *б*; смеси вода:этанол 75:25% об. – *a* (2, 3), *в* с добавками $4,82 \cdot 10^{-5}$ осново-моль/л сополимера – 1*a*, 2*a*, 1*б*, 1*в*; $4,82 \cdot 10^{-5}$ моль/л ЯК – 4*a*, 2*б*, 2*в*; без добавок – 3*a*, 5*a*, 3*б*, 3*в*. Концентрация красителей, моль/л: МГ – $5,0 \cdot 10^{-5}$ (*a*); КФ – $5,235 \cdot 10^{-5}$ (*б*, *в*).

Отметим, что количество спирта в смеси в пределах 25-50 % об. относительно мало влияет на величину ϵ , которая несколько возрастает при наличии в смеси 75 % этанола. Такие результаты позволяют предположить, что введение относительно небольшого количества этанола в раствор МГ приводит к изменению в строении сольватной оболочки, и дальнейшее увеличение доли спирта в смеси уже мало влияет на состояние молекулы МГ.

В растворах КФ отмечен противоположный эффект: положение длинноволновой полосы практически не изменяется, интенсивность обеих полос увеличивается более, чем на 30 %, что видно из сравнения рис. 3*б*, 3*в* и табл.1. На первый взгляд, это не вполне согласуется с отнесением полосы 590 нм к поглощению несольватированных молекул КФ [11].

При введении в растворы красителей анионных добавок – ЯК и сополимера МА–ВА спектры их поглощения в воде изменяются довольно незначительно в первом случае и весьма существенно – во втором (рис. 3). Так, в присутствии добавки ЯК наблюдается снижение поглощения водного раствора МГ в $\sim 1,5$ раза с сохранением контура спектра, при введении сополимера поглощение снижается в ~ 4 раза, причем происходит выделение коротковолнового плеча в отдельную полосу со смещением $\lambda_{\text{макс}}$ до 593 нм. Введение 25% об. этанола приводит к значительному снижению влияния добавок, что выражается

в некотором уменьшении интенсивности поглощения без изменения контура спектра, характерного для водного раствора. Введение добавок неионогенных полимеров – ПВС или ПВП без дополнительного изменения рН среды практически не изменяет общий вид спектра и величину поглощения. Полученные результаты позволяют полагать, что при введении кислотных добавок в водных растворах МГ протекает взаимодействие этого красителя с карбоксильными группами добавки, причем в присутствии сополимера возможно упорядоченное расположение молекул красителя.

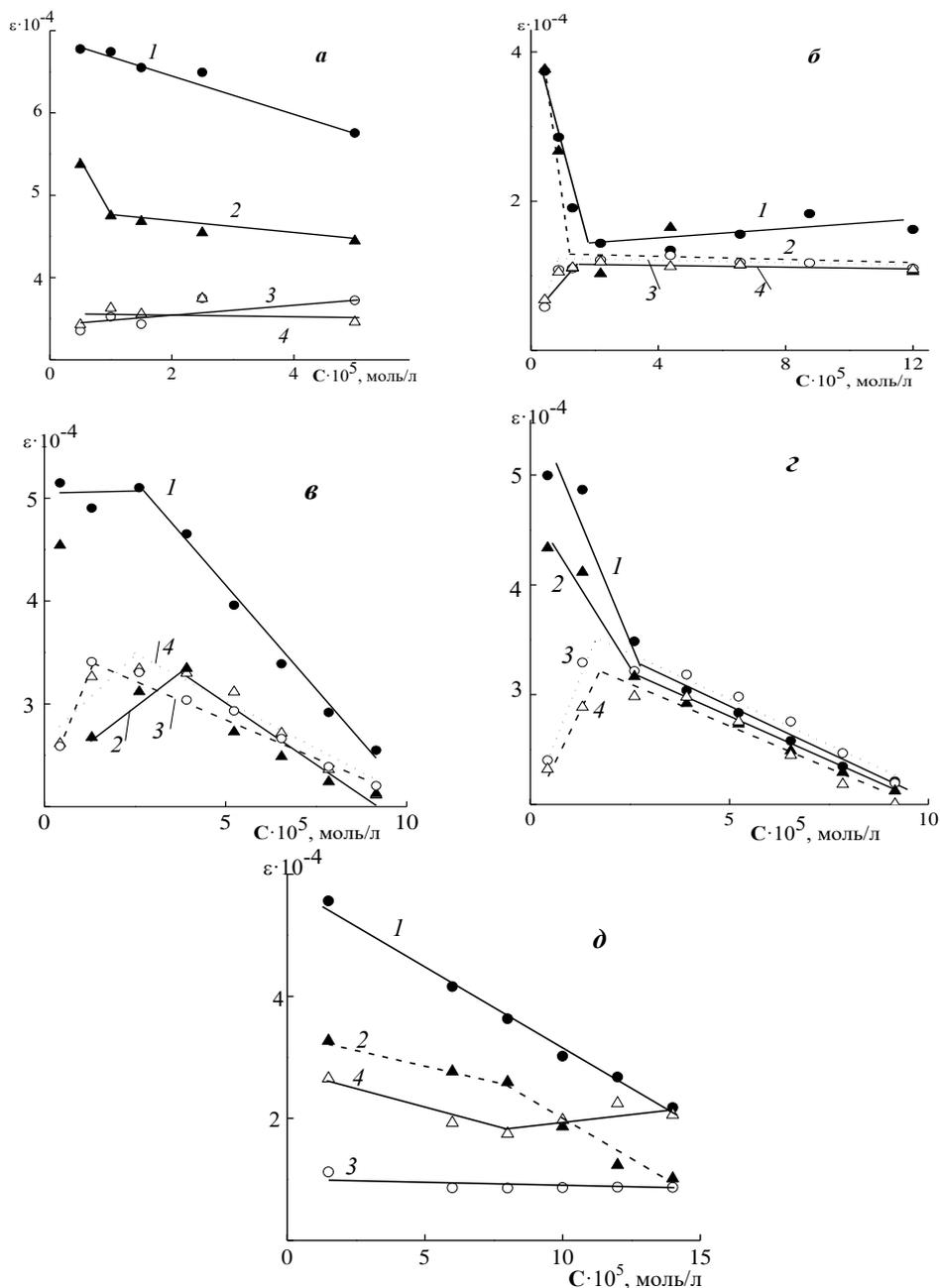
Представлялось, что бóльшую ясность в интерпретацию полученных результатов может внести разделение контура спектра на два пика программе Origin и сопоставление параметров высоты выделенных пиков, которые характеризуют поглощение по разделенным полосам. Результаты такой обработки приведены на рис. 4. Оказалось, что ход изменения концентрационных зависимостей и экстинкции, и расчетной высоты пика во многом совпадают. Так, для МГ по полосе ~ 660 нм эти зависимости имеют нелинейный характер в присутствии добавок сополимера, что говорит об изменении состояния молекул МГ (рис. 4б). На это же указывает и смещение центра коротковолнового пика от 613 до 590-604 нм, что обычно связывают с агрегацией [3].

Для водных растворов КФ экстинкция полосы ~ 590 нм начинает снижаться с ростом концентрации выше $3 \cdot 10^{-5}$ моль/л как в отсутствие добавок, так и в присутствии сополимера (рис. 4в, 4г), а для пика 540 нм экстинкция несколько возрастает при КФ $< 3 \cdot 10^{-5}$ моль/л, после чего происходит ее уменьшение от 32000 до 22000. Положение центра длинноволнового пика КФ мало изменяется с ростом концентрации (586-584 нм), а для коротковолнового пика в присутствии сополимера наблюдается смещение $\lambda_{\text{макс}}$ от ~532 до 513 нм при снижении концентрации КФ до $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л, после чего положение полосы практически не изменяется.

Полученные результаты в целом свидетельствуют о возможности агрегации молекул красителей, в связи с чем проводили расчет констант их димеризации, в том числе в присутствии добавок ЯК и сополимера, по способу, предложенному в работе [12] для димеризации МГ в присутствии солей. Согласно дальнейшей разработке этого подхода [6], результаты обрабатывали в координатах уравнения

$$\frac{I}{\sqrt{\Delta A}} = -\beta + \frac{C_0}{\Delta A} \operatorname{tg} \alpha,$$

$$\text{где } \beta = \sqrt{2K_d} / \sqrt{\varepsilon_M - \frac{\varepsilon_D}{2}}, \operatorname{tg} \alpha = \sqrt{2K_d \cdot (\varepsilon_M - \frac{\varepsilon_D}{2})},$$



Р и с. 4. Изменение экстинкции (1●, 3○) и высоты пика (2▲, 4Δ) в водных растворах красителей МГ (а, б), – КФ (в, г) и МЗ (д) без добавок (а, в, д) и в присутствии сополимера МА–ВА (б, г) для длинноволновой полосы (1●, 2▲) и коротковолнового плеча (3○, 4Δ).

C_0 – концентрация красителя, моль/л, ΔA – отклонение адсорбции от величины поглощения, которая соответствует выполнению закона

Бугера–Ламберта–Бера, ϵ_M , ϵ_D – коэффициенты поглощения мономерной и димерной форм красителя соответственно.

K_d определяли, используя полученные коэффициенты линейной зависимости $1/\sqrt{\Delta A}$ от $C_0/\Delta A$: $K_d = 0,5 \beta \operatorname{tg} \alpha$. Полученные данные представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

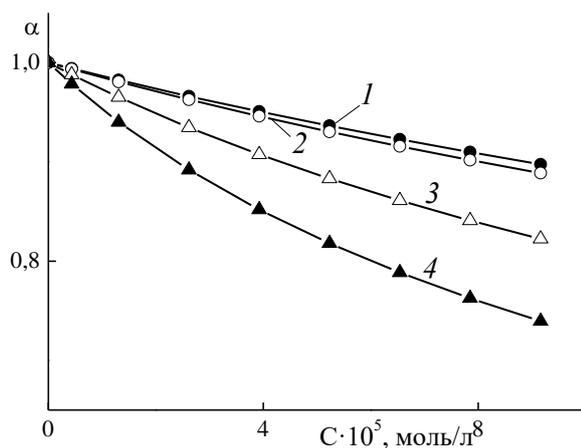
Величины констант димеризации ($K_d \cdot 10^{-3}$) для красителей в водных и водно-спиртовых растворах

Краситель КФ				
Растворитель	вода		Вода:этанол 75:25 % об.	
Добавка	λ 595 нм	λ 550 нм	λ 595 нм	λ 550 нм
–	1,43	1,53	2,60	2,44
ЯК	1,46	1,46	1,38	1,29
МА–ВА	1,53	1,56	1,39	1,55
Краситель МГ				
Растворитель	Вода:этанол 75:25 % об.		Вода:этанол 50:50 % об.	
Добавка	λ 660 нм	λ 618 нм	λ 660 нм	λ 618 нм
–	2,39	–	2,69 ¹⁾	–
ЯК	1,49	–	1,82	–
МА–ВА	1,13	–	1,59	–

¹⁾ по двум точкам

Из найденных величин K_d (табл. 2) видно, что уменьшение полярности среды приводит к заметной агрегации молекул трифенилметанового красителя и, следовательно, изменению доли мономерной формы молекул α (рис. 5). Как показано на примере КФ, и в водном, и в водно-спиртовых растворах происходит взаимодействие красителя с кислотными добавками, при этом величина константы димеризации, рассчитанная по изменению поглощения обеих полос, практически одинакова. Это означает, что низковолновую полосу нельзя рассматривать как относящуюся к поглощению преимущественно димеров [2-4], но мономерная и димерная формы вносят практически равный вклад в оптическую плотность обеих полос.

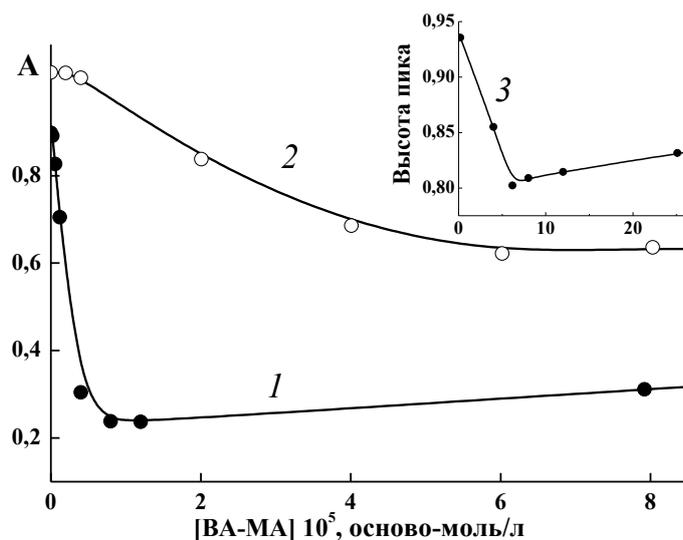
Для тиазинового красителя МГ константы димеризации были рассчитаны только для водно-спиртовых растворов. Значения K_d , как видно из табл. 1, близки к величине, найденной для КФ, и мало отличаются между собой при увеличении количества спирта в смеси.



Р и с. 5. Зависимость содержания доли мономерной формы КФ от концентрации красителя в водных (2, 3) и водно-этанольных (75:25% об.) (1, 4) растворах без добавок (3, 4) и в присутствии сополимера МА-ВА (1, 2); $\lambda_{\text{макс}} = 595$ нм.

При добавлении ЯК и сополимера для МГ, как и для КФ, отмечается уменьшение K_d , несколько большее в присутствии сополимера. Из полученных результатов следует, что введение добавки сополимера МА не способствует усилению агрегации молекул красителей, а напротив, ослабляет этот процесс. Уменьшение поглощения в присутствии этой добавки, вероятнее всего, связано с изменением распределения электронной плотности при связывании катионного центра с полианионом, приводящим к новым характеристикам хромофорной системы, в том числе четкому разделению двух полос поглощения.

Исследование связывания сополимера МА-ВА с красителями проводили также в условиях постоянной концентрации красителя и увеличении концентрации сополимера. Полученные результаты представлены на рис. 6. Взаимодействие МГ-сополимер проявляется уже при введении малого количества сополимера, составляющего $(1 \div 4) \cdot 10^{-6}$ осново-моль/л, что проявляется в снижении поглощения по полосе ~ 660 нм в $1,3 \div 3$ раза. При концентрации сополимера в растворе $(0,8 \div 1,2) \cdot 10^{-5}$ осново-моль/л достигается наибольшее снижение А, почти в 4 раза (рис. 6, кривая 1). Отсюда можно сделать вывод, что максимальное взаимодействие МГ с сополимером достигается при содержании сополимера в растворе при соотношении «звено МА : краситель» 1:5 – 1:4, что не вполне понятно и не соответствует представлениям о связывании молекулы красителя одной карбоксильной группой.



Р и с. 6. Влияние содержания сополимера МА–ВА на поглощение водных растворов МГ и КФ. Зависимость расчетной высоты пика для МГ представлена отдельным фрагментом. Концентрация красителей, моль/л: МГ – $5,0 \cdot 10^{-5}$ (1); КФ – $5,235 \cdot 10^{-5}$ (2, 3). Длина волны $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 667-661 (1) или 595-565 нм (2, 3).

Обнаруженный факт является следствием искажения истинной величины поглощения по данной полосе из-за наложения на нее второй, коротковолновой полосы. После разделения полос в программе Origin была получена концентрационная зависимость высоты пика (рис. 6, кривая 3), для которой минимум, характеризующий наиболее сильное взаимодействие красителя с сополимером, соответствует концентрации сополимера $\sim 6 \cdot 10^{-5}$ основно-моль/л, то есть соотношению «звено МА : краситель», близкому к 1:1.

При введении сополимера в водный раствор КФ изменение поглощения по полосе 590 нм происходит не так резко, как в случае с МГ (рис. 6, кривая 2). Максимальное снижение поглощения (в 1,6 раза) достигается при концентрации сополимера $(4 \div 6) \cdot 10^{-5}$ основно-моль/л, или соотношении «звено МА : краситель» $\sim 1 : 1$.

Таким образом, сополимер МА-ВА в водных растворах способен активно взаимодействовать (образовывать стабильные комплексы) с тиазиновыми и трифенилметановыми красителями. В водно-этанольных смесях этот процесс существенно ослабляется, возможно, из-за снижения степени диссоциации обоих компонентов, поскольку основным видом взаимодействия между анионным высокомолекулярным соединением и катионным красителем, как известно [3], является адсорбция положительно заряженных ионов красителя на карбоксильных группах полимера. Наличие сополимера в

растворе способствует увеличению доли мономерных форм и изменяет характеристики хромофорной системы красителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Popescu I., Suflet D.M., Pelin I.M., Chitanu G.C. // Rev. Roum. Chim. 2011. Vol. 56. № 3. P. 173–188.
2. Барановский С.Ф., Болотин П.А., Евстигнеев М.П. // Журн. прикл. спектроскопии. 2006. Т. 73, № 2. – С. 158–163.
3. Савостьянова М.В. // Усп. химии. 1963. Т. 32. Вып. 10. С. 1233–1269.
4. Мартынюк В.С., Громозова Е.Н., Лукьяненко И.В., Цейслер Ю.В. // Физика живого. 2010. Т. 18. № 2. С. 41–46.
5. Usacheva M.N., Teichert M.C., Biel M.A. // J. Photoch. Photobiol., B. 2003. Vol. 71. P. 87–98.
6. Чмиленко Ф.О., Маторіна К.В., Бурмістров К.С. // Вопросы химии и хим. технологии. 2012. № 5. С. 119–124.
7. Пат. Китай 101648021. Оpubл. 17.02.2010. 14 с. Mode of access : www.google.com.ua/patents.
8. Пат. США 20040175368. Оpubл. 09.09.2004. 16 с. Mode of access : www.google.com.ua/patents.
9. Пат. РФ 2322973. Оpubл. 27.04.2008. 14 с. Режим доступа : <http://www.fips.ru>.
10. Крюк Т.В., Шевчук Н.О., Тюрина Т.Г., Кобзев С.П. // Вестник НовГУ. 2017. Т. 103. № 5. С. 71–77.
11. Коррпi-Томмola J., Yip R.W. // Can. J. Chem. 1981. Vol. 59. P. 191–194.
12. Хачатурян М.А., Тверитинов В.Н., Николаев Л.А. // Журн. физ. хим. 1979. Т. 53. № 6. С. 1576–1580.

INTERACTION OF CATIONIC DYES WITH MALEIN ANHYDRIDE COPOLYMERS

Tyurina T.G., Shevchuk N.O., Kryuk T.V., Zavyazkina T.I.

The aggregation of methylene blue, crystalline violet, malachite green dyes in aqueous and water-alcohol solutions and their interaction with a poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate) has been studied. The dimerization constants of dyes have been found, it has been shown that their maximum binding by copolymer proceeds in aqueous solutions, also the addition of ethanol weakens binding noticeably. The ratio of the «MA unit: the dye» is close to 1 : 1 at the most change in the color of the solution. The copolymer affects on the dyes dimerization process, and changes the character of the dye absorption as a result of the dye cation binding.

Keywords: cation (basic) dyes, maleic anhydride copolymers, metachromasy

Об авторах:

ТЮРИНА ТАТЬЯНА ГРИГОРЬЕВНА – доктор химических наук, заведующий отделом исследований радикальных реакций ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко» (Донецк), e-mail : t_tiurina@mail.ru

ШЕВЧУК НАТАЛЬЯ ОЛЕГОВНА – аспирант заочной формы обучения, инженер 1-й категории, ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко» (Донецк)

КРЮК ТАТЬЯНА ВЛАДЛЕНОВНА – кандидат химических наук, научный сотрудник, ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко» (Донецк)

ЗАВЯЗКИНА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА – инженер 1-й категории, ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко» (Донецк).

Поступила в редакцию 30 мая 2018 года