

Х. І. Гаргай, В. А. Дончак, Л. М. Ріпак, С. А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СУРФАКТАНТИ НА ОСНОВІ ПІРОМЕЛІТОВОЇ КИСЛОТИ

© Гаргай Х. І., Дончак В. А., Ріпак Л. М., Воронов С. А., 2016

Взаємодією піромелітового діангідриду з поліетиленгліколями з різною довжиною етиленоксидного ланцюга в присутності піридину як каталізатора одержано нові поверхнево-активні естери піромелітової кислоти. Синтезовані сполуки охарактеризовані ІЧ та ^1H ПМР спектроскопією, елементним аналізом та аналізом на вміст функційних груп. Обчислено значення гідрофільно-ліпофільного балансу одержаних речовин та визначено критичні концентрації міцелоутворення. Зміна довжини поліетиленгліколевих фрагментів та співвідношення вихідних реагентів на стадії синтезу дозволяє регулювати розчинність та поверхнево-активні властивості продуктів.

Ключові слова: піромелітова кислота, піромелітовий діангідрид, поліетиленгліколь, солюбілізатор, сурфактант.

K. I. Harhay, V. A. Donchak, L. M. Ripak, S. A. Voronov

SURFACTANTS ON THE BASE OF PYROMELLITIC ACID

© Harhay K. I., Donchak V. A., Ripak L. M., Voronov S. A., 2016

New surface-active esters of pyromellitic acid were obtained by interaction of pyromellitic dianhydride with different poly ethylene glycols in the presence of pyridine as catalyst. The synthesized compounds were characterized by IR, ^1H NMR spectroscopy, elemental and functional analysis. The values of hydrophilic-lipophilic balance of synthesized compounds were calculated and the critical micelle concentrations were determined. Changes in the length of polyethylene glycolic fragments and in the ratio of initial reagents allows to adjust solubility and surface-active properties of these esters.

Key words: pyromellitic acid, pyromellitic dianhydride, polyethylene glycol, solubilization, surfactant.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень і публікацій. Сьогодні створено широкий асортимент терапевтичних препаратів, здатних ефективно протидіяти онкологічним, серцево-судинним, інфекційним захворюванням, запальним процесам тощо. Однак, терапевтичний потенціал багатьох з них обмежується поганою розчинністю у водних середовищах. Тому проблема доставки нерозчинних у воді лікарських препаратів є однією з головних проблем терапії [1–5]. Для збільшення концентрації діючих речовин у препаратах використовують розчинники, поверхнево-активні або хелатоутворюючі речовини. В результаті збільшується токсичність препаратів, часто виникають побічні дії, знижується стабільність у водному середовищі, ускладнюється процес виготовлення.

В останній час активно вивчаються міцелярні системи доставки лікарських препаратів [1, 6, 7]. Зокрема, міцелоутворюючі солюбілізатори на основі поліетиленгліколів характеризуються високою солюбілізувальною ємністю, маскувальною та білоквідштовхувальною дією, піддаються

швидкому нирковому кліренсу і тому можуть бути використані в ін'єкційних системах доставки лікарських речовин. Основою для конструювання таких солюбілізаторів може слугувати піромелітова кислота. Це – чотириосновна ароматична кислота, товарною формою якої є піромелітовий діангідрид (ПМДА).

Мета роботи. Розробити методики синтезу нових водорозчинних ПАР на основі піромелітової кислоти та поліетиленгліколів для солюбілізації нерозчинних у воді лікарських препаратів.

Експериментальна частина. *Поліетиленгліколи* ($M_w=200$, $M_w=400$, $M_w=600$, Aldrich).

Піромелітовий діангідрид (ПМДА), технічний, марки “А”, виробництва Уфимського нафтохімічного заводу, додатково очищали сублімацією в вакуумі за залишкового тиску 5–10 мм рт. ст., зберігали в ексикаторі над кальцію хлоридом. $T_{\text{топл.}}=288\text{--}289$ °С (літ. 283–286 °С [8]), знайдене кислотне число 1036 мг КОН/г (обчислене К. Ч.=1029 мг КОН/г).

Розчинники: ацетон, гексан, циклогексан очищали за методиками [9].

Піридин сушили добу над безводним натрій гідроксидом, фільтрували і переганяли за атмосферного тиску в тоці аргону. $T_{\text{кип.}}=114$ °С (літ. 115 °С [48]), $n_d^{20}=1,5088$ (літ. 1,509 [9]).

ПЕГ-4-ПМДА-ПЕГ-4 (1) одержували за методикою: у реактор завантажували 10 г (0,05 моль) поліетиленгліколю ($M_w=200$) та 0,15 г піридину. Нагрівали реакційну масу до 100 °С та додавали впродовж 4 год 5,45 г (0,025 моль) ПМДА у вигляді дрібного порошку. Після чого за температури 100 °С перемішували 20 год. Продукт розчиняли у 30 мл ацетону та висаджували водою. Розділяли, сушили у вакуумі 0–2 мм рт. ст. за температури 80 °С упродовж 3 год. Одержували 12 г (82 %) продукту у вигляді жовтуватої прозорої смоли. Знайдене кислотне число 181,9 мг КОН/г (обчислене К. Ч.=181,5 мг КОН/г).

ПЕГ-9-ПМДА-ПЕГ-9 (2) одержували за методикою: у реактор завантажували 10 г (0,025 моль) поліетиленгліколю ($M_w=400$) та 0,15 г піридину. Нагрівали реакційну масу до 100 °С та додавали 2,7 г (0,0125 моль) ПМДА у вигляді дрібного порошку впродовж 2 год. Після чого за температури 100 °С перемішували 20 год. Продукт розчиняли в 25 мл ацетону та висаджували гексаном. Розділяли, сушили у вакуумі 0–2 мм рт. ст. за температури 50 °С упродовж 3 год. Одержували 10 г (80 %) продукту у вигляді жовтуватої прозорої смоли. Знайдене кислотне число 112,1 мг КОН/г (обчислене К. Ч.=110,2 мг КОН/г).

ПЕГ-13-ПМДА-ПЕГ-13 (3) одержували за методикою: в реактор завантажували 22,5 г (0,0375 моль) поліетиленгліколю ($M_w=600$) та 0,26 г піридину. Нагрівали реакційну масу до 100 °С та додавали 4,1 г (0,0187 моль) ПМДА впродовж 4 год у вигляді дрібного порошку. Після чого за температури 100 °С перемішували 24 год. Продукт розчиняли в 50 мл ацетону та висаджували циклогексаном. Розділяли, сушили у вакуумі за температури 50 °С упродовж 3 год. Одержували 20 г (78 %) продукту у вигляді жовтуватої прозорої смоли. Знайдене кислотне число 85,0 мг КОН/г (обчислене К. Ч.=79,1 мг КОН/г).

ПЕГ-13-ПМДА (4) одержували за методикою: в реактор завантажували 3,6 г (0,0165 моль) ПМДА у вигляді дрібного порошку та 0,13 г піридину. Нагрівали реакційну масу до 100 °С та додавали 10 г (0,0165 моль) поліетиленгліколю ($M_w=600$), після чого за температури 100 °С перемішували 15 год. Продукт розчиняли в 30 мл метанолу та висаджували водою. Розділяли, сушили у вакуумі за температури 50 °С упродовж 3 год. Одержували 11,1 г (82 %) продукту у вигляді жовтуватої прозорої смоли. Знайдене кислотне число 141,5 мг КОН/г (обчислене К. Ч.=138,8 мг КОН/г). Елементний аналіз: С=51,8 % (обчислений 52,8 %), Н=6,73 % (обчислений 6,84 %).

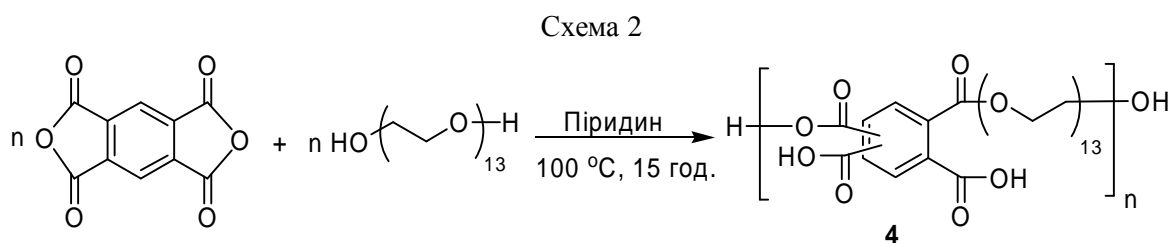
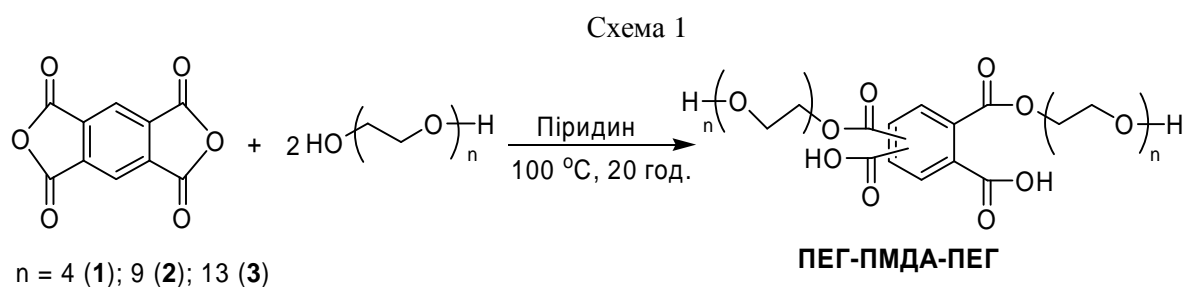
Методики аналізів. *Кислотне число* (К.Ч.) визначали титруванням розчину продукту у нейтральному розчиннику 0,1 н спиртовим розчином КОН за методикою [10].

ІЧ спектри записували на спектрофотометрі “Specord M-80”, зразки наносили у вигляді плівки на призму з КВг.

^1H NMR спектри записували для розчину зразка в DMSO-D6 або CDCl_3 на спектрофотометрі “Bruker AC-F” (300 MHz). Внутрішній стандарт TMS.

Поверхневий натяг водних розчинів продуктів на межі розчин-повітря визначали за методом Дю-Нуї з використанням сконструйованого приладу за температури 25 °C [11].

Результати та їх обговорення. Синтезували ПАР на основі ПМДА та поліетиленгліколів за схемами 1 та 2:



Реакції проводили в масі в присутності катализатора – піридину. Встановлено, що кращих виходів цільового продукту досягають за мольного співвідношення ПМДА та ПЕГ, як 1:2 (схема 1) і 1:1 (схема 2) за температури 100–110 °C. Час процесу 20 год.

Одержані сполуки охарактеризовані ІЧ- і ПМР спектроскопією та аналізом на вміст функційних груп (див. табл.).

Характеристики естерів піромелітової кислоти

Сполука	Зовнішній вигляд	Знайдено/обчислено	
		К.Ч., мг КОН/г	
1	Жовтувата смола	181,9/181,5	15,7
2	Жовтувата смола	112,1/110,2	17,5
3	Жовтувата смола	85,0/79,1	18,2
4	Жовтувата смола	141,5/138,8	16,3

Спектр, зображений на рис. 1, характерний і для продуктів (1) та (3). Карбонільні групи в естерних та карбоксильних фрагментах проявляються у вигляді інтенсивної смуги поглинання при 1728 cm^{-1} . Зв'язки С–О–С в естерних фрагментах проявляються інтенсивними смугами поглинання при 1112 та 1252 cm^{-1} . Смуга валентних коливань зв'язку С–О в гідроксильній групі накладається на смугу коливань зв'язків С–О–С в естерних фрагментах. Гідроксильні групи у фрагментах ПЕГ проявляються смугами валентних коливань при 3408 cm^{-1} та деформаційних коливань при 1640 cm^{-1} , а у карбоксильних групах – деформаційними коливаннями при 952 cm^{-1} . Про наявність ароматичного кільця свідчать смуги поглинання при 1608, 1500, 1464 та 848 cm^{-1} . Смуги при 2920 та 2872 cm^{-1} належать до валентних коливань С–Н зв'язків в CH_2 групах фрагмента ПЕГ.

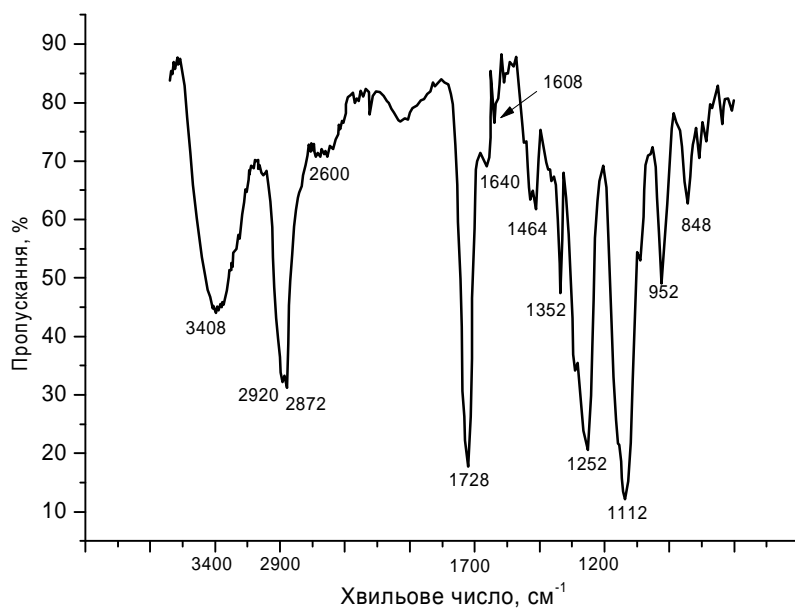


Рис. 1. ІЧ спектр продукту (2)

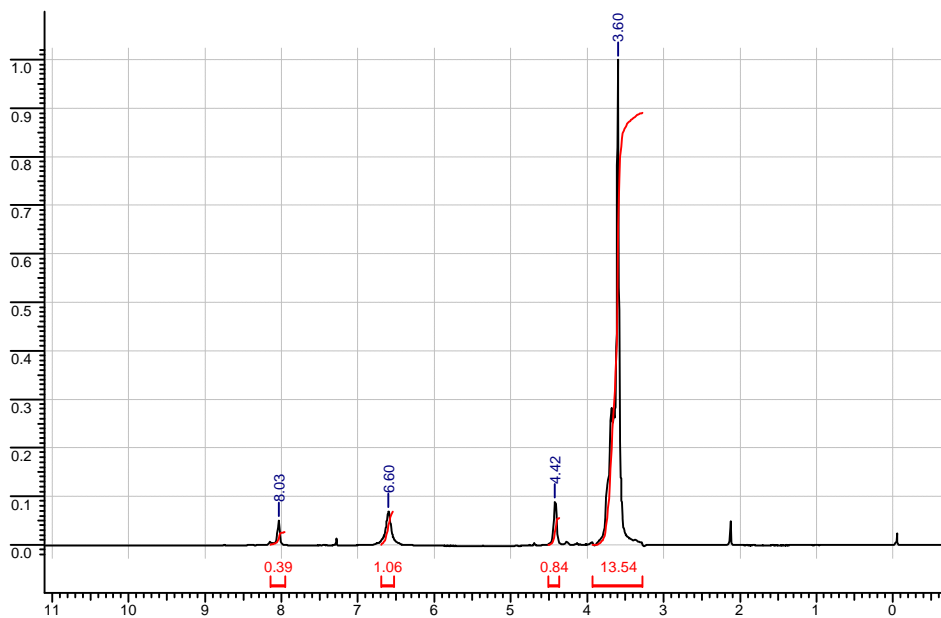


Рис. 2. ¹H ЯМР спектр продукту (2)

З рис. 2 видно, що ароматичні протони дають сигнал в області слабого поля при 8.03 м.ч. (2H). Сигнал при 6.60 м.ч. відповідає протонам карбоксильних та гідроксильних груп. Метиленові протони фрагмента ПЕГ дають сигнали при 4.42 (4H) та 3.60 м.ч. (68 H). Співвідношення інтегральних інтенсивностей ароматичних протонів у залишку піромелітової кислоти та метиленових протонів у фрагменті ПЕГ складає $(0,39:2)/(13,54:68)=0,2/0,2$ та слугує підтвердженням структури продукту (2).

Значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) для одержаних сполук розраховували за рівнянням Гріффіна [12]. З таблиці видно, що значення ГЛБ знаходяться в межах 15,7–18,2 і свідчать про те, що одержані естери є типовими сурфактантами.

Поверхнево-активні властивості одержаних продуктів вивчали, вимірюючи поверхневий натяг їх водних розчинів на межі розчин-повітря. З рис. 3 видно, що ізотерма поверхневого натягу продукту (1) має типовий характер і при досягненні ККМ, яка становить близько 0,025 % мас., поверхневий натяг водного розчину знижується до 63, 6 мН/м.

Натомість, ізотерма поверхневого натягу продукту (2) має інший характер (рис. 4). На цій кривій спостерігається ділянка в межах концентрацій 0–7 %, де незначно знижується поверхневий натяг розчину. На цій ділянці естер (2) поводить себе як водорозчинна речовина, і концентрація його в поверхневому шарі змінюється не суттєво. Після досягнення концентрації насичення різко зменшується поверхневий натяг і при концентрації близько 11,3 % мас. досягається ККМ. Поверхневий натяг розчину при ККМ становить 58,3 мН/м.

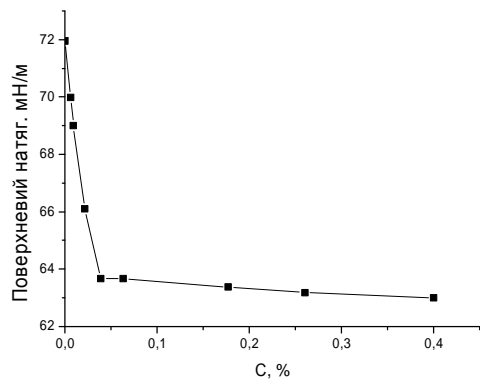


Рис. 3. Ізотерма поверхневого натягу водного розчину продукту (1) за температури 25 °С

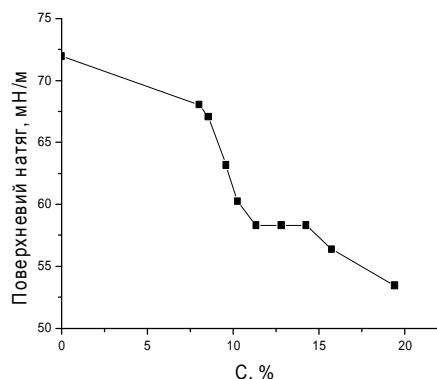


Рис. 4. Ізотерма поверхневого натягу водного розчину продукту (2) за температури 25 °С

Така велика різниця в значеннях ККМ між продуктами (1) і (2) пояснюється вдвічі довшим поліетиленоксидним ланцюгом у молекулі (2) порівняно з (1). Власне цей ланцюг зумовлює водорозчинність та гідрофільність цих естерів. Отже, зміною довжин поліетиленгліколевих фрагментів на стадії синтезу можна регулювати молекулярну масу, розчинність, поверхнево-активні та солюбілізувальні властивості цих продуктів.

Висновки. Розроблено методики синтезу та одержано нові солюбілізатори на основі піромелітової кислоти та поліетиленгліколів з різною довжиною етиленоксидного ланцюга для солюбілізації нерозчинних у воді лікарських препаратів.

1. Huh K. M., Min H. S., Lee S. C., Lee H. J., Kim S., Park K. A New Hydrotropic Block Copolymer Micelle System for Aqueous Solubilization of Paclitaxel // *J. Controlled Release*. – 2008. – 126 (2). – P. 122–129.
2. Enhanced solubility and stability of PEGylated liposomal paclitaxel: In vitro and in vivo evaluation / T. Yang, F.-D. Cui, M.-K. Choi, J.-W. Cho, S.-J. Chung, C.-K. Shim, D. D. Kim // *Int. J. Pharm.* – 2007. – 338 (1–2). – P. 317–326.
3. Dabholkar R. D., Sawant R. M., Mongayt D. A., Devarajan P. V., Torchilin V. P. Polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine conjugate (PEG-PE)-based mixed micelles: some properties, loading with paclitaxel, and modulation of P-glycoprotein-mediated efflux // *Int. J. Pharm.* – 2006. – 315 (1–2). – P. 148–157.
4. Torchilin V. P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – 61 (19–20). – P. 2549–2559.
5. Haag R. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – 43 (3). – P. 278–282.
6. Konno T., Watanabe J., Ishihara K. Enhanced solubility of paclitaxel using water-soluble and biocompatible 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers // *J. Biomed. Mat. Res. Part A*. – 2003. – 65 A (2). – P. 209–214.
7. Kim S. C., Kim D. W., Shim Y. H., Bang J. S., Oh H.S., Wan Kim S., Seo M.H. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy // *J. Controlled Release*. – 2001. – 72 (1–3). – P. 191–202.
8. Борщенко В. П., Махиянов Г. Ф. Піромелітовий диангідрид, отримання і застосування. – М.: ЦНІИТ'Енефтехім, 1974. – 120 с.
9. Вайсбергер А., Проскауэр Э. Органічні розчинники. – М.: Іностранный літератури, 1958. – 519 с.
10. Сорокін М. Ф., Лялюшко К. А. Практикум по хімії і технології плінообразующих веществ. – М.: Хімія, 1971. – 264 с.
11. Нейман Р. Э., Вережников В. Н. Коллойдная хімія латексов и поверхностно-активных веществ: практикум по коллойдной хімії. – М.: Высшая школа, 1972. – 177 с.
12. Griffin W. C. Classification of Surface-Active Agents by HLB // *J. Soc. Cosmet. Chem.* – 1949. – 1(5). – P. 311–326.