

Н. О. Мчедлов-Петросян, Л. Н. Богданова, Р. В. Родик,
Н. А. Водолазкая, Л. В. Кутузова,
член-корреспондент НАН Украины В. И. Кальченко

Агрегация катионных каликсаренов в водном растворе и влияние агрегатов на кислотно-основное равновесие индикаторов

Агрегацію амфифільних холінових похідних калікс[4,6]арену у водних розчинах було досліджено з використанням індикаторних барвників і методу динамічного розсіювання світла. Зсув максимумів смуг поглинання та значень рK_a барвників у присутності амфифільних каліксаренів є аналогічним до ефектів, зареєстрованих у присутності мицел катіонних ПАВ.

Каликсарены относятся к числу наиболее интенсивно исследуемых и перспективных в прикладном отношении типов полостных молекул. Особый интерес представляют водорастворимые каликсарены, которые находят широкое применение в биохимических и биомедицинских исследованиях [1, 2]. Растворимость каликсаренов в воде достигается путем введения в их молекулы ионных группировок, диссоциирующих в растворе.

В течение ряда лет при исследовании свойств ионных каликсаренов в водных растворах часто использовались красители, спектрально-люминесцентные свойства которых чувствительны к изменению микроокружения. При этом взаимодействия трактовались в основном в терминах Хозяин + Гость [3, 4], хотя известно, что ионные каликсарены в воде способны образовывать агрегаты [5–7].

Нами обнаружено, что воздействие катионных каликсаренов как на спектральные, так и на кислотно-основные свойства серии индикаторных красителей весьма напоминает влияние мицеллярных растворов катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) [8, 9]. В настоящем сообщении мы приводим новые данные, характеризующие водные растворы тетрахлорида 5,11,17,23-тетраakis(*N,N*-диметил-*N*-гидроксиэтиламмоний)-метилден-25,26,27,28-тетрапрокси-каликс[4]арена (I) и гексахлорида 5,11,17,23,29,35-гексаkis(*N,N*-диметил-*N*-гидроксиэтиламмоний)-метилден-37,38,39,40,41,42-гексаметокси-каликс[6]арена (II) (рис. 1).

Об образовании агрегатов (ассоциатов, кластеров, мицелл) в водных растворах соединений I и II свидетельствуют данные динамического рассеяния света, полученные с помощью прибора “Zeta Sizer Nano ZS”, Malvern instrument. Резкое увеличение сигнала на детекторе после пороговой концентрации $4 \cdot 10^{-3}$ моль/л однозначно указывает на появление агрегатов в растворе (рис. 2, а). Опыты показали, что в присутствии индифферентных электролитов, таких как NaCl (см. рис. 2, б), пороговая концентрация снижается, как и в случае ионных ПАВ, что может быть объяснено в рамках квазихимической модели.

Диаметр агрегатов составляет 3–4 нм, электрокинетический потенциал ζ находится в пределах +(60–80) мВ. Положительный заряд агрегатов объясняется диссоциацией ионных групп и переходом значительной доли ионов Cl^- в диффузную часть двойного электрического слоя.

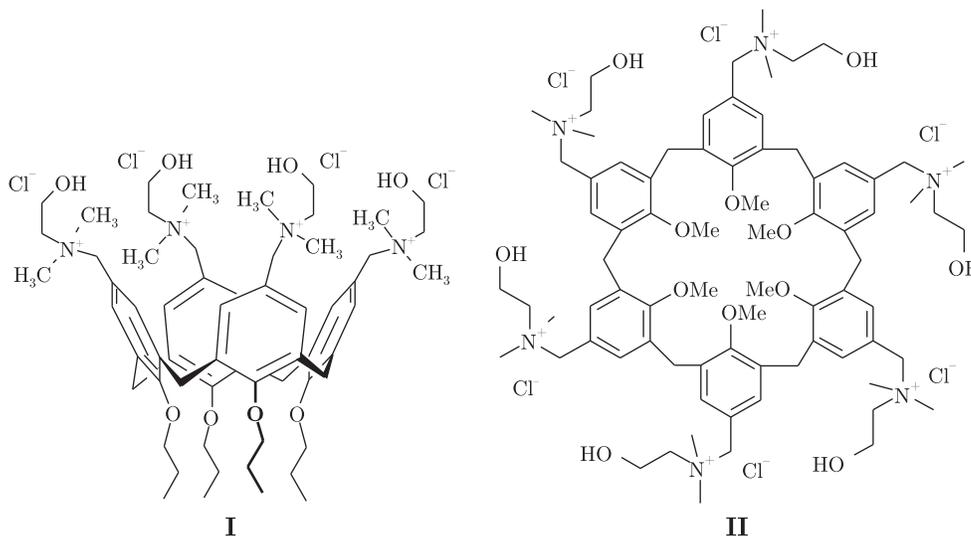


Рис. 1. Тетрахлорид 5,11,17,23-тетраakis(*N,N*-диметил-*N*-гидроксиэтиламмоний)-метилден-25,26,27,28-тетрапропокси-каликс[4]арена (**I**) и гексахлорид 5,11,17,23,29,35-гексакис(*N,N*-диметил-*N*-гидроксиэтиламмоний)-метилден-37,38,39,40,41,42-гексаметокси-каликс[6]арена (**II**)

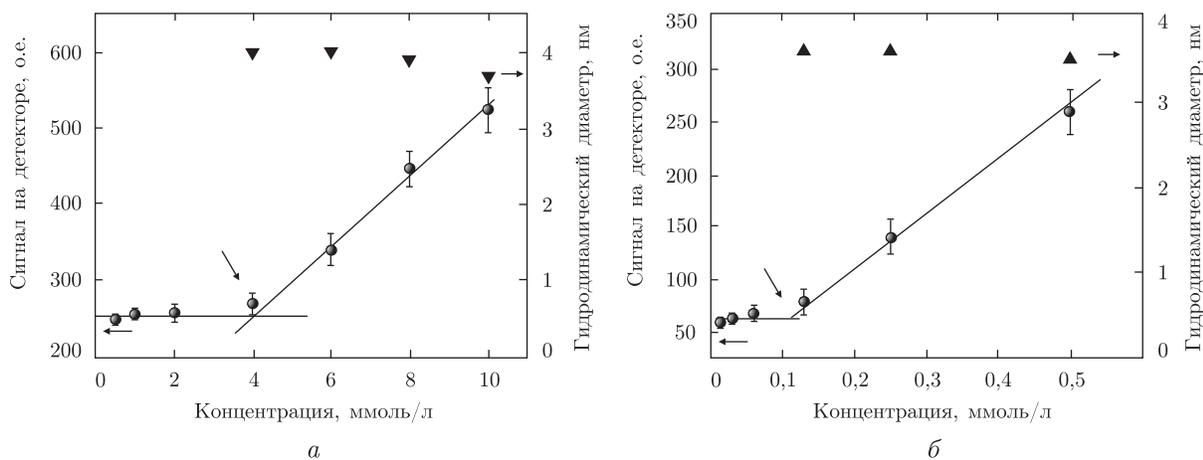


Рис. 2. Концентрационная зависимость числа фотонов, регистрируемого на детекторе, в системах каликсарен **I** — вода (*a*) и каликсарен **I** — вода — 0,05 моль/л NaCl (*б*)

В качестве индикаторов были рассмотрены красители метилоранж, бромфеноловый синий, феноловый красный и 4-нитрофенол (рис. 3).

Константы кислотной ионизации индикаторов K_a были определены при помощи спектрофотометрического метода при концентрациях $(5-0,05) \cdot 10^{-4}$ моль/л и ионной силе 0,05 моль/л (буферная смесь + NaCl), контроль значений pH осуществлялся стеклянным электродом в цепи с переносом при 25 °С. Как и в случае мицеллярных растворов ПАВ [10], полученные константы мы называем кажущимися (apparent) и обозначаем символом K_a^a ; $pK_a^a \equiv -\lg K_a^a$.

При введении в водный раствор красителей переменных количеств катионного каликсарена положение кислотно-основного равновесия монотонно смещается в сторону щелочных форм. Некоторые типичные данные представлены в табл. 1.

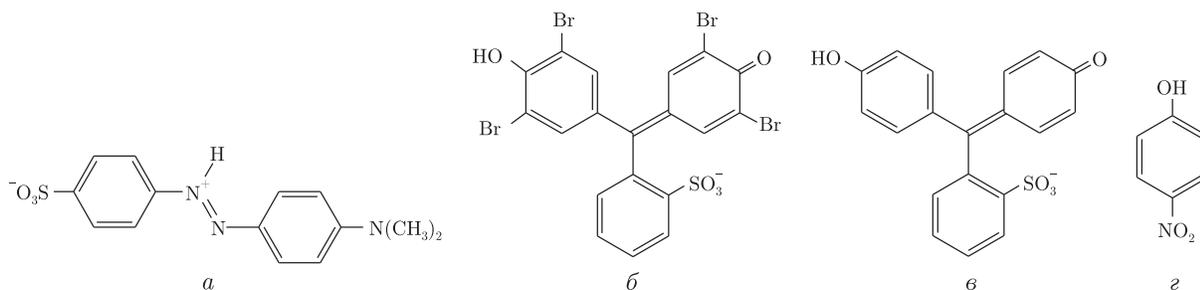


Рис. 3. Структурные формулы исследованных индикаторов в кислой форме: *a* — метилоранж; *б* — бромфеноловый синий; *в* — феноловый красный; *г* — 4-нитрофенол

При концентрации каликсаренов, равной 0,01 моль/л, значения pK_a^a снижаются на 0,7–2,0 ед. В этих условиях, судя по смещению полос поглощения равновесных форм и характеру изменения констант ионизации индикаторов по сравнению с водными растворами в большинстве случаев достигается практически полное связывание индикаторов каликсаренами. Примерно такие же эффекты наблюдаются для рассмотренных индикаторов в мицеллярных растворах катионных ПАВ *N*-цетилпиридиний хлорида (ЦПХ) и цетилтриметиламмоний бромида (ЦТАБ) (см. табл. 1).

Безусловно, причиной резкого снижения pK_a^a в присутствии агрегатов каликсаренов является наличие эффективного положительного заряда в области широкого обода и, следовательно, положительного значения поверхностного потенциала Ψ , который, как известно, всегда несколько выше значения ζ .

Вместе с тем по абсолютной величине смещения значений pK_a^a , по сравнению с водным раствором при той же ионной силе, индикаторы располагаются в ряд:

метилоранж > бромфеноловый синий > феноловый красный > 4-нитрофенол,

совпадающий с последовательностью, наблюдающейся в мицеллярных растворах катионных ПАВ. Таким образом, так называемые дифференцирующие действия [10] агрегатов катионных каликсаренов **I** и **II** и мицеллярной псевдофазы катионных ПАВ аналогичны друг другу. Интересно, что все значения pK_a^a в присутствии каликсарена **I**

Таблица 1. Значения pK_a индикаторов в водном растворе и pK_a^a в водных растворах каликсаренов **I** и **II**, а также в водных мицеллярных растворах катионных ПАВ, 25 °С

Среда	pK_a^a			
	Метилоранж	Бромфеноловый синий	Феноловый красный	4-Нитрофенол [9]
Вода	3,21 ± 0,02	4,05 ± 0,02	7,97 ± 0,01	7,07 ± 0,04
0,001 моль/л I	2,03 ± 0,07	2,64 ± 0,05	7,48 ± 0,05	7,11 ± 0,10
0,01 моль/л I	1,22 ± 0,05	2,61 ± 0,05	7,07 ± 0,01	6,34 ± 0,17
0,001 моль/л II	2,77 ± 0,05	2,99 ± 0,05	7,79 ± 0,05	—
0,01 моль/л II	2,55 ± 0,02	—	7,63 ± 0,04	—
ЦПХ [13]	—	2,04	7,08	—
ЦТАБ	1,00 [14]	2,83 [14]	—	6,27 [15]

Примечание. Ионная сила 0,05 моль/л (NaCl + буфер), в растворах ЦПХ и ЦТАБ: вместо хлорида натрия использованы соответственно хлорид и бромид калия. Значение pK_a^a метилоранжа в растворах ЦТАБ определено при ионной силе 0,126 моль/л (HBr + KBr) [14]. Значение pK_a^a 4-нитрофенола в мицеллярной среде относится к 2% по массе *n*-додецилтриметиламмоний бромида [15].

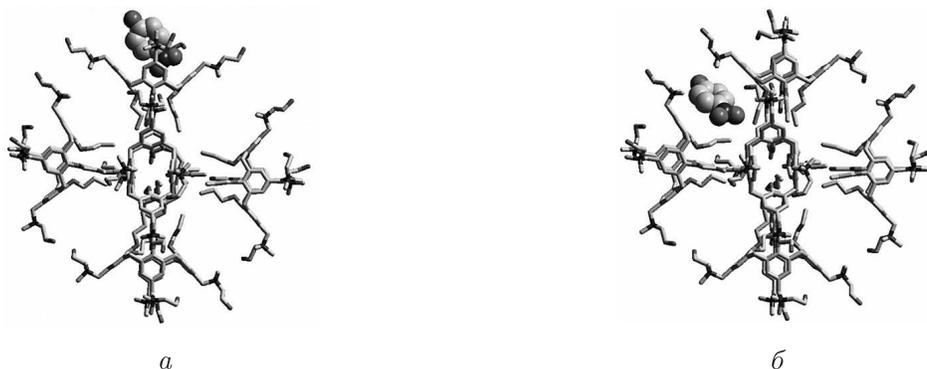


Рис. 4. Эндо- (а) и экзокомплекс (б) агрегата каликсарена **I** с анионом 4-нитрофенола. (Структуры получены с помощью программы HyperChem 7.5 Evaluation.)

ниже соответствующих значений, полученных в растворах соединения **II**, что находится в соответствии с более низким (примерно на 20 мВ) значением ζ во втором случае. Кроме того, агрегаты соединения **II** более крупные, чем в случае каликсарена **I**. Вероятной первопричиной некоторых различий в поведении двух каликсаренов являются особенности их конформаций. Для соединения **I** характерна структура конуса, в то время как 6-членный каликсарен **II** конформационно мобилен, и в растворах происходит свободное вращение колец макроцикла вокруг связей с метиленовыми группами, что приводит к образованию равновесной смеси 1,3,5- и 2,4,6-альтернатов. На это указывает один уширенный сигнал протонов этих групп в спектрах ЯМР ^1H в ДМСО в области 3,95 м.д. Рентгеноструктурные исследования других производных каликс[6]аренов свидетельствуют о том, что и в кристаллическом состоянии эти соединения часто существуют в конформации “1,3,5-альтернат”, являющейся энергетически более выгодной, чем конформации “конус” или “частный конус” [11, 12]. Эти особенности могут отразиться на степени диссоциации анионов хлора и, следовательно, на поверхностной плотности заряда, на значениях ζ и Ψ . Во всех случаях параллелизм между значением Ψ наноразмерных образований и сдвигом pK_a^a свидетельствует о большой вероятности влияния на индикаторы не столько изолированных ионов каликсаренов, сколько их агрегатов.

По данным молекулярного моделирования геометрии каликсарена **I**, размеру частиц 3–4 нм соответствует агрегат из шести молекул каликсарена (рис. 4).

В таком агрегате молекулярные чаши каликсарена, декорированного холиновыми группировками, находятся в поверхностном слое и являются открытыми для включения молекул индикатора. Поскольку концентрация индикатора в исследуемых растворах ($5 \cdot 10^{-4}$ – $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) значительно меньше концентрации каликсарена, статистически вероятным является состав комплекса каликсареновый агрегат — краситель 1 : 1. Как свидетельствует моделирование, индикатор может не только включаться в молекулярную полость каликсарена (эндокомплекс), но также находится в нишах между его молекулами (экзокомплекс), как показано на рис. 4.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что характер влияния катионных каликсаренов на состояние индикаторных красителей в водных растворах аналогичен влиянию мицелл катионных ПАВ. Становится очевидным, что мицеллярная составляющая должна учитываться и в случае взаимодействия водорастворимых каликс-

аренов с другими субстратами наряду с комплексообразованием по механизму Хозяин + Гость.

Авторы выражают благодарность профессору Маттиасу Баллауфу (Университет г. Байройта, ФРГ) за предоставление возможности измерений динамического рассеяния света. Работа поддержана грантом НАН Украины № 0108U003174 “Функционализированные каликсарены для распознавания, комплексообразования и транспорта био-молекул” в рамках совместной программы НАНУ – РФФИ и грантом Министерства образования и науки Украины 0107U000661 “Химические процессы в растворах, содержащих самоассоциированные молекулярные ансамбли, супрамолекулы и сложные наноразмерные частицы”.

1. Rodik R. V., Boyko V. I., Kalchenko V. I. Calixarenes in bio-medical researches // Current Medicinal Chem. – 2009. – **16**(13). – P. 1630–1655.
2. Da Silva E., Lazar A. N., Coleman A. W. Biopharmaceutical applications of calixarenes // J. Drug. Sci. Tech. – 2004. – **14**, No 1. – P. 3–20.
3. Liu Y., Han B.-H., Chen Y.-T. Molecular recognition and complexation thermodynamics of dye guest molecules by modified cyclodextrins and calixarenesulfonates // J. Phys. Chem. B. – 2002. – **106**. – P. 4678–4687.
4. Kunsági-Máté S., Szabo K., Lemli B. et al. Host-guest interaction between water-soluble calix[6]arene hexasulfonate and *p*-nitrophenol // Thermochim. Acta. – 2005. – **425**. – P. 121–126.
5. Shinkai S., Mori S., Koreishi H. et al. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – **108**, No 9. – P. 2409–2416.
6. Arimori S., Nagasaki T., Shinkai S. Tailor-making of desired assemblies from well-designed monomers: use of calix[4]arene conformers as building blocks // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1993. – P. 887–889.
7. Amirov R., Nugaeva Z. T., Mustafina A. R. et al. Aggregation and counter ion binding ability of sulfonatotomethylcalix[4]arenes in aqueous solutions // Colloids Surf. A. – 2004. – **240**. – P. 35–43.
8. Mchedlov-Petrosyan N. O., Vilкова L. N., Vodolazkaya N. A. et al. The nature of aqueous solutions of a cationic calix[4]arene: a comparative study of dye-calixarene and dye-surfactant interactions // Sensors. – 2006. – **6**, No 8. – P. 962–977.
9. Mchedlov-Petrosyan N. O., Vodolazkaya N. A. et al. The influence of cationic tetrapropoxycalix[4]arene choline on protolytic equilibria of acid-base indicators in aqueous solutions // J. Molec. Liquids. – 2009. – **145**, No 3. – P. 197–208.
10. Mchedlov-Petrosyan N. O. Protolytic equilibrium in lyophilic nano-sized dispersions: Differentiating influence of the pseudophase and salt effects // Pure Appl. Chem. – 2008. – **80**, No 7. – P. 1459–1510.
11. Janssen R. G., Verboom W., Reinhoudt D. N. et al. Procedures for the selective alkylation of calix[6]arenes at the lower rim // Synthesis. – 1993. – **111**. – P. 380–386.
12. Atwood J. L., Clark D. L., Juneja R. K. et al. Double partial cone conformation for Na₈{calix[6]arene sulfonate} · 20.5H₂O and its parent acid // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – **114**. – P. 7558–7559.
13. Мчедлов-Петросян Н. О., Клещевникова В. Н. Влияние катионного поверхностно-активного вещества на протолитические свойства некоторых трифенилметановых красителей // Журн. общ. химии. – 1990. – **60**, № 4. – С. 900–911.
14. Мчедлов-Петросян Н. О., Логинова Л. П., Клещевникова В. Н. Влияние солей на ионизацию индикаторов в слое Штерна катионных мицелл // Журн. физ. химии. – 1993. – **67**, № 8. – С. 1649–1653.
15. Drummond C., Grieser F., Healy T. W. Acid-base equilibria in aqueous micellar solutions. Part 1. “Simple” weak acids and bases // J. Chem. Soc., Faraday Trans. – 1989. – **85**, No 3. – P. 521–535.

Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина

Институт органической химии НАН Украины, Киев
Институт исследования полимеров
общества Лейбница, Дрезден, Германия

Поступило в редакцию 07.07.2009

N. O. Mchedlov-Petrosyan, L. N. Bogdanova, R. V. Rodik, N. A. Vodolazkaya, L. V. Kutuzova, Corresponding Member of the NAS of Ukraine **V. I. Kalchenko**

Aggregation of cationic calixarenes in water solutions and influence of their aggregates on the acid-base equilibrium of indicator dyes

The aggregation of amphiphilic choline derivatives of calix [4, 6]arene in water is examined by using indicator dyes and the dynamic light scattering method. The shifts of absorption maxima and pK_a values of dyes in the presence of amphiphilic calixarenes resemble those registered in the presence of cationic surfactant micelles.