

УДК 541.64:547.455

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕКСТРАНА, СОДЕРЖАЩИХ
ИОНОГЕННЫЕ, КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ И
ЭЛЕКТРОНООБМЕННЫЕ ГРУППИРОВКИ

*А. Д. Вирник, О. П. Лалетина, М. А. Пененжик,
К. П. Хомяков, З. А. Роговин, Г. Я. Розенберг*

Полимеры, содержащие ионогенные группы, находят в настоящее время широкое применение в биологии и медицине для разделения, очистки и фракционирования различного рода биологических продуктов [1], выведения из организма токсичных ионов [2, 3], диагностики, присоединения низкомолекулярных лекарственных веществ с целью улучшения их свойств (пролонгирования их действия, увеличения растворимости, снижения токсичности) [4—7]. Большое количество полимерных лекарственных соединений синтезировано Ушаковым [5, 6] с сотрудниками на основе поливинилового спирта, его производных и сополимеров винилового спирта и винилпирролидона.

При использовании для присоединения лекарственных веществ чужеродных организму синтетических полимеров существенное значение имеет их тщательное фракционирование, так как при слишком высоком молекуларном весе возникает опасность отложения полимера в различных органах. По-видимому, более целесообразным может оказаться применение для указанной цели производных полисахаридов и, прежде всего, одного из наиболее изученных и широко применяемых кровезаменителей — декстрана. Преимущество таких полимеров перед синтетическими состоит в том, что они постепенно гидролизуются в организме ферментами. В этом случае, вероятно, можно будет использовать полимеры с высоким молекуларным весом, не опасаясь возможности отложения их в тканях органов.

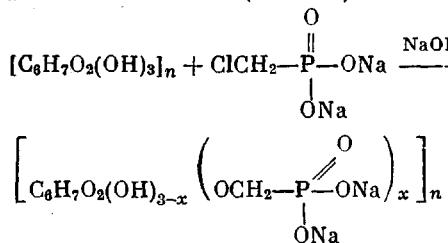
Низкомолекулярные препараты синтетических кровезаменителей (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт) используются в настоящее время и для дезинтоксикации [8, 9]. Возможно, для этой цели могли бы быть применены и производные декстрана, содержащие различные ионогенные и комплексообразующие группировки, наличие которых должно способствовать удалению из организма токсичных ионов.

Известно лишь незначительное количество производных декстрана, содержащих ионогенные группировки: карбоксиметилдекстран [10] и дикарбоксилдекстран [11], сульфат декстрана [12], сульфоэтиловый и сульфопропиловый эфиры декстрана [13, 14], а также дигтиламиноэтиловый эфир декстрана [15]. Поэтому синтез новых производных декстрана, содержащих различные ионогенные, комплексообразующие и электронообменные группировки, представляет значительный интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Можно ожидать, что эти производные декстрана найдут применение в качестве самостоятельных биологически активных препаратов для получения полимерных лекарственных соединений, а также как препаративные средства в биологии и биохимии.

Для получения новых производных декстрана, содержащих ионообменные, комплексообразующие и электронообменные группы, принципиально могут быть использованы следующие методы: 1) синтез простых и сложных эфиров декстрана, содержащих эти группы; 2) синтез эфиров декстрана, содержащих реакционноспособные группировки, при последующем превращении которых могут быть получены новые производные; 3) синтез привитых сополимеров декстрана.

В данной статье кратко изложены результаты работ по синтезу новых производных декстрана *.

Синтез фосфонометилового эфира декстрана. Известно, что низкомолекулярные вещества, содержащие фосфоновые группировки, обладают комплексообразующими свойствами [16]. Фосфонометиловый эфир декстрана был получен нами обработкой декстрана динатриевой солью хлорметилфосфоновой кислоты (ХМФК) по схеме



В реакционной смеси в начале реакции содержалось 3,5% декстрана, 15% динатриевой соли ХМФК и от 5 до 25% NaOH. Реакцию проводили в течение 10—60 мин. при 85—125°. В полученных веществах определяли содержание фосфора. Даные о влиянии концентрации щелочи, температуры реакционной среды и продолжительности реакции алкилирования гидроксильных групп декстрана приведены в табл. 1 и на рис. 1.

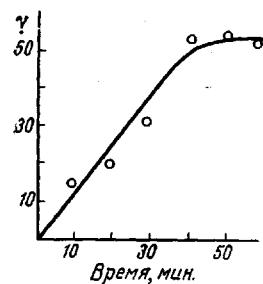


Рис. 1. Влияние продолжительности реакции на степень алкилирования гидроксильных групп декстрана при помощи ХМФК. Температура реакции — 125°, концентрация NaOH — 25%

Зависимость степени алкилирования гидроксильных групп макромолекул декстрана ХМФК от концентрации щелочи и температуры реакции
(Продолжительность реакции 40 мин.)

Концентрация щелочи, %	Температура реакции, °C	Содержание фосфора, %	y	Концентрация щелочи, %	Температура реакции, °C	Содержание фосфора, %	y
5	125	0,60	3,2	25	125	7,05	53,0
10	125	1,10	6,1	25	95	2,03	11,4
15	125	3,71	23,4	25	85	1,31	7,2
20	125	4,95	33,1				

Полученные результаты показывают, что увеличение концентрации щелочи с 5 до 25%, а также температуры с 85 до 125° приводят к значительному увеличению содержания фосфора и, следовательно, к повышению степени алкилирования декстрана. При 125° и концентрации щелочи 25% реакция практически заканчивается за 40 мин., дальнейшее увеличение продолжительности реакции не привело к получению продукта с большим содержанием фосфора. Очевидно, в этих условиях избыток динатриевой соли ХМФК превращается в соль оксиметилфосфоновой кислоты.

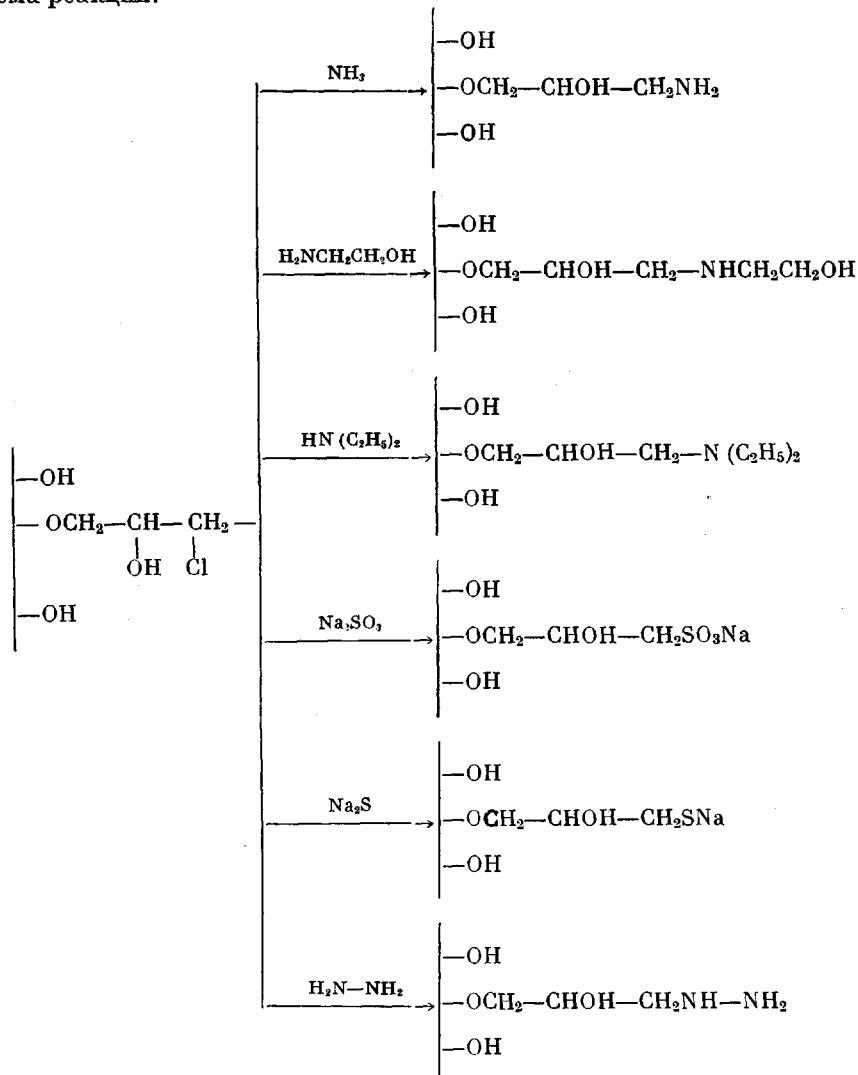
* В этой работе был использован декстрин с молекулярным весом 50 000, синтезированный при помощи *Leuconostoc mesenteroides*.

В синтезированных нами препаратах фосфонметилового эфира декстрага максимальное содержание алкильных групп соответствует значению $\gamma = 53,0$.

Полученные продукты представляют собой белые порошки, хорошо растворимые в воде.

Синтез производных декстрана путем превращений 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана. Как указывалось выше, значительный интерес могут представить производные декстрана, содержащие различные ионогенные и электронообменные группировки. Такие соединения были получены превращением 3-хлор-2-оксипропилового эфира, синтез которого описан ранее [14]. Для этой цели были использованы препараты 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана, содержащие 6,4 и 11,4% хлора (значения γ соответственно равны 30 и 74).

Схема реакций:



Возможно, что указанные превращения 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана протекают через промежуточную стадию образования соединений, содержащих эпоксидные группы.

В табл. 2 приведены данные об условиях проведения реакций, степени замещения атомов хлора, содержании в полученных продуктах азота или серы, а также об их ионо- или электронообменной емкости.

Таблица 2

Влияние условий реакции на состав продуктов, образующихся при превращениях 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана *

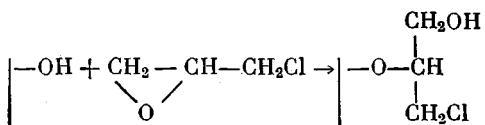
Реагент	Вводимая группа	Количество молей реагента на одну хлоргидринную группировку *	Концентрация 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана в растворе, %	Условия реакции		Найдено, %			γ	Степень замещения атомов хлора на азот и серусодержащие группы, %	Ионообменная емкость продуктов, мэ-экв/з
				температура, °С	продолжительность, часы	N	S	Cl			
NH ₃	—NH ₂	20	10	20	3	1,4 **	—	0,6	19,2	64	—
		20	10	20	6	1,8	—	0,3	24,6	82	1,2
H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	—NHCH ₂ CH ₂ OH	20	20	20	24	1,9	—	0,4	27,6	92	1,2
		20	20	60	0,5	1,9	—	0,6	27,4	92	—
		4	30	60	4	1,8	—	0,9	26,2	87	—
NH(C ₂ H ₅) ₂	—N(C ₂ H ₅) ₂	20	12,3	20	24	1,7	—	0,3	24,6	82	1,15
		20	12,3	60	0,5	1,7	—	0,3	24,6	82	—
		4	18,5	60	4	1,8	—	0,3	25,8	86	—
H ₂ N—NH ₂	—NH—NH ₂	20	—	20	24	4,6	—	—	25,8	86	—
Na ₂ SO ₃	—SO ₃ Na	20	3,3	100	0,5	—	4,8	—	30,0	100	1,35
Na ₂ S	—SNa	20	3,6	20	0,5	—	4,9 ***	0,1	25,7	86	—

* Содержание хлора в исходном продукте составляло 6,4%.

** Содержание аминного азота, определенное методом Ван-Слайка, составляет 1,4%, т. е. весь азот в полученном продукте находится в виде первичных аминогрупп.

*** Электрообменная емкость, определенная йодометрически [17], равна 1,5 мэ-экв/з.

Как видно из табл. 2, при взаимодействии эфира декстрана с аммиаком, аминами сульфидом натрия не все атомы хлора вступают в реакцию. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что при синтезе 3-хлор-2-окси-пропилового эфира эпихлоргидрин реагирует не только с гидроксильными группами макромолекулы декстрана, но и с гидроксилами алкильных остатков, а также тем, что реакция может частично протекать по схеме:



В обоих случаях из-за отсутствия в α -положении гидроксильной группы атом хлора менее активен.

При обработке моноэтаноламином и диэтиламином более высокозамещенного 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана ($\gamma = 74$) были получены производные декстрана, содержащие соответственно 3,4 и 3,0% азота. Их анионообменная емкость составляла 2,2 и 2,0 мг-экв/г.

Все полученные производные декстрана хорошо растворимы в воде.

Синтез цианэтилового эфира декстстрана и его последующие превращения. Значительный интерес представляет введение в макромолекулу декстрана нитрильных групп. Из этого препарата модифицированного декстрана благодаря высокой реакционной способности нитрильных групп может быть синтезирован ряд новых его производных. Высокая реакционная способность нитрильных групп широко используется для модификации свойств синтетических полимеров [18, 19].

Цианэтиловый эфир декстрана был синтезирован взаимодействием декстрана с акрилонитрилом в щелочной среде по схеме:

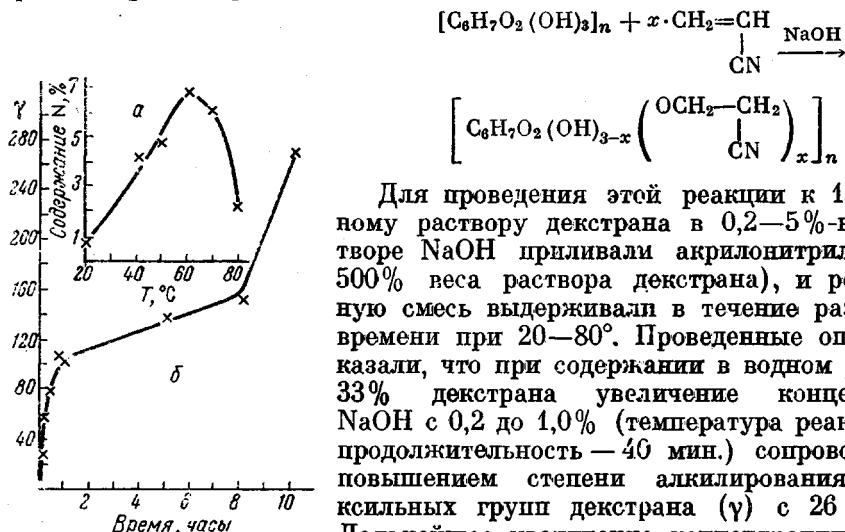


Рис. 2. Влияние температуры (а) и продолжительности (б) реакции на степень алкилирования гидроксильных групп декстрана

Условия реакции: содержание дексстрана 33%, NaOH — 3%; количество акрилонитрила — 300% веса щелочного раствора дексстрана. Продолжительность реакции — 40 мин. (а), температура — 60° (б).

Для проведения этой реакции к 15—50%-ному раствору декстрана в 0,2—5%-ном растворе NaOH приливали акрилонитрил (200—500% веса раствора декстрана), и реакционную смесь выдерживали в течение различного времени при 20—80°. Проведенные опыты показали, что при содержании в водном растворе 33% декстрана увеличение концентрации NaOH с 0,2 до 1,0% (температура реакции 60°, продолжительность — 40 мин.) сопровождается повышением степени алкилирования гидроксильных групп декстрана (γ) с 26 до 100. Дальнейшее увеличение концентрации щелочи практически не приводит к повышению содержания азота в продукте реакции. При использовании для растворения декстрана 3%-ного раствора NaOH увеличение концентрации декстрана в растворе до 50% не сопровождается снижением содержания азота в синтезированном продукте, в то время как при проведении реакции в 1%-ном растворе NaOH происходит резкое снижение степени алкилирования гидроксильных групп макромолекул декстрана ($\gamma = 30$).

Изменение количества введенного в реакцию акрилонитрила в пределах 200—500% веса щелочного раствора декстрана практически не оказывает влияния на содержание азота в полученном продукте.

Приведенные на рис. 2, а данные о влиянии температуры реакции на степень алкилирования гидроксильных групп макромолекул декстрана показывают, что при увеличении температуры реакции с 20 до 60° степень алкилирования декстрана значительно возрастает. Уменьшение содержания азота в продукте реакции при увеличении температуры выше 60° может быть объяснено увеличением расхода акрилонитрила на побочную реакцию образования β,β' -дицианодиэтилового эфира, омылением простых эфирных связей (что обусловлено наличием электроноакцепторной группы в алкильном остатке [20], а также нитрильных групп с образованием карбоксильных).

Так, препарат цианэтилового эфира декстрана, синтезированный при 80°, содержит 1,2% карбоксильных групп, в то время как в продукте, полученным при 40°, карбоксильные группы отсутствуют.

На рис. 2, б приведены данные о влиянии продолжительности реакции на степень алкилирования гидроксильных групп макромолекул декстрана. Как видно из этих данных, вначале, примерно до степени замещения, соответствующей значению $\gamma = 100$, реакция цианэтилирования протекает с высокой скоростью. В дальнейшем скорость реакции значительно снижается, что объясняется, по-видимому, влиянием стерических факторов. Скорость реакции вновь возрастает при достижении значения $\gamma \sim 150$. Увеличение скорости реакции на этой стадии синтеза может быть вызвано тем, что цианэтиловый эфир декстрана с высокой степенью замещения хорошо набухает и начинает частично растворяться в акрилонитриле.

Цианэтиловый эфир декстрана с высокой степенью замещения может быть получен и при проведении реакции в течение 24—48 час. при 20° (концентрация декстрана 33%, NaOH — 3%, акрилонитрила — 300%). Значения γ составляют в этом случае соответственно 212 и 292.

Цианэтиловый эфир декстрана со значением $\gamma \sim 100$ растворим в воде, диметилформамиде и формамиде, а при $\gamma = 250$ продукт растворяется в формамиде, диметилформамиде, диметилсульфоксида, хорошо набухает и частично растворяется в акрилонитриле и не растворяется в воде.

Значительный интерес представляет получение производных декстрана, содержащих комплексообразующие и электроннообменные группы. Простой эфир декстрана с гидразидинными группами, обладающий электроннообменными и комплексообразующими свойствами [21], был получен обработкой цианэтилового эфира декстрана гидразингидратом.

Схема реакции:

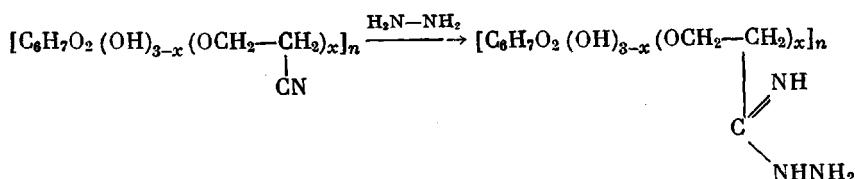


Таблица 3
Влияние условий реакции на степень превращения нитрильных групп в гидразидинные *

Темпера- тура, °C	Продолжительность реакции, часы	Содержа- ние гидра- зидинных групп, %	Степень превраще- ния нитрильных групп в гидра- зидинные, %
70	1	1,07	13,4
	2	1,39	17,4
	3	1,62	20,2
	4	1,77	22,1
	5	2,4	30
	8	3,25	40,6
	5	1,83	23,0
	9	2,2	27,5
	24	1,2	15,0
50			
20			

* Цианэтиловый эфир декстрана содержал 3,9% N, что соответствует $\gamma = 50$.

Содержание гидразидинных групп в полученных продуктах определяли броматометрическим методом [21]. Некоторые данные о влиянии условий реакции на степень превращения нитрильных групп в гидразидинные приведены в табл. 3. Полученные продукты представляют собой порошки от белого до розового цвета (в зависимости от количества введенных гидразидинных групп), хорошо растворимые в воде. Препараты, содержащие более 3% гидразидинных групп, не полностью растворимы в воде, что может быть объяснено образованием внутри- и межмолекулярных циклических структур.

Синтез привитых сополимеров декстрана. Одним из основных методов получения полимеров, обладающих ионообменными свойствами, является синтез привитых сополимеров. Однако синтезу привитых сополимеров декстрана и изучению их свойств посвящено очень мало работ [22, 23]. Привитые сополимеры декстрана, обладающие ионообменными свойствами, в литературе не описаны.

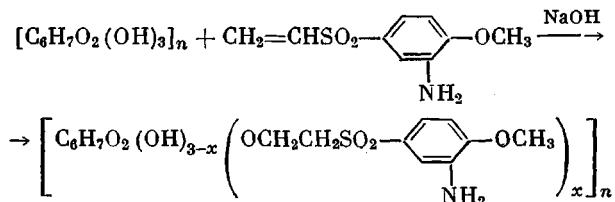
При синтезе привитых сополимеров декстрана необходимо получать препараты с небольшим молекулярным весом боковых цепей, иначе при введении в живой организм возможно отложение привитого сополимера в различных органах. Поэтому, учитывая необходимость осуществления синтеза привитого сополимера декстрана без одновременного получения гомополимера, а также необходимость регулирования длины привитой цепи, при синтезе привитого сополимера декстрана и поликарболовой кислоты (ПАК) мы использовали для инициирования реакции привитой сополимеризацию окислительно-восстановительную систему, в которой восстановителем служила макромолекула модифицированного декстрана, содержащего ароматические аминогруппы, а окислителем — соединение пятивалентного ванадия. Синтез привитых сополимеров целлюлозы с использованием соединений пятивалентного ванадия исследован в работах [24—26]. Но так как синтез привитого сополимера декстрана, в отличие от синтеза привитого сополимера целлюлозы, осуществляли в гомогенной среде, мы считали целесообразным исследовать условия синтеза привитого сополимера декстрана и ПАК и, в частности, выяснить влияние ряда факторов на состав образующихся продуктов и молекулярный вес привитой ПАК.

Таблица 4

Влияние температуры реакции на содержание привитой ПАК в сополимере и молекулярный вес привитых цепей
 $[AK] = 1,1 \text{ моль/л}$, $[HVO_3] = 78 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$, $[H_2SO_4] = 0,39 \text{ моль/л}$, $[MD] = 7,8\%$, продолжительность реакции — 30 мин.)

Температура реакции, °C	Содержание в сополимере, %		Молекулярный вес ПАК
	карбоксильных групп	привитой ПАК	
20	4,7	7,45	—
40	13,0	20,60	14 000
50	14,6	23,20	11 000
60	17,1	27,00	6200
70	20,1	31,60	2700

ненный вес привитой ПАК. Не описанное ранее производное декстрана, содержащее ароматические аминогруппы, было получено взаимодействием декстрана и 4-винилсульфонил-2-аминоанизола по схеме:



Для синтеза привитого сополимера декстрана и ПАК был использован эфир декстрана и 4-β-оксиэтилсульфонил-2-аминоанизола (МД) с $\gamma = 5$. Содержание привитой ПАК в полученном продукте определяли по количеству карбоксильных групп.

Для выделения привитой ПАК был использован метод ацетолиза, который в настоящее время применяют для выделения привитых цепей при синтезе привитых сополимеров целлюлозы [27]. Молекулярный вес выделенной поликарболовой кислоты определяли вискосимметрически в 2 н. водном NaOH при 25° и рассчитывали по формуле $[\eta] = 1,05 \cdot 10^{-3} M_w^{0,54}$ [28].

Исследование влияния продолжительности реакции ($[AK] = 1,1$ моль/л, $[MD] = 7,8\%$, $[HVO_3] = 78 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[H_2SO_4] = 0,39$ моль/л, температура — 50°) на содержание привитой ПАК в сополимере и ее молекулярный вес показало, что реакция привитой сополимеризации заканчивается практически полностью за 30 мин. При дальнейшем увеличении продолжительности реакции количество привитой ПАК и молекулярный вес привитых цепей практически не изменяются. Полученный продукт содержит ~20% привитой ПАК с молекулярным весом привитой цепи ~12 000.

Содержание привитой ПАК в сополимере и молекулярный вес привитых цепей при прочих равных условиях в значительной степени зависят от температуры реакции (табл. 4): при увеличении температуры содержание привитой ПАК возрастает, а ее молекулярный вес уменьшается.

Данные о влиянии концентрации ванадиевой кислоты в растворе, мольного соотношения ванадиевой кислоты и ароматических аминогрупп в модифицированном декстрране, а также концентрации серной кислоты при проведении реакции привитой сополимеризации на состав и растворимость образующихся продуктов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Влияние концентрации и мольного соотношения исходных веществ на состав и свойства привитого сополимера декстрапана и ПАК

($[AK] = 1,1$ моль/л, продолжительность реакции — 30 мин., температура — 50°)

[МД] в рас- творе, %	$[NH_2]$, моль/л· 10^{-3}	$[HVO_3]$ в растворе, моль/л· 10^{-3}	Мольное соотноше- ние групп, HVO_3/NH_2	$[H_2SO_4]$, моль/л	Содержание в полимере, %		Мол. вес ПАК	Растворимость привитого сополимера в воде *	
					карбо- ксильных групп	приви- той ПАК		в H-форме	в Na-фор- ме
2,6	8	78	9,8	0,4	10,7	16,8	5400	+	+
3,9	12	78	6,5	0,4	13,5	21,3		+	+
7,8	24	78	3,3	0,4	14,6	23,2	11 000	+	+
7,8	24	78	3,3	0,8	12,5	19,7		+	+
7,8	24	39	1,6	0,4	20,3	33	63 000	—	+
7,8	24	39	1,6	0,6	13,7	22,2		—	+
7,8	24	39	1,6	0,8	11,1	17,8	24 600	—	+
7,8	24	26	1,1	0,4	28,2	44,3	110 200	—	+
7,8	24	26	1,1	0,6	25,7	40,5		—	+
7,8	24	26	1,1	0,8	23,3	36,8	39 500	—	+

* + растворим; — нерастворим.

Полученные результаты показывают, что при увеличении мольного соотношения HVO_3 и ароматических аминогрупп, а также концентрации H_2SO_4 содержание привитой ПАК в сополимере и ее молекулярный вес снижаются.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при использовании для синтеза привитого сополимера декстрапана и ПАК соединений пятивалентного ванадия можно в широких пределах варьировать молекулярный вес привитых цепей и, в частности, получать растворимые в воде привитые сополимеры декстрапана и ПАК с сравнительно короткими боковыми цепями.

По этой же схеме, а также при использовании для инициирования привитой сополимеризации окислительно-восстановительной системы, в кото-

рой восстановителем служила макромолекула декстрана, а окислителем — соединение четырехвалентного церия, были синтезированы растворимые в воде привитые сополимеры декстрана и поли-2-метил-5-винилпиридина, содержащие до 15 % привитого полимера (анионообменная емкость 1,25 мг-экв/г). Молекулярный вес привитых цепей поли-2-метил-5-винилпиридина, выделенных гидролизом привитого сополимера 7 %-ной серной кислотой [29], составлял от 1400 до 14 000. При использовании для инициирования привитой сополимеризации соединений четырехвалентного церия был получен также привитой сополимер декстрана и полиметилакрилата. Этот препарат на 70% растворим в воде, водорастворимая фракция сополимера содержит 8% привитого компонента (от веса декстрана). При последующей обработке водорастворимого продукта гидразингидратом и гидроксиламином были синтезированы привитые сополимеры декстрана с полиакрилгидразином и поликарбоксилатом кислотой. Наличие этих группировок придает сополимеру электроннообменные и комплексообразующие свойства.

Экспериментальная часть *

Динатриевую соль ХМФК получали омылением дихлорангидрида ХМФК [30] едким натром. Для этого к охлажденному смесью сухого льда и ацетона дихлорангидриду ХМФК приливали по каплям 25%-ный раствор едкого натра (4 моля NaOH на 1 моль дихлорангидрида). Омыление протекало при медленном повышении температуры смеси.

Фосфонометиловый эфир декстрана. К раствору динатриевой соли хлорметилфосфоновой кислоты приливали раствор декстрана, а затем раствор щелочи. Реакционную смесь, из которой током аргона удаляли кислород, нагревали в течение 10—60 мин. при 85—125°. Фосфонометиловый эфир декстрана осаждали из реакционной смеси метанолом, отфильтровывали, переосаждали из воды в метанол, промывали метанолом для удаления NaOH и NaCl и сушили.

3-Амино-2-оксициропиловый эфир декстрана. 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира ($\gamma = 34$) декстрана растворяли в 6,6 мл воды, приливали 2,7 мл 25%-ного водного аммиака. Смесь оставляли стоять на 0,25—24 часа при комнатной температуре. Продукт реакции осаждали метанолом, отфильтровывали и для удаления невступившего в реакцию аммиака подвергали трехкратному переосаждению из воды, подщелоченной NaOH, в метанол, промывали до нейтральной реакции метанолом и сушили.

3-(N-O-кисэт)амино-2-оксициропиловый эфир декстрана. 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира декстрана ($\gamma = 34$) растворяли в 2 мл воды и приливали 0,4—2 мл моноэтаноламина. Реакцию проводили в течение 0,25—24 час. при 20 и 60°. Выделение и очистку продуктов реакции проводили так же, как и в случае получения 3-амино-2-оксициропилового эфира декстрана.

3-(N,N-Дизтил)амино-2-оксициропиловый эфир декстрана. 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира декстрана растворяли в 4,2 мл воды и приливали 0,70—4,2 мл дизтиламина. Реакцию проводили в течение 0,15—24 час. при 20 и 60°. Продукт реакции осаждали ацетоном. Для удаления невступившего в реакцию дизтиламина и сорбированной соляной кислоты продукт дважды переосаждали из подщелоченной NaOH воды в ацетон, промывали ацетоном до нейтральной реакции и сушили.

3-Гидразо-2-оксициропиловый эфир декстрана. 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира декстрана растворяли в 5 мл H_2O и приливали 5,6 мл гидразингидрата. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 час. Продукт реакции осаждали и промывали метанолом до удаления гидразина (проба на Фелингову жидкость) и сушили.

3-Сульфо-2-оксициропиловый эфир декстрана. 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира декстрана растворяли в 15 мл воды, приливали раствор 4,2 г сульфита натрия в 10 мл воды. Реакцию проводили в течение 0,5 часа при 100°. Продукт реакции осаждали метанолом, отфильтровывали, для удаления невступившего в реакцию Na_2SO_3 трижды переосаждали из водного раствора, подкисленного HCl, в метанол и сушили.

3-Меркапто-2-оксициропиловый эфир декстрана. К раствору 1 г 3-хлор-2-оксициропилового эфира декстрана в 15 мл воды приливали раствор 2,5 г сульфида натрия в 9 мл воды. Полученную смесь выдерживали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Продукт реакции осаждали метанолом, переосаждали из подкисленного соляной кислотой водного раствора в метанол до полного удаления ионов Cl^- и S^{2-} , отфильтровывали и сушили.

* При участии Е. Н. Мохнаткиной и И. И. Макаровой.

Цианэтиловый эфир декстрана. К 15—50%-ному раствору декстрана в 0,2—5%-ном растворе едкого натра приливали акрилонитрил (200—500% веса раствора декстрана), и реакционную смесь выдерживали в течение различного времени при 20—80°.

По окончании реакции образуется два слоя: верхний — прозрачный, бесцветный, содержащий в основном не вступивший в реакцию акрилонитрил и β,β' -дицианодиэтиловый эфир, и нижний — вязкий, желтоватого цвета, содержащий модифицированный декстрин.

Нижний слой отделяли, и из него осаждали этиловым спиртом цианэтиловый эфир декстрана. Полученный продукт промывали этиловым спиртом и ацетоном, отфильтровывали, сушили и определяли в нем содержание азота.

Простой эфир декстрана, содержащий гидразидные группы. Растворяли в 1 мл воды 1 г цианэтилового эфира декстрана, приливали 3 мл гидразингидрата и реакционную смесь нагревали при определенной температуре. По окончании реакции раствор высаживали в метанол. Полученный продукт отмывали от непрореагировавшего гидразингидрата двухкратным переосаждением из воды в метанол и промывали метанолом до удаления гидразина (проба на Фелингову жидкость).

Производное декстрана, содержащее ароматические аминогруппы. Водный раствор, содержащий 40% декстрана, 2% NaOH и 7% 4-винилсульфонил-2-аминоанизола (который был предварительно растворен в минимальном количестве ацетона) нагревают 3 часа при 50°. Затем реакционную смесь подкисляют соляной кислотой до pH = 2, продукт реакции высаживают в ацетон и для очистки последовательно переосаждают при pH = 2 из водного раствора в ацетон и pH = 7 из водного раствора в спирт.

Полученный продукт содержит 0,9% серы и 0,45% азота, что соответствует значению $\gamma = 5$.

При увеличении количества 4-винилсульфонил-2-аминоанизола в реакционной среде до 20% содержание серы и азота в полученном продукте возрастает соответственно до 4 и 2%, что соответствует значению $\gamma = 28$.

Привитой сополимер декстрана и ПАК. К водному раствору эфира декстрана и 4- β -оксизтилсульфонил-2-аминоанизола с $\gamma = 5$ добавляли акриловую кислоту, раствор термостатировали 15 мин. при температуре реакции, а затем к нему при перемешивании добавляли раствор ванадиевой кислоты в серной кислоте, нагретый до той же температуры. После проведения реакции вводили гидрохинон, продукт осаждали ацетоном и центрифугировали; для очистки его переосаждали из воды в спирт, промывали спиртом до нейтральной реакции и сушили.

Привитой сополимер декстрана с полиакрилгидразидом. Привитой сополимер декстрана с полиметилакрилатом обрабатывали 24 часа при 20° трехкратным количеством гидразингидрата. Продукт промывали метанолом, переосаждали из воды в метанол и сушили. Содержание азота 2,5%.

Привитой сополимер декстрана с полиакрилгидроксамовой кислотой. Привитой сополимер декстрана и полиметилакрилата обрабатывали 6 час. при 20° раствором, содержащим 2% гидроксиламина и 6% KOH, промывали метанолом, переосаждали из воды в метанол и сушили. Содержание азота 1,1%.

Выводы

1. Впервые синтезированы привитые сополимеры декстрана, содержащие ионогенные, комплексообразующие и электронообменные группировки.
2. Обработкой декстрана хлорметилфосфоновой кислотой получен фосфометиловый эфир декстрана.
3. Превращениями 3-хлор-2-оксипропилового эфира декстрана синтезированы простые эфиры декстрана, содержащие остатки первичных, вторичных и третичных аминов, сульфогидрильные, гидразидные и сульфогруппы.
4. Синтезирован цианэтиловый эфир декстрана и из него получен простой эфир декстрана, содержащий гидразидные группы.

Московский текстильный
институт

Поступила в редакцию
12 III 1967

ЛИТЕРАТУРА

1. T. Lif, G. Frick, P. A. Albertson, J. Molec. Biol., 3, 727, 1961.
2. И. Б. Адель, С. А. Дмитриев, Ионный обмен и его применение, Изд-во АН СССР, 1959, стр. 307.

3. А. Хеминги, Г. Фланаган, Сб. Применение ионообменных смол в медицине, Изд-во иностр. лит., 1956.
4. К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Успехи химии, 23, 1051, 1964.
5. С. Н. Ушаков, Синтетические полимеры лекарственного назначения, Медгиз, 1962.
6. С. Н. Ушаков, Мед. пром-сть СССР, 1963, № 8, 5.
7. И. М. Рабинович, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 10, 687, 1965.
8. А. А. Фром, А. В. Сиротенко, Военно-медицинский журнал, 1964, № 5, 13.
9. Н. В. Шестаков, Синтетический плазмозамещающий раствор поливинил, Волго-Вятское изд-во, Киров, 1965.
10. Е. Антонини, Л. Беллели, М. Г. Бруццези, А. Капуто, Е. Чакконе, В. Мондови, А. Росси-Фанелли, Р. Дзито, Сб. Проблемы эволюционной и технической биохимии, изд-во «Наука», 1964, стр. 296.
11. К. П. Хомяков, М. А. Пененжик, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Высокомолек. соед., 7, 1030, 1965.
12. Пат. США 2897193, 1959; РЖХим, 1961, 4Л235.
13. Англ. пат. 936039, 1963; Chem. Abstrs, 60, 733d, 1963.
14. К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Химия природных соединений, 1966, № 3, 213.
15. J. Feitelson, R. Joseph, Biopolymers, 1, 331, 1963.
16. В. И. Кодолов, С. С. Спасский, Успехи химии, 33, 1501, 1964.
17. R. Schwenker, L. Lifland, E. Racsi, Text. Res. J., 32, 797, 1962.
18. Н. Ф. Коннова, Г. А. Габриэлян, А. А. Конкин, З. А. Роговин, Высокомолек. соед., 8, 422, 1966.
19. Г. И. Кудрявцев, Т. А. Матяш, М. А. Жаркова, В. С. Клименков, Химич. волокна, 1961, № 4, 13.
20. М. Нагиси, Сэнзи Гаккайси, 17, 66, 1961.
21. Л. Одрит, Б. Офф, Химия гидразина, Изд-во иностр. лит., 1954.
22. K. P. Shen, F. K. Eirich, Международный симпозиум по макромолекулярной химии, Секция I, Москва, 1960, стр. 323.
23. G. Mino, S. Kaiserlapp, J. Polymer Sci., 31, 242, 1960.
24. Р. М. Лившиц, Д. А. Предводитель, З. А. Роговин, Сб. Целлюлоза и ее производные, Изд-во АН СССР, 1963, стр. 60.
25. Р. М. Лившиц, Р. Марупов, Р. Г. Жбанков, З. А. Роговин, там же, стр. 65.
26. Р. М. Лившиц, Л. М. Левитес, З. А. Роговин, Высокомолек. соед., 6, 1624, 1964.
27. А. А. Гулина, Р. М. Лившиц, З. А. Роговин, Высокомолек. соед., 7, 1529, 1965.
28. R. Sakamoto, Nippon Kagaku gassku, J. Chem. Soc. Japan, 83, 386, 1962; Chem., Abstrs, 59, 13160, 1963.
29. Ю. Г. Кряжев, Диссертация, 1963.
30. М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Изв. АН СССР, Отд. хим. н., 1950, № 6, 635.

SYNTHESIS OF DEXTRANE DERIVATIVES WITH IONOGENIC, COMPLEXING AND ELECTRONEEXCHANGE GROUPS

*A. D. Virnik, O. P. Laletina, M. A. Penenzhitk, K. P. Khomjakov,
Z. A. Rogovin, G. Ya. Rozenberg*

Summary

For the first time graft-copolymers of dextrane with ionogenic, complexing and electronoexchange groups have been synthesized. Phosphonmethyl ester of dextrane has been obtained by its treatment with chloromethylphosphonic acid. Dextrane ethers containing primary, secondary and tertiary amino-groups have been obtained from 3-chlor-2-hydroxypropyl ether of dextrane. Cyanethyl ether of dextrane and then the ether with hydrazine groups have been synthesized.
