

УДК 577.114.3

# Особливості взаємодії глюкозаміну як моделі мономерної ланки макромолекули хітозану і поліетиленглікольдисукуцинатів

О.Ю. Жолобка<sup>1,2</sup>, І.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, А.С. Воронов<sup>1</sup>, З.І. Демчук<sup>2</sup>, О.Г. Будішевська<sup>2</sup>, А.М. Когут<sup>2</sup>, С.А. Воронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University  
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Національний університет «Львівська політехніка»  
12, вул. С. Бандери, Львів, 79013, Україна

*Синтезовано та охарактеризовано 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-D-глюкопіранозид (1-О-бензилглюкозамін) як модель мономерної ланки макромолекули хітозану. Досліджено взаємодію при термічній обробці поліетиленглікольдисукуцинатів з 1-О-бензилглюкозаміном без використання додаткових активаторів функціональних груп або каталізаторів. Встановлено, що при цьому відбувається реакція між аміногрупами 1-О-бензилглюкозаміну та карбоксильними групами ПЕГ-дисукуцинатів з утворенням ковалентних амідних зв'язків, що надає нові можливості конструювання біосумісних ковалентно зшитих гідрогелів на основі хітозану.*

**Ключові слова:** ацилювання, хітозан, глюкозамін, мономерна ланка макромолекули хітозану, гідрогель.

## Вступ.

Хітозан [полі-β-1,4-(2-аміно-2-дезоксид-D-глюкопіраноза) з деякою часткою ланок 2-ацетиламіно-2-дезоксид-D-глюкопіранози] (рис. 1) – це природний гідрофільний біополімер, який, зазвичай, отримують за допомогою лужного деацетилювання хітину, котрий є основним компонентом екзоскелета членистоногих, таких як рако- і павукоподібні комахи, тощо [1]. Хітозан і хітин широко застосовуються в медичній і фармацевтичній промисловості завдяки своїм унікальним властивостям [2–4]. Хітозан – біодеградабельний, нетоксичний, біосумісний і біоадгезивний природний полімер [5, 6], який має протимікробну, противірусну і протипухлинну активність [7, 8], а також хороший кровоспинний, гіпохолестеролемічний і гіполіпідемічний агент [5, 6]. Крім того, хітин дуже поширений у природі, а його виробництво дешеве.

Сучасні гідрогелі на основі хітозану, такі як гідрогелеві нано- та мікрочастинки [4, 9, 10] і планарні

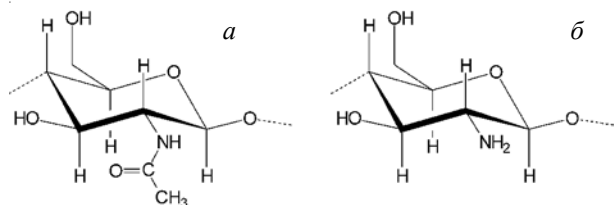


Рис. 1. Структурні ланки хітозану: N-ацетилглюкозаміну (а); ланка глюкозаміну (б)

гідрогелі широко досліджуються в процесах пролонгованої доставки ліків [11] як матриці для контролюваного вивільнення біоактивних молекул, фармацевтичних протеїнів, для інкапсуляції клітин живих тканин і конструювання тканин організму [12], а також як медичні пов'язки для лікування ран, опіків і поверхневих пошкоджень шкіри [3, 13]. У роботі [14] показана можливість отримання гідрогелів на основі хітозану при зшиванні його макромолекул за допомогою дво- і триосновних карбонових кислот, зокрема лимонної. На сьогодні механізм такого зшивання вивчений недостатньо, і в літературі містяться суперечливі відомості про нього. Автори [15] вважають, що при формуванні гідрогелів на основі хітозану з використанням лимонної кислоти відбувається фізичне зшивання, інші [14] стверджують про перебіг хімічного зшивання з утворенням ковалентних зв'язків. Отже, можливість утворення ковалентного зв'язку між макромолекулами хітозану (аміногрупа) та зшивальними агентами, які містять карбоксильні групи, залишаються недостатньо вивченими.

Метою цієї роботи було дослідження можливості утворення ковалентного зв'язку між аміногрупою глюкозаміну, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, та карбоксильною групою макромолекули зшивача – поліетиленглікольдисукуцинату, що відкриває нові шляхи конструювання біосумісних

ковалентно зшитих гідрогелів на основі хітозану.

### Експериментальна частина.

**Матеріали.** Бурштиновий ангідрид (Aldrich) і моноглюкозамін 2-ацетиламіно-2-дезоксі- $\alpha$ -D-глюкопіранозу (Aldrich) використовували без додаткового очищення. Поліетиленгліколі (Aldrich) з молекулярною масою ( $M_n$ ) 300, 600, 1000, 2000 розчиняли в бензолі і кип'ятили протягом 3 год. зі зворотним холодильником і насадкою Діна–Старка для вилучення слідів води, після чого відганяли бензол у вакуумі. Триетиламін (Aldrich) осушували над NaOH і переганяли. Оцтовий ангідрид (Aldrich) використовували без додаткового очищення.

**Синтез 1-O-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду.** 2-Ацетиламіно-2-дезоксі- $\alpha$ -D-глюкопіранозу (3 г, 13,5 ммоль) і бензиловий спирт (22 мл, 0,20 моль) розчиняли в толуолі (36 мл) і додавали моногідрат *n*-толуолсульфокислоти (0,15 г, 1,15 ммоль). Реакційну суміш поміщали в реактор з насадкою Діна–Старка, кип'ятили протягом 5 год. і відділяли воду, яка утворювалась у ході реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений розчин бікарбонату натрію для нейтралізації *n*-толуолсульфокислоти і відганяли толуол за пониженого тиску. Після цього додавали суміш (80 мл) діетилового етеру і *n*-гексану за співвідношення 2:1 і енергійно перемішували протягом 3 год. Осад коричневого кольору відфільтровували, промивали діетиловим етером, перекристалізували з етанолу і отримували світло-коричневі кристали 1-O-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду з виходом 50 %.

**Синтез гідрохлориду 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду.** 1-O-Бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксі-D-глюкопіранозид (2,1 г, 6,75 ммоль) розчиняли в 40 мл етанолу, додавали KOH (12,0 г, 0,214 моль) і кип'ятили протягом доби в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до температури 0 °С і нейтралізували 35 %-ву хлоридну кислоту (21,7 мл, 0,214 моль). Утворений осад відфільтровували, а фільтрат витримували за температури -18 °С. Кристали гідрохлориду 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду, що утворилися, відфільтровували і висушували. Будову підтверджували за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії.

**Синтез 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду.** Гідрохлорид 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду (0,2 г) розчиняли в метанолі (3 мл) і додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 г), перемішували протягом 20–30 хв., осад відфільтровували. З фільтрату у вакуумі відганяли метанол, а отриманий залишок (1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозид) відразу використовували для подальших досліджень.

**Синтез поліетиленглікольдисуццинатів (2СК-ПЕГ)** – дієстерів поліетиленгліколів і бурштинової кислоти здійснювали ацилуванням ПЕГ з різною довжиною ланцюгів бурштиновим ангідридом (сукцинангідридом,

СА). Синтез проводили протягом 24 год. у розчині 1,4-діоксану за температури 80 °С і мольного співвідношення ПЕГ і СА як 1:2.

**Взаємодію 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>** проводили, змішуючи їх за мольного співвідношення 1,0:0,6 і витримуючи за температури 120 °С протягом 3 год.

**Ацетилювання суміші 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду і 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>** (20 мг) здійснювали в надлишку оцтового ангідриду (0,1 мл) за наявності триетиламіну (0,1 мл) протягом 15 год. при перемішуванні за температури 30 °С. Співвідношення атомів водню у функціональних групах отриманих продуктів оцінювали за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії.

**Вміст карбоксильних груп** у продуктах реакції між бурштиновим ангідридом і ПЕГ та перебіг реакції утворення естерів 2СК-ПЕГ визначали прямим рН-метричним титруванням проб реакційної суміші 0,1 N водним розчином NaOH [16].

**ІЧ-спектри** зразків 2СК-ПЕГ отримували в тонкому шарі з ацетонового розчину на KBr з використанням приладу Thermo Scientific Nicolet Fourier Transform Infrared Spectrometer у діапазоні 500–4000 см<sup>-1</sup> з розділенням 4 см<sup>-1</sup> і компенсацією атмосферного CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O.

**<sup>1</sup>H ЯМР-спектри** зразків 2СК-ПЕГ, моноглюкозаміну 2-аміно-2-дезоксі- $\alpha$ -D-глюкопіранози та його похідних отримували в дейтерованих розчинниках (ацетоні-d<sub>6</sub>, хлороформі-d, дейтерованій воді) з використанням спектрометра 500 MHz Varian Inova. Розчинник містив внутрішній стандарт. Концентрація речовини 1,0 %.

**Мас-спектрометрія.** Мас-спектри отримували на високороздільному мас-спектрометрі Bruker Daltonics BioTOF у режимі реєстрації позитивно заряджених іонів, отриманих методом електроспрей-іонізації за наявності іонів натрію.

### Результати дослідження і їх обговорення.

#### Синтез і характеристика 1-O-бензилглюкозаміну як моделі мономерної ланки макромолекули хітозану.

Відомо, що хітозан і його похідні обмежено розчинні в дейтерованих розчинниках, які використовуються для зняття <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів. Це унеможливило дослідження утворення ковалентних зв'язків за участю хітозану

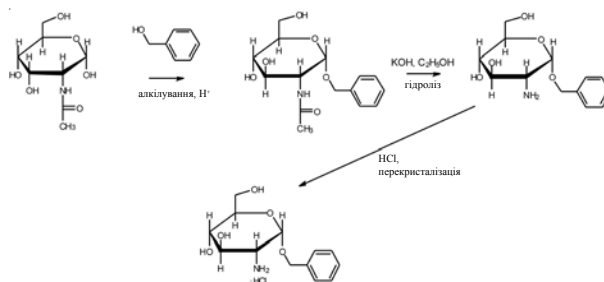


Рис. 2. Схема синтезу гідрохлориду 1-O-бензил-2-аміно-2-дезоксі-D-глюкопіранозиду

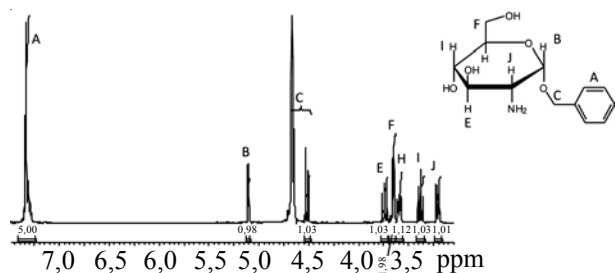


Рис. 3.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр гідрохлориду 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду

за допомогою ЯМР-спектроскопії. Тому з метою дослідження утворення ковалентного зв'язку між аміногрупами хітозану та карбоксильними групами зшивача ПЕГдисукцинату використано глюкозамін, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану. Взаємодію реагентів проводили за умов термообробки, без використання додаткових каталізаторів або активаторів карбоксильних груп.

Використання 2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиди (тобто глюкозаміну у вільній формі) звичайно приводить до утворення основи Шиффа за умов термостатування. Тому як модель мономерної ланки хітозану було застосовано 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозид (рис. 2), який отримували алкілуванням 2-ацетиламіно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиди бензиловим спиртом. Реакцію проводили в толуольному розчині за наявності *n*-толуолсульфо кислоти як каталізатора, і в результаті реакції отримували 1-*O*-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозид. Будову синтезованого продукту підтверджували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії (спектр не наведено).

Зняття ацетильного захисту аміногрупи проводили за допомогою лужного гідролізу в етиловому спирті і отримували 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозид. Оскільки ця речовина нестабільна при зберіганні, її переводили у форму солі – гідрохлориду, яку виділяли з реакційної маси і очищали від домішок за допомогою перекристалізації. Будову отриманого гідрохлориду 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду підтверджено методом  $^1\text{H}$  ЯМР-

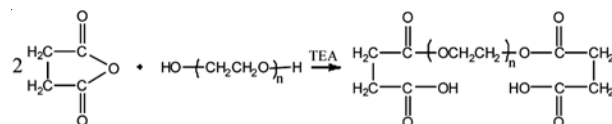


Рис. 4. Схема утворення 2СК-ПЕГ

спектроскопії. На рис. 3 наведено його  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр, знятий у  $\text{D}_2\text{O}$ . У спектрі наявні 8 груп сигналів, які відповідають протонам 2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозного та бензильного фрагментів (табл. 1).

Отже, будова синтезованого гідрохлориду 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду підтверджується даними  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії.

#### Синтез і характеристика поліетиленглікольдисукцинатів.

Нами запропоновано використовувати карбоксилвмісні діестери на основі бурштинової кислоти та поліетиленгліколів як зшивачі макромолекул хітозану для формування полімерного каркасу гідрогелю. ПЕГдисукцинати були синтезовані при взаємодії ПЕГів різної молекулярної маси з дворазовим мольним надлишком бурштинового ангідриду. Перебіг реакції контролювали за зміною кислотного числа реакційної суміші, а також за допомогою ІЧ-спектроскопії за зникнення смуг поглинання за  $1786$  і  $1862$   $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають зв'язку  $\text{C}=\text{O}$  у бурштиновому ангідриді [17].

Схема синтезу діестерів бурштинової кислоти та ПЕГ наведена на рис. 4.

Будову синтезованих 2СК-ПЕГ підтверджували за допомогою ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії і функціонального аналізу (визначення груп  $\text{COOH}$ ).

Наявність у спектрах 2СК-ПЕГ (рис. 5) смуг поглинання за  $2873$  ( $\nu_s$ ,  $\text{CH}_2$ ),  $1454$  ( $\delta_s$ ,  $\text{CH}_2$ ) і  $1349$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ,  $\text{CH}_2$ ) свідчить про наявність аліфатичних фрагментів, зокрема залишку бурштинової кислоти та метиленових фрагментів ПЕГ. Смуги за  $1733$  ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ) та  $952$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ ,  $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ ) свідчать про наявність карбоксильної групи. Смугу за  $1733$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ) віднесено також і до карбонілу в складі естерної групи, як і смугу за  $1249$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ ,  $\text{O}=\text{C}-\text{O}-$ ) у складі естерного фрагмента. Наявність фрагмента поліетиленгліколю в

Таблиця 1. Характеристика  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра гідрохлориду 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду\*

Хім. зсув, м. ч.	Інтегральна інтенсивність	Позначення протону	Кількість протонів	Місце положення протону
7,33	5,00	A	5	$\text{C}_6\text{H}_5$
5,10	0,98	B	1	СН у глюкозаміні
4,67 і 4,52	**	C	2	$\text{CH}_2$ у бензилі
3,75	1,03	E	1	СН у глюкозаміні
3,65	1,98	F	2	$\text{CH}_2$ у глюкозаміні
3,60	1,12	H	1	СН у глюкозаміні
3,38	1,03	I	1	СН у глюкозаміні
3,21	1,01	J	1	СН у глюкозаміні

\*протони позначені на рис. 3; \*\* сигнал частково накладається на пік залишкових кількостей  $\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{D}_2\text{O}$ .

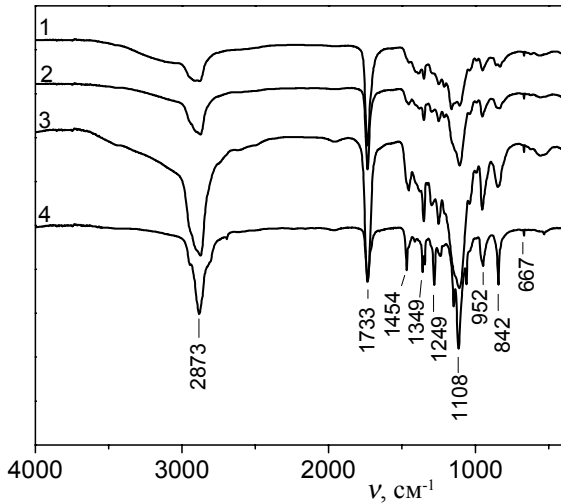


Рис. 5. ІЧ-спектри зразків 2СК-ПЕГ з різною довжиною ланцюгів ПЕГ: 1 – ПЕГ-300; 2 – ПЕГ-600; 3 – ПЕГ-1000 та 4 – ПЕГ-2000

складі 2СК-ПЕГ підтверджується смугою поглинання за 1108  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ , C–O–C), інтенсивність якої зростає з довжиною ланцюга ПЕГ.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри також підтверджують склад синтезованих 2СК-ПЕГ (рис. 6 і табл. 2).

Співвідношення інтегральних інтенсивностей протонів з різним хімічним зсувом на спектрах зразків 2СК-ПЕГ з різною довжиною ланцюгів ПЕГ підтверджують хімічну будову синтезованих ПЕГдисукцинатів (табл. 2).

Структуру синтезованих 2СК-ПЕГ підтверджено також мас-спектрометрією. На рис. 7 наведено типовий мас-спектр 2СК-ПЕГ на основі ПЕГ з молекулярною масою 2000, який підтверджує перебіг реакції ацилювання ПЕГ бурштиновим ангідридом з утворенням діестеру.

З рис. 7 видно, що на мас-спектрі дисукцинату ПЕГ-2000 наявні тільки сигнали 2СК-ПЕГ<sub>2000</sub>. Сигнали можливих домішок, таких як бурштинова кислота,

Таблиця 2. Характеристика  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів 2СК-ПЕГ\*

Мол. маса ПЕГ	Хім. зсув, м. ч.	Інтегральна інтенсивність	Позначення протону	Кількість протонів	Місце положення протону
300	2,50	8,0	A	8	CH <sub>2</sub> СК
	3,67	21,6	B	22	ПЕГ
	4,26	3,8	C	4	$\alpha$ -CH <sub>2</sub> ПЕГ
600	2,49–2,65	8,0	A	8	CH <sub>2</sub> СК
	3,65	49,0	B	48	ПЕГ
	4,26	3,8	C	4	$\alpha$ -CH <sub>2</sub> ПЕГ
1000	2,49–2,65	8,0	A	8	CH <sub>2</sub> СК
	3,65	74,8	B	75	ПЕГ
	4,26	3,8	C	4	$\alpha$ -CH <sub>2</sub> ПЕГ
2000	2,49–2,65	8,0	A	8	CH <sub>2</sub> СК
	3,65	163,7	B	164	ПЕГ
	4,26	3,9	C	4	$\alpha$ -CH <sub>2</sub> ПЕГ

\*протони позначені на рис. 6.

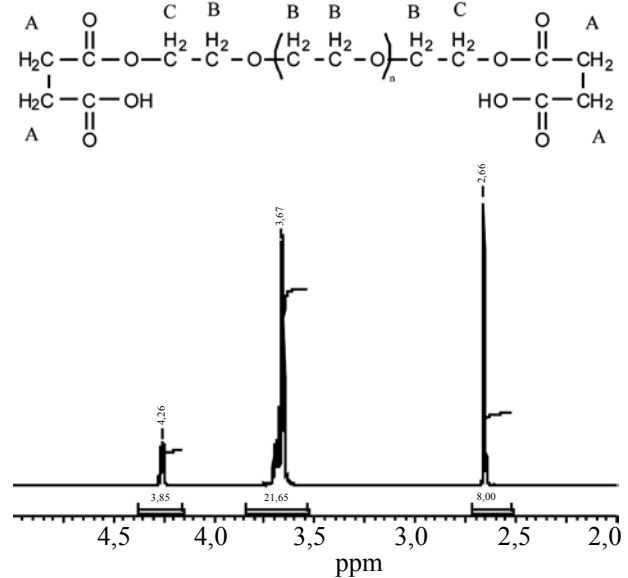


Рис. 6.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр ПЕГдисукцинату 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>

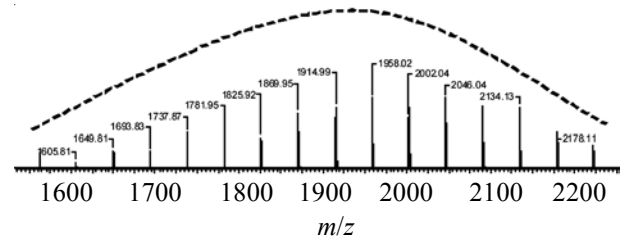


Рис. 7. Мас-спектр поліетиленглікольдисукцинату 2СК-ПЕГ<sub>2000</sub>

непрореаговані бурштиновий ангідрид і поліетиленгліколь, відсутні.

**Дослідження можливості утворення ковалентного зв'язку при взаємодії 1-О-бензилглюкозаміну як моделі мономерної ланки макромолекули хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів.**

Для дослідження перебігу взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду з ПЕГдисукцинатами гідрохлорид 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-

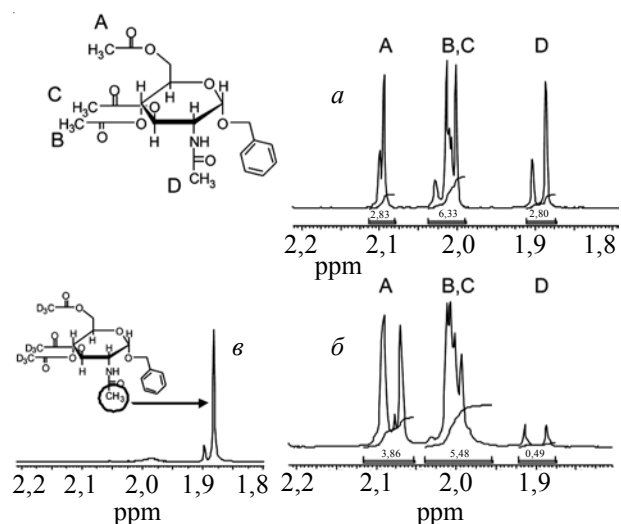


Рис. 8. Ділянки  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів ацетильованих продуктів до (а) та після термообробки суміші 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> (б); 1-*O*-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду, ацетильованого дейтерованим оцтовим ангідридом (в)

глюкопіранозиду обробляли карбонатом калію, після чого продукт з вільними аміногрупами (1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозид) відразу змішували з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> і проводили реакцію в масі за умов термообробки.

З метою виявлення груп модельного 1-*O*-бензилглюкозаміну, які вступають у реакцію ацилювання ПЕГдисукцинатом, суміш 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> було ацетильовано оцтовим ангідридом за наявності триетиламіну до і після термообробки за температури 120 °С протягом 3 год. Інтегральні інтенсивності сигналів протонів ацетильних груп, введених у склад модельного глюкозаміну, дали змогу зробити якісні та кількісні висновки про перебіг реакції ацилювання 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду дисукцинатом ПЕГу при термообробці.

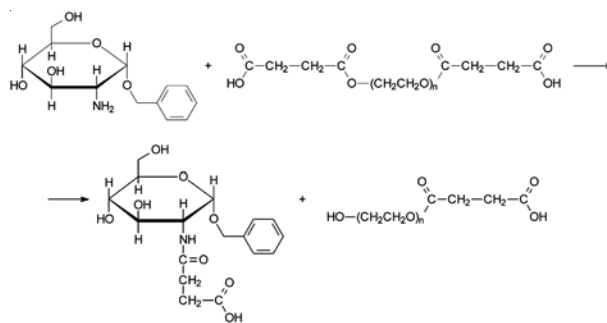
На рис. 8а наведено ділянку  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра непрогрітої суміші 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>, ацетильованої за допомогою оцтового ангідриду. Продукт взаємодії 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> був отриманий при прогріванні суміші двох речовин протягом 3 год. за температури 120 °С. Синтезований продукт був оброблений оцтовим ангідридом, і на рис. 8б наведено ділянку спектра ацетильованого продукту реакції.

З порівняння наведених спектрів видно, що після ацетилювання продукту взаємодії 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>, який був отриманий за умов термообробки, помітна істотна нестача (порівняно зі спектром непрогрітої суміші) протонів з хімічним зсувом 1,88 м. ч., які, очевидно,

відповідають ацетильним групам біля атома азоту (тобто  $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-}$ ).

Оскільки величина хімічного зсуву протонів ацетильної групи, введеної в склад молекули 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду, слабо залежить від того, через який атом утворено зв'язок між ацетильною групою і залишком моносахариду, для визначення положення хімічного зсуву N-ацетамідних протонів було здійснено ацетилювання 1-*O*-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду дейтерованим оцтовим ангідридом і отримано  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр продукту реакції (рис. 8в). Оскільки відомо, що дейтеровані ацетильні групи не дають сигналів у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі, то безсумнівно, що пік з хімічним зсувом 1,88 м. ч. відповідає протонам ацетамідної групи.

Отже, при термічній обробці 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду і ПЕГ-дисукцинату за рахунок взаємодії аміногрупи з карбоксильною групою відбувається утворення амідного зв'язку за схемою:



Отже, за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії встановлено, що за температури 120 °С без введення додаткових активаторів функціональних груп і каталізаторів відбувається взаємодія аміногрупи 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, з карбоксильною групою 2СК-ПЕГ, що приводить до утворення ковалентного амідного зв'язку.

#### Висновки.

Синтезовано та охарактеризовано 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозид (1-*O*-бензилглюкозамін) для використання його як моделі мономерної ланки макромолекули хітозану в реакціях з карбоксильними реагентами. Досліджено взаємодію поліетиленглікольдисукцинатів з 1-*O*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозидом при термообробці без використання активаторів функціональних груп або каталізаторів. Встановлено, що при цьому відбувається реакція між аміногрупами і карбоксильними групами з утворенням ковалентних амідних зв'язків. Застосування цієї реакції при взаємодії ПЕГ-дисукцинатів з макромолекулами хітозану надає нові можливості конструювання біосумісних ковалентно зшитих гідрогелів.

## Література

1. *Muzzarelli R.* Natural chelating polymers. – Oxford: Pergamon Press, 1973. – P. 144–176.
2. *Yao K., Li J., Yao F., Yin Y.* Chitosan-based hydrogels. Functions and applications. – Boca Raton: CRC Press, 2012. – 511 p.
3. *Lakshman L.R., Kumar P.T.S., Nair S.V., Nair S.V., Jayakumar R.* // *J. Chitin Chitosan Sci.* – 2013. – **1**, N. 1. – P. 13-20.
4. *Rejinold N.S., Chennazhi K.P., Nair S.V., Jayakumar R.* // *J. Chitin Chitosan Sci.* – 2013. – **1**, N. 1. – P. 71-75.
5. *Peniche C., Arguelles-Monal W., Peniche H., Acosta N.* // *Macromol. Biosci.* – 2003. – **3**, N. 10. – P. 511–520.
6. *Bhattarai N., Li Z.S., Gunn J., Leung M., Cooper A., Edmondson D., Veiseh O., Chen M.H., Zhang Y., Ellenbogen R.G., Zhang M.Q.* // *Adv. Mater.* – 2009. – **21**, N. 27. – P. 2792–2797.
7. *Hu Y., Du Y., Yang J., Tang Y., Li J., Wang X.* // *Polymer.* – 2007. – **48**, N. 11. – P. 3098–3106.
8. *Hu F.-Q., Meng P., Dai Y.-Q., Du Y.-Z., You J., Wei X.-H., Yuan H.* // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2008. – **70**, N. 3. – P. 749–757.
9. *Bian F., Jia L., Yu W., Liu M.* // *Carbohydr. Polym.* – 2009. – **76**, N. 3. – P. 454–459.
10. *Liu C.-G., Chen X.-G., Park H.-J.* // *Carbohydr. Polym.* – 2005. – **62**, N. 3. – P. 293–298.
11. *Kirschner C.V., Anseth K.S.* // *Acta Materialia.* – 2013. – **61**, N. 3. – P. 931–944.
12. *Lee K.Y., Mooney D.J.* // *Chem. Rev.* – 2001. – **101**, N. 7. – P. 1869–1880.
13. *Chen S.-H., Tsao C.-T., Chang C.-H., Lai Y.-T., Wu M.-F., Liu Z.-W., Chuang C.-N., Chou H.-C., Wang C.-K., Hsieh K.-H.* // *Macromol. Mater. Eng.* – 2013. – **298**, N. 4. – P. 429–438.
14. *Shweta A., Sonia P.* // *Int. Res. J. Pharm.* – 2013. – **4**, N. 2. – P. 45–51.
15. *Orienti I., Aiedeh K., Gianasi E., Bertasi V., Zecchi V.* // *J. Microencap.* – 1996. – **13**, N. 4. – P. 463–472.
16. *Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М.* Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Ленинград: Химия, 1978. – 416 с.
17. *Hevus I., Kohut A., Voronov A.* // *Polym. Chem.* – 2011. – **2**, N. 12. – P. 2767–2770.

Надійшла до редакції 26 грудня 2013 р.

## Особенности взаимодействия глюкозамина как модели мономерного звена макромолекулы хитозана и полиэтиленгликольдисукцинатов

О.Ю. Жолобко<sup>1,2</sup>, И.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, А.С. Воронов<sup>1</sup>, З.И. Демчук<sup>2</sup>, О.Г. Будишевская<sup>2</sup>, А.М. Козут<sup>2</sup>, С.А. Воронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University

Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Национальный университет «Львовская политехника»

12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013, Украина

*Синтезирован и охарактеризован 1-О-бензил-2-амино-2-дезоксид-Д-глюкопиранозид (1-О-бензилглюкозамин) в качестве модели мономерного звена макромолекулы хитозана. Изучено взаимодействие при термической обработке полиэтиленгликольдисукцинатов с 1-О-бензилглюкозаминем без использования дополнительных активаторов функциональных групп или катализаторов. Установлено, что при этом протекает реакция между аминогруппами 1-О-бензилглюкозамина и карбоксильными группами ПЭГ-дисукцинатов с образованием ковалентных амидных связей, что открывает новые возможности конструирования биосовместимых ковалентно сшитых гидрогелей на основе хитозана.*

**Ключевые слова:** ацилирование, хитозан, глюкозамин, мономерное звено макромолекулы хитозана, гидрогель.

## Peculiarities of the interaction between glucosamine as monomer unit of chitosan macromolecules and poly(ethylene glycol) disuccinates

О.Ю. Жолобко<sup>1,2</sup>, И.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, А.С. Воронов<sup>1</sup>, З.И. Демчук<sup>2</sup>, О.Г. Будишевская<sup>2</sup>, А.М. Козут<sup>2</sup>, С.А. Воронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University

Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Lviv Polytechnic National University

12, S. Bandery str., Lviv, 79013, Ukraine

*1-O-Benzyl-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranoside (1-O-benzyl-D-glucosamine), which resembles a repeating unit in a chitosan macromolecule, has been synthesized and characterized. The reaction of poly(ethylene glycol) disuccinates and 1-O-benzyl-D-glucosamine has been studied at an elevated temperature without additional activating agents and catalysts. The obtained results indicate that the interaction between the amino groups of 1-O-benzylglucosamine and the carboxylic groups of PEG disuccinates has led to the formation of covalent amide bonds that would open up the possibility of defining new pathways in the formation of covalently cross-linked biocompatible chitosan-based hydrogels.*

**Keywords:** acylation, chitosan, glucosamine, chitosan macromolecules repeating unit, hydrogel.