

*На правах рукописи*



**Кириллов Антон Сергеевич**

**ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ СОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ  
СВЕРХСШИТЫХ СО- И ТЕРПОЛИМЕРОВ СТИРОЛА**

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений.

**Научный руководитель:** доктор химических наук,  
**Красиков Валерий Дмитриевич**

**Официальные оппоненты:** **Тенникова Татьяна Борисовна**, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», лаборатория биогибридных технологий Института химии, руководитель лаборатории.

**Василевская Валентина Владимировна**, доктор физико-математических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория компьютерного моделирования макромолекул, заведующая лабораторией.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «11» декабря 2024 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета 24.2.312.09, созданного на базе ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, зал заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=521755>.

Отзывы на автореферат и диссертацию в двух экземплярах с подписями, заверенными печатью, просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, ауд. А-330, ученый совет и на e-mail: [upak@kstu.ru](mailto:upak@kstu.ru).

*В отзыве указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень с указанием специальности, ученое звание, наименование организации и должность лица, представившего отзыв, с указанием структурного подразделения, почтовый адрес, телефон и адрес электронной почты (при наличии) (п. 28 Положения о присуждении ученых степеней).*

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат технических наук, доцент



Каримова Лиана Катифьяновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Создание новых сорбционных материалов для сепарационных процессов является важной и актуальной задачей для прикладной химии, а также различных отраслей фармацевтики и биотехнологии. Это связано как с появлением новых задач по выделению и разделению широкого спектра природных, синтетических и неорганических соединений, так и с разработкой и совершенствованием существующих и новых сорбционных методов. Сорбционные материалы используются в колоночной жидкостной хроматографии и твердофазной экстракции (ТФЭ), в системах очистки и регенерации культуральных жидкостей, в переработке радиоактивных материалов и ядерного топлива, для извлечения из почв и вод ультрамалых количеств высокотоксичных веществ и радионуклидов металлов, а также в процессах выделения и очистки синтетических и природных полимеров.

Одними из перспективных и получивших широкое распространение в последние годы сорбционных материалов являются сверхсшитые полимерные сорбенты (ССПС), например, на основе сополимеров стирола и дивинилбензола, впервые полученные более полувека назад. Они нашли широкое применение в промышленности (хранение газов, водоочистка, пищевая промышленность), медицине (системы очистки крови), в аналитических процессах для пробоподготовки и концентрирования аналитов. ССПС имеют крайне высокую удельную внутреннюю поверхность (до 2000 м<sup>2</sup>/г), а их характерным свойством является практически одинаковое набухание в любых полярных и неполярных растворителях, что позволяет работать как в водных, так и в водно-органических средах. Кроме того, химическая структура ССПС может быть модифицирована как введением функциональных групп с помощью пост-полимеризационной модификации, так и введением звеньев функциональных сомономеров на стадии полимеризации, а распределение пор по размерам может регулироваться условиями синтеза.

На настоящее время синтезированы ССПС с различными поровыми характеристиками и высокой удельной внутренней поверхностью. Однако, наибольшее число работ посвящено созданию микропористых сорбентов. Такие материалы в основном ориентированы на их применение в процессах, связанных с сорбцией малых молекул, имеющих ароматическую структуру. Меньшее количество работ посвящено получению ССПС с дифференцированной пористостью, и совсем мало исследований связаны с получением мезопористых и бипористых сорбентов для сорбции достаточно объемных молекул, например, антибиотиков или низкомолекулярных полифенолов или флаваноидов.

Тем не менее, задача экспрессного разделения, например, конъюгатов полимеров-носителей с антибиотиками в полной мере не решена и требует вовлечения в процесс разделения эксклюзионной хроматографии или диализной очистки. При этом флэш-хроматография на коротких картриджах или колонках со специально подобранными сорбентами является более эффективным и быстрым методом. Такой подход может быть использован для очистки полимеров медико-биологического назначения от продуктов синтеза (мономеров, модификаторов и т.д.), а также для переработки растительного сырья и разделения полифенольно-лигнинного матрикса и фитополимеров (полисахаридов, гликопротеинов и др.).

Применение сорбентов с определенной пористой структурой и химически модифицированной поверхностью в хроматографии и ТФЭ позволяет существенно упростить процедуры разделения макромолекул и низкомолекулярных соединений, а также переработки растительного сырья. В данном случае особые требования предъявляются к форме и размеру частиц сорбентов, которые должны одновременно обеспечивать быстрый массоперенос молекул сорбатов и работать при низком давлении.

Таким образом, **актуальность работы** определяется необходимостью создания новых ССПС с заданными поровыми характеристиками, состоящих как из гидрофобной стирол-дивинилбензольной матрицы, так и химически модифицированной, для экспрессного разделения синтетических полимеров и низкомолекулярных соединений с различным балансом гидрофильности/гидрофобности, а также изучения возможности извлечения биологически активных веществ из растительного сырья в режиме флэш-хроматографии.

**Целью диссертационной работы** является разработка методов направленного синтеза сорбентов на основе сверхсшитых со- и терполимеров стирола с определенной химической и пористой структурой для очистки водорастворимых синтетических полимеров от низкомолекулярных соединений, а также выделения, очистки и концентрирования растительных полимеров – полисахаридов и гликопротеинов в режиме флэш-хроматографии.

Достижение поставленной цели включало в себя **решение** следующих задач:

- оптимизация условий суспензионной полимеризации для получения сферических частиц полимеров размером 40-80 мкм, подходящих для их использования в картриджах в режиме флэш-хроматографии;
- синтез сополимеров стирола и дивинилбензола различного состава, а также терполимеров, содержащих звенья 4-винилпиридина и глицидилметакрилата, с целью изменения гидрофобно-гидрофильного баланса их поверхности;
- синтез сверхсшитых полимерных сорбентов на основе полученных со- и терполимеров стирола посредством реакции алкилирования Фриделя-Крафтса с использованием моноклордиметилового эфира в качестве внешнего сшивающего агента;
- исследование пористой структуры сверхсшитых полимеров и изучение их сорбционных свойств в отношении различных низкомолекулярных соединений, отличающихся размерами молекул и балансом гидрофобности/гидрофильности (антибиотики, ароматические соединения, красители);
- разработка способов очистки синтетических полимеров от низкомолекулярных соединений в режиме микропрепаративной флэш-хроматографии с использованием синтезированных сверхсшитых сорбентов на основе со- и терполимеров стирола;
- разработка способа группового извлечения, очистки и концентрирования растительных полисахаридов и гликопротеинов с определенными молекулярными и структурными характеристиками в режиме флэш-хроматографии с использованием синтезированных сверхсшитых сорбентов на основе сополимеров стирола и дивинилбензола.

**Методология и методы исследования.** Решение поставленных задач осуществлялось при использовании современных методов синтеза полимеров. Синтез со- и терполимеров стирола проводился с помощью свободно-радикальной суспензионной полимеризации. Получение сверхсшитых полимеров осуществлялось посредством реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу с использованием внешнего сшивающего агента. Для исследования структуры, морфологии и сорбционных свойств полимеров использовались ИК-спектроскопия, элементный анализ, оптическая и сканирующая электронная микроскопия, низкотемпературная адсорбцию-десорбцию азота, сорбционные эксперименты в статических и динамических условиях. Контроль чистоты синтетических полимеров проводился с помощью электронной спектроскопии (УФ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии в эксклюзионном режиме. Анализ состава продукта, выделенного из экстракта растительного сырья, осуществлялся с помощью газовой, высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии, гель-электрофореза.

**Научная новизна работы** состоит в следующем:

Впервые показана эффективность применения монохлордиметилового эфира в качестве внешнего сшивающего агента, позволяющего получать высокопористые сверхсшитые терполимеры стирола, содержащие звенья функциональных сомономеров (4-винилпипридина или глицидилметакрилата). Впервые проведено направленное регулирование пористой и химической структуры сверхсшитых полимеров за счет варьирования количества дивинилбензола и звеньев функционального сомономера, что позволяет управлять их сорбционными свойствами в отношении низкомолекулярных соединений различных классов. Установлено, что при уменьшении содержания дивинилбензола в исходном полимере увеличивается объем мезопор размером 2-4 нм; при увеличении количества сшивающего агента на стадии сверхсшивки растет объем микропор; увеличение количества звеньев функционального сомономера приводит к снижению пористости сверхсшитых полимерных сорбентов преимущественно за счет снижения объема микропор.

**Теоретическая значимость работы** состоит в том, что выявлены основные закономерности в изменении порового пространства сверхсшитых полимерных сорбентов в зависимости от состава полимеров-предшественников, а также проведено систематическое изучение влияния пористой и химической структуры на их сорбционные свойства.

**Практическая значимость работы** заключается в том, что:

- разработаны способы регулирования химической и пористой структуры сверхсшитых полимерных сорбентов для эффективной сорбции различных низкомолекулярных соединений;
- впервые показана возможность применения сорбентов на основе сверхсшитых со- и терполимеров стирола для разделения водорастворимых синтетических полимеров и низкомолекулярных соединений различных классов в режиме флэш-хроматографии;
- предложена оригинальная и эффективная методика выделения полисахаридов и гликопротеинов из водного экстракта растительного сырья методом флэш-хроматографии с использованием бипористого сверхсшитого полимерного сорбента на основе сополимера стирола и дивинилбензола.

**Положения, выносимые на защиту:**

- суспензионная со- и терполимеризация стирола в оптимизированных условиях позволяет получать частицы полимеров сферической формы с размерами, удовлетворяющими требованиям проведения флэш-хроматографии;
- использование внешнего сшивающего агента позволяет получать высокопористые сверхсшитые сополимеры стирола и дивинилбензола, а также их терполимеры, содержащие звенья функциональных сомономеров;
- формирование микропористой структуры у сверхсшитых полимерных сорбентов контролируется количеством внешнего сшивающего агента и неизменно является следствием процесса сверхсшивки, а формирование более крупных пор – содержанием дивинилбензола в исходном сополимере (в случае мезопор) и условиями процесса полимеризации (в случае макропор), что позволяет получать бипористые сорбенты;
- направленное изменение пористой структуры и химического состава синтезированных сверхсшитых полимеров позволяет получать сорбенты для эффективного извлечения низкомолекулярных соединений (ароматических соединений, антибиотиков, красителей) с различными размерами молекул и балансом гидрофильности/гидрофобности;
- микропористые сверхсшитые полимерные сорбенты на основе со- и терполимеров стирола эффективны для разделения водорастворимых синтетических

полимеров и низкомолекулярных соединений различных классов в режиме флэш-хроматографии;

- бипористый сверхсшитый полимерный сорбент на основе макропористого сополимера стирола и дивинилбензола эффективен для экспрессного полупрепаративного хроматографического выделения полисахаридов и гликопротеинов из растительного сырья.

**Степень достоверности результатов** настоящей работы обеспечивается использованием современных методов синтеза и исследования сверхсшитых полимерных сорбентов, подтверждается воспроизводимостью полученных результатов, взаимной согласованностью свойств и характеристик сверхсшитых полимеров, полученных при использовании независимых методов исследования, и соответствием полученных результатов имеющимся литературным данным.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлены на международных и всероссийских конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2021, 2022 гг.); Всероссийский симпозиум «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях» (г. Севастополь, 2021 г.); Международная конференция «Физикохимия растительных полимеров» (г. Архангельск, 2021, 2023 гг.); 16-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.); XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (п. Эльбрус, 2023 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.); Девятая всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2024» (г. Москва, 2024 г.).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ (4 статьи в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и 10 тезисов докладов).

**Личный вклад автора** состоял в непосредственном участии на всех этапах работы: постановке цели и задач, выполнении всех экспериментальных исследований, анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов, а также подготовке докладов и публикаций.

**Соответствие паспорту специальности.** Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (п. 4. Химические превращения полимеров – внутримолекулярные и полимераналоговые, их следствия; п. 9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники).

**Работа выполнена** в Аналитической лаборатории филиала НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС в соответствии с планом научно-исследовательских работ филиала НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС.

**Структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, экспериментальная часть, результаты и их обсуждение), выводов, списка литературы (264 наименования). Работа изложена на 165 страницах и включает 16 таблиц и 64 рисунка.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **ВВЕДЕНИИ** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, изложены основные положения, выносимые на защиту.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Литературный обзор содержит анализ современных представлений о сверхсшитых полимерных сорбентах, различных стратегиях их синтеза и возможных подходах к химической модификации, их структуре и свойствах (физико-химических и сорбционных), а также применении сорбентов данного класса в области хроматографии и сорбционных процессов.

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В главе приведены характеристики исходных реагентов, описание методик синтеза сверхсшитых полимерных сорбентов на основе со- и терполимеров стирола, методов исследования их морфологии, пористой и химической структуры, сорбционных свойств. Также в главе приведено обоснование выбора объектов исследования (водорастворимых синтетических и природных полимеров), описание методик их получения, методов анализа и контроля их чистоты, а также процедур выделения и очистки объектов исследования с применением сверхсшитых полимерных сорбентов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В число основных задач диссертации входила разработка способов направленного синтеза сверхсшитых полимерных сорбентов для эффективной сорбции различных соединений, а именно сверхсшитых сополимеров стирола и дивинилбензола – для сорбции гидрофобных соединений, сверхсшитых терполимеров, содержащих звенья функциональных сомономеров – для сорбции объектов, имеющих в своей структуре полярные фрагменты, сверхсшитых полимеров, имеющих различное поровое пространство – для сорбции различных по размерам аналитов. Также в работе рассматриваются варианты хроматографического применения сверхсшитых полимерных сорбентов для очистки, концентрирования и выделения водорастворимых синтетических и природных полимеров в режиме флэш-хроматографии.

### 3.1 Синтез со- и терполимеров стирола

Поскольку в работе рассматривается возможность применения сверхсшитых полимеров (ССП) в качестве сорбентов для флэш-хроматографии, на первом этапе работы было необходимо получить сферические частицы полимеров-предшественников нужного размера (40-80 мкм). Для получения сферических частиц СПП его полимер-предшественник (форполимер) должен содержать сшивающий агент, который необходим для сохранения формы частиц в процессе сверхсшивки. Поэтому в качестве полимеров-предшественников были синтезированы со- и терполимеры стирола (Ст), содержащие дивинилбензол (ДВБ) в качестве сшивающего агента.

Удобным способом получения сферических частиц сополимеров Ст-ДВБ, а также их терполимеров является радикальная суспензионная полимеризация. Однако, суспензионный метод полимеризации зачастую приводит к получению полидисперсных частиц (20-2000 мкм). По этой причине условия процесса были оптимизированы для получения частиц необходимого размера. Для этого процесс полимеризации проводили в колбе цилиндрической формы, снабженной трехъярусной мешалкой, с помощью которой перемешивание осуществляется по всему объему реакционной смеси, при минимальном зазоре между ее лопастями и стенками реактора. Была выбрана максимально возможная скорость перемешивания (1850 об/мин), способствующая снижению размера получаемых частиц. Используемое объемное соотношение водной и органической фаз составляло 7:1. Также одним из важных параметров суспензионной полимеризации, оказывающим влияние на размер получаемых частиц, является концентрация стабилизатора, в качестве которого был использован поливиниловый спирт (ПВС). Достаточно однородные частицы со-терполимеров стирола необходимо размера (40-80 мкм) были получены при концентрации ПВС 6.66 г/л (Рисунок 1).

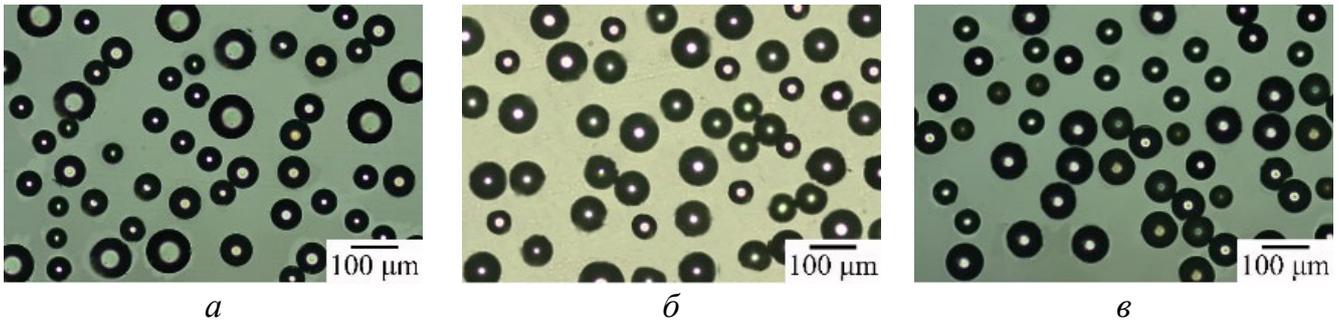


Рисунок 1 – Микрофотографии частиц сополимера Ст с 2 мол. % ДВБ (а), терполимеров Ст с 2 мол. % ДВБ, содержащих 5 мол. % 4-винилпиридина (б) и 8 мол. % глицидилметакрилата (в) при концентрации ПВС 6.66 г/л.

Используя подобранные условия свободно-радикальной суспензионной полимеризации в качестве исходных матриц (полимеров-предшественников) для синтеза ССП были получены полимеры различного состава (Рисунок 2):

1) Сополимеры Ст с 1, 2 или 3 мол. % ДВБ (Ст-1ДВБ, Ст-2ДВБ, Ст-3ДВБ).

2) Макропористый сополимер стирола с 7 мол. % ДВБ (Ст-7ДВБ-м) был получен с добавлением н-октана в органическую фазу в качестве порогена.

3) Терполимеры Ст с 2 мол. % ДВБ и различным содержанием звеньев функциональных сомономеров: 5, 12, и 20 мол. % 4-винилпиридина (4-ВП) (Ст-2ДВБ-5ВП, Ст-2ДВБ-12ВП, Ст-2ДВБ-20ВП) или 8 и 15 мол. % глицидилметакрилата (ГМА) (Ст-2ДВБ-8ГМА, Ст-2ДВБ-15ГМА).

С помощью элементного анализа (Таблица 1) установлено, что в состав терполимеров вводится 82-90 % функционального сомомера от его исходного количества (мол. %) в реакционной системе. Стоит отметить, что Ст и ДВБ обладают практически равными константами сополимеризации ( $r_1=0.6$ ,  $r_2=0.65$ ), и, следовательно, одинаковой реакционной способностью, что позволяет получать сополимеры заданного состава (состав сополимера совпадает с составом исходной смеси сомономеров).

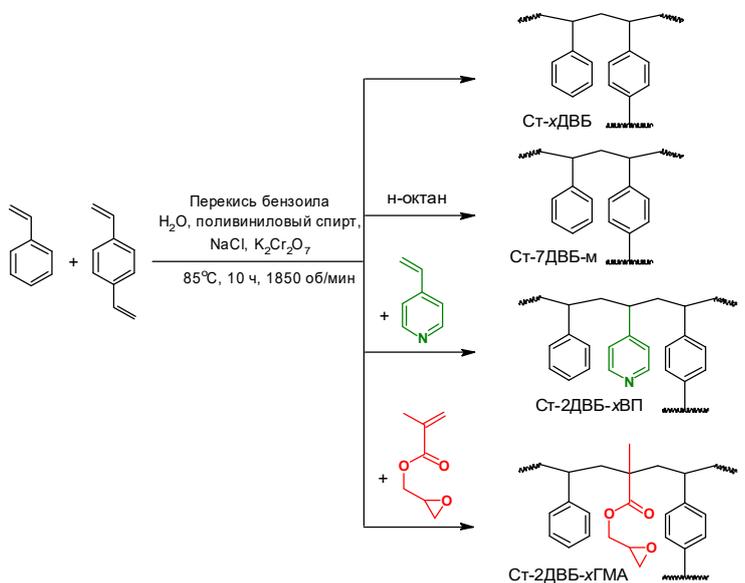


Рисунок 2 – Схема синтеза со- и терполимеров стирола.

Таблица 1 – Элементный состав терполимеров стирола, содержащих звенья функциональных сомономеров.

Образец	Вычислено				Найдено				ВП/ГМА, мол. % исх.	ВП/ГМА, мол. % в терп.
	%C	%H	%N	%O	%C	%H	%N	%O		
Ст-2ДВБ-5ВП	91.69	7.64	0.67	-	91.7	7.7	0.6	-	5	4.5
Ст-2ДВБ-12ВП	90.83	7.57	1.60	-	91.1	7.6	1.3	-	12	9.8
Ст-2ДВБ-20ВП	89.84	7.49	2.67	-	90.1	7.6	2.2	-	20	16.5
Ст-2ДВБ-8ГМА	88.81	7.62	-	3.57	89.2	7.6	0	3.2	8	7.2
Ст-2ДВБ-15ГМА	85.90	7.57	-	6.53	86.5	7.6	0	5.9	15	13.6

В ИК-спектрах со- и терполимеров (Рисунок 3) присутствует полоса поглощения при  $2855\text{ см}^{-1}$ , которая соответствует валентным симметричным колебаниям, а полоса  $2920\text{ см}^{-1}$  – валентным ассиметричным колебаниям алифатических С–Н-связей. Полоса поглощения при  $3025\text{ см}^{-1}$  относится к валентным колебаниям ароматических С–Н-связей, а полосы при  $1608$ ,  $1498$  и  $1451\text{ см}^{-1}$  к валентным колебаниям С=C-связей фенилов. Также в ИК спектрах наблюдаются интенсивные полосы при  $700$  и  $756\text{ см}^{-1}$ , соответствующие внеплоскостным деформационным колебаниям С–Н-связей монозамещенных бензольных колец. В ИК-спектрах терполимеров присутствуют характеристические полосы валентных колебаний С=О-связей карбонильной ( $1732\text{ см}^{-1}$ ) и эпоксидной группы ( $910\text{ см}^{-1}$ ) звеньев ГМА, а также полоса колебаний С–Н-связей ( $1414\text{ см}^{-1}$ ) пиридиновых звеньев.

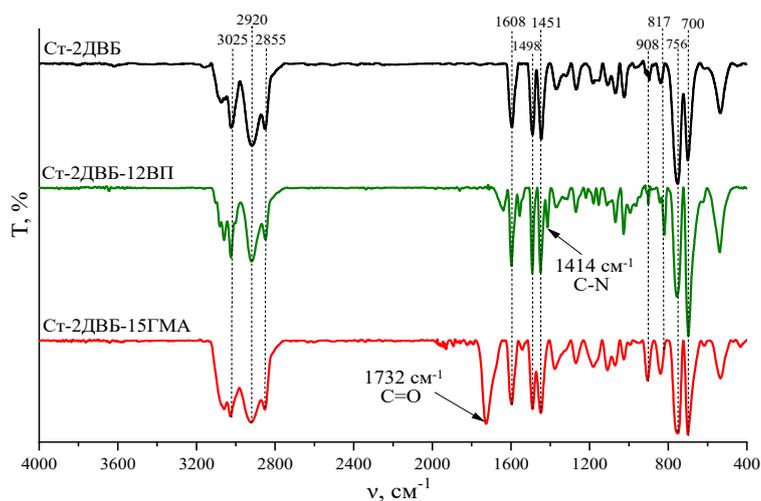


Рисунок 3 – ИК-спектры со- и терполимеров стирола.

Таким образом, были подобраны условия суспензионной полимеризации для получения полимеров-предшественников в форме сферических частиц с диаметром 40-80 мкм и синтезированы со- и терполимеры различного состава. Данные ИК-спектроскопии и элементного анализа свидетельствует об успешном введении звеньев функциональных сомономеров в структуру Ст-ДВБ сополимеров на стадии полимеризации.

### 3.2 Синтез сверхсшитых полимеров

Сверхсшивку полученных ранее со- и терполимеров стирола проводили посредством алкилирования по Фриделю-Крафтсу в среде 1,2-дихлорэтана, используя безводный  $\text{FeCl}_3$  в качестве кислоты Льюиса и монохлордиметилэтер (МХДМЭ) в качестве внешнего сшивающего агента (Рисунок 4, Таблица 2). Поскольку количество сшивающего агента, введенного в реакцию, оказывает влияние на пористость получаемого ССП, количество МХДМЭ для сшивки сополимеров Ст с 2 и 7 мол. % ДВБ (Ст-2ДВБ, Ст-7ДВБ-м) варьировали от 0.5 до 1.0 моль эфира на 1 моль исходного полимера. Для синтеза сверхсшитых терполимеров использовали 1 моль эфира на 1 моль терполимера. Об успешности реакции сверхсшивки свидетельствуют высокие значения площадей удельной внутренней поверхности ( $S_{БЭТ}$ ) ССП, рассчитанных по данным адсорбции-десорбции азота с помощью многоточечного метода Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ).

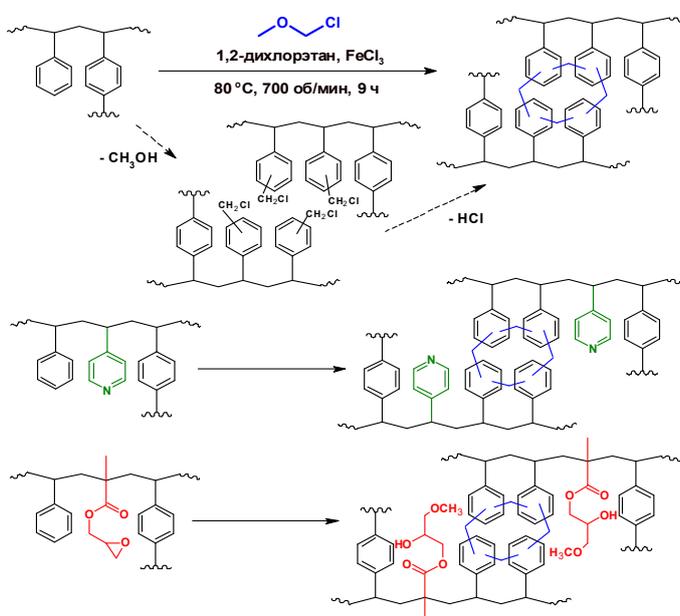


Рисунок 4 – Схема синтеза сверхсшитых со- и терполимеров стирола.

В ИК-спектрах сверхсшитых полимеров (Рисунок 5) появляется интенсивная полоса при  $817\text{ см}^{-1}$ , соответствующая внеплоскостным деформационным колебаниям C–H-связей 1,4-дизамещенных (или 1,2,4-, 1,3,5-тризамещенных) бензольных колец. Также полосы при  $700$  и  $756\text{ см}^{-1}$  после сверхсшивки становятся менее интенсивными, что свидетельствует об образовании сшивок (связей) между большинством фенильных колец. Интенсивная полоса в области  $1702\text{ см}^{-1}$  может быть отнесена к деформационным колебаниям полизамещенных ароматических колец или сильно связанным фрагментам сетки. Поскольку сверхсшивка проводится в достаточно жестких условиях с образованием HCl в качестве побочного продукта, она сопровождается раскрытием эпоксицикла с образованием гидроксильных групп. Об этом свидетельствует появление характерической для OH-групп уширенной полосы поглощения при  $3495\text{ см}^{-1}$ , а также отсутствие полосы эпоксидной группы ( $908\text{ см}^{-1}$ ) в ИК-спектре сверхсшитого терполимера, содержащего звенья ГМА (ССП-2-15ГМА).

Анализ данных ИК-спектроскопии в совокупности с высокими значениями  $S_{БЭТ}$  свидетельствуют об успешности процесса сверхсшивки исходных со- и терполимеров стирола с использованием МХДМЭ в качестве внешнего сшивающего агента.

### 3.3 Исследование пористой структуры сверхсшитых полимеров

Исследование пористой структуры ССП осуществлялось с помощью метода низкотемпературной адсорбции-десорбции азота. Изотермы адсорбции азота на ССП (ССП-1-1, ССП-2-0.5, ССП-2-0.75, ССП-2-1, ССП-3-1) (Рисунок 6а), полученных сшиванием гелевых сополимеров Ст-ДВБ, относятся к I(b) типу по классификации ИЮПАК, характерному для микропористых материалов, в структуре которых могут присутствовать еще и малые мезопоры ( $< \sim 2.5\text{ нм}$ ). При увеличении количества МХДМЭ (ССП-2-0.5  $<$  ССП-2-0.75  $<$  ССП-2-1) изотермы характеризуются более резким подъемом в области низких относительных давлений, что может свидетельствовать о росте числа микропор.

Таблица 2 – Перечень синтезированных сверхсшитых со- и терполимеров стирола.

Шифр ССП	Исходная матрица	моль МХДМЭ/ моль полимера	$S_{БЭТ}$ ( $\text{м}^2/\text{г}$ )
ССП-1-1	Ст-1ДВБ	1.0	964
ССП-2-0.5	Ст-2ДВБ	0.5	430
ССП-2-0.75	Ст-2ДВБ	0.75	752
ССП-2-1	Ст-2ДВБ	1.0	924
ССП-3-1	Ст-3ДВБ	1.0	780
ССП-7-0.5-м	Ст-7ДВБ-м	0.5	532
ССП-7-1-м	Ст-7ДВБ-м	1.0	664
ССП-2-5ВП	Ст-2ДВБ-5ВП	1.0	725
ССП-2-12ВП	Ст-2ДВБ-12ВП	1.0	423
ССП-2-20ВП	Ст-2ДВБ-20ВП	1.0	166
ССП-2-8ГМА	Ст-2ДВБ-8ГМА	1.0	600
ССП-2-15ГМА	Ст-2ДВБ-15ГМА	1.0	437

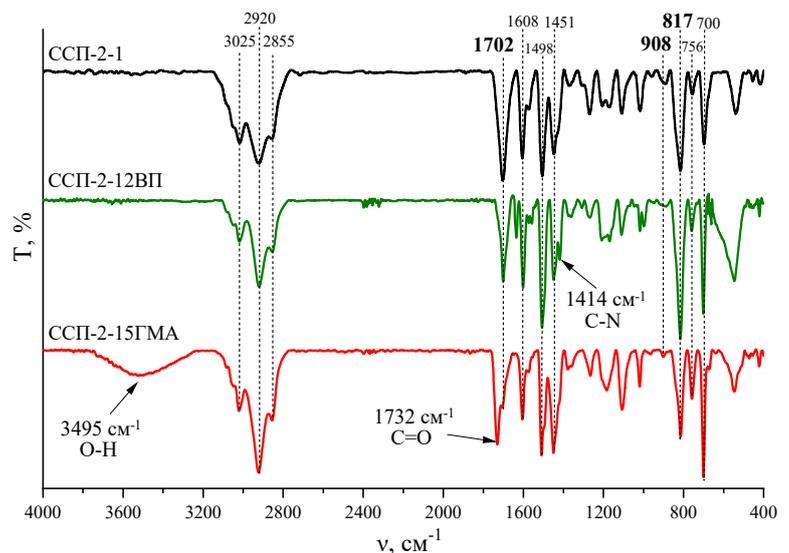


Рисунок 5 – ИК-спектры сверхсшитых со- и терполимеров стирола.

Действительно, на кривых распределения пор по размерам для данных образцов (Рисунок 6б) наблюдается заметное увеличение объема микропор размером 1.5-2 нм. В то же время, при уменьшении доли ДВБ в исходном сополимере (ССП-3-1 > ССП-2-1 > ССП-1-1) наклон изотерм в области среднего давления увеличивается, что может свидетельствовать об увеличении среднего размера пор в структуре ССП. На кривых распределения пор по размерам для этих образцов видно, что такая тенденция обусловлена ростом объема малых мезопор, размер которых составляет 2-4 нм.

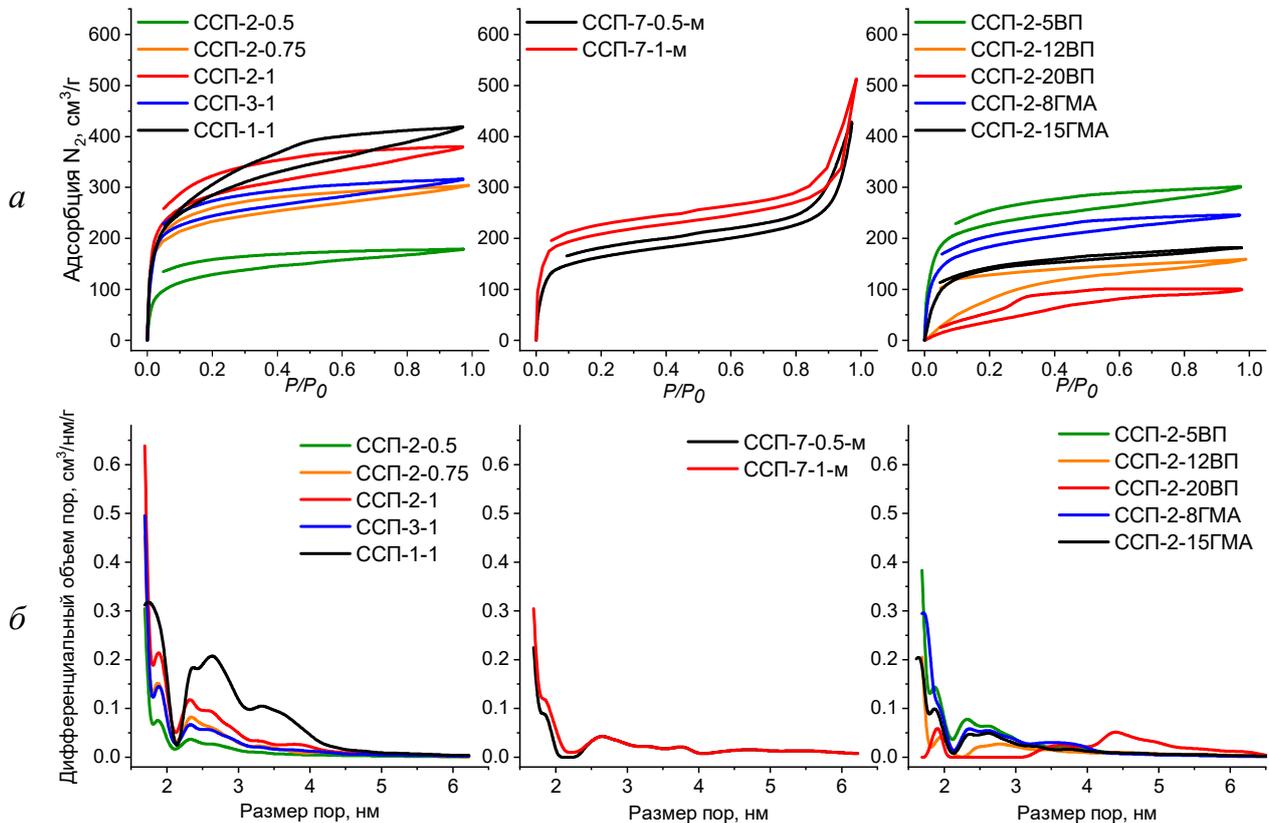


Рисунок 6 – Изотермы адсорбции-десорбции азота на синтезированных сверхкритических полимерах (а); распределение пор по размерам, рассчитанное методом NLDFT (б).

Изотермы адсорбции азота на ССП (ССП-7-0.5-м, ССП-7-1-м) (Рисунок 6а), полученных сшиванием макропористого сополимера Ст с 7 мол. % ДВБ, относятся к IV типу по классификации ИЮПАК, который характерен для макропористых материалов. О присутствии макропор, которые образуются на стадии полимеризации за счет добавления порогена (в данном случае н-октана), свидетельствует резкий подъем изотерм в области высоких относительных давлений. При этом, наличие микропор, формируемых на стадии сверхсшивки, подтверждается резким подъемом в области низких относительных давлений. Такие ССП можно отнести к «бипористым» сорбентам, ввиду наличия как макро-, так и микропор в их структуре. Распределение пор по размерам для этих образцов (Рисунок 6б) в области 1.5-6 нм показывает, что в структуре сорбента преобладают микропоры размером 1.5-2 нм и их объем растет при увеличении количества МХДМЭ, введенного в реакцию.

Изотермы адсорбции азота на сверхкритических терполимерах (ССП-2-5ВП, ССП-2-12ВП, ССП-2-20ВП, ССП-2-8ГМА, ССП-2-15ГМА) (Рисунок 6а) относятся к разным типам. Так, изотермы адсорбции азота на образцах ССП-2-5ВП и ССП-2-8ГМА имеют схожую форму и относятся к I(b) типу по классификации ИЮПАК, характерному для микропористых материалов. На кривых распределения пор по размерам для данных образцов (Рисунок 6б) видно, что в их структуре присутствуют преимущественно микропоры и незначительное количество мезопор. При увеличении содержания 4-ВП и

ГМА в ССП (ССП-2-12ВП, ССП-2-15ГМА) крутизна изотерм значительно снижается, что свидетельствует об увеличении среднего размера пор, преимущественно за счет снижения доли микропор в поровом пространстве. При содержании 20 мол. % 4-ВП в ССП (ССП-2-20ВП) наклон изотермы становится пологим, а на кривой распределения пор по размерам для данного образца отчетливо видны мезопоры размером 4-5 нм.

Сделанные выводы о тенденциях в изменении порового пространства синтезированных ССП подтверждаются результатами количественного анализа их пористой структуры (Таблица 3). При увеличении количества МХДМЭ (ССП-2-0.5 < ССП-2-0.75 < ССП-2-1; ССП-7-0.5-м < ССП-7-1-м) наблюдается рост  $S_{БЭТ}$  и общий объем пор ( $V_{общ}$ ), который преимущественно обусловлен значительным увеличением объема микропор ( $V_{мик}$ ). С увеличением числа мостиков-распорок, введенных в структуру полимера посредством сшивающего агента, большее количество полимерных цепей

Таблица 3 – Параметры пористой структуры сверхсшитых полимеров.

Образец	$S_{БЭТ}$ (м <sup>2</sup> /г)	$V_{общ}$ (мл/г)	$V_{мик}$ (мл/г)	$V_{мезо}$ (мл/г)
ССП-1-1	964	0.65	0.44	0.21
ССП-2-0.5	430	0.28	0.20	0.08
ССП-2-0.75	752	0.47	0.36	0.11
ССП-2-1	924	0.59	0.44	0.15
ССП-3-1	780	0.49	0.37	0.12
ССП-7-0.5-м	532	0.72	0.24	0.48*
ССП-7-1-м	664	0.81	0.32	0.49*
ССП-2-5ВП	725	0.47	0.35	0.12
ССП-2-12ВП	423	0.25	0.13	0.12
ССП-2-20ВП	166	0.16	0.06	0.10
ССП-2-8ГМА	600	0.38	0.28	0.10
ССП-2-15ГМА	437	0.28	0.20	0.08

\* – суммарный объем мезо- и макропор ( $V_{мезо+макро}$ )

удерживается на расстоянии друг от друга. Тем самым в структуре ССП образуется больше пустот, которые представляют собой поровое пространство. Поскольку МХДМЭ образует достаточно короткий мостик между фенильными кольцами, конечный материал является преимущественно микропористым. По этой причине количество МХДМЭ в большей степени влияет на формирование микропористой структуры ССП. Стоит отметить, что объем мезо- и макропор ( $V_{мезо+макро}$ ) в образцах ССП-7-0.5-м и ССП-7-1-м при увеличении количества МХДМЭ практически не меняется, поскольку полимерные цепи в достаточной степени структурированы за счет относительно большого количества ДВБ (7 мол. %).

При снижении доли ДВБ в исходном сополимере (ССП-3-1 > ССП-2-1 > ССП-1-1) преимущественно растет объем мезопор ( $V_{мезо}$ ), в то время как  $V_{мик}$  сначала увеличивается (при снижении доли ДВБ от 3 до 2 мол. %) и далее (1 мол. % ДВБ) не изменяется. Таким образом, более низкое содержание ДВБ в исходном сополимере способствует формированию мезопористой структуры на стадии сверхсшивки.

При увеличении доли функционального сомономера (ССП-2-5ВП < ССП-2-12ВП < ССП-2-20ВП; ССП-2-8ГМА < ССП-2-15ГМА) значения  $S_{БЭТ}$ ,  $V_{общ}$  и  $V_{мик}$  уменьшаются. В то же время, значения  $V_{мезо}$  практически не изменяются, что может свидетельствовать о снижении пористости преимущественно за счет уменьшения количества микропор в структуре ССП. Такие изменения пористой структуры могут быть обусловлены меньшим количеством доступных для связывания фрагментов стирола (фенильных колец).

### 3.4 Сорбционные свойства сверхсшитых полимеров

Основными критериями при выборе ССПС для очистки синтетических водорастворимых полимеров являются его способность эффективно сорбировать молекулы низкомолекулярных соединений и при этом не удерживать молекулы полимеров. В ходе предварительных сорбционных экспериментов было установлено, что синтезированные ССПС не удерживают синтетические гидрофильные полимеры (поли-N-винилпирролидон, сополимер N-винилпирролидона с N-виниламином, сополимер акриламида с 2-

аминоэтилметакрилатом). Это может быть обусловлено как стерическими факторами (развитой микропористой структурой ССП), так и гидрофильностью молекул синтетических полимеров. Для выделения природных водорастворимых полимеров сверхсшитый сорбент должен обеспечивать наиболее эффективное удаление (сорбцию) окрашивающих соединений из экстракта растительного сырья.

### 3.4.1 Сорбция низкомолекулярных соединений

Объекты исследования в работе представлены сополимером N-винилпирролидона с N-винилсалицилиденимином и полимерной солью цефуроксима, которые содержат примеси в виде остаточных низкомолекулярных соединений, а именно салициловый альдегид и цефуроксим, соответственно, поэтому они были выбраны в качестве основных сорбатов. Также в качестве сорбатов были использованы рифампицин, некоторые красители (эритрозин, эриохром черный) и ароматические соединения (*n*-нитроанилин, *n*-аминобензойная кислота). Выбранные сорбаты (Рисунок 7) отличаются по молекулярной массе (ММ) и балансу гидрофобности/гидрофильности (Log P).

Для оценки сорбционной способности ССП и влияния их пористой структуры на удерживание различных соединений были проведены эксперименты по равновесной сорбции в статических условиях. На основании экспериментальных данных были построены изотермы равновесной сорбции (Рисунок 8) с помощью модели Ленгмюра, которая позволяет рассчитать максимальную сорбционную емкость ( $q_{max}$ ) сорбента (Таблица 4). Данный подход был использован для изучения сорбции салицилового альдегида, рифампицина и цефуроксима.

Максимальную величину  $q_{max}$  (591 мг/г) для салицилового альдегида продемонстрировал образец ССП-2-1 (Рисунок 8а, Таблица 4), имеющий наибольшие значения  $S_{БЭТ}$ ,  $V_{общ}$  и  $V_{мик}$ . При этом были получены высокие коэффициенты детерминации ( $R^2 > 0.992$ ), которые свидетельствуют о высоком соответствии экспериментальных данных модели Ленгмюра. Поскольку в поровом пространстве образцов ССП-2-0.5, ССП-2-0.75 и ССП-2-1 преобладают микропоры можно утверждать, что сорбция молекул малого размера (на примере салицилового альдегида) определяется микропористой структурой ССП. Высокие значения  $q_{max}$  также свидетельствуют о доступности большей части порового пространства микропористых ССП для сорбции молекул малого размера. Удерживание салицилового альдегида на ССП, имеющих полистирольную матрицу, осуществляется за счет реализации гидрофобных и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий между его молекулой и поверхностью ССП, поскольку данное соединение имеет ароматическую структуру и является достаточно гидрофобным (Log P = 1.9).

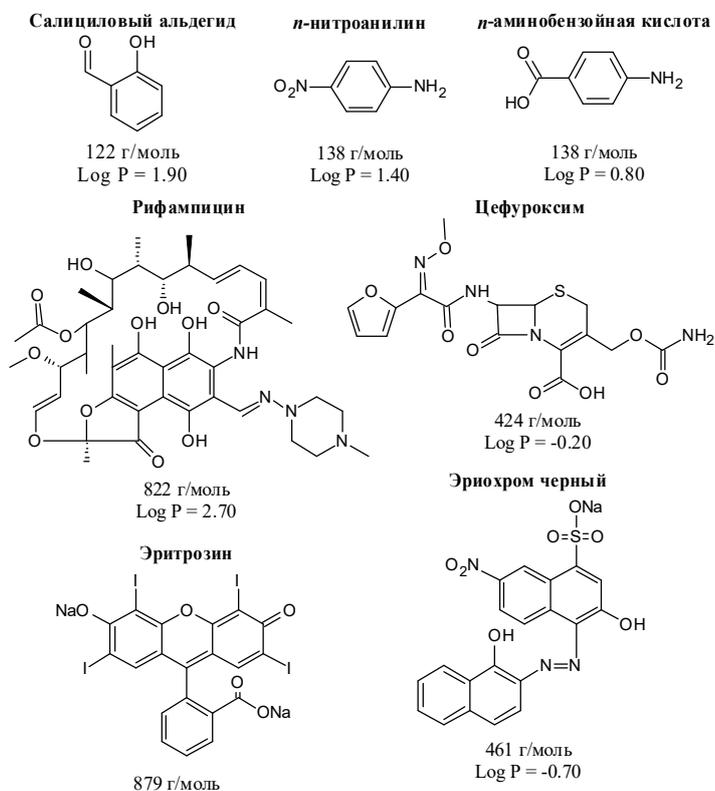


Рисунок 7 – Структурные формулы и свойства модельных сорбатов.

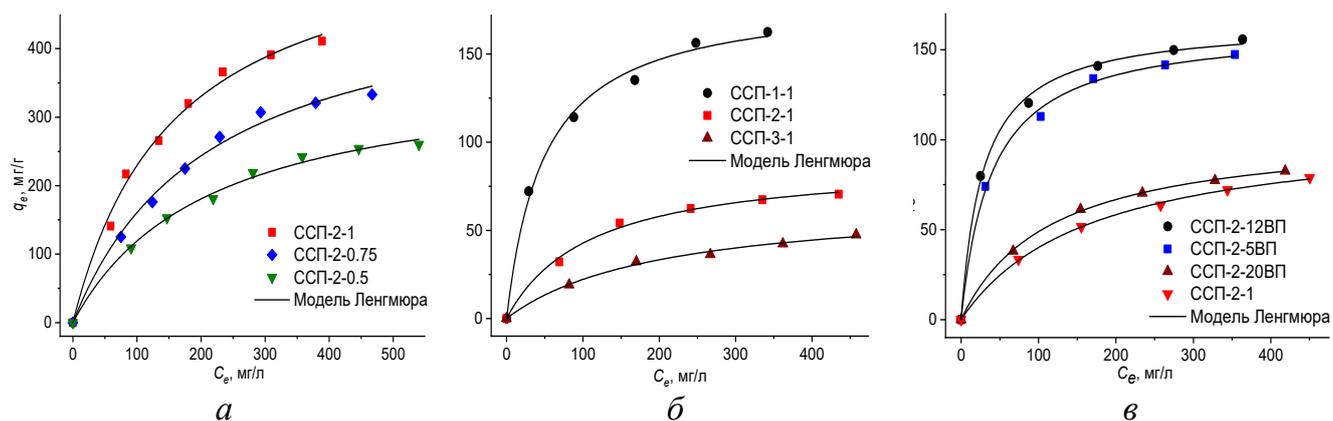


Рисунок 8 – Изотермы равновесной сорбции салицилового альдегида (а), рифампицина (б) и цефуроксима (в) на сверхсшитых полимерных сорбентах и их параметры, рассчитанные с помощью модели Ленгмюра.

Высокая сорбционная емкость ССП для малых органических молекул достаточно предсказуема, учитывая развитую микропористую структуру полимеров данного класса, но она может ограничивать сорбцию более крупных молекул, например, рифампицина. Макропористые сополимеры Ст-ДВБ могут сорбировать крупные органические молекулы, но их сорбционная емкость относительно невелика из-за невысокой площади поверхности. В то же время, ССП, имеющие преимущественно мезопористую структуру, могут быть оптимальными для этой цели. Поскольку тенденция к росту  $V_{\text{мезо}}$  наблюдалась в линейке ССП, содержащих различное количество ДВБ (ССП-1-1, ССП-2-1, ССП-3-1), она была использована для исследования сорбции рифампицина в статических условиях. При сорбции рифампицина самым эффективным оказался образец ССП-1-1 ( $q_{\text{max}} = 183$  мг/г), содержащий наименьшее количество ДВБ в исходном сополимере (Рисунок 8б, Таблица 4). Это связано с тем, что данный сорбент имеет наибольшее количество мезопор ( $V_{\text{мезо}}$ ) в своей структуре, в которые крупная молекула рифампицина может диффундировать без стерических затруднений.

В то время как гидрофобные соединения эффективно сорбируются на ССП, а их сорбционная способность зависит от пористой структуры, для эффективной сорбции гидрофильных соединений зачастую необходимо наличие функциональных групп (или звеньев функциональных сомономеров) для реализации дополнительных (специфических) взаимодействий сорбат-сорбент. Действительно, наличие пиридиновых звеньев в составе ССП обуславливает более эффективную сорбцию цефуроксима на ССП, вероятно из-за реализации кислотно-основных и электростатических взаимодействий с карбоксильными группами молекул антибиотика (Рисунок 8в, Таблица 4). Наибольшие значения  $q_{\text{max}}$  получены при использовании образцов ССП-2-5ВП и ССП-2-12ВП. Близкие значения сорбционной емкости, полученные для этих образцов, могут быть связаны с тем, что

Таблица 4 – Параметры изотерм равновесной сорбции, рассчитанные с помощью модели Ленгмюра.

Сорбент	$q_{\text{max}}$ (мг/г)	$K_L$ (л/мг)	$R^2$
Салициловый альдегид			
ССП-2-1	591	$6.34 \times 10^{-3}$	0.993
ССП-2-0.75	503	$4.69 \times 10^{-3}$	0.992
ССП-2-0.5	374	$4.68 \times 10^{-3}$	0.995
Рифампицин			
ССП-1-1	183	$2.02 \times 10^{-2}$	0.991
ССП-2-1	90	$0.91 \times 10^{-2}$	0.994
ССП-3-1	67	$0.49 \times 10^{-2}$	0.995
Цефуроксим			
ССП-2-1	105	$0.87 \times 10^{-2}$	0.998
ССП-2-5ВП	163	$2.50 \times 10^{-2}$	0.998
ССП-2-12ВП	165	$3.50 \times 10^{-2}$	0.997
ССП-2-20ВП	107	$0.59 \times 10^{-2}$	0.998

меньшая пористость сорбента компенсируется наличием большего количества сорбционных центров (пиридиновых звеньев). Образец **ССП-2-20ВП** менее эффективен для сорбции цефуроксима, так как часть пиридиновых звеньев может быть недоступна из-за его низкой пористости. Сорбция цефуроксима на **ССП-2-1** наименее эффективна, поскольку он не содержит пиридиновых звеньев, в связи с чем молекулы антибиотика могут удерживаться исключительно за счет гидрофобных взаимодействий.

Наличие звеньев ГМА в составе ССП не оказало положительного влияния на сорбцию всех тестируемых ранее сорбатов. Дополнительное сравнение сорбции некоторых соединений (красителей и полярных ароматических соединений) в линейке образцов **ССП-2-1**, **ССП-2-5ВП** и **ССП-2-8ГМА** показало, что образец **ССП-8-ГМА** более эффективно сорбирует лишь одно из выбранных соединений – *n*-нитроанилин. Это может быть обусловлено образованием водородных связей между гидроксильными группами образца **ССП-2-8ГМА**, образующимися в результате раскрытия эпоксицикла на стадии свержсшивки, и аминогруппами *n*-нитроанилина. При этом эритрозин, эриохром и *n*-аминобензойная кислота лучше сорбируются на **ССП-2-5ВП**, поскольку содержат отрицательно заряженные  $\text{COO}^-$ -группы, способные взаимодействовать со звеньями 4-ВП. Таким образом, ССП, содержащие ГМА, оказались наименее перспективными в рамках данного исследования, поскольку хуже удерживают целевые сорбаты. Тем не менее, они могут представлять интерес для извлечения полярных соединений из водных сред, а также использоваться как матрицы для дальнейшей модификации.

Таким образом, в ходе исследования сорбционных свойств ССП с различной пористой и химической структурой были выявлены параметры, оказывающие наибольшее влияние на сорбцию низкомолекулярных соединений:

1) Для сорбции небольших гидрофобных соединений (в частности, салицилового альдегида) наиболее эффективны ССП, имеющие наибольший объем микропор и полистирольную матрицу – ССП на основе сополимера Ст с 2 мол. % ДВБ;

2) Для сорбции крупных гидрофобных соединений (например, рифампицина) наиболее эффективны ССП, имеющие наибольший объем мезопор – ССП на основе сополимера Ст с 1 мол. % ДВБ;

3) Для сорбции гидрофильных соединений наиболее эффективны ССП на основе терполимеров Ст, ДВБ и 4-ВП/ГМА; при этом эффективность сорбции определяется природой специфических взаимодействий между сорбатов и сорбционными центрами (звеньями функциональных сомономеров) на поверхности ССП.

### 3.4.2 Сорбция полифенольно-лигнинного матрикса из растительного экстракта

Отдельный интерес представляла возможность эффективной сорбции окрашивающих соединений, содержащихся в экстракте растительного сырья (полифенольно-лигнинного матрикса, суберинов и др.), поскольку одним из потенциальных применений ССП, рассматриваемых в работе, является выделение растительных полимеров. Сравнение эффективности сорбции окрашивающих соединений из водного экстракта проростков картофеля на ССП проводили в статических условиях. В качестве характеристической полосы поглощения окрашивающих соединений (в УФ и видимой области), которые в растительном сырье представлены различными соединениями полиароматической структуры (суберины, лигнины, полифенолы и др.), была выбрана полоса при длине волны 254 нм (Рисунок 9).

Наибольшей сорбции удалось достичь при использовании сорбента **ССП-7-1-м**. Сорбция (%) окрашивающих соединений увеличивается в ряду **ССП-2-1** (34 %) < **ССП-1-1**

(43 %) < ССП-7-1-м (50 %) и в этом же ряду растет объем мезопор, а сорбент ССП-7-1-м содержит еще и макропоры. Наличие такой тенденции вполне закономерно, поскольку молекулы большинства полиароматических соединений, содержащихся в растительном сырье, имеют значительные размеры и для их эффективной сорбции необходимы крупные поры. При сорбции таких соединений важную роль играют гидрофобные и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия в силу их ароматической структуры. ССП, содержащие звенья 4-ВП и ГМА, не продемонстрировали более эффективной сорбции окрашивающих соединений, вероятно, из-за своей микропористой структуры. На основании полученных данных образец ССП-7-1-м был выбран для дальнейшего использования в процессе выделения биополимеров из растительного сырья.

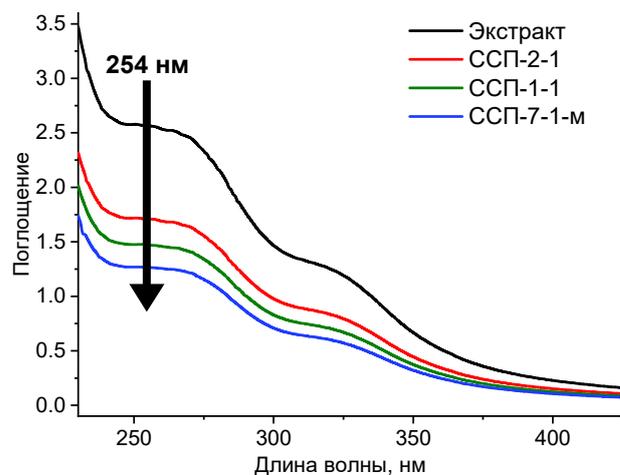


Рисунок 9 – УФ-спектры растительного экстракта до и после сорбции на ССП.

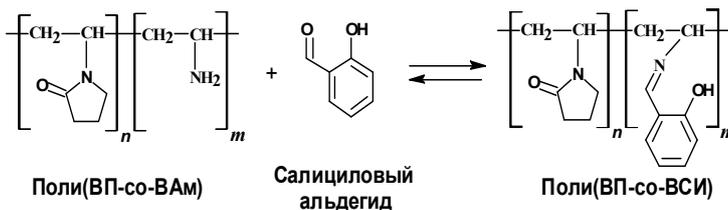
### 3.5 Применение сверхсшитых полимерных сорбентов для выделения и очистки полимеров в режиме флэш-хроматографии

В данном разделе рассматривается возможность применения ССП в качестве сорбентов для выделения и очистки различных водорастворимых полимеров в режиме флэш-хроматографии:

- 1) Очистка сополимера N-винилпирролидона с N-винилсалицилденимином [поли(ВП-со-ВСИ)] от салицилового альдегида;
- 2) Очистка полимерной соли цефуроксима на основе сополимера акриламида с 2-аминоэтилметакрилатом [поли(АА-со-АЭМА)] от несвязанного цефуроксима;
- 3) Выделение и очистка полисахаридов и гликопротеинов из экстракта растительного сырья (проростков картофеля).

#### 3.5.1 Очистка сополимера N-винилпирролидона с N-винилсалицилденимином от салицилового альдегида

Одним из распространенных методов синтеза водорастворимых полимеров медико-биологического назначения (например, сополимеров на основе N-виниламидов), выступающих в качестве носителей лекарств и биологически активных веществ, являются реакции полимераналогичных превращений. Получение модифицированных полимеров путем полимераналогичных реакций, как правило, требует использования многократного избытка модифицирующего агента и сопряжено с дальнейшей очисткой продукта от этого агента. Например, таким образом получают сополимер N-винилпирролидона с N-винилсалицилденимином [поли(ВП-со-ВСИ)], который является эффективным макромолекулярным хелатором для связывания металлов. Сополимер получали взаимодействием аминогрупп звеньев N-виниламина, содержащихся в его сополимере с N-винилпирролидоном, с салициловым альдегидом. Получение чистого сополимера сопряжено с необходимостью удаления свободного салицилового альдегида из реакционной системы, который вводится в избытке



для наиболее полного замещения аминогрупп и смещения реакции в сторону образования поли(ВП-со-ВСИ). В противном случае, салициловый альдегид может образовывать с металлами нерастворимые в воде низкомолекулярные комплексы. Традиционные методы выделения и очистки таких объектов (экстракция, осаждение, диализ, эксклюзионная жидкостная хроматография) зачастую имеют недостаточную эффективность, а также длительны и трудоемки. В то же время, использование флэш-хроматографии на ССП для этой цели может обеспечить высокую экспрессность (скорость) и эффективность процесса очистки.

Для определения оптимальных условий процесса очистки поли(ВП-со-ВСИ) от салицилового альдегида в режиме микропрепаративной флэш-хроматографии (диаметр полипропиленового картриджа - 5 мм; масса сорбента - 80 мг), а также окончательного выбора сверхсшитого сорбента для этой цели, была осуществлена сорбция салицилового альдегида из его водного раствора в динамическом режиме (Рисунок 10, Таблица 6). В качестве основного критерия для сравнения эффективности ССП использовался объем «до проскока» на уровне 1 % ( $V_{1\%}$ ), который гарантирует практически полное отсутствие салицилового альдегида в растворе.

Данный параметр использовался для расчета динамической сорбционной емкости (ДСЕ). В ходе предварительных опытов было установлено, что оптимальная скорость потока составляет 0.5 мл/мин. Такая скорость позволяет сохранять баланс между временем сорбции и ее эффективностью, которая определяется объемом «до проскока». Также было установлено, что в динамическом режиме модельные полимеры (гомополимер N-винилпирролидона и его сополимер с N-виниламином) элюируются с мертвым объемом картриджа.

На основании полученных данных образец **ССП-2-1**, продемонстрировавший наибольшую эффективность при сорбции салицилового альдегида, был выбран в качестве сорбента для очистки поли(ВП-со-ВСИ) в режиме флэш-хроматографии. Предварительно поли(ВП-со-ВСИ) был выделен осаждением в диэтиловый эфир из той же реакционной системы в качестве стандарта. Идентификацию сополимера и подтверждение отсутствия салицилового альдегида в растворе после проведения флэш-хроматографии осуществляли методом электронной спектроскопии в УФ и видимой области (Рисунок 11). В спектрах поглощения сополимера, полученного методом осаждения и флэш-хроматографической очисткой на **ССП-2-1**, присутствуют идентичные полосы поглощения при 315 (поглощение салицилидениминовой хромофорной группы) и 400 (*n*- $\pi$ -переход азометина) нм. Об эффективности сорбционной очистки свидетельствует отсутствие в спектре очищенного

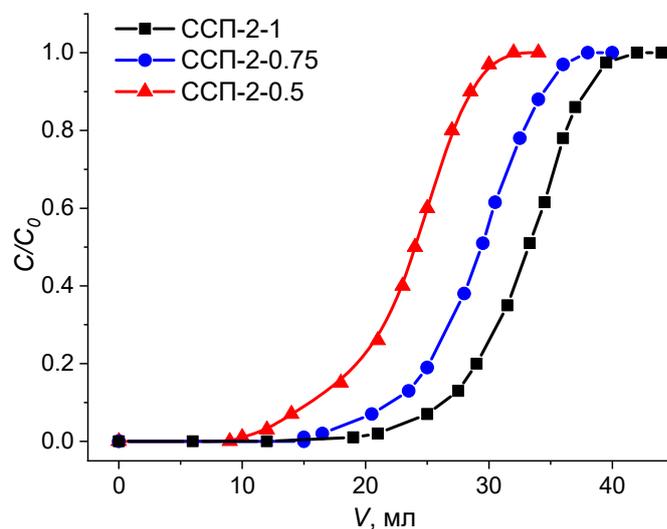


Рисунок 10 – Выходные кривые удерживания салицилового альдегида на ССП;  $C_0 = 1.17$  мг/мл;  $m = 80$  мг; скорость потока 0.5 мл/мин.

Таблица 6 – Параметры сорбции салицилового альдегида в динамическом режиме.

Сорбент	$V_{1\%}$ (мл)	ДСЕ (мг/г)	ПСЕ (мг/г)
ССП-2-0.5	10	167	386
ССП-2-0.75	15	250	446
ССП-2-1	19	318	543

сополимера полосы поглощения при 325 нм, характерной для салицилового альдегида.

При флэш-хроматографической очистке на ССП-2-1 снижаются потери сополимера, поскольку выход поли(ВП-со-ВСИ) после очистки (92 %) выше, чем при традиционным осаждением в диэтиловый эфир (80 %). При этом, обращает на себя внимание возможность полной регенерации сорбента метанолом для его многократного использования. Стоит отметить, что масштабирование предложенного процесса очистки может быть осуществлено посредством использования колонки или картриджа большего размера (с большим количеством ССП-2-1), поскольку эффективность процесса зависит, в первую очередь, от динамической сорбционной емкости ССП, в то время как молекулы полимера неизбежно будут выходить с мертвым объемом картриджа.

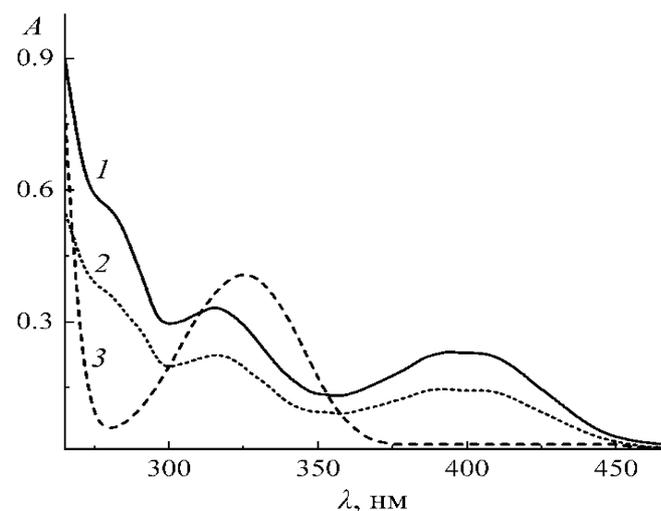
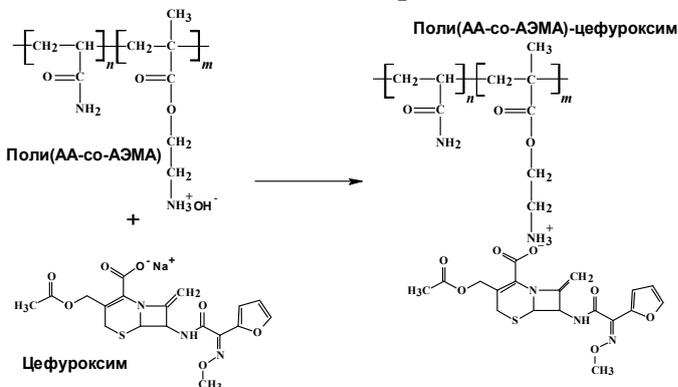


Рисунок 11 – Спектры поглощения в УФ и видимой области: поли(ВП-со-ВСИ) после очистки на ССП-2-1 (1); выделенный осаждением в диэтиловый эфир (2); салицилового альдегида (3).

### 3.5.2 Очистка полимерной соли цефуроксима на основе сополимера акриламида с 2-аминоэтилметакрилатом от свободного цефуроксима

Одной из эффективных стратегий для улучшения растворимости лекарственных препаратов в воде, а также пролонгации их действия является создание полимерных солей лекарственных средств с ионным характером связи полимер-лекарственное средство. Высвобождение лекарства из полимерной соли происходит в результате ионного обмена с более сильными электролитами и имеет пролонгированный характер, что показано, например, при изучении полимерных солей различных антибактериальных препаратов. Таким образом, основное назначение полимерной соли – пролонгация действия лекарственных средств, обладающих быстрым выведением из организма и требующих частого приема. К ним относятся антибиотики цефалоспоринового ряда (например, цефуроксим) которые применяются для лечения широкого спектра бактериальных инфекций, но быстро выводятся из организма. В качестве полимеров-носителей для цефалоспориновых антибиотиков (в частности, цефуроксима) могут выступать гидрофильные сополимеры, содержащие в боковых цепях удаленные от основной цепи полимера реакционноспособные аминогруппы, например, поли(АА-со-АЭМА). В таком случае связывание антибиотика с полимером-носителем происходит за счет образования ионной связи между аминогруппами сополимера и карбоксильными группами антибиотика.



При конъюгации (солеобразовании) полимер-носителя с низкомолекулярным лекарственным средством в реакционной смеси остается часть несвязанного лекарства,

поэтому требуется очистка полимерной соли хроматографическими методами, диализом, которые в ряде случаев недостаточно эффективны и требуют времени, что часто приводит к отщеплению действующего вещества. В этом случае метод флэш-хроматографии на ССП, сочетающий в себе высокую эффективность и экспрессность, может быть идеальным решением. В настоящей работе была использована полимерная соль цефуроксима на основе поли(АА-со-АЭМА).

Аналогично описанному ранее подходу, выбор оптимального сорбента был осуществлен на основании параметров сорбции цефуроксима в динамическом режиме (диаметр полипропиленового картриджа - 5 мм; масса сорбента – 200 мг), рассчитанных с помощью выходных кривых удерживания (Рисунок 12). ССП, содержащие звенья 4-ВП, демонстрируют более высокие значения объема «до проскока» ( $V_{1\%}$ ) и динамической сорбционной емкости (ДСЕ) (Таблица 7) по сравнению с ССП на основе сополимера Ст-ДВБ. Наибольшие значения этих параметров были получены при использовании сверхсшитого терполимера **ССП-2-5ВП**, который был выбран в качестве сорбента для очистки полимерной цефуроксима от свободного цефуроксима в режиме микропрепаративной флэш-хроматографии.

Контроль за эффективностью выделения полимерной соли цефуроксима проводили методом ВЭЖХ в эксклюзионном режиме (Рисунок 13). На хроматограммах полимерной соли до очистки присутствуют пики сополимера, полимерной соли и свободного цефуроксима. Увеличение времени удерживания полимерной соли по сравнению с исходным сополимером может быть связано с компактизацией макромолекул за счет реализации гидрофобных взаимодействий между цепями полимера, содержащими антибиотик. После флэш-хроматографического разделения полимерная соль не содержит свободного цефуроксима. Наличие пика поли(АА-со-АЭМА) в реакционной смеси и очищенной полимерной соли может объясняться неполным замещением функциональных групп полимера, к части которых доступ молекул антибиотика, вероятно, стерически затруднен. Содержание связанного цефуроксима в полимерной соли после очистки, определенное спектрофотометрически, составило 10 масс. %.

Таким образом, выбранный сорбент **ССП-2-5ВП** и условия очистки полимерной соли антибиотика позволяют получить препарат достаточной чистоты и с достаточным содержанием действующего вещества. Предложенный подход существенно упрощает и ускоряет процесс очистки полимерных конъюгатов.

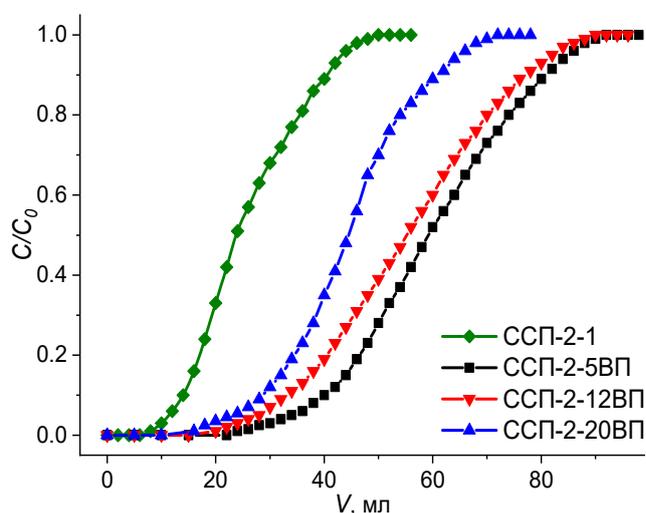


Рисунок 12 – Выходные кривые удерживания цефуроксима на ССП, содержащих различное количество звеньев 4-винилпиридина.  $C_0 = 0.3$  мг/мл;  $m = 200$  мг; скорость потока 0.5 мл/мин.

Таблица 7 – Параметры сорбции цефуроксима в динамическом режиме.

Сорбент	$V_{1\%}$ (мл)	ДСЕ (мг/г)	ПСЕ (мг/г)
ССП-2-1	8	12	40
ССП-2-5ВП	23	35	93
ССП-2-12ВП	20	30	85
ССП-2-20ВП	14	21	66

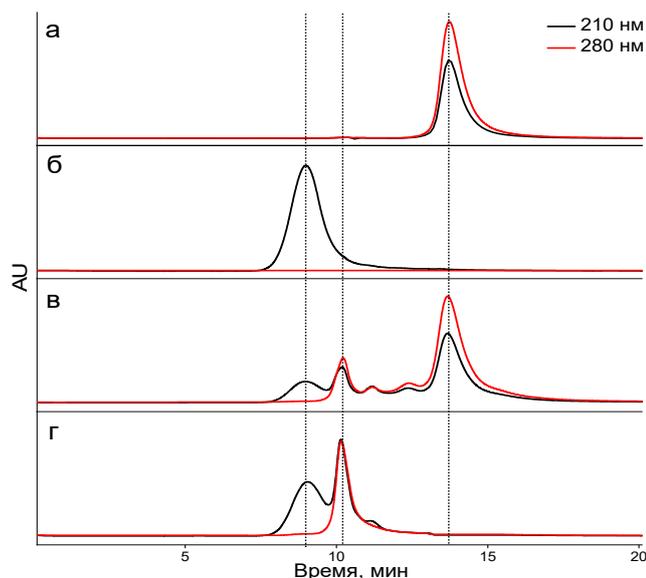


Рисунок 13 – Хроматограммы цефуроксима (а), поли(АА-со-АЭМА) (б), полимерной соли цефуроксима на основе поли(АА-со-АЭМА) до (в) и после (г) очистки на ССП-2-5ВП. Колонка PSS Suprema Lux, 10 мкм, 7.8 × 300 мм; элюент 0.2 М NaCl; скорость потока 1 мл/мин.

### 3.5.3 Выделение и очистка растительных полисахаридов и гликопротеинов

Клубни картофеля (*Solanum tuberosum L.*) содержат большое количество полисахаридов, конъюгированных с белками и нуклеотидами, а также полифенолы, витамины, флавоноиды и многие другие соединения. Следует отметить, что наибольшее количество биологически активных соединений содержится в быстрорастущих клетках (проростках) картофеля. Традиционная методика выделения полисахаридов и их конъюгатов с белками из растительного сырья достаточно сложна и включает жидкостную экстракцию, дробное осаждение и тонкую хроматографическую очистку низкого давления. Используя такую многостадийную процедуру, получают противоязвенный препарат Ульцэп (ULCER), который был выбран в качестве препарата сравнения. В состав данного препарата, компоненты которого выделяются из водного экстракта проростков картофеля (*Solanum tuberosum L.*), входит фракция полисахаридов с ММ~70 кДа арабиногалактановой природы (остатки сахаров – арабиноза, галактоза – 30-70 масс. %), уроновые кислоты – 2-5 масс. %, белок >9 масс. %.

Традиционные методы выделения, предполагающие последующее переосаждение целевых продуктов, характеризуются низкой воспроизводимостью и низкими выходами; как правило, требуется дополнительная хроматографическая очистка продуктов. Одним из наиболее простых и эффективных методов хроматографического разделения и выделения целевых соединений является флэш-хроматография, позволяющая быстро и эффективно фракционировать биологически активные соединения со схожими свойствами. Однако, ключевой проблемой выделения полисахаридов и их конъюгатов из растительного сырья является отделение целевых продуктов от высокосшитого матрикса, который откладывается на клеточной стенке при суберинизации и состоит из различных липидных полимеров, суберинов и лигниноподобных фенольных соединений. Учитывая полученные ранее результаты, синтезированный образец ССП-7-1-м, содержащий как микро-, так и макропоры и продемонстрировавший наибольшую эффективность при сорбции полифенольно-лигнинового матрикса (продуктов суберинизации), был использован для выделения и очистки полисахаридов и гликопротеинов из экстракта проростков картофеля.

После флэш-хроматографии на сорбенте ССП-7-1-м выделенный продукт (далее целевой продукт – ЦП), по данным ВЭЖХ-анализа в эксклюзионном режиме, содержит два высокомолекулярных компонента (Рисунок 14). Первый пик является высокомолекулярным продуктом с молекулярной массой 90 кДа, потенциально содержащим белковый компонент, а второй пик – полисахаридной фракцией с очень близкими молекулярными массами.

Для подтверждения сделанных выводов о составе выделенного ЦП и его сравнения с препаратом Ульцэп были использованы различные физико-химические методы анализа: ИК-спектроскопия, тонкослойная (ТСХ) и газовая хроматография, гель-электрофорез.

Сравнение ИК-спектров ЦП и препарата Ульцэп (Рисунок 15) показало, что они имеют схожий состав (широкая полоса в области  $3700-3050\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания ОН-групп полисахаридов; амид-I ( $1650\text{ см}^{-1}$ ) и амид-II ( $1545\text{ см}^{-1}$ ) – белковые структуры;  $1200-950\text{ см}^{-1}$  – комбинированные колебания связей сахаридного кольца;  $950-750\text{ см}^{-1}$  – перекрывающиеся валентные колебания связей С-О и С-С гликозидного и пиранового колец).

Для сравнения моносахаридного состава ЦП и препарата Ульцэп был проведен их кислотный гидролиз и использован метод ТСХ. Было установлено, что основными моносахаридами, входящими в их состав, являются арабиноза и галактоза. Сравнение аминокислотного состава белков, входящих в состав ЦП и препарата Ульцэп, с использованием двумерной ТСХ показало, что в гидролизате ЦП присутствуют 12 аминокислот, а в гидролизате препарата Ульцэп – 10. Предположительно, две аминокислоты, отсутствующие в гидролизате препарата Ульцэп, это серин и аспарагин.

С помощью газохроматографического анализа было определено процентное содержание основных моносахаридов (после кислотного гидролиза ЦП и дериватизации его фрагментов) в ЦП, а именно арабинозы (17.4 %), галактозы (23.8 %) и глюкозы (9.6 %). Молекулярная масса белкового компонента по данным гель-электрофореза составила 55 кДа. На основании полученных данных можно предположить, что выделенный продукт состоит из полисахарида арабиногалактановой природы и белка с молекулярной массой около 55 кДа и может представлять собой гликопротеин, либо некий белково-полисахаридный конъюгат. При этом выделенный продукт и действующее вещество (субстанция) препарата Ульцэп имеют близкий состав.

Таким образом, применение специально разработанного сверхсшитого сорбента ССП-7-1-м на основе макропористого сополимера Ст с 7 мол. % ДВБ позволило эффективно отделить полифенольно-лигниновый матрикс от полисахаридов и гликопротеинов, содержащихся в экстракте растительного сырья. Применение данного сорбента позволяет отказаться от традиционных малоэффективных и длительных процедур выделения и очистки, делая процесс быстрым, эффективным и воспроизводимым. Отдельно стоит отметить возможность многократного использования данного сорбента, благодаря возможности его полной регенерации.

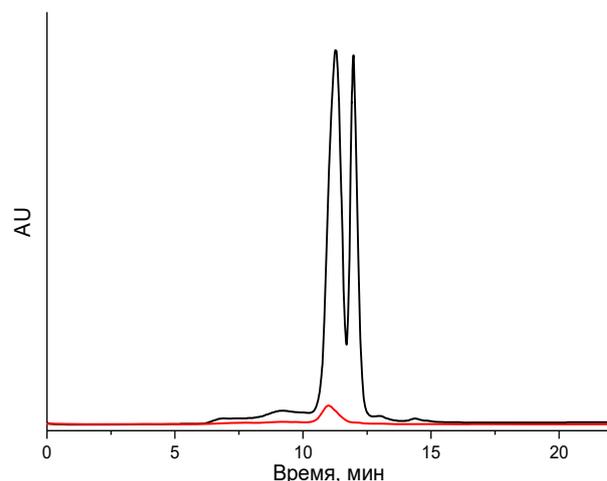


Рисунок 14 – Хроматограмма целевого продукта после флэш-хроматографии на ССП-7-1-м. Колонка PSS Suprema Lux, 10 мкм,  $7.8 \times 300$  мм; элюент 0.2 М NaCl; скорость потока 1 мл/мин.

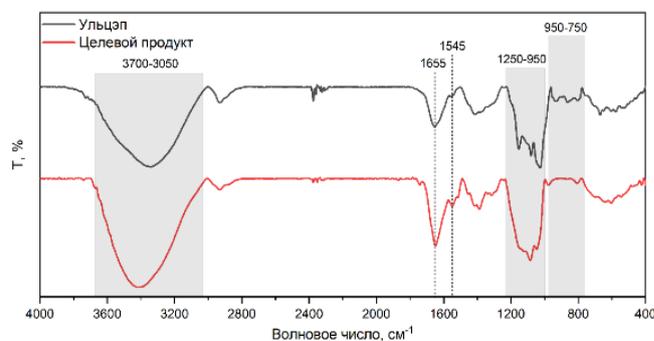


Рисунок 15 – ИК-спектры препарата Ульцэп и целевого продукта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Основные научные и практические результаты работы заключаются в следующем:*

1. Впервые проведена сверхсшивка терполимеров, содержащих стирол, дивинилбензол и функциональные сомомеры (4-винилпиридин или глицидилметакрилат), с использованием монохлордиметилового эфира в качестве внешнего сшивающего агента для получения частично гидрофильных высокопористых полимерных материалов.

2. Исследовано влияние условий синтеза на пористую структуру сверхсшитых полимеров. Показано, что при уменьшении содержания дивинилбензола в исходном полимере растет объем мезопор размером 2-4 нм; при увеличении количества сшивающего агента на стадии сверхсшивки растет объем микропор; увеличение доли функционального сомомера приводит к снижению пористости сорбента преимущественно за счет снижения объема микропор.

3. Показано, что направленное регулирование пористой и химической структуры сверхсшитых полимерных сорбентов за счет изменения состава исходного полимера, а именно количества дивинилбензола и звеньев функционального сомомера (4-винилпиридина или глицидилметакрилат), является эффективным подходом для управления их сорбционными свойствами в отношении низкомолекулярных соединений (ароматических соединений, антибиотиков, красителей) с различными размерами молекул и балансом гидрофильности/гидрофобности.

4. Методом суспензионной со- и терполимеризации стирола в оптимизированных условиях получены полимеры-предшественники, в форме сферических частиц с размерами (40-80 мкм), удовлетворяющими требованиям проведения флэш-хроматографии, а также сверхсшитые полимерные сорбенты на их основе.

5. Показана эффективность микропористых сверхсшитых полимерных сорбентов на основе сополимера стирола с 2 мол. % дивинилбензола и его терполимера, содержащего 5 мол. % 4-винилпиридина, при разделении водорастворимых синтетических полимеров и низкомолекулярных соединений различных классов в режиме флэш-хроматографии.

6. Показана эффективность бипористого сверхсшитого полимерного сорбента на основе макропористого сополимера стирола с 7 мол. % дивинилбензола при отделении полифенольно-лигнинного матрикса растительного сырья, а также при выделении и очистке растительных полисахаридов и гликопротеинов в режиме флэш-хроматографии.

**Перспективным направлением дальнейших работ** является введение новых функциональных сомомеров (или функциональных групп) в состав сверхсшитых полимерных сорбентов, а также расширение хроматографических применений сорбентов данного класса, включая область полимерной химии.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:*

1. Gorshkov, N.I. Isolation of protein-polysaccharide conjugates from *Solanum tuberosum* L. rootlets by extended reversed-phase flash chromatography / N.I. Gorshkov, **A.S. Kirillov**, I.I. Malakhova, V.D. Krasikov // *Sorbtsionnye i Khromatographicheskie Protsessy*. – V. 22. № 5. – P. 591-597. (Q4) [Сорбционные и хроматографические процессы. – 2022. – Т. 22. – № 5. – С. 591-597]. DOI: 10.17308/sorpchrom.2022.22/10680

2. **Кириллов, А.С.** Сверхсшитые полистирольные сорбенты микропористой структуры в сорбционной очистке водорастворимых полимеров от низкомолекулярных соединений / **А.С. Кириллов**, Е.Н. Дубров, Н.И. Горшков, В.Д. Красиков // *Журнал прикладной химии*. – 2022. – Т. 95. – №. 8. – С. 1073-1080. (K1) DOI: 10.31857/S0044461822080163 [**Kirillov, A.S.** Microporous hypercrosslinked polystyrene sorbents in sorption purification of water-soluble polymers from low-molecular-weight compounds / **A.S. Kirillov**, E.N. Dubrov, N.I. Gorshkov, V.D. Krasikov // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2022. – V. 95. – №. 8. – P. 1236-1242. (Q3). DOI: 10.1134/S1070427222080213].

3. **Кириллов, А.С.** Сверхсшитые полимерные сорбенты, модифицированные 4-винилпиридином: синтез, адсорбционные свойства и применение для выделения полимерной соли цефуроксима в режиме флэш-хроматографии / **А.С. Кириллов, А.А. Вагин, М.С. Борисенко, Н.Н. Шевченко, В.Д. Красиков, Н.И. Горшков** // Журнал прикладной химии. – 2024. – Т. 97. – № 1. – С. 77-88. (K1). DOI: 10.31857/S0044461824010109

*Публикации в изданиях, входящих в базу данных Web of Science:*

4. **Kirillov, A.S.** Tuning the porosity of hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymers for efficient adsorption of rifampicin from aqueous media / **A.S. Kirillov, N.I. Gorshkov, N.N. Shevchenko, N.N. Saprykina, V.D. Krasikov** // Journal of Polymer Research. – 2023. – V. 30. – № 11. – P. 405. (Q2). DOI: 10.1007/s10965-023-03802-7

*Тезисы докладов и материалы конференций:*

5. **Кириллов, А.С.** Выделение полисахаридно-белковых комплексов из растительного сырья методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии на октадецилсиликагеле / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков** // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия». – 2021. – С. 41.

6. Красиков, В.Д. Хроматографические аспекты выделения биополимеров из растительного сырья / В.Д. Красиков, И.И. Малахова, **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков, К.Г. Боголицын** // Сборник трудов Всероссийского симпозиума «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях». – 2021. – С. 154-155.

7. Горшков, Н.И. Выделение белково-полисахаридных комплексов из растительного сырья методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии / Н.И. Горшков, **А.С. Кириллов, И.И. Малахова, В.Д. Красиков** // Материалы IX Международной конференции «Физикохимия растительных полимеров». – 2021. – С. 57-58.

8. **Кириллов, А.С.** Изучение сорбции белков на сверхсшитых полистирольных сорбентах / **А.С. Кириллов** // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия». – 2022. – С. 54.

9. **Кириллов, А.С.** Синтез микропористых сверхсшитых полистирольных сорбентов и исследование их характеристик / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков** // Программа и тезисы докладов 16-й Санкт-Петербургской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах». – 2022. – С. 91.

10. **Кириллов, А.С.** Хроматографическое выделение биополимеров из растительного сырья / **А.С. Кириллов, И.И. Малахова, Н.И. Горшков** // Программа и тезисы докладов 16-й Санкт-Петербургской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах». – 2022. – С. 241.

11. **Кириллов, А.С.** Синтез сверхсшитых полистирольных сорбентов и их применение для сорбционной очистки водорастворимых конъюгатов полимер-антибиотик / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков, М.С. Борисенко, А.А. Вагин, Н.Н. Шевченко, В.Д. Красиков** // Материалы XIX Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения». – 2023. – С. 191.

12. **Кириллов, А.С.** Выделение гликопротеинов из растительного сырья методом флэш-хроматографии на сверхсшитых полистирольных сорбентах / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков, И.И. Малахова, В.В. Захаров, В.Д. Красиков** // Материалы X Международной конференции «Физикохимия растительных полимеров». – 2023. – С. 106-107.

13. **Кириллов, А.С.** Сверхсшитые полимерные сорбенты, модифицированные 4-винилпиридином и глицидилметакрилатом: синтез, структура и сорбционные свойства / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков, Н.Н. Шевченко, В.Д. Красиков** // Программа и тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах». – 2023. – С. 117.

14. **Кириллов, А.С.** Сорбенты на основе сверхсшитых со- и терполимеров стирола: синтез, пористая структура и сорбционные свойства / **А.С. Кириллов, Н.И. Горшков, В.Д. Красиков** // Сборник тезисов Девятой всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2024». – 2024. – С. 498.

