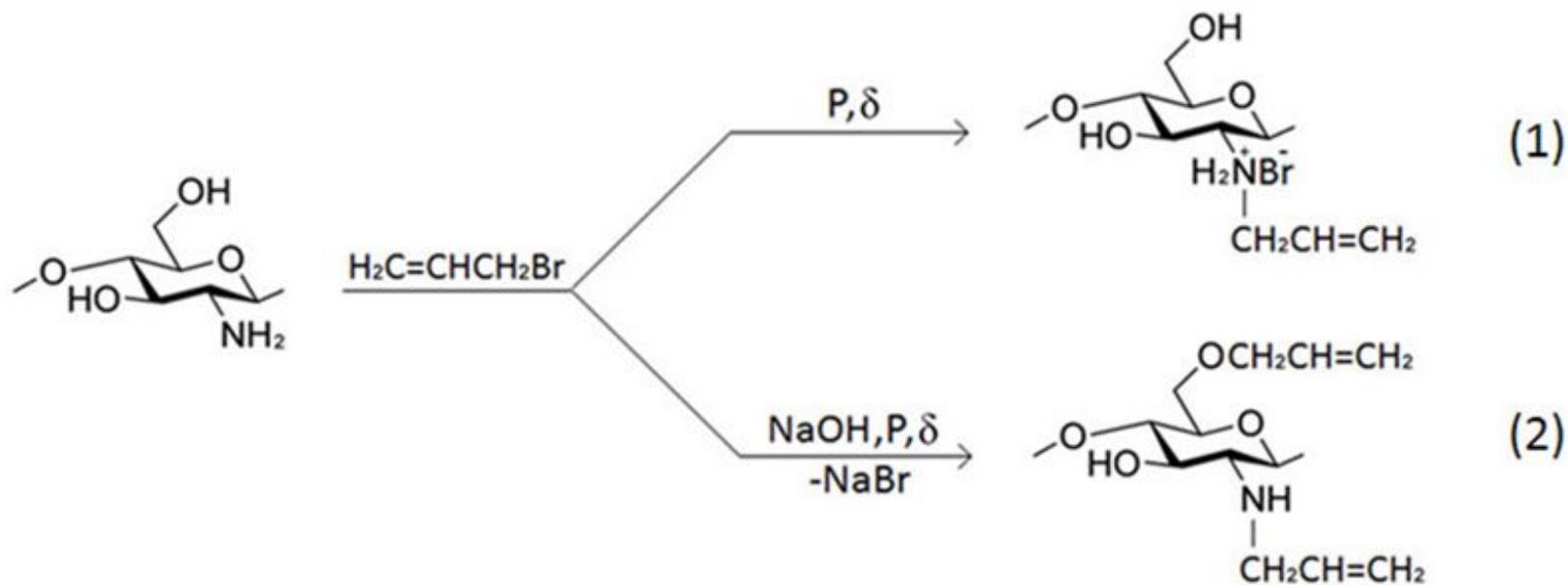


«Синтез непредельных производных и сополимеров хитозана для разработки фоточувствительных композиций на основе биополимеров»

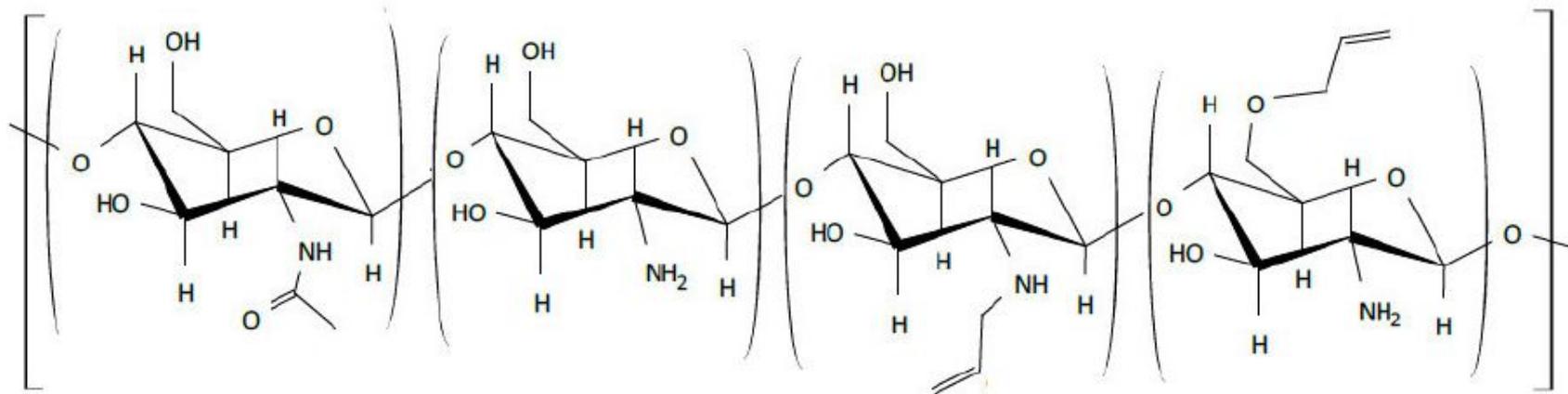
Хавпачев М. А.

Лаборатория твердофазных химических реакций
Институт синтетических полимерных материалов
им. Н.С. Ениколопова РАН





Температура обработки реакционных смесей в экструдере: -5°C

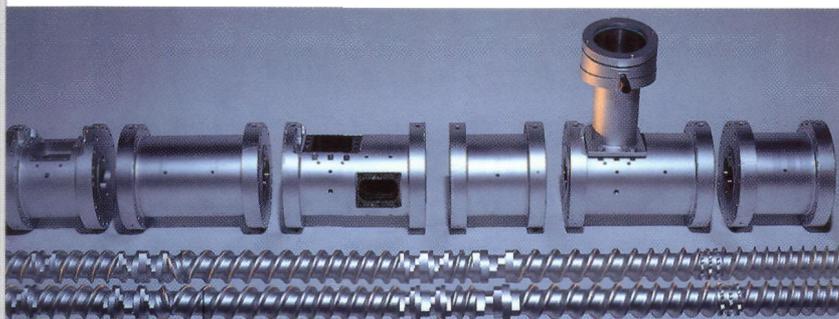


Berstorff ZE-40

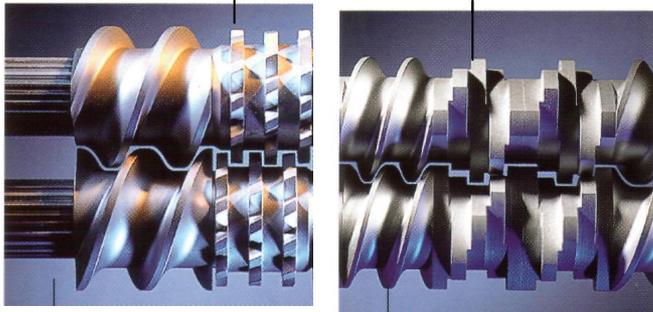
Двухшнековый экструдер с варьируемым набором рабочих элементов шнеков:

- ❖ высокий крутящий момент;
- ❖ высокие сдвиговые напряжения;
- ❖ высокая диспергирующая способность.

$$L/D = 21$$

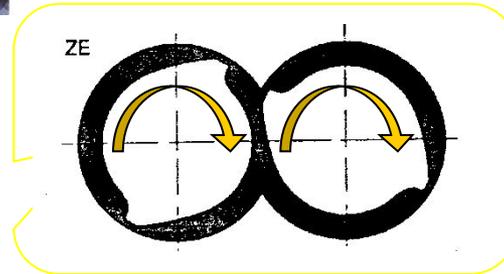


Смешивающие Силовые элементы
элементы

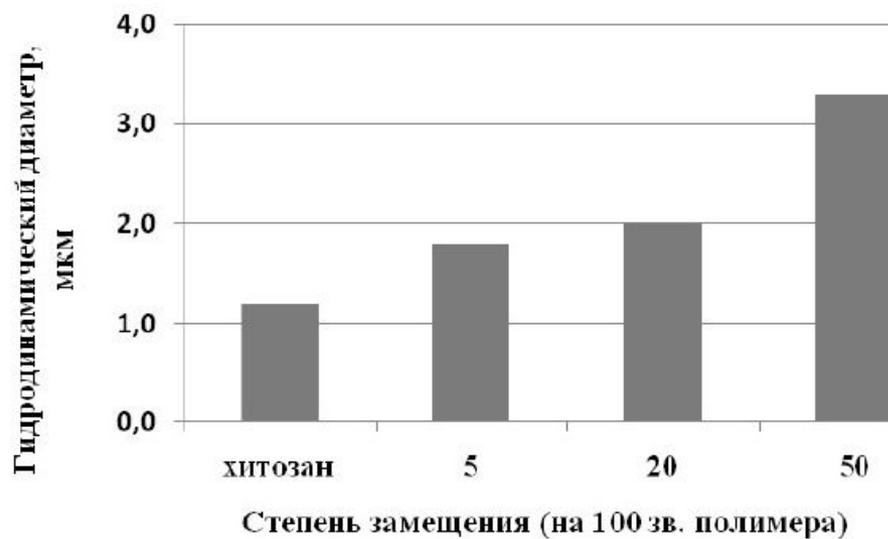


Цилиндр экструдера

$$D/d = 1,24$$

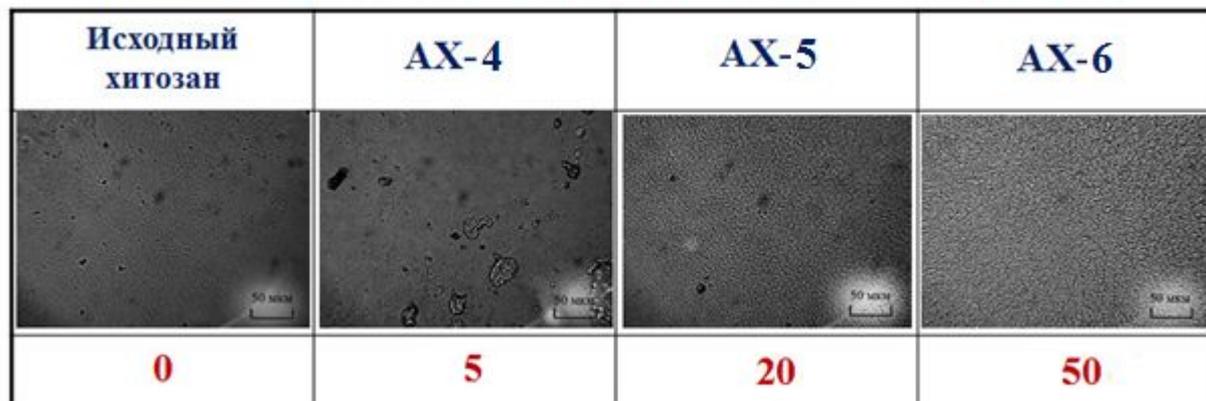


Эффективность деформирования определяется расположением рабочих элементов шнеков, их числом и температурой в различных зонах.



Зависимость гидродинамического диаметра от степени замещения функциональных групп хитозана (ММ = 80 000) аллильными фрагментами.
Концентрация растворов 0,02 г/дм³.

Фотографии пленок из хитозана и аллилхитозана



Степень замещения

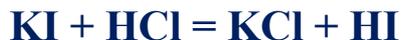


Определение степени замещения функциональных групп хитозана непредельными фрагментами методом обратного бромометрического титрования

Сущность метода

Бромное число – это масса брома (в г), присоединяющегося к 100 г органического вещества. Характеризует степень ненасыщенности органических соединений.

Для определения многих органических соединений (фенола, анилина, окси- и аминопроизводных бензола) пользуются смесью бромата с бромидом, которые в кислой среде выделяют свободный бром.



Йод, выделившийся в количестве, эквивалентном избытку брома, титруют раствором тиосульфата натрия, добавляя вблизи конечной точки титрования раствор крахмала.

Бромное число (Б.Ч.) вычисляют по формуле:

$$\text{Б. Ч.} = \frac{(a-b) 0,008 \cdot 100}{g}$$

где a – количество раствора тиосульфата, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

b – количество раствора тиосульфата, израсходованного на титрование испытуемого раствора, мл;

0.008 – количество брома, соответствующее 1 мл 0.1 н. раствора тиосульфата, г;

g – навеска полимера, г [Лосев И. П., Федотова О. Я., Практикум по химии высокополимерных соединений, М., Госхимиздат, 1962. 84 с.].

Степень замещения рассчитывали по уравнению:

$$\text{Br-число (\%)} = 15984 x / (166,2 + 41x),$$

где **15984** – молекулярная масса молекулы Br₂, умноженная на 100;

167 – молекулярная масса мономерного звена аллилхитозана со SA = 0.15;

41 – молекулярная масса аллильной группы;

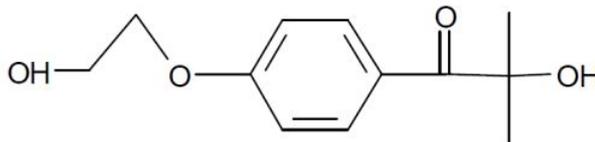
x – степень замещения (в долях единицы). При умножении на 100 получают степень замещения на 100 глюкозаминных звеньев.

Результаты определения степени замещения функциональных групп хитозана аллильными фрагментами методом обратного бромометрического титрования

№/код образца	Бромное число, %	Суммарная степень замещения на 100 звеньев полимера	Содержание аллильных заместителей по данным ЯМР анализа (мол. %)
AX-4	3.3	6	5
AX-5	12.7	23	20
AX-6	26	47	50

Состав фоточувствительных композиций для формирования трехмерных структур методом лазерной микростереолитографии

- Аллилхитозан (степень замещения 5 – 50)
- Диакрилат олигоэтиленоксида (Sigma-Aldrich), 20 мас.%
- Фотоинициатор (0.8 мас.%) Irgacure 2959 (BASF Kaisten AG), 1%-ный водный р-р



- Готовили высоковязкие растворы полимера (около 20 мас.%) в 4%-ной уксусной кислоте.

Структуры, полученные на установке лазерной микростереолитографии (ИПЛИТ РАН)

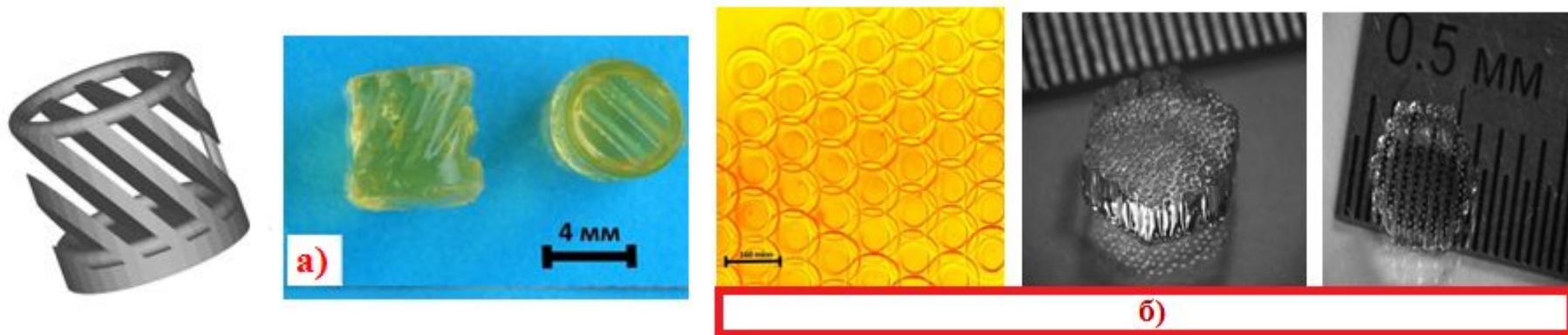
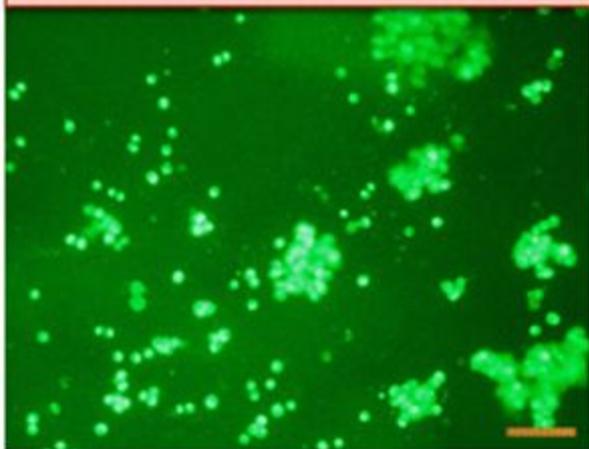


Рисунок – Микрофотографии структур и массивов, полученных при одно- (а) двухфотонной (б) полимеризации аллилхитозана. Формировали полые цилиндры с внешним диаметром 160 мкм, внутренним диаметром 80 мкм и высотой 80 мкм

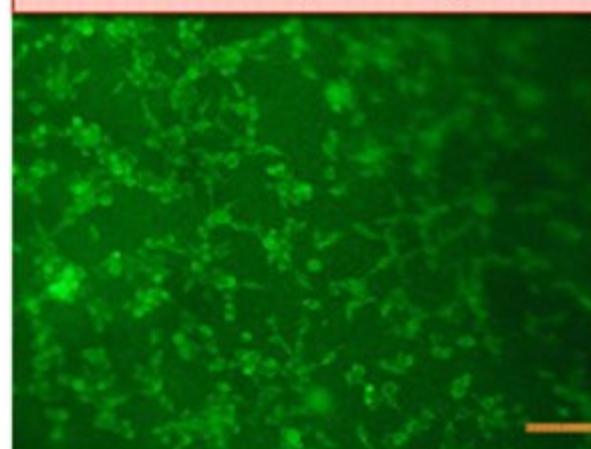
- Структурирование проводили при воздействии лазерного источника ТЕМА-1053/100 (Авеста-Проект, Россия) с использованием второй гармоники фемтосекундного лазера (80 фс, 69.7 МГц, 1050 нм) и объектива микроскопа Epiplan 20× (Zeiss, Oberkochen, Germany).
- Полученные структуры отмывали от остатков несшитого материала последовательной циклической обработкой дистиллированной водой, 2%-ной уксусной кислотой и водным аммиаком.

**Внешний вид фибробластов NCTC L929 на поверхности пленок
AX, Окраска SYTO 9, линейка 100 мкм**

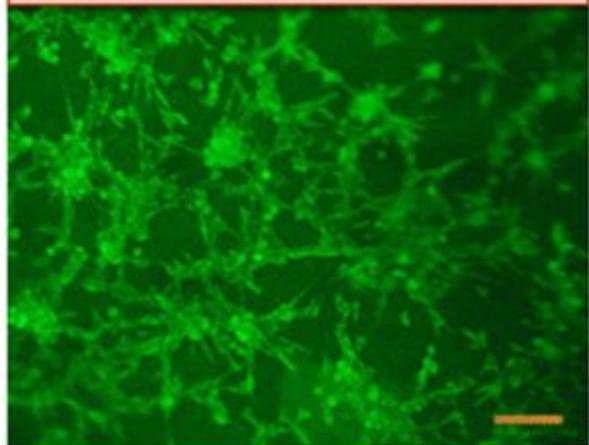
Исходный хитозан



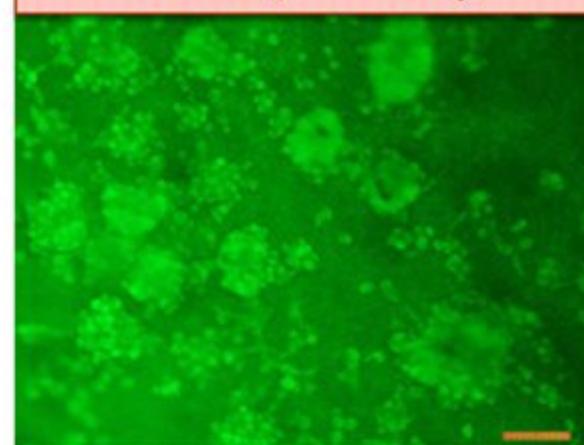
AX-4 (C3=5)



AX-5 (C3=20)



AX-6 (C3=50)



Твердофазный синтез аллилзамещенного сополимера хитозана и ПЭГ

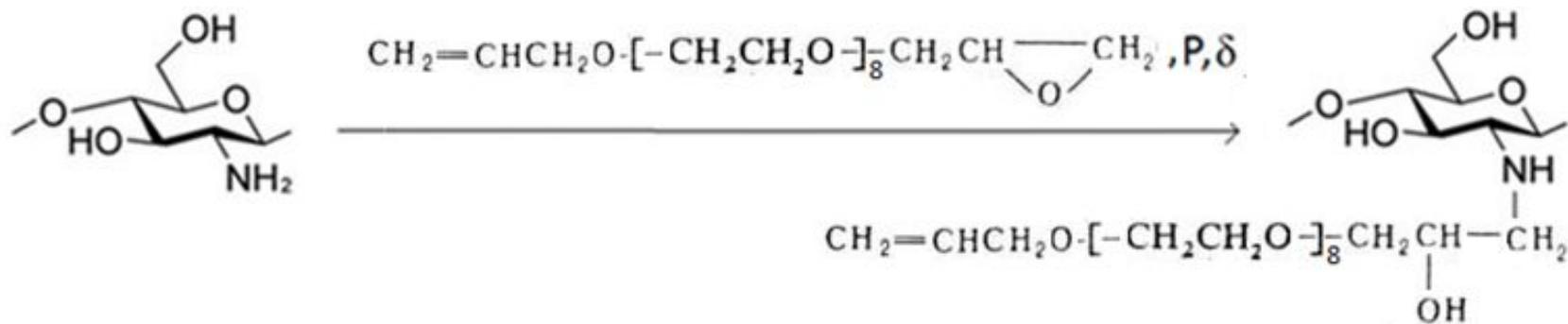
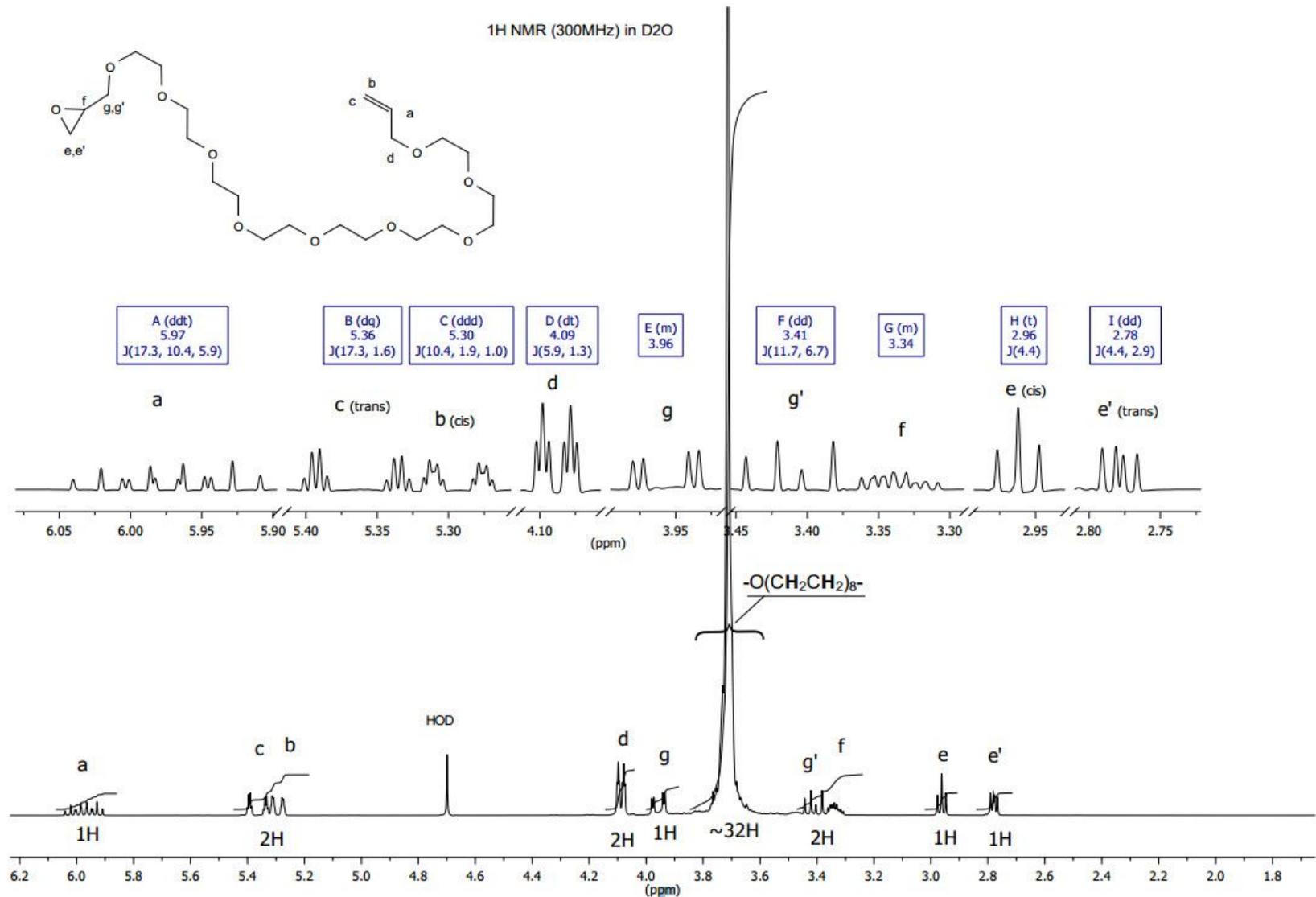


Таблица – Результаты определения степени замещения функциональных групп хитозана фрагментами ПЭГ-А методом обратного бромометрического титрования

№/код образца	Бромное число, %	Суммарная степень замещения на 100 звеньев полимера	Растворимость, %
Х-ПЭГ-А-1 (0,1)	3.2	10	42%
Х-ПЭГ-А-2 (0,2)	6.7	16	28,5%
Х-ПЭГ-А-3 (0,3)	15	24	20%

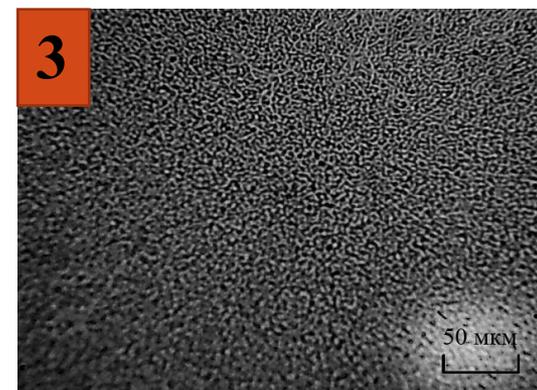
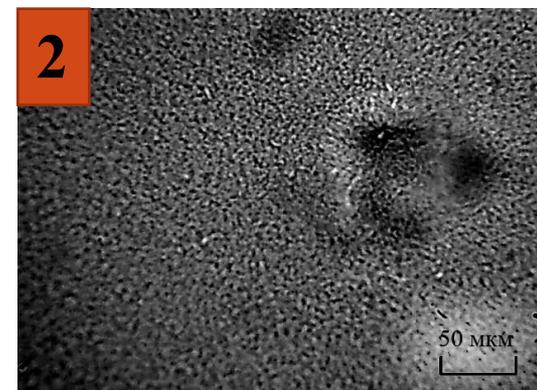
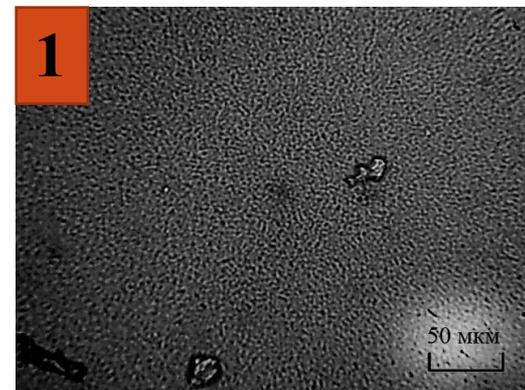
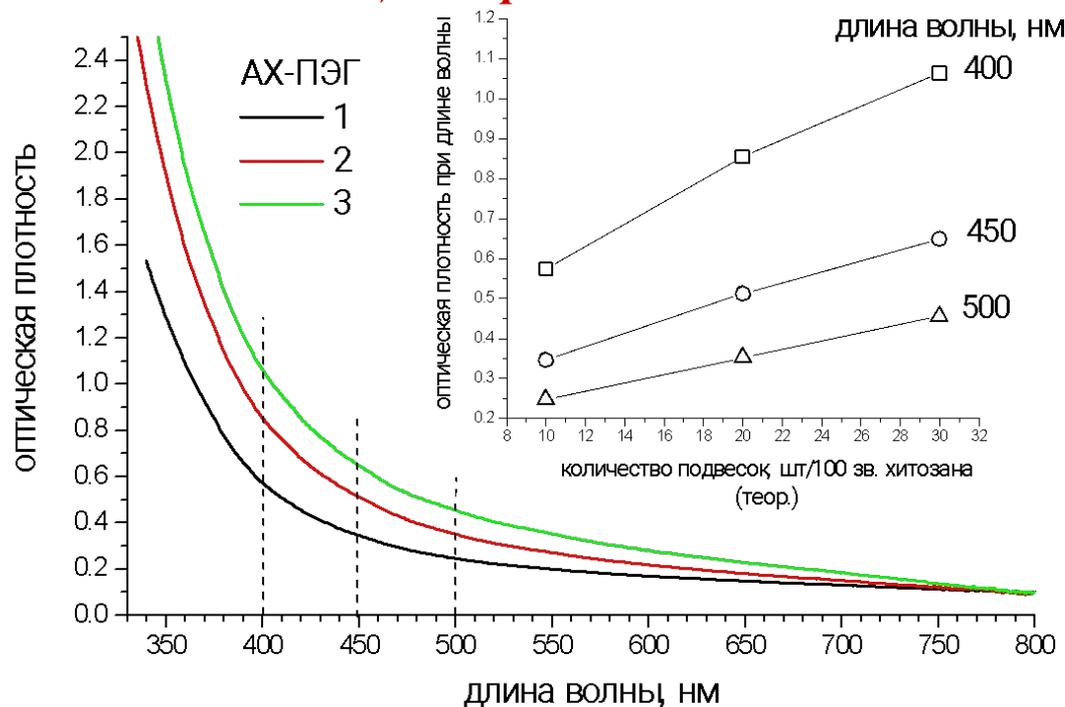
Спектр ПМР (^1H) исходного мономера – аллилглицидилового эфира октаэтиленгликоля



Спектр ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 300 с рабочей частотой ^1H 300 МГц в растворе D_2O

Пленки из полученных образцов сополимера Х-ПЭГ-А

**толщина приведена к 100 мкм*



№/код образца	Суммарная степень замещения на 100 звеньев полимера
Х-ПЭГ-А-1 (0,1)	10
Х-ПЭГ-А-2 (0,2)	16
Х-ПЭГ-А-3 (0,3)	24

Результаты исследования деформационно-прочностных свойств пленок полученных образцов АХ и Х-ПЭГ-А

Таблица – Физико-механические характеристики пленок АХ и Х-ПЭГ-А

№/код образца	Содержание аллильных заместителей (мол.%)	До УФ облучения			После УФ облучения		
		σ /МПа	E/МПа	ε (%)	σ /МПа	E/МПа	ε (%)
1 (исходный хитозан)	0	37±2	1800±200	18±3	39±3	1900±200	18±3
АХ-3	5	37±2	1800±200	26±3	41±3	1900±100	21±3
АХ-5	20	38±2	2100±200	25±3	38±2	1800±200	19±3
АХ-6	50	33±2	1900±200	23±3	33±2	1400±200	17±3
5 Х-ПЭГ-А-1	10	37±2	1900±200	34±5	30±2	1400±200	11±1
6 Х-ПЭГ-А-2	20	45±2	1900±200	39±3	36±2	1700±200	15±1
7 Х-ПЭГ-А-3	30	50±2	1900±200	47±5	28±2 в шейке 35(max)	2000±200	10±1

* содержание влаги 81% в пленках 1–4, 66% в пленках 5–7.

Выводы

- В ходе выполнения работы получен ряд гидрофобно–модифицированных образцов хитозана, содержащих от 5 до 50% аллилзамещенных звеньев, изучена взаимосвязь условий проведения синтеза и структуры и свойств синтезированных образцов;
- Установлено, что механическая активация твердых реакционных смесей при твердофазном синтезе позволяет существенно снизить расход реагентов, продолжительность и температуру процесса при существенно большем выходе продуктов реакции по сравнению с аналогичным процессом в среде органического растворителя;
- Реакция аллилирования хитозана в условиях твердофазного синтеза протекает в соответствии с механизмом SN2 нуклеофильного замещения, согласуясь с различием в нуклеофильности функциональных групп полимера в условиях каталитической и некаталитической реакции; зависит от соотношения реагентов и не зависит от температуры проведения процесса;
- Оценка количества вошедших в структуру хитозана аллильных заместителей показала хорошую сходимость данных, полученных спектральными и химическим методами анализа;
- Методом динамического светорассеяния обнаружено, что в разбавленных растворах образцов аллилхитозана возникают новые взаимодействия липофильного характера, преимущественно межмолекулярные, а не внутримолекулярные, о чем свидетельствует существенное увеличение гидродинамического диаметра агрегатов по сравнению с исходным хитозаном, когда СЗ достигает значительных величин.

ВЫВОДЫ

- Оценка деформационно-прочностных характеристик пленок полученных образцов показала, что все исследованные пленки обладают хорошей механической прочностью. Наличие аллильных фрагментов в структуре хитозана приводит к росту относительного удлинения. Дополнительные липофильные взаимодействия в образцах АХ не вносят весомого вклада в разрывную прочность.
- Синтезированные непердельные производные хитозана перспективны для формирования трехмерных структур при фотоиницировании процесса пространственной сшивки в качестве материалов для регенеративной медицины и переданы для структурирования методами лазерной стереолитографии и для проведения биологических испытаний.

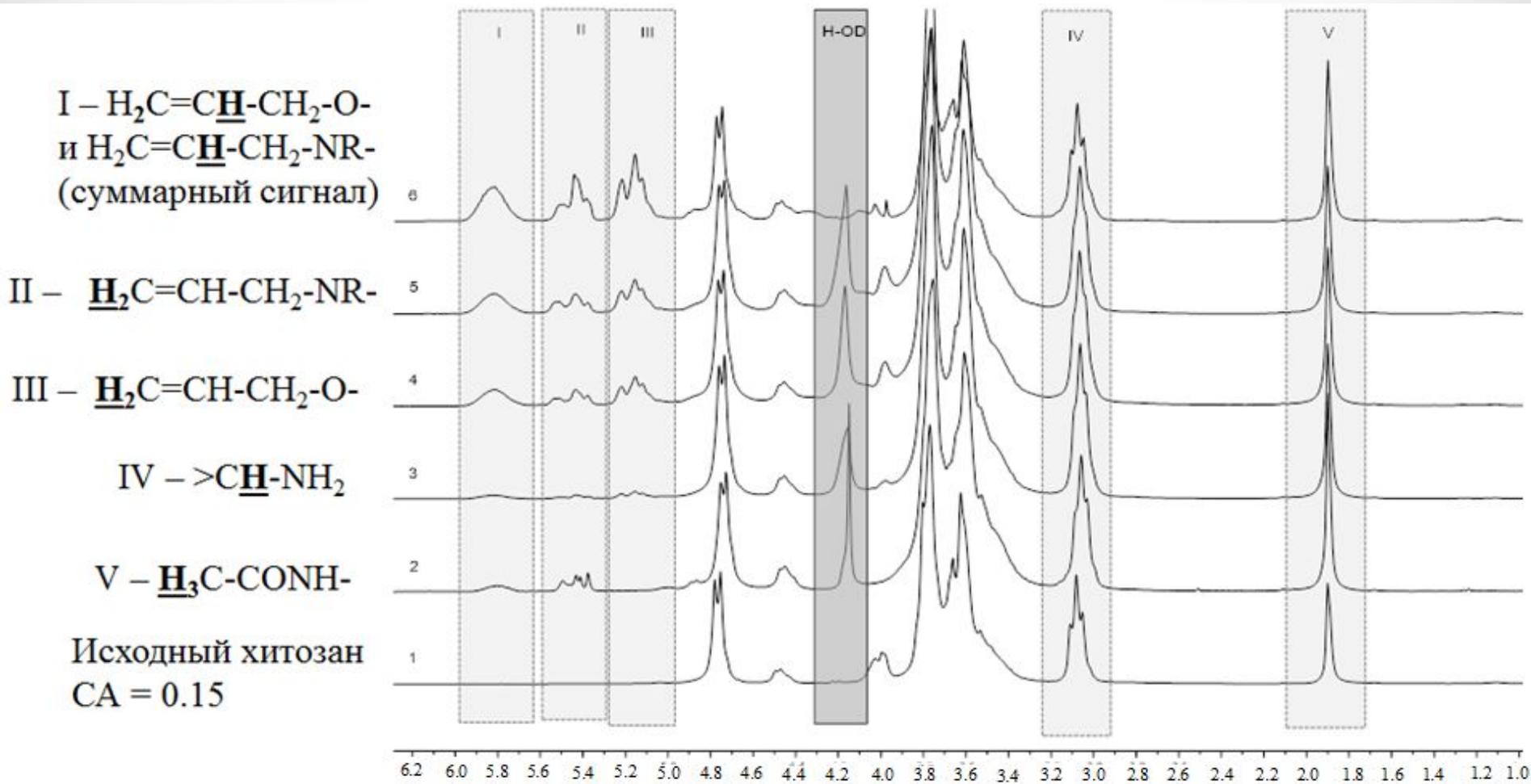


**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**

СОСТАВ РЕАКЦИОННЫХ СМЕСЕЙ И СТЕПЕНЬ ЗАМЕЩЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ХИТОЗАНА

Образец, №	Мольное соотношение Хитозан : АБ : NaOH	Суммарная СЗ на 100 звеньев полимера	Соотношение N- и O-замещенных групп
1	1 : 0.5 : 0	10	-
2	1 : 0.5 : 2	5	1 : 2
3	1 : 1 : 2	17	1 : 1.8
4	1 : 1.5 : 2	21	1 : 1.7
5	1 : 2 : 2	50	1 : 1.5

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ АРТ регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 300 с рабочей частотой для ^1H 300 МГц в растворах D_2O с добавлением HCl при температуре 90°C .



СИНТЕЗ АЛЛИЛХИТОЗАНА В СРЕДЕ ИПС (70 °С) (ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ)

Мольное соотношение Хитозан : АБ : NaOH	Суммарная СЗ на 100 звеньев полимера (ИПС/твердофазный синтез)	Относительное кол-во прореагировавшего АБ (ИПС/твердофазный синтез), %
1 : 0.5 : 0.75	7 ⁻	15
1 : 2 : 3	22 / 50	11 / 25
1 : 5 : 5.5	84	17