ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, Серия А, 1999, том 41, № 9, с. 1466–1472

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

УДК 541.64:547.452

ОКСИПРОПИЛИРОВАННЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ КАК МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ГЕЛЬ-ЭКСТРАКЦИИ

© 1999 г. Ф. А. Крючков, Л. Б. Иванникова

Акционерное общество "Полимерсинтез"
600016 Владимир, ул. Фрунзе, 77

Поступила в редакцию 10.11.98 г.
Принята в печать 30.12.98 г.

Предложены термочувствительные гели для гель-экстракции – оксипропилированные полисахариды (крахмал или сшитые декстрановые гели). Описаны некоторые свойства этих гелей, в частности их способность длительно работать в циклическом процессе набухание–коллапс.

ВВЕДЕНИЕ

Гель-экстракция – новый циклический процесс разделения веществ в растворе по ММ, использующий изменение объема набухшего геля при изменении внешних условий. Процесс протекает следующим образом.

Слабо набухший гель помещают в разделяемый раствор. В процессе дальнейшего набухания происходит разделение веществ по ММ, так как высокомолекулярные вещества не проникают в набухающий гель, а растворитель и низкомолекулярные вещества – проникают. После отделения от набухшего геля раствора, обогащенного высокомолекулярным веществом, гель подвергают внешнему воздействию, при котором его объем резко уменьшается. Выделившийся раствор, содержащий низкомолекулярные вещества, отделяют, а слабо набухший гель используют для следующего цикла разделения.

Гель-экстракция, предложенная в статье [1] и ряде патентов [2–8], обладает рядом достоинств, являясь своеобразной альтернативой нанофильтрации. Основные уравнения, описывающие процесс, выведены в работе [9]. В статье [10] сообщается о явлении, осложняющем гель-экстракцию, – деструкции набухших гелей при циклическом изменении их объема. Возможно, это наблюдалось и ранее при исследовании механохимического процесса с использованием геля, несущего заряд, и было квалифицировано автором как "усталость" [11].

В литературе были описаны различные полимерные гели: поли-N-изопропилакриламид и сополимер диэтилакриламида с метакрилатом натрия, сшитые метилен-*бис*-акриламидом [1, 5, 6, 12]; сшитые полимеры N-алкил- или N-алкилензамещенных (мет)акриламида [7]; ПВС, обработанный моно- и диальдегидом [2]; полиуретаны, полученные из полимеров окиси этилена [3] и ее сополимеров с окисью пропилена [8, 10]; сшитые полиэпоксиды на основе сополимеров окиси этилена и окиси пропилена [10]; частично гидролизованный сшитый полиакриламид и ионный декстрановый гель [4]; полиметакриловая кислота, сшитая поливиниловым спиртом [11].

В ходе исследования деструкции гидрогелей при циклическом изменении их объема [10] был обнаружен ряд особенностей, способствующих использованию для гель-экстракции оксипропилированных производных полисахаридов (крахмала или декстранов), которые ранее для этой цели не применяли. Цель настоящего сообщения – экспериментальное обоснование целесообразности использования оксипропилированных полисахаридов в качестве термочувствительных гелей в процессе гель-экстракции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез оксипропилированных производных полисахаридов

Синтез осуществляли известными методами реакцией гидроксильных групп полисахаридов с окисью пропилена в гетерогенной среде. Примеры синтезов кратко описаны ниже.

Синтез оксипропилированных декстрановых гелей. 10 г (0.0617 моля в расчете на одно звено) гранул сшитого декстранового геля Sephadex G-50 (продукт фирмы "Pharmacia Fine Chemicals", Швеция) помещали в стеклянную колбу вместимостью 250 см^3, снабженную мешалкой и делительной воронкой. Предварительно 2.4 г (0.06 моля) NaOH растворяли в 100 см^3 *трет*-бутанола, содержащего 13.7% воды (азеотропа) и отделяли в делительной воронке нижний слой (раствор NaOH). Верхний слой выливали в колбу, перемешивали и затем по каплям при перемешивании подавали из делительной воронки раствор NaOH, после окончания прикапывания перемешивали еще 30 мин. Набухший гель отжимали на фильтре от избытка растворителя и помещали в толстостенный сосуд из стекла вместимостью 800 см^3. В сосуд добавляли 50 см^3 (0.714 моля) окиси пропилена, герметично закупоривали и выдерживали его при 30–34°C в течение 3 суток. После охлаждения сосуда его вскрывали, полученный продукт промывали сначала горячей, а потом холодной водой до нейтральной реакции, дважды промывали ацетоном и сушили. По данным анализа, мольное замещение в полученном продукте (геле 3) 1.4 оксипропиленовых групп на звено (три группы OH). Расчет мольного замещения по привесу гранул полимера в результате синтеза дал близкое значение. Аналогичным образом проводили синтезы с гелем Sephadex G-15. Изменяя количество окиси пропилена и время реакции с ней, получили на основе Sephadex G-15 гели 1 и 2, а на основе Sephadex G-50 – гели 3, 4, 5.

Гранулы оксипропилированных производных сохраняли сферическую форму и узкое распределение частиц по размерам, свойственные исходным декстрановым гелям. Среднечисленный диаметр гранул для гелей 1 и 2 равен 80–90 мкм, коэффициент полидисперсности 1.15, среднечисленный диаметр гранул для гелей 3, 4 и 5 равен 150–170 мкм, коэффициент полидисперсности 1.20.

Синтез оксипропилированного крахмала. В реактор из нержавеющей стали вместимостью 2 дм^3, снабженный мешалкой, рубашкой для обогрева и охлаждения, насосами-дозаторами для подачи окиси пропилена и воды, системами вакуумирования и подачи азота, загружали 182 г картофельного крахмала с влажностью 10.9% (1 моль в расчете на звено) и 600 см^3 *н*-гептана. При работающей мешалке подавали насосом-дозатором 36 см^2 (2 моля) воды со скоростью 1.6 см^3/мин, после чего в реактор добавляли 20 г (0.5 моля) растертого в порошок едкого натра, реактор закрывали, вакуумировали, продували азотом и перемешивали массу 1.5 ч. Затем реактор нагревали до 70°C и подавали 190 см^3 (2.7 моля) окиси пропилена со скоростью 2 см^3/мин. Общая продолжительность реакции при 70°C составляла 3.5 ч. Реактор охлаждали, резиноподобную массу выгружали и очищали диализом в водной среде через гидратцеллюлозную мембрану до нейтральной реакции. Затем продукт дважды промывали ацетоном и сушили. По данным анализа, мольное замещение в полученном продукте (геле 6) 1.6 оксипропиленовых группы на звено (три группы OH). Гранулы оксипропилированного крахмала сохраняли округлую форму, свойственную исходному крахмалу. Среднечисленный диаметр гранул для геля 6 составил 22.4 мкм, коэффициент полидисперсности 1.9.

Синтез гидрофильных полиуретанмочевин

Гидрофильные полиуретанмочевины получали из полиоксиалкилентриолов и толуилендиизоцианата (80 : 20) через предполимер. Синтез предполимеров вели 2 ч при 80°C, мольное соотношение OH : NCO = 1 : 4. Сшивку предполимеров осуществляли за счет влаги воздуха, разлив предполимер слоем 1–2 мм на горизонтальном листе силиконовой резины и оставив его в вытяжном шкафу на 3 суток при комнатной температуре. Затем лист полимера снимали с подложки, погружали на ночь в воду, набухший гель нагревали в воде до 80–90°C, извлекали из горячей воды, разрезали на полоски и сушили до постоянной массы при 100–105°C.

Гель 7 получали из полиоксиэтилентриола ([OH] = 1.50%), гели 8, 9, 10 – из сополимеров окиси этилена с окисью пропилена – триолов, содержащих 30, 65 и 65% оксипропиленовых звеньев и 1.45, 1.53 и 0.84% групп OH соответственно.

Определение степени набухания гелей

Набухание гелей при комнатной температуре. Набухание гелей определяли весовым методом: 100–500 мг набухшего геля быстро обсушивали фильтровальной бумагой до полного отсутствия впитывания воды, взвешивали на аналитических весах в закрытом бюксе, сушили до постоянной массы в воздушном шкафу при 100–105°C (2–3 ч) и снова взвешивали. Степень набухания геля рассчитывали по формуле

$$\Delta M_c = \frac{M_{g,s} - M_g}{M_g},$$

где ΔM_c – степень набухания геля; $M_{g,c}$ – масса набухшего геля, г; M_g – масса сухого геля, г.

Эту методику использовали и для определения степени набухания гелей 7, 8, 9 при различных температурах. Гели в этих опытах представляли собой полоски сечением ~2 × 2, длиной 20–30 мм.

Набухание гелей при повышенных температурах. Для гелей в виде мелких гранул набухание при повышенных температурах нельзя определять по описанной выше методике. Время набухания частиц геля, как показано в работе [13], пропорционально квадрату диаметра частицы. Поэтому мелкие гранулы геля успеют изменить степень набухания за те несколько секунд, которые занимает обсушивание геля фильтровальной бумагой. Тогда измеренная степень набухания соответствует не равновесному набуханию при заданной температуре, а набуханию при некоторой неизвестной промежуточной температуре при обсушивании гранул геля.

Степень набухания гранул геля при повышенных температурах определяли, измеряя удельный объем слоя набухших гранул. Гранулам геля давали набухнуть в избытке воды, поместив навеску сухих гранул в градуированную пробирку с водой, находящуюся в термостате. После нагревания в течение 10 мин при заданной температуре содержимое пробирки перемешивали тонкой стеклянной палочкой и давали ему отстояться в течение 10 мин при той же температуре, а затем измеряли объем слоя набухших гранул. Зная навеску геля, вычисляли удельный объем набухших гранул. Предварительные опыты при комнатной температуре позволили установить, что коэффициент заполнения объема для использованных нами набухших гранул гелей и принятой методике опыта равен ~0.53. Поэтому степень набухания геля при заданной температуре рассчитывали по формуле

$$\Delta M_c = 0.53V - 0.7,$$

где V – удельный объем набухших гранул, см^3/г; 0.7 – удельный объем сухого полимера в см^3/г (плотность ~1.5 г/см^3).

Данный метод расчета связан с определенными допущениями и не может считаться точным, однако он вполне пригоден для качественных оценок.

Определение проницаемости набухших гелей для растворенных веществ

Проницаемость набухшего геля по отношению к растворенному веществу характеризовали коэффициентом распределения, рассчитываемым по формуле

$$K_c = c_{g,c}/c_c,$$

где K_c – коэффициент распределения вещества между гелем и раствором; $c_{g,c}$ – концентрация вещества в "растворе", поглощенном набухшим гелем; c_c – концентрация вещества в растворе, находящемся в равновесии с набухшим гелем. При расчете $c_{g,c}$ учитывали только количество вещества и раствора в геле, количество самого геля в расчет не принимали.

Если вещество не проникает в набухший гель, $K_c = 0$. Если гель не препятствует проникновению вещества, $K_c = 1$. Значения $K_c > 1$ свидетельствуют о наличии специфического взаимодействия – сорбции растворенного вещества набухшим гелем.

Значения K_c определяли следующим образом: готовили в бюксе ~5%-ный раствор нелетучего вещества известной ММ в воде, часть раствора отбирали для установления после сушки точной концентрации вещества в исходном растворе c_0, в остальное точно известное количество раствора M_0 помещали навеску сухого геля M_g. Величину навески геля подбирали таким образом, чтобы количество раствора при набухании геля уменьшилось в 1.5–2 раза. Набухание шло в закрытом бюксе не менее 1 ч. Затем отсасывали во взвешенный бюкс пробу конечного раствора, используя пипетку, в расширенный носик которой помещали шарик ваты. Высушив эту пробу, находили концентрацию конечного раствора c_c. Набухшие гранулы в бюксе обсушивали с помощью фитильков из фильтровальной бумаги, аккуратно счищая все прилипшие гранулы обратно в бюкс. После взвешивания бюкса определяли количество набухшего геля $M_{g,s}$ и рассчитывали количество раствора, поглощенного гелем. По полученным данным вычисляли количество конечного раствора, количество вещества в нем, количество вещества в геле и $c_{g,c}$, а затем K_c.

Таблица 1. Зависимость степени набухания гелей в воде от температуры

Гель	Исходный продукт	Степень замещения на 1 звено / оксипропиленовые звенья (мас. %)	Значение степени набухания гелей при T, °C							
			10	20	30	40	50	60	70	80
–	Sephadex G-50	0/0	–	–	0.89	–	–	–	–	0.75
1	То же	2.1/43	–	1.8	1.5	1.3	1.0	0.8	0.7	0.6
2	»	3.6/57	1.7	1.5	1.0	0.6	0.4	0.3	0.3	–
–	Sephadex G-50	0/0	5.8	5.4	5.2	5.0	4.9	4.9	4.8	4.8
3	То же	1.4/33	8.5	7.4	6.0	5.1	3.8	2.9	2.8	3.1*
4	»	2.7/49	8.5	7.8	7.0	6.3	3.5	2.3	2.0	2.5*
5	»	3.5/56	8.4	6.8	4.8	1.5	1.2	2.0*	–	–
–	Крахмал	0/0	–	0.8	–	–	–	3.0	–	13
6	»	1.6/36	3.3	2.7	2.2	1.6	1.0	0.7	0.6	0.6
7	Гомополимер окиси этилена, триол, $M = 3.5 \times 10^3$	–/0**	–	2.4	2.3	2.0	1.7	1.4	1.2	1.0
8	Сополимер окиси этилена и окиси пропилена, триол $M = 3.5 \times 10^3$	–/30**	–	1.6	1.3	1.0	0.7	0.5	0.35	0.2
9	То же	–/65**	–	1.3	1.1	0.47	0.31	0.24	0.20	0.19

* Наблюдается слипание гранул в агрегаты, что разрыхляет слой гранул.

** Указано содержание оксипропиленовых звеньев в исходном полиоксиалкилентриоле.

Более просто проводить расчет по формуле, приведенной в статье [9], формула (17):

$$K_c = 1 - \frac{M_0(c_c - c_0)}{M_g c_c \Delta M_c},$$

где K_c – коэффициент распределения; M_0 – количество исходного раствора, г; M_g – количество сухого геля, г; c_0 – концентрация исходного раствора, %; c_c – концентрация конечного раствора, %; ΔM_c – степень набухания геля в опыте, рассчитываемая по выражению $\Delta M_c = \frac{M_{g,s} - M_g}{M_g}$. Здесь $M_{g,c}$ – количество набухшего геля, г; M_g – количество сухого геля, г.

В качестве нелетучих веществ с известной ММ использовали олигомерные водорастворимые полимеры окиси этилена и ее сополимеры с окисью пропилена. Известно, что эти вещества имеют очень узкое ММР. Их ММ, заданные при синтезе, уточняли, определяя ММ методом газовой осмометрии на приборе фирмы "Knauer".

Проведение многократных циклов набухание–коллапс

Многократное изменение объема гидрогелей осуществляли на автоматизированной установке путем циклического нагревания и охлаждения в закрытых пробирках образцов гидрогелей в дистиллированной воде (бидистилляте). Максимальная температура в цикле составляла 75–83°C,

Таблица 2. Коэффициенты распределения веществ разной ММ между раствором и набухшим гидрогелем

Вещество*	M_n	Значения K_c для гелей**			
		1	4	9	10
ПЭГ-200	195	1.00	1.09	0.44	0.69
ППГ-425	430	0.73	1.00	0.51	0.71
ПЭГ-1000	930	0.19	0.60	0	0.42
ПЭГ-1500	1400	0.05	0.60	0	0.15
Лапрол-3503	2850	0	0.54	–	0.02
Лапрол-5003	4600	0	–	–	0
Лапрол-10002	8600	0	0.21	–	–
ПЭГ-20000	19100	–	0	–	–

* ПЭГ – полиоксиэтиленгликоль; ППГ – полиоксипропиленгликоль; Лапрол-3503 и Лапрол-5003 – полиоксиалкилентриолы, содержащие 70% оксиэтиленовых и 30% оксипропиленовых звеньев (по массе); Лапрол-10002 – полиоксиалкилендиол, содержащий 80% оксиэтиленовых и 20% оксипропиленовых звеньев (по массе).

** Степень набухания гелей в воде при 20°C составляет 1.8; 7.8; 1.3 и 4.8 соответственно.

минимальная – 20–30°C. Нагрев длился 20–30 мин, охлаждение – 60–90 мин. Для гранул гидрогелей диаметром не более 300 мкм, которые использовали в данной работе, этого времени достаточно для практически полного набухания и коллапса. Опыты проводили по 8–12 ч в сутки (5–8 циклов). Периодически меняли водную фазу, отфильтровывая ее и добавляя свежую воду. При этом отбирали пробы гидрогеля и находили степень его набухания в воде при комнатной температуре. В отобранной водной фазе весовым методом определяли количество экстрагированных веществ. Методика эксперимента подробно описана в работе [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение оксипропиленовых групп, как показывают данные табл. 1, существенно изменяет набухание исследованных полисахаридов в воде. Степень набухания при низких температурах увеличивается, а при высоких – уменьшается, так что оксипропилированные полисахаридные гели являются термочувствительными. Набухание всех этих гелей – равновесное и обратимое. Этот вывод следует из того, что одни и те же значения степени набухания при заданной температуре получаются как при набухании геля после коллапса при более высокой температуре, так и при коллапсе геля, набухшего при более низкой температуре.

Чем больше оксипропиленовых звеньев содержат полисахаридные гели, тем круче ход зависимости набухания геля от температуры и тем при более низких температурах достигается минимальная степень набухания. Такое поведение не является особенностью исследованных полимеров. При увеличении содержания оксипропиленовых звеньев в гелях 7–9, представляющих собой сшитые полиуретанмочевины, также наблюдается резкое уменьшение степени набухания гелей в воде при повышении температуры.

Набухшие в воде оксипропилированные полисахаридные гели, как и другие набухшие гидрогели, проницаемы для растворенных в водном растворе веществ. Предел проницаемости этих незаряженных гелей для использованных нами низкомолекулярных веществ, молекулы которых также не несут зарядов, определяется прежде всего, ситовым эффектом, т.е. степенью набухания гидрогеля. Как видно из табл. 2, проницаемость оксипропилированных полисахаридных гелей 1 и 4 для низкомолекулярных веществ была практически полная в отличие от полиуретанмочевинных гелей 9 и 10, для которых коэффициенты распределения низкомолекулярных веществ были существенно ниже единицы. С точки зрения отсекания высокомолекулярных веществ поведение оксипропилированных полисахаридных гелей качественно не отличается от поведения полиуретанмочевинных гелей: чем меньше степень набухания геля, тем ниже минимальная ММ отсекаемых веществ.

Результаты длительных опытов по проведению циклов набухание–коллапс для некоторых оксипропилированных полисахаридных гелей приведены в табл. 3. Опыты показали, что оксипропилированные полисахаридные гели выдерживают более 7000 циклов набухание–коллапс, не изменяя степени набухания. Деструкция с выделением водорастворимых продуктов при этом наблюдается, как и для всех исследованных ранее гелей [10], но она протекает очень медленно. Средняя скорость выделения водорастворимых веществ была рассчитана по линейным участкам зависимостей количество водорастворимых веществ–количество циклов методом наименьших

Таблица 3. Поведение гелей при многократном циклическом набухании и коллапсе в воде

Обозначение геля по табл. 1	Количество циклов	Степень набухания геля при комнатной температуре	Выделилось водорастворимых веществ, % от навески исходного сухого геля
1	0	1.70	
	63	1.72	0.12
	205	1.78	0.25
	708	1.90	0.40
	1288	1.74	0.47
	2410	1.86	0.79
	4075	1.77	1.44
	6714	1.83	2.71
	8309	2.01	3.27
3	0	7.4	
	82	7.9	0.50
	383	7.8	0.84
	662	7.8	1.12
	1354	7.9	1.88
	2771	7.6	3.45
	4412	7.7	4.81
	6088	7.9	6.36
	7683	8.5	9.38
6	0	3.07	
	76	3.04	0.76
	344	3.05	1.52
	673	2.76	2.03
	1410	2.75	2.22
	2775	2.64	3.34
	4011	2.82	5.30
	5418	2.92	7.19
	7870	3.26	–

квадратов и составила 0.043 для геля 1 и 0.11% для гелей 3 и 6 от начальной навески сухого геля за 100 циклов. Ранее исследованные гели различной природы выделяли в раствор водорастворимые продукты деструкции в десятки раз быстрее и при этом степень набухания как правило изменялась [10].

Очень медленное протекание деструкции при проведении циклов набухание–коллапс делает оксипропилированные полисахаридные гели привлекательными материалами для применения в гель-экстракции. Количество выделяющихся в раствор продуктов деструкции очень мало (~5 мг на 1 л раствора). Они представляют собой твердые прозрачные бесцветные вещества. Полисахаридная природа этих продуктов позволяет надеяться на их биологическую инертность.

Если принять гипотезу о механохимической природе деструкции набухших гелей при изменении их объема, высказанную в статье [10], то можно объяснить медленное протекание деструкции оксипропилированных полисахаридных гелей бóльшей однородностью их пространственной сетки по сравнению с сетками ранее исследованных полимерных гелей.

Оксипропилированные полисахаридные гели отвечают основным требованиям к гелям для гель-экстракции, и можно ожидать, что их использование получит дальнейшее развитие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Freitas R.F.S., Cussler E.L.* // Sep. Sci. Technol. 1987. V. 22. № 2/3. P. 911.
2. *Merril E.W., Seek-Lai P.* Pat. 3, 658, 745 USA. 1972.
3. *Graham N.B.* Pat. 1, 573, 201 UK. 1980; Pat. 2, 657, 105 BRD, 1977.
4. *Cussler E.L.* Pat. 4, 555, 344 USA. 1985.
5. *Cussler E.L.* Pat. 4, 828, 701 USA, 1989.
6. *Johnson D.W., Cussler E.L.* Pat. 4, 863, 613 USA. 1989.
7. *Hirosi I., Nakagawa T.* Pat. 5, 077, 453 B4 Jpn. 1993.
8. *Allan B.E.* Pat. 5, 354, 835 USA. 1994.
9. *Kryuchkov F.A.* // Sep. Sci. Technol. 1996. V. 31. P. 2351.

10. *Крючков Ф.А.* // Высокомолек. соед. А. 1995. Т. 37. № 6. С. 1024.

11. *Tatara Y.* // Polym. J. 1979. V. 10. № 6. P. 536.

12. *Gehrke S.H.* // Adv. Sci. 1993. V. 110. P. 91.

13. *Tanaka T., Fillmore D.J.* // J. Chem. Phys. 1979. V. 70. № 3. P. 1214.

Hydroxypropylated Polysaccharides: Application in Gel Extraction

F. A. Kryuchkov and L. B. Ivannikova

Polymersintez Joint-Stock Company,
ul. Frunze 77, Vladimir, 600016 Russia

Abstract—Temperature-sensitive (thermoreversible) gels based on hydroxypropylated polysaccharides (starch or cross-linked dextran gels) can be used for the purposes of gel extraction. Some properties of these gels are described, including the ability to prolonged operation in the swelling–collapse cycling mode.