

УДК 541(127+64):547.458

## КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРБОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ ДЕКСТРАНА И СТРОЕНИЕ ПРОДУКТА РЕАКЦИИ<sup>1</sup>

© 1997 г. Л. Б. Кренцель\*, И. В. Ермаков\*, В. В. Яшин\*, А. И. Ребров\*,  
А. Д. Литманович\*, Н. А. Платэ\*, F. Chaubet\*\*, J. Champion\*\*, J. Jozefonvicz\*\*

\*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчева Российской академии наук  
117912 Москва, Ленинский пр., 29

\*\*Laboratoire de Recherches sur les Macromolecules CNRS-URA-502  
Université Paris-Nord, av. J.-B. Clément, 93430 Villejuif, France

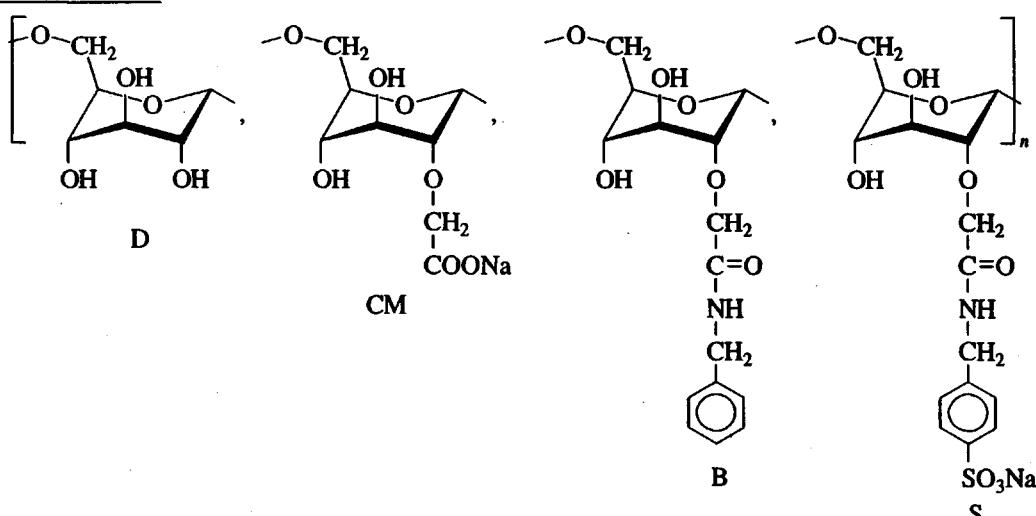
Поступила в редакцию 14.01.96 г.  
Принята в печать 05.03.96 г.

Методами УФ-спектроскопии и химического анализа изучена кинетика карбоксиметилирования декстрана до степени замещения СЗ ~ 0.8 замещенных групп OH на звено. Строение продукта реакции исследовано методами 1D и 2D ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C. С самого начала реакции образуются три монозамещенных, а начиная с СЗ ~ 0.30–0.35 также три дизамещенных цикла. Коэффициенты скорости монозамещения групп OH при углеродных атомах C2, C3 и C4 уменьшаются в ряду  $k_2 > k_4 > k_3$ . Монозамещение снижает на ~50% реакционную способность группы OH в β-положении и на ~30% в γ-положении. При СЗ > 0.3 коэффициенты скорости падают с конверсией. Выявленные с помощью совместного анализа кинетических данных и результатов ЯМР особенности протекания реакции интерпретированы с учетом таких типично полимерных эффектов, как эффект заряженного клубка и взаимодействие соседних циклов (образование межзвеневых H-связей).

Полимерные эффекты, обусловленные длинноцепочечной природой реагента, определяют как кинетику макромолекулярных реакций, так и распределение прореагировавших и непрореагировавших звеньев в цепи образующихся продуктов. Количественное исследование взаимосвязи между кинетикой реакции и распределением звеньев – задача достаточно сложная. Немногочисленные работы в этой области выполнены на относительно простых модельных системах [1]. По-видимому, целесообразно использовать подходы теории макромолекулярных реакций для анализа

реальных лабораторных методик и промышленных процессов, поскольку такого рода исследования позволяют получить информацию о первичной структуре продуктов реакции, необходимую для интерпретации поведения модифицированных полимеров. Это в полной мере относится к процессу модификации декстрана.

Модифицированный декстран – карбоксиметил-декстрран-бензиламидо-сульфонат (CMDBS) содержит незамещенные глюкозидные звенья (D), циклы с метиленкарбоксильными (CM), бензиламильными (B) и сульфогруппами (S).



<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке фонда INTAS (грант 93-2276).

CMDBS, который синтезируют путем последовательных полимераналогичных превращений декстрана (карбоксиметилирования, бензиламидирования и сульфирования), является в сущности статистическим сополимером. Между тем CMDBS обладает некоторыми биологическими свойствами, в частности, существенной антикоагулянтной активностью [2]. Обнаружена также способность CMDBS и других статистических сополимеров к специфическому взаимодействию с такими биологическими объектами как белки, протеогликаны, нуклеиновые кислоты, гликозаминогликаны. Это явление может быть понято, если предположить, что за специфическое взаимодействие ответственны короткие последовательности звеньев в цепи сополимера [3]. Для поиска активных мест, ответственных за специфическое взаимодействие, необходима информация о строении цепи CMDBS, которое ранее детально не изучалось.

Первой и предопределяющей строение конечного продукта стадией синтеза CMDBS является карбоксиметилирование декстрана. В ходе реакции образуются различные моно- и дизамещенные циклы; более того, монозамещение влияет на реакционную способность остальных групп OH в кольце; следовало ожидать также, что именно на этой стадии могут проявляться полимерные кинетические эффекты. Все факторы, естественно, должны отражаться на строении продукта – карбоксиметилированного декстрана (CMD).

В настоящей работе исследована взаимосвязь между кинетикой карбоксиметилирования и строением продукта реакции. С этой целью контролировали общую кинетику замещения групп OH в декстрани и изучали методом ЯМР строение CMD.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали декстран T-10 ( $\bar{M}_n = 5490$ ,  $\bar{M}_w = 10200$ ) фирмы "Pharmacia Fine Chemicals",monoхлоруксусную кислоту (ХУК) фирмы "Janssen Chimica".

Карбоксиметилирование декстрана проводили согласно работе [2]; методика была несколько изменена, чтобы реакция протекала в изотермических условиях. Охлажденный до 4°C водный раствор декстрана и NaOH быстро нагревали при интенсивном перемешивании до 20°C и вливали в него предварительно охлажденный до 4°C водный раствор ХУК. В течение 1 мин температура смеси вследствие теплоты нейтрализации достигла 50°C. Реакционный сосуд немедленно помещали в термостат при 50°C, и этот момент фиксировался как начало реакции. Общий объем смеси не превышал 8–10 мл. Исходная концентрация декстрана составляла 0.75 осново-моль/л (далее всюду моль/л).

Общую кинетику замещения групп OH контролировали методом хим. анализа. Образцы CMD переводили в H-форму и содержание групп СМ определяли титрованием NaOH. Кроме того, кинетику реакции при низких конверсиях СЗ < 0.4 (СЗ – число замещенных OH-групп в расчете на одно звено) изучали методом УФ-спектроскопии (287 нм). Общий расход ХУК определяли титрованием  $\text{Cl}^-$  ионов  $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ .

Спектры 1D ЯМР  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре "Bruker MSL-300" при 75.47 МГц с давлением ядерного эффекта Оверхаузера. Использовали 10%-ные растворы в  $\text{D}_2\text{O}$  при 20°C и 4,4-диметил-4-силапентансульфонат натрия (ДСС) как внутренний стандарт. Накопление сигнала осуществляли путем 30000–60000 сканирований спектра с периодом повторения 6 с; время накопления сигнала 0.62 с;  $^{13}\text{C}$  импульс 6.7 мкс.

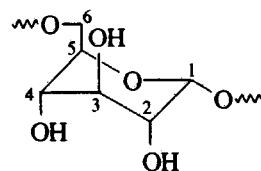
1D  $^1\text{H}$  и 2D гомо- и гетероядерные спектры записывали на спектрометре "Bruker AMX-400" при 50°C.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре "Specord M-40".

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Данные ЯМР

**Декстран.** Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  декстрана было сделано по результатам  $^1\text{H}$  корреляционной спектроскопии и 2D гетероядерной корреляционной спектроскопии, а также по литературным данным [4–14]. Поскольку для анализа строения CMD использовали данные именно спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ , на рис. 1 приведен для сравнения соответствующий спектр декстрана. Сигналы С атомов декстрана отнесены следующим образом (хим. сдвиги в низкое поле от ДСС, м. д.): C1 (98.9), C2 (72.5), C3 (74.5), C4 (70.7), C5 (71.3), C6 (66.7).



Малые пики при 100.4 и 100.7 м. д. соответствуют боковым  $\alpha$ -1 → 3-D-глюказил-остаткам, соединенным с  $\alpha$ -1 → 6-D-глюказил-звеньями основной цепи. Малые пики при 82.3 и 81.6 м. д. отнесены к ответвлениям от C3 [15]. (Общая степень разветвления декстрана оценена по отношению площадей  $\alpha$ -1 → 3 и суммарного резонанса аномерных протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и равна ~3%). Заметны также сигналы концевых групп в  $\alpha$ -(93.3 м. д.) и  $\beta$ -(97.2 м. д.) конформациях.

**Карбоксиметилированный декстран.** На рис. 2 представлены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц, с давлением ядерного эффекта Оверхаузера) шести

образцов CMD разной степени превращения (всего изучали спектры восьми образцов CMD, полученных в условиях кинетических опытов).

У образцов низкой конверсии (рис. 2, спектры *a*, *b*, *c*) уменьшается интенсивность сигналов C1, C2 и C3 (по сравнению с декстраном) и появляются сигналы при 99.6, 96.7, 84.8, 80.5, 73.5, 71.0, 69.9 и 67.4 м. д. В соответствии с данными по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$  модифицированного этилхлороформиатом [9] или хлорацетилхлоридом [12] декстрана, а также модифицированной целлюлозы [16, 17] эти сигналы могут быть отнесены следующим образом: 80.9 м. д. к C2(2), т.е. сигнал C2, содержащего группу CM ( $\alpha$ -эффект); 96.7 м. д. к C1(2) и 73.5 м. д. к C3(2), т.е. к атомам C, соседним с замещенным C2 ( $\beta$ -эффект). Аналогично отнесены сигналы 84.8 м. д. к C3(3); 99.6 м. д. предположительно к C1(3) ( $\gamma$ -эффект); 69.9 м. д. к C4(3); 80.5 м. д. к C4(4), последний перекрывается с сигналом 80.9 м. д., отнесенным к C2(2). Мы не смогли интерпретировать сигнал при 67.4 м. д.

С увеличением конверсии (рис. 2, спектры *d*, *e*) появляются и растут новые сигналы, которые отнесены следующим образом: 80.2 м. д. к C2(2, 4), т.е. сигнал C2 в 2,4-дизамещенном звене; 83.9 м. д. к C3(2, 3) и слабый сигнал 69.6 м. д. к C4(2, 3).

При конверсии  $C_3 \geq 0.3$  появляются и растут два широких сигнала (рис. 3а) – 97.5 и 99.2 м. д., отнесенные соответственно к C1(2, 3) и C1(3, 4).

В этом же диапазоне конверсии, наряду с ростом сигнала 83.9 м. д., наблюдается значительное уширение пика при 79–82 м. д. и изменение его формы (рис. 3б). По результатам анализа данной области с помощью двумерного гетероядерного корреляционного эксперимента заключили, что этот пик помимо сигнала от C2(2) содержит перекрывающиеся сигналы от C4(4), C4(3, 4), C2(2, 3), C2(2, 4) и C4(2, 4).

Область 66–75 м. д. для количественного анализа спектров нельзя было использовать вследствие сильного перекрывания сигналов незамещенных и модифицированных звеньев.

Таким образом, из данных ЯМР следует, что с самого начала реакции образуются все три монозамещенных цикла, при  $C_3 \sim 0.30$ –0.35 заметно образование дизамещенных циклов, а тризамещенные циклы в исследованном диапазоне конверсий ( $C_3 \leq 0.8$ ) не образуются.

Однако вследствие сильного перекрывания сигналов установить состав образцов CMD непосредственно из спектров ЯМР не удалось. Эту задачу мы решали путем сопоставления результатов компьютерного анализа спектров ЯМР и данных по кинетике замещения групп OH с расчетами по соответствующей кинетической схеме реакции.

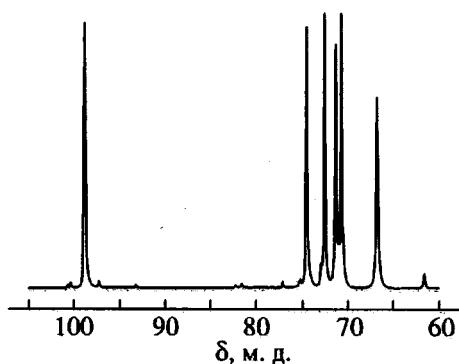


Рис. 1. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75,47 МГц) декстрана в  $\text{D}_2\text{O}$  при 20°C.

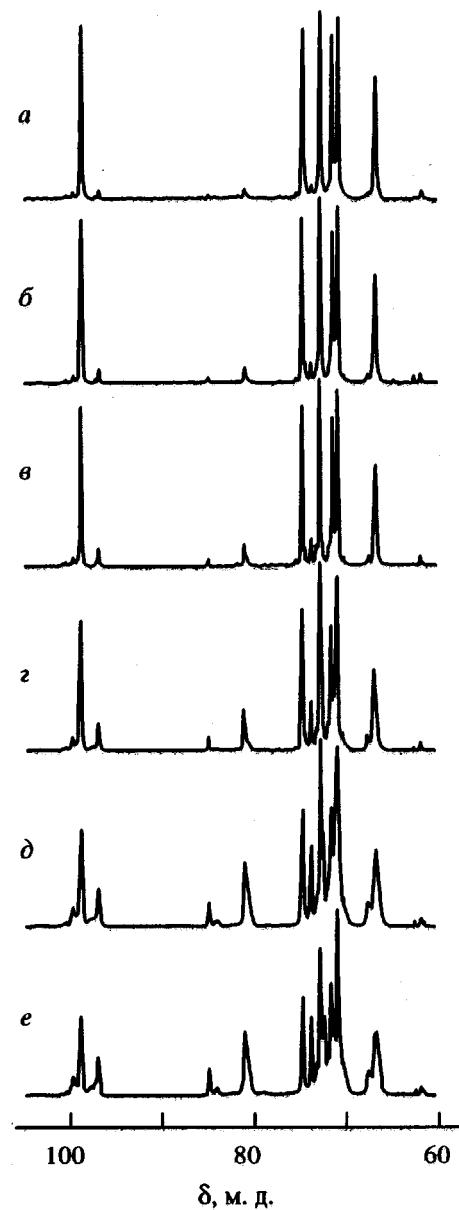


Рис. 2. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75,47 МГц) CMD в  $\text{D}_2\text{O}$  при 20°C.  $C_3 = 0.10$  (*a*), 0.17 (*b*), 0.23 (*c*), 0.44 (*d*), 0.65 (*д*) и 0.80 (*e*).

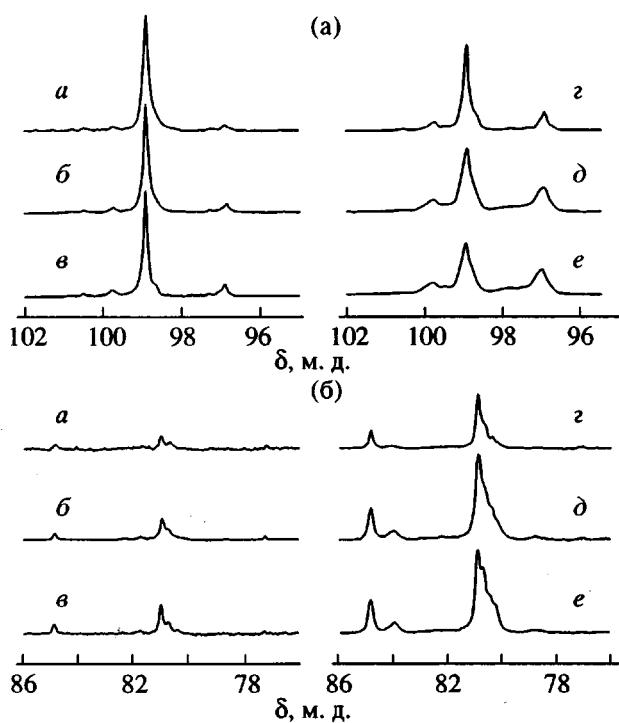
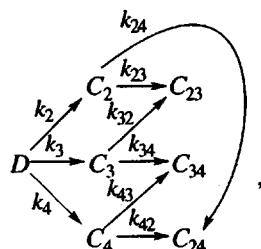


Рис. 3. Область резонансов С1 (93–103 м. д.) (а) и С2 и С3 (76–89 м. д.) (б) спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц) CMD, представленных на рис. 2.

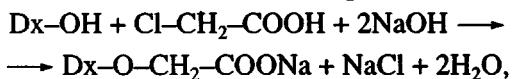
### Кинетический анализ

**Кинетическая схема.** Карбоксиметилирование декстрана (при СЗ ≤ 0.8) формально может быть описано схемой



где  $C_i$  ( $i = 2, 3, 4$ ) и  $C_{ij}$  ( $i, j = 2, 3, 4$ ) обозначают соответствующие моно- и дизамещенные циклы, а  $k_i$  ( $i = 2, 3, 4$ ) и  $k_{ij}$  ( $i, j = 2, 3, 4$ ) – эффективные константы скорости; например,  $k_{24}$  обозначает константу скорости замещения у С4 в цикле, уже замещенном у С2.

В системе помимо основной реакции



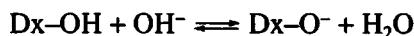
где Dx-OH обозначает любое содержащее незамещенную группу OH звено, протекает также побочная реакция



ХУК реагирует с ионизованными группами OH декстрана. В условиях опытов равновесная степень ионизации декстрана мала (~0.1, оценка по измерениям pH), так что скорость изменения концентрации, например незамещенных циклов D, можно описать уравнением

$$dD/dt = -(k_2 + k_3 + k_4)DAB,$$

где A и B – текущие концентрации ХУК и NaOH, а величины  $k_i$  ( $i = 2, 3, 4$ ) включают константу ионизационного равновесия



Поскольку в опытах определяли титрованием Cl<sup>-</sup> ионов общий расход ХУК, значения A и B легко рассчитываются. Поэтому удобно ввести приведенное время  $\tau = \int_0^t AB dt$ , найти зависимость  $\tau$  от t интегрированием кривой (AB)-t и перейти к системе уравнений (1)–(7). В результате из анализа исключается побочная реакция и решение уравнений существенно упрощается. Таким образом, изменение концентраций различных структур при карбоксиметилировании декстрана описывается системой уравнений

$$dD/d\tau = -(k_2 + k_3 + k_4)D \quad (1)$$

$$dC_2/d\tau = k_2D - (k_{23} + k_{24})C_2 \quad (2)$$

$$dC_3/d\tau = k_3D - (k_{32} + k_{34})C_3 \quad (3)$$

$$dC_4/d\tau = k_4D - (k_{43} + k_{42})C_4 \quad (4)$$

$$dC_{23}/d\tau = k_{23}C_2 + k_{32}C_3 \quad (5)$$

$$dC_{24}/d\tau = k_{24}C_2 + k_{42}C_4 \quad (6)$$

$$dC_{34}/d\tau = k_{34}C_3 + k_{43}C_4 \quad (7)$$

Теперь, используя результаты ЯМР-спектроскопии и данные по расходу групп OH совместно с уравнениями (1)–(7), можно оценивать кинетические параметры и структуру CMD.

**Карбоксиметилирование при низких конверсиях.** Прежде всего рассмотрим область низких конверсий СЗ ≤ 0.32, когда протекает только монозамещение. Для расчета замещения у С2 и С3 использовали сигналы от С1(2), С3(3) и С1(3) – 96.7, 84.8 и 99.6 м. д. соответственно. Относительно плохо разрешенные сигналы от С2(2) и С4(4) (80.9 и 80.5 м. д.) однозначно разделяются с помощью компьютерного анализа. Содержание различных монозамещенных циклов (таблица) определяли по отношению площадей соответствующих пиков к суммарной площади сигналов от С1, которая не меняется с конверсией и может служить внутренним стандартом.

Согласие между величинами площадей сигналов от С1(2) и С2(2), а также от С1(3) и С3(3)

## Строение карбоксиметилированного декстрана по данным ЯМР

$t$ , мин	$\tau$ , мин (моль/л) <sup>2</sup>	Число монозамещенных звеньев в расчете на 100 звеньев цепи					C3 (данные УФ- и хим. анализа)
		C <sub>2</sub>		C <sub>3</sub>		C <sub>4</sub>	
		C1(2) 96.7 м. д.	C2(2) 80.9 м. д.	C1(3) 99.6 м. д.	C3(3) 84.8 м. д.	C4(4) 80.5 м. д.	
6	48	4.8	4.8	2.0	2.0	3.2	0.11
10	77	7.5	7.5	3.5	3.5	6.0	0.19
12	91	11	8.5	4.8	4.0	5.7	0.21
14	105	11	11	5.6	5.6	6.5	0.23
25	170	15	12	6.0	5.5	8.1	0.32

подтверждает, что в данном интервале СЗ дизамещение заметно не протекает.

Используя данные таблицы и уравнения (1)–(4) (при этом члены, содержащие константы дизамещения, были опущены; исходное значение  $D = 0.75$  моль/л), методами численной оптимизации [18] нашли следующие значения констант скорости монозамещения [ $k \times 10^3$ , л<sup>2</sup>/(моль<sup>2</sup> мин)]:  $k_2 = 1.2$ ,  $k_3 = 0.5$  и  $k_4 = 0.8$ .

Таким образом, константы монозамещения образуют ряд  $k_2 > k_4 > k_3$ . Заметим, что соотношение констант монозамещения в декстрране зависит как от типа реакции, так и от условий эксперимента. Например, ранее Арранц и др. установили, что реакционная способность групп OH декстрана уменьшается в ряду C<sub>2</sub> > C<sub>3</sub> > C<sub>4</sub> в реакции с хлорацетилхлоридом [12] и в ряду C<sub>2</sub> > C<sub>4</sub> > C<sub>3</sub> в реакции с этилхлороформиатом [9].

**Карбоксиметилирование при высоких конверсиях.** Поскольку для образцов CMD с СЗ > 0.32 перекрывающиеся сигналы разделить однозначно не удалось, в расчетах использовали суммарные площади сигналов C1(2) + C1(2, 4) при 96.7 м. д.; C1(3) + C1(3, 4) при 99.6 м. д.; C2(2) + C2(2, 3) + C4(4) + 2C4(2, 4) + C4(3, 4) при 80–81.5 м. д.; C3(2, 3) + C3(3, 4) при 83.9 м. д., а также C3(3) при 84.8 м. д. Варьируя  $k_i$  и  $k_{ij}$ , по уравнениям (1)–(7) рассчитывали суммарные концентрации замещенных циклов в комбинациях, соответствующих составу этих суммарных площадей, а также концентрации незамещенных групп OH.

Отрицательно заряженный монозамещенный цикл отталкивает ионы OH<sup>-</sup> и ClCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>, что приводит к замедлению дизамещения – локальный электростатический эффект (вклад в замедление могут вносить также стерические факторы). Поэтому при варьировании константы  $k_{ij}$  всегда выбирали меньшими, чем соответствующие константы  $k_i$ .

Для не зависящих от конверсии значений  $k_i$  и  $k_{ij}$  описать данные ЯМР количественно не удалось. Но даже при относительно небольших отклонениях расчетных значений структурного состава

образцов CMD от данных ЯМР рассчитанная для того же набора констант кинетическая кривая расхода групп OH резко расходится с экспериментом (рис. 4), начиная с  $\tau_0 \approx 120$ .

Очевидно, на кинетику реакции, помимо локального электростатического эффекта, существенно влияют и другие факторы. Прежде всего, с накоплением групп СМ на цепи ионы OH<sup>-</sup> и ClCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> испытывают отталкивающее действие заряженного клубка как целого (в условиях опытов клубки не перекрываются). В результате уменьшается вероятность замещения у любой группы OH декстрана. Кроме того, скорость нуклеофильного замещения галоида в хлорацетате натрия зависит (при неизменной ионной силе раствора) от ионного состава среды, в частности, от соотношения концентраций ионов Cl<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> и ClCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> [19], которое в ходе основной и побочной реакций непрерывно изменяется. Поэтому количественно описать кинетику карбоксиметилирования декстрана в столь сложной системе представляется возможным лишь в том случае, если коэффициенты скорости  $k_i$  и  $k_{ij}$  при  $\tau > \tau_0$  выразить как некоторые убывающие функции  $\tau$ .

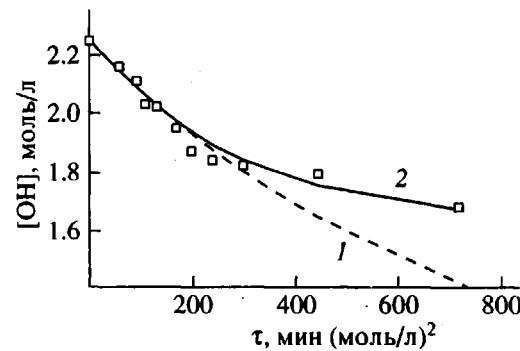
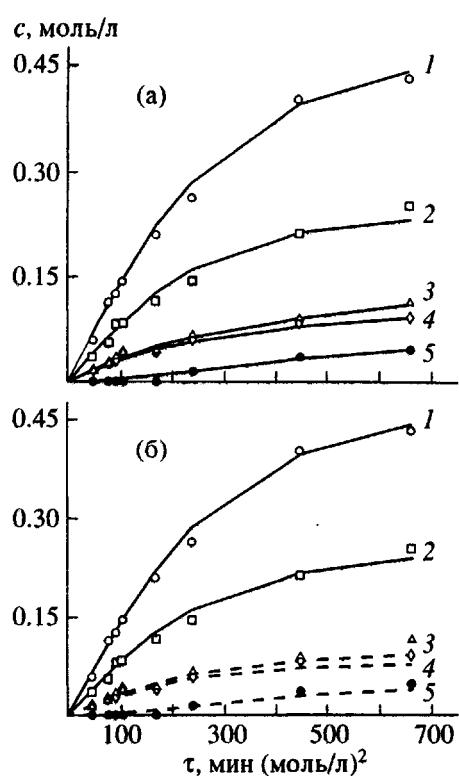
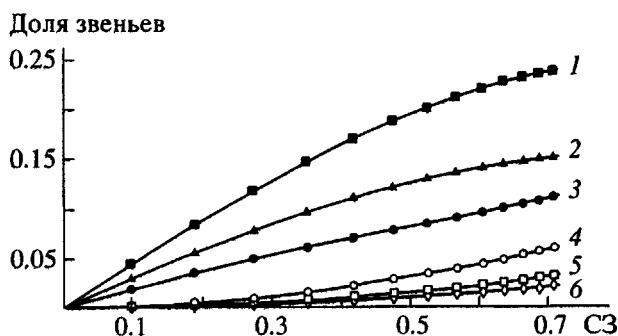


Рис. 4. Кинетика расхода групп OH. Точки – данные хим. анализа; кривая 1 – рассчитана по уравнениям (1)–(7) без учета изменения коэффициентов скорости с конверсией; кривая 2 – по уравнениям (1)–(8).



**Рис. 5.** Изменение суммарных концентраций замещенных циклов: 1 –  $C_2(2) + C_2(2, 3) + C_4(4) + 2C_4(2, 4) + C_4(3, 4)$ ; 2 –  $C_1(2) + C_1(2, 4)$ ; 3 –  $C_1(3) + C_1(3, 4)$ ; 4 –  $C_3(3)$ ; 5 –  $C_3(2, 3) + C_3(3, 4)$ . Точки – данные ЯМР; кривые – расчет по уравнениям (1)–(8) для различных (а) и одинаковых (б) параметров уравнения (8).



**Рис. 6.** Изменение структуры CMD с конверсией – расчет по уравнениям (1)–(8). 1 –  $C_2$ , 2 –  $C_4$ , 3 –  $C_3$ , 4 –  $C_{24}$ , 5 –  $C_{23}$ , 6 –  $C_{34}$ .

Поиск исходного набора коэффициентов скорости и их зависимости от  $\tau$  при  $\tau > \tau_0$  осуществляли в диалоге с компьютером. Были найдены следующие исходные значения  $k_i$  и  $k_{ij}$  [ $k \times 10^3$ , л<sup>2</sup>/(моль<sup>2</sup> мин)]:

$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_{23}$	$k_{24}$	$k_{32}$	$k_{34}$	$k_{42}$	$k_{43}$
1.2	0.50	0.80	0.25	0.56	0.60	0.40	0.84	0.25

Экспериментальные и расчетные данные хорошо согласуются между собой (рис. 4 и 5), если уменьшение коэффициентов скорости при  $\tau > \tau_0$  задавать сигмоидальными функциями

$$f(\tau) = x + \frac{y}{1 + \exp\left(\frac{\tau - z}{\Delta}\right)}, \quad (8)$$

где  $x, y, z, \Delta$  – параметры, причем  $f(\tau_0) = 1$ .

Заметим, что изменение всех коэффициентов скорости не удается описать функцией (8) при одних и тех же параметрах  $x$  и  $y$ . Расчетные значения концентраций  $C_3$ ,  $C_3 + C_{34}$  и  $C_{23} + C_{34}$  оказываются заниженными по сравнению с данными ЯМР (рис. 5б) при удовлетворительном согласии расчетов с экспериментом для остальных структур. Очевидно, коэффициенты скорости моно- и дизамещения в положение 3 уменьшаются с конверсией медленнее, чем при замещении в положения 2 и 4. Это различие можно интерпретировать, если учесть взаимодействие между циклами: ионизованная группа СМ образует Н-связь с группой OH соседнего цикла, тем самым понижая вероятность ее карбоксиметилирования. Естественно допустить, что “срединное” положение группы OH у С3 менее благоприятно для такого взаимодействия, чем у С2 и С4.

Итак, монозамещение снижает на ~50% реакционную способность группы OH в  $\beta$ -положении (ср.  $k_2$  и  $k_{32}$ ) и на ~30% в  $\gamma$ -положении (ср.  $k_2$  и  $k_{42}$ ). До значений С3 ~ 0.3 ( $\tau \sim 120$ ) как данные ЯМР, так и расход групп OH описываются исходными и не зависящими от  $\tau$  значениями коэффициентов скорости; по-видимому, замедляющее действие заряженного клубка и межзвеневого Н-связывания в этом диапазоне конверсий компенсируется изменением ионного состава среды. Начиная с  $\tau \sim 120$ , изменение  $k_3$ ,  $k_{23}$  и  $k_{43}$  описывается сигмоидой (8) с параметрами  $x = 0.45$  и  $y = 0.93$ ,  $z = 153.76$ ,  $\Delta = 199.19$ , а изменение остальных коэффициентов скорости – сигмоидой с теми же значениями параметров  $z$  и  $\Delta$ , но при  $x = 0.0271$ ,  $y = 1.7955$ .

Как видно из рис. 4 и 5, расчеты с использованием уравнений (1)–(7) и зависимости (8) удовлетворительно согласуются с экспериментальными данными и по кинетике карбоксиметилирования и по строению продукта реакции.

На рис. 6 представлен расчет изменения структуры CMD с конверсией – в исследованном диапазоне С3. Эти данные можно использовать для интерпретации свойств карбоксиметилированного декстрана и продуктов его последующей модификации.

Таким образом, методология исследования макромолекулярных реакций [1] оказалась весьма эффективной в изучении достаточно сложно протекающей реакции карбоксиметилирования декстрана.

Именно совместный анализ кинетических данных и ЯМР спектров позволил впервые описать изменение индивидуальных коэффициентов скорости моно- и дизамещения групп OH дексстрана с конверсией, что дало возможность рассчитать изменение строения CMD в ходе реакции. Выявленные особенности протекания реакции могут быть объяснены наличием таких типично полимерных эффектов, как эффект заряженного клубка и взаимодействие соседних циклов (образование межзвенных H-связей). Полученные результаты необходимы для интерпретации свойств CMD и продуктов его последующих химических превращений.

Предложенный в настоящей работе подход можно использовать в исследованиях химической модификации не только дексстрана, но и других полисахаридов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Platé N.A., Litmanovich A.D., Noah O.V. Macromolecular Reactions. Chichester: Wiley, 1995.
2. Mauzac M., Jozefonvicz J. // Biomaterials. 1984. V. 5. P. 301.
3. Jozefonvicz J., Jozefowicz M. // J. Biomater. Sci., Polym. Ed. 1990. V. 1. № 3. P. 147.
4. Seymour F.R., Knapp R.D., Bishop S.H. // Carbohydr. Res. 1976. V. 51. P. 179.
5. Seymour F.R., Knapp R.D., Bishop S.H., Jeanes A. // Carbohydr. Res. 1979. V. 68. P. 123.
6. Seymour F.R., Knapp R.D., Bishop S.H. // Carbohydr. Res. 1979. V. 74. P. 77.
7. Seymour F.R., Knapp R.D.F. // Carbohydr. Res. 1980. V. 91. P. 105.
8. Davis H.M., Boyko W.J., Edwards J.R. // Carbohydr. Res. 1986. V. 152. P. 69.
9. Arranz F., Roman J.S., Sanchez-Chaves M. // Macromolecules. 1987. V. 20. № 4. P. 801.
10. Arranz F., Sanchez-Chaves M., Ramirez J.C. // Angew. Makromol. Chem. 1992. B. 194. S. 78.
11. Ramirez J.C., Sanchez-Chaves M., Arranz F. // Angew. Makromol. Chem. 1993. B. 206. S. 77.
12. Ramirez J.C., Sanchez-Chaves M., Arranz F. // Polymer. 1994. V. 35. № 12. P. 2651.
13. Meyer T.S., Lamberts B.L., Egan R.S. // Carbohydr. Res. 1979. V. 66. P. 33.
14. Cheetham N.W.H., Fialabier E., Walker G.J. // Carbohydr. Polymers. 1991. V. 14. P. 149.
15. Ito H., Schuerch C. // J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 19. P. 5797.
16. Kimura K., Shigemara T., Kubo M., Maru Y. // Makromol. Chem. 1985. B. 186. № 1. P. 61.
17. Perfondry A., Perlin A.S. // Carbohydr. Res. 1977. V. 57. P. 39.
18. Bunday B.D. Basic Optimization methods. London: Edward Arnold (Publishers) Limited, 1984.
19. Сергеев Е.В., Радько С.И. // Кинетика и катализ. 1971. Т. 12. № 4. С. 877.

## Kinetic Features of the Carboxymethylation of Dextran and the Structure of the Reaction Product

L. B. Krentsel<sup>\*</sup>, I. V. Ermakov<sup>\*</sup>, V. V. Yashin<sup>\*</sup>, A. I. Rebrov<sup>\*</sup>, A. D. Litmanovich<sup>\*</sup>,  
N. A. Platé<sup>\*</sup>, F. Chaubet<sup>\*\*</sup>, J. Champion<sup>\*\*</sup>, and J. Josefonvicz<sup>\*\*</sup>

*\*Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,  
Leninskii pr. 29, Moscow, 117912 Russia*

*\*\*Laboratoire de Recherches sur les Macromolecules CNRS-URA-502 Université Paris-Nord,  
av. J.-B. Clement, 93430 Villetaneuse, France*

**Abstract**—The kinetics of carboxymethylation of dextran to a degree of substitution DS ~ 0.8 substituted OH groups per repeat unit was studied using UV spectroscopy and chemical analysis. The structure of the reaction product was examined with 1D and 2D <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR. From the very start of the reaction, three mono-substituted rings are identified; beginning from DS ~ 0.30–0.35, three disubstituted rings are also detected. The rate coefficients for monosubstitution of the OH groups at C2, C3, and C4 decrease in the order  $k_2 > k_4 > k_3$ . Monosubstitution reduces by ~50% the reactivity of the OH group in the  $\beta$ -position and by ~30% the reactivity of the OH group in the  $\gamma$ -position. At DS > 0.3, the rate coefficient decrease with conversion. The specific features of the reaction that were interpreted in terms of typically polymeric effects, such as the charged coil effect and the interaction between the neighboring rings (formation of H-bonds between the units).