

НОВІ ПОЛІУРЕТАНИ З ФРАГМЕНТАМИ ДИСАХАРИДУ ЛАКТОЗИ, МОДИФІКОВАНОЇ ВІДОМИМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМ ПРЕПАРАТОМ

Синтезовано нові сегментовані поліуретани, які містять в основному ланцюзі лактозу, модифіковану гідразидом ізонікотинової кислоти, і поліспирт *D*-манніт у різних мольних співвідношеннях. Вивчено умови синтезу та їхні фізико-хімічні й фізико-механічні властивості. Визначено склад отриманих полімерів і рівень їх гідрофільності.

Вступ

Незважаючи на численні дослідження, пов'язані з подоланням захворювання на туберкульоз [1–3], дотепер у літературі відсутні відомості про полімерні матеріали, які б мали функцію носіїв протитуберкульозних лікарських речовин, здатних виконувати пролонговану лікарську дію в місці використання як імплантатів.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження є створення біологічно активної полімерної лікарської форми на основі здатного до біодеструкції поліуретану, у складі макромолекули якого містяться фрагменти *D*-лактози, модифікованої відомим протитуберкульозним препаратом гідразидом ізонікотинової кислоти.

Синтез і хімічні властивості ізонікотинілгідразону *D*-лактози наведеної нижче формули (рис. 1) описані в роботі [4].

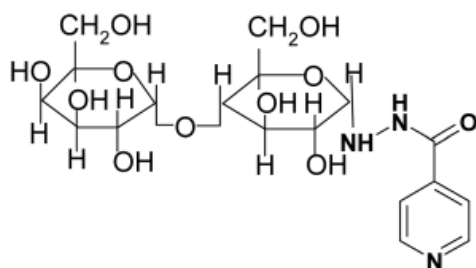


Рис. 1. Ізонікотинілгідразон *D*-лактози

Експериментальна частина

Синтезований гідразон *D*-лактози було введено до складу поліуретанового еластомеру низькотемпературною поліконденсацією 2,4-толуїлендіізоціанату з поліоксипропіленгліколем-1000 у співвідношенні 2:1 з подальшим додаванням до отриманого макродізоціанату *D*-маніту і гідразону *D*-лактози у різних співвідношеннях у середовищі диметилформаміду. *D*-маніт застосовували з метою підвищення гідрофільності

поліуретанів. Реакцію проводили протягом 8 год при безперервному перемішуванні за температури 90°C.

По закінченні реакції розчин полімеру виливали у воду, промивали дистильованою водою, сушили в сушильній шафі за температури 100°C. Після чого готували плівки із 20 %-вого диметилформамідного розчину поліуретану. Плівку сушили за температури 100°C до сталої ваги.

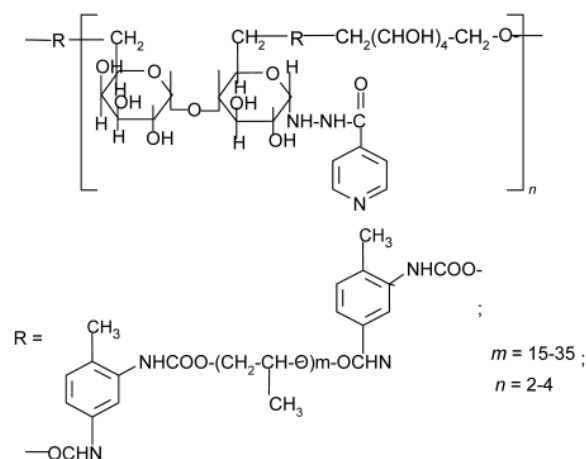


Рис. 2. Структурна формула поліуретану з фрагментом ізонікотинілгідразон *D*-лактози

Було синтезовано низку сегментованих поліуретанів (рис. 2) при різному варіюванні мольних співвідношень *D*-маніту і гідразону *D*-лактози та досліджено їх фізико-хімічні та фізико-механічні властивості.

Фізико-механічні властивості визначали за допомогою розривної машини 2166 Р-5 при швидкості 50 мм/хв.

Рівень водопоглинання зразків протягом 24 год, оцінювали згідно з ДСТУ 4650.

Структуру одержаних поліуретанів вивчали за допомогою методу протонного магнітного резонансу, використовуючи спектрометр VXR-300 «VARIAN». Зразки готували у розчині дейтеро-

ваного диметилсульфоксиду (ДМСО-Д). Хімічні зсуви визначали відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

ІЧ-спектри отриманих поліуретанів знімали на спектрометрі TENSOR 37 фірми Bruker. Зразки у вигляді плівок готували поливом розчину полімерів у диметилформаміді на кристали NaCl.

Результати та їх обговорення

Характеристика отриманих поліуретанів наведена в таблиці.

Як видно з таблиці, вихід готового продукту коливається в межах 45,0–68,8 %. Найвищу реакційну здатність в умовах синтезу мають первинні гідроксильні групи моносахариду *D*-маніт (полімер 1). Низький вихід полімеру 2 можна пояснити значними стеричними перешкодами модифікованого препарату. Вихід полімерів 2–5 зменшується при збільшенні вмісту громіздкої лактозної складової.

Найвищу міцність при розриві має полімер, в якому мольне співвідношення *D*-маніт:модифікований препарат становить 1:5. Подальше збільшення кількості модифікованого препарату призводить до зниження механічних властивостей. Найвищого значення набуває відносно подовження отриманих поліуретанів при еквімолярному співвідношенні *D*-маніту і ізонікотинілгидразону *D*-лактози (полімер 3).

Дослідження гідрофільності показали, що водопоглинення полімерів із фрагментами моносахариду дещо вище, ніж з фрагментами модифікованого дисахариду. Підвищення водопоглинання полімерів 3–5 пояснюється збільшенням сумарної кількості в макромолекулі вільних гідроксильних груп. Але у зразка 6 спостерігається зниження гідрофільності, що можна пояснити тим, що в складі макромолекули починає переважати вміст модифікованого дисахаридного фрагмента, гідрофільність якого нижча.

На рис. 3 і 4 наведено ПМР-спектри поліуретанів з фрагментами дисахариду гідразону *D*-лактози (рис. 3) і моносахариду *D*-маніту (рис. 4). На рис. 5 зображений ЯМР-спектр поліуретану, в макроланцюзі якого *D*-маніт і модифікований протитуберкульозний препарат гідразон *D*-лактози взято в еквімолярному співвідношенні.

Як видно з рисунків, у всіх трьох полімерів інтенсивний вузький сигнал в ділянці 1,043 м.ч. відповідає протонам аліфатичної CH_3 -групи поліоксипропіленгліколю-1000. Крім того, загальним для трьох спектрів є присутність смуги 9,487 м.ч. протонів уретанової групи. Сигнали в ділянці 6,466–7,944 м.ч. віднесені до резонансу ароматичних протонів. Це свідчить про те, що реакція поліконденсації відбулась з утворенням поліуретанів.

Інтенсивна широка група сигналів в ділянці 3,2–3,7 м.ч. належить протонам $-\text{CH}_2-$ груп.

Таблиця. Характеристика поліуретанів на основі макродізоціанату, *D*-маніту та ізонікотинілгидразон-*D*-лактози

Номер полімеру	Співвідношення <i>D</i> -маніту і ізонікотиніл- <i>D</i> -лактози	Вихід готового полімеру, %	Питома в'язкість, м ³ /кг	Міцність при розриві, σ, МПа	Відносне подовження, ε, %	Водопоглинання за 24 год за Т 20°C, %
1	1:0	68,8	0,152	0,127	149,0	7,10
2	0:1	45,0	0,120	2,505	85,7	6,46
3	1:1	62,3	0,180	3,970	225,0	8,20
4	1:3	60,8	0,132	2,568	155,0	8,50
5	1:5	48,3	0,144	4,771	204,0	9,20
6	1:7	49,4	0,154	4,208	138,0	8,50

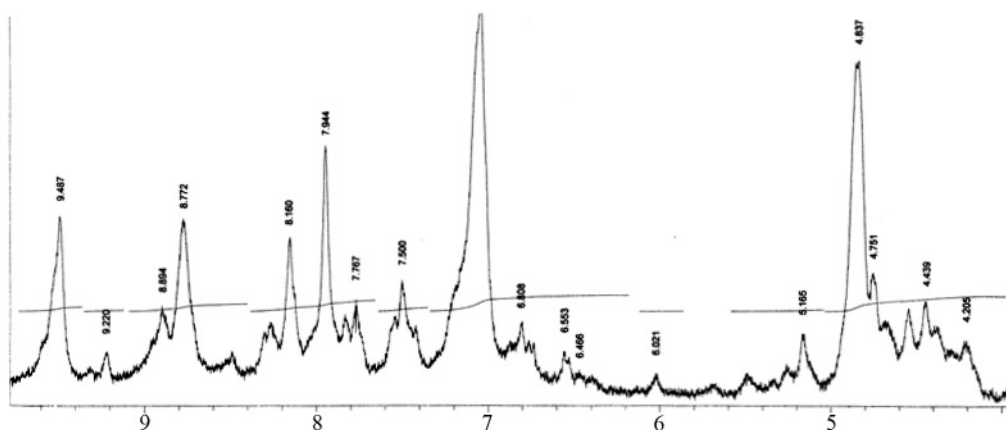
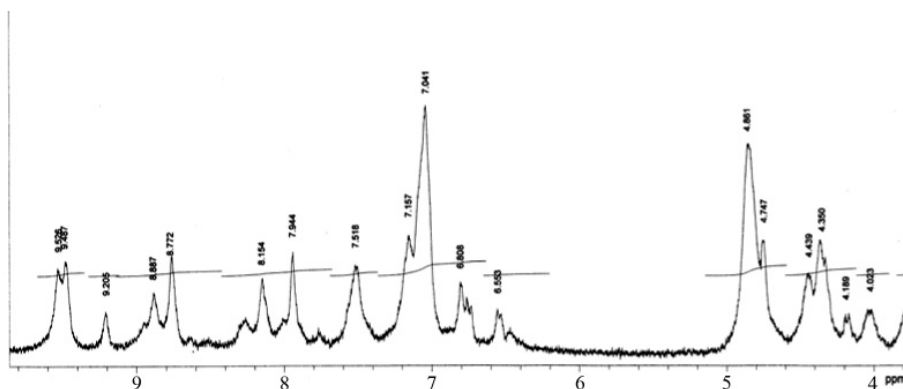
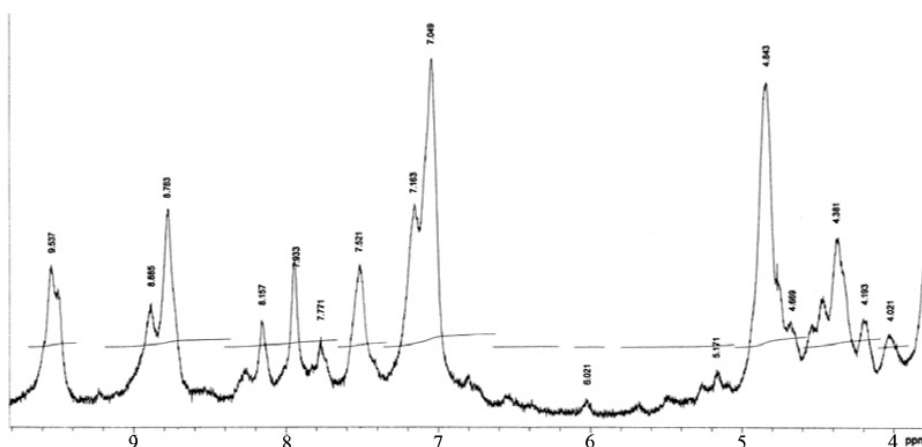
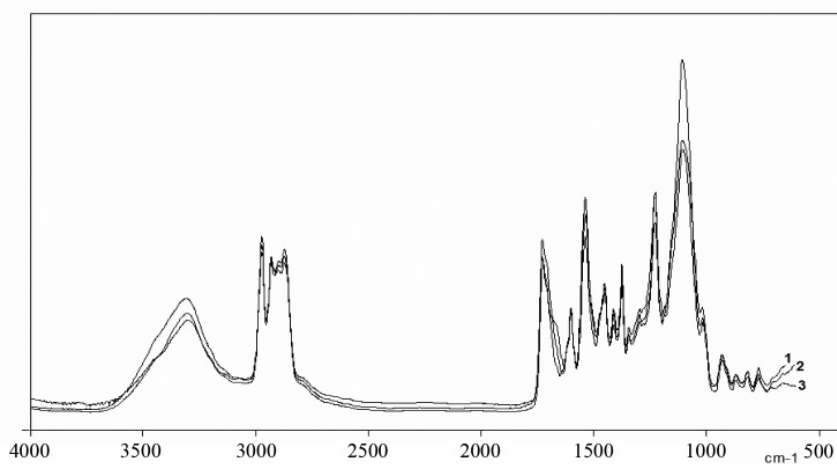


Рис. 3. ПМР-спектр поліуретану з фрагментом ізонікотинілгидразон *D*-лактози

Рис. 4. ПМР-спектр поліуретану з фрагментом *D*-маннітуРис. 5. ПМР-спектр поліуретану з фрагментами ізонікотинілгідрозон *D*-лактози і *D*-манніту у співвідношенні 1:1Рис. 6. ІЧ-спектри поліуретанів: 1 – з фрагментом ізонікотинілгідрозон *D*-лактози; 2 – з фрагментами ізонікотинілгідрозон *D*-лактози і *D*-манніту в співвідношенні 1:1; 3 – з фрагментом *D*-манніту

Кожна група ліній, що належать до цієї широкої групи сигналів, мають близькі значення хімічних зсувів і не піддаються аналізу.

Користуючись закономірностями при розшифруванні ПМР-спектрів сахарів [5, 6], можна припустити, що сигнали в ділянці 4,00–5,20 м.ч. належать протонам –СН-груп. Група сигналів в ділянці 5,00–6,30 м.ч. наявні лише в спектрах поліуретанів, до складу яких входить

гідрозон *D*-лактози (полімери 2 і 3) (рис. 3 і 5). На рис. 4 ці смуги, зрозуміло, відсутні. Відсутня на цьому ж спектрі і смуга 9,35 м.ч., що відповідає протонам при атомах азоту гідразонової групи.

На рис. 6 наведені ІЧ-спектри поліуретанів з фрагментами *D*-манніту (зразок М-Л 1:0), фрагментами ізонікотинілгідрозону *D*-лактози (зразок М-Л 0:1) і фрагментами *D*-манніту та ізоніко-

тонілідразону *D*-лактози, у еквімолярному співвідношенні (зразок М-Л 1:1).

Смуги поглинання 1660, 1720 cm^{-1} відповідають за коливання карбонільної групи, 1550 cm^{-1} – коливання NH-груп, 1610 cm^{-1} – коливання бензольного кільця, наявні в трьох спектрах і характеризують уретанову групу.

Полімери М-Л 0:1(1) і М-Л 1:1(3) характеризуються смугами деформаційних коливань (δ) NH (гідразонової групи) в ділянці 1668 cm^{-1} . В зразку М-Л 1:0(2) ця група відсутня. Зрозуміло, відсутня і смуга поглинання в цій ділянці. У зразку М-Л 0:1(1) гідразонова група дуже слабка і проявляється на гребені інтенсивної групи коливань ν_{CO} уретанової групи 1728 cm^{-1} . У зразку М-Л 1:1(3) ця група ще менш інтенсивна і проявляється не окремою смугою, а загальним розши-

ренням смуги COO 1728 cm^{-1} у бік смуги 1668 cm^{-1} . Широка смуга в ділянці 3200-3600 cm^{-1} з максимумом 3380 cm^{-1} зумовлена коливаннями вторинних гідроксильних груп, зв'язаних водневими зв'язками.

Висновки

Таким чином, у результаті дослідження показана можливість синтезу поліуретанів, що містять у макромолекулі фрагмент модифікованого препарату протитуберкульозної дії.

Хімічну структуру отриманих поліуретанів доведено методами ПМР та ІЧ-спектроскопії. Специфічна активність цих полімерних матеріалів вивчатиметься медико-біологічними методами.

1. Шукина М. Н., Сазонова Е. Д. Журн. общей химии. – 1953. – 30, № 5. – С. 981–984.
2. Fox H., Jubas T. J. Org. Chem. – 1953. – Vol. 18, № 8. – P. 983–987.
3. Берим М. Г., Гозман Э. А., Калугина Н. М. Проблемы туберкулеза. – 1978. – № 11. – С. 79–82.
4. Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. И., Гладир І. І. Доп. НАН України. – 2008. – Т. 4. – С. 184–186.

5. Ионин Б. И., Ершов Б. А. ЯМР-спектроскопия в органической химии / Б. И. Ионин, Б. А. Ершов. – М. : Химия, 1967. – 257 с.
6. Кочетов Н. К. Химия углеводов / Н. К. Кочетов, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев, А. И. Усов, Р. С. Чижов, Н. Шибав. – М. : Химия. – 1967. – 712 с.

N. A. Galatenko, R. A. Rozhnov., L. I. Zamulina, I. I. Gladyr

THE NEW POLYURETHANES WITH DISUGAR LACTOSE FRAGMENTS MODIFIED BY REPUTED ANTITUBERCULOUS PREPARATION

The new segmented polyurethanes that contain in base macro chain the isonicotinic acid hydrazide modified by lactose and polyglycol D-mannitol in different mole rations were synthesized. The synthesis conditions, physical-chemical, physical-mechanical properties were studied. The composition of obtained polymers and level its hydrophylicity were determinated.