

УДК 541.64:547.458.82

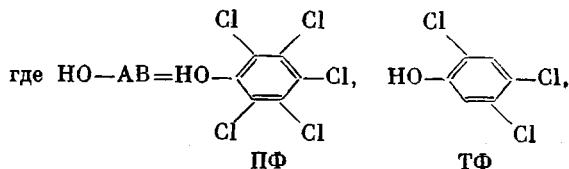
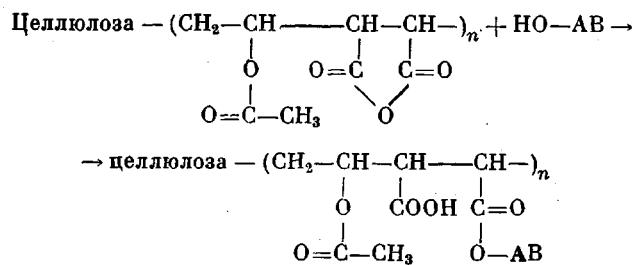
**ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ПРИВИТЫХ СОПОЛИМЕРОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ,
СОДЕРЖАЩИХ АНТИМИКРОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА,
НА ИХ СВОЙСТВА**

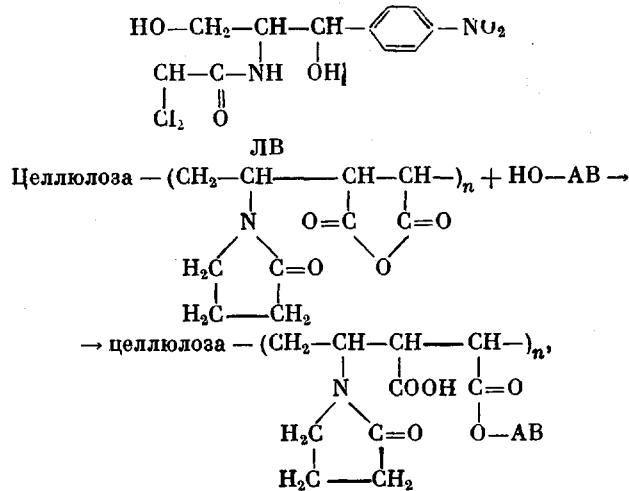
*Вирник А. Д., Горчакова В. А., Будзан Б. И.,
Плоткина Н. С.*

Синтезированы производные целлюлозы, содержащие антибиотические вещества, присоединенные сложноэфирной связью к привитым к целлюлозе цепям различного строения. Показано, что скорость гидролиза сложноэфирных связей в условиях определения антибактериальной активности волокнистых материалов (рН 7,2, 37°) существенно зависит от строения привитых к целлюлозе цепей и химически связанных антибиотических веществ и резко возрастает при анионном содействии ионизированной карбоксильной группы, расположенной в β-положении к сложноэфирной связи. Антибиотическая активность синтезированных полимеров зависит от строения производного целлюлозы, количества химически связанного антибиотического вещества и его активности.

В последние годы показана целесообразность и эффективность применения антибиотических целлюлозных волокнистых материалов для различных целей [1]. Важным с теоретической точки зрения вопросом, возникающим при разработке новых типов антибиотических целлюлозных волокнистых материалов, является вопрос о влиянии строения производных целлюлозы, содержащих химически связанные антибиотические вещества, на химические и антибиотические свойства этих полимеров. В настоящей работе изучена взаимосвязь между строением привитых сополимеров целлюлозы, содержащих различные антибиотические вещества, присоединенные сложноэфирной связью, и их свойствами.

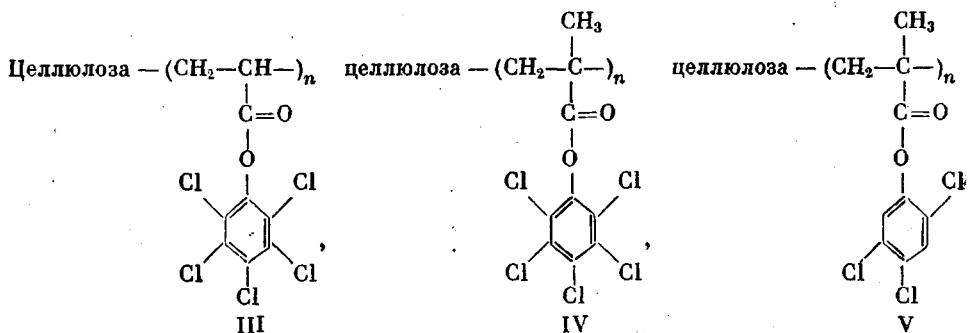
Указанные производные целлюлозы были синтезированы путем присоединения антибиотических веществ из группы галогенпроизводных фенола (ГПФ) — пентахлорфенола (ПФ) и 2,4,5-трихлорфенола (ТФ), а также антибиотика левомицетина (ЛВ) к целлюлозе, модифицированной прививкой сополимера винилацетата (ВА) и малеинового ангидрида (МА) (сополимер I) или сополимера винилпирролидона (ВП) и МА (сополимер II).





где HO-AB=ПФ.

Производные целлюлозы были синтезированы также путем прививки к целлюлозе пентахлорфенилового эфира акриловой кислоты (**ПФАК**) (сополимер III), пентахлорфенилового эфира метакриловой кислоты (**ПФМАК**) (сополимер IV) и трихлорфенилового эфира метакриловой кислоты (**ТФМАК**) (сополимер V).



Все указанные привитые сополимеры целлюлозы были получены по методу, основанному на реакции передачи цепи от радикалов инициатора [2].

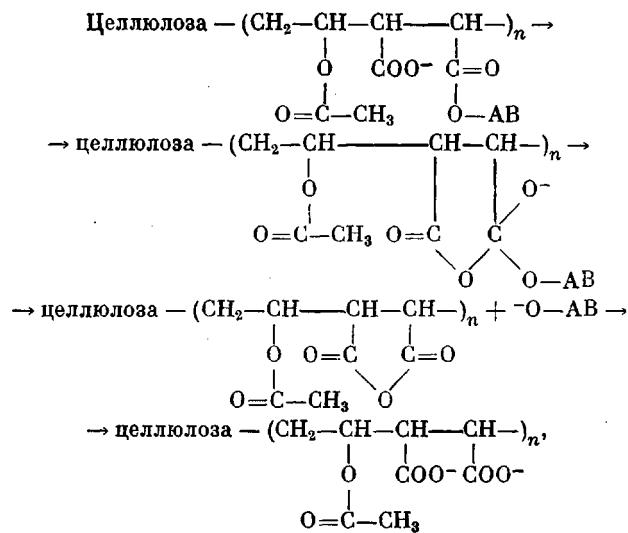
Для синтеза привитых сополимеров целлюлозный материал пропитывали 1%-ным водным раствором персульфата аммония, отжимали до привеса 100% и помещали в раствор МА в ВА или МА в ВП (мольное соотношение мономеров 1 : 1) или 3%-ный раствор ПФАК, ПФМАК или ТФМАК в тетрагидрофуране. В первом случае реакцию проводили в течение 1 ч при 70°, во втором — в течение 7 ч при 64°. Образующиеся в качестве побочного продукта не связанные с целлюлозой сополимеры ВА с МА и ВП с МА экстрагировали ацетоном, а гомополимеры ПФАК, ПФМАК или ТФМАК — тетрагидрофураном.

Для присоединения к сополимерам I и II ГПФ или ЛВ модифицированную целлюлозу обрабатывали кипящими растворами ПФ, ТФ или ЛВ в ацетоне. Содержание химически связанных антибактериальных веществ в синтезированных производных целлюлозы (сополимер I-ПФ, сополимер I-ТФ, сополимер I-ЛВ и сополимер II-ПФ) определяли по количеству хлора, который анализировали по методу работы [3]. Кроме того, для определения содержания в синтезированных привитых сополимерах целлюлозы остатков ГПФ эти полимеры подвергали гидролизу в 0,05 н. растворе NaOH в течение 3 ч на кипящей водяной бане, а затем количество выделившегося ТФ и ПФ анализировали соответственно по методикам работ [4, 5]. Оба метода анализа содержания химически связанных ГПФ давали хорошо совпадающие результаты. Содержание звеньев МА в привитых сополимерах I и II составляло 3% (от веса целлюлозы). Содержание привитых ПФАК, ПФМАК и ТФМАК было равно соответственно 0,5, 0,5 и 1,4% (от веса привитых сополимеров целлюлозы). Количество ПФ, ТФ и ЛВ, присоединившихся к привитым сополимерам I и II, составляло соответственно 3,8, 5,9 и 9,6%.

Определение антибактериальной активности волокнистых материалов *in vitro* в жидкой питательной среде (мясо-пептонный бульон) проводили при 37° и pH 7,2 [6]. Поэтому гидролиз связи между ПФ, ТФ, ЛВ и привитыми к целлюлозе поли-

мерами был изучен нами в 0,05 M фосфатном буфере (рН 7,2) при 37°. В специальных предварительных опытах было установлено, что скорости гидролиза связи между антибиотическими веществами и привитыми цепями модифицированного целлюлозного материала в 0,05 M фосфатном буфере (рН 7,2) и мясо-пептонном бульоне (рН 7,2) при 37° практически равны. Гидролиз сложноэфирных связей в синтезированных производных целлюлозы был изучен также при рН 7,2 и 0°. Содержание антибиотических веществ в производных целлюлозы после гидролиза в течение определенного времени анализировалось по методике [3]. Кроме того, в случае гидролиза привитых сополимеров целлюлозы, содержащих остатки ГПФ, количество выделившихся ТФ и ПФ определялось в 0,05 M фосфатном буфере соответственно по методикам работ [4, 5]. Количество выделившегося в результате гидролиза ЛВ в 0,05 M фосфатном буфере определялось спектрофотометрическим методом.

Данные, приведенные на рис. 1, а, б, показывают, что при рН 7,2 скорость гидролиза связи между ГПФ и функциональной группой модифицированного целлюлозного материала в сополимере I-ПФ и сополимере I-ТФ намного выше, чем в сополимерах III, IV и V. Это явление обусловлено анхимерным содействием ионизированной карбоксильной группы, расположенной в сополимере I-ПФ и сополимере I-ТФ в β-положении к сложноэфирной связи. Механизм реакции гидролиза по аналогии с лит. данными [7] может быть представлен схемой



где О—АВ — остаток антибиотического вещества.

При рН 7,2 скорость гидролиза сложноэфирных связей в производных целлюлозы, синтезированных на основе сополимера I, снижается в ряду ЛВ>ТФ>ПФ (рис. 1, а). Это явление может быть объяснено тем, что в данном случае для осуществления гидролиза необходимо, чтобы соседняя ионизированная карбоксильная группа могла свободно атаковать карбонильный атом углерода сложноэфирной связи; стерические затруднения для гидролиза сложноэфирной связи, обусловленные размером молекул антибиотических веществ, должны повышаться в ряду ЛВ<ТФ<ПФ. Следует отметить, что скорость гидролиза сложноэфирной связи в сополимере I-ЛВ соизмерима со скоростью гидролиза сложноэфирной связи в сополимере I-ТФ, хотя известно, что низкомолекулярные сложные эфиры, содержащие остатки алифатических спиртов, гидролизуются обычно значительно медленнее, чем содержащие остатки фенолов [8].

Как видно из рис. 1, б, гидролиз сложноэфирных групп в привитых сополимерах III—V после достижения за 24 ч степени превращения соответственно 26 и 36 % практически полностью прекращается. Из лит. данных [7] известно, что при гидролизе в щелочной среде эфиры полиметакриловой кислоты ионизированные карбоксильные группы могут оказывать как замедляющее (вследствие электростатического отталкивания внешнего реагента — ионов OH^-), так и ускоряющее (вследствие анхимерного содействия) влияние на гидролиз соседних сложноэфирных групп. По-видимому, после гидролиза 26—36 % сложноэфирных групп в приви-

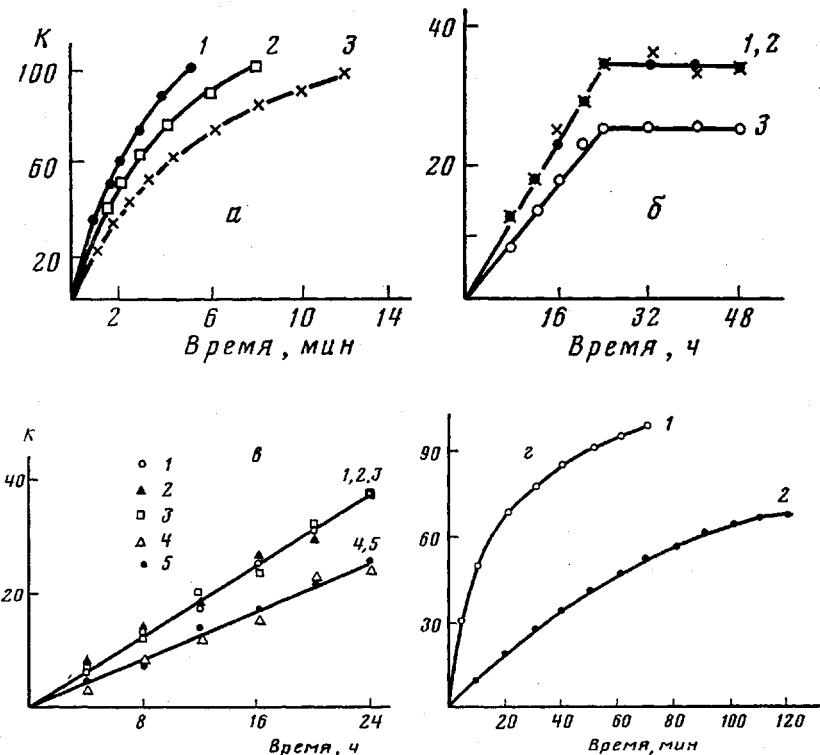


Рис. 1. Влияние продолжительности гидролиза в 0,05 M фосфатном буфере (рН 7,2) (а, б, г) и в 0,05 M цитратно-фосфатном буфере (рН 2,0) (в) при 37 (а—в) и 0° (г) на количество антимикробных веществ, выделившихся из привитых сополимеров целлюлозы. а: 1 — сополимер I-LB, 2 — I-TF, 3 — I-PF; б: 1 — сополимер III, 2 — IV, 3 — V; в: 1 — сополимер III, 2 — I-PF, 3 — IV, 4 — V, 5 — I-TF; г: 1 — сополимер I-PF, 2 — II-PF (K — количество выделившихся антимикробных веществ, % от начального содержания)

тых сополимерах III—V замедляющее влияние образовавшихся карбоксильных групп превалирует. При рН 7,2 сложноэфирные связи в сополимерах III и IV гидролизуются быстрее, чем в сополимере V (рис. 1, б). Это явление обусловлено более сильным *-I*-эффектом пяти атомов хлора в остатке ПФ.

При рН 2,0, когда карбоксильные группы не ионизированы, сложноэфирные связи в сополимере I-PF, сополимере III и сополимере IV (а также в сополимере I-TF и сополимере V) гидролизуются с равными скоростями (рис. 1, в). При рН 2,0 сложноэфирные связи в сополимере I-PF гидролизуются быстрее, чем в сополимере I-TF, что объясняется изменением механизма реакции гидролиза.

Скорость гидролиза сложноэфирной связи в сополимере II-PF ниже, чем в сополимере I-PF (рис. 1, г), что может, вероятно, объясняться участием карбоксильной группы в образовании комплексного соединения с соседним звеном ВП. Возможность образования комплексов метакриловой кислоты и ВП показана в работах [9, 10].

Из рис. 2 видно, что скорость гидролиза сложноэфирных связей в сополимере I-TF практически не зависит от количества химически связанного ТФ (т. е. от степени полезного использования ангидридных групп сополимера ВА с МА в реакции с ТФ). Кинетика реакции гидролиза сложноэфирных групп в полимерах, синтезированных на основе сополимеров I и II, до высокой степени превращения описывается полулогарифмической анаморфозой (рис. 3). Эти факты позволяют сделать вывод о том, что реакция гидролиза сложноэфирной связи катализируется только ионизированной карбоксильной группой, расположенной в β-положении к сложноэфирной группе, и не зависит от влияния ионизированных карбо-

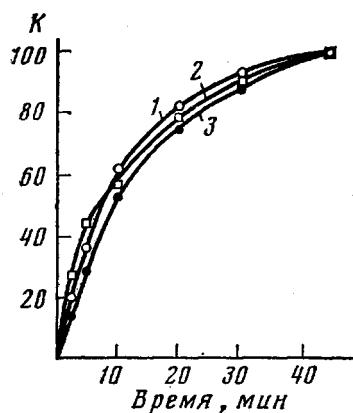


Рис. 2

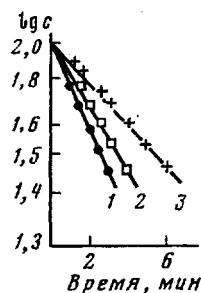


Рис. 3

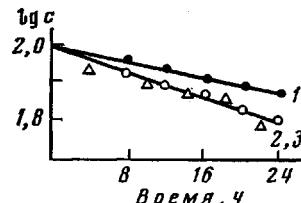


Рис. 4

Рис. 2. Влияние количества химически связанных ТФ на скорость гидролиза сложноэфирной связи в сополимере I-TФ в 0,05 M фосфатном буфере (pH 7,2) при 0°; образцы сополимеров I-TФ, содержание 1,9%, ТФ (0,3 моля на 1 моль МА) (1), 3,2% ТФ (0,5 моля на 1 моль МА) (2) и 5,3% ТФ (0,9 моля на 1 моль МА) (3) (K – количество выделившегося ТФ, % от начального содержания)

Рис. 3. Кинетика гидролиза сложноэфирных связей в сополимере I-LB (1), сополимере I-TФ (2) и сополимере I-PФ (3) в 0,05 M фосфатном буфере (pH 7,2) при 37°

Рис. 4. Кинетика гидролиза сложноэфирных связей в сополимере V (1), сополимере IV (2) и сополимере III (3) в 0,05 M фосфатном буфере (pH 7,2) при 37°

ксильных групп, находящихся в других элементарных звеньях привитого сополимера.

На рис. 4 представлены кинетические зависимости процесса гидролиза сложноэфирных связей в сополимерах III–V в начальной стадии реакции (до степени превращения сложноэфирных групп соответственно 26 и 36%). Сопоставляя данные табл. 1 и 2, можно видеть, что для производных целлюлозы, синтезированных на основе сополимеров I и II, константы скорости гидролиза связи между антимикробным веществом и полимером на три порядка выше, чем в сополимерах III–V.

При определении антимикробной активности производных целлюлозы, содержащих химически связанные ГПФ, в жидкой питательной среде (микробная нагрузка 100 млн микробных тел в 1 мл питательной среды) было установлено, что производные целлюлозы подавляют развитие микроорганизмов только в том случае, когда количество ГПФ, выделившегося в результате гидролиза сложноэфирной связи при 37° и десорбированного с полимера за время определения антибактериальной активности, достаточно для создания в питательной среде концентрации ГПФ, равной

Таблица 1

Константы скорости гидролиза * сложноэфирных связей в производных целлюлозы, синтезированных на основе привитых сополимеров I и II

Привитой сополимер целлюлозы	$k \cdot 10^4, \text{ с}^{-1}$		Привитой сополимер целлюлозы	$k_f \cdot 10^4, \text{ с}^{-1}$	
	37°	0°		37°	0°
I-LB	77	23	I-PФ	38	11
I-TФ	58	16	II-PФ	—	2

* Гидролиз проводили в 0,05 M фосфатном буфере с pH 7,2.

Таблица 2

Константы скорости в начальной стадии реакции гидролиза *
сложногидиных связей в производных целлюлозы,
синтезированных путем прививки ПФАК, ПФМАК и ТФМАК

Привитой сополимер целлюлозы	$k_p \cdot 10^7, \text{ с}^{-1}$		Привитой сополимер целлюлозы	$k_p \cdot 10^7, \text{ с}^{-1}$	
	37°	0°		37°	0°
III	48	16	V	32	11
IV	48	16			

* Гидролиз проводили в 0,05 М фосфатном буфере с pH 7,2.

или превышающей его минимально подавляющую концентрацию (24 мкг/мл для ТФ и 7,5 мкг/мл для ПФ). Таким образом, проведенные исследования показали, что антибиотическая активность синтезированных полимеров при испытании в жидкой питательной среде зависит от строения производного целлюлозы и антибиотического вещества, определяющих скорость гидролиза связи полимер — антибиотическое вещество, количества химически связанного антибиотического вещества и его активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирник А. Д., Пененжик М. А., Кондрашова Г. С. Новое в области получения антибиотических волокнистых материалов и их использование. М.: ЦНИИТЭИлегпром, 1980. 56 с.
2. Роговин З. А., Гальбрейх Л. С. Химические превращения и модификация целлюлозы. М.: Химия, 1979, с. 53.
3. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975, с. 104.
4. Лянде Ю. В., Черкасский А. А. Анилинокрасочная пром-сть. 1970, № 1, с. 158.
5. Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. М.: Химия, 1975, с. 228.
6. Плоткина Н. С., Красовская С. Б., Вирник А. Д. Полимеры в медицине, 1975, т. 5, № 3, с. 213.
7. Платэ Н. А., Литманович А. Д., Ноа О. В. Макромолекулярные реакции. М.: Химия, 1977. 256 с.
8. Темников Т. И. Курс теоретических основ органической химии. Л.: Госхимиздат, 1962, с. 445.
9. Наджмутдинов Ш., Тураев А. С., Усманов Х. У., Усманов А. Х., Чулпанов К. Докл. АН СССР, 1976, т. 226, № 5, с. 1113.
10. Усманов А. Х., Тураев А. С., Наджмутдинов Ш., Усманов Х. У. Узб. хим. ж., 1975, № 4, с. 36.

Московский текстильный институт
им. А. Н. Косыгина

Поступила в редакцию
23.XI.1982

Львовский политехнический институт
им. Ленинского комсомола

Всесоюзный научный центр
хирургии

INFLUENCE OF THE STRUCTURE OF CELLULOSE GRAFT COPOLYMERS CONTAINING ANTIMICROBIC COMPOUNDS ON THEIR PROPERTIES

Virnik A. D., Gorchakova V. A., Budzan B. I.,
Plotkina N. S.

Summary

The cellulose derivatives containing antimicrobial compounds attached by ester bond to the chains of various polymers grafted to cellulose have been synthesized. The rate of hydrolysis of ester bonds in conditions of determination of antibacterial activity of fiber materials (pH=7.2, 37°) is shown to depend essentially on the structure of chains grafted to cellulose and chemically bound antimicrobial compounds. This rate is sharply increased due to the anchimeric assistance of ionized carboxylic group situated in β-position toward the ester bond. Antimicrobial activity of synthesized polymers depends on the structure of the cellulose derivative, amount of chemically bound antimicrobial compound and its own activity.