



УДК 541.183

© 2007

Н. Ю. Соломко, О. Г. Будішевська, Л. В. Долинська, О. О. Кудіна,
С. А. Воронов

Макроініціатори на основі хітозану

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Ю. Ю. Керчею)

pH-sensitive hydrogels as copolymers of Chitosan-co-Poly-(N)-vinylpyrrolidone (Chit-PVP) are obtained. Chi-PVP are synthesized by the radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone and peroxide-containing salt of Chit and tert-butylperoxymethylbutendicarboxylate (PM). PM was obtained by means of the acetylation of tert-butylperoxymethanol by maleic anhydride.

В останні роки велику увагу привертають дослідження по створенню і застосуванню похідних полісахаридів, зокрема хітозану. Цінними якостями таких полімерів є їх біодеградабельність, нетоксичність, гемосумісність, здатність до полімераналогічних перетворень, поширеність у природі і невичерпність джерел добування. Хітозан (Хіт) — полі- β -1,4-(2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіраноза) — продукт деацетилювання полісахариду хітину, другого за поширеністю у природі після целюлози. Похідні Хіт виявляють антимікробні, антипроменеві, біосумісні, біодеградабельні, консервуючі властивості та використовуються як антикоагулянти, ентеросорбенти, для капсулювання і доставки медичних препаратів, створення імплантатів, полімерних біокомпозитів тощо [1]. Особливо важливою проблемою в хімії медико-біологічних полімерів є створення полімерних гідрогелів, зокрема так званих розумних гідрогелів, які змінюють свій об'єм під впливом зміни зовнішніх умов — рН середовища, температури, опромінення тощо. При цьому з об'єму гідрогелів у відповідь на зміну параметрів зовнішнього середовища виділяються попередньо абсорбовані в них фізіологічно-активні речовини. Такі гідрогелі можуть використовуватись як імплантати та носії лікарських препаратів [2, 3].

Відомі пероксидовмісні похідні целюлози [4], декстрану [5], крохмалю [6], які одержано прищепленням пероксидовмісних олігомерів, або полімераналогічними перетвореннями полісахаридів. Пероксидовмісні полісахариди використані як наповнювачі для створення композиційних матеріалів з поліпшеними фізико-механічними властивостями [4], для надання їм біодеградабельності [5], гемосумісності [7].

Метою даної роботи є створення пероксидовмісних похідних Хіт з регульованою кількістю пероксидних фрагментів, здатних ініціювати радикальні процеси полімеризації та

зшивання макромолекул у водному середовищі з утворенням полімерних сіток гідрогелів на основі Хіт та полівінілпіролідону (ПВП).

Для досліджень використовували такі речовини та методики. Хітозан (Aldrich) — ступінь деацетилювання 73%. Молекулярна маса Хіт, розрахована за залежністю Марка-Хаувінка $[\eta] = K \cdot M^\alpha$ [8], де $[\eta]$ було визначено у 0,5% водному розчині оцтової кислоти за допомогою віскозиметра Уббелюде, становить 32 300 Да. Вінілпіролідон (ВП) (Aldrich) очищали вакуумною перегонкою. Кислий *трет*-бутилпероксиметилловий естер бутендикарбонової кислоти (ПМ) одержували ацилюванням *трет*-бутилпероксиметанолу малеїновим ангідридом в присутності основного каталізатора. *Трет*-бутилпероксиметанол (ТБПМ) синтезували за методикою [9]. Пероксидовмісний хітозан Хіт-ПМ одержували розчиненням Хіт і ПМ у дистильованій воді. Концентрація Хіт у водних розчинах — 1%. ІЧ-спектри тонких плівок зразків Хіт, Хіт-ПМ, кополімерів Хіт-кополівінілпіролідон, крапельних шарів ПМ у вазеліновій олії та продуктів розпаду ПМ одержували в межах 500–4000 см^{-1} за допомогою спектрофотометра “Specord-M80”.

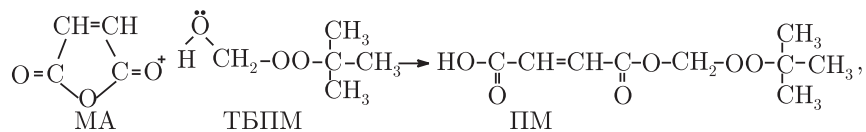
Термічний розклад зразка ПМ здійснювали у розчині толуолу у запаяних ампулах при 433 К в атмосфері аргону. Після цього визначали вміст пропанону, 2-метил-2-пропанолу і метанолу у продуктах розкладу ПМ за допомогою хроматографа “Селміхром”. Кількість діоксиду вуглецю визначали шляхом його поглинання сорбентом аскаритом. Вміст пероксидного фрагмента в зразках ПМ та Хіт-ПМ розраховували за кількістю пропанону і 2-метил-2-пропанолу у продуктах розкладу. Гідрогелі одержували прищепленою полімеризацією ВП і Хіт-ПМ у водних розчинах при 333 К. Після закінчення полімеризації розчин перенесли у чашку Петрі і одержували плівки кополімеру Хіт-ко-вінілпіролідон (Хіт-ПВП) висушуванням при 313 К до постійної ваги. Одержані плівки досліджували ІЧ спектроскопією та визначали здатність до набухання залежно від рН середовища. Величину рівноважного набухання оцінювали за рівнянням:

$$E_E = \left[\frac{W_E - W_D}{W_D} \right] \cdot 100, \quad (1)$$

де E_E — максимальна абсорбція води плівкою Хіт-ПВП (рівноважна), %; W_D та W_E — вага зразка плівки у сухому і максимально набухшому (рівноважному) станах відповідно, г.

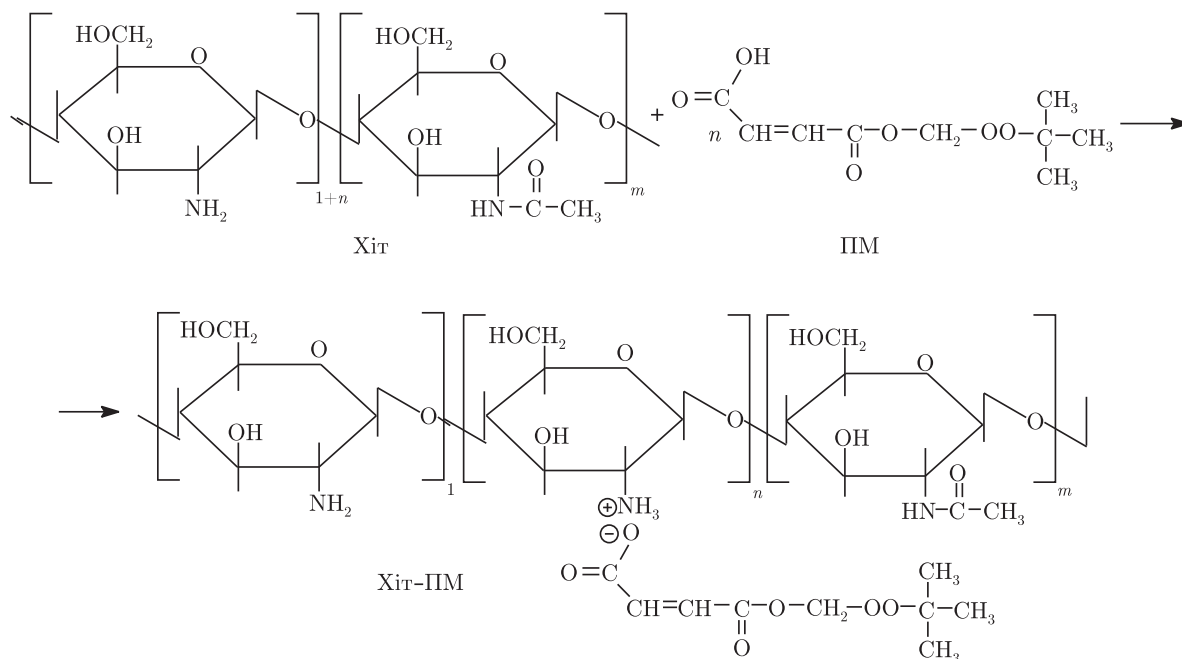
Хіт — полісахарид, який є слабкою основою. Він нерозчинний у нейтральних і лужних водних середовищах і органічних розчинниках, але розчиняється у водних розчинах кислот — оцтової, молочної, хлоридної тощо. У розчинах кислот аміногрупа ланок Хіт протонується та іонізується, внаслідок чого макромолекула Хіт перетворюється на полікатион. У таких розчинах Хіт є ланцюгом з розташованими вздовж нього позитивно зарядженими амонійними групами, що є катіонами в складі солей. Розчинність солей, що утворює Хіт з кислотами, симбатна ступеню деацетилювання і зростає при зменшенні рН середовища. У водних розчинах Хіт може формувати полімерні сітки з іншими нейтральними полімерами: поліетиленоксидом, полівінілпіролідонем, полівініловим спиртом [10].

У роботі рН-залежні гідрогелі одержували прищепленою полімеризацією пероксидовмісного Хіт-ПМ з ВП у водному розчині. Ініціатором радикальної кополімеризації був пероксидний фрагмент у складі Хіт-ПМ. Для одержання пероксидовмісного Хіт-ПМ Хіт розчиняли у водному розчині ПМ. ПМ одержували ацилюванням ТБПМ малеїновим ангідридом в присутності основного каталізатора за схемою 1:



де ПМ — кристалічна речовина, добре розчинна у воді. На ІЧ-спектрах крапельних шарів ПМ у вазеліновій олії (рис. 1) спостерігаються смуги поглинання коливань $\nu_{\text{OH}_{\text{зв'яз.}}}$ у діапазоні $3200\text{--}2570\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}$ при 1710 см^{-1} , та $\delta_{\text{OH}_{\text{непл.}}}$ при 940 см^{-1} , характерні для карбоксильної групи [11]. Наявність смуг поглинання $\nu_{\text{C=C}}$ при 1665 см^{-1} і $\delta_{\text{CH}_{\text{непл.}}}$ при 976 см^{-1} сильної інтенсивності, а також смуг поглинання $\nu_{\text{C=C}}$ при 1636 см^{-1} середньої інтенсивності та δ_{CH} при 704 см^{-1} середньої інтенсивності, характерні для фрагмента $\text{R}'\text{HC}=\text{CHR}''$. Смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ при 1740 см^{-1} та $\nu_{\text{C-O}}$ при 1196 см^{-1} характерні для естерного зв'язку, що підтверджує структуру ПМ як естеру. Смуги поглинання при 880 см^{-1} характерні для *трет*-бутоксильної групи, а також при 840 см^{-1} (O—O) свідчать про наявність пероксидного фрагмента.

Утворення пероксидовмісної солі при одержанні водних розчинів Хіт-ПМ відбувається при взаємодії аміногруп в деацетильованих ланках Хіт з ПМ з утворенням іонізованих солевих зв'язків за схемою 2:



ІЧ-спектри Хіт-ПМ та вихідного Хіт наведено на рис. 2. У порівнянні із спектром вихідного Хіт у спектрі Хіт-ПМ спостерігається розширення ліворуч і праворуч смуги при 3100 см^{-1} і нова смуга поглинання при 3060 см^{-1} , що свідчить про наявність групи $\text{CH}=\text{CH}$ із спряженим зв'язком.

У спектрі Хіт-ПМ мають місце смуга при 864 см^{-1} , характерна для *трет*-бутоксильного замісника та смуга при 888 см^{-1} , яка віднесена до поглинання —OO—групи. Дублет при $1380\text{--}1360\text{ см}^{-1}$ та смуга 1200 см^{-1} характерні для *трет*-бутильного замісника. Вищезначені смуги поглинання підтверджують присутність пероксидного фрагмента. Смуги, які з'явились у спектрі Хіт-ПМ при 1580 см^{-1} та 1540 см^{-1} , характерні для карбоксилатної

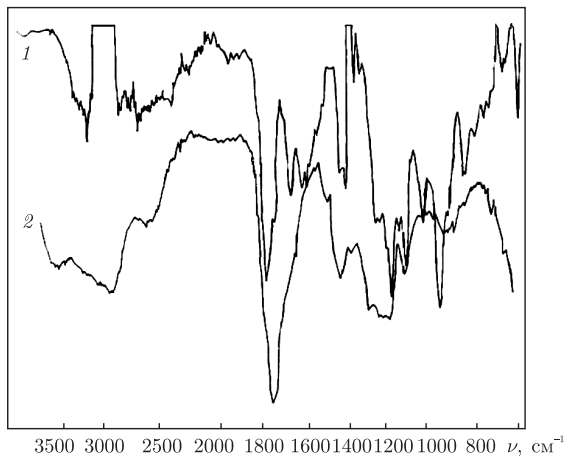


Рис. 1. ІЧ-спектри ПМ (1) та нелетких продуктів розкладу ПМ (2)

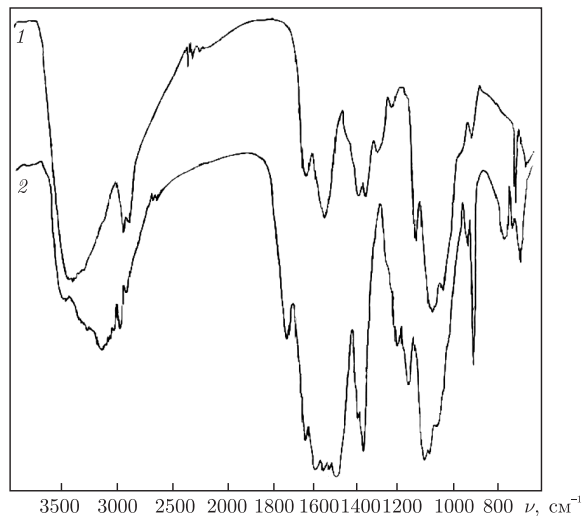
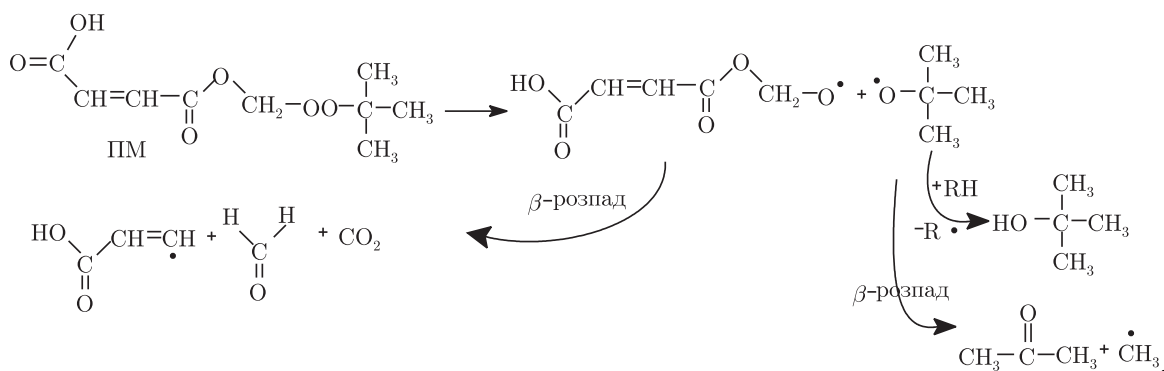


Рис. 2. ІЧ-спектри плівок зразків Хіт (1) і Хіт-ПМ (2)

групи COO^{-1} . Смуга при 1708 cm^{-1} віднесена до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ у карбоксильній групі. Разом з тим розширення в області 3000 cm^{-1} характерне для $-\text{NH}_3^+$ -групи в конденсованому стані [11]. Наявність карбоксилатних і амонійних груп свідчить про утворення солевих зв'язків при взаємодії Хіт і ПМ.

Радикальною прищепленою полімеризацією ВП з Хіт-ПМ у водному середовищі було одержано кополімери Хіт-ПВП. Ініціювання елементарних радикальних реакцій під час полімеризації здійснюється радикалами, що виникають внаслідок термолізу і фрагментації первинно-третинного пероксидного фрагмента в складі ПМ [12].

Серед продуктів термічного розкладу ПМ знайдено метаналь, попанон, 2-метил-2-метанол, діоксид вуглецю та нелеткі продукти розкладу. Аналіз продуктів термічного розкладу ПМ дозволив запропонувати схему термічного розкладу ПМ (схема 3):



ІЧ-спектр крапельного шару нелетких продуктів розкладу наведений на рис. 1, 2. У спектрі спостерігаються смуги поглинання $\nu_{\text{OH}_{\text{зв}}}$ в діапазоні $3030\text{--}2570 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ при 1720 cm^{-1} , $\delta_{\text{OH}_{\text{непл}}}$ при 925 й 905 cm^{-1} , а також при 1412 , 1300 , 1250 cm^{-1} , пов'язаних з δ_{OH} та $\nu_{\text{C}-\text{O}}$, що свідчить про наявність карбоксильної групи. Разом з тим смуги поглинання $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ при 3030 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ при 1640 cm^{-1} та $\delta_{\text{CH}_2_{\text{непл}}}$ при 905 cm^{-1} говорять про наявність вінільного фрагмента [11]. Таким чином, аналіз спектра свідчить про утворення під

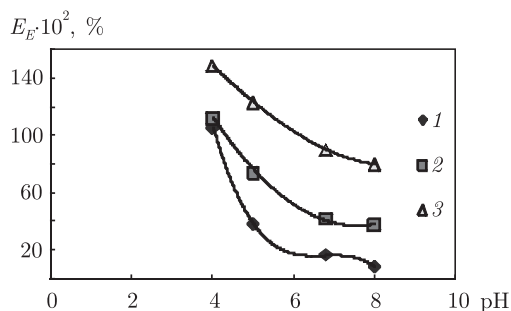


Рис. 3. Залежність ступеня набухання гідрогелів на основі Хіт-ПВП від рН середовища, що одержано при ініціюванні ПМ. Концентрація ПМ: 1 — $0,3 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 2 — $2,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; 3 — $3,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л

час розкладу ПМ залишку акрилової кислоти (схема 3). Пероксидний фрагмент у складі ПМ під час термолізу розкладається на трет-бутоксильний радикал та радикал — залишок естеру бутендикарбонової кислоти (схема 3), які ініціюють радикальні реакції прищепленої полімеризації. Разом з тим утворення цих радикалів супроводжується їх фрагментацією (схема 3). Трет-бутоксильний радикал внаслідок β -розкладу і реакції передачі ланцюга перетворюється на пропанон і 2-метил-2-пропанол. Радикал — залишок естеру бутендикарбонової кислоти, внаслідок β -розкладу фрагментується у метаналь, діоксид вуглецю і залишок акрилової кислоти.

Утворення тривимірної просторової структури гелю відбувається за рахунок радикальних реакцій передачі ланцюга та утворення і рекомбінації радикалів зростаючих ланцюгів макрорадикалів гомополімеру полівінілпіролідону (ПВП), прищеплених макрорадикалів ПВП, ланцюгів макрорадикалів Хіт.

Показано, що ступінь набухання кополімерів Хіт-ПВП залежить від рН водного середовища (рис. 3). Ланцюги зшитої полімерної сітки, які складаються з ланок Хіт, що містять сольові групи при розчиненні у воді іонізуються і позитивно заряджені амонійні групи відштовхуються одна від одної. Ланцюги, які спочатку були звернуті у клубки, видовжуються, внаслідок чого зразок гідрогелю поглинає молекули середовища і збільшується у розмірах. Ступінь іонізації основних аміногруп у складі ланок Хіт змінюється залежно від кислотності середовища. У неіонізованому стані або при невисокій ступені іонізації кополімер Хіт-ПВП знаходиться у стані колапсу. При зростанні іонізації відбувається набухання внаслідок електростатичного відштовхування однойменно заряджених ланок і “розштовхуючого” осмотичного тиску протиіонів [2].

Рівноважний ступінь набухання Хіт-ПВП зростає симбатно концентрації пероксидних фрагментів (див. рис. 3) у реакційній суміші, що можна пояснити зростанням ступеня прищеплення гідрофільних ланцюгів ПВП і ступенем іонізації Хіт. Залишок ненасиченої кислоти після термолізу пероксидної групи ПМ і фрагментації і декарбоксілювання бутендикарбоксилатного фрагмента (за схемою 3) може приймати участь у кополімеризації і зшиванні при утворенні сітки кополімеру Хіт-ПВП. З рис. 3 видно, що при зростанні рН водного середовища, близько значень 5,5–6,5 (залежно від складу реакційної суміші під час кополімеризації Хіт-ПМ і ВП) рівноважне набухання різко зменшується, при цьому гідрогелі близькі до стану колапсу.

Таким чином, показано, що в результаті взаємодії кислого трет-бутилпероксиметилового естеру бутендикарбонової кислоти з хітозаном одержано водорозчинні пероксидовмісні

похідні Хіт, які забезпечують одночасно ініціювання процесу тривимірної полімеризації та формування полімерного каркасу гідрогелю шляхом прищепленої полімеризації вінілпіролідону з утворенням рН-залежних гідрогелів.

1. *Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение* / Под. ред. акад. РАСХН К.Г. Скрябина и др. – Москва: Наука, 2002. – 368 с.
2. *Филлипова О. Е.* “Умные” полимерные гели // *Природа*. – 2005. – № 8. – С. 1–9.
3. *Mincheva R., Manolova N., Sabov R. et al.* Hydrogels from chitosan crosslinked with poly(ethylene glycol) diacid as bone regeneration materials // *e-Polymers*. – 2004. – No 58. – P. 1–11.
4. *Chobit M., Tokarev V., Voronov S. et al.* PP composites with peroxide-modified cellulose fibers // *Technomer-2003*. – 18 Fachtagung über Verarbeitung und Anwendung von Polymeren. Langfassungen // *Chem. Duetsland*. – 2003. – A 11. – S. 1–8.
5. *Donchak V., Voronov S., Hargaj H. et al.* Peroxide macroinitiators for improving biodegradability of polymers // *J. Polymer Intern.* – 2001. – **50**, No 6. – P. 688–692.
6. *Дончак В. А., Юрьев Р. С., Гаргай Х. И., Рупак Л. Н., Воронов С. А.* Модификация крахмала пероксидсодержащими олигоэстерами // XI Междунар. конф. по крахмалу: Москва-Краков. – 2003. – С. 151.
7. *Voronov S., Tokarev V., Samaryk V. et al.* Chemische Modifizierung peroxidierter Polymeroberflächen für die Anwendung in der Medizin // *Technomer 2003*. – F. 18. – P. MT2(1) – MT2(11).
8. *Wei Wang, Shuqin Bo, Li and Wen Qin.* Determination of the Mark-Houwink equation for chitosans with different degrees of deacetylation // *J. Biol. Macromol.* – 1991. – **13**. – P. 281–285.
9. *Dickey F. H., Rust F. F., Vanghan N. E.* Organic peroxides // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1949. – **71**, No 4. – С. 1432.
10. *Radi Hejazi, Mansoor Amiji* Chitosan-based gastrointestinal delivery systems // *J. control. Release*. – 2003. – No 89. – P. 151–165.
11. *Казизица Л. А., Куплетская Н. Б.* Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – Москва: Высш. шк., 1971. – 226 с.
12. *Будішевська О. Г., Миськова І. А., Воронов С. А., Васильєв В. П.* Кінетика та особливості термічного розпаду поліпероксидів на основі кополімеру октену і малеїнового ангідриду // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2005. – № 5. – С. 81–85.

Національний університет “Львівська політехніка”

Надійшло до редакції 24.10.2006