

УДК 547-995-12

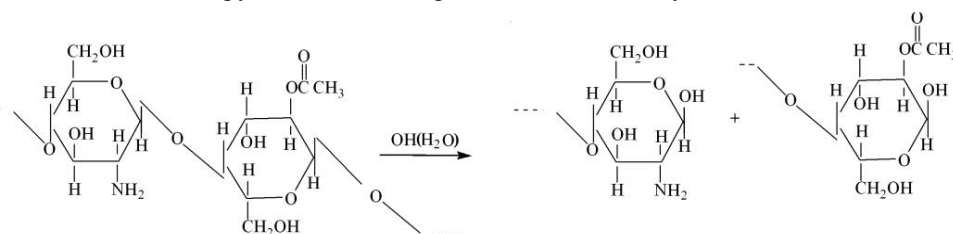
ПОЛИМЕРАНАЛОГИЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

Г.С. Петросян¹, Л.Н. Ерицян¹, М.Л. Ерицян²

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци

²Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна

Изучена реакция деструкции хитозана в водно-щелочной среде. Падение молекулярной массы хитозана является свидетельством его деструкции в указанной среде. Механизм деструкции хитозана представляется в следующем виде:



Исследована реакция взаимодействия формальдегида с хитозаном, в результате чего получены олигомерные продукты. Изучено влияние рН реакционной среды на молекулярные массы синтезированных олигомеров. Предложен вероятный механизм олигомеризации формальдегида с хитозаном в кислых средах. В уксусно-водном растворе проведена реакция взаимодействия хитозана с метилоакриламидом, в результате чего получены производные хитозана привитых метилакриламидных радикалов.

Ключевые слова: хитозан, олигомерные продукты, механизм замещения, метилоакриламид, радикал.

Введение. Среди природных полимерных материалов особое место занимает поли-2-амино-2-дезоксид-Д-глюкан-хитозан (ХТЗ), который получают деацетилированием поли-2-ацетамино-2-дезоксид-Д-глюкан-хитина. Хитозан благодаря ряду уникальных свойств (экологическая чистота, высокая биологическая активность, высокая реакционная способность и биосовместимость) имеет широкое прикладное назначение в различных отраслях промышленности: для очистки сточных вод, в пищевой промышленности, медицине, сельском хозяйстве (покрытие семян, удобрение, добавка к кормам и др.), в косметике, биотехнологии (иммобилизатор фермента, расщепление белка), в производстве бумаги [1, 2]. Хитозан и его некоторые функциональные производные являются биологически активными и в

экологическом отношении чистыми природными полимерами; на их основе созданы различные композиционные материалы для доставки нужных лекарственных препаратов в пораженные очаги, при этом увеличивая время их циркуляции в крови и в то же время защищая лекарства от ферментного воздействия [3].

Методы исследования. Из-за наличия внутримолекулярной ассоциации между NH_2 и OH группами макромолекула хитозана находится в глобулярном состоянии и в обычных условиях в химических превращениях проявляет инертность. Для придания хитозану химической активности необходимо его макромолекулу из глобулярного состояния превратить в спирально-линейное состояние с максимальным разрушением ассоциатов между указанными группами. Это возможно его растворением в водных растворах органических и минеральных кислот.

Перминов П.А. в работе [4] в кислой среде при рН, равной 4,1, получил из хитина хитозан, содержащий до 21% ацетамидной и 79% деацетилованных аминных групп. Из этих 79% только лишь 10% являются свободными $-\text{NH}_2$ группами, а остальные 69% - аммониевые функциональные группы. При доведении рН реакционной среды до 5,6 значительно повышается количество свободных $-\text{NH}_2$ групп хитозана, достигая 47%.

Часто для деацетилирования хитина при получении хитозана используют ледяную уксусную кислоту или концентрированную соляную кислоту. В частности, для приготовления 2% хитозана используют 0,33 *мол/л* и 0,3 *мол/л* водных растворов уксусной кислоты и NaCl соответственно.

В наших исследованиях использованы водорастворимые хитозаны с молекулярными массами 83,0 и 150,0 *кДа* соответственно.

Реакционноспособность хитозана в основном оценивается по свободным $-\text{NH}_2$ группам, поэтому необходимо определить их количество в хитозане при различных рН (табл. 1).с

Как видно из таблицы, с повышением кислотности симбатно понижается содержание свободных $-\text{NH}_2$ групп в хитозане.

В интервале рН 3,5...5,6 в уксусно-кислом растворе воды проведена реакция взаимодействия хитозана с формальдегидом. В указанных взаимодействиях, независимо от рН реакционной среды, мольное соотношение $[\text{CH}_2\text{O}]/[\text{NH}_2$ в ХТЗ] поддерживалось постоянным и равнялось 10,0 (отметим, что в данных исследованиях использован хитозан с молекулярной массой 83,0 *кДа*).

Таблица 1

Содержание свободных $-NH_2$ групп в хитозане при различных рН

рН реакционной среды	3,0	4,0	4,5	5,0	5,6
$-NH_2$ группы в хитозане, %	2,3	10,0	22,0	36,0	47,0

В табл. 2 приведена зависимость степени замещения водорода в группе NH_2 хитозана от кислотности реакционной среды.

Таблица 2

Зависимость степени замещения метилольных групп на водород в молекуле $-NH_2$ групп хитозана от рН реакционной среды

рН реакционной среды	3,0	4,0	4,5	5,0	5,6
$-NHCH_2OH$, %	55,0	48,0	42,0	36,0	35,0

Из табл. 1 и 2 вытекает, что при пониженных рН реакционной среды количество свободных $-NH_2$ групп в хитозане низкое (см. при рН=3), однако количество метилольных групп, замещенных на водород в указанной группе, относительно высокое. Это говорит в пользу того, что кислая среда значительно больше способствует первичному акту - нуклеофильным замещениям метилольного карбкатиона (CH_2OH) на водород в функциональной группе $-NH_2$ хитозана.

Вискозиметрическим методом определены средние молекулярные массы модифицированного формальдегидом хитозана при различных рН реакционной среды (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость молекулярной массы модифицированного формальдегидом хитозана от рН реакционной среды

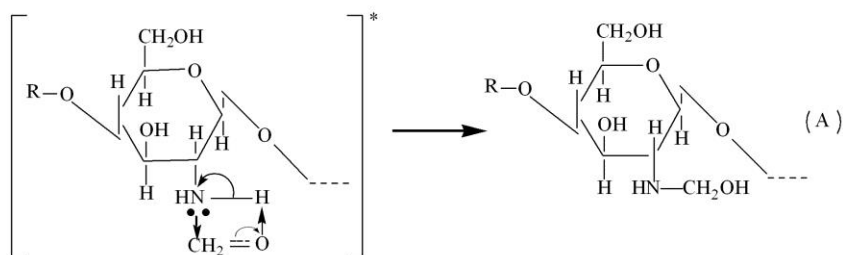
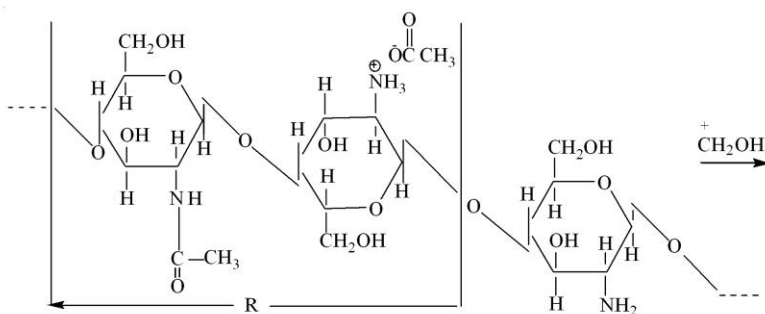
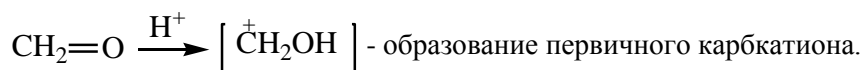
рН реакционной среды	3,0	4,0	4,5	5,0	5,6
$M \cdot 10^{-5}$	3,73	3,15	2,5	2,24	1,12

Как видно из табл. 3, молекулярные массы полученных конденсатов при пониженных рН выше, чем поликонденсатов, синтезированных при относительно высоких рН реакционной среды. На ИК спектрах четко обнаружены поглощения в области 1634 см^{-1} , относящиеся к функциональной группе $-N=CH_2$. Интенсивность поглощения указанной группы более сильно выражена в поликонденсатах, полученных при пониженных рН.

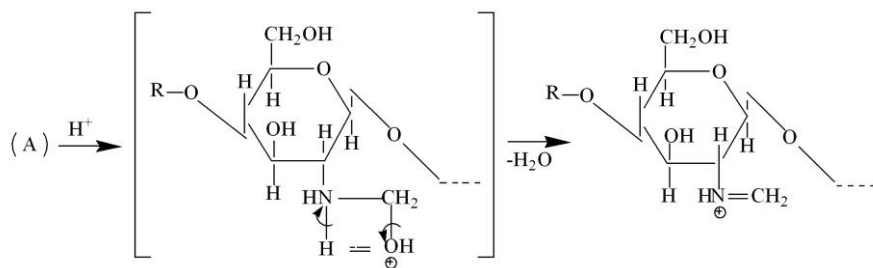
Известно, что в кислых средах из функциональной группы $-NHCH_2OH$ молекула воды легко диспропорционируется, и образуются азометиленовые группы ($-N=CH_2$) [5]. Обладая высокой реакционной способностью, $-N=CH_2$

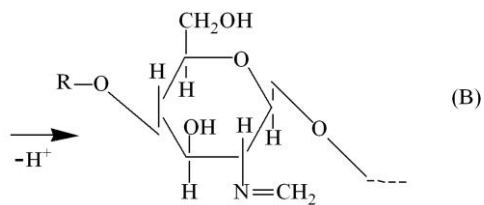
группа легко вступает в реакции миграционной конденсации с функционально активными соединениями.

Основываясь на вышеизложенном, реакцию между хитозаном и формальдегидом можно представить последовательно следующими промежуточными актами.

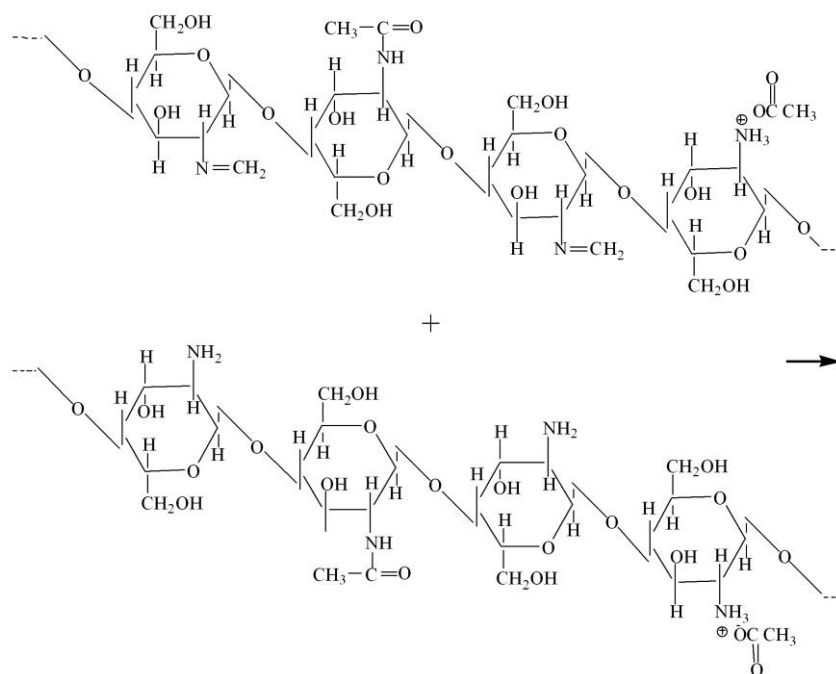


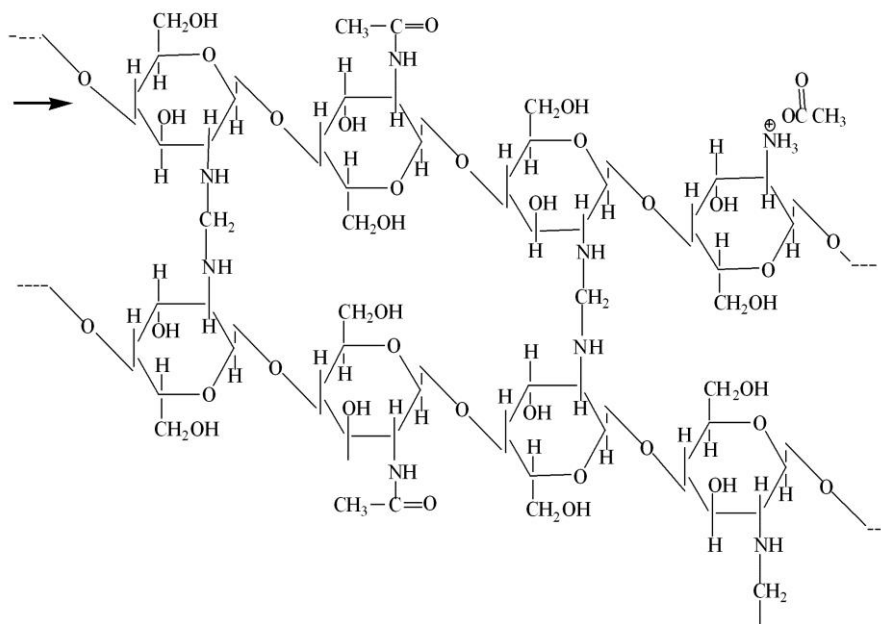
В кислой среде происходит частичная протонизация соединения (A):





Соединение (B), содержащее азометиленовые группы, вступает в реакции как с аминными группами исходного хитозана, так и со вторичными аминами в соединении (A). В результате указанных взаимодействий образуются полимеры как линейной, так и пространственной структур.





В дальнейшем в уксусно-кислом водном растворе при различных рН реакционной среды проведены взаимодействия монометилоакриламида с хитозаном со средней молекулярной массой, равной 150,0 кДа.

Исследованиями установлено, что степень нуклеофильного замещения N-метилакриламидного радикала на водород в группе NH_2 хитозана существенно зависит от рН реакционной среды (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость степени замещения N-метилакриламидного радикала на водород в группе NH_2 хитозана от рН реакционной среды

рН реакционной среды	3,0	4,0	4,5	5,0	5,6
Степень замещения N-метилакриламидного радикала, %	25,0	35,0	45,0	55,0	70,0
После замещения оставшиеся свободные NH_2 группы	75,0	65,0	55,0	45,0	30,0

Определены молекулярные массы приведенных в табл. 4 конденсатов, содержащих акриламидные функциональные группы. Учитывая, что эти конденсаты хорошо растворяются в водном растворе уксусной кислоты, она была использована для определения молекулярной массы конденсатов (табл. 5).

Таблица 5

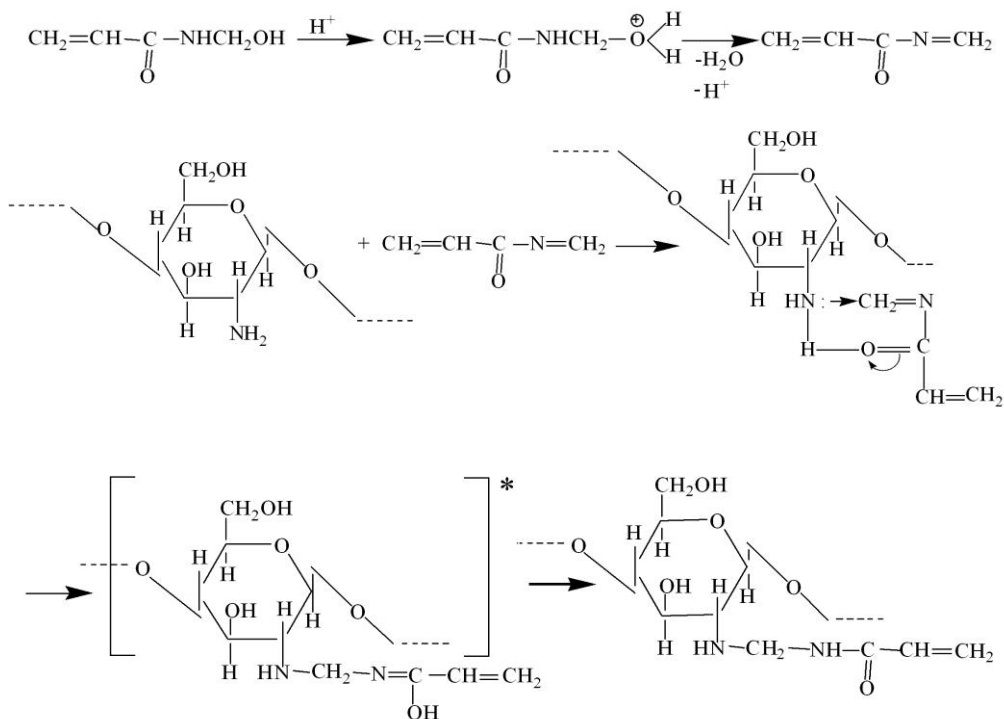
Зависимость молекулярной массы хитозана с акриламидными функциональными группами от pH реакционной среды

pH реакционной среды	3,0	4,0	4,5	5,0	5,6
Степень замещения в хитозане групп NH ₂ , %	25,0	35,0	45,0	55,0	70,0
Молекулярная масса · 10 ⁻⁵	1,57	1,6	1,63	1,66	1,7

Из табл. 5 следует, что взаимодействия N-метилолакриламида с хитозаном не приводят к образованию хитозановых олигомеров, а только лишь идет прививка N-метилолакриламида к хитозану.

На ИК спектрах продуктов указанных взаимодействий обнаружены полосы поглощения в областях 1634, 1655, 1695-1710, 1100-1150 см⁻¹ в соответствии с валентными колебаниями групп:

-N=CH₂, CH₂=CH-, -NH-C(O)-, -CH₂NHCH₂-. В кислых средах прививку N-метилолакриламида к хитозану можно представить по следующему механизму:



Экспериментальная часть. Использованы хитозаны с молекулярными массами 83,0 и 150,0 кДа производства ЗАО "Биопрогресс" (биокомбинат Московской обл. Щелковского р-на) со степенью деацетилирования 79%. В качестве растворителя для растворения синтезированных продуктов и измерения их молекулярной массы использована ледяная уксусная кислота с концентрацией 0,33 моль л⁻¹ в дистиллированной воде, содержащей 0,3 моль·л⁻¹ NaCl. Средневязкостные молекулярные массы модифицированных образцов хитозана определяли с использованием вискозиметра Убеллоде при температуре 21⁰С. Средневязкостные молекулярные массы рассчитывали по уравнению Марка-Куна-Хаувинка:

$$[\eta] = KM^{\alpha},$$

где $K=3,41 \cdot 10^{-5}$, $\alpha=1,03$ [6].

Степень замещения соответствующего нуклеофила на водород в функциональной группе NH₂ хитозана определяли элементным анализом согласно уравнению [7]

$$DD(\%) = [(8,695 - N)/A] \cdot 100,$$

где 8,695- процент азота в исходном хитозане; А - разница между процентом азота в исходном хитозане 8,695 и процентом азота в хитозане после полного замещения соответствующего нуклеофила взамен водорода в группе NH₂; N - процент азота в анализируемой пробе. Монометилолакриламид получен согласно [8].

Определение свободных NH₂ групп в хитозане. Определение свободных NH₂ групп в хитозане при различных рН проводилось титрованием уксусной кислоты водным раствором NaOH. По разности концентраций уксусной кислоты (исходной и титрованием определенной) находят концентрацию свободных -NH₂ групп в хитозане.

Взаимодействие хитозана с формальдегидом. В уксусно-кислом водном растворе готовили 1% раствор хитозана и перемешивали его 20...25 мин при температуре 45...55⁰С, затем его охлаждали до комнатной температуры. В зависимости от серии опытов рН реакционной среды регулировалась ледяной уксусной кислотой. Затем постепенно вводился 37% -ный водный раствор формальдегида с расчетом, чтобы мольное соотношение было [CH₂O]/[NH₂]=10,0. Температура реакционной среды доводилась до 75...80⁰С, при этой температуре смесь перемешивалась 2,5...3 часа. После этого реакционная масса неоднократно промывалась дистиллированной водой, затем этиливым спиртом и высушивалась под вакуумом до постоянной массы. Вышеуказанные условия поддерживались во всех опытах.

Взаимодействие хитозана с монометилолакриламидом. В 1%-ный уксусно-кислый водный раствор хитозана при различных рН (см. табл. 4)

вводили N-метилолакриламид. Во всех опытах мольное соотношение $[N\text{-мет.АМ}]/[-\text{NH}_2\text{хит.}] = 2,5$. Независимо от рН реакционной среды реакционные массы перемешивались сначала при температуре $75\text{...}85\text{ }^\circ\text{C}$, затем через 35 минут от начала реакций - при $105\text{...}115\text{ }^\circ\text{C}$ в течение $45\text{...}50$ мин. После чего реакционные массы промывались дистиллированной водой и этиловым спиртом и сушились под вакуумом ($1,5\text{...}2,5$ мм рт. ст.) при $70\text{...}75\text{ }^\circ\text{C}$ до постоянной массы.

Выводы

1. При различных рН реакционной среды проведена модификация хитозана с молекулярной массой $83,0$ кДа с формальдегидом и получены олигомерные продукты, молекулярные массы которых зависят от рН реакционной среды.
2. Предложен вероятный механизм нуклеофильного замещения карбкатиона на водород в свободной NH_2 группе хитозана в кислых средах, а также образования $-\text{N}=\text{CH}_2$ (азометена) и их дальнейшей конденсации со свободными NH_2 группами, приводящими к образованию олигомеров с различными молекулярными массами.
3. Впервые исследовано нуклеофильное замещение метилакриламидного радикала на водород в NH_2 группе хитозана и предложен вероятный механизм замещения. Показано, что в указанной реакции не образуются олигомеры, а лишь идет реакция прививочной конденсации между хитозаном и акриламидным производным.

Литература

1. **Татаринов П.В.** Модификация хитозана и поливинилового спирта с имплицированием коагуляционных и протекторных свойств: Дис. ... к.х.н. -Нижний Новгород, 2010.- 150 с.
2. Индуцированная деградация хитозана, сопряженная с блок-сополимеризацией с акриламидом / **П.В. Татаринов, А.Е. Мочалова, И.В. Белашева и др.** // Журнал прикладной химии.- 2010.- №7.- С. 1188-1192.
3. **Зубарева А.А.** Разработка систем доставки биологически активных веществ на основе наночастиц хитозана и его производных: Дис. ... к.х.н. – М., 2013. - 138 с.
4. **Перминов П.А.** Закономерности взаимодействия хитозана с глютаровым альдегидом и их исследование при получении форминсодержащих полимерных материалов: Дис. ... к.х.н. – М., 2007.- 180 с.
5. **Николаев А.Ф.** Синтетические полимеры и пластические массы на их основе. - М.: Химия, 1964. - С. 377-381.
6. **Погодин Н.В., Павлов Г.М., Бущин С.В. и др.** //Высокомолекулярные соединения А. - 1986.- Т. 2, № 2. - С. 232-239.

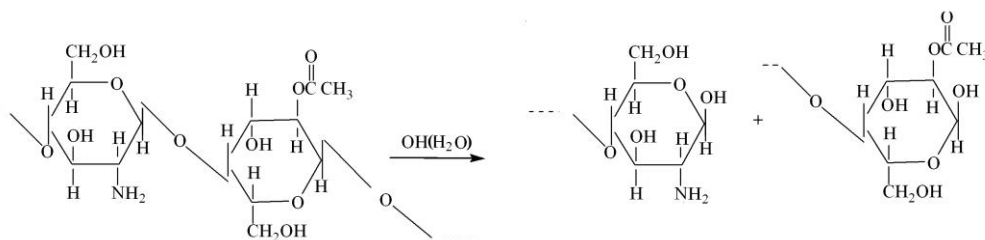
7. Инструментальные методы определения степени деацетилирования хитина / **Ю.А. Кучина, Н.В. Долгопятова, В.Ю. Новиков и др.** // Вестник МГТУ.- 2011. - Том 15, №1.- С. 107-113.
8. Хелатные комплексы на основе монометилолакриламида / **М.Л. Ерицяи, Р.Р. Карапетян, К.А. Мартиросян и др.** // Ученые записки ЕГУ.- 2013. - №3.- С. 16-20.

*Поступила в редакцию 17.12.2015.
Принята к опубликованию 20.09.2016.*

ԽԻՏՈՁԱՆԻ ՀԻՄՔՈՎ ՊՈԼԻՄԵՐԱՆԱԼՈՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

Գ.Ս. Պետրոսյան, Լ.Ն. Երիցյան, Մ.Լ. Երիցյան

Ուսումնասիրվել է խիտոզանի դեստրուկցիան ավելալու ջրային լուծույթում, որտեղ մոլեկուլային զանգվածի անկումը պայմանավորված է այդ միջավայրում նրա դեստրուկցիայով:



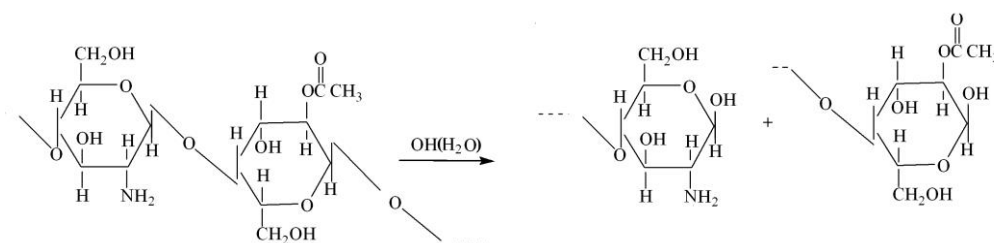
Կատարվել է խիտոզանի և ֆորմալդեհիդի փոխազդեցության ուսումնասիրություն, որի արդյունքում ստացվել են օլիգոմերային միացություններ: Ուսումնասիրվել է pH-ի ազդեցությունը ստացված օլիգոմերների մոլեկուլային զանգվածի վրա: Առաջարկված է թթվային միջավայրում խիտոզանի և ֆորմալդեհիդի փոխազդեցության հավանական մեխանիզմը: Քաղաքաբանական ջրային լուծույթում հետազոտվել է խիտոզանի և մեթիլլակրիլամիդի փոխազդեցությունը, որի արդյունքում առաջացել են մեթիլլակրիլամիդային ռադիկալներով պայմանավորված ածանցյալներ:

Առանցքային բառեր. խիտոզան, օլիգոմերային արգասիքներ, փոխարինման մեխանիզմ, մեթիլլակրիլամիդ, ռադիկալ:

POLYMER ANALOGUE CONVERSIONS BASED ON CHITOSAN

G.S. Petrosyan, L.N. Yeritsyan, M.L. Yeritsyan

The destruction reaction of chitosan in alkaline solution is studied. The decrease of the mol mass of chitosan is the proof of its destruction of the latter in the mentioned environment. The destruction mechanism of chitosan is as follows:



The interaction of formaldehyde with chitosan which led to the appearance of oligomeric substances is investigated. The effect of pH on the mol mass of the synthesized oligomeres is studied. A probable interaction mechanism between chitosan and formaldehyde in an acidic environment is proposed. In the aqueous solution of acetic acid, the interaction reaction of chitosan and methylolacrylamide is carried out as a result of which chitosan derivatives of methylacrylamidic radicals are obtained.

Keywords: chitosan, oligomeric products, mechanism of substitution, methylolacrylamide, radical.