

УДК 541.64.547.314

ПОЛИМЕРЫ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИНИЛПИПЕРИДОЛА: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

© 1996 г. Д. Х. Халиков

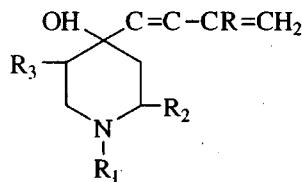
Институт химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан
734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2

Поступила в редакцию 27.06.94 г.

Рассмотрена реакционная способность некоторых производных этинилпиперидола в реакциях радикальной гомо- и сополимеризации и особенности формирования сетчатой структуры сшитых сopolимеров. Основное внимание удалено сорбционным свойствам набухших сopolимеров по отношению к воде, трийодид-ионам, билирубину и сывороточному альбумину. Взаимодействия полимер-субстрат анализируются на основе гетерогенной реакции ионного обмена, имеющей специфические особенности для полимеров этинилпиперидола, биологическая активность которых представляет интерес для некоторых областей прикладной биохимии и медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Среди винилароматических производных особый интерес представляют винил- и изопропенил-ацетиленовые спирты пиперидинового ряда (синтетические аналоги некоторых алкалоидов), продукты химической модификации которых проявляют биологическую активность. Эти соединения привлекают также внимание как мономеры для синтеза биологически активных полимеров. Комбинация функциональных групп с сопряженной системой двойной и тройной связей



позволяет широко варьировать химическое строение и пространственную структуру полимеров, изменяя тем самым их свойства, а полифункциональность звеньев макромолекул может вызвать появление энергетически неравноценных центров адсорбции и привести к проявлению у сшитых сopolимеров селективности по отношению к отдельным компонентам биологических жидкостей.

При создании биологически активных систем на основе мономеров этинилпиперидола (ЭТП) обычно используются химические реакции функциональных групп одного мономерного звена или ансамбли таких групп в определенных участках макромолекул. Создание фармакологически активных растворимых полимеров или сшитых сорбентов, способных к связыванию токсинов и метаболитов, стимулировало в последние годы систематические исследования реакционной способности мономеров на основе ЭТП, а также

структурные и физико-химического поведения их полимерных производных.

СИНТЕЗ ПОЛИМЕРОВ ЭТИНИЛПИПЕРИДОЛА

Впервые полимеризация винил- и изопропенил-ацетиленов и их алкильных производных была изучена Прайсом и Маккином [1], а также Дэвосом и Хэнтером [2], которые показали наличие тройной связи в продуктах полимеризации и сделали вывод о том, что процесс полимеризации этих соединений протекает по двойной связи. Позже полимеризацию производных ЭТП исследовали на примерах N-метилвинилэтинилпиперидола (ВЭМП, R, R₂, R₃ = H, R₁ = CH₃), 2,5-диметилвинилэтинилпиперидола (ВЭДП, R, R₁, = H, R₂, R₃ = CH₃), 1,2,5- trimetilvinilэтинилпиперидола (ВЭТП, R₁, R₂, R₃ = CH₃, R = H) и 1,2,5-trimetilizopropenilпиперидола (ИПЭТП, R, R₁, R₂, R₃ = CH₃). Назаровым [3] было показано, что полимеризация карбинолов в массе протекает с участием виниловой группы одной молекулы и тройной связи другой с образованием циклобутеновых колец. Впоследствии это было подтверждено Мацояном и сотр. [4] при изучении полимеризации карбинолов и эфирам винил- и изопропенилацетиленов, а также Никитиным и сотр. [5] при изучении полимеризации ВЭТП и ИПЭТП. Последние на основании химического анализа продуктов окисления и разложения полимеров ВЭТП и ИПЭТП показали, что ИПЭТП полимеризуется только по двойной связи. Результаты ИК-, КР-, УФ- и ЯМР-исследований, а также данные по катализитическому гидрированию позволили однозначно утверждать, что полимеризация ЭТП протекает по двойной связи с сохранением ацетиленовой группы, хотя при более жестких ус-

ловиях не исключено участие в полимеризации и тройной связи.

Особенности радикальной полимеризации мономеров ЭТП изучены в ряде работ [6 - 10]. Энергия активации процесса составляет 90 - 115 кДж/моль, на начальных стадиях реакция полимеризации протекает гомогенно и полностью ингибируется стабильными иминоксильными радикалами. Некоторое снижение скорости полимеризации и ММ полимеров происходит при увеличении числа метильных групп в пиперидольном кольце и при замене виниловой группы на изопропенильную. Скорость полимеризации и ММ полимеров выше в водно-органических растворителях; эти параметры увеличиваются при переходе от аprotонных растворителей к протонным и снижаются при использовании гидрохлоридов ЭТП.

Одной из особенностей полимеризации мономеров ЭТП является рост величины $k_p = k_o^{1/2}$ с повышением концентрации мономера [11]. Для выявления причин этого изучена гомо- и сополимеризация ИПЭТП и исследованы свойства модельных растворов полимеров [12]. Было показано, что растущие радикалы ИПЭТП обладают низкой реакционной способностью в реакциях сополимеризации с N-винилпирролидоном (ВП), акрилонитрилом (АН) и MMA [13] и проявляют стабилизирующий эффект при фотоокислительной деструкции сополимера целлюлозы с небольшим количеством ИПЭТП [14]. Комплексные исследования показали, что молекулы ИПЭТП и его растущих радикалов обладают повышенной способностью к комплексообразованию как между собой, так и с молекулами растворителя с образованием H-связей с энергией 9.5 - 10 кДж/моль, что и вызывает снижение скорости полимеризации и уменьшение ММ полимеров.

При кватернизации атома азота в молекуле мономера ЭТП H-связи с участием аминогруппы разрушаются; при этом влияние pH на скорость полимеризации имеет сложный характер. С увеличением pH скорость полимеризации и ММ полимера возрастают, достигая максимума при pH 11, падают при снижении pH до 7 и несколько повышаются при последующем снижении pH [15, 16]. Такая закономерность характерна для полимеризации ионизующихся мономеров и объясняется гипотезой об ионных парах. Однако для мономеров ЭТП в кислой среде обнаружены π-комплексы с участием тройной связи и ионов водорода [17], что может способствовать новому перераспределению электронной плотности в сопряженной системе и явиться причиной возрастаания скорости полимеризации и ММ полимера. Изучение ЯМР ^{13}C спектров ИПЭТП в растворах показало, что при переходе от CDCl_3 к CD_3OD и 10% HCl уменьшается разность сдвигов ацетиленовых углеродных атомов (85 - 95 м. д.), что при-

водит к изменению в области спектра, отвечающей этиленовым углеродным атомам (121 - 127 м. д.).

Влияние увеличения концентрации мономера на ускорение полимеризации ИПЭТП связано скорее всего со снижением величины k_o в результате повышения вязкости среды, которая может возрастать за счет образования межмолекулярных H-связей молекул мономера между собой и с молекулами растворителя. В таком случае начальная скорость полимеризации v_n должна описываться соотношением $v_n = v_n^{0.5} \eta^{0.5} [M]$ [30]. Действительно, экспериментальные данные для ИПЭТП спрямляются в координатах $\lg v_n - \lg ([M]\eta^{0.5})$ [11], что указывает на первый порядок по концентрации мономера.

Закономерности радикальной полимеризации мономеров ЭТП проявляются и в ходе трехмерной сополимеризации их со сшивающими агентами, в качестве которых использованы N,N'-метиленбисакриламид (БИС) и диметакрилат этиленгликоля (ДМЭГ) [18]. С повышением содержания сшивающего агента в исходной реакционной смеси набухаемость сшитых сополимеров в воде падает, что свидетельствует об увеличении числа узлов трехмерной сетки. При этом при одинаковой степени сшивки набухаемость сополимеров возрастает в ряду ВП-ВЭТП-ИПЭТП. Набухаемость сшитых бинарных сополимеров ВП-ИПЭТП зависит от количества введенного второго сомономера и при постоянных количествах сшивающего агента достигает максимума при определенном содержании ИПЭТП.

Поскольку величина $k_p = k_o^{1/2}$ уменьшается при переходе от ВП к ИПЭТП, возрастает число дефектов сетки, которые при прочих равных условиях определяют повышение степени набухания по сравнению с более регулярными сетками на основе ВП или ВЭТП.

Приведенные данные указывают на влияние функциональных групп мономеров ЭТП на кинетику их полимеризации и молекулярно-массовые характеристики образующихся полимеров. При этом ионизация мономеров и образование ряда слабых связей с участием функциональных групп позволяют регулировать структуру линейных и сшитых полимеров.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИМЕРОВ ЭТИНИЛПИПЕРИДОЛА

Систематическое изучение структуры и свойств линейных полимеров ЭТП, их гидродинамических свойств и конформационного поведения в растворах [19, 20], а также взаимодействия полимеров ЭТП с ионами металлов [21], анионаами трийодидов, 1-анилинонафталин-8-сульфокислотой, спин-меченным ксантогенатом [22],

Таблица 1. Характеристика двойных сополимеров ВЭТП-БИС (образцы 1 - 6) и ИПЭТП-БИС (образцы 7, 8)

Образец, №	ВЭТП, ИПЭТП*, мол. %	n_c^{**} , ммоль/г	E , мэв/г в Cl^- -форме	pK_x
1	98.30	0.263	4.073	8.22
2	95.80	0.779	3.942	7.92
3	93.00	1.558	3.807	7.88
4	88.40	2.532	3.554	7.95
5	85.10	3.177	3.453	7.85
6	80.50	3.896	3.231	8.12
7	88.15	1.698	3.472	—
8	83.22	1.180	3.321	—

* Остальное (до 100 мол. %) – содержание БИС.

** Для некватеризованных образцов.

олигосахаридами [23] и белками плазмы крови [24, 25] позволило выяснить природу сорбционных центров и дало возможность регулировать селективность сорбции различных веществ сшитыми сополимерами.

Как известно [26], процесс сорбции различных компонентов нерастворимыми ионитами описывается уравнением

$$\Delta G = \Delta G_o + \Delta G_c + \Delta G_w + \Delta G_\phi + \Delta G_n, \quad (1)$$

где ΔG_o – изменение свободной энергии гипотетического обменного процесса, не сопровождающегося переносом растворителя и изменением его активности; ΔG_c – член, учитывающий изменение суммарной концентрации активного сорбента в фазе сетчатого полимера; ΔG_w – свободная энергия переноса растворителя при ионном обмене; ΔG_ϕ – параметр, определяющий выбор стандартного состояния, отражающий различие свободных энергий мономерных форм ионита и характеризующий кооперативность процесса [27].

Количественно кооперативный эффект может быть оценен по уравнению Хилла [28]

$$\theta / (1 - \theta) = K_\theta C_p^n \quad (2)$$

Здесь θ – степень заполнения сорбента, C_p – равновесная концентрация.

* Параметр n тесно связан с изменением свободной энергии, отражающим взаимодействие центров связывания в кооперативной единице. При идентичности центров $n = 1$ и эффект кооперативности отсутствует, а при $n > 1$ кооперативная составляющая свободной энергии ΔG_n входит в уравнение (1) в качестве последнего слагаемого.

Количественная или полуколичественная оценка соответствующих составляющих свободной энергии сорбционных процессов для полимеров ЭТП проведена в ряде работ [29, 30]. Так,

Таблица 2. Характеристика тройных сополимеров ВЭТП-ВП-БИС (образцы 1 - 7) и ИПЭТП-ВП-БИС (образцы 8, 9)

Образец, №	ВЭТП, ИПЭТП, мол. %	ВП, мол. %	БИС, мол. %	n_c^* , ммоль/т	E , мэв/г в Cl^- -форме
1	85.35	13.12	3.52	0.261	3.600
2	79.43	18.27	2.29	0.259	3.520
3	61.23	35.46	3.31	0.407	2.980
4	40.64	49.72	9.64	1.443	2.143
5	32.60	64.70	2.70	0.389	1.822
6	21.13	72.92	5.95	1.274	1.236
7	16.59	81.89	1.52	0.243	1.009
8	53.15	40.23	6.62**	0.935	2.562
9	55.96	36.39	7.6	0.910	2.634

* Величина n_c для некватеризованных образцов.

** Сшиватель ДМАЭГ.

было показано [31], что сорбционные свойства полимеров ЭТП по отношению к различным субстратам зависят от степени ионизации ионогенных групп. В табл. 1 и 2 приведены некоторые характеристики сшитых сополимеров ЭТП, полученные по данным потенциометрического титрования, из которых видно влияние числа сшивок и степени ионизации на электрохимические свойства сшитых сополимеров.

Указанные свойства ПЭТП обусловлены наличием объемных боковых групп, изолирующих функциональные группы в макромолекулах сшитых сополимеров, и определяют их сорбционную активность по отношению к различным веществам, в частности к воде, йоду, билирубину и сывороточному альбумину.

На рис. 1 приведены результаты изучения набухаемости полимеров ЭТП в воде.

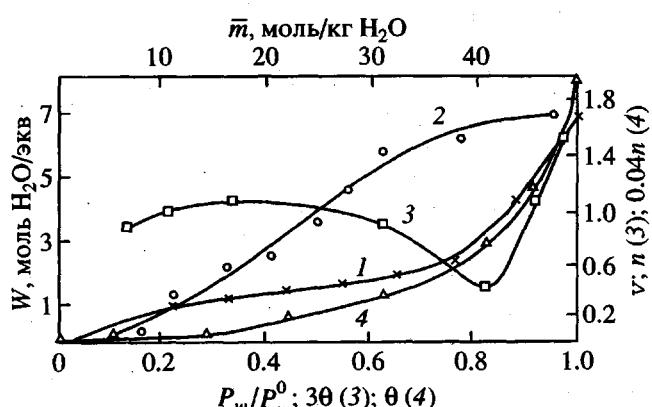


Рис. 1. Зависимость сорбции воды W сополимером ВЭТП (табл. 3, образец 2) от относительной влажности P_w / P_w^0 (1); осмотического коэффициента v от моляльности сополимера m (2) и параметра Хилла n от θ (3, 4).

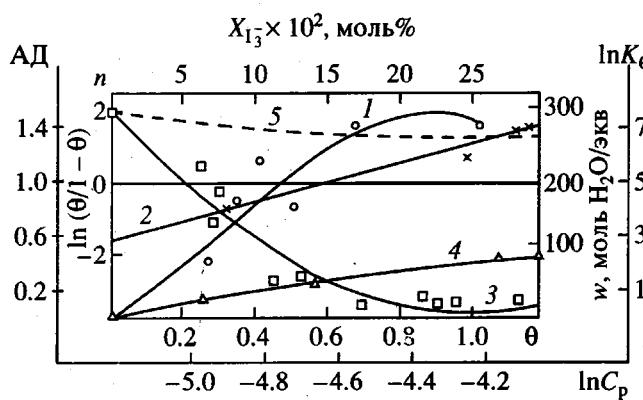


Рис. 2. Зависимость параметра $\text{АД} = [\text{I}_2] : [\text{ВЭТП}]$ от состава внешнего раствора $X_{\text{I}_3} \times 10^2$ (1); $\ln K_\theta$ от $\theta = \text{АД}/\text{АД}_{\text{макс}}$ при $\text{АД}_{\text{макс}} = 1.5$ (2); количества воды в сополимере w от θ (3); параметра $\ln(\theta/(1-\theta))$ (4) и параметра Хилла n (5) от логарифма равновесной концентрации $\ln C_p$ в растворе КІ с концентрацией 7.87×10^{-2} моль.

Видно (кривая 1), что в широкой области относительной влажности ($P_w/P_w^0 < 0.9$) величина сорбции W составляет 1 - 2 моль $\text{H}_2\text{O}/\text{екв}$, т.е. столько же, сколько воды содержится во всех воздушно-сухих спищих или линейных полимерах ЭТП, причем данная величина не зависит также от степени кватернизации. При этом коэффициент активности γ больше единицы (кривая 2), что дает основание считать центры адсорбции в указанных условиях независимыми. При росте величины $P_w/P_w^0 > 0.9$ значение W повышается до 7.5, величина γ становится меньше единицы, а $n > 1$, процесс приобретает кооперативный характер, его вклад в ΔG составляет больше половины от ΔG_0 ($\Delta G_0 = -17.24$ кДж/моль, $\Delta G_n = -11.71$ кДж/моль) и центры адсорбции становятся взаимосвязанными.

Таблица 3. Параметры сорбции билирубина полимерами ЭТП в кватернированной под действием НІ-, НСl- и CuClCOOH-форме

Образец, №	Q_m , мг/г	$K_\theta \times 10^{-4}$, моль $^{-1}$	$-\Delta G_0$	$-\Delta G_n$	n
			кДж/моль		
1.	872	2.11	24.3	5.6	1.5
2	1186	1.53	23.5	0	1.0
3	945	0.63	21.3	0	1.0
4	806	0.36	19.9	0	1.0

Примечание. Образец 1 - сополимер (96% ВЭТП - 4% БИС) \times НІ, образец 2 - сополимер (98% ВЭТП - 2% БИС) \times НСl, образец 3 - сополимер (97% ВЭТП - 3% БИС) \times CH₃COOH, образец 4 - сополимер (79% ВЭТП - 18% ВП - 3% БИС) \times НСl.

Можно полагать, что на этой стадии гидратации происходит связывание функциональных групп макромолекул между собой посредством молекул воды за счет образования водородных связей, что проявляется в ИК-спектрах полимеров в виде диффузионного характера полос валентных ($3700 - 3050 \text{ см}^{-1}$) и деформационных ($1700 - 1550 \text{ см}^{-1}$) колебаний ОН-группы [32]. Дальнейшее набухание спищих полимеров имеет место при контакте с молекулами воды, находящимися в жидкой фазе. В этом случае набухаемость сополимеров зависит от степени сшивания n_c (табл. 1), а также от степени ионизации α , природы мономерного звена и противоиона и концентрации раствора. Так, для сополимера ВЭТП-БИС (табл. 1, образец 2) величина V_c уменьшается, принимая значения 5.92; 4.63; 2.71 и 0.19 мл/экв в ряду противоионов F⁻, Г⁻, SO₄²⁻ и CO₃²⁻ соответственно, тогда как при возрастании ионной силы раствора (увеличение концентрации NaCl до 0.5 M) параметр V_c падает более чем в 5 раз.

Введение третьего сомономера (ВП) в состав полимера частично разрушает сетку водородных связей, расположенную вдоль полимерных цепей, в результате чего гибкость цепей увеличивается, количество кинетических единиц в сополимере возрастает и степень набухания системы растет. Таким образом, взаимодействие сополимеров этинилпиперидола с водой представляет собой многоступенчатый процесс, приводящий к набуханию полимера. Степень набухания при этом зависит от природы полимера и концентрации раствора, что дает возможность широко варьировать сорбционные свойства сополимеров в зависимости от количества и активности растворителя.

Полифункциональность мономерных звеньев ЭТП и значительная гидрофобность его полимерных цепей позволяет использовать этот полимер в качестве йодофора с повышенной емкостью и стабильностью продуктов комплексообразования [33].

Анализ диаграммы изомольной серии в области соотношения концентраций полимера и молекулярного йода 1 : 1 свидетельствует об образовании комплексов, имеющих в своем составе от 1 до 2 молекул йода на мономерное звено. На рис. 2 представлена изотерма сорбции (кривая 1) йода сополимером ВЭТП-БИС (табл. 3, образец 1). Видно, что отношение $[\text{I}_2] : [\text{ВЭТП}]$ (АД) как и для раствора, также больше единицы, что подтверждает наличие двух центров взаимодействия в мономерном звене. Величина $\ln K_\theta$ линейно возрастает при увеличении параметра θ ($\theta = \text{АД}/\text{АД}_{\text{макс}}$) (кривая 2), набухаемость сополимера при этом падает (кривая 3), экспериментальные данные удовлетворительно аппроксимируются уравнени-

ем Хилла (кривая 4), а процесс имеет кооперативный характер ($n > 1$, кривая 5). Исходя из величин распределения ионов Γ и Γ_3 в системе, количества воды w и ее активности a_w в фазе сополимера были рассчитаны кажущиеся константы адсорбционного взаимодействия K_θ , моляльные константы ионообменного равновесия и отдельные слагаемые величины ΔG в уравнении (1). Значения интегрального изменения свободной энергии ΔG_o , ΔG_c , ΔG_w , ΔG_n и ΔG_ϕ оказались равными 12.4; 6.8; -1.8; 6.1 и 0 кДж/моль соответственно.

Более подробно механизм взаимодействия йода с сополимерами может быть представлен на основании дифференциальных величин K_m и отдельных изменений свободной энергии. Для параметра K_m , определяющего селективность сополимера по отношению к йоду, справедливо уравнение

$$\ln K_m = \ln K_w - \ln(\phi_{1m}/\phi_{2m}) - (d_w/d_\theta) \ln a_w, \quad (3)$$

где ϕ_{1m} – коэффициент активности сорбента, равный единице для набухшей моноионной формы сополимера. При постоянстве первого слагаемого (термодинамической константы равновесия K_w) селективность сорбции должна определяться двумя последними членами. В зависимости от θ значения указанных членов изменяются экстремально, при этом последнее слагаемое во всей, а предпоследнее только в средней области θ оказывает отрицательное воздействие на селективность связывания йода, которая полностью определяется слагаемым $\ln(\phi_{1m}/\phi_{2m})$ в начальной (0 - 0.5) и конечной (0.8 - 1.0) областях θ .

Совокупность приведенных данных, а также результаты структурных исследований комплексов йода и анилинонафталинсульфокислоты с полимерами ЭТП, полученные методами ИК-спектроскопии и флуоресцентного анализа, позволили сделать вывод о том, что помимо кватернизованного атома азота в качестве сорбционных центров могут выступать гидроксильные группы и C=C-тройные связи. Гидрофобные взаимодействия между неполярными участками полимера и молекулами йода будут стабилизировать образующиеся комплексы.

Для изучения комплексообразования полимеров ЭТП с билирубином был использован подход, описанный в работе [34]. Из приведенных в табл. 3 данных видно, что все изученные сополимеры обладают высокой емкостью по билирубину: величина K_θ больше 10^4 моль $^{-1}$, а K_m по крайней мере на порядок выше, чем для йода (70 - 100), что свидетельствует об избирательности сополимеров по отношению к билирубину. Этому соответствует большая абсолютная величина параметра ΔG_o при отсутствии эффекта кооперативности за счет компенсации изменения энталпийной и энтропийной составляющих ΔG_n . Изменение слагаемых свободной энергии ΔG_c , ΔG_w и ΔG_ϕ сопостав-

Таблица 4. Емкость сополимеров ЭТП по отношению к САЧ и величины изменения интегральных составляющих свободной энергии процесса сорбции

Образец, №	Q_m , г/г	$-\Delta G_0$	$-\Delta G_n$	$K_\theta \times 10^{-1}$, моль $^{-1}$
		кДж/моль	кДж/моль	
1	1.09	26.9	18.0	6.3
2	4.83	25.6	–	3.6
3	6.68	23.2	11.6	1.4
4	10.06	22.6	15.7	1.0
5	0.66	16.7	12.1	0.1

Примечание. Образец 1 – сополимер (95% ВЭТП – 5% БИС) \times HCl, образец 2 – сополимер (96% ВЭТП – 5% БИС) \times HCl, образец 3 – сополимер (79% ВЭТП – 18% ВП – 3% БИС) \times HCl, образец 4 – сополимер (61% ВЭТП – 36% ВП – 3% БИС) \times HCl, образец 5 – сополимер (95% ВЭТП – 3% БИС) \times 2HCl.

вимо по величине со значением, полученным при сорбции йода.

Сорбция сывороточного альбумина человека (САЧ) полимерами ЭТП была изучена в ряде работ [17, 24 - 25, 30], а параметры процесса сорбции САЧ сополимерами ЭТП представлены в табл. 4. В отличие от пленок и ионитов сополимеры ЭТП являются проницаемыми по отношению к САЧ только в определенном интервале степеней сшивки [30], где предельная емкость определяется природой кватернизующего агента и концентрацией внешнего раствора. Процесс сорбции носит кооперативный характер, на что указывает численное значение ΔG_n , возрастание дифференциальных величин K_θ и K_m с ростом θ , возможность описания данных уравнением Хилла и величиной n , которая больше единицы во всей области θ . Величины ΔG_c для бинарного сополимера ВЭТП (табл. 3, образец 1) и тройного сополимера ВЭТП (табл. 3, образец 4) имеют отрицательные значения (-6.326 и -7.960 кДж/моль соответственно), что наряду с двумя первыми слагаемыми уравнения (1) определяет направление сорбции. Величины же ΔG_w для указанных сополимеров положительны (3.145 и 2.047 кДж/моль), что может быть связано с гидратирующей способностью комплексно-связанных молекул САЧ, а величины ΔG_ϕ в силу указанных причин для всех полимеров близки к нулю.

На рис. 3 приведена зависимость сорбции САЧ сополимерами ЭТП от pH. Видно, что в области pH от 2 до 10 величина сорбции САЧ проходит через ряд максимумов и минимумов. Наличие максимума (нейтральная область pH, заряд САЧ - 18) и минимума (область изоэлектрической точки САЧ) на кривой $\theta = f(pH)$ свидетельствует об электростатическом характере взаимодействия белка с сополимерами.

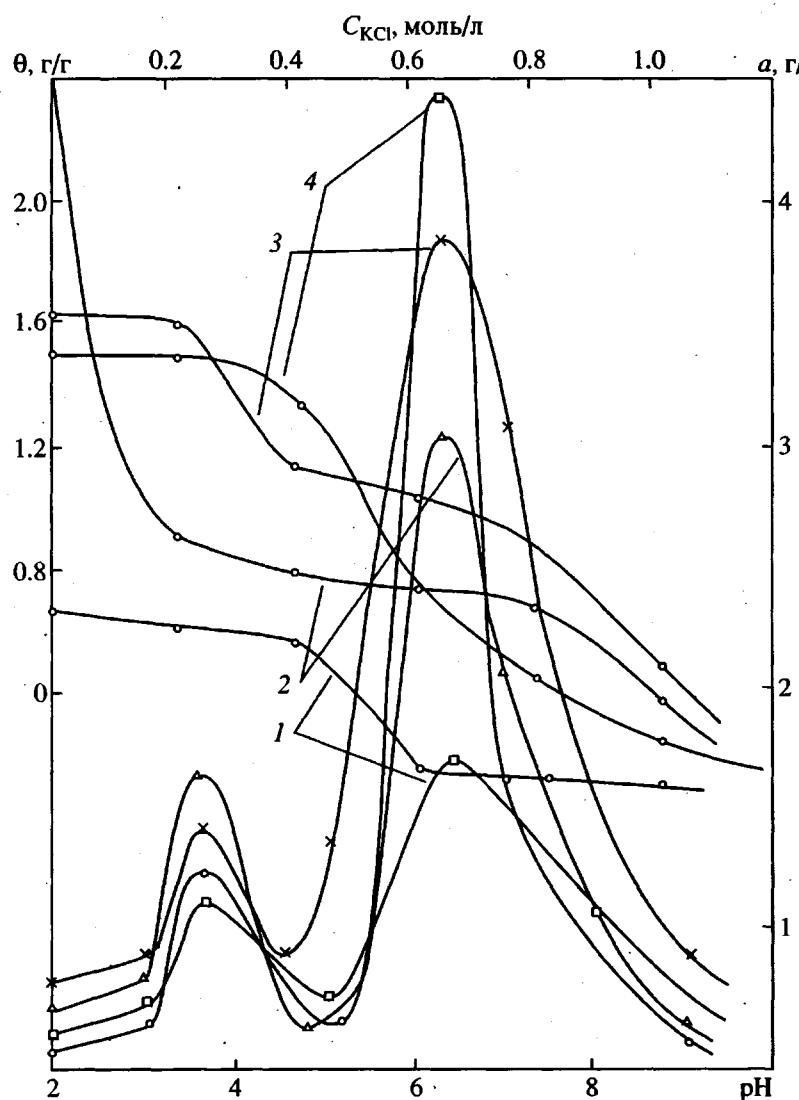


Рис. 3. Зависимость емкости йодометилированных сополимеров образцов 7 (1), 2 (2), 5 (3) и 8 (4) (табл. 2) от pH и ионной силы раствора C_{KCl} . Пояснения в тексте.

Второй максимум на кривой $\Theta = f(\text{pH})$ скорее всего обусловлен гидрофобным взаимодействием белка с сополимером, поскольку в этой области pH “раскрываются” гидрофобные зоны глобулы САЧ ($N \rightarrow F$ -переход) [35]. На электростатический характер связывания САЧ в области нейтральных pH указывают данные по сорбции белка при различной ионной силе раствора (рис. 4) и его десорбции в градиенте концентраций KCl [25]. Кривые десорбции имеют S-образную форму (что свидетельствует о кооперативном характере процесса), при этом часть белка связывается с полимером необратимо.

На основании температурной зависимости изотермы сорбции и расчета дифференциальных величин ΔG_0 , а также их энталпийных и энтропийных составляющих ΔH_0 и $T\Delta S_0$ было показано, что процесс сорбции включает две последова-

тельные стадии: сначала необратимую, а затем обратимую сорбцию белка. Так, для тройных сополимеров значение ΔG_0 во всей области Θ отрицательно, а ΔH_0 и $T\Delta S_0$ изменяются экстремально, причем при средних значениях Θ оба параметра положительны. Большие отрицательные величины ΔH_0 и $T\Delta S_0$ и резкое снижение набухаемости сополимеров при малых Θ указывают на образование контактов, сопровождающееся значительным положительным тепловым эффектом, и на уменьшение числа возможных конформационных состояний цепей. Это может быть связано с формированием вторичной, более сплошной структуры сополимеров, в которой дополнительными “узлами” выступают необратимо связанные молекулы САЧ. Следует заметить, что если при сорбции йода и билирубина удается использовать всю потенциальную емкость полимеров, то при

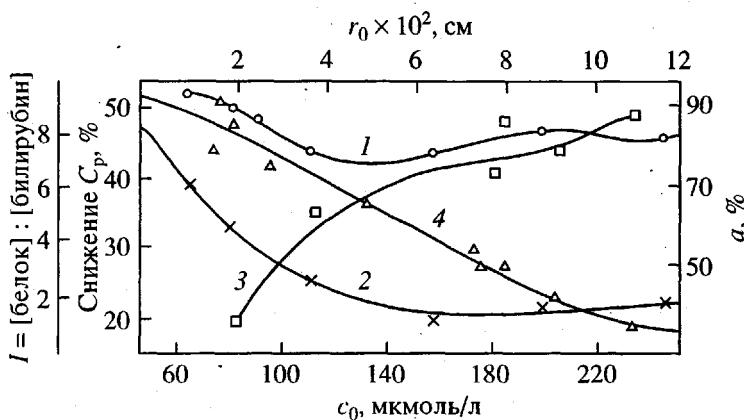


Рис. 4. Зависимость сорбции a билирубина (1) и САЧ (2) от радиуса зерен гидрогеля r_0 сополимера ВЭТП (табл. 3, образец 3) и относительное снижение содержания билирубина C_p (3) и величины $I = [\text{белок}] : [\text{билирубин}]$ (4) в сыворотке крови в зависимости от начальной концентрации билирубина c_0 .

взаимодействии с САЧ процесс комплексообразования остается незавершенным из-за большого объема молекулы белка и его медленной диффузии в объем сорбента.

Изучение кинетики сорбции САЧ бинарными и тройными сополимерами ВЭТП показало, что лимитирующей стадией сорбции является диффузия белка в гель. Зависимость θ_m от радиуса зерна r_0 хорошо описывается моделью оболочка-ядро [36], что позволило рассчитать значение толщины адсорбционного слоя l , величину относительного радиуса непоглощающего ядра $\rho = 1 - l/r_0$ и кажущегося коэффициента диффузии D белка в сополимер (табл. 5).

Возрастание параметров l и D при увеличении концентрации внешнего раствора, а также наблюдавшаяся зависимость предельной емкости сорбента от размера зерна свидетельствуют о неравномерности сорбции белка вдоль радиуса зерна сорбента. При этом величина сорбированного слоя всегда меньше, чем радиус зерна. В зависимости от концентрации САЧ и радиуса зерна величина относительного радиуса непоглощающего ядра изменяется от 0.1 до 0.8, что отвечает 95%-ному заполнению объема гидрогеля белком. Экстраполяцией величины θ_m к нулевому радиусу зерна была рассчитана предельная емкость θ , которая для одного из сорбентов (табл. 3, образец 4) составила 8.49 г/г – сумма необратимой (1.35 г/г) и обратимой (7.14 г/г) емкостей и оказалась больше значения θ_m , полученного для сорбции с конечным радиусом зерна (табл. 5). Экспериментами по обмену меченого белка между САЧ, связанным с сополимером, и САЧ плазмы крови было показано, что их необратимая сорбция имеет место на первой стадии процесса [25], о чем свидетельствовали также эксперименты по многократной сорбции и десорбции белка.

Все эти данные подтверждают представление о двухступенчатом механизме комплексообразования и формирования различной структуры сетки на стадии необратимой сорбции САЧ. Такой механизм существенно отличается от известных “гелевых” механизмов [37], а также от недавнописанного “эстафетного” механизма [38, 39].

Таким образом, сорбция САЧ представляет собой ступенчатый процесс, начинающийся с изменения сетчатой структуры полимеров ЭТП и формирования высокопористых и высокопроницаемых систем.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И НЕКОТОРЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ ЭТИНИЛПИПЕРИДОЛА

Поскольку линейные ПЭТП относятся к ионогенным полимерам, можно ожидать наличия у них собственной биологической активности. Действительно, подобно некоторым поликатионам [40], кватернизованные полимеры ЭТП обладают специфической антигепариновой [41], гемостатической [42] и бактериостатической [43] активностью. По сравнению с ионенами ПЭТП отличаются высокой скоростью наступления

Таблица 5. Изменение толщины слоя l зерна гидрогеля на основе тройного сополимера ВЭТП-ВП-БИС (табл. 3, образец 4) и кажущегося коэффициента диффузии D от начальной концентрации САЧ в растворе

САЧ, мг/мл	$l, \text{мм}$	$D \times 10^8, \text{ см}^2/\text{с}$
1.46	0.208 ± 0.023	0.78 ± 0.12
3.70	0.218 ± 0.034	1.23 ± 0.10
6.96	0.217 ± 0.034	2.16 ± 0.24
21.19	0.276 ± 0.045	2.59 ± 0.36
46.30	0.316 ± 0.028	5.35 ± 0.34

гемостатического эффекта и большей его глубиной, а также низкой токсичностью.

Комплексы полимеров ЭТП с трийодид-ионами обладают высокой активностью по отношению к различным серотипам *E. Coli*, сальмонелле, стафилококкам, микрококкам и протею [44, 45]. Антибактериальная активность этих полимеров значительно возрастает в комбинации с полимексином [46]. При постоянном содержании ионов $[I_3^-]$ в растворе антимикробная активность композиции изменяется в зависимости от концентрации полимера и в точке максимума в 50 раз превышает активность раствора йода в отсутствие полимера. Причиной данного эффекта является, по-видимому, повышенная проницаемость ионов через мембранны в присутствии полимеров [47], а связывание йода в комплекс приводит к уменьшению его токсичности [48].

На основе полученных комплексов и ряда низкомолекулярных веществ изготовлены различные составы в форме аэрозолей для лечения хронической бронхопневмонии животных (телят, ягнят, поросят). Проведенные сравнительные эксперименты по оценке эффективности действия разработанных и существующих в настоящее время фармакопейных антибактериальных средств показали более высокую эффективность лечения разработанными составами по сравнению с препаратами йода без полимерных добавок (70 и 33% соответственно) [49].

Сорбционная активность сшитых сополимеров ЭТП позволила использовать их в качестве сорбентов для отдельных компонентов биологических жидкостей [50 - 52]. Показано, что в зависимости от состава сополимера и частоты сетки эти полимеры могут сорбировать билирубин [53, 54], токсичные олигопептиды [55 - 57], высокомолекулярные глико- и липополисахариды [58, 59] и сывороточный альбумин (СА) [34]. При этом селективность сорбции зависит не только от структуры сорбента, но и от концентрации сорбата и его состояния. Наиболее четко это проявляется при сорбции билирубина полимерами ЭТП. Образующийся при распаде гемоглобина токсин циркулирует в крови в виде комплексов с СА, образующихся при взаимодействии белка с токсином по первым и вторым местам связывания с константами комплексообразования, равными $(3 - 5) \times 10^7$ и 7×10^3 моль $^{-1}$ соответственно. Эти комплексы и составляют основную массу наиболее токсичного "непрямого" билирубина.

Из экспериментов по сорбции смесей билирубина с СА из модельных растворов следует, что сшитые сополимеры при прочих равных условиях эффективно удаляют свободный билирубин, а при избытке белка – билирубин в комплексе с СА (рис. 3). Это свидетельствует о селективности взаимодействия полимера с билирубином и его ком-

плексами. При сорбции из плазмы крови эффективность удаления билирубина возрастает с ростом его концентрации (кривая 3), снижение содержания белка при этом замедляется (кривая 4), а при концентрации билирубина выше 200 мкмоль/л отношение [белок] : [билирубин] становится меньше единицы, что позволяет говорить о проявлении сорбентом избирательности к билирубину.

Среди кватернизованных ЭТП бетаиновые со-ли проявляют высокую активность по отношению к билирубину [34] и токсическим молекулам средних масс [52], менее всего снижают концентрацию плазменных белков и обладают повышенной гемосовместимостью [60].

Один из таких сорбентов (сорбент Института химии Академии наук Таджикистана (**ИХАНТ**)) не обладает раздражающим и токсическим действием, не влияет на культуру тканей и гемолиз эритроцитов и используется для удаления эндотоксинов методами гемо- и энтеросорбции [61]. В эксперименте на здоровых собаках было показано постоянство клеточного и белкового состава крови при ее трехкратном пропускании через сорбент.

Как известно [62], при комбинированных радиационно-термических поражениях (**КРТП**) ведущим фактором патогенеза является эндотоксикоз, причем вызывается он рядом молекул средних масс: олигопептидов, глико- и липопротеидов, липидов и пр. Снижение уровня молекулярных средних масс в биологических жидкостях и бактериального эндотоксикоза являются показателями детоксикации при использовании сорбентов. Для оценки действия сорбента ИХАНТ на собаках и крысах-самцах линии Вистар моделировали КРТП (облучение животных дозами 2.5 и 7.5 Гр с нанесением на 15% поверхности тела животного ожога 3Б степени). Лечебный эффект после гемосорбции выражался в снижении уровня токсемии (в уменьшении количества молекул средних масс, токсической фракции Лоури – положительных олигопептидов, снижении уровня бактериальной эндотоксемии, а также в увеличении времени жизни парameций, сорбционной активности эритроцитов, реакции миграции лейкоцитов в собственной сыворотке), что приводило к выживанию 90% животных [63]. Сорбент ИХАНТ оказался более эффективным, чем известные углеродные гемосорбенты, например, СКН-4М, что проявилось в более высокой емкости по молекулам средних масс [64].

Использование сополимера ИХАНТ в качестве энтеросорбента через 1 сутки после моделирования КРТП также уменьшает уровень бактериальной эндотоксемии и степень тяжести аутоинтоксикации и приводит к выживанию 30% животных [65]. При использовании сорбента ИХАНТ в комбинации с антибактериальной те-

рапией степень выживания животных возрастает до 60% [64].

Таким образом, приведенные результаты по изучению физико-химических и биологических свойств полимеров этинилпиперидола свидетельствуют о наличии потенциальной физиологической активности у полимеров, имеющих различные типы функциональных звеньев в их макромолекулах. Сорбционная и физиологическая активность полимеров ЭТП и их высокая емкость определяется доступностью функциональных групп мономерных звеньев при взаимодействии с молекулами разного размера и строения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Price C.C., McKeon T.F. // J. Polym. Sci. 1959. V. 41. P. 445.
2. Davos A.C., Hanter R.F. // J. Appl. Chem. 1959. № 3. P. 137.
3. Назаров И.Н. Избранные труды. М.: Изд-во АН СССР, 1961. С. 147.
4. Мацоян С.Т., Морлян Н.М. // Изв. АН АрмССР. 1963. Т. 16. № 6. С. 571.
5. Глазунова Е.М., Нарницкая М.А., Григина И.Н., Ясенкова Л.С., Никитин В.И. // Высокомолек. соед. А. 1968. Т. 10. № 6. С. 1235.
6. Курманалиев О.Ш., Шайхутдинов Е.М., Ермагамбетов М.Е. // Высокомолек. соед. Б. 1979. Т. 21. № 1. С. 61.
7. Шайхутдинов Е.М., Курманалиев О.Ш., Тульбаев Ш.С., Ермагамбетов М.Е. // Высокомолек. соед. Б. 1986. Т. 28. № 10. С. 735.
8. Курманалиев О.Ш., Сугралина Л.М., Шайхутдинов Е.М. // Изв. КазССР. Сер. хим. 1987. № 1. С. 39.
9. Курманалиев О.Ш., Шайхутдинов Е.М., Ермагамбетов М.Е. // Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология. 1987. Т. 30. № 7. С. 99.
10. Курманалиев О.Ш., Сугралина Л.М., Шайхутдинов Е.М. // Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология. 1987. Т. 30. № 11. С. 104.
11. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Григина И.Н. // Высокомолек. соед. А. 1990. Т. 32. № 4. С. 732.
12. Халиков Д.Х., Шанявский И.Г., Калонтаров И.Я., Санюкович Г.С. // Высокомолек. соед. А. 1977. Т. 19. № 5. С. 1132.
13. Шайхутдинов Е.М., Курманалиев О.Ш., Тульбаев Ш.С., Ермагамбетов М.Е. // Высокомолек. соед. Б. 1979. Т. 21. № 1. С. 61.
14. Маджлисова Г.А., Халиков Д.Х., Калонтаров И.Я., Козлова М.В. // Междунар. симп. по макромолекулярной химии. М.: Наука, 1978. Т. 7. С. 86.
15. Курманалиев О.Ш., Шайхутдинов Е.М., Ермагамбетов М.Е. // Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология. 1980. Т. 22. № 5. С. 616.
16. Шарифканов А.Ш., Газалиев А.М., Курманалиев О.Ш., Шайхутдинов Е.М. Винилацетиленовые производные пиперидина и полимеры на их основе. Алма-Ата: Гылым, 1991.
17. Шарифова З.Б. Дис. ... канд. хим. наук. Душанбе: Ин-т химии, 1991.
18. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Сафиуллина Ф.Х. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 7. С. 1426.
19. Халиков Д.Х., Маджлисова Г.А., Санюкович Г.С. // Высокомолек. соед. Б. 1989. Т. 31. № 11. С. 824.
20. Халиков Д.Х., Маджлисова Г.А. Аналитическое ультрацентрифугирование в химии и биологии. Душанбе, 1987. С. 78.
21. Бектуров Е.А., Жаймина Г.М., Халиков Д.Х., Кудайбергенов С.Е. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1986. № 5. С. 28.
22. Халиков Д.Х., Семенов В.В., Плиева Л.Х., Калонтаров И.Я. // Высокомолек. соед. А. 1988. Т. 30. № 7. С. 1524.
23. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Сафиуллина Ф.Х. // Матер. II Всесоюз. конф. "Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии". Ташкент: Медицина, 1984. С. 284.
24. Халиков Д.Х., Кариеva З.М., Санюкович Г.С. // Докл. АН ТаджССР. 1986. Т. 29. № 12. С. 739.
25. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Сафиуллина Ф.Х., Санюкович Г.С. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 10. С. 2044.
26. Солдатов В.С. Простые ионообменные равновесия. Минск, 1972. С. 5.
27. Кузнецова Н.П., Самсонов Г.В., Мишаева Р.Н. // Высокомолек. соед. Б. 1989. Т. 31. № 10. С. 723.
28. Кузнецова Н.П., Мишаева Р.Н., Самсонов Г.В. // Высокомолек. соед. Б. 1987. Т. 29. № 1. С. 10.
29. Халиков Д.Х., Маджлисова Г.А. // Высокомолек. соед. А. 1991. Т. 33. № 9. С. 1841.
30. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Сафиуллина Ф.Х. // Высокомолек. соед. А. 1991. Т. 33. № 11. С. 2322.
31. Халиков Д.Х., Шарифова З.Б., Шведова Л.П., Сафиуллина Ф.Х. // Высокомолек. соед. А. 1991. Т. 33. № 6. С. 1224.
32. Цундаль Г. Гидратация и межмолекулярное взаимодействие. Исследование полизелектролитов методом инфракрасной спектроскопии. М.: Мир, 1972.
33. Кириш Ю.Э., Сусь Т.А., Карапутадзе Т.М. // Высокомолек. соед. А. 1977. Т. 19. № 12. С. 2774.
34. Кариева З.М. Дис. ... канд. хим. наук. Душанбе: Ин-т химии, 1992.
35. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. М.: Медицина, 1984.
36. Самсонов Г.В., Меленовский А.Т. Сорбционные и хроматографические методы физико-химической биотехнологии. Л.: Наука, 1986.
37. Шатаева Л.К., Кузнецова Н.П., Елькин Г.З. Карбоксильные катиониты в биологии / Под ред. Самсонова Г.В. Л.: Наука, 1979.
38. Кабанов В.А., Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Превыш В.А. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 303. № 2. С. 399.
39. Рогачева В.Б., Бронич Т.К., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1988. Т. 30. № 10. С. 2120.

40. Ефимов В.С., Меньшова Г.И., Гуляева Ж.Г. // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41. № 4. С. 409.
41. Халиков Д.Х., Семенов В.В., Нуралиев Ю.Н., Сабирова М.Н., Бустонов О.О. // Тез. докл. V Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Рига, 1981. С. 181.
42. Нуралиев Ю.Н., Маджлисова Г.А., Халиков Д.Х., Сабирова М.Н., Санюкович Г.С. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Алма-Ата, 1983. С. 23.
43. Халиков Д.Х., Плиева Л.Х., Семенов В.В. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Алма-Ата, 1983. С. 30.
44. Сатторов И.Т., Холов С.Х., Халиков Д.Х. // Матер. науч.-произв. конф., посвященной 50-летию Тадж. Науч.-исслед. ветеринарному ин-ту. Душанбе, 1993. С. 39.
45. Сатторов И.Т., Степнова С.И., Турдиев Ш.А., Минубаева Н.Ф. // Матер. науч.-произв. конф., посвященной 50-летию ТаджНИВИ. Душанбе, 1993. С. 42.
46. Холов С.Х. // Матер. науч.-произв. конф., посвященной 50-летию ТаджНИВИ. Душанбе, 1993. С. 45.
47. Богатский А.В., Лукьяненко Н.Г., Назаров Е.И. // Биол. мембранны. 1984. Т. 1. № 7. С. 677.
48. Халиков Д.Х., Амирбеков М. // Тез. докл. IX Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Звенигород, 1991. С. 97.
49. Нурханов Б.М., Халиков Д.Х., Будагов Р.С. // Тез. докл. VIII Всесоюзн. симпозиум "Синтетические полимеры медицинского назначения". Киев, 1989. С. 50.
50. Халиков Д.Х., Сафиуллина Ф.Х., Шарифова З.Б. // Тез. докл. VII Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Минск, 1985. С. 31.
51. Кариева З.М., Дадхаев Ю.И., Шалонов П.М. // Тез. докл. VII Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Минск, 1985. С. 21.
52. Халиков Д.Х., Сафиуллина Ф.Х., Кариева З.М. // Тез. докл. IV Респ. конф. "Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия". Донецк, 1988. С. 37.
53. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. М.: Медицина, 1989.
54. Постников В.А., Зефирова О.Н., Сытов Г.А., Платэ Н.А. // Тез. докл. VIII Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Киев, 1989. С. 51.
55. Платэ Н.А., Вакула А.В., Валуев Л.И., Волков А.В. // Высокомолек. соед. Б. 1981. Т. 23. № 3. С. 190.
56. Тупикова З.А. // Вопросы мед. химии. 1983. № 1. С. 2.
57. Шумаков В.И., Габриэлян Н.И., Щербанева О.И. // Терапевтический архив. 1980. № 4. С. 62.
58. Садыков А.С., Арипов У.А., Пак Н.П. // Терапевтический архив. 1982. № 7. С. 62.
59. Кузин А.М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. М.: Наука, 1970.
60. Гемосорбция как лечение острой лучевой болезни / Под ред. Терновского К.С. Киев: Наукова думка, 1983.
61. Нурханов Б.М. // Здравоохранение Таджикистана. 1990. № 3. С. 43.
62. Патогенез и лечение комбинированных радиационно-термических поражений / Под ред. Цыбы А.Ф., Бриткина А.И. М.: Медицина, 1982.
63. Нурханов Б.М. // Здравоохранение Таджикистана. 1990. № 5. С. 63.
64. Нурханов Б.М. // Здравоохранение Таджикистана. 1991. № 1. С. 21.
65. Сейлаков А.С., Нурханов Б.М. // Вопросы мед. химии. 1990. Т. 36. № 5. С. 81.

Polymers of Ethynylpiperidol Derivatives: Synthesis, Physicochemical Properties, and Applications

D. Kh. Khalikov

*Institute of Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Tadzhikistan
ul. Aini 299/2, Dushanbe, 734063 Tadzhikistan*

Abstract – Reactivity of some ethynylpiperidol derivatives in radical homo- and copolymerization and specific features characteristic of the formation of network structure of related cross-linked polymers are reviewed. Special emphasis is made on the examination of sorption properties of the swollen copolymers with respect to water, triiodide ions, bilirubin, and serum albumin. The interactions between a polymer and a substrate are interpreted in terms of heterogeneous ion exchange process. For ethynylpiperidol polymers, the specific features of this reaction are discussed. Biological activity of these polymers makes them an interesting object for applied biochemistry and medicine.

Сдано в набор 25.09.95 г.

Офсетная печать

Усл. печ. л. 24.0

Тираж 564 экз.

Подписано к печати 25.11.95 г.

Усл. кр.-отт. 13.8 тыс.

Зак. 3513

Формат бумаги 60 × 88^{1/8}

Бум. л. 12.0