

На правах рукописи

Курамшина Альбина Расилевна

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ХИТОЗАНА ПОД
ДЕЙСТВИЕМ ДИОКСИДА ХЛОРА И ПЕРОКСИДА
ВОДОРОДА В ПРИСУТСТВИИ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ
ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ**

02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук
Муринов Константин Юрьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Борисов Иван Михайлович

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Мударисова Роза Ханифовна

Ведущая организация: Институт органической и физической
химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН

Защита диссертации состоится 9 ноября 2007 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 71, *e-mail: chemorg@anrb.ru.*

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан 9 октября 2007 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



Ф.А. Валеев

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Интерес к хитозану, его производным и возможностям их использования в различных областях медицины связан, прежде всего, с тем, что эти соединения обладают выраженной фармакологической активностью при отсутствии токсичности. Использование хитозана в медицине основано на таких его свойствах, как способность к волокну- и плёнкообразованию, ионному обмену, комплексообразованию, но плохая растворимость хитозана в воде существенно ограничивает его применение. Уменьшение молекулярной массы хитозана позволяет значительно увеличить растворимость в воде. Кроме того, олигомеры хитозана обладают выраженной биологической активностью: противовирусной, противогрибковой, иммуностимулирующей, антимикробной. В связи с этим, изучение окислительной деструкции хитозана под действием различных реагентов, в том числе диоксида хлора и пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности, актуально.

Работа выполнена в лаборатории окислительных процессов Института органической химии УНЦ РАН в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИОХ УНЦ РАН по теме «Реакционная способность молекул, содержащих активный кислород, в процессах окисления органических соединений природного и синтетического происхождения» (номер государственной регистрации 01.0.40 00 1411), комплексной программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» ГК №36, программы Президиума РАН (8-П) «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами» проект «Разработка методов окислительной трансформации кислород и азотсодержащих функциональных групп, углеводов и нуклеиновых оснований», программы №7 ОХНМ РАН «Химия и физикохимия супрамолекулярных систем и атомных кластеров» проект «Направленный синтез и изучение физико-химических свойств супрамолекулярных систем, производных нуклеиновых оснований, тритерпеновых гликозидов, олигосахаридов и дитерпеновых алкалоидов».

Цель работы. Изучение закономерностей окислительной деструкции хитозана под действием диоксида хлора и пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности, комплексообразующих и сорбционных свойств полученных олигомеров.

Научная новизна и практическая значимость. Определены кинетические закономерности и продукты взаимодействия хитозана и глюкозамина с диоксидом хлора. Рассчитаны активационные параметры реакции. Окислением хитозана под действием диоксида хлора, пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности Fe(II), Cu(II), VO(II), кислорода в присутствии нитратов кобальта (II), марганца (II) и

каталитических количеств 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила получены олигомеры хитозана с высоким выходом.

Показано, что олигомеры хитозана образуют комплексы с лекарственными соединениями – ацетилсалициловой кислотой, лаппаконитином, 5-гидрокси-6-метилурацилом, глицирризиновой кислотой.

Впервые методом обращенной газовой хроматографии дана сравнительная оценка адсорбционных свойств исходного хитозана, хитозана модифицированного окислением хлоритом натрия с добавлением каталитических количеств гипохлорита натрия и 2,2,5,5-тетраметил-4-фенил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксила, комплексов хитозана с хлоридами меди и цинка.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на VII International Workshop on magnetic resonance (Spectroscopy, Tomography and Ecology) (Rostov-on-Don, 2006) и Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC–10) (Kazan, 2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи (в рекомендованных ВАК журналах) и тезисы 2 докладов в сборниках научных конференций.

Структура и объем работы. Работа изложена на 125 стр. (содержит 8 таблиц и 60 рисунков). Диссертация состоит из введения, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка литературы (146 ссылки).

Автор выражает глубокую признательность и благодарность доктору химических наук, профессору Кабальной Наталье Нурулловне и доктору химических наук, профессору Муринову Юрию Ильичу за научные консультации, внимание и помощь, оказанные при выполнении работы.

Основное содержание работы

1. Изучение взаимодействия диоксида хлора с хитозаном

Окисление хитозана (ММ = 150 кДа) диоксидом хлора проводили в водном растворе соляной кислоты при pH = 4.5. Продукты реакции изучали методами ЯМР ^{13}C и ИК – спектроскопии при соотношении $[\text{ХЗ}]:[\text{ClO}_2] = 1:2$ ($[\text{ХЗ}] = 5.84 \cdot 10^{-3}$ моль/л).

В ИК – спектре окисленного образца (рис.1) отмечены следующие изменения: значительное увеличение интенсивности полос поглощения в области 1740 см^{-1} – полоса поглощения карбонильной группы (C=O) и в области 1420 см^{-1} – полоса поглощения карбоксилат – иона.

В спектре ЯМР ^{13}C (рис.2) наблюдали появление сигнала карбонильной группы при 177 м.д. Кинематическая вязкость полученного образца хитозана близка к вязкости растворителя.

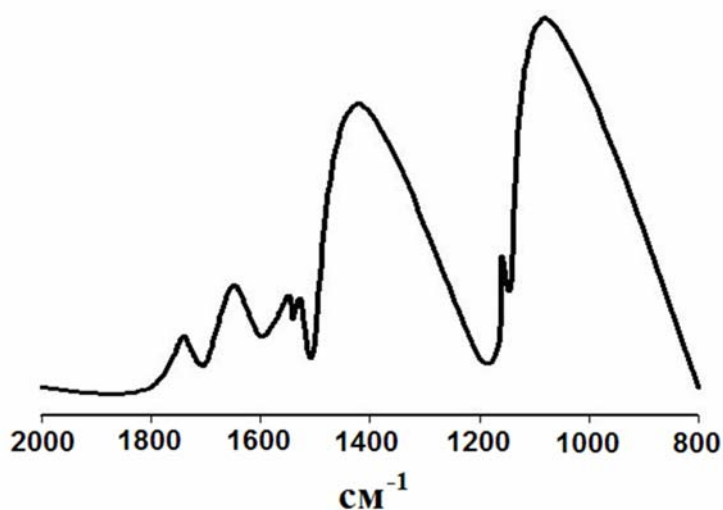


Рис.1. ИК - спектр хитозана, окисленного диоксидом хлора при pH = 4.5, T = 30 °C

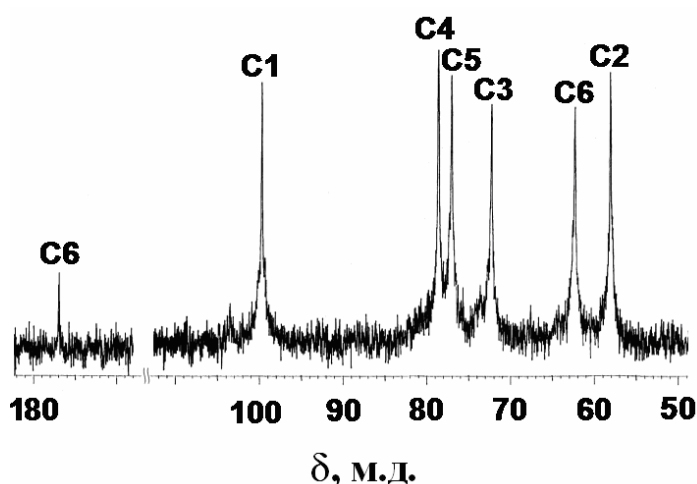


Рис.2. Спектр ЯМР ^{13}C хитозана, окисленного диоксидом хлора при pH = 4.5, T = 30 °C

На основании полученных данных можно предположить, что при взаимодействии хитозана с диоксидом хлора происходит окисление первичной спиртовой группы при C(6) атоме углерода и окислительная деструкция по 1,4-β-гликозидной связи.

Кинетику реакции изучали спектрофотометрически по расходованию диоксида хлора на максимуме длины поглощения ($\epsilon_{360} = 1200 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$), в интервале температур 10 – 50 °С, при условии $[\text{ClO}_2]_0 \ll [\text{XЗ}]_0$, где $[\text{ClO}_2]_0$ и $[\text{XЗ}]_0$ - начальные концентрации диоксида хлора и хитозана, соответственно. Кинетические кривые расходовании диоксида хлора описываются уравнением первого порядка с коэффициентом корреляции (0.94 ÷ 0.99):

$$-\frac{d[\text{ClO}_2]}{dt} = k_{\text{эфф}} [\text{ClO}_2] \quad (1)$$

где $k_{\text{эфф}}$ —эффективная константа скорости реакции ($k_{\text{эфф}} = k_d + k_{\text{бум}} [\text{XЗ}]$).

На рисунке 3, в качестве примера, приведены кинетические кривые расходовании диоксида хлора в реакции с хитозаном при $T = 20 \text{ °C}$ и их полулогарифмические анаморфозы.

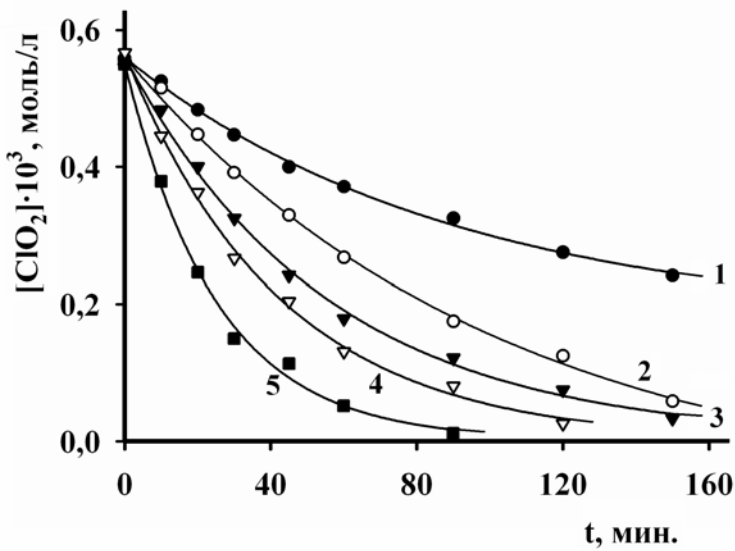
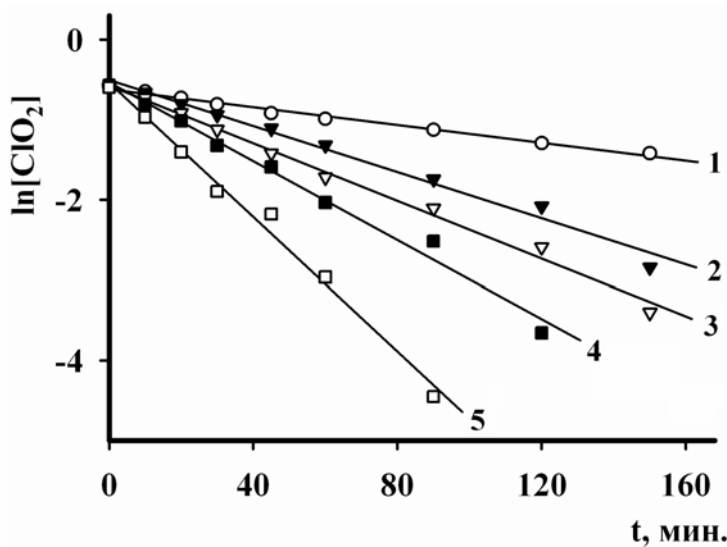


Рис.3.

а) Кинетические кривые расходовании диоксида хлора в реакции с хитозаном



б) Полулогарифмические анаморфозы кинетических кривых расходовании диоксида хлора в реакции с хитозаном;
 1 – $[\text{XЗ}]_0 = 0$; 2 – $[\text{ClO}_2]_0 : [\text{XЗ}]_0 = 1:10$; 3 – $[\text{ClO}_2]_0 : [\text{XЗ}]_0 = 1:25$;
 4 – $[\text{ClO}_2]_0 : [\text{XЗ}]_0 = 1:50$; pH = 4.5; $T = 20 \text{ °C}$; $[\text{ClO}_2]_0 = 5.8 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$

Из тангенсов угла наклона полулогарифмических анаморфоз рассчитаны эффективные константы скорости окисления хитозана ($k_{эфф}$) при различных температурах. Полученные значения приведены в таблице 1.

Таблица 1
Эффективные константы скорости окисления хитозана $k_{эфф} \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$ при различных температурах; $[\text{ClO}_2]_0 = 5.8 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $\text{pH} = 4.5$

T, °C	10	20	30	40	50
$[\text{XЗ}] \cdot 10^2, \text{моль/л}$					
0	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.7 ± 0.1	2.6 ± 0.2
0.58	1.5 ± 0.1	1.7 ± 0.2	3.4 ± 0.2	4.7 ± 0.3	7.0 ± 0.5
1.45	2.3 ± 0.2	3.3 ± 0.2	5.1 ± 0.3	7.4 ± 0.5	9.9 ± 0.9
2.90	3.1 ± 0.2	4.6 ± 0.3	7.8 ± 0.5	11.8 ± 0.8	17.8 ± 1.3

Полученные значения констант скоростей $k_{эфф}$ линейно зависят от концентрации хитозана (рис.4), что свидетельствует о том, что порядок реакции по хитозану первый.

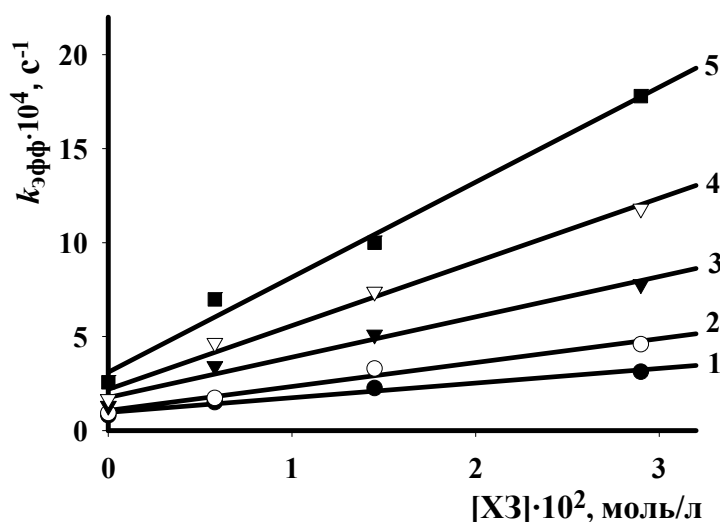


Рис.4. Зависимость эффективной константы скорости реакции окисления хитозана диоксидом хлора от концентрации хитозана; 1 - 10 °C; 2 - 20 °C; 3 - 30 °C; 4 - 40 °C; 5 - 50 °C

Из зависимости бимолекулярной константы скорости реакции от температуры (табл.2, рис.5) рассчитаны активационные параметры процесса.

Величина константы скорости расходования диоксида хлора (k_d), полученная из отсечения на оси ординат, хорошо согласуется со значением

констант, рассчитанных по расходованию диоксида хлора в отсутствие хитозана. Таким образом, кинетическое уравнение реакции имеет следующий вид:

$$-\frac{d[ClO_2]}{dt} = (k_d + k_{бим} \cdot [X3]) \cdot [ClO_2] \quad (2)$$

Таблица 2

Зависимость Аррениуса для реакции диоксида хлора с хитозаном

T, °C	10	20	30	40	50
$k_{бим} \cdot 10^3$, МОЛЬ·Л ⁻¹ ·С ⁻¹	7.8 ± 0.4	12.9 ± 0.5	21.6 ± 1.3	33.8 ± 2.1	50.5 ± 2.8

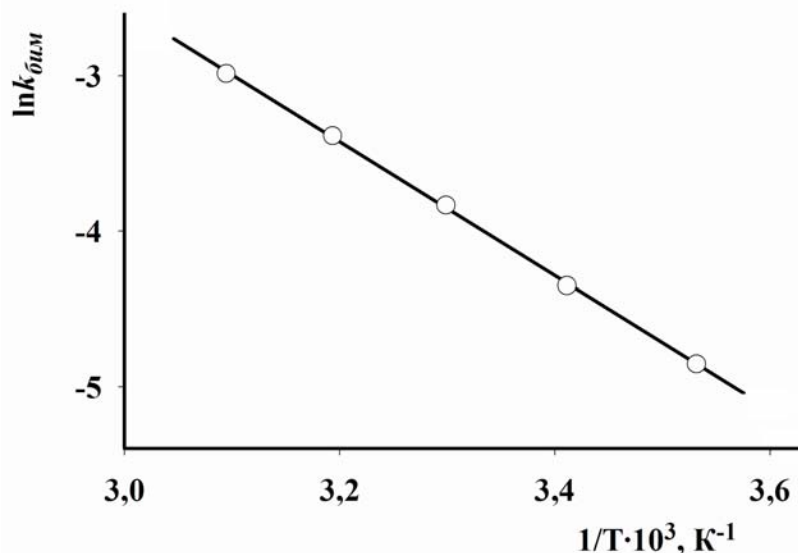


Рис.5. Зависимость Аррениуса для реакции диоксида хлора с хитозаном

$$\lg k_{бим} = (4.5 \pm 0.1) - (35.6 \pm 0.4)/\theta, \theta = 2.303RT \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}, r = 0.99$$

Для сравнения в аналогичных условиях изучено взаимодействие D-глюкозамина солянокислого с диоксидом хлора. Спектр ЯМР ¹³C исходного глюкозамина свидетельствует о том, что глюкозамин в растворе присутствует в виде смеси димера и мономера. При окислении диоксидом хлора, наблюдается только изменение соотношения интенсивности сигналов мономера и димера для С(1) и С(4) атомов углерода.

Из зависимости бимолекулярной константы скорости реакции глюкозамина с диоксидом хлора от температуры рассчитаны активационные параметры:

$$\lg k_{бим} = (6.4 \pm 1.2) - (49.0 \pm 6.0)/\theta, \theta = 2.303RT \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}, r = 0.97$$

Изучение реакции хитозана и глюкозамина с диоксидом хлора показывает, что в случае хитозана процесс является более сложным, протекает как окисление спиртовой группы при С (6) атоме углерода, так и окислительная деструкция полимера.

2. Окисление хитозана в гетерогенной среде кислородом воздуха в присутствии нитратов кобальта (II), марганца (II)

Окисление хитозана (ММ=300 кDa) кислородом воздуха в присутствии нитратов Co^{2+} , Mn^{2+} , с добавлением 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида (ТЕМРО) проводили в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре. Выход продукта составил 93%. Кинематическая вязкость полученного образца хитозана близка к вязкости растворителя.

На рисунке 6 приведен спектр ЯМР ^{13}C полученного образца.

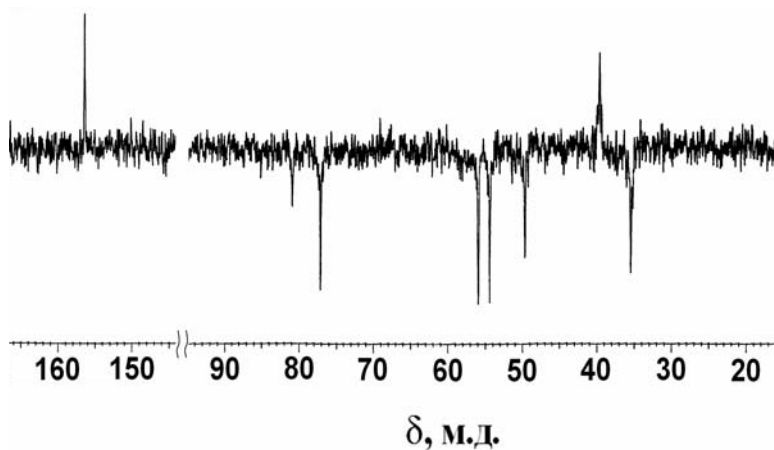


Рис.6. Спектр ЯМР ^{13}C хитозана окисленного в присутствии нитратов Co^{2+} , Mn^{2+} , с добавлением ТЕМРО

В ИК-спектре окисленного ХЗ (рис.7) наблюдали следующие изменения: значительное увеличение интенсивности полос поглощения при 1420 см^{-1} – карбоксилат-иона и 1650 см^{-1} - карбонильной группы.

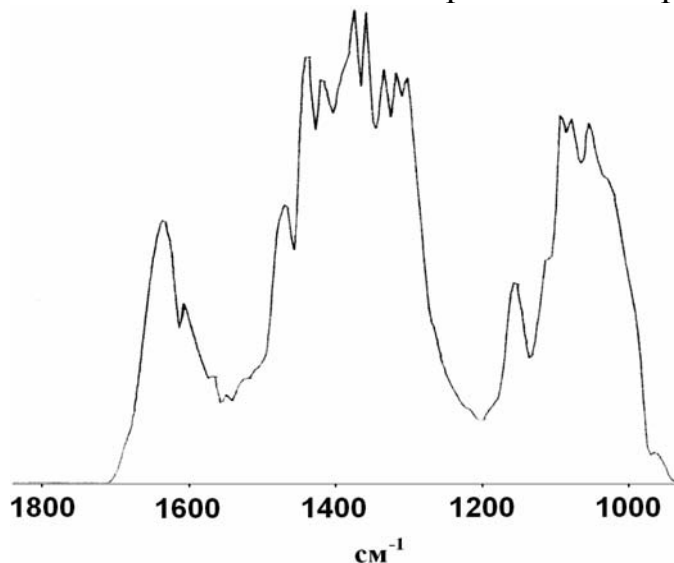


Рис.7. ИК - спектр хитозана окисленного в присутствии нитратов Co^{2+} , Mn^{2+} , с добавлением ТЕМРО

3. Окислительная деструкция хитозана под действием пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности

Изучение окислительной деструкции хитозана под действием пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ацетилацетоната ванадила (II) ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$) $_2\text{VO}$, сернокислого ванадила VOSO_4) проводили вискозиметрическим методом. При постоянном перемешивании к водному раствору хитозана ($MW = 300$ кДа, $[\text{XZ}] = 1.168 \cdot 10^{-2}$ моль/л) добавляли навеску соли металла (соотношение $[\text{Me}^{n+}]:[\text{XZ}] = 1:10-1:100$), термостатировали при температуре 25 °С, затем добавляли пероксид водорода ($[\text{XZ}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:10$). Через каждые 30 мин. отбирали аликвоту для определения кинематической вязкости.

Наибольшее влияние на изменение кинематической вязкости оказывают ацетилацетонат ванадила (II) (рис.8, кр.4) и сульфат железа (II) (рис.8, кр.5). Кинематическая вязкость полученных образцов близка к вязкости растворителя. При мольном соотношении $\text{XZ}:\text{H}_2\text{O}_2:\text{Me}^{n+} = 1:10:0.1$, $T = 25$ °С окислительная деструкция проходит за 1.5-2 мин.

Спектры ЯМР ^{13}C хитозана, окисленного пероксидом водорода с добавлением каталитических количеств солей железа (II) и ванадила (II), не отличаются от спектров исходного хитозана, основным процессом реакции является окислительная деструкция полимера.

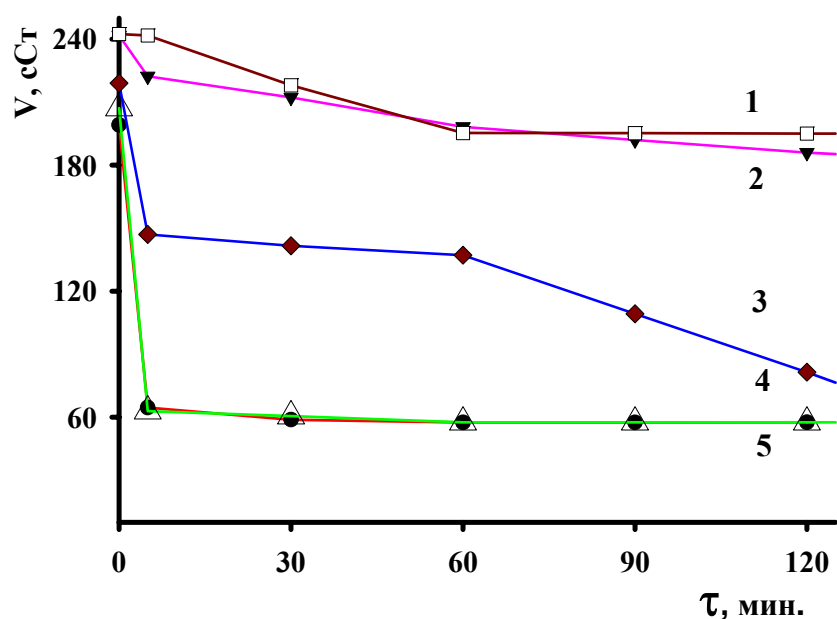


Рис.8. Изменение кинематической вязкости растворов хитозана при окислительной деструкции под действием пероксида водорода с добавлением солей металлов переменной валентности, $T = 25$ °С, $[\text{XZ}] = 1.168 \cdot 10^{-2}$ моль/л, **1** (□) - $[\text{XZ}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:10$; **2** (▼) - $[\text{XZ}]:[\text{Ce}^{4+}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:0.1:10$; **3** (◆) - $[\text{XZ}]:[\text{Cu}^{2+}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:0.1:10$; **4** (Δ) - $[\text{XZ}]:[(\text{VO})^{2+}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:0.1:10$, **5** (●) - $[\text{XZ}]:[\text{Fe}^{2+}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:0.1:10$

В случае сульфата меди (II) (рис.8, кр.3) характер изменения вязкости раствора хитозана отличается от результатов полученных при использовании соли железа (II) и ванадила (II), что, вероятно, связано с комплексообразующими свойствами меди (II). В присутствии сульфата церия (IV) окислительная деструкция незначительна, средняя молекулярная масса образца около 240 кДа (рис.8, кр.2). По-видимому, характер окислительной деструкции в значительной степени связан с генерацией гидроксильных радикалов в изучаемой системе. Известно, что пероксид водорода в присутствии солей железа (II), ванадила (II) и меди (II) эффективно генерирует гидроксильные радикалы, а реакция пероксида водорода с сульфатом церия (IV) протекает без образования гидроксильных радикалов.

Проведение реакции хитозана под действием пероксида водорода в присутствии солей металлов переменной валентности позволяет получить олигомеры хитозана с низкой молекулярной массой, значительно сокращая время реакции. Эффективность окислительной деструкции хитозана связана, вероятно, с генерацией гидроксильных радикалов в этой системе.

Аналогичные опыты проведены с использованием хлорита натрия в качестве окислителя. Добавки солей металлов переменной валентности (Fe(II), Cu(II)) практически не оказывают влияния на деструкцию хитозана, средномолекулярная масса образцов хитозана составила 180 кДа и 260 кДа, соответственно.

4. Изучение комплексообразования полученных олигомеров хитозана с ацетилсалициловой кислотой, лаппаконитином, глицирризиновой кислотой и 5-гидрокси-6-метилурацилом

Способность хитозана к комплексообразованию используется в медицине для пролонгирования действия лекарственных соединений. Так как растворимость хитозана в воде незначительна, то для увеличения биодоступности лекарственных соединений желательно применять водорастворимые олигомеры хитозана.

Для получения водорастворимых олигомеров хитозана проведена окислительная деструкция хитозана пероксидом водорода в слабокислом водном растворе ($\text{pH} = 4.5$, $T = 75 - 85 \text{ }^\circ\text{C}$, $[\text{X3}]:[\text{H}_2\text{O}_2] = 1:10$). Выход водорастворимых олигомеров хитозана – 75%, растворимых в смеси вода-ацетон – 20%. Анализ полученных олигомеров методами ЯМР¹³C-, ИК-спектроскопии, вискозиметрии показал, что протекает процесс окислительной деструкции с сохранением основного звена.

Способность к комплексообразованию полученных олигомеров хитозана изучали, используя в качестве фармаконов ацетилсалициловую кислоту, 5-гидрокси-6-метилурацил, глицирризиновую кислоту и лаппаконитин с целью снижения дозы и увеличения растворимости в воде лекарственных соединений.

Комплексообразование олигомеров хитозана растворимых в воде (ОХЗ-1) и в смеси вода-ацетон (ОХЗ-2) с фармаконами изучали спектрофотометрически методом изомолярной серии в смеси $\text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1) на максимуме длины волны поглощения ацетилсалициловой кислоты, лаппаконитина, глицирризиновой кислоты, 5-гидрокси-6-метилурацила $\lambda_{\text{max}} = 277$ нм, 252 нм, 251 нм, 279 нм, соответственно. Суммарная концентрация реагентов в изомолярной серии $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Зависимость изменения молярного коэффициента поглощения ацетилсалициловой кислоты в изомолярной серии ацетилсалициловая кислота – олигомеры хитозана растворимые в воде (а) и в смеси вода-ацетон (б), приведена на рисунке 9.

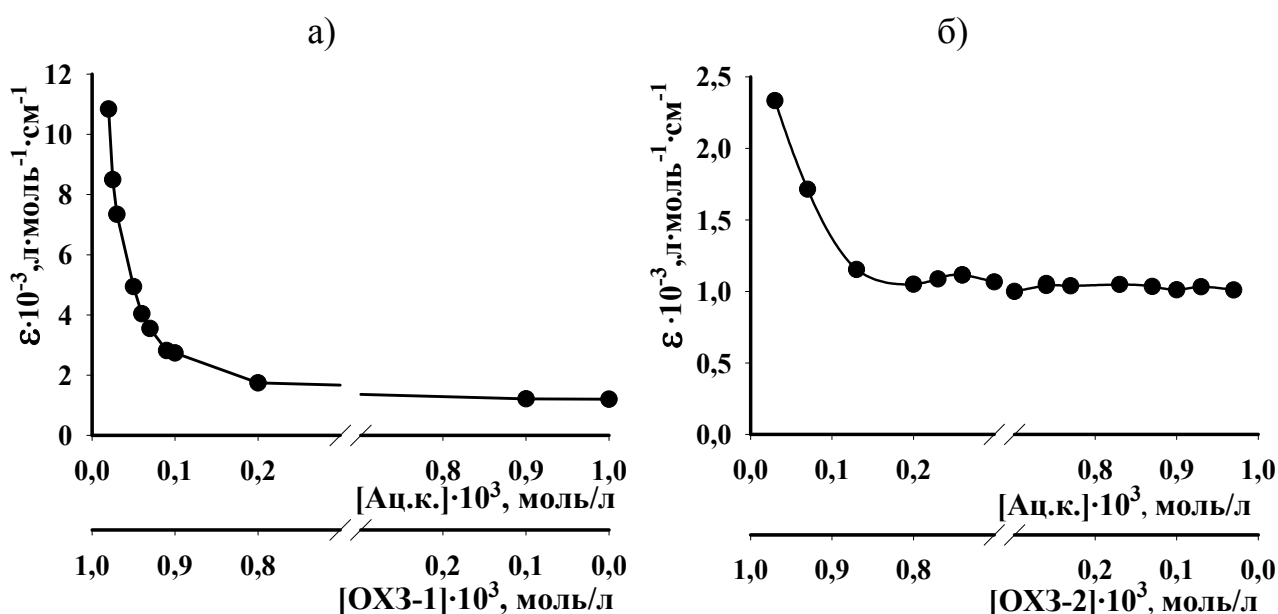


Рис.9. Зависимость изменения молярного коэффициента поглощения ацетилсалициловой кислоты в изомолярной серии ацетилсалициловая кислота – олигомеры хитозана растворимые в воде (а) и в смеси вода-ацетон (б) ($T = 20^\circ\text{C}$, $\lambda_{\text{max}} = 277$ нм, $\epsilon_{277} = 1200 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)

Как видно из рисунка 9 олигомеры хитозана, как первой, так и второй фракции образуют комплексы с ацетилсалициловой кислотой, о чем свидетельствует изменение молярного коэффициента поглощения. Максимальное изменение наблюдается при молярных соотношениях $[\text{Ац.к.}]:[\text{ОХЗ-1}, \text{ОХЗ-2}] = 1:40$ в 10 раз для ОХЗ-1 (рис.9а) и в 2 раза (рис.9б) для ОХЗ-2.

На рисунке 10 приведена зависимость изменения молярного коэффициента поглощения глицирризиновой кислоты в изомолярной серии глицирризиновая кислота – олигомеры хитозана растворимые в воде и в смеси вода-ацетон при $T = 20^\circ\text{C}$.

Увеличение молярного коэффициента поглощения глицирризиновой кислоты наблюдается при мольном соотношении $[\text{Гц.к.}]:[\text{ОХЗ-1}] = 1:20$ в 5 раз (рис.10а), $[\text{Гц.к.}]:[\text{ОХЗ-2}] = 1:100$ в 2 раза (рис.10б).

Известно, что глицирризиновая кислота образует комплексы включения типа «гость-хозяин», где в качестве «хозяина» выступает глицирризиновая кислота. В нашем случае, мы наблюдаем обратный эффект, где глицирризиновая кислота при комплексообразовании с олигомерами хитозана является «гостем».

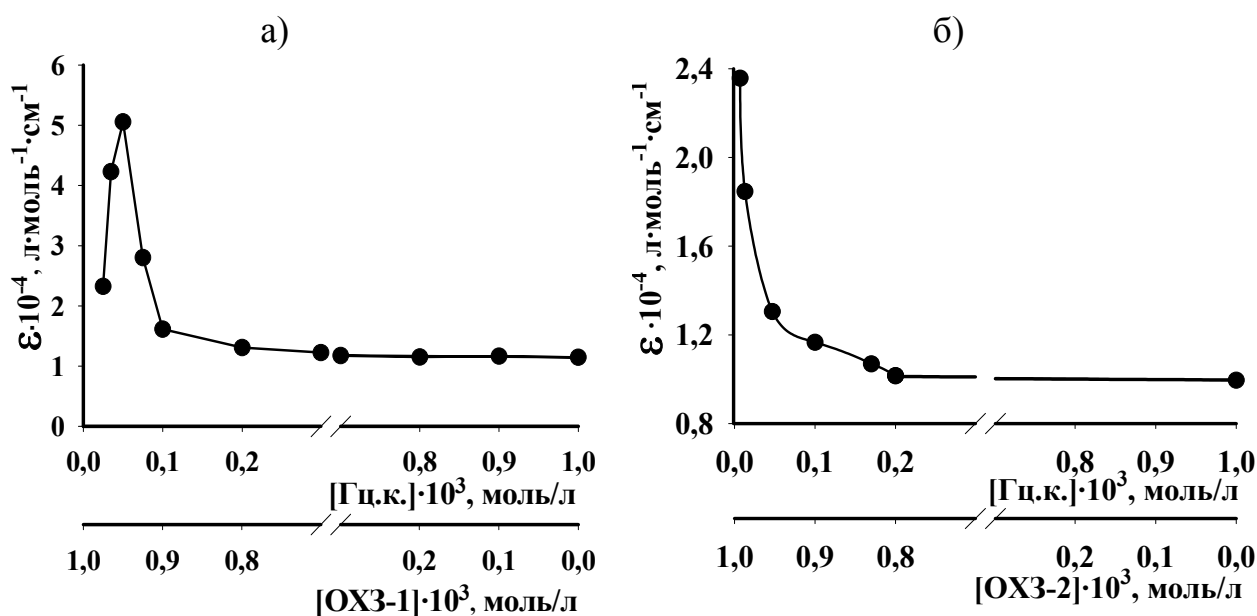


Рис.10. Зависимость изменения молярного коэффициента поглощения глицирризиновой кислоты в изомолярной серии глицирризиновая кислота – олигомеры хитозана растворимые в воде (а) и в смеси вода-ацетон (б) ($T = 20^\circ\text{C}$, $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ нм}$, $\epsilon_{251} = 10125 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$)

Молярный коэффициент поглощения лаппаконитина, как видно из рисунка 11, при мольном соотношении $[\text{ЛПК}]:[\text{ОХЗ-1}] = 1:40$ увеличивается в 7.5 раз, для ОХЗ-2 изменяется незначительно.

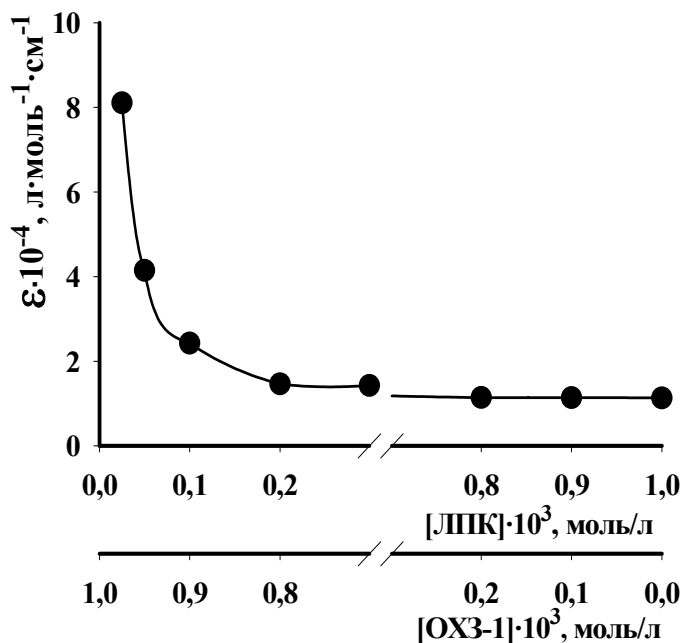


Рис.11. Зависимость изменения молярного коэффициента поглощения лаппаконитина в изомолярной серии лаппаконитин – олигомеры хитозана растворимые в воде ($T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda_{\text{max}} = 252\text{ нм}$, $\varepsilon_{252} = 11192\text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)

Образование комплекса 5-гидрокси-6-метилурацила с ОХЗ-1 наблюдали при соотношении [ОМУ]:[ОХЗ-1] = 1:40, молярный коэффициент поглощения возрастает в 3.5 раза (рис.12). Для фракции ОХЗ-2 молярный коэффициент поглощения практически не изменяется.

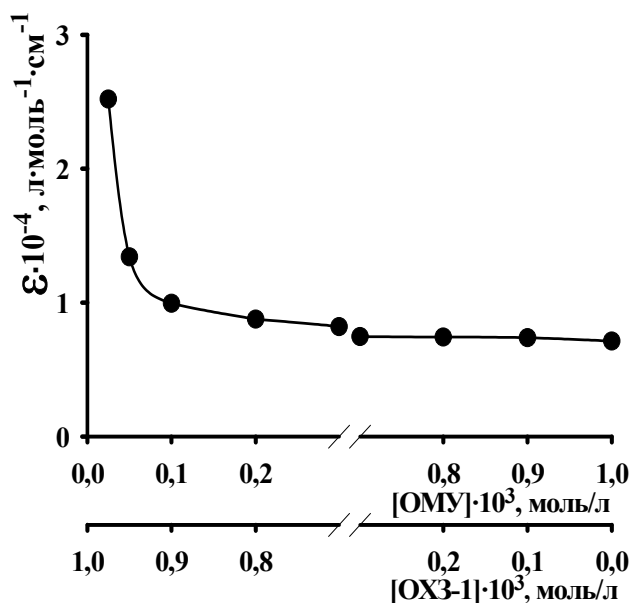


Рис.12. Зависимость изменения молярного коэффициента поглощения 5-гидрокси-6-метилурацила в изомолярной серии 5-гидрокси-6-метилурацил – олигомеры хитозана растворимые в воде ($T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\lambda_{\text{max}} = 279\text{ нм}$, $\varepsilon_{279} = 7664\text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$)

Во всех случаях изменение молярного коэффициента поглощения лекарственных соединений при комплексообразовании с олигомерами хитозана растворимыми в воде больше, чем для олигомеров растворимых в смеси вода-ацетон.

Вероятно, олигомеры хитозана за счет кооперативного эффекта (ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, водородная связь, конформационные взаимодействия хитозана) образуют с указанными фармаконами комплексы включения, где в качестве «гостя» выступают фармаконы, а в качестве «хозяина» олигомеры хитозана. Большое значение молярного коэффициента поглощения лекарственных соединений при комплексообразовании с олигомерами ОХЗ-1 по сравнению с ОХЗ-2, вероятно, связано с тем, что данные олигомеры, выступая в качестве хозяина, образуют в воде полости, соответствующие размеру изучаемых соединений.

5. Изучение адсорбционных свойств хитозана и его производных

Методом обращенной газовой хроматографии изучены адсорбционные свойства исходного хитозана (ХЗ), его модифицированного аналога (ХЗ-1), полученного окислением хлоритом натрия в присутствии каталитических количеств гипохлорита натрия и нитроксильного радикала, низкомолекулярных олигомеров хитозана и комплексов хитозана с металлами (Cu^{2+} , Zn^{2+}) на примере адсорбции *n*-алканов ($\text{C}_6 - \text{C}_9$) и *n*-спиртов ($\text{C}_1 - \text{C}_3$) в интервале температур 41 – 97 °С.

Олигомеры хитозана, растворимые в воде (ОХЗ-1), ведут себя по отношению к исследуемым веществам как непористый сорбент.

Способность к дисперсионным взаимодействиям по отношению к *n*-алканам ($\text{C}_6\text{H}_{14} - \text{C}_9\text{H}_{20}$) и *n*-спиртам ($\text{CH}_3\text{OH} - \text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$) выше на модифицированном хитозане. В исходном хитозане между смежными цепями осуществляется водородная связь атома азота NH_2 - группы с водородом OH - группы при $\text{C}(6)$ атоме углерода. На основании данных ИК- и ЯМР ^{13}C – спектроскопии выявлено, что в результате окисления хитозана хлоритом натрия с добавлением каталитических количеств гипохлорита натрия и 2,2,5,5-тетраметил-4-фенил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксила в его структуре происходят следующие изменения: окисление хитозана по $\text{C}(6)$ атому углерода с появлением карбонильной группы, образование ковалентной связи между атомом азота аминогруппы и углеродом карбоксильной группы хитозана. В результате окисления свободная аминогруппа заменяется на 54% на амидную группу $\text{N}-\text{C}=\text{O}$, в структуре ХЗ-1 появляется дополнительный донорный атом кислорода, что отражается на увеличении адсорбции *n*-спиртов (табл.3).

Схематически структуры образцов хитозана можно представить следующим образом:

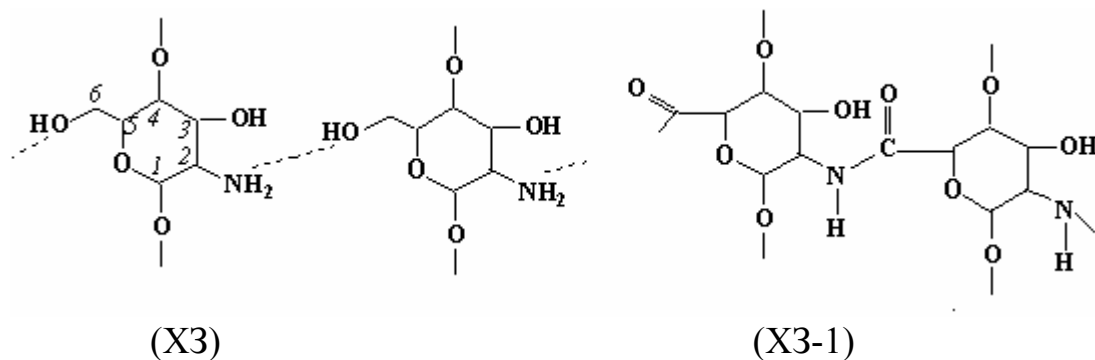


Таблица 3

Дисперсионная (ΔG_A^D) и специфическая (ΔG_A^S) составляющие энергии адсорбции н-спиртов

Параметры адсорбции н-спиртов	t, °C	Метанол		Этанол		Пропанол	
		X3	X3-1	X3	X3-1	X3	X3-1
ΔG_A^D , кДж·моль ⁻¹	41	-1.14	-1.86	-2.40	-3.12	-4.13	-4.84
	58	-0.38	-0.40	-1.49	-1.64	-3.04	-3.18
	72	-0.09	0.41	-1.01	-0.63	-2.28	-1.98
	80		1.01				-1.24
	87	0.41	1.25	-0.34	0.01	-1.36	-0.72
	90		1.46				-0.44
	92	0.34		-0.09	0.42	-1.07	
	97	0.49		0.04	0.65	-0.58	
ΔG_A^S , кДж·моль ⁻¹	41	-6.69	-8.65	-2.92	-5.76	-1.26	-4.32
	58	-7.86	-9.66	-3.31	-6.95	-2.29	-5.52
	72	-8.11	-10.20	-3.74	-7.66	-2.79	-6.33
	80		-10.40		-8.08		-6.85
	87	-8.99	-10.20	-3.50	-8.39	-1.88	-7.20
	90		-10.30		-8.40		-7.36
	92	-8.52		-2.39		-1.31	
	97	-8.01		-2.70		-1.04	

Как видно из данных, приведенных в таблице, на обоих образцах хитозана с увеличением количества CH_2 -групп в молекуле спирта энергия специфического взаимодействия уменьшается (экранирование OH -группы), соответственно, дисперсионная составляющая увеличивается. Во всех случаях численные значения параметров адсорбции выше в случае X3-1. Возможное объяснение заключается в том, что в результате реакции окисления и превращения аминогруппы в амидную образуется более упорядоченная надмолекулярная структура, что увеличивает его адсорбционную способность

по отношению к *n*-спиртам за счет образования более сильной водородной связи по сравнению с исходным хитозаном.

Адсорбция *n*-алканов на комплексах хитозана с сульфатом меди и хлоридом цинка, полученными сорбционным методом, практически одинакова и несколько выше адсорбции на комплексе с хлоридом меди (рис.13).

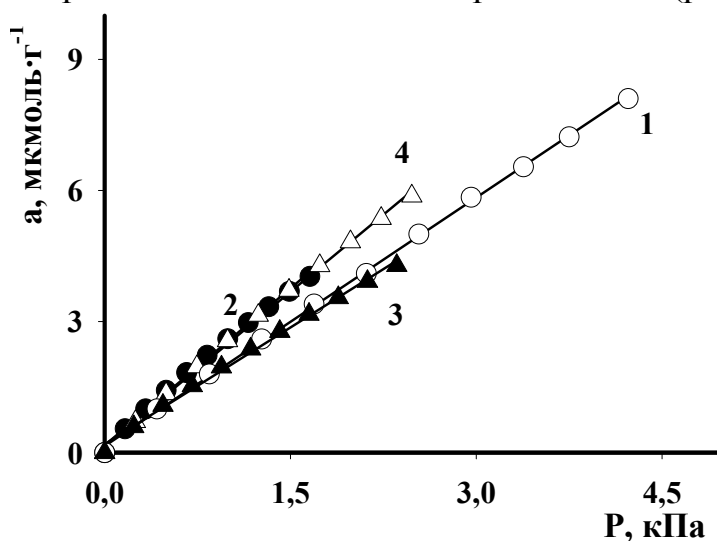


Рис.13. Изотермы адсорбции гептана, 41 °С: 1 (○) - X3; 2 (●) - CuSO₄·X3; 3 (▲) - CuCl₂·X3; 4 (Δ) - ZnCl₂·X3

Изотермы адсорбции линейны для *n*-алканов на всех адсорбентах, что указывает на независимость величины удерживания от объема вводимой пробы адсорбата, а константа равновесия представляет константу равновесия Генри адсорбат-адсорбент.

Для *n*-алканов суммарная энергия адсорбции представляет энергию дисперсионного взаимодействия (рис.14).

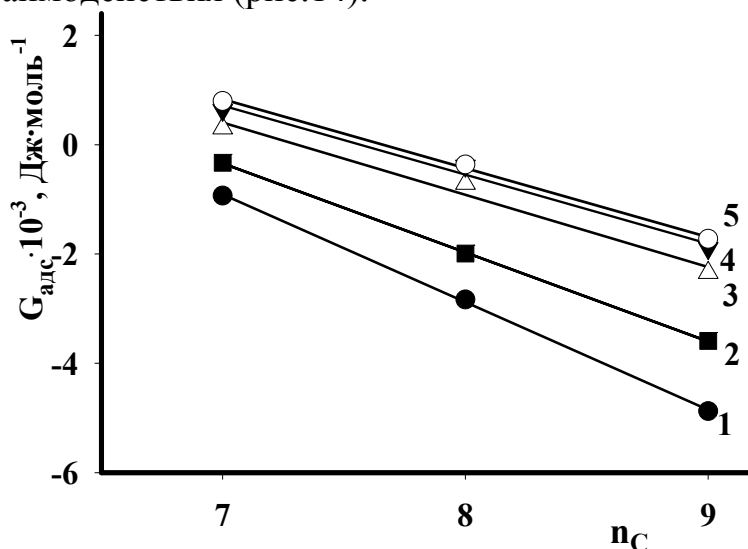


Рис.14. Зависимость свободной энергии адсорбции *n*-алканов от числа углеродных атомов (пример: адсорбция *n*-алканов на комплексе X3 с ZnCl₂: 1 (●) - 41 °С; 2 (■) - 58 °С; 3 (Δ) - 72 °С; 4 (▼) - 80 °С; 5 (○) - 87 °С

Способность комплексов хитозана к дисперсионному взаимодействию несколько меньше по сравнению с исходным XЗ, как следует из рассчитанных значений дисперсионной составляющей γ_s^D свободной энергии поверхности адсорбентов (рис.15). Определяющий вклад в дисперсионную составляющую вносит катион металла.

Линейность зависимости на рисунке 15 показывает, что в изученном температурном интервале структура поверхности всех комплексов хитозана не претерпевает изменений, а практически одинаковый угол наклона прямых указывает на аналогичный характер изменения дисперсионных свойств.

Параметр γ_s^D (рис.15) отражает различие в свойствах поверхности химически сходных полимеров, а также изменения, происходящие на таких поверхностях под влиянием комплексообразования с солями металлов.

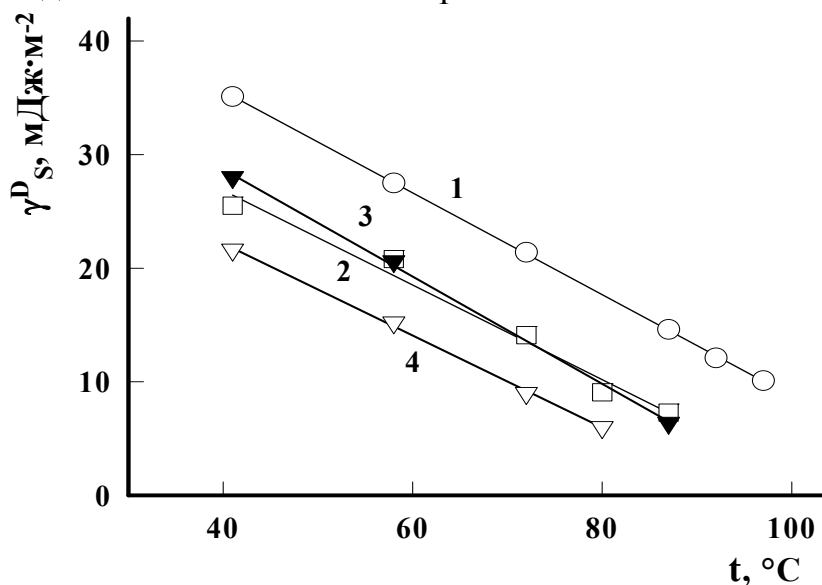


Рис.15. Температурное изменение дисперсионных свойств поверхности хитозана и его производных: 1 (○) – XЗ; 2 (□) – CuSO₄·XЗ; 3 (▼) – CuCl₂·XЗ; 4 (▽) – ZnCl₂·XЗ

На рисунке 16 приведены изменения энергии дисперсионного (рис.16а) и специфического (рис.16б) взаимодействий с ростом углеводородной части спирта. Как видно из рисунка, при постоянной температуре в ряду спиртов на всех образцах хитозана наблюдается рост дисперсионной составляющей свободной энергии адсорбции, как результат увеличения гидрофобного эффекта и уменьшения энергии водородной связи. При малой степени заполнения метанол удерживается сильнее этанола и пропанола на всех комплексах, вероятно, за счет того, что его молекулы, диффундируя в полости, благодаря небольшим размерам, могут сорбироваться на наиболее специфических центрах адсорбентов, недоступны остальным гомологам.

Для адсорбции н-пропанола на комплексе CuSO₄·XЗ аномальный рост специфического связывания, возможно, объясняется влиянием анизотропии ван-дер-Ваальсовых радиусов алкильного фрагмента (поперечного и продольного радиусов) вблизи ОН-группы на способность этих групп

вписываться в структуру комплекса. Подобная тенденция наблюдается и на комплексе хитозана с хлоридом цинка. Так как, несмотря на специфичность, величины удерживания невелики, то, возможно, взаимодействие осуществляется с участием слабоспецифичных ОН-групп углевода, группа NH_2 недоступна вследствие комплексообразования с катионами металлов.

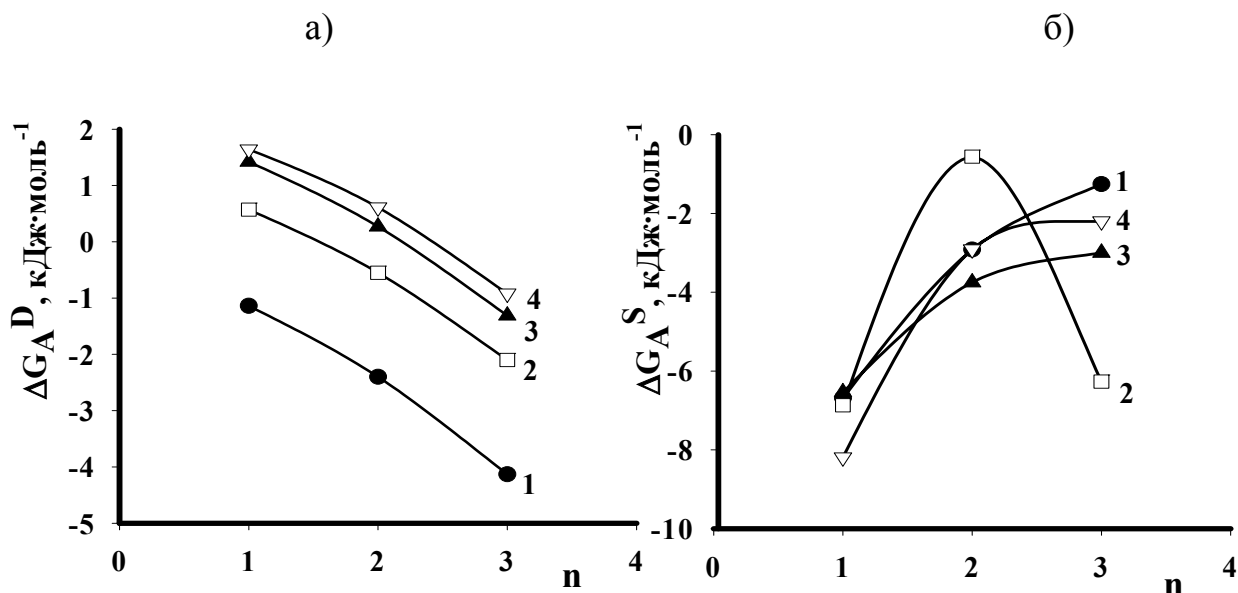


Рис.16. Зависимость энергии дисперсионного (а) и специфического (б) взаимодействия спиртов от числа атомов углерода, 41 °С: 1 – X3; 2 – $\text{CuSO}_4\cdot\text{X3}$; 3 – $\text{CuCl}_2\cdot\text{X3}$; 4 – $\text{ZnCl}_2\cdot\text{X3}$

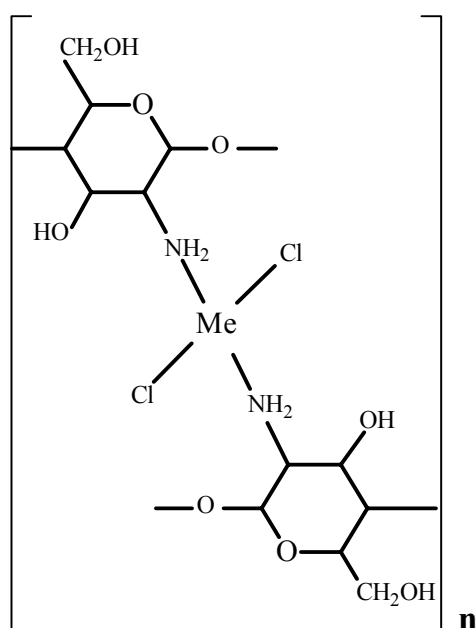
Как видно из данных таблицы 4, на всех образцах хитозана с увеличением количества CH_2 -групп в молекуле спирта энергия специфического взаимодействия уменьшается (экранирование ОН-группы), соответственно, дисперсионная составляющая увеличивается.

Таблица 4

Вклад группы CH_2 ($-\Delta G_{\text{CH}_2}$, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) в свободную энергию адсорбции n-алканов на изученных образцах хитозана

T, °C	41	58	72	80	87	92	97
Хитозан	-2.51	-2.15	-1.74		-1.37	-1.06	-0.88
$\text{X3}\cdot\text{CuSO}_4$	-2.14	-1.91	-1.55	-1.23	-1.10		
$\text{X3}\cdot\text{CuCl}_2$	-2.19	-1.89	-1.64	-1.73	-1.03		
$\text{X3}\cdot\text{ZnCl}_2$	-1.97	-1.63	-1.32	-1.26	-1.26		

Схематически структуру комплексов можно представить следующим образом:



где Me - Cu^{2+} или Zn^{2+}

Численные значения параметров специфической адсорбции ниже в случае исходного хитозана. Возможное объяснение заключается в том, что в результате комплексообразования образуются более упорядоченные надмолекулярные структуры, увеличивающие адсорбционную способность комплексов по отношению к *n*-спиртам (табл.5), а небольшие величины адсорбции объясняются взаимодействием *n*-спиртов со слабоспецифичными OH-группами, NH₂-группа - недоступна. Комплексообразование хитозана с солями металлов приводит к увеличению его гидрофильности.

Таблица 5

Параметры адсорбции *n*-спиртов, 41 °С

Параметры адсорбции, 41 °С	Адсорбент	Метанол	Этанол	Пропанол
ΔG_A , кДж·моль ⁻¹	Хитозан	-8.83	-5.32	-5.38
	X3·CuSO ₄	-6.30	-1.12	-8,37
	X3·CuCl ₂	-5.11	-3.48	-4.31
	X3·ZnCl ₂	-6.55	-2.30	-3.01
ΔG_A^D , кДж·моль ⁻¹	Хитозан	-1.14	-2.40	-4.13
	X3·CuSO ₄	0.57	-0,55	-2.10
	X3·CuCl ₂	1.42	027	-1.31
	X3·ZnCl ₂	1.64	0.61	-0.82
ΔG_A^S , кДж·моль ⁻¹	Хитозан	-6.69	-2.92	-1.26
	X3·CuSO ₄	-6.87	-0.56	-6.27
	X3·CuCl ₂	-6.54	-3.75	-3.01
	X3·ZnCl ₂	-8.19	-2.91	-2.20

Выводы

1. Изучены кинетические закономерности и продукты взаимодействия хитозана с диоксидом хлора. Найдено, что реакция протекает по уравнению первого порядка по каждому реагенту. Рассчитаны активационные параметры процесса: $\lg k_{\text{бим}} = (4.5 \pm 0.1) - (35.6 \pm 0.4)/\theta$, $\theta = 2.303RT$ кДж·моль⁻¹, $r = 0.99$. В результате взаимодействия хитозана с диоксидом хлора происходит окисление первичной спиртовой группы при С(6) атоме углерода и окислительная деструкция по 1,4- β -гликозидной связи.
2. Показано, что в присутствии солей металлов переменной валентности (VO^{2+} , Ce^{4+} , Fe^{2+} , Cu^{2+}) под действием пероксида водорода происходит разрыв 1,4- β -гликозидной связи. Эффективность окислительной деструкции хитозана зависит от способности системы генерировать гидроксильные радикалы.
3. Установлено, что при окислении хитозана кислородом воздуха в присутствии нитратов кобальта (II), марганца (II) и каталитических количеств 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида в ледяной уксусной кислоте протекает окислительная деструкция хитозана с выходом модифицированного образца 93%.
4. Показано, что олигомеры хитозана образуют комплексы с ацетилсалициловой кислотой, глицирризиновой кислотой, лаппаконитином, 5-гидрокси-6-метилурацилом.
5. Впервые методом обращенной газовой хроматографии в области Генри изучены адсорбционные свойства исходного хитозана, хитозана модифицированного окислением хлоритом натрия в присутствии каталитических добавок гипохлорита натрия и 2,2,5,5-тетраметил-4-фенил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксида, низкомолекулярных олигомеров хитозана растворимых в воде, комплексов хитозана с хлоридами меди и цинка, сульфатом меди на примере сорбции *n*-алканов (C₆-C₉) и *n*-спиртов (C₁-C₃). Показано, что способность адсорбентов к дисперсионным взаимодействиям выше на модифицированном хитозане и меньше на комплексах хитозана с солями меди и цинка. Значения параметров специфической адсорбции спиртов выше на комплексах хитозана с солями меди и цинка, т.е. комплексообразование приводит к увеличению гидрофильности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Муринов К.Ю., Курамшина А.Р., Хисамутдинов Р.А., Кабальнова Н.Н. Окисление хитозана хлоритом и гипохлоритом натрия // *Башк. хим. журн.* – 2003. – №1. – С. 44-46.
2. Муринов К.Ю., Курамшина А.Р., Андрияшина Н.М., Гарифуллина А.Р., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. Получение водорастворимых олигомеров хитозана и изучение их комплексообразующих свойств с некоторыми фармаконами // *Башк. хим. журн.* – 2006. – №1. – С. 52-54.
3. Колядина О.А., Муринов К.Ю., Курамшина А.Р., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. Адсорбционные свойства комплексов хитозана с хлоридами меди и цинка и сульфатом меди // *Журнал Физической химии* – 2006. – №12. – С.1 – 5.
4. Муринов К.Ю., Романко Т.В., Курамшина А.Р., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. Окислительная деструкция хитозана под действием перекиси водорода // *Журнал Прикладной химии* – 2007. – Т.80. – №1. – С. 159-161.
5. Murinov K.Yu., Kuramshina A.R., Kabal'nova N.N., Murinov Yu.I. Complexation of chitosan's oligomers with aspirin // *Abstracts of Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-10)*. – Kazan. – 2005. – P.63.
6. Муринов К.Ю., Курамшина А.Р., Хисамутдинов Р.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. Изучение окислительной деструкции хитозана методами ИК и ЯМР спектроскопии // *VII International Workshop on magnetic resonance (Spectroscopy, Tomography and Ecology)*, Book of Abstracts. – Rostov-on-Don. – 2006. – P.179.

Соискатель:

Курамшина А.Р.