

ISSN 2308-1139

Том 65, Номер 1

Январь - Февраль 2023



Высокомолекулярные СОЕДИНЕНИЯ

Серия Б

Химия полимеров

www.sciencejournals.ru

Журнал теоретической и экспериментальной
химии и физики высокомолекулярных соединений



СОДЕРЖАНИЕ

Том 65, номер 1, серия Б, 2023

К 80-летию со дня рождения академика Юрия Борисовича Монакова	3
Полиэлектролитные комплексы поли-N,N'-диаллил-N,N'-диметиламмоний хлорида и лекарственные микрочастицы на их основе <i>Л. А. Бадыкова, Р. Х. Мударисова, С. В. Колесов</i>	5
Самоорганизующиеся частицы полимер-коллоидных комплексов на основе сополимеров N,N'-диаллил-N,N'-диметиламмоний хлорида с диоксидом серы различной молекулярной массы <i>М. С. Бабаев, С. В. Колесов</i>	12
Проявление надмолекулярного эффекта в реакции ферментативного гидролиза натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы <i>В. В. Чернова, Р. Ю. Лаздин, Е. И. Кулиш</i>	20
Межмолекулярные взаимодействия йода с низкометоксилированным яблочным пектином, модифицированным фармакофорами <i>Р. Х. Мударисова, А. Ф. Сагитова, О. С. Куковинец, С. В. Колесов</i>	28
Набухание и деструкция гидрогелей на основе хитозана и пектина и их модификаций в водных растворах <i>Р. Р. Вильданова</i>	37
Влияние лекарственных веществ электролитной природы на конформационно-надмолекулярное состояние макромолекул пектина в растворе <i>М. А. Афанасьева, А. С. Шурина, Е. И. Кулиш</i>	43
Влияние реологических характеристик растворов смесей натриевых солей N-сукцинилхитозана и карбоксиметилцеллюлозы на некоторые свойства материалов, получаемых из этих растворов <i>М. В. Базунова, А. С. Шурина, В. В. Чернова, Р. Ю. Лаздин, Е. И. Кулиш</i>	52
Периодические донорно-акцепторные (со)полиариленфталиды с регулируемыми фотолюминесцентными характеристиками <i>В. А. Крайкин, А. А. Фатыхов, Н. Г. Гилева, Т. А. Янгиров, С. С. Остахов, Р. Р. Каюмова, А. В. Мамыкин, С. Н. Салазкин</i>	61
ЯМР-исследование тетрадного расщепления в регулярно-чередующихся дифениленоксид-дифениленсульфидных сополиариленфталидах периодического строения <i>В. А. Крайкин, А. А. Фатыхов, Н. Г. Гилева, Т. А. Янгиров, С. Н. Салазкин</i>	72

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА ЮРИЯ БОРИСОВИЧА МОНАКОВА

DOI: 10.31857/S2308113923700353, EDN: PIMMOA



Исполнилось 80 лет со дня рождения Юрия Борисовича Монакова — академика РАН, выдающегося российского ученого, крупного специалиста в области физической химии высокомолекулярных соединений и металлокомплексного катализа процессов полимеризации.

Юрий Борисович родился 7 августа 1942 г. в Ташкенте. После окончания в 1965 г. Ташкентского текстильного института с отличием он остался по предложению там же на кафедре химической технологии высокомолекулярных соединений. Переехал в Уфу в 1968 г. и поступил на работу в Институт химии Башкирского филиала АН СССР, где в 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1973 по 2011 г. являлся заведующим лабораторией стереорегулярных полимеров. В 1981 году защитил докторскую диссертацию, а в 1984 году получил звание профессора. В 1990 году Ю.Б. Монаков был избран член-корреспондентом

АН СССР, в 1997 году — действительным членом (академиком) РАН.

Вся научная деятельность Юрия Борисовича характеризуется глубоким анализом проблем и поиском их неординарных решений, широтой научного кругозора, в котором гармонично сочетались практические и теоретические подходы. Удачный выбор направления исследований, высокая требовательность к результатам, педагогический талант, работоспособность и дух коллективизма — это те составляющие работы Ю.Б. Монакова, которые позволили ему создать в Уфе один из центров полимерной науки в нашей стране.

Юрий Борисович известен прежде всего глубокими и системными исследованиями процессов стереоспецифической полимеризации диенов под действием ионно-координационных каталитических систем и механизма стереорегулирования. В середине 70-х годов XX века им было предложено использование алюминий-органических соединений нетривиальной структуры в качестве сокатализаторов для полимеризации диенов под действием каталитических систем на основе переходных металлов, позволив тем самым увеличить активность промышленных катализаторов, уменьшить их воспламеняемость и взрывоопасность. Таким образом, улучшен комплекс технологических и эксплуатационных характеристик полидиенов и разработаны рекомендации по оптимизации промышленного производства. Особо следует отметить работы, направленные на увеличение эффективности каталитических систем транс-полимеризации диенов и регулирования свойств синтетической гуттаперчи, по результатам которых молодые ученые его лаборатории стали лауреатами Премии Ленинского комсомола в 1984 г.

Яркой страницей научной биографии Юрия Борисовича стали исследования полимеризации под действием катализаторов на основе соединений лантанидов, впервые начатые в нашей стране его школой в 80-х годах прошлого века. На тот момент лантанидные катализаторы не использовались на практике, сегодня же они являются рабочими катализаторами для отечественного и зарубежного крупнотоннажного производства раз-

личных марок синтетического каучука. В этой области Ю.Б. Монакову удалось плодотворно сочетать экспериментальные и квантово-химические методы для изучения строения и функционирования активных центров в ходе стереоспецифической полимеризации диенов. Такой подход позволил не только установить, что в лантанидных системах имеется распределение активных центров по структуре, кинетической активности и стереоспецифичности действия, но и найти взаимосвязь между этими характеристиками. Была построена целостная картина стереоспецифического катализа, начиная от процессов формирования различных видов активных центров до особенностей протекания реакции внедрения диена по связи “переходный металл–углерод” в активных центрах, и понята динамическая природа механизма цис-/транс-регулирующего в ионно-координационной полимеризации диенов. В рамках разработанной теории удалось объяснить основные особенности формирования микроструктуры полиизопрена, полипиперилена и полибутадиена, получаемых под действием цис- и транс-регулирующих каталитических систем.

Юрия Борисовича всегда отличал постоянный интерес к разнообразным научным задачам и проблемам, позволивший ему с коллегами получить ряд значительных результатов и в других областях полимерной науки. Так, методом радикальной полимеризации были синтезированы сополимеры этилена с карбоксилсодержащими мономерами и их соли (иономеры) и детально исследованы свойства иономеров в растворе и твердом состоянии. Предложены новые эффективные окислительно-восстановительные иницирующие системы для получения жидких функци-

онализированных хлоропреновых каучуков с регулируемой молекулярной массой.

Талант Ю.Б. Монакова проявился при модификации природных полисахаридов для получения носителей лекарственных средств и сорбентов для медицины и сельского хозяйства. Под его руководством созданы оригинальные тест-системы для ранней диагностики сахарного диабета и высокоэффективный ветеринарный препарат для лечения сельскохозяйственных животных. Юрий Борисович плодотворно занимался исследованием радикальной полимеризации: им было изучено влияние широкого круга металлоорганических соединений на процесс полимеризации метилметакрилата и стирола, представлены и охарактеризованы новые полиэлектролитные сополимеры на основе диметилдиаллиламмоний хлорида.

Многолетняя научная деятельность Юрия Борисовича получила высокое признание. За свой плодотворный труд он был отмечен медалью “За доблестный труд” (1970 г.), Орденом Дружбы Народов (1986 г.), премией им. С.В. Лебедева РАН (1992 г.), премией Правительства РФ в области науки и техники (2005 г.), премией Правительства Республики Коми (2006 г.), премией им. С.Р. Рафикова АН Республики Башкортостан (2009 г.).

Юрий Борисович Монаков был и остается в памяти своих коллег и учеников как талантливый ученый, организатор науки, мудрый наставник и учитель.

В.З. Мингалеев

*Уфимский институт химии
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук*

УДК 541(49+64):547.33

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОЛИ-N,N-ДИАЛЛИЛ-N,N-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2023 г. Л. А. Бадыкова^{а,*}, Р. Х. Мударисова^а, С. В. Колесов^а

^аУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

*e-mail: badykova@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 28.10.2022 г.

Принята к публикации 12.01.2023 г.

Методом лазерного рассеяния света исследовано образование дисперсий микрочастиц полиэлектролитных комплексов на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и карбоксилированного арабиногалактана, а также их комплексов с аминокислотами — гистидином, аргинином и лизином. Химическая модификация полиэлектролитов аминокислотами, вызывающая уменьшение содержания в макромолекулах ионогенных групп, приводит к увеличению размеров микрочастиц полиэлектролитных комплексов. Условия получения полиэлектролитных комплексов систем оптимизированы с точки зрения агрегативной устойчивости и размеров частиц. Установлено, что средний размер частиц полиэлектролитного комплекса линейно возрастает при увеличении мольного соотношения полианион : поликатион в комплексе. Показано, что выделенные из водных дисперсий осадки полиэлектролитных комплексов, хорошо сохраняются в виде сухих порошков, а при диспергировании в воде дают микрочастицы с размерами, сопоставимыми с размерами частиц исходных комплексов. Это открывает возможность решения проблемы длительного хранения физиологически активных микрочастиц.

DOI: 10.31857/S2308113923700304, EDN: PHVXUB

Полиэлектролиты, полимеры с ионогенными группами, способными к диссоциации в водных растворах, представляют собой особый класс макромолекул, свойства которых отличаются от свойств незаряженных гидрофильных полимеров. Полиэлектролиты способны вступать в межмолекулярные реакции с противоположно заряженными полимерами, что сопровождается образованием интерполимерных комплексов, стабилизированных множественными ионными связями между обоими компонентами. В настоящее время полиэлектролиты нашли применение в таких областях, как доставка лекарственных средств и генетического материала в органы и клетки, получение биоцидных покрытий и т.д. Постоянно расширяющиеся синтетические возможности химии полимеров и комбинирование полиэлектролитов с другими объектами открывает новые области применения ионных полимеров и новые свойства полученных продуктов [1–8]. Этим объясняется постоянно растущий интерес к данному виду полимеров. Способность противоположно заряженных полиионов к образованию полиэлектролитных комплексов (ПЭК) делает возможным создание на их основе биологически

активных композитов, которые в зависимости от способа и условий получения могут существовать в виде растворов, нано- и микрочастиц, гелей, пленок и мембран, пористых структур [9–15]. Микрочастицы ПЭК успешно используются в качестве фармацевтических носителей для адресной доставки лекарственных соединений и различных низкомолекулярных биологически активных соединений к органам и тканям [16–19]. При приготовлении таких комплексов важно учитывать определенные требования, касающиеся размеров микрочастиц-носителей и устойчивости к агрегации полученных дисперсий.

Для получения ПЭК применяют как синтетические, так и природные полиэлектролиты. Среди синтетических полиэлектролитов можно в первую очередь выделить поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид (ПАМАХ), водорастворимый, нетоксичный, обладающий бактерицидными свойствами полимер. ПАМАХ как катионный полимер способен образовывать полиэлектролитные комплексы с полианионами [20–23]. В качестве полианионов большой интерес представляют полисахариды, например, окисленный арабиногалактан. Арабиногалакта-

Таблица 1. Состав образцов по данным элементного анализа

Образец	Состав образцов, %				
	C	H	O	N	Cl
Арабиногалактан	40.21	7.50	52.33	—	—
ПАМАХ	58.92	10.20	—	8.48	22.07
His*	46.40	5.80	20.60	27.10	—
Arg*	41.40	8.10	18.4	32.20	—
Lys*	49.30	9.70	21.9	19.20	—
Арабиногалактан—His	45.75	5.44	35.57	13.39	—
ПАМАХ—His	53.25	8.32	10.74	17.70	11.35
Арабиногалактан—Arg	43.10	6.53	33.52	17.05	—
ПАМАХ—Arg	50.92	8.90	9.55	21.07	10.52
Арабиногалактан—Lys	47.15	7.26	36.51	9.11	—
ПАМАХ—Lys	54.60	9.78	10.45	13.67	11.55

* Теоретические значения.

ны представляют собой высокоразветвленные макромолекулы с главной цепью, состоящей из 1 → 3 связанных β-D-галактопиранозных остатков, большинство из которых несет боковые отщепления при C-6. Боковые цепи содержат 3,6-ди-О- и 6-О-замещенные остатки β-D-галактопиранозы и 3-О-замещенные остатки β-L-арабинофуранозы, а концевыми невосстановливающими остатками являются β-D-галактопираноза, β-D-арабинофураноза и β-L-арабинопираноза.

Арабиногалактан обладает широким спектром биологической активности, и его окисленная форма (карбоксилированный арабиногалактан) также характеризуется хорошей биосовместимостью и может солубилизовать широкий спектр биологически активных соединений [24, 25]. Окисленная форма арабиногалактана содержит до 30% карбоксильных групп, способных выступать в качестве анионов при получении полиэлектролитных комплексов. Иммунизация биологически активных соединений на полиэлектролитах позволяет получить модифицированные макромолекулы, которые могут выступать компонентами ПЭК. В настоящей работе в качестве модификатора использованы аминокислоты: гистидин (His), аргинин (Arg) и лизин (Lys).

При получении ПЭК на основе водорастворимых полисахаридов часто проявляется проблема их агрегативной неустойчивости. Показано [26], что в водных дисперсиях полимерных микрочастиц во времени развиваются процессы агрегации частиц, которые в конечном итоге приводят к выпадению осадков. Это существенно ограничивает полезный потенциал их применения в создании полимерных лекарственных носителей и делает актуальным поиск возможностей получения стабильных в хранении форм.

Цель настоящей работы — исследование закономерностей формирования водных дисперсий микрочастиц ПЭК из поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и окисленного арабиногалактана, модифицированных гистидином, аргинином и лизином, и получение на их основе стабильных в хранении форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид синтезировали в присутствии персульфата калия в водной среде в вакууме по известной методике [27]. Молекулярную массу ПАМАХ (2×10^4) определяли методом седиментационного равновесия. Гистидин, аргинин и лизин (“Reanal”, Венгрия) использовали без дополнительной очистки. ИК-спектры пленок регистрировали на ИК-фурье спектрометре “Shimadzu IR – Prestige-21” в диапазоне 3600–700 см⁻¹ (табл. 1). Для контроля pH растворов применяли pH-метр “АНИОН 4100”.

Карбоксилированный арабиногалактан получали окислением первичных гидроксигрупп полисахарида в водной среде [28]. Содержание карбоксильных групп определяли методом титрования. 1.0 г арабиногалактан растворяли в 100 мл дистиллированной воды при перемешивании и оттитровывали 0.1 н NaOH с фенолфталеином до слабо-розовой окраски. Содержание свободных карбоксильных групп COOH K_c вычисляли по формуле

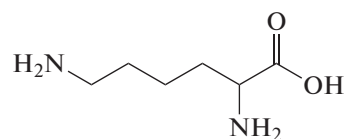
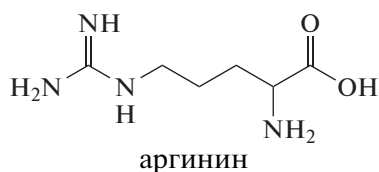
$$K_c = \frac{V(\text{NaOH})}{m} \times 0.45\%,$$

где $V(\text{NaOH})$ — количество 0.1 н NaOH, израсходованное на титрование, в мл (1 мл NaOH соот-

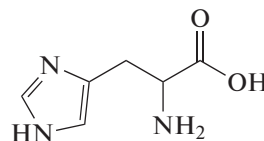
ветствует 0.0045 г карбоксильных групп), m — навеска образца, г.

Модификацию полиэлектролитов аминокислотами проводили по методике [23, 25]. Растворителем служила дистиллированная вода. Комплексы ПАМАХ с аминокислотами получали при pH 7–8, а комплексы арабиногалактана с аминокислотами при pH 5.6–5.8. Ионная сила была постоянной и равной 0.1. Постоянство ионной силы достигалось введением в растворы рассчитанного количества NaCl квалификации х.ч.

Аргинин, лизин и гистидин относятся к основным аминокислотам. Их химические формулы приведены ниже:

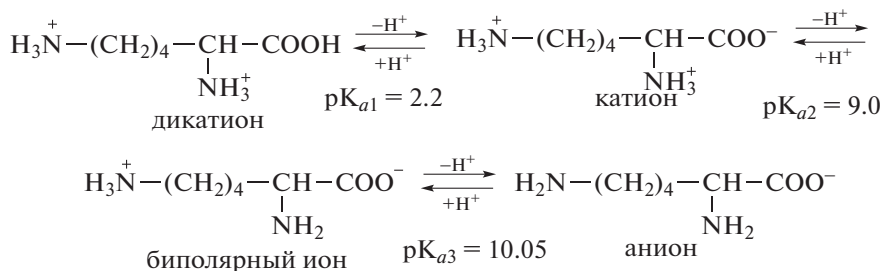


лизин



гистидин

Основные аминокислоты содержат в радикале R дополнительный основной центр. В кислой среде они существуют в виде дикатиона и являются трехосновными кислотами. Изoeлектрическая точка основных аминокислот, как видно на примере лизина, лежит в области pH выше 7.



$$(pI = 0.5(9.0 + 10.05) = 9.74).$$

Содержание аминокислоты в модифицированных образцах рассчитывали по данным элементного анализа (по содержанию азота) (табл. 1).

При модификации полиэлектролитов, комплексобразование аминокислот с арабиногалактаном осуществляется посредством карбоксильных групп полисахарида с аминогруппами аминокислоты. В случае системы ПАМАХ–аминокислота во взаимодействие с поликатионом вовлекаются в основном карбоксильные группы аминокислоты.

Полиэлектролитные комплексы получали смешением соответствующих объемов растворов полиэлектролитов. Турбидиметрическое титрование проводили на спектрофотометре “UV–VIS Specord M-40” при длине волны 500 нм. Молярное соотношение компонентов z определяли как отношение молярной концентрации ионогенных групп полианиона к молярной концентрации ионогенных звеньев ПАМАХ ($z = [\text{арабиногалактан}] : [\text{ПАМАХ}]$). Массовую концентрацию ω ПАМАХ и арабиногалактана в растворе находили по отношению массы растворенного вещества к общей массе раствора с учетом влажности полимеров (составлявшей 4–5%).

Размеры частиц ПЭК определяли методом лазерной дифракции на приборе “Sald 7101” (“Shimadzu”). Длина волны полупроводникового лазера 375 нм. Рабочий диапазон измерения диаметров частиц 10 нм–300 мкм. Образцы сравнивали по модальному размеру частиц, который соответствует максимуму на дифференциальной кривой распределения. Ошибка измерения 1%. За время устойчивости системы принимали время до момента образования визуально наблюдаемого осадка ПЭК.

Осадок ПЭК выделяли следующим образом: дисперсию частиц ПЭК концентрировали путем испарения воды, комплекс выделяли ацетоном и далее высушивали.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе исходных и модифицированных аминокислотами полиэлектролитов были сформированы три вида ПЭК: ПАМАХ + арабиногалактан, (ПАМАХ–аминокислота) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–аминокислота).

Полиэлектролитные комплексы самопроизвольно образуются при смешении водных растворов

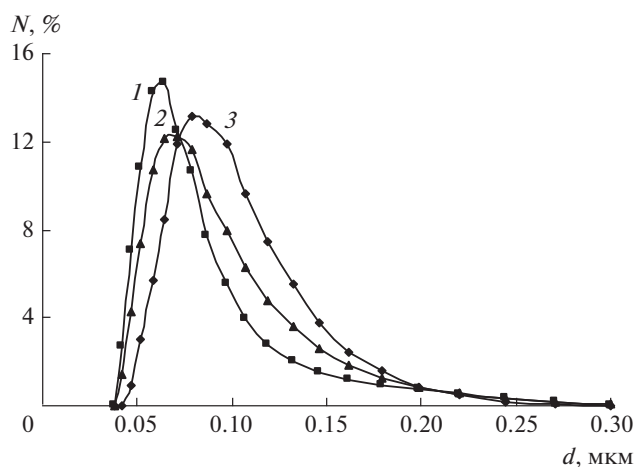


Рис. 1. Распределение по размерам d микрочастиц ПЭК: 1 – ПАМАХ + арабиногалактан; 2 – (ПАМАХ–His) + арабиногалактан; 3 – ПАМАХ + (арабиногалактан–His). $z = 0.86$ (1), 0.94 (2) и 0.64 (3); $\omega = 0.16$ (1), 0.19 (2) и 0.14 (3). Время выдержки 1 ч.

компонентов. При сливании растворов ПАМАХ и арабиногалактана в определенных мольных соотношениях z образуются дисперсные системы микрочастиц ПЭК, что обнаруживается по появлению устойчивой опалесценции смеси. Взаимодействие в системе изучали по изменению оптической плотности раствора в ходе турбидиметрического титрования. К водному раствору поликатиона (0.02 моль/л) при перемешивании частями добавляли 0.1% -ный водный раствор полианиона и измеряли оптическую плотность раствора, фиксируя момент начала роста оптической плотности и момент начала резкого роста оптической плотности. Состав реакционной смеси, соответствующий началу роста оптической плотности, принимали за $z_{\text{мин}}$, а состав реакционной смеси, отвечающий резкому росту оптической плотности, принимали за $z_{\text{пред}}$. В интервале от $z_{\text{мин}}$ до $z_{\text{пред}}$ образуются агрегативно устойчивые дисперсии частиц полиэлектролитных комплексов. Полиэлектролиты в зависимости от того, полика-

тион или полианион модифицированы аминокислотой, обладают разной лиофилизующей способностью, которая связана с количеством свободных от модификатора ионогенных групп в полиионе. Уменьшение лиофилизующей способности ПАМАХ–аминокислота при химической модификации, связанное с понижением содержания ионогенных групп, приводит к уменьшению z , т.е. количества арабиногалактана, необходимого для получения дисперсии, сопоставимой по оптическим характеристикам. При титровании ПАМАХ раствором арабиногалактан–аминокислота для электростатического связывания поликатионов ПАМАХ требуется большее количество полианионов арабиногалактан–аминокислота.

Образование микрочастиц ПЭК из исходных и модифицированных аминокислотами ПАМАХ и арабиногалактана было исследовано методами лазерной дифракции света. Масса комплекса, формирующегося при мольном соотношении компонентов $z_{\text{пред}}$, является наибольшей, и все дальнейшие исследования ПЭК проводили при таком соотношении компонентов. При мольном соотношении компонентов, близком к $z_{\text{пред}}$, размер основной массы частиц комплекса ПАМАХ + арабиногалактан находится в нанометровом диапазоне (составляет 0.065 мкм). На рис. 1 в качестве примера показано дифференциальное распределение по размерам для микрочастиц ПЭК на основе полиэлектролитов, модифицированных гистидином.

У комплексов (ПАМАХ–His) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–His) размер частиц составляет 0.071 и 0.083 мкм соответственно, т.е. размер микрочастиц у ПЭК с модифицированным полиэлектролитом выше. Размер микрочастиц ПЭК зависит от полиэлектролита, с которым аминокислота образует комплекс (табл. 2). Вероятно, данная зависимость связана с вовлечением большего числа функционализированных макромолекул при формировании ПЭК за счет усиления гидрофобных взаимодействий, обеспе-

Таблица 2. Характеристики и устойчивость во времени дисперсий ПЭК

ПЭК	$z_{\text{пред}}$	ω , мас. %	d (мкм) при времени диспергирования				
			1 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч
ПАМАХ + арабиногалактан	0.86	0.16	0.065	0.065	0.071	0.080	0.093
(ПАМАХ–His) + арабиногалактан	0.95	0.22	0.071	0.071	0.072	0.074	осадок
ПАМАХ + (арабиногалактан–His)	0.64	0.14	0.083	0.085	0.091	0.096	«
(ПАМАХ–Arg) + арабиногалактан	0.63	0.29	0.071	0.071	0.073	0.074	«
ПАМАХ + (арабиногалактан–Arg)	0.60	0.14	0.089	0.089	0.099	0.103	«
(ПАМАХ–Lys) + арабиногалактан	0.63	0.27	0.086	0.089	0.092	0.093	«
ПАМАХ + (арабиногалактан–Lys)	0.57	0.15	0.094	0.098	0.099	0.112	«

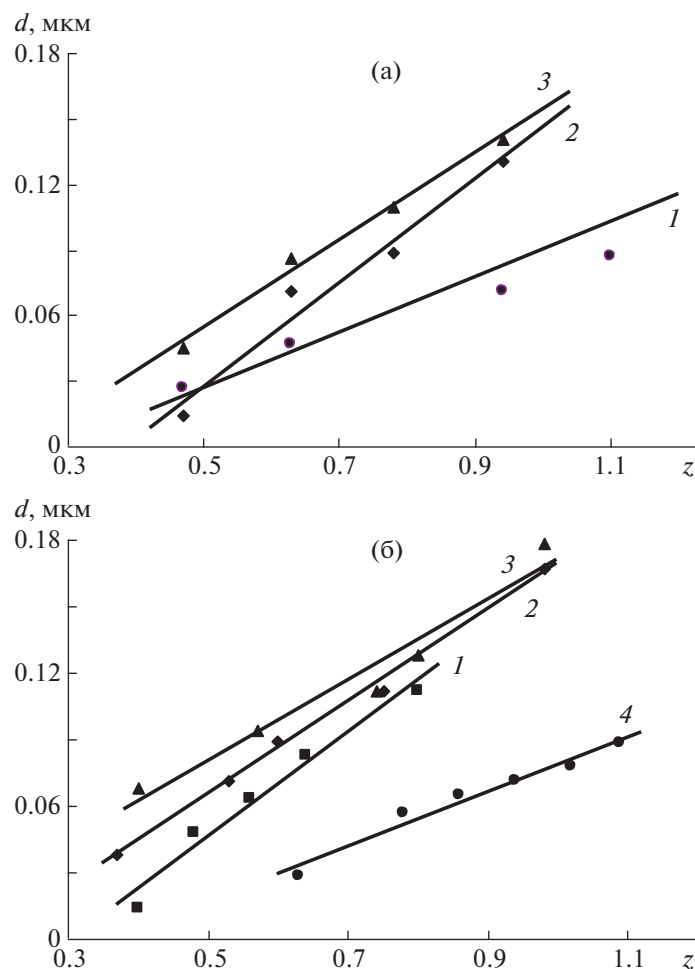


Рис. 2. Зависимости размеров частиц ПЭК от мольного соотношения полимеров. а: 1 – (ПАМАХ–His) + арабиногалактан, 2 – (ПАМАХ–Arg) + арабиногалактан, 3 – (ПАМАХ–Lys) + арабиногалактан; б: 1 – ПАМАХ + (арабиногалактан–His), 2 – ПАМАХ + (арабиногалактан–Arg), 3 – ПАМАХ + (арабиногалактан–Lys), 4 – ПАМАХ + арабиногалактан.

чиваемых аминокислотными остатками. Все кривые распределения частиц в известном интервале концентраций имеют довольно узкое распределение, что может свидетельствовать об агрегативной стабильности ПЭК.

Увеличение размеров микрочастиц модифицированных ПЭК характерно и для модификации полиэлектролита аргинином и лизином. При этом размеры микрочастиц возрастают в ряду Lys–Arg–His (табл. 2). При получении ПЭК из модифицированного поликатиона и арабиногалактана размеры микрочастиц комплекса остаются практически неизменными вплоть до выпадения осадка. При образовании ПЭК из модифицированной поликислоты размеры микрочастиц начинают возрастать уже через 1 сутки. Видимо, уменьшение количества ионогенных групп в полианионе вследствие комплексообразования с аминокислотой способствует усилению гидрофобных взаимодействий и соответственно увеличению размеров образующихся микрочастиц.

При оптимизации условий получения ПЭК рассмотрено влияние мольного соотношения компонентов в растворе на размер образующихся микрочастиц, а также на устойчивость дисперсий во времени. Размер частиц и устойчивость систем в отношении образования седиментационно неустойчивых дисперсий зависят от соотношения полиэлектролитов в комплексе. При $z \leq z_{\text{пред}}$ полиэлектролитные комплексы оказываются агрегативно устойчивыми. Увеличение мольного соотношения выше $z_{\text{пред}}$ приводит не только к возрастанию размеров микрочастиц ПЭК, но и к потере устойчивости дисперсий. При высоких значениях z (2 и выше) размер частиц в дисперсной системе резко увеличивается до 0.300–0.500 мкм, и практически сразу начинает формироваться осадок.

Для каждого типа ПЭК размер частиц растет с увеличением z , а зависимость размера частиц от z можно представить как линейную (рис. 2).

При создании ПЭК важным является фактор устойчивости получаемых дисперсий. Однако по-

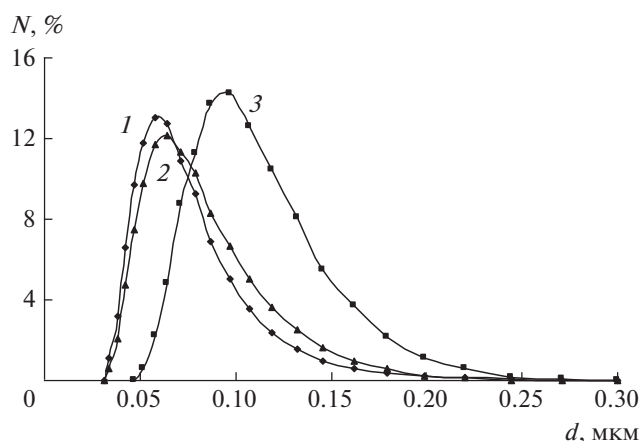


Рис. 3. Распределение по размерам микрочастиц комплекса ПАМАХ + арабиногалактан ($z = 0.86$) при времени выдержки 1 (1), 48 (2) и 120 ч (3).

лиэлектролитные комплексы (ПАМАХ–аминокислота) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–аминокислота) в исходном состоянии характеризуются не очень высокой устойчивостью, через 3–5 суток в них начинают формироваться осадки. У ПЭК на основе ПАМАХ + арабиногалактан через 5 суток размер частиц увеличивается в ~ 1.5 раза. Полное осаждение ПЭК происходит приблизительно через 10 дней.

Влияние времени выдержки растворов на распределение частиц по размерам на примере комплекса ПАМАХ + арабиногалактан показано на рис. 3. Наблюдение проводили в течение пяти суток. Видно, что средний размер частиц с течением времени увеличивается, а распределение расширяется, т.е. в дисперсиях продолжают агрегационные процессы.

С целью получения стабильных в хранении форм в модельном опыте были выделены в виде порошков ПЭК на основе ПАМАХ + арабиногалактан, (ПАМАХ–His) + арабиногалактан и ПАМАХ + (арабиногалактан–His); ПЭК выделяли из реакционных смесей высаживанием спиртом. Для приготовления осадков ПЭК были взяты оптимизированные соотношения компонентов комплекса, при которых размер частиц дисперсии находился в нанометровом диапазоне и системы были наиболее агрегативно устойчивы.

Леофилизированные осадки были охарактеризованы методом ИК-спектроскопии. ИК-спектры систем ПАМАХ + (арабиногалактан–His) и (ПАМАХ–His) + арабиногалактан сравнивали со спектрами исходных соединений арабиногалактан–His, ПАМАХ–His, арабиногалактан и ПАМАХ. Комплексообразование в системе арабиногалактан–His происходит за счет карбоксильных групп полисахарида, аминогрупп и атома азота имидазольного кольца аминокислоты. В ИК-спектрах комплекса (ПАМАХ–His) + арабиногалактан обнаружены лишь незначительные изменения в положении и изменении интенсивности полос поглощения группы NH_2 соединения ПАМАХ–His в области 2728 , 1168 и 1064 см^{-1} , что свидетельствует о сохраняющемся взаимодействии карбоксильных групп арабиногалактана с аминогруппами ПАМАХ–His.

При диспергировании выделенных осадков в воде вновь появляются дисперсии микрочастиц. В табл. 3 представлены их характеристики и динамика изменения размеров во времени. При диспергировании осадков ПЭК образуются частицы, размер которых больше, чем размер частиц исходных комплексов, но имеет тот же порядок величины. Стабильность во времени у диспергированных осадков ПЭК ниже, чем у исходных ПЭК (табл. 3). Осадок начинает формироваться уже на вторые сутки. Соответственно использование диспергированных осадков наиболее эффективно сразу после приготовления. Таким образом, возможно выделение ПЭК в виде осадков в качестве устойчивой формы, пригодной для длительного хранения. Сравнительная легкость получения ПЭК в виде порошков определяет возможность и перспективность их дальнейшего использования как потенциальных объектов для биомедицинского применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламиний хлорида и карбоксиарабиногалактана, и их модифицированных аминокислотами – гистидином, аргинином и лизином форм при мольном соотношении компонентов в пределах $z_{\text{мин}} < z < z_{\text{пред}}$ и суммарной массовой концентрации

Таблица 3. Характеристики и устойчивость во времени повторно диспергированных осадков ПЭК

ПЭК	z	ω , мас. %	d , мкм	d (мкм) при времени повторного диспергирования				
	исходный ПЭК			0.05 ч	0.17 ч	4 ч	24 ч	48 ч
ПАМАХ + арабиногалактан	0.86	0.16	0.065	0.073	0.177	0.243	0.285	0.390
(ПАМАХ–His)+ арабиногалактан	0.94	0.16	0.071	0.077	0.089	0.224	0.178	0.562
ПАМАХ + (арабиногалактан–His)	0.64	0.14	0.083	0.085	0.164	0.282	0.280	0.677

комплексов в растворе 0.14–0.29 мас. % получены устойчивые в течение трех–пяти суток дисперсии микрочастиц полиэлектrolитных комплексов размером 0.071–0.094 мкм. Модификация макромолекул аминокислотами приводит к увеличению размеров микрочастиц ПЭК по сравнению с размерами микрочастиц ПЭК на основе немодифицированных форм. При повышении мольного соотношения компонентов от 0.4 до 1.6 размер микрочастиц увеличивается примерно в 2–4 раза в зависимости от соотношения компонентов ПЭК, и снижается устойчивость дисперсий.

Получены лиофилизированные осадки полиэлектrolитных комплексов. Средние размеры микрочастиц диспергированных осадков сопоставимы с размерами частиц исходного комплекса, что представляет собой несомненную практическую значимость. Перевод ПЭК в порошкообразное состояние позволяет получить стабильные в хранении формы полимерных нано- и микроносителей физиологически активных веществ.

Поскольку от размера полимерных микрочастиц, использующихся в качестве носителей лекарственных соединений, зависит их транспорт и распределение в организме, влияние сопряжения полиэлектrolитов с лекарственными соединениями необходимо учитывать при целенаправленном конструировании лекарственных микрочастиц.

Анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” Уфимского института химии Российской академии наук и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Работа подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2022–2024 гг. Госзадание “Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений” № 1021062311391-0-1.4.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Izumrudov V.A., Mussabayeva B.K., Kassymova Z.S., Klivenko A.N., Orazzhanova L.K. // Russ. Chem. Revs. 2019. V. 88. № 10. P. 1046.
2. Pavlov G.M., Okatova O.V., Gavrilova I.I., Ul'yanova N.N., Panarin E.F. // Polymer Science A. 2013. V. 55. № 12. P. 699.
3. Machinskaya A.E., Vasilevskaya V.V. // Polymer Science A. 2016. V. 58. № 4. P. 606.
4. Palamarchuk I.A., Brovko O.S., Bogolitsyn K.G., Boitsova T.A., Ladesov A.V., Ivakhnov A.D. // Russ. J. Appl. Chem. 2015. V. 88. № 1. P. 103.
5. Одинцова О.И. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2009. Т. 52. № 8. С. 3.
6. Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Григорян Э.С. // Изв. Уфимского научного центра РАН. 2018. Т. 3. № 3. С. 54.
7. Izumrudov V.A. // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 7. P. 513.
8. Zhiryakova M.V., Izumrudov V.A. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 10. P. 1057.
9. Shilova S.V., Mirgaleev G.M., Tret'yakova A.Y., Barabanov V.P. // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 6. P. 630.
10. Petrova V.A., Orekhov A.S., Chernyakov D.D., Baklagina Y.G., Romanov D.P., Kononova S.V., Volod'ko A.V., Ermak I.M., Klechkovskaya V.V., Skorik Y.A. // Crystal. Rep. 2016. V. 61. № 6. P. 945.
11. Sabitha P., Vijaya Ratna J., Ravindra Reddy K. // Int. J. Chem. Technol. Res. 2010. V. 2. № 1. P. 88.
12. Мусабаева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Изумрудов В.А., Арипжанова З.Ж. // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5. № 2. С. 164.
13. Devi M.G., Dutta S., Al Hinai A.T., Feroz S. // Korean J. Chem. Eng. 2015. V. 32. № 1. P. 118.
14. Черняков Д.Д., Петрова В.А., Баклагина Ю.Г., Гофман И.В., Скорик Ю.А. // Изв. Уфимского научного центра РАН. 2016. № 3–1. С. 99.
15. Rafiee A., Alimohammadian M.H., Gazori T., Riazi-rad F., Fatemi S.M.R., Parizadeh A., Haririan I., Havaskary M. // Asian Pacific J. Tropical Disease. 2014. V. 4. № 5. P. 372.
16. Nishiyama N., Kataoka K. // Pharmacol. Therapeutics. 2006. V. 112. P. 630.
17. Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K. // J. Controlled Release. 2001. V. 74. № 1–3. P. 295.
18. Rijcken C.J.F., Soga O., Hennink W.E., van Nostrum C.F. // J. Controlled Release. 2007. V. 120. № 3. P. 131.
19. Babaev M.S., Vorobe'va A.I., Chernysheva Y.S., Zakir'yanova O.V., Spirikhin L.V., Kolesov S.V. // Russ. J. Appl. Chem. 2015. V. 88. № 9. P. 1494.
20. Kasaikin V.A., Litmanovich E.A., Zezin A.B., Kabanov V.A. // Dokl. Phys. Chem. 1999. V. 367. № 1–3. P. 205.
21. Vorob'eva A.I., Sultanova G.R., Bulgakov A.K., Zainchkovskii V.I., Kolesov S.V. // Pharm. Chem. J. 2013. V. 46. № 11. P. 653.
22. Vlasov P.S., Chernyi S.N., Domnina N.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. V. 80. № 7. P. 1314.
23. Badykova L.A., Mudarisova R.K., Kolesov S.V. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2020. V. 14. № 1. P. 194.
24. Slyusarenko N.V., Vasilyeva N.Y., Kazachenko A.S., Gerasimova M.A., Romanchenko A.S., Slyusareva E.A. // Polymer Science B. 2020. V. 62. № 3. P. 272.
25. Mudarisova R.Kh., Badykova L.A. // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 2. P. 106.
26. Gurina M.S., Vildanova R.R., Badykova L.A., Vlasova N.M., Kolesov S.V. // Russ. J. Appl. Chem. 2017. V. 90. № 2. P. 219.
27. Wandrey Ch., Jaeger W., Reinisch G., Hahn M., Engelhardt G., Jancke H., Ballscuh D. // Acta Polym. 1981. V. 32. № 3. P. 177.
28. Badykova L.A., Mudarisova R.Kh., Borisov I.M., Gurina M.S. // Russ. J. Appl. Chem. 2016. V. 89. № 7. P. 1126.

УДК 541(64+49):546.223-2'13

САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ ЧАСТИЦЫ ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ N,N'-ДИАЛЛИЛ-N,N'-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА С ДИОКСИДОМ СЕРЫ РАЗЛИЧНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

© 2023 г. М. С. Бабаев^{a,*}, С. В. Колесов^a

^aИнститут органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

*e-mail: b.marat.c@mail.ru

Поступила в редакцию 01.11.2022 г.

После доработки 16.01.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

Исследовано образование полимер-коллоидных комплексов при взаимодействии сополимеров N,N'-диаллил-N,N'-диметиламмоний хлорида и диоксида серы различной молекулярной массы и додецилсульфата натрия. Комплексы охарактеризованы методами турбидиметрического титрования и лазерной дифракции/рассеяния света. Средний размер частиц полимер-коллоидных комплексов в зависимости от состава реакционной смеси и молекулярной массы полиэлектролита изменяются в интервале 150–200 нм. Определены критические концентрации агрегации додецилсульфата натрия в присутствии сополимеров различной молекулярной массы. Показано, что молекулярная масса поликатиона оказывает значительное влияние на границы области появления фазы полимер-коллоидных комплексов и размер их частиц. Оценена способность частиц комплексов солюбилизовать молекулы плохо растворимых в воде веществ.

DOI: 10.31857/S2308113923700298, EDN: PHTSIN

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие противоположно заряженных полиэлектролитов и ионогенных ПАВ при определенных соотношениях компонентов приводит к образованию стабильных коллоидных дисперсий в водной среде. В таких дисперсиях большая часть противоионов ПАВ электростатически присоединяется к полиэлектролитам, формируя комплексы, которые принято называть полимер-коллоидными (ПКК) [1]. Заметный вклад в развитие теории образования и организации ПКК внесли В.А. Кабанов и А.Б. Зезин [2, 3]. Механизмы образования ПКК и влияние кинетических факторов на процессы взаимодействия в системах ПАВ–полиэлектролит описаны в работах [4–7]. Интерес к ПКК обусловлен широкими возможностями их практического применения, например в качестве флокулянтов [8]. ПКК оказались также весьма эффективными средствами для извлечения из водных сред растворенных или диспергированных в них органических веществ различной природы [8, 9]. Сегодня ПКК привлекают внимание исследователей в основном как носители лекарственных средств [10–13]. Помимо электростатических взаимодействий, комплексы могут быть стабилизированы гидрофоб-

ными взаимодействиями [1, 14, 15]. Взаимодействие полиэлектролитов с противоионами ПАВ может приводить к образованию нерастворимых продуктов [6, 16].

Стабильность дисперсий комплексов в водной среде зависит не только от соотношения компонентов, но и от лиофилизующей способности полиэлектролитов [17]. Несмотря на обширные исследования ПКК, физико-химическое поведение этих коллоидных систем остается не до конца ясным, отчасти потому, что процессы самосборки при взаимодействии полиэлектролитов и поверхностно-активных веществ приводят к формированию неравновесных комплексов [18]. Неравновесный характер процесса комплексообразования растворов полиэлектролит–ПАВ оказывает чрезвычайно сильное влияние на межфазные свойства таких систем, как недавно было установлено R.A. Campbell и I. Varga [19, 20]. Динамика таких полимерных систем чувствительна к молекулярной массе [21]. Большинство исследований в литературе сосредоточено на полиэлектролитах с высокой молекулярной массой из-за их полезного реологического и (де)стабилизирующего характера [22]. Однако в целом влияние данного фактора неоднозначно и трудно

Таблица 1. Условия сополимеризации и характеристики сополимеров ДАДМАХ с диоксидом серы

Сополимер	Среда	Инициатор	Содержание инициатора, мас. %	T , К	$[\eta]$, дл/г	$M_z \times 10^{-3}$
I	Вода	Персульфат калия	0.2	293	0.09	3
II	Вода	УФ-облучение	—	293	0.24	15
III	ДМСО	ДАК	0.5	293	0.31	35
IV	ДМСО	ДАК	0.5	333	0.51	65

предсказуемо [23–25]. Настоящая работа посвящена изучению влияния молекулярной массы сополимера N,N'-диаллил-N,N'-диметиламмоний хлорида (ДАДМАХ) с диоксидом серы на процесс формирования ПКК с додецилсульфатом натрия (ДДС) и размер частиц комплекса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сополимеры N,N'-диаллил-N,N'-диметиламмоний хлорида с двуокисью серы различной молекулярной массы синтезировали из соответствующих мономеров радикальной полимеризацией при эквимольном составе реакционной смеси и суммарной концентрации мономеров 46 мас. % по известной методике [26]. Условия полимеризации, характеристическая вязкость и молекулярные массы всех сополимеров приведены в табл. 1. Полимеризацию прерывали охлаждением и последующим осаждением полимеров в ацетон. Очистку проводили трехкратным переосаждением из водного раствора в ацетон, далее сушили в вакууме при 50°C до постоянной массы. Чистоту сополимеров контролировали методом ЯМР-спектроскопии и по данным элементного анализа [11, 26]. Полученные сополимеры являются регулярно чередующимися и имеют соотношение звеньев ДАДМАХ : диоксид серы = 1 : 1 [26].

Характеристическую вязкость растворов полиэлектролитов $[\eta]$ (дл/г) определяли методом капиллярной вискозиметрии (вискозиметр Уббе-лоде, 0.1 Н водный раствор NaCl, $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$). Молекулярную массу полимеров находили методом седиментационного равновесия и рассчитывали по уравнению

$$M_z = \frac{RT}{(1 - \mu\rho_0)\omega^2} \text{tg}\alpha$$

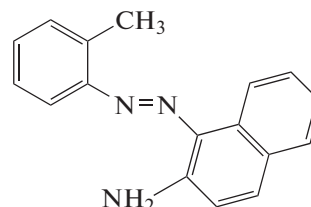
Здесь R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура; ω – угловая скорость вращения ротора ультрацентрифуги ($\omega = 2\pi n$, где n – число оборотов ротора в минуту); α – угол наклона зависимости Z/X от концентрации раствора c , (X – расстояние от оси вращения ротора до точки кривой на снимке, $Z = dc/dX$ – высота градиентной кривой (градиент концентрации) в дан-

ной точке); $(1 - \nu\rho_0)$ – архимедов множитель (ν – удельный парциальный объем полимера, ρ_0 – плотность растворителя).

Дисперсии частиц ПКК получали путем смешения водных растворов ДАДМАХ–диоксид серы и ДДС при определенном мольном соотношении компонентов $z = [\text{ДДС}] : [\text{ДАДМАХ}]$. Турбидиметрическое титрование проводили способом, описанным в работе [27]. Исходные концентрации ДАДМАХ–диоксид серы (по мономерным звеньям ДАДМАХ) и ДДС составляли 2 и 1.5 ммоль/л соответственно, концентрация ПКК в растворе 0.05–0.2 мас. %.

Размер частиц ПКК определяли на дифракционном анализаторе размеров частиц “SALD-7101 Shimadzu”, принцип работы которого основан на статическом рассеянии лазерного света с длиной волны $\lambda = 375$ нм. Размер частиц вычисляли автоматически с помощью программного комплекса прибора “WingSald II”. Результат вычисления размеров представлен в виде зависимости диаметра частиц d (нм) от их числовой доли q (%). Прибор калибровали с использованием специального калибровочного образца МВР 1-10 таким образом, чтобы определяемые значения размеров частиц МВР 1-10 расходились не более чем на 3% с паспортными данными.

Критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ) и критическую концентрацию агрегации (ККА) ДДС оценивали методом солюбилизации маслорастворимого красителя Oil Yellow OB [28]



Критическая концентрация мицеллообразования ДДС в воде составила 8 ммоль/л, что соответствует справочным данным [29].

Солюбилизующую способность частиц ПКК определяли следующим образом. К 10 мл раствора ПКК при $z = 0.3$ добавляли 10 мг красителя.

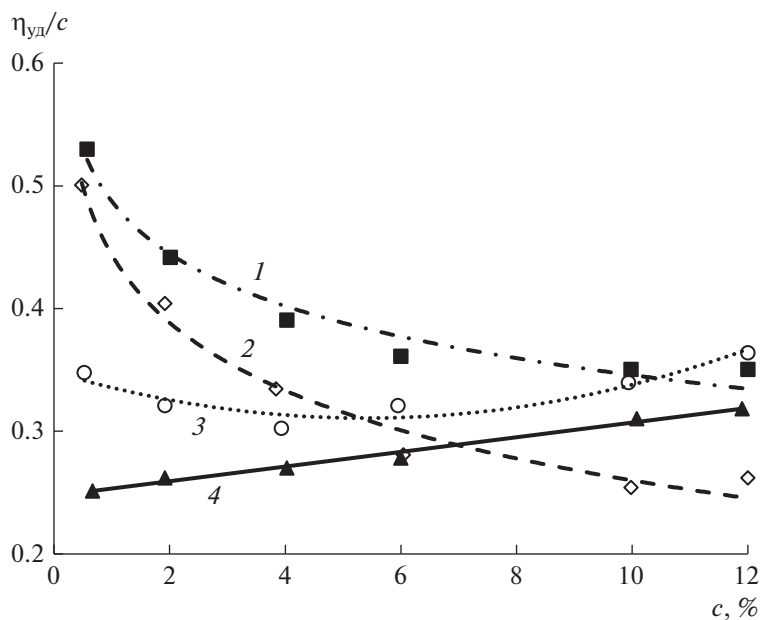


Рис. 1. Зависимость приведенной вязкости от концентрации сополимера II в воде (1) и в водных растворах NaCl с концентрацией 0.001 (2), 0.05 (3) и 0.1 моль/л (4) при 298 К.

Концентрация ПКК в растворе составляла 0.1 мас. %. Растворами сравнения служили дистиллированная вода и водный раствор ДАДМАХ—диоксид серы I ([ДАДМАХ] = 2 ммоль/л, что соответствует концентрации ДАДМАХ в растворах ПКК), в которые также добавляли навеску красителя. Полученные растворы красителя выдерживали при перемешивании в течение 7 суток для достижения равновесного значения оптической плотности. Далее растворы центрифугировали при скорости вращения ротора 6000 оборотов/мин в течение 30 мин для удаления избытка красителя и измеряли оптическую плотность. В случае образцов ПКК с красителем растворы предварительно разбавляли в 5 раз. Оценку повышения растворимости красителя в присутствии ПКК проводили по формуле, адаптированной в соответствии с законом Бугера—Ламберта—Бера

$$S = \frac{A_{PSC/dye} \cdot k - A_{PSC}}{A_{dye}},$$

где S — безразмерная величина, характеризующая кратность увеличения растворимости красителя; $A_{PSC/dye}$, A_{PSC} и A_{dye} — оптическая плотность растворов смеси красителя и ионных комплексов, ионных комплексов и красителя в дистиллированной воде соответственно; k — коэффициент разбавления раствора. Во всех случаях оптическую плотность определяли при длине волны $\lambda_{max} = 432$ нм, соответствующей максимуму поглощения красителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные сополимеры ДАДМАХ—диоксид серы различной молекулярной массы представляют собой гигроскопичные соединения желтоватого цвета, растворимые в воде и не растворимые в органических растворителях. Ранее было показано, что состав сополимеров не зависит от соотношения мономеров в исходной смеси, температуры протекания реакции, среды (вода, ДМСО), характера инициирования (вещественное или УФ). Во всех случаях образуются чередующиеся сополимеры с соотношением звеньев ДАДМАХ : диоксид серы = 1 : 1 [26]. При определении приведенной вязкости обнаруживается полиэлектролитный эффект (рис. 1). Предварительно исследовали влияние добавок NaCl на линейаризацию концентрационной зависимости приведенной вязкости. Полиэлектролитный эффект подавляется при концентрации соли выше 0.05 Н; в 0.1 Н растворе полиэлектролитный эффект гарантировано подавлен (рис. 1).

Характеристическая вязкость $[\eta]$ и соответственно молекулярная масса полимера существенно зависят от среды и способа инициирования полимеризации (табл. 1). Значения $[\eta]$ для сополимеров, полученных в водной среде, ниже — 0.09 (персульфат калия, 293 К) и 0.24 дл/г (УФ-облучение, 293 К), чем для сополимеров, синтезированных в среде ДМСО — 0.31 (ДАК, 293 К) и 0.51 дл/г (ДАК, 333 К). Исследования показали, что ММ сополимера зависит также от способа инициирования. Для образцов I, II, III и IV она составляет 3×10^3 , 15×10^3 , 35×10^3 и 65×10^3 при

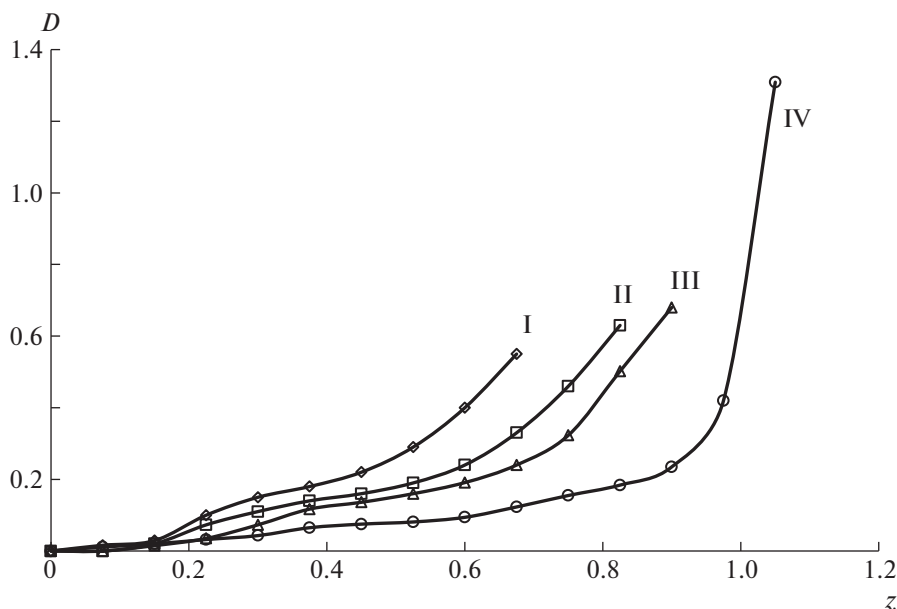
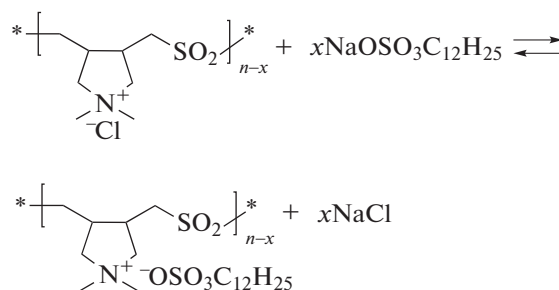


Рис. 2. Кривые турбидиметрического титрования растворов ДАДМАХ—диоксид серы раствором ДДС. Молекулярная масса ДАДМАХ—диоксид серы $M \times 10^{-3} = 3$ (I), 15 (II), 35 (III) и 65 (IV).

инициировании полимеризации персульфатом калия, УФ-облучением и ДАК соответственно.

Полимеры ДАДМАХ представляют собой полиэлектролиты катионного типа и способны вступать в реакции ионного обмена с органическими противоионами. Лиофилизирующая способность полиэлектролита определяется эффективным зарядом полимерной цепи, а также наличием полярных и неполярных групп в составе макромолекулы, которые могут давать как положительный, так и отрицательный вклад в ее лиофилизирующую способность, что выражается в изменении величины $z_{\text{пред}}$ [13]. Для оценки лиофилизирующей способности полимеров ДАДМАХ—диоксид серы в зависимости от молекулярной массы проводили турбидиметрическое титрование водных растворов ДАДМАХ—диоксид серы раствором ДДС. Додецилсульфат натрия является анионным ПАВ, который используют для оценки лиофилизирующей способности катионных полиэлектролитов [17, 27]. Механизм связывания гомополимера и ДДС был всесторонне изучен методами калориметрии, определения дзета-потенциала и электропроводности, а также квантово-механическими расчетами [30]. Показано, что взаимодействие ПАВ—полиэлектролит определяется как электростатическими, так и гидрофобными взаимодействиями и является кооперативным. Кооперативные взаимодействия приводят к образованию нано- и микрочастиц, которые заряжены положительно или отрицательно в зависимости от мольного соотношения компонентов z . Электростатические взаимодействия

ДАДМАХ—диоксид серы с ДДС можно представить следующей схемой [11]:



На рис. 2 приведены кривые турбидиметрического титрования растворов сополимеров ДАДМАХ—диоксид серы различной молекулярной массы раствором ДДС. Как видно, независимо от молекулярной массы полиэлектролита область составов реакционной смеси, в которой система остается гомогенной, отвечает интервалу $0 < z < 0.15$. Данная область соответствует образованию водорастворимых ПКК. При увеличении мольного соотношения компонентов z выше 0.15 оптическая плотность возрастает и начинают образовываться дисперсии частиц ПКК (рис. 2). В этой области прослеживается влияние молекулярной массы сополимерного полиэлектролита, как и в случае гомополимера [27]. При переходе к ДАДМАХ—диоксид серы с большей молекулярной массой темп набора оптической плотности раствора становится более плавным, кривые турбидиметрического титрования смещаются в сторону больших значений z (рис. 2). Из данных турбидиметрического титрования следует, что лио-

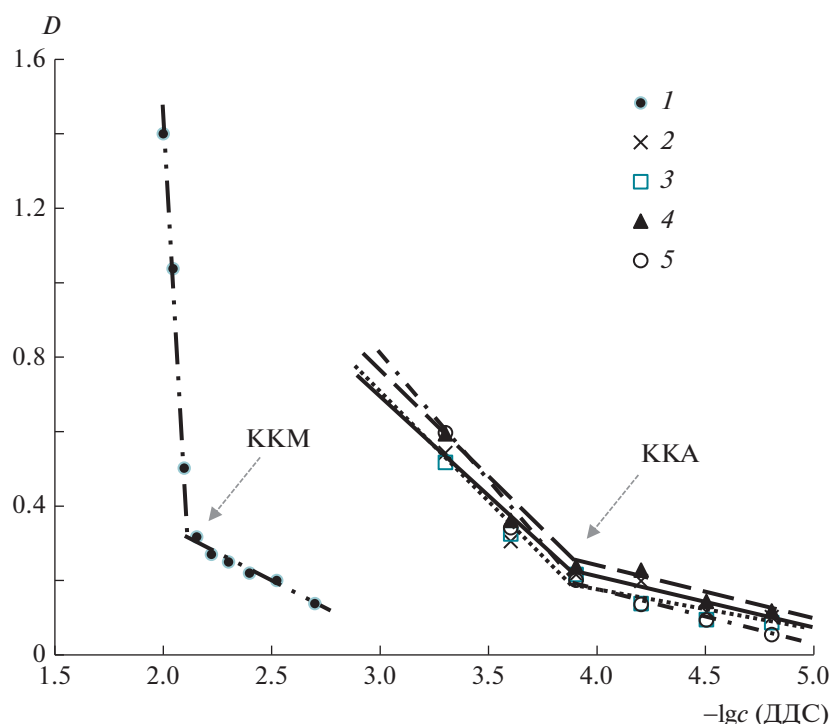


Рис. 3. Изменение оптической плотности при солюбилизации маслорастворимого красителя Oil Yellow OB растворами индивидуального ДДС (1) и ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы (2–5). Молекулярная масса ДАДМАХ–диоксид серы $M \times 10^{-3} = 3$ (2), 15 (3), 35 (4) и 65 (5). Для всех комплексов $z = 0.1$.

филизирующая способность полиэлектролита увеличивается с ростом его ММ. Влияние ММ можно объяснить основываясь на результатах работы [31]. В случае ДАДМАХ–диоксид серы большей молекулярной массы длина лиофилизирующих участков, по-видимому, достаточна для удержания в растворе частицы комплекса при большем содержании ПАВ в системе. В случае комплекса, сформированного из полиэлектролита меньшей ММ, лиофилизирующая способность полиэлектролита меньше, и дисперсии ПКК образуются при меньшем значении мольного соотношения компонентов.

Кооперативное связывание ДДС с полиионами происходит выше критической концентрации агрегации, которая ниже критической концентрации мицеллообразования чистого раствора поверхностно-активного вещества [32]. Несмотря на то, что при мольном соотношении компонентов $z < 0.15$ дисперсии ПКК не образуются, в растворе присутствуют водорастворимые комплексы, о чем свидетельствуют результаты определения ККА (рис. 3). Значения ККА находятся в интервале $(1.2–1.4) \times 10^{-4}$ моль/л, молекулярная масса не оказывает принципиального влияния на ККА. Следует отметить, что ККА для ДДС в присутствии ДАДМАХ–диоксид серы сопоставима с ККА в ПКК на основе гомополимера ДАДМАХ и сополимеров ДАДМАХ с малеиновой кислотой и

N-винилпирролидоном [11]. Близкие значения ККА для ДДС в присутствии сополимеров ДАДМАХ указывают на большой вклад электростатических взаимодействий звена ДАДМАХ с ионами ДДС в кооперативные взаимодействия ПАВ–полиэлектролит в области составов реакционной смеси, где система представляет собой гомогенный раствор.

В интервале соотношений компонентов ПАВ–полиэлектролит $z > 0.15$ образуются дисперсии частиц ПКК. Размер частиц определяли методом лазерного рассеяния света, который широко применяется для анализа размеров полимерных систем [33, 34]. Метод основан на анализе дифрактограммы, получаемой при воздействии на частицы монохроматического излучения, в рамках оптической модели сферических частиц. Благодаря богатству строения и свойств полиэлектролитов и ПАВ их комбинации приводят к огромному разнообразию потенциальных структур частиц ПКК [5, 3, 36]. Ранее с использованием специально полученных металлических поверхностей различной морфологии и подобранных условий высушивания водных растворов комплексов нам удалось определить морфологию частиц ПКК на основе сополимера ДАДМАХ с малеиновой кислотой и ДДС при помощи сканирующей электронной микроскопии. Микрочастицы комплексов, средний размер которых со-

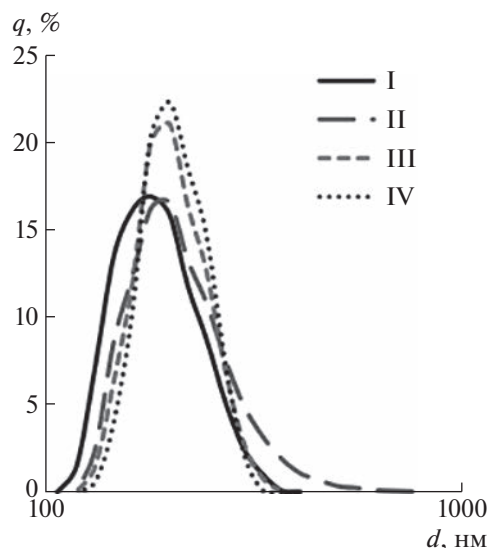


Рис. 4. Размер частиц ПКК на основе сополимеров ДАДМАХ–диоксид серы в водных растворах. Молекулярная масса сополимера $M \times 10^{-3} = 3$ (I), 15 (II), 35 (III) и 65 (IV). Мольное соотношение компонентов $z = 0.38$, время выдержки 7 суток. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

ставляет 170–600 нм, демонстрируют типичную сферическую морфологию [37]. В настоящей работе средний размер частиц ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы различной молекулярной массы, определенный методом лазерного рассеяния света, находятся в интервале от 150–200 нм (рис. 4).

Известно, что динамика полимер-коллоидных систем синтетических полиэлектролитов чувствительна к молекулярной массе полимера [21]. Для комплексов ДАДМАХ–диоксид серы I–III при мольном соотношении компонентов $z < 0.6$ мы наблюдаем незначительное изменение размеров частиц в течение 7 суток в большую сторону (рис. 5а–в). В случае более высокомолекулярного образца ДАДМАХ–диоксид серы IV средние размеры частиц остаются неизменными. Такое поведение полимер-коллоидных комплексов согласуется с выводами авторов работы [38], которые обнаружили, что скорость достижения равновесия в системах ПКК увеличивается с молекулярной массой полиэлектролита. Для низкомолекулярных образцов при $z > 0.6$ вследствие их меньшей лиофилизующей способности в системе образуется осадок, и из-за осаждения крупных частиц в растворе через 7 суток остаются частицы меньшего размера (рис. 5а, 5б участок $z > 0.6$). Для ПКК на основе высокомолекулярных ДАДМАХ–диоксид серы, напротив, наблюдается укрупнение размеров частиц при $z > 0.6$ (рис. 5в, 5г), однако лиофилизующей способ-

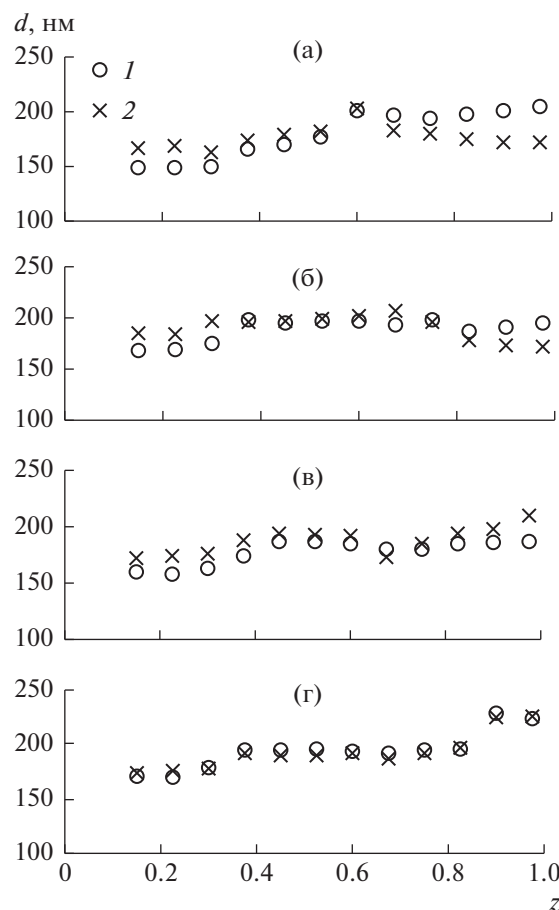


Рис. 5. Средние размеры частиц водных растворов комплексов на основе сополимеров ДАДМАХ–диоксид серы в зависимости от мольного соотношения компонентов комплекса. Молекулярная масса $M \times 10^{-3} = 3$ (I), 15 (II), 35 (III) и 65 (IV). Время выдержки 24 ч (I) и 7 суток (2).

ности сополимеров оказывается достаточно, чтобы удержать частицы комплексов в растворе.

Солюбилизирующая способность частиц ПКК была оценена на примере солюбилизации красителя Oil Yellow OB. Он практически не растворяется в воде, но может растворяться в любых слабо полярных средах, а также солюбилизироваться мицеллами ДДС, вследствие чего используется для исследования мицеллообразования в разных системах [11, 28]. Поскольку частицы ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы различной молекулярной массы при $z = 0.3$ имеют близкие размеры (165–175 нм), способность к солюбилизации исследована на примере данных систем. На рис. 6 представлены оптические плотности красителя в воде, в водном растворе полимера I и в присутствии ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы различной молекулярной массы. В присутствии макромолекул ДАДМАХ–диоксид серы оптическая плотность раствора красителя в 3 раза мень-

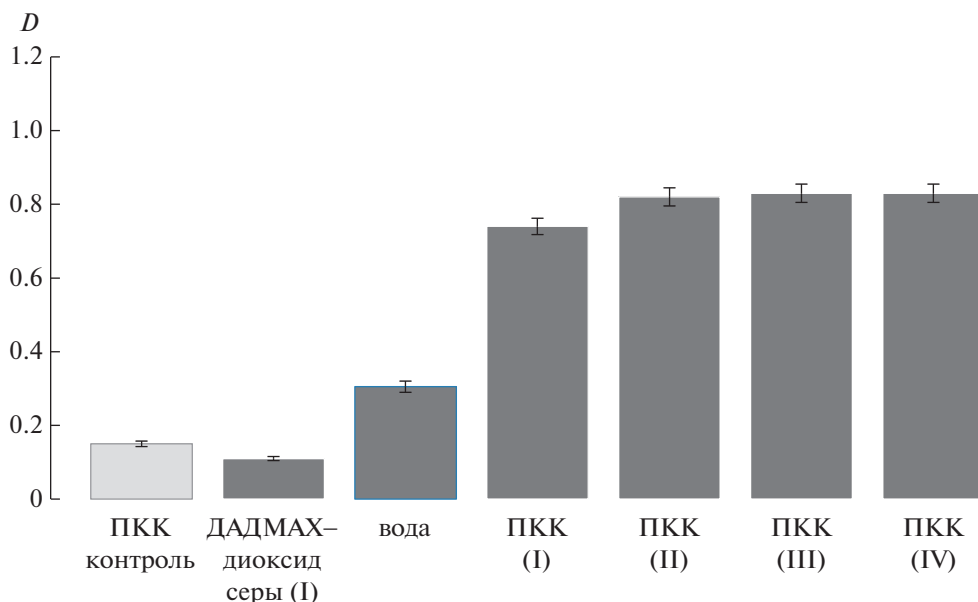


Рис. 6. Оптическая плотность раствора ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы I без красителя (1) и оптические плотности красителя Oil-yellow OB (2–7) в водном растворе сополимера ДАДМАХ–диоксид серы I (2), в воде (3) и в присутствии ПКК на основе ДАДМАХ–диоксид серы I–IV при пятикратном разбавлении растворов (4–7). Масса ДАДМАХ–диоксид серы $M \times 10^{-3} = 3$ (4), 15 (5), 35 (6) и 65 (7). Для всех полимер-коллоидных комплексов $z = 0.3$. Образцы ПКК I–IV перед УФ-измерениями разбавлены в 5 раз. Номера 1–7 соответствуют столбцам на рисунке слева направо.

ше, чем у индивидуального раствора красителя (рис. 6). Вероятно, макромолекулы полиэлектролита повышают ионную силу раствора, что снижает и без того низкую растворимость красителя. Как видно на рис. 6, оптическая плотность красителя в растворах дисперсий частиц ПКК больше, чем в растворе индивидуального красителя. Мы полагаем, что лучшая растворимость красителя в присутствии комплексов обусловлена его сольubilизацией мицеллярной фазой частиц ПКК.

Зная оптическую плотность растворов индивидуального красителя, красителя в присутствии ПКК с учетом пятикратного разбавления растворов, а также оптическую плотность растворов ионных комплексов без красителя (рис. 6), можно оценить кратность повышения растворимости красителя S в присутствии дисперсий частиц ПКК. В присутствии комплексов ДАДМАХ–диоксид серы/ДДС растворимость красителя увеличивается в 11–13 раз. Молекулярная масса полиэлектролита не оказывает принципиального влияния на его растворимость. Ранее нами были исследованы частицы ионных комплексов на основе сополимера ДАДМАХ с N-винилпирролидиноном и не растворимого в воде тритерпена – бетулоновой кислоты [11]. Было показано, что в присутствии дисперсий наночастиц ПКК при сопоставимой концентрации комплекса растворимость красителя Oil-yellow OB повышается более чем в 22 раза. Вероятно, большая гидрофобность

фрагментов молекулы бетулоновой кислоты по сравнению с ДДС способствует лучшему растворению красителя.

Исследование зависимости растворимости красителя от размеров частиц комплексов на основе сополимеров ДАДМАХ–диоксид серы различной молекулярной массы показало, что растворимость красителя не зависит от размеров частиц комплекса при фиксированном содержании ДДС в растворе. Отсутствие влияния размеров частиц комплексов на их сольubilизирующую активность можно объяснить следующим образом. Известно, что при комплексообразовании полиэлектролит–ПАВ одна макромолекула полиэлектролита может взаимодействовать со многими мицеллами или одна мицелла может взаимодействовать с несколькими цепями [29, 39, 40]. Вероятно, в нашем случае, количество ДДС, связанного с макромолекулой ДАДМАХ–диоксид серы, остается фиксированным, изменяется лишь число макромолекул входящих в частицы комплексов при сохранении морфологии мицеллярной фазы. Следовательно, сольubilизирующая способность комплексов не зависит от размеров частиц комплексов.

Таким образом, исследованы полимер-коллоидные комплексы на основе полиэлектролитов ДАДМАХ–диоксид серы различной молекулярной массы и ДДС. Комплексы представляют собой разновидность самоорганизующихся систем,

в которых гидрофобные участки молекул ПАВ формируют внутримолекулярные мицеллы, способные солюбилизировать не растворимые в воде молекулы органических веществ. Изменение молекулярной массы ДАДМАХ—диоксид серы значительно влияет на лиофилизующую способность полиэлектролита и граничные значения мольного отношения компонентов ПАВ—полиэлектролит, обеспечивающие образование устойчивых дисперсий полимер-коллоидных комплексов. При повышении молекулярной массы полиэлектролита размеры частиц полимер-коллоидных комплексов увеличиваются, однако размеры частиц не влияют на солюбилизующую способность комплексов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 19-33-60083). Определение размера частиц выполнено в рамках Государственного задания Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук № 122031400276-8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miyake M. // Adv. Colloid Interface Sci. 2017. V. 239. P. 146.
2. Ибрагимов А.Х., Касаикин В.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1986. Т. 28. № 8. P. 1640.
3. Коробко Т.А., Изумрудов В.А., Зезин А.Б. // Высокомолек. соед. А. 1993. Т. 35. № 1. P. 87.
4. Khan N., Brettmann B. // Polymers (Basel). 2019. V. 11. P. 51.
5. Gradzielski M., Hoffmann I. // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2018. V. 35. P. 124.
6. Lapitsky Y., Parikh M., Kaler E.W. // J. Phys. Chem. B. 2007. V. 111. P. 8379.
7. Guzmán E., Fernández-Peña L., Ortega F., Rubio R.G. // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2020. V. 48. P. 91.
8. Dryabina S.S., Fotina K.M., Shulevich Y.V., Navrotskii A.V., Novakov I.A. // J. Polym. Environment. 2019. V. 27. P. 1595.
9. Fernández-Peña L., Abelenda-Nuñez I., Hernández-Rivas M., Ortega F., Rubio R.G., Guzmán E. // Adv. Colloid Interface Sci. 2020. № 102203.
10. Olivera M.E., Manzo R.H., Alovero F., Jimenez-Kairuz A.F., Ramirez-Rigo M.V. // Nanostruct. Oral Medicine. 2017. P. 365.
11. Babaev M., Lobov A., Shishlov N., Zakharova E., Orlov A., Baymiev A., Kolesov S. // React. Funct. Polymers. 2021. V. 165. № 104968.
12. Mirtič J., Paudel A., Laggner P., Hudoklin S., Erdani Kreft M., Kristl J. // Int. J. Pharmaceut. 2020. V. 580. № 119199.
13. França M.T., Nicolay Pereira R., Klüppel Riekes M., Munari Oliveira Pinto J., Stulzer H.K. // Eur. J. Pharmaceut. Sci. 2018. V. 111. P. 142.
14. Zakharova J.A., Otdelnova M.V., Ivleva E.M., Kasaikin V.A., Zezin A.B., Kabanov V.A. // Polymer. 2007. V. 48. № 1. P. 220.
15. Bain C.D., Claesson P.M., Langevin D., Meszaros R., Nylander T., Titmuss S., von Klitzing R., Stubenrauch C. // Adv. Colloid Interface Sci. 2010. V. 155. № 1–2. P. 32.
16. Dong B., Cheow W.S., Hadinoto K. // Adv. Powder Technol. 2020. V. 31. P. 3102.
17. Shulevich Y.V., Kovaleva O.Y., Navrotskii A.V., Skrebneva V.G., Novakov I.A. Russ. J. Appl. Chem. 2008. V. 81. № 1. P. 108.
18. Guzmán E., Fernández-Peña L., Akanno A., Llamas S., Ortega F., Rubio R.G. // Coatings. 2019. V. 9. № 7. P. 438.
19. Mészáros R., Thompson L., Bos M., Varga I., Gilányi T. // Langmuir. 2003. V. 19. № 3. P. 609.
20. Varga I., Campbell R.A. // Langmuir. 2017. V. 33. P. 5915.
21. Bahrmanian A., Thomas R.K., Penfold J. // J. Phys. Chem. B. 2014. V. 118. № 10. P. 2769.
22. Patel L., Mansour O.T., Bryant H., Abdullahi W., Dalglish R.M., Griffiths P.C. // Langmuir. 2020. № 36. P. 8815.
23. Шулевиц Ю.В., Ковалева О.Ю., Навроцкий А.В., Скребнева В.Г., Новаков И.А. // Журн. прикл. химии. 2008. Т. 81. № 1. С. 112.
24. Шилова С.В., Третьякова А.Я., Безруков А.Н., Мягченков В.А., Барабанов В.П. // Журн. прикл. химии. 2007. № 9. С. 1547.
25. Bilalov A.V., Babaev A.A., Tretyakova F.Ya., Myagchenkov V.A., Barabanov V.P. // Polymer Science A. 2005. V. 47. № 11. P. 1149.
26. Воробьева А.И., Васильева Е.В., Гайсина Х.А., Пузин Ю.И., Леплянин Г.В. // Высокомолек. соед. А. 1996. Т. 38. № 10. С. 1663.
27. Babaev M.S., Vorob'eva A.I., Kolesov S.V. // Polymer Science A. 2015. V. 57. № 3. P. 266.
28. Shulevich Y.V., Kovaleva O.Y., Navrotskii A.V., Zakharova Y.A., Zezin A.B., Novakov I.A. // Polymer Science A. 2007. V. 49. № 12. P. 1284.
29. Bai G., Santos L.M.N.B.F., Nichifor M., Lopes A., Bastos M. // J. Phys. Chem. B. 2004. V. 108. № 1. P. 405.
30. Nizri G., Lagerge S., Kamysny A., Major D.T., Magdassi S. // J. Colloid Interface Sci. 2008. V. 320. P. 74.
31. Kasaikin V.A., Efremov V.A., Zakharova J.A., Zezin A.B., Kabanov V.A. // Dokl. Chem. 1997. V. 354. P. 126.
32. Lee J., Moroi Y. // Langmuir. 2004. V. 20. № 11. P. 4376.
33. Samoilova N.A., Krayukhina M.A., Vyshivannaya O.V., Blagodatskikh I.V. // Polymer Science A. 2022. V. 64. № 4. P. 277.
34. Kurmaz S.V., Ivanova I.I., Fadeeva N.V., Perepelitsina E.O., Lapshina M.A., Balakina A.A., Terent'ev A.A. // Polymer Science A. 2022. V. 64. № 5. P. 434.
35. Bali K., Varga Z., Kardos A., Mészáros R. // Colloids Surf. A. 2019 V. 574. P. 21.
36. Bali K., Varga Z., Kardos A., Varga I., Gilányi T., Domján A., Wacha A., Bóta A., Mihály J., Mészáros R. // Langmuir. 2018. V. 34. P. 14652.
37. Babaev M.S., Lobov A.N., Shishlov N.M., Kolesov S.V. // React. Funct. Polymers. 2022. V. 178. P. 105359.
38. Buckingham J.H., Lucassen J., Hollway F. // J. Colloid Interface Sci. 1978. № 67. P. 423.
39. Khan N., Brettmann B. // Polymers. 2018. V. 11(1). № 51.
40. Kogej K., Evmenenko G., Theunissen E., Berghmans H., Reynaers H. // Langmuir. 2001. 17. P. 3175.

УДК 541.64:539.2:547.458

ПРОЯВЛЕНИЕ НАДМОЛЕКУЛЯРНОГО ЭФФЕКТА В РЕАКЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА НАТРИЕВОЙ СОЛИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

© 2023 г. В. В. Чернова^{а,*}, Р. Ю. Лаздин^а, Е. И. Кулиш^а

^аБаширский государственный университет
450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32, Россия

*e-mail: my_life82@mail.ru

Поступила в редакцию 28.10.2022 г.

После доработки 29.11.2022 г.

Принята к публикации 27.12.2022 г.

Изучено проявление надмолекулярного эффекта в реакциях ферментативного гидролиза натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Факт протекания ферментативного гидролиза под действием неспецифического фермента гиалуронидазы доказан методом определения восстанавливающих сахаров. Для регулирования надмолекулярной структуры полимера в растворе выбран подход, заключающийся в использовании соразстворителей (модификаторов), в качестве которых был выбран ряд спиртов (этанол, пропиленгликоль и глицерин). Установлено, что при повышении концентрации полимера в растворе более 0.3 г/дл скорость процесса ферментативного гидролиза практически перестает увеличиваться с ростом концентрации. Это связано с диффузионными затруднениями при взаимодействии полимера с ферментом, вследствие имеющих место увеличения степени агрегации макромолекул в растворе и формирования сетки зацеплений. Присутствие в растворе модификаторов приводит к уменьшению скорости ферментативного гидролиза. Причина понижения скорости связана с несколькими факторами: во-первых, с уменьшением размеров надмолекулярного клубка и более ранним формированием сетки зацеплений, и вызванного этим уменьшением доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментом. Во-вторых, модифицирующие добавки понижают общую β -гликозидазную активность гиалуронидазы. Установлено, что закономерности ферментативного гидролиза в растворе сохраняются и при переходе к пленочным образцам.

DOI: 10.31857/S2308113923700377, EDN: PIULVN

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени хорошо известно влияние конформационной и надмолекулярной структуры полимеров на скорость протекания тех или иных химических реакций [1], например процессов термической [2, 3], окислительной [4, 5] и ферментативной деструкции полимеров в растворе [6–9].

Получаемые из растворов материалы характеризуются значительной склонностью к образованию неравновесных структур [10, 11], вследствие чего свойства и структура формируемых из растворов пленочных покрытий характеризуются зависимостью от ряда факторов как со стороны используемого растворителя (скорость его удаления, термодинамическое качество, природа и т.д.), так и полимера (молекулярная масса, степень кристалличности, концентрация в исходном растворе и т.д.) [12–16].

Спектр находящихся в растворе надмолекулярных образований обусловлен совокупностью

взаимодействия звеньев полимера друг с другом и с растворителем. Фактически в процессе получения полимерного материала из раствора происходит последовательное изменение надмолекулярной структуры, обусловленное постепенным переходом через ряд концентрационных режимов полимера в растворе по мере удаления растворителя, и связанное с этим превращение дискретных агрегатов макромолекул в растворе в бесконечный кластер [18].

В результате появляется возможность целенаправленно использовать отклик в скорости протекания химических реакций на надмолекулярное состояние полимера, например, ферментативной устойчивости полимерных материалов. Ранее в работах [19–21], посвященных изучению гидролиза хитозана как полимерной основы раневых покрытий [22, 23], была выявлена необходимость повышения его устойчивости к действию ферментов. Данная проблема может быть с успехом решена варьированием надмолекулярной структуры полимера в растворе, например за

счет введения низкомолекулярных электролитов или коллоидных частиц [21, 24, 25], приводящим к изменению доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментом. При этом, как показано в работе [26], выявленные закономерности ферментативного гидролиза, протекающего в гомогенной среде, сохраняются и для твердых пленочных материалов.

Настоящая работа посвящена изучению проявления надмолекулярного эффекта в реакциях ферментативного гидролиза другого полисахарида — натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Выбор полимера обусловлен широким применением целлюлозы и ее производных в различных областях медицины как вспомогательного ингредиента в таблетированных лекарственных препаратах, так и в качестве связующей и стабилизирующей основы мазей и гелей [27].

Для регулирования надмолекулярной структуры Na-КМЦ в растворе выбран подход, заключающийся в использовании соразтворителей (модификаторов), в качестве которых использовали ряд спиртов (этанол, пропиленгликоль и глицерин). Ранее для них на примере растворов хитозана и натриевой соли сукцинамида хитозана было выявлено их существенное влияние на конформационное и надмолекулярное состояние полимеров в растворе [28–31]. Поскольку структуры, формирующиеся при взаимодействии полимера и растворителя остаются после удаления растворителей в метастабильных состояниях в твердой фазе, можно ожидать, что наличие соразтворителя (модификатора) повлияет на свойства и структуру формирующихся из раствора пленок.

Таким образом, цель настоящей работы — изучение влияния модифицирующих добавок на конформационное и надмолекулярное состояние Na-КМЦ и процесс ферментативного гидролиза данного полимера в растворе и в пленках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, со степенью замещения $\gamma = 80\%$ и $M_w = 2.5 \times 10$ марки Blanose СМС 7 МРН производства “Ashland Inc.” (Франция). Растворителем служила дистиллированная вода. Растворы Na-КМЦ в смешанном растворителе готовили при объемном соотношении вода : соразтворитель равном 90 : 10, 80 : 20 и 70 : 30. В качестве соразтворителей использовали этанол, пропиленгликоль и глицерин.

Ферментом служила гиалуронидаза (торговое название “Лираз” производства Закрытого акционерного общества “Микроген”, Москва). Этот фермент относится к β -гликозидазам, присутствующим на раневой поверхности организма человека. В работах [26, 32] было выявлено ее не-

специфическое действие на такие полисахариды как хитозан и натриевую соль сукцинамида хитозана, также была разработана методика эксперимента. Концентрация ферментного препарата при проведении процесса гидролиза составляла 1 г/л. Ферментный препарат вносили в раствор полимера, после чего выдерживали в течение определенного времени. О протекании процесса судили по накоплению концентрации восстанавливающих сахаров [33]. Начальную скорость гидролиза определяли как тангенс угла наклона зависимости концентрации восстанавливающих сахаров от времени t при $t \rightarrow 0$. Ферментативный гидролиз останавливали путем выдерживания колбы с раствором полимера в кипящей воде в течение 10 мин. Общую β -гликозидазную активность гиалуронидазы определяли согласно работе [34].

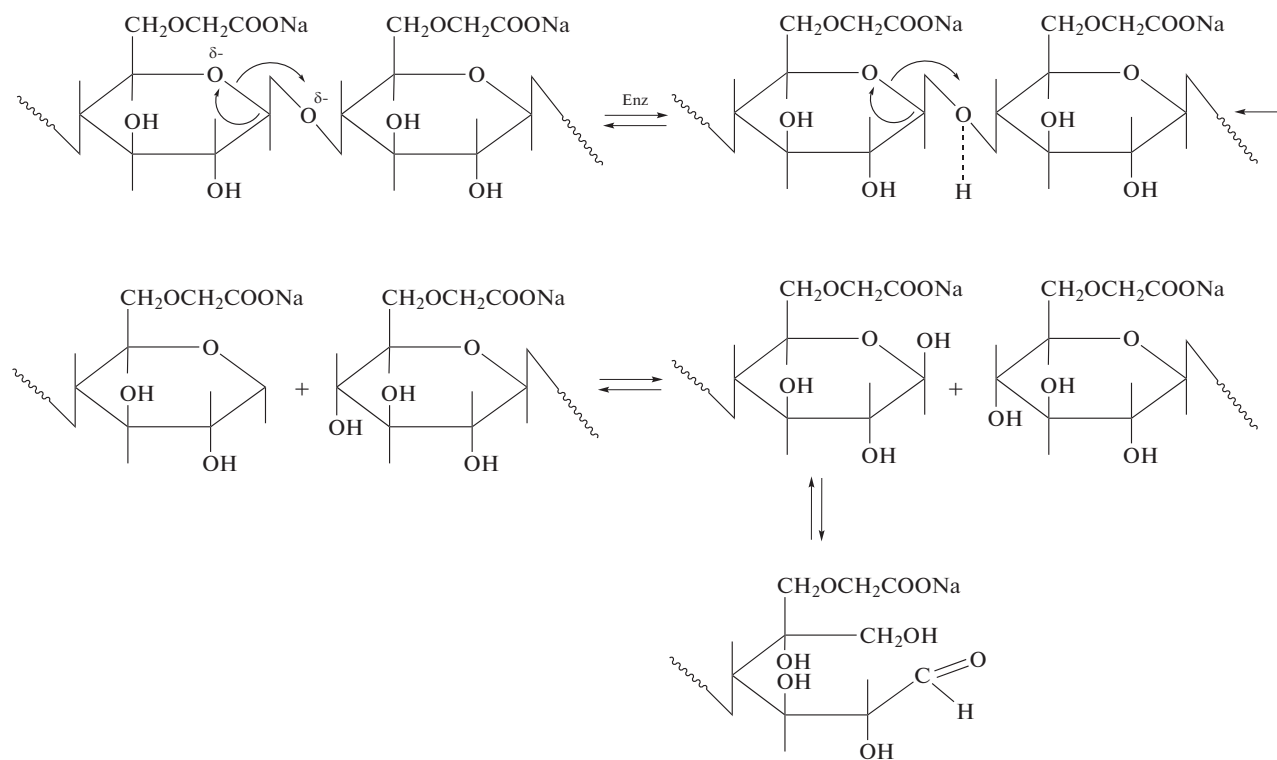
Пленки формировали в чашке Петри методом полива раствора полимера на поверхность стекла. Для проведения ферментативной деструкции пленочный образец помещали на подложку, смоченную раствором ферментного препарата, выдерживали в течение определенного времени в термостатируемых условиях. Как и в случае раствора полимера, протекание ферментативной деструкции останавливали путем выдерживания бюкса с пленочным образцом в кипящей воде в течение 10 мин. Затем готовили раствор заданной концентрации и находили концентрацию восстанавливающих сахаров по методике [34].

Характеристическую вязкость определяли с помощью вискозиметра Убеллоде при температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$ и рассчитывали, используя метод Баранова [35]. Степень структурирования раствора δ оценивали по тангенсу угла наклона экспериментальных зависимостей удельной вязкости растворов Na-КМЦ от концентрации полимера в растворе в логарифмических координатах [36].

Реологические измерения водных растворов Na-КМЦ проводили на модульном динамическом реометре “Haake Mars III” при 25°C в осцилляционном режиме (с определением комплексной вязкости) и в режиме непрерывного сдвигового деформирования (с определением динамической вязкости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факт ферментативного гидролиза Na-КМЦ можно подтвердить прямым определением количества восстанавливающих сахаров, образующихся на концах макромолекул полисахаридов при разрыве гликозидной связи:



Возможность применения данного метода для процессов ферментативного гидролиза полисахаридов была доказана в работе [33].

Выдерживание растворов Na-КМЦ в воде в отсутствие фермента даже в течение длительного времени не сопровождается каким-либо изменением концентрации восстанавливающих сахаров. Напротив, в присутствии ферментного препарата концентрация восстанавливающих сахаров закономерно увеличивается (рис. 1, кривые 2–5). Представленные на рис. 1 кинетические кривые процесса ферментативного гидролиза Na-КМЦ имеют типичный для ферментативных реакций вид — резкое повышение концентрации восстанавливающих сахаров в начальный период времени, соответствующий более быстрому процессу гидролиза, сменяется более пологим участком. При этом обращает на себя внимание тот факт, что начальная скорость и глубина протекания реакции определяется не только временем контакта с ферментом, но и концентрацией полимера в растворе.

На рис. 2 приведена зависимость скорости накопления восстанавливающих сахаров в присутствии ферментного препарата, определенная на начальном участке кинетической кривой, от концентрации Na-КМЦ в растворе. Видно (кривая 1), что после достижения концентрации полимера в растворе ≈ 0.3 г/дл, скорость процесса практически перестает увеличиваться с ростом концентрации. Это, по всей видимости, может быть связано с возникающими диффузионными за-

труднениями для взаимодействия полимера с ферментом. Причиной может служить повышение степени структурированности (агрегации) макромолекул в растворе при повышении концентрации полимера. На то, что степень агрегации полимера в растворе δ увеличивается, указывают результаты вискозиметрических измерений (табл. 1). Из данных, представленных в табл. 1 следует, что если раствор Na-КМЦ в интервале концентраций 0.02–0.05 г/дл представляет собой истинный раствор не взаимодействующих между собой макромолекул (о чем свидетельствует значение показателя $\delta = 1$), то в интервале концентраций 0.1–0.3 г/дл раствор Na-КМЦ в воде представляет собой структурированную жидкость ($\delta > 1$).

На это же указывают и данные реологических измерений. Разбавленный раствор Na-КМЦ ведет себя как типичная ньютоновская жидкость, вязкость которой не зависит от скорости сдвига (рис. 3а, кривая 1) или частоты осцилляции (рис. 3б, кривая 1). Полуразбавленный, а тем более концентрированный раствор полимера, представляет собой псевдопластичную жидкость, в которой вязкость уменьшается с увеличением частоты осцилляции или скорости сдвига (рис. 3, кривые 2).

При этом концентрация, соответствующая началу формирования флуктуационной сетки зацеплений c_e , определяемая по началу резкого роста вязкости при повышении концентрации полимера в растворе, составляет ≈ 0.3 г/дл (рис. 4,

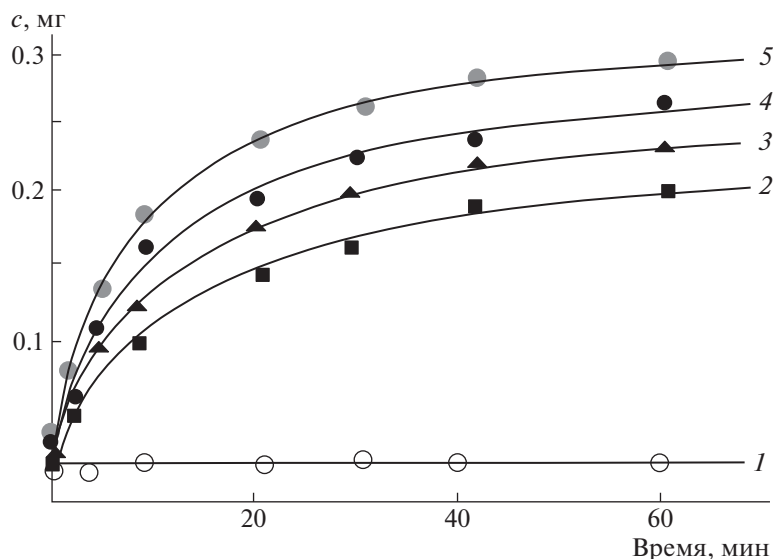


Рис. 1. Зависимость количества восстанавливающих сахаров, содержащихся в 0.1 мл раствора Na-КМЦ с концентрацией 0.1 (1), 0.2 (2), 0.3 (3), 0.4 (4) и 1.0 г/дл (5) от времени выдержки раствора в отсутствие (1) и присутствии (2–5) ферментного препарата.

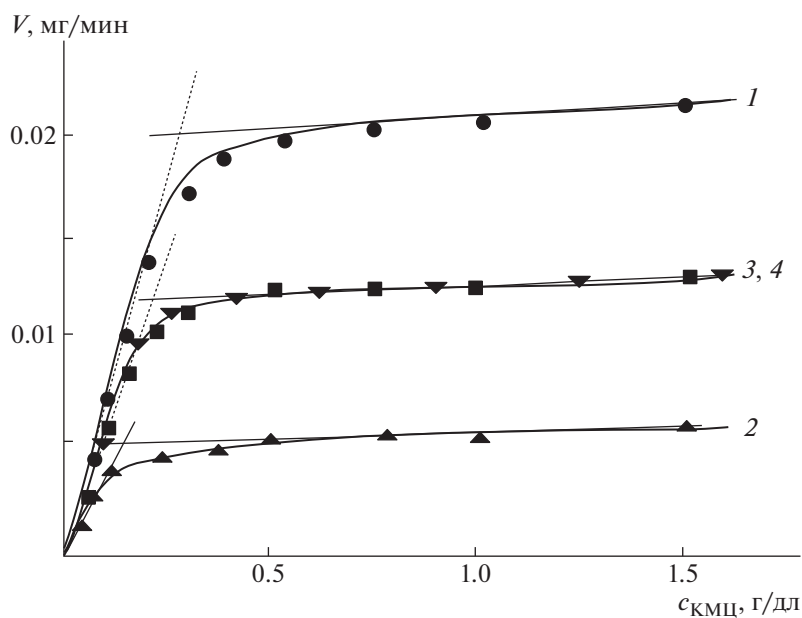


Рис. 2. Зависимость от содержания Na-КМЦ в растворе скорости накопления восстанавливающих сахаров, содержащихся в 0.1 мл раствора Na-КМЦ в воде (1) и в присутствии добавки этанола (2), пропиленгликоля (3) и глицерина (4) в объемном соотношении вода : добавка 80 : 20.

кривая 1). Интересно, что данная концентрация коррелирует с той, при которой наблюдался перегиб на кривой зависимости скорости ферментативного гидролиза от концентрации полимера в растворе (рис. 2, кривая 1). По всей вероятности, образование агрегатов из макромолекул Na-КМЦ, неизбежно имеющее место при повышении концентрации полимера, приводит к умень-

шению доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментом. Очевидно, что фермент взаимодействует только со звеньями на поверхности макромолекулярных клубков и их агрегатов.

Наличие модифицирующих добавок (соразтворителей) в растворе приводит к изменениям в конформационном и надмолекулярном состоя-

Таблица 1. Данные вискозиметрических измерений растворов Na-КМЦ

Добавка	Объемное соотношение вода : добавка	Значение показателя δ в диапазоне концентраций		$[\eta]$, дл/г
		0.01–0.05 г/дл	0.1–0.2 г/дл	
Без добавки	100 : 0	1.00	1.20	28.1
Этанол	90 : 10	1.07	1.24	22.5
	80 : 20	1.12	1.25	22.3
	70 : 30	1.22	1.27	22.1
Пропиленгликоль	90 : 10	1.02	1.21	26.5
	80 : 20	1.02	1.22	26.4
	70 : 30	1.04	1.22	26.2
Глицерин	90 : 10	1.01	1.20	27.8
	80 : 20	1.01	1.22	27.5
	70 : 30	1.02	1.22	27.1

нии Na-КМЦ. О том, что макромолекулы полимера в присутствии добавок имеют иную, чем в воде, конформацию, свидетельствуют значения характеристической вязкости. Так, из данных табл. 1 видно, что последовательная замена воды на модифицирующую добавку вызывает закономерное уменьшение значений характеристической вязкости. Из сравнений значений следует, что к наиболее существенному уменьшению значений характеристической вязкости полимера приводит введение этанола, поскольку именно он из трех изучаемых добавок вызывает выделение фазы Na-КМЦ из раствора. В случае использования глицерина и пропиленгликоля размер клубка уменьшается не столь значительно. Снижение характеристической вязкости с ухудшени-

ем качества растворителя обусловлено сжатием макромолекулярных клубков. При этом наблюдается не только изменение конформации макромолекул, но и степени структурированности полимера в растворе. В том диапазоне концентраций, в которой макромолекулы Na-КМЦ были не агрегированы при использовании в качестве растворителя воды, в присутствии модифицирующих добавок растворы Na-КМЦ представляют собой структурированные жидкости (даже формально в разбавленной области). При переходе в область более высоких концентраций характеристическая вязкость с ухудшением качества растворителя уменьшается, а динамическая (комплексная) вязкость полуразбавленных и концентрированных растворов увеличивается.

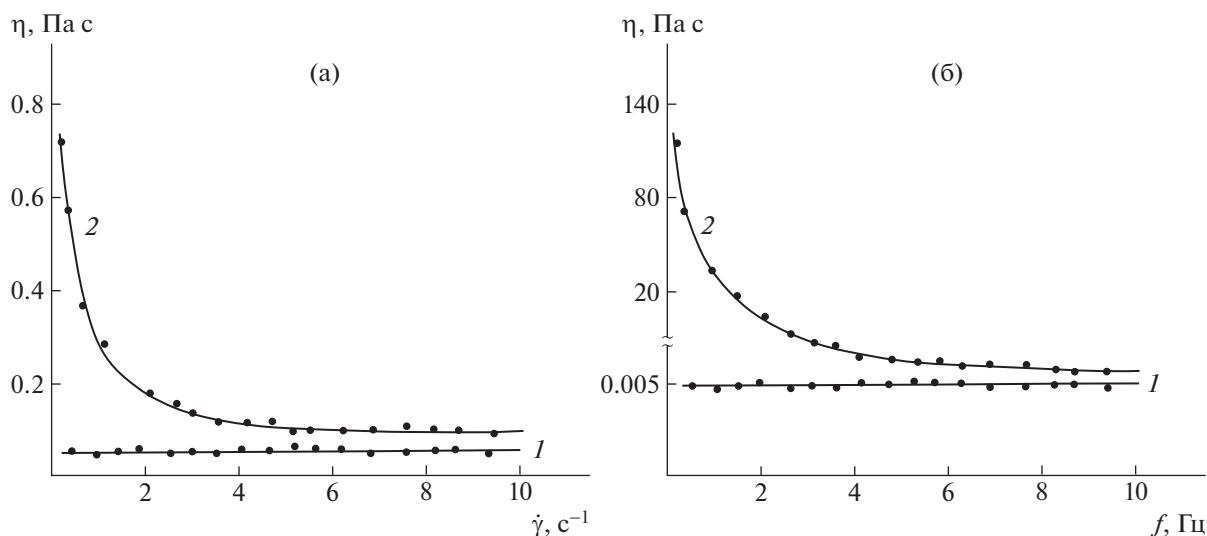


Рис. 3. Зависимости динамической (а) и комплексной (б) вязкости раствора Na-КМЦ от скорости сдвига (а) и частоты осцилляции (б). Концентрация Na-КМЦ: а – 0.05 (1) и 0.6 г/дл (2), б – 0.1 (1) и 5 г/дл (2).

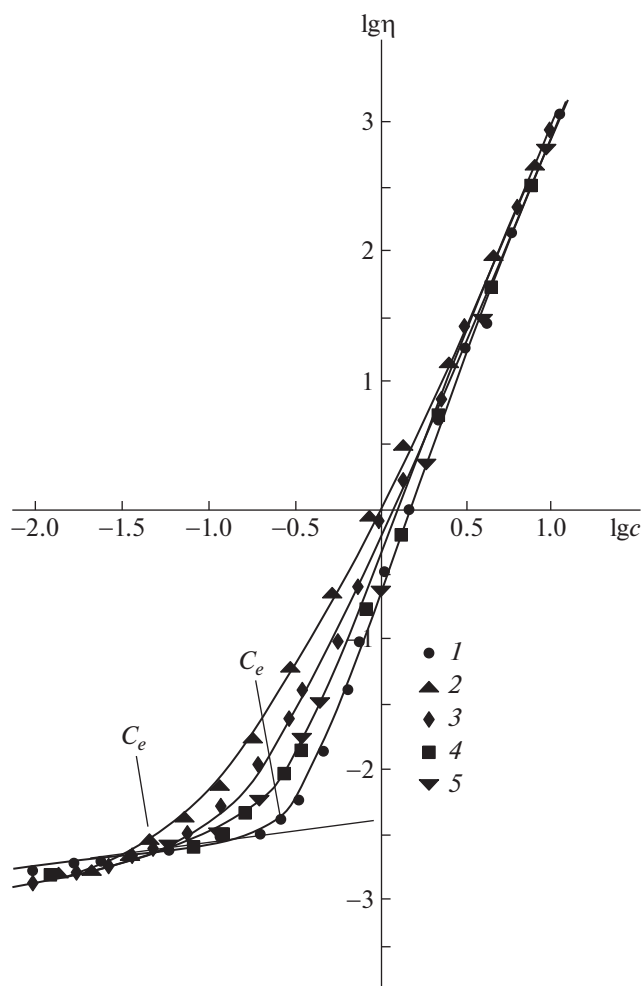


Рис. 4. Зависимость от содержания Na-КМЦ в растворе комплексной вязкости растворов Na-КМЦ, определенной при частоте осцилляции 1 Гц, в воде (1) и в присутствии добавки этанола (2, 3), пропиленгликоля (4) и глицерина (5) в объемном соотношении вода : добавка 80 : 20 (2, 4, 5) и 90 : 10 (3).

Более того, как видно из сравнений кривых 1 и 2–5 рис. 4, присутствие соразтворителей в растворе способствует тому, что резкий рост вязкости, связанный с формированием сетки зацеплений, начинается при меньших концентрациях Na-КМЦ, чем в их отсутствие. Так, в присутствии этанола концентрация c_e снижается практически на порядок. Важно то, что формирование сетки зацеплений, вызывающее уменьшение доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментом, сказывается на значении скорости ферментативного гидролиза. Как видно из сравнения кривых рис. 2, наличие модифицирующих добавок в растворе приводит к тому, что значение концентрации Na-КМЦ, при которой скорость ферментативного гидролиза практически выходит на предел, смещается в область меньших величин. При этом введение соразтворителя во всех

случаях сопровождается уменьшением скорости (на начальном участке) и глубины ферментативного гидролиза. Из рис. 2 следует, что при использовании в качестве модифицирующей добавки глицерина уменьшается скорость ферментативного гидролиза примерно на 20–30%, в то время как добавление этанола — более, чем на 50%. Таким образом, существует взаимосвязь между скоростью ферментативного гидролиза Na-КМЦ и характером изменения его конформационного и надмолекулярного состояния в растворе.

Однако можно предположить, что уменьшение скорости ферментативного гидролиза, может быть обусловлено не только ухудшением термодинамического качества растворителя, повышением степени структурированности раствора и соответствующим уменьшением доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментом, но и влиянием модифицирующих добавок на активность ферментного препарата. Проведенные исследования по определению общей β -гликозидазной активности гиалуронидазы показало, что при введении добавок действительно уменьшается активность фермента. Так, если общая β -гликозидазная активность гиалуронидазы в воде составляла 66 Е/г, то в присутствии глицерина, пропиленгликоля и этанола, взятых в объемном соотношении вода : добавка, равном 80 : 20, она составляет 43, 33 и 20 Е/г соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что влияние модифицирующих добавок на активность ферментного препарата коррелирует с характером изменения скорости процесса: медленнее всего гидролиз происходит именно в присутствии этанола, для которого сильнее всего изменяется как активность фермента, так и конформационно-надмолекулярное состояние полимера в растворе. В связи с этим однозначно нельзя полагать, чем вызвано уменьшение скорости ферментативного гидролиза Na-КМЦ в присутствии модифицирующих добавок — надмолекулярным эффектом или уменьшением активности фермента.

Оценка вклада конформационно-надмолекулярного состояния полимера в растворе на характер протекания процесса ферментативного гидролиза проведена на примере пленочных материалов. Использовали пленки, полученные из растворов в воде и в смеси воды с этанолом, который в процессе сушки пленок полностью удаляется, и, следовательно, не может оказать влияние на активность фермента при ферментативном гидролизе пленочных материалов.

Как и в случае деструкции Na-КМЦ в растворе, при деструкции пленочных образцов накопление восстанавливающих сахаров со временем имело нелинейный характер. Наиболее значительное падение характеристической вязкости

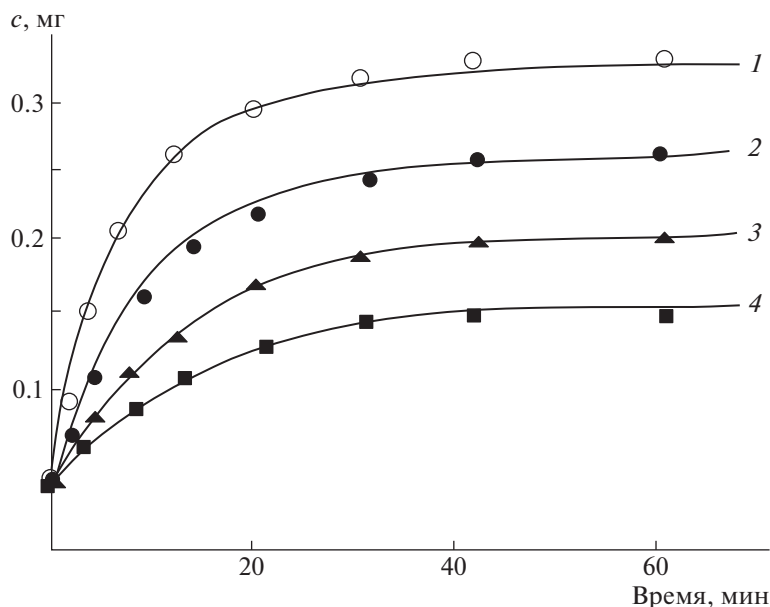


Рис. 5. Зависимость количества восстанавливающих сахаров от времени контакта пленочных образцов Na-КМЦ с раствором ферментного препарата. Пленки получены из раствора полимера в воде (1) и в присутствии добавки этанола (2–4) в объемном соотношении вода : этанол 90 : 10 (2), 80 : 20 (3) и 70 : 30 (4). Содержание ферментного препарата на подложке 1 г/л.

происходило в начальном периоде в течение 10–20 мин. Дальнейшая ферментативная экспозиция пленочных образцов, сказывалась на степени повышения концентрации восстанавливающих сахаров в существенно меньшей степени (рис. 5).

Значение скорости ферментативного гидролиза пленочных образцов, полученных в отсутствие этанола, составляет 0.028 мг/мин. В присутствии добавки этанола в объемном соотношении вода : этанол 90 : 10, 80 : 20 и 70 : 30 скорость гидролиза составляет 0.018, 0.012 и 0.0008 мг/мин соответственно.

Обращают на себя внимание два момента. Во-первых, несмотря на то, что этанола в пленке уже не было и повлиять на активность фермента он не мог, скорость и глубина процесса в пленках, сформированных из смешанного растворителя вода : этанол была меньше, нежели в пленках, полученных из воды. При этом, чем больше этанола находилось в исходном растворе, тем меньше была скорость ферментативной деструкции в полученном пленочном материале. Ранее аналогичные закономерности были обнаружены для пленок, полученных из растворов хитозана в смешанном растворителе 1%-ная уксусная кислота–этанол [29]. Очевидно, что различия в надмолекулярных характеристиках растворов полимеров в индивидуальном и смешанном растворителе сохраняются и при переходе к конденсированным системам (пленкам). В связи с этим, единственной причиной уменьшения скорости процесса ферментативного гидролиза в пленках, получен-

ных из смешанного растворителя вода–этанол, можно считать различие в надмолекулярном состоянии Na-КМЦ в данных пленках.

Во-вторых, переход к гетерогенной системе пленка полимера–раствор фермента мог бы сопровождаться существенным уменьшением степени гидролиза вследствие уменьшения доступности реагентов для взаимодействия друг с другом. Тем не менее, при сравнимом количестве фермента степень накопления восстанавливающих сахаров в растворах Na-КМЦ, полученных путем растворения пленок, больше, чем при проведении ферментативного гидролиза в растворах. Подобного рода факты могут быть объяснены как проявление одного из характерных макромолекулярных эффектов в химических реакциях полимеров — эффекта изменения локальных концентраций.

Таким образом, варьирование надмолекулярной структуры является фактором, безусловно, оказывающим влияние на степень ферментативной устойчивости пленочных образцов Na-КМЦ. В связи с этим за счет варьирования структуры полученного из раствора пленочного материала можно регулировать скорость и степень разложения пленки. Важность данного факта заключается в том, что хоть способность к биоразложению — один из весомых достоинств полисахаридов, низкая ферментативная устойчивость материалов на их основе является фактором, ограничивающим их применение, сокращая срок службы в условиях медицинского использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом определения восстанавливающих сахаров доказан факт протекания гидролиза натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы под действием неспецифического фермента гиалуронидазы. Показано, что введение сорастворителей (модификаторов) глицерина, пропиленгликоля и этанола в систему Na-КМЦ–вода приводит к изменению конформационно-надмолекулярного состояния полимера в растворе – уменьшению размеров макромолекулярных клубков и более раннему формированию сетки зацеплений. Добавление указанных модификаторов понижает активность ферментного препарата. Показана взаимосвязь скорости и глубины ферментативного гидролиза натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и активности фермента, а также размера макромолекулярного клубка и концентрации формирования сетки зацеплений. Установлено, что закономерности ферментативного гидролиза в растворе сохраняются и при переходе к пленочным образцам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Платэ Н.А., Литманович А.Д., Ноа О.В. Макромолекулярные реакции. М.: Химия, 1977.
2. Колесов С.В., Кулиш Е.И., Минскер К.С. // Высокомолек. соед. Б. 1994. Т. 36. № 8. С. 1383.
3. Кулиш Е.И., Колесов С.В., Минскер К.С., Заиков Г.Е. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 8. С. 1309.
4. Kulish E.I., Gerchikov A.Ya., Chirko K.S., Kolesov S.V., Zaikov G.E. // Polymer Science B. 2004. V. 46. № 1. P. 31.
5. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика старения и стабилизации полимеров. М.: Наука, 1982.
6. Kulish E.I., Chernova V.V., Kolesov S.V., Volodina V.P., Monakov Y.B. // J. Balkan Tribological Association. 2011. V. 17. № 2. P. 262.
7. Kulish E.I., Chernova V.V., Kolesov S.V., Volodina V.P., Zaikov G.E. // Oxidation Commun. 2010. V. 33. № 1. P. 220.
8. Kulish E.I., Volodina V.P., Fatkullina R.R., Kolesov S.V., Zaikov G.E. // Polymer Science B. 2008. V. 50. № 7–8. P. 175.
9. Kulish E.I., Chernova V.V., Kolesov S.V., Volodina V.P., Monakov Y.B. // Cellulose Chem. Technol. 2008. Т. 42. № 9–10. С. 463.
10. Папков С.П. Равновесие фаз в системе полимер–растворитель. М.: Химия, 1981.
11. Чалых А.Е., Герасимов В.Н., Михайлов Ю.Н. Диаграммы фазового состояния полимерных систем. М.: Янус К, 1998.
12. Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С. // Хитин и хитозан: получение, свойства и применение / Под ред. К.Г. Скрыбина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. М.: Наука, 2002. С. 254.
13. Ilyin S. O., Makarova V. V., Anokhina T. S., Volkov A. V., Antonov S. V. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 5. P. 676.
14. Ageev E.P., Vikhoreva G.A., Matushkina N.N., Pchelko O.M., Gal'braikh L.S. // Polymer Science. Ser. A. 2000. V. 42. № 2. P. 236.
15. Udra S.A., Kazarin L.A., Mashchenko V.I., Gerasimov V.I. // Polymer Science A. 2006. V. 48. № 10. P. 1105.
16. Samuels R.J. // J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed. 1981. V. 19. № 7. P. 1081.
17. Ахметханов Р.М., Чернова В.В., Шуришина А.С., Лаздина М.Ю., Кулиш Е.И. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2021. Т. 23. № 2. С. 188.
18. Новиков Д.В., Красовский А.Н., Осмоловская Н.А., Ефремов В.И. // Физика твердого тела. 2007. Т. 49. № 2. С. 364.
19. Bazunova M.V., Lazdin R.Yu., Elinson M.R., Sharafutdinova L.A., Mustakimov R.A., Kulish E.I. // Chimica Techno Acta. 2022. V. 9. № 1. P. 20229108.
20. Kulish E.I., Tuktarova I.F., Chernova V.V., Zakharov V.P., Kolesov S.V. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2015. V. 9. № 2. P. 237.
21. Tuktarova I.F., Chernova V.V., Lazdin R.Y., Kulish E.I. // Protection Metals Phys. Chem. Surf. 2016. Т. 52. № 2. С. 297.
22. Пат. 2430154 Россия. 2010 // Б.И. 2011. № 27. RU 2430154 C1.
23. Пат. 2424812 Россия. 2010 // Б.И. 2011. № 21. RU 2424812 C1.
24. Chernova V.V., Valiev D.R., Bazunova M.V., Shurshina A.S., Kulish E.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2019. Т. 92. № 3. С. 332.
25. Chernova V.V., Tuktarova I.F., Kulish E.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2017. Т. 11. № 2. С. 338.
26. Кулиш Е.И., Чернова В.В., Вильданова Р.Ф., Володина В.П., Колесов С.В. // Вестн. Башкирского гос. ун-та. 2011. Т. 16. № 2. С. 339.
27. Liu J., Willför S., Xu C. // Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre. 2015. V. 5. № 1. P. 31–61.
28. Bazunova M.V., Shurshina A.S., Chernova V.V., Kulish E.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. Т. 10. № 6. С. 1014–1021.
29. Bazunova M.V., Chernova V.V., Lazdin R.Y., Zakharov V.P., Kulish E.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2018. Т. 12. № 6. С. 1039.
30. Lazdin R.Y., Chernova V.V., Bazunova M.V., Zakharov V.P. // Russ. J. Appl. Chem. 2019. Т. 92. № 1. С. 50.
31. Каримова Р.Д., Лаздин Р.Ю., Аллаяров И.Р. // Вестн. Башкирского гос. ун-та. 2017. Т. 22. № 1. С. 65.
32. Валиев Д.Р., Баунова М.В., Чернова В.В., Шуришина А.С., Кулиш Е.И. // Перспективные материалы. 2018. № 4. С. 14.
33. Kulish E.I., Chernova V.V., Khusnutdinova A.R., Volodina V.P., Kolesov S.V. // Russ. J. Appl. Chem. 2012. Т. 85. № 1. С. 156.
34. Северин С.Е. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северин, Г.А. Соловьева. М.: МГУ, 1989.
35. Баранов В.Г., Бресткин Ю.В., Агранова С.А. Пинкевич В.Н. // Высокомолек. соед. Б. 1986. Т. 28 № 11. С. 841.
36. Arinshtein A.E. // Sov. Phys. JETP. 1992. V. 74 (4). P. 646.

УДК 541.64:547.96:546.15

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЙОДА С НИЗКОМЕТОКСИЛИРОВАННЫМ ЯБЛОЧНЫМ ПЕКТИНОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫМ ФАРМАКОФОРАМИ

© 2023 г. Р. Х. Мударисова^{a,*}, А. Ф. Сагитова^b, О. С. Куковинец^b, С. В. Колесов^a

^aУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, проспект Октября, 71, Россия

^bБашкирский государственный университет
450054 Уфа, ул. Мингажева, 100, Россия

*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 25.11.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

Спектральными методами изучено взаимодействие в водных растворах йода с модифицированным фармакофорами (салициловой, 5-аминосалициловой, антралиновой кислотами) низкометоксилированным яблочным пектином (степень этерификации 10%). Определен состав, константы устойчивости йодсодержащих комплексов и рассчитаны стандартные термодинамические характеристики комплексообразования. Формирование молекулярных комплексов состава 1 : 1 для всех изученных систем контролируется энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$). Обнаружено, что главными активными центрами, участвующими во взаимодействии с йодом, могут быть как гидроксильные, так и амино-группы модифицированной полисахаридной матрицы. Показано влияние степени метоксилирования полисахаридной матрицы и структуры модифицирующего полисахарида фармакофора на содержание йода, время высвобождения йода из образца, антимикробную активность.

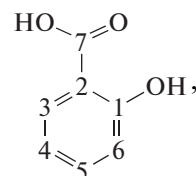
DOI: 10.31857/S2308113923700365, EDN: PIONMS

ВВЕДЕНИЕ

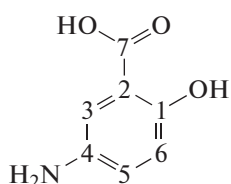
В качестве носителей лекарственных соединений все больше внимания привлекают природные полимеры, например водорастворимый полисахарид пектин, обладающий разнообразной биологической активностью [1–6]. Благодаря своей собственной биологической активности и физиологической безопасности пектин может выступать в роли полимерного носителя для транспорта лекарственных препаратов и биологически активных соединений [7–13]. Исследования последних лет показали перспективность применения низкометоксилированных пектинов как основных компонентов лекарственных средств, которые могут обладать более высокой физиологической активностью, чем исходный полимер [14–17]. Получение межмолекулярных комплексов на основе как высоко-, так и низкометоксилированных пектинов с лекарственными соединениями, в частности с йодом, вызывает несомненный интерес. Йод обладает уникальным спектром бактерицидной активности, однако он оказывает

раздражающее действие на ткани и в больших количествах токсичен, что ограничивает его использование [18, 19]. Уменьшению токсичности и равномерному высвобождению йода способствует его иммобилизация на полимерной матрице, дополнительная модификация которой органическими соединениями может приводить к получению йодсодержащих препаратов, устойчивых при длительном хранении и обладающих синергетическим терапевтическим эффектом [20–25].

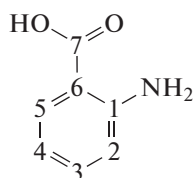
Цель настоящей работы – изучение комплексообразования йода с модифицированным фармакофорами низкометоксилированным пектином. В качестве фармакофоров были выбраны фармакологически значимые соединения [26]: салициловая кислота (СЦК)



5-аминосалициловая кислота (АСК)

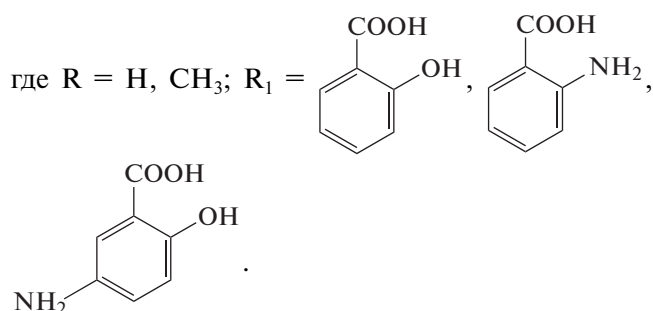
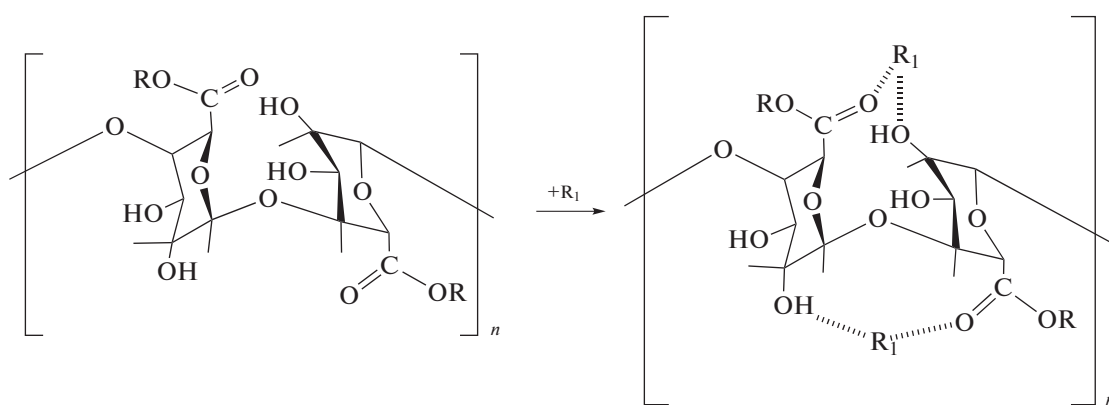


и антраниловая кислота (АНК)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте использовали яблочный пектин товарной марки Unipectine XPP240 с молекулярной массой 26×10^3 и степенью этерификации 66%. Низкометоксилированный яблочный пектин (НП) со степенью этерификации 10% получали согласно работе [27]. Степень этерификации образцов определяли по методике [28]. Лекарственные соединения СЦК, АСК, АНК квалификации ч.д.а. применяли без дополнительной очистки. В эксперименте использовали йод металлический (ч.), дважды возогнанный. Фармакофорсодержащие НП получали согласно работе [29] модификацией НП указанными выше фармакофорами в водных растворах при $\text{pH} \sim 7.0$ по следующей схеме:



Некоторые характеристики фармакофорсодержащих НП представлены в табл. 1. Допирование НП и фармакофорсодержащих НП йодом проводили в герметично закрытом эксикаторе, выдерживая навеску воздушно-сухого образца полимера в парах йода при $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Степень насыщения йодом оценивали по достижению постоянного веса образцов при выдержке в течение трех суток.

УФ-спектры растворов снимали в кварцевых кюветах на спектрофотометре “Shimadzu UV-VIS-NIR 3100” при толщине поглощающего слоя 1 см в области 220–900 нм. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре “Shimadzu IR-Prestige-21” ($700\text{--}3600\text{ см}^{-1}$, вазелиновое масло). Спектры

ЯМР ^{13}C записывали на спектрометре “Bruker Avance III 500 MHz” (растворитель D_2O , $c = 10\text{ ммоль/л}$). Характеристическую вязкость водных растворов образцов измеряли при $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в капиллярном вискозиметре Уббелюде с висязим уровнем. Величину удельного вращения водных растворов соединений ($c = 0.1\text{ г/100 мл}$) измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer” (модель 141). Содержание свободных карбоксильных групп и влажность образцов определяли согласно методике [30].

Состав и константу устойчивости образующихся соединений при взаимодействии фармакофорсодержащих НП с йодом определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и различных мольных соотношений [31]. Для систем НП– I_2 и/или фармакофорсодержащих НП– I_2 суммарная концентрация НП и/или фармакофорсодержащих НП и йода в изомолярной серии была постоянной $1 \times 10^{-4}\text{ моль/л}$. Молярные соотношения $[\text{НП}] : [\text{I}_2]$ и/или $[\text{фармакофорсодержащие НП}] : [\text{I}_2]$ варьировали от 50 : 1 до 1 : 20. В сериях растворов с постоянной концентрацией йода, равной $1 \times 10^{-4}\text{ моль/л}$, концентрацию НП и/или фармакофорсодержащих НП изменяли от

Таблица 1. Некоторые характеристики соединений

Соединение	$C_{\text{эксп}}/C_{\text{теор}}, \%$	$H_{\text{эксп}}/H_{\text{теор}}, \%$	$N_{\text{эксп}}/N_{\text{теор}}, \%$	Влажность, %	Свободные группы COOH, %	$[\eta]$ в 0.3 М NaCl, дл/г	α_D^{20} , (град см ³)/(дм г)
Исходный НП	35.20/40.59	4.85/4.55	—	2.8	15.0	2.0 ± 0.1	$+31 \pm 1$
Фармакофорсодержа- щие НП на основе СЦК	44.88/49.68	3.11/4.42	—	4.1	13.6	0.7 ± 0.1	$+63 \pm 1$
Фармакофорсодержа- щие НП на основе АНК	45.75/49.44	4.02/4.47	3.95/3.45	4.3	26.5	0.9 ± 0.1	$+72 \pm 1$
Фармакофорсодержа- щие НП на основе АСК	43.76/47.42	3.39/4.26	3.33/4.26	3.9	20.1	0.7 ± 0.1	$+75 \pm 1$

0.25×10^{-4} до 1×10^{-2} моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl, х.ч.). Тепловые эффекты реакции образования комплексов вычисляли по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме [29].

Изменение энтропии и энергии Гиббса оценивали по формулам

$$\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ)/T$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln \beta_k,$$

где ΔH° — тепловой эффект реакции, ΔS° — изменение энтропии, ΔG° — изменение свободной энергии, T — средняя температура, β_k — константа устойчивости.

Степень десорбции йода определяли гравиметрически при выдержке образцов на воздухе до установления постоянного веса и его контроля в течение 7 суток. В йодсодержащих образцах йод существует по крайней мере в двух видах: полийодид (I_3^-) и йод (I_2) в свободной форме, либо связанный в слабый комплекс, который при растворении разрушается. В связи с этим общее содержание разных форм йода [$I_{\text{общ}}$] (мас. %) находили гравиметрически, а содержание молекулярного йода [I_2] (мас. %) в растворах образцов после десорбции — йодометрическим титрованием [32].

Противомикробную активность образцов оценивали диско-диффузионным методом. Для определения чувствительности использовали питательную среду, приготовленную из мясо-пептонного бульона с добавлением агар-агара. В стерильные чашки Петри разливали мясо-пептонный агар толщиной в 4 мм и засевали чистые культуры возбудителей гнойной инфекции (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Escherichia coli*) методом “сплошного газона”. Не позднее чем через 5 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносили изучае-

мые соединения. Далее чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. После окончания инкубации оценивали размер зон задержки роста культур микроорганизмов на месте аппликации исследуемых систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В электронном спектре водного раствора I_2 (10^{-4} моль/л) наблюдаются полосы поглощения при 290, 360 нм соответствующие ионам I_3^- и 460 нм — I_2 [33, 34]. В УФ-спектре НП– I_2 по сравнению со спектром НП, появляется одна широкая интенсивная полоса поглощения в области 260–400 нм (рис. 1), где выраженный максимум приходится на длину волны 280 нм, соответствующий полосе поглощения ионов I_3^- , в то же время в видимой области спектра при 460 нм полоса поглощения свободного йода не наблюдается.

В спектре НП–СЦК присутствуют две полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов замещенного бензола при 235 и 295 нм (рис. 2). В спектре комплекса НП–СЦК– I_2 полоса при 235 нм сглаживается и гипсохромно сдвигается на 2 нм, полоса поглощения при 295 нм уширяется и сдвигается bathochromно до 303 нм. В видимой области спектра полос поглощения свободного йода не наблюдается.

В УФ-спектре НП–АНК присутствуют две полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов замещенного бензола при 230 нм и 315 нм (рис. 3). В УФ-спектре системы пектин–АНК– I_2 происходит увеличение интенсивности полосы при $\lambda = 230$ нм и ее гипсохромный сдвиг до 220 нм; полоса при 315 нм уширяется и сдвигается bathochromно до 330 нм.

Спектральные изменения свидетельствуют о влиянии НП, НП–СЦК, НП–АНК на электрон-

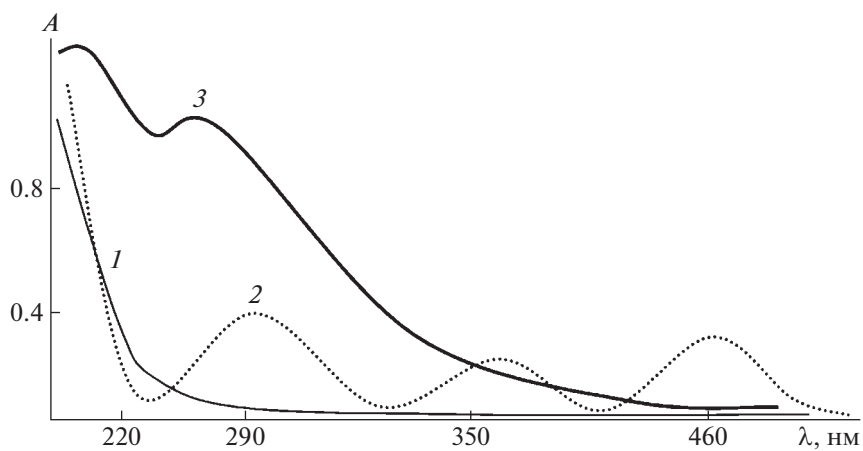


Рис. 1. УФ-спектры НП (1), I₂ (2), НП-I₂ (3). Здесь и на рис. 2–4 растворитель вода, 25°C, концентрация исходных компонентов 1.0×10^{-4} моль/л, толщина слоя 1 см.

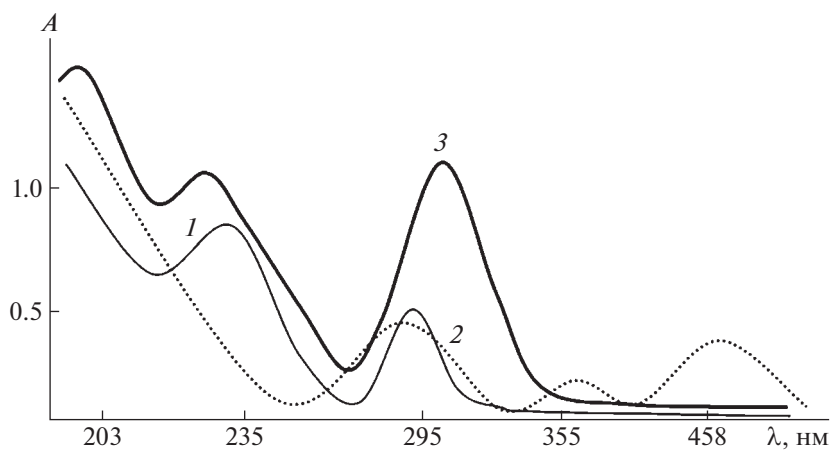


Рис. 2. УФ-спектры НП-СЦК (1), I₂ (2), НП-СЦК-I₂ (3).

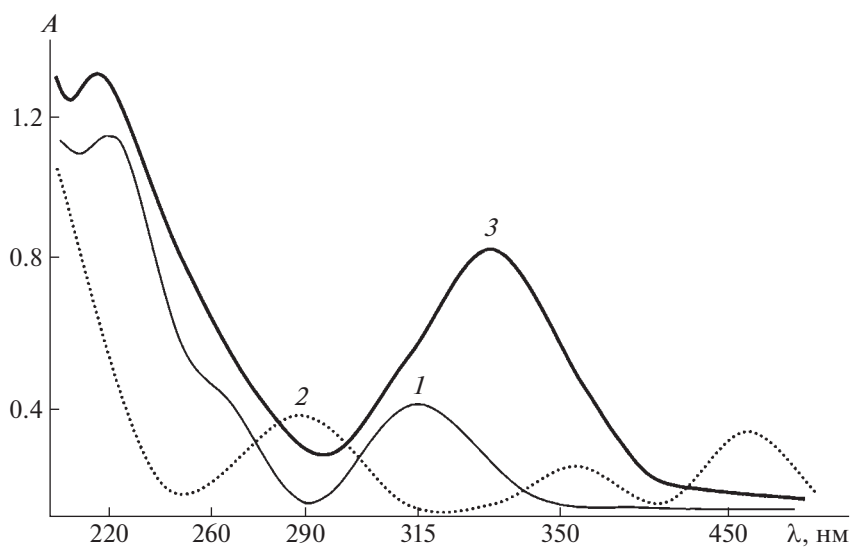


Рис. 3. УФ-спектры НП-АЦК (1), I₂ (2), НП-АЦК-I₂ (3).

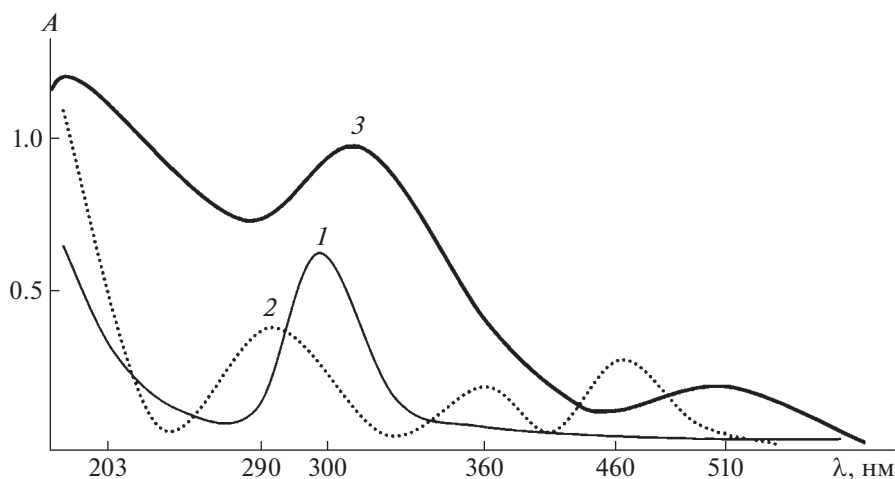


Рис. 4. УФ-спектры НП-АСК (1), I_2 (2), НП-АСК- I_2 (3).

ную систему йода и образовании молекулярных комплексов.

В спектре НП-АСК присутствует две полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода замещенного бензола при 228 нм и 301 нм (рис. 4). В случае соединения НП-АСК- I_2 происходит увеличение интенсивности и сильное уширение этих обеих полос поглощения. Кроме того, в видимой области спектра появляется широкая полоса в области 410–600 нм с максимумом при 510 нм, и раствор окрашивается в интенсивный красный цвет, что вероятнее всего, свидетельствуют об образовании полийодидов. Так, в работах, посвященных взаимодействию йода с полисахаридами [35–37], появление полос в области 470–600 нм также приписывают образованию полийодидов I_5^- – I_7^- .

Образование комплексов подтверждено методами спектроскопии ИК и ЯМР ^{13}C . Основные частоты ИК-спектров представлены в табл. 2. В ИК-спектрах комплексов по сравнению со спектрами исходных соединений наблюдается изменение контура полосы $\nu(OH)$ в области 3600–3100 cm^{-1} и ее высокочастотный сдвиг на 20–100 cm^{-1} в зависимости от природы полисахаридной матрицы.

Вероятно, это связано с разрушением внутри- и межмолекулярных водородных связей гидроксильных групп полимерной матрицы при образовании комплекса с йодом. Кроме того, происходит уменьшение интенсивности и сдвиг максимумов поглощения $\nu(C=O)$ на 11–6 cm^{-1} в области 1750–1700 cm^{-1} . В интервале 1010–1100 cm^{-1} контур изменяется и смещается в низкочастотную область максимумов $\nu(C-C, C-O)$ на 5–15 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ^{13}C систем фармакофорсодержащие НП- I_2 химические сдвиги всех ядер углерода фармакофорсодержащих НП смещаются в сторону как слабого, так и сильного поля (табл. 3). Для всех образцов значительные изменения химических сдвигов ядер ^{13}C зафиксированы для углеродного атома, входящего в карбоксильную группу, что однозначно свидетельствует о ее координации с йодом. Наблюдаются также максимальные изменения в положении сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C для углеродных атомов, связанных с гидроксильной и/или амино-функцией ароматического кольца (НП-СЦК- I_2 , НП-АНК- I_2 , НП-АСК- I_2).

Таблица 2. Спектральные характеристики комплексов ФНП с йодом

Соединение	ИК-спектр, ν , cm^{-1}	УФ-спектр, λ , нм
НП- I_2	3343 $\nu(OH)$; 1101–1019 $\nu(C-C, C-O)$; 1745 $\nu(C=O)$	220, 280
НП-АСК- I_2	3397 $\nu(OH)$; 1136–1015 $\nu(C-C, C-O)$; 1735 $\nu(C=O)$; 1649 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$; 1618, 1583 $\nu(C=C_{Ar})$; 1096–1015 $\nu(C-C, C-O)$	203, 307, 510
НП-АНК- I_2	3501 $\nu(OH)$; 3389 $\nu(NH)$; 1736 $\nu(C=O)$; 1668 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$; 1614 $\delta(NH)$; 1581, 1546 $\nu(C=C_{Ar})$; 1100–1015 $\nu(C-C, C-O)$	220, 330
НП-СЦК- I_2	3371 $\nu(OH)$; 1740 $\nu(C=O)$; 1678 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$, 1594 $\nu(C=C_{Ar})$, 1099–1017 $\nu(C-C, C-O)$	203, 233, 303

Таблица 3. Значения химических сдвигов ^{13}C групп CH_n в соединениях АНК, АСК и СЦК

C	НП-АНК	НП-АНК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.	НП-АСК	НП-АСК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.	НП-СЦК	НП-СЦК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.
C ¹	147.52	142.5	-5.02	153.39	157.94	4.55	159.60	159.63	0.03
C ²	117.71	120.16	2.45	116.84	117.58	0.74	117.73	117.55	-0.18
C ³	130.98	131.39	0.41	123.21	126.41	3.2	134.04	134.17	0.13
C ⁴	120.83	122.03	1.2	136.97	137.50	0.53	119.36	119.41	0.05
C ⁵	132.02	133.25	1.23	120.15	122.57	2.42	130.47	130.51	0.04
C ⁶	118.01	120.45	2.44	117.87	118.79	0.92	116.28	116.34	0.06
C ⁷	175.45	172.96	-2.49	175.29	174.34	-0.95	175.36	174.25	0.11

Таблица 4. Константы устойчивости (β_K) и термодинамические характеристики комплексов

Комплекс	T, К	$\beta_K \times 10^{-3}$, л/моль	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/моль град К	ΔG° , кДж/моль
НП- I_2	273	2.2 ± 0.1	-28.1 ± 0.1	-35.1 ± 0.1	-17.7 ± 0.1
	298	1.4 ± 0.1			
	313	0.6 ± 0.1			
НП-АСК- I_2	273	6.2 ± 0.1	-42.2 ± 0.1	-75.4 ± 0.1	-20.0 ± 0.1
	298	6.0 ± 0.1			
	313	1.2 ± 0.1			
НП-АНК- I_2	273	7.4 ± 0.1	-36.4 ± 0.1	-54.7 ± 0.1	-20.2 ± 0.1
	298	7.2 ± 0.1			
	313	1.8 ± 0.1			
НП-СЦК- I_2	273	5.2 ± 0.1	-27.2 ± 0.2	-24.8 ± 0.9	-19.9 ± 0.2
	298	4.5 ± 0.1			
	313	1.7 ± 0.1			

Таким образом, совокупность спектральных данных показывает, что при комплексообразовании фармакофорсодержащих НП с йодом в координации участвуют как кислород карбонильной и гидроксигрупп, так и азот, присутствующий в фармакофорсодержащих НП.

Методом изомольных серий и мольных отношений [31] установлено, что соотношение стехиометрических коэффициентов для комплексов НП- I_2 и фармакофорсодержащих НП- I_2 составляет 1 : 1. Зависимости констант устойчивости комплексов от природы фармакофора и температуры представлены в табл. 4. По устойчивости йодсодержащие комплексы располагаются в ряд НП- I_2 < НП-СЦК- I_2 < НП-АСК- I_2 < НП-АНК- I_2 . Введение фармакофора в полимерную матрицу существенно повышает устойчивость комплексов фармакофорсодержащих НП- I_2 по сравнению с НП- I_2 , по-видимому, за счет дополнительного образования водородных связей между функциональными группами фармакофора и гидроксильными группами полисахарида вследствие изменения конформации после координации с йодом.

Йодсодержащие комплексы при понижении температуры оказываются более устойчивыми, так как при повышении температуры происходит разрушение статистически упорядоченной структуры и разрыхление структуры комплекса. Обнаружено, что комплексообразование полисахаридных матриц с йодом контролируется энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$) и протекает самопроизвольно ($\Delta G^\circ < 0$) (табл. 4).

Синтез йодсодержащих порошков на основе НП и фармакофорсодержащих НП проводили с целью изучения их влияния на мягкую пролонгированную антисептическую активность. На рис. 5а представлены кинетические кривые допирования фармакофорсодержащих НП парами йода.

Сорбция паров йода НП характеризуется наибольшими значениями сорбционной емкости порядка 3.3%, при этом сорбционное равновесие устанавливается в течение 24 ч. Модификация НП фармакофорами приводит к увеличению сорбционной емкости образцов в 1.8–14 раз в зависимости от природы модифицирующей кисло-

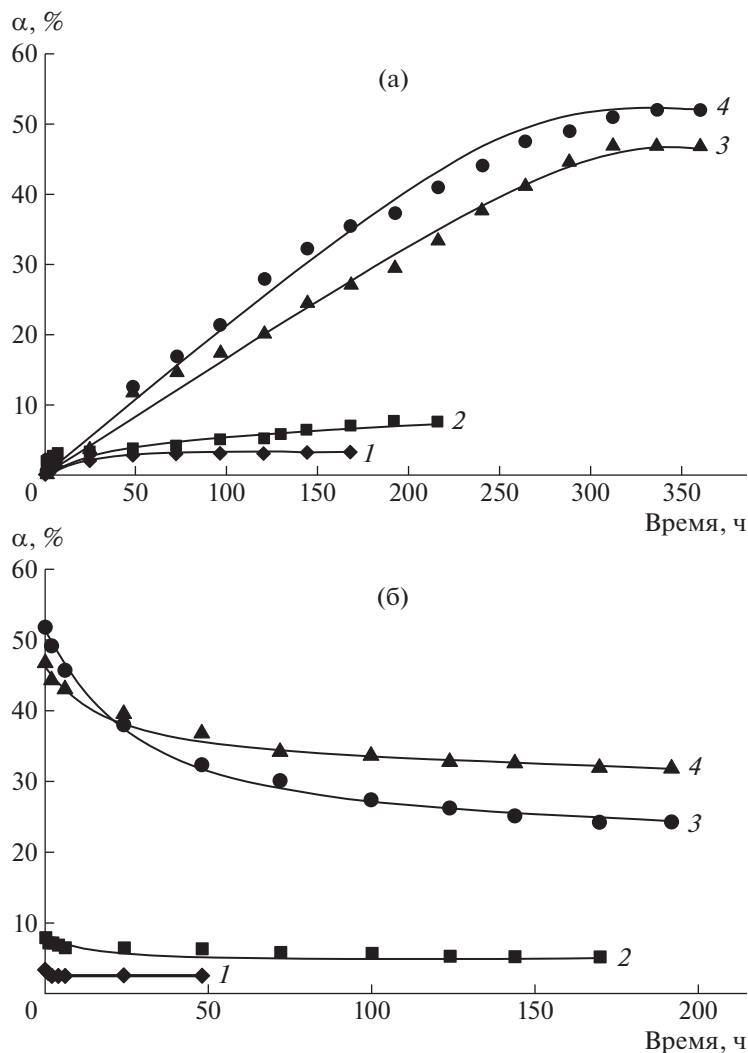


Рис. 5. Кинетические кривые сорбции йода НП (а) и его десорбции (б). 1 – НП, 2 – НП-СЦК, 3 – НП-АСК, 4 – НП-АНК; $T = 25^\circ\text{C}$.

ты, а время достижения равновесия увеличивается до 336 ч (табл. 5).

Определение массовой доли йода в образцах непосредственно после десорбции показывает, что фармакофорсодержащие НП удерживают различное количество йода, из которого 5–32% (табл. 5, рис. 5б) остается в составе порошкового материала. Содержание йода в образцах после 24 месяцев выдержки на воздухе не уменьшается, что свидетельствует о получении устойчивых йодсодержащих пектиновых материалов. В образце НП-1₂ йод не определяется уже через 7 дней.

По величине сорбционной емкости полисахаридные матрицы располагаются в следующий ряд: НП-АНК > НП-АСК > НП-СЦК > НП, который коррелирует с константами устойчивости фармакофорсодержащих НП. Как и следовало

ожидать, пектин, модифицированный азотсодержащими фармафорами, проявляет большее сродство к йоду по сравнению с салициловой кислотой. Это вполне согласуется со склонностью гетероатома к перераспределению и подаче электронной плотности акцептору ($N > O$). Кроме того, в фармакофорсодержащие НП удастся ввести большее количество йода по сравнению с исходным биополимером, что может быть связано с изменением макромолекулярной структуры фармакофорсодержащих НП [38]. Следует отметить, что сорбционная емкость фармакофорсодержащих высокоэтерифицированных пектинов гораздо выше, чем фармакофорсодержащие НП (табл. 5). Это может быть обусловлено совокупностью факторов: более высокой электронной плотностью на атоме кислорода карбалкоксильной группы по сравнению с карбоксильной, а также большей упорядоченностью поверхности

Таблица 5. Максимальное содержание йода в образцах после допирования и после десорбции

Образец	Время допирования*, ч	Время десорбции, ч	Содержание йода в образце, %		
			после допирования [I _{общ}], мас. %	после десорбции	
				[I _{общ}], мас. %	[I ₂], мас. %
ПК–I ₂	24	144	12.1	5.3	0.6
НК–I ₂	144	168	3.3	1.8	0.4
Пектин-АНК–I ₂	430	150	64.1	39.5	18.6
НП-АНК–I ₂	312	192	47.2	32.1	10.7
Пектин-АСК–I ₂	454	150	69.5	39.8	21.2
НП-АСК–I ₂	336	192	52.0	24.2	15.4
Пектин-СЦК–I ₂	358	240	36.3	26.3	6.8
НП-СЦК–I ₂	192	168	7.8	5.1	0.3

*Время предельного насыщения образцов йодом.

Таблица 6. Зона задержки роста микроорганизмов комплексами йода с обычным пектином и НП

Соединение	Зона задержки роста микроорганизмов, мм ²		
	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Escherichia coli
I ₂ *	12	13	12
Пектин	15	—	9
НП	13	—	6
Пектин-СЦК	20	7	11
НП-СЦК	10	2	3
Пектин-АСК	20	—	10
НП-АСК	24	—	14
Пектин-АНК	17	—	—
НП-АНК	20	—	—

* Приведен для сравнения.

при образовании водородных связей карбоксильной группой с компонентами модификаторами, что затрудняет взаимодействие с йодом.

По результатам проведенных микробиологических испытаний установлено, что системы на основе модифицированных пектинов по антибактериальной активности превосходят системы пектин–I₂ и НП–I₂ в среднем в 1.3–1.5 раза (в зависимости от степени этерификации и структуры модифицирующего полисахарида фармакофора) (табл. 6). Наибольшая зона задержки роста отмечена у образца НП-АСК–I₂.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получены устойчивые йодсодержащие комплексы на основе фармакофорсодержащих низкометоксилированных пектинов. Модификация пектина, фармакофорными орга-

ническими кислотами существенным образом придает пектину высокую сорбционную способность по отношению к йоду. Установлено, что включение в полимерную систему органического фармакофора способствует увеличению содержания йода в образцах в 2–14 раз и позволяет получать соединения не только с высоким содержанием йода, но и его пролонгированным выделением. Выявлена высокая стабильность и биологическая активность системы фармакофорсодержащие–I₂. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования данных материалов в медицинской практике, что наряду с пролонгированностью действия и отсутствием агрессивности, присущей йоду, делает перспективным их применение в качестве антисептических материалов мягкого действия.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государ-

ственных академий на 2022–2024 гг. (госзадание “Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений” № 1021062311391-0-1.4.4) с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li D., Li J., Dong H., Li X., Zhang J., Ramaswamy S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 185. P. 49.
2. Sriamornsak P. // *Silpakorn Univ. Int. J.* 2003. V. 3. P. 206.
3. Zaitseva O., Khudyakov A., Sergushkina M., Solomina O., Polezhaeva T. // *Fitoterapia.* 2020. V. 146. P. 104676.
4. Ciriminna R., Fidalgo A., Scurria A., Ilharco L.M., Pagliaro M. // *Food Hydrocolloids.* 2022. V. 127. P. 107423.
5. Raji Z., Khodaiyan F., Rezaei K., Kiani H., Saeid Hosseini S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 98. P. 709.
6. Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Фармакохимические основы применения пектинов и альгинатов. Пятигорск: РИА-КМВ, 2016.
7. Eliaz I., Raz A. // *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 2619.
8. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. // *Carbohydr. Polym.* 2015. V. 134. P. 524.
9. Lara-Espinoza C., Carvajal-Millán E., Balandrán-Quintana R., López-Franco Y., Rascón-Chu A. // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 942.
10. Noreena A., Nazlic Z., Akrama J., Rasulb I., Manshaa A., Yaqoobc N., Iqbal R., Tabasuma S., Zubera M., Ziaa K. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 101. P. 254.
11. Liu L., Fishman M.L., Hicks K.B. // *Cellulose.* 2007. V. 14. P. 15.
12. Sriamornsak P. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011. V. 8. P. 1009.
13. Munarin F., Tanzi M.C., Petrini P. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2012. V. 51. P. 681.
14. Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В. Полисорбвит. Томск: Изд-во НТЛ, 2001.
15. Jantrawut P., Bunrueangtha J., Suerthong J., Kantrong N. // *Materials.* 2019. V. 12. P. 1628.
16. Kocaaga B., Kurkcuglu O., Tatlier M., Batirel S., Guner F.S. // *Appl. Polym. Sci.* 2019. V. 136. P. 47640.
17. Khotimchenko Y.S., Kolenchenko E.A., Khotimchenko M.Y., Kovalev V.V. // *Orient. Pharm. Exp. Med.* 2004. V. 4. P. 28.
18. Zhukova G.F., Savchik S.A., Khotimchenko S.A. // *Microelements Medicine.* 2004. T. 5 № 1. P. 7.
19. Sherer T., Thrall K., Bull R. // *J. Toxicol. Environment. Health.* 1991. V. 32. P. 89.
20. Kukovinets O.S., Plekhanova D.F., Tarasova A.V., Abdullin M.I., Mudarisova R.K. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2014. V. 87. № 10. P. 1524.
21. Gillam T.A., Goh C.K., Ninan N., Bilimoria K., Shiraazi H.S., Saboohi S., Al-Bataineh S., Whittle J.A. // *Appl. Surf. Sci.* 2021. V. 537. P. 147866.
22. Abueva C., Seok Ryu H., Won Min J., Sang Chung P., Sook You H., Suk Yang M., Hoon Woo S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 182. P. 1713.
23. Gull N., Maqsood S., Khalid S., Zia S., Islam A., Sabir A., Sultan M., Hussain F., Ullah Khan R., Taqi M., Butt Z. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 164. P. 4370.
24. Kida D., Gladysz O., Szulc M., Zborowski J., Junka A., Janeczek M., Lipińska A., Skalec A., Karolewicz B. // *Polymers.* 2020. V. 12. P. 1271.
25. Lepelletier D., Maillard J.Y., Pozzetto B., Simon A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. V. 64. P. 9.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2.
27. Хотимченко М.Ю. // *Биология моря.* 2009. Т. 35. № 4. С. 302.
28. Афанасьев С.П., Чирва В.Ю., Кацева Г.Н. // *Химия природ. соед.* 1984. № 4. С. 428.
29. Mudarisova R., Kukovinets O., Sagitova A., Novoselov I. // *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2020. V. 10. № 4. P. 5724.
30. Донченко Л.В. Технология пектинов и пектинопродуктов. М.: ДеЛи, 2000.
31. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986.
32. Carlo G. *Methods of Analytical Chemistry.* М.: Chemistry, 1965.
33. Thoma J.A., French D. // *J. Am. Chem. Soc.* 1960. V. 82. № 16. P. 4144.
34. Klyubin V.V., Makovetskaya K.N., Klyubina K.A. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2017. V. 91. № 4. P. 645.
35. Xiaochun Y., Houtman C., Rajai H.A. // *Carbohydr. Res.* 1996. V. 292. P. 129.
36. Moulay S. // *J. Polym. Eng.* 2013. V. 33. № 5. P. 389.
37. Gegel N.O., Babicheva T.S., Belyakova O.A., Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B. // *Eur. J. Natural History.* 2018. V. 3. P. 24.
38. Kukovinets O.S., Mudarisova R.K., Volodina V.P., Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M.I. // *Chem. Nat. Compounds.* 2014. V. 50. № 1. P. 50.

УДК 541.64:547(995+96)

НАБУХАНИЕ И ДЕСТРУКЦИЯ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И ПЕКТИНА И ИХ МОДИФИКАЦИЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2023 г. Р. Р. Вильданова

Уфимский институт химии Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия
e-mail: regina777@list.ru

Поступила в редакцию 05.10.2022 г.

После доработки 12.01.2023 г.

Принята к публикации 26.01.2023 г.

Проведено сравнение набухания и деструкции физических, а также химических гидрогелей на основе хитозана и пектина и их модификаций. Путем смешения водных растворов гидрохлорида хитозана и пектина в виде полиэлектrolитного комплекса получены физические гидрогели. Химические гидрогели синтезированы за счет взаимодействия N-сукцинил хитозана и окисленного пектина в растворе с образованием поперечных связей в виде основания Шиффа. Показано, что физические гидрогели обладают относительной стабильностью в кислых и нейтральных средах, в то время как химические гидрогели в данных средах набухают в ряде случаев неограниченно. Оба вида гидрогелей подвергаются быстрой деструкции в щелочной среде.

DOI: 10.31857/S2308113923700328, EDN: PIBKJK

В последнее время гидрогели находятся в фокусе внимания исследователей благодаря высокой биосовместимости и способности сорбировать большое количество разной жидкости по причине своей уникальной структуры, образованной поперечно-сшитой сеткой гидрофильных полимеров [1–5]. Обычно для получения гидрогелей используют синтетические мономеры или полимеры. Однако сегодня активно изучаются свойства гидрогелей на основе природных полимеров, потенциально обладающих более высокой биосовместимостью, физиологической активностью, биоразлагаемостью и низкой токсичностью [6–8].

Транспортные свойства гидрогелей, среди которых набухание и деструкция, обуславливают применение материала в той или иной сфере в соответствии с потребностями. Для применения сорбентов в различных областях (медицина, сельское хозяйство и т.д.) желательны высокие степени набухания. В то время как для доставки лекарственных соединений подходят гели с низкими степенями набухания, поскольку они обеспечивают медленное высвобождение препарата из полимерной матрицы [9–12].

Цель настоящей работы — сравнение поведения в растворах физически и химически сшитых гидрогелей на основе хитозана и пектина и их модификаций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали гидрохлорид хитозана ($M = 40 \times 10^3$) и натриевую соль N-сукцинил хитозана ($M = 40 \times 10^3$) Закрытого акционерного общества “Биопрогресс”, яблочный пектин ($M = 26 \times 10^3$) фирмы “Unipectin” и цитрусовый пектин ($M = 70 \times 10^3$) компании “Herbstreith & Fox”.

Окисленный пектин получали периодатным расщеплением нативного пектина. В ходе реакции к водному раствору яблочного пектина с концентрацией 10 мг/мл по каплям добавляли 0.5 моль/л раствора периодата натрия при эквивалентном соотношении реагентов. Реакцию осуществляли при постоянном перемешивании в течение 4 ч и температуре 25°C. Для инактивации непрореагировавшего периодата натрия добавляли этиленгликоль и выдерживали смесь еще в течение 2 ч. Модифицированный полимер очищали диализом против дистиллированной воды в течение трех суток.

Степень деацетилирования хитозана и степень этерификации пектина устанавливали методом кислотного-основного титрования с потенциометрическим фиксированием точки эквивалентности на кулонометрическом титраторе “ТК100-В”. Степень модификации натриевой соли N-сукцинил хитозана определяли с помощью нингидриного анализа [13].

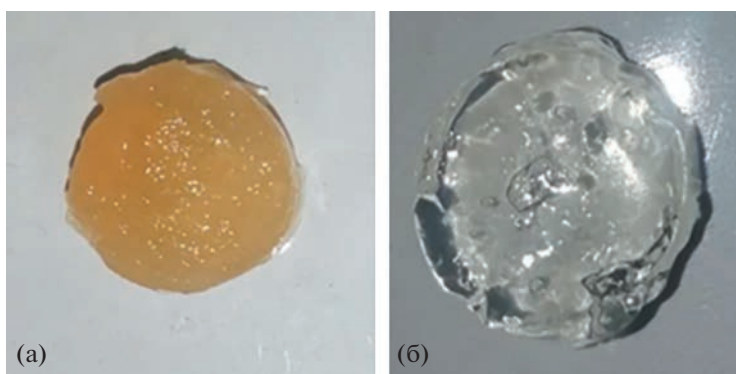


Рис. 1. Физический гидрогель на основе гидрохлорида хитозана и пектина (а), а также химический гидрогель на основе модифицированных хитозана и пектина (б).

ИК-спектры соединений снимали на спектрометре “Shimadzu IR-Prestige-21” в области 700–3600 см⁻¹ (вазелиновое масло).

Молекулярную массу полимеров находили методом седиментационного равновесия с помощью ультрацентрифуги “МОМ-3180” и рассчитывали по формуле

$$M_z = \frac{RT}{(1 - \nu\rho_0)\omega^2} \operatorname{tg}\alpha$$

Здесь R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура, $(1 - \nu\rho_0)$ – Архимедов множитель, ω – угловая скорость вращения ротора ультрацентрифуги; $\operatorname{tg}\alpha$ – угол наклона зависимости Z/X от концентрации раствора C , где X – расстояние от оси вращения ротора до точки кривой на снимке, $Z = dC/dX$ – высота градиентной кривой (градиент концентрации) в данной точке.

Физические гидрогели получали реакционным смешением гидрохлорида хитозана и пектина (путем встряхивания флакона с двумя растворами), а химические гидрогели – за счет взаимодействия натриевой соли N -сукцинил хитозана и окисленного пектина. О формировании гидрогеля судили по потере текучести системы во времени при температуре 25°C.

Коэффициент набухания $K_{\text{наб}}$ определяли гравиметрическим методом:

$$K_{\text{наб}} = \frac{m_t - m_0}{m_0},$$

где m_t и m_0 – масса равновесно набухшего гидрогеля и лиофильно высушенного гидрогеля соответственно. Гравиметрические измерения выполняли на весах “AND GR-120” (точность ± 0.1 мг). Заданную температуру при исследованиях диффузии и набухания поддерживали термостатом (точность $\pm 0.5^\circ\text{C}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в работе [14] путем смешения водных растворов полиэлектролитов, таких как хитозан и гиалуроновая кислота, были получены микрокапсулы размером 573 нм или осадки в зависимости от концентрации и соотношения полимеров. Замена гиалуроновой кислоты на другой полиэлектролит анионной природы – пектин приводит к формированию гидрогеля мутно-желтоватой окраски (рис. 1). Гидрогелевая форма полиэлектролитного комплекса, видимо, в данном случае обусловлена тем, что взаимодействия между хитозаном и пектином более слабые, чем взаимодействия между хитозаном и гиалуроновой кислотой.

Максимальный выход гидрогеля на основе хитозана и пектина наблюдается при эквимольном соотношении полимеров, а отклонение от него ведет к неполному гелеобразованию с выделением дисперсионной среды. Поэтому для гидрогелей всегда использовалось эквивалентное соотношение полиэлектролитов. Время гелеобразования лежит в диапазоне от 5 до 15–20 секунд. Природа пектина, его ММ и степень этерификации практически не влияют на время гелеобразования, однако визуальное более упругими свойствами обладают гидрогели на основе цитрусового пектина, что связано с их большими ММ, количеством реакционноспособных карбоксильных групп и, соответственно, количеством водородных связей в полученном гидрогеле.

Физическая природа сшивков в представленных гидрогелях подтверждена данными ИК-спектроскопии. Не только спектр хитозана, но и спектры обоих пектинов характеризуются широкой полосой поглощения в области 3000–3600 см⁻¹, свидетельствующей о наличии как связей $O-H$ в полисахаридах, так и связей $N-H$ в хитозане (рис. 2). В яблочном пектине полоса при 1742 см⁻¹ принадлежит валентным колебаниям $C=O$ – сложный эфир, в цитрусовом пектине данная полоса располагается при 1733 см⁻¹. В

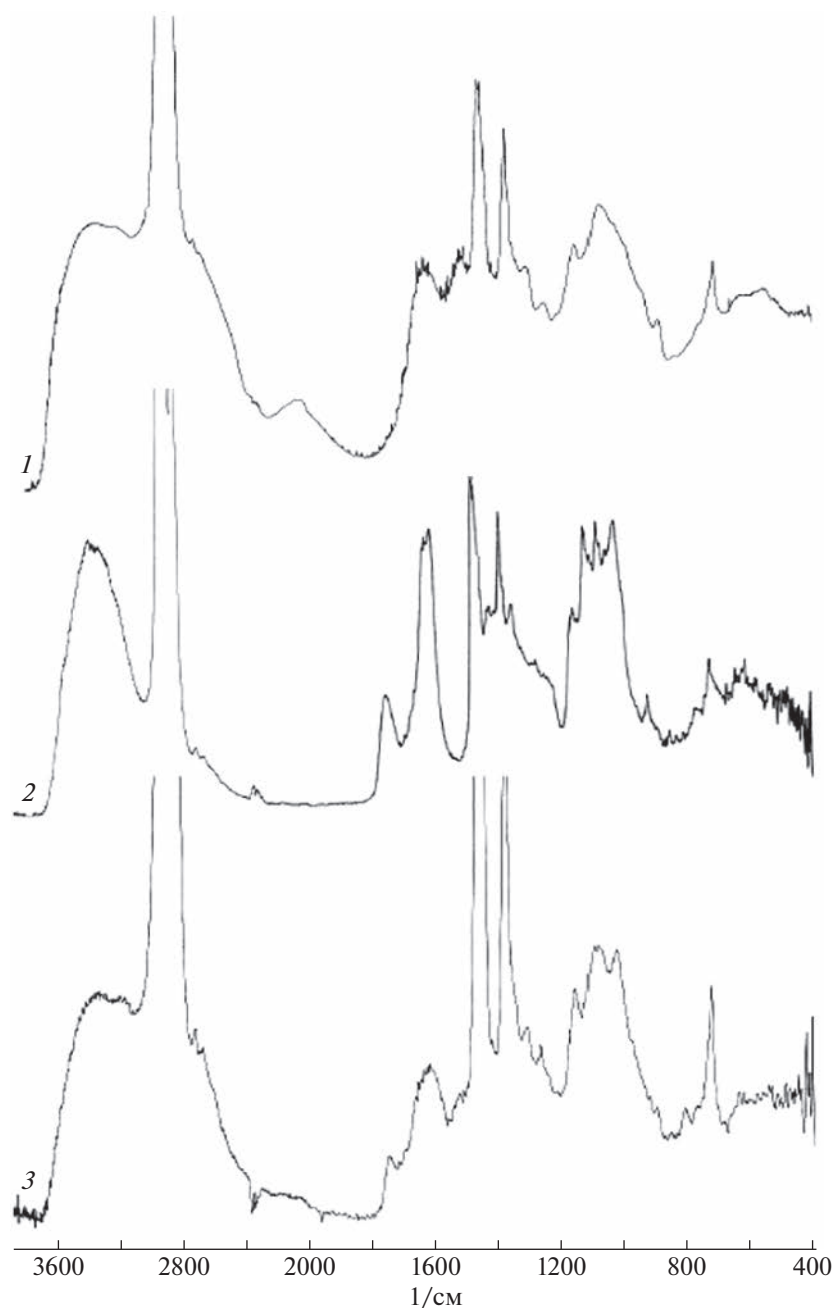


Рис. 2. ИК-спектры гидрохлорида хитозана (1), цитрусового пектина (2) и физического гидрогеля (3).

спектре хитозана полоса в области 1623 см^{-1} принадлежит группе $\text{C}=\text{O}$ первой амидной полосы ацетильного заместителя, а полоса при 1620 см^{-1} относится к антисимметричным деформационным колебаниям NH^{3+} . В ИК-спектре комплексов (гелей) наблюдаются изменения в области $1550\text{--}1800\text{ см}^{-1}$. В спектре геля на основе яблочного пектина полоса при 1742 см^{-1} смещается к 1733 см^{-1} , а в спектре геля на основе цитрусового пектина полоса, относящаяся к сложноэфирным группам при 1733 см^{-1} , смещается к 1743 см^{-1} . Полоса поглощения хитозана при 1623 см^{-1} сдвига-

ется к 1604 см^{-1} в геле на основе цитрусового пектина и к 1615 см^{-1} в геле на основе яблочного пектина. Все эти смещения полос указывают на физические взаимодействия посредством водородных связей между хитозаном и пектином. Образование гидрогеля на основе хитозана и пектина, главным образом, обусловлено формированием полиэлектролитного комплекса за счет ионных взаимодействий между положительно заряженными аммонийными группами хитозана и отрицательно заряженными карбоксилатными группами пектина, а также водородных связей

Таблица 1. Характеристики равновесного набухания физических гелей в водно-солевых растворах

Соль	Концентрация соли, моль/л	$K_{\text{наб}}$
Цитрусовый пектин		
—	—	1.5
NaCl	0.08	1.2
	0.15	1.1
	0.31	0.9
	0.15	0.9
CaCl ₂	0.15	1.4
AlCl ₃	0.15	2.7
Яблочный пектин		
—	—	4.9
NaCl	0.08	4.2
	0.15	3.9
	0.31	3.7

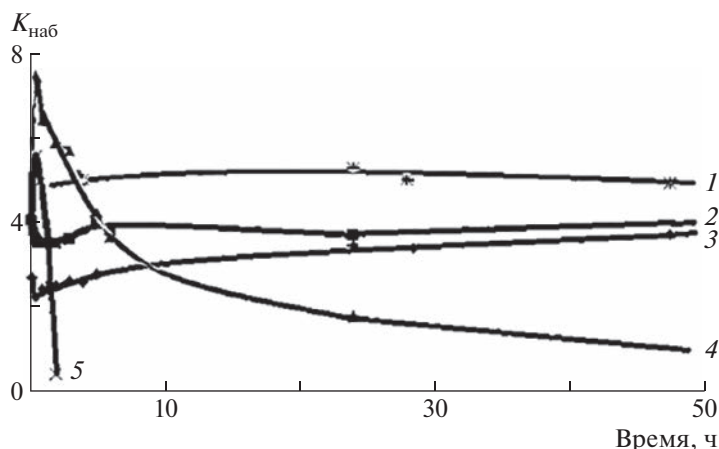
между гидрофильными группами полиэлектролитов: гидроксильными группами пектина и гидроксильными группами хитозана, карбоксильными группами пектина и гидроксильными группами хитозана, карбонильными группами пектина и хитозана, аминогруппами хитозана, гидроксильными группами пектина, иминогруппами хитозана и гидроксильными группами пектина и т.д.

При погружении физического гидрогеля в воду или водно-солевой раствор лиофилизированная матрица практически мгновенно сорбирует максимальное количество молекул воды, которая задерживается в порах ячеек полимерной сетки, вследствие чего полимер набухает, увеличиваясь в размерах. Степень набухания у гидрогеля на основе яблочного пектина больше, чем у гидрогеля на основе цитрусового пектина в ~3 раза (табл. 1). Видимо, это связано с более рыхлой полимерной

сеткой, способной сорбировать больше молекул воды ввиду меньшей молекулярной массы пектина и меньшего количества звеньев, содержащих карбоксильные группы и, соответственно, меньшего числа поперечных связей и большего размера ячеек.

Добавление соли в воду, как и ожидалось, уменьшает степень набухания гидрогеля за счет экранирующего действия ионов соли. Чтобы установить влияние природы катиона соли в растворе на набухание геля были использованы растворы хлоридов натрия, кальция и алюминия одинаковой концентрации. Установлено, что чем больше заряд катиона, тем выше степень набухания. Однако здесь стоит учитывать тот фактор, что 0.15 моль/л растворов хлорида кальция и хлорида натрия характеризуются нейтральным значением pH, в то время как 0.15 моль/л раствора хлорида алюминия имеет pH 2.9. При этом pH дисперсионной среды гидрогеля составляет 3.2–3.7, несмотря на то что растворителем полимеров служил физиологический раствор. Видимо, при погружении геля в раствор хлорида кальция или алюминия происходит уменьшение степени сшивания, увеличивается электростатическое взаимодействие между положительно заряженными аминогруппами, приводя к набуханию геля. При pH внешнего раствора ниже pK_a хитозана аминогруппы хитозана протонируются, электростатические взаимодействия между аммонийными группами способствуют набуханию геля. Наоборот, при высоком pH аммонийные группы хитозана депротонируются до аминогрупп, влияние электростатических взаимодействий ослабевает. Кроме того, причинами уменьшения степени набухания также являются водородные связи, индуцированные гидроксильными группами и аминогруппами, и “экранирующий эффект” избытка ионов во внешнем растворе.

При погружении физического гидрогеля в кислый раствор (рис. 3) его полимерная матрица

**Рис. 3.** Кинетические кривые набухания физических гидрогелей на основе гидрохлорида хитозана и яблочного пектина в дистиллированной воде (1) и натрий-фосфатных буферах с pH 6.4 (2), 5.8 (3), 7.4 (4) и 8.0 (5).

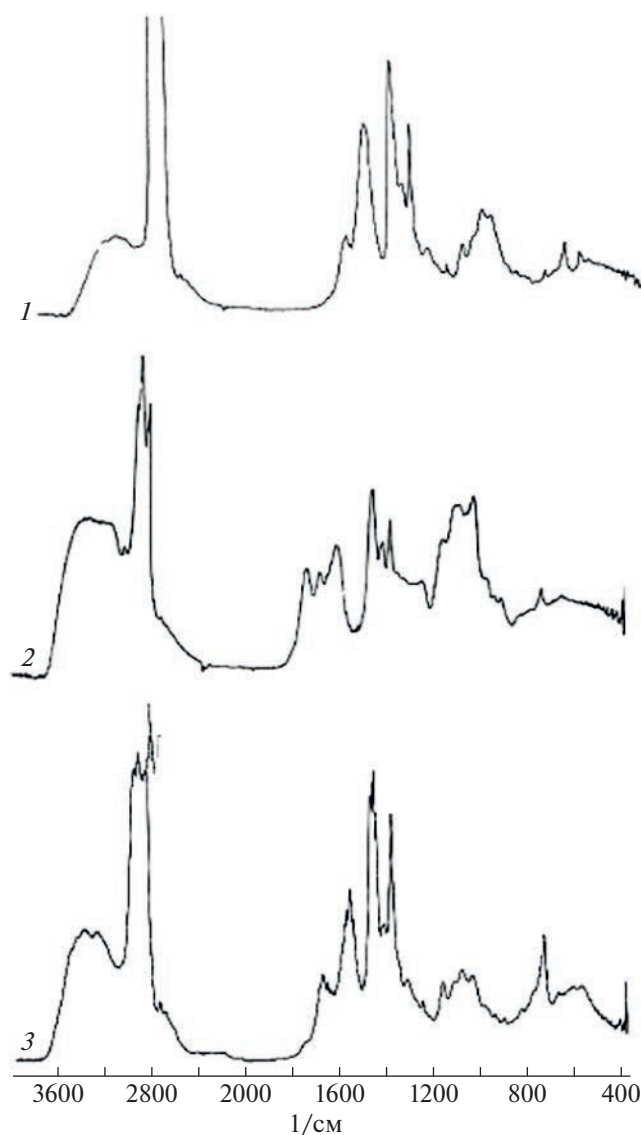


Рис. 4. ИК-спектры N-сукцинил хитозана (1), яблочного пектина, окисленного в течение 4 ч (2), и химического гидрогеля (3).

остается стабильной несколько суток, деструкции не наблюдается. Вместе с тем в щелочной среде (рН 8) физический гидрогель на основе хитозана и пектина растворяется в течение первого часа. При подкислении раствора до рН 7,4, как видно на рис. 3, деструкция замедляется.

Для получения химических гидрогелей была проведена реакция образования Шиффа за счет взаимодействия аминогрупп хитозана и альдегидных групп пектина. В ИК-спектре пектина, окисленного в течение 4 ч (рис. 4), характеристический пик $C-OH$ при 1071 см^{-1} становится слабее, чем в спектре нативного пектина, что связано с уменьшением количества гидроксильных групп, а полоса при $1743-1733\text{ см}^{-1}$, характеризующая группы $C=O$, становится более интенсив-

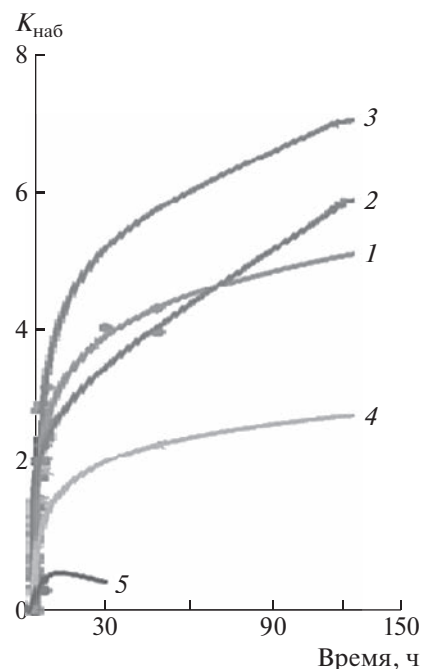


Рис. 5. Кинетические кривые набухания химических гидрогелей на основе модифицированных хитозана и пектина в дистиллированной воде (1), 0,15 моль/л растворе NaCl (2) и натрий-фосфатных буферах с рН 5,8 (3), 7,4 (4) и 8,0 (5).

ной, что связано с заменой вицинальных гидроксильных групп на альдегидные. В ИК-спектре геля на основе N-сукцинил хитозана и окисленного пектина полоса в области $1733-1734\text{ см}^{-1}$ ослабевает и появляется полоса при 1639 см^{-1} , относящаяся к деформационным колебаниям иминной связи, что свидетельствует о завершении основной реакции Шиффа и является доказательством химического сшивания полимеров. Таким образом, химические гидрогели на основе N-сукцинил хитозана и окисленного пектина образуются, с одной стороны, за счет ковалентных связей между аминогруппами хитозана и альдегидными группами окисленного пектина, а с другой — за счет формирования полиэлектролитных комплексов хитозан–пектин в результате ионных взаимодействий между аммонийными группами хитозана и карбоксилатными группами окисленных пектинов и множества водородных связей.

При смешении водных растворов гидрохлорида хитозана и окисленного пектина видимых изменений в системе не наблюдается, в то время как взаимодействие натриевой соли N-сукцинил хитозана и окисленного пектина в изотоническом фосфатном буфере (рН 7,4) приводит к формированию прозрачного гидрогеля (см. рис. 1) в течение 1–2 мин.

На рис. 5 видно, что химические гидрогели набухают медленнее, чем физические гидрогели на основе хитозана и пектина. В кислой среде хими-

ческие гидрогели набухают сильнее, чем в щелочном растворе. За счет химической сшивки стабильность гидрогелей на основе модифицированных хитозана и пектина в средах с различными значениями pH увеличивается.

Работа выполнена в рамках Госзадания по теме № 122031400276-8.

Анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” и “Агидель” Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Valuev I.L., Vanchugova L.V., Gorshkova M.Y., Sivov N.A., Valuev L.I. // *Polymer Science B*. 2021. V. 63. № 4. P. 404.
2. Kovylin R.S., Fedushkin I.L., Aleynik D.Y. // *Polymer Science C*. 2021. V. 63. № 1. P. 29.
3. Sultanova E.M., Oripova M.Z., Oshchepkova Y.I., Salikhov S.I. // *Pharmaceut. Chem. J.* 2020. V. 54. № 5. P. 514.
4. Ahmed E.M. // *J. Advanced Res.* 2015. V. 6. № 2. P. 105.
5. Guo Y., Bae J., Fang Z., Li P., Zhao F., Yu G. // *Chem. Rev.* 2020. V. 120. № 15. P. 7642.
6. Patel P., Thareja P. // *Eur. Polym. J.* 2022. V. 163. P. 110935.
7. Mahmood A., Patel D., Hickson B., DesRochers J., Hu X. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 3. P. 1415.
8. Ebhodaghe S.O. // *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* 2022. V. 71. № 3. P. 155.
9. Sheth S., Barnard E., Hyatt B., Rathinam M., Zusiak S.P. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019. V. 7. P. 410.
10. Bordbar-Khiabani A., Gasik M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 7. P. 3665.
11. Vigata M., Meinert C., Hutmacher D.W., Bock N. // *Pharmaceutics*. V. 12. № 12. P. 1188.
12. Pertici V., Pin-Barre C., Rivera C., Pellegrino C., Laurin J., Gignes D., Trimaille T. // *Biomacromolecules*. 2019. V. 20. № 1. P. 149.
13. Немцев С.В., Быкова В.М., Ежова Е.А., Лопатин С.А. // Матер. VIII Междунар. конф. “Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана”. М.: Всеросс. науч.-иссл. ин-т рыбного хозяйства и океанографии, 2006. С. 109.
14. Gurina M.S., Vil'danova R.R., Badykova L.A., Vlasova N.M., Kolesov S.V. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2017. V. 90. № 2. P. 219.

УДК 541.64:539.199:547.96

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ПРИРОДЫ НА КОНФОРМАЦИОННО-НАДМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОСТОЯНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛ ПЕКТИНА В РАСТВОРЕ

© 2023 г. М. А. Афанасьева^а, А. С. Шуршина^{а,*}, Е. И. Кулиш^а

^аБаширский государственный университет
450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32, Россия

*e-mail: anzhela_murzagil@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 29.11.2022 г.

Принята к публикации 15.12.2022 г.

Исследовано влияние ряда низкомолекулярных лекарственных веществ на вязкостное и реологическое поведение растворов пектина в режимах разбавленного и полуразбавленного растворов. Установлено, что введение в разбавленный раствор пектина лекарственного вещества, являющегося низкомолекулярным электролитом, приводит к изменениям характеристической вязкости полимера и степени агрегированности его макромолекул. При введении такого лекарственного вещества в полуразбавленный раствор пектина изменяется реологическое поведение раствора. Присутствие в растворе пектина лекарственного вещества неэлектролитной природы практически не сказывается на конформационно-надмолекулярном состоянии пектина и соответственно на вязкостных характеристиках раствора. Показано, что лекарственные вещества электролитной природы, и особенно многовалентные катионы, влияют на некоторые практически важные свойства жидких и мягких лекарственных форм, формируемых из растворов пектина, в частности на предел текучести и скорость высвобождения лекарственного вещества. Полученные результаты объяснены полиэлектролитной природой пектина.

DOI: 10.31857/S2308113923700286, EDN: PHNHYF

ВВЕДЕНИЕ

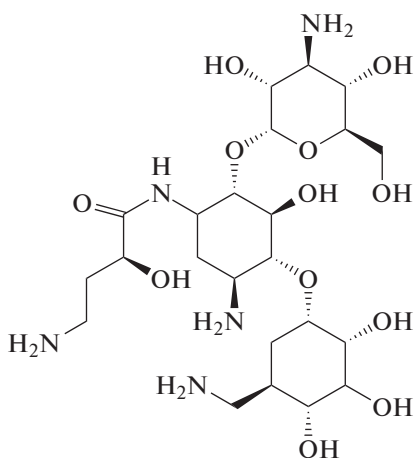
В настоящее время существует большая потребность в разработке материалов для биомедицины [1–5]. Среди них различные типы лекарственных форм, имплантаты, матрицы для доставки биологически активных веществ и скаффолды для тканевой инженерии. В качестве основы для подобного рода материалов чаще всего используют биосовместимые физиологически активные полимеры природного происхождения [6–8]. Среди таких полимеров – пектины [9–12]. Большинство синтетических полимеров имеют ряд недостатков, например высокая цитотоксичность и низкая биосовместимость, а пектины являются биосовместимыми, биоразлагаемыми полимерами, имеющими возможность целенаправленной модификации структуры [15–17]. Пектиновые полисахариды обладают широким спектром физиологической активности: иммуномодулирующим, антиканцерогенным действием, а также активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [18, 19].

Сложность использования пектина в качестве основы для создания биоматериалов обусловлена тем, что данный полимер относится к полиэлектролитам. Из-за наличия кулоновских взаимодействий поведение водных растворов полиэлектролитов существенно отличается от поведения неионогенных полимеров. Например, конформационное и надмолекулярное состояние полиэлектролитов помимо температуры, химической природы полимера и растворителя, в значительной мере определяется такими факторами, как степень связывания макроионами противоионов, химическая природа и концентрация низкомолекулярных солей. Поскольку лекарственные вещества часто представляют собой низкомолекулярные электролиты, полиэлектролитная природа полимеров может сказаться на структурообразовании полимеров в растворе и их реологических свойствах. В свою очередь реологические (вязкостные) характеристики, безусловно, найдут свое отражение в ряде свойств материалов, получаемых из растворов [20]. Например, можно ожидать проявления особенностей пролонгирования выхода лекарственных веществ из жидких и мягких лекарственных форм на основе пектина.

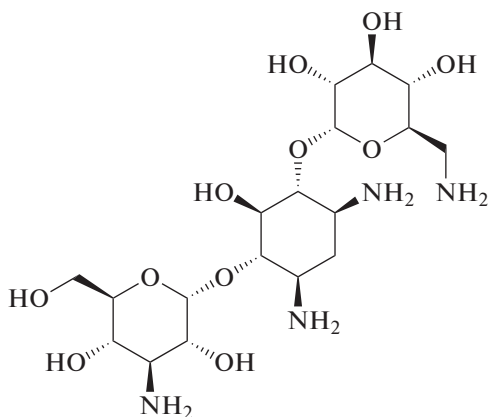
Таким образом, цель настоящей работы — установление взаимосвязи между особенностями вязкостного и реологического поведения растворов пектина в широком диапазоне концентраций в присутствии низкомолекулярных лекарственных веществ и некоторыми свойствами жидких и мягких лекарственных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

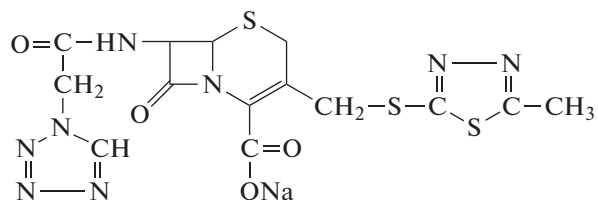
Объектом исследования служил пектин цитрусового происхождения производства “Sigma-Aldrich”. Основной структурной единицей макромолекулы пектина является полигалактуроновая кислота, которая частично этерифицирована метиловым спиртом. Пиранозные циклы в ее молекуле связаны 1,4-β-гликозидной связью. Брутто-формула пектина имеет вид $[C_5H_7O_4(COOH)_{1-m}(COOCH_3)_m]_n$. Содержание галактуроновой кислоты в исследуемом образце пектина 74%, $M_n = 40 \times 10^3$, $[\eta] = 4.90$ дл/г. В качестве лекарственных веществ использовали антибиотики аминогликозидного ряда сульфат амикацина



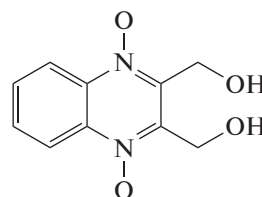
($C_{22}H_{46}N_5O_{21}S_2$, молекулярная масса 780) производства Открытого акционерного общества “Синтез” (Курган) и сульфат канамицина



($C_{18}H_{40}N_4O_{19}S_2$, молекулярная масса 680) производства Открытого акционерного общества “Биохимик” (Саранск), антибиотик цефалоспоринового ряда натриевую соль цефазолина



($C_{14}H_{12}N_8O_4S_3Na$, молекулярная масса 475) производства Открытого акционерного общества “Биосинтез” (Пенза) и антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы хинноксалина диоксидин



($C_{10}H_{10}N_2O_4$, молекулярная масса 222) производства Открытого акционерного общества “Новосибхимфарм” (Новосибирск). Лекарственные вещества представляли собой порошки для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения и не содержали вспомогательные вещества. Их применяли без дополнительной очистки

Растворителем служила бидистиллированная вода. Характеристическую вязкость полимера определяли с помощью вискозиметра Уббелюде при температуре $20 \pm 1^\circ C$ и рассчитывали, используя метод Баранова [21], позволяющий исключить влияние эффекта полиэлектролитного набухания на характеристическую вязкость. Со-

гласно данному подходу значение $\frac{\partial \ln(\eta_{отн})}{\partial c}$ в каждой точке зависимости $\ln \eta_{отн}$ от c может рассматриваться как текущее значение характеристической вязкости:

$$[\eta]^* = \frac{\partial \ln(\eta_{отн})}{\partial c},$$

где $\eta_{отн}$ — относительная вязкость раствора полимера, c — концентрация полимера в растворе. Очевидно, что при $c \rightarrow 0$ величина $[\eta]^*$ соответствует начальному наклону зависимости $\ln \eta_{отн}$ от c и совпадает с характеристической вязкостью $[\eta]$, описывающей поведение изолированной макромолекулы.

Для определения показателя агрегированности пектина в растворе δ использовали методику, подробно описанную в работе [22]. Любое отклонение показателя δ от единицы свидетельствует о

том, что данная система является структурированной.

Реологические измерения водных растворов пектина проводили на модульном динамическом реометре “Haake Mars III” при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$ в осцилляционном режиме. Поскольку испытания в осцилляционном режиме должны выполняться в области линейной вязкоупругости, первоначально на основе зависимостей модулей накопления и потерь от амплитуды напряжения, полученных при постоянной частоте осцилляции, были определены оптимальные значения амплитуды, соответствующие неизменным значениям модулей (область линейной вязкоупругости). Для растворов пектина в интервале концентраций 0.05–20 мас. % в диапазоне амплитуд 0.1–10 Па и частот осцилляции 0.1–10 Гц раствор соответствовал области линейной вязкоупругости, так как модули не зависели от амплитуды напряжения. Энергии активации вязкого течения исследуемых систем ΔE_a в температурном интервале 15–60°C оценивали методом наименьших квадратов по уравнению Аррениуса–Френкеля–Эйринга

$$\eta = Ae^{\Delta E_a/RT},$$

В котором R – универсальная газовая постоянная, A – константа.

Для определения предельного напряжения сдвига реологические измерения проводили в режиме сдвигового деформирования при скоростях сдвига от 0.01 до 10 c^{-1} .

Для оценки скорости высвобождения лекарственных веществ из жидких и мягких лекарственных форм применяли метод диализа через полупроницаемую мембрану. Предварительно приготовленный раствор полимера с лекарственным веществом помещали в целлофановую пленку и опускали в сосуд, содержащий раствор полимера соответствующей концентрации. Мольное соотношение полимер : лекарственное вещество в растворе составляло 1 : 0.01, 1 : 0.05 и 1 : 0.1. Диализ проводили в термостатируемых условиях при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Пробы диализата отбирали через определенное время с момента начала эксперимента, восполняя взятые количества диализата новыми порциями диализной среды. Содержание лекарственного вещества в диализате определяли в указанные промежутки времени методом спектрофотометрии в УФ-области при длине волны, соответствующей максимуму поглощения лекарственного вещества. Раствором сравнения служил раствор полимера соответствующей концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что при увеличении концентрации полимера в растворе макромолекулы претерпевают ряд изменений в своем конформационном и надмолекулярном состоянии [23–25]. В режиме разбавленного раствора при концентрации c меньшей, чем концентрация кроссовера $C^* = 1/[\eta]$, где $[\eta]$ – характеристическая вязкость, макромолекулы изолированы друг от друга. Они не взаимодействуют друг с другом, а вязкость раствора полимера растет с повышением концентрации раствора по линейному закону $\eta \sim c$.

При концентрации c , большей, чем C^* , макромолекулы начинают взаимодействовать между собой. Это сопровождается уменьшением “текущей” характеристической вязкости (поджатием макромолекулярных клубков) и увеличением степени агрегированности раствора, в результате чего вязкость начинает зависеть от концентрации по степенному закону $\eta \sim c^\delta$, где $\delta > 1.00$ (рис. 1).

Повышение концентрации пектина в растворе сопровождается образованием сетки зацеплений при концентрации C_e , определить которую легко по началу резкого прироста вязкости. Резкое увеличение вязкости обусловлено тем, что при переходе от разбавленного раствора к полуразбавленному изменяется механизм массопереноса (с трансляционного на рептационный), что связано с формированием флуктуационной сетки зацеплений [26].

В растворах неионогенных полимеров флуктуационная сетка зацеплений формируется практически сразу после достижения точки кроссовера, и C^* совпадает с C_e . Однако в растворах ионогенных полимеров (к которым относится пектин) имеется электростатическое отталкивание одноименно заряженных цепей, что может препятствовать проникновению клубков друг в друга и формированию сетки зацеплений. В связи с этим в растворах полиэлектролитов может существовать область полуразбавленных растворов, в которых клубки уже соприкасаются друг с другом, но сетки зацеплений еще не образуют. О наличии такой области сообщается, например, в работах [27–31].

Действительно, резкое повышение динамической вязкости растворов пектина и переход из режима разбавленного раствора в режим полуразбавленного раствора происходит не при концентрации кроссовера $C^* = 1/[\eta]$, а несколько позже (рис. 2).

Как видно на рис. 2а (кривая 1), концентрация формирования сетки зацеплений C_e , отвечающая началу резкого прироста вязкости, составляет 2.5–3.0 г/дл. Учитывая, что определенная методом Баранова характеристическая вязкость $[\eta]$ равна 5.0 дл/г при 20°C, концентрация кроссовера

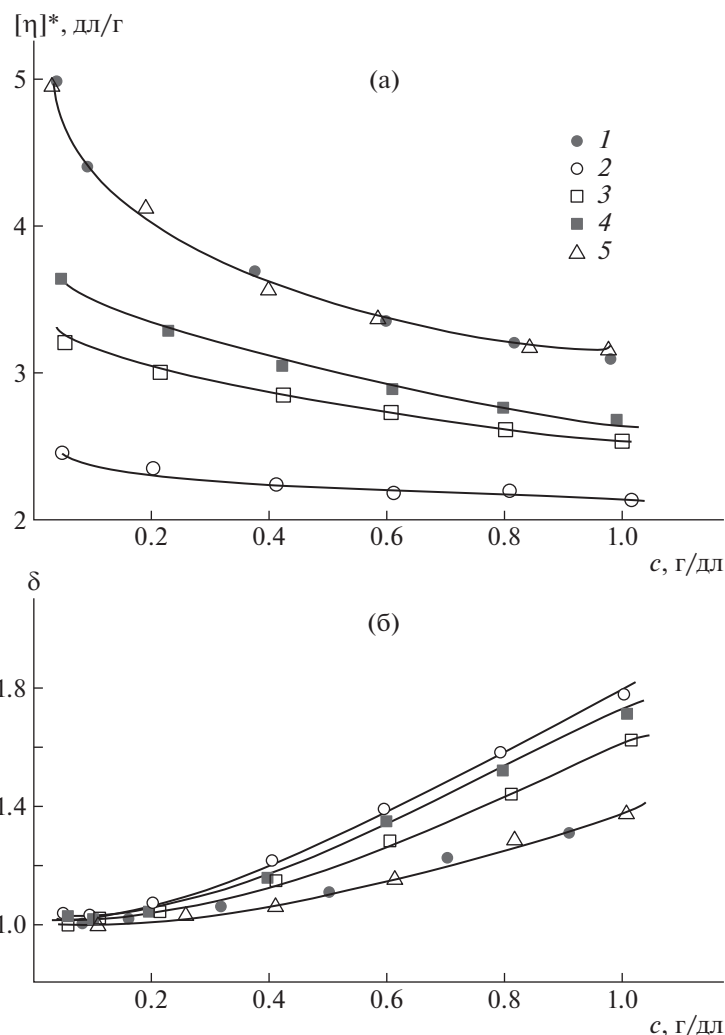


Рис. 1. Зависимости “текущей” характеристической вязкости (а) и степени агрегированности раствора пектина (б) от концентрации пектина в отсутствие лекарственного вещества (1) и в присутствии сульфата амикацина (2), сульфата канамицина (3), цефазолина (4) и диоксилина (5), взятого в концентрации 0.1 моль/моль полимера.

ра $C^* = 1/[\eta]$ составляет 0.2 г/дл. Из рис. 2 следует, что достижение точки кроссовера никак не сказывается на механизме течения полимера. Значит, можно говорить о наличии переходной области от разбавленного к полуразбавленному раствору, в которой макромолекулы уже соприкасаются друг с другом, но сетки зацеплений еще не образуют. Очевидно, в переходной зоне с ростом концентрации происходит постепенное сжатие контактирующих макромолекулярных клубков из-за преодоления сил электростатического отталкивания. Только после этого в системе начинает формироваться сетка зацеплений.

Формирование флуктуационной сетки зацеплений отражается также и на концентрационной зависимости энергии активации вязкого течения. На рис. 2б (кривая 1) видно, что излом на концентрационной зависимости энергии активации вязкого течения, свидетельствующий об изменении

механизма массопереноса в растворе, происходит при концентрации, соответствующей началу формирования сетки зацеплений. Энергии активации вязкого течения пектина невысоки. В случае разбавленных растворов по порядку они совпадают с энергией активации вязкого течения растворителя, что согласуется с экспериментальными данными для других полиэлектролитов [27, 30, 31].

Рассмотрение зависимостей модуля накоплений и модуля потерь от концентрации пектина в растворе показало, что резкий рост модулей накоплений и потерь также начинается в области концентраций порядка c_e (рис. 3).

Отметим, что при 15–30°C обнаруживается концентрация, равная 10 г/дл, выше которой модуль накоплений становится больше модуля потерь, т.е. вязкоупругая жидкость становится упруговязким телом (рис. 3а). Полимерная жидкость при этом теряет текучесть, однако формируемые

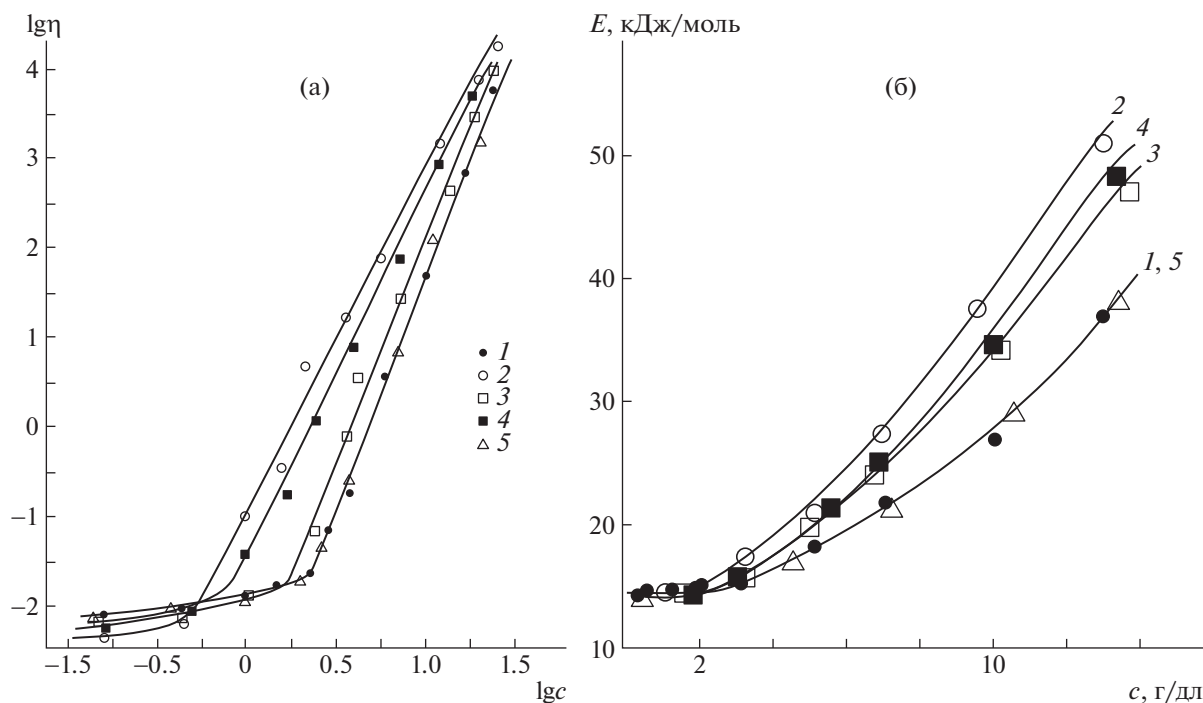


Рис. 2. Концентрационные зависимости комплексной вязкости (а) и энергии активации вязкого течения (б) для растворов пектина в отсутствие лекарственного вещества (1) и присутствии сульфата амикацина (2), сульфата канамицина (3), цефазолина (4) и диоксилина (5), взятого в концентрации 0.1 моль/моль полимера.

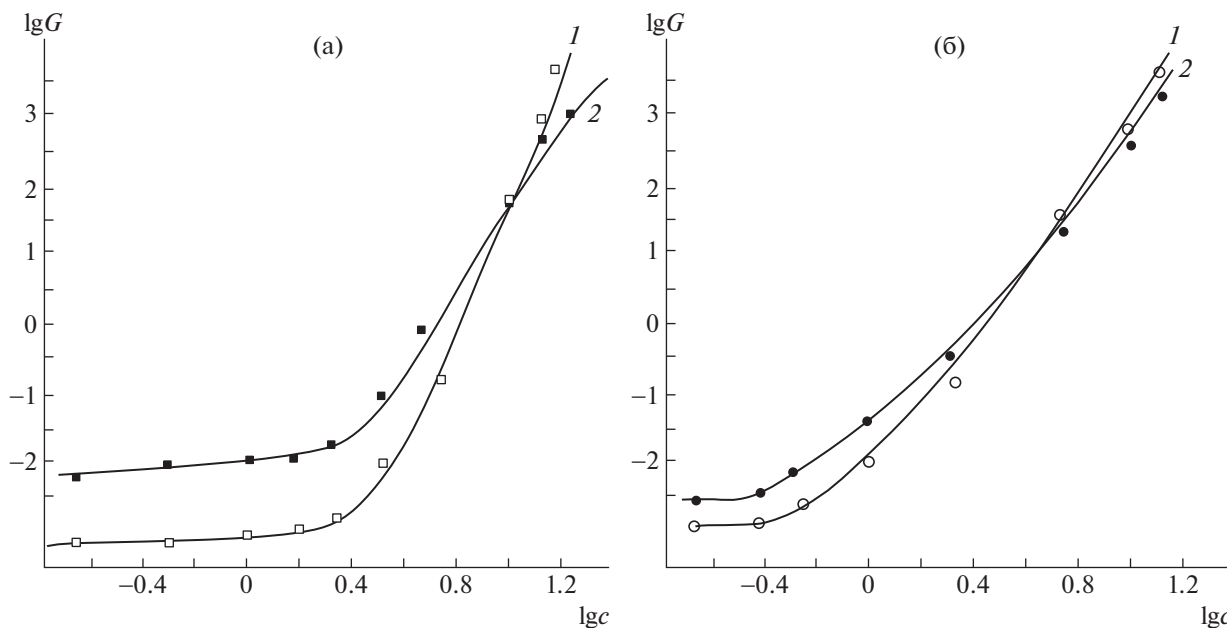


Рис. 3. Зависимости модуля накоплений (1) и модуля потерь (2) от концентрации пектина в растворе в отсутствие (а) и в присутствии 0.1 моля сульфата амикацина (б). $T = 20^\circ\text{C}$.

тела обладают низкими значениями предела текучести, что не позволяет использовать их в качестве основы мягких лекарственных форм.

Введение лекарственного вещества существенно сказывается на конформационном и надмолекулярном состоянии пектина в растворе.

Так, добавление сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина, представляющих собой низкомолекулярные электролиты, в раствор ионогенного пектина влияет как на характеристическую вязкость, так и на степень агрегированности полимера (рис. 4, кривые 2–5). В то же

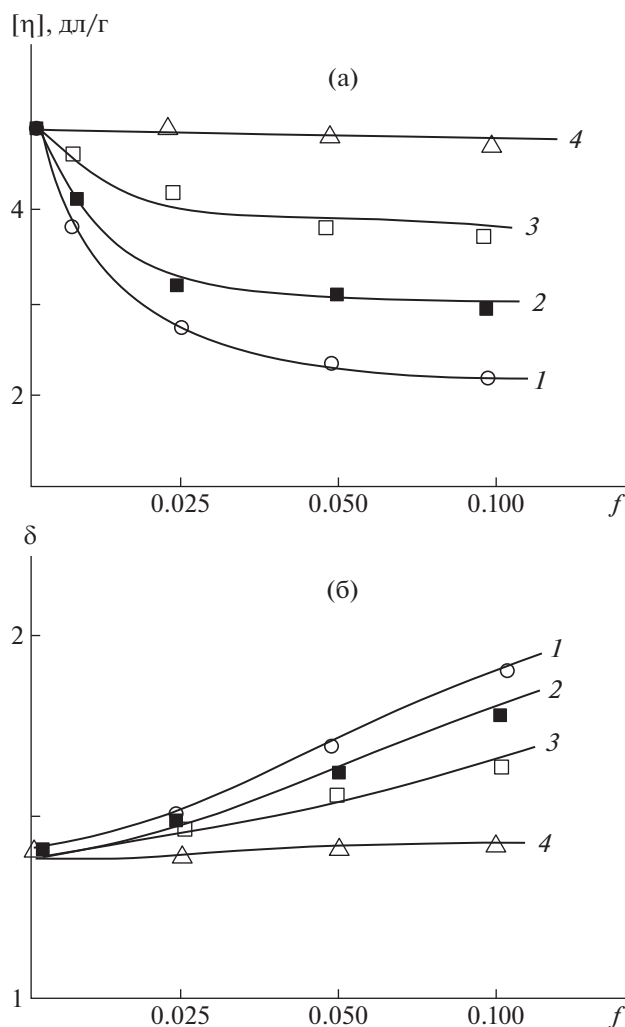


Рис. 4. Характеристическая вязкость (а) и степень агрегированности раствора с концентрацией 1 г/дл (б) в зависимости от мольного соотношения лекарственное вещество : полимер f . Лекарственное вещество — сульфат амикацина (1), сульфат канамицина (2), цефазолин (3) и диоксидин (4).

время введение диоксидина (рис. 4а, кривая 4) практически не сказывается ни на конформационном состоянии (характеристической вязкости), ни на надмолекулярном состоянии (степени агрегированности макромолекул в растворе). Отметим, что показатель δ в присутствии электролитных лекарственных веществ больше, чем для растворов индивидуального полимера или раствора полимера в присутствии диоксидина. При этом наблюдаемый эффект сильнее при большем количестве введенного лекарственного вещества (рис. 4).

Очевидно, именно природа лекарственного вещества (электролит или неэлектролит) имеет в данном случае принципиальное значение. В случае неэлектролитного лекарственного вещества (диоксидина) характеристическая вязкость и степень агрегированности практически не изменяются по сравнению с таковыми для индивидуальных полимеров.

Природа лекарственного вещества отражается и на динамической (комплексной) вязкости (рис. 2а, кривые 2–5). Видно, что добавление сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина к пектину сопровождается увеличением вязкости и уменьшением интервала между C^* и c_e , что обусловлено повышением ионной силы раствора. Добавление диоксидина не вызывает таких изменений. Следовательно, введение лекарственных веществ низкомолекулярных электролитов приводит к более раннему формированию сетки зацеплений.

Добавление лекарственных веществ сказывается и на энергии активации. На рис. 2б (кривые 2–5) хорошо видно, что вследствие большей структурированности пектина в растворе в присутствии сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина энергия активации вязкого течения больше, нежели в отсутствие лекарственных веществ или присутствии диоксидина, который электролитом не является. Изменяются также модуль накоплений и модуль потерь. Как следует из рис. 3б, на котором приведены зависимости модуля накоплений и модуля потерь от концентрации пектина в растворе в присутствии сульфата амикацина, представляющего собой низкомолекулярный электролит, модули накоплений и потерь больше, чем в его отсутствие. Более того, переход в гелеобразное состояние, при котором раствор утрачивает способность к течению, происходит не при концентрации 10 г/дл, как в отсутствие лекарственных веществ, а несколько раньше (при $c = 6$ г/дл). Также можно отметить, что значительный рост модуля накоплений и модуля потерь с повышением концентрации пектина в растворе наблюдается при концентрации около 0.4 г/дл (рис. 3б), а не 2.5, как было в отсутствие сульфата амикацина (рис. 3а).

Вследствие более раннего формирования сетки зацеплений в растворе пектина в присутствии лекарственного вещества электролитной природы образуются системы с пределом текучести, которые до определенного предела ведут себя как упругие тела, испытывающие под влиянием деформирующих сил только обратимые деформации. При приложении силы большей, чем некоторая предельная (предел текучести), мягкая лекарственная форма приобретает способность непрерывно и необратимо деформироваться (течь) (рис. 5). Наличие предела текучести обеспечивает физическую возможность локализации мягкой лекарственной формы в очаге воспаления.

Как видно из данных табл. 1, предел текучести тем больше, чем больше концентрации полимера и лекарственного вещества (особенно в случае многовалентных катионов сульфата амикацина и сульфата канамицина) в растворе. Наличие в растворе неэлектролита диоксидина не изменяет предел текучести, проявляемый растворами пектина.

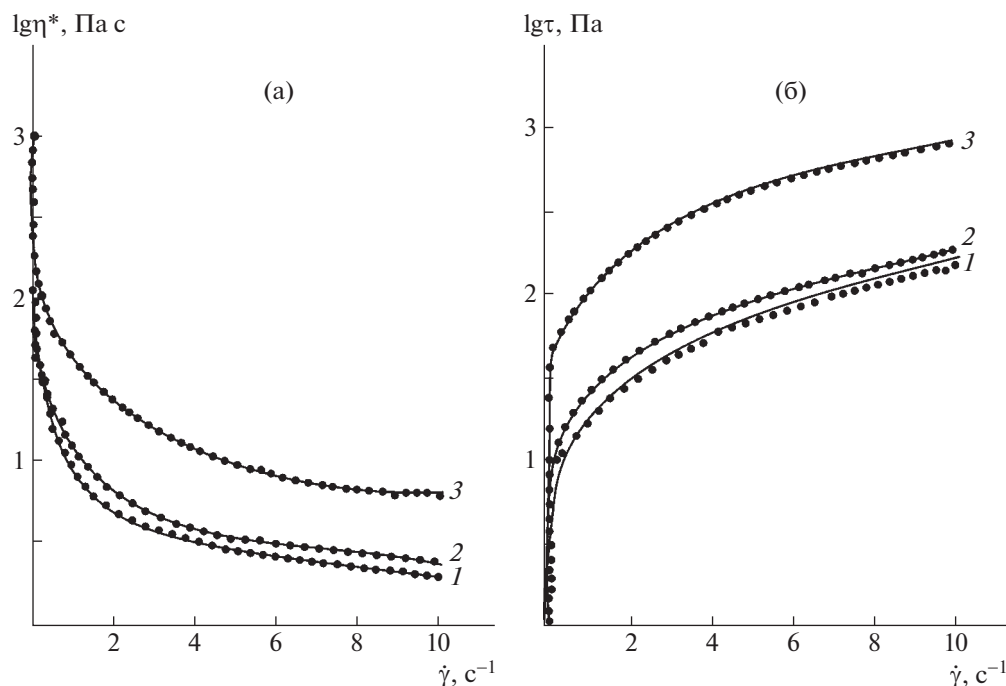


Рис. 5. Зависимости вязкости (а) и напряжения сдвига (б) от скорости сдвига $\dot{\gamma}$ в полулогарифмических координатах для растворов пектина с концентрацией 10 (1, 2) и 20% (3), содержащих сульфат канамицина в концентрации 0.05 (1, 3) и 0.1 моль/л (2). $T = 20^\circ\text{C}$.

Таким образом, поскольку пектин — это полиэлектролит, добавление лекарственных препаратов (низкомолекулярных электролитов) к его раствору в широком диапазоне концентраций сопровождается изменениями в конформационном и надмолекулярном состоянии пектина. Можно утверждать, что лекарственные вещества электролитной природы, а особенно те, что представляют собой многовалентные катионы (сульфат амикацина и сульфат канамицина), фактически являются модификаторами полимерной матрицы, влияющими на некоторых свойствах жидких и мягких лекарственных форм, формируемых из растворов пектина.

На рис. 6 для примера приведены кинетические кривые выхода цефазолина из растворов пектина с различным соотношением полимер : цефазолин. Обращает на себя внимание тот факт, что скорость высвобождения лекарственных веществ тем меньше, чем больше лекарственного вещества находится в растворе. Аналогичные закономерности наблюдаются и для растворов пектина в присутствии другого лекарственного вещества электролита — сульфат канамицина. Очевидно, повышенная степень структурообразования пектина в присутствии низкомолекулярных электролитов приводит к усилению эффекта пролонгирования выхода лекарственного вещества. При этом скорость высвобождения лекарственного вещества уменьшается и в случае жидкой (1%-ный раствор пектина), и в случае мягкой лекарственной формы (10%-ный раствор пектина). В при-

сутствии диоксида скорость высвобождения лекарственного препарата тоже уменьшается при увеличении его содержания в растворе, но в меньшей степени (табл. 2).

Таким образом, наличие в растворе пектина низкомолекулярных лекарственных веществ электролитной природы приводит к целому ряду изменений в конформационно-надмолекулярном состоянии полимера. Среди них сжатие макромолекулярного клубка, увеличение степени агрегированности макромолекул в растворе, повышение динамической вязкости, более раннее формирование сетки зацеплений и потери текучести, а также рост энергии активации вязкого течения. Указанные изменения находят свое отражение в кинетике высвобождения лекарственных препаратов из жидких и мягких лекарственных форм: чем больше лекарственного вещества электролита приходится на моль полимера, тем медленнее оно выходит из жидкой и мягкой лекарственной формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление лекарственных веществ электролитов, влияющих на конформационное и надмолекулярное состояние пектина в растворе, позволяет получать системы с выраженным пределом текучести (50–130 Па), реологические характеристики которых соответствуют оптимальному констистенции гидрофильных мазей в диапазоне температур $20\text{--}40^\circ\text{C}$, т.е. в условиях, отражающих хранение и непосредственное применение мягких

Таблица 1. Предел текучести растворов пектина в присутствии модифицирующих добавок

Концентрация полимера, г/дл	Добавка	Концентрация добавки, моль/л	Предел текучести, Па		
			20°C	30°C	40°C
10.0	—	—	—	—	—
	Сульфат амикацина	0.05	—	—	—
		0.10	3.8	—	—
	Сульфат канамицина	0.05	—	—	—
		0.10	3.5	—	—
	Цефазолин	0.05	—	—	—
		0.10	—	—	—
	Глицерин	1.50	—	—	—
		3.0	4.8	3.5	—
	Диоксидин	0.05	—	—	—
		0.10	—	—	—
15.0	—	—	—	—	—
	Сульфат амикацина	0.05	45.4	29.8	18.6
		0.10	59.0	46.2	31.3
	Сульфат канамицина	0.05	30.4	18.6	12.4
		0.10	55.8	39.5	25.1
	Цефазолин	0.05	—	—	—
		0.10	—	—	—
	Глицерин	1.5	45.9	41.6	38.1
		3.0	68.1	62.3	56.8
	Диоксидин	0.05	—	—	—
		0.10	—	—	—
20	—	—	30.4	23.5	6.8
	Сульфат амикацина	0.05	98.4	56.9	35.8
		0.10	128.6	104.8	77.5
	Сульфат канамицина	0.05	67.5	34.3	28.7
		0.10	90.8	86.3	44.3
	Цефазолин	0.05	24.8	13.1	—
		0.10	44.4	23.4	6.7
	Глицерин	1.5	113	103.6	95.4
		3.0	134	136.7	105.2
	Диоксидин	0.05	—	—	—
		0.10	—	—	—

Таблица 2. Скорость v высвобождения лекарственного вещества из растворов пектина с концентрацией 1 г/дл, содержащих лекарственные вещества различной природы

Лекарственное вещество	Скорость v (%/мин) при мольном соотношении полимер : лекарственное вещество		
	1 : 0.001	1 : 0.01	1 : 0.1
Цефазолин	0.53	0.25	0.12
Сульфат канамицина	0.61	0.48	0.18
Диоксидин	0.73	0.54	0.50

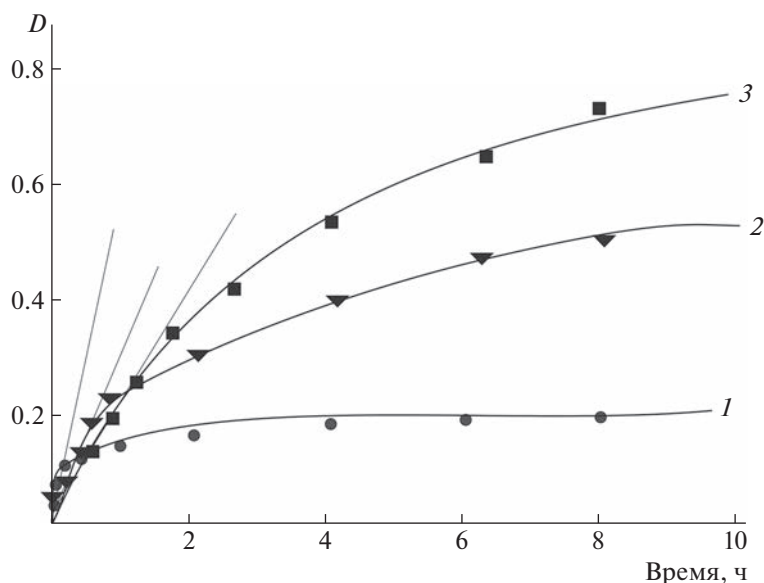


Рис. 6. Кинетическая кривая выхода цефазолина из раствора пектина с концентрацией 1 г/дл и мольным соотношением пектин : цефазолин 1 : 0.01 (1), 1 : 0.05 (2) и 1 : 0.1 (3).

лекарственных форм. Обнаруженное влияние лекарственных веществ на состояние пектина в растворе позволит контролировать скорость их высвобождения из жидких и мягких лекарственных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markov P.A., Krachkovsky N.S., Durnev E.A., Martinson E.A., Popov S.V. // J. Biomed. Mater. Res. A. 2017. V. 105. № 9. P. 2572.
2. Korzhikov V.A., Vlakh E.G., Tennikova T.B. // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 8. P. 585.
3. Temenoff J.S., Mikos A.G. // Biomaterials. 2000. V. 21. P. 2405.
4. Biomaterials / Ed. by Joyce Y. Wong, Joseph D. Bronzino. Boca Raton: CRS Press, 2019.
5. Shtilman M.I. Immobilization on Polymers. Utrecht, Tokyo: VSP, 1993.
6. Material Science of Chitin and Chitosan / Ed. by T. Uragami, S. Tokura. Tokyo: Springer, 2006.
7. Dang Duc Long, Dang Van Luyen // J. Macromol. Sci. 1996. V. 33. № 12. P. 1875.
8. Rashmi Boppana // J. Microencapsulation. 2010. V. 27. № 4. P. 337.
9. Mishra R.K., Banthia A.K., Majeed A.B.A. // Asian J. Pharmaceut. Clinic. Res. 2012. V. 5. № 4. P. 1.
10. Ovodov Yu.S. // Russ. J. Bioorgan. Chem. 2009. V. 35. № 3. P. 269.
11. Kolenchenko E.A., Khotimchenko M.Y., Khozhaenko E.V., Khotimchenko Y.S. // Russ. J. Marine Biol. 2012. V. 38. № 4. P. 346.
12. Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Lopatina K.A., Amosova E.N., Krylova S.G., Efimova L.A., Safonova E.A., Zueva E.P., Khotimchenko M.Yu., Khotimchenko Yu.S. // Bull. Experimental Biol. Medicine. 2013. V. 154. № 4. P. 492.
13. Cui S., Yao B., Gao M., Sun X. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 157. P. 766.
14. Dheer D., Aroro D., Jaglan S., Rawal R.K., Shancar R. // J. Drug Target. 2017. V. 25. № 1. P. 1.
15. Chan S.Y., Choo W.S., Joung D.J., Lox X.J. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 161. P. 118.
16. Das S., Ng K.Y. // J. Pharmaceut. Sci. 2010. V. 99. № 2. P. 840.
17. Kyomugasho C., Gwala S., Christiaens S., Jamsazzadeh Kermani Z., Van Loey A.M., Grauwet T., Hendrickx M.E. // Food Hydrocolloids. 2017. V. 62. № 1. P. 299.
18. Do Prado S.B.R., Ferreira G.F., Harazono Y., Shiga T.M., Raz A., Carpita N.C., Fabi J.P. // Scientific Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 16564.
19. Penhasi A. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 157. P. 651.
20. Ilyin S.O., Makarova V.V., Anokhina T.S., Volkov A.V., Antonov S.V. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 5. P. 676.
21. Баранов В.Г., Френкель С.Я., Агранова С.А., Бресткин Ю.В., Пинкевич В.Н., Шабельс Б.М. // Высокомолек. соед. 1987. Т. 29. № 10. С. 745.
22. Arinshtein A.E. // Sov. Phys. JETP. 1992. № 4. P. 646.
23. De Gennes P.G. Scaling Concepts in Polymer Physics. Ithaca: Cornell Univ. Press, 1979.
24. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб.: Профессия, 2007.
25. Doi M., Edwards S.P. // J. Chem. Soc., Faraday Trans. II. 1978. V. 74. № 10. P. 1789.
26. De Gennes P.G. // Macromolecules. 1976. V. 9. № 4. P. 587.
27. Орленева А.П., Королев Б.А., Литманович А.А., Захарова Ю.А., Касакин В.А., Куличихин В.Г. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 7. С. 1179.
28. Litmanovich E.A., Syaduk G.V., Lysenko E.A., Zezin A.B., Kabanov A.V., Kabanov V.A. // Polymer Science. A. 2006. V. 48. № 9. P. 997.
29. Dreval' V.E., Vasil'ev G.B., Litmanovich E.A., Kulichikhin V.G. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 7. P. 751.
30. Chernova V.V., Valiev D.R., Bazunova M.V., Kulish E.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2018. V. 12. № 4. P. 701.
31. Bazunova M.V., Valiev D.R., Chernova V.V., Kulish E.I. // Polymer Science A. 2015. V. 57. № 5. P. 675.
32. Vikhoreva G.A., Rogovina S.Z., Pchelko O.M., Gal'braikh L.S. // Polymer Science. B. 2001. V. 43. № 5–6. P. 166.

УДК 541.64:532.135:547(458+995)

ВЛИЯНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАСТВОРОВ СМЕСЕЙ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ N-СУКЦИНИЛХИТОЗАНА И КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА МАТЕРИАЛОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ЭТИХ РАСТВОРОВ

© 2023 г. М. В. Базунова^{а,*}, А. С. Шуршина^а, В. В. Чернова^а, Р. Ю. Лаздин^а, Е. И. Кулиш^а

^аБашкирский государственный университет
450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32, Россия

*e-mail: mbazunova@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 12.12.2022 г.

Принята к публикации 26.12.2022 г.

Дана экспериментальная оценка структурообразования в растворах индивидуальных полимеров натриевых солей N-сукцинилхитозана и карбоксиметилцеллюлозы и их смесей. Показана возможность регулирования степени ферментативного разложения, а также других свойств материалов, полученных на их основе. В бинарных смесях вероятно возникновение надмолекулярных структур, представляющих собой гомоагрегаты обоих полимеров, для которых характерна повышенная плотность упаковки и замедленная скорость химических и биохимических превращений. Смешение натриевых солей N-сукцинилхитозана и карбоксиметилцеллюлозы в растворе способствует усилению агрегационных процессов. Тип агрегатов (гомо- или гетеро-) определяется концентрацией полимеров в исходном растворе: в разбавленных растворах (с концентрацией порядка концентрации формирования сетки зацеплений) в смеси образуются гомоагрегаты, в более концентрированных — смешанные гетероагрегаты. Установлено, если в растворе смесей полимеров возникают гетероагрегаты, то тогда проявляются повышенные (по сравнению с аддитивными значениями) деформационно-прочностные характеристики, степень ферментативного гидролиза и сорбционной способности пленочных материалов, полученных из таких смесей. Когда в растворах смесей полимеров формируются гомоагрегаты, то все анализируемые показатели имеют пониженные значения.

DOI: 10.31857/S2308113923700316, EDN: PIAQND

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что применяемые при лечении ран традиционные текстильные повязки не обеспечивают необходимой защиты кожного покрова, например, при заживлении ожоговых ран. Пропитанный экссудатом перевязочный материал становится паро- и газонепроницаемым, чем может вызвать ускоренное размножение микроорганизмов на раневой поверхности. Замена традиционных повязок травмирует формирующийся эпителий и вызывает удлинение сроков восстановления кожных тканей, а также может спровоцировать образование рубцов [1]. В связи с чем, необходим поиск новых ранезащитных материалов, которые были бы лишены этих недостатков и вместе с тем обладали бы рядом преимуществ, таких как хорошая влагопоглощающая способность, паро- и газопроницаемость, биосовместимость с тканями организма, бактериостатичность, биоразлагаемость и т.д. [2].

Перспективной основой для создания ранезащитных пленочных покрытий являются полисахариды, например водорастворимое производное хитозана — натриевая соль N-сукцинилхитозана, а также натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Создаваемые на их основе защитные материалы отвечают практически всем предъявляемым требованиям [3–10]. При этом одним из главных достоинств этих материалов является способность к биоразложению под действием ферментов, выделяемых раневой поверхностью. Данное обстоятельство позволяет изготавливать такие пленочные покрытия, которые могли бы накладываться на рану однократно, не требуя замены, и постепенно разлагаться (лизироваться) на ране по мере роста новой ткани. Вместе с тем, способность к ферментативному разложению стала некой проблемой для защитных пленочных материалов на основе натриевой соли N-сукцинилхитозана или карбоксиметилцеллюлозы, поскольку они разлагаются на ране слишком быстро и за два–три дня полностью лизируются [11, 12]. Та-

ким образом, полимеры, используемые для создания защитного пленочного материала, нуждаются в модификации, цель которой — увеличение сроков службы материала на ране посредством уменьшения скорости ферментативного разложения.

В качестве модификаторов могут быть использованы коллоидные частицы, низкомолекулярные электролиты, спирты и другие полимеры [13–20]. Так, например, смешение друг с другом растворов двух полимеров может привести к усилению агрегационных процессов, учитывая низкое сродство разных полимеров друг к другу. Однако характер формирующихся надмолекулярных структур в случае растворов смесей полимеров не однозначен и устанавливается, в первую очередь, типом возможных межмолекулярных взаимодействий между полимерами — предпочтительностью контактов полимер1–полимер1, полимер2–полимер2 (гомоагрегаты) или полимер1–полимер2 (гетероагрегаты). Именно в полимерных смесях велика вероятность образования надмолекулярных структур, представляющих собой гомоагрегаты обоих полимеров, для которых характерна повышенная плотность упаковки и замедленная скорость химических и биохимических превращений.

Установлено, что тип образующихся агрегатов, наряду с общими характеристиками конформационно-надмолекулярного состояния полимеров в растворе, является одним из весомых факторов, оказывающих значительное влияние на физико-химические и эксплуатационные свойства формирующегося из раствора материала, в том числе пленочного [21, 22]. Это возможно благодаря тому, что процесс пленкообразования при комнатной температуре осуществляется достаточно быстро, способствуя достижению неравновесного состояния. При этом релаксационные процессы настолько замедленны, что полимерные молекулы не приходят в равновесие не только за время испарения растворителя, но и при последующем пребывании пленки при комнатной температуре. Структура, а значит и свойства полимеров в такой пленке, определяются состоянием макромолекул в исходном растворе [23–25]. Следовательно, при варьировании структурообразования полимеров в растворе открывается возможность регулировать физико-химические и эксплуатационные свойства материалов, сформированных из раствора.

Цель настоящей работы — экспериментальная оценка структурообразования в растворах индивидуальных полимеров натриевой соли N-сукцинилхитозана и карбоксиметилцеллюлозы, а также их смесей друг с другом, что, в свою очередь, позволяет регулировать степень ферментативно-

го разложения и других свойств материалов, полученных на их основе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных полимеров при получении пленочных образцов использовали натриевую соль N-сукцинилхитозана (СХ; ТУ 9284-027-11734126-08) со степенью замещения по аминок группам 75%, степенью деацетилирования исходного образца хитозана 82% и $M = 6.7 \times 10^4$ а.е.м. (Закрытое акционерное общество “Биопрогресс”, Россия); а также натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) марки “Бланоза СМС 7НОФ РН” со степенью замещения 80–95% и $M = 2.6 \times 10^5$ а.е.м. (“Ashland”, США).

Растворение предварительно высушенных и очищенных от примесей СХ и КМЦ (растворитель — бидистиллированная вода) выполняли методом магнитного перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч. Готовили растворы СХ с массовой концентрацией 0.5, 1.0, 3.0 и 5.0%, растворы КМЦ с массовой концентрацией 0.3, 0.5 и 1.0%.

Смеси полимеров получали смешением растворов СХ и КМЦ различной концентрации в разном объемном соотношении.

Реологические исследования растворов полисахаридов и их смесей проводили на модульном динамическом реометре “Haake Mars III” (“Thermo Fisher”, Германия) при 20°C в двух режимах: режиме сдвигового деформирования и динамическом (осцилляционном) режиме.

В работе применяли измерительную систему плоскость–конус с диаметром 35 мм и углом при вершине конуса 2°.

Кривые течения находили в режиме непрерывного сдвигового деформирования в диапазоне скорости сдвига от 0.1 до 10 с⁻¹. За наибольшую ньютоновскую вязкость условно принимали вязкость, определенную при скорости сдвига 0.1 с⁻¹, за наименьшую — при скорости сдвига 10 с⁻¹.

Испытания в осцилляционном режиме выполняли в области линейной вязкоупругости в диапазоне амплитуды 0.1–10.0 Па и частоты осцилляции 0.1–10.0 Гц, что соответствует раствору СХ в интервале концентрации 0.2–15.0%.

Пленочные полимерные материалы на основе свежеприготовленных растворов индивидуальных СХ, КМЦ и их смесей получали методом полива растворов на обезжиренные чашки Петри. Толщину пленочных образцов поддерживали постоянной и равной 0.1 мм.

Физико-механические свойства пленок изучали на универсальной разрывной машине AGS-10 kNG “Trapezium-X” (“Shimadzu”), оснащенной программой “PlasticTensileTest” (длина образца —

Таблица 1. Характеристики свойств растворов полисахаридов, полученные из вискозиметрических данных

Система	$[\eta]$, дл/г	δ	c^* , г/дл	c_e , г/дл
СХ–вода	3.62 ± 0.18	1.0 ± 0.05	0.270 ± 0.020	0.75 ± 0.04
КМЦ–вода	22.84 ± 1.14	1.0 ± 0.05	0.031 ± 0.002	0.30 ± 0.02

20 мм, ширина – 20 мм, толщина – 0.1 мм, скорость растяжения – 1 мм/мин). Разрывное напряжение σ определяли с учетом площади поперечного сечения образца; относительное удлинение при разрыве ε рассчитывали с учетом первоначальной длины пленочного образца, взятого на испытание. Значения относительного удлинения при разрыве и разрывного напряжения находили как среднее арифметическое из трех параллельных измерений.

Процесс ферментативной деструкции пленочных образцов проводили при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, выдерживая пленки в течение времени t на подложке, содержащей раствор фермента (гиалуронидазы) в количестве 1 мг. Процесс ферментативной деструкции останавливали кипячением образца в течение 30 мин на водяной бане, после чего пленку растворяли в дистиллированной воде и измеряли характеристическую вязкость $[\eta]$ образцов, подвергнутых деструкции. О глубине протекания процесса судили по значению $\Delta\eta/\eta_0$, где $\Delta\eta = [\eta]_0 - [\eta]_t$, а $[\eta]_0$ – характеристическая вязкость образца полимера, не подвергнутого деструкции.

Относительную и характеристическую вязкости разбавленных растворов полимеров устанавливали с помощью вискозиметра Уббелодде при температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$ [26, 27].

Для определения протекания агрегационных процессов использовали следующие соображения. При описании вязкостных свойств разбавленных растворов, как правило, исходят из линейной зависимости приращения вязкости от концентрации полимерного раствора. Однако в случае полярных полимеров, таких как СХ и КМЦ, существует вероятность протекания обратимых агрегационных процессов, которые могут иметь место не только в области полуразбавленных, но даже и в области разбавленных растворов. В этом случае вклад в вязкость вносят не отдельные частицы с объемом V_0 , а их агрегаты, объем которых $V(n)$ зависит не только от числа составляющих его частиц n , но и от плотности их упаковки, характеризуемой фрактальной размерностью D :

$$V(n) = V_0 \times n^{3/D} \quad (1)$$

В результате неплотной упаковки частиц в агрегате их вклад в вязкость начинает зависеть от концентрации нелинейно:

$$\Delta\eta \sim \eta_0 \times c^\delta, \quad \delta > 1 \quad (2)$$

Следовательно, любое отклонение показателя δ от единицы свидетельствует о том, что исследуемая система является структурированной. При этом рассмотрение экспериментальных зависимостей удельной вязкости растворов смесей СХ и КМЦ от концентрации позволяет определить показатель δ в выражении (2) и текущее значение агрегированности системы.

Опыты по сорбции воды пленками СХ и КМЦ и их смесей проводили при 100% влажности в термостатируемых условиях при 37°C . Относительное количество воды m_t , поглощаемое пленочным образцом к моменту времени, определяли весовым методом, выдерживая пленочные образцы в эксикаторе в парах воды в течение определенного времени:

$$m_t = \frac{\Delta m_t}{m_0}, \quad (3)$$

где m_0 – исходная масса полимера в пленке, Δm_t – разница между массой пленки в момент времени t и исходной массой полимера в пленке.

Погрешность эксперимента при доверительной вероятности 0.95 и количестве параллельных опытов равных 5 не превышала 3%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение гидродинамических свойств макромолекул в растворах позволяет получить важную информацию о состоянии полимера: размер индивидуального клубка (по значениям характеристической вязкости) и степень межмолекулярного взаимодействия (по значению показателя δ в зависимости вязкости от концентрации $\eta \sim c^\delta$) [28].

Как раствор СХ, так и раствор КМЦ в воде в области больших разбавлений представляют собой растворы индивидуальных макромолекул (табл. 1). Возможно, это обусловлено наличием заряда на макромолекулах, приводящим к поли-

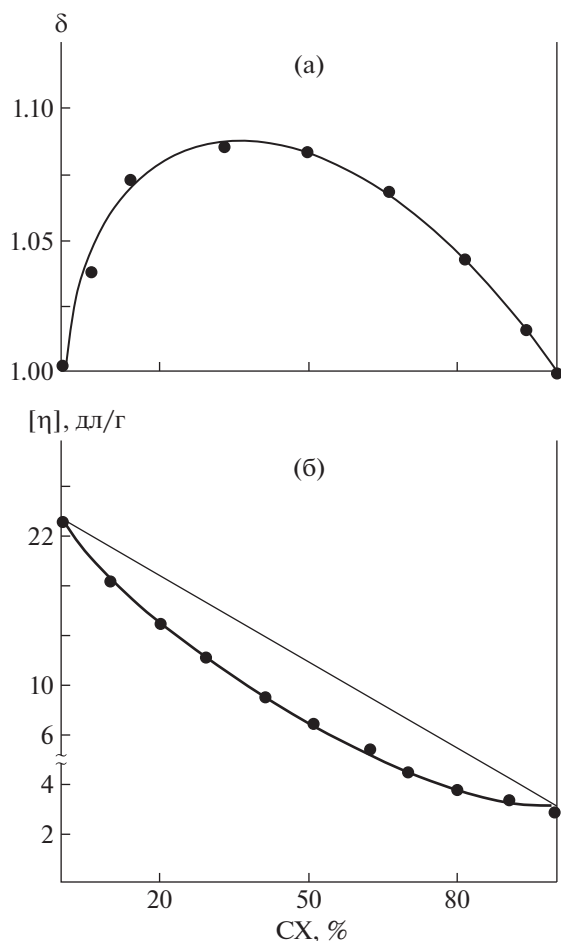


Рис. 1. Зависимости степени агрегированности (а) и характеристической вязкости (б) от соотношения полимеров в смеси для системы CX–КМЦ–вода.

электролитному набуханию и отталкиванию макромолекул друг от друга в растворе, что, в свою очередь, подавляет их склонность к агрегации.

При смешении друг с другом эквиперцентрированных растворов обоих полимеров невысокой концентрации (0.1 г/дл) можно ожидать не только аддитивного поведения смесевых растворов, но и отклонений от аддитивности за счет перестройки структуры полимеров. Однако тип формирующихся надмолекулярных структур в случае растворов смесей полимеров не однозначен. Результат определяется, в первую очередь, характером возможных межмолекулярных взаимодействий между полимерами – предпочтительностью контактов полимер1–полимер1, полимер2–полимер2 (гомоагрегаты) или полимер1–полимер2 (гетероагрегаты). Судить о типе образуемых агрегатов можно по диаграммам вязкости: если образуются гомоагрегаты, то зависимости вязкости

отклоняются в меньшую сторону от аддитивных значений, если гетеро- – то в большую.

Смеси CX и КМЦ характеризуются повышенной степенью агрегированности полимеров в растворе (рис. 1), что свидетельствует об усилении межмолекулярных взаимодействий макромолекул в смесях. Значения характеристической вязкости при этом имеют отрицательные отклонения от аддитивной зависимости, это указывает на то, что клубки в смесях полимеров меньше по размерам, нежели клубки индивидуальных полимеров, позволяя тем самым утверждать, что в области разбавленных растворов формируются гомоагрегаты.

С повышением концентрации полимеров агрегационные процессы усиливаются. Зависимости наибольшей ньютоновской (динамической) вязкости η от концентрации индивидуальных CX или КМЦ в растворе, представленные в логарифмических координатах, для растворов обоих изучаемых полимеров разбиваются на два участка (рис. 2). На первом участке в области небольших значений концентрации полимера тангенс угла наклона (т.е. показатель агрегированности полимера в растворе) равен 1, а на втором ~5. Увеличение степенного показателя свидетельствует о протекании процессов межмолекулярной агрегации по мере увеличения содержания полимера в растворе. При этом концентрация формирования сетки зацеплений c_e в обоих случаях не совпадает со значением точки кроссовера c^* (см. табл. 1).

Структурообразование полимеров в полуразбавленной области вследствие образования сетки зацеплений сопровождается проявлением аномалии вязкости. По характеру зависимости сдвиговой вязкости растворов от скорости сдвига хорошо видно (рис. 3), что по мере концентрирования меняется степень структурированности раствора.

Так, в области меньшей концентрации полимера в растворе, чем значение концентрации, соответствующей началу образования флуктуационной сетки зацеплений, зависимости сдвиговой вязкости растворов от скорости сдвига имеют вид, близкий к кривым, характерным для ньютоновской жидкости. В области значений концентрации, соответствующих началу формирования сетки – вид псевдопластичной жидкости. При переходе в область значений концентрации, при которых образуется устойчивая сетка зацеплений, характер зависимости сдвиговой вязкости от скорости сдвига для растворов становится похожим на нелинейное пластичное поведение с предельным напряжением сдвига. Более того, можно отметить, что значение скорости сдвига, соответствующей перегибу на зависимости вязкости от скорости сдвига, увеличивается с ростом концентрации полимера в растворе.

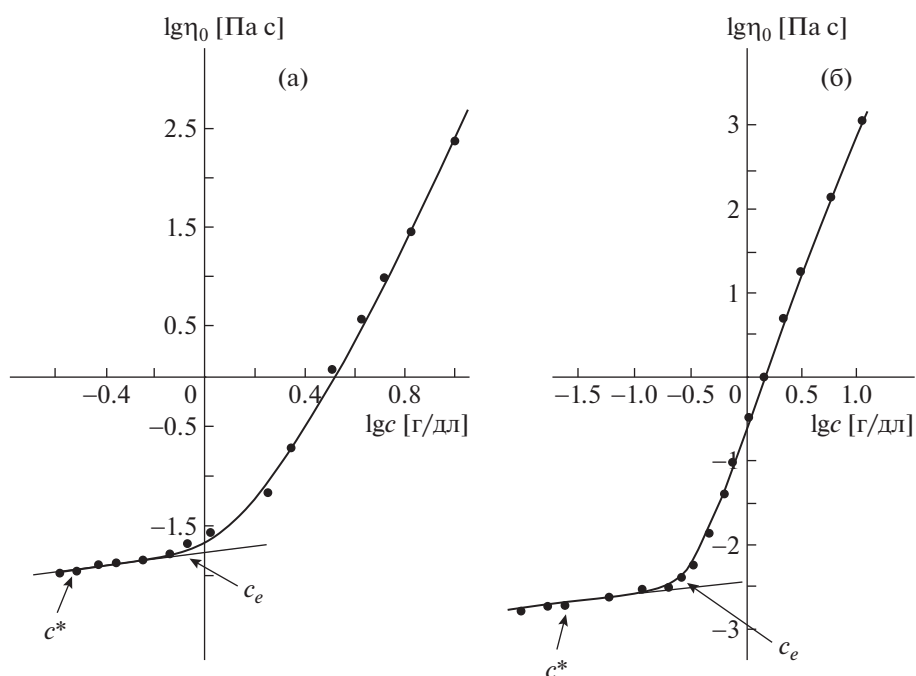


Рис. 2. Концентрационные зависимости наибольшей ньютоновской вязкости растворов СХ (а) и КМЦ (б).

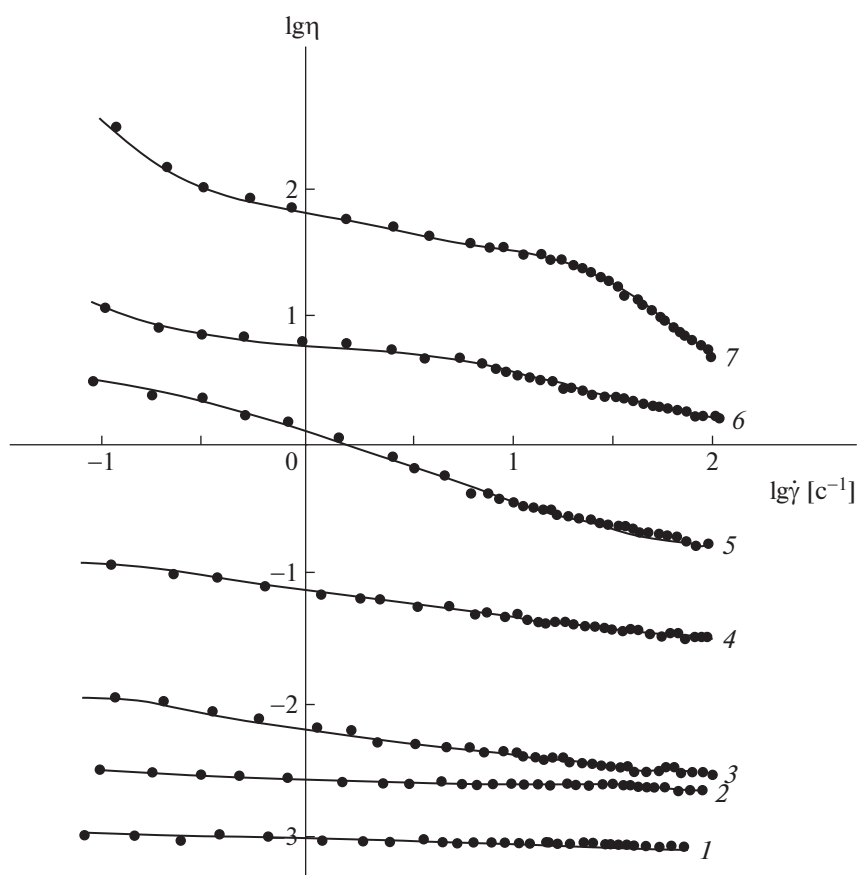


Рис. 3. Зависимость сдвиговой вязкости от скорости сдвига для растворов КМЦ с концентрацией 0.05 (1), 0.1 (2), 0.3 (3), 0.7 (4), 3.0 (5), 4.0 (6) и 6.0 г/дл (7).

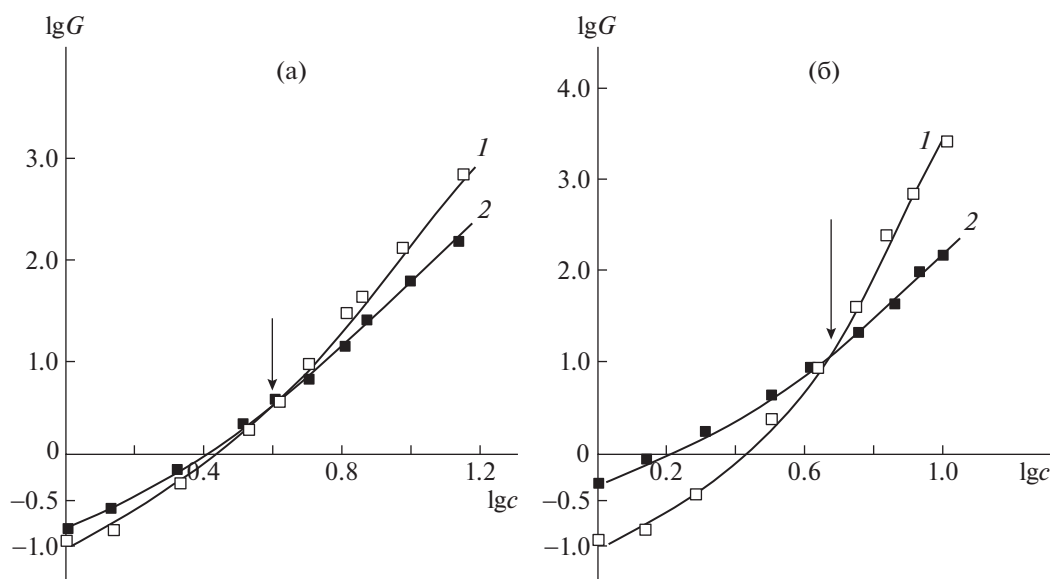


Рис. 4. Зависимости модуля накоплений G' (1) и потерь G'' (2) от содержания СХ (а) и КМЦ (б) в растворе. Частота осциллирующего напряжения — 1 Гц; амплитуда напряжения — 1 Па.

Влияние степени структурированности раствора на реологические свойства проявляется и в результатах реологических испытаний в осцилляционном режиме. Испытания в этом режиме позволяют оценить общее сопротивление раствора полимеров течению и выделить среди него упругую компоненту (модуль накоплений) и вязкую (модуль потерь).

В области небольшой концентрации значения модуля накоплений меньше значений модуля потерь (рис. 4), это указывает на то, что раствор полимера представляет собой вязкоупругую жидкость. Однако при превышении содержания полимеров в растворе ситуация меняется — они начинают вести себя как упруго-вязкие тела. Об этом свидетельствуют зависимости модулей упругости и потерь от концентрации полимеров в растворе. Видно, что формирование флуктуационной сетки происходит постепенно по мере концентрирования раствора. Вместе с тем, при увеличении содержания полимера в растворе происходит переход системы от поведения, типичного для вязких жидкостей, при котором $G' < G''$, к поведению, характерному для упруго-вязких тел ($G' > G''$).

При смешении друг с другом двух полимеров процессы агрегации усиливаются, что понятно, учитывая низкое сродство разных полимеров друг к другу; причем тип образуемых агрегатов зависит от концентрации полимеров в исходных растворах (рис. 5а). Так, если для смешения были взяты достаточно разбавленные растворы (с концентрацией порядка c_0), то формируются гомоагрегаты,

если более концентрированные — то смешанные. Подобного рода закономерности имеют место и для значений модулей накоплений (рис. 5б).

Тип образующихся агрегатов является одним из определяющих факторов, оказывающих значительное влияние на свойства материалов, в том числе пленочных, формирующихся из растворов полимеров [29, 30]. Действительно, пленки, полученные из растворов гетероагрегатов смесей СХ и КМЦ, характеризуются повышенной прочностью, эластичностью и повышенными значениями модуля упругости (рис. 6). Вместе с тем, при получении пленок из растворов смесей СХ и КМЦ, в которых имеются гомоагрегаты, ситуация прямо противоположная.

Одним из важнейших физико-химических свойств современных раневых покрытий являются сорбционные свойства [31]. Вследствие того, что гомоагрегаты обладают повышенной (по сравнению с гетероагрегатами) плотностью упаковки, становится понятно, почему пленки, полученные из растворов смесей полимеров, в которых образуются гомоагрегаты, характеризуются меньшей степенью сорбции паров воды по сравнению с материалами, полученными из растворов смесей полимеров, в которых формируются гетероагрегаты (рис. 7). Более того, для таких пленочных материалов наблюдается четкая корреляция между данными по их сорбционной способности и степенью ферментативного гидролиза (рис. 8).

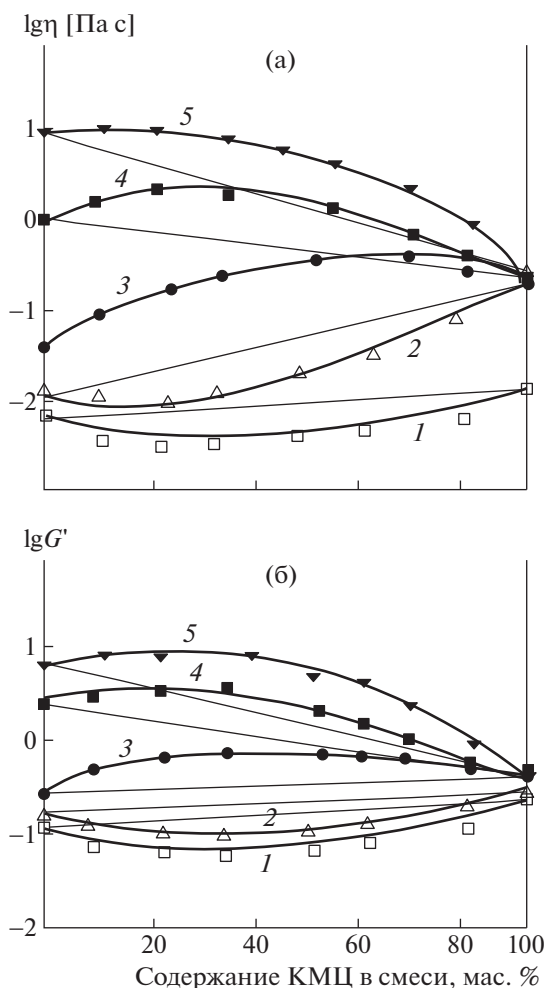


Рис. 5. Зависимости от соотношения полимеров в смеси динамической вязкости (а) и модуля накопления (б), определенные при частоте осцилляции 0.1 Герц, для растворов СХ–КМЦ с концентрацией 0.5–0.3 (1), 0.5–0.5 (2), 1.0–1.0 (3), 3.0–1.0 (4) и 5.0–1.0 г/дл (5).

В том случае, когда в растворе смесей полимеров образуются гетероагрегаты, степень ферментативного гидролиза обоих полимеров в смеси больше аддитивных значений, а когда гомоагрегаты – меньше, нежели для пленок индивидуальных полимеров (рис. 8). Усиление агрегационных процессов, вызывающее уменьшение доступности звеньев полимера для взаимодействия с ферментным препаратом, является основной причиной уменьшения степени ферментативного гидролиза в случае гомоагрегатов. Следовательно, варьируя тип получаемых агрегатов, создается возможность регулировать и срок службы материала на раневой поверхности.

Таким образом, можно сделать вывод, что при получении полимерных пленок методом полива

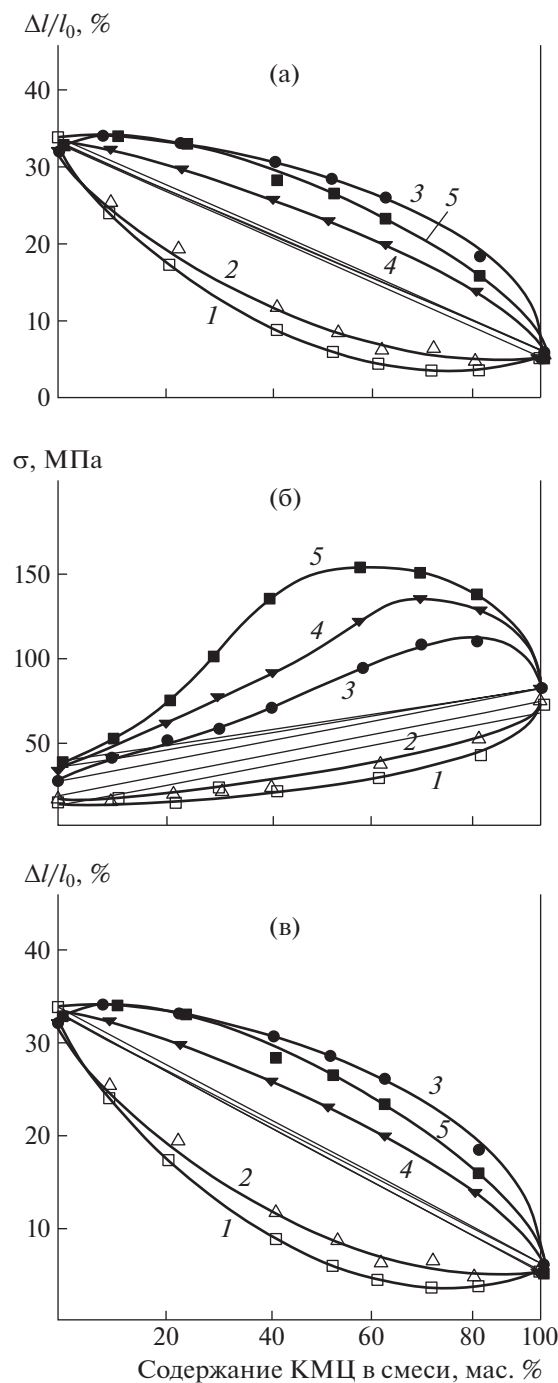


Рис. 6. Зависимости от соотношения полимеров в смеси модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) пленочных материалов, полученных из исходных растворов СХ–КМЦ с концентрацией 0.5–0.3 (1), 0.5–0.5 (2), 1.0–1.0 (3), 3.0–1.0 (4) и 5.0–1.0 г/дл (5).

из растворов смесей полимеров, варьируя концентрацию и соотношение полимеров в исходных растворах, можно управлять и свойствами композитов.

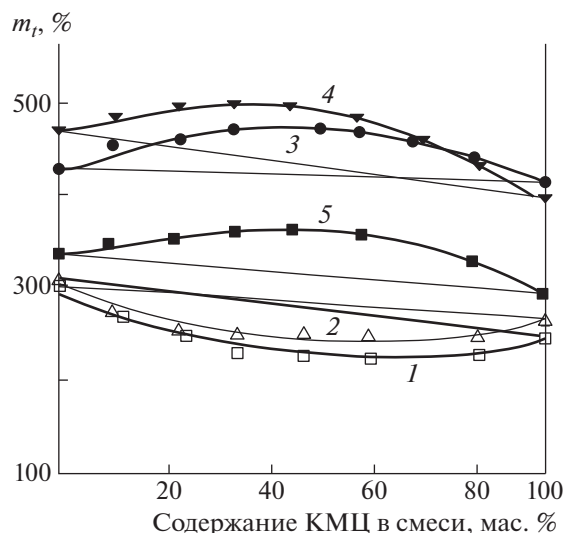


Рис. 7. Зависимость от соотношения полимеров в смеси степени сорбции пленочных материалов, полученных из исходных растворов СХ–КМЦ с концентрацией 0.5–0.3 (1), 0.5–0.5 (2), 1.0–1.0 (3), 3.0–1.0 (4) и 5.0–1.0 г/дл (5). Время поглощения пленками паров воды – 48 ч.

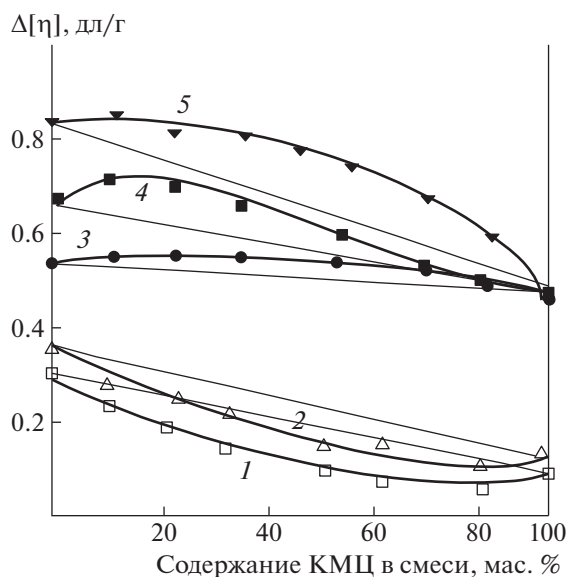


Рис. 8. Зависимость от соотношения полимеров в смеси изменения характеристической вязкости при контакте с раствором ферментным препаратом пленочных материалов, полученных из исходных растворов СХ–КМЦ с концентрацией 0.5–0.3 (1), 0.5–0.5 (2), 1.0–1.0 (3), 3.0–1.0 (4) и 5.0–1.0 г/дл (5). Время контакта – 30 мин; концентрация ферментного препарата – 0.1 г/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что растворы индивидуальных N-сукцинилхитозана и карбоксиметилцеллюлозы характеризуются про-

явлением аномалии вязкости и усилением межмолекулярной агрегации по мере увеличения содержания полимера в растворе. Смешение полимеров в растворе приводит к дополнительному усилению агрегационных процессов. При этом тип образующихся агрегатов (гомо- или гетеро-) определяется концентрацией полимеров в исходном растворе. Тип агрегатов служит одним из весомых факторов, оказывающим значительное влияние на свойства материалов, в том числе пленочных, формирующихся из растворов смесей СХ и КМЦ. В том случае, когда в растворе смесей полимеров образуются гетероагрегаты, значения физико-механических характеристик (модуля упругости, разрывного напряжения, разрывного удлинения), а также степени ферментативного гидролиза обоих полимеров и их сорбционной способности в смеси больше аддитивных значений, а когда гомоагрегаты – меньше, нежели для пленок индивидуальных полимеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Савилова Л.Б. // Росс. хим. журн. 2002. Т. XLVI. № 1. С. 133.
2. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига, 2006.
3. Сливкин Д.А., Лапенко В.Л., Сафонова О.А., Суслина С.Н., Беленова А.С. // Вестн. Воронежского гос. ун-та. 2011. № 2. С. 214.
4. Shurshina A.S., Bazunova M.V., Chernova V.V., Galina A.R., Lazdin R.Y., Kulish E.I. // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 4. P. 422.
5. Bazunova M.V., Sharafutdinova L.A., Lazdin R.Y., Chernova V.V., Mixonov D.N., Zakharov V.P. // Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. № 5. P. 474.
6. Material Science of Chitin and Chitosan / Eds by T. Uragami, S. Tokura. Tokyo: Springer, 2006.
7. Dang Duc Long, Dang Van Luyen // J. Macromol. Sci. 1996. V. 33. № 12. P. 1875.
8. Rashmi Boppana // J. Microencapsul. 2010. V. 27. № 4. P. 3.
9. Kato Y., Onishi H., Machida Y. // Biomaterials. 2004. V. 25. № 5. P. 907.
10. Yan C., Gu J., Hou D., Jing H., Wang J., Guo Y., Yamamoto A. // Int. J. Biol. Macromol. 2015. V. 72. P. 751.
11. Лаздин Р.Ю., Чернова В.В., Кулиш Е.И., Захаров В.П. // Сб. ст. материалов Международной научной конференции "Полифункциональные химические материалы и технологии" / Под ред. Ю.Г. Слизова. Томск: Национальный исследовательский Томский гос. ун-т, 2019. С. 91. Т. 1.
12. Chernova V.V., Valiev D.R., Bazunova M.V., Shurshina A.S., Kulish E.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2019. V. 92. № 3. P. 332.
13. Валиев Д.Р., Базунова М.В., Чернова В.В., Шуришина А.С., Кулиш Е.И. // Перспективные материалы. 2018. № 4. С. 14.

14. Базунова М.В., Чернова В.В., Лаздин Р.Ю., Захаров В.П., Кулиш Е.И. // Хим. физика. 2018. Т. 37. № 12. С. 51.
15. Litmanovich E.A., Orleneva A.P., Korolev B.A., Kasaikin V.A., Kulichikhin V.G. // Polymer Science A. 2000. V. 42. № 6. P. 689.
16. Savencu I., Ioana S., Sonia I., Alina P., Cătălina B., Ioan T. // React. Funct. Polym. 2021. V. 168. P. 109.
17. Raj S., Kumar P., Sharma R., Malviya R. // Curr. Smart Mater. 2018. V. 1. № 3. P. 38.
18. Izumrudov V.A., Mussabayeva B.Kh., Kassymova Z.S., Klivenko A.N., Orazzhanova L.K. // Russ. Chem. Rev. 2019. V. 88. № 10. P. 1046.
19. Bochek A.M., Shevchuk I.L., Kalyuzhnaya L.M. // Russ. J. Appl. Chem. 2010. V. 83. № 4. P. 712.
20. Teodorescu M., Bercea M. // Polym. Plast. Technol. Eng. 2015. V. 54. № 9. P. 923.
21. Kononova S.V., Gubanova G.N., Romashkova K.A., Smirnova V.E., Popova E.N., Vlasova E.N., Kruchinina E.V., Gofman I.V., Saifutdinova I.F., Romanov D.P. // Polymer Science A. 2016. V. 58. № 3. P. 419.
22. Падохин В.А., Ганиев Р.Ф., Кочкина Н.Е. // Докл. РАН. 2007. Т. 416. № 2. С. 219.
23. Shurshina A.S., Chernova V.V., Lazdina M.Yu., Titlova A.S., Kulish E.I. // Lett. Mater. 2022. V. 12. № 3(47). P. 209.
24. Ахметханов Р.М., Чернова В.В., Шурина А.С., Лаздина М.Ю., Кулиш Е.И. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2021. Т. 23. № 2. С. 188.
25. Kulish E.I., Lazdin R.Y., Shurshina A.S., Kolesov S.V., Zakharova E.M., Zakharov V.P. // Polymer Science A. 2021. V. 63. № 1. P. 54.
26. Сони́на А.Н., Успенский С.А., Вихорева Г.А., Филатов Ю.Н., Ганьбра́йх Л.С. // Хим. волокна. 2010. № 6. С. 11.
27. Баранов В.Г., Амрибахшоев Д.Х., Агранова С.А., Френкель С.Я. // Высокомолекулярное соединение. Б. 1988. Т. 30. № 5. С. 384.
28. Баранов В.Г., Френкель С.Я., Агранова С.А., Бресткин Ю.В., Пинкевич В.Н., Шабсельс Б.М. // Высокомолекулярное соединение. 1987. Т. 29. № 10. С. 745.
29. Philippova O.E., Korchagina E.V. // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 7. P. 552.
30. Al Joda H.N.A., Pyshnograï G.V., Shipovskaya A.B., Tregubova Y.B., Zinovich S.A. // Mechan. Comp. Mater. 2016. V. 52. № 5. P. 637.
31. Shipovskaya A.B., Rudenko D.A., Fomina V.I., Ostrovsky N.V. // Eur. J. Natural History. 2012. № 6. P. 7.

УДК 541(64+14):535.37

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ (СО)ПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДЫ С РЕГУЛИРУЕМЫМИ ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

© 2023 г. В. А. Крайкин^{a,*}, А. А. Фатыхов^a, Н. Г. Гилева^a, Т. А. Янгиров^a,
С. С. Остахов^a, Р. Р. Каюмова^a, А. В. Мамыкин^a, С. Н. Салазкин^b

^aУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

^bИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Вавилова, 28, Россия

*e-mail: vkrajkin@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2022 г.

После доработки 16.12.2022 г.

Принята к публикации 30.12.2022 г.

Синтезированы макромомеры диадного (O_YO) и триадного (O_YO_YO , O_YT_YO) строения (где O — дифениленоксид, T — терфенилен, Y — фталидный цикл), а также серия (со)полиариленфталидов общей формулы $[(O_Y)_p(T_Y)_q]_n$ с различным соотношением дифениленоксида фталидных p и терфениленфталидных q групп ($p:q = 0:1, 1:1, 2:1, 3:1, 1:0$). Исследованы фотооптические, эмиссионные свойства растворов и тонких пленок синтезированных (со)полимеров и их агрегатов, образующихся при добавлении “плохого” растворителя.

DOI: 10.31857/S2308113923700341, EDN: PINEXO

ВВЕДЕНИЕ

Донорно-акцепторные полимеры проявляют интересные оптические и электронные свойства, такие как электрохромизм, дырочная проводимость, способность к электро- и фотолюминесценции [1–7]. К настоящему времени синтезирован широкий круг сополимеров различного строения, перспективных для применения в оптических, электрохимических, биоэлектронных приложениях, в устройствах накопления энергии, в органических транзисторах и органических светодиодах [6–9], а также в фотовольтаических светопреобразователях и солнечных элементах [10–14].

Необычные свойства донорно-акцепторных сополимеров во многом обуславливаются внутри- и межцепными взаимодействиями донорных и акцепторных группировок, приводящих к образованию комплексов с переносом заряда [15]. Оптоэлектронные характеристики сополимеров в значительной степени определяются параметрами граничных электронных уровней и геометрией донорных и акцепторных единиц [16, 17]. Варьирование структуры и соотношения донорных и акцепторных фрагментов позволяет регулировать конечные свойства полимеров (например, цвет излучения, испускаемого при люминесценции или фотовольтаические характеристики).

Описаны статистические [2, 7], чередующиеся [3, 18] и блочные [19] донорно-акцепторные сополимеры. Чаще всего их синтез осуществляют поликонденсацией двух мономеров, один из которых электроноизбыточный, другой — электронодефицитный. В большинстве работ были использованы электронодонорные мономеры, содержащие в себе структурные единицы тиофена, карбазола, флуорена, трифениламина. В качестве электроноакцепторных мономеров описаны производные бензотиадиазола, бензоксадиазола, хиноксалина, нафтилимида. Среди других классов полигетероариленов, обладающих перспективными оптическими и люминесцентными свойствами, следует выделить термопластичные фталидсодержащие (со)полиариленэфиркетоны [20–22], которые были использованы в системах сбора тока кремниевых солнечных элементов, а также полиариленфталиды. Несопряженные ароматические полимеры, относящиеся к классу полиариленфталидов, имеют ряд ценных свойств, необходимых для применения в оптоэлектронике, в том числе в устройствах на основе нанопленок [23]. Это, прежде всего, оптическая прозрачность, наличие люминесценции без дополнительного допирования и электропроводность в тонких слоях [24–27]. Кроме того, высокие тепло-, термо- и хе-мостойкость, сочетающиеся с хорошими пленко-

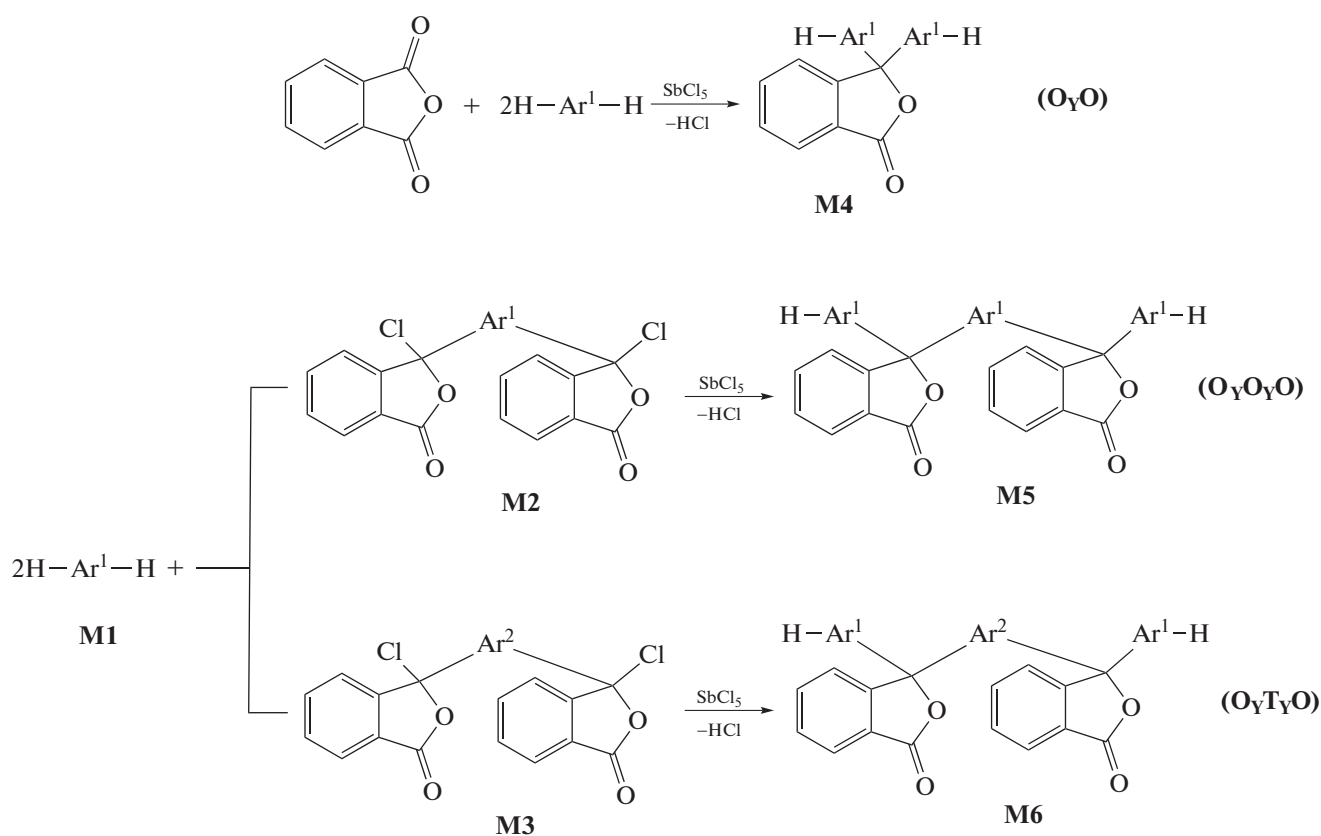
образующими свойствами и растворимостью в широком круге растворителей, делают эти полимеры технологически удобными материалами, пригодными для изготовления пленочных скинтилляторов, работающих в агрессивных химических средах [28].

В настоящей работе осуществлен синтез и исследованы фотооптические и эмиссионные свойства ряда гомо- и регулярно-чередующихся полиарилефталидов периодического строения, в которых электроноакцепторная фталидная группа чередуется с электронодонорными дифенилоксидным и терфенильным фрагментами при различном их соотношении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез мономеров и полимеров

Для получения последовательно-упорядоченных (со)полиарилефталидов периодического строения с соотношением дифенилоксидных и терфенильных звеньев 2 : 1 и 3 : 1 поликонденсационным способом были синтезированы макромономеры диадного O_YO (**M4**) и триадного O_YO_YO , O_YT_YO (**M5**, **M6**) составов. 3,3-Бис-(4-феноксифенил)фталид (**M4**) получен ацилированием дифенилоксида *орто*-фталойлхлоридом, **M5** и **M6** взаимодействием дифенилоксида (**M1**) с дихлорангидридами 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)дифенилоксида (**M2**) и 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила (**M3**) соответственно:



Строение синтезированных макромономеров подтверждено результатами элементного анализа, а также отнесением сигналов всех углеродных атомов (в гетероароматических фрагментах и во фталидном цикле) в ЯМР-спектрах этих соединений [29, 30].

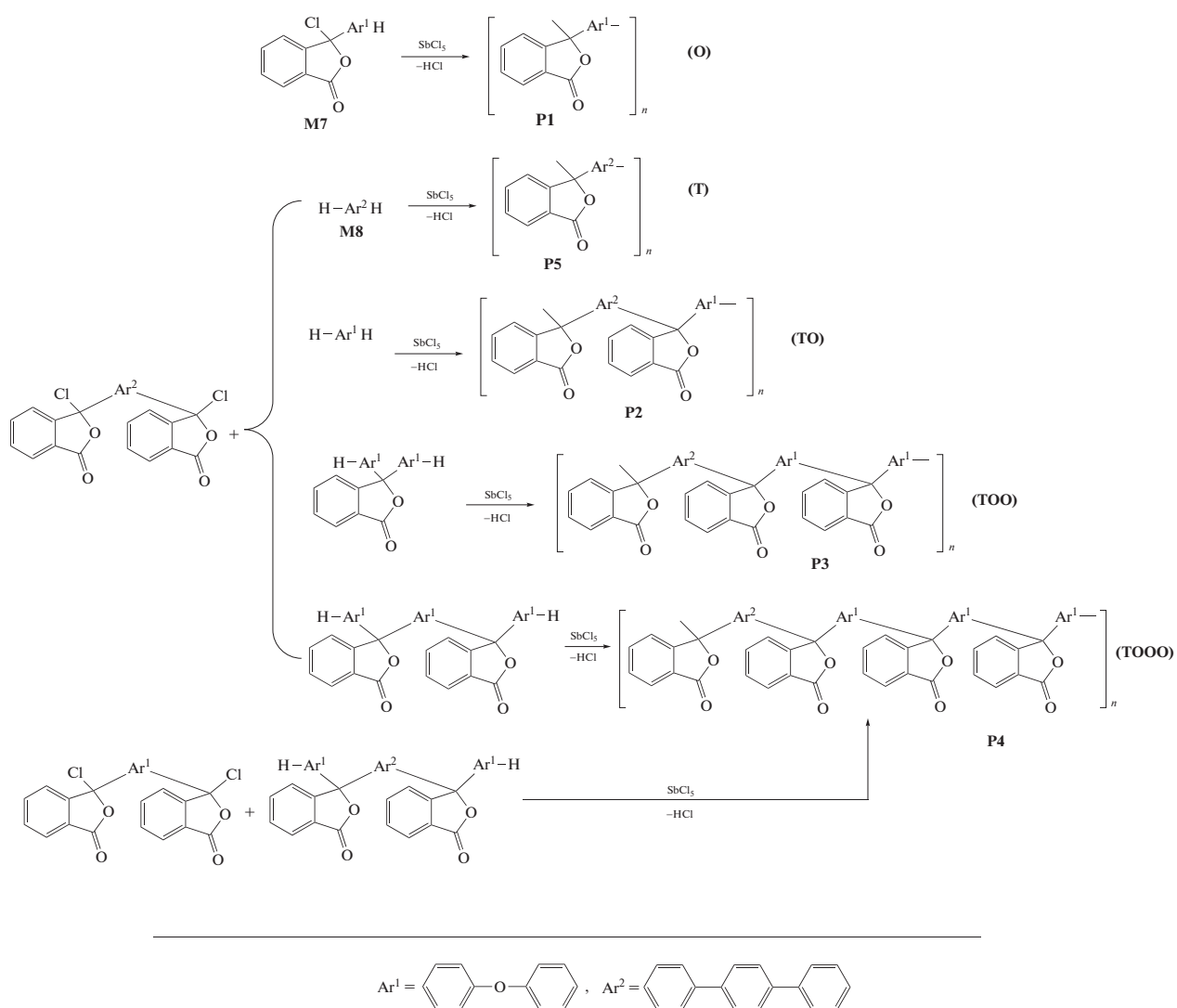
Синтез (со)полиарилефталидов

Описанные ранее гомополимеры (полидифенилоксифталид **P1**, политерфенилефталид **P5**) [30, 31], регулярно-чередующийся сополиари-

лефталид **OT (P2)** и периодический сополиарилефталид **OOT (P3)** [30], а также новый сополимер периодического строения **ОООТ (P4)** синтезированы по реакции электрофильного замещения Фриделя–Крафтса в среде нитробензола при 100°C с использованием в качестве катализатора SbCl_5 . Полимер **P1** получен самоконденсацией псевдохлорангидрида **M7**, **P2**, **P5** и **P3** — поликонденсацией “терфенильного” дихлорангидрида **M3** соответственно с дифенилоксидом (**M1**), терфенилом (**M8**) и 3,3-бис-(4-феноксифенил)фталидом (**M4**).

Сополиариленфталид Р4 с одним терфениленовым и тремя дифениленоксидными фрагментами синтезирован двумя способами. В первом случае

терфениленовый фрагмент вводился в цепь сополимера в виде мономерного остатка дихлорангидрида (М3), а во втором — в составе макромономера М6:



Методом гель-проникающей хроматографии определены молекулярно-массовые характеристики синтезированных полимеров (табл. 1), а методом спектроскопии ЯМР ¹³C установлено их строение (рис. 1–3).

Наиболее характеристичными, однозначно доказывающими наличие в (со)полиариленфталидах фталидных групп, являются претерпевающие диадное расщепление две группы атомов: одновременно принадлежащие и фталидной группе и основной цепи узловые sp³-гибридизированные атомы, (резонируют в области 90 м.д.) а также углеродные атомы карбонильной группы (резонируют в области 169 м.д.). В основной цепи наиболее характеристичными считаются “прикислородные” четвертичные атомы центрального дифениленоксидного фрагмента триад ОQT,

ООО, ТОО (Р4), ТQT (Р2), сигналы которых регистрируются в области 156–157 м.д. (рис. 1–3), а также четвертичные атомы терфенильного фрагмента (140–142 м.д.). Состав сополимеров, рассчитанный по интенсивностям диадных сигналов фталидных атомов и триадных сигналов атомов ароматических (гетероароматических) фрагментов основной цепи, полностью соответствует теоретическому.

Фотофизические свойства (со)полиариленфталидов

Агрегационное поведение, обусловленное конформационными переходами макромолекул, играет существенную роль в фотофизике сопряженных донорно-акцепторных полимеров [32–34].

Таблица 1. Условия синтеза и молекулярно-массовые характеристики (со)полиариленфталидов

(Со)полимеры	Условия синтеза			$M_n \times 10^{-3}$		$[\eta]$, дл/г
	SbCl ₅ , мол. %	общая концентрация мономеров, моль/л	продолжительность синтеза, мин	ЯМР ¹³ C	ГПХ	
P5	7.5	1.0	300	—	—	1.24
P2	10.0	1.0	300	63.3	65.0	1.22
P3	10.0	1.0	300	54.3	56.5	0.79
P4*	7.5	0.5	540	20.0	22.4	0.46
P4**	7.5	0.5	390	20.0	20.0	0.34
P1	7.5	1.0	300	—	—	1.29

*Образец синтезирован из мономеров M3 и M5 (использован для исследования фотофизических свойств); **образец синтезирован из мономеров M2 и M6.

Как правило, растворы таких полимеров, в которых макромолекулы существуют в виде равномерно набухших клубков, и твердые полимеры с плотно упакованными макромолекулами проявляют различные эмиссионные свойства и демонстрируют различные механизмы переноса энер-

гии при их фотовозбуждении. Для полимеров в растворах в большей степени характерен внутрицепной перенос заряда с донорного на акцепторный фрагмент экситона, а в твердых полимерах — межцепной перенос внутри упорядоченных полимерных доменов, образованных за счет π – π -

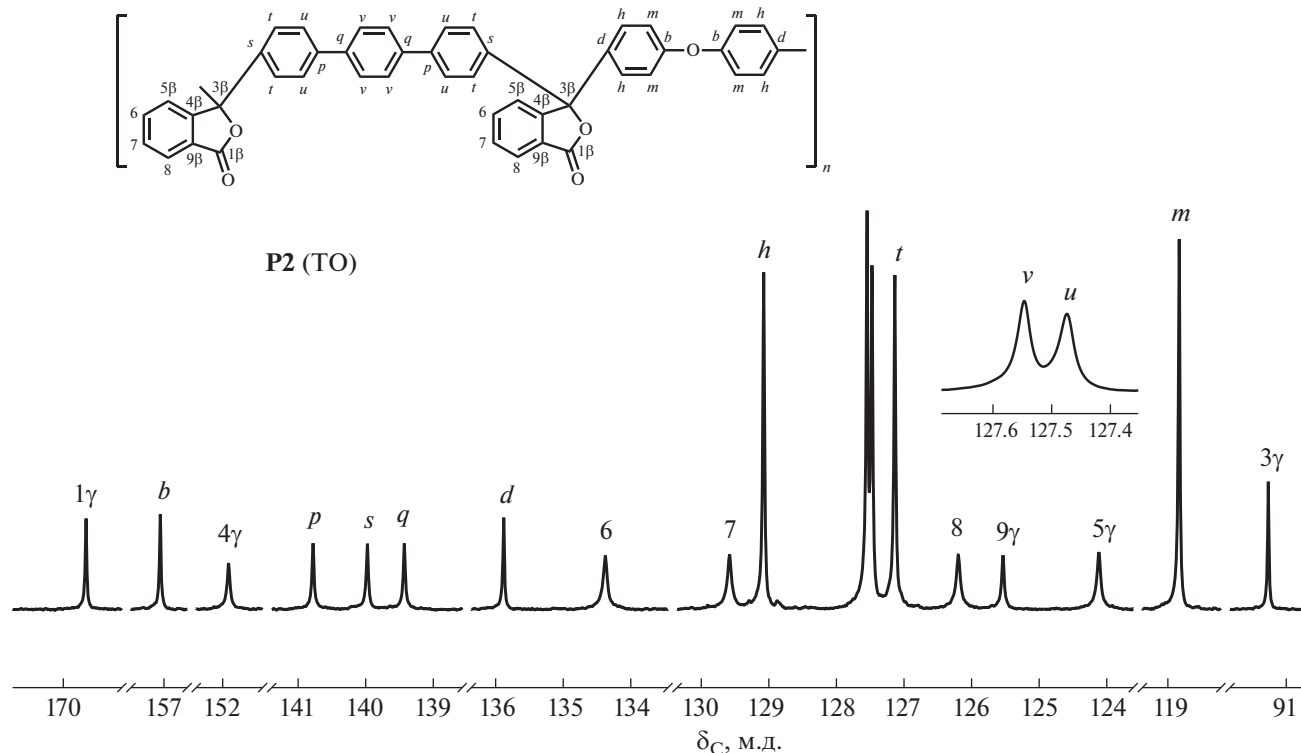
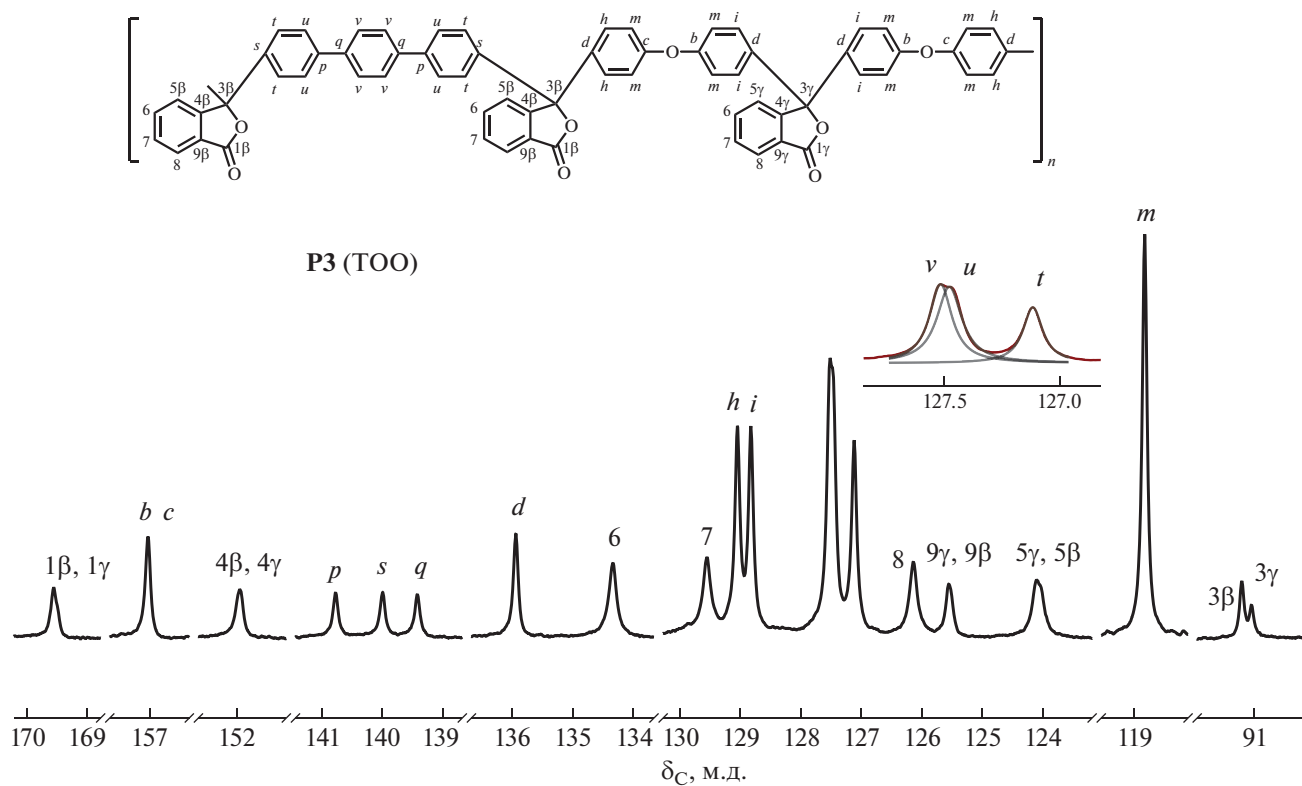
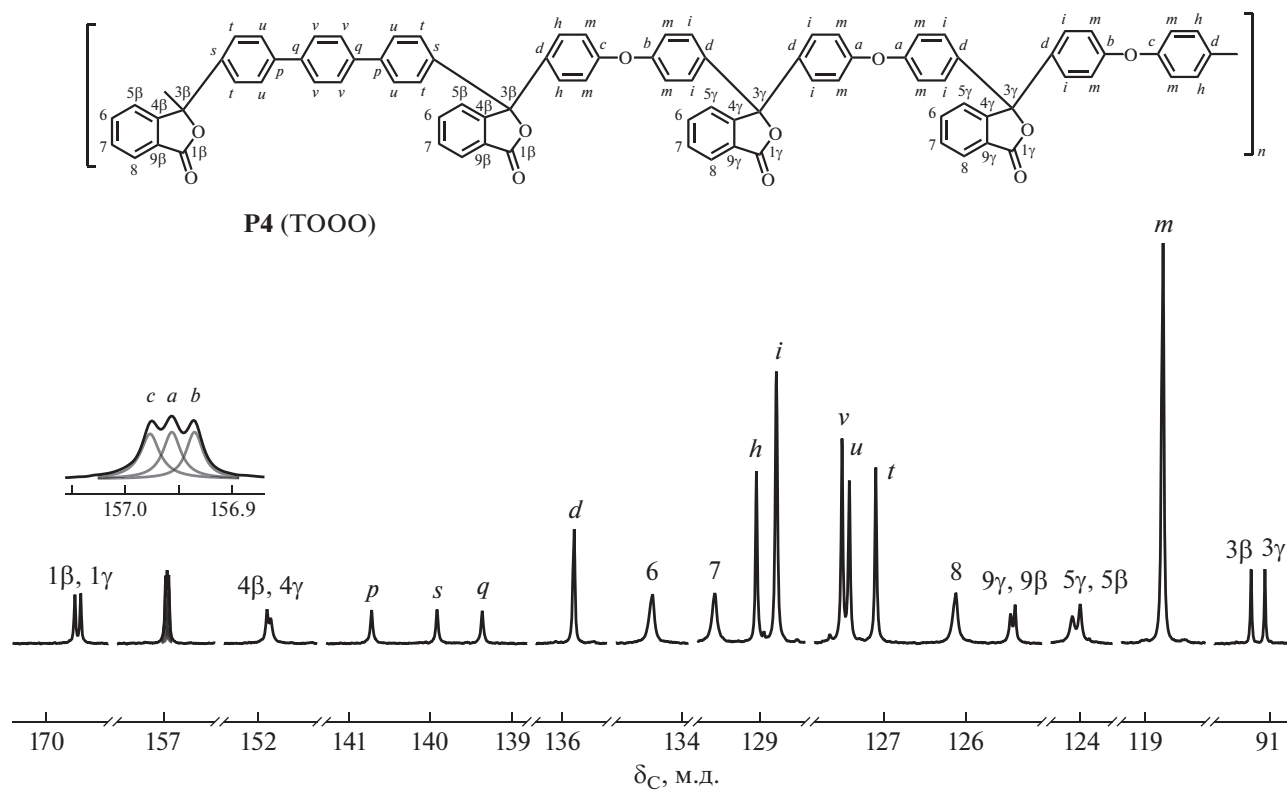


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹³C регулярно-чередующегося сополиарилентерфталата P2 (ТО). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.


 Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C периодического сополиарилефталида P3 (TOO).

 Рис. 3. Спектр ЯМР ^{13}C периодического сополиарилефталида P4 (TOOO).

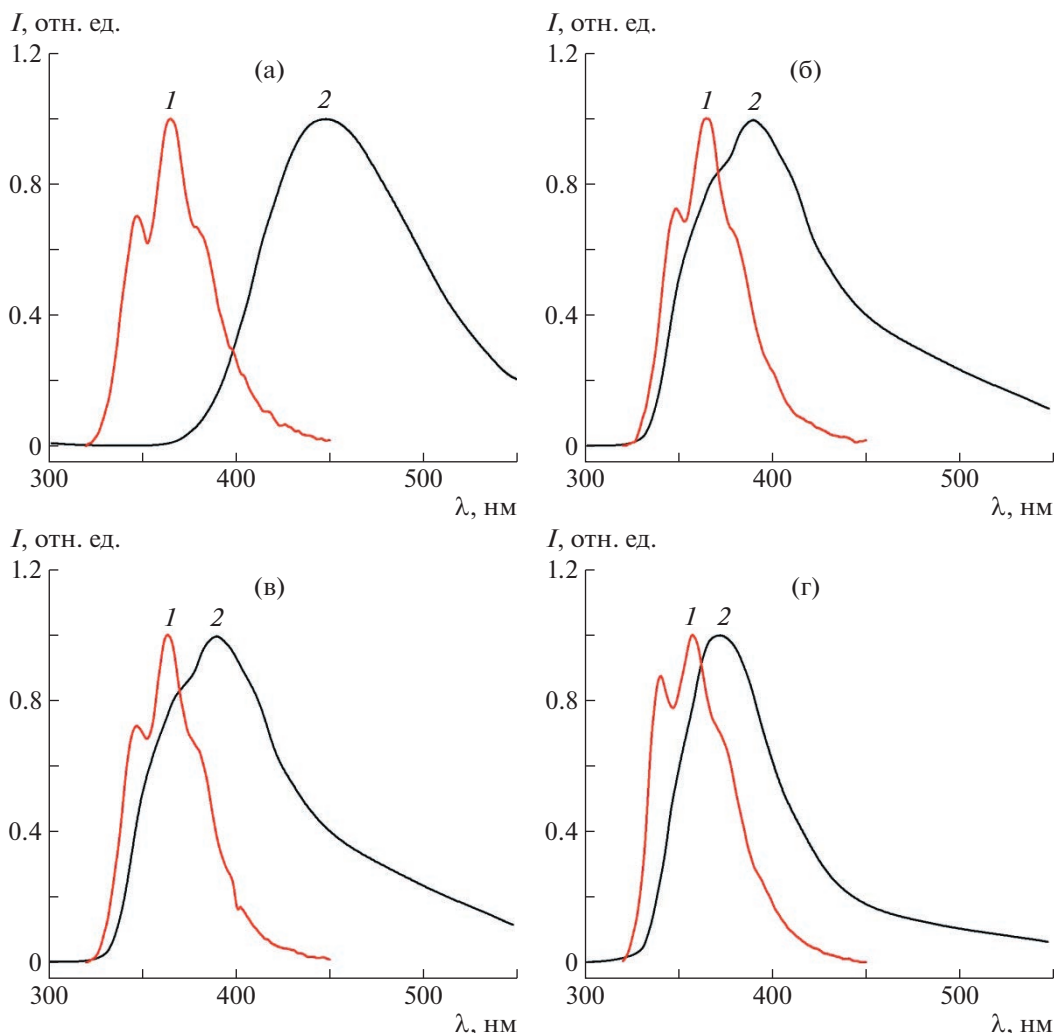


Рис. 4. Спектры флуоресценции полимеров P5 (а), P2 (б), P3 (в) и P4 (г) в растворах (1) и пленках (2).

стэкинга отдельных полисопряженных фрагментов макромолекул, и аннигиляция полярной пары. Отмеченные выше различия в фотофизике сопряженных донорно-акцепторных полимеров в растворенном и в твердом состояниях проявляются и у (со)полиарилефталидов, относящихся к классу несопряженных полимеров (рис. 4).

В спектрах растворов P1–P5 в хлористом метиле регистрируется широкая полоса с двумя наиболее ярко выраженными максимумами, центрированными при 346 и 360 нм, которые совпадают с максимумами излучения в спектрах терфенила M8 [35]. Введение в полимерную цепь от одного до трех дифенилоксифталидных групп никак не отражается на положении этих максимумов, но приводит к закономерному понижению интенсивности флуоресценции (рис. 5а). Иная картина наблюдается в спектрах тонких пленок этих (со)полимеров при изменении соотношения

дифениленоксидных и терфениленовых фрагментов. В этом случае увеличение удельного содержания терфенильных фрагментов в полимерных звеньях вызывает смещение максимумов флуоресценции в более длинноволновую область (рис. 5б). Формально политерфенилефталид можно рассматривать как фталидсодержащий полифенилен. Для полимеров полифениленового ряда, в частности полифлуорена, красный сдвиг связывают с образованием *J*-агрегатов, которые образуются посредством π – π -взаимодействия между близкорасположенными хромофорами [36]. Можно ожидать, что с уменьшением удельной доли терфениленовых фрагментов в сополимерах P1–P5, вероятность π – π -стэкинга и толщина образующейся стопки хромофоров уменьшается, что приводит к гипсофлорному сдвигу максимумов эмиссионных кривых.

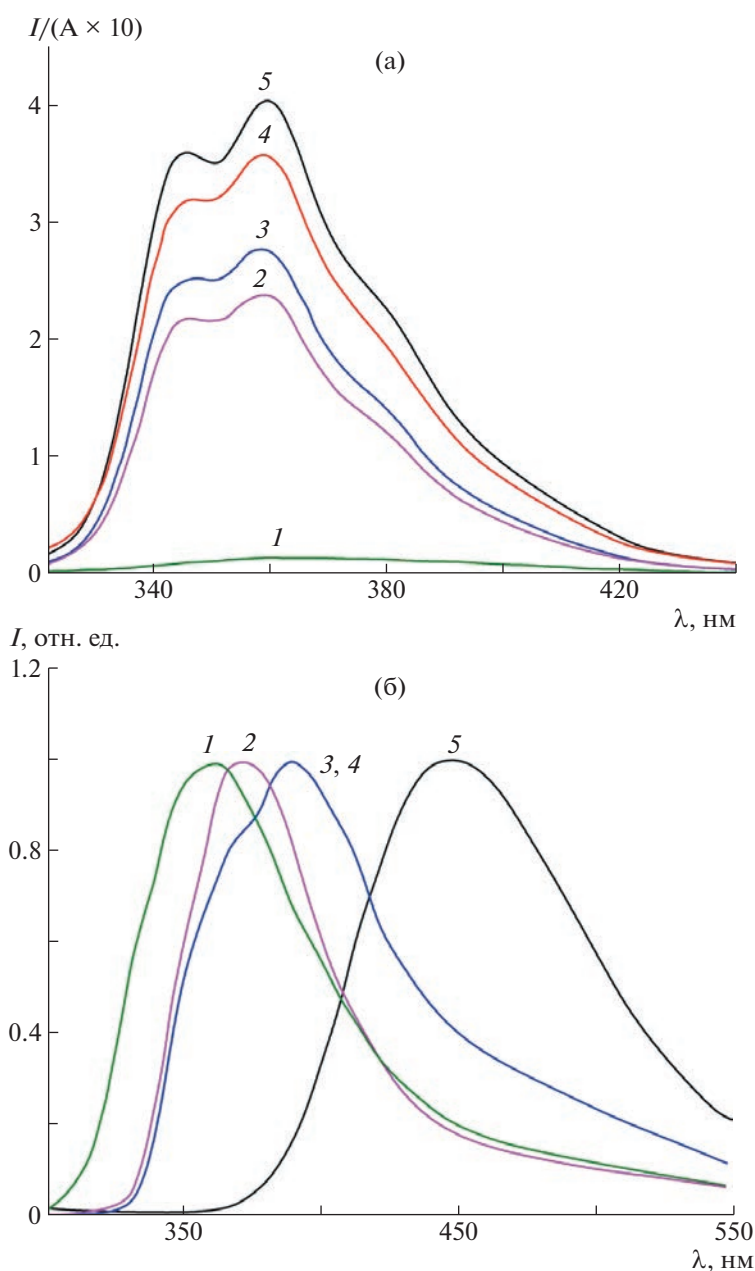


Рис. 5. Скорректированные спектры флуоресценции (со)полиарилефталидов P1 (1), P4 (2), P3 (3), P2 (4) и P5 (5): а – приведенные к одной концентрации спектры растворов в CH_2Cl_2 ; б – нормированные спектры полимерных пленок.

Для подтверждения предположения об образовании агрегатов был использован один из приемов спектрального распознавания агрегации, состоящий в применении “отравляющего” растворителя и формировании агрегированных цепей в полимерной суспензии путем добавления “плохого” растворителя к раствору полимера в “хорошем” растворителе [37, 38]. Как видно на рис. 6, прибавление “плохого” растворителя к растворам (со)полиарилефталидов P2–P5 в дихлорметане влечет сдвиг спектров фотолюминес-

ценции в длинноволновую область, что может свидетельствовать о протекании процессов ассоциации макромолекул, приводящих к образованию агрегатов с упорядоченной надмолекулярной структурой. Кроме того, в процессе титрования наблюдается увеличение низкоэнергетического плеча, которое максимально для политерфенилефталидов P5, указывающее на появление внутримолекулярных контактов терфениленовых фрагментов по мере сжатия полимерного клубка.

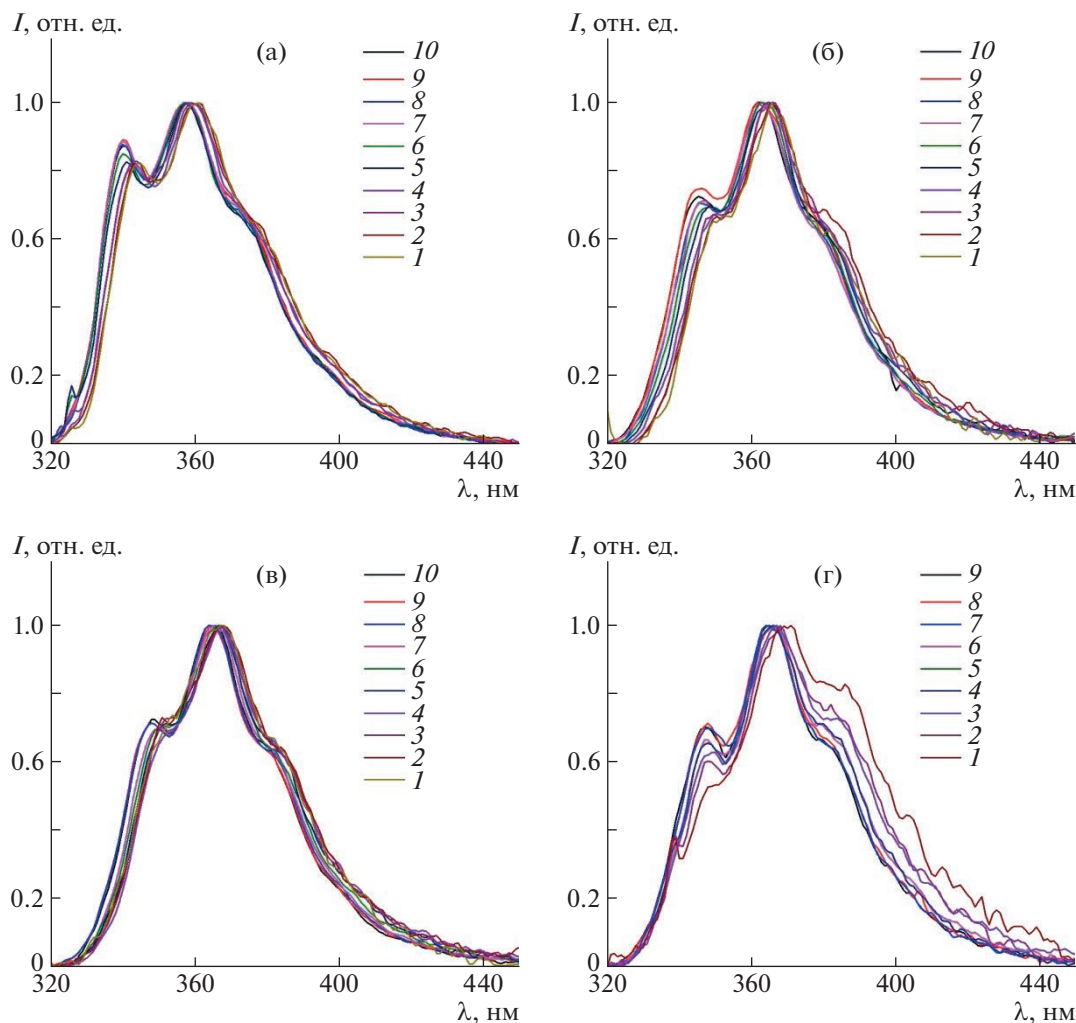


Рис. 6. Нормированные спектры флуоресценции растворов (со)полиарилефталидов Р4 (а), Р3 (б), Р2 (в) и Р5 (г) в смеси хлористого метилена и гептана различного состава: а–в – $[\text{CH}_2\text{Cl}_2] = 55$ (1), 60 (2), 65 (3), 70 (4), 75 (5), 80 (6), 85 (7), 90 (8), 95 (9) и 100% (10); г – $[\text{CH}_2\text{Cl}_2] = 80$ (1), 82.5 (2), 85 (3), 87.5 (4), 90 (5), 92.5 (6), 95 (7), 97.5 (8) и 100% (9).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы и материалы

Для синтеза двух гомополиарилефталидов и трех последовательно-упорядоченных сополиарилефталидов использовали псевдодихлорангидриды М2 и М3, полученные из соответствующих дикислот 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)дифенилоксида и 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила; *n*-терфенил М8 марки “сцинтилляционный” ($T_{\text{пл}} = 212\text{--}213^\circ\text{C}$); дифенилоксид М1 квалификации ч. (перегоняли в вакууме при 94 град/1 мм рт.ст. и $T_{\text{пл}} = 26\text{--}27^\circ\text{C}$); нитробензол квалификации о.с.ч. (99+%, $T_{\text{пл}} = 5\text{--}6^\circ\text{C}$, $T_{\text{кип}} = 210\text{--}211^\circ\text{C}$); хлористый метилен квалификации ч. (перегоняли, выдерживали над ситами 4 Å, ректифицировали, $T_{\text{кип}} = 40.1^\circ\text{C}$); SbCl_5 квалификации ч. без-

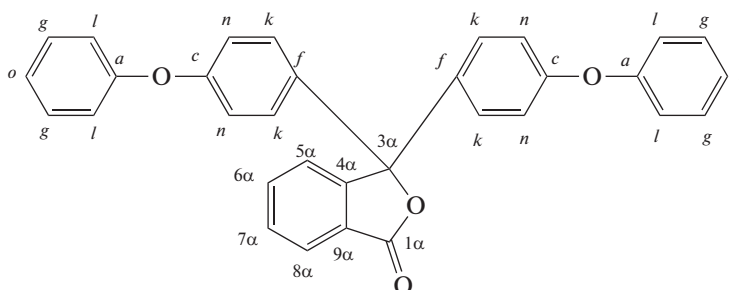
водный ($T_{\text{пл}} = 2.8^\circ\text{C}$); AlCl_3 квалификации ч. безводный (очищали сублимацией в токе аргона).

Синтетические методы

3,3'-Бис-(4-феноксифенил)фталид (М4). В двухгорловую колбу, снабженную обратным воздушным холодильником и механической мешалкой с гидрозатвором, вносили 50.3329 г (0.1 моля) *o*-фталоилдихлорида, 37.4462 г (0.22 моля) дифенилоксида и 100.0 мл дихлорэтана. Затем осторожно, не допуская повышения температуры выше 40°C , добавляли 37.2 г (0.28 моля) хлористого алюминия. По окончании синтеза реакционную массу выливали в подкисленную соляной кислотой воду со льдом, после чего промывали водой до нейтральной реакции. Синтезированный мономер очищали от избытка

дифенилоксида отгонкой с водяным паром и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получили продукт в виде стеклообразной массы

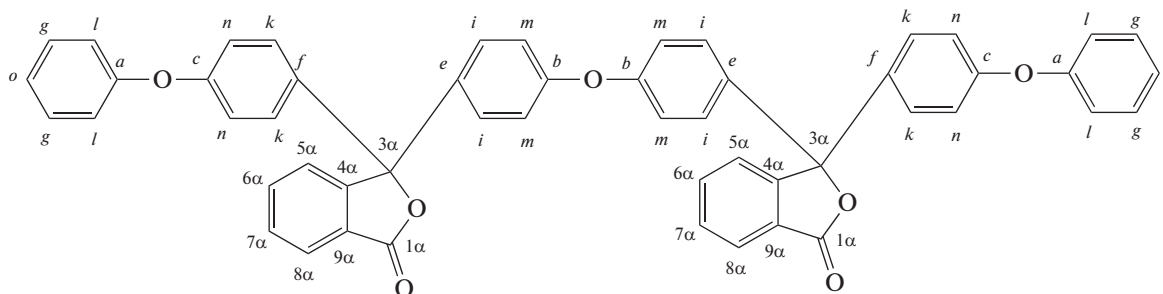
желтого цвета ($T_{\text{пл}} = 58\text{--}60^\circ\text{C}$). Найдено, %: С — 81.30; Н — 4.52. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_4$: С — 81.69; Н — 4.71:



Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 91.16 ($\text{C}^{3\alpha}$); 118.15 (C^n); 119.42 (C^l); 123.86 (C^o); 124.05 ($\text{C}^{5\alpha}$); 125.51 ($\text{C}^{9\alpha}$); 125.07 ($\text{C}^{8\alpha}$); 128.73 (C^k); 129.48 ($\text{C}^{7\alpha}$); 127.87 (C^g); 134.26 ($\text{C}^{6\alpha}$); 135.26 (C^f); 152.16 ($\text{C}^{4\alpha}$); 156.36 (C^c); 157.78 (C^a); 169.66 ($\text{C}^{1\alpha}$).

Бис-[(3-(4-феноксифенил)-2-бензофуран-1(3H)-3-ил)фенил]оксид (M5). В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, счетчиком пузырьков и механической мешалкой с гидрозатвором, помещали дихлорангидрид 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)дифенилоксида M2 в количестве (0.0165 моля), дифенилоксид M1 (0.225 моля) и 15 мл нитробензола. Смесь нагревали до 100°C в течение

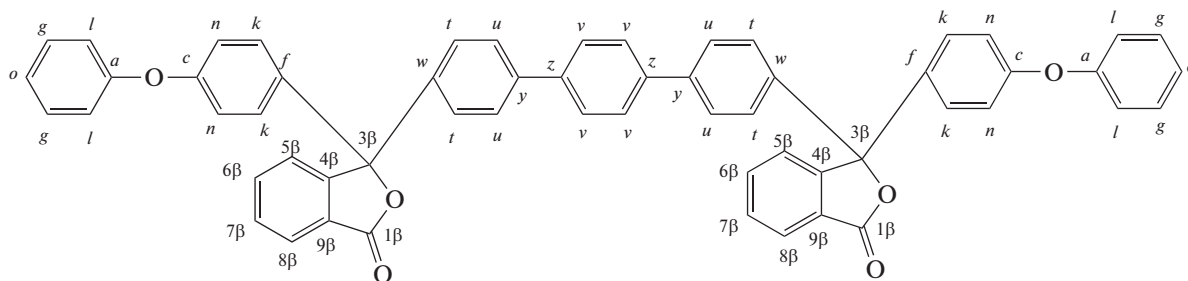
5 мин, после чего приливали 0.19 мл (19.5 мол. %) SbCl_5 . Реакционную массу выдерживали при этой температуре и перемешивании в течение 5 ч, охлаждали, фильтровали и высаживали в подкисленную воду со льдом. Реакционную массу очищали от избыточного дифенилоксида перегонкой с водяным паром. Мономер дополнительно очищали перекристаллизацией из этанола. Выделенный после перекристаллизации с углем мономер представлял собой кристаллический блестящий порошок ($T_{\text{пл}} = 120\text{--}122^\circ\text{C}$). Найдено, %: С — 79.82; Н — 4.07. Вычислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{34}\text{O}_7$: С — 81.03; Н — 4.45:



Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 91.17 ($\text{C}^{3\alpha}$); 118.11 (C^n); 118.75 (C^m); 119.41 (C^l); 123.87 (C^o); 124.01 ($\text{C}^{5\alpha}$); 125.42 ($\text{C}^{9\alpha}$); 126.08 ($\text{C}^{8\alpha}$); 128.70 (C^k); 128.79 (C^i); 129.47 ($\text{C}^{7\alpha}$); 129.85 (C^g); 134.30 ($\text{C}^{6\alpha}$); 135.09 (C^f); 135.96 (C^e); 152.0 ($\text{C}^{4\alpha}$); 156.28 (C^c); 156.92 (C^b); 157.79 (C^a); 169.63 ($\text{C}^{1\alpha}$).

3,3'-(1,1':4',4''-Терфенил-4',4''-диил)-бис-[3-(4-феноксифенил)-2-бензофуран-1(3H)] (M6). В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, счетчиком пузырьков и механической мешалкой с гидрозатвором, помещали дихлорангидрид 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила M3 в количестве (0.0165 моля), дифенилоксид M1 (0.66 моля) и

16.5 мл нитробензола. Смесь нагревали до 100°C в течение 5 мин, после чего приливали 0.42 мл (20 мол. %) SbCl_5 . Реакционную массу выдерживали при этой температуре и перемешивании в течение 5 ч, охлаждали, фильтровали. Реакционную массу очищали от избыточного дифенилоксида высаживанием в четырехкратный избыток объема гексана с дальнейшим трехкратным промыванием осадка гексаном. Мономер дополнительно очищали экстракцией с последующей перекристаллизацией этиловым спиртом, изобутиловым спиртом и хлороформом с активированным углем. После перекристаллизации получили мономер M6. Найдено, %: С — 83.07; Н — 4.11. Вычислено для $\text{C}_{58}\text{H}_{34}\text{O}_6$: С — 83.84; Н — 4.61:



Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 91.34 ($\text{C}^{3\delta}$); 118.17 (C^n); 119.45 (C^k); 123.89 (C^o); 124.01 ($\text{C}^{5\delta}$); 125.41 ($\text{C}^{9\delta}$); 126.13 ($\text{C}^{8\delta}$); 127.10 (C^f); 127.46 (C^u); 127.54 (C^v); 128.97 (C^k); 129.50 ($\text{C}^{7\delta}$); 129.89 (C^g); 134.31 ($\text{C}^{6\delta}$); 135.12 (C^f); 139.42 (C^z); 140.09 (C^w); 140.72 (C^y); 152.0 ($\text{C}^{4\delta}$); 156.36 (C^c); 157.88 (C^a); 169.69 ($\text{C}^{1\delta}$).

Сополимер Р2. В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, счетчиком пузырьков и механической мешалкой с гидрозатвором, вносили 2.2520 г (0.0040 моля) дихлорангидрида 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила М3, 0.6803 г (0.0040 моля) дифенилоксида М1 и 4.0 мл нитробензола. Смесь нагревали до 100°C в течение 5 мин, после чего вносили 0.051 мл (10 мол. %) SbCl_5 . Реакционную массу перемешивали при этой температуре в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нитробензолом и высаживали в метиловый спирт. Выделенный полимер экстрагировали метанолом в аппарате Сокслета (30–35 ч) и сушили при постепенном подъеме температуры от 50 до 100°C 16 ч и при 120°C в течение 48 ч.

Сополимер Р3. В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, счетчиком пузырьков и механической мешалкой с гидрозатвором, вносили 2.25200 г (0.0040 моля) дихлорангидрида 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила М3, 1.88061 г (0.0040 моля) 3,3'-бис-(4-феноксифенил)фталида М4 и 4.0 мл нитробензола. Смесь нагревали до 100°C в течение 5 мин, после чего вносили 0.051 мл (10 мол. %) SbCl_5 . Реакционную массу перемешивали при этой температуре в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нитробензолом и высаживали в метиловый спирт. Выделенный полимер экстрагировали метанолом в аппарате Сокслета (30–35 ч), сушили при постепенном подъеме температуры от 50 до 100°C 16 ч и при 120°C в течение 48 ч.

Сополимер Р4. Синтез проводили двумя способами.

Способ 1. В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, счетчиком пузырьков и механической мешалкой с гидрозатвором, вносили 0.2841 г (0.0050 моля) дихлорангидрида 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)терфенила М3, 0.3887 г (0.0050 моля) бис-[(3-(4-фе-

ноксифенил)-2-бензофуран-1(3*H*)-3-ил]фенил]оксид М5 и 2.0 мл нитробензола. Смесь нагревали до 100°C в течение 5 мин, после чего вносили 0.006 мл (7.5 мол. %) SbCl_5 . Реакционную массу перемешивали при этой температуре 9 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нитробензолом и высаживали в метиловый спирт. Выделенный полимер экстрагировали метанолом в аппарате Сокслета (30–35 ч), сушили при постепенном подъеме температуры от 50 до 100°C 16 ч и при 120°C в течение 48 ч.

Способ 2. Аналогично способу 1 осуществляли поликонденсацию эквимольного количества дихлорангидрида 4',4''-бис-(2-карбоксибензоил)дифенилоксида М2 и 3,3'-(1,1':4,4''-терфенил-4',4''-диил)-бис-[3-(4-феноксифенил)-2-бензофуран-1(3*H*)] М6 в растворе нитробензола при концентрации мономеров 0.5 моль/л растворителя; катализатор пятихлористой сурьмы SbCl_5 (7.5 мол. %) при 100°C в течение 9 ч. Выделение полимера аналогично первому способу.

Приборы и методы исследования

Определение молекулярной массы методом гель-проникающей хроматографии проводили на жидкостном хроматографе фирмы "Waters GPC 2000", оснащенном четырьмя колонками, заполненными микрогелем 53 ("Mickrogel") фирмы "Shimadzu" с размерами пор $1 \times (10^3 - 10^6)$ Å, температура разделения – 30°C, элюент – хлороформ и тетрагидрофуран. Значения M_w и M_n находили из универсальной калибровочной зависимости.

Относительную, удельную, приведенную и характеристическую вязкости полиарилефталидов определяли в хлороформе при $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$, используя капиллярный вискозиметр Уббелюде ($c = 0.5$ г/дл, $T = 25^\circ\text{C}$), согласно методике [39].

Спектры ЯМР ^{13}C низкомолекулярных соединений и полимеров записывали на спектрометре "Bruker Avance III" ("Bruker Biospin AG", Германия), 500 МГц. Все спектры снимали в растворе CDCl_3 . Внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Скорректированные спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлюориметре "СМ-2203". Фотовозбуждение полимерных пленок проводили под углом 35°, растворов в кварцевой кювете (90°, $l = 1$ см). Спектральное разрешение – 2 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия высокотермо-, тепло- и хемостойких донорно-акцепторных сополимеров класса полиариленфталидов с регулируемым цветом фотолюминесценции. В тонких пленках и агрегатах, образующихся при ухудшении термодинамического качества растворителя, обнаружена хромофорная агрегация, сопровождающаяся красным смещением в спектрах фотолюминесценции. Данные полимеры могут быть использованы для изготовления пленочных сцинтилляторов, работающих при повышенных значениях температуры в агрессивных химических средах. В настоящее время ведутся работы по установлению природы хромофорных групп и механизма передачи энергии в исследованных сополимерах.

Все люминесцентные измерения и регистрация спектров ЯМР проведены на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” и “Агидель” Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Работа выполнена в рамках Госзадания по темам №№ 122031400279-9, 122031400282-9, 122031400255-3 и 075-00697-22-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cimrova V., Kminek I., Pavlackova P., Vyprachticky D. // ECS Transactions. 2011. V. 33. P. 119.
2. Singhal S., Yadav P., Naqvi S., Gupta S., Patra A. // ACS Omega. 2019. V. 4. P. 3484.
3. Neumann K., Thelakkat M. // Proc. of SPIE. 2012. V. 8477. P. 84771H.
4. Nosova G.I., Lypenko D.A., Smyslov R.Yu., Berezin I.A., Zhukova E.V., Mal'tsev E.I., Dmitriev A.V., Litvinova L.S., Solovskaya N.A., Dobrokhoto O.V., Abramov I.G., Yakimanskii A.V. // Polymer Science B. 2014. V. 56. № 1. P. 59.
5. Nosova G.I., Litvinova L.S., Berezin I.A., Zhukova E.V., Smyslov R.Yu., Yakimansky A.V. // Polymer Science B. 2019. V. 61. № 1. P. 8.
6. Kopylova T.N., Gadirov R.M., Degtyarenko K.M., Tel'minov E.N., Solodova T.A., Ponyavina E.N., Nikonov S.Yu., Nosova G.I., Solovskaya N.A., Berezin I.A., Il'gach D.M., Yakimansky A.V. // Polymer Science B. 2014. V. 56. № 4. P. 399.
7. Jessop I.A., Diaz F.R., Terraza C.A., Tundidor-Camba A., Leiva A., Cattin L., Bernede J.-C. // Polymers. 2018. V. 10. P. 553.
8. Uddin A., Plunkett K.N. // J. Polym. Sci. 2020. V. 58. P. 3165.
9. Cong S., Chen J., Wang L., Lan L., Wang Y., Dai H., Liao H., Zhou Y., Yu Y., Duan J., Li Z., McCulloch I., Yue W. // Adv. Funct. Mater. 2022. V. 32. P. 2201821.
10. Akkuratov A.V., Troshin P.A. // Polymer Science B. 2014. V. 56. № 4. P. 414.
11. Je Y., Aso Y. // Polym. J. 2017. V. 49. P. 13.
12. Keshtov M.L., Godovskii D.Yu., Kuklin S.A., Wang L., Konstantinov I.O., Krayushkin M.M., Khokhlov A.R. // Dokl. Chem. 2016. V. 470. № 2. P. 283.
13. Keshtov M.L., Kuklin S.A., Zou Y., Khokhlov A.R., Konstantinov I.O., Ostapov I.E., Makhaeva E.E., Sharma G.D. // Dokl. Phys. Chem. 2020. V. 495. № 2. P. 196.
14. Keshtov M.L., Kuklin S.A., Khokhlov A.R., Godovsky D.Yu., Konstantinov I.O., Ostapov I.E., Xie Zh., Sharma G.D. // Dokl. Phys. Chem. 2021. V. 496. № 1. P. 1.
15. Nosova G.I., Solovskaya N.A., Romashkova K.A., Yakimanskii A.V., Aleksandrova E.A., Kudryavtsev V.V. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 8. P. 901.
16. Pandey L., Risko C., Norton J.E., Bredas J.-L. // Macromolecules. 2012. V. 45. P. 6405.
17. Hedstrom S., Wang E., Persson P. // Mol. Phys. 2016.
18. Miao J., Li H., Wang T., Han Y., Liu J., Wang L. // J. Mater. Chem. A. 2020. V. 8. P. 20998.
19. Wang J., Higashihara T. // MRS Online Proceedings Library. 2014. V. 1628. P. 550.
20. Chebotareva A.B., Untila G.G., Kost T.N., Stepanov A.S., Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V. // Sol. Energy Mater. Sol. Cells. 2017. V. 165. P. 1.
21. Chebotareva A.B., Untila G.G., Kost T.N., Stepanov A.S., Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V. // Sol. Energy. 2019. V. 193. P. 828.
22. Chebotareva A.B., Kost T.N., Stepanov A.S., Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V. // Russ. Chem. Bull. 2022. V. 71. № 2. P. 368.
23. Salazkin S.N., Shaposhnikova V.V., Machulenko L.N., Gileva N.G., Kraikin V.A., Lachinov A.N. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 3. P. 243.
24. Antipin V.A., Mamykin D.A., Lachinov A.N., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Salazkin S.N., Kazakov V.P. // High Energy Chem. 2010. V. 44. № 4. P. 311.
25. Antipin V.A., Lachinov A.N., Mamykin D.A., Kovalev A.A., Ostakhov S.S., Shaposhnikova V.V., Salazkin S.N., Kazakov V.P. // High Energy Chem. 2010. V. 44. № 4. P. 316.
26. Yusupov A.R., Rakhmiev R.G., Lachinov A.N., Kalimullina L.R., Nakaryakov A.S., Bunakov A.A. // Phys. Solid State. 2013. V. 55. № 7. P. 1494.
27. Lezhnev S.K., Yusupov A.R., Galiev A.F., Kornilov V.M., Gadiev R.M., Lachinov A.N. // JETP Lett. 2019. V. 110. № 7. P. 447.
28. Salazkin S.N. // Polymer Science B. 2004. V. 46. № 7–8. P. 203.
29. Gileva N.G., Nosovskaya I.I., Fatykhov A.A., Salazkin S.N., Kraikin V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2019. V. 55. № 2. P. 174.
30. Kraikin V.A., Fatykhov A.A., Sakhipova I.I., Sedova E.A., Egorov A.E., Salazkin S.N. // Magn. Reson. Chem. 2013. V. 51. P. 621.
31. Fatykhov A.A., Sedova E.A., Egorov A.E., Salazkin S.N., Kraikin V.A. // Magn. Reson. Chem. 2017. V. 55. P. 958.
32. Wang K., Chen H., Zhang J., Zou Y., Yang Y. // J. Phys. Chem. Lett. 2021. V. 12. P. 3928.
33. Reid O.G., Pensack R.D., Song Y., Scholes G.D., Rumbles G. // Chem. Mater. 2014. V. 26. P. 561.
34. Guo Z., Lee D., Schaller R.D., Zuo X., Lee B., Luo T., Gao H., Huang L. // J. Am. Chem. Soc. 2014. V. 136. P. 10024.
35. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. М.: Химия, 1984.
36. Deng Y., Yuan W., Jia Z., Liu G. // J. Phys. Chem. B. 2014. V. 118. P. 14536.
37. Li Y., Nguyen D.D., Shetye K., Peng Z. // Int. J. Polym. Sci. 2020. V. 2020. P. 8866816.
38. So W.Y., Hong J., Kim J.J., Sherwood G.A., Chacon-Madrid K., Werner J.H., Shreve A.P., Peteanu L.A. // J. Phys. Chem. B. 2012. V. 116. P. 10504.
39. Шатенштейн А.И., Вырский Ю.П., Правикова Н.А., Алиханов П.П., Жданова К.И., Изюмников А.Л. Определение молекулярных весов полимеров. М.: Химия, 1964.

УДК 541.64:543.422.23

ЯМР-ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕТРАДНОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ В РЕГУЛЯРНО-ЧЕРЕДУЮЩИХСЯ ДИФЕНИЛЕНОКСИД- ДИФЕНИЛЕНСУЛЬФИДНЫХ СОПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДАХ ПЕРИОДИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

© 2023 г. В. А. Крайкин^{а,*}, А. А. Фатыхов^а, Н. Г. Гилева^а, Т. А. Янгиров^а, С. Н. Салазкин^б

^аУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

^бИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Вавилова, 28, Россия

*e-mail: vkrajkin@mail.ru

Поступила в редакцию 06.10.2022 г.

После доработки 14.12.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

С помощью метода приращений изучено тетрадное расщепление сигналов узлового четвертичного sp^3 -гибридизированного атома углерода в ряду модельных (со)полиариленфталидов с различной длиной фениленоксифталидных (O) и фенилентифталидных (S) последовательностей: **O-1, OOOS-2, OOS-3, OS-4, SSO-5, SSSO-6, S-7 и OOSS-8**. На основе данных анализа модульных значений диадных инкрементов рассчитаны тетрадные инкременты и предсказано расположение сигналов всех тетрад в спектрах ЯМР ^{13}C индивидуальных (со)полиариленфталидов и их смесей. Достоверность расчетов подтверждена совпадением предсказанных и экспериментальных значений диадных и тетрадных инкрементов для специально синтезированного (со)полиариленфталида OOSS-8, спектрами смесей (со)полиариленфталидов с эквимольным содержанием расщепляемых тетрад, а также хорошей сходимостью их исходных составов, рассчитанных по деконволюированным спектрам.

DOI: 10.31857/S230811392370033X, EDN: PICVM

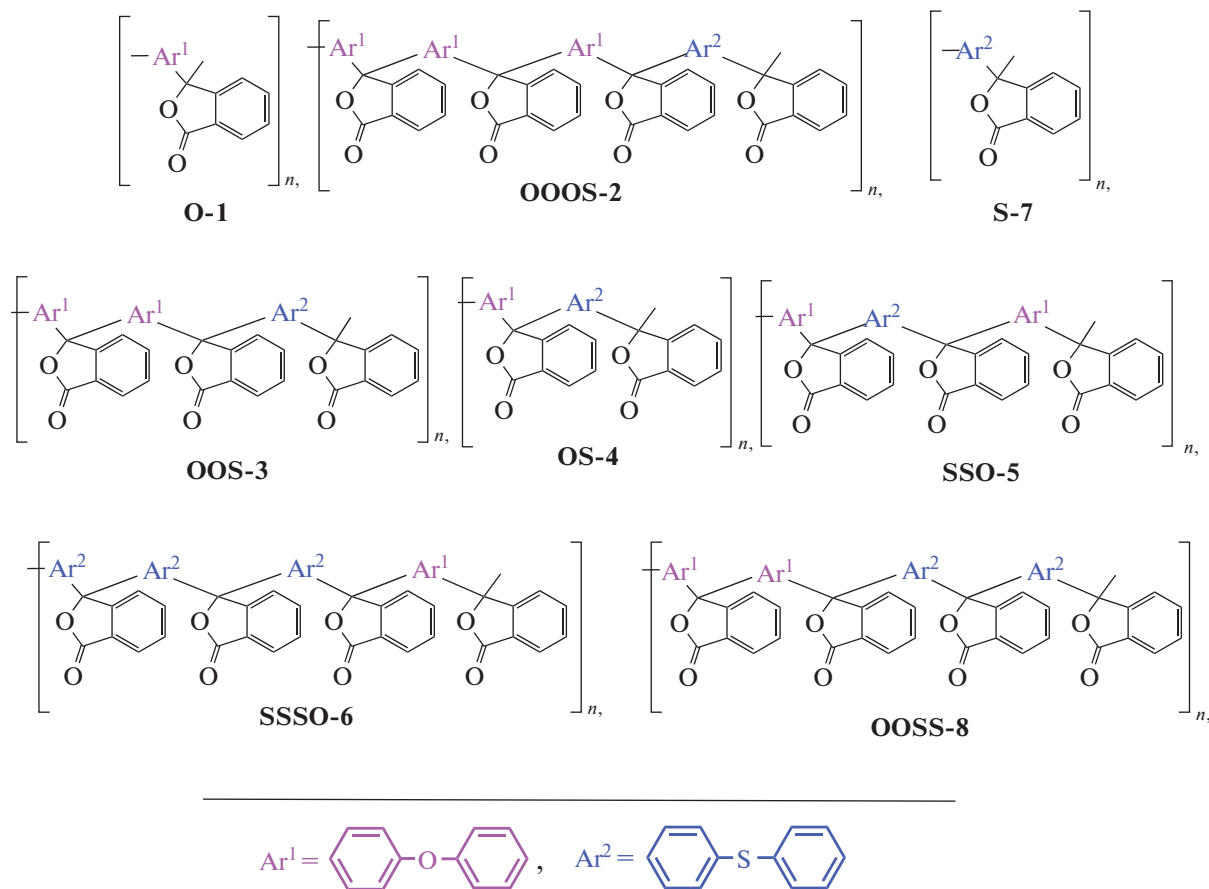
ВВЕДЕНИЕ

С увеличением уровня полиад разница между химическими сдвигами структурно однотипных атомов водорода и углерода, имеющих различное химическое окружение, убывает в геометрической прогрессии. Как правило, разделение сигналов тетрад примерно на порядок ниже, чем диад, а разделение гексад — на порядок ниже, чем тетрад [1, 2]. По этой причине, а также из-за малого отличия в химических сдвигах разных протонов ароматических колец и сложных перекрывающихся мультиплетов подавляющая часть работ по определению микроструктуры ароматических и ароматически-алифатических сополимеров методами спектроскопии ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C выполнена на диадном и триадном уровнях. Из близких к (со)полиариленфталидам по химическому строению и свойствам наиболее изучены сополимеры, синтезируемые на основе тере-, изофталевой кислот и их хлоридов. Так, был выполнен диадный и триадный анализ последовательностей в полиарилатах, полиэфиркетонах, полиэфиркар-

бонатах и полиэфирамидах [3–8]. Подробно исследована композиционная неоднородность полигетероариленов и других классов полимеров [9–12]. Рассмотрение последовательностей, протяженностью выше триадных, как правило, требует специальных подходов — подбор растворителей (в том числе, двухкомпонентных), проведение исследований при повышенных значениях температуры, использование сдвиговых реагентов, улучшающих разрешение мультиплетов. В частности, применение смесевых растворителей (трихлоруксусная кислота/дейтерохлороформ, о-хлорфенол/дейтерохлороформ) позволило определить тетрадные и пентадные последовательности в четырехкомпонентных сополиэфирах [13], а использование $Eu(fod)_3$ — зарегистрировать тетрадное расщепление сигналов терефталевой кислоты в спектрах ароматических сополитерефталатов [14]. При распределении полиад более высокого порядка прибегают к компьютерному моделированию и статистическим методам расчета, основанным на распределениях Бернулли и

цепей Маркова [15, 16]. Во многих случаях для проверки правильности отнесения пиков используют аддитивные схемы [17, 18] и правила аддитивности. Это правило полусуммы, согласно которому хим. сдвиг гетеродиады равен полусумме хим. сдвигов гомодиад [19, 20], и правило равенства сумм хим. сдвигов гомотриад и гетеротриад [21–23].

В настоящей работе методом инкрементов, а также путем подбора составов полимерных смесей и деконволюцией их спектров удалось продемонстрировать тетрадное расщепление сигналов sp^3 -гибридизированного углерода в исчерпывающей серии дифенилокси-дифенилтиофталидных (со)полиариленфталидах (**1–8**):



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез полимеров

Гомополиариленфталиды **O-1** ($M_n = 22.3 \times 10^3$) и **S-7** ($M_n = 33.7 \times 10^3$) получали по реакции электрофильного замещения Фриделя–Крафтса самоконденсацией псевдохлорангидридов *o*-(4-феноксibenзоил)бензойной и *o*-(4-тиофенилбензоил)бензойной кислот соответственно. Совместной поликонденсацией 4,4'-бис-(3-хлор-3-фталидил)дифенилоксида с дифенилсульфидом выделяли регулярно-чередующийся сополиариленфталид **OS-4** ($M_n = 35.6 \times 10^3$) [24–26]. Сополиариленфталиды триадного и тетрадного строения [27] представляли гетерополиконденсацией псевдохлорангидридов *o*-кетокарбоновых кислот с ди- и триарилфталидами, синтез которых описан в работе [28]:

OOS-3 ($M_w = 49.7 \times 10^3$) получали поликонденсацией 4,4'-бис-(3-хлор-3-фталидил)дифенилсульфида с 3,3-бис-(дифенилоксид)фталидом; **SSO-5** ($M_w = 46.18 \times 10^3$) – взаимодействием 4,4'-бис-(3-хлор-3-фталидил)дифенилоксида с 3,3-бис-(дифенилсульфид)фталидом; **OOOS-2** ($M_w = 34.9 \times 10^3$) и **SSSO-6** ($M_w = 31.7 \times 10^3$) – взаимосвязью 4,4'-бис-(3-хлор-3-фталидил)дифенилоксида с 4,4'-бис-(3-дифенилоксид-3-фталидил)ди-фенилсульфидом и с 4,4'-бис-(3-дифенилсульфид-3-фталидил)дифенилсульфидом соответственно. Соплимер **OOSS-8** ($\eta_{пр} = 0.76$ дл/г; $CHCl_3$, $c = 0.5$ г/дл, $T = 25^\circ C$) синтезировали поликонденсацией 3,3-бис-(дифенилсульфид)фталида с 4,4'-бис-(2-карбоксибензо-ил)[ди(4-феноксифенил)фталидом].

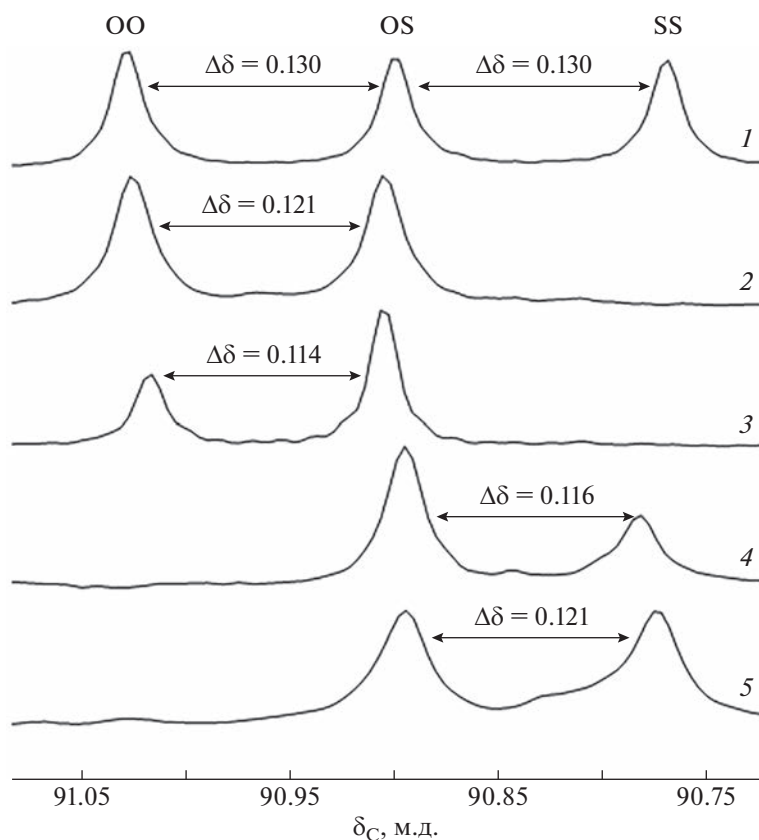


Рис. 1. Спектральная область и диадные инкременты для фталидного атома углерода C^1 сополиариленфталидов смеси O-1 + OS-4 + S-7 (1), OOOS-2 (2), OOS-3 (3), SSO-5 (4) и SSSO-6 (5).

Спектроскопия ЯМР ^{13}C

Все ЯМР-эксперименты выполняли на спектрометре “Bruker AVANCE III” (500 МГц для протонов и 125.76 МГц для углерода) в $CDCl_3$ при 298 К с использованием программного обеспечения “Bruker TopSpin 3.0” с зондом 5 мм, оснащенным катушкой с z-градиентом. Для увеличения разрешения ширину спектрального окна оптимизировали по отношению к исследуемым полиариленфталидам. Для повышения разрешения спектры ЯМР 1H снимали при ширине спектрального окна SW 1600 Гц (3.1 м.д.) на 32 К точек с длительностью импульса 11.5 мкс. Спектры ЯМР ^{13}C измеряли при ширине окна 13.5 кГц (107 м.д.) на 64 К с длительностью импульса 9.7 мкс (30°). Время регистрации составляло 3 с в спектре ЯМР 1H и 5 с в спектре ЯМР ^{13}C . Хим. сдвиги регистрировали относительно внутреннего стандарта TMC ($\delta = 0.0$ м.д.) для спектра ЯМР 1H и центрального пика $CDCl_3$ ($\delta = 77.0$ м.д.) для спектра ЯМР ^{13}C . Все двумерные спектры измеряли с помощью стандартной программы “Bruker TopSpin 3.0” cosygpqf для ge-2D $[^1H-^1H]$ COSY, noesygpqh для ge-2D $[^1H-^1H]$ NOESY, hsqcetgpf для ge-2D $[^1H-^{13}C]$ HSQC и hmbcgpndqf для ge-

2D $[^1H-^{13}C]$ HMBC. Спектр $[^1H-^1H]$ NOESY записывали с шириной спектрального окна 1600 Гц на 4096×128 точек данных. Спектры ge-2D $[^1H-^{13}C]$ HSQC, а также ge-2D $[^1H-^{13}C]$ HMBC накапливали на 2048×256 точек данных при ширине спектрального окна 1600 Гц для F2 (1H) и 13500 Гц для F1 (^{13}C).

Деконволюцию спектральных кривых осуществляли с помощью программного пакета “OriginPro2016” с использованием для интегрирования перекрывающихся сигналов функций Лоренца и Войта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в работе [20] было установлено, что во фталидных областях спектров (со)полиариленфталидов 1–7 регистрируется не более трех сигналов: $\delta(OO)$, $\delta(OS)$ и $\delta(SS)$ (рис. 1). На основании этого сделано заключение, что при рабочей частоте спектрометра 126 МГц (для ЯМР ^{13}C) можно зафиксировать исключительно диадное расщепление структурно однотипных атомов фталидного цикла. Вместе с тем, обращает на себя внимание незначительное (не превышающие

0.01 м.д.), но закономерное снижение $\Delta\delta = \delta(\text{OO}) - \delta(\text{OS})$ и $\Delta\delta = \delta(\text{OS}) - \delta(\text{SS})$, которое наблюдается при последовательном уменьшении на одно звено, в первом случае длины дифенилоксифталидных, а во втором — дифенилтиофталидных последовательностей. Величина смещения каждого из диадных сигналов в среднем кратна ≈ 0.005 м.д. Обнаруженные закономерности находят свое объяснение, если микрогетерогенность исследованных (со)полиарилефталидов рассматривать на тетрадном уровне, т.е. учитывать экранирующее влияние дальних соседей.

В зависимости от природы соседних гетероароматических фрагментов ближнего (обозначены надстрочными символами) и дальнего окру-

жения (обозначены подстрочными символами) в исследованном ряду (со)полиарилефталидов возможно существование четырех дифенилоксидных $\text{o}_\text{o}^\text{o}$, $\text{o}_\text{s}^\text{o}$, $\text{o}_\text{o}^\text{s}$, $\text{o}_\text{s}^\text{s}$ и четырех дифенилсульфидных $\text{s}_\text{o}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}^\text{o}$, $\text{s}_\text{o}^\text{s}$, $\text{s}_\text{s}^\text{s}$ триадных монад (монады обозначены строчным символом). Триадные монады, сочетаясь попарно, могут образовывать десять центральных диад — $\text{o}_\text{o}\text{Y}\text{o}_\text{o}^\text{o}$, $\text{o}_\text{o}\text{Y}\text{o}_\text{s}^\text{o}$, $\text{o}_\text{o}\text{Y}\text{o}_\text{o}^\text{s}$, $\text{s}_\text{o}\text{Y}\text{o}_\text{o}^\text{o}$, $\text{s}_\text{o}\text{Y}\text{o}_\text{s}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{o}_\text{o}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{o}_\text{s}^\text{o}$, $\text{s}_\text{o}\text{Y}\text{s}_\text{o}^\text{o}$, $\text{s}_\text{o}\text{Y}\text{s}_\text{s}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{s}_\text{s}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{s}_\text{o}^\text{o}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{s}_\text{s}^\text{s}$, $\text{s}_\text{s}\text{Y}\text{s}_\text{s}^\text{s}$ (где Y — фталидный цикл) в составе десяти фталидцентрированных тетрад — OOOO, OOOS, SOOS, OOSO, OOSS, SOSS, SSSS, SSSO, SSOS, SSSS (табл. 1):

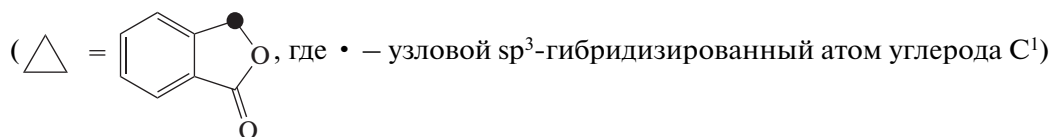
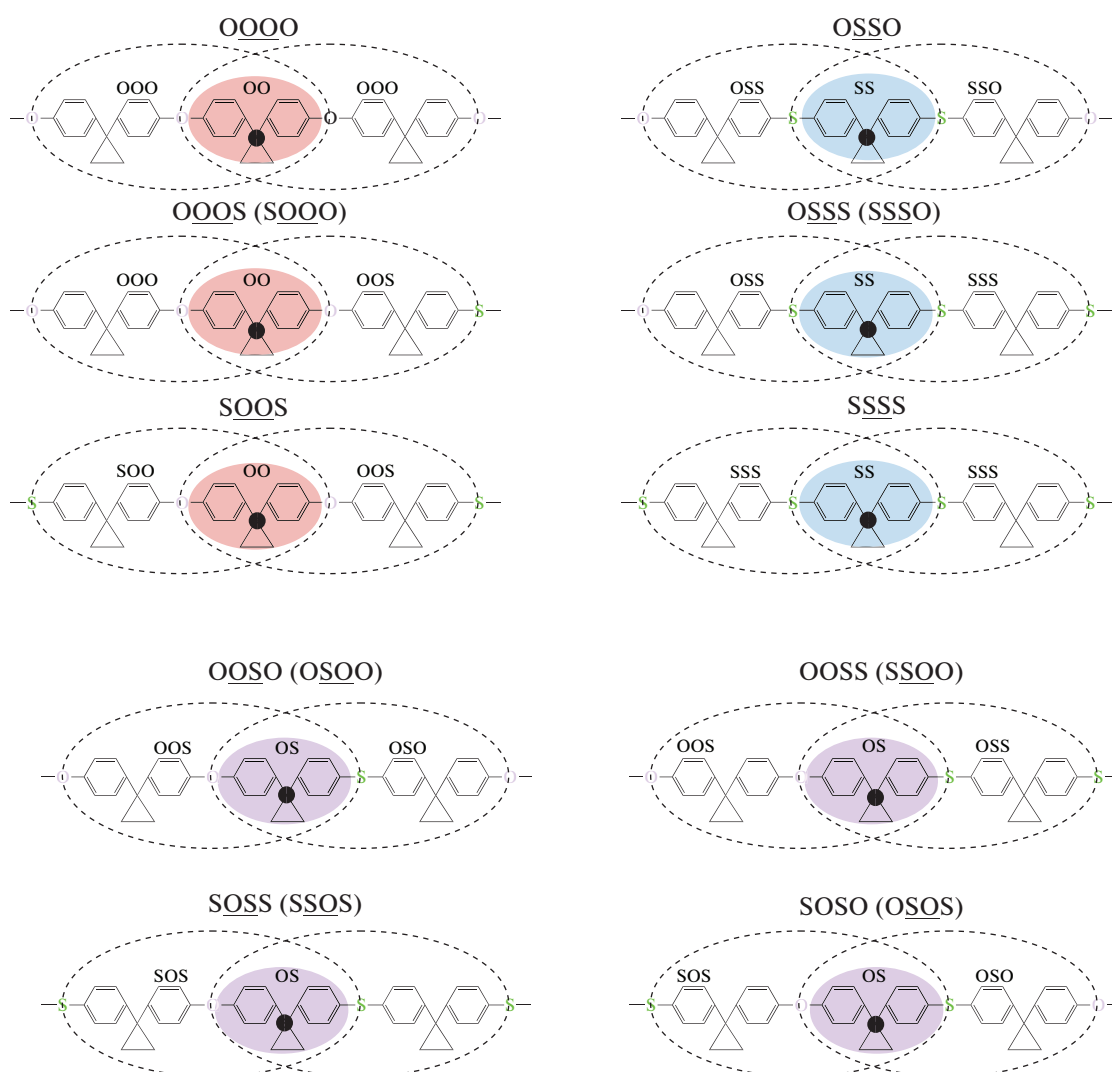


Таблица 1. Тетрадный состав (со)полиариленфталидов 1–8 и их смесей

Полимер (смесь)	Гомотетрады			Гетеротетрады			Гомотетрады		
O-1	OOOO	—	—	—	—	—	—	—	—
OOOS-2	—	OOOS	—	OOSO	—	—	—	—	—
OOS-3	—	—	SOOS	OOSO	—	—	—	—	—
OS-4	—	—	—	—	SOSO	—	—	—	—
SSO-5	—	—	—	—	—	SOSS	OSSO	—	—
SSSO-6	—	—	—	—	—	SOSS	—	OSSS	—
S-7	—	—	—	—	—	—	—	—	SSSS
OOSS-8	—	—	SOOS	—	OOSS	—	OSSO	—	—
1 + 4 + 7	OOOO	—	—	—	SOSO	—	—	—	SSSS
3 + 1	OOOO	—	SOOS	OOSO	—	—	—	—	—
5 + 7	—	—	—	—	—	SOSS	OSSO	—	SSSS
3 + 5	—	—	SOOS	OOSO	—	SOSS	OSSO	—	—
2 + 6	—	OOOS	—	OOSO	—	SOSS	—	OSSS	—

Из-за полного перекрытия пиков тетрадное расщепление не обнаруживается ни в спектрах статистических сополимеров, ни в спектрах полных смесей исследованных (со)полиариленфталидов. Однако оно отчетливо проявляется в неравенстве диадных инкрементов фталидных атомов, особенно sp^3 -гибридизированного углерода C^1 индивидуальных (со)полиариленфталидов (см. рис. 1).

Оперируя только значениями усредненных диадных инкрементов, можно рассчитать вклады дальних соседей в экранирование этого атома в центральных диадах всех фталидцентрированных тетрад, т.е. определить тетрадные инкременты Δ_o и Δ_s .

Для сополиариленфталидов с преобладанием дифениленоксидных фрагментов (OOOS-2, OOS-3) можно записать

$$\delta(^o_o o_Y o_s^o) - \delta(^s_o o_Y s_o^o) \approx 0.120 \quad (1a)$$

$$\delta(^o_s o_Y o_s^o) - \delta(^s_o o_Y s_o^o) \approx 0.115 \quad (1b)$$

Вычитая (1b) из (1a):

$$\delta(^o_o o_Y o_s^o) - \delta(^s_o o_Y s_o^o) - [\delta(^o_s o_Y o_s^o) - \delta(^s_o o_Y s_o^o)] \approx \approx 0.120 - 0.115,$$

получим

$$\delta(^o_o o_Y o_s^o) - \delta(^s_o o_Y o_s^o) \approx 0.005$$

Откуда

$$\delta(^o_o o_Y o_s^o) + \Delta_s = \delta(^s_o o_Y o_s^o), \quad \text{где} \quad \Delta_s \approx -0.005$$

Аналогичным образом в “дифениленсульфидном” ряду (со)полиариленфталидов (SSO-5, SSSO-6) можно найти значение инкремента Δ_o :

$$\delta(^s_s o_Y s_s^o) - \delta(^s_o s_Y s_s^o) \approx 0.120 \quad (2a)$$

$$\delta(^s_s o_Y s_s^o) - \delta(^s_o s_Y s_o^o) \approx 0.115 \quad (2b)$$

Вычитая (2b) из (2a):

$$\delta(^s_s o_Y s_s^o) - \delta(^s_o s_Y s_s^o) - [\delta(^s_s o_Y s_s^o) - \delta(^s_o s_Y s_s^o)] \approx \approx 0.120 - 0.115,$$

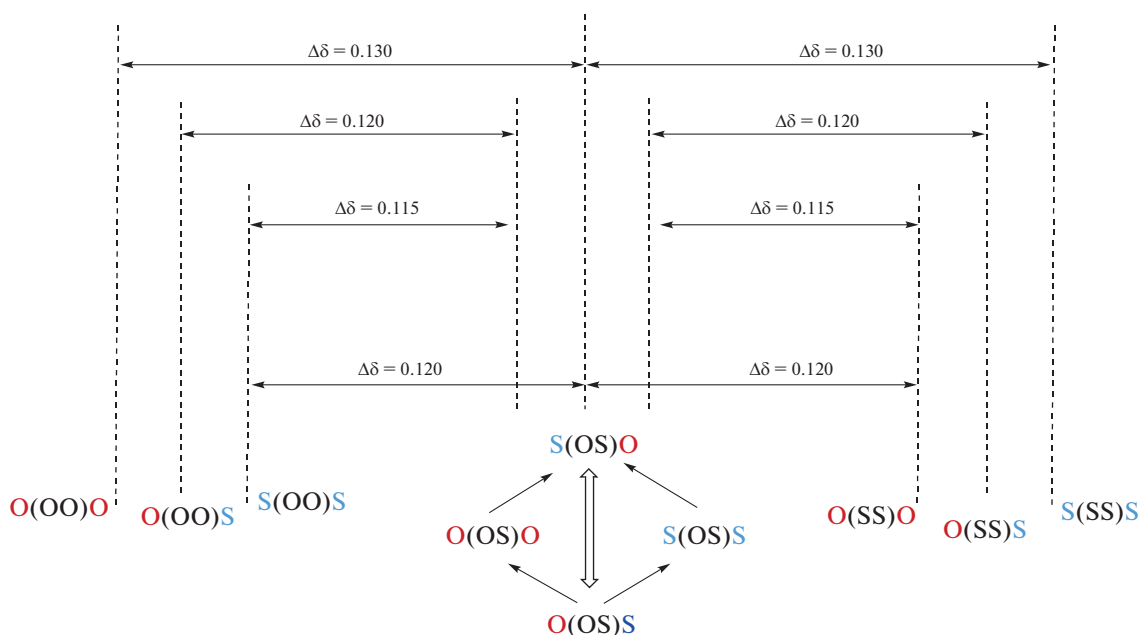
получим

$$\delta(^s_s s_Y s_s^o) - \delta(^s_o s_Y s_s^o) \approx 0.005$$

Откуда

$$\delta(^s_s s_Y s_s^o) + \Delta_o \approx \delta(^s_o s_Y s_s^o), \quad \text{где} \quad \Delta_o = +0.005$$

Приведенные выше, а также и другие структурные переходы между тетрадами, которые можно записать с помощью диадных и тетрадных инкрементов, представлены в виде обобщенной схемы:



Данная схема позволяет выдвинуть ряд предположений относительно спектральных характеристик синтезированного позже (со)полиарилленфталида OOSS-8: хим. сдвиг несимметричной гетеротетрады OOSS данного сополимера должен совпадать с хим. сдвигом гетеротетрады OSQS в сополимере OS-4; также для этого сополимера должны соблюдаться аддитивные соотношения, такие как $\Delta\delta = \delta(\text{SOOS}) - \delta(\text{OOSS}) = \delta(\text{OOSS}) - \delta(\text{OSSO}) \approx 0.120$ м.д.

Для доказательства приведенных предположений рассмотрим структурные пошаговые переходы и обусловленные этими переходами изменения хим. сдвигов, которые имеют место при замене в гетеротетрадах — дальнего дифенилоксидного соседа на дифенилсульфидный, и наоборот — дальнего дифенилсульфидного на дифенилоксидный.

Согласно схеме, к тетраде OOSS от гетеротетрады OSQS можно перейти как через тетраду OSQO, имеющую центральную гетеродииду OS с дальним дифениленоксидным окружением, так и через тетраду SQSS, центральная диада которой имеет дальнее дифениленсульфидное окружение. В первом случае, надо сначала в О-центрированной триаде заменить дальний S-фрагмент на О-фрагмент (смещение сигнала в высокочастотную область спектра):

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) + \Delta_o = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) \quad (3a)$$

Затем в S-центрированной триаде заменить О-фрагмент на S-фрагмент (смещение сигнала в низкочастотную область):

$$\delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) + \Delta_s = \delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_s^o) \quad (3б)$$

Вычитая почленно (3б) из (3а), получим

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) + \Delta_o - [\delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) + \Delta_s] = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) - \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_s^o),$$

и учитывая, что $|\Delta_o| \approx |-\Delta_s|$, будем иметь

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_s^o)$$

Аналогичный конечный результат будет получен, если выполнить переход к OOSS по второму варианту — через тетраду SQSS с дифениленсульфидным дальним окружением центральной гетеродииды. Для этого необходимо сначала О-фрагмент заменить на S-фрагмент в О-центрированной триаде:

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) - \Delta_s = \delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_s^o), \quad (4a)$$

а затем S-фрагмент на О-фрагмент в S-центрированной триаде:

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_s^o) + \Delta_o = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_s^o) \quad (4б)$$

Вычитая почленно (4б) из (4а), получим

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) - \Delta_s = \delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_s^o) + \Delta_o = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_s^o)$$

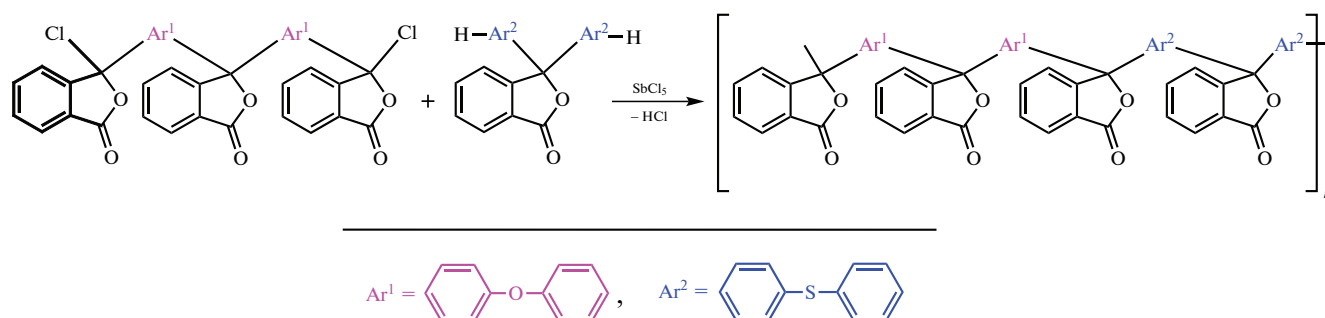
Откуда

$$\delta({}_s^s\text{O}_Y\text{S}_o^o) = \delta({}_o^s\text{O}_Y\text{S}_s^o)$$

Из данных переходов следует, что пик центральной гетеродииды сначала смещается в высокочастотную (низкочастотную) область спектра, после чего возвращается в исходное положение. Таким образом, перемена местами дальних фрагментов “О” и “S” без изменения брутто-состава тетрад (при равенстве тетрадных инкрементов Δ_o и Δ_s) никак не отражается на хим. сдвиге диады OS.

Сделанные выше предположения были полностью подтверждены встречным синтезом (со)полиариленфталида OOSS-8. В синтезе этого сополимера был впервые использован олигомерный

дихлорангидрид нового фталидцентрированного типа, который, в свою очередь, получен на основе новой (фталидсодержащей) дикетокربонной кислоты:



Помимо синтеза нового сополимера для проверки правильности отнесения тетрадных сигналов была приготовлена серия растворов смесей (со)полиариленфталидов 1–8. Так, составлено шесть полимерных смесей с примерно одинаковым мольным соотношением (1 : 1) расщепляемых тетрад, что позволило зарегистрировать тетрадное расщепление сигналов различающихся на

≈ 0.01 м.д. в следующих парах: OOOO и SOOS, OOOS и SOSS, OSSO и SSSS (рис. 2). На рис. 2 также видно, что несимметричные (по дальнему окружению) тетрады OOQS, OSQS=OOSS и OSSS, отличающиеся от соответствующих близлежащих симметричных тетрад примерно на ± 0.005 м.д., как и следовало ожидать, располагаются между ними. Деконволюция спектров всех смесей вы-

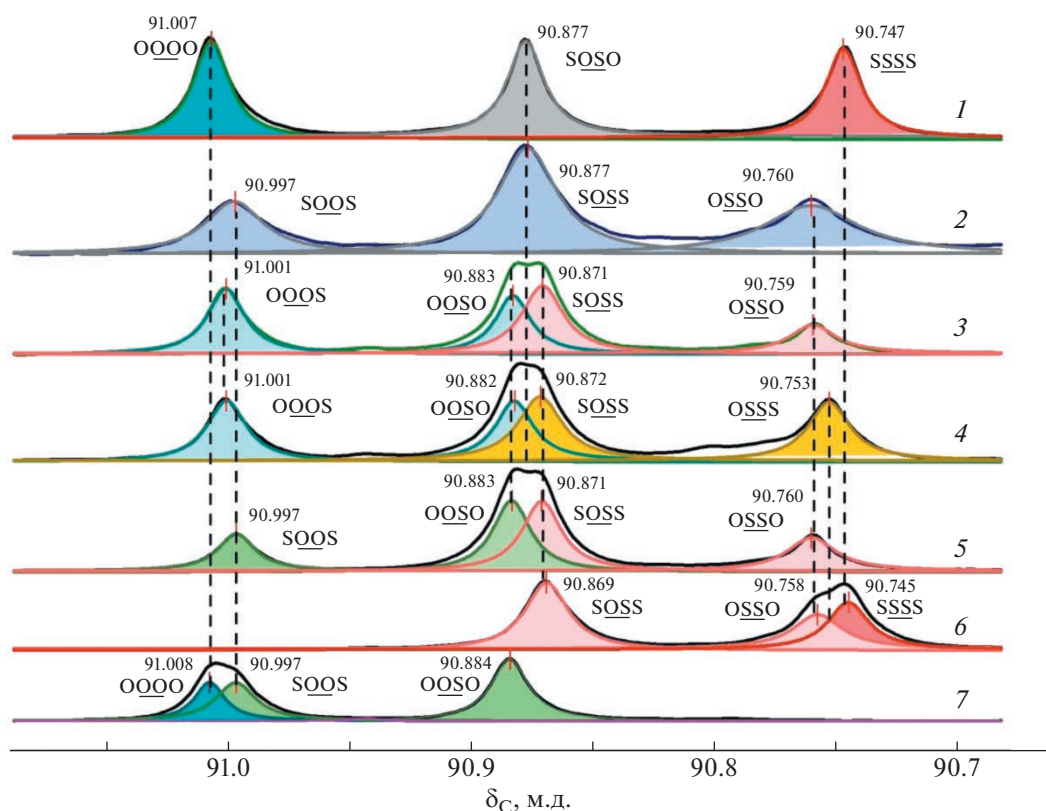


Рис 2. Спектры ЯМР¹³ С индивидуального (со)полиариленфталида OOSS-8 (2) и его смесей O-1 + OS-4 + S-7 (1), OOOO-2 + OSS-5 (3), OOOO-2 + OSSS-6 (4), OOS-3 + OSS-5 (5), OSS-5 + SSSS-7 (6), O-1 + OOS-3 (7).

Таблица 2. Исходное и рассчитанное по деконволюированным спектрам (в скобках) мольное содержание сополиарилефталидов 1–8 в искусственных смесях

Смесь	Сополиарилефталиды, мол.%							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1 + 7 + 8	0.13 (0.13)	—	—	—	—	—	0.13 (0.14)	0.74 (0.73)
1 + 3	0.29 (0.26)	—	0.71 (0.74)	—	—	—	—	—
5 + 7	—	—	—	—	0.29 (0.26)	—	0.71 (0.74)	—
3 + 5	—	—	0.50 (0.49)	—	0.50 (0.51)	—	—	—
2 + 6	—	0.48 (0.46)	—	—	—	0.52 (0.54)	—	—

явила абсолютную аддитивность хим. сдвигов тетрад:

$$\delta(\text{OOOO}) + \delta(\text{SSSS}) = 91.007 + 90.747 = 181.754$$

$$\delta(\text{OOOS}) + \delta(\text{SSSO}) = 91.001 + 90.753 = 181.754$$

$$\delta(\text{SOOS}) + \delta(\text{OSSO}) = 90.997 + 90.759 = 181.756$$

$$\delta(\text{OOSO}) + \delta(\text{SOSS}) = 90.883 + 90.871 = 181.754$$

$$\delta(\text{SOSO}) = \delta(\text{OOSS}) = 290.877 + 90.877 = 181.754,$$

а также применимость к ним правила равенства несимметричных и симметричных полиад:

$$\delta(\text{OOOO}) + \delta(\text{SSSS}) = \delta(\text{OOOS}) + \delta(\text{SSSO})$$

$$\delta(\text{OOOO}) + \delta(\text{SSSS}) = \delta(\text{SOOS}) + \delta(\text{OSSO})$$

$$\delta(\text{OOOO}) + \delta(\text{SSSS}) = \delta(\text{OOSO}) + \delta(\text{SOSS})$$

$$\delta(\text{OOOS}) + \delta(\text{SSSO}) = \delta(\text{SOOS}) + \delta(\text{OSSO})$$

$$\delta(\text{OOOS}) + \delta(\text{SSSO}) = \delta(\text{OOSO}) + \delta(\text{SOSS})$$

$$\delta(\text{SOOS}) + \delta(\text{OSSO}) = \delta(\text{OOSO}) + \delta(\text{SOSS})$$

и его частного случая — правила полусуммы:

$$\delta(\text{SOOO}) = \delta(\text{OOSS}) = 1/2[\delta(\text{OOOO}) + \delta(\text{SSSS})] = 1/2[\delta(\text{OOOS}) + \delta(\text{SSSO})] = 1/2[\delta(\text{SOOS}) + \delta(\text{OSSO})]$$

Вместе с тем, деконволюция показала, что значения площади под спектральными кривыми смесей (со)полиарилефталидов аддитивно складываются из значений площади тетрадных лоренцианов, свидетельством чего является хорошее соответствие исходных составов смесей с составами, рассчитанными по деконволюированным спектрам (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хим. сдвиги фталидных углеродных атомов отражают не только диадное, но и тетрадное строение изученных (со)полиарилефталидов. Тетрадное разделение сигналов максимально для sp^3 -гибридизированных атомов углерода C^1 . Хим. сдвиг каждого из этих атомов в тетрадах может быть рассчитан по аддитивным схемам, необходимым условием применимости которых является структурная аддитивность, т.е. наличие одинакового набора ближних и дальних заместителей в левой и правой частях уравнений аддитивности. Важно, что полученные результаты могут быть использованы для анализа микрогетерогенности статистических и блочных дифенилоксид-дифенилсульфидсодержащих (со)полиарилефталидов, а также для установления тонких различий в порядке присоединения к растущей полимерной цепи симметричных и несимметричных фталидсодержащих мономеров этого ряда.

Регистрация спектров ЯМР проведена на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” и “Агидель” Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Работа выполнена в рамках Госзадания по темам №№ 122031400279-9, 122031400282-9 и 075-00697-22-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kinsinger J.B., Fischer T., Wilson C.W. // J. Polym. Sci., Polym. Phys. 1967. V. 5. P. 285.
2. Hellwege K.H., Johnsen U., Kolbe K. // Kolloid-Z. u. Z. Polym. 1966. V. 214. P. 45.
3. Giammanco G., Martinez de Ilarduya A., Alla A., Munoz-Guerra S. // Biomacromolecules. 2010. V. 11. P. 2512.

4. Kint D.P.R., Martinez de Ilarduya A., Munoz-Guerra S. // *Macromolecules*. 2002. V. 35. P. 314.
5. Martinez de Ilarduya A., Kint D.P.R., Munoz-Guerra S. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. P. 4596.
6. Matsuda H., Asakura T., Miki T. // *Macromolecules*. 2002. V. 35. P. 4664.
7. Matsuda H., Nagasaka B., Asakura T. // *Polym. J.* 2003. V. 35. № 9. P. 740.
8. Matsuda H., Asakura T., Nakagawa Y. // *Macromolecules*. 2003. V. 36. P. 6160.
9. Montaudo G., Montaudo M.S., Scamporrino E., Vitalini D. // *Macromolecules*. 1992. V. 25. P. 5099.
10. Zhang Y., Feng Z.-G., Zhang Ai.-Y. // *Polym. Int.* 2003. V. 52. P. 1351.
11. Урман Я.Г. // *Высокомолек. соед. А*. 1982. Т. 24. № 9. С. 1795.
12. Zhou X.-M., Jiang Z.-H. // *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* 2005. V. 43. P. 1624.
13. Matsuda H., Asakura T. // *Macromolecules*. 2004. V. 37. P. 2163.
14. Matlengiewicz M. // *Macromolecules*. 1984. V. 17. P. 473.
15. Ross J.F. // *J. Macromol. Sci. A*. 1987. V. 24. № 2. P. 211.
16. Pasich M., Henzel N., Matlengiewicz M. // *Int. J. Polym. Anal. Charact.* 2013. V. 18. P. 105.
17. Hansen P.E. // *Org. Magn. Reson.* 1979. V. 12. № 3. P. 109.
18. Jin J.-I., Chang J.-H., Hatada K., Ute K., Hotta M. // *Polymer*. 1992. V. 33. № 7. P. 1374.
19. Fatykhov A.A., Sedova E.A., Egorov A.E., Salazkin S.N., Kraikin V.A. // *Magn. Reson. Chem.* 2017. V. 55. P. 958.
20. Kraikin V.A., Fatykhov A.A., Gileva N.G., Kravchenko A.A., Salazkin S.N. // *Magn. Reson. Chem.* 2021. V. 59. P. 61.
21. Levy G.C., Nelson G.L. *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*. New York: Wiley, 1972.
22. Урман Я.Г., Алексеева С.Г., Слоним И.Я. // *Высокомолек. соед. А*. 1977. Т. 19. № 2. С. 299.
23. Алексеева С.Г., Павлова А.Я., Урман Я.Г., Доброхотова М.К., Слоним И.Я., Фрунзе Т.М. // *Высокомолек. соед. А*. 1981. Т. 23. № 7. С. 1505.
24. Салазкин С.Н., Рафиков С.Р., Толстиков Г.А., Золотухин М.Г. // *Докл. АН СССР*. 1982. Т. 262. № 2. С. 355.
25. Золотухин М.Г., Егоров А.Е., Седова Э.А., Сорокина Ю.Л., Ковардаков В.А., Салазкин С.Н., Сангалов Ю.А. // *Докл. АН СССР*. 1990. Т. 311. № 1. С. 127.
26. Kraikin V.A., Gileva N.G., Sedova E.A., Kuznetsov S.I., Fatykhov A.A., Musina Z.N., Salazkin S.N. // *Polymer Science A*. 2004. V. 46. № 10. P. 1027.
27. Гилева Н.Г., Фатыхов А.А., Янгиров Т.А., Юмагулова Р.Х., Крайкин В.А. // *Вестн. Башкирского ун-та*. 2020. Т. 25. № 1. С. 38.
28. Gileva N.G., Nosovskaya I.I., Fatykhov A.A., Salazkin S.N., Kraikin V.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. № 2. P. 174.