

УДК 541.64:547.458:577.156.
541.64:547.458:577.156.1

УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИЕ ВИНИЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

© 2001 г. А.И. Сливкин, В.Л. Лапенко, Л.И. Искра, Е.М. Кацнель

Воронежский государственный университет

Представлен обзор публикаций по развитию исследований в области синтеза и изучения свойств винильных полимеров на углеводной основе. Отмечены успехи в разработке биокаталитических способов получения полимеризующихся мономеров на основе сахаров с определенной функциональностью и составом. Рассмотрены пути создания привитых сополимеров гликанов с различными винильными мономерами. Новым перспективным направлением является определение возможностей использования подобных полимерных структур в фармации для корректировки лечебного действия лекарственных средств.

Винильные полимеры, содержащие различные структурные варианты производных углеводов, приобрели практическое значение в фармации и медицине. Осуществлен синтез поливинилсахаридов, несущих компоненты альдоз, кетоз, гликозидов, альдитов, альдоновых, альдуруновых и альдаровых кислот. В состав боковых цепей могут входить первичные и вторичные гидроксилы, альдегидные, карбоксильные, аминоксодержащие группировки. Характер функциональных групп в углеводных фрагментах подобных полимеров определяет их химические свойства, реакционную способность, биологическую активность. Такие углеводсодержащие полимеры синтезируют путем полимеризации виниловых мономеров на основе углеводов или генетически связанных с ними соединений; возможен также синтез путем аналоговых превращений реакционноспособных винильных полимеров с активированными производными углеводов.

Введение винилсодержащих группировок в молекулу углеводного типа является достаточно сложным синтетическим процессом, что обусловлено наличием в превращаемых объектах значительного числа гидроксилы близких по реакционной способности, а также других функциональных групп. В зависимости от структурных особенностей вводимого винилсодержащего заместителя (винильная, аллильная, металильная, акрильная, метакрильная группировки) используются специфические методы синтеза с временной защитой ОН-групп. Достаточно сложной является также разработка способа присоединения компонента со структурой углевода или его аналога к полимерной цепи [1,2]. Для получения полимеризующихся мономеров на основе сахаров или их аналогов с высокой селективностью используются различные защитные группы, ролью которых является блокирование части гидроксилы.

В большинстве случаев для этой цели производится предварительный синтез соответствующих циклоацеталей, циклокеталей (изопропилиден-, метилен-, этилиден-производных), введение ацильных заместителей (ацетильных, формильных и др.). Такие блокирующие компоненты достаточно просто удаляются из структуры полученных мономеров и полимеров на их основе [3,4]. Наличие в исходном углеводном аналоге аминоксодержащей группы позволяет не прибегать к блокировке гидроксилы вводя винилсодержащий компонент карбоновой кислоты с образованием соответствующего амида [5,6]. В зависимости от количества винильных заместителей, вводимых в состав синтезируемого мономера, возможны различные геометрические формы макромолекул, создаваемых поливинилсахаридов.

Достаточно подробно и широко освещены способы синтеза полимеризующихся винильных мономеров на основе моносахаридов и их производных, а также методы полимеризации углеводородсодержащих мономеров как низкомолекулярного типа, так и синтезированных на основе гликанов в опубликованном издании [7]. Задачей представляемого аналитического обзора является обобщение путей развития исследований в направлении совершенствования способов синтеза полимеров с углеводными боковыми цепями и исследования их физико-химических, биохимических свойств. Продолжены поисковые разработки классических синтетических методов. В результате предложены модификации способов синтеза виниловых мономеров на основе различных углеводов [8,9]. Проведена полимеризация 1,2; 5,6-ди-о-изопропилиден-3-о-винилбензил- α -D-глюкофуранозы и сополимеризация этого мономера с 10, 20 мол. % стирола в бензоле при 60°C с инициатором ДАК. Состав сополимера совпадает с составом мономерной смеси, СПЛ оптически

активны, растворимы в хлороформе, $[\eta] = 0,35-1,05$, $M_n = 3,6 \cdot 10^4 - 1,3 \cdot 10^5$. СПЛ, содержащие более 20 мол. % углеводных звеньев, растворимы в бензоле, ДМФА и ДМСО, но не растворимы в воде. СПЛ, содержащие более 80 мол. % углеводного компонента растворимы в воде и по свойствам близки к неионным ПАВ. Увеличение содержания стирола до 90% приводит к гидрофобности СПЛ. Снятие защитных изопропилиденовых групп проведено путем обработки водной 3-фторуксусной кислотой. В ПМР-спектрах СПЛ отсутствуют сигналы от углеводных групп, что указывает на подавление мобильности гидрофильных компонентов (растворитель – хлоруглеводород), возникновение конформаций подобных обращенным мицеллам [10].

Определенный интерес представляет разработка способов синтеза СПЛ N-винилпирролидона с ненасыщенными аналогами ди-изопропилиден-альдоз на примерах D-глюкозы, D-маннозы и L-сорбозы со снятием защищающих гидроксильных групп в структурах мономеров и полимеров. Винильные функциональные группы вводились в структуру сахаров в виде акрильной, метакрильной и кротоновой группировок. Причина предпочтения сложноэфирной связи присоединения к основной цепи углеводных компонентов объясняется целью создания полимерных структур, способных к расщеплению в биологических средах после выполнения ими фармакологических функций в организме. Виды ненасыщенных ацильных компонентов подобраны с учетом их различной реакционной способности при сополимеризации, что дает возможность получения СПЛ с разным распределением функциональных групп по цепи. Это, в свою очередь, оказывает существенное влияние на биологические свойства целевых СПЛ [11].

Акрилат-, метакрилат-, кротонат-, диацетонглюкозы (ДАГ), кротонаты диацетонманнозы (ДАМ) и диацетонсорбозы (ДАС) получали ацелированием ангидридами кислот (табл. 1). СПЛ указанных мономеров с ВП образуются с широким диапазоном состава и молекулярных масс (инициатор ДАК). СПЛ, содержащие до 10 мол. % углеводного компонента растворимы в воде. СПЛ со значительной молекулярной массой (ММ) выделены при использовании в качестве сомономеров ненасыщенных аналогов ДАГ.

Таблица 1

Свойства ненасыщенных эфиров сахаров
Растворитель – хлороформ

Эфир	R ₁	R ₂	Выход (%)	T _{пл} (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрация (%)
АДАГ	H	H	62	77-78	-46,9	1,0
МДАГ	H	CH ₃	65	34,5	-	-
КДАГ	CH ₃	H	71	65-67	-51,8	1,0
КДАМ	CH ₃	H	86	78-79,5	51,3	1,0
КДАС	CH ₃	H	60	120-130	-13	1,0

(2 · 10⁻² мм рт.ст.)

ММ возрастает с увеличением доли углеводного мономера в реакционной смеси; для кротоната ДАГ эта зависимость имеет обратный характер из-за низкой реакционной способности кротоноильного заместителя. Условия синтеза и свойства СПЛ представлены в табл. №2. Снятие блокирующих группировок проводилось путем формолиза с минимальным развитием гидролиза сложноэфирных группировок. Для определения полноты снятия блок-групп и изучения кинетики процесса применялся метод ЯМР-спектроскопии, при этом использовались 10, 15 % растворы полимеров и мономеров в 80%-ной муравьиной кислоте (D₂O). Оптимальными условиями снятия изопропилиденовых групп в СПЛ является время гидролиза 2 ч при 60°C. Выделены водорастворимые сополимеры ВП с 3-о-акрилатом, 3-о-метакрилатом и 3-о-кротонатом-D-глюкозы [12]. Определенный интерес представляет разработка способов синтеза СПЛ углеводсодержащих винильных мономеров, имеющих в своей структуре N-виниламидный компонент. Найдены условия получения СПЛ винилсахаридов с N-ВП и N-винил-ацетамидом [13]. Синтезированы СПЛ N-метакрилоилглюкозамина (МАГЛ) с N-винилацетамидом, N-гексил- и N-октил-N-винилацетамидами (ВАА) с различным гидрофильно-гидрофобным базисом. Сополимеризация достаточно легко идет в среде ДМФА при 60°C в присутствии инициатора ДАК (1%). При этом образуются водорастворимые СПЛ, выделяемые осаждением в эфире. Условия синтеза и свойства СПЛ приведены в табл. 3. Сополимеризация МАГЛ и ВАА происходит при любых соотношениях мономеров, синтезированы СПЛ составов от 80:20 до 40:60. Для варианта с использованием N-гексил и N-октилацетамида содержание N-алкилацетатамидных звеньев не превышает 25%, что объясняется стерическими факторами N-алкильного заместителя. Состав СПЛ определен интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ПМР. Особенности строения полученных СПЛ, имеющих в своей структуре гликозидные и амидные звенья указывают на перспективность изучения их как потенциальных носителей физиологически активных веществ [14]. Исследована скорость седиментации, поступательная диффузия и вязкость различных образцов синтезированной поли-(метакриламидо)-D-глюкозы с молекулярной массой 7 · 10⁴-5,5 · 10⁶.

Определены соотношения между гидродинамическими характеристиками и молекулярной массой. Установлен эффект изменения объема, дана оценка равновесной жесткости полимерной цепи [15-16].

Поливинилсахариды, проявляющие типичные свойства анионных полиэлектролитов получены полимеризацией водорастворимых мономеров формулы А, где R¹-COOH, R₂-CH₂OH или R¹-CH₂OH, R₂-COOH, иницированной окислительно-восстановительной систе-

Сополимеризация ВП (M_1) с ненасыщенными эфирами углеводов (M_2)

Эфир	Состав исходной смеси (мол%)		Выход (мас%)	m_2^* (мол%)	$[\eta]_{\text{ДМФА}}^{25}$ (длг $^{-1}$)	$\bar{M}_v \cdot 10^{-3}$	$\bar{M}_w \cdot 10^{-3}$	\bar{M}_w / \bar{M}_v
	M_1	M_2						
КДАГ	90	10	95,8	6,6	0,13	43	-	-
	85	15	93,4	13,1	0,11	42	-	-
	80	20	94,0	18,6	0,08	39	29	1,9
МДАГ	90	10	60,5	5,3	0,24	48	92	3,2
	85	15	71,0	12,4	0,39	52	-	-
	80	20	67,2	20,2	0,9	58	-	-
АДАГ	90	10	49,5	7,5	0,19	46	-	-
	85	15	55,0	12,9	0,25	48	-	-
	80	20	71,0	19,4	0,30	50	-	-
КДАМ	90	10	80,5	10,0	0,116	42	-	-
	85	15	78,9	15,0	0,15	44	-	-
	80	20	75,5	20,0	0,14	44	21	1,6
КДАС	90	10	91,7	10,0	0,17	45	-	-
	85	15	83,1	14,0	0,15	44	-	-
	80	20	87,1	19,0	0,14	44	-	-

• значение m_2 определено методом ЯМР в диметилформамиде (ДМФА): M_2 – КДАМ и КДАС.

Таблица 3

Синтез и характеристики СПЛ МАГЛ-R-ВАА (Ша)-(Шв)*

R	Состав исходной смеси, мол %		Конверсия, %	Состав конечных СПЛ, мол %		$[\eta]$, длг $^{-1}$, при 25°C в H $_2$ O	$[\alpha]_D$, 1%-ный раствор
	МАГЛ	R-ВАА		МАГЛ	R-ВАА		
H	50	50	85	50	50	0,154	+41,60
	70	30	95	60	40	0,153	+42,10
	90	20	85	70	30	0,182	+48,05
He	50	50	45	75	25	0,083	+50,15
	70	30	90	80	20	0,127	+50,56
	90	20	80	95	5	0,134	+62,60
Oc	50	50	75	75	25	0,065	+50,60
	70	30	95	80	20	0,104	+39,65
	90	20	80	85	15	0,110	+41,50

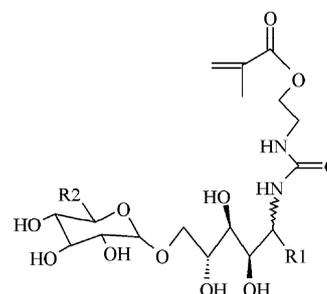
*Получены после 24 ч нагревания в ДМФА при 60°C в присутствии 1%-ного твора ДАК.

Таблица 4

Спектры ПМР СПЛ МАГЛ-R-ВАА (Ша)-(Шв) в D $_2$ O

Соединение	Спектр ПМР, D $_2$ O, δ_C , м.д.					
	МАГЛ			R-ВАА		
	CH $_3$	H 1	H 2 -H 6	CH $_3$	CH $_2$	CH $_3$ C=O
(Ша)	1,13	5,13	3,48; 3,68-3,86	-	-	-
(Шб)	1,13	5,21	3,52; 3,70-3,91	1,02	1,41	1,79
(Шв)	1,12	5,17	3,49; 4,65-3;86	1,02	1,39	1,78

мой (NH $_4$) $_2$ S $_2$ O $_8$ -Na $_2$ S $_2$ O $_3$ в водном растворе при 3-25°C [17]. Мономеры синтезированы взаимодействием 2-изоцианат-о-этилметакрилата с аминокполигидрокси-карбонными кислотами (диастереоизомерные смеси). Эти кислоты, в свою очередь, получены каталитическим окислением изомальтулозы-(6-о- α -D-глюкопиранозил)-D-фруктофуранозы, с последующим восстановительным аминированием гидразином:



Основными причинами, ограничивающими возможности практического использования результатов химических способов синтеза винильных мономеров на основе сахаров, являются многостадийность и трудоемкость разработанных процессов. Операциями, в наибольшей степени осложняющими технологию получения винилсодержащих сахаров с определенным положением заместителя являются стадии, связанные с введением защищающих функциональные группы блоков и последующего снятия этих временных заместителей на структуре мономеров, полимеров, СПЛ. В ряде случаев при недостаточной глубине очистки промежуточных продуктов имеет место образование в составе бифункциональных мономеров примесей аналогов с повышенной функциональностью. Это приводит далее к потере растворимости соответствующих полимеров, ввиду образования пространственных структур [7]. Снятие защитных группировок в большинстве случаев связано с процессами селективного гидролиза, при проведении которого возможны деструктивные изменения, приводящие к снижению выхода соответствующего мономера или полимера за счет отщепления винилсодержащих группировок. Эти и другие недостатки традиционных методов синтеза винильных производных сахаров привели к развитию исследований по поиску принципиально новых технологических направлений.

Успехи ферментного катализа в неводных средах указали на возможность применения биокатализаторов в технологии синтеза и модификации различных полиолов, в том числе и углеводов [18]. Для превращений катализируемых липазами, глюкозидазами, протеазами характерна высокая региоселективность. Это открывает пути для разработки одностадийных синтезов монозамещенных ацилатов и простых эфиров сахаров исключая использование временно защитных блок-групп. Проведено исследование реакции переэтерификации сахаров с 3-хлор-этил-карбоксилатами в среде пиридина с каталитическим участием липаз. Отмечено, что протекающий процесс высоко региоселективен, что основывается на преимущественном ацилировании первичных гидроксильных сахарозы. Например, выход 6-о-ацетилглюкозы в условиях взаимодействия α -D-глюкозы с 2,2,2-три-хлор-этилацетатом при 45°C в течение двух суток достигает 76%. Эффективность ферментного ацилирования повышается с ростом температуры, концентрации фермента (липазы) и углеводного объекта ацилирования а также соответствующего эфира. Скорость переэтерификации снижается в 6 раз при замене 2,2,2-трихлорбутирата на этилбутират. Установлена возможность региоселективной этерификации (ацилирования) моносахаров, также для D-маннозы, D-фруктозы и D-лактозы [19]. Проведено изучение процесса региоселективного ацилирования 6-о-бутирилпроизводных D-глюкозы, D-га-

лактозы и D-маннозы (I-III), а также 6-о-тритил- и 6-о-(трет-бутилдифенилсилил)-глюкозы (IV, V) в среде органических растворителей – дихлорэтана, тетрагидрофуране, ацетоне, при каталитическом воздействии липаз (панкреатической, бактериальной, дрожжевой, грибковой). В качестве ацилирующего реагента был использован трихлорэтилбутират. Установлено, что ацилирование происходит преимущественно по гидроксилу при C₍₂₎ или C₍₃₎, что зависит от вида фермента. В тех же условиях β -октил-D-глюкопиранозид этерифицируется указанными ферментами вначале по гидроксилу при C₍₆₎, а затем по гидроксилу при C₍₃₎ и C₍₂₎. Исходные ацилаты I-III были получены ацилированием сахаров в среде пиридина под действием панкреатической липазы. Ферментативный катализ позволяет получить 2- или 3-моноэфиры из 2,6- или 3,6-ди-о-бутирилгексоз; выход ацилатов – в пределах 50-80% [20]. Протеолитический фермент субтилизин в среде безводного ДМФА проявляет высокую каталитическую активность в отношении региоселективного ацилирования углеводов в процессах переэтерификации. Достаточно эффективно протекают реакции с образованием монобутириловых полисахаридов. Выход соответствующих эфиров мальтозы, лактозы и других биоз не менее 57%. При этом, селективность этерификации превышает 80%. Отмечено снижение активности биокатализатора при увеличении молекулярной массы углеводного субстрата. Установлена возможность ферментативного ацилирования N-ацетиламиновых группировок в составе сахаров [19].

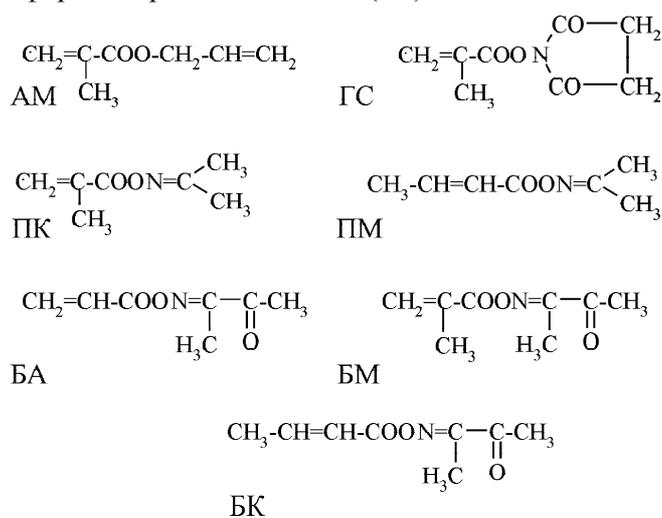
Опубликованы материалы, связанные с вопросами ферментативного синтеза 1-о-тетра-деканойл-, гексадеканойл- и октодеканойл-3-о- β -D-галактопиранозилглицеринов. Трансгалактозилирование 2,3-эпоксипропанола действием о-нитрофенил- β -D-галактопиранозиды производится в присутствии β -галактозидазы и приводит к 1-о- β -D-галактопиранозил-2-эпоксипропанолу (28%). Диастериоизомерный избыток, при этом, составляет 50%. Реакция с использованием реагента на основе лактозы дает смесь диастереоизомеров 1:1 [20].

Обработка продуктов гликозилирования кислотами C₁₄H₂₉COOH, C₁₆H₃₁COOH, C₁₈H₃₅COOH в присутствии тетраэтиламмоний бромидом (3 ч, 80°C) дает возможность выделить целевые углеводсодержащие аналоги с выходом 61-68% [21]. Разработан процесс ферментативного гликозилирования мезодиолов различной структуры, катализируемый β -галактозидазами из *Escherichia coli* или из *Aspergillus oryzae*. Сущность этого процесса составляет перенос D-галактопиранозильного компонента от фенил- β -галактопиранозиды или β -D-лактозы в структуру мезодиолов. Биокатализатор вводился в буферный водный раствор мезодиола с последующим добавлением гликозилирующего реагента, контролируемым методом ТСХ. При R = β -D-галактопиранозил

выход продукта гликозилирования составляет от 38 до 70%. Перекристаллизация полученных гликозидов из спирта приводит к диастереомерным чистым продуктам [22]. Способы, подобные методам ферментативного ацилирования и алкилирования были использованы для получения ненасыщенных производных сахаров. Моноакрилоилсахароза, несущая ненасыщенный ацилзаместитель в 1'-положении фуранозного цикла, была синтезирована путем воздействия соответствующего акрилата в присутствии ферментного катализатора алкалазы 2-Т [23]. Аналогичный способ селективного ацилирования с применением катализатора липазы Р применен для разработки условий образования 6-акрилоил-β-галактозидов с высокой региоселективностью [24]. Разработаны условия трансгликозилирования дисахаридов лактозы, мальтозы, целлобиозы, которые являлись гликозильными акцепторами пропаргилового и аллилового спиртов. Аллиловый и пропаргиловые эфиры D-глюкозы и D-галактозы синтезированы путем проведения процесса в водной среде в присутствии галактозидазы и глюкозидазы. Установлена способность полученных мономеров к гомополимеризации [25]. 2-метакрилоилоксиэтил-β-D-галактопиранозид синтезирован в условиях реакции трансгликозилирования между 2-гидроксиэтилметакрилатом и N-о-нитрофенил-β-D-галактопиранозидом за счет эффективности ферментативного катализа β-галактозидазой. В процессах этерификации углеводов с использованием биокатализаторов значительную роль играет специфичность фермента и его стабильность в органическом растворителе, а также структура углеводного объекта и ацилирующего реагента [26].

Развитие исследовательских работ в области ферментативного катализа в условиях синтеза винильных производных сахаров было направлено, в частности, на определение путей использования протеолитических ферментов: трипсина, террилитина, щелочной протеазы. При этом разрабатывалась технология энзиматического синтеза метакрилатов, акрилатов, кротонатов на углеводной основе. Определялись возможности использования различных реакционноспособных ацилирующих агентов по группе активированных эфиров соответствующих ненасыщенных кислот. В проводившихся ранее работах отмечалось, что выбор оптимального растворителя часто является определяющим фактором в условиях ферментативной переэтерификации [19, 27]. Проведена оценка стабильности применявшихся ферментов в органических растворителях. Оптимальным вариантом оказалось использование пиридина. Важную роль в успешном проведении энзиматической переэтерификации играет выбор ацилирующего агента. Этот компонент процесса является начальным субстратом для фермента. Структура определяет возможность гидролиза целевого соединения ввиду обратимости реакции этерификации.

Определялась эффективность использования ацилирующих агентов в указанных условиях в виде разнообразных активированных эфиров органических кислот [28,29] или их ангидридов [30]. Изучалось региоселективное ацилирование углеводных компонентов нуклеозидов, катализируемое липазой. Проведено региоселективное ацилирование 5-Х-2'-дезоксирибофуранозилпиримидина (I) в безводных апротонных растворителях полярного типа. В качестве фермента использовалась липаза (PEL). Например, в раствор 1 ммоль (I) (X = H) в ДМФ вводят 100 мг сырого PEL и 3 ммоль C₅H₁₁(CO)₂O в диметилацетамиде при 20°C и перемешивании; через 24 ч процесс останавливают отделением фермента [31]. Установлено, что высокой реакционной способностью при этерификации D-маннозы, D-галактозы и некоторых пентоз обладают эфиры ненасыщенных карбоновых кислот и оксимов [32]. При развитии поиска оптимальных ацилирующих агентов был использован аллилметакрилат (АМ), а также винилсодержащие 2-пропаноноксими, 2-пропанон-о-метакрилоилоксим (ПМ), 2-пропанон-о-критоноилоксим (ПК). В процессе ацилирования применялись, кроме того, 2,3-бутандион-о-акрилоилоксим (БА), 2,3-бутандион-о-метакрилоилоксим (БМ) и 2,3-бутандионкритоноилоксим (БК), гидроксисукцинимидный эфир метакриловой кислоты (ГС):



Ацильные доноры со структурой оксимоэфиров, применявшиеся в процессах энзиматической переэтерификации образуют по завершении реакции ацилирования енол, изомеризующийся в кетон или альдегид. Благодаря этому превращению реакция ацилирования становится обратимой. Этерификация сахаров проводилась в среде пиридина в атмосфере инертного газа. В реакционную систему вводили ингибитор полимеризации – гидрохинон; температурный режим – 22°C и 45°C. Показана возможность повторного использования фермента, после отделения его по окончании процесса из гетерогенной смеси с пиридином фильтрованием. В условиях варианта использования аллилметакрилата и,

в качестве субстрата, глюкозы было найдено, что все протеазы являются катализаторами этерификации глюкозы. Максимальная активность характерна для щелочной протеазы в сравнении с трипсином и террилитином. Контролирование этерификации осуществлялось путем тестирования с помощью ТСХ; конверсия устанавливалась методом ВЭЖХ (ацетонитрил – вода = 75:25). При сравнении ЯМР-спектров исходной маннозы и соответствующего метакрилата установлено смещение сигналов двух протонов Н-6 в эфирах на 0,5 М.Д. в сторону низких полей. Смещение сигнала C₍₆₎ от 61,8 до 64,1 М.Д. подтверждает протекание ацилирования по первичной C₍₆₎ ОН-группе (D-глюкоза). Изучение ЯМР C¹³-спектров исходных и целевых продуктов при ацилировании сахарозы показало изменение химического сдвига для C атомов, ближайших к вероятным позициям замещения при C¹ и C⁶.

Предполагается возможность ацилирования гидроксильной группы при одном из этих положений, что свидетельствует о протекании этерификации по фуранозному циклу сахарозы.

Результаты, полученные при тестировании продуктов реакции методами ТСХ и ВЭЖХ свидетельствуют о присутствии в качестве побочных примесей к основному вышеуказанным эфирам аналогов D-глюкозы, предположительно содержащих заместители при C₂ и C₃, а для сахарозы при C₆ атомах. Наиболее высокая региоселективность ацилирования этих сахаров установлена для варианта ферментативного катализа субтилизином в ДМФА. Кинетику реакционного процесса контролировали путем анализа проб, после отделения фермента фильтрацией, по наличию углеводов методом ТСХ. Установлено, что количество биокатализатора, суспензированного в системе, заметно влияет на скорость этерификации. Величина избытка ацилирующего донора в меньшей степени влияет на этот показатель (двукратный избыток приводит к конверсии 93%, 95%). (Табл. 5.) Увеличение концентрации фермента от 15 до 60 мг/мл приводит к сокращению продолжительности реакции, которая обычно длится несколько суток [33,21]; при этом возрастает выход ненасыщенного ацилата. Температур-

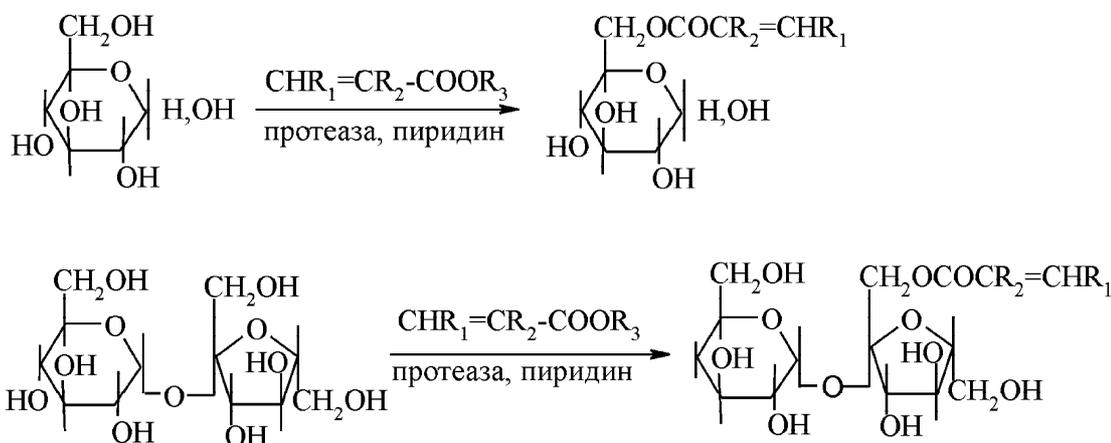


Таблица 5

Влияние концентрации 2,3-БМО на начальную скорость ацилирования глюкозы в присутствии щелочной протеазы при 45°С в пиридине ([глюкоза] = 0,1 моль/л; [протеаза] = 60 мг/мл)

2,3-БМО	v, ммоль/мин	Конверсия глюкозы за 5 ч
0,1	2,1	74,7
0,2	2,8	93,5
0,3	2,8	95,0
0,5	2,8	93,0

Таблица 6

Этерификация глюкозы активированными эфирами ненасыщенных карбоновых кислот $CHR_1=CR_2-\overset{O}{\parallel}COX$

Ацилирующий агент	R ₁	R ₂	X	Время реакции, ч	Конверсия глюкозы	Селективность, %
2,3-БАО	H	H	-N=C(CH ₃)OCOCH ₃	48	57,2	77
2,3-БМО	H	CH ₃	-N=C(CH ₃)OCOCH ₃	5	93,8	85
2,3-БКО	CH ₃	H	-N=C(CH ₃)OCOCH ₃	48	82,7	81
2-ПМО	H	CH ₃	-N=C(CH ₃) ₂	48	78,0	-
Н-ГСИМ	H	CH ₃	-N(COCH ₂)	48	62,0	-
АМ	H	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ =CH ₂	48	22,5	-

ный режим определяется в зависимости от вида фермента (20-60°C). Щелочная протеаза не снижает каталитическую активность в течение суток при 45°C.

Значительная скорость реакции и химическая стабильность биокатализатора дает возможность его многократного использования после выделения из системы. Реакционная способность ацилирующих реагентов зависит как от спиртового, так и кислотного фрагмента молекулы эфира. Высокая ацилирующая активность отмечена для оксимозэфиров, 2,3-бутандионмоноксима. По ацилирующей эффективности оксимозфиры представлены в виде ряда: метакриловый > кротонный > акриловый. Структура ацилирующего агента влияет на селективность процесса этерификации. Разработана методика отделения побочных продуктов ацилирования D-глюкозы от основного (ВЭЖХ). Установлено, что максимальная селективность при ацилировании D-глюкозы достигается при синтезе соответствующих метакрилата и кротоната. (Табл.6).

Таблица 7

Зависимость начальной скорости ацилирования глюкозы 2,3-БМО, катализируемого щелочной протеазой в пиридине от содержания воды при 45°C ([2,3-БМО]: [глюкоза] = 2:1)

Концентрация воды, об.%	Начальная скорость реакции v, ммоль/мин
0	0
2,2	0,40
3,6	0,85
6,2	0,55
9,3	0,50

При проведении процесса этерификации 2,3-бутандионакрилоилоксимом, скорость реакции ацилирования уменьшается по ряду углеводов: сахароза > глюкоза > фруктоза. Высокая чувствительность сахарозы объясняется стабильностью фермент-субстратного комплекса, фиксированного значительным количеством водородных связей. Специфичность и активность ферментного катализатора в процессах ацилирования сахаров зависит также от содержания воды в системах с неводными органическими растворителями.

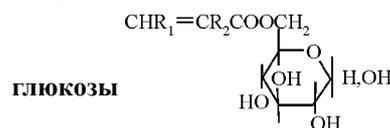
Для варианта использования липаз оптимальным содержанием воды является 0,01-0,02% [19]. Процесс полностью прекращается в случае полного обезвоживания. Установлена экстремальная зависимость скорости реакции от содержания воды (оптимум 3-4% воды в смеси). (Табл. 7.)

Акрилат, метакрилат и кротонат D-глюкозы с позицией замещенных при C₆ углеродном атоме, полученные со значительными выходами и селективностью, были исследованы в качестве виниловых мономеров, способных к ПМ и СПМ в присутствии инициаторов радикального типа. (Табл. 8).

Поли-6-о-метакрилоил-D-глюкоза (ПМГ) получена полимеризацией соответствующего мономера в водной или ДМФА средах и выделена осаждением в метаноле. Условие гомополимеризации и результаты представлены в (Табл.9.) Водорастворимая ПМГ частично гидролизует в растворах с появлением свободных карбоксильных групп. Получены СПЛ 6-о-метакрилоил-D-глюкозы и 6-о-кротонил-D-глюкозы с N-винилпирролидоном (ВП). При этом установлено, что имеет место снижение молекулярной массы СПЛ при увеличении концентрации углеводсодержащих винильных мономеров в реакционной смеси.

Таблица 8

Некоторые характеристики ненасыщенных эфиров



R ₁	R ₂	[α] _D ²⁰ (концентрация растворителя)	R* _f	Найдено, %		Вычислено, %	
				C	H	C	H
H	H	44,94 (0,9 ДМФА)	0,75	45,96	6,13	46,16	6,03
CH ₃	H	52,64 (1,0 H ₂ O)	0,74	48,53	6,15	48,39	6,50
H	CH ₃	36,42 (1,0 H ₂ O)	0,74	48,20	6,02	48,39	6,50

* Элюент – этилацетат : 2-пропанол : вода = 5:3,2:1,6.

СПЛ содержат до 20 мол. % углеводсодержащих звеньев при молекулярной массе 9-50·10³. (Табл. 10)

Полученные полимеры с углеводными боковыми цепями – биосовместимые структуры с низкой токсич-

Таблица 9

Условия полимеризации 6-О-МГ и свойства поли-6-О-МГ

Опыт	[6-О-МГ], моль/л	Растворитель	Инициатор	[I], мас. %	Выход, мас. %	[η] (ДМФА, 25°C), дл/г	M _{SD} × 10 ⁻³
			I				
1	0,48	ДМФА	ДАК	1,0	65,7	0,17	56
2	0,93	»	»	2,0	81,2	0,15	-
3	1,20	H ₂ O	ДАГ	1,0	77,5	1,19	785
4	0,63	»	»	1,0	60,2	0,57	126
5	0,48	»	УФ-облучение (3ч)	-	56,0	0,50	-

Примечание. В опытах 1-4 T = 60°C, ДАГ – 2,2-азо-бис-(2-метилпропандиамин)дигидро-хлорид.

Сополимеризация ВП(M_1) с винилсахаридами (M_2) в ДМФА при 60°C (инициатор ДАК, 1 мас.%)

M_2	Состав исходной смеси, мол. %		Выход за 24 ч, мас. %	Содержание m_2	$[\eta]$ (ДМФА, 25°C), дл/г	$\bar{M}_v \cdot 10^{-3}$
6-О-МГ	95	5		6,1	0,21	44
	90	10	62,1	9,4	0,25	50
	85	15	65,4	13,9	0,18	38
	75	25	66,7	21,5	0,14	26
6-О-КГ	90	10	65,3	8,5	0,19	41
	85	15	71,4	14,1	0,15	27
	80	20	72,6	18,4	0,08	9

ностью, проявляют иммуностимулирующую активность и рассматриваются как потенциальные носители биологически активных веществ. СПЛ винильных аналогов D-глюкозы и ВП представлены как разновидность модификаций ПВП, широко используемого в фармации. Углеводсодержащие структурные элементы в составе ПВП могут играть роль лигандов, определяющих специфическое взаимодействие с клетками живого организма. Токсикологические особенности гомополимеров и СПЛ с углеводными боковыми цепями изучались при внутрибрюшинном введении их водных растворов в животный организм (мышь). Разработка новых эффективных способов получения углеводсодержащих полимеров играет значительную роль в решении проблемы направленного транспорта лекарственного вещества в определенный орган живой системы, в очаг поражения организма. Один из подходов в решении этой проблемы – использование для доставки лекарств макромолекул, несущих лиганды специфически взаимодействующие с клетками. Изучаемым вариантом является применение специфических антител, играющих роль целеузнающих векторов, с иммобилизованными в них лекарственными веществами. Конъюгаты такого типа применяются, например, для доставки в опухолевые клетки высокотоксичных цитостатиков [34,35]. В способе с использованием в качестве носителя лекарств полипептидов макромолекула, имеющая в своей структуре углеводный компонент, играет роль узнающего лиганда и взаимодействует с поверхностными клеточными рецепторами (лектинами), специфически настроенными на определенную углеводную структуру. Такой полимерный комплекс сорбируется на целевом биообъекте и далее доставляется внутрь клетки, благодаря эндоцитозу [36,37]. Установлено, что сывороточный альбумин и полилизин с присоединенными углеводными компонентами отличаются высокой тканевой специфичностью, зависящей от структуры углевода и его конструкции в полимере-носителе, например, полилизин, несущий в качестве лиганда галактозу, лактозу или N-ацетилгалактозамин, преимущественно накапливается в печени при наличии в качестве лиганда ксилозы – в печени и легких. Для лигандов со структурой D-ман-

нозы и D-фруктозы преимущественная локализация пептидов – в селезенке и тканях мозговых костей [38,19]. Оказалось, что использование полипептидов как полимеров-носителей ограничено ввиду их иммуногенности. Данные последних исследований свидетельствуют, что полимерные молекулы, содержащие углеводные боковые цепи, присоединенные путем разнообразных связей к основной полимерной цепи (эфирные, амидные и др.) должны обладать сродством к тканям и лектинам определенных участков организма. Применение таких соединений в качестве носителей лекарственных веществ, при достаточно высокой плотности углеводных фрагментов в полимерной цепи, может обеспечить направленную доставку иммобилизованных лекарственных веществ к нужной цели в составе организма.

Химически модифицированные полимерные формы углеводного типа могут быть также получены путем введения в структуру гликанов ненасыщенных заместителей алкиленового и ацильного типа. Этот путь аналоговых превращений гликанов приводит к изменению физико-химических свойств углеводного объекта, а также позволяет использовать на следующих стадиях превращений высокорекреационноспособные функциональные группы, введенные в структуру гликанов для аналоговых или полимерных превращений. Винилсодержащие производные гликанов имели практическое применение в качестве адгезивных материалов, в том числе с учетом низкой токсичности этих производных в фармакохимической промышленности. Ненасыщенные заместители в полимерной углеводной матрице путем химической модификации достаточно легко преобразуются в другие группировки, также с высокой реакционной способностью. Далее эти материалы могут быть использованы как потенциальные носители биологически активных компонентов – лекарственных субстанций, различных биокатализаторов. Развитие исследований в этом направлении связано, в основном, с использованием в качестве объектов превращений наиболее доступных гликанов: целлюлозы (Ц) и крахмала (Кр). Ряд опубликованных материалов содержит разработки условий синтеза и данные по изучению свойств продуктов аллилирования, метилли-

рования, акрирования гликанов. Учитывая ограниченную мобильность Ц в качестве объекта превращения используют ее промышленно доступные алкил- и ацил-аналоги. В отношении Кр синтеза ненасыщенных аналогов проводятся, в основном, в условиях конверсии незамещенного гликана.

Эфиры Ц, несущие в структуре звеньев ангидроглюкозы, ненасыщенные ацильные заместители типа акрилоил-компонентов получены путем взаимодействия смеси 1-5 М раствора гидроксида щелочного металла с акрилоилнитрилом, акриламидом или их композициями с Ц. Концентрация акрилирующих реагентов в смеси применялась из расчета более 0,6 М на ангидроглюкозное звено. Синтезированы аналоги гликана с различным составом заместителя и степенью акрирования [39].

Разработан способ исчерпывающего аллилирования и металлирования метил-Ц и ацетил-Ц. При этом была использована метил-Ц со степенью замещения 1,6, ацетил-Ц – 1,7. Алкенилирование производилось соответственно хлористым аллилом и металлилом в среде диметилсульфоксида (ДМСО) в присутствии NaOH. Степень алкенилирования может регулироваться путем изменения основных параметров процесса: расхода реагентов, количества щелочи, температуры и длительности реакции. Полностью аллилированные аналоги синтезированы на основе метил-Ц в условиях введения щелочи в систему из расчета 10 моль на 1 моль OH-группы при 70°C в течение 4 часов. Для варианта с использованием концентрации щелочи (NaOH) из расчета 30 моль на ангидроглюкозное звено имеет место образование три-о-аллил- и три-о-металлил-Ц. Структурные особенности синтезированных аналогов Ц изучены с помощью методов ИК- и ЯМР-С¹³-спектроскопии. Ненасыщенные производные Ц обладают термической устойчивостью в среде гелия до 200°C. При термовоздействии на полимеры в воздушной среде на ТГ-кривых отмечено возрастание массы (10-15%). Это свидетельствует об окислении винильных группировок, образовании гидроперекиси. Нагревание ненасыщенных эфиров Ц в атмосфере воздуха до 80°C приводит к значительному снижению их растворимости в хлороформе. Аллиловые и металлиловые эфиры Ц, полученные на основе ацетатов гликана растворимы в хлороформе, бензоле, тетрагидрофуране. В условиях хранения указанных препаратов при 0°C снижение их растворимости не наблюдается [40].

Проводилось исследование процесса взаимодействия Кр (рисового) и акрилонитрила в присутствии NaOH. Установлено, что при взаимодействии 4 г Кр и 4 мл акрилонитрила в присутствии 0,5 М щелочи (отношение раствор : крахмал = 5), при 30°C, эффективность реакции составляет 22,7%, а степень замеще-

ния 0,68. При увеличении гидромодуля, расхода NaOH и акрилонитрила, эффективность процесса и степень замещения снижаются. Установлены оптимальные параметры режима акрирования Кр [41].

Проведено исследование зависимости эффективности карбомиэтилирования Кр акриламидом от различных факторов.



Степень замещения, выраженная в процентном содержании азота, в продуктах реакции снижается в ряду растворителей, применявшихся в качестве среды: циклогексан, изопропанол, ДМФА, вода. Увеличение содержания воды в смеси с растворителем приводит вначале к росту степени замещения, а затем к ее снижению. Роль катализатора в процессе играет водный раствор NaOH. Увеличение концентрации щелочи (до 1 н) значительно повышает конверсию. Дальнейшее увеличение этого параметра приводит к снижению степени замещения вследствие гидролиза амидных групп. В качестве катализаторов были использованы также натриевые соли слабых кислот – фосфат, карбонат, бензоат, ацетат, формиат Na. Степень протекания реакции существенно увеличивается при возрастании концентрации акриламида до 150% и остается постоянной. В используемой реакционной системе (Кр, акриламид, NaOH, вода), помимо основной реакции, протекает гидролиз амидных групп. При 20°C и длительности 0,5-4 часа для системы вода-циклогексан преобладает реакция карбомиэтилирования [42].

Значительное внимание в исследованиях уделялось совершенствованию способов синтеза СПЛ углеводного типа, образующихся при взаимодействии гликана с ненасыщенными винильными реагентами в условиях применения инициаторов привитой сополимеризации. На примерах утилизации в этих целях гликанов Ц и Кр показана возможность создания новых ВМС, обладающих комплексом ценных физико-химических, фармакохимических свойств. В качестве прививаемых на структуру гликана макроцепей наиболее распространены структурные варианты, образующие в условиях полимеризации акрилоил- и метакрилоил-содержащие полимеры. Таким образом в числе использующихся реагентов для осуществления привитой сополимеризации применяются различные эфиры (мет)-акриловой кислоты, амиды и нитрилы этих ненасыщенных кислот. В меньшей степени используются для этой цепи такие винилсодержащие мономеры как аллил-, винилгалогениды, винилпиридин, стирол, винилацетат. Привитая сополимеризация винильных мономеров на гликаны проводится в присутствии инициаторов химического характера, а также путем физического иницирования. Катализаторы и условия иницирования подбираются с расчетом преимущественного направления про-

цесса на образование СПЛ с минимально возможной гомополимеризацией винильных мономеров. В качестве химических инициаторов используются перекисные соединения (перекись водорода, персульфаты щелочных металлов), соединения, в структуре которых имеется ион $\text{Ce} (+4)$, ионы $\text{V} (+5)$, $\text{Co} (+3)$. В числе физических факторов инициирования использовано: γ -излучение, УФ-излучение, фотоиницирование, действие низкотемпературной плазмы и др.

Привитые СПЛ на основе гликанов имеют важное практическое значение, определяемое их физико-химическими свойствами, показателями биологической активности, благоприятной токсикологической характеристикой. Имеется информация об использовании структур такого типа в области фармацевтической химии, фармакологии в качестве носителей биологически активных соединений, гелеобразных компонентов лекарственных форм, компонентов мембран, применяемых для имплантации в живом организме. Введение в структуру гликанов боковых полимерных цепей приводит к модифицированию физико-химических свойств основного компонента (растворимость, набухаемость) позволяет осуществлять переход к структуре ионообменных материалов, в том числе пространственного типа. В отдельных вариантах целью проведения привитой сополимеризации на гликанах является коррекция физико-химических свойств полимера. Основными объектами для осуществления привитой сополимеризации является натуральная, отбеленная, мерсеризованная Ц, а также ее аналоги промышленного значения (ксантогенаты, карбоксиметилаты, нитроэфир, ацетаты, вискоза и др.). Гликаны типа Кр используются в натуральном, частично гидролизованном и окисленном виде.

Исследована привитая полимеризация стирола на Ц в водной или водно-метанольной среде при использовании в качестве инициатора ДАК. Процесс проводился при 60°C в течение 4 часов. Образующиеся гомополимеры выделены путем экстракции. Степень прививки определяли гравиметрически или гидролизом сополимера в 72% H_2SO_4 . Методом ТСХ в системе силикагель-бензол, отделяли привитые цепи, содержащие глюкозидное концевое звено. Отмечена высокая эффективность прививки, которая во всех случаях была выше, чем степень ПМ боковых цепей. Степень прививки возрастает с увеличением концентрации ДАК до 36 ммоль/л и достигает 212%. Степень полимеризации боковых цепей снижается при замене водной среды на водно-метанольную. Предложен механизм образования привитых СПЛ [43]. Хлопковый пух и нитроцеллюлоза были использованы для проведения радикально-привитой сополимеризации с метилметакрилатом, стиролом, акрилонитрилом, акриламидом. Процесс проводился в сме-

сях вода – органический растворитель, при иницировании УФ-светом и ДАК, в атмосфере азота при $30-50^\circ\text{C}$. Для вариантов с применением стирола акрилонитрила, акриламида процесс протекает с низкой скоростью. Скорость сополимеризации со стиролом возрастает при увеличении содержания нитрогрупп в соответствующей нитро-Ц. Молекулярная масса СПЛ, не зависящая от концентрации мономера и содержания нитро-Ц, составляет $4-6 \cdot 10^5$. При 40°C прививка ММА на натуральную Ц не происходит [44].

Изучался процесс прививки полимерных цепей глицидилметакрилата на Ц. Полученные привитые СПЛ исследовали в условиях взаимодействия с водным раствором метиламина, следствием которого является аминирование и гидролиз эпоксидной группы привитого сополимера. Общая конверсия глицидилловых групп и количество аминированных групп возрастает с увеличением концентрации метиламина. Порядок скоростей аминирования r_a и гидролиза r_h по метиламину равен 1 и 0 соответственно [45]. Проведено исследование привитой сополимеризации акрилонитрила на окисленную Ц. После отбеливания Ц подвергалась воздействию 0,1 М раствором $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в 1 н H_2SO_4 в течение 10-30 минут (ОЦ). Использовался также вариант обработки отбеленной Ц (БЦ) 0,3 М раствором тиогликолевой кислоты (ВЦ) при 25°C 24 часа. Сополимеризацию проводили в водной среде в присутствии инициатора $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$. При возрастании избытка акрилонитрила в реакционной среде конверсия его (α) и степень прививки (β) проходят через максимум. β линейно возрастает с увеличением концентрации инициатора и уменьшается в ряду $\text{ОЦ} > \text{БЦ} > \text{Ц} > \text{ВЦ}$ [46]. Изучались динамико-механические спектры привитых СПЛ ММА на Ц. СПЛ получены в присутствии инициаторов $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, NH_4VO_3 . Кроме того исследовались образцы Ц, активированные низкотемпературной плазмой; степень прививки СПЛ от 12 до 131% [47]. Исследован процесс прививки макроцепей акрилонитрила (АН) и стирола (СТ) на ксантогенат Ц (КЦ). Привитая сополимеризация АН и СТ проводилась в среде H_2O_2 (30%), что совместно с Fe^{2+} создавало окислительно-восстановительную систему, процесс проводили при 25°C , $\text{pH} = 5-7$ в атмосфере N_2 в течение 24 часов. Оптимальное отношение КЦ:АН в массовых единицах 0,5:1. За 2 часа реакционного процесса конверсия АН и СТ составляла 80 и 83% [48].

Показано влияние скорости перемешивания (ω) на выход целевого продукта, общую конверсию (ОК) и эффективность реакции (S) в условиях сополимеризации 4-винилпиридина на частично карбоксиметилированный хлопок. Характер зависимости выхода сополимера и ОК от ω идентичен при наличии максимума для низких скоростей. Зависимость S постоянна в диапазонах 0-1300 об/мин [49]. Привитая ПМ

ММА на обработанную тиогликолевой кислотой Ц (29-28°C, 24 ч) (ВЦ) или окисленную 0,1 М $K_2Cr_2O_7$ (в 1 М H_2SO_4) Ц (ОЦ) проводилась в водной среде в присутствии в качестве инициатора $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ при 29°C в течение 1 часа. Степень прививки определяли гравиметрически после экстракции гомополимеров. Этот показатель для ВЦ и ОЦ возрастает с увеличением концентрации инициатора, при этом эффективность прививки снижается. В условиях ПМ для различных систем число привитых цепей для варианта ОЦ проходит через максимум, а в отношении ВЦ не меняется [50]. Исследована фотоиницированная привитая ПМ акриламида (I) и 2-гидроксиэтилметакрилата (II) на целлюлозную пленку в среде ацетон : вода, в атмосфере воздуха (сенсibilизатор – изопропилтоксантон). Для концентрации I 0,70; 1,05 и 1,40 моль/л ПМ развивается с индукционным периодом, который отсутствует при концентрации 0,35 моль/л. Степень прививки для II вначале возрастает с увеличением продолжительности процесса, а затем не зависит от этого показателя. Кинетические особенности реакции для I и II объяснены различной гидрофильностью мономеров и полимеров [51]. Описан экономичный процесс получения привитых СПЛ винильных мономеров типа винилхлорида, ММА, смеси метилакрилата с бутилакрилатом на Ц (древесная мука) в водной среде в присутствии перекисного инициатора и суспендирующего агента на основе метил-Ц [52].

Исследована зависимость основных показателей процесса привитой ПМ винильных мономеров в условиях парофазной фотопрививки на Ц при 60°C. Установлено влияние содержания воды в структурах образцов Ц, а также зависимость от химической природы катализатора ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Ce(NO_3)_4 \cdot 2NH_4NO_3$, H_2O_2 , Na-антрохион-2,7-дисульфатбензофенон) и типа винильных мономеров (ММА, акрилонитрил (АН), акриловая (мет-) кислота, N-пирролидон, стирол). Скорость реакции прививки возрастает за счет воды, содержащейся в образце Ц; увеличивается и степень прививки. Применение катализатора ускоряет процесс; максимум степени прививки определяется оптимальным количеством катализатора в каждом конкретном случае. Образование привитого сополимера ограничено пороговым количеством катализатора. $FeCl_3$ и H_2O_2 являются наиболее активными из числа исследуемых катализаторов. ММА, АН, метакриловая кислота могут быть привиты на субстрат Ц в условиях парофазного процесса; ST и N-винилпирролидон не активны в этих условиях, но вступают в процесс сополимеризации в смеси с АН [53]. Изучены условия совместимости привитого сополимера на Ц и гомополимеров в растворе и твердой фазе. Установлено, что наиболее эффективными компонентами, улучшающими совместимость, являются СПЛ с более высокой степенью полимеризации целлюлозной матрицы и привитых макроцепей [54].

Разработан способ синтеза биологически активного привитого сополимера Ц и п-метакрилоиламинофеноксиметилпенициллина. Исследована кинетика деструкции амидных связей в привитом сополимере в 0,05 моль фосфатном буфере при pH = 7,2 и 37°C [55]. Разработан способ локальной химической модификации поверхности мембран из Ц с целью улучшения гемосовместимости. Этот процесс осуществлялся путем гетерогенной прививки на Ц различных мономеров и полимеров с гидрофильными, гидрофобными и ионогенными группами. Привитая СПМ осуществлялась с использованием протонного катализа в среде ДМФА. Осуществлен синтез ряда образцов модифицированной Ц со степенью прививки до 20%. Морфологию полученных полимерных пленок изучали методом сканирующей электронной спектроскопии. Критическую поверхность натяжения оценивали измерениями контактного угла (КУ). Установлено, что толщина пленок Ц при модификации уменьшается от 15 мкм, а КУ возрастает от 12 до 60° [56].

Привитая СПМ акриламида на рисовый Кр проводилась с использованием в качестве инициаторов персульфата калия (ПК), пероксида бензоила (ПБ) и $KMnO_4$ (К). Соплимер синтезирован во встряхиваемой колбе, помещенной в водяную баню. Образовавшийся сополимер осаждали в спирте, экстрагировали от гомополимера при использовании смеси ДМФА : CH_3COOH (1:1). Выход целевого СПЛ рассчитывали по содержанию азота. Установлено, что реакция протекает в 2 этапа с различной скоростью. На первом этапе различие в действии ПК, ПБ и К не выявлено. На втором этапе активность катализаторов убывает в ряду $K > ПБ > ПК$. Растворимость сополимеров в сравнении с исходным показателем для матрицы выше и зависит от условий процесса. Вязкость дисперсий СПЛ, полученных с применением катализатора ПБ и К, ниже, чем для исходного гликана [57]. Изучен процесс привитой СПМ 2-гидроксиэтилметакрилата (ГМ) и этилендиметакрилата (ДМ) на Кр, проводившийся в атмосфере азота при 33°C с применением в качестве инициатора $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$. Степень прививки для того и другого мономера возрастает с 12 до 114% и с 19 до 63% при увеличении концентрации мономеров соответственно в интервале 0,033-3,3 и 0,27-82,6% [58]. Катионные, растворимые в воде СПЛ Кр получены путем взаимодействия Кр с неионным виниловым мономером (ST, акрилаты, АА, диены) и катионным виниловым мономером (четвертичная соль диметилсульфата и диметиламинометакрилата или четвертичная соль хлористого метила и метилдиаллиламина). Процесс проводили в водной среде при 75-90°C и pH = 4,5-5. Полученный материал, используемый далее без дополнительной очистки содержал Кр 0-90% по отношению к СПЛ. Доля Кр в составе продукта представляет со-

бой смесь катионного Кр с исходным гликаном от 5-100%. Ионизированный Кр образуется при этерификации ОН-групп гликана катионным виниловым мономером. В смеси находятся также не вступившие в реакцию виниловые мономеры [59].

Взаимодействием Кр с акрилонитрилом в водной среде при 30°C в присутствии $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ (1н HNO_3) в течение 2 часов получены СПЛ с выходом 48-54%. ММ, определявшаяся вискозиметрически для растворов в ДМФА зависит от вида Кр (картофельный, кукурузный, маниоковый), содержания в них амилозы и составляет 525-870 тыс. Привитые СПЛ содержат 29-39% акрилатных групп. Гели, способные поглощать до 1150-1550 г воды на 1 г геля получены гидролизом СПЛ в 0,35 н NaOH при 90-95°C в течение 165 минут; одновременно происходит пространственное структурирование СПЛ [60]. Проведено исследование привитой СПМ МА, ММА, БА, БМА на гидроксипропил- и Na-карбоксиметил Ц (ГЭЦ и КМЦ). Скорость прививки мономеров на основе акриловой кислоты выше, чем для эфиров метакриловой кислоты. Скорость ПМ метиловых эфиров заметно превышает этот показатель для бутиловых эфиров. Порядок общей реакции для ГЭЦ и КМЦ равен 1 по мономеру, по исходному полимеру и инициатору (персульфат) этот показатель ближе к 0. Энергия активации составляет 102,9 и 78,0 кДж/моль (ГЭЦ и КМЦ). Для бутилового эфира МА порядок реакции по инициатору $\frac{1}{2}$, при сохранении нулевого порядка по ГЭЦ. Это связано с изменением гидрофильности соответствующих мономеров и прививаемых макроцепей, что оказывает влияние на стадию обрыва цепи сульфатными и полимерными радикалами [61]. Исследована привитая СПМ бутилметакрилата (БМА) на полихлоропренацетат Ц в среде толуола и ДМФА в присутствии перекиси бензоила (инициатор). Строение полученных СПЛ изучены методами обращенной Фурье-ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии и термогравиметрического анализа [62]. Проведено исследование различных методов привитой ПМ акрилонитрила на БЦ и Кр, инициированной $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ в водной среде при 20°C. Один из методов предусматривает смешивание водных взвесей Ц и Кр с водными растворами акрилонитрила и инициатора. В другом варианте Ц или Кр предварительно обрабатывались водными растворами инициатора в течение 30 минут и, после удаления избытка инициатора, вводился водный раствор акрилонитрила. Степень, эффективность прививки, молекулярная масса отдельных привитых цепей полиакрилонитрила возрастают в условиях проведения процесса по второму методу. При увеличении концентрации винильного мономера число привитых цепей на Ц и Кр снижается. Зависимость степени прививки на Ц от концентрации акрилонитрила имеет экстремальный характер; молекулярная масса привитых цепей на Ц и Кр при этом возрастает [63].

Проведена привитая сополимеризация этилакрилата на Кр в водной среде при 29°C (инициатор Ce^{4+}). Степень прививки при увеличении инициатора проходит через максимум. При возрастании концентрации мономера и инициатора молекулярная масса привитых цепей соответственно линейно возрастает, а число привитых цепей снижается. Авторы предполагают, что обрыв растущих привитых цепей полиэтилакрилата происходит в результате их взаимодействия с инициатором [64]. Определено влияние концентрации и состава смеси в процессе привитой сополимеризации одновременно винилацетата (I) и метилакрилата (II) на Ц с молекулярной массой 428 тыс. и 266 тыс. Реакцию проводили в среде 0,025 н HNO_3 и 0,005 н $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ (инициатор). Установлено, что мономер II более активен в условиях прививки, чем мономер I, их смесь занимает промежуточное положение, ближе к I [65]. Представлена кинетическая характеристика привитой ПМ акриламида на оксиэтил-Ц, установлено соотношение кинетических констант реакции в среде HClO_4 . Дана количественная оценка влияния pH среды и комплексообразования Co^{3+} с одноосновными карбоновыми кислотами на молекулярную массу привитых цепей, скорость иницирования и полимеризации [66].

В целях упрощения технологии получения полимерных гидрогелей путем смешивания водорастворимого полимера и гидрофильного мономера с последующей ПМ используют Кр или поливиниловый спирт (гидрофильные полимеры). Смешивание осуществляют в среде апротонного растворителя. В полученный раствор вводят поли-N-винилпирролидон (ПВП) и 2-гидроксипропилметакрилат. Массовое соотношение Кр, винильного мономера, ПВП, апротонного растворителя – 1-3,5 : 1,5-7,5 : 1-9 : 9-30. ПМ проводят при 20-60°C в течение 0,2-3 ч. Предлагаемый способ позволяет сократить продолжительность процесса с 77 ч до 0,2-3 ч, а также снизить температуру на ряде стадий [67]. Смесь акрилонитрила (I) и аллилсульфоната натрия (II) использовали в привитой СПМ на желатинизированном в водной среде пшеничном Кр. Иницирование процесса производили $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ в присутствии HNO_3 при 30°C. Степень прививки возрастает с увеличением общей концентрации I и II. В условиях молекулярного соотношения II/I 0,15-0,20 : 0,85-0,80. Имеет место экстремальная зависимость степени прививки от концентрации инициатора. Максимальная величина этого показателя достигается при концентрации HNO_3 0,2-0,4 моль/л и 30°C. Электролитные свойства материалов выше, чем у гидролизованных привитых СПЛ полиакрилонитрила на Кр [68].

Привитые СПЛ акрилонитрила и винилацетата на Ц получены в условиях проведения процесса в паровой фазе с использованием в качестве инициатора $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. На основе полученных СПЛ, изготовлена вис-

коза при действии щелочи в течение 2 часов. Исследована скорость разложения боковых цепей сополимера со структурами полиакрилонитрила и поливинилацетата. Отмечена высокая растворимость в воде синтезированных полимеров [69]. При исследовании модели гетерогенной привитой СПМ виниловых (акриловых) мономеров на Ц, инициированной ионами цезия рассмотрены конкурирующие реакции. При этом учитывалась электронная природа мономера и полимерных участков. Найдены выражения реакционных параметров как функции изменяющихся концентраций компонентов и структурных характеристик сополимера [70]. Привитые СПЛ акриловой кислоты на Ц использованы для фиксации фермента трипсина, составлена математическая модель процесса синтеза трипсинсодержащего материала с использованием ее для процесса иммобилизации протеолитического фермента [71]. Изучена возможность применения привитых СПЛ Ц ионного типа для иммобилизации ферментов террилитана, коллитина, протеазы С. Исследована зависимость степени ассоциации ферментов с макромолекулами и активности, образующихся ферментных комплексов от структуры, конформации макроцепи сополимера и концентрации иммобилизуемого компонента [72].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klein J., Blumberg K. // *Macromol. Chem.* 1988. В. 189. № 4. С. 805.
2. Haines A.H. // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1981. V.39. P. 13.
3. Park W.K.C., Aravind S., Romanovska A., Renand J., Roy Rene // *Methods in Enzymology.* New York: Acad. Press., 1994. V. 242. P. 294.
4. Пленис Э.Б., Перникис Р. // *Химия древесины.* 1993. № 5. С. 25.
5. Klein J., Herzog D. // *Makromol. Chem.* 1987. В. 188. № 6. С. 1217.
6. Roy R., Zaferriere C.A. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990. № 23. P. 1709.
7. Лапенко В.Л. Ненасыщенные производные углеводов. Воронеж, изд-во ВГУ, 1986. С.186.
8. Gionsho A., Jrie K., Jwasawa H. a.o. // *Biol. Pharm. Bull.* 1994. V.17. № 2. P. 275.
9. Jonas G., Stadler R. // *Macromol. Chem., Rapid. Commun.* 1991. V. 12. № 11. P. 625.
10. Kobayashi K., Sumitomo H., Jna Y. // *Polym. J.* 1983. V.15. № 5. P. 667. РЖХим, 1982, 9С293.
11. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. С-Пб.: Гиппократ, 1993. 264 с.
12. Иванова Н.П., Панарин Е.Ф., Денисов В.М. // *ЖПХ* 1998. Т. 71. Вып. 1. С. 114-118.
13. Cotor V., Pulido R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II.* 1992. P. 791-792.
14. Панарин Е.Ф., Ершов А.Ю., Иванова Н.П. и др. // *ЖПХ* 1999. Т. 72, Вып. 11. С. 1872-1875.
15. Pavlov G.M., Ivanova N.P., Korneeva E.V. a.o. // *J. Carbohydrate Chem.* 1996. V. 15. № 4. P. 4191. РЖХим. 1997, 19С35.
16. Carpino Z.A., Ringsdorf H., Ritter H. // *Macromol. Chem.* 1976. В. 177. № 5. С. 1631.
17. Klein J., Kovalczyk J., Engelke S. a.o. // *Macromol. Chem., Rapid. Commun.* 1990. V. 11. № 10. P. 477., РЖХим. 1991, 21С290.
18. Druchhammer D.G., Henner W.J., Pederson R.L. a.o. // *Synthesis.* 1991. № 7. P. 499.
19. Therisod M., Klivanov F.V. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 18. P. 5638. РЖХим. 1987, 2Б4200.
20. Therisod M., Klivanov A.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109. № 13. P. 3977-3981. РЖХим. 1987, 23Е5.
21. Riva S., Chopineau J., Kieboom P.G. a. O. // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 2. P. 584. РЖХим. 1988, 14Б4096.
22. Bjorkling F., Gratfredson S.E. // *Tetrahedron.* 1988. V. 44. № 10. P. 2957. РЖХим. 1989, 1Е27.
23. Gals H.-J., Zeissier Axel., Moidonis P. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 45. P. 5743. РЖХим. 1988, 6Е381.
24. Dordick J.S. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. V. 672. P. 352.
25. Martin B.D., Ampofo S.A., Linhardt R.J., a.o. // *Macromolecules.* 1992. V. 25. № 26. P. 7081.
26. Blinkovsky A.M., Dordick J.S. // *Tetrahedron. Assymetry.* 1993. V. 4. № 6. P. 1221.
27. Ohno K., Sohda K., Kosaka A., a.o. // *Bioconjugate Chem.* 1995. №6. P. 361.
28. Valivety R.K., Johston G.A., Suchling C.J. // *Biotechnol. / Bioeng.* 1991. V. 38. № 10. P. 1137.
29. Cotor V., Pulido R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1991. P. 491-492.
30. Chogare A., Kumar G.S. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989. № 20. P. 1533-1535.
31. Nazaki K., Uemura A., Yamashita J. a.o. // *Tetrahedron Lett.* 1990/ Vol. 31. № 50. P. 7327-7328.
32. Uemura A., Nozaki K., Yamashita J. a.o. // *Tetrahedron. Lett.* 1989. Vol. 30. № 29. P. 3817-3818.
33. Pulido R., Ortiz F.L., Cottor V. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1992. № 21. P. 2891-2898.
34. Pieters G.A., McKenzie J.F.C. // *Immunol. Rev.* 1992. V. 129. P. 57.
35. Umemoto N., Kato Y., Hara T. // *J. Bioactive and Compat. Polym.* 1992. V. 17. P. 191.
36. Fiume I., Bassi B., Busi C. a.o. // *Biochem. Pharmacol.* 1986. V. 35. P. 967.
37. Monsigni M., Roche A.-C., Mayer R. a.o. // *NATO ASI. Series VH 62. Endocytosis / Ed. by Courtoy P.I.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. P. 489.
38. Abraham A., Nair M.G., Kislink R.L. a.o. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. P. 711.
39. Окадзима Кунихико, Ясуса Кацусигэ, Асахи Касэй // Заявка 61-228001 Япония, опублик. 11.10.86.

40. *Kondo Tetsuo, Jsogai Akira, Jshizy Atsushi* // J. Appl. Polym. Sci. – 1987. – Vol. 34. №1 – P. 55-63.
41. *Hebeish A., Khalil M.J.* // Stärke – 1988. – Vol. 31. – P. 104-107.
42. *Khalil M.J., Bayazeed A., Farag S.* // Stärke – 1987. – Vol. 9. – P. 311-318.
43. *Taga T., Jnagaki H.* // ISF-85: Proc. Int. Symp. Fiber Sci. and Tec. Technol, Hakone, 20-24 Aug. – 1985. – P. 289.
44. *Takahashi A., Sugahara Y.* // ISF-85: Proc. Int. Symp. Fiber Sci. and Tec. Technol, Hakone, 20-24 Aug. – 1985. – P.291.
45. *Abo-Shasha Mohamed Husein Hassan, Ibrahim Nabel Abd El-Basset* // Angew makromol. Chem. – 1987. – Vol. 152. – P. 93-106.
46. *Okieimen E.F., Rohman A., Oriakhi C.O.* // J. Polym. Sci.: Polym. Lett. – 1987. – Vol. 2. – P. 57-60.
47. *Suta Stefania, Mau Tran Xuan, Blecha Jozef* // Chem. prum. – 1987. – Vol. 37. №8 – P. 417-421.
48. *Kokta Bohcslar V., Valade Jacques L.* // Cellul. Chem. and Technol. – 1987. – Vol. 21. № 3. – P. 267-277.
49. *Lesa M.L., Casinos J., Guzman G.M.* // MACRO 87: 31st IUPAC Macromol. Symp. Merseburg, June 30st – July 4st. – 1987. – Abstr. Pap. Microsymp. 2, Microsymp. 3. s.i., s.a. 482.
50. *Okilimen E.F., Idehen K.J., Aniedu H.* // J. Appl. Polym. Sci. – 1987. – Vol. 34. №2. – P. 737-741.
51. *Alves da Silva M., Gil M. Helena, Lapa Elisa* // J. Appl. Polym. Sci. – 1987. – Vol.34. №2. – P. 871-880.
52. *Йосида Туаки, Огоэ Дзэндзабуро, Татибана Хиромицу* // Заявка 62-68807 Япония. Заявл. 18.09.85. – № 60-207452. Оpubл. 28.03.87.
53. *Kubota Hitoshi, Ogiwara Yoshitaka, Hinohara Sakae.* // J. Appl. Polym. Sci. – 1987. – Vol.33. №8. – P. 3045-3053.
54. *Бильдюкевич Т.Д., Сидерко В.М., Гнинипан Д.Д.* // Весці АН БССР. – 1988. – № 2. – С. 64-66.
55. *Шмилянникова Н.Ю., Горяченкова О.А., Лихачева Н.П.* // ЖПХ – 1988. – № 6. – С. 1418-1420.
56. *Malseh G., Basein E., Paul D.* // MACRO“87: 31st IUPAC Macromol. Symp. Merseburg, June 30st – July 4st. – 1987. – Abstr. Pap. Microsymp. 2, Microsymp. 3. S.1., s.a., 245.
57. *Hebeish A., Bayazeed A., Khalil M.J.* // Stärke. – 1988. – Vol.40. №6. – P. 223-229.
58. *Sandle N.K., Singh Om Pal, Varma Indra K.* // Angew. macromol. Chem. – 1987. – Vol. 154. – P. 87-97.
59. *Deets Gary L., Tamatis William G., Akzo N.V.* Пат. 4684708 США Оpubл.4.08.87. // РЖХимия – 1988. – 8Ф160П.
60. *Castel D., Ricara A., Audebert R.* // J. Macromol. Sci. – 1988. – Vol.A23. №3. – P. 235-246.
61. *Кисленко В.Н., Берлин Ад. А.* // Всес. конф. Радикал. полимеризация, май. – 1989: Тез. докл. – Горький – 1989. – С. 239-240.
62. *Srinivasan K.S.V., Radhakrishnan N., Lakshminarayana Y.* // Спец. Polym. “88: 3rd Int. Conf. – New Polym. Mater., Cambridge, 13-15 Sept. – 1988.: Programme and Abstr. Book. – Guilford – 1988. – P. 75.
63. *Bazuaye A., Okilimen E.F., Said O.B.* // Evr. Polym. J. – 1988. – Vol.24. №8. – P. 811-813.
64. *Okieelmen Ebhodache F., Echarevba Felix* // Evr. Polym. J. – 1989. – Vol.25. №1. – P. 99-102.
65. *Fernandez M.J., Casinos J., Guzman G.M.* // J. Macromol. Sci. A. – 1990. – Vol.27. №7. – P. 969-985.
66. *Немчинов И.А., Молотков В.А., Курянкина В.И.* // Высокомогл. соед. А. – 1989. – Т. 31, №1. – С. 123-128.
67. А.с. 1597371 СССР, Бюл. изобр. № 37. (1990).
68. *Kejun Yao, Benlian Wang* // J/ Appl. Polym. Sci. – 1990. – Vol.41. №11-12. – P. 3079-3086.
69. *Taga Tooru* // Sen-i gakkajshi-Fiber (Japan) – 1993. – Vol.49. №12. – P. 628-633.
70. *Casinos Ismael* // Polymer. – 1994. – Vol.35. №3. – P. 606-615.
71. *Иванова М.В., Лазарева Ю.И., Скокова И.Ф. и др.* // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технол. – 1990. – Т. 33, № 10. – С. 109-112.
72. *Virnic A.D., Yudanova T.N., Janova M.V. et. al.* // Cellul. Chem. and Technol. – 1993. – Vol.27. №5. – P. 477.