

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКИСЛЕННОЙ ФРАКЦИИ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С ПРОИЗВОДНЫМИ УРАЦИЛА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2022 г. Ю. С. Зимин^{а,*}, Г. Г. Кутлугильдина^а, З. Ф. Рамазанова^а, А. Г. Мустафин^а

^аБашкирский государственный университет, Уфа, Россия

*e-mail: ZiminYuS@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2021 г.

После доработки 10.01.2022 г.

Принята к публикации 11.01.2022 г.

Методом УФ-спектроскопии изучено комплексобразование окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила (6-метилурацилом, 5-бром-6-метилурацилом, 5-гидрокси-6-метилурацилом, 5-нитро-6-метилурацилом, 5-фторурацилом, 5-хлорурацилом и 6-аминоурацилом) в разбавленных водных растворах. Установлен состав образующихся комплексных соединений и оценена их устойчивость. В интервале 291–316 К изучена температурная зависимость констант устойчивости и определены термодинамические параметры комплексобразования. Полученные результаты указывают на одинаковый механизм взаимодействия окисленной фракции поливинилового спирта с рядом изученных производных урацила.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, окисленная фракция поливинилового спирта, производные урацила, комплексобразование, константы устойчивости, термодинамические параметры

DOI: 10.31857/S0044453722080313

В последние десятилетия значительный интерес вызывают научные исследования, которые направлены на совершенствование существующих лекарственных препаратов. При этом огромное внимание уделяется созданию полимерных лекарственных систем, способных приводить к адресной доставке и контролируемому высвобождению фармакологически активных соединений. Использование биоразлагаемых и биосовместимых полимеров может понизить токсичность и пролонгировать действие лекарственных средств, увеличить растворимость фармакологически значимых веществ и повысить их биологическую доступность. Подобные лекарственные системы могут быть получены путем иммобилизации лекарственных соединений на полимерных носителях, одним из которых может являться поливиниловый спирт или его окисленная фракция. Данный синтетический полимер обладает ограниченной растворимостью в воде и рядом полезных свойств (отсутствие токсичности, биоразлагаемость под действием определенных микроорганизмов и др.) [1, 2].

Производные урацила обладают разными формами физиологической активности: противовоспалительной, противовирусной, язвенной, антигипоксической, иммуномодулирующей и др. [3–7]. К настоящему времени в медицинской практике применяется следующий

набор урацилов: 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил, тегафур, 5-фторурацил, пентоксил, серосодержащие урацилы (метилтиоурацил, пропилтиоурацил) и др. [3–5]. В то же время ряд негативных моментов (низкая биологическая доступность, связанная с плохой растворимостью урацилов, нежелательные побочные эффекты, токсическое действие) ограничивают применение названных лекарственных средств. Одним из вариантов решения данной проблемы является иммобилизация фармакологически активных соединений на полимерных носителях. О перспективности такого подхода свидетельствуют, например, результаты исследований по комплексобразованию урацила и его производных с природными полисахаридами и продуктами их окисления (цитрусовым, яблочным пектинами и их окисленными фракциями [8, 9], окисленной фракцией арабиногалактана [8]).

В связи с вышесказанным настоящая работа посвящена изучению взаимодействия окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила, часть из которых являются известными лекарственными веществами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения окисленной фракции использовали поливиниловый спирт фирмы “РЕАХИМ” со

средней молекулярной массой 20 кДа ($[\eta] = 0.416$ дл/г, 298 К, вода). Озон получали с помощью лабораторного озонатора, позволяющего обеспечивать концентрацию O_3 в газовой смеси на уровне 1–2 об. %. Пероксид водорода использовали квалификации “ч.д.а.”. Растворителем служила свежеперегнанная бидистиллированная вода.

В качестве производных урацила (ПУ) были использованы 6-метилурацил (6-МУ), 5-бром-6-метилурацил (5-Br-6-МУ), 5-гидрокси-6-метилурацил (5-OH-6-МУ), 5-нитро-6-метилурацил (5-NO₂-6-МУ), 5-фторурацил (5-F-У), 5-хлорурацил (5-Cl-У) и 6-аминоурацил (6-NH₂-У). 6-Метилурацил имел квалификацию “х.ч.”. Другие производные урацила были синтезированы и очищены в лаборатории фармакофорных циклических систем УФИХ УФИЦ РАН.

Окисленную фракцию поливинилового спирта (ОФ ПВС) получали путем окисления полимера при одновременном воздействии двух окислителей (пероксида водорода и озон-кислородной смеси). Условия окислительного процесса были подобраны на основе количественных данных по окислительной деструкции ПВС, полученных ранее в работе [10]. Суть эксперимента заключалась в следующем. В стеклянный термостатируемый реактор помещали 30 мл водного раствора полимера ($[PVC] = 1.1 \times 10^{-3}$ моль/л). Затем данный раствор, постоянно перемешивая, выдерживали при температуре 363 К в течение 20 мин. Температуру в реакторе поддерживали с помощью термостата LOIP LT-111a. Когда раствор достигал нужной температуры, в него добавляли пероксид водорода (с таким расчетом, чтобы его концентрация в смеси оказалась равной 1 моль/л) и тут же подавали озон-кислородную смесь со скоростью $V_{O_3+O_2} = 6$ л/ч. Окисление проводили в течение 12 мин. После завершения процесса окисленную фракцию полимера высаживали ацетоном, используя его трехкратный избыток по отношению к реакционной смеси. Полученный осадок высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Описанный эксперимент повторяли многократно для того, чтобы наработать нужное количество ОФ ПВС, достаточное для проведения опытов по исследованию ее взаимодействий с производными урацила. Далее полученные осадки объединяли, измельчали и использовали для анализа на карбоксильные (COOH) группы и нахождения характеристической вязкости ($[\eta]$) с последующим расчетом средней молекулярной массы (М) ОФ ПВС. Методики определения $[\eta]$ и расчета М детально описаны в работе [11].

В результате проведенных действий была наработана окисленная фракция поливинилового спирта со средней молекулярной массой $M = 9.5$ кДа ($[\eta] = 0.23$ дл/г, 298 ± 1 К, вода).

Взаимодействие ОФ ПВС с ПУ изучали в равновесных условиях при малых концентрациях исходных веществ (от 10^{-5} до 10^{-4} моль/л) в водных растворах. Начальную концентрацию окисленной фракции полимера готовили в расчете на COOH-группы. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC фирмы “Shimadzu” (Япония) в термостатируемых кварцевых кюветах толщиной 1 см.

Статистическую обработку экспериментальных результатов проводили методом наименьших квадратов для 95%-го доверительного интервала.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие поливинилового спирта и его окисленной фракции с производными урацила изучали методом УФ-спектроскопии на максимумах поглощения ПУ. Дело в том, что исследуемый полимер и его окисленная фракция не поглощают в ультрафиолетовой области спектра. Было обнаружено, что добавка исходного (неокисленного) полимера к водным растворам производных урацила не вызывает заметных изменений их УФ-спектров. В то же время, введение в водные растворы ПУ окисленной фракции поливинилового спирта, содержащей в своем составе COOH-группы, приводит к следующим изменениям УФ-спектров урацилов: 1) небольшие сдвиги максимумов поглощения ПУ в коротковолновую область, 2) существенное увеличение интенсивностей полос поглощения ПУ (см., например, рис. 1). Приведенные изменения обусловлены, скорее всего, межмолекулярными взаимодействиями, которые возникают в исследуемой нами реакционной системе “ПУ + ОФ ПВС + H₂O” и приводят к образованию комплексных соединений. На основании изложенного можно утверждать, что карбоксильные группы ОФ ПВС являются непосредственными участниками процессов комплексообразования.

Для определения состава образующихся комплексов мы использовали один из известных спектральных методов – метод молярных отношений [12, 13]. Суть данного метода заключается в установлении зависимости величины ΔA (изменения оптической плотности) от концентрации одного из реагирующих веществ. При этом концентрация второго вещества должна оставаться неизменной. Было установлено, что для получения надежных воспроизводимых результатов постоянной должна оставаться концентрация окисленной фракции поливинилового спирта.

На рис. 2 приведен график зависимости $\Delta A = f([5-OH-6-МУ]/[ОФ ПВС])$ для комплексного соединения, который образован 5-гидрокси-6-метилурацилом и окисленной фракцией полимера. Данная кривая имеет характерную точку излома,

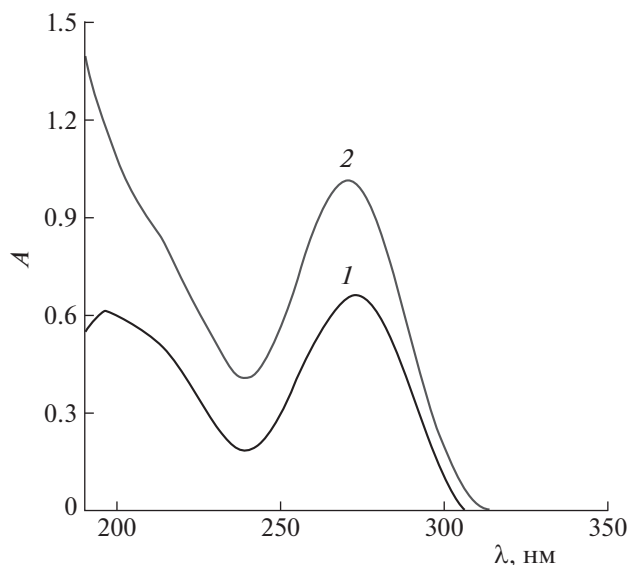


Рис. 1. УФ-спектры водных растворов 5-гидрокси-6-метилурацила (1) и его комплекса (2) с окисленной фракцией поливинилового спирта; 296 К, [5-ОН-6-МУ] = 3×10^{-5} моль/л, [ОФ ПВС] = 2×10^{-5} моль/л.

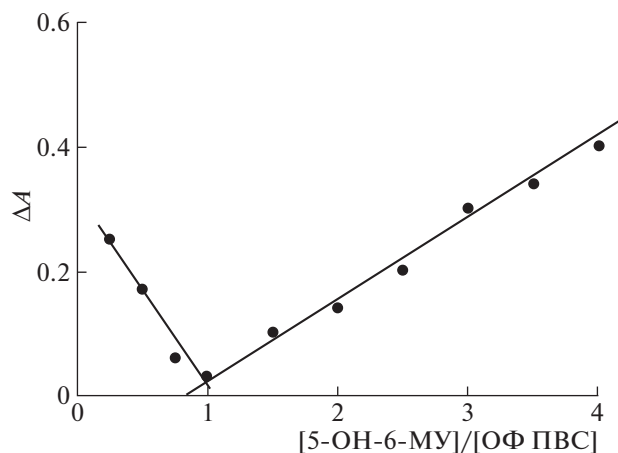


Рис. 2. Зависимость ΔA от $[5\text{-ОН-6-МУ}]/[\text{ОФ ПВС}]$ для комплекса, образованного окисленной фракцией поливинилового спирта и 5-гидрокси-6-метилурацилом; 296 К, [ОФ ПВС] = 2×10^{-5} моль/л, [5-ОН-6-МУ] = $(0.5\text{--}8.0) \times 10^{-5}$ моль/л.

по которой можно найти состав образующегося комплексного соединения.

Из рис. 2 видно, что минимальное значение величина ΔA принимает при следующем соотношении реагирующих веществ: $[5\text{-ОН-6-МУ}]/[\text{ОФ ПВС}] = 1$. Данный факт указывает на то, что в разбавленных водных растворах образуется комплексное соединение состава 1 : 1, при котором одна карбоксильная группа ОФ ПВС взаимодействует с одной молекулой 5-гидрокси-6-метилурацила.

Следует отметить, что в выбранном температурном интервале (291–316 К) для всех изученных нами комплексных соединений наблюдаются зависимости, аналогичные рис. 2. Таким образом, комплексообразование окисленной фракции ПВС с производными урацила характеризуется эквимольным соотношением, когда на каждую отдельную COOH -группу ОФ ПВС приходится одна молекула ПУ.

В настоящей работе изучена устойчивость комплексных соединений, которые образованы окисленной фракцией исследуемого полимера и производными урацила. Стабильность полученных комплексов характеризовали константами устойчивости (K), которые находили с использованием уже упомянутого выше метода молярных отношений. Следует отметить, что в данном случае речь идет о “кажущихся” (концентрационных) константах устойчивости, определяемых в интервале сравнительно малых концентраций исходных веществ (10^{-5} – 10^{-4} моль/л) в водных растворах. Согласно [12, 13], спектральные изме-

нения в реакционной системе “ПУ + ОФ ПВС + H_2O ” связаны с величиной K следующим уравнением:

$$\frac{[\text{ОФ ПВС}]}{A - A_0} = \frac{1}{\epsilon - \epsilon_0} + \frac{1}{(\epsilon - \epsilon_0)K} \frac{1}{[\text{ПУ}]}, \quad (1)$$

где [ОФ ПВС] – начальная концентрация окисленной фракции полимера (в расчете на COOH группы); A и A_0 – оптические плотности водных растворов ПУ в присутствии и отсутствии ОФ ПВС, соответственно; ϵ и ϵ_0 – молярные коэффициенты экстинкции комплексов и производных урацила, соответственно; [ПУ] – концентрация исследуемого урацила.

На рис. 3 в качестве примера представлены графики зависимости $[\text{ОФ ПВС}]/\Delta A = f(1/[5\text{-ОН-6-МУ}])$, полученные для комплекса одного из урацилов (5-гидрокси-6-метилурацила) с окисленной фракцией поливинилового спирта, при двух температурах. Согласно уравнению (1), значения констант устойчивости комплексных соединений находили по отношению отсечений к тангенсам углов наклона спрямляемых зависимостей.

В настоящей работе изучены температурные зависимости (291–316 К) констант устойчивости комплексных соединений, которые образованы окисленной фракцией ПВС и всеми вышеперечисленными урацилами (табл. 1). Анализ данной таблицы свидетельствует об уменьшении устойчивости комплексов с ростом температуры.

Изучение температурных зависимостей значений K позволило провести оценку термодинамических параметров, характеризующих исследуемые в настоящей работе реакции комплексообразования.

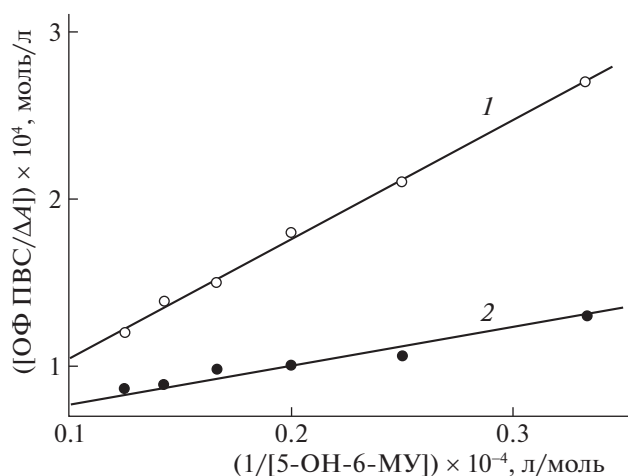


Рис. 3. Графики зависимости [ОФ ПВС]/ΔА от 1/[5-ОН-6-МУ] для комплекса, образованного окисленной фракцией поливинилового спирта и 5-гидрокси-6-метилурацилом; 296 К (1), 306 К (2).

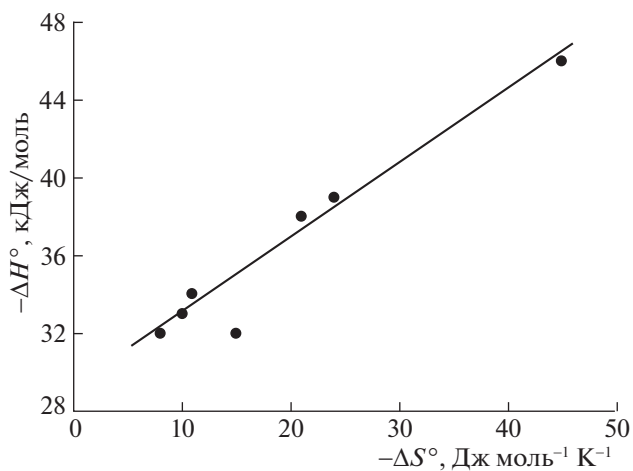


Рис. 4. Зависимость ΔH° от ΔS° для реакций образования комплексов окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила.

зования. Для этого данные табл. 1 были обработаны в координатах известного уравнения

$$\ln K = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{R T}, \quad (2)$$

откуда были найдены стандартные изменения энтропий (ΔS°) и энтальпий (ΔH°) реакций образования комплексов ОФ ПВС со всеми изученными ПУ в водных растворах (табл. 2). Для нахождения стандартных изменений энергий Гиббса (ΔG°) при температуре 298 К использовали уравнение:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ. \quad (3)$$

Результаты показали, что для всех термодинамических параметров характерны отрицательные значения (табл. 2), что представляется достаточно логичным для реакций комплексообразования и подтверждается аналогичными данными для других комплексных соединений [8, 9].

Обнаружено, что значения ΔH° и ΔS° связаны между собой линейной зависимостью – термодинамическим компенсационным эффектом (рис. 4):

$$\Delta H^\circ = -(30 \pm 1) + (0.37 \pm 0.05) \Delta S^\circ \quad (4)$$

$(r = 0.996),$

что свидетельствует, очевидно, об одинаковом механизме взаимодействия окисленной фракции поливинилового спирта с рядом исследованных урацилов. Из приведенной корреляции (рис. 4) выпадает 6-аминоурацил, для которого возможна реализация дополнительного способа взаимодействия с ОФ ПВС (за счет NH_2 -группы).

Обращают на себя внимание сравнительно низкие значения ΔH° , которые изменялись в пределах от -32 до -46 кДж/моль (табл. 2). Согласно [8, 9, 14], такой же диапазон изменений энтальпий наблюдался для межмолекулярных взаимодействий производных урацила с полифункциональными кислотами (ПФК) в водных растворах.

Таблица 1. Температурные зависимости констант устойчивости комплексных соединений, образованных окисленной фракцией поливинилового спирта и производными урацила

Реакционные системы	$K \times 10^{-5}$, л/моль					
	291 К	296 К	301 К	306 К	311 К	316 К
ОФ ПВС + 6-МУ + H_2O	3.3	3.0	2.2	2.0	1.3	–
ОФ ПВС + 5-ОН-6-МУ + H_2O	5.9	4.8	3.6	2.9	2.0	1.8
ОФ ПВС + 5- NO_2 -6-МУ + H_2O	2.2	1.8	1.3	1.1	0.9	0.75
ОФ ПВС + 5-Br-6-МУ + H_2O	5.4	4.3	3.3	2.5	2.0	1.6
ОФ ПВС + 5-F-У + H_2O	2.0	1.4	1.1	0.85	0.66	0.47
ОФ ПВС + 5-Cl-У + H_2O	1.08	0.91	0.77	0.60	0.48	–
ОФ ПВС + 6- NH_2 -У + H_2O	0.93	0.86	0.65	0.48	0.42	0.35

Примечание. Погрешности определения констант устойчивости не превышали 35%.

Таблица 2. Термодинамические параметры реакций образования комплексов окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила

Реакционные системы	ΔS° , Дж моль ⁻¹ К ⁻¹	ΔH° , кДж/моль	$\Delta G^\circ(298\text{ K})$, кДж/моль
ОФ ПВС + 6-МУ + H ₂ O	- 11 ± 2	- 34 ± 4	- 31 ± 3
ОФ ПВС + 5-ОН-6-МУ + H ₂ O	- 24 ± 3	- 39 ± 4	- 32 ± 4
ОФ ПВС + 5-NO ₂ -6-МУ + H ₂ O	- 8 ± 1	- 32 ± 4	- 30 ± 4
ОФ ПВС + 5-Br-6-МУ + H ₂ O	- 21 ± 3	- 38 ± 3	- 32 ± 4
ОФ ПВС + 5-F-У + H ₂ O	- 45 ± 6	- 46 ± 8	- 33 ± 4
ОФ ПВС + 5-Cl-У + H ₂ O	- 10 ± 1	- 33 ± 4	- 30 ± 4
ОФ ПВС + 6-NH ₂ -У + H ₂ O	- 15 ± 2	- 32 ± 4	- 28 ± 4

При этом в качестве ПФК были использованы как низкомолекулярные (янтарная, фумаровая, 5-аминосалициловая кислоты), так и высокомолекулярные (яблочный пектин и его окисленная фракция, окисленная фракция арабиногалактана) карбоксилсодержащие соединения. На основании анализа большого массива данных авторы обзорной статьи [9] сделали вывод об одинаковом механизме взаимодействия урацила и его производных с полифункциональными кислотами. При этом из всех видов межмолекулярных взаимодействий наибольшее предпочтение, согласно результатам квантово-химических исследований [9, 14], следует отдать взаимодействию фрагмента Н–N(1)–C(2)–O(7) молекулы урацила с СООН-группой полифункциональной кислоты.

Можно ожидать, что в исследуемой нами реакционной системе “ПУ + ОФ ПВС + H₂O” будет также иметь место приведенный механизм взаимодействия. В пользу данного предположения свидетельствует следующий набор данных, полученных при сравнении результатов обзорной [9] и настоящей работ:

1) одинаковые спектральные изменения (гипсохромные сдвиги максимумов поглощения и увеличения интенсивностей полос поглощения урацилов), наблюдаемые при введении в водные растворы ПУ как полифункциональных кислот, так и окисленной фракции поливинилового спирта;

2) одинаковый состав (1 : 1) образующихся комплексных соединений, когда на каждую отдельную СООН-группу карбоксилсодержащего соединения (ПФК или ОФ ПВС) приходится одна молекула ПУ;

3) схожие значения изменений энтальпий, наблюдаемых при взаимодействиях производных урацила с полифункциональными кислотами и окисленной фракцией поливинилового спирта в водных растворах;

4) практически одинаковые значения ΔG° для всех комплексных соединений, обсуждаемых в обзорной [9] и настоящей работах (изменения ве-

личин ΔG° находятся в пределах погрешности их определения).

И, наконец, еще одним доводом в пользу единого механизма взаимодействия производных урацила с карбоксилсодержащими соединениями может служить хорошее совпадение зависимостей $\Delta H^\circ = f(\Delta S^\circ)$ в исследуемой нами реакционной системе “ПУ + ОФ ПВС + H₂O” (уравнение (4)) и реакционной системе “ПУ + ПФК + H₂O” [9].

Таким образом, в настоящей работе показана возможность комплексообразования окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила в водных растворах. Установлен состав комплексных соединений, определены константы и термодинамические параметры комплексообразования. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения и применения подобных комплексов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-20073).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Энциклопедия полимеров. Т. 2. М.: Советская энциклопедия, 1974. С. 910–990.
2. Николаев А.Ф., Охрименко Г.И. Водорастворимые полимеры. Л.: Химия, 1979. 144 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 2. М.: ООО “Новая Волна”, 2002. 608 с.
4. Вартамян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 845 с.
5. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
6. Pałasz A. and Cie D. // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 97. P. 582.
7. Paramonova M.P., Khandazhinskaya A.L., Seley-Radtke K.L., and Novikov M.S. // Mend. Commun. 2017. V. 27. № 1. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.01.027>

8. *Борисова Н.С.* Физико-химические закономерности взаимодействия аминосалициловых кислот и урацилов с полифункциональными кислотами: Дисс. ... канд. хим. наук. Уфа: Башкирский государственный университет, 2015. 157 с.
9. *Зимин Ю.С., Борисова Н.С., Мустафин А.Г.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 11. С. 1954.
10. *Зимин Ю.С., Кутлугильдина Г.Г., Мустафин А.Г.* // Журн. физ. химии. 2018. Т. 92. № 3. С. 374.
<https://doi.org/10.7868/S004445371803038X>
11. *Рафиков С.Р., Будтов В.П., Монаков Ю.Б.* Введение в физико-химию растворов полимеров. М.: Наука, 1978. 328 с.
12. *Булатов М.И., Калинин И.П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
13. *Бек М., Надьнал И.* Исследования комплексообразования новейшими методами. М.: Мир, 1989. 413 с.
14. *Терентьев А.О., Борисова Н.С., Хамитов Э.М., Зимин Ю.С., Мустафин А.Г.* // Журн. физ. химии. 2014. Т. 88. № 12. С. 1908.
<https://doi.org/10.7868/S004445371412036X>