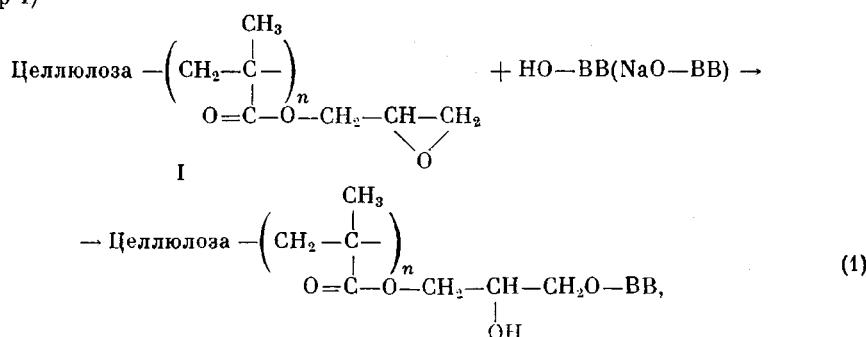


**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ  
ХИМИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ ВИРУЛИЦИДНЫЕ ВЕЩЕСТВА,  
И ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИХ СТРОЕНИЯ  
НА СВОЙСТВА**

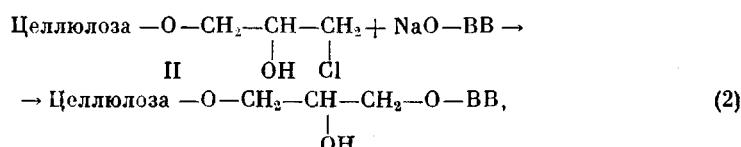
*Шкурникова И.С., Вирник А.Д., Николаева И.С.,  
Голованова Е.А., Пушкина Т.В.*

В последние годы все большее внимание уделяется проблеме получения биологически активных полимеров и полимерных материалов [1, 2]. Широкое развитие получили работы по синтезу производных целлюлозы, содержащих химически связанные биологически активные вещества различных типов, изучению влияния строения указанных полимеров на их свойства и определению наиболее эффективных условий применения. В настоящее время разработаны методы получения производных целлюлозы, обладающих антимикробными, гемостатическими, анестезирующими, радиоактивными свойствами и способностью рассасываться в организме [3–6]. Некоторые из указанных полимерных материалов выпускаются промышленностью. Значительный интерес представляет синтез производных целлюлозы, содержащих химически связанные вирулицидные вещества (ВВ), поскольку целлюлозные волокнистые материалы, обладающие антивирусными свойствами, могут быть использованы для борьбы с инфекционными заболеваниями вирусной природы. Одним из основных вопросов, возникающих при разработке методов получения указанных полимеров, является вопрос о типах химической связи между макромолекулой целлюлозы и ВВ, обеспечивающих антивирусную активность материала. В настоящей работе осуществлен синтез производных целлюлозы, содержащих химически связанные ВВ, присоединенные различными типами химической связи, и исследовано влияние их строения на антивирусную активность полимерного материала.

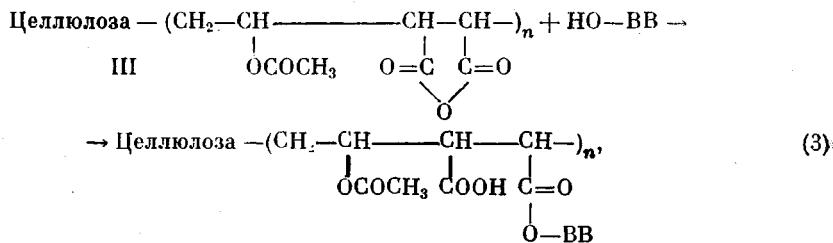
В качестве ВВ для присоединения к целлюлозе были использованы 2,4,6-трийодрезорцин – риодоксол (РД) и 2,2'-диокси-3,3',5,5', 6,6'-гексахлордифенилметан – гексахлорфен (ГХЛ). Механизм антивирусного действия РД, как показано в работе [7], основан на влиянии его на синтез вирусной нуклеиновой кислоты и завершающие стадии выхода вируса из клеток. Для присоединения ВВ были использованы следующие соединения: привитой сополимер целлюлозы и полиглицидилметакрилата (полимер I)



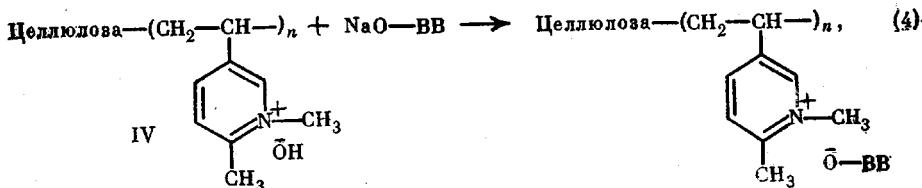
3-хлор-2-оксипропиловый эфир целлюлозы (полимер II)



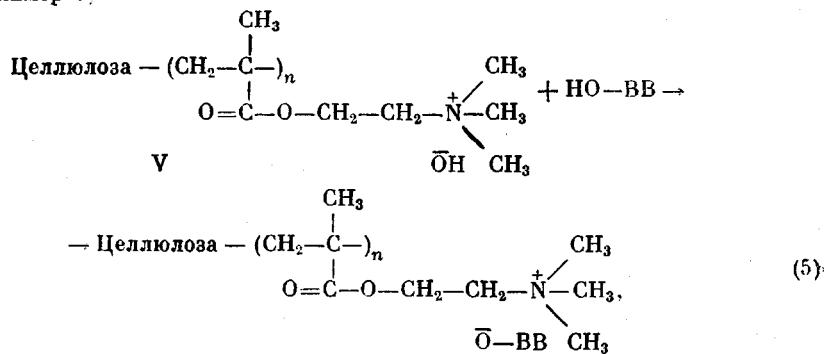
целлюлоза, модифицированная прививкой сополимера малеинового ангидрида и винилацетата (полимер III)



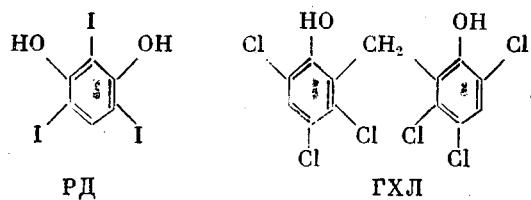
привитой сополимер целлюлозы и поли-1, 2-диметил-5-винилпиридинийгидроксида (полимер IV)



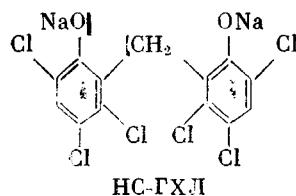
привитой сополимер целлюлозы и поли-*N*, *N*- trimетиламмонийэтилметакрилатгидроксида (полимер V)



где  $H_0$  - ВВ



NaO—BB



При осуществлении реакции по схемам (1) и (2) ВВ присоединяются к полимерам простой эфирной связью, по схеме (3) — сложноэфирной связью, по схемам (4) и (5) — ионной связью.

Используемые для присоединения ВВ исходные производные целлюлозы были синтезированы по методикам [8] (полимер I), [9] (полимер II), [10] (полимер III), [11] (полимер IV), [12] (полимер V).

Таблица I

## Условия синтеза производных целлюлозы, содержащих химически связанные ВВ

Исходное производное целлюлозы, использованное для присоединения ВВ	Характеристика исходного производного целлюлозы	ВВ, введенное в реакцию с производным целлюлозы	Условия синтеза производных целлюлозы, содержащих химически связанные ВВ					Содержание в производном целлюлозы химически связанного ВВ, % от веса модифицированной целлюлозы
			количество введенного в реакцию ВВ, моль/1 моль реакционноспособных функциональных групп исходного производного целлюлозы	растворитель	продолжительность, ч	T°	дополнительные условия	
Полимер I 25,6% привитого полиглицидилметакрилата	Степень замещения 0,37	РД НС-ГХЛ	7,2	Этанол	25	78	В инертном газе	19,6
			10,5	Вода	4	100		20,3
Полимер II		НС-ГХЛ	6,1	»	3	100	—	21,3
Полимер III 3,9% малеинового ангидрида от веса полимера III	4,9% привитого поли-1,2-диметил-5-винилпиридинийгидроксида	ГХЛ РД	300	Ацетон	15	56	В инертном газе	4,1
			200	»	20	56		7,5
Полимер IV		НС-ГХЛ	0,5	Вода	0,5	20	—	4,7
Полимер V 6,3% привитого поли-N,N,N-триметиламмонийэтилметакрилатгидроксида		РД	5,0	Этанол	24	20	В инертном газе	4,9

В табл. 1 приведены данные об условиях синтеза производных целлюлозы, содержащих химически связанные ВВ. Для очистки синтезированных полимеров ВВ, не вступившие в химические реакции, экстрагировали водой или органическими растворителями. Содержание химически связанного ВВ в производном целлюлозы определяли по количеству галогена, которое анализировали по методике [13]. Кроме того, для определения содержания ГХЛ в синтезированных на основе полимеров III и IV производных целлюлозы их подвергали гидролизу в 0,05 н.-растворе NaOH на кипящей водяной бане, а затем выделившийся ГХЛ анализировали по методике [14]. Оба метода определения количества химически связанного ГХЛ давали хорошо совпадающие результаты.

Строение синтезированных производных целлюлозы было изучено также методом ИК-спектроскопии. После присоединения ВВ в ИК-спектрах наблюдается уменьшение интенсивности полос поглощения, характерных для реакционноспособных групп исходных полимеров I–III: 850 ( $\alpha$ -окисные циклы полимера I), 745 (валентные колебания связи C=Cl в полимере II) и 1730  $\text{cm}^{-1}$  (валентные колебания группы C=O в остатке малеинового ангидрида полимера III), что подтверждает приведенные выше схемы реакций (1)–(3) [15, 16]. После обработки ВВ полимера III в ИК-спектрах повышается интенсивность полосы поглощения при 1590  $\text{cm}^{-1}$  (антисимметричные колебания ионизированной карбоксильной группы), что обусловлено появлением свободных карбоксильных групп, образующихся в результате раскрытия ангидридных циклов при реакции с ВВ. Следует, однако, отметить, что увеличение поглощения в области 1590  $\text{cm}^{-1}$  может быть связано также с валентными колебаниями связей C=C ароматического кольца.

Таблица 2

**Влияние типа связи между производным целлюлозы и ВВ на антивирусную активность полимера в опытах *in vitro***

Исследуемый полимер	Содержание ВВ, % от веса полимера	Тип связи между полимером и ВВ	Антивирусная активность при дозе *					
			1 ИД <sub>100</sub>		10 ИД <sub>100</sub>		100 ИД <sub>100</sub>	
			10 мин	60 мин	10 мин	60 мин	10 мин	60 мин
Немодифицированная целлюлоза	—	—	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Целлюлоза, содержащая РД, нанесенный путем пропитки	3,0	—	Есть	Есть	Есть	Есть	»	Есть
Целлюлоза, содержащая ГХЛ, нанесенный путем пропитки	6,8	—	Нет	»	Нет	»	»	»
Полимер I – РД	19,6	Простая эфирная	»	Нет	»	Нет	»	Нет
Полимер I – ГХЛ	20,3	То же	»	»	»	»	»	»
Полимер II – ГХЛ	21,3	»	»	»	»	»	»	»
Полимер III – РД	7,5	Сложно-эфирная	—	Есть	—	Есть	—	Есть
Полимер III – ГХЛ	4,1	То же	—	»	—	»	—	»
Полимер IV – ГХЛ	4,7	Ионная	Есть	»	Нет	»	Нет	Нет
Полимер V – РД	4,9	»	»	Есть	»	»	»	»

\* ИД — 100%-ная инфицирующая доза.

В ИК-спектрах продуктов взаимодействия полимеров I–V с ВВ наблюдаются также полосы, характерные для содержащих атомы галогенов ароматических ядер ВВ: 1580 и 1440 см<sup>-1</sup> в спектре полимеров, содержащих ГХЛ, и 1550 и 1460 см<sup>-1</sup> в спектре полимеров, содержащих РД (полосы валентных колебаний связей C=C ароматического кольца), полоса 750 (колебания связей C–Cl в молекуле ГХЛ) и 640 см<sup>-1</sup> (колебания связей C–I в молекуле РД) [15–17].

Антивирусную активность полученных полимеров определяли *in vitro* по следующей методике. Образец полимера массой 15 мг помещали в 2 мл раствора, полученного смешением аллантоинской жидкости зараженных вирусом гриппа куриных эмбрионов и 0,067 M фосфатного буфера с pH 7,4, содержащего 0,085 моль/л NaCl. Количество аллантоинской жидкости составляло не более 0,1% от общего объема раствора. В 2 мл указанного раствора содержалось 1, 10 или 100%-ных инфицирующих доз (ИД<sub>100</sub>) вируса группы A/PR/8(Г<sub>0</sub>Н<sub>1</sub>). Полимер выдерживали в указанном растворе 10 или 60 мин при 14°, 0,2 мл раствора вводили в аллантоинскую полость куринных эмбрионов, заклеивали парафином и помещали их в термостат при 37° на 48 ч. После этого определяли наличие или отсутствие вируса по реакции гемагглютинации [18]. В качестве контроля использовали немодифицированную целлюлозу и целлюлозу, на которую ВВ было нанесено путем пропитки раствором его в этаноле, с последующим высушиванием.

Экспериментальные данные, приведенные в табл. 2, показывают, что антивирусную активность *in vitro* проявляют только те полимеры, в которых ВВ присоединены сложноэфирной или ионной связью. Производные целлюлозы, содержащие ВВ, присоединенные простой эфирной связью, антивирусной активностью не обладают, хотя количество ВВ в них достигает 20%. Это позволяет сделать вывод о том, что антивирусная активность изученных полимеров обусловлена гидролизом связи ВВ – полимер, диффузии ВВ из полимерного материала и воздействием его на вирус.

Для подтверждения этого вывода было изучено выделение ВВ (в основном ГХЛ) из синтезированных производных целлюлозы в условиях, моделирующих определение антивирусной активности полимеров. Для этого 15 мг полимера обрабатывали 60 мин при 14° 2 мл 0,067 M фосфатного буфера (pH 7,4), содержащего 0,085 NaCl, а затем определяли количество ВВ в полимере по методике [13] и ГХЛ в фосфатном буфере — по методи-

ке [14]. Присутствие РД в фосфатном буфере определяли спектрофотометрическим методом. Проведенные эксперименты показали, что в указанных выше условиях из производных целлюлозы, синтезированных на основе полимеров I и II (между ВВ и полимером простая эфирная связь), ВВ в модельную жидкую среду не выделяется. Из производных целлюлозы, синтезированных на основе полимера III, в модельную жидкую среду выделяется 60 отн. % ГХЛ и 65 отн. % РД. В работе [10] было показано, что при присоединении антимикробных веществ к полимеру III сложноэфирной связью благодаря анхимерному содействию карбоксильной группы, расположенной в  $\beta$ -положении к сложноэфирной группе, гидролиз последней в мягких условиях протекает с высокой скоростью. В фосфатном буфере, использованном для обработки синтезированного на основе полимера IV производного целлюлозы, содержащего ГХЛ, было обнаружено 1,4% (от начального содержания в исследуемом производном целлюлозы) ГХЛ. Выделение относительно небольшого количества ГХЛ из указанного производного целлюлозы в принятых условиях обработки может быть обусловлено установлением ионообменного равновесия. В фосфатном буфере, использованном для обработки синтезированного на основе полимера V производного целлюлозы, содержащего РД, присоединенный ионной связью, был обнаружен РД.

Таким образом, изучение процесса выделения ВВ из полимеров в условиях, моделирующих определение их антивирусной активности, подтвердило вывод о механизме антивирусного действия синтезированных производных целлюлозы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А. Е. Химия и технол. высокомолек. соед., 1981, т. 10, с. 3.
2. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Высокомолек. соед. Б, 1982, т. 24, № 4, с. 675.
3. Вирник А. Д. Успехи химии, 1979, т. 42, вып. 3, с. 547.
4. Вольф Л. А., Емец Л. В., Костров Ю. А., Перепечкин Л. П., Шамолина И. И. Вожжи с особыми свойствами. М.: Химия, 1980, с. 142.
5. Ясницкий Б. Г., Оридорога Л. М., Дольберг Е. Б., Шугеева А. Н. В кн.: Тез. докл. II Всес. съезда фармацевтов. Рига, 1974, с. 86.
6. Шустер Я. Я., Калныньш А. Я., Пормале М. Я., Кашкина Н. А., Микажанс В. Д., Скутелис А. П. Изв. АН ЛатвССР, 1973, № 1, с. 115.
7. Стебаева Л. Ф., Николаева И. С., Першин Г. Н. Вопросы вирусологии, 1982, № 1, с. 90.
8. Шаркова Е. Ф., Вирник А. Д., Роговин З. А. Высокомолек. соед., 1964, т. 6, № 6, с. 951.
9. Шаркова Е. Ф., Вирник А. Д., Роговин З. А. Высокомолек. соед., 1966, т. 8, № 8, с. 213.
10. Вирник А. Д., Горчакова В. А., Плоткина Н. С., Буздан Б. И. В кн.: Тез. докл. Всес. научн. симп. «Синтетические полимеры медицинского назначения». Рига: АН ЛатвССР, 1981, с. 229.
11. Вирник А. Д., Пененжик М. А., Глушенко П. Н., Горячев В. М., Роговин З. А., Щеглова Г. В. Текстильн. пром-сть, 1972, № 5, с. 58.
12. Колоколкина Н. В., Пененжик М. А., Вирник А. Д., Роговин З. А. Изв. вузов. Химия и хим. технол., 1982, т. 25, вып. 2, с. 248.
13. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975, с. 115.
14. Лянде Ю. В., Черкасский А. А. Анилино-красочная пром-сть, 1970, вып. 1, с. 158.
15. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Практическое руководство. М.: Мир, 1965. 216 с.
16. Беллами Л. Д. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. М.: Мир, 1971. 318 с.
17. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. М.: Мир, 1982. 327 с.
18. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Першина Г. Н. М.: Медицина, 1971, с. 246.

Московский текстильный институт  
им. А. Н. Косыгина

Всесоюзный научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт  
им. С. Орджоникидзе

Поступила в редакцию  
11.VII.1983