

Э. Р. Гаязова, Л. С. Давлятова, Г. А. Кутырев,
Е. В. Халдеева, М. П. Кутырева, Н. А. Улахович

ТОЗИЛАТМОДИФИКАЦИЯ ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫХ ПОЛИЭФИРОПОЛИОЛОВ

Ключевые слова: синтез, функционализированные гиперразветвленные полиэфиры, биологическая активность.

Синтезированы тозилатные производные гиперразветвленных полиэфиров 2,3 и 4 генераций. Структура полученных соединений и степень функционализации доказаны методами ИК и ЯМР¹H спектроскопии. Выявлена фунгицидная активность полиэфиropолитозилатов.

Keywords: synthesis, derivatives of hyperbranched polyesters, biological activity.

Tosylate derivatives of hyperbranched polyesters (2,3 and 4 generation) were synthesized. Structure of obtaining compounds was proved by IR and NMR spectroscopy. Fungicidal activity of polyesterpolytosylates was observed.

Введение

Своеобразие структуры и свойств, а также коммерческая доступность гиперразветвленных (ГР) полиэфиropолиолов (Boltorn H) определяют все возрастающий интерес к этим дендритоподобным системам [1-5]. В основе их синтеза лежат процессы конденсации 2,2-дигидроксиметилпропионовой кислоты с оксиэтилированным пентаэритритом. В зависимости от генерации ГР полиэфиры представляют собой плоские (вторая генерация) или сферические структуры (четвертая и более высокие генерации) с пространственно не загруженным ядром и большим количеством функциональных групп, расположенных, главным образом, на периферии макромолекулы (рис. 1). Наличие слож-

хорошую растворимость в органических средах, а пространственная доступность ядра и высокая удельная концентрация терминальных групп позволяют использовать ГР полиэфиры в качестве наноконтейнеров и наноплатформ для различных, в том числе биологически активных субстратов [6]. ГР полиэфиropолиолы (Boltorn H) образуют прочные ассоциаты за счет Н-связей с участием гидроксильных и карбонильных групп [7,8], поэтому важной проблемой является модификация терминальных ОН-групп. Это позволяет придать модифицированным структурам комплекс новых химических, биологических и комплексообразующих свойств, повышенную мобильность макромолекул. Ранее нами был проведен комплекс исследований по функционализации ГР полиэфиropолиолов с введением фосфор-, кремний-, карбоксильных и аминогрупп [9-13]. Задачей настоящей работы явился синтез не описанных ранее р-толуолсульфанатных производных ГР полиэфиров и оценка их биологической активности.

Экспериментальная часть

В работе использовали ГР полиэфиropолиолы второй, третьей и четвертой генераций (Boltorn H20, H30 и H40) фирмы Perstorp Speciality Chemicals AB, Швеция с 16, 32 и 64 концевыми ОН группами. Синтез полиэфиropолитозилатов проводили путем замещения гидроксильных групп на тозилатные фрагменты реакцией с хлорангидридом р-толуолсульфонокислоты в присутствии триэтиламина.

Аппаратура

ИК- спектры записаны на ИК Фурье спектрометре Spectrum 400(Perkin Elmer) с приставкой НВПО «Алмаз» KRS-5: разрешение 4 см⁻¹, диапазон съемки 4000-400см⁻¹. Спектры ЯМР¹H записаны на многофункциональном спектрометре «Avance 400» (Bruker) с рабочей частотой 400 МГц.

Синтез полиэфиropолитозилатов

Навеску 0,01 М гиперразветвленного полиэфиropолиола Boltorn H20(1), H30(2) и

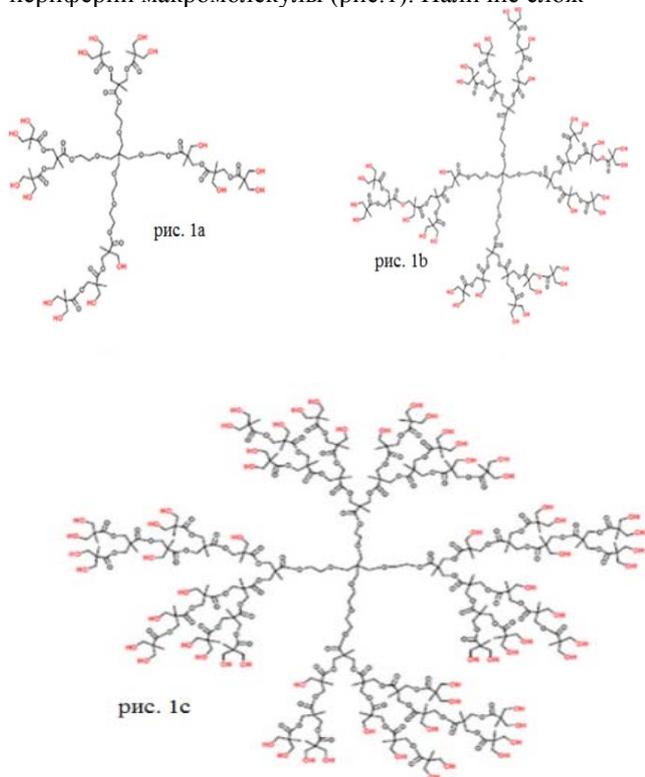


Рис. 1 - Идеализированные структуры Boltorn H20(a), H30(b), H40(c)

ноэфирных связей определяют малую токсичность (ЛД₅₀>2000мг/кг) и биodeградируемость таких 3D-систем. Компактная упаковка обеспечивает их

Н40(3) выдерживали при 140⁰С в течении 40 мин. для обезвоживания и разрушения самоассоциатов. После охлаждения до 50⁰С соединения (1-3) растворили в 50 мл метилхлорида (либо смеси бензол-ацетон), добавили 0,2 М триэтиламина. Затем медленно прикапывали раствор стеклометрического количества тозилатхлорида. Реакцию вели при 25⁰С в течении 30-40 часов. Реакционную смесь промыли водным 2% раствором NaHCO₃, затем сушили, растворитель удалили в вакууме. В остатке получили желто-коричневые смолы соединения (4-6) с выходом 62-73%

Спектральные характеристики полученных соединений:

Соединение(4) **VH20(-OSO₂C₆H₄CH₃-p)₆**:

ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3448(OH связ.); 2960 (CH₃as,CH₂as); 2887 (CH₂S); 1734 (C=O); 1359,1174 (SO₂); 1232 (C-O), 1119(O-C) эфир., 750(δ CH₃,CH₂).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,05-1,35м, (OC(O)CCH₃); 2,33-2,47м (C₆H₄-CH₃), 3,56-3,71м (OCH₂CH₂); 4,10-4,35м (CH₂OC(O)); 7,15-7,91м (-C₆H₄-).

Соединение (5) **VH30(-OSO₂C₆H₄CH₃-p)₁₃**

ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3451(OH связ.); 2954(CH₃as, CH₂as); 2883(CH₂S); 1732(C=O); 1361,1175(SO₂); 1221 (C-O); 1120(O-C)эфир.;752(δ CH₃,CH₂).

Спектр ЯМР ¹H, δ ,м.д.: 1,05-1,32м (OC(O)CCH₃); 2,33-2,47 м (C₆H₄-CH₃); 3,55-3,72 м (OCH₂CH₂);4,10-4,30м (CH₂OC(O)); 7,14-7,91 м (-C₆H₄-).

Соединение (6) **VH40(-OSO₂C₆H₄CH₃-p)₂₆**

ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3442(OH связ.); 2981 (CH₃as,CH₂as); 2885 (CH₂S);1731(C=O); 1362,1173(SO₂);1221(C-O);1120(O-C)эфир.;751(δ CH₃,CH₂).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,04-1,32м (OC(O)CCH₃);2,32-2,46м (C₆H₄-CH₃); 3,60-3,72м (OCH₂CH₂); 4,12-4,21м (CH₂OC(O)); 7,15-7,90м (-C₆H₄-).

Определение фунгицидной активности

Для проведения испытаний на противогрибковую активность использовали штампы, поддерживаемые в коллекции ФГУН «Казанский Научно-Исследовательский Институт Эпидемиологии и Микробиологии Роспотребнадзора РФ», *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Скрининговые исследования антимикотической активности соединений проводили аппликационным диско-диффузионным методом на модифицированном агаре Сабуро. Посевы тест-культур (суспензию спор) наносили из расчета 1 млн КОЕ/чашка.

Исследуемые вещества растворяли в ацетоне для получения 10% раствора. Полученный раствор наносили на бумажные стерильные диски. Диски высушивали в стерильных условиях до полного удаления растворителя и помещали в чашку с культурой. Посевы инкубировали в течение 2-4 суток при 28⁰С. В качестве положительных контролей использовали диски с

противогрибковыми препаратами «Амфотерицин» и «Нистатин». Зона задержки роста до 1 мм (зона лизиса) - очень слабая активность, 1-2мм (слабая активность), 2-3мм (умеренная активность), 3-5мм (высокая активность).

Обсуждение результатов

Впервые синтезированы гиперразветвленные полиэфирополитозилаты (4-6), содержащие в терминальных положениях толуолсульфонатные группы (рис.2).

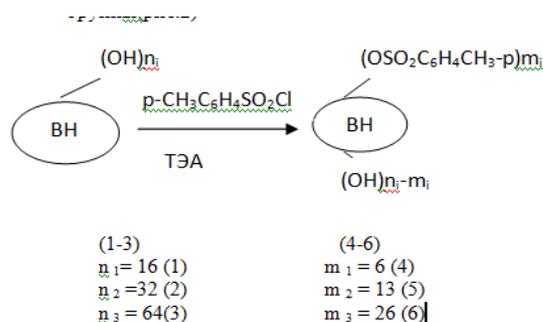


Рис. 2 - Схема синтеза гиперразветвленных полиэфирополитозилатов

Структуру продуктов и степень функционализации определяли методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектре отмечено уменьшение интенсивности сигналов OH-групп в области 3442-3451 см^{-1} и появление интенсивных полос поглощения SO₂-группы (1360,1174 см^{-1}).

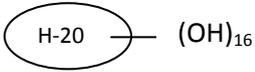
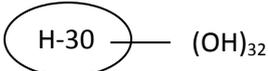
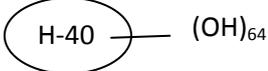
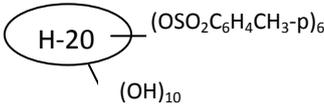
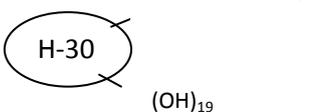
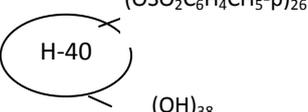
В ЯМР ¹H спектре фиксируются сигналы протонов CH₃ – групп ароматические ядра в области 2.3-2.5 м.д., а также протонов фениленового кольца (7.15-7.90 м.д.) тозилатного фрагмента.

Путем сравнения интегральных интенсивностей этих полос с интенсивностью полос резонанса протонов CH₃- и CH₂-O-фрагментов сложноэфирного остова гиперразветвленной макромолекулы определена степень функционализации исходного полиола. Установлено, что соединение (4) содержит 6 тозилатных (Ts) групп, степень функционализации 37,5%, в соединении (5) - 13 Ts групп (40,6%), в соединении (6) – 26 Ts фрагментов (40,6%). Из этих данных следует, что модификации подвергаются лишь стерически наиболее доступные терминальные OH-группы, причем, по-видимому, из 2 геминальных гидроксиметильных фрагментов в реакции этерификации участвует только один. Это обусловлено значительным объемом толуолсульфонатных групп, близкое соседство которых стерически затруднено.

Тозилатмодификация гиперразветвленных полиэфиров нарушают прочную самоассоциацию макромолекул, поэтому синтезированные соединения (4-6) хорошо растворяются не только в таких полярных

растворителях как ДМСО, ДМФА, ацетон и этанол, но и в малополярных (хлороформ) и ароматических (бензол) средах (табл.1).

Таблица 1 - Растворимость гиперразветвленных полиэфиropолиолов и их тозилатных производных

Соединения	Растворимость
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в ССl ₄ , бензол, Н ₂ О, гексане)
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в ССl ₄ , бензол, Н ₂ О, гексане)
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в ССl ₄ , бензоле, Н ₂ О, гексане)
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в ССl ₄ , Н ₂ О, гексане)
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в ССl ₄ , Н ₂ О, гексане)
	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в ССl ₄ , Н ₂ О, гексане)

Оценена противогрибковая активность соединений (4-6) к штаммам *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. В табл.2 приведены по фунгицидной активности синтезированных соединений. В качестве контроля использовали диски с противогрибковыми препаратами «Амфотерицин» и «Нистатин». Зона лизиса 2-3 мм – умеренная активность, 3-5 мм – высокая активность.

Таблица 2 - Фунгицидная активность соединений (4), (5) и (6) к некоторым штаммам грибов

Соединения	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
[H20]-(OTs)6 (4)	3мм	4мм
[H30]-(OTs)13 (5)	2мм	3мм
[H40]-(OTs)26 (6)	0	6мм
Амфотерицин	-	14мм
Нистатин	5мм	-

Установлено, что соединения (4,5) обладают умеренной активностью по отношению к культуре *Candida albicans*. Все синтезированные тозилатные производные (4-6) проявляют высокую активность по отношению к штаммам *Aspergillus niger*, но уступают стандартному препарату «Амфотерицин».

Таким образом, нами впервые синтезированы гиперразветвленные полиэфиropолитозилатные 2,3 и 4 генераций, доказано их строение и определена степень функционализации. Установлено, что введение тозилатных групп увеличивает растворимость макромолекул в малополярных и ароматических средах. Показано, что полученные соединения обладают умеренной и высокой фунгицидной активностью по отношению к культурам *Candida* и *Aspergillus*.

Литература

- Hult A. Hyperbranched polymers / A.Hult, M. Johansson, E.Malmstrom// Adv.Polym.-1999.-Vol.143.-P.1-34
- Jendk.K. Hyperbranched polyesters : synthesis, characterization, and molecular simulations/ K.K. Jena, K.V.S. N. Raju, B. Prathab, T.M. Aminabhavi// J.Phys.Chem.B.-2007.-Vol.111,N30.-p/8801-8811.
- Королев В.Г. Гиперразветвленные полимеры – новый мощный стимул дальнейшего развития области трехмерной полимеризации и революция в полимерном материаловедении / В.Г. Королев, М.Л. Бубнова.- Черноголовка: Изд-во ИПХФ РАН.-2006.-100с.
- Zagar E. Structure – to – properties relationship of aliphatic hyperbranched polyesters/ E. Zagar, M. Huskic, M. Zigon// Macromol.,Chem.Phys.-2007.-Vol.206,N13.-P.1379-1387.
- Zagar E. Aliphatic hyperbranched polyesters based on 2,2-bis (methylol) propionic acid – Determination of structure, solution and bulk properties/ E.Zager, M. Zigon// Progr.in Polymer Science.-2011.- Vol.36.- P.53-88
- Liang C. Applying Key concepts from nature : transition state stabilization, pre-concentration and cooperativity effects in dendritic biomimetics/ C. Liang, J.M.J. Frechet// Prog. Polym. Sci.-2005.-V.30.-P.385-402.
- Malmstrom E. The effect of terminal alkyl chains on hyperbranched polyesters based on 2,2- bis (hydroxymethyl) propionic acid / E.Malmstrom, M. Johansson, A.Hult // J. Macromol. Chem. Phys.-1996.-Vol.197. N10.- P.3199-3207.
- Malmstrom E. Hyperbranched aliphatic polyesters. /E. Malmstrom, M. Johansson, A. Hult // Macromolecules.-1995.-Vol.28.N5.-P.1698-1703.
- Cherkasov R.A. Phosphorylation and thiophosphorylation of oligomeric polyesterpolyols of Boltorn H20,H30 and H40. / R.A. Cherkasov, A.R. Gataulina, R.R. Shamilov, I.S. Nizamov, G.A. Kutyrev// Phosphorus, Sulfer and Silicon and Related elements.-2011,-V.186.N4.-P.1001-1002.
- Kutyreva M.P. Aminosilyl derivatives of hyperbranched polyesters and their metal complexes // Russ. J. General Chemistry. – 2011.- Vol.81 N5. – P.960-961.
- Ханнанов А.А. Самоагрегация в водных растворах модифицированных полиэфиropолиолов третьей генерации. / А.А. Ханнанов, Л.Я. Захарова, М. П.

Кутырева, М. А. Воронин, Н.А. Улахович, Г.А. Кутырев // Вестник КНИТУ,-2012.N11.- С.129-132.

12. Гатаулина А.Р. синтез гиперразветвленных полиэфирополитриметилсилоксанов / А.Р. Гатаулина, М.П. Кутырева, Г.А. Кутырев, И.С. Низамов, Н.А.Улахович// Журнал общей химии.- 2012,-Т.82.N11.- с.1923-1924.

13. Кутырев Г.А. Амино и карборнильные производные гиперразветвленных полиэфиров как наноплатформы для полядерных комплексов металлов / Г.А. Кутырев, А.Р. Гатамулина, М.П. Кутырева, Г.Ш. Усманова, Н.А. Улахович // Вестник КНИТУ.-2010.-Т.12.-с.428-436.

© **Э. Р. Гаязова** – студ. КНИТУ; **Л. С. Давлятова** – студ. КНИТУ; **Г. А. Кутырев** – д-р хим. наук, проф. каф. переработки полимеров и композиционных материалов КНИТУ, genkutyrev@mail.ru; **Е. В. Халдеева** - канд. хим. наук, зав. лаб. микробиологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии; **М. П. Кутырева** - канд. хим. наук, доц. каф. неорганической химии КФУ, mkutyreva@mail.ru; **Н. А. Улахович** – д-р хим. наук, проф. каф. неорганической химии КФУ.