

# Синтез і дослідження сегментованих поліуретанів із фрагментами модифікованого протитуберкульозного препарату

Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Л.І. Замуліна, І.І. Гладир

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України  
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

*Синтезовані нові сегментовані поліуретани, які містять в основному ланцюзі модифікований лактозою гідрозид ізонікотинової кислоти і поліспирт D-манніт за різних мольних співвідношень. Вивчені умови синтезу та їхні фізико-хімічні, фізико-механічні властивості. Визначено склад отриманих полімерів і рівень їх гідрофільності.*

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

У зв'язку з цим метою роботи є створення біологічно активної полімерної лікарської форми на основі здатного до біодеструкції поліуретану, у складі макромолекули якого містяться фрагменти протитуберкульозного препарату, модифікованого D-лактозою.

Синтез і хімічні властивості ізонікотинілгідрозону D-лактози (рис. 1) описані в роботі [4].

Синтезований гідрозон D-лактози був введений до

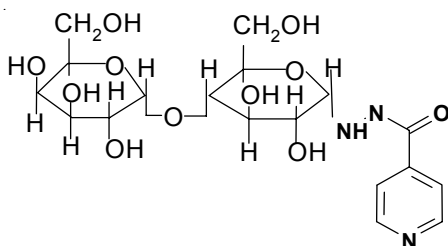


Рис. 1. Ізонікотинілгідрозон D-лактози

складу поліуретанового еластомеру низькотемпературною поліконденсацією 2,4-толуїлендіізоціанату з поліоксипропіленгліколем 1000 у співвідношенні 2:1 з подальшим додаванням до отриманого макродіізоціанату D-манніту і гідрозону D-лактози за різних співвідношень у середовищі диметилформаміду. Реакцію проводили протягом 8 год. при безперервному перемішуванні за температури 90 °С.

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

Було синтезовано ряд сегментованих поліуретанів (рис. 2) варіюванням мольних співвідношень D-манніту і гідрозону D-лактози та досліджено їхні фізико-хімічні та фізико-механічні властивості. Характеристика отриманих поліуретанів наведена в таблиці.

Як видно з таблиці, вихід готового продукту знаходиться в межах 45,0 – 68,8 %. Найвищу реакційну здатність в умовах синтезу мають первинні гідроксильні групи моносахариду D-манніт (полімер 1). Низький вихід полімеру 2 можна пояснити значними

Таблиця. Характеристика поліуретанів на основі макродіізоціанату, D-манніту і ізонікотинілгідрозон- D-лактози

Номер полімеру	Співвідношення D-манніту і ізонікотиніл- D-лактози	Вихід готового полімеру, %	Питома в'язкість, м <sup>3</sup> /кг	Міцність при розриві, σ, МПа	Відносне подовження, ε, %	Водопоглинання за 24 год. за T 20 °С, %
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

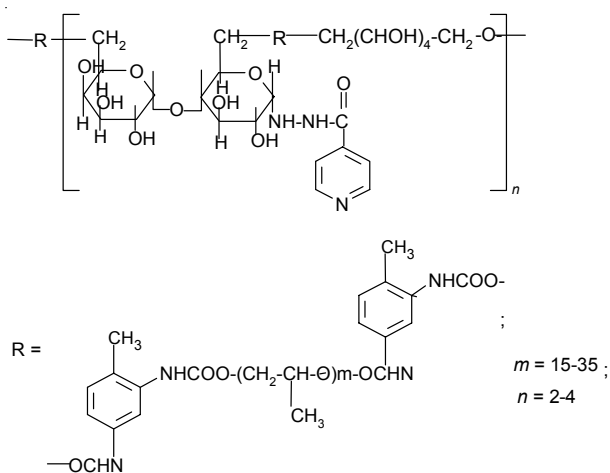


Рис. 2. Структурна формула поліуретану з фрагментом ізонікотинілгідрозон *D*-лактози

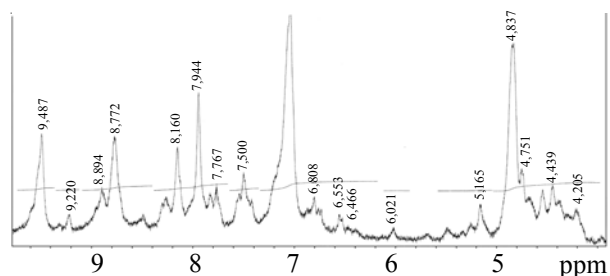


Рис. 3. ПМР-спектр поліуретану з фрагментом ізонікотинілгідрозон *D*-лактози

стеричними перешкодами модифікованого препарату. Вихід полімерів 2–5 зменшується при збільшенні вмісту громіздкої лактозної складової.

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

Найвищу міцність при розриві має полімер, в якому мольне співвідношення *D*-манніт:модифікований препарат складає 1:5. Подальше збільшення кількості модифікованого препарату призводить до зниження механічних властивостей. Найвищого значення набуває відносно подовження отриманих поліуретанів за еквімольного співвідношення *D*-манніту і ізонікотинілгідрозону *D*-лактози (полімер 3).

Рівень водопоглинання зразків протягом 24 год. оцінювали згідно з ДСТУ 4650. Дослідження показали, що гідрофільність полімерів з фрагментами моносахариду дещо вища ніж з фрагментами модифікованого дисахариду. Підвищення водопоглинання полімерів 3–5 пояснюється збільшенням сумарної кількості в макромолекулі вільних гідроксильних груп. Але для зразка 6 спостерігається зниження гідрофільності, що можна пояснити перевагою вмісту модифікованого дисахаридного фрагмента в складі макромолекули, гідрофільність якого нижча.

Структуру отриманих поліуретанів вивчали за допомогою методу протонного магнітного резонансу,

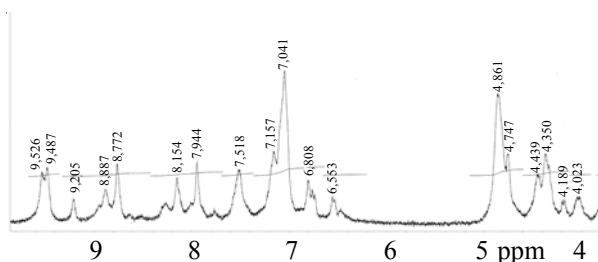


Рис. 4. ПМР-спектр поліуретану з фрагментом *D*-манніту

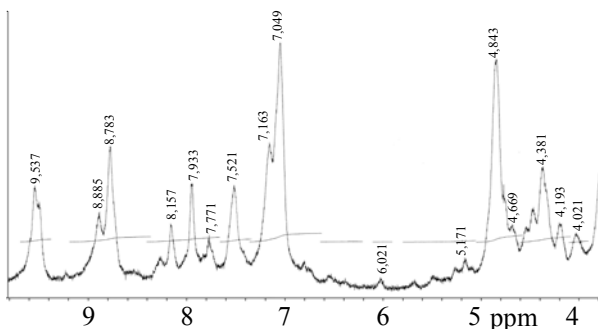


Рис. 5. ПМР-спектр поліуретану з фрагментами ізонікотинілгідрозон *D*-лактози і *D*-манніту у співвідношенні 1:1

користуючись спектрометром VXR-300 «VARIAN». Зразки готували у розчині дейтерованого диметилсульфоксиду (ДМСО-*D*). Хімічні зсуви визначали відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

На рис. 3 і 4 подані ПМР-спектри поліуретанів із фрагментами дисахариду гідрозону *D*-лактози (рис. 3) і моносахариду *D*-манніту (рис. 4). На рис. 5 зображений ЯМР-спектр поліуретану, в макроланцюзі якого *D*-манніт і модифікований протитуберкульозний препарат гідрозон *D*-лактози взяті в еквімольному співвідношенні.

Як видно з рисунків, для всіх трьох полімерів інтенсивний вузький сигнал в області 1,043 м.ч. відповідає протонам аліфатичної  $\text{CH}_3$ -групи поліоксипропіленгліколю 1000. Крім того, загальним для трьох спектрів є присутність смуги 9,487 м.ч. протонів уретанової групи. Сигнали в області 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 області 3,200–3,700 м.ч. належить протонам  $-\text{CH}_2-$  груп. Кожна з груп 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 області 4,00–5,20 м.ч. належать протонам  $-\text{CH}$ -груп. Група сигналів в області 5,00–6,30 м.ч.

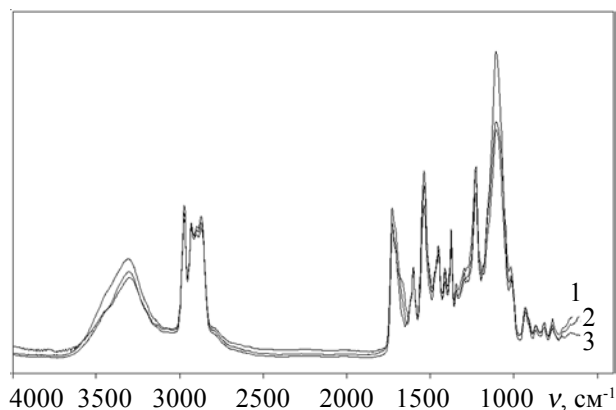


Рис. 6. ІЧ-спектри поліуретанів: 1 – з фрагментом ізонікотинілгідразон *D*-лактози; 2 – з фрагментами ізонікотинілгідразон *D*-лактози і *D*-манніту за співвідношення 1:1 і 3 – з фрагментом *D*-манніту

присутні лише в спектрах поліуретанів, до складу яких входить гідразон *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 ізонікотинілгідразону *D*-лактози (зразок М-Л 0:1) і фрагментами *D*-манніту та ізонікотинілгідразону *D*-лактози, взятих у еквімолярному співвідношенні (зразок М-Л 1:1).

## Література

1. Щукина М.Н., Сазонова Е.Д. // Журн. общей химии. – 1953. – **30**, № 5. – С. 981–984.
2. Fox H., Jubas T. // J. Org. Chem. – 1953. – **18**, № 8. – Р. 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.І., Гладир І.І. // Доп. НАН України. – 2008. – Т.4. – С. 184–186.
5. Ионин Б.И., Ершов Б.А.. ЯМР-спектроскопия в органической химии. – Москва: Химия, 1967. – 257 с.
6. Кочетов Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.И., Чижов Р.С., Шибав Н. Химия углеводов. – Москва: Химия, 1967. – 712 с.

Надійшла до редакції 11 червня 2008 р.

## **Синтез и исследования сегментированных полиуретанов с фрагментами модифицированного противотуберкулезного препарата**

*Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Л.И. Замулина, И.И. Гладыр*

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины  
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

*Синтезированы новые сегментированные полиуретаны, которые содержат в основной цепи модифицированный лактозой гидразид изоникотиновой кислоты и полиспирт D-маннит в разных мольных соотношениях. Изучены условия синтеза, их физико-химические, физико-механические свойства. Определен состав полученных полимеров, уровень их гидрофильности.*

## **Synthesis and investigation of segmented polyurethanes with fragments of modified antitubercular preparation**

*R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, L.I. Zamulina, I.I. Gladyr*

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine  
48, Kharkivske shausse, Kyiv, 02160, Ukraine

*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.*