

дов В. В. // Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук. 1993. № 2. С. 34.

3. Brown S. D., Kuna K. I., Van T. B. // Journ. Amer. Ceramic Soc. 1971. V. 54. № 8. P. 384.

4. Gruss L. L., McNeil W. // Electrochem. Technol. 1963. V. 1. № 9-10. P. 283.

УДК 542.61

Ф. Н. КАПУЦКИЙ, Т. Л. ЮРКШТОВИЧ,  
Г. Л. СТАРОБИНЕЦ, Т. И. БОРЩЕНСКАЯ

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕОБМЕННОГО СРОДСТВА $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ К ИОНООБМЕННИКАМ В ВОДНО-ЭТАНОЛЬНЫХ РАСТВОРАХ

The nonexchange free energy sorption a number of  $\alpha$ -aminoacids by a weakacid cationexchanger and a strongbase anionexchanger from binary water-ethanol mixtures has been studied. The polar item of the sorption free energy correlated well with the transfer free energy of the acids from water to the water-ethanol mixtures via Collander type expression.

Среди интенсивно разрабатываемых в настоящее время методов создания физиологически активных полимеров [1], представляющих собой сочетание полимера-носителя и физиологически активного вещества (ФАВ), наиболее доступным подходом является создание таких условий, при которых полимер-носитель выполняет лишь функцию контейнера, т. е. в удерживании ФАВ не участвуют электровалентные или ковалентные связи. Этот сравнительно простой метод открывает широкие возможности регулирования скорости миграции ФАВ из полимерного контейнера и тем самым влияет на уровень его активности и на длительность проявления миграции [2].

При оценке пригодности использования полимера в качестве контейнера необходимо учитывать коэффициенты межфазного распределения ФАВ в системе контейнер — внешняя среда. В настоящее время большое значение приобретает разработка метода модельного прогнозирования этих величин. Для этой цели принято пользоваться соотношением Колландера:

$$\lg P_{p-s} = a \lg P_{s-s} + b, \quad (1)$$

где  $P_{s-s}$  — коэффициент распределения ФАВ в двухфазной моделирующей системе типа вода — несмешивающаяся с нею органическая жидкость (обычно октанол),  $P_{p-s}$  — коэффициент распределения ФАВ между внешней средой и контейнером, «а» и «b» — константы, значения которых предварительно определяют при помощи нескольких модельных ФАВ.

В ряде работ [3—5] показана эффективная моделирующая способность системы вода — октанол при использовании соотношения (1), однако нередки исключения, природу которых нетрудно понять. Октанол содержит сравнительно невысокую концентрацию полярных ОН-групп в большом объеме неполярных радикалов, и поэтому система вода — октанол весьма чувствительна к гидрофобным взаимодействиям. Эта система хорошо имитирует физико-химические свойства полимерных контейнеров тогда, когда доминирующим слагаемым свободной энергии переноса ФАВ из водного раствора в контейнер является свободная энергия гидрофобных взаимодействий. Если же в процессе распределения участвуют силы взаимодействия иной природы, моделирующая способность системы вода — октанол резко ухудшается. Например, в [3] показано, что эта система неудовлетворительно прогнозирует значения  $P_{p-s}$  ФАВ, содержащих протонодонорные группы (например: нитроглицерин, нитрозепам), при использовании в качестве контейнера полихлорвинила, пластифицированного диэтилгексилфталатом. Таким образом, основным недочетом моделирующих систем типа вода — октанол является их недостаточно гибкая способность имитировать физико-химические свойства полимерных контейнеров, содержащих протоноакцепторные или другие полярные сорбционные центры.

С целью расширения имитирующей способности моделирующих систем нами рассмотрен иной подход к их выбору, суть которого заклю-

чается в переходе от двухфазных систем типа вода—октанол к квазидвухфазным системам типа вода — бинарные смеси, вода — низшие спирты переменного состава.

Нами изучено обменное распределение ряда цвиттерионных форм  $\alpha$ -аминокислот (АК), содержащих углеводородные или полярные боковые радикалы, между водно-этанольными растворами и двумя ионообменниками — слабокислотным катионитом КБ-4п2(Н) и сильноосновным анионитом АРА-2п(Сl). Первый содержит слабодиссоциирующие карбоксильные группы, в которых связь протона с фиксированным карбоксилат-ионом носит преимущественно ковалентный характер, и полиакрилдивинилбензольную матрицу, а второй содержит хорошо диссоциирующие ионогенные группы хлорида триметилбензиламмония и полистиролдивинилбензольную матрицу. АК выбраны в качестве простых моделей более сложных ФАВ.

В данной статье ставились следующие цели: изучить влияние состава бинарного раствора на полярное и сольвофобное слагаемые свободной энергии необменных взаимодействий АК — ионообменник; показать, что свободная энергия переноса АК из воды в водно-спиртовые среды в зависимости от их состава имитирует свободную энергию необменных полярных взаимодействий АК — ионит.

Методики подготовки ионитов, проведения эксперимента и расчетов, характеристика исследуемых веществ описаны в [6, 7].

### Обсуждение результатов

Значения  $\lg P_{p-s}$  изученных АК могут быть представлены в виде двух слагаемых: полярного слагаемого, характеризующего свободную энергию вандерваальсовских взаимодействий цвиттерионных групп АК с ионогенными группами ионита и сольвофобного слагаемого, характеризующего свободную энергию переноса углеводородных радикалов АК из водного или бинарного раствора в раствор фазы ионита. У простейшего гомолога алифатических АК — глицина углеводородный радикал отсутствует, поэтому при одинаковых составах внешнего раствора величина  $\lg P_{p-s}$  глицина равна полярному слагаемому всех  $\alpha$ -АКК, соответствующему взаимодействию их функциональных групп с ионогенными группами ионитов.

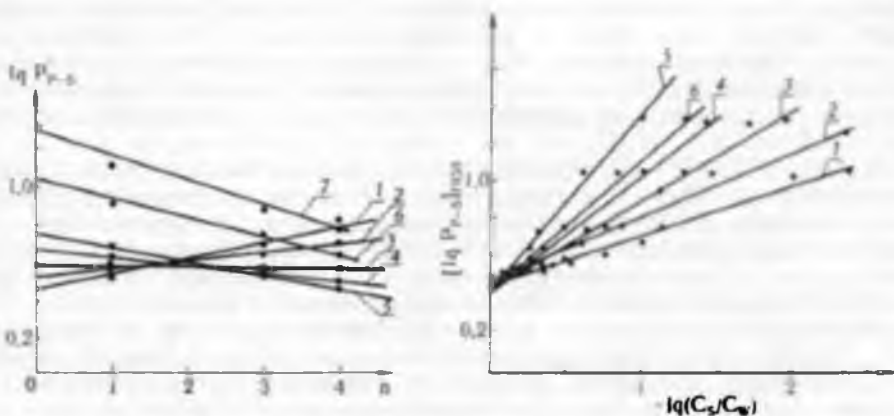


Рис. 1. Зависимость  $\lg P_{p-s}$  от числа условных  $\text{CH}_2$ -групп в боковых радикалах АК в системах с участием катионита КБ-4п2(Н<sup>+</sup>):

1— $\text{N}_2=0,00$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=0,08$ ), 2— $0,07$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=0,043$ ), 3— $0,17$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=-0,010$ ), 4— $0,24$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=-0,018$ ), 5— $0,32$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=-0,072$ ), 6— $0,55$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=-0,10$ ), 7— $0,73$  ( $\text{I}_{\text{CH}_2}=-0,13$ ). Значения угловых коэффициентов меньше 0,01 считаются равными нулю.

Рис. 2. Зависимость  $(\lg P_{p-s})_{\text{пол}} - (-\lg C_2/C_w)$  в системах с участием катионита КБ-4п2(Н<sup>+</sup>).

1-глицин, 2-аланин, 3-валин, 4-лейцин, 5-фенилаланин, 6-тирозин. Значения  $C_2$  и  $C_w$  взяты из [12, 13]

Из данных табл. 1 и 2 видно, что для каждого ионита существует такой состав бинарного раствора, при котором значения  $\lg P_{p-s}$  всех алифатических гомологов равны величине  $\lg r_{p-s}$  глицина, т. е. сольво-

фобное слагаемое всех АК, содержащих углеводородные боковые радикалы, равно нулю. В растворах с участием катионита такое состояние наблюдается при  $N_2 \approx 0,17$ , а в растворах с участием анионита при значении  $N_2$ , весьма близком к 0,24. При меньших значениях  $N_2$  величины  $\lg P_{p-s}$  гомологов возрастают, а при более высоких значениях  $N_2$  они убывают с ростом молекулярной массы бокового радикала. Таким образом, величина и знак сольвофобного эффекта зависят от состава бинарного раствора.

Таблица 1

Значения  $\lg P_{p-s}$  в системах анионит АРА-2п(Cl<sup>-</sup>)—водно-этанольные растворы

$N_2$	$\lg P_{p-s}$			
	глицин	аланин	валин	лейцин
0,00	0,60	0,74	0,78	0,83
0,07	0,60	0,68	0,68	0,76
0,12	0,60	0,66	0,67	0,70
0,17	0,60	0,64	0,65	0,66
0,24	0,63	0,62	0,62	0,58
0,32	0,70	0,68	0,58	0,52
0,55	1,20	0,85	0,49	0,40
0,73	1,45	0,92	0,53	0,23

Оценка сольвофобного слагаемого величины  $\lg P_{p-s}$  нами выполнена на основе аддитивной схемы, которая базируется на экспериментально установленном [8, 9] равенстве инкрементов атомов С и Н в  $\lg P$  при экстракции углеводородов. На рис. 1 для каждого  $N_2$  обозначены для растворов с участием катионита линейные зависимости значений  $\lg P_{p-s}$  от числа условных  $\text{CH}_2$ -групп боковых радикалов. (В подписи к рисунку приведены значения угловых коэффициентов этих зависимостей, которые равны инкрементам  $\text{CH}_2$ -группы ( $I_{\text{CH}_2}$ ) в  $\lg P_{p-s}$  при соответствующих значениях  $N_2$ .)

Таблица 2

Значения  $\lg P_{p-s}$  в системах катионит КБ-4п2(H)—водно-этанольные растворы

$N_2$	$\lg P_{p-s}$						
	глицин		аланин	валин	лейцин	фенил- аланин	тирозин
	экспери- мент	расчет	экспери- мент	экспери- мент	экспери- мент	экспери- мент	экспери- мент
0,00	0,48	—	0,52	0,68	0,78	0,46	0,30
0,07	0,53	0,50	0,55	0,64	0,70	0,50	0,40
0,12	0,56	0,57	0,57	0,61	0,63	0,53	0,46
0,17	0,60	0,64	0,60	0,57	0,56	0,56	0,54
0,24	0,66	0,71	0,64	0,54	0,49	0,60	0,64
0,32	0,76	0,80	0,70	0,55	0,47	0,67	0,75
0,55	1,05	1,05	0,90	0,74	0,66	0,91	1,03
0,73	1,33	1,28	1,10	0,87	0,82	1,10	1,40

При каждом составе бинарного раствора сольвофобное слагаемое в  $\lg P_{p-s}$  равно  $I_{\text{CH}_2} \cdot n$  ( $n$  — число условных  $\text{CH}_2$ -групп в боковом радикале кислоты). При значениях  $N_2$ , меньших чем 0,17, величины  $I_{\text{CH}_2}$

положительны, а при более высоких значениях  $N_2$  — отрицательны, и их абсолютные величины возрастают с увеличением концентрации спирта. Аналогично и в бинарных растворах с участием анионита, в которых обращение знака сольвофобного эффекта наблюдается при  $N_2 \approx 0,24$ . Это обращение связано с тем, что полярность раствора фазы ионита становится больше полярности равновесного внешнего раствора, а поэтому при значениях  $N_2$ , превышающих 0,17 (для катионита) или 0,24 (для анионита), перенос боковых углеводородных радикалов из равновесных внешних растворов в более полярные растворы фазы ионитов становится термодинамически невыгодным и реализуется за счет термодинамически выгодной энергии вандерваальсовских взаимодействий цвиттерионных групп АК с ионогенными группами ионитов. Этим объясняется уменьшение величин  $\lg P_{p-s}$  АК, содержащих массивные углеводородные боковые радикалы (валин, лейцин), по сравнению с соответствующими величинами  $\lg P_{p-s}$  глицина при высоких значениях  $N_2$  (см. табл. 1, 2). Это уменьшение выражено тем сильнее, чем больше масса углеводородного радикала.

Допущение того, что возрастание полярности раствора фазы ионита по сравнению с равновесным внешним раствором обусловлено более высоким содержанием воды в этой фазе, не подтверждается экспериментально. Нами изучено распределение компонентов водно-этанольных растворов между бинарными растворами и обоими ионитами [10]. Оказалось, что при всех равновесных составах внешнего раствора бинарные растворы фазы катионита обогащены спиртом, а фазы анионита водой. Однако изотермы сорбции каждой АК из растворов с участием катионита и анионита мало различаются. Отсюда следует, что концентрация воды в бинарных растворах фазы ионитов не является фактором, влияющим существенным образом на сорбционное равновесие.

Возрастание полярности растворов фазы ионитов может быть объяснено следующим образом. При высоких концентрациях спирта иониты отбухают, что сопровождается сильным повышением концентрации ионогенных групп и отрезков цепей матрицы, и свойства набухшего ионита приближаются к свойствам твердого сорбента, который вступает во взаимодействие с молекулами спирта. При этом углеводородные радикалы спирта ориентируются в сторону неполярной матрицы, а ОН-группы — в сторону полярной псевдофазы ионита. При такой ориентации ослабляется экранирование силовых полей ОН-групп углеводородными радикалами и уменьшается их способность к самоассоциации, сильно выраженной во внешнем растворе. Следствием этого является повышение полярности раствора фазы ионита и усиление вандерваальсовских взаимодействий между функциональными группами АК и ионогенными группами ионитов, причем боковые углеводородные радикалы АК также ориентируются в сторону неполярной псевдофазы, а сорбционный процесс протекает кооперативно.

Изученные нами свойства коэффициентов активности компонентов водно-спиртовых растворов [11] в фазе набухших ионитов согласуются с представлением о горизонтальной ориентации молекул спирта в этих растворах.

Из соблюдения правила аддитивности свободной энергии распределения АК следует, что энергия полярных взаимодействий функциональных групп  $\alpha$ -АК с ионогенными группами ионитов с достаточным приближением равна энергии взаимодействия глицина с этими группами. Из рис. 2 видно, что существует четко выраженная линейная корреляция между значениями  $\lg P_{p-s}$  глицина и значениями  $(-\lg C_s/C_w)$  всех изученных кислот ( $C_s$  — растворимость АК в бинарных растворах переменного состава, а  $C_w$  — их растворимость в воде). Прямые отсекают на ординате отрезок, равный  $\lg P_{p-s}$  глицина в водных растворах, и описываются уравнением:

$$(\lg P_{p-s})_{\text{пол}} = -a \lg (C_s/C_w) + b, \quad (2)$$

где  $a$  — угловой коэффициент каждой из прямых.

Уравнение (2) является аналогом соотношения (1) и имеет следующий смысл. У каждой  $\alpha$ -АК свободная энергия полярных взаимодействий функциональных групп с ионогенными группами ионита в зави-

симости от  $N_2$  с точностью до знака пропорциональна свободной энергии переноса этой АК из водного раствора в бинарные растворы переменного состава. Эта пропорциональность тесным образом связана с линейной зависимостью величин  $(\lg P_{p-s})_{\text{пол}}$  и  $(-\lg C_s/C_w)$  от обратной величины диэлектрической проницаемости бинарных растворов, как это видно из рис. 3.

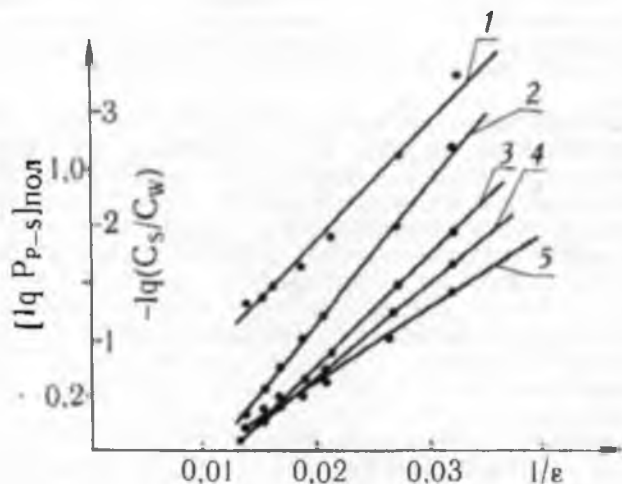


Рис. 3. Зависимости: 1.  $(\lg P_{p-s})_{\text{пол}} - 1/\epsilon$  и 2–5.  $(-\lg C_s/C_w) - 1/\epsilon$  в системах с участием КБ-4п2( $H^+$ ): 2–глицин, 3–аланин, 4–валин, 5–лейцин. Значения взяты из [14]

При значениях  $N_2$ , соответствующих пересечению изотерм  $\lg P_{p-s} - N_2$ , рассчитанные по уравнению (2) значения  $(\lg P_{p-s})_{\text{пол}}$  равны экспериментальным величинам  $\lg P_{p-s}$ . При меньших значениях  $N_2$  экспериментальные величины  $\lg P_{p-s}$  несколько больше рассчитанных по уравнению (2) в силу положительного сольвофобного эффекта. При значениях  $N_2$ , расположенных правее точки пересечения изотерм, экспериментальные величины  $\lg P_{p-s}$  меньше рассчитанных по уравнению (2) в силу отрицательного сольвофобного эффекта. Характерно, что если боковые радикалы представляют собой сочетание углеводородных и полярных групп (фенилаланин, тирозин), экспериментальные значения  $\lg P_{p-s}$  удовлетворительно совпадают с рассчитанными по уравнению (2) (см. табл. 1). Исследование прогнозирующих свойств уравнения (2) будет продолжено.

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. М., 1986. С. 269.
2. Торчилин В. П. Имобилизованные ферменты в медицине. М., 1986.
3. Ienke D. R., Nauward D. S., Keniey R. A. // Journ. of Chromatogr. Sci. 1990. V. 28. P. 609.
4. Pitt C. G., Bao I. T., Andradu A. L., Samuel P. N. K. // Int. Journ. Pharm. 1988. V. 45. P. 1.
5. Taylor N. E., Van De Waterbeemd H., Testa V. // Journ. Chromatogr. 1985. V. 320. P. 305.
6. Старобинец Г. Л., Максимова С. Г. // Журн. физ. химии. 1980. Т. 54. № 8. С. 2079.
7. Старобинец Г. Л., Борщенская Т. И. // Весці АН РБ. Сер. хім. навук. 1991. № 6. С. 28.
8. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ. М., 1977. С. 95.
9. Gill S. I., Wadso J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1976. V. 73. P. 2955.
10. Капуцкий Ф. Н., Старобинец Г. Л., Борщенская Т. И., Юркштович Т. Л. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 1993. № 3. С. 3.
11. Капуцкий Ф. Н., Старобинец Г. Л., Юркштович Т. Л. Борщенская Т. И. // Докл. АН РБ. 1993. Т. 37. № 4. С. 55.
12. Nozaki Y., Tanford Ch. // Journ. Biol. Chem. 1971. V. 246. P. 2211.
13. Deu V. P., Lahiri S. C. // Indian Journ. Chem. 1988. V. 27A. P. 297.
14. Ахадов Я. Ю. Диэлектрические свойства бинарных растворов. М., 1977. С. 278.