

## ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ 4-ВИНИЛБЕНЗИЛХЛОРИДА И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ОБРАЗУЮЩИХСЯ ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИМЕРОВ

М.Г. Дьякова, научный сотрудник, Н.М. Складневская, студент,  
\*\*Е.А. Дешевая, ведущий научный сотрудник, \*В.В. Кравченко, старший  
научный сотрудник, Н.В. Шевлякова, старший научный сотрудник,  
\*\*Н.Д. Новикова, заведующая лабораторией, В.А. Тверской, профессор  
кафедры Химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева,  
\*Центр инструментальных методов исследования МИТХТ им. М.В. Ломоносова  
\*\*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН  
e-mail: tverskoy@mitht.ru

**Х**имической модификацией гомо- и сополимеров 4-винилбензилхлорида со стиролом синтезированы полимеры, содержащие фрагменты бензильного спирта и фенолов. Показано, что эти модифицированные полимеры подавляют рост тест-культур плесневых грибов.  
*Polymers containing fragments of benzyl alcohol and phenols were synthesized by chemical modification of homo- and copolymers of 4-vinylbenzylchloride-styrene. It was shown that these modified polymers inhibit the growth of test cultures of mold fungi.*

**Ключевые слова:** поли(4-винилбензилхлорид), сополимеры, химическая модификация, водородная связь, ИК-спектроскопия, фунгицидные свойства.

**Key words:** poly(4-vinylbenzyl chloride), copolymers, chemical modification, hydrogen bond, IR-spectroscopy, fungicidal properties.

### Введение

Высокая химическая активность связи С–Сl в поливинилбензилхлориде (ПВБХ) и сополимерах винилбензилхлорида (ВБХ) делает их удобными матрицами для химической модификации с введением различного типа функциональных групп, обеспечивающих широкий спектр применения этих модифицированных полимеров [1, 2]. В частности, хлорметильная группа в мягких условиях с количественным выходом ацилируется карбоновыми кислотами, содержащими заместители различной природы, в виде солей щелочных металлов [2–4]. В работах [5, 6] показано, что последующее омыление сложноэфирных групп приводит к образованию полимеров, содержащих звенья винилбензильного спирта.

Известно, что спирты, фенолы и их производные обладают широким спектром биоцидного действия [7]. В работах [8–11] синтезированы полимеры, содержащие фенольные производные, с различным количеством гидроксильных групп, и показано, что эти полимеры имеют ярко выраженные антимикробные свойства. Показано [12, 13], что алкилзамещенные фенолы ингибируют рост клеток, поддерживая анабиоз последних при образовании их покоящихся форм. Эти соединения относятся к полимодальным индукторам анабиоза [14–16].

В монографии [17] и обзоре [18] отмечаются преимущества полимеров, содержащих химически связанные биоцидные группы, по сравнению с низкомолекулярными биоцидами. Такие полимерные биоциды позволяют создавать на их основе защитные пленки, устойчивые

к заселению микроорганизмами, в них не происходит выпотевания биоцида. Безусловно, что биоцидные свойства таких полимеров, в первую очередь, должны зависеть от концентрации в них функциональных групп, обеспечивающих эти свойства. Поэтому цель настоящей работы – синтез сополимеров с различным содержанием групп бензильного спирта и фенольных групп химической модификацией (со)полимеров 4-ВБХ и сравнение их антифунгальных свойств.

### Экспериментальная часть

4-ВБХ («Aldrich») очищали от ингибитора 4-трет-бутилпирокатахина пропусканием через колонку с прокаленным оксидом алюминия. Стирол отмывали от ингибитора гидрохинона 30% водным раствором едкого кали, а затем водой от избытка щелочи до нейтральной реакции промывных вод, сушили над прокаленным хлоридом кальция и перегоняли под вакуумом. ДМСО осушали, последовательно выдерживая сутки над прокаленным хлоридом кальция, затем в течение 6 ч над гидридом кальция при 80°C, после чего перегоняли над свежей порцией гидрида кальция при температуре 62°C и остаточном давлении 5 мм рт. ст. Остальные растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки.

Полимеризацию 4-ВБХ и его сополимеризацию со стиролом проводили в растворе бензола при суммарной концентрации мономеров 1.8 моль/л с инициатором азо-бис(изобутиронитрилом) при температуре 70°C в запаянных ампулах, предварительно продутых азотом. По окончании полимеризации полимеры из раствора осаждали изопропиловым спиртом,

пересаждали из раствора в бензоле также изопропиловым спиртом. Полученные полимеры белого цвета сушили в вакууме при температуре 50°C до постоянной массы. Получены ПВБХ и сополимеры с содержанием звеньев 4-ВБХ 51, 37, 26 и 15 моль-звено % со среднечисловой молекулярной массой  $(1.3-2.1) \times 10^4$  и средневесовой молекулярной массой  $(2.4-8.5) \times 10^4$ .

Ацилирование ПВБХ и сополимеров проводили следующим образом. К растворам (со)полимеров в ДМСО при температуре 80°C при интенсивном перемешивании добавляли двухкратный избыток (по отношению к звеньям 4-ВБХ) ацетата калия. По окончании процесса растворы полимеров отфильтровывали от непрореагировавшего ацетата калия и образующегося в ходе реакции хлорида калия. После чего полимеры из растворов осаждали водой и пересаждали из растворов в ацетоне также водой. Полимеры сушили в вакуум-сушильном шкафу до постоянной массы.

Омыление полученных модифицированных полимеров проводили гидроокисью натрия в растворе смеси 1,4-диоксана с водой при температуре 100°C, как описано в работе [19]. По окончании процесса растворители отгоняли на ротаторном испарителе, полимеры многократно промывали водой и сушили в вакууме.

Ацилирование (со)полимеров 4-ВБХ цезиевыми солями 4-оксibenзойной (ОБК), 3,4- и 2,5-диоксibenзойных кислот (3,4- и 2,5-ДОБК, соответственно) проводили в растворах ДМФА и ДМСО при 1.2- и 2-х-кратном избытке соли по отношению к количеству звеньев 4-ВБХ в (со)полимерах при температуре 70°C. По окончании процесса полимеры осаждали из раствора водой, отделяли от раствора на стеклянном фильтре и высушивали под вакуумом.

Состав сополимеров, степень их ацилирования и омыления рассчитывали по содержанию хлора.

ИК-спектры полимеров регистрировали на спектрометре «Bruker EQUINOX 55» на полимерных пленках, сформированных на германиевых пластинах, и в таблетках KBr. Моле-

кулярные массы полимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии, в качестве элюента использовали ТГФ, 1 мл/мин, измерения проводили с помощью колонки PL-GEL 5 и MIXC, 300×7.5 мм.

Оценку антимикробной активности синтезированных полимеров проводили путем определения их грибоустойчивости.

Для этого образцы с пленочными покрытиями, сформированными на стеклянных пластинах размером 3×3 см, заражали суспензией спор грибов в воде, используя культуры Всероссийской коллекции микроорганизмов следующих видов: *Aspergillus niger* van Tieghem BKM F-1119, *Aspergillus terreus* Thom BKM F-1025, *Aspergillus oryzae* (Ahlburg) Cohn BKM F-55, *Chaetomium globosum* Kunze BKM F-109, *Paecilomyces varioti* Bainier BKM F-378, *Penicillium funiculosum* Thom BKM F-1115, *Penicillium chrysogenum* Thom BKM F-245, *Penicillium cyclopium* Westling BKM F-265 и *Trichoderma viride* BKM F426.

Для получения взвеси спор грибов, используемой для заражения образцов материалов, приготовленные суспензии спор каждого вида грибов смешивали в равных частях.

Заражение образцов с пленочными покрытиями, помещенных в стерильные чашки Петри, осуществляли путем равномерного нанесения приготовленной взвеси спор грибов на их поверхность с помощью пипетки из расчета  $10^4$  колониеобразующих единиц (КОЕ) на  $1 \text{ см}^2$  площади. При этом слияние капель не допускали. Зараженные таким образом образцы выдерживали в боксе до высыхания капель, но не более 60 мин.

Чашки Петри с зараженными ассоциацией грибов образцами выдерживали в течение 28 сут в условиях, благоприятных для развития микромицетов: температуре  $28 \pm 1^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха более 90%.

В конце экспонирования производили оценку степени роста грибов на пленочных покрытиях в соответствии с шестиступенчатой шкалой, приведенной в таблице.

Шкала роста грибов в баллах.

| Балл | Характеристика балла                                                                                          |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | При осмотре под микроскопом рост плесневых грибов не виден.                                                   |
| 1    | При осмотре под микроскопом видны проросшие споры и незначительно развитый мицелий в виде неветвящихся гиф.   |
| 2    | При осмотре под микроскопом виден мицелий в виде ветвящихся гиф, возможно спороношение.                       |
| 3    | При осмотре невооруженным глазом рост грибов едва виден, но отчетливо виден под микроскопом.                  |
| 4    | При осмотре невооруженным глазом отчетливо виден рост грибов, покрывающих менее 25% испытываемой поверхности. |
| 5    | При осмотре невооруженным глазом отчетливо виден рост грибов, покрывающих более 25% испытываемой поверхности. |

### Результаты и их обсуждение

Рассчитанные константы сополимеризации стирола ( $M_1$ ) и 4-ВБХ ( $M_2$ ):  $r_1 = 0.71$  и  $r_2 = 1.2$ , соответствуют ранее определенным величинам этих констант [20, 21]:  $r_1 = 0.71\text{--}0.72$  и  $r_2 = 1.1\text{--}1.4$ . Близкая реакционная способность этих мономеров позволила синтезировать сополимеры, макромолекулы которых мало различаются по составу независимо от степени конверсии.

Первой стадией синтеза полимеров, содержащих звенья 4-винилбензилового спирта, является ацилирование ПВБХ и сополимеров 4-ВБХ ацетатом калия. Оказалось, что независимо от времени этой реакции (от 1 до 10 ч) для всех (со)полимеров достигалась высокая (94–96 моль-звено %) степень ацилирования. Сравнение ИК-спектров пленок полимеров до и после ацилирования показало, что в результате ацилирования практически исчезает полоса  $675\text{ см}^{-1}$ ,

относящаяся к валентным колебаниям связи C–Cl, и полоса  $1266\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к веерным деформационным колебаниям  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -групп, и появляется полоса  $1738\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям карбонила сложноэфирной группы.

В ИК-спектрах полимеров после омыления гидроокисью натрия появляется широкая полоса с максимумом  $3375\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям связанных водородными связями OH-групп, на спаде которой наблюдается незначительная полоса с максимумом  $3656\text{ см}^{-1}$  (рисунок). Также появляется интенсивная полоса с максимумом  $1014\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям C–O первичного спирта [22]. Практически полное омыление сложноэфирных групп в этих полимерах подтверждается исчезновением в ИК-спектрах полосы  $1742\text{ см}^{-1}$ .

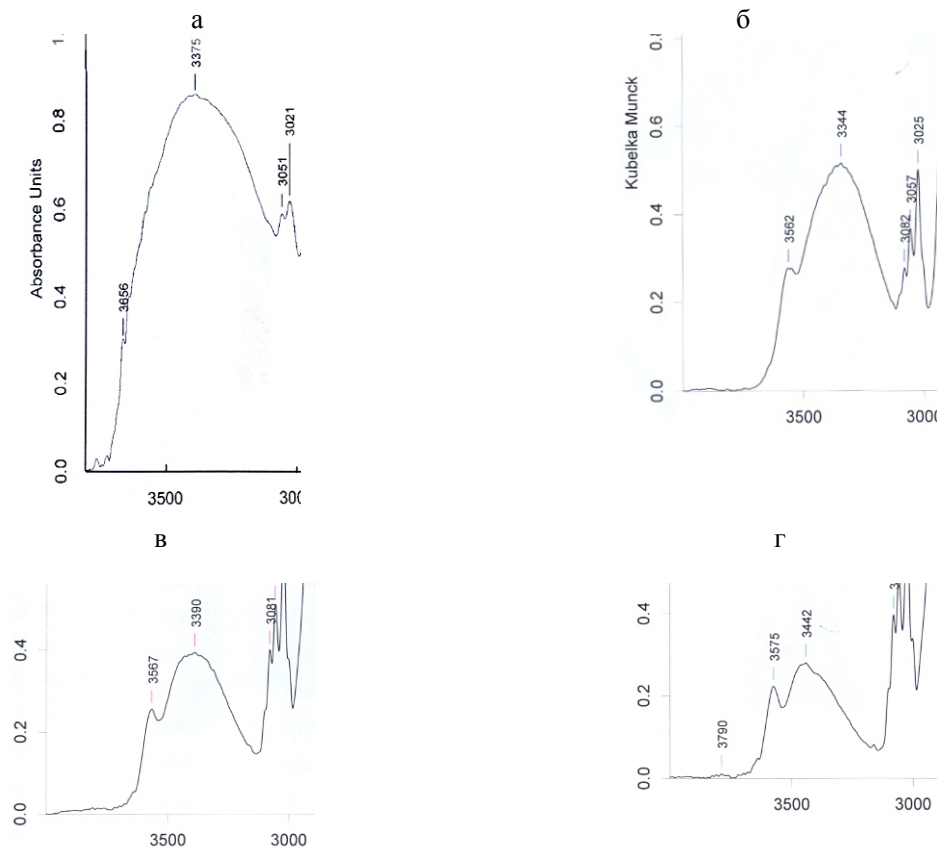


Рисунок. ИК-спектры поглощения ПВБХ (а) и сополимеров, содержащих 51 (б), 26 (в) и 15 (г) моль-звено % звеньев 4-ВБХ, после ацилирования ацетатом калия и омыления щелочью.

В отличие от исходного и ацилированного ПВБХ, растворимых в широком круге органических растворителей, после омыления полимеры теряют растворимость в неполярных органических растворителях и лишь набухают в изопропанол, метилцеллозольве, ДМСО и ДМФА. В работах [23, 24] предполагают, что причиной этого является образование межмолекулярных простых эфирных связей в результате взаимодействия остаточных хлорметильных

групп со спиртовыми группами, либо образование водородных связей между последними.

В отличие от содержащего группы бензилового спирта гомополимера 4-ВБХ, аналогичным образом модифицированные сополимеры 4-ВБХ со стиролом растворимы в ДМФА, ТГФ, МЭК, этилацетате, но не растворимы в низших спиртах, метилцеллозольве. Сополимеры с низким (менее 50 моль-звено %) содержанием звеньев 4-ВБХ после реакций модификации растворимы в хлороформе.

Анализ ИК-спектров этих омыленных сополимеров позволяет предположить, что улучшение их растворимости связано не только с уменьшением концентрации в макромолекуле звеньев, содержащих группы бензилового спирта, но и с одновременным уменьшением доли связанных водородными связями гидроксильных групп и увеличением доли свободных гидроксильных групп (см. рис.).

Представлял интерес синтез фенолсодержащих полимеров путем ацилирования (со)полимеров 4-ВБХ оксibenзойными кислотами. Ввиду того, что гидроксильная группа в фенолах более кислая, чем в бензиловом спирте, такая замена может привести к усилению биоцидных свойств полимера [11]. В настоящей работе в качестве ацилирующих агентов использовали цезиевые соли ОБК, 3,4-ДОБК и 2,5-ДОБК. Оказалось, что независимо от природы растворителя достигается высокая (до 90 моль-звено %) степень ацилирования звеньев 4-ВБХ, как в ПВБХ, так и в сополимерах. Синтезированные полимеры не растворяются, а лишь слабо набухают даже в полярных органических растворителях. Возможная причина этого, как и для выше рассмотренных полимеров, содержащих звенья винилбензилового спирта, – сшивание макромолекул в результате взаимодействия гидроксильных групп присоединившихся к полимерам оксикислот с хлорметильными группами с образованием простой эфирной связи.

Испытания на стойкость к воздействию плесневых грибов проведены для сополимеров, модифицированных с образованием звеньев винилбензилового спирта. После модификации

эти сополимеры содержат звенья винилбензилового спирта, стирола и небольшое количество (5–6 моль-звено %) непрореагировавших звеньев ВБХ. Оказалось, что все сополимеры, независимо от содержания групп бензилового спирта, полностью подавляли рост тест-культур плесневых грибов. По шестибалльной шкале рост составлял 0 баллов. Для определения того, какие из функциональных групп ответственны за столь высокую биостойкость этих модифицированных сополимеров, была исследована стойкость к росту тех же тест-культур пленок полистирола и сополимера стирола с низким (7 моль-звено %) содержанием звеньев ВБХ. Оказалось, что степень роста тест-культур на пленке полистирола составляла 3 балла (рост отчетливо виден под микроскопом), а на пленке сополимера – 2 балла (при осмотре под микроскопом виден мицелий в виде ветвящихся гиф). Это указывает на то, что высокая биостойкость модифицированных сополимеров в основном определяется содержанием в их макромолекулах групп бензилового спирта.

К сожалению, из-за образования межмолекулярных сшивок между макромолекулами и невозможности вследствие этого приготовления растворов и формирования из них пленок не удалось исследовать в тех же условиях стойкость к росту плесневых грибов сополимеров, модифицированных окси- и диоксибензойными кислотами.

Таким образом, показано, что полимеры 4-ВБХ даже с низким содержанием звеньев с группами бензилового спирта являются эффективными биоцидами.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Camps M., Chatzopoulos M., Montheard J.-P. Chloromethylstyrene: Synthesis, polymerization, transformations, applications // J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys. 1982-1983. V. C22. № 3. P. 343–407.
2. Ayres J.T., Mann C.K. Some chemical reactions of poly(*p*-chloromethylstyrene) resin in dimethylsulfoxide // J. Polymer Sc. Polymer Lett. 1965. V. 3. № 6. P. 505–508.
3. Пашкин И.И., Тверской В.А., Грехова Н.Г., Андриевский А.М., Праведников А.Н., Струкова М.П. Синтез и свойства поли-*n*-винилбензилового эфира 2,5,7-тринитрофлуоренон-4-карбоновой кислоты // Высокомолек. соед. А. 1983. Т. 25. № 6. С. 1307–1310.
4. Коршак В.В., Штильман М.И., Крамар В.Д., Лялюшко Н.С., Ярошенко И.В. Полимеры, содержащие активированную хлорметильную группу, как носители карбоксилсодержащих регуляторов роста растений // Высокомолек. соед. Б. 1980. Т. 22. № 10. С. 791–794.
5. Bamford C.H., Lindsay H. Introduction of hydroxymethyl groups into polystyrene and styrene // Polymer. 1973. V. 14. № 7. P. 330–332.
6. Stamberg J., Wichterle O., Doskocilova D. Introduction of hydroxymethyl groups into polystyrene and styrene. Comments // Polymer. 1974. V. 15. № 5. P. 323–324.
7. Ильичев В.Д., Бочаров Б.В., Анисимов А.А., Наумов Н.П., Зевина Г.Б., Емельянова И.А. Биоповреждения: учеб. пособие для биол. спец. вузов / под ред. В.Д. Ильичева. – М.: Высшая школа, 1987. 352 с.
8. Nonaka T., Uemura Y., Ohse K., Jyono K., Kurihara S. Preparation of resins containing phenol derivatives from chloromethylstyrene-tetraethyleneglycol dimethacrylate copolymer beads and antibacterial activity of resins // J. Appl. Polym. Sci. 1997. V. 66. № 8. P. 1621–1630.
9. Jeong J.-H., Byoun Y.-S., Lee Y.-S. Poly(styrene-*alt*-maleic anhydride)-4-amino phenol conjugate: synthesis and antibacterial activity // React. & Funct. Polym. 2002. V. 50. № 3. P. 257–263.

10. Lee Y.-S., Byoun Y.-S. Poly(styrene-co-4-vinylbenzyl chloride) conjugated with 3-(dimethylamino)phenol // Bull. Korean Chem. Soc. 2002. V. 23. № 12. P. 1833–1835.
11. Tashiro T. Antibacterial and bacterium adsorbing macromolecules // Macromol. Mater. Eng. 2001. V. 286. № 2. P. 63–87.
12. Осипов Г.А., Эль-Регистан Г.И., Светличный В.А., Козлова А.Н., Дуда В.И., Капрельянц А.С., Помазанов В.В. О химической природе ауторегуляторного фактора d<sub>1</sub> *Pseudomonas carboxydoflava* // Микробиология. 1985. Т. 54. Вып. 2. С. 186–190.
13. Батраков С.Г., Эль-Регистан Г.И., Придачина Н.Н., Ненашева В.А., Козлова А.Н., Грязнова М.Н., Золотарева И.Н. Тирозол – ауторегуляторный фактор d<sub>1</sub> дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Микробиология. 1993. Т. 62. Вып. 4. С. 633–638.
14. Дуда В.И., Пронин С.В., Эль-Регистан Г.И., Капрельянц А.С., Митюшина Л.Л. Образование покоящихся рефрактильных клеток у *Bacillus cereus* под влиянием ауторегуляторного фактора // Микробиология. 1982. Т. 51. Вып. 1. С. 77–81.
15. Эль-Регистан Г.И., Дуда В.И., Светличный В.А., Козлова А.Н., Типисева И.А. Динамика ауторегуляторного фактора d<sub>1</sub> в периодических культурах *Pseudomonas carboxydoflava* и *Bacillus cereus* // Микробиология. 1983. Т. 52. Вып. 2. С. 238–243.
16. Мулюкин А.Л., Луста К.А., Грязнова М.Н., Бабусенко Е.С., Козлова А.Н., Дужа М.В., Митюшина Л.Л., Дуда В.И., Эль-Регистан Г.И. Образование покоящихся форм в автолизирующихся суспензиях микроорганизмов // Микробиология. 1997. Т. 66. Вып. 1. С. 42–49.
17. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. – СПб.: Гиппократ, 1993. 264 с.
18. Штильман М.И., Tzatzarakis M., Лоттер М.М., Tsatsakis A.M. Полимерные фунгициды // Высокомолек. соединения. Б. 1999. Т. 41. № 8. С. 1363–1376.
19. Beihoffer T.W., Glass J.E. The introduction of hydroxyl functionality into polymers: the synthesis, polymerization, and hydrolysis of vinylbenzyl acetate // J. Polymer Sci. A: Polymer Chem. 1988. V. 26. № 2. P. 343–353.
20. Montheard J.P., Jegat C., Camps M. Vinylbenzylchloride (chloromethylstyrene), polymers, and copolymers. Recent reactions and applications // J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys. 1999. V. C39. № 1. P. 135–174.
21. Negre M., Bartholin M., Guyot A. Autocrosslinked isoporous polystyrene resins // Angew. Makromol. Chem. 1979. Bd. 80. P. 19–30.
22. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений / пер. с англ. – М.: Мир, 1977. 592 с.
23. Nishikubo T., Iizawa T., Kobayashi K., Okawara M. Alkylation reaction of poly(chloromethylstyrene) with malononitrile and diethyl methylmalonate using phase transfer catalysts // Makromol. Chem., Rapid Commun. 1981. Bd. 2. № 6-7. P. 387–392.
24. Gibson H.W., Baily F.C. Chemical modification of polymers. II. Reaction of poly(vinylbenzyl chloride) and phenols // J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed. 1974. V. 12. № 9. P. 2141–2143.