

УДК 543.51; 547.022; 547.458

Синтез і дослідження водорозчинних β -циклодекстрин-вмісних полімерів

С.В. Рябов, С.І. Сінельников, В.В. Бойко, І.В. Бабич, Т.В. Дмитрієва, С.В. Лаптій, В.І. Бортницький, О.М. Комлякова, Ю.Ю. Керча

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Синтезовано водорозчинні β -циклодекстринвмісні полімери на основі хлориду тримелітового ангідриду за різних мольних співвідношень реагентів і досліджено їхні структурні характеристики методом піролітичної мас-спектрометрії.

Ключові слова: β -циклодекстрин, полімери на основі циклодекстрину, хлорид тримелітового ангідриду, піролітична мас-спектрометрія (ПМС).

Циклодекстрини (ЦД) – макроциклічні напівсинтетичні сполуки привертають до себе все більшу увагу як з наукового, так і комерційного погляду завдяки властивості утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами [1, 2]. Так, ЦД широко використовуються для солюбілізації та стабілізації різних лікарських препаратів, у каталізі й аналітичній хімії [3]. Між тим, β -циклодекстрин (β -ЦД) має обмежену розчинність у воді, що звужує області його використання. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є отримання полімерних структур, які містять циклодекстринові макроцикли, що приводить до значного зростання їх розчинності та підвищеної здатності солюбілізувати деякі органічні молекули. Крім того, наявність ЦД-фрагментів у полімерному ланцюзі може посилювати каталітичний ефект цих систем у реакціях каталізу, а також вони цікаві як об'єкти для контрольованого виходу ліків із організму людини (т.з. drug-release systems).

Найбільш відомі та вивчені водорозчинні полімери на основі β -ЦД і епіхлоргідрину, а також деяких інших біфункціональних агентів [4, 5]. В результаті реакції цих компонентів утворюються розгалужені (або зшиті) поліфункціональні продукти складної

структури. Так, автори синтезували водорозчинні ЦД-вмісні полімери також і шляхом кополімеризації акрилоїл-ЦД з водорозчинними мономерами [6]. Ще один із можливих способів отримання такого типу полімерів – це прищеплення до функціональних груп лінійного полімеру ЦД-макроциклів, наприклад моно-6-*n*-толуолсульфоніл- β -ЦД до полімеру, який містить аміногрупи [7].

Метою нашої роботи було отримання зшитих (розгалужених) водорозчинних полімерів на основі β -циклодекстрину та хлориду тримелітового ангідриду (ХТМА) і вивчення деяких фізико-хімічних характеристик цих сполук.

Експериментальна частина

β -циклодекстрин (β -ЦД) (виробництва фірми “Fluka”) – це циклічний олігосахарид, який складається з семи D-глюкопіранозних ланок, з'єднаних 1,4-глюкозидними зв'язками (рис. 1), ММ = 1135.

Перед використанням β -ЦД сушили у вакуумі за тиску 2 мм. рт. ст. і температури 100 °С протягом 24 год.

Хлорид тримелітового ангідриду (ХТМА) (“Fluka”) (рис. 2); ММ = 210,57; $T_{\text{пл}} = 67\text{--}69$ °С, використовували без подальшого очищення.

N-Етилдізопропіламін (ЕДА) – виробництва фірми “Fluka”, ММ = 129 використовували без подальшого очищення.

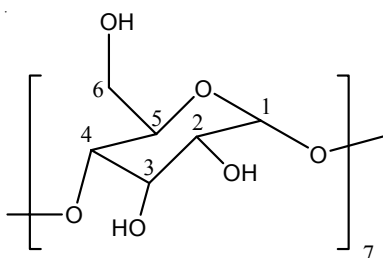


Рис. 1. Мономерний фрагмент β -циклодекстрину

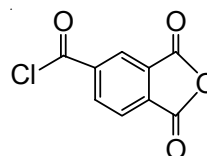


Рис. 2. Хімічна формула ХТМА

Розчинники – диметилформамід (ДМФА), ацетон кваліфікації «ч.д.а» сушили та очищали за стандартними методиками.

Синтез здійснювали за такою загальною методикою:

До розчину β -ЦД у ДМФА при інтенсивному перемішуванні додавали ХТМА (мольне співвідношення компонентів від 1,0:0,5 до 1:4) та ЕДА, який використовували як каталізатор і для зв'язування HCl, яка утворюється в процесі реакції. Реакцію проводили в атмосфері азоту за температури 70 °С протягом 5 год. Кінець реакції визначали за ІЧ-спектрами. Продукт реакції висаджували та промивали ацетоном на фільтрі Шотта. Після висушування до постійної ваги отримані сполуки розчиняли у воді та висаджували ацетоном. Осад промивали та сушили до постійної ваги. Зразки отримували у вигляді порошків білого кольору. Вихід синтезованих сполук досягав 90 %.

Усі досліджувані сполуки водорозчинні.

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі "Bruker" ("Tensor-37" з Фур'є перетворенням) у діапазоні 400–4000 cm^{-1} у вигляді таблеток з КВг.

Хімічну структуру полімерів, синтезованих за різних мольних співвідношень β -ЦД і хлориду тримелітового ангідриду, визначали за методом піролітичної мас-спектрометрії (ПМС), який дає змогу оцінити структурні особливості полімерних молекул за складом продуктів їх термодеструкції під впливом підвищених температур [8]. Дослідження проводили на мас-спектрометрі МХ-1321, який забезпечує визначення компонентів газових сумішей в діапазоні масових чисел 1–4000 у відповідності з методикою, описаною в [9]. Обробку мас-спектрів летких продуктів термодеструкції об'єктів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми, яка дає можливість реєструвати інтенсивність кожного газоподібного продукту за інтегральною площею під

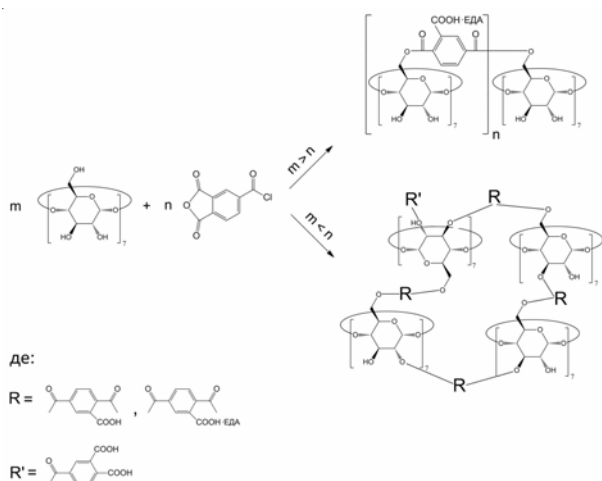


Рис. 3. Ймовірна структура зшитого (розгалуженого) полімеру на основі β -ЦД і ХТМА

Таблиця 1. Температура розкладання (T), загальний іонний струм (J) та кількість іонних фрагментів (K) при піролізі β -циклодекстину, хлориду тримелітового ангідриду, та зразків з різним співвідношенням β -ЦД до ХТМА

Об'єкт дослідження	T , °С	J , ум. од.	K , од.
β -ЦД	270	360	73
ХТМА	110	214	37
Зразок 1	260	200	66
Зразок 2	260	162	64
Зразок 3	250	124	56
Зразок 4	220	334	75
Зразок 5	193	168	37
	204	185	*
	210	165	52

відповідним піком. Вивчали температурну залежність зміни інтенсивності виділення летких продуктів термодеструкції досліджуваних об'єктів (загальний іонний струм (J), склад іонних фрагментів, що утворюються при терморозкладанні зразків за різних температур. Інтенсивність (I) виділення окремих летких продуктів (іонних фрагментів) відображали в умовних одиницях.

Отримані мас-спектри продуктів деструкції порівнювали з мас-спектрами каталогів [10, 11].

Методом ПМС досліджували зразки, які були отримані за таких співвідношень β -ЦД:ХТМА: зразок 1 – 1,0:0,5; зразок 2 – 1,00:0,67; зразок 3 – 1,00:0,75; зразок 4 – 1:2; зразок 5 – 1:4.

Результати та їх обговорення

ІЧ-спектри отриманих сполук характеризуються як смугами поглинання, зв'язаними з коливаннями глікозидного містка та глікозидного кільця β -ЦД

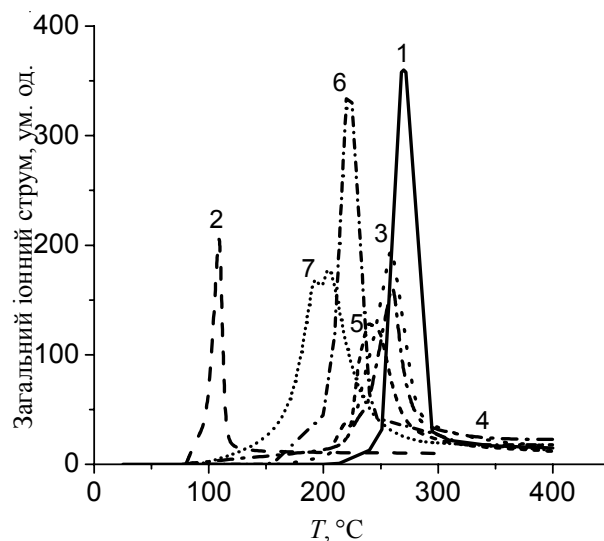


Рис. 4. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – β -ЦД; 2 – ХТМА; 3 – зразок 1; 4 – зразок 2; 5 – зразок 3; 6 – зразок 4 та 7 – зразок 5

(область 1000–1250 cm^{-1}), деформаційними коливаннями груп CH_2 , CH , OH β -ЦД (область 1300–1450 cm^{-1}), так і смугами поглинання кислотних та естерних груп, що утворюються в результаті реакції OH -груп β -ЦД з хлорангідридом ($\nu_{\text{C=O(естерне + кислотне)}} = 1723 \text{ cm}^{-1}$), $\nu_{\text{C-O(естерне)}} = 1243 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O(кислотне)}} = 1284 \text{ cm}^{-1}$. Необхідно відмітити наявність в ІЧ-спектрі смуг поглинання ($\nu_{\text{asCOO}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{sCOO}} = 1384 \text{ cm}^{-1}$), які характеризують коливання карбоксилат-аніона, що утворюється за наявності третинного аміну. Амонійна смуга, яка спостерігається в області 2200–2700 cm^{-1} , є наслідком наявності ЕДА в синтезованих речовинах у вигляді комплексу з COOH -групами, згідно зі схемою реакції, наведеною на рис. 3.

На цьому ж рисунку показана найбільш вірогідна схема взаємодії між макроциклами β -ЦД і ХТМА.

Виходячи із запропонованої нами схеми реакції, за мольного надлишку β -ЦД ($m > n$) слід очікувати

отримання лінійних полімерів, а також слабозгалужених продуктів. У той же час, за надлишку ХТМА ($m < n$), ймовірно, утворюються сильнорозгалужені полімери.

Ця різниця хімічної будови кінцевих продуктів підтверджується результатами, отриманими методом ПМС. Як видно з табл. 1 і рис. 4, максимум термодеструкції для вихідних сполук спостерігається за температури 270 $^{\circ}\text{C}$ для β -ЦД (крива 1) і за 110 $^{\circ}\text{C}$ для ХТМА (крива 2). Для синтезованих сполук за $m > n$ (зразки 1–3) зі збільшенням вмісту ХТМА відбувається рівномірне зниження загального іонного струму виділення легких компонентів на 44, 55 і 66 % відповідно у порівнянні з вихідним β -ЦД, та спостерігається зменшення кількості іонних фрагментів (табл. 1).

Це може свідчити про підвищення міцності зв'язків у синтезованих сполуках завдяки утворенню в них естерних груп між молекулами β -ЦД і ХТМА (рис. 3).

Таблиця 2. Вірогідний склад іонних фрагментів та інтенсивність їх виділення (I) в мас-спектрах при піролізі полімерів β -ЦД-ХТМА

m/z	Іонний фрагмент	$I \cdot 10^4$, ум. од.						
		β -ЦД 270 $^{\circ}\text{C}$	ХТМА 110 $^{\circ}\text{C}$	Співвідношення β -ЦД:ХТМА				
				1,0:0,5 (1) 260 $^{\circ}\text{C}$	1,00:0,67 (2) 260 $^{\circ}\text{C}$	1,00:0,75 (3) 250 $^{\circ}\text{C}$	1:2 (4) 220 $^{\circ}\text{C}$	1:4 (5) 210 $^{\circ}\text{C}$
15	CH_3^-	1,033	-	0,14	0,45	0,27	0,40	0,16
17	OH^-	2,15	0,07	1,31	1,20	0,87	1,55	0,26
18	H_2O	7,48	0,43	6,28	5,93	4,34	7,07	1,51
27	C_2H_3	0,94	-	0,50	0,46	0,30	1,13	0,70
28	CO , C_2H_4	2,12	0,23	1,30	1,05	0,70	1,13	0,33
29	$-\text{C}_2\text{H}_5$, CHO	3,00	-	1,28	1,26	0,85	0,88	0,40
30	CHON	2,56	-	0,32	0,23	0,20	1,67	0,68
31	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0,59	-	1,88	1,06	0,58	0,26	0,09
32	CH_3OH	0,94	-	0,55	0,21	0,09	-	-
36	HCl	-	1,05	-	-	-	-	-
37	$\text{HCl} + \text{H}$	-	0,38	-	-	-	-	-
38	$\text{HCl} + 2\text{H}$	-	0,71	-	-	-	-	-
41	C_3H_5	1,05	-	0,74	0,50	0,30	1,57	0,73
42	C_3H_6	1,09	-	0,58	0,49	0,35	1,83	0,79
43	C_3H_7 ; CH_2CHO	2,77	-	2,08	1,47	0,82	2,02	0,84
44	CO_2 ; CH_3CHO , CH_2CHON	3,17	0,12	2,00	1,79	1,09	3,76	1,66
45	CH_3CHON , $-\text{COOH}$	0,81	-	0,48	0,40	0,26	0,30	0,10
55	C_4H_7	1,00	-	0,50	0,49	0,31	0,36	0,15
57	C_4H_9	2,43	-	0,84	1,00	0,78	0,37	0,13
60	$\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$; CH_3COOH $\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$	4,37	-	1,43	1,66	1,33	0,37	0,10
72	$\text{HOCCCH}_2\text{CHO}$	0,46	-	0,19	0,17	0,12	7,60	3,70
73	$\text{HOCCCH}_2\text{CHON}$	1,88	-	0,62	0,78	0,66	0,58	0,25
74	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$, C_6H_2	0,43	1,35	0,17	0,16	0,12	0,07	0,06
103	$\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$	-	2,04	-	-	-	-	-
126	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 - 2 \text{H}_2\text{O}$	0,33	-	0,26	0,22	0,12	0,41	0,21
144	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$	0,22	-	0,12	0,11	0,07	0,06	-
175	$\text{C}_9\text{O}_4\text{H}_3$	-	6,52	-	-	-	-	-
176	$\text{C}_9\text{O}_4\text{H}_3 + \text{H}^+$	-	0,65	-	-	-	-	-

В той же час з підвищенням вмісту ХТМА температура максимального терморозкладу досліджуваних зразків знижується у порівнянні з β -ЦД з 270 до 250 °С, що свідчить про зменшення їхньої загальної термостійкості.

При переході до зразка **4** ($n=2$) загальний іонний струм виділення газоподібних компонентів різко зростає (табл. 1, рис. 4, крива б), а температура максимуму термодеструкції знижується на 50 °С у порівнянні з β -ЦД. Такі зміни можна, вочевидь, пояснити тим, що для сильнорозгалужених полімерів характерна неупорядкована малошільна структура, яка робить полімер менш стійким до зростання температури.

Подальше підвищення вмісту ХТМА в реакції поліконденсації β -ЦД ($n=4$, зразок **5**) приводить до зменшення показника загального іонного струму виділення легких продуктів (табл. 1, рис. 4, крива г), що можна пояснити більшою кількістю хімічних зв'язків у макромолекулах досліджуваного зразка та більш щільною структурою полімеру.

В табл. 2 наведені іонні фрагменти, які реєструються в мас-спектрі всіх досліджуваних об'єктів за температур їх максимального терморозкладання. Як видно з наведеної таблиці, в зразках синтезованих сполук (**1–5**) відсутні іонні фрагменти, що характерно для вихідного ХТМА, в тому числі леткі з $m/z=36, 37, 38,$

103 та 175, тобто молекули ХТМА повністю вступили в реакцію з молекулами β -ЦД. Стосовно легких компонентів, які відповідають мас-спектру β -ЦД, то їх питома інтенсивність знижується зі зменшенням вмісту останнього в отриманих сполуках за винятком зразка **4**, але і для цієї сполуки спостерігається значне зменшення питомої інтенсивності іонного фрагмента з $m/z=60$ ($O=CH-CH_2OH$) у 4 рази та 73 (CH_2OHCH_2OH) у 3 рази, які утворюються при розриві мономерних (глюкопіранозних) кілець β -ЦД. Цей факт підтверджує запропоновану нами схему реакції, згідно з якою молекули ХТМА реагують, в основному, за первинними ОН-групами, розташованими на нижньому вінці молекули β -ЦД (рис. 3).

Отже, синтезовано полімери на основі β -циклодекстрину та хлориду тримелітового ангідриду, які за мольних співвідношень β -ЦД : ХТМА ($m:n$) від 1,0:0,5 до 1:4 водорозчинні. Методом ПМС підтвержено, що за мольного надлишку β -ЦД ($m>n$) утворюються лінійні та слабкорозгалужені полімери, а за мольного надлишку ХТМА ($m<n$) – сильнорозгалужені. Запропонована вірогідна схема реакції β -ЦД з ХТМА залежно від співвідношення вихідних компонентів. Отримані полімери мають меншу температуру терморозкладання у порівнянні з вихідним β -ЦД.

Література

1. Szejtli J. // Pure Appl. Chem. - 2004. - **76**, No. 10.- P. 1825–1845.
2. Dodziuk H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / Edited by Helena Dodziuk. – Wiley-WCH Verlag GmbH, 2006. – 489 p.
3. Loftsson T., Brewster M., Masson Mar // Am. J. Drug. Deliv. (Review article).- 2004. - **2**, № 4. - P. 11.
4. Renard E., Deratani A., Volet G., Sebille B. // Europ. Polymer J. - 1997. - **33**. - P. 49-57.
5. Crini G., Morcellet M. // J. Separation. Sci. – 2002. - **25**. - P. 789-813.
6. Zhang W., Qin L., He X.W., Li W.Y., Zhang Y.K. // J. Chromatography A. - 2009. - 1216. - P. 4560-4567.
7. Wang J., Jiang M. // J. Am. Chem. Soc. - 2006. - 128. - P. 3703-3708.
8. Хмельницький Р.А., Лукашенко И.М., Бродский Е.С. Пиролитическая масс-спектрометрия высокомолекулярных соединений. – М.: Химия, 1980. - 280 с.
9. Рябов С.В., Бойко В.В., Бортницький В.І., Дмитрієва Т.В. та ін. // Укр. хім. журн. – 2009.- **75**, № 11. – С. 58-62.
10. Гордон А., Форд Р. Спутник химика / Пер. с англ. - М.: Мир, 1976. - 541 с.
11. Каталог сокращенных масс-спектров. - Новосибирск: Наука, 1981. - 187 с.

Надійшла до редакції 8 листопада 2011 р.

Синтез и исследование водорастворимых β -циклодекстринсодержащих полимеров

С.В. Рябов, С.И. Синельников, В.В. Бойко, И.В. Бабич, Т.В. Дмитриева, С.В. Лептий, В.И. Бортницкий, О.М. Комлякова, Ю.Ю. Керча

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Синтезированы водорастворимые β -циклодекстринсодержащие полимеры на основе хлорида тримеллитового ангидрида при разных мольных соотношениях реагентов и исследованы их структурные характеристики методом пиролитической масс-спектрометрии.

Ключевые слова: β -циклодекстрин, полимеры на основе циклодекстрина, хлорид тримеллитового ангидрида, пиролитическая масс-спектрометрия (ПМС).

Synthesis and investigation of water-soluble β -cyclodextrin based polymers

S.V. Riabov, S.I. Sinelnikov, V.V. Boyko, I.V. Babych, T.V. Dmitrieva, S.V. Laptiy, V.I. Bortnitskii, O.M. Komliakova, Yu.Yu. Kercha

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shause, Kyiv, 02160, Ukraine

Water-soluble β -cyclodextrin-containing polymers on the base of trimellitic anhydride chloride (at a different molar ratio of reagents) are synthesized and their structural characteristics being studied by thermal mass-spectrometry.

Keywords: β -cyclodextrin, cyclodextrin based polymers, trimellitic anhydride chloride, thermal mass-spectrometry (TMS).