

УДК 541.64:539.3:955

## МОДИФИКАЦИЯ ХИТОЗАНА АНГИДРИДАМИ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ СДВИГОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ

© 1998 г. С. З. Роговина\*, Т. А. Акопова\*\*, Г. А. Вихорева\*\*\*,  
И. Н. Горбачева\*\*\*, С. Н. Зеленецкий\*\*

\*Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук  
117977 Москва, ул. Косягина, 4

\*\*Институт синтетических полимерных материалов Российской академии наук  
117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70

\*\*\*Московская государственная текстильная академия им. А.Н. Косягина  
117918 Москва, Малая Калужская ул., 1

Поступила в редакцию 27.11.97 г.  
Принята в печать 05.03.98 г.

Показано, что в условиях совместного воздействия температуры, давления и сдвиговых деформаций на смеси хитозана с ангидридами фталевой, янтарной и малеиновой кислот происходит химическое присоединение последних преимущественно по аминогруппам хитозана. Полученные продукты полiamфолитной природы со степенью замещения по остаткам ангидридов до 0,5, характеризуются пониженной растворимостью в кислых водных средах и представляют интерес как селективные сорбенты и носители лекарственных веществ.

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение полимераналогичных превращений хитозана – полисахарида гидробионтов, построенного из остатков глюкозамина, и получение его новых производных в настоящее время продолжает привлекать внимание исследователей. Этот интерес объясняется как уникальными свойствами самого полисахарида (природное происхождение, биосовместимость, низкая токсичность, широкое распространение в природе), так и большими возможностями его химической модификации путем проведения реакций алкилирования, ацилирования, соле- и комплексообразования и т.д. [1, 2]. Традиционно модификацию хитозана осуществляют в гетерогенных (сuspensionных) условиях, предварительно активируя полимер размолом, переосаждением или набуханием и инклюдированием в жидких органических реагентах или в водно-кислотных растворах.

Твердофазная модификация хитозана в условиях совместного воздействия высокого давления и сдвиговых деформаций имеет ряд преимуществ, поскольку позволяет существенно сократить продолжительность процесса и расход реагентов, главным образом органических растворителей, и тем

самым улучшить экономические и экологические показатели технологического процесса [3].

В настоящей работе изучена возможность взаимодействия хитозана с ангидридами дикарбоновых кислот, осуществляемого в твердой фазе в отсутствие жидкой среды при воздействии на реакционную смесь высокого давления и сдвиговых деформаций.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали хитозан панцирей краба со степенью дезацетилирования 0,90,  $M = 4.5 \times 10^5$ , влажностью 10%, содержанием минеральных веществ 0,16%, нерастворимых примесей 0,15% и порошковую целлюлозу с  $M = 1.1 \times 10^5$ . Фталевый ( $T_{\text{пл}} = 131.6^\circ\text{C}$ ), малеиновый ( $54^\circ\text{C}$ ) и янтарный ( $119.3$ – $119.6^\circ\text{C}$ ) ангидриды дикарбоновых кислот квалификации х.ч. использовали без дополнительной очистки.

Для проведения реакций смесь компонентов в твердом состоянии загружали в двухшнековый экструдер, позволяющий создавать давление и сдвиговое напряжение, при различных температурах. Время прохождения реакционной массы по длине экструдера составляло 3–5 мин. Полученные на выходе продукты реакции очищали от низкомолекулярных примесей экстракцией

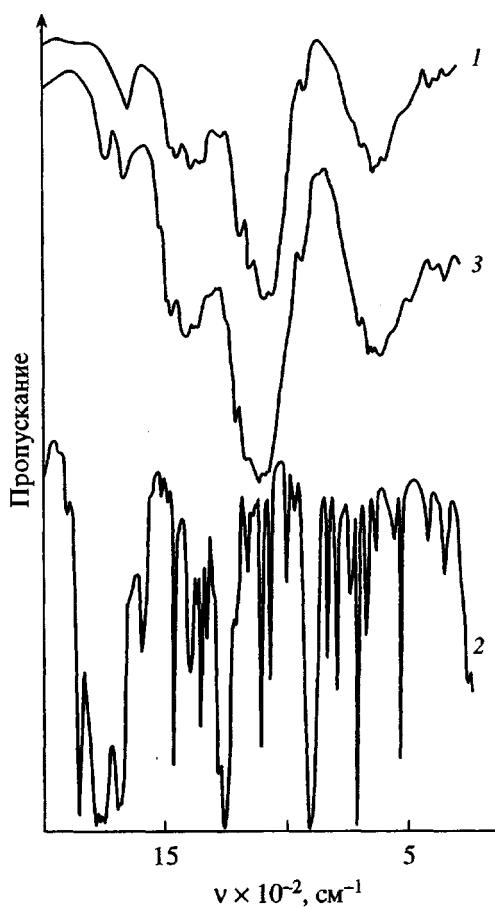


Рис. 1. Фрагменты ИК-спектров целлюлозы (1), фталевого ангидрида (2), пропущенных через экструдер, и продукта их твердофазного взаимодействия (3).

этиловым спиртом в аппарате Сокслетта, контролируя полноту очистки методом УФ-спектрометрии.

Суммарную СЗ продуктов рассчитывали по данным элементного анализа, проведенного на анализаторе EA-1108 ("Carlo Erba"), исходя из грамм-атомного соотношения азота и углерода. Под СЗ понимали количество молекул ангидрида, присоединенных к мономерному звену макромолекулы хитозана. Для определения типа связей между элементарными звеньями хитозана и присоединенными заместителями проводили потенциометрическое титрование солянокислых суспензий продуктов раствором едкого натрия на титраторе RTS-822 ("Radiometer"). Поскольку присоединенные за счет ковалентных связей заместители не могут быть оттитрованы, результаты данного анализа отнесены к СЗ, обусловленной взаимодействиями ионного типа. Для подтверждения полученных данных определяли содержание аминного азота  $N_{\text{ам}}$  в образцах методом дезаминирования

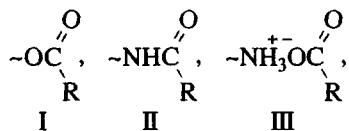
первичных аминогрупп азотистой кислотой по Ван-Слайку.

ИК-спектры записывали на спектрофотометре "Specord M-80" ("Carl Zeiss"), запрессовывая образцы в виде таблеток с KBr, концентрация исследуемого вещества составляла 0.3%. Оптическую плотность  $D$  рассчитывали обычным способом.

Растворимость продуктов проверяли в 0.1 М HCl.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие полиоснования или аминополисахарида хитозана с фталевым малеиновым и янтарным ангидридами дикарбоновых кислот должно приводить к образованию продуктов сложного строения, в которых остатки ангидридов могут быть присоединены как к гидроксильным, так и к аминогруппам полимера сложноэфирными (I), амидными (II) и солевыми (III) связями.



где R – фрагменты  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{COOH}$  или  $\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ .

Такие реакции обычно протекают в среде органических растворителей, в то же время химического взаимодействия твердых компонентов даже при повышенной температуре в отсутствие механического воздействия не происходит.

По данным ИК-спектроскопии воздействие сдвиговых деформаций и температуры на ангидриды дикарбоновых кислот приводит к появлению в их спектрах широкой полосы поглощения гидроксильных групп в области  $3450\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ , что может быть связано с частичным гидролизом ангидридов под действием сорбированной влаги. Протекание этой реакции принципиально повышает вероятность присоединения ангидридов к хитозану по ионному механизму, как это наблюдалось нами ранее при взаимодействии хитозана с органическими кислотами [4].

Для установления возможности присоединения ангидридов к хитозану по гидроксильным группам с образованием сложноэфирных связей предварительно были исследованы продукты твердофазного взаимодействия фталевого ангидрида с целлюлозой – полисахаридом, имеющим в отличие от хитозана лишь один тип функциональных групп – гидроксильные. Изучение полученных продуктов методами ИК-спектроскопии показало наличие в их спектрах слабых характеристических полос, соответствующих поглощению бензольного кольца при  $1610\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ ,

**Таблица 1.** Характеристики продуктов твердофазного взаимодействия полисахаридов с ангидридами дикарбоновых кислот

Образец*, №	Ангидрид	Соотношение реагент : хитозан, моль/осново-моль	Температура, °C	Грамм-атомное соотношение		Степень замещения			Растворимость в 0.1 M HCl, %
				C : N	N <sub>ам</sub> : N <sub>общ</sub>	суммарная	ионная	ковалентная	
1	Фталевый	0.50	100	—	—	0.06	—	0.06	—
2	»	1	50	—	—	~0	—	~0	—
3	»	1	100	—	—	0.1	—	0.1	—
4	»	0.50	50	6.29	0.90	~0	~0	~0	99
5	»	0.50	100	7.96	0.89	0.21	0.07	0.14	59
6	»	1	25	8.05	0.89	0.22	0.17	0.05	96
7	»	1	50	8.86	0.90	0.32	0.30	0.02	98
8	»	1	100	9.95	0.53	0.45	0.22	0.23	35
9	Янтарный	0.25	25	6.69	—	0.10	0.10	~0	83
10	»	0.25	50	6.93	0.89	0.16	0.08	0.08	81
11	»	0.50	100	8.19	0.59	0.47	0.27	0.20	40
12	Малеиновый	0.25	25	7.33	0.90	0.25	0.07	0.18	58
13	»	0.25	50	7.33	0.88	0.25	0.09	0.16	—

\* Образцы 1–3 – производные целлюлозы, образцы 4–13 – производные хитозана.

карбонильных групп при  $1780$ ,  $1420\text{ cm}^{-1}$  и ароматических эфиров при  $1250\text{ cm}^{-1}$  (рис. 1), а данные элементного анализа указывали на повышенное содержание углерода по сравнению с исходной целлюлозой в образцах синтезированных при  $100^\circ\text{C}$ . Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о возможности протекания реакции О-ацилирования, однако степень превращения реагента и соответственно СЗ полученных производных целлюлозы не превышает 0.1 (табл. 1, образцы 1–3).

В отличие от продуктов модификации целлюлозы фталевым ангидридом ИК-спектры продуктов модификации хитозана ангидридами содержат сильные характеристические полосы поглощения бензольного цикла ( $1610$ – $1600\text{ cm}^{-1}$ ) при использовании фталевого ангидрида и карбоксильных групп ( $1710$ – $1680\text{ cm}^{-1}$ ), а в случае модификации под действием малеинового и янтарного ангидридов – и характеристические полосы поглощения СН при  $2950$  и  $1640\text{ cm}^{-1}$  (рис. 2). При этом интенсивность указанных полос в ряду образцов, полученных в более жестких условиях, закономерно увеличивается. В табл. 2 приведены величины отношения оптических плотностей некоторых характеристических полос поглощения в ИК-спектрах продуктов к внутреннему стандарту, за который принята полоса  $1070\text{ cm}^{-1}$ , характеризующая поглощение пиранозного цикла в хитозане. Как видно из табл. 2, отношения оптических плотностей характеристических полос поглоще-

ния увеличиваются с повышением температуры реакции и мольного соотношения ангидридов : хитозан, что подтверждает факт химического взаимодействия полимера с ангидридами.

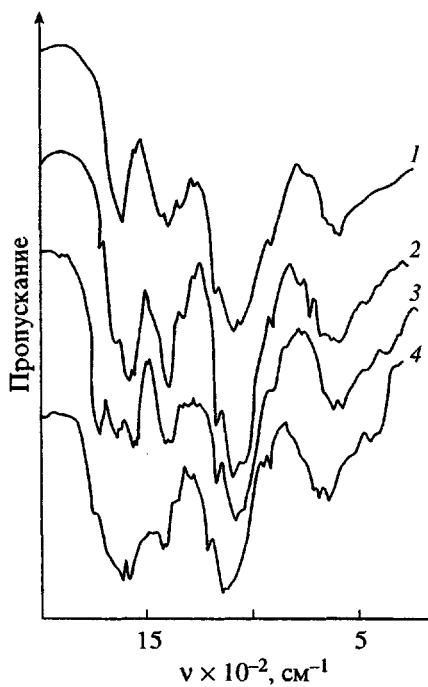


Рис. 2. Фрагменты ИК-спектров хитозана (1) и продуктов взаимодействия хитозана с фталевым (2), янтарным (3) и малеиновым (4) ангидридами.

**Таблица 2.** Отношение оптических плотностей  $D$  характеристических полос поглощения продуктов твердофазного взаимодействия с ангидридами к внутреннему стандарту  $D_{1070 \text{ см}^{-1}}$

Образец*, №	$D_{2950}$	$D_{1760}$	$D_{1650}$	$D_{1600}$	$D_{1420}$	$D_{1300}$
Исходный хитозан	0.51	0.02	0.14	0.41	0.37	0.27
5	0.62	0.13	0.57	0.47	0.61	0.35
7	0.59	0.44	0.55	0.48	0.73	0.53
8	1.3	0.38	2.24	0.54	0.84	0.63
9	0.58	0.15	0.47	0.49	0.41	—
10	0.60	0.17	0.36	0.45	0.43	—
11	0.61	0.47	0.50	0.42	0.50	—
12	0.52	0.27	0.46	0.51	0.52	—
13	0.57	0.29	0.60	0.74	0.51	—

\* Номера образцов соответствуют номерам образцов в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что взаимодействие хитозана с фталевым ангидридом происходит лишь при повышении температуры до 100°C (образец 5) или при увеличении количества ангидрида в реакционной смеси до эквимольного соотношения (образцы 6–8). Можно предположить, что наличие бензольного кольца создает стерические затруднения для взаимодействия фталевого ангидрида с полисахаридом.

Снижение растворимости полученных продуктов при неизменном соотношении  $N_{\text{ам}} : N_{\text{общ}}$  (например, образец 5) может быть следствием образования межмолекулярных связок сложноэфирными связями и их комбинацией с солевыми связями. В то же время повышение температуры реакции и содержания фталевого ангидрида в реакционной смеси до эквимольного (образец 8) приводит к получению продукта, в котором примерно половина заместителей присоединена амидными связями.

В данных условиях проведения реакции фталевый ангидрид наименее реакционноспособный из используемых ангидридов, и степень его превращения даже при 100°C не превышает 45%, что является неожиданным, поскольку при проведении жидкофазных реакций наблюдается иная закономерность. Янтарный ангидрид занимает промежуточное положение, при этом как и следовало ожидать, он значительно реакционноспособнее, чем янтарная кислота [4].

При взаимодействии хитозана с янтарным ангидридом также возрастает степень превращения реагента с увеличением температуры проведения процесса и соотношения компонентов. Присоединение янтарного ангидрида происходит как по ионному, так и ковалентному механизмам.

Наиболее активный модифицирующий реагент – малеиновый ангидрид, содержащий помимо реакционноспособной ангидридной группы также и двойную связь. Взаимодействие хитозана с малеиновым ангидридом протекает количественно как при комнатной, так и при повышенной температурах. Для продуктов их взаимодействия характерно образование гелеподобных растворов в кислых водных средах, что затрудняет точную оценку растворимости.

Модификация хитозана ангидридами не придала им способности растворяться в воде и в органических растворителях, что можно было бы ожидать, учитывая существенное нарушение регулярности строения и введение в продукты гидрофильных карбоксильных и гидрофобных метильных групп.

Полученные в данной работе производные хитозана полiamфолитной природы будут использованы как селективные сорбенты и носители аминокислот, ферментов и других биологически активных веществ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muzzarelli R.F.F. // Carbohydrate Polymers. 1983. V. 3. № 1. P. 53.
2. Чернецкий В.Н., Нифантьев Н.Э. // Рос. хим. журн. 1997. № 1. С. 80.
3. Роговина С.З., Акопова Т.А. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 4. С. 593.
4. Роговина С.З., Вихорева Г.А., Акопова Т.А., Горбачева И.Н., Зеленецкий С.Н. // Высокомолек. соед. А. 1997. Т. 39. № 6. С. 941.

**Modification of Chitosan by Dicarboxylic Acid Anhydrides under Shear Strain**

**S. Z. Rogovina\*, T. A. Akopova\*\*, G. A. Vikhoreva\*\*\*,  
I. N. Gorbacheva\*\*\*, and S. N. Zelenetskii\*\***

\* *Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Kosygina 4, Moscow, 117977 Russia*

\*\* *Institute of Synthetic Polymeric Materials, Russian Academy of Sciences,  
Profsoyuznaya ul. 70, Moscow, 117393 Russia*

\*\*\* *Moscow State Textile Academy,  
Malaya Kaluzhskaya ul. 1, Moscow, 117071 Russia*

**Abstract**—It was shown that under the joint application of temperature, pressure, and shear strain to the mixtures of chitosan and phthalic, succinic, or maleic anhydrides, the latter predominantly add to the amino groups of chitosan. The resulting products of polyampholytic nature with a degree of substitution of up to 0.5 (with respect to the anhydride residues) are characterized by a reduced solubility in acidic aqueous media and show promise as selective sorbents and drug carriers.