

На правах рукописи

**Алдошин Александр Сергеевич**

**РЕАКЦИИ АМИНИРОВАНИЯ СОПОЛИМЕРОВ  
ГЛИЦИДИЛМЕТАКРИЛАТА И ДИВИНИЛБЕНЗОЛА  
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАЗМОСОРБЕНТОВ**

02.00.06 – высокомолекулярные соединения

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
профессор Ю.А. Лейкин

**Москва – 2014**

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>3</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....</b>	<b>8</b>
1.1 Липопротеиды плазмы крови и их роль в развитии атеросклероза. Методы снижения уровня атерогенных липопротеидов.....	8
1.2 Сорбенты на основе активных углей .....	11
1.3 Модифицированный фуллереном силикагель.....	12
1.4 Сорбенты с гидрофобными группами.....	14
1.5 Сорбенты с анионными и амфотерными группами.....	16
1.6 Плазмоиммуносорбенты .....	28
1.7 Общая оценка методов ЛПНП–афереза.....	31
<b>2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>35</b>
2.1 Выбор полимерного носителя для получения плазмосорбентов .....	35
2.2 Методология расчета концентрации функциональных групп и молярной степени превращения в реакциях полимераналогичных превращений (ПАП).....	39
2.3 Разработка методики определения эпоксидных групп в сополимере ГМА-ДВБ.....	42
2.4 Исследование реакции гидролиза сополимера ГМА-ДВБ.....	49
2.5 Исследование равновесия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ .....	53
2.6 Сравнение эффективностей реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ по равновесным характеристикам и термодинамическим параметрам уравнения Вант–Гоффа .....	66
2.7 Общее описание кинетики ПАП аминирования сополимера ГМА-ДВБ .....	71
2.8 Модель внутренней диффузии с набуханием.....	74
2.9 Двухэкспоненциальная модель с учетом неоднородности функциональных групп.....	83
2.10 Сравнительная оценка реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ по параметрам кинетических моделей и термодинамическим параметрам уравнения Аррениуса .....	96
2.11 Элементный анализ аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ .....	114
2.12 ИК-спектроскопия аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ .....	115
2.13 Исследование морфологии структуры и внутренней дисперсности сополимера ГМА-ДВБ и его аминированных производных.....	120
2.14 Сравнение ПАП–аминирования сополимера ГМА-ДВБ и хлорметилированных сополимеров стирола и ДВБ .....	130
2.15 Исследование сорбционных свойств сорбентов на основе сополимера ГМА-ДВБ для целей плазмосорбции.....	134
2.16 Определение параметров сорбции для достижения клинического эффекта.....	144
<b>3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>146</b>
3.1 Характеристика используемых веществ .....	146
3.2 Методики эксперимента.....	147
3.3 Экспериментальные данные .....	152
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>165</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>167</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГМА-ДВБ** – сополимер глицидилметакрилата и дивинилбензола;  
**ХМС-ДВБ** – хлорметилованный сополимер стирола и дивинилбензола;  
**ГпА** – гептиламин;  
**изо-ОА** – 2-этилгексиламин;  
**ДБА** – дибутиламин;  
**ДГсА** – дигексиламин;  
**ДМА** – диметиламин;  
**ТМА** – триметиламин;  
**ТЭтА** – триэтиламин;  
**МЭА** – моноэтанолламин;  
**ДЭА** – диэтанолламин;  
**ТЭА** – триэтанолламин;  
**ДМЭА** – диметилэтанолламин;  
**ХС** – хондроитинсульфат;  
**ИП** – изопропанол;  
**ПГ** – пропиленгликоль;  
**ПАП** – полимераналогичные превращения;  
**ст. откл.** – стандартное отклонение;  
**отн. %** – относительное отклонение;  
**МНК** – метод наименьших квадратов;  
**ЗДМ** – закон действующих масс;  
**ММ** – молекулярная (молярная) масса;  
**СОЕ** – статическая обменная емкость;  
**СЭМ** – сканирующая электронная микроскопия;  
**Метод БЭТ** – метод Брюнера-Эммета-Теллера;  
**Метод БДХ** – метод Баррета-Джойнера-Халенды;  
**БАВ** – биологически активное вещество;  
**ТГЦ** – триглицериды;  
**ОХС** – общий холестерол;  
**ЛП** – липопротеиды;  
**ЛПВП** – липопротеиды высокой плотности;  
**ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности;  
**ЛПОНП** – липопротеиды особо низкой плотности;  
**СГХ** – семейная гиперхолестеринемия;  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца;  
**МНО** – международное нормализованное отношение;  
**ОЦК** – объем циркулирующей крови;  
**ОЦП** – объем циркулирующей плазмы.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Одно из первых мест в ряду причин смертности населения в развитых странах занимают сердечно-сосудистые заболевания. Повышение уровня атерогенных липопротеидов низкой (ЛПНП) и особо низкой (ЛПОНП) плотности приводит к развитию атеросклеротических поражений сосудов. Так по данным медстатистики увеличение содержания на 1% атерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) на 2-3% увеличивает риск возникновения сердечно - сосудистых патологий и может значительно снижать временной ресурс после замены сосудов. Однако применение эффективных медицинских технологий и устройств экстракорпоральной плазмосорбции реально ограничено дефицитом сорбентов для коррекции плазмы, обладающих необходимой избирательностью.

Ситуация осложняется и ограниченностью ассортимента полимерных матриц и носителей, способных к широкому классу полимераналогичных превращений (ПАП) и иммобилизации БАВ. Все возрастающие требования к обеспечению химической безопасности плазмосорбентов порождают ограничения применения для синтеза аффинных сорбентов БАВ животного происхождения, а также использования полимеров или жидких реагентов, обладающих токсическими или канцерогенными свойствами, что характерно для широко распространенных хлорметилированных матриц на сополимерах стирола.

Актуальными являются и исследования реакционной способности альтернативных полимерных матриц и носителей на основе трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ). Несомненно, актуальной является и кинетическая оценка в широком интервале температур реакционной способности эпоксидных групп таких сополимеров в реакциях ПАП, что важно для достижения максимальных степеней превращения и концентрации активных групп в реакциях аминирования первичными, вторичными и третичными аминами.

Разработка плазмосорбентов с достаточной химической селективностью позволит создать новые лечебные технологии экстракорпоральной коррекции плазмы по ряду метаболитов и БАВ, а также делает реальной возможность за-

мены переливания донорской плазмы экстракорпоральной коррекцией с синхронным возвратом аутоплазмы.

**Целью работы** является оценка возможности использования трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ) в качестве исходных полимерных матриц и носителей, а также разработка синтеза селективных сорбентов с максимально возможной для данной структуры количеством активных аминогрупп различного типа, обладающих химической селективностью, необходимой для экстракорпоральной коррекции плазмы.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

- разработка методики количественного определения эпоксигрупп в трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ для исследования кинетики и равновесия ПАП на матрице ГМА-ДВБ;

- исследование кинетических и равновесных параметров реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ различными аминами для подбора оптимальных режимов синтеза;

- оценка реакционной способности сополимера ГМА-ДВБ в реакциях аминирования различными аминами и его пригодности для иммобилизации БАВ по аминогруппам;

- оценка и формулирование требований по селективности в ряду липопротеидов, белков и факторов свертывания;

- сравнительная оценка сорбционных свойств сорбентов на основе сополимера ГМА–ДВБ и ХМС–ДВБ для целей плазмсорбции.

**Научная новизна:**

- проведено систематическое исследование кинетических и равновесных характеристик блока реакций аминирования трехмерного сополимера ГМА–ДВБ различными аминами в широком интервале температур и времен реакций.

- для семи реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ получен комплекс кинетических, равновесных и термодинамических параметров ПАП в широком интервале температур и времен реакций;

- для блока семи реакционных серий показана возможность количественного описания кинетики ПАП на набухающих трехмерных сополимерах с изменением реакционного объема полимерной фазы в процессе реакции по моде-

ли внутридиффузионного лимитирования и общей модели на короткоцепных кластерах трехмерного сополимера по схеме усеченных триад;

– исследовано равновесие одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ рядом аминов в различных растворителях и получено количественное описание максимально достигаемых степеней превращения от температуры. Показано соответствие констант равновесия уравнению Вант–Гоффа в исследованных интервалах температур и возможность прогнозирования оптимальной температуры для достижения высоких степеней превращения;

– установлено, что константы скоростей химической реакции в уравнении Маккарри для всего ряда исследованных реакций ПАП, а также коэффициенты набухания и внутренней диффузии подчиняются уравнению Аррениуса в широком интервале температур, что позволяет описать зависимости степеней превращения от времени и температуры для всех исследованных реакционных серий;

– показано, что взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп определяется в основном изменением диффузионных характеристик полимерной фазы, которое может быть оценено по константе  $k_2$  уравнения Маккарри;

#### **Практическая значимость работы:**

– показана высокая реакционная способность эпоксигрупп трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ, позволяющая использовать эти сополимеры как носители и матрицы для синтеза анионитов по реакциям ПАП с различными аминами. В сравнении с хлорметилированными сополимерами стирола применение подобной матрицы позволяет в ряде случаев отказаться от использования дефицитных винилароматических мономеров и высокотоксичного монохлордиметилового эфира;

– показаны широкие возможности достижения максимальных степеней превращения эпоксигрупп трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ в реакциях с различными аминами и предварительно оценены изменения емкости и селективности в зависимости от структуры аминогрупп по ряду липопротеидов, глобулинов и показателям свертываемости плазмы;

– выбраны и проверены адекватные модели, позволяющие в широком интервале температур количественно описать равновесие и кинетику реакций ПАП с изменяющимся объемом полимерной фазы при аминировании сополимеров ГМА-ДВБ;

– комплекс полученных равновесных, кинетических, термодинамических параметров исследованных реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ дает возможность получения широкого спектра сорбентов с максимально возможным содержанием аминогрупп с различными заместителями;

– показана возможность изменения химической селективности в ряду липопропротеидов, глобулинов и факторов свертывания крови варьированием типа и структуры аминогрупп, вводимых в матрицу сополимера ГМА-ДВБ;

– предложены и проверены два метода определения содержания исходных и прореагировавших эпоксидных групп в трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ: экспресс - метод оценки степени превращения в реакциях раскрытия эпоксидных циклов по данным ИК-спектров и волнометрический метод анализа, позволяющий с высокой точностью ( $\pm 0,05$  ммоль/г) определять содержание эпоксигрупп;

– показана возможность применения разработанных на основе сополимера ГМА-ДВБ селективных сорбентов для коррекции аутоплазмы при лечении различных заболеваний связанных с повышенной свертываемостью крови, повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, а также некоторых гипериммунных состояний. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плазмсорбентов при решении задач плазмкоррекции.

Анализ удельной поверхности и пористости, сканирующая электронная микроскопия исходных и модифицированных образцов сополимера ГМА-ДВБ выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева. ИК-спектроскопия и элементный анализ – выполнены в аналитической лаборатории ФГУП «ГНЦ «НИОПИК».

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Липопротеиды плазмы крови и их роль в развитии атеросклероза. Методы снижения уровня атерогенных липопротеидов.

За более чем 80 лет изучения липопротеидов (ЛП) плазмы крови, особенно в последние десятилетия, было сделано много фундаментальных открытий, в области их структуры и функций. ЛП представляют собой высокомолекулярные комплексы белков и липидов, образованные с помощью нековалентных связей (гидрофобные и электростатические взаимодействия). ЛП играют важную роль в жизнедеятельности организма. Основной их функцией является транспорт липидов, в том числе холестерина, а также жирорастворимых витаминов, гормонов и других БАВ в организме человека [1].

Согласно современным представлениям частица ЛП имеет мицеллярную структуру и состоит из гидрофильного поверхностного слоя, образованного белками и полярными липидами (фосфолипиды, неэтерифицированный холестерол) и гидрофобного ядра, содержащего неполярные липиды (триглицериды, этерифицированный холестерол) [2].

ЛП принято классифицировать по различиям в их свойствах. Существует несколько таких классификаций: по гидратированной плотности, по скорости флотации, по электрофоретической подвижности и по аполипопротеиновому составу частиц. Среди них наиболее распространена классификация, основанная на разделении ЛП методом ультрацентрифугирования. Согласно данной классификации, ЛП делятся на четыре основных класса: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Данные классы ЛП отличаются по химическому составу и по размеру частиц. Размер ЛП частиц обратно пропорционален их плотности: чем больше размер частицы, тем меньше ее плотность, и наоборот. Также липопротеиды принято различать по преобладанию в них того или иного белка или липида (например апо А-, апо В-содержащие и т.д.). ХМ и ЛПОНП относятся к группе ЛП богатых тригли-

церидами (ТГЦ), ЛПНП относятся к группе ЛП богатых холестерином, а ЛПВП относят к ЛП, богатым фосфолипидами [3].

В настоящее время общепризнанной является «липидная теория» патогенеза атеросклероза – заболевания, обусловленного образованием обильных отложений холестерина и его эфиров на внутренней поверхности кровеносных сосудов. Данная теория основывается на том, что повышение уровня холестерина атерогенных классов липопротеидов в крови, даже при отсутствии других факторов риска, способствует возникновению и развитию атеросклеротических поражений сосудов, что является причиной возникновения сердечнососудистых заболеваний и преждевременной смерти [4, 5].

ЛПНП и ЛПОНП относятся к атерогенным ЛП, а ЛПВП – к антиатерогенным. Важный фактор возникновения атеросклероза – высокое содержание в плазме ЛПНП при низком содержании ЛПВП. Липопротеиды высокой плотности способны выводить холестерин из клеток, тем самым защищая организм от атеросклероза. Таким образом, высокая концентрация ЛПВП существенно снижает риск атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний [1, 3].

В 1963 г был открыт новый антиген – липопротеид (а) (Лп(а)) [6]. Это липидо–белковый комплекс, относящийся к атерогенным классам апо В–содержащих ЛП, богатых холестерином. Лп(а) представляет собой ЛПНП–подобную частицу, но отличается от нее тем, что имеет в своем составе уникальный апобелок(а), молекула которого ковалентно связана с молекулой белка апоВ<sub>100</sub> дисульфидной связью. Было установлено, что апобелок(а) обладает высокой гомологией с плазминогеном [7], вследствие этого возникло предположение, что Лп(а) играет роль в развитии атеросклероза и может играть связующую роль между образованием атеросклеротической бляшки и тромбообразованием. В многочисленных исследованиях, была замечена связь между концентрацией Лп(а) в крови человека и развитием атеросклероза, инфарктом миокарда, поражением коронарных сосудов, сонных, периферических артерий, аутовенозных шунтов после операций аортокоронарного шунтирования [8-14]. Дан-

ные работы подтвердили атерогенность частиц Лп(а), и их стали рассматривать как независимый фактор риска и биохимический маркер атеросклероза.

Таким образом, за развитие атеросклероза в первую очередь ответственны ЛПНП и ЛПОНП, а также Лп(а) [3].

В 80–х годах XX–века, в результате поиска способов снижения уровня холестерина у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХ), возникла новая область медицины, которая была впоследствии названа терапевтическим аферезом (за рубежом) или эфферентной терапией (в России).

К настоящему времени для снижения уровня атерогенных липопротеидов разработаны различные методы проведения терапевтического афереза. К ним относятся плазмаферез [15-18] (центрифужный и мембранный), каскадная плазмифльтрация [19], крио– и кислотная преципитация ЛПНП гепарином [20-26], плазмо– или гемосорбция ЛПНП на различных сорбентах и др.

Одними из наиболее перспективных являются методы плазмо– или гемосорбции. Плазма или кровь больного пропускается через колонку с сорбентом, на котором происходит связывание патогенных липопротеидов за счет их взаимодействий с различными функциональными группами или лигандами, находящимися в матрице сорбента. После проведения процедуры кровь или плазма вновь возвращается пациенту.

Сорбция липопротеидов различными сорбентами во многом определяется ионной и гидрофобной природой липопротеидного комплекса или липопротеидной частицы. Ионная природа ЛП обусловлена наличием в белковой части молекулы катионных (протонированных или положительно заряженных аминогрупп) и отрицательно заряженных анионных (диссоциированных карбоксильных и фосфатных групп), а также фосфолипидных фрагментов, таких как фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, сфингомиелин и др. [27].

В механизме сорбции липопротеидов основную роль могут играть как электростатические, так и гидрофобные взаимодействия, поэтому ЛПНП могут сорбироваться на сорбентах различных типов.

Далее в настоящем обзоре будут рассмотрены сорбенты различных типов для удаления атерогенных липопротеидов, методы их получения и сорбционные характеристики по отношению к липопротеидам и другим компонентам плазмы крови человека.

## **1.2 Сорбенты на основе активных углей**

Известно применение углей в качестве сорбентов для эфферентной медицины. Основным их преимуществом является доступность и низкая стоимость. Угли являются сорбентами универсального действия, т.е. помимо целевого компонента (атерогенных липопротеидов) извлекают из плазмы и другие, обладающие антиатерогенными свойствами.

Для того чтобы придать углеродным материалам био- и гемосовместимость, а также селективность к различным веществам, используют различные методы их модификации [28-37], такие как, введение в матрицу различных функциональных групп [38, 39], газофазное или жидкофазное окисление [40, 41], капсулирование и нанесение на поверхность сорбента полимерного слоя [42, 43].

В настоящее время одними из наиболее эффективных углеродных гемосорбентов считаются перфторированные углеродные сорбенты [44, 45]. Среди достоинств перфторполимерсодержащих углеродных гемосорбентов отмечают механическую и физико-химическую стабильность, гемосовместимость. Сорбент не дает пылевых частиц во время гемосорбции и сохраняет высокую удельную поверхность, а также обладает повышенной сорбционной емкостью к гидрофобным и неполярным токсинам [45].

В публикации о гемосорбенте «Тетра» [46] сообщалось о способности гемосорбента, модифицированного тетрафторэтиленом, разработанного и выпускаемого НПФ «Тетра» (Черноголовка), связывать холестерин и о его возможном применении в клинике для лечения больных с гиперхолестеринемией. Поэтому в работе [47] наряду с другими сорбентами было проведено исследование

сорбционной способности гемосорбента «Тетра» по отношению к атерогенным липопротеидам плазмы крови человека.

В эксперименте на плазме «Тетра» показал сорбционную емкость  $4,6 \pm 0,9$  мг/мг–сорбента по общему холестерину и  $2,4 \pm 0,38$  мг/мг–сорбента по апоВ<sub>100</sub>. Было достигнуто снижение концентрации Лп(а) с 80 до 60 мг/дл. Коэффициенты распределения различных ЛП между твердой фазой сорбента и жидкой плазмой характеризуют эффективность концентрирования и извлечения ЛП из плазмы. Величины коэффициентов распределения для общего холестерина (ОХС), ЛПНП и ЛПВП находятся в пределах 1,1–1,5, т. е. данный сорбент обладает низкой концентрирующей способностью. В то же время данный сорбент показал коэффициент распределения по отношению к Лп(а) равный 3,9. Это говорит о том, что он все же сорбирует данный липопротеид, хотя и менее эффективно, чем аффинные сорбенты. Коэффициент селективности атерогенных липопротеидов относительно антиатерогенных составил около 0,9 [47].

Как видно, угольные сорбенты, даже после модификации тетрафторэтиленом, являются не только неселективными, но и малоэффективными, что делает их непригодными для использования в процедурах удаления ЛПНП.

### **1.3 Модифицированный фуллереном силикагель**

Рядом работ было показано, что сорбционные свойства силикагелей определяются наличием на их поверхности силанольных групп (Si–ОН) и координационно–связанных молекул воды, которые формируют на поверхности силикагеля протонодонорные центры. Они способны образовывать прочные донорно–акцепторные связи с сорбируемыми молекулами и потому являются активными центрами адсорбции [48–50].

В ряде работ [48, 51] описан способ получения сорбента для извлечения ЛПНП на основе силикагеля модификацией его поверхности фуллереном (C<sub>60</sub>) и проведены исследования его сорбционных свойств по отношению к липопротеидам плазмы крови. Было отмечено, что молекулы фуллерена, благодаря кластерной структуре и замкнутой электронной системе связей, обладают не толь-

ко адсорбционной способностью графита, но и специфической адсорбционной активностью к биологическим объектам [48].

В работе [52] фиксация конденсированного из раствора фуллерена на поверхность силикагеля была осуществлена посредством ван-дер-ваальсовых сил. Исследование сорбции липопротеидов плазмы модифицированным силикагелем проводилось на плазме больных с семейной гиперхолестеринемией в колоночном режиме. В результате было достигнуто снижение уровня ЛПНП на 10–40%, в то время как концентрация ЛПВП не уменьшилась. Статическая емкость по ЛПНП, определенная в модельном растворе липопротеидов, находилась в интервале,  $30 \div 75$  мг/г, что составляло 30–50% от вводимого в систему метаболита. Следует отметить, что данные сорбенты показали низкую селективность к ЛПОНП. Максимальную емкость по ЛПНП показал сорбент с фуллереном  $C_{60}$  (75 мг на 1 г сорбента), в то время как сорбент с фуллереном  $C_{70}$  показал на 30% меньшую емкость.

Сорбенты на основе силикагеля были получены конденсацией из раствора *o*-дихлорбензола (30 и 3 мг/мл) и имели содержание  $C_{60}$  в твердой фазе 3 и 0,3 масс. %. Промыванием толуолом и сублимацией при 773 °С были получены сорбенты с содержанием  $C_{60}$  0,03 и 0,003 масс. % [48].

В данном случае сорбционную емкость по отношению к ЛПНП характеризовали коэффициентом элиминирования ( $K_{эл}$ ), т.е. степенью извлечения липопротеидов из их буферных растворов. Показано, что наличие молекул  $C_{60}$  в структуре силикагеля резко увеличивает сорбционную емкость ( $K_{эл}$ ) по отношению к ЛПНП, и то же время отмечена низкая селективность к ЛПВП ( $K_{эл} = 7–10$  %). Было обнаружено, что  $K_{эл}$  сохраняет свое значение ( $45 \div 60$  %) после декантирования частиц  $C_{60}$  и их сублимации из сорбента. Авторами было сделано предположение, что изменение сорбционных свойств силикагелей обусловлено не присутствием самих молекул фуллерена в пористой структуре, а образованием их «отпечатков», представляющих собой иное физическое состояние поверхности силикагеля. Данный сорбент представлял собой принци-

пиально новый материал, который не обладал свойствами, присущими ни исходному силикагелю, ни диспергированным молекулам  $C_{60}$  [48, 53].

При исследовании интенсивности флуоресценции было обнаружено образование продуктов перекисного окисления ЛПНП связанных и несвязанных с данным сорбентом ЛПНП. Авторами был сделан вывод, что механизм сорбции ЛПНП силикагелем, активированным  $C_{60}$ , носит не физический, а химический характер и заключается в прохождении каталитического процесса, т. е. силикагель в присутствии молекул фуллерена становится катализатором биотрансформации ЛПНП [48, 51].

Было отмечено, что не только фуллерен, но и ароматические углеводороды с потенциалом ионизации  $<8,5$  эВ, активируют функциональные группы на поверхности пористых гранул силикагеля, что приводит к формированию новых активных центров и появлению новых свойств сорбента. При этом сами ароматические углеводороды или фуллерен, выполняют функцию катализатора, и могут быть повторно использованы для активации следующих партий гранул, что способствует снижению стоимости сорбента. Определение сорбционной емкости полученных сорбентов на основе силикагеля к компонентам липидного спектра проводилось на плазме крови в статических условиях. В результате было отмечено снижение концентрации ЛПНП на 40%, и неизменность концентрации ЛПВП. Сорбционная емкость по ЛПНП составила  $30 \div 70$  мг/г [54].

Плазмсорбцию проводили в статических условиях (в 100 мг силикагеля, модифицированного фуллереном, добавляли 3 мл плазмы крови и перемешивали в течение 10 мин). Уровень белка был снижен с 63,0 до 59,0 г/л, общего холестерина – с 3,85 до 2,3 ммоль/г, ЛПНП – с 2,36 до 1,65 ммоль/г; ЛПВП – с 1,0 до 0,9 ммоль/г, уровень триглицеридов остался неизменным – 1,22 ммоль/г [49].

#### **1.4 Сорбенты с гидрофобными группами**

Авторами (Furuyoshi et al.) описан способ получения сорбента для удаления атерогенных липопротеидов за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий липопротеидов и лигандов. Сорбент представляет собой водо-

нерастворимую матрицу, в которой часть поверхности содержит  $-NR_1R_2$  группы, где  $R_1$  – водород, метил или этил;  $R_2$  – атомная группировка, содержащая ароматическое кольцо. Было отмечено, что атом азота, а также гидрофобные ароматические кольца, играют важную роль для придания сорбенту селективности к атерогенным ЛП. Так на модифицированные эпихлоргидрином целлюлозные и агарозные гели были иммобилизованы анилин, бензиламин, бензойная кислота и п-нитробензойная кислота (на предварительно аминированный аммиаком гель), фенилэтиламин, п-аминобензилсульфонамид. Полученные сорбенты показали селективность как к ЛПНП, так и к ЛПОН, а ЛПВП практически не сорбировали [55].

Известен подобный способ получения сорбентов для извлечения атерогенных ЛП на основе нерастворимого в воде носителя, который содержит группы:

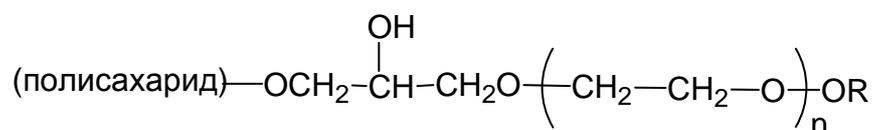


где  $R^1$  – атом водорода, метил или этил;  $\phi^1$  – группа, состоящая из ароматического кольца связанного с атомом азота напрямую или через один атом;  $X$  – заместитель в мета-положении ароматического кольца;  $R^2$  – атом водорода, метил или этил;  $\phi^2$  – группа, состоящая из ароматического кольца связанного с атомом азота через карбонильную группу;  $Y$  – группа, связанная с бензольным кольцом.

Авторами было отмечено, что заместитель в мета-положении бензольного кольца придает сорбенту большую селективность к ЛПНП, по сравнению с орто- и пара-положениями. В качестве примера авторы приводят синтезированные сорбенты на основе пористого целлюлозного носителя, обработанного эпихлоргидрином и далее модифицированного 3,5-дифторанилином, м-аминофенолом, м-аминоацетофеноном, м-нитроанилином, м-гидроксibenзойной кислотой, п-гидроксibenзойной кислотой, м-нитробензолом. Исходную пористую целлюлозу в количестве около 0,2 мл помещали в микропробирки, добавляли 1,5 мл сыворотки крови человека и выдерживали при встряхивании в течение 2 ч при 37 °С, затем определяли уровень ЛПВП и ЛПНП. Концентрация ЛПВП составила 36 мг/дл, а ЛПНП – 146 мг/дл. Затем ту же процедуру проводили для модифицированной целлюлозы.

Далее сравнивали полученные результаты по сорбции ЛП на исходной и модифицированной пористой целлюлозе. Модифицированные сорбенты извлекали на 21÷54 % ЛПНП, и на 1÷11% ЛПВП больше относительно исходной целлюлозы. Коэффициенты селективности (отношение в % извлеченных ЛПВП к ЛПНП) находились в интервале 0,05 ÷ 0,26 [56].

Описан метод получения гидрофобных сорбентов для удаления из плазмы липопротеидов на основе агарозы, заключающийся в ее модификации глицидиловыми эфирами неионогенных ПАВ на основе полиоксиэтилена. Данные сорбенты описываются общей формулой:



где  $n$  – целое число от 2 до 30,  $R$  – представляет собой алкильный радикал, содержащий 4–20 атомов углерода или фенильный или фенилалкильный радикал, в котором алкил имеет 1–16 атомов углерода.

Следует отметить, что данные сорбенты не являются селективными. Они предназначены для полного удаления липопротеидов из биологических жидкостей с целью увеличения их стабильности при хранении и практически полностью удаляют весь холестерин [57].

## 1.5 Сорбенты с анионными и амфотерными группами

Принцип работы большинства аффинных сорбентов основан на электростатическом взаимодействии между положительно заряженными участками ЛПНП и отрицательно заряженными лигандами.

В 1976 г. P.J.Lurien и соавт. первыми сообщили о применении аффинного сорбента на основе агарозы с иммобилизованным гепарином (рис. 1.5.1) для терапевтического афереза при семейной гиперхолестеринемии [58].

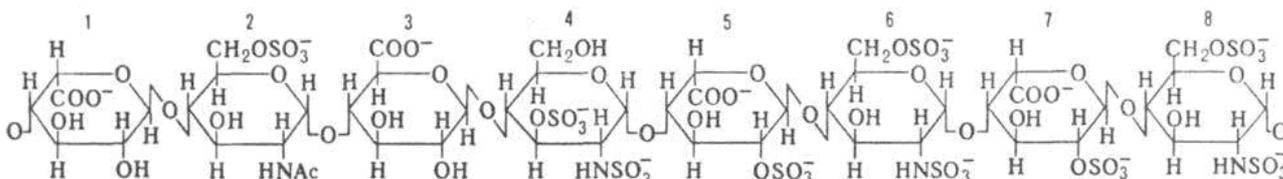


Рис. 1.5.1 Структурная формула фрагмента гепарина

Главным недостатком данного сорбента было то, что помимо атерогенных ЛПНП данный сорбент связывал антиатерогенные ЛПВП, антитромбин III и ряд других важных компонентов [59, 60].

Впоследствии, разными исследователями были получены гепаринсодержащие сорбенты на различных носителях, и проведена оценка их сорбционных свойств по отношению к липопротеидам плазмы крови *in vitro* или *in vivo*.

Лопухиным Ю.М. и др. был опубликован способ получения гепаринового гемосовместимого сорбента на основе макропористого кремнеземного носителя [61, 62]. На носитель, предварительно аминированный аминопропилтриэтоксисиланом, иммобилизовали гепарин. Данный сорбент, хотя и показал селективность к атерогенным ЛП, имел невысокую сорбционную емкость.

Синицыным В.В. и соавт. был разработан гепаринсодержащий сорбент на основе агарозы для ЛПНП-афереза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, показавший хорошие клинические результаты [63]. Сорбент обладал селективностью к ЛПНП. Одна колонка (400 мл) могла удалить 3–6 г холестерина ЛПНП в зависимости от исходного содержания ЛПНП в плазме. Сорбент показал высокую стабильность и мог выдержать более 75 циклов сорбции–десорбции лишь с небольшой потерей первоначальной емкости. Содержание апо-B в элюате составляло 40÷60% от общего содержания белка. Отмечено, что данный сорбент не связывал ЛПВП [64]. В другой работе Синицыным был описан гепаринсодержащий сорбент на основе CNBr-активированной сефарозы для удаления ЛПНП при гиперхолестеринемии с низким сродством к анти-тромбину III [65].

Известны также гепаринсодержащие сорбенты на основе полиакрилатного геля и пористой целлюлозы, активированных эпихлоргидрином и аммиаком, и пористого стекла, активированного  $\gamma$  – аминопропилтриэтоксисиланом. На активированные носители впоследствии был иммобилизован гепарин. Плазмосорбцию проводили в динамическом режиме. Данные сорбенты показали селективность к ЛПНП и, в зависимости от свойств исходной матрицы и количе-

ства иммобилизованного гепарина удаляли 15÷57 % атерогенных ЛПНП + ЛПОНП, 0÷13 % ЛПВП, 2÷14 % общего белка [66].

Примером другого полианионного лиганда, широко применяющегося для получения сорбентов селективных к ЛПНП, является декстран сульфат (рис. 1.5.2). Сродство декстрансульфата, также как и гепарина, к ЛПНП помимо электростатического взаимодействия обусловлено его структурным сходством к отдельным участкам молекул ЛПНП [67, 68].

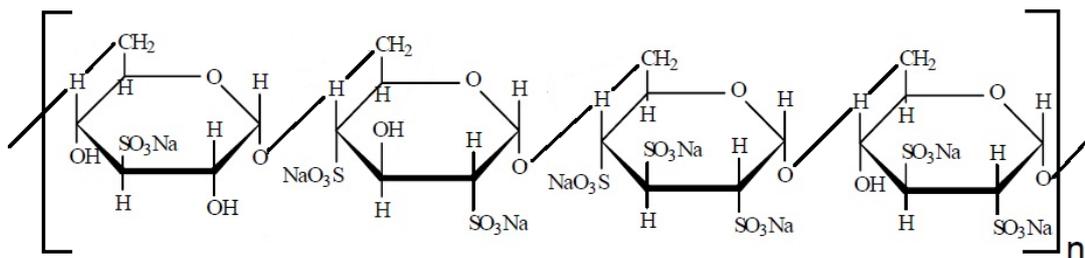


Рис. 1.5.2 Структурная формула фрагмента декстрансульфата

Запатентован способ получения сорбентов, селективных к атерогенным липопротеидам, на основе полиакрилатного геля, пористой целлюлозы и пористого стекла. В качестве активирующих реагентов были использованы  $\text{NaIO}_4$  и этилендиамин (целлюлоза, пористое стекло), эпихлоргидрин и аммиак (целлюлоза, полиакриловый гель), 1,4-бутандиол диглицидиловый эфир (целлюлоза) и глицидоксипропилтриметоксисилан (пористое стекло). Далее на носитель, содержащий активные группы иммобилизовывали натриевую соль декстрансульфата. Приготовленные таким образом образцы, содержащие разные количества натриевой соли декстрансульфата, имели достаточно высокую селективность по отношению к атерогенным липопротеидам и удаляли 37÷65 % ЛПНП + ЛПОНП, 2÷12 % ЛПВП и 1÷11% общего белка [66].

Fujita с соавт. модифицировали, предварительно активированные эпихлоргидрином гранулы целлюлозы, декстрансульфатом и L-триптофаном, который благодаря гидрофобным взаимодействиям имеет сродство к фибриногену.

Содержание триптофана в геле составляло 7,8 мкмоль/мл, декстрансульфата 0,23 мкмоль/мл. Через колонку с полученным сорбентом было пропущено 40 мл крови человека с добавлением гепарина. Была показана хорошая гемосовместимость сорбента. Уровень ЛПНП был снижен с 163 мг/дл до 105 мг/дл, со-

держание фибриногена с 210 до 152 мг/дл, а уровень ЛПВП снижен незначительно с 49 мг/дл до 46 мг/дл. В итоге, данный сорбент показал емкость 4,7 мг ЛПНП, 5,1 мг фибриногена, 0,2 мг ЛПВП на мл геля [69].

Сорбент на основе целлюлозы с иммобилизованным декстрансульфатом для ЛПНП прошел клинические испытания [70-72]. В настоящее время колонки с данным сорбентом широко используются в клинике под коммерческим названием «Liposorber». Данная система, представляющая собой две колонки, является одноразовой, но в процессе одной процедуры может использоваться многократно [73-75]. Регенерацию колонок проводят 4,1 % раствором NaCl и затем промывают раствором Рингера [67]. В колонке может быть связано около 2,5 граммов ЛПНП [76].

По данным клинических исследований (U.S. Clinical Trial Data, December 1988 — September 1991, 4,936 treatments in 74 patients) «Liposorber» в среднем обеспечивает снижение уровня ЛПНП на 73÷83%, Лп(а) 53÷76%, триглицеридов на 47÷68%, ЛПВП 4÷13%, фибриногена на 29%, белков плазмы на 15%.

Однако, при проведении ЛПНП-афереза на системе Liposorber негативные побочные эффекты, к которым относятся гипотензия, тошнота, гипогликемия, и легкие аллергические реакции наблюдались в 12% случаев из 995 проведенных сессий ЛПНП-афереза [76].

При использовании сорбентов с группами полианионных модификаторов, например гепарина как антикоагулянта, может возникать выброс в кровоток брадикинина при контакте плазмы с отрицательно заряженной поверхностью сорбента, однако в этом случае содержание брадикинина обычно низко и не является клинически значимым [77, 78]. Тем не менее, при использовании препаратов, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) возможно блокирование ферментов отвечающих за катаболизм брадикинина [79]. Это может усугубить клинический эффект от такого количества брадикинина. В случае использования сорбента с декстрансульфатом при лечении пациентов, получающих ингибиторы АПФ, были зафиксированы тяжелые анафилактические реакции [80].

Впоследствии также были разработаны колонки «Liposorber D» для удаления ЛПНП из цельной крови [81]. Liposorber D химически идентичен сорбенту для плазмсорбции Liposorber L. Изменение размера гранул делает его пригодным для обработки цельной крови [76].

В качестве лигандов селективных к ЛПНП могут служить и другие сульфированные углеводы, а также сульфированные многоатомные спирты и гидроксилсодержащие полимеры, такие, например, как сульфат хондроитина, глюкозы и поливинилового спирта и др. [66].

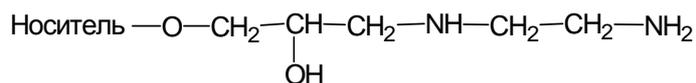
Известен способ получения сорбента для удаления атерогенных липопротеидов, содержащий на поверхности гидроксильные группы, часть которых замещается на сульфогруппы. Образцы на основе сшитого полиакрилатного геля, сополимера содержащего группы поливинилового спирта, целлюлозного геля были обработаны либо хлорсульфоновой, либо серной кислотой и содержали различное количество сульфогрупп. В 6 мл плазмы больного с СГХ помещали по 1 мл подготовленного геля и выдерживали 2 ч при 37 °С, после чего определяли содержание ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, фибриногена. Полученные образцы имели низкое сродство к ЛПВП и извлекали атерогенные ЛПНП и ЛПОНП. Так, например, сшитый полиакрилатный гель, обработанный хлорсульфоновой кислотой, содержал 0,4 ммоль/мл введенных сульфогрупп. После контакта плазмы с этим сорбентом уровень ЛПНП снизился с 830 до 282 мг/дл, ЛПОНП – с 92 до 28 мг/дл, ЛПВП – с 20 до 19 мг/дл, фибриногена – с 228 до 216 мг/дл. Целлюлозный гель, обработанный 2 М серной кислотой, содержал 0,16 ммоль/л сульфогрупп. После сорбции уровень ЛПНП снизился с 840 до 274 мг/дл, ЛПОНП – с 95 до 25 мг/дл, ЛПВП – с 21 до 20 мг/дл, фибриногена – с 230 до 218 мг/дл. В другом случае целлюлозный гель был обработан хлорсульфоновой кислотой и содержал 0,6 ммоль/л сульфогрупп. Данный сорбент обеспечил снижение уровня ЛПНП с 840 до 246 мг/дл, ЛПОНП – с 95 до 30 мг/дл, ЛПВП – с 21 до 19 мг/дл, фибриногена – с 230 до 204 мг/дл [82].

Еще одним распространенным полианионным лигандом, используемым для создания сорбентов селективных к ЛПНП является полиакриловая кислота (ПАК).

Описан способ получения сорбентов, поверхность которых содержит синтетический полианион, который представляет собой поликарбоновую кислоту (в частности ПАК) с молекулярной массой от 600 и выше. Так, например, был приготовлен сорбент на основе пористого стекла, активированного  $\gamma$ -глицидоксипропилтриметоксисиланом и далее обработанного полиакриловой кислотой, имеющей на одном конце аминогруппу (мол. масса около 14000). Количество иммобилизованной полиакриловой кислоты составило 5 мг/мл. В 12 мл плазмы больного с СГХ помещали 1 мл приготовленного сорбента и выдерживали при встряхивании 3 часа при 37 °С. Уровень ЛПНП снизился с 620 до 120 мг/дл, ЛПВП – с 18 до 17 мг/дл, альбумина – с 3,3 до 3,2 г/дл, фибриногена – с 190 до 170 мг/дл. Также был приготовлен сорбент на основе сшитого поливинилового спирта с содержанием гидроксильных групп 10 мг-экв/г, активированный эпихлоргидрином и далее модифицированный полиакриловой кислотой с аминогруппой на конце. Количество иммобилизованной полиакриловой кислоты в полимере составило 7 мг/мл. В эксперименте на плазме данный сорбент позволил снизить уровень ЛПНП с 620 до 120 мг/дл, альбумина – с 3,3 до 3,2 г/дл, фибриногена – с 190 до 180 мг/дл, при этом снижение уровня ЛПВП не было отмечено [83].

Dr. Otto Veit получал сорбент для удаления ЛПНП на основе гомо-, со- или терполимера акриловой и/или метакриловой кислоты с ковалентно связанными через спейсер органическими лигандами, такими как полиакриловая кислота или полимиксины. Были подготовлены образцы с различной длиной спейсера. Так, например реакцией с эпихлоргидрином (ЭХГ), а затем аммиаком был получен носитель с 5-ти атомным спейсером. Модификацией ЭХГ и этилендиамином был получен 8-ми атомный спейсер, а модификацией 1,4-бутандиолдиглицидоксиэфиром и аммиаком – 13 атомный спейсер. Далее полученные аминопроизводные обрабатывались ПАК.

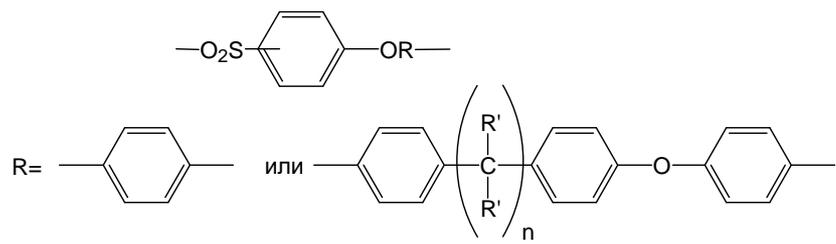
Ниже показан пример образца с 8 атомным спейсером:



В колонку помещали 2 мл сорбента и пропускали 20 мл свежей крови. Было показано, что количество извлекаемых ЛПНП увеличивалось с ростом длины спейсера. Емкость сорбентов по отношению к ЛПНП находилась в интервале от 14 до 20 мг на мл сорбента [84].

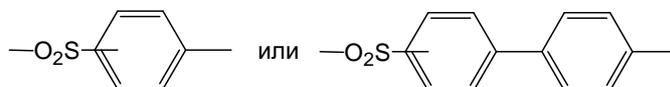
Parham с соавт. описали способ получения мембран в виде полых волокон для удаления ЛПНП на основе микропористого полисульфона с иммобилизованным полианионом – ПАК. Полисульфоны обладают рядом ценных свойств, таких как термостойкость, стойкость к кислотам, щелочам и солевым растворам, высокая механическая прочность и т.д.

В качестве полимерной подложки были использованы полиакриловые эфиры сульфонов, формула которых приведена ниже:



где  $n$  – является целым числом от 1 до 3;  $R'$  – H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$ ;  $\text{SO}_2$  – группы могут находиться в о-, м-, п- положениях;

Для этих целей также могут быть использованы полисульфоны без эфирной группы:



Полисульфоны могут быть изготовлены в виде полых волокон, гранул или плоских мембран.

ПАК иммобилизовали на поверхность пористой структуры полисульфона. Структуры, образующиеся в результате этого процесса, позволяют достигать связывание ЛПНП в диапазоне 10÷12 мг ЛПНП на мл волокна. Через 7,7 мл полых волокон (1200 шт.), помещенных в специальное устройство, пропускали 100 мл плазмы человека с высоким содержанием холестерина. Уровень

общего холестерина был снижен с 289 до 175 мг/дл. Концентрация аполипопротеина В уменьшилась с 173 до 78 мг/дл. Содержание общего белка снизилось с 7,8 до 7,0 мг/дл. В результате уровень общего холестерина снизился на 39,4%, что соответствовало связыванию 14,8 мг общего холестерина на мл волокна. Таким образом, результаты показали, что данные волокна имеют селективность к ЛПНП, при этом в процессе сорбции уровень ЛПВП изменяется незначительно [85, 86].

Fu с соавт. предложили способ получения гемосовместимого сорбента для извлечения ЛПНП на основе хитозана с привитой ПАК. Макропористые гранулы хитозана были получены методом обращенной фазы и сшиты с диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭГ). Гетерогенная привитая сополимеризация акриловой кислоты на сшитых гранулах была проведена с использованием персульфата аммония в качестве инициатора. Таким образом, были подготовлены образцы с различным количеством привитой ПАК, на которых далее была изучена сорбция липопротеидов плазмы. Для этого 0,5 г воздушно-сухих гранул и 1 мл плазмы выдерживали при перемешивании в течение 3 часов при температуре 37 °С. Так, например, образец с прививкой ПАК 62,9 масс. % удалял  $64,3 \pm 2,6$  % ЛПНП и  $16,0 \pm 1,5$  % ЛПВП [87].

Sao с соавт. предложили способ получения сорбента для удаления ЛПНП, с помощью прививки полианионных лигандов, таких как полиакриловая кислота и гепарин, на нетканых материалах (PBTNF). Фотоиндуцированная привитая полимеризация акриловой кислоты была проведена по схеме 1.5.1, где в качестве фотоинициатора был взят бензофенон:

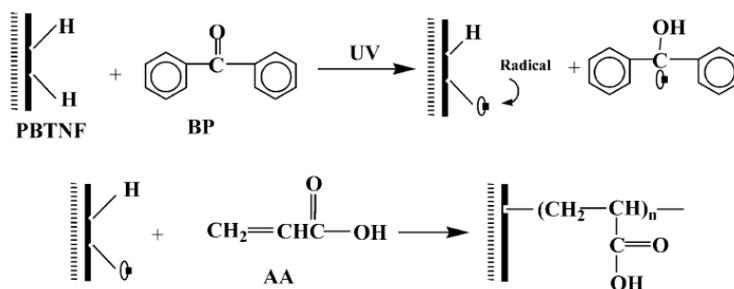


схема 1.5.1

Гепарин вводили в матрицу PBTNF по следующей схеме: PBTNF, содержащий ПАК, был вначале активирован EDC. Затем активированный образец реагировал с гепарином (схема 1.5.2).

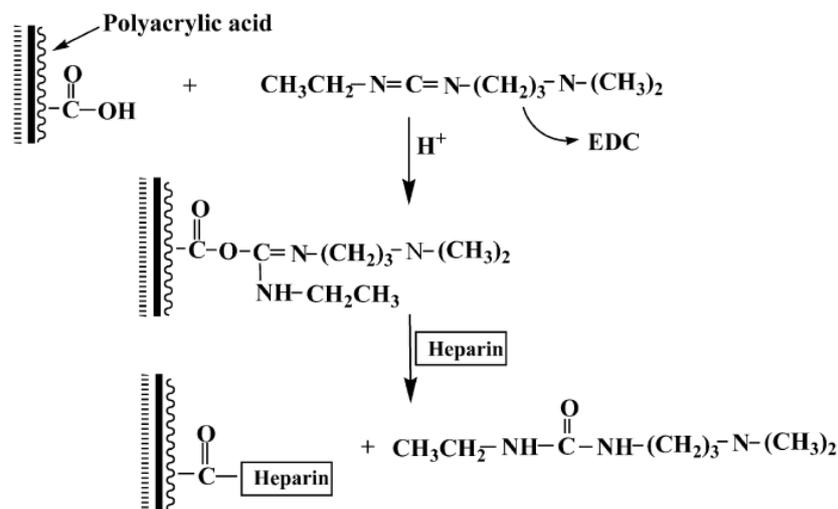


схема 1.5.2

Для оценки сорбции липопротеидов плазмы, 0,2 г материала выдерживали в 2,0 мл плазмы с повышенным содержанием ЛПНП при перемешивании в течение 3 ч при 37 °С. В результате было показано, что при увеличении эффективности прививки ПАК с 0 до 55 масс. %, сорбционная емкость по ЛПНП повысилась с 3,10 до 21,55 мкмоль/г, что соответствовало росту степени извлечения с 13,1 до 91,3 %. По общему холестерину емкость увеличилась с 5,05 до 22,70 мкмоль/г, а степень извлечения – с 12,3 до 55,5 %. По триглицеридам емкость повысилась с 5,8 до 13,6 мкмоль/г, степень извлечения с 9,9 до 23,3%. В то же время выросло количество сорбируемых антиатерогенных ЛПВП с 1,00 до 3,20 мкмоль/г, степень извлечения соответственно повысилась с 11,8 до 37,6%. Материалы, модифицированные гепарином, показали меньшие сорбционные емкости по сравнению с материалами, модифицированными ПАК, что предположительно связано со стерическими препятствиями и более низкой активностью привитого гепарина. В то же время образцы модифицированные гепарином имели более высокую гемосовместимость, большую селективность по отношению ЛПНП к ЛПВП и сорбировали меньшее количество общего белка (12–14%) [88].

В настоящее время, несмотря на ограниченную емкость, высокий вклад неспецифической сорбции, высокую стоимость процедуры и возникающие ос-

ложнения, в клинической практике широко используются одноразовые колонки с полиакриламидным сорбентом, покрытым ПАК, для удаления ЛПНП из цельной крови. Данные колонки известны под коммерческим названием «DALI». Сорбент «DALI» является первым синтетическим сорбентом пригодным для перфузии цельной крови [89-92].

Было отмечено, что за одну процедуру афереза «DALI», длящуюся примерно 100 минут, количество ЛПНП может быть снижено более на чем 60 % [90]. В работе [93] сообщается, что после 2 ч пропускания цельной крови через «DALI», было удалено около 93% ЛПНП, 65% общего холестерина, 68% триглицеридов и 27% ЛПВП.

Следует отметить, что кроме липопротеидов, система DALI также сорбирует положительно заряженные ионы кальция и магния. Поэтому, для того чтобы недопустить развитие гипокальциемии и гипомагниемии у пациента при проведении ЛПНП-афереза, колонки должны быть предварительно промыты 4–6 литрами раствора, содержащего эти катионы [94].

Известны также и другие способы получения карбоксилсодержащих полианионных сорбентов. Сорбенты для удаления ЛПНП были получены на основе сополимера поливинилового спирта сшитого триаллилизотиоциануратом (ТАИЦ). Методом суспензионной сополимеризации был получен макропористый сополимер винилацетата и ТАИЦ. Далее реакцией переэтерификации был получен сополимер винилового спирта и ТАИЦ. Эпоксидные группы были введены в сополимер реакцией гидроксильных групп полученного сополимера с эпихлоргидрином. Полученный эпоксисодержащий сополимер обрабатывали 1,6-гександиамином или триэтилентетрамином, для получения реакционноспособной ножки-спейсера. Далее реакцией концевой аминогруппы с различными реагентами: хлоруксусной, трифторуксусной кислотами, малеиновым ангидридом, диэтилентриаминпентауксусным бисангидридом, в сополимер была введена карбоксильная группа. Карбоксильная группа была также введена в немодифицированный сополимер винилового спирта и ТАИЦ с помощью реакции гидроксильной группы с вышеперечисленными реагентами. Было установлено,

что ангидриды кислот реагируют более эффективно, чем галогенпроизводные уксусной кислоты. Для образцов, модифицированных малеиновым ангидридом, была характерна весьма низкая гемосовместимость.

Для оценки сорбции липопротеидов 0,1 г сорбента, набухшего в 0,9% растворе NaCl, и 0,5 мл плазмы были помещены в пластиковую пробирку с пробкой. Смесь встряхивали при фиксированной температуре в течение 3 часов. После чего определяли количество общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов с помощью соответствующих коммерческих тестов и рассчитывали сорбционную емкость. Было показано, что при использовании трифторуксусной кислоты, достигается большая сорбционная емкость по отношению к компонентам липидного спектра, чем при использовании хлоруксусной кислоты. Также было отмечено, что увеличение длины спейсера способствует увеличению сорбционной емкости. В итоге данные образцы показали сорбционную емкость по общему холестерину в интервале  $0,78 \div 2,70$  мг/г, по ЛПВП –  $0,24 \div 0,66$  мг/г, по ЛПНП+ЛПОНП –  $0,54 \div 2,04$  мг/г. Коэффициенты селективности по отношению атерогенных липопротеидов к ЛПВП составили от 1,76 до 3,05 [95].

Zhao с соавт. описывают способ получения сорбента для селективного удаления ЛПНП на основе сшитого бисглицидиловым эфиром полиэтиленгликоля карбоксиметилхитозана (КМХ). КМХ получали реакцией хитозана с хлоруксусной кислотой. Было показано, что КМХ был сшит с бисглицидиловым эфиром полиэтиленгликоля через аминогруппы. Для определения сорбционных свойств по отношению к липопротеидам плазмы крови человека, 1 мл гранул смешивали с 1 мл плазмы крови человека и выдерживали при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин. С помощью соответствующих коммерческих наборов был измерен уровень общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП. Авторами было установлено, что сорбционные свойства гранул по отношению к ЛПНП зависели от концентраций КМХ и бисглицидилового эфира полиэтиленгликоля. Исходная плазма содержала  $5,05 \pm 0,21$  ммоль/л общего холестерина,  $1,18 \pm 0,04$  ммоль/л ЛПВП,  $3,87 \pm 0,17$  ммоль/л ЛПНП. После сорбции на гранулах содержащих 3,5% КМХ

и 6% бисглицидилового эфира полиэтиленгликоля, плазма содержала  $3,38 \pm 0,13$  ммоль/л общего холестерина,  $1,06 \pm 0,04$  ммоль/л ЛПВП,  $2,32 \pm 0,08$  ммоль/л ЛПНП, т.е. было удалено 33,1 % общего холестерина, 40% ЛПНП и 10,7 % ЛПВП [96].

При изучении *in vivo* свойств сорбентов с анионными группами, таких как декстрансульфат и гепарин было обнаружено, что их селективность зависит от концентрации ЛПНП в плазме крови. При больших концентрациях ЛПНП сорбент достаточно селективно связывает их, но по мере снижения концентрации падает и селективность. Уже при уровне общего холестерина 250 мг/дл доля апо В составляет не более 30% связываемого белка, в то время как 70 % приходится на другие белки плазмы, что значительно ограничивает применение сорбентов с анионными группами [97, 98].

Одними из возможных лигандов, используемых для получения селективных к ЛПНП сорбентов, являются пептиды. Natanaka с соавт. в качестве лигандов использовали пептиды с определенной аминокислотной последовательностью – от 2 до 10 аминокислотных остатков, среди которых содержится, по крайней мере, один Phe или Trp и, по крайней мере, один Arg или Lys. Иммуобилизацией данных пептидов был получен сорбент для удаления ЛПНП. Было отмечено, что для того, чтобы пептиды имели высокое сродство к ЛПНП, они должны иметь электрический заряд, находящийся в интервале:  $+1 \leq E \leq +4$  (определяется как число положительных функциональных групп в пептиде минус количество отрицательных функциональных групп в пептиде). Связывание ЛПНП пептидами основано на электростатическом взаимодействии между пептидом и фосфатным участком в ЛПНП. Когда электрический заряд пептида равен нулю или меньше, становится невозможным удовлетворительное электростатическое взаимодействие между пептидом и фосфатным участком в фосфолипиде ЛПНП. Кроме того, когда электрический заряд имеет отрицательное значение, есть опасность, что он может стимулировать образование физиологически активного вещества брадикинина в крови. С другой стороны, когда электрический заряд пептида составляет +5 или больше, то при контакте пептида с

кровью наблюдается сильное электростатическое взаимодействие между пептидом и форменными элементами крови. Кроме того, в этом случае наблюдается неспецифическая сорбция белков плазмы на пептиде и активации системы свертывания крови. Сорбенты для удаления ЛПНП могут быть получены путем иммобилизации пептида на нерастворимые в воде носители через N-концевую аминогруппу, C-концевую карбоксильную группу или функциональные группы аминокислотных остатков в боковой цепи пептида. В качестве носителей использовались целлюлоза, сефадекс, поливиниловый спирт, полиакриламид, агароза, пористое стекло. Количество пептида, связанного с носителем, как правило, находилось в диапазоне от 0,001 до 1000 мкмоль/мл. Например, два синтезированных пептида имели аминокислотную последовательность WFWRK-CONH<sub>2</sub> и KRFW-CONH<sub>2</sub> и были индивидуально иммобилизованы на активированную цианид бромидом сефарозу. Набухший в фосфатно-солевом буферном растворе пептид-иммобилизованный гель (250 мкл) был помещен в 500 мкл раствора ЛПНП (200 мкг/мл), приготовленного разбавлением коммерческого ЛПНП в фосфатно-солевом буферном растворе. Количество ЛПНП определялось до и после контакта с гелем. В данном случае было сорбировано 68,3÷68,5% ЛПНП. Также были синтезированы пептиды с аминокислотной последовательностью RRFW-CONH<sub>2</sub>, RRWA-CONH<sub>2</sub>, RRWE-CONH<sub>2</sub> и RRWR-CONH<sub>2</sub> и иммобилизованы на активированную цианид бромидом сефарозу. 250 мкл набухшего в фосфатно-солевом буферном растворе пептид-иммобилизованного геля было помещено в 1 мл плазмы здорового человека. Доля сорбированного ЛПНП находилась в пределах 53,2÷65,2% [99].

## 1.6 Плазмоиммуносорбенты

В основе принципа иммунной и аффинной хроматографии лежат высокоспецифичные взаимодействия типа антиген-антитело или фермент-субстрат. Данные взаимодействия по типу «ключ-замок» обеспечивают высокую селективность и комплементарность.

В 80-х годах прошлого века, впервые применив принцип иммуноаффинной хроматографии, Stoffel с соавт. создали сорбент с иммобилизованными на активированную цианид бромидом сефарозу поликлональными антителами к основному белку ЛПНП – аполипопротеину В<sub>100</sub> (апоВ<sub>100</sub>) [59, 60, 100]. Клинические испытания показали успешное применение иммуносорбентов для лечения больных с СГХ. Для каждого пациента было использовано по две колонки с сорбентом, которые после заполнения регенерировали глициновым буфером с рН 2,8–3,0 и таким образом использовались многократно. За одну процедуру уровень общего холестерина был снижен с 290 мг/дл до 130 мг/дл у первого пациента, с 470 мг/дл до 112 мг/дл у второго; с 450 мг/дл до 170 мг/дл у третьего [60].

В работе [101] сообщалось о создании иммунплазмсорбента для удаления ЛПНП ковалентным присоединением анти-ЛПНП антител к гранулам агарозы. Сорбент был получен на основе сшитых (2 %) гранул агарозы активированных бромцианом или глутаровым альдегидом и связывал 6–8 мг холестерина на мл объема колонки. Сорбент регенерировали промыванием 1 М уксусной кислоты, которая также являлась эффективным дезинфицирующим средством. Следует отметить, что данный сорбент не мог быть стерилизован обычными методами, и для этих целей был разработан новый метод химической стерилизации – обработка 0,34 % фосфорной кислоты в 80 % этаноле при 37 °С.

Покровским С.Н с сотр. был получен сорбент для удаления ЛПНП с поликлональными антителами [97, 102], а затем и моноклональными антителами мыши в качестве лиганда [103]. Методика получения иммуносорбентов достаточно трудоемка, включает в себя выделение антигена, иммунизацию животных, выделение антител и их дальнейшую иммобилизацию на активированный бромцианом полимерный носитель (сефарозу) [104-106]. Используя методологию получения высокоспецифичных иммуносорбентов для экстракорпорального удаления атерогенных липопротеидов, Покровским С.Н с сотр. был создан сорбент селективный к Лп(а) [106, 107]. На основе полученных сорбентов были разработаны и выпускаются колонки «ЛНП Липопак» для сорбции ЛПНП и

«Лп(а) Липопак», которые уже много лет успешно используются в клинической практике для лечения нарушений липидного обмена не только в России, но и за рубежом [98, 103, 108].

Известны также и колонки зарубежных производителей такие как «LDL TheraSorb» (Miltenyi Biotec, Германия) и LDL– и Lp(a)–Excorim system (Fresenius, Германия) [76].

Следует отметить, что эти колонки могут использоваться многократно в ходе одной процедуры терапевтического афереза, обычно выполняется 3–5 циклов сорбция — десорбция. Массообменные устройства «ЛНП Липопак» у одного и того же больного применяются многократно, что позволяет выполнять до 100 циклов «сорбция — десорбция» за 1 год лечения [47, 109].

При систематическом удалении ЛНП на иммуносорбционных колонках даже у больных, лечение которых было начато в раннем детском возрасте, не было замечено каких-либо осложнений и биохимических нарушений [110, 111].

В работе [47] был проведен анализ *in vitro* сорбентов «ЛНП Липопак» и «Лп(а) Липопак» по отношению к липопротеидам плазмы крови человека. Для этого через стеклянную колонку с фильтром, содержащую 1 мл тестируемого сорбента пропускали 10 мл плазмы крови больных с СГХ. «ЛНП Липопак» показал сорбционную емкость по общему холестерину –  $13,4 \pm 0,48$ , по apoB<sub>100</sub>  $6,7 \pm 0,76$  мг вещества на мг геля. Эффективность сорбции оценивали по коэффициенту распределения между твердой фазой сорбента и жидкой фазой плазмы. Коэффициент селективности, равный отношению коэффициента распределения атерогенных липопротеидов и коэффициента распределения ЛПВП, составил около 3,5. Плазмсорбент «Лп(а) Липопак» в результате аффинной хроматографии плазмы крови больных с ишемической болезнью сердца с гипер-Лп(а) обеспечил снижение Лп(а) с 80 мг/дл до 20 мг/дл (норма до 30 мг/дл).

Авторы работы [104] проводили лечение больных с повышенным уровнем как ЛНП, так и Лп(а) с помощью двух типов иммуносорбционных колонок («ЛНП Липопак» и «Лп(а) Липопак»). Удаление атерогенных липопротеидов проводили больному с ишемической болезнью сердца и уровнями Лп(а) 100

мг/дл, общего холестерина 300 мг/дл. Показано, что за процедуру, включавшую три хроматографических цикла, снижение уровня общего холестерина составило –  $56\pm 4\%$ , ТГЦ –  $75\pm 15\%$ , ЛПВП –  $3\pm 3\%$ , ЛПНП –  $63\pm 15\%$ , ЛПОНП –  $61\pm 33\%$ , Лп(а) –  $65\pm 16\%$ .

### **1.7 Общая оценка методов ЛПНП-афереза**

В настоящее время в мировой клинической практике широко распространены методы ЛПНП-афереза, относящиеся как к сорбционным, так и несорбционным технологиям. К сорбционным методам удаления ЛПНП относятся плазмоиммунсорбция, декстран-сульфат плазмосорбция (Liposorber L), гемоперфузия DALI и декстран-сульфат гемоперфузия (Liposorber D). Кроме перечисленных методов широко используются и несорбционные, такие как система HELP (осаждение ЛПНП гепарином) и каскадная плазмофильтрация. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки.

Сравнению различных методов ЛПНП-афереза был посвящен ряд работ [76, 112-117]. Основными характеристиками методов являются эффективность, избирательность, безопасность, простота технологии, время использования материалов, а также конечная стоимость лечения. Следует отметить, что объективно сравнить приведенные данные не представляется возможным, поскольку при осуществлении процедур ЛПНП-афереза, авторы следовали различным протоколам их проведения.

Анализ результатов, полученных авторами при лечении пациентов *in vivo* показывает, что разница в эффективности различных методов в большей степени обусловлена особенностями методик их проведения и определяется составом крови больного, объемом обработанной плазмы и сорбента, степенью разбавления плазмы при проведении антикоагуляционной терапии и т.д. [106].

Анализ многочисленных клинических данных показал, что различные методы ЛПНП-афереза позволяют в среднем удалять около 50–60 % ЛПНП за процедуру [76, 118].

Эффективность удаления ЛПНП различными сорбентами определяется возможностью регенерации сорбента во время процедуры ЛПНП-афереза. Использование одноразовых гемосорбционных колонок (Liposorber D и DALI) для ЛПНП-афереза технически упрощает проведение процедуры, но в то же время количество удаляемых ЛПНП ограничивается объемом сорбента. Несмотря на высокую стоимость иммуносорбционных колонок, они обладают возможностью регенерации, и поэтому системы, состоящие из двух колонок, имеют практически неограниченную сорбционную емкость, что позволяет достигать заданного уровня атерогенных липопротеидов с помощью необходимого количества циклов сорбции-десорбции [102, 119]. Кроме того, иммуносорбционные системы являются единственными системами многократного использования (по крайней мере, 40 процедур для одного пациента) [76].

Другим важным моментом является доля неспецифической сорбции компонентов плазмы, таких как антиатерогенные ЛПВП, иммуноглобулины, компоненты системы коагуляции и т.д. Удаление этих компонентов может приводить к серьезным нарушениям в организме пациентов. Для всех методов ЛПНП-афереза характерным является уменьшение уровня всех анализируемых компонентов плазмы в среднем на 10–20% за процедуру, что связано в первую очередь с техническими особенностями проведения процедуры, а не свойствами самих сорбентов [106].

Более объективная оценка различных сорбентов, используемых в ЛПНП-аферезе, может быть получена при сравнении данных анализа *in vitro*. Как известно, основные параметры сорбентов, такие как сорбционная емкость и селективность зависят от ряда факторов. К ним в первую очередь относятся состав плазмы, соотношение твердой и жидкой фазы, времени контакта плазмы с сорбентом, режим проведения сорбции (статический или динамический). Наиболее достоверное сравнение эффективности различных сорбционных материалов может быть сделано при проведении сорбции в одинаковых условиях.

В работе [47] был проведен сравнительный анализ *in vitro* различных сорбентов. Для этого через 1 мл исследуемого сорбента, помещенного в стеклян-

ную колонку, пропускали со скоростью 0,5 мл/мин 10 мл плазмы больных с СГХ, с концентрацией общего холестерина  $420 \pm 17$  мг/дл ( $10,9 \pm 0,4$  ммоль/л), холестерина ЛПВП —  $24 \pm 3$  мг/дл ( $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л), Лп(а) —  $80 \pm 10$  мг/дл, апо-белка  $V_{100}$  (апо $V_{100}$ ) —  $220 \pm 13$  мг/дл.

В таблице 1.7.1 приведены полученные данные для коммерчески доступных сорбентов, применяющихся в клинической практике для ЛПНП-афереза: плазмоиммуносорбента ЛНП Липопак (НПФ «Покард», Россия), гемосорбентов DALI («Fresenius», Германия) и Liposorber D («Kaneka», Япония). Как видно из данных таблицы, наибольшую емкость по ОХС и Апо $V_{100}$  имеет плазмоиммуносорбент ЛНП Липопак. Коэффициенты селективности, рассчитанные как отношение коэффициентов распределения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов, для ЛНП Липопак оказались более чем в 2 раза выше, чем для Liposorber D и DALI. Специфичность сорбции также оценивали по соотношению белок : холестерин в элюатах с исследуемых сорбентов. Для DALI и Liposorber D это соотношение составило 1,50 и 1,16 соответственно. Эти значения выше, чем в чистом препарате ЛПНП (около 0,5) и говорит о высокой доли неспецифической сорбции. Следует отметить, что для иммуносорбентов этот показатель значительно ниже, например для иммуносорбента ЛНП-300 (ГосНИИ ОЧБ, РК НПК Росздрава, Россия) он составил 0,78 [47].

**Таблица 1.7.1**

Результаты плазмсорбции в статических условиях (in vitro) для различных сорбентов

Название сорбента	СОЕ, мг/мг-геля		Коэффициент распределения (между тв. и жид. фазой)				Коэфф. селективности	соотн. белок: холестерин в элюате
	ОХС	Апо $V_{100}$	ОХС	Апо $V_{100}$	Лп(а)	ЛПВП		
ЛНП Липопак	$13,4 \pm 0,48$	$6,7 \pm 0,76$	4,7	3,8	7,8	1,3	3,0	—
DALI	$9,9 \pm 0,62$	$5,5 \pm 1,05$	3,1	3,0	4,9	2,5	1,2	1,50
Liposorber D	$10,4 \pm 1,04$	$5,4 \pm 0,47$	3,3	2,9	4,1	2,9	1,0	1,16

Таким образом, гемосорбенты (DALI, Liposorber D) имеют недостаточно высокую сорбционную емкость и низкую селективность. Применение коммерчески доступных селективных гемосорбентов аффинного типа при одноразовом их использовании не решает проблемы снижения стоимости процедур ЛПНП-афереза при лечении больных с СГХ.

В итоге можно заключить, что существующие методы афереза ЛПНП хотя и доказали свою эффективность в снижении уровня ЛПНП, существуют ограничения в их применении. В настоящее время ограничено применение БАВ животного происхождения [120, 121], которые можно использовать для иммобилизации при получении аффинных и иммунокомпетентных сорбционных материалов. Трудоемкость и многостадийность процесса получения таких сорбентов определяет их высокую стоимость. Условия стерилизации, регенерации, хранения и активации иммуносорбентов, безусловно, значительно усложняют для врача операции иммунокоррекции при плазмоферезе.

В последнее время уделяется много внимания разработке синтетических полимерных сорбентов для удаления ЛПНП, которая может снизить стоимость и продолжительность лечения гомозиготных СГХ пациентов [47]. Преимуществом синтетических сорбентов является, как правило, большие величины емкости и большая однородность сорбционных свойств и поверхности, находящейся в контакте с кровью или плазмой, по сравнению с сорбентами на основе природных материалов. Несмотря на то, что полимерные синтетические сорбенты не обладают селективностью, близкой к аффинным и иммунным сорбентам, их использование может быть вполне эффективно, поскольку стоимость полимерных синтетических сорбентов значительно ниже. Кроме того, удобство работы с полимерными синтетическими сорбентами, которые в основном имеют преимущества при одноразовом применении, значительно выше, чем с иммуносорбентами, работающими в системе индивидуальной колонки для одного пациента с длительным специальным хранением. Получение достаточно дешевого гемо- или плазмсорбента одноразового использования с селективными группами или синтетическими фрагментами, обладающими удовлетворительной селективностью к ЛПНП и ЛПОНП могут в значительной степени решить проблемы лечения и профилактики СГХ.

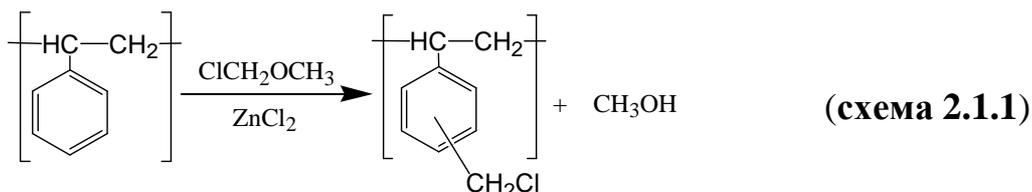
## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Выбор полимерного носителя для получения плазмосорбентов

Полимерные носители, используемые в качестве твердофазных подложек для получения плазмо- или гемосорбентов должны удовлетворять ряду требований. Во-первых, они должны содержать реакционноспособные функциональные группы, которые обеспечивают высокие степени превращения при невысоких температурах и позволяют вводить в структуру полимера селективные группы или лиганды с использованием термически нестабильных биологически активных соединений. Кроме того, они должны обладать достаточной механической прочностью и правильной формой, чтобы максимально исключить вероятность попадания мелких частиц в очищаемую биологическую жидкость. Подобные преимущества могут обеспечить синтетические полимерные материалы, имеющие в своей структуре активные реакционноспособные группы.

Биосовместимые гемо- или плазмосорбенты в контакте с биологическими жидкостями организма не только не должны давать критических изменений показателей свертывания, но и не содержать реагентов, обладающих токсическим и тем более канцерогенным действием и способностью к миграции из твердой фазы. Это особенно важно, поскольку плазма обладает высокой элюирующей активностью, а полная экстракция таких реагентов из трехмерного полимера с большой удельной поверхностью затруднительна.

Для синтеза анионитов различного типа широко использовались реакции аминирования хлорметилованных сополимеров винилароматических мономеров, которые получали по реакции с монохлордиметиловым эфиром (МХДМЭ) в присутствии различных катализаторов:

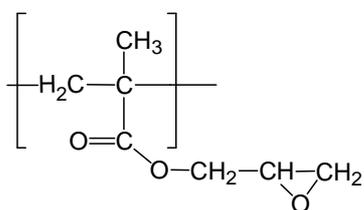


При этом для уменьшения вредного воздействия МХДЭ при хлорметилировании использовали различные растворители (например, четыреххлористый

углерод), позволявшие брать МХДМЭ в минимальных стехиометрических количествах. Кроме того было рекомендовано применять менее летучий, а следовательно менее опасный хлорметилэтиловый эфир. Также для этих целей использовались хлорметилированные полиэферы [122]. В промышленности технический МХДМЭ, использующийся в качестве реагента и среды реакции, получают взаимодействием хлористого водорода со смесью формальдегида и метанола. При этом побочным продуктом реакции является симметричный дихлордиметиловый эфир (ДХДМЭ), который обладает сильными канцерогенными свойствами и способностью сшивать белки, тем самым создавая чужеродные белковые молекулы.

Поскольку по исследованиям всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) технический МХДМЭ признан канцерогеном [123], существуют ограничения в его применении для получения материалов медицинского назначения, что требует дополнительных исследований содержания его непрореагировавших остатков в структуре полимера. Кроме того, ВОЗ рекомендовала ограничить использование МХДМЭ в промышленном масштабе, и позднее способ производства хлорметилированных сополимеров был снят большинством производящих ионообменные смолы стран, как использующий канцерогенные реагенты.

С учетом современной тенденции к преимущественному использованию более доступных алифатических мономеров по сравнению с винилароматическими и сокращению промышленного производства



**Рис 2.1.1** Структурная формула полиглицидилметакрилата

хлорметилированных сополимеров с использованием МХДМЭ, целесообразен поиск альтернативных реакционноспособных трехмерных полимерных матриц и носителей без использования токсичных или канцерогенных реагентов. Такими альтернативными полимерными матрицами, активными в реакциях аминирования могут быть сополимеры на основе глицидилметакрилата содержащие в своей струк-

турной формуле глицидилметакрилатные фрагменты.

туре эпоксидные группы (рис. 2.1.1). В данной работе для этих целей был выбран сополимер глицидилметакрила и дивинилбензола (ГМА–ДВБ).

Известно, что реакции полимераналогичных превращений (ПАП) проходят неполностью, при этом непрореагировавшие реакционноспособные группы могут обуславливать извлечение, прочное связывание жизненно важных БАВ или трансформацию сорбируемой молекулы. В итоге при длительном контакте может наблюдаться негативное воздействие полимера на состав биологических жидкостей организма в процессе сорбции. Токсическое действие хлорметильных групп, как и остаточного МХДМЭ, может наблюдаться при использовании сополимеров ХМС-ДВБ как носителей для ферментных биокаталитических систем, когда наличие активного атома хлора в полимерной структуре может привести к дезактивации соответствующих групп БАВ. Подобное явление наблюдалось при контакте уреазы с хлорметильными группами.

Следует отметить, что в случае ПАП с полным замещением хлорметильных групп, например при аминировании трехмерного сополимера ХМС-ДВБ триметиламином, продукты аминирования успешно использовались для сорбции ряда веществ из крови и плазмы. В случае сополимеров ГМА-ДВБ непрореагировавшие эпоксидные циклы легко могут быть раскрыты по реакции кислотного гидролиза в процессе синтеза сорбента. В результате матрица не содержит активных для белков и других жизненно важных компонентов биологических жидкостей организма групп.

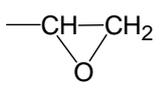
Тенденции сырьевой конъюнктуры говорят о том, что винилароматические мономеры по сравнению с акриловыми будут все более и более дефицитны. Замена винилароматических на акриловые мономеры более выгодна и по величине молекулярной массы (ММ) структурной единицы матрицы, поскольку ММ винилароматической матрицы значительно больше чем алифатической.

В таблице 2.1.1 представлены теоретические расчеты максимально возможных концентраций реакционноспособных групп для сополимеров ГМА–ДВБ и ХМС–ДВБ с различной степенью сшивки. Как видно, сополимеры ГМА–ДВБ показывают при различных степенях сшивки большие концентрации

активных групп (на 7,4 %) по сравнению с ХМС–ДВБ. Следует оговориться, что это преимущество может исчезнуть из-за меньшей стойкости к гидролизу эпоксидных групп по сравнению с хлорметильными группами.

**Таблица 2.1.1**

Теоретические расчеты концентрации функционально–активных групп для сополимеров ГМА–ДВБ и ХМС–ДВБ с различной степенью сшивки

Сополимер	Активные группы	Молярная масса звена, г/моль	Степень сшивки	Содержание активных групп в полимере, ммоль/г
ГМА–ДВБ		142	0	7,04
			0,05	6,69
			0,10	6,34
			0,15	5,99
			0,30	4,93
ХМС–ДВБ	–CH <sub>2</sub> Cl	152,5	0	6,56
			0,05	6,23
			0,10	5,90
			0,15	5,57
			0,30	4,59

Таким образом, сшитые сополимеры ГМА–ДВБ позволяют по методу ПАП получать большие молярные концентрации реакционноспособных групп или иммобилизуемых БАВ. Большая концентрация групп достигается и для сильносшитых сополимеров из–за меньшей молекулярной массы элементарного звена полимера.

Важнейшие потребительские свойства химически активных полимеров и ионообменных материалов в большей степени определяются концентрацией функциональных групп для товарного продукта. Поэтому, для того чтобы получить максимальную их концентрацию, необходимо подобрать оптимальные условия синтеза: растворитель, температуру и время реакции.

Следует отметить, что систематические исследования реакционной способности эпоксидных групп трехмерных сополимеров в реакциях ПАП с аминами различного типа в литературе практически отсутствуют, поэтому в данной работе были проведены сравнительные исследования кинетики и равновесия реакций ПАП на эпоксидных группах трехмерного сополимера ГМА–ДВБ.

## 2.2 Методология расчета концентрации функциональных групп и молярной степени превращения в реакциях полимераналогичных превращений (ПАП)

Предложенная ранее методология расчета концентрации различных функциональных групп и молярной степени превращения в гетерогенных реакциях полимераналогичных превращений (ПАП) [124, 125] была применена в данной работе для оценки содержания и реакций эпоксидных групп в сополимерах ГМА–ДВБ.

Для характеристики химически активных полимеров с функциональными группами наиболее удобно использовать понятие «основомоль» – количество вещества с массой элементарной ячейки (звена) полимерной цепи. Для полимеризационных матриц масса основомоля соответствует молярной массе (ММ) мономера [126], например для полиглицидилметакрилата масса основомоля звена (ММ<sub>ГМА</sub>) равна 142 г/моль.

Расчет концентрации эпоксидных групп на полимере целесообразнее проводить в ммоль на грамм полимера (ммоль/г). Теоретическое содержание эпоксидных групп в гомополимере ( $C_{\text{эп}}^{\text{теор}}$ ) зависит только от молярной массы полимерного фрагмента и вычисляется как концентрация звеньев ГМА в 1 г полимера:

$$C_{\text{эп}}^{\text{теор}} = \frac{1000}{\text{ММ}_{\text{ГМА}}} = \frac{1000}{142} = 7,04 \text{ ммоль/г}, \quad (\text{ур. 2.2.1})$$

где  $\text{ММ}_{\text{ГМА}}$  – масса основомоля звена полиглицидилметакрилата, ммоль/г.

В трехмерных сополимерах для оценки теоретической концентрации эпоксидных групп ( $C_{\text{исх.эп}}^{\text{теор}}$ ) следует учитывать массовую долю ГМА, за вычетом массовой доли кросс–агента, не содержащего эпоксидных групп:

$$C_{\text{исх.эп}}^{\text{теор}} = C_{\text{эп}}^{\text{теор}} \cdot (1 - q_{\text{сш}}) = \frac{(1 - q_{\text{сш}}) \cdot 1000}{\text{ММ}_{\text{ГМА}}}, \quad (\text{ур. 2.2.2})$$

где  $q_{\text{сш}}$  – степень сшивки (в случае  $q_{\text{сш}}=5\%$ ,  $C_{\text{исх.эп}}^{\text{теор}}=6,69$  ммоль/г).

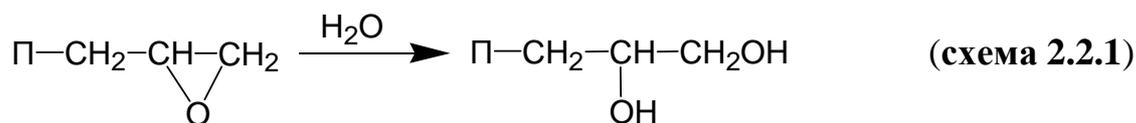
Для описания и расчета реакций ПАП необходимо определить молярную степень превращения ( $F_m$ ), обычно рассчитываемую по данным элементного или функционального анализа в исходном и конвертированном полимере. Рас-

чет  $F_m$  осложняется тем, что в ходе реакции изменяется молярная концентрация (ммоль/г или моль/кг) определяемых групп за счет изменения массы реагирующего фрагмента. Величина  $F_m$  определяется как отношение концентраций прореагировавших групп ( $C_{пр}$ ) к общему содержанию групп в полимере, т.е. сумме прореагировавших и непрореагировавших групп ( $C_{непр}$ ). Причем сумма  $C_{пр} + C_{непр}$  не равна исходной концентрации ( $C_{исх}$ ) [126, 127].

$$F_m = \frac{C_{пр}}{C_{пр} + C_{непр}}, \quad (\text{ур. 2.2.3})$$

где  $C_{пр}$  - концентрация прореагировавших групп, ммоль/г;  
 $C_{непр}$  - концентрация непрореагировавших групп, ммоль/г.

Принцип расчета молярной степени превращения рассмотрим на примере реакции ПАП гидролиза эпоксидных групп в сополимере ГМА–ДВБ (схема 2.2.1).



Вследствие изменения молярной массы фрагмента в ходе реакции ПАП происходит изменение молярной концентрации всех групп. Так в случае реакции гидролиза молярная масса исходного фрагмента, содержащего эпоксидную группу ( $MM_{исх}$ ) равняется 57 г/моль, а после гидролиза изменяется до  $MM_{кон}=75$  г/моль, при этом величина изменения массы ( $\Delta$ ) на ммоль фрагмента составит:

$$\Delta_{гидр} = (MM_{кон} - MM_{исх})/1000 = 0,018 \text{ г/ммоль}, \quad (\text{ур. 2.2.4})$$

где  $MM_{исх}$  - молярная масса исходного фрагмента цепи сополимера, г/моль;  
 $MM_{кон}$  - молярная масса фрагмента цепи сополимера после реакции, г/моль.

Следует отметить, что величина  $\Delta$  может быть и отрицательной, что наблюдается для процессов деструкции, когда происходит отщепление части полимерного фрагмента. Так как изменение массы после реакции вызывают не все активные группы исходного сополимера ( $C_{исх.эп}$ ), а только превращенные, молярная доля которых равна  $F_{гидр}$ , масса 1 г исходного сополимера изменится до  $g_F$ :

$$g_F = 1 + \Delta_{гидр} \cdot C_{исх.эп} \cdot F_{гидр}, \quad (\text{ур. 2.2.5})$$

где  $C_{\text{исх.эп}}$  – исходная концентрация эпоксидных групп, ммоль/г;  $\Delta_{\text{гидр}}$  – изменение массы фрагмента цепи сополимера в ходе реакции, 0,018 г/ммоль;  $F_{\text{гидр}}$  – молярная степень гидролиза.

Для того, чтобы привести концентрации к новой полученной массе  $g_F$ , необходимо пересчитать количество основомолей ( $C_{\text{исх.эп}}$ ) для прореагировавшего сополимера, которое изменится до  $C_{\text{кон}}$ :

$$C_{\text{кон}} = \frac{C_{\text{исх.эп}}}{g_F} = \frac{C_{\text{исх.эп}}}{1 + \Delta_{\text{гидр}} \cdot C_{\text{исх.эп}} \cdot F_{\text{гидр}}} = \frac{1}{1/C_{\text{исх.эп}} + \Delta_{\text{гидр}} \cdot F_{\text{гидр}}} \quad (\text{ур. 2.2.6})$$

В соответствии с данным подходом величина  $F_{\text{гидр}}$  связана с определяемой экспериментально концентрацией непрореагировавших эпоксигрупп ( $C_{\text{эп}}^{\text{ост}}$ ) и  $C_{\text{кон}}$ , а для ее нахождения необходимо решить систему из двух уравнений:

$$\begin{cases} 1 - F_{\text{гидр}} = \frac{C_{\text{эп}}^{\text{ост}}}{C_{\text{кон}}} \\ C_{\text{кон}} = \frac{1}{1/C_{\text{исх.эп}} + \Delta_{\text{гидр}} \cdot F_{\text{гидр}}} \end{cases} \quad (\text{ур. 2.2.7})$$

где  $C_{\text{эп}}^{\text{ост}}$  – концентрация непрореагировавших эпоксидных групп, ммоль/г;  
 $C_{\text{кон}}$  – концентрация основомоля звена после гидролиза, ммоль/г.

Данная система уравнений решается относительно  $F_{\text{гидр}}$ . Подставляя  $C_{\text{кон}}$  из нижнего уравнения в верхнее получаем:

$$1 - F_{\text{гидр}} = C_{\text{эп}}^{\text{ост}} (1/C_{\text{исх.эп}} + \Delta_{\text{гидр}} \cdot F_{\text{гидр}}) \quad (\text{ур. 2.2.8})$$

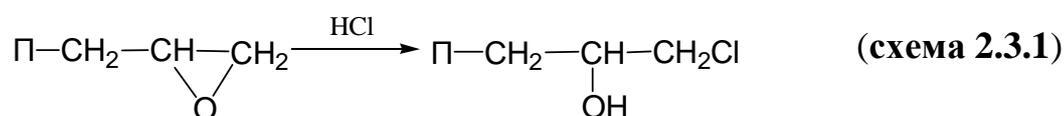
Выражая из правой и левой части уравнения 2.2.8  $F_{\text{гидр}}$ , получаем конечное уравнение для расчета степени превращения гидролиза:

$$F_{\text{гидр}} = \frac{C_{\text{исх.эп}} - C_{\text{эп}}^{\text{ост}}}{C_{\text{исх.эп}} + C_{\text{исх.эп}} \cdot C_{\text{эп}}^{\text{ост}} \cdot \Delta_{\text{гидр}}} = \frac{1/C_{\text{эп}}^{\text{ост}} - 1/C_{\text{исх.эп}}}{1/C_{\text{эп}}^{\text{ост}} + \Delta_{\text{гидр}}} \quad (\text{ур. 2.2.9})$$

Поскольку стандартные методики не позволяли достоверно определить содержание эпоксидных групп в сшитых сополимерах ГМА-ДВБ, для исследования равновесия и кинетики реакций ПАП необходимо было разработать аналитическую методику, позволяющую количественно оценить концентрацию эпоксидных групп в сополимере ГМА-ДВБ.

### 2.3 Разработка методики определения эпоксидных групп в сополимере ГМА-ДВБ

Для аналитического определения эпоксидных групп в нерастворимых полимерах в данной работе был использован наиболее простой волюметрический вариант присоединения соляной кислоты по эпоксидным группам, с последующим титрованием ее избытка раствором гидроксида натрия. Подобный анализ на практике проводится для растворимых полимеров в среде различных растворителей: ацетон, пиридин, смесь хлороформа с пиридином, диоксан, сложные эфиры и т. д. [128, 129].



Для обеспечения более точного определения содержания эпоксидных групп в трехмерных сополимерах требовалось подобрать фоновую составляющую раствора соляной кислоты, провести оптимизацию степени измельчения сополимера, времени и температуры реакции.

Исследования проводились на образце сополимера ГМА–ДВБ (5%) производства ФГУП ВНИИХТ (г. Москва), с определенным на предприятии содержанием эпоксидных групп  $\sim 2,85$  ммоль/г (43% от теоретического), что было явно занижено.

Для выбора фоновой составляющей раствора соляной кислоты были последовательно рассмотрены различные среды: вода, 10 % водный раствор этанола, 96% раствор этанола, насыщенный хлористым натрием (6 М) водно-этанольный (10 %) раствор. Экспериментальная концентрация эпоксидных групп рассчитывалась по данным титрования по уравнению 3.2.1 (п. 3.2.2 эксп. части). Степень полноты определения ( $F_{\text{опр}}$ ) содержания эпоксидных групп от теоретически возможной рассчитывалась по уравнению:

$$F_{\text{опр}} = \frac{C_{\text{эп}}^{\text{эсп}}}{C_{\text{исх.эп}}^{\text{теор}}} \quad (\text{ур. 2.3.1})$$

где  $C_{\text{эп}}^{\text{эсп}}$  - экспериментально определенная концентрация эпоксидных групп, ммоль/г;  
 $C_{\text{исх.эп}}^{\text{теор}}$  - теоретически возможная концентрация эпоксидных групп, ммоль/г.

Анализ сополимера ГМА-ДВБ проводился в водном 0,1 н растворе HCl при температурах 20, 50, 70 °С и при кипении – 102 °С как в виде гранул, так и в измельченном виде. Для достижения равновесия общее время контакта составило от 1 до 5 суток, выдержка при повышенной температуре – от 7 до 13 ч. Полученные результаты для реакции в водном растворе HCl представлены в таблице 2.3.1.

Таблица 2.3.1

Исследование реакции сополимера ГМА-ДВБ с HCl в ее 0,1 н водном растворе

Вид анализ. образца	t, °С	Общ. время контакта, ч (из них при t, ч)	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл.	отн. %
гранулы	20	96 (96)	0,98	0,03	3,0	0,15	0,00	3,0
	50	96 (13)	2,17	0,03	1,4	0,32	0,00	1,4
	70	72 (13)	3,77	0,03	0,8	0,56	0,00	0,8
	102	120 (13)	4,32	0,02	0,5	0,65	0,00	0,5
измельч.	20	72 (72)	0,86	0,00	0,0	0,13	0,00	0,0
	50	72 (13)	2,58	0,03	1,1	0,39	0,00	1,1
	70	72 (13)	4,15	0,03	0,7	0,62	0,00	0,7
	102	24 (7)	4,42	0,03	0,7	0,66	0,00	0,7

Из приведенных данных видно, что количество и степень превращения реакции эпоксидных групп с HCl в водном растворе повышается с ростом температуры, что может объясняться как повышением коэффициентов внутренней диффузии, так и увеличением константы равновесия и скоростей реакции с ростом температуры. Следует отметить, что данные температурные зависимости могут быть описаны уравнением Вант–Гоффа с достаточно высоким коэффициентом корреляции.

Для выяснения лимитирующего фактора (равновесие, кинетика или внутренняя диффузия) был проведен эксперимент на измельченных гранулах сополимера. Известно, что по схеме триад основные изменения скоростей химических реакций определяются электронными или стерическими эффектами и влиянием на реагирующие группы уже прореагировавших групп. В этом случае для гранульных полимеров в качестве доказательства доминирующего характера химической реакции по сравнению с процессами диффузии можно использовать измельчение гранул. При этом для систем, лимитирующихся только химической реакцией, наблюдается идентичность параметров для измельченных и

неизмельченных образцов. В то же время для систем, лимитирующихся внутренней диффузией наблюдается четкое повышение эффективности диффузии, обратно пропорциональное квадрату радиуса частиц. Причем внутренняя диффузия изменяет скорость реакций, как за счет транспорта реагента, так и за счет создаваемой концентрации реагента в полимерном геле.

Из таблицы 2.3.1 видно, что при измельчении сополимер ГМА–ДВБ показал увеличение аналитически определяемой концентрации эпоксидных групп при определенном времени реакции. В данном случае это свидетельствует о диффузионном контроле при экспериментальном времени реакции, когда при снижении размеров реагирующих частиц сополимера наблюдается повышение эффективности внутренней диффузии.

При рассмотрении равновесия было обнаружено, что степень измельчения гранул мало влияет на термодинамические параметры уравнения Вант–Гоффа (подробно описание равновесия приведено в разделе 2.5).

$$\ln K_p = 9,61 - 27,56/RT, \quad r_{\text{corr}}=0,980 \text{ – для гранул} \quad (\text{ур. 2.3.2})$$

$$\ln K_p = 10,61 - 30,01/RT, \quad r_{\text{corr}}=0,961 \text{ – для измельченного,} \quad (\text{ур. 2.3.3})$$

где  $K_p$  – константа равновесия;  $R$  – универсальная газовая постоянная, 0,00831 кДж/моль·К;  $T$  – температура реакции, К.

Из приведенных уравнений видно, что предэкспоненты и энтальпии для гранульной формы ( $\ln Z = 9,61$ ;  $\Delta H_p = 27,56$  кДж/моль) и измельченной формы ( $\ln Z = 10,61$ ;  $\Delta H_p = 30,01$  кДж/моль) достаточно близки, что говорит об большом вкладе химической реакции, и практически отсутствии диффузионных затруднений при достаточно большом времени реакции ( $t \rightarrow \infty$ ).

При проведении анализа в водном растворе соляной кислоты максимальное количество определенных эпоксидных групп составило 4,42 ммоль/г (66 % от теоретически возможного).

Известно, что метакриловые полимеры хорошо набухают в полярных растворителях, таких как алифатические спирты. Поэтому было сделано предположение, что введение этанола в рабочий раствор HCl будет способствовать открытию большего количества реакционноспособных центров и повышению чувствительности метода определения эпоксидных групп. Далее исследования

проводились в водно–этанольном (10 об. %) 0,1 н растворе HCl. Реакции проводились при температурах 20, 50, 70 °С, общее время контакта сополимера с раствором HCl составило 3–5 суток, выдержка при повышенной температуре – от 14 до 17 ч. Полученные результаты представлены в таблице 2.3.2.

Таблица 2.3.2

Исследование реакции сополимера ГМА-ДВБ с HCl  
в ее 0,1 н водно–этанольном (10 об.%) растворе

Вид анализ. образца	t, °С	Общ. время контакта, ч (из них при t, ч)	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл.	отн. %
гранулы	20	96 (96)	1,07	0,04	3,4	0,16	0,01	3,4
	50	96 (17)	2,71	0,00	0,0	0,41	0,00	0,0
	70	72 (14)	4,29	0,03	0,8	0,64	0,01	0,8
измельч.	20	72 (72)	1,14	0,00	0,0	0,17	0,00	0,0
	50	120 (14)	3,29	0,00	0,0	0,49	0,00	0,0
	70	120 (14)	4,26	0,00	0,0	0,64	0,00	0,0

Из приведенных данных видно, что количество и степень определенных групп повышаются с ростом температуры, измельчение сополимера способствует увеличению определяемой концентрации эпоксидных групп при более низких температурах. Введение в раствор соляной кислоты этанола позволило несколько снизить оптимальную температуру анализа по сравнению с водным раствором. В данном случае температурные зависимости также могут быть описаны уравнением Вант–Гоффа с высокими коэффициентами корреляции. Полученные равновесные уравнения для гранул и для измельченного сополимера практически не отличаются, что говорит об отсутствии диффузионных затруднений при достаточно большом времени реакции:

$$\ln K_p = 13,50 - 37,00/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \text{ – для гранул} \quad (\text{ур. 2.3.4})$$

$$\ln K_p = 13,41 - 36,40/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \text{ – для измельченного} \quad (\text{ур. 2.3.5})$$

Показано, что введение этанола способствует увеличению степени определения эпоксидных групп. Поэтому далее в качестве фона для рабочего раствора HCl был использован 96% этанол. Исследования равновесия проводились на измельченных образцах, поскольку в них в большинстве случаев было определено большее количество эпоксидных групп, чем на гранулах. Реакции проводились при 20, 50, 70 °С, общее время контакта сополимера с раствором HCl

составило 3–7 суток, выдержка при повышенной температуре – 9 ч. Полученные результаты представлены в таблице 2.3.3.

Таблица 2.3.3

Исследование реакции сополимера ГМА-ДВБ  
с HCl в ее 0,1 н растворе, приготовленном на фоне 96 % этанола

Вид анализ. образца	t, °C	Общ. время контакта, ч (из них при t, ч)	C <sub>эп</sub> <sup>эксп</sup> , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	F <sub>опр.</sub>	ст. откл.	отн. %
измельч.	20	168	5,06	0,05	1,0	0,76	0,01	1,0
	50	72 (9)	5,05	0,03	0,7	0,76	0,01	0,7
	70	72 (9)	5,05	0,00	0,0	0,76	0,00	0,0

Как видно, экспериментальные параметры C<sub>эп</sub><sup>эксп</sup> и F<sub>опр</sub> в этанольном растворе соляной кислоты значительно возрастают (до 0,76) по сравнению с водным и водно–этанольным (10 об. %) раствором (0,64–0,66). При повышении температуры F<sub>опр</sub> остаются постоянными в пределах погрешности эксперимента. Формально данная температурная зависимость также может быть описана уравнением Вант–Гоффа:

$$\ln K_p = 1,07 + 0,15/RT, r_{\text{corr}}=0,985 \quad (\text{ур. 2.3.6})$$

Для трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ с малогидрофильными неионогенными группами и высокой степенью сшивки реакция присоединения соляной кислоты может осложняться затруднениями при внутренней диффузии HCl в малополярную фазу нейтрального сополимера. При этом использование насыщенного раствора хлористого натрия должно способствовать высаливанию кислоты в гелевую фазу сополимера. Дальнейшие исследования проводились в насыщенном NaCl водно–спиртовом (10 об.%) 0,1 н растворе HCl. Добавка этанола необходима для набухания сополимера, так как в насыщенном NaCl водном растворе гранулы практически не набухают и не тонут, что затрудняет диффузию HCl в гель сополимера. Анализы проводились при температурах 20, 50, 70 °C, общее время контакта сополимера с раствором HCl составило 3–7 суток, выдержка при повышенной температуре – от 13 до 17 ч. Полученные результаты представлены в таблице 2.3.4.

Как видно из приведенных данных, в данной среде получена наибольшая концентрация эпоксидных групп (C<sub>эп</sub> = 5,23 ммоль/г; F<sub>опр</sub> = 0,78) по сравнению со всеми рассмотренными выше фоновыми составляющими раствора HCl. В

данном случае  $F_{\text{опр}}$  также практически не зависит от температуры, а ее небольшое снижение при повышении температуры может быть объяснено протеканием побочной реакции гидролиза эпоксидных групп.

Таблица 2.3.4

Исследование реакции сополимера ГМА-ДВБ с HCl в ее насыщенном NaCl 0,1 н водно-этанольном (10 об. %) растворе

Вид анализ. образца	t, °C	Общ. время контакта, ч (из них при t, ч)	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл.	отн. %
измельч.	20	168	5,23	0,04	0,8	0,78	0,01	0,8
	50	72 (13)	5,18	0,00	0,0	0,77	0,00	0,0
	70	96 (17)	5,12	0,00	0,0	0,77	0,00	0,0

В данном случае равновесие также может быть описано линейным уравнением Вант-Гоффа с достаточно высоким коэффициентом корреляции:

$$\ln K_p = 0,68 + 1,47/RT, r_{\text{corr}}=0,979 \quad (\text{ур. 2.3.7})$$

Для сравнения в таблице 2.3.5 приведены результаты определения эпоксигрупп в гранулах сополимера при комнатной температуре в различных средах: в этанольном (96 %) и в насыщенном NaCl водно-этанольном (10 %) растворах HCl.

Таблица 2.3.5

Данные анализа содержания эпоксидных групп в гранулах сополимера ГМА-ДВБ по 0,1 н HCl на фоне этанола (96 %) и на фоне нас. NaCl водно-этанольного (10 %) раствора

Фон кислоты	t, °C	Время контакта, сут	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл	отн. %
вод.-эт. нас. NaCl	20	7	5,26	0,03	0,5	0,79	0,00	0,5
этанол	20	7	5,07	0,03	0,5	0,76	0,00	0,5

Как видно, данные анализа показали такое же количество эпоксидных групп на гранулах сополимера ГМА-ДВБ (табл. 2.3.5) как и для измельченных образцов (табл. 2.3.3–2.3.4), что в данных случаях подтверждает отсутствие внутридиффузионных затруднений. Использование насыщенного NaCl водно-этанольного (10 об.%) раствора HCl позволяет наиболее полно определять содержание эпоксидных групп, максимально подавить протекание побочной реакции гидролиза, кроме того он имеет более долгий срок хранения чем этанольный.

Далее проводилась оптимизация анализа по времени контакта сополимера ГМА-ДВБ с насыщенным NaCl водно-этанольным (10 об.%) 0,1 н раствором

НСI. Образцы анализировались в виде гранул и в измельченном виде, интервал времени контакта составил от 1 до 5 суток. Полученные результаты приведены в таблице 2.3.6.

**Таблица 2.3.6**  
Содержания эпоксидных групп в сополимере ГМА-ДВБ (5%) в зависимости от времени анализа и степени измельчения

Время контакта, сут	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл.	отн. %
<b>гранулы</b>						
<b>1</b>	2,38	0,03	1,3	0,36	0,00	1,3
<b>2</b>	3,61	0,03	0,8	0,54	0,00	0,8
<b>3</b>	4,72	0,03	0,6	0,71	0,00	0,6
<b>4</b>	5,04	0,03	0,6	0,75	0,00	0,6
<b>5</b>	5,22	0,00	0,0	0,78	0,00	1,6
<b>измельченный</b>						
<b>1</b>	5,06	0,03	0,6	0,76	0,00	0,6
<b>2</b>	5,17	0,03	0,6	0,77	0,00	0,6
<b>3</b>	5,20	0,03	0,6	0,78	0,00	0,6
<b>4</b>	5,20	0,03	0,6	0,78	0,00	0,6
<b>5</b>	5,21	0,00	0,0	0,78	0,00	0,0

Как видно из приведенных данных, время достижения равновесия для сополимера в виде гранул составило 5 суток, а для измельченного образца – было сокращено до 2 суток. Таким образом, при анализе мелких гранул можно не проводить предварительное измельчение сополимера, на более крупных гранулах его целесообразно проводить для сокращения времени анализа. В зависимости от целей исследования оценка концентрации функциональных эпоксидных групп вполне приемлема даже без предварительного измельчения сополимера.

В таблице 2.3.7 представлены данные воспроизводимости анализа эпоксидных групп по разработанной методике для сополимера ГМА-ДВБ. Как видно, стандартные отклонения содержания эпоксидных групп малы и для одной навески, с учетом ее влажности, не превышали 1 отн. %. Среднее значение для восьми различных навесок составило **5,23±0,03 ммоль/г (0,7 отн.%)**.

Результаты показывают, что для расчета молярной степени превращения проводимых реакций ПАП можно рекомендовать разработанную в данной работе методику количественного определения эпоксидных групп. Для достиже-

ния оптимальной воспроизводимости и экспрессности в качестве среды используется насыщенный хлористым натрием 0,1 н водно–этанольный (10%) раствор соляной кислоты, при времени выдержки, соответствующем размеру анализируемых частиц.

Таблица 2.3.7

Результаты оценки воспроизводимости разработанной методики анализа эпоксидных групп в сополимере ГМА и ДВБ

№	навеска, г	$C_{\text{эп}}^{\text{эксп}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{опр.}}$	ст. откл.	отн. %
1	0,5025	5,20	0,03	0,6	0,78	0,00	0,6
2	0,5070	5,20	0,03	0,6	0,78	0,00	0,6
3	0,5051	5,21	0,00	0,0	0,78	0,00	0,0
4	0,5063	5,22	0,00	0,0	0,78	0,00	0,0
5	0,5091	5,23	0,03	0,6	0,78	0,00	0,6
6	0,5087	5,26	0,03	0,6	0,79	0,00	0,6
7	0,5041	5,26	0,03	0,5	0,79	0,00	0,5
8	0,5084	5,27	0,00	0,0	0,79	0,00	0,0

Поскольку в данной работе сополимер ГМА-ДВБ выбран в качестве носителя, то в первую очередь необходимо было оценить стабильность эпоксидных групп к реакции гидролиза в водно-спиртовых средах. Это необходимо для выбора условий последующих реакций ПАП (в частности выбор среды для максимального подавления побочных реакций), а также условий стандартного хранения этих образцов при использовании их в качестве носителей.

## 2.4 Исследование реакции гидролиза сополимера ГМА-ДВБ

При проведении ПАП возможно протекание побочной реакции гидролиза эпоксидных групп, сопровождающейся изменением величины молярной массы фрагмента (см. п. 2.2). Для исследования влияния реакции гидролиза на сохранность эпоксидных групп была проведена обработка гранул при кипении в воде и водно-этанольных растворах при различном соотношении воды и этанола.

В таблице 2.4.1 приведены результаты анализов характеризующих устойчивость к гидролизу эпоксидных групп сополимера ГМА-ДВБ (5 масс. %), предварительно обработанного в различных средах.

Как видно, степень прохождения реакции гидролиза снижается при переходе от водной среды к спиртовой. Эпоксидные группы показывают достаточную стабильность в водной среде даже при 4-х часовом кипячении (образец №1). При кипячении в воде наблюдалось снижение содержания эпоксидных групп (4,31 ммоль/г) по сравнению с исходным образцом (5,23 ммоль/г) на 18%. При этом степень гидролиза составила  $0,16 \pm 0,01$  (3,2 отн. %). При 4-х часовом кипячении в 50 %-ном растворе этанола (образец №2) степень гидролиза снизилась до  $0,08 \pm 0,01$  (6,3 отн. %). При обработке гранул в 96% этаноле гидролиз удалось практически полностью подавить (степень гидролиза всего  $0,02 \pm 0,01$ ).

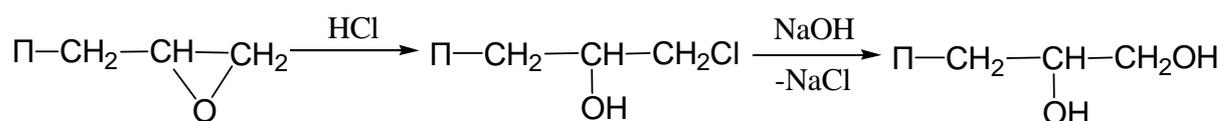
**Таблица 2.4.1**

Результаты анализов содержания эпоксидных групп в сополимере ГМА-ДВБ (5 масс.%) после его обработки в различных условиях

№	Условия предварительной обработки	$C_{\text{эп}}^{\text{ост}}$ , ммоль/г	ст. откл.	отн. %	$F_{\text{гидр}}$	ст. откл.	отн. %
1	вода, 100 °С, 4 ч	4,31	0,03	0,7	0,16	0,01	3,2
2	50% р-р этанола в воде, 83 °С, 4 ч	4,76	0,03	0,6	0,08	0,01	6,3
3	96% этанол, 78 °С, 4 ч	5,13	0,03	0,6	0,02	0,01	29,0

Полученные данные также говорят о достаточной стабильности эпоксидной группы к алкоголизу в нейтральной среде. Таким образом, этанол, также как и другие алифатические спирты, инертен по отношению к эпоксидной группе сополимера ГМА-ДВБ и может использоваться в качестве среды и растворителя при проведении реакций ПАП.

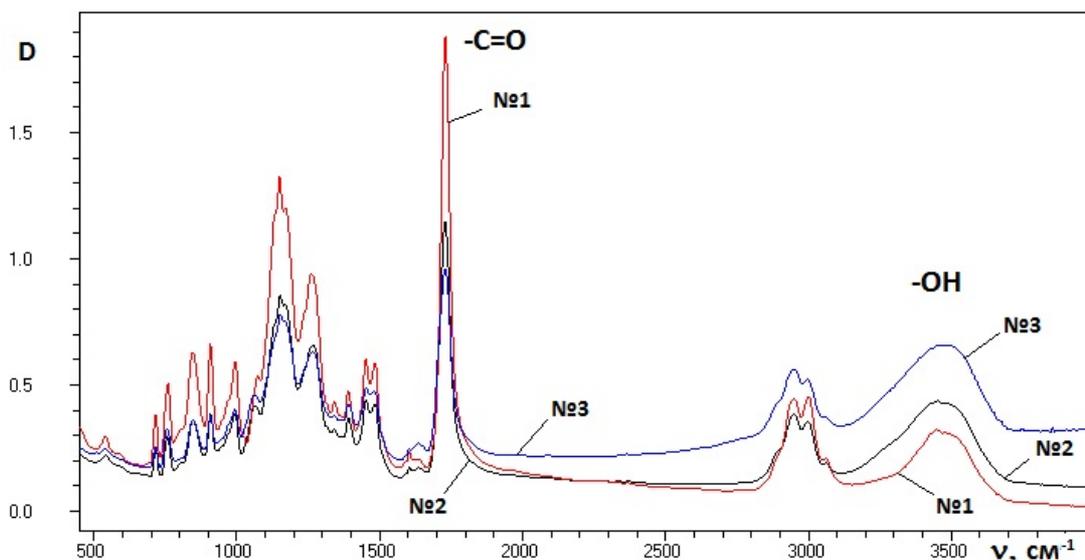
На рис. 2.4.1 представлены ИК-спектры образцов исходного сополимера ГМА-ДВБ (№1) и сополимера после проведения гидролиза в различных условиях (№2, №3). Образец №2 был получен 4 часовой обработкой в воде при 100 °С. Гидролиз эпоксигрупп образца №3 был проведен по схеме 2.4.1 в две стадии: исходный образец обрабатывался в течение 6,5 в 0,1 н HCl при 102 °С, а затем промывался 0,1 н NaOH.



(схема 2.4.1)

Полоса  $1730 \text{ см}^{-1}$  соответствуют сложноэфирной карбонильной группе, а полоса  $3450\text{--}3480 \text{ см}^{-1}$  гидроксильной группе [130]. В ходе прохождения гидро-

лиза эпоксидной группы, которая не может быть в нашем случае однозначно доказана и определена, образуются гидроксильные группы.



**Рис.2.4.1** ИК–спектры образцов сополимера ГМА-ДВБ после гидролиза: №1 – исходный; №2 – после 4 ч обработки в воде (100 °С); №3 – после 6,5 ч обработки в 0,1 н HCl (102 °С) с последующей промывкой в 0,1 NaOH

Концентрация образующихся гидроксильных групп растет с увеличением степени гидролиза, при этом отношение высот полос, соответствующих гидроксильной и карбонильной группе (ур. 2.4.1) возрастает.

$$\delta = N_{\text{OH}}/N_{\text{C=O}}, \quad (\text{ур. 2.4.1})$$

где  $N_{\text{OH}}$  – высота полосы гидроксильной группы;  
 $N_{\text{C=O}}$  – высота полосы карбонильной группы.

Степень гидролиза ( $F_{\text{гидр}}$ ) рассчитывалась по уравнению 2.2.9 от теоретического содержания эпоксидных групп ( $C_{\text{исх.эп}} = 6,69$  ммоль/г). Следует отметить, что если для реакции присоединения HCl в насыщенном водно-спиртовом растворе NaCl, судя по максимальной степени превращения доступны 5,23 ммоль/г, то при реакции сополимера ГМА-ДВБ с диэтаноломином реагирует на 10 % больше эпоксидных групп (5,74 ммоль/г). Более глубокое прохождение реакции в случае диэтаноломина вызвано тем, что в ходе аминирования повышается гидрофильность неполярной матрицы сополимера ГМА-ДВБ за счет вводимых гидрофильных аминогрупп. Это в свою очередь способствует большему набуханию сополимера в среде амина по сравнению с водной средой, что приводит к открытию большего количества реакционных центров. Поэтому здесь (негидролизованые группы для образца №1) и далее (реакции аминиро-

вания) степени превращения реакций ПАП рассчитывались исходя из исходной концентрации эпоксигрупп равной 5,74 ммоль/л. Образец №2 соответствует образцу №1 таблицы 2.4.1 (где  $F_{\text{гидр}}$  рассчитана относительно теоретического содержания эпоксигрупп). Для образца №3 общая концентрация гидролизованных групп определялась как сумма концентраций гидролизованных групп в исходном образце (0,95 ммоль/г) и групп прореагировавших с HCl (4,32 ммоль/г), которые далее реакцией с NaOH были переведены в гидроксильные (4,32 + 0,95 = 5,27 ммоль/г). В этом случае концентрация непрореагировавших эпоксидных групп составила 6,69 – 5,27 = 1,42 ммоль/г. Полученные методом базовой линии [131] значения  $\delta$  и рассчитанные величины  $F_{\text{гидр}}$  приведены в таблице 2.4.2.

**Таблица 2.4.2**  
Зависимость  $\delta$  от степени гидролиза

№	$F_{\text{гидр}}$ (эксп.)	$F_{\text{гидр}}$ (рассч.)	$\delta$
1	0,13	0,09	0,16
2	0,33	0,41	0,33
3	0,77	0,72	0,49

Методом наименьших квадратов (МНК) получена линейная зависимость  $\delta = f(F_{\text{гидр}})$  с достаточно высоким коэффициентом корреляции:

$$F_{\text{гидр}} = -0,22 + 1,94 \cdot \delta, \quad r_{\text{согг}} = 0,969 \quad (\text{ур. 2.4.2})$$

Как видно экспериментальные и рассчитанные по полученному уравнению 2.4.2 величины  $F_{\text{гидр}}$  достаточно близки,  $\delta$  возрастает с ростом степени гидролиза, что свидетельствует о росте концентрации ОН групп.

Таким образом, используя данные ИК–спектров и ур. 2.4.2, можно проводить экспресс-оценку степени гидролиза и соответственно концентрации исходных и прореагировавших эпоксидных групп в образцах сополимера ГМА–ДВБ.

Кроме того был проведен элементный анализ данных образцов. Содержание кислорода в образцах рассчитывалось по уравнению:

$$\omega_{\text{O}} = 100 - \omega_{\text{C}} - \omega_{\text{H}}, \quad (\text{ур.2.4.3})$$

где  $\omega_{\text{O}}$ ,  $\omega_{\text{C}}$ ,  $\omega_{\text{H}}$  – содержание кислорода, углерода и водорода соответственно, масс.%

Полученные результаты приведены в таблице 2.4.3. Как видно, при увеличении степени гидролиза (от образца №1 к образцу №3) уменьшается содержание углерода, а содержание водорода и кислорода увеличивается, что соответствует увеличению концентрации гидроксильных групп.

**Таблица 2.4.3.**  
Элементный анализ образцов после гидролиза

образец	С, %	Н, %	О, % (по остатку)
№1	61,16	7,03	31,81
№2	59,45	7,19	33,37
№3	57,39	7,26	35,35

Также следует отметить, что данные элементного анализа, достаточно хорошо коррелируют как с данными волюметрического анализа ( $F_{\text{гидр}}$ ), так и с данными ИК–спектров поглощения ( $\delta$ ). Были получены линейные уравнения для зависимостей содержания элементов ( $\omega$ ) от величин  $F_{\text{гидр}}$  и  $\delta$  с достаточно высокими коэффициентами корреляции ( $>0,9$ ).

$$\omega_{\text{C}} = 61,67 - 5,70 \cdot F_{\text{гидр}}, \quad r_{\text{corr}} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.4.4})$$

$$\omega_{\text{H}} = 7,03 + 0,33 \cdot F_{\text{гидр}}, \quad r_{\text{corr}} = 0,908 \quad (\text{ур. 2.4.5})$$

$$\omega_{\text{O}} = 31,31 + 5,37 \cdot F_{\text{гидр}}, \quad r_{\text{corr}} = 0,990 \quad (\text{ур. 2.4.6})$$

$$\omega_{\text{C}} = 63,08 - 11,49 \cdot \delta, \quad r_{\text{corr}} = 0,996 \quad (\text{ур. 2.4.7})$$

$$\omega_{\text{H}} = 6,93 + 0,71 \cdot \delta, \quad r_{\text{corr}} = 0,983 \quad (\text{ур. 2.4.8})$$

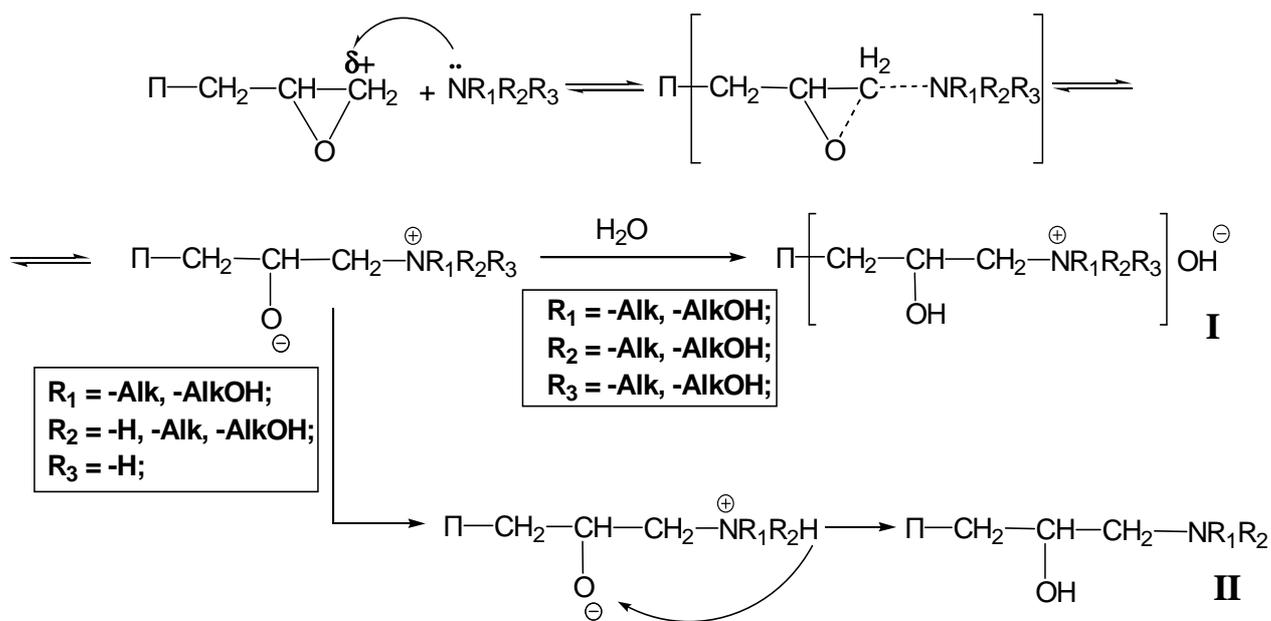
$$\omega_{\text{O}} = 30,00 + 10,78 \cdot \delta, \quad r_{\text{corr}} = 0,994 \quad (\text{ур. 2.4.9})$$

Полученные уравнения с высокими значениями  $r_{\text{corr}}$ , подтверждают идентичность результатов различных видов анализа.

## 2.5 Исследование равновесия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Среди циклических эфиров  $\alpha$ -оксиды (эпоксиды) выделяются особо. Из-за того, что валентные углы в их молекулах искажены, и атомы не могут располагаться так, чтобы обеспечить максимальное перекрывание орбиталей, эпоксидная группа обладает высокой реакционной способностью. В то же время циклические эфиры с большим размером кольца – тетрагидрофуран и диоксан не обладают такой высокой реакционной способностью, так как подобного искажения валентных углов у них нет [132].

Известно, что гомологи окиси этилена реагируют с аммиаком и аминами по механизму  $S_N2$  (схема 2.5.1). Неподеленная пара атома азота атакуют наименее замещенный атом углерода, имеющий меньшую электронную плотность [133, 134]. Первичные и вторичные амины при этом дают конечный продукт в форме свободного амина (**II**), а третичные – в форме четвертичного аммониевого основания (**I**).



где **II** – фрагмент полимерной цепи;

–Alk – алкильный радикал;

–AlkOH – гидроксильный.

(схема 2.5.1)

В реакциях эпоксидного цикла, катализируемого основаниями, разрыв и образование связи происходят почти в одинаковой степени, и реакционная способность обычно определяется пространственными факторами. В реакции  $S_N2$  атом углерода отдает электроны уходящей группе и получает их от нуклеофила, в результате чего он не приобретает заметного отрицательного или положительного заряда в переходном состоянии. Электронные факторы для прохождения реакции не существенны, и она контролируется пространственными факторами [134, 135]. В данной работе это было наглядно продемонстрировано на примере реакций сополимера ГМА-ДВБ со стерически затрудненными третичными аминами. Так реакция с триэтилмином, триэтаноломином и диметилэтаноломином прошла со степенью превращения в интервале 0,45÷0,56; в то время

как реакция с менее затрудненным триметиламином - со степенью превращения равной 0,77.

В данной работе были исследованы реакции аминирования сополимера ГМА-ДВБ серией аминов. В таблице 2.5.1 приведены их названия, структурные формулы ( $NR_1R_2R_3$ ) и соответствующие им изменения молярной массы полимерного фрагмента в ходе реакции. Привес ( $\Delta$ ) для третичных аминов приведен с учетом молярной массы воды в соответствии со схемой 2.5.1.

Таблица 2.5.1

Серия аминов для исследования реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

№	Название	сокращение	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$\Delta$ , г/ммоль
1	гептиламин	ГпА	$-C_7H_{15}$	$-H$	$-H$	0,115
2	2-этилгексиламин	<i>изо</i> -ОА	$-CH(C_2H_5)C_5H_{11}$	$-H$	$-H$	0,129
3	дибутиламин	ДБА	$-C_4H_9$	$-C_4H_9$	$-H$	0,129
4	дигексиламин	ДГсА	$-C_6H_{13}$	$-C_6H_{13}$	$-H$	0,185
5	диметиламин	ДМА	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	0,045
6	триметиламин	ТМА	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	0,077
7	триэтиламин	ТЭтА	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	0,119
8	моноэтаноламин	МЭА	$-CH_2CH_2OH$	$-H$	$-H$	0,061
9	диэтаноламин	ДЭА	$-CH_2CH_2OH$	$-CH_2CH_2OH$	$-H$	0,105
10	триэтаноламин	ТЭА	$-CH_2CH_2OH$	$-CH_2CH_2OH$	$-CH_2CH_2OH$	0,167
11	диметилэтанолламин	ДМЭА	$-CH_2CH_2OH$	$-CH_3$	$-CH_3$	0,107

Концентрация вводимых в ходе реакции групп является важнейшей характеристикой сорбента, которая определяет величины емкости или функциональной активности сорбента. Поэтому одним из наиболее важных вопросов при проведении реакций ПАП является выбор оптимальных условий синтеза (избытка и концентрации жидкого реагента, а также температуры и времени синтеза), обеспечивающих максимальное прохождение основной реакции, а также отсутствие обратимых реакций и диспропорционирования вводимых групп. Для определения и прогнозирования максимально достижимой для данной температуры ( $T$ ) степени превращения  $F_{max}$  при  $t \rightarrow \infty$ , необходимо было получить основные полуэмпирические закономерности, характеризующие изменения этой величины с температурой.

Обычно скорость реакции ПАП на конечном участке низка и ее изменение со временем значительно меньше погрешности ее определения ( $\pm 3-5\%$ ). Поэтому в данном случае используется условный критерий остановки реакции

$\partial F/\partial t \leq 0,005 \text{ ч}^{-1}$  [136], который был использован в данной работе для определения времени остановки реакции и  $F_{\max}$ .

Для отнесения реакций к обратимым или необратимым используется два критерия: термодинамический и кинетический. С точки зрения термодинамики, необходимым и достаточным условием равновесия химической реакции является равенство нулю изменения химического потенциала. Действительно когда при фиксированных температуре и давлении система находится в равновесии, ни увеличение, ни уменьшение степени протекания реакции ( $\xi$ ) не могут сопровождаться уменьшением энергии Гиббса. Это возможно только в том случае, когда [137]:

$$\Delta\mu = \left( \frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_{T, p} = 0 \quad (\text{ур. 2.5.1})$$

С кинетической точки зрения реакция считается равновесной, если скорости прямой и обратной реакции равны или скорость прямой реакции бесконечно мало отличается от скорости обратной, а процесс в целом протекает бесконечно медленно [138].

Основная сложность для определения типа конкретной реакции ПАП заключается в установлении ложного равновесия, характерного для определенной системы полимер–растворитель при соответствующей температуре набухания.

Можно предположить, что основную роль в остановке реакции играет неоднородность реакционноспособных групп в трехмерном сополимере. Обычно повышение температуры способствует сдвигу ложного равновесия, дальнейшему прохождению реакции и соответственно увеличению степени превращения. Это происходит вследствие увеличения подвижности полимерного фрагмента, разрушения физических узлов и перехода склонных к ассоциации и образованию различных межцепных связей реакционноспособных групп из неактивного состояния в активное. Значительное повышение температуры может приводить к необратимой деструкции термически и гидролитически неустойчивых активных групп и снижению  $F_{\max}$ .

Практически для всех реакций ПАП наблюдается остановка реакции при степени превращения полимера  $F_{\max} < 1$ , даже для реакций, протекающих количественно для низкомолекулярных аналогов, и установление равновесия, которое сдвигается при увеличении температуры. На конечных стадиях процесс ПАП протекает бесконечно медленно, и реакции ПАП могут быть формально отнесены к равновесным по кинетическому критерию [136].

В реакциях ПАП, особенно для синтеза ионообменных полимерных материалов равновесные параметры оказывают решающее значение, поскольку они определяют максимальную концентрацию ионогенных групп и таким образом основные функциональные свойства сополимеров необходимых потребителю. При этом равновесие может являться суперпозицией для диффузионных и химических процессов в грануле сополимера, связанных с транспортом реагирующих веществ в геле и противодиффузии образующихся продуктов химических реакций, тормозящих данную реакцию.

Так как в реакциях присоединения по эпоксидной группе не образуется растворимых продуктов реакции, то равновесие реакции определяется общей схемой:



где **П** – реакционноспособный фрагмент полимерной цепи; **Р** – реагент (амин); **ПР** – прореагировавший фрагмент полимерной цепи.

Предполагая обратимость реакции, проходящей до равновесной степени превращения  $F_{\max}^T$  при температуре  $T$ , можно получить уравнение для константы равновесия реакции  $K_p^T$  через концентрации реагирующих и конечных продуктов в геле полимера:

$$K_p^T = \frac{[\text{ПР}]}{[\text{П}][\text{R}]} = \frac{F_{\max}^T}{(1 - F_{\max}^T)[\text{R}]} \quad (\text{ур. 2.5.2})$$

Предполагая постоянство или малую изменчивость концентраций  $[\text{R}]$  с температурой, для расчета константы равновесия реакции ПАП можно использовать следующее выражение [139]:

$$K_p^T = F_{\max}^T / (1 - F_{\max}^T) \quad (\text{ур. 2.5.3})$$

Зависимость кажущейся константы равновесия от температуры может быть описана уравнением Вант–Гоффа:

$$\ln K_p^T = \ln Z_p - \Delta H_p / RT, \quad (\text{ур. 2.5.4})$$

где  $\Delta H_p$  – энтальпия реакции, кДж/моль;  $Z_p$  – предэкспонента;  $R$  – универсальная газовая постоянная (0,00831 кДж/моль).

Значения величин энтальпий и предэкспонент были получены линеаризацией экспериментальных данных по МНК и уравнению Вант–Гоффа.

Вывод формулы для расчета молярной степени превращения реакции аминирования ( $F_{\text{ам}}$ ) проводился по методологии описанной в п. 2.2 для реакции гидролиза (ур. 2.2.4 – 2.2.6). Экспериментальная концентрация введенных аминогрупп ( $C_{\text{вв.ам}}^{\text{эксп}}$ ) в аминированных продуктах определялась по значению статической обменной емкости (СОЕ) по соляной кислоте (методика 3.2.8). Степень превращения связана с величинами  $C_{\text{вв.ам}}^{\text{эксп}}$ ,  $C_{\text{кон}}$  и для ее нахождения необходимо было решить систему из двух уравнений:

$$\begin{cases} F_{\text{ам}} = \frac{C_{\text{вв.ам}}^{\text{эксп}}}{C_{\text{кон}}} \\ C_{\text{кон}} = \frac{1}{1/C_{\text{исх.эп}} + \Delta_{\text{ам}} \cdot F_{\text{ам}}} \end{cases}, \quad (\text{ур. 2.5.5})$$

где  $C_{\text{исх.эп}}$  – исходная концентрация эпоксидных групп, ммоль/г;  $C_{\text{кон}}$  – конечная концентрация основомоля полимерного звена после реакции аминирования, ммоль/г;  $\Delta_{\text{ам}}$  – изменение массы полимерной цепи в ходе реакции, г/ммоль;  $C_{\text{вв.ам}}^{\text{эксп}}$  – концентрация введенных в сополимер аминогрупп, ммоль/г.

Данная система уравнений решается относительно  $F_{\text{ам}}$ , подставляя значение  $C_{\text{кон}}$  из нижнего уравнения в верхнее. Далее выражая  $F_{\text{ам}}$  получаем конечное уравнение для расчета степени превращения реакции аминирования:

$$F_{\text{ам}} = \frac{1}{C_{\text{исх.эп}} \cdot (1/C_{\text{вв.ам}}^{\text{эксп}} - \Delta_{\text{ам}})} \quad (\text{ур. 2.5.6})$$

В табл. 2.5.2 приведены условия исследованных реакций, такие как растворитель, соотношение жидкой и твердой фазы (V/g), избыток реагента по отношению к эпоксидной группе, а также исследованный интервал температур. Применение растворителей целесообразно в случае аминирующих агентов

с большой вязкостью, поскольку растворитель может обеспечивать набухание, проникновение и внутреннюю диффузию реагента в труднодоступные участки полимерной сетки.

Ниже приведена обработка экспериментальных равновесных данных на примере реакции сополимера ГМА-ДВБ с гептиламином в различных условиях. Максимальные степени превращения ( $F_{\max}^T$ ) реакции ГМА-ДВБ с ГпА определялись при различных температурах (Т) в среде чистого амина, а также в растворах ГпА в этаноле, изопропанол (ИП) и пропиленгликоле (ПГ).

**Таблица 2.5.2**  
Условия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

№	Амин	Растворитель (соотношение)	V/g, мл/г	Мольный избыток амина	Интервал Т, °С
1	ГпА	–	5	3,5	30÷95
2	ГпА	этанол (1:1)	5	1,8	60÷90
3	ГпА	Изопропанол (1:1)	5	1,8	60÷90
4	ГпА	пропиленгликоль (1:1)	5	1,8	60÷100
5	изо-ОА	–	5	3,1	30÷90
6	ДБА	–	5	3,1	30÷95
7	ДГсА	–	5	1,0	30÷90
8	ДМА	вода (45 масс.% ДМА)	33	47,0	20÷60
9	ТМА	вода (45 масс.% ТМА)	20	20,9	20÷60
10	ТЭтА	–	5	3,8	20÷50
11	МЭА	–	5	8,4	30÷90
12	МЭА	этанол (1:1)	5	4,2	30÷90
13	ДЭА	–	5	5,3	30÷90
14	ДЭА	этанол (1:1)	5	2,7	30÷90
15	ТЭА	–	5	3,9	30÷90
16	ТЭА	этанол (1:1)	5	2,0	30÷90
17	ДМЭА	–	5	5,1	30÷90
18	ДМЭА	этанол (1:1)	5	2,5	30÷90

Расчет  $F_{\max}^T$  проводился по значениям СОЕ по НСІ ( $C_{\text{ам}}^{\text{эксп}}$ ) полученных аминированных продуктов реакции по уравнению 2.5.6. По экспериментальным значениям  $F_{\max}^T$  были рассчитаны константы равновесия ( $K_p^T$ ) по уравнению 2.5.3. Далее линеаризацией по МНК и уравнению Вант–Гоффа (ур. 2.5.4) были получены линейные зависимости, из которых были определены величины энтальпий реакции ( $\Delta H_p$ ) и логарифмов предэкспонент ( $\ln Z_p$ ) для реакции аминирования сополимера гептиламином в различных средах (уравнения 2.5.7–2.5.10):

$$\text{ГпА: } \ln K_p^T = 2,79 - 5,25/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,986 \quad (\text{ур. 2.5.7})$$

$$\text{ГпА - этанол: } \ln K_p^T = 3,58 - 9,09/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,994 \quad (\text{ур. 2.5.8})$$

$$\text{ГпА - ИП: } \ln K_p^T = 3,72 - 9,52/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,970 \quad (\text{ур. 2.5.9})$$

$$\text{ГпА - ПГ: } \ln K_p^T = 5,30 - 14,87/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,990 \quad (\text{ур. 2.5.10})$$

Графически предэкспонента может быть определена экстраполяцией данной прямой на ось ординат, а энтальпия реакции – как тангенс угла наклона прямой. Подобный подход позволяет по найденным значениям  $\Delta H_p$  и  $\ln Z_p$  рассчитать величину  $K_{p(\text{расч.})}^T$  и затем прогнозировать величины  $F_{\text{max}(\text{расч.})}^T$  в зависимости от температуры по уравнению 2.5.11:

$$F_{\text{max}(\text{расч.})}^T = K_{p(\text{расч.})}^T / (1 + K_{p(\text{расч.})}^T) \quad (\text{ур. 2.5.11})$$

Экспериментальные и рассчитанные по уравнениям Вант–Гоффа (ур. 2.5.7–10) значения  $K_p^T$  и  $F_{\text{max}}^T$  приведены в табл. 2.5.3.

Таблица 2.5.3

Расчет параметров равновесия для реакции сополимера ГМА-ДВБ с гептиламином в среде различных растворителей

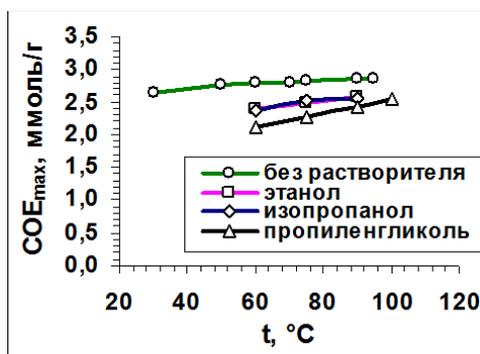
жидкая фаза	параметр*	температура, °С								$\ln Z_p$	$\Delta H_p$ , кДж/Моль
		30	50	60	70	75	90	95	100		
ГпА	$K_p^T$	<u>1,997</u> 2,031	<u>2,405</u> 2,311	<u>2,471</u> 2,451	<u>2,565</u> 2,590	<u>2,664</u> 2,660	<u>2,883</u> 2,867	<u>2,883</u> 2,935	–	2,79	5,25
	$F_{\text{max}}^T$	<u>0,664</u> 0,670	<u>0,706</u> 0,698	<u>0,712</u> 0,710	<u>0,719</u> 0,721	<u>0,727</u> 0,727	<u>0,742</u> 0,741	<u>0,742</u> 0,746	–		
ГпА: этанол (1:1)	$K_p^T$	–	–	<u>1,330</u> 1,341	–	<u>1,573</u> 1,546	<u>1,744</u> 1,760	–	–	3,58	9,09
	$F_{\text{max}}^T$	–	–	<u>0,571</u> 0,573	–	<u>0,611</u> 0,607	<u>0,636</u> 0,638	–	–		
ГпА: ИП (1:1)	$K_p^T$	–	–	<u>1,295</u> 1,321	–	<u>1,596</u> 1,532	<u>1,718</u> 1,755	–	–	3,72	9,52
	$F_{\text{max}}^T$	–	–	<u>0,564</u> 0,569	–	<u>0,615</u> 0,605	<u>0,632</u> 0,637	–	–		
ГпА: ПГ (1:1)	$K_p^T$	–	–	<u>0,955</u> 0,930	–	<u>1,137</u> 1,173	<u>1,405</u> 1,450	–	<u>1,718</u> 1,655	5,30	14,87
	$F_{\text{max}}^T$	–	–	<u>0,488</u> 0,482	–	<u>0,532</u> 0,540	<u>0,584</u> 0,592	–	<u>0,632</u> 0,623		

\* – в числителе – экспериментальные величины, в знаменателе – рассчитанные по уравнению Вант–Гоффа

Из приведенных данных видно, что с увеличением температуры растет набухание, концентрация реагента в твердой фазе, увеличивается подвижность полимерных сегментов и их реакционная способность. При этом значе-

ния  $K_p^T$  и  $F_{\max}^T$  с температурой растут, а величина  $\Delta H_p$  остается положительной и сохраняется линейность по уравнению Вант–Гоффа. Нарушение линейности с выпадением точки высокой температуры (снижение  $F_{\max}^T$ ) или отрицательные значения  $\Delta H_p$  обычно свидетельствуют о неоптимальном выборе температуры, когда наблюдается либо деградация прореагировавших групп, либо прохождение обратной реакции. Как видно, добавки растворителей в реакции сополимера ГМА-ДВБ с гептиламином снижают равновесную степень превращения и повышают значения предэкспонент и энтальпий.

Как видно из табл. 2.5.3, экспериментальные и расчетные значения степеней превращения показывают хорошую адекватность. Полученные значения энтальпий и предэкспонент позволяют прогнозировать максимально достижимую степень превращения в исследуемом интервале температур с высокой для практических целей точностью.



**Рис. 2.5.1** Зависимость  $COE_{\max}$  от температуры для реакции аминирования сополимера ГМА-ДВБ гептиламином в различных растворителях

аминирования. Реакции сополимера ГМА-ДВБ с другими алифатическими аминами: *изо*-ОА, ДБА, ДГсА, ТЭтА проводились без использования растворителей, а ДМА и ТМА использовались в виде 45% водного раствора. Ниже приведены полученные по уравнению Вант–Гоффа линейные зависимости для этих реакций.

$$\text{изо-ОА: } \ln K_p^T = 1,44 - 1,71/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.5.12})$$

$$\text{ДМА: } \ln K_p^T = 0,47 + 1,58/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,994 \quad (\text{ур. 2.5.13})$$

Из рис. 2.5.1 видно, что реакция в ГПА без растворителя позволяет достичь наибольшего значения  $COE$  (по  $HCl$ ) конечного продукта реакции. Следует отметить, что применение близких по свойствам этанола и изопропанола дало одинаковые значения  $COE$  во всем исследованном интервале температур.

Аналогично была проведена обработка равновесных данных и для других реакций

$$\text{ДБА: } \ln K_p^T = 12,75 - 31,26/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.5.14})$$

$$\text{ДГсА: } \ln K_p^T = 9,21 - 24,41/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,911 \quad (\text{ур. 2.5.15})$$

$$\text{ТМА: } \ln K_p^T = -4,60 + 14,20/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,996 \quad (\text{ур. 2.5.16})$$

$$\text{ТЭтА: } \ln K_p^T = 5,80 - 15,98/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,951 \quad (\text{ур. 2.5.17})$$

Экспериментальные и расчетные по уравнениям 2.5.12–2.5.17 значения  $K_p^T$  и  $F_{\text{max}}^T$  приведены в табл. 2.5.4.

Таблица 2.5.4

Расчет параметров равновесия для реакций сополимера  
ГМА-ДВБ с алифатическими аминами

жид- кая фаза	пара- метр*	температура, °C								lnZ <sub>p</sub>	ΔH <sub>p</sub> , кДж/ моль
		20	30	40	50	60	70	90	95		
изо- ОА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	–	<u>2,140</u>	–	<u>2,220</u>	<u>2,262</u>	<u>2,305</u>	<u>2,396</u>	–	1,44	1,77
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	–	<u>0,682</u>	–	<u>0,689</u>	<u>0,693</u>	<u>0,697</u>	<u>0,705</u>	–		
ДМА **	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>3,055</u>	–	<u>2,952</u>	–	<u>2,824</u>	–	–	–	0,47	–1,58
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,753</u>	–	<u>0,747</u>	–	<u>0,739</u>	–	–	–		
ДБА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	–	<u>1,536</u>	–	<u>2,821</u>	–	<u>5,032</u>	–	<u>14,232</u>	12,75	31,26
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	–	<u>0,606</u>	–	<u>0,738</u>	–	<u>0,834</u>	–	<u>0,934</u>		
ДГА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	–	<u>0,470</u>	–	<u>1,645</u>	–	<u>2,195</u>	<u>2,426</u>	–	9,21	24,41
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	–	<u>0,320</u>	–	<u>0,622</u>	–	<u>0,687</u>	<u>0,708</u>	–		
ТМА **	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>3,362</u>	–	<u>2,441</u>	–	<u>1,665</u>	–	–	–	–4,60	–14,20
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,771</u>	–	<u>0,709</u>	–	<u>0,625</u>	–	–	–		
ТЭтА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,478</u>	<u>0,525</u>	<u>0,784</u>	<u>0,822</u>	–	–	–	–	5,80	15,98
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,323</u>	<u>0,344</u>	<u>0,439</u>	<u>0,451</u>	–	–	–	–		

\* – в числителе – экспериментальные величины, в знаменателе – рассчитанные по уравнению Вант-Гоффа; \*\* – 45 % водный раствор

Как видно, значения констант равновесия и степеней превращения реакций сополимера с изо-ОА и ДМА практически не зависят от температуры. В случае изо-ОА увеличение, а в случае ДМА снижение данных параметров находится в пределах экспериментальной погрешности их определения, хотя

формально они могут быть описаны уравнением Вант–Гоффа с высокими коэффициентами корреляции (ур. 2.5.12-2.5.13). Для реакций с ДБА, ДГА, ТЭТА значения  $K_p^T$  и  $F_{\max}^T$  растут с температурой,  $\Delta H_p > 0$  и в исследованных интервалах температур для них сохраняется линейность по уравнению Вант–Гоффа (ур.2.5.14, 2.5.15, 2.5.17).

Особый случай наблюдается при аминировании триалкиламинами. В этом случае конечным продуктом реакции является термически нестабильное тетраалкиламмониевое основание. При этом с температурой возможно снижение конечной степени превращения, несмотря на то, что скорость собственно реакции аминирования с температурой интенсифицируется, в процессе побочной реакции деструкции триалкиламмониевых групп происходит снижение их количества. Дезаминирование может идти с отщеплением триметиламина, как обратимая реакция термодеструкции, или по схеме гидролиза. Подобные процессы с потерей высокоосновных триметиламмониевых групп определяют низкую термостойкость анионитов типа АВ–17 с группами триметиламиния, которые в ОН–форме уже даже при комнатной температуре имеют четко выраженный запах триметиламина. При эксплуатации в щелочных средах подобные смолы претерпевают химическую дегградацию с отщеплением аминогруппы.

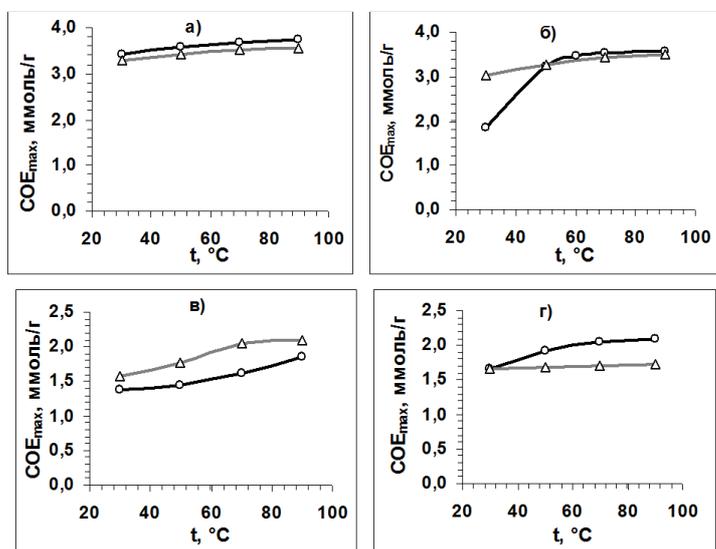
При реакции с ТМА деструкция триметиламмониевых групп наблюдалась уже при 40 °С. При этом значения  $K_p^T$  и  $F_{\max}^T$  резко снижаются с ростом температуры ( $\Delta H_p < 0$ ). В то же время триэтиламмониевые группы показали большую стабильность, и в температурном интервале 20–50 °С их деструкции не наблюдалось. Следует отметить, что в случае триметиламмониевых групп процесс элиминирования также хорошо описывается линейным уравнением Вант–Гоффа с высоким коэффициентом корреляции (ур. 2.5.16).

Реакции сополимера ГМА-ДВБ с более вязкими, чем алифатические амины этаноламинами: МЭА, ДЭА, ТЭА, ДМЭА, проводились как в чистом амине, так и в растворе этанола (1:1). Ниже приведены полученные по уравнению Вант–Гоффа линейные зависимости для данных реакций:

$$\begin{aligned} \text{МЭА: } \ln K_p^T &= 4,62 - 8,84/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,990 & \text{ур. 2.5.18)} \\ \text{МЭА*}: \ln K_p^T &= 3,28 - 5,91/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,976 & \text{(ур. 2.5.19)} \\ \text{ДЭА: } \ln K_p^T &= 34,38 - 87,44/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,998 & \text{(ур. 2.5.20)} \\ \text{ДЭА*}: \ln K_p^T &= 14,40 - 33,37/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,992 & \text{(ур. 2.5.21)} \\ \text{ТЭА: } \ln K_p^T &= 3,14 - 10,08/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,965 & \text{(ур. 2.5.22)} \\ \text{ТЭА*}: \ln K_p^T &= 4,51 - 12,68/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,984 & \text{(ур. 2.5.23)} \\ \text{ДМЭА: } \ln K_p^T &= 2,48 - 7,68/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,971 & \text{(ур. 2.5.24)} \\ \text{ДМЭА*}: \ln K_p^T &= -0,26 - 0,87/RT, & r_{\text{соит}} &= 0,981 & \text{(ур. 2.5.25)} \end{aligned}$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Экспериментальные и расчетные по уравнениям 2.5.18–2.5.25 значения  $K_p^T$  и  $F_{\text{max}}^T$  приведены в таблице 2.5.5.



**Рис.2.5.2** Зависимость равновесных СОЕ сорбентов от условий реакции аминирования сополимера ГМА-ДВБ: а) МЭА б) ДЭА в) ТЭА г) ДМЭА; о – без добавки растворителя  $\Delta$  – с добавкой этанола (1:1)

Как видно, в случае наиболее вязкого ТЭА использование в качестве растворителя этанола, способствует повышению степени превращения реакции во всем исследуемом интервале температур, при этом значения  $\Delta H_p$  и  $\ln Z_p$  возрастают незначительно. В случае также достаточно вязкого ДЭА использование этанола обеспечивает значительное снижение значений  $\Delta H_p$  и  $\ln Z_p$ . При этом в этаноле увеличение  $F_{\text{max}}$  достигается только при низких температурах 30÷50 °С, при более высоких температурах (>50 °С) в чистом амине реакция проходит с несколько большей степенью превращения. В случаях МЭА и ДМЭА при использовании этанола максимальные степени превращения, а также значения  $\ln Z_p$  и  $\Delta H_p$  реакций снижаются. При этом значение константы равновесия реакции сополимера ГМА-ДВБ с ДМЭА в растворе этанола практически не зависит от температуры и находятся в пределах точности ее определения, но все же формально описывается уравнением Вант–Гоффа (ур. 2.5.25).

На рис. 2.5.2 приведены зависимости равновесных СОЕ (по HCl) полученных аминированных продуктов для реакций ГМА-ДВБ с этаноламинами в зависимости от условий эксперимента. Как видно, применение в качестве растворителя этанола целесообразно только лишь в том случае, когда растворы имеют достаточно большую вязкость при температуре синтеза.

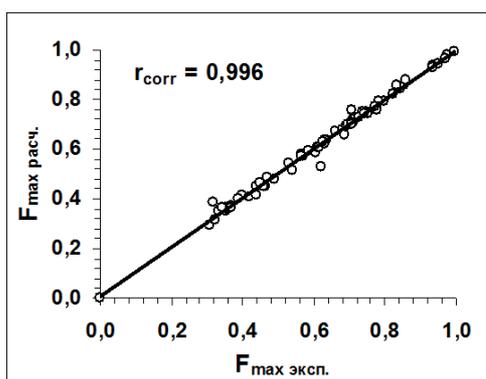
Таблица 2.5.5

Расчет параметров равновесия для реакций сополимера с этаноламинами

жидкая фаза	параметр**	температура, °С					lnZ <sub>p</sub>	ΔH <sub>p</sub> , кДж/моль
		30	50	60	70	90		
МЭА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>2,958</u> 3,050	<u>3,949</u> 3,791	–	<u>4,675</u> 4,593	<u>5,298</u> 5,448	4,62	8,84
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,747</u> 0,753	<u>0,798</u> 0,791	–	<u>0,824</u> 0,821	<u>0,841</u> 0,845		
МЭА*	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>2,468</u> 2,545	<u>3,047</u> 2,943	–	<u>3,450</u> 3,346	<u>3,624</u> 3,751	3,28	5,91
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,712</u> 0,718	<u>0,753</u> 0,746	–	<u>0,775</u> 0,770	<u>0,784</u> 0,790		
ДЭА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,659</u> 0,705	<u>5,734</u> 6,057	<u>19,426</u> 16,110	<u>42,804</u> 40,477	<u>194,434</u> 219,430	34,38	87,44
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,397</u> 0,414	<u>0,852</u> 0,858	<u>0,951</u> 0,942	<u>0,977</u> 0,976	<u>0,995</u> 0,995		
ДЭА*	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>3,503</u> 3,142	<u>6,118</u> 7,138	–	<u>14,130</u> 14,736	<u>30,649</u> 28,085	14,40	33,37
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,778</u> 0,759	<u>0,860</u> 0,877	–	<u>0,934</u> 0,936	<u>0,968</u> 0,966		
ТЭА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,448</u> 0,420	<u>0,500</u> 0,539	–	<u>0,631</u> 0,670	<u>0,874</u> 0,815	3,14	10,08
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,309</u> 0,296	<u>0,333</u> 0,350	–	<u>0,387</u> 0,401	<u>0,466</u> 0,449		
ТЭА*	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,589</u> 0,592	<u>0,779</u> 0,808	–	<u>1,169</u> 1,064	<u>1,291</u> 1,360	4,51	12,68
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,371</u> 0,372	<u>0,438</u> 0,447	–	<u>0,539</u> 0,516	<u>0,563</u> 0,576		
ДМЭА	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,542</u> 0,566	<u>0,719</u> 0,684	–	<u>0,843</u> 0,808	<u>0,894</u> 0,938	2,48	7,68
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,352</u> 0,362	<u>0,418</u> 0,406	–	<u>0,457</u> 0,447	<u>0,472</u> 0,484		
ДМЭА*	K <sub>p</sub> <sup>T</sup>	<u>0,549</u> 0,546	<u>0,555</u> 0,558	–	<u>0,567</u> 0,569	<u>0,580</u> 0,578	-0,26	0,87
	F <sub>max</sub> <sup>T</sup>	<u>0,354</u> 0,353	<u>0,357</u> 0,358	–	<u>0,362</u> 0,363	<u>0,367</u> 0,366		

\* – раствор амина в этаноле 1:1\*\* – в числителе – экспериментальные величины, в знаменателе – рассчитанные по уравнению Вант-Гоффа

На рис. 2.5.3 показан график адекватности экспериментальных и про-



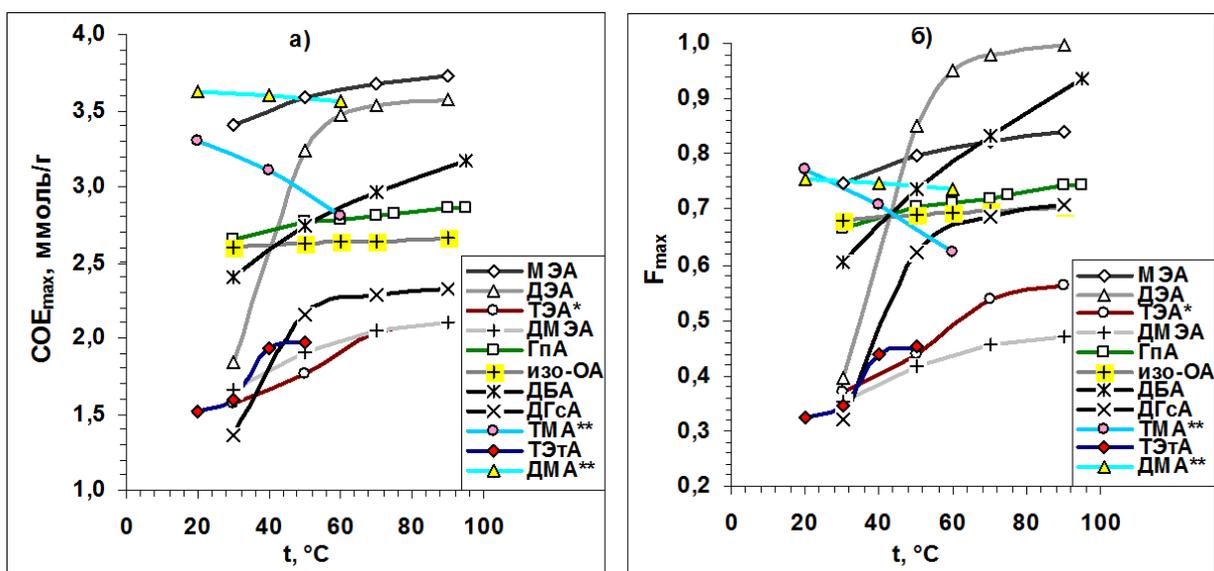
**Рис. 2.5.3** График адекватности экспериментальных и рассчитанных по уравнению Вант-Гоффа максимальных степеней превращения для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

гнозируемых по уравнению Вант-Гоффа значений степеней превращения для всех описанных в данном разделе реакционных серий. Высокое значение  $r_{\text{corr}}$  свидетельствует о хорошей описательной способности полученных значений  $\Delta H_p$  и  $\ln Z_p$  для прогноза максимально достижимой степени превращения и  $\text{СОЕ}_{\text{max}}$  в зависимости от температуры реакции.

## 2.6 Сравнение эффективностей реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ по равновесным характеристикам и термодинамическим параметрам уравнения Вант-Гоффа

В данном разделе было проведено сравнение эффективностей реакций всех проведенных реакций аминирования по полученным равновесным значениям  $\text{СОЕ}_{\text{max}}$  и  $F_{\text{max}}$  и по параметрам уравнения Вант-Гоффа ( $\Delta H_p$ ,  $\ln Z_p$ ).

На рис.2.6.1 приведены экспериментальные равновесные значения максимальных  $\text{СОЕ}$  по соляной кислоте (а) и степеней превращения (б) для всех проведенных реакций аминирования.



**Рис. 2.6.1** Зависимость показателя  $\text{СОЕ}_{\text{max}}$  (а) и  $F$  (б) от температуры для реакций аминирования сополимера ГМА и ДВБ; \* – раствор амина в этаноле (1:1); \*\* – 45 % водный раствор

Как видно из рис. 2.6.1а, наибольшие СОЕ по НСІ были достигнуты в реакциях сополимера ГМА-ДВБ с МЭА, ДМА, ДЭА, ТМА, наименьшие – с пространственно затрудненными третичными аминами: ТЭтА, ТЭА и ДМЭА. При этом уменьшение  $СОЕ_{\max}$  наблюдается в ряду:

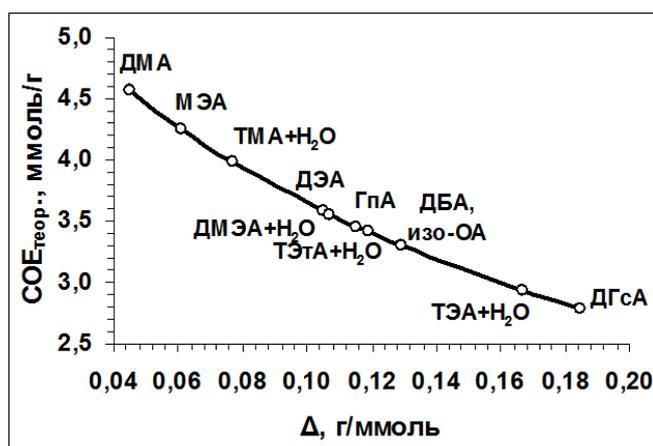


Рис. 2.6.2 Зависимость молярной массы реакующего амина от теоретически достижимой СОЕ

фрагмента, тем ниже соответственно  $СОЕ_{\text{теор}}$ . На рис. 2.6.2 показана зависимость  $СОЕ_{\text{теор}}$  от молярной массы присоединяемого аминирующего агента для всех исследованных в данной работе реакций. Как видно, наибольшая достижимая теоретическая емкость возможна при аминировании сополимера ГМА-ДВБ диметиламином, наименьшая – ДГсА.

Сравнение максимально достигнутых емкостей представлено на рис.2.6.1б. Следует отметить, что величины СОЕ отражают лишь потребительские свойства анионитов и не дают возможности судить о реакционной способности аминов. Для оценки реакционной способности аминов необходимо использовать величины  $F_{\max}$ , которые снижаются в ряду:



Причем наибольшие величины  $F_{\max}$  показывают вторичные амины (ДЭА, ДБА). Более низкое значение  $F_{\max}$  у первичных аминов, по сравнению с вторичными может быть связано с тем, что после реакции первичного амина, образующаяся вторичная аминогруппа может далее реагировать еще с одной эпок-

Следует отметить, что величина теоретически достижимой в реакции статической обменной емкости ( $СОЕ_{\text{теор}}$ ) обратно пропорциональна молярной массе присоединяемого амина, т.е. чем больше молярная масса или привес на ммоль полимера ( $\Delta$ ) вводимого аминного фраг-

сидной группой, с образованием третичной аминогруппы. В этом случае конечные значения  $COE$  и соответственно  $F_{\max}$  могут существенно снижаться.

В табл. 2.6.1 приведены параметры уравнения Вант-Гоффа, а также максимальные экспериментальные параметры ( $COE_{\max}$ ,  $F_{\max}$ ,  $K_p$ ) полученные для каждой реакционной серии в исследуемых интервалах температур. Следует отметить, что  $\ln Z_p$  и  $\Delta H_p$  приведенные для ТМА соответствуют реакции дезаминирования четвертичного аммониевого основания.

Таблица 2.6.1

Параметры равновесия для всех реакционных серий аминирования сополимера ГМА-ДВБ.

№ серии	Амин	Растворитель	Исследованный интервал температур	Максимальные экспериментальные параметры в исследованных интервалах температур			Параметры уравнения Вант-Гоффа			
				t, °C	$COE_{\max}$ ммоль/г	$F_{\max}$	$K_p$	$\ln Z_p$	$\Delta H_p$ , кДж/моль	$\Gamma_{\text{corr}}$
1	МЭА	-	30÷90	90	3,73	0,841	5,30	4,62	8,84	0,990
2	МЭА	Этанол	30÷90	90	3,53	0,784	3,62	3,28	5,91	0,976
3	ДЭА	-	30÷90	90	3,57	0,995	194,43	34,38	87,44	0,998
4	ДЭА	Этанол	30÷90	90	3,51	0,968	30,65	14,40	33,37	0,992
5	ТЭА	-	30÷90	90	1,85	0,466	0,87	3,14	10,08	0,965
6	ТЭА	Этанол	30÷90	90	2,10	0,563	1,29	4,51	12,68	0,984
7	ДМЭА	-	30÷90	90	2,10	0,472	0,58	2,48	7,68	0,971
8	ДМЭА	Этанол	30÷90	90	1,72	0,367	0,89	-0,26	0,87	0,981
9	ГпА	-	30÷95	95	2,86	0,742	2,88	2,79	5,25	0,986
10	ГпА	Этанол	60÷90	90	2,57	0,636	1,74	3,58	9,09	0,994
11	ГпА	ИП	60÷90	90	2,56	0,632	1,72	3,72	9,52	0,970
12	ГпА	ПГ	60÷100	100	2,56	0,632	1,72	5,30	14,87	0,990
13	изо-ОА	-	30÷90	90	2,66	0,705	2,40	1,44	1,71	0,997
14	ДБА	-	30÷95	95	3,17	0,934	14,23	12,75	31,26	0,989
15	ДГсА	-	30÷90	90	2,32	0,708	2,43	9,21	24,41	0,911
16	ДМА	Вода	20÷60	20	3,62	0,753	3,06	0,47	-1,58	0,994
17	ТМА	Вода	20÷60	20	3,30	0,771	3,36	-4,60	-14,20	0,996
18	ТЭтА	-	20÷50	50	1,98	0,451	0,82	5,80	15,98	0,951

В исследованных реакциях ПАП сополимера ГМА-ДВБ наиболее высокую реакционную способность показали вторичные амины ДЭА и ДБА ( $K_p = 14 \div 195$  и  $F_{\max} = 0,93 \div 0,99$ ), а наименьшую реакционную способность ( $K_p = 0,8 \div 1,3$  и  $F_{\max} = 0,45 \div 0,56$ ) показали третичные этанол- и алкиламины: ТЭтА, ТЭА, ДМЭА, поскольку в них нуклеофильность неподеленной пары азота снижена за счет ее экранирования объемными заместителями у атома азота. Промежуточное положение по реакционной способности ( $K_p = 2,4 \div 5,3$ ;  $F_{\max} = 0,70 \div 0,85$ ) занимают первичные МЭА, ГпА, изо-ОА, вторичные ДМА, ДГсА и третичный ТМА. Следует обратить внимание, что ТМА показал значительно более высокую реакционную способность по сравнению с остальными тре-

тичными аминами ( $K_p=3,36$  и  $F_{\max}=0,77$ ), поскольку он имеет меньшие стерические затруднения.

Как видно из табл. 2.6.1, полученные значения  $\ln Z_p$  изменяются в широких пределах от  $-1$  до  $35$ , а  $\Delta H_p$  от  $0$  до  $88$ . В этом случае согласно правилу Барклея–Батлера [140] должны наблюдаться линейные зависимости между энтальпией и предэкспонентой в уравнении Вант–Гоффа или энергией активации и предэкспонентой в уравнении Аррениуса.

Линейные зависимости  $\ln Z=f(E_{\text{акт}})$  или  $\ln Z=f(\Delta H_p)$  часто наблюдаются для гомогенных реакций [137, 141]. Ранее подобные зависимости на основе теории активных центров были объяснены Швабом. Он предположил, что по статистическим и термодинамическим причинам количество активных центров пропорционально, а их энергия обратно пропорциональна величине  $\ln Z$  [138]. Предполагается, что количество энергии, которое необходимо для преодоления потенциального барьера и реализации переходного состояния, складывается из собственной энергии центров ( $E_0$ ) и подводимой извне теплоты ( $\Delta H$  или  $E_{\text{акт}}$ ). Соответственно, чем больше  $E_0$ , тем ниже должна быть подводимая энергия. При этом увеличение энергии центров соответствует уменьшению их количества, и наоборот, с уменьшением энергии  $E_0$  их количество растет. В ряде работ показана линейная зависимость энтропийного члена  $\Delta S$  и энергии активации  $E_{\text{акт}}$  (или  $\Delta H$ ), сохраняющаяся при изменении строения реагентов, растворителей или их обоих [140, 142, 143]. Взаимосвязь энтропийных и энтальпийных параметров можно получить, исходя из уравнений этих величин для теории переходного состояния или при использовании оператора Леффлера [144].

Подобное явление известно также как компенсационный эффект. Для ряда однопольных реакций значения энергий активации ( $E_{\text{акт}}$ ) и предэкспоненциальных множителей  $Z$  в уравнении Аррениуса или значения стандартных энтальпий ( $\Delta H^\circ$ ) и соответствующих стандартных энтропий ( $\Delta S^\circ$ ) для констант равновесия изменяются симбатно. Следует отметить, что компенсационный эффект крайне редко наблюдается для газофазных реакций, но широко распро-

странен среди ионных и ионно–молекулярных реакций в полярных растворителях, реакций в полимерах, ферментативных реакций и т.д. Аналогичное явление наблюдается и в гетерогенном катализе [145, 146]

Теоретические объяснения компенсационного эффекта основаны на учете коллективных явлений в среде, которые сопровождают элементарный акт реакции. Подобная кооперативность эффектов особенно характерна для реакций ПАП на однотипных активных группах полимеров. Компенсационный эффект выражается линейными уравнениями:

$$\ln Z = A + B \cdot E_{\text{акт}} \quad (\text{ур. 2.6.1})$$

$$\Delta S^\ddagger = \alpha + \beta \cdot \Delta H^\ddagger \quad (\text{ур. 2.6.2})$$

При температуре равной  $\beta$  (для уравнения 2.6.1  $\beta = 1000 \cdot B/R$ , где  $R=8,31$  Дж/(моль·К)) все реакции данной серии должны характеризоваться одинаковыми скоростями. Величину  $\beta$  называют изокинетической температурой (в кинетических терминах) или температурой компенсации (в терминах энергии) [146, 147].

Компенсационный эффект характерен для многих пар показателей, например, для коэффициентов диффузии и вязкости или коэффициентов диффузии и констант обмена. Это происходит благодаря тому, что изменения  $E_{\text{акт}}$  (или  $\Delta H^\ddagger$ ), частично компенсируются соответствующими изменениями величины  $Z$  (или  $\Delta S^\ddagger$ ).

На рис. 2.6.3 приведена графическая зависимость энтальпий от натуральных логарифмов предэкспонент для всех рассмотренных выше реакционным сериям. Как видно в верхней части графика сосредоточены вторичные амины: ДЭА (№3,4), ДБА (№14), ДГсА (№15), имеющие наибольшую энтальпию реакции. В нижней части – первичные и третичные амины, причем из–за прохождения термодеструкции, ТМА (№16) расположен в отрицательной области. Хотя триметиламин попадает в линейную зависимость, однако для него с увеличением температуры уже в области 20–60 °С наблюдается преобладание побочных процессов, связанных с дезаминированием триметиламмониевых функциональных групп. *Изо*-ОА, ДМА, ДМЭА в этаноле, показавшие в исследуемом

интервале практически полную независимость от температуры, также расположены внизу графика вблизи начала координат.

По увеличению значений энтальпий и предэкспонент реакций амины можно расположить в следующем порядке (здесь представлены жидкие фазы, дающие наибольшие степени превращения):

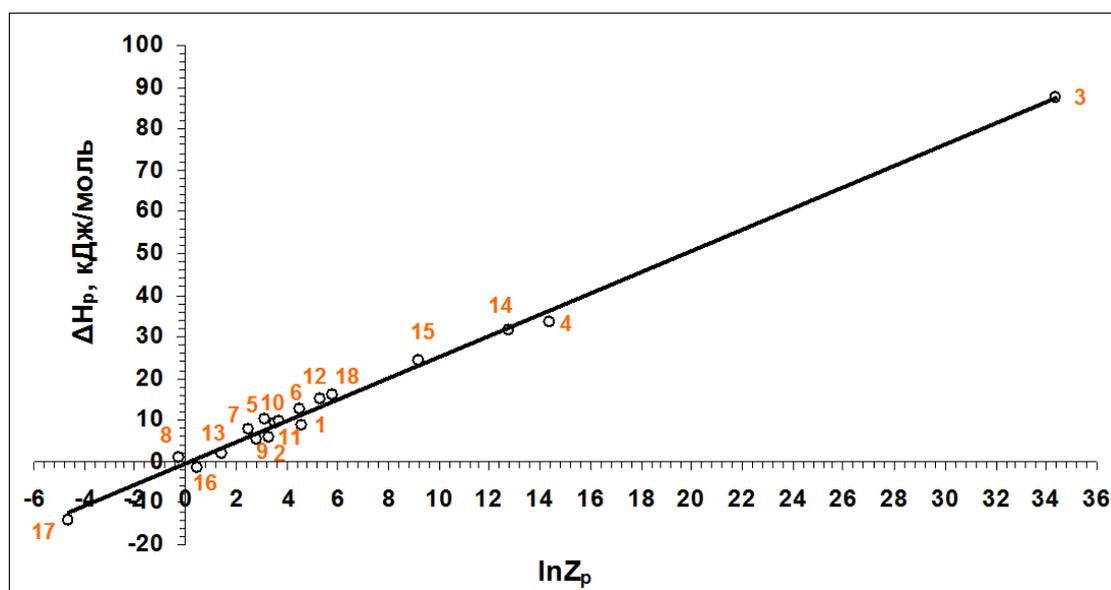


Рис. 2.6.3 Зависимость  $\Delta H_p$  от  $\ln Z_p$  для равновесия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ (номера соответствуют № серии в табл.2.6.1)

Следует отметить, что данная зависимость строго подчиняется правилу Барклея–Батлера и описывается линейным уравнением:

$$\Delta H_p = -0,556 + 2,553 \cdot \ln Z_p, \quad r_{\text{corr}} = 0,996 \quad (\text{ур. 2.6.3})$$

Подобная зависимость известна и для реакционных серий хлорметилированного сополимера стирола и ДВБ (ХМС-ДВБ) и его производных [126, 136]:

$$\Delta H_p = -2,37 + 3,075 \cdot \ln Z_p, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.6.4})$$

При этом следует отметить, что значение изокINETической температуры для сополимера ГМА-ДВБ (303 К) значительно ниже, чем для сополимера ХМС-ДВБ (370 К).

## 2.7 Общее описание кинетики ПАП аминирования сополимера ГМА-ДВБ

В общем виде реакции ПАП для синтеза ионитов относятся к диффузионно-контролируемым химическим реакциям. При этом, расход реагента, его

концентрация и транспорт определяются скоростями расхода в химической реакции и эффективностью диффузии в плотной фазе полимера [126].

Так как при реакции ПАП эпоксидных групп сополимера ГМА-ДВБ с жидкими аминами отсутствуют растворимые продукты реакции, диффундирующие из зоны химической реакции (твердая фаза) в объем жидкой фазы, то скорость процесса может описываться всего тремя стадиями [148, 149]:

1. Внешняя диффузия реагента из раствора к поверхности гранулы.
2. Внутренняя диффузия – транспорт реагента в полимерном геле от поверхности гранулы к месту прохождения химической реакции.
3. Собственно химическая реакция.

Скорость всего процесса определяется как среднегармоническое от сопротивлений всех стадий, а чаще всего наиболее медленной стадией – химической реакцией либо внутренней или внешней диффузией.

$$\frac{1}{\beta_{\text{общ}}} = \frac{1}{\beta_{\text{IN}}} + \frac{1}{\beta_{\text{EX}}} + \frac{1}{\beta_{\text{CH}}}, \quad (\text{ур. 2.7.1})$$

где  $\beta_{\text{EX}}$ ,  $\beta_{\text{IN}}$ ,  $\beta_{\text{CH}}$  – константы массопереноса соответственно на стадии внешней диффузии, внутренней диффузии, химической реакции,  $\text{с}^{-1}$ .

Характерными особенностями проведения реакций ПАП для синтеза ионов являются: стехиометрический избыток и высокие концентрации реагента в жидкой фазе, необходимые для достижения высоких степеней превращения и большей концентрации, активных групп. Если к этому добавить предварительное набухание в реагенте и заполнение реагентом свободного объема пор в полимерной фазе, то практически в начальный период достигаются высокие значения концентрации реагента, практически достаточные для полного прохождения реакций ПАП. Подобная ситуация исключает заметное влияние стадии внешней диффузии и делает тем более делает нереальным вариант внешнедиффузионного лимитирования [126].

Обычно реакции ПАП проводятся с использованием жидкого реагента высоких концентраций, что в свою очередь обеспечивает высокие концентрации вводимых активных групп в полимер. Известно, что процессы с концентрацией реагента  $< 0,005$  моль/л обычно относятся к процессам лимитируемым

внешней диффузией, однако подобные случаи в реакциях ПАП встречаются исключительно редко. В то же время проницаемость полимерной фазы по величинам коэффициентов диффузии на 1–2 порядка ниже по сравнению с коэффициентами самодиффузии реагентов. Естественно, что столь малые величины коэффициентов самодиффузии способствуют тому, что сопротивление полимерной фазы гораздо выше и процессы диффузии полимерной фазы лимитируют скорость превращений в реакциях ПАП. В подавляющем большинстве случаев реакции ПАП лимитируются внутренней диффузией или химической реакцией. В зависимости от того, какая стадия – диффузионная или химическая проходит менее эффективно, можно выделить модели с «чисто» химическим или «чисто» диффузионным лимитированием. Кроме чистых видов лимитирования известны и модели смешанного лимитирования с сопоставимыми вкладами обеих стадий (химической реакции и внутренней диффузии).

Большинство детерминированных моделей предполагает описание процессов, проходящих без изменения размеров гранул во время реакции. Однако для сополимера ГМА-ДВБ трудность описания кинетики реакций аминирования заключается в том, что при его контакте с аминами или их растворами было замечено сильное набухание гранул сополимера, увеличивающееся с ростом температуры.

Многие реакции ПАП на гранулах были хорошо описаны моделью с движущейся концентрической реакционной границей. Тепловой импульс и фронт концентрации реагента движутся от периферии к центру гранулы, и реакция идет по концентрическим кругам. В данном случае наиболее известен и разработан ряд моделей с постоянной скоростью движения к центру гранулы концентрической реакционной границы [150-152].

При этом в случае набухания увеличение радиуса сферы происходит в направлении, противоположном движению реакционной зоны, т.е. имеет место разбег концентрических слоев и замедление скорости диффузии и реакции.

Известно, что скорости и степени превращения реакций ПАП очень сильно зависят от радиуса частиц (рис.2.7.1а). При проведении реакций ПАП размер

частиц в процессе набухания в жидком реагенте может значительно изменяться. На рис. 2.7.1б показано, что кинетические кривые, полученные даже для 20%-ного набухания или сжатия гранул ( $q = 1 \pm 0,2$ ) существенно отличаются от исходных кривых ( $q = 1$ ), и разница величин  $F$  для идентичных времен в некоторых точках может достигать более 10–15 %. При увеличении же объема более чем в 2 раза разница между исходной и конечной кинетической кривой становится более существенной.

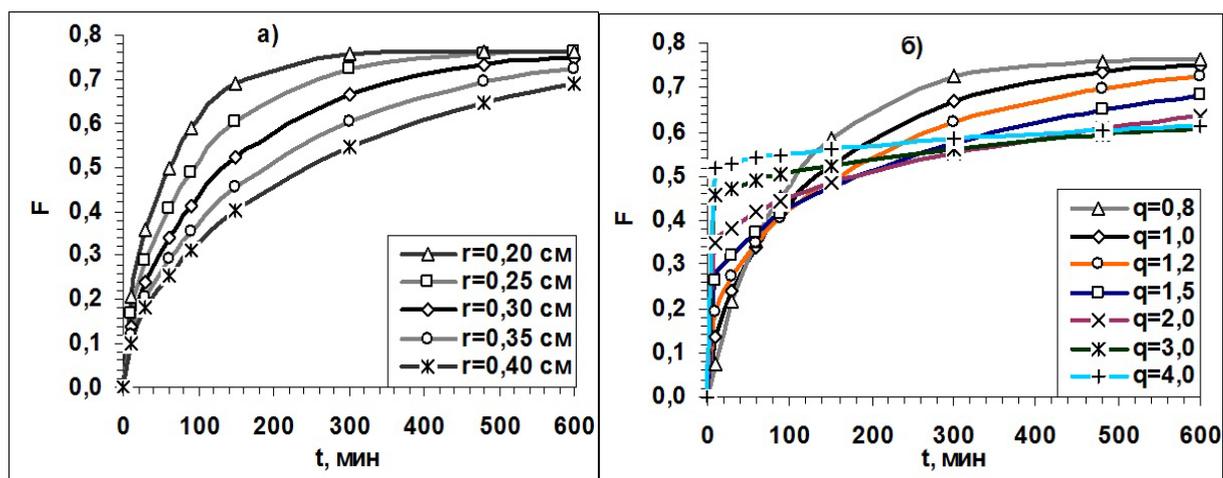


Рис.2.7.1 Прогнозные кинетические зависимости  $F=f(t)$  для различных радиусов гранул (а) и для различных коэффициентов набухания (б)

Более четкий учет изменения реакционного объема и скорости перемещения реакционной границы могут дать усложненные модели, учитывающие изменение объема реагирующей гранулы в процессе ПАП.

## 2.8 Модель внутренней диффузии с набуханием

Для количественного описания кинетических кривых ПАП в данной работе была использована модель внутренней диффузии с изменяющимся объемом частиц (набухание – сжатие) [153]. В случае неограниченного объема раствора для описания используется уравнение Бойда с постоянным коэффициентом внутренней диффузии ( $D_{in}$ ) и дополнительным коэффициентом набухания сорбента ( $q$ ), равным отношению конечных ( $V_{кон}$ ) и исходных ( $V_{исх}$ ) объемов фазы полимера:

$$F_t = 1 - \frac{6}{\pi^2 \cdot q \cdot n^2} \sum_{n=1}^{\infty} \exp\left(-\frac{\pi^2 \cdot n^2 \cdot D_{in} \cdot t}{r^2 \cdot q^2}\right), \quad (\text{ур. 2.8.1})$$

где  $q$  – коэффициент набухания ( $q = V_{\text{кон}}/V_{\text{исх}}$ );  $r$  – средний радиус гранул, см;  $t$  – время реакции, мин;  $D_{\text{in}}$  – коэффициент внутренней диффузии,  $\text{см}^2/\text{мин}$ .

Набухание ( $q > 1$ ) приводит к увеличению размера гранул, снижению результирующего коэффициента диффузии ( $D_{\text{in(res)}} = D_{\text{in}}/q^2$ ), что ухудшает сходимость ряда, и увеличивает время достижения определенной степени превращения на конечном участке.

Уравнение 2.8.1 в координатах логарифмической скорости принимает вид:

$$\ln(1 - F_t) = \ln \frac{6}{\pi^2 \cdot q} - \ln \left[ \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp \left( \frac{\pi^2 \cdot n^2 \cdot D_{\text{in}} \cdot t}{r^2 \cdot q^2} \right) \right] \quad (\text{ур. 2.8.2})$$

Уравнение для быстросходящегося ряда может обеспечивать хорошее приближение уже для 1-ого члена ряда, тогда при  $n=1$  получается более простое уравнение, дающее линейную зависимость:

$$n=1; \ln(1 - F_t) = \ln \frac{6}{\pi^2 \cdot q} - \frac{\pi^2 \cdot D_{\text{in}} \cdot t}{r^2 \cdot q^2} \quad (\text{ур. 2.8.3})$$

Далее были сняты кинетические зависимости реакции сополимера ГМА-ДВБ с различными аминами в избытке амина по отношению к эпоксидным группам сополимера. Расчет кинетических кривых и параметров основных уравнений проводили с помощью компьютерных программ разработанных в РХТУ с оврагоустойчивым алгоритмом минимизации отклонений [154] расчетных и экспериментальных значений статических обменных емкостей по HCl ( $\text{COE}_t$ ). Таким образом, расчетное уравнение для модели внутренней диффузии с набуханием (ур. 2.8.1) имеет вид:

$$\text{COE}_t = \text{COE}_{\text{max}} \cdot \left\{ 1 - \frac{6}{\pi^2 \cdot q} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp \left( \frac{\pi^2 \cdot n^2 \cdot D_{\text{in}} \cdot t}{r^2 \cdot q^2} \right) \right\}, \quad (\text{ур. 2.8.4})$$

где  $\text{COE}_{\text{max}}$  – максимально достижимая в реакции статическая обменная емкость аминированного продукта, ммоль/г;

Расчет проводился по программе с минимизацией по выбору квадратичной ( $S_{\text{кв}}$ ) или относительной дисперсии ( $S_{\text{отн}}$ ):

$$S_{\text{кв}} = \sum [(\text{COE}_{\text{расч}} - \text{COE}_{\text{эксп}})^2 / n]^{0,5} \quad (\text{ур. 2.8.5})$$

$$S_{\text{отн}} = \sum (\text{COE}_{\text{расч}} / \text{COE}_{\text{эксп}} - 1) / n \quad (\text{ур. 2.8.6})$$

Использование для оптимизации различных видов дисперсий объясняется неравномерностью экспериментальных относительных погрешностей в начальной и конечной области строев  $F$ . Например, для величины  $COE$ , равной 1,00 ммоль/г, при экспериментальной точности определения емкости  $\pm 0,05$  ммоль/г относительная погрешность составляет 5%, в то время как для  $COE$  равной 0,1 ммоль/г при той же точности, относительная погрешность составляет уже 50%. Адекватность рядов  $COE_{\text{экс}}$  и  $COE_{\text{расч}}$  оценивалась по величине  $r_{\text{сог}}$  их линейной зависимости, которая для проведенных исследований была не менее 0,997.

Анализ анаморфоз в координатах  $\ln(1-F) = \varphi(t)$  [149] позволяет в ряде случаев при работе на набухающих системах объяснить отклонения значения отрезка по оси  $y$  от  $\ln(6/\pi^2)$ , характерного для неизменности размера гранулы (ур. 2.8.3) [155].

Экспериментальные кинетические кривые были обработаны по принятой модели, основные рассчитанные параметры модели для реакции сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами представлены в таблице 2.8.1.

Таблица 2.8.1

Параметры модели внутренней диффузии с набуханием для реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами

аминир. жидкая фаза	параметр*	температура, °С					lnZ	E <sub>акт.</sub> , кДж/моль
		30	50	70	90	95		
ГпА	$D_{in} \cdot 10^7, \text{см}^2/\text{с}$	<u>1,37</u>	<u>5,70</u>	–	–	<u>42,84</u>	3,53	48,44
		1,51	4,95	–	–	45,01		
ГпА	q	<u>3,60</u>	<u>3,80</u>	–	–	<u>4,00</u>	1,87	1,45
		3,63	3,76	–	–	4,02		
ДБА	$D_{in} \cdot 10^8, \text{см}^2/\text{с}$	–	<u>1,56</u>	<u>4,19</u>	–	<u>12,97</u>	–0,67	46,46
		–	1,55	4,25	–	12,87		
ДБА	q	–	<u>1,50</u>	<u>1,60</u>	–	<u>1,70</u>	1,43	2,74
		–	1,50	1,59	–	1,70		
ДГсА	$D_{in} \cdot 10^8, \text{см}^2/\text{с}$	–	<u>2,77</u>	<u>12,75</u>	<u>40,32</u>	–	6,97	65,3
		–	2,87	11,86	41,90	–		
ДГсА	q	–	<u>2,20</u>	<u>2,30</u>	<u>2,40</u>	–	1,58	2,12
		–	2,20	2,30	2,40	–		

\* – в числителе – экспериментальные величины, в знаменателе – рассчитанные по уравнению Аррениуса

Следует отметить, что для *изо*-ОА из-за слишком большой скорости реакции (за 5 мин уже достигается максимальная степень превращения) и практически полной независимости  $F$  от температуры, кинетические зависимости не

исследовались. Как видно, коэффициенты внутренней диффузии и набухания ( $q$ ) увеличиваются с ростом температуры. Причем, величины  $D_{in}$  находятся в пределах значений, характерных для диффузии полярных органических веществ в матрицу трехмерных сополимеров.

Для рассмотренных реакций изменение  $D_{in}$  с температурой хорошо описывается уравнением Аррениуса:

$$\ln D_{in} = \ln Z - E_{акт}/RT \quad (\text{ур. 2.8.7})$$

где  $Z$  – предэкспонента;  $E_{акт}$  – энергия активации, кДж/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная (0,00831 кДж/моль·К);  $T$  – температура реакции, К.

Это позволяет прогнозировать изменения  $D_{in}$  от температуры по следующим уравнениям:

$$\text{ГпА: } \ln D_{in} = 3,53 - 48,44/RT, \quad r_{корр} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.8.8})$$

$$\text{ДБА: } \ln D_{in} = -0,67 - 46,46/RT, \quad r_{корр} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.8.9})$$

$$\text{ДГсА: } \ln D_{in} = 6,97 - 65,32/RT, \quad r_{корр} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.8.10})$$

Как видно, достаточно большие величины  $E_{акт}$  (46–66 кДж/моль) характерны для чисто внутренней диффузии. Высокие значения коэффициентов корреляции  $\geq 0,997$ , говорят о хорошей описательной способности рассчитанных предэкспонент и энергий активации.

Изменение  $q$  с температурой также хорошо описывается уравнением Аррениуса:

$$\text{ГпА: } \ln q = 1,87 - 1,45/RT, \quad r_{корр} = 0,983 \quad (\text{ур. 2.8.11})$$

$$\text{ДБА: } \ln q = 1,43 - 2,74/RT, \quad r_{корр} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.8.12})$$

$$\text{ДГсА: } \ln q = 1,58 - 2,12/RT, \quad r_{корр} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.8.13})$$

Следует отметить, что для данного случая даже абсолютные значения расчетных и экспериментальных  $D_{in}$  и  $q$  дают незначительные отклонения, что свидетельствует о хорошей описательной способности полученных предэкспонент и энергий активации в исследуемом температурном интервале.

На рис. 2.8.1 приведены экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием кинетические кривые реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами.

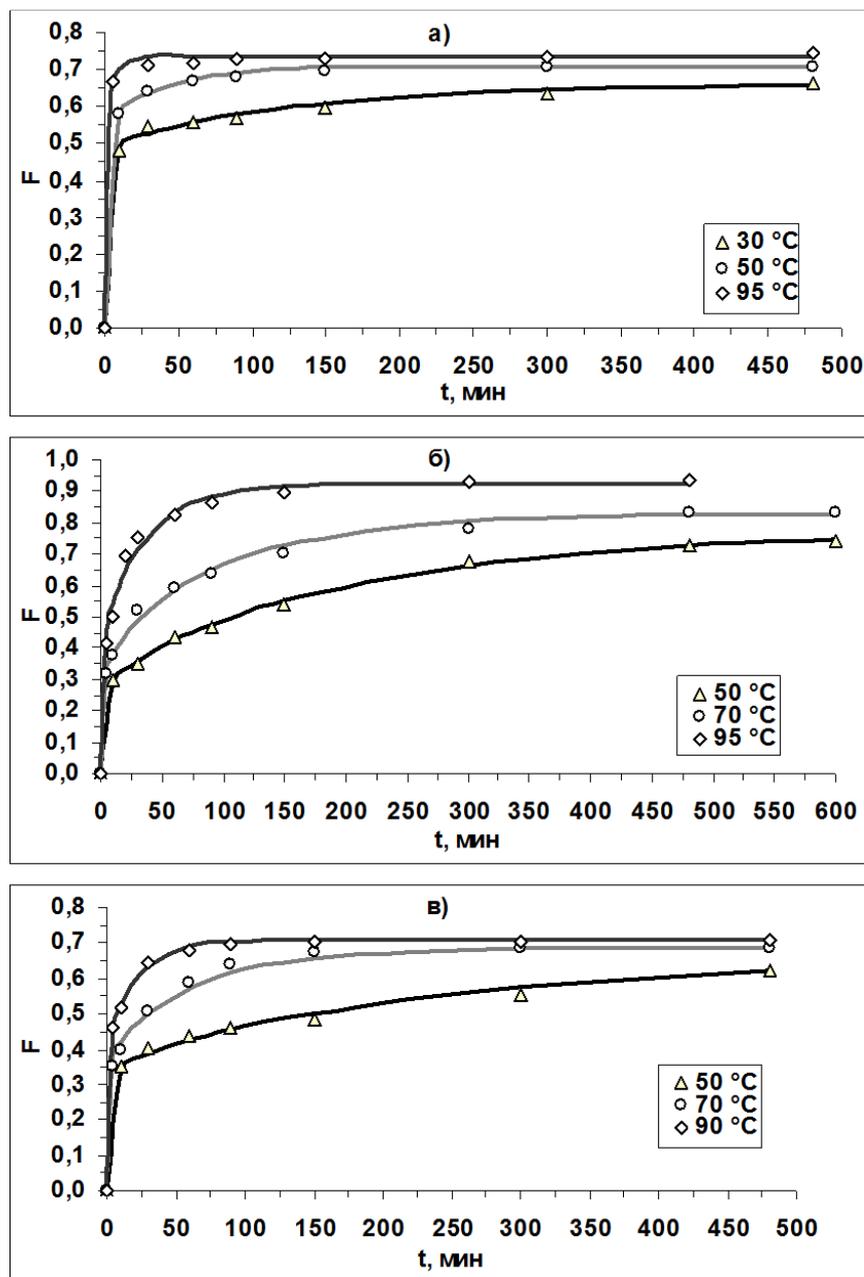
На рис. 2.8.2 представлены графики адекватности экспериментальных и рассчитанных по данной модели значений  $F$  в реакциях сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами. Высокие коэффициенты корреляции ( $\geq 0,995$ ) говорят о хорошей описательной способности рассматриваемой модели в исследованном интервале температур.

Аналогично по данной модели были обработаны экспериментальные кинетические зависимости и для этаноламинов: МЭА, ДЭА, ТЭА, ДМЭА. Для вязких аминов (ДЭА и ТЭА) использовались их растворы в этаноле (1:1), что позволяет достичь быстрого и равномерного набухания и получить адекватные кинетические кривые, например, реакция ТЭА в этаноле проходит с большей степенью превращения. Основные рассчитанные параметры модели для реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами представлены в таблице 2.8.2.

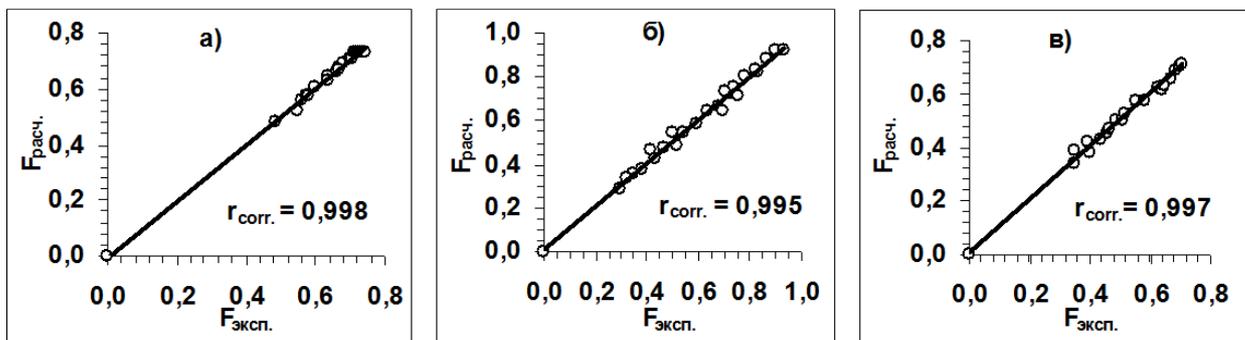
**Таблица 2.8.2**  
Параметры модели внутренней диффузии с набуханием  
для реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами

аминир. жидкая фаза	параметр*	температура, °C				lnZ	E <sub>акт.</sub> , кДж/ моль
		30	50	70	90		
МЭА	$D_{in} \cdot 10^7, \text{ см}^2/\text{с}$	<u>0,34</u> 0,38	<u>2,01</u> 2,10	<u>14,68</u> 9,56	<u>27,68</u> 36,86	10,64	69,83
	$q$	<u>2,10</u> 2,10	<u>2,20</u> 2,20	<u>2,30</u> 2,30	<u>2,40</u> 2,40	1,55	2,03
ДЭА–этанол (1:1)	$D_{in} \cdot 10^8, \text{ см}^2/\text{с}$	– –	<u>1,94</u> 2,09	<u>8,87</u> 7,56	<u>21,84</u> 23,76	4,39	59,26
	$q$	– –	<u>1,25</u> 1,24	<u>1,30</u> 1,32	<u>1,40</u> 1,39	1,24	2,74
ТЭА–этанол (1:1)	$D_{in} \cdot 10^8, \text{ см}^2/\text{с}$	<u>1,66</u> 1,34	<u>2,06</u> 3,25	<u>9,09</u> 7,13	– –	–3,80	36,08
	$q$	<u>3,80</u> 3,88	<u>4,60</u> 4,40	<u>4,80</u> 4,92	– –	3,38	5,10
ДМЭА	$D_{in} \cdot 10^7, \text{ см}^2/\text{с}$	– –	<u>1,70</u> 1,82	<u>3,36</u> 2,89	<u>4,00</u> 4,34	–7,65	21,11
	$q$	– –	<u>3,40</u> 3,51	<u>4,40</u> 4,12	<u>4,60</u> 4,76	4,03	7,46

\* – в числителе – экспериментальные величины,  
в знаменателе – рассчитанные по уравнению Аррениуса



**Рис. 2.8.1** Кинетическая зависимость  $F=f(t)$  реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами: а) ГпА б) ДБА в) ДГсА; экспериментальные точки нанесены на расчетные по модели внутренней диффузии с набуханием кривые



**Рис. 2.8.2** График адекватности экспериментальных и рассчитанных по модели внутренней диффузии с набуханием степеней превращения для реакции сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами: а) ГпА б) ДБА в) ДГсА.

Как видно, в случае этаноламинов коэффициенты внутренней диффузии и набухания ( $q$ ) увеличиваются с ростом температуры. Величины  $D_{in}$  находятся в пределах значений, характерных для диффузии полярных органических веществ в матрицу трехмерных сополимеров. При этом величины  $E_{акт}$  (21,11–69,83 кДж/моль) соответствуют чисто внутренней диффузии.

Ниже приведены полученные по уравнению Аррениуса линейные зависимости  $\ln D_{in}$  от обратной температуры:

$$\text{МЭА: } \ln D_{in} = 10,64 - 69,83/RT, \quad r_{corr} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.8.14})$$

$$\text{ДЭА*}: \ln D_{in} = 4,39 - 59,26/RT, \quad r_{corr} = 0,994 \quad (\text{ур. 2.8.15})$$

$$\text{ТЭА*}: \ln D_{in} = -3,80 - 36,08/RT, \quad r_{corr} = 0,903 \quad (\text{ур. 2.8.16})$$

$$\text{ДМЭА: } \ln D_{in} = -7,65 - 21,11/RT, \quad r_{corr} = 0,957 \quad (\text{ур. 2.8.17})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Изменение коэффициентов набухания с температурой также хорошо описывается уравнением Аррениуса:

$$\text{МЭА: } \ln q = 1,55 - 2,03/RT, \quad r_{corr} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.8.18})$$

$$\text{ДЭА*}: \ln q = 1,24 - 2,74/RT, \quad r_{corr} = 0,978 \quad (\text{ур. 2.8.19})$$

$$\text{ТЭА*}: \ln q = 3,38 - 5,10/RT, \quad r_{corr} = 0,951 \quad (\text{ур. 2.8.20})$$

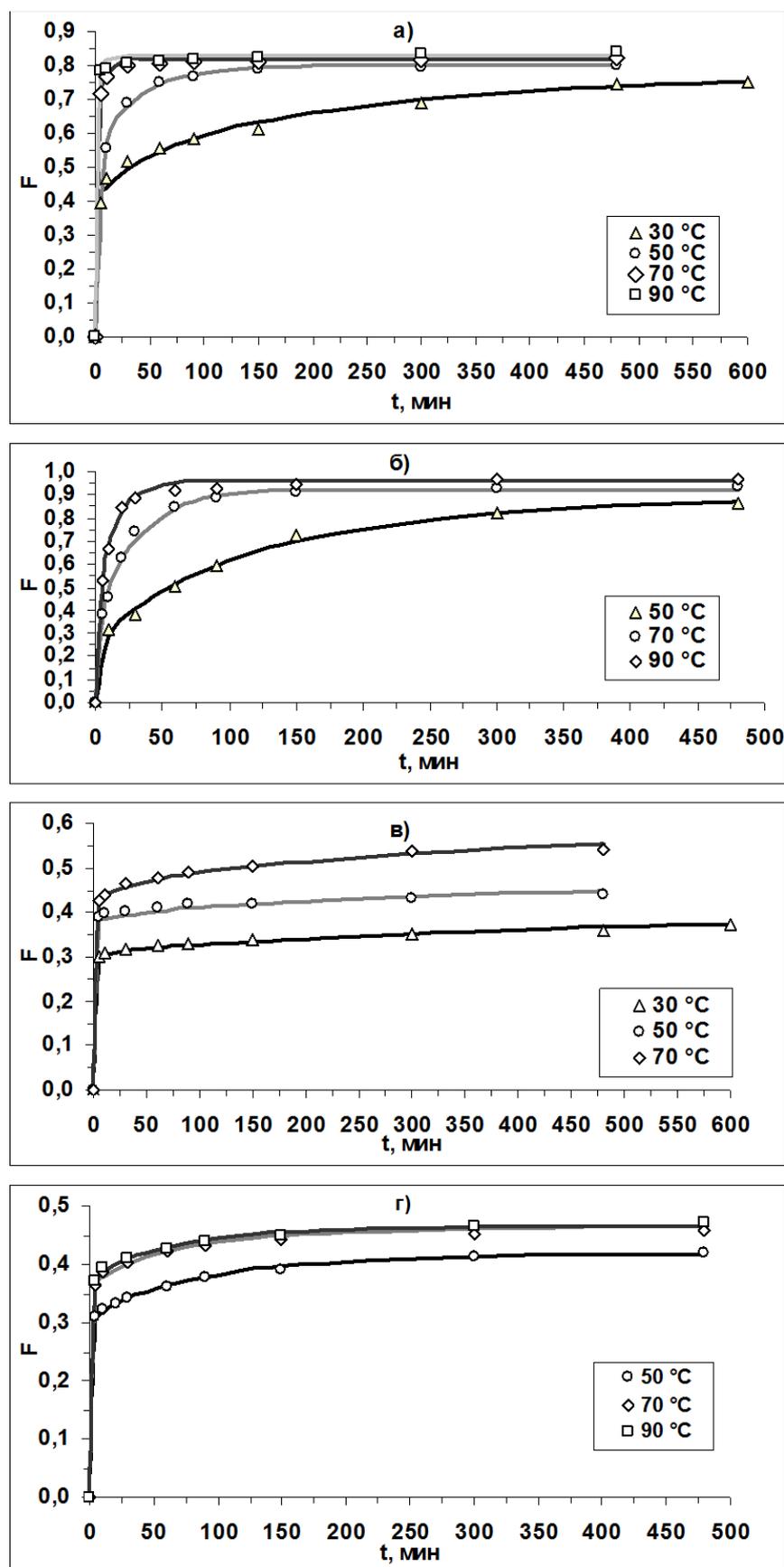
$$\text{ДМЭА: } \ln q = 4,03 - 7,46/RT, \quad r_{corr} = 0,938 \quad (\text{ур. 2.8.21})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

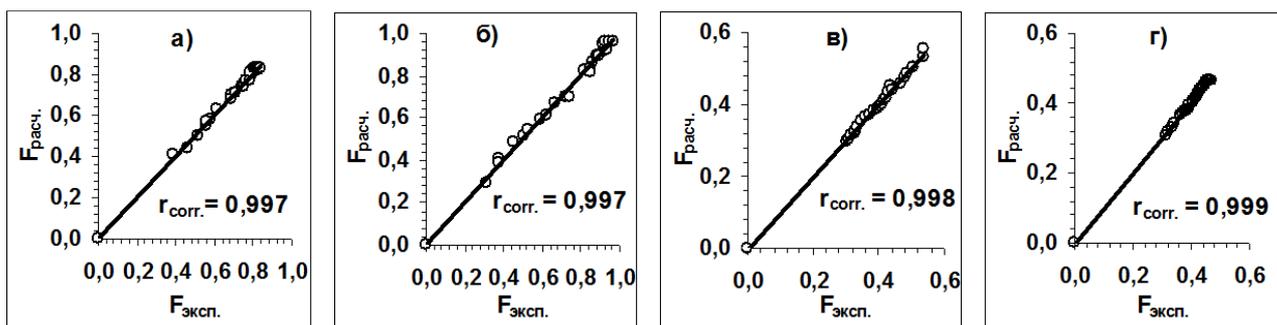
Достаточно высокие коэффициенты корреляции полученных уравнений ( $r_{corr} > 0,900$ ) свидетельствует о хорошей описательной способности полученных предэкспонент и энергий активации в исследуемом температурном интервале для реакций ГМА-ДВБ с этаноламинами.

На рис. 2.8.3 приведены экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием кинетические кривые для реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами.

На рис. 2.8.4 представлены графики адекватности экспериментальных и рассчитанных по данной модели значений  $F$  для этих реакций.



**Рис. 2.8.3** Кинетическая зависимость  $F=f(t)$  реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами а) МЭА б) ДЭА-этанол в) ТЭА-этанол г) ДМЭА; экспериментальные точки нанесены на расчетные по модели внутренней диффузии с набуханием кривые



**Рис. 2.8.4** График адекватности экспериментальных и рассчитанных по модели внутренней диффузии с набуханием степеней превращения для реакции сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами: а) МЭА б) ДЭА–этанол в) ТЭА–этанол г) ДМЭА.

Высокие коэффициенты корреляции ( $r_{\text{corr}} > 0,997$ ) говорят о хорошей описательной способности модели внутренней диффузии с набуханием в исследованном интервале температур для рассмотренных реакций.

Для практических целей при прогнозировании  $\text{COE}_{\text{max}}$  продуктов аминирования сополимера ГМА-ДВБ были получены адекватные линейные зависимости  $\text{COE}_{\text{max}}$  и коэффициентов набухания  $q$  от температуры реакции ( $T$ , °C).

$$\mathbf{ГпА:} \quad \text{COE}_{\text{max}} = 2,58 + 0,0029 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,918 \quad (\text{ур. 2.8.22})$$

$$q = 3,46 + 0,0059 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,976 \quad (\text{ур. 2.8.23})$$

$$\mathbf{ДБА:} \quad \text{COE}_{\text{max}} = 2,34 + 0,0085 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}>0,999 \quad (\text{ур. 2.8.24})$$

$$q = 1,28 + 0,0044 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,998 \quad (\text{ур. 2.8.25})$$

$$\mathbf{ДГсА:} \quad \text{COE}_{\text{max}} = 1,94 + 0,0044 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,960 \quad (\text{ур. 2.8.26})$$

$$q = 1,95 + 0,0050 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}>0,999 \quad (\text{ур. 2.8.27})$$

$$\mathbf{МЭА:} \quad \text{COE}_{\text{max}} = 3,31 + 0,0044 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,934 \quad (\text{ур. 2.8.28})$$

$$q = 1,95 + 0,0050 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}>0,999 \quad (\text{ур. 2.8.29})$$

$$\mathbf{ДЭА*}: \quad \text{COE}_{\text{max}} = 2,29 + 0,0057 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,996 \quad (\text{ур. 2.8.30})$$

$$q = 1,05 + 0,0038 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,982 \quad (\text{ур. 2.8.31})$$

$$\mathbf{ТЭА*}: \quad \text{COE}_{\text{max}} = 1,20 + 0,0123 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,999 \quad (\text{ур. 2.8.32})$$

$$q = 3,15 + 0,025 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,945 \quad (\text{ур. 2.8.33})$$

$$\mathbf{ДМЭА:} \quad \text{COE}_{\text{max}} = 1,72 + 0,0043 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,891 \quad (\text{ур. 2.8.34})$$

$$q = 2,05 + 0,030 \cdot T, \quad r_{\text{corr}}=0,933 \quad (\text{ур. 2.8.35})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

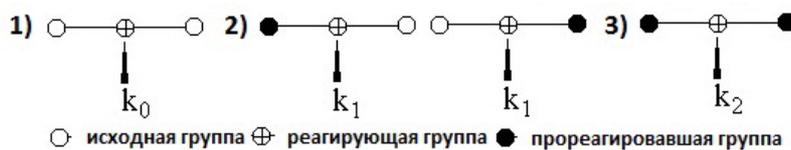
В этом разделе работы была показана сложность процессов ПАП, обусловленная изменением объема реакционной зоны, которая смещает диффузионную границу навстречу двигающемуся фронту. В этом случае диффузия подчиняется сложным законам и не может быть описана простым уравнением внутренней диффузии по Бойду.

Известно, что схема триад и представление марковских процессов позволяют формализовать подход к кинетическим зависимостям с изменяющимися параметрами реакционной зоны, а также учесть взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп. В частности к данным параметрам может относиться и коэффициент диффузии, определяющий транспорт жидкого реагента, являющегося средой набухания для полимеров. В этом случае можно отнести диффузионные изменения в реагирующей фазе как взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп, используя наиболее простую схему триад. Поэтому далее в данной работе была сделана попытка описать неоднородность, возникающую в полимере при набухании с помощью двухэкспоненциальной модели.

## **2.9 Двухэкспоненциальная модель с учетом неоднородности функциональных групп**

В работе [155] рассмотрены различные причины, порождающие неоднородность в трехмерной полимерной структуре, которые в значительной степени опровергают принцип одинаковой реакционной способности активных групп в цепях сополимеров. Такая неоднородность в первую очередь обусловлена взаимным влиянием прореагировавших групп на реагирующую группу. Для описания кинетики подобных процессов реакций ПАП находят применение марковские процессы и схема триад.

По наиболее простой схеме триад ограничиваются рассмотрением взаимодействия трех рядом стоящих реакционноспособных групп в полимерном кластере (рис. 2.9.1). Предполагается, что скорость реакции на полимере зависит от количества прореагировавших соседей у реагирующей группы [156-158].



**Рис. 2.9.1** Схема триад

По данной схеме видно, что каждый акт атаки реагентом реакционноспособной группы на полимере относится к одному из трех возможных вариантов. Первый, когда реагирующая группа в триаде не имеет прореагировавших соседей, второй, когда имеет только одного прореагировавшего соседа (справа или слева) и третий, когда реагирующая группа имеет двух прореагировавших соседей. Если в полимере имеется  $P_0$  исходных групп, не имеющих прореагировавших соседей и реагирующих с константой скорости  $k_0$ ,  $P_1$  групп, имеющих только одного прореагировавшего соседа и реагирующих с константой скорости  $k_1$  и,  $P_2$  групп, имеющих двух соседей и реагирующих с константой скорости  $k_2$ , то конечную скорость процесса можно описать аддитивным уравнением Маккарри:

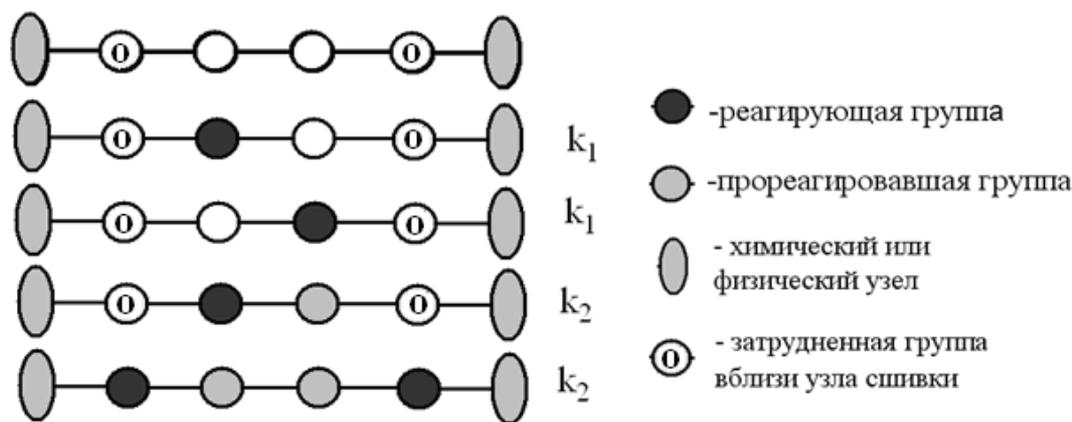
$$-\frac{\partial P}{\partial t} = k_0 \cdot P_0 + k_1 \cdot P_1 + k_2 \cdot P_2, \quad (\text{ур. 2.9.1})$$

где  $P_0$  – количество исходных активных групп,  $P_1$  – количество активных групп имеющих одного прореагировавшего соседа,  $P_2$  – количество активных групп имеющих двух прореагировавших соседей,  $k_0, k_1; k_2$  – константы скоростей реакций для соответствующих групп.

Прохождение реакции по одной активной группе может значительно изменять реакционную способность и соответственно константу скорости у соседней группы при близком их расположении и при значительном объеме молекулы реагента. Данный подход с учетом влияния близлежащих соседей позволяет учитывать изменения в реакционной способности активных групп, как за счет электронных влияний прореагировавших групп, так и за счет изменения концентрации реагента в полимерной фазе и диффузионных параметров реагента в полимерной фазе вблизи реагирующей группы.

Как уже было отмечено, подавляющее большинство известных моделей предполагает неизменность радиуса реагирующей частицы. По схеме триад изменение реакционной способности групп может определяться целым рядом причин и одной из них может быть изменение радиуса, которое в данном случае также может учитываться, наряду с другими параметрами.

В матрице сильносшитых сополимеров с большим количеством химических и физических узлов по статистике могут существовать только короткоцепные кластеры, содержащие не более 6 элементарных единиц (рис. 2.9.2). С учетом затрудненных групп вблизи узла сшивки 6-ти членный кластер практически не имеет незатрудненных групп типа  $P_0$ .



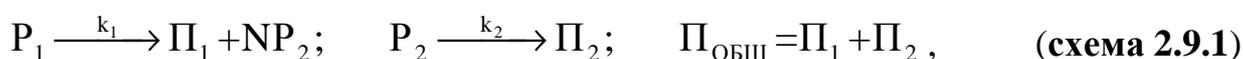
**Рис 2.9.2.** Возможные схемы распределения групп 6-ти членного кластера трехмерного сополимера.

Действительно такой кластер имеет только группы типа  $P_1$  и  $P_2$ , при этом количество незатрудненных исходных групп  $P_0$  незначительно и их вкладом можно пренебречь, и как следствие более простой вид приобретает уравнение Маккарри:

$$-\partial P/\partial t = k_1 \cdot P_1 + k_2 \cdot P_2 \quad (\text{ур. 2.9.2})$$

В результате для сшитых матриц с короткоцепными кластерами кинетическое уравнение записывается с помощью двух констант скорости ( $k_1$ ,  $k_2$ ), характерных для двух типов реагирующих групп ( $P_1$ ,  $P_2$ ). Это дает возможность постулировать, что введение прореагировавшей группы создает определенное среднестатистическое количество групп с измененной реакционной способностью [136, 159].

Таким образом, реакция ПАП на трехмерных сополимерах, имеющих короткоцепные кластеры, при избытке жидкого реагента в гранулах макропористого сополимера может быть описана схемой двух последовательных реакций:



где  $P_1$  – концентрация исходных реакционноспособных групп;  $P_2$  – концентрация групп с измененной реакционноспособностью;  $\Pi_1$  – концентрация прореагировавших групп  $P_1$ ;  $\Pi_2$  – концентрация прореагировавших  $P_2$  групп;  $N$  – константа, показывающая, сколько ингибированных, или затрудненных групп образуется в среднестатистическом кластере на стадии превращения  $P_1$  в  $\Pi_1$ ;  $k_1$  – константа скорости исходных реакционноспособных групп;  $k_2$  – константа скорости групп с измененной реакционноспособностью.

В дифференциальной форме уравнения скоростей двух последовательных реакций выглядят следующим образом:

$$dP_1/dt = -k_1 \cdot P_1 \quad (\text{ур. 2.9.3})$$

$$dP_2/dt = -k_1 \cdot N \cdot P_1 - k_2 \cdot P_2 \quad (\text{ур. 2.9.4})$$

В интегральной форме общее уравнение модели реакции ПАП представляется в виде двухэкспоненциальной зависимости:

$$F_t = 1 - \left( 1 - \frac{k_1 \cdot N}{k_1 - k_2} \right) \cdot \exp(-k_1 \cdot t) - \frac{k_2 \cdot N}{k_1 - k_2} \cdot \exp(-k_2 \cdot t) \quad (\text{ур. 2.9.5})$$

Расчет кинетических параметров также как и в случае модели внутренней диффузии с набуханием проводился с помощью компьютерных программ по системе поиска с оврагоустойчивым алгоритмом минимизации квадратичной или относительной дисперсии для кривой адекватности (зависимости расчетных и экспериментальных значений  $\text{COE}_t$ ). Расчетное уравнение для двухэкспоненциальной модели имеет вид:

$$\text{COE}_t = \text{COE}_{\max} \cdot \left\{ 1 - \left( 1 - \frac{k_1 \cdot N}{k_1 - k_2} \right) \exp(-k_1 \cdot t) - \frac{k_2 \cdot N}{k_1 - k_2} \exp(-k_2 \cdot t) \right\} \quad (\text{ур. 2.9.6})$$

Экспериментальные кинетические кривые были обработаны по двухэкспоненциальной модели, которая хорошо описывает большинство ранее изученных ПАП в условиях избытка реагента [136, 150, 151, 160-164]. Основные параметры модели, рассчитанные для реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами, представлены в таблице 2.9.1. Как видно, рассчитанные значения констант скоростей  $k_1$  и  $k_2$  находятся в пределах, характерных для реакций на трехмерных полимерах.

Изменение кинетических параметров  $k_1$ ,  $k_2$  и  $N$  с температурой согласуются с уравнением Аррениуса, а чем говорят высокие коэффициенты корреляции полученных уравнений ( $r_{\text{corr}} > 0,988$ ):

Таблица 2.9.1

Параметры двухэкспоненциальной модели для реакций  
сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами

амин	параметр*	температура, °C					ln Z	E <sub>акт.</sub> , кДж/ моль
		30	50	70	90	95		
ГПА	$k_1 \cdot 10^3, c^{-1}$	<u>4,19</u> 4,19	<u>5,53</u> 5,73	–	–	<u>10,22</u> 10,26	–0,40	12,78
	$k_2 \cdot 10^5, c^{-1}$	<u>4,30</u> 4,18	<u>8,71</u> 9,08	–	–	<u>38,84</u> 38,28	2,45	31,57
	N	<u>0,193</u> 0,196	<u>0,140</u> 0,137	–	–	<u>0,070</u> 0,070	–7,46	–14,68
ДБА	$k_1 \cdot 10^3, c^{-1}$	–	<u>3,85</u> 3,68	<u>5,42</u> 5,90	–	<u>10,30</u> 9,89	2,48	21,71
	$k_2 \cdot 10^5, c^{-1}$	–	<u>7,91</u> 7,44	<u>20,16</u> 22,63	–	<u>80,99</u> 76,65	9,56	51,18
	N	–	<u>0,480</u> 0,480	<u>0,388</u> 0,387	–	<u>0,305</u> 0,306	–4,43	–9,91
ДГА	$k_1 \cdot 10^3, c^{-1}$	–	<u>4,19</u> 4,21	<u>7,46</u> 7,39	<u>12,13</u> 12,19	–	4,18	25,90
	$k_2 \cdot 10^5, c^{-1}$		<u>6,64</u> 6,96	<u>27,95</u> 25,27	<u>75,47</u> 79,61	–	12,54	59,36
	N	–	<u>0,293</u> 0,291	<u>0,270</u> 0,273	<u>0,259</u> 0,258	–	–2,33	–2,95

\* – в числителе – экспериментальные величины,  
в знаменателе – рассчитанные по уравнению Аррениуса

$$\text{ГПА:} \quad \ln k_1 = -0,40 - 12,78/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.7})$$

$$\ln k_2 = 2,45 - 31,57/RT, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.8})$$

$$\ln N = -7,46 + 14,68/RT, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.9})$$

$$\text{ДБА:} \quad \ln k_1 = 2,48 - 21,71/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.9.10})$$

$$\ln k_2 = 9,56 - 51,18/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,996 \quad (\text{ур. 2.9.11})$$

$$\ln N = -4,43 + 9,91/RT, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.12})$$

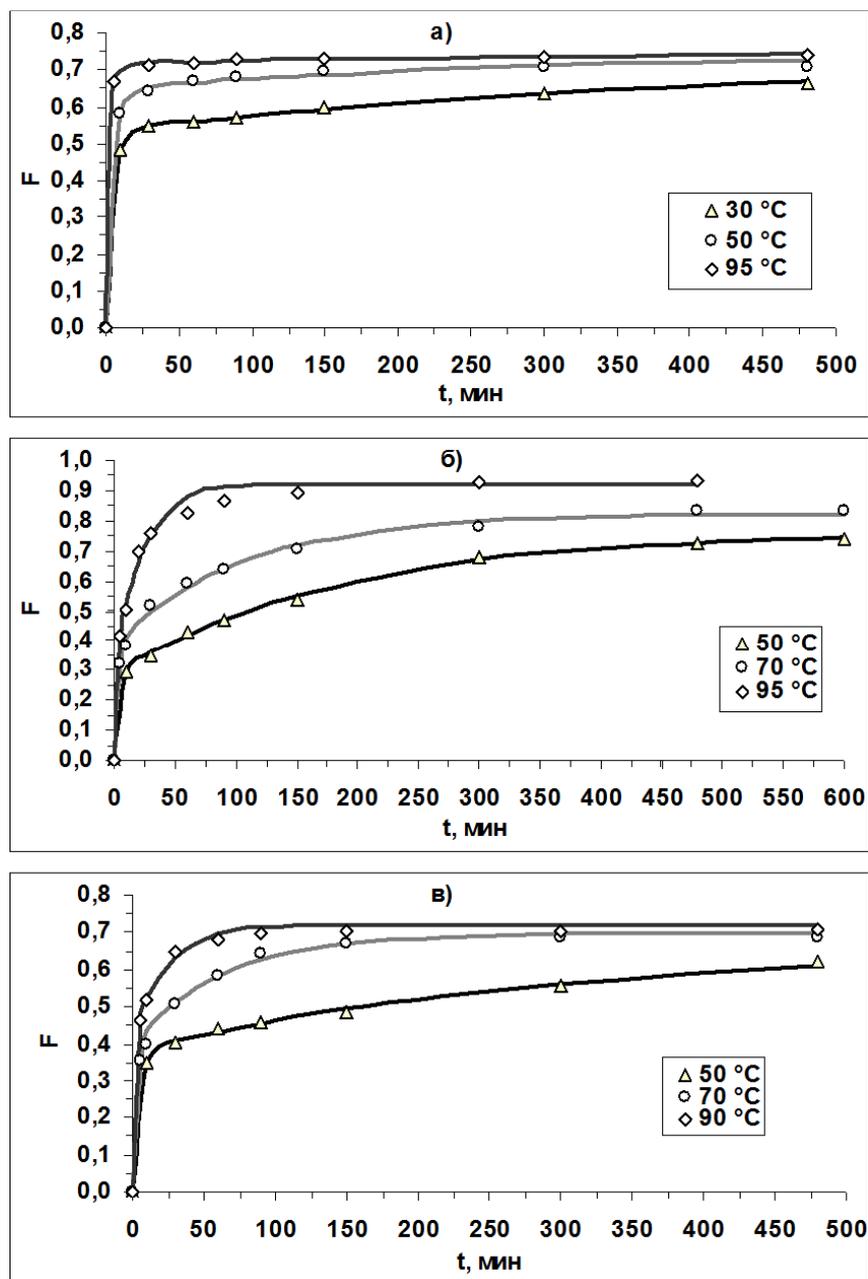
$$\text{ДГсА:} \quad \ln k_1 = 4,18 - 25,90/RT, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.13})$$

$$\ln k_2 = 12,54 - 59,36/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.9.14})$$

$$\ln N = -2,33 + 2,95/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.9.15})$$

Полученные из ур. 2.9.7–2.9.15 величины энергий активации и предэкспонент для соответствующих констант позволяют описать весь блок констант и показывают хорошее соответствие экспериментальных и расчетных значений (табл. 2.9.1). Обращает на себя внимание изменение значения параметра N, оп-

ределяющего среднее количество затрудненных реакционноспособных групп при введении одной прореагировавшей группы.



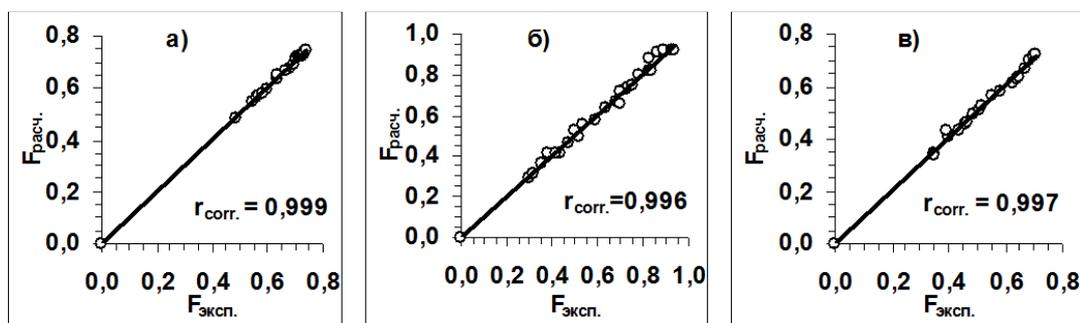
**Рис. 2.9.3** Кинетическая зависимость  $F=f(t)$  реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами: а) ГпА б) ДБА в) ДГА; экспериментальные точки нанесены на расчетные по двухэкспоненциальной модели кривые

Величина  $N$  естественно снижается с повышением температуры, которое способствует разрушению межцепных связей, снижению количества физических узлов в макромолекуле, сопровождающемуся увеличением концентрации реагента в твердой фазе. Весьма вероятно, что в снижение величины  $N$  основной вклад вносит стерический фактор, улучшающийся с ростом температуры за

счет увеличения подвижности фрагментов полимерной цепи и снижения стерических затруднений в реакции ПАП [126].

Далее по аррениусовским зависимостям можно описать весь блок экспериментальных кинетических кривых  $F_t = f(t)$  в интервале исследованных температур. На рис. 2.9.3 приведены кинетические кривые для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ алифатическими аминами.

График адекватности экспериментальных и рассчитанных значений  $F$  приведен на рис. 2.9.4. Высокие коэффициенты корреляции ( $r_{\text{corr}} > 0,996$ ) говорят о хорошей описательной способности данной модели для рассмотренных реакций и подтверждают достоверность экспериментальных данных.



**Рис. 2.9.4** График адекватности экспериментальных и рассчитанных по двухэкспоненциальной модели степеней превращения для реакций сополимера ГМА-ДВБ с алифатическими аминами: а) ГпА б) ДБА в) ДГсА.

Аналогично по двухэкспоненциальной модели были обработаны экспериментальные кинетические кривые для реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами. Основные рассчитанные параметры модели представлены в таблице 2.9.2. Порядок констант  $k_1$  и  $k_2$  соответствует реакциям ПАП на трехмерных полимерах. Значения параметра  $N$  снижаются с увеличением температуры. Изменение параметров  $k_1$ ,  $k_2$  и  $N$  с температурой хорошо описывается уравнением Аррениуса:

$$\text{МЭА:} \quad \ln k_1 = 0,77 - 15,01/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,941 \quad (\text{ур. 2.9.16})$$

$$\ln k_2 = 0,68 - 24,92/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,952 \quad (\text{ур. 2.9.17})$$

$$\ln N = -3,45 + 31,03/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,993 \quad (\text{ур. 2.9.18})$$

$$\text{ДЭА*}: \quad \ln k_1 = 1,06 - 13,61/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,954 \quad (\text{ур. 2.9.19})$$

$$\ln k_2 = 11,62 - 54,26/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,992 \quad (\text{ур. 2.9.20})$$

$$\ln N = -4,14 + 9,76/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.9.21})$$

$$\text{ТЭА*}: \ln k_1 = -2,83 - 4,25/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,961 \quad (\text{ур. 2.9.22})$$

$$\ln k_2 = 10,33 - 53,68/RT, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.9.23})$$

$$\ln N = -7,29 + 14,42/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,910 \quad (\text{ур. 2.9.24})$$

$$\text{ДМЭА}: \ln k_1 = -0,10 - 12,98/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,923 \quad (\text{ур. 2.9.25})$$

$$\ln k_2 = 11,94 - 59,41/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,965 \quad (\text{ур. 2.9.26})$$

$$\ln N = -5,19 + 9,39/RT, \quad r_{\text{corr}} = 0,968 \quad (\text{ур. 2.9.27})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

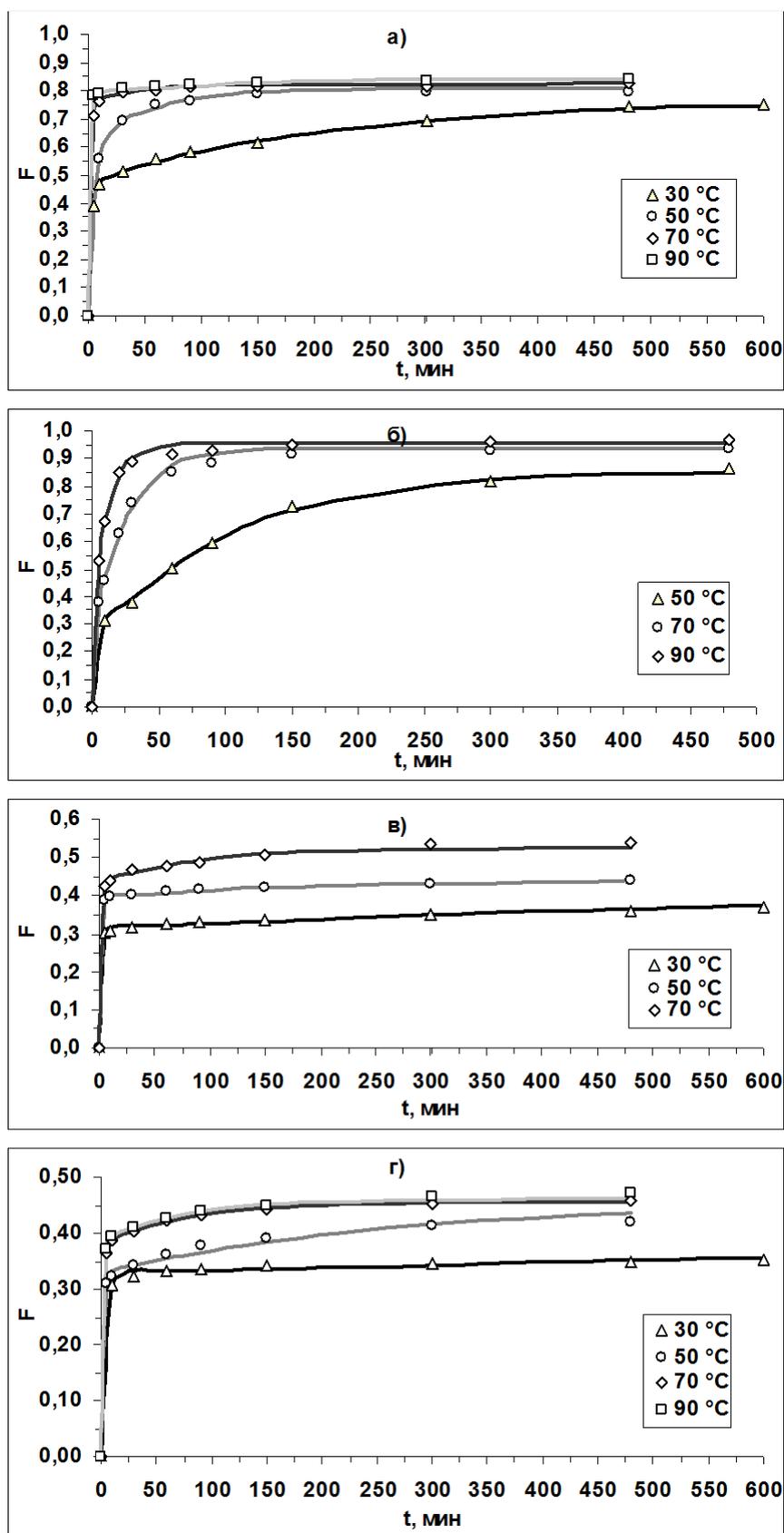
**Таблица 2.9.2**

Параметры двухэкспоненциальной модели для реакций сополимера ГМА и ДВБ с этаноламинами

аминир. жидкая фаза	параметр**	температура, °С				lnZ	E <sub>акт.</sub> , кДж/ моль
		30	50	70	90		
МЭА	$k_1 \cdot 10^3, \text{c}^{-1}$	<u>5,58</u>	<u>4,85</u>	<u>9,62</u>	<u>14,74</u>	0,77	15,01
		5,54	8,02	11,11	14,85		
	$k_2 \cdot 10^5, \text{c}^{-1}$	<u>9,60</u>	<u>27,96</u>	<u>33,47</u>	<u>41,76</u>	0,68	24,92
9,94		18,34	31,52	51,02			
	N	<u>0,324</u>	<u>0,178</u>	<u>0,062</u>	<u>0,044</u>	-13,45	-31,03
		0,324	0,151	0,077	0,042		
ДЭА*	$k_1 \cdot 10^3, \text{c}^{-1}$	–	<u>18,12</u>	<u>27,87</u>	<u>29,56</u>	1,06	13,61
		–	18,14	24,39	31,72		
	$k_2 \cdot 10^4, \text{c}^{-1}$	–	<u>1,82</u>	<u>7,49</u>	<u>15,21</u>	11,62	54,26
–		1,84	6,00	17,11			
	N	–	<u>0,600</u>	<u>0,500</u>	<u>0,398</u>	-4,14	-9,76
		–	0,603	0,487	0,404		
ТЭА*	$k_1 \cdot 10^3, \text{c}^{-1}$	<u>10,74</u>	<u>12,51</u>	<u>13,05</u>	–	-2,83	4,25
		10,91	12,11	13,28	–		
	$k_2 \cdot 10^5, \text{c}^{-1}$	<u>1,67</u>	<u>6,41</u>	<u>20,03</u>	–	10,33	53,68
1,68		6,30	20,21	–			
	N	<u>0,227</u>	<u>0,123</u>	<u>0,118</u>	–	-7,29	-14,42
		0,209	0,147	0,107	–		
ДМЭА	$k_1 \cdot 10^3, \text{c}^{-1}$	<u>4,68</u>	<u>9,49</u>	<u>10,74</u>	<u>11,15</u>	-0,10	12,98
		5,20	7,16	9,50	12,20		
	$k_2 \cdot 10^5, \text{c}^{-1}$	<u>0,73</u>	<u>6,01</u>	<u>22,60</u>	<u>25,02</u>	11,94	59,41
0,87		3,74	13,58	42,82			
	N	<u>0,229</u>	<u>0,198</u>	<u>0,134</u>	<u>0,127</u>	-5,19	-9,39
		0,232	0,184	0,150	0,125		

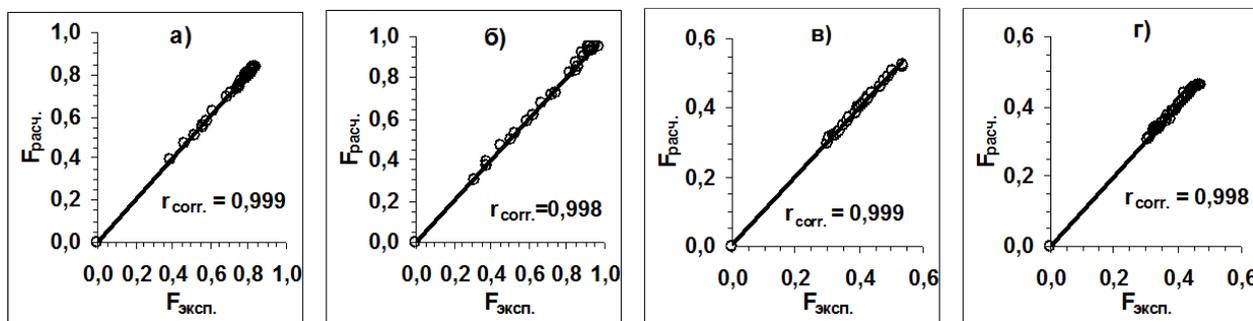
\* – раствор амина в этаноле 1:1; \*\* – в числителе – экспериментальные величины в знаменателе – рассчитанные по уравнению Аррениуса

Полученные из ур. 2.9.16 – 2.9.27 величины энергий активации и предэкспонент показывают хорошее соответствие экспериментальных и расчетных значений параметров модели, что позволяет описывать весь блок констант в данном температурном интервале.



**Рис. 2.9.5** Кинетическая зависимость  $F=f(t)$  реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами: а) МЭА б) ДЭА-этанол в) ТЭА-этанол г) ДМЭА; экспериментальные точки нанесены на расчетные по двухэкспоненциальной модели кривые

На рис. 2.9.5 приведены экспериментальные и расчетные кинетические кривые для данных реакций. На рис. 2.9.6 приведены графики адекватности экспериментальных и рассчитанных по двухэкспоненциальной модели значений  $F$  для реакций сополимера ГМА-ДВБ с этаноламинами.



**Рис. 2.9.6** График адекватности экспериментальных и рассчитанных по двухэкспоненциальной модели степеней превращения для реакции сополимера ГМА и ДВБ с этаноламинами: а) МЭА б) ДЭА–этанол в) ТЭА–этанол г) ДМЭА

Высокие коэффициенты корреляции (не менее 0,998), говорят о хорошей описательной способности данной модели для рассмотренных реакций ПАП.

Показано, что подобные двухэкспонентные зависимости формально соответствуют, по крайней мере, трем моделям двухстадийных гомогенных и гетерогенных процессов в координатах логарифмической скорости при различном физическом смысле предэкспонента и экспонента:

$$\ln(1-F_t) = a_1 \cdot \exp(-b_1 \cdot t) \pm a_2 \cdot \exp(-b_2 \cdot t) \quad (\text{ур. 2.9.28})$$

Однако в любом случае первая экспонента и предэкспонента описывают скорость более быстрой стадии, а вторая – скорость стадии, протекающей с меньшей скоростью.

Основное уравнение двухэкспоненциальной модели (ур. 2.9.5) описывает три частных случая сложной химической реакции в зависимости от величины  $N$ . Так, при  $N \rightarrow 0$  уравнение превращается в простое уравнение для одностадийной химической реакции с одной детерминирующей константой  $k_1$  ( $k_2=0$ ):

$$\ln(1-F_t) = -\exp(-k_1 t) \quad (\text{ур. 2.9.29})$$

При  $N \rightarrow 1$  уравнение 2.9.5 переходит в известное уравнение для последовательных реакций с двумя детерминирующими константами ( $k_1$  и  $k_2$ ):

$$F_t = 1 - \left( 1 - \frac{k_1}{k_1 - k_2} \right) \cdot \exp(-k_1 \cdot t) - \frac{k_2}{k_1 - k_2} \cdot \exp(-k_2 \cdot t) \quad (\text{ур. 2.9.30})$$

Формально аналогичные основному кинетическому уравнению двухэкспоненциальные уравнения известны также для описания смешанной модели «внутренней + внешней» диффузии в процессах сорбции с преобладанием внутренней или внешней диффузии [136, 150, 165]. Для процессов синтеза с большими величинами концентрации реагента в фазе набухшего трехмерного сополимера наиболее вероятно большее сопротивление диффузии в сополимере и соответственно внутридиффузионное лимитирование.

В этом случае двухэкспоненциальная модель (ур. 2.9.5) имеет три детерминирующие параметра ( $k_1$ ,  $k_2$  и  $N$ ), которые могут быть преобразованы в соответствии с их физическим смыслом для смешаннодиффузионной модели «внутренняя + внешняя диффузия». В итоге константа  $k_1$  выражается через константу внешнего массопереноса ( $\beta_{EX}$ ), константа  $k_2$  через константу внутреннего массопереноса ( $\beta_{IN}$ ), а критерий Био ( $Bi$ ) через соотношение сопротивлений этих стадий.

$$k_1 = \beta_{EX} / (1 - N), \quad (\text{ур. 2.9.31})$$

где  $\beta_{EX}$  - константа внешнего массопереноса,  $\text{с}^{-1}$ .

$$k_2 = \beta_{IN} = \frac{D_{in} \cdot \pi^2}{r^2}, \quad (\text{ур. 2.9.32})$$

где  $\beta_{IN}$  - константа внутреннего массопереноса,  $\text{с}^{-1}$ ;  $r$  - средний радиус гранул, см;  $D_{in}$  - коэффициент внутренней диффузии,  $\text{см}^2/\text{с}$ .

$$Bi = \frac{\beta_{EX} \cdot \pi^2}{\beta_{IN} \cdot 3} \quad (\text{ур. 2.9.33})$$

Наиболее простой вид ур. 2.9.5 приобретает для других трех детерминирующих параметров ( $\beta_{ex}$ ,  $\beta_{in}$  и  $N$ ), при этом первая экспонента соответствует внешней диффузии, вторая – более медленной внутренней диффузии, при этом общее уравнение приобретает вид:

$$F_t = 1 - \left( 1 - \frac{\beta_{ex} \cdot N}{\beta_{ex} - \beta_{in}(1 - N)} \right) \cdot \exp\left( -\frac{\beta_{ex}}{1 - N} \cdot t \right) - \left( \frac{\beta_{in} \cdot N}{\beta_{ex} \cdot (1 - N) - \beta_{in}} \right) \cdot \exp(-\beta_{in} \cdot t) \quad (\text{ур. 2.9.34})$$

В случае  $\beta_{ex} \gg \beta_{in}$  более точное решение можно получить, используя в поисковом уравнении вместо  $\beta_{ex}$  его выражение через  $\beta_{in}$  и критерий Био, выражая  $N$  по сложной формуле как суперпозицию  $k_1$ ,  $k_2$ , Био. При этом коэффициенты внутренней диффузии могут быть рассчитаны по уравнению 2.9.35.

$$D_{in} = \frac{k_2 \cdot r^2}{\pi^2} \quad (\text{ур. 2.9.35})$$

Полученные по уравнению 2.9.35 коэффициенты внутренней диффузии для исследованных реакций приведены в таблице 2.9.3.

**Таблица 2.9.3**  
Коэффициенты диффузии реакции сополимера ГМА-ДВБ с аминами по двухэкспоненциальной модели

Аминирующая жидкая фаза	t, °C	$D_{in} \cdot 10^9$ , см <sup>2</sup> /с
ГпА	30	3,92
	50	7,95
	95	35,42
ДБА	50	7,21
	70	18,39
	95	73,85
ДГА	50	6,05
	70	25,49
	90	68,82
МЭА	30	8,76
	50	25,50
	70	30,52
	90	38,08
ДЭА*	50	16,59
	70	68,33
	90	138,70
ТЭА*	30	1,52
	50	5,84
	70	18,27
ДМЭА	50	5,48
	70	20,61
	90	22,82

\* – раствор амина в этаноле 1:1

В качестве дополнительных критериев доказательства отсутствия внешнедиффузионного лимитирования были использованы значения критерия Био ( $Bi$ ) и долей внешней диффузии и внутригранульных процессов, найденных из параметров основного двухэкспоненциального уравнения. Доля внутридиффузионного лимитирования ( $Q_{in}$ ) может быть выражена через сопротивление внутренней диффузии ( $1/\beta_{in}$ ) к сумме сопротивлений обеих стадий ( $1/\beta_{in} + 1/\beta_{ex}$ ):

$$Q_{in} = \frac{1}{\beta_{in}} / \left( \frac{1}{\beta_{in}} + \frac{1}{\beta_{ex}} \right) \quad (\text{ур. 2.9.36})$$

Общепринятым является, что если  $Bi > 20$ , то общая скорость массопереноса определяется внутренней диффузией [166], т.е. определяющими являются лишь процессы внутри гранул полимера. Рассчитанные значения критерия  $Bi$  и доля процессов, протекающих внутри гранул, приведены в таблице 2.9.4.

Таблица 2.9.4

Критерий Био и доля внутригранульных процессов, рассчитанные по двухэкспоненциальной модели для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Аминирующая жидкая фаза	t, °C	Bi	Q <sub>in</sub>
ГпА	30	259,1	0,99
	50	152,8	0,98
	95	96,8	0,97
ДБА	50	83,2	0,96
	70	54,1	0,94
	95	22,4	0,87
ДГсА	50	147,0	0,98
	70	51,9	0,94
	90	39,2	0,92
МЭА	30	142,1	0,98
	50	33,1	0,91
	70	89,1	0,96
	90	132,3	0,98
ДЭА*	50	131,3	0,98
	70	49,7	0,94
	90	24,6	0,88
ТЭА*	30	1637,0	>0,99
	50	591,1	0,99
	70	189,1	0,98
ДМЭА	30	1660,0	>0,99
	50	398,9	0,99
	70	135,3	0,98
	90	128,0	0,97

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Полученные результаты подтверждают предположение о том, что внешняя диффузия не лимитирует скорость синтеза, и процесс в целом контролируется только внутригранульными процессами (химической реакцией или внутренней диффузией).

В результате проведенных исследований было показано, что обе модели: модель внутренней диффузии с набуханием и двухэкспоненциальная модель позволяют достаточно хорошо описать в большом интервале температур экспе-

риментальные кинетические зависимости. Поэтому далее была сделана попытка провести сравнительный анализ и оценить адекватности обеих моделей, а также сравнить реакционную способность ряда аминов по кинетическим и термодинамическим параметрам.

## **2.10 Сравнительная оценка реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ по параметрам кинетических моделей и термодинамическим параметрам уравнения Аррениуса**

Прочность сорбционных комплексов со сложными молекулами БАВ определяется типом амина, строением и электронными эффектами заместителей при азоте. Это дает возможность регулировать свойства поверхности (заряд, гидрофобность, гидрофильность и т.д.). Комплексообразование с извлекаемыми компонентами плазмы можно реализовать, вводя в сополимер комбинацию двух или более аминогрупп с заместителями различной природы. Нужный набор определенных аминогрупп можно получить заменой, ступенчатым введением аминных реагентов или реакциями переаминирования. Причем для того, чтобы оптимизировать условия частичного прохождения отдельных реакций аминирования, необходимо было провести сравнение реакционной способности ряда первичных, вторичных, третичных аминов с эпоксидными группами сополимера ГМА-ДВБ. Для этой цели был исследован ряд зависимостей кинетики и равновесия реакций аминирования различными аминами.

В сводной таблице 2.10.1 приведены значения ряда параметров двух моделей при различных температурах. Здесь же приведены расчетные величины максимально достигаемой статической обменной емкости ( $COE_{max}$ ).

Для удобства сравнения констант скоростей ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $D_{in}$ ) был использован соответствующий показатель  $pk_i = -\lg k_i$ , дающий более четкое и наглядное представление об их изменениях в исследуемой серии ПАП. В ряде случаев использование  $pD_{in}$  в качестве исходных значений оптимизируемой константы обеспечивает более быстрый сходящийся поиск на начальной стадии расчета.

Таблица 2.10.1

Общие кинетические параметры моделей для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ различными аминами

аминир. жидкая фаза	рК <sub>a</sub> [167, 168]	параметры модели														
		модель внутренней диффузии с набуханием						двухэкспоненциальная модель								
		t, °C	D <sub>in</sub> , см <sup>2</sup> /с	pD <sub>in</sub>	q	СОЕ <sub>max</sub> , ммоль/г	Г <sub>corr</sub>	k <sub>1</sub> , с <sup>-1</sup>	pk <sub>1</sub>	k <sub>2</sub> , с <sup>-1</sup>	pk <sub>2</sub>	D <sub>in</sub> , см <sup>2</sup> /с	pD <sub>in</sub>	N	СОЕ <sub>max</sub> , ммоль/г	Г <sub>corr</sub>
ДМЭА	9,23	90	4,00E-07	6,40	4,60	2,08	>0,999	1,12E-02	1,95	2,50E-04	3,60	2,28E-08	7,64	0,127	2,06	>0,999
		70	3,36E-07	6,47	4,40	2,07	>0,999	1,07E-02	1,97	2,26E-04	3,65	2,06E-08	7,69	0,134	2,04	>0,999
		50	1,70E-07	6,77	3,40	1,91	>0,999	9,49E-03	2,02	6,01E-05	4,22	5,48E-09	8,26	0,198	1,97	0,998
		30	–	–	–	–	–	4,68E-03	2,33	7,30E-06	5,14	6,65E-10	9,18	0,229	1,67	>0,999
ТЭА*	7,65	70	9,09E-08	7,04	4,80	2,07	>0,999	1,31E-02	1,88	2,00E-04	3,70	1,83E-08	7,74	0,118	2,00	>0,999
		50	2,06E-08	7,69	4,60	1,80	0,999	1,25E-02	1,90	6,41E-05	4,19	5,84E-09	8,23	0,123	1,78	>0,999
		30	1,66E-08	7,78	3,80	1,58	>0,999	1,07E-02	1,97	1,67E-05	4,78	1,52E-09	8,82	0,227	1,58	>0,999
ДЭА*	8,88	90	2,18E-07	6,66	1,40	3,50	0,999	2,96E-02	1,53	1,52E-03	2,82	1,39E-07	6,86	0,398	3,47	0,999
		70	8,87E-08	7,05	1,30	3,40	0,999	2,79E-02	1,55	7,49E-04	3,13	6,83E-08	7,17	0,500	3,43	0,999
		50	1,94E-08	7,71	1,25	3,27	0,998	1,81E-02	1,74	1,82E-04	3,74	1,66E-08	7,78	0,600	3,23	>0,999
МЭА	9,50	90	2,77E-06	5,56	2,40	3,68	0,999	1,47E-02	1,83	4,18E-04	3,38	3,81E-08	7,42	0,044	3,73	>0,999
		70	1,47E-06	5,83	2,30	3,65	>0,999	9,62E-03	2,02	3,35E-04	3,48	3,05E-08	7,52	0,062	3,67	>0,999
		50	2,01E-07	6,70	2,20	3,58	>0,999	4,85E-03	2,31	2,80E-04	3,55	2,55E-08	7,59	0,178	3,62	>0,999
		30	3,41E-08	7,47	2,10	3,40	0,998	5,58E-03	2,25	9,60E-05	4,02	8,76E-09	8,06	0,324	3,40	>0,999
ГпА	10,70	95	4,28E-06	5,37	4,00	2,84	>0,999	1,02E-02	1,99	3,88E-04	3,41	3,54E-08	7,45	0,070	2,87	>0,999
		<b>70**</b>	<b>1,42E-06</b>	<b>5,85</b>	<b>3,88</b>	<b>2,79</b>	–	<b>7,57E-03</b>	<b>2,12</b>	<b>1,80E-04</b>	<b>3,74</b>	<b>1,64E-08</b>	<b>7,78</b>	<b>0,099</b>	<b>2,82</b>	–
		50	5,70E-07	6,24	3,80	2,77	>0,999	5,53E-03	2,26	8,71E-05	4,06	7,95E-09	8,10	0,140	2,81	>0,999
		30	1,37E-07	6,86	3,60	2,63	0,999	4,19E-03	2,38	4,30E-05	4,37	3,92E-09	8,41	0,193	2,66	>0,999
ДГсА	11,01	90	4,03E-07	6,39	2,40	2,32	>0,999	1,21E-02	1,92	7,55E-04	3,12	6,88E-08	7,16	0,259	2,34	>0,999
		70	1,28E-07	6,89	2,30	2,28	0,998	7,46E-03	2,13	2,80E-04	3,55	2,55E-08	7,59	0,270	2,30	0,998
		50	2,77E-08	7,56	2,20	2,15	0,999	4,19E-03	2,38	6,64E-05	4,18	6,05E-09	8,22	0,293	2,12	>0,999
ДБА	11,25	95	1,30E-07	6,89	1,70	3,15	0,996	1,03E-02	1,99	8,10E-04	3,09	7,39E-08	7,13	0,305	3,14	0,998
		70	4,19E-08	7,38	1,60	2,94	0,999	5,42E-03	2,27	2,02E-04	3,70	1,84E-08	7,74	0,388	2,93	0,998
		50	1,56E-08	7,81	1,50	2,77	0,999	3,85E-03	2,41	7,91E-05	4,10	7,21E-09	8,14	0,480	2,75	>0,999

\* – раствор амина в этаноле 1:1; \*\* – для ГпА при 70 °C параметры рассчитаны по аппроксимационным уравнениям.

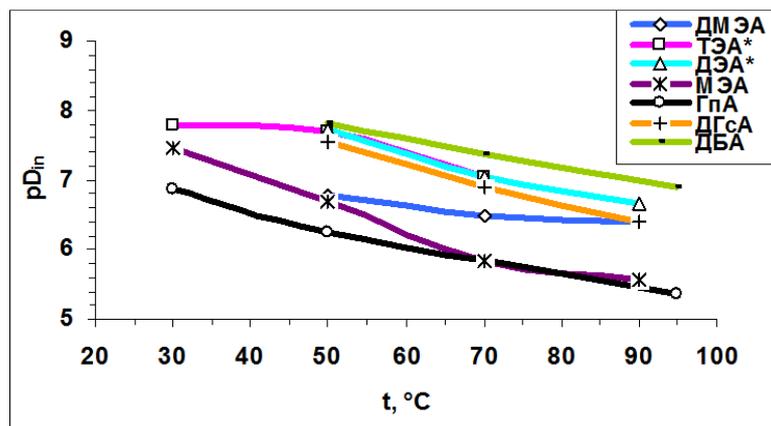


Рис. 2.10.1 Зависимость показателя  $pD_{in}$  по внутридиффузионной модели от температуры реакции;

\* – раствор амина в этаноле (1:1)

Как видно из таблицы 2.10.1, модель внутренней диффузии с набуханием описывается с помощью двух констант коэффициента диффузии и коэффициента набухания. Вторая двухэкспоненциальная модель является более универсальной, однако она предполагает использование трех констант. Полученные коэффициенты корреляции  $COE_{эксп} = f(COE_{расч})$  говорят о том, что обе модели обладают хорошей адекватностью ( $r_{corr} > 0,996$ ).

На рис. 2.10.1 приведена зависимость показателя  $pD_{in}$  по внутридиффузионной модели от температуры реакции. Как видно, самые низкие скорости диффузии наблюдаются для ДБА, ТЭА\*, ДЭА\*, ДГСА, что связано со стерическими затруднениями, обусловленными разветвленностью амина и размером радикалов при атоме азота. Это в свою очередь влияет на фактическую концентрацию реагента около реакционного центра. Самые высокие скорости диффузии показывают стерически незатрудненные первичные амины: МЭА и ГПА.

На рис. 2.10.2 представлены аналогичные зависимости от температуры для объемных коэффициентов набухания, рассчитанных по модели внутренней диффузии с изменением объема полимерного геля. Как видно, самые высокие

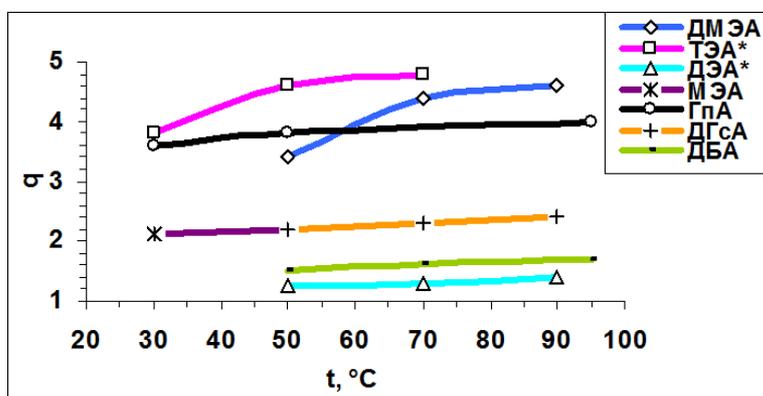


Рис. 2.10.2 Зависимость показателя  $q$  от температуры реакции; \* – раствор амина в этаноле (1:1)

коэффициенты набухания получены для третичных ТЭА, ДМЭА, когда в прореагировавшем сополимере появляются группы кватернизованного амина и для первичного ГПА. Для первичных и вторичных аминов: МЭА, ДГСА,

ДБА, ДЭА характерны меньшие величины  $q$ , очевидно вследствие образования прочных водородных связей в структурах содержащих вторичные и третичные аминогруппы, а также гидроксильные группы.

Для двухэкспоненциальной модели (табл. 2.10.1) характерны близкие величины  $rk_1$  для всех аминов во всем интервале температур, находящиеся в пределах 1,5 – 2,5 с малой энергией активации, не характерной для внутренней диффузии.

Изменения  $rk_2$  несколько больше (2,8–5,2), что дает величины  $E_{акт}$  в интервале 25–60 кДж/моль, характерного для внутренней диффузии, и можно отметить, что наиболее эффективны по величинам  $rD_{in}$  в данном случае: ДЭА, ДГсА, ДБА.

На рис. 2.10.3 приведена зависимость показателя  $N$  от температуры реакции. Самые высокие значения  $N$  наблюдаются для реакций сополимера ГМА-ДВБ с вторичными аминами: ДЭА, ДБА, ДГА, самые низкие – с первичными: ГпА, МЭА.

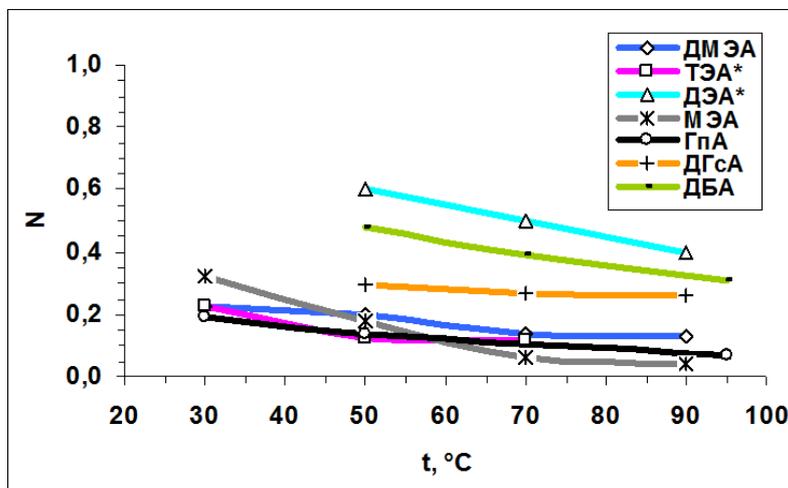


Рис. 2.10.3 Зависимость показателя  $N$  от температуры реакции; \* – раствор амина в этаноле (1:1)

Так как величина  $N$  показывает долю затрудненных для реакции групп, то наблюдается снижение  $N$  с увеличением температуры. Это позволяет избежать слишком больших температур синтеза, которые могут приводить к деградации вводимых аминогрупп, особенно термически нестабильных кватернизованных аминогрупп.

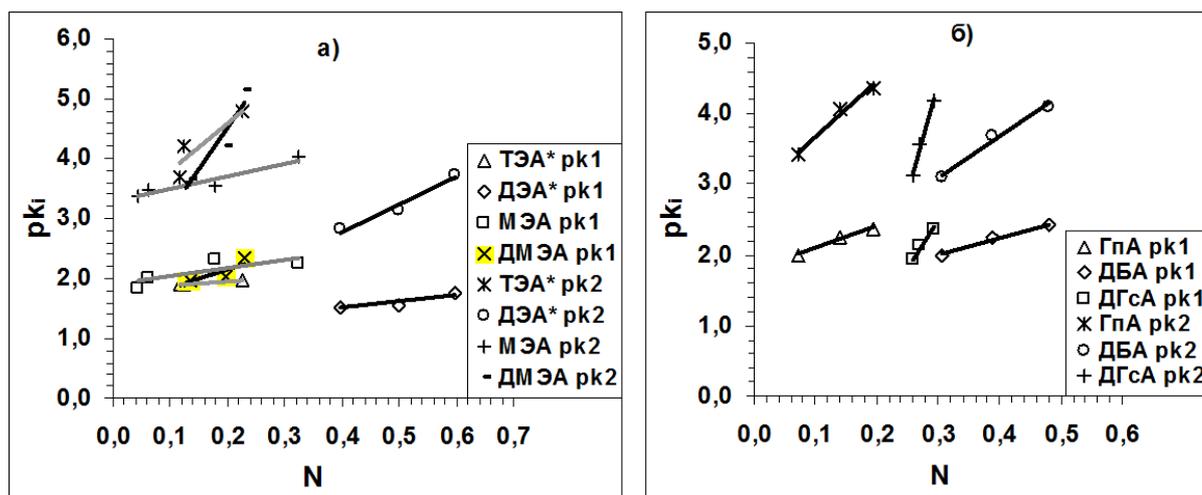
Подобный подход может быть особенно эффективен при аминировании биологически активными термически нестабильными аминами.

Следует отметить, что значения  $COE_{max}$  полученные по двум моделям аппроксимируются линейным уравнением (ур. 2.10.1) с высоким коэффициентом

корреляции и практически совпадают, разница составляет не более 0,02, тангенс наклона близок к 1.

$$\text{COE}_{\max}^{\text{вн.дифф.}} = 0,021 + 0,991 \cdot \text{COE}_{\max}^{\text{дв.эксп.}}, \quad r_{\text{corr}} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.1})$$

Весьма важной является зависимость констант скорости от величины  $N$ . На рис. 2.10.4 приведены данные зависимости  $pk_1$  и  $pk_2$  от  $N$  для реакции сополимера ГМА-ДВБ с рядом аминов.



**Рис. 2.10.4** Зависимости параметров двухэкспоненциальной модели  $pk_1$  и  $pk_2$  от  $N$  для реакций сополимера ГМА-ДВБ с а) этаноламинами б) с алифатическими аминами; \* – раствор амина в этаноле (1:1)

Как видно, с ростом  $N$  значения  $pk$  увеличиваются, что находится в соответствии с ее физическим смыслом, т.е. чем больше количество затрудненных групп в кластере, тем ниже скорости первой и второй реакции. Следует отметить, что для зависимостей  $pk_1$  и  $pk_2$  от  $N$  для большинства реакций достигаются достаточно высокие коэффициенты корреляции ( $r_{\text{corr}}$  не менее 0,9). Исключение составили зависимости  $pk_1$  от  $N$  для МЭА и ДМЭА ( $r_{\text{corr}}$  0,79 и 0,86 соответственно). Ниже приведены полученные по МНК линейные аппроксимационные уравнения:

$$\text{МЭА:} \quad pk_1 = 1,90 + 1,37N, \quad r_{\text{corr}} = 0,794 \quad (\text{ур. 2.10.2})$$

$$pk_2 = 3,29 + 2,11N, \quad r_{\text{corr}} = 0,963 \quad (\text{ур. 2.10.3})$$

$$\text{ДЭА*}: \quad pk_1 = 1,08 + 1,05N, \quad r_{\text{corr}} = 0,913 \quad (\text{ур. 2.10.4})$$

$$pk_2 = 0,95 + 4,57N, \quad r_{\text{corr}} = 0,980 \quad (\text{ур. 2.10.5})$$

$$\text{ТЭА*}: \quad pk_1 = 1,81 + 0,71N, \quad r_{\text{corr}} = 0,986 \quad (\text{ур. 2.10.6})$$

$$pk_2 = 2,98 + 7,96N, \quad r_{\text{corr}} = 0,908 \quad (\text{ур. 2.10.7})$$

$$\text{ДМЭА: } pk_1 = 1,54 + 3,08N, \quad r_{\text{corr}} = 0,863 \quad (\text{ур.2.10.8})$$

$$pk_2 = 1,77 + 13,86N, \quad r_{\text{corr}} = 0,957 \quad (\text{ур. 2.10.9})$$

$$\text{ГпА: } pk_1 = 1,78 + 3,17N, \quad r_{\text{corr}} = 0,991 \quad (\text{ур. 2.10.10})$$

$$pk_2 = 2,89 + 7,83N, \quad r_{\text{corr}} = 0,992 \quad (\text{ур. 2.10.11})$$

$$\text{ДБА: } pk_1 = 1,27 + 2,44N, \quad r_{\text{corr}} = 0,979 \quad (\text{ур. 2.10.12})$$

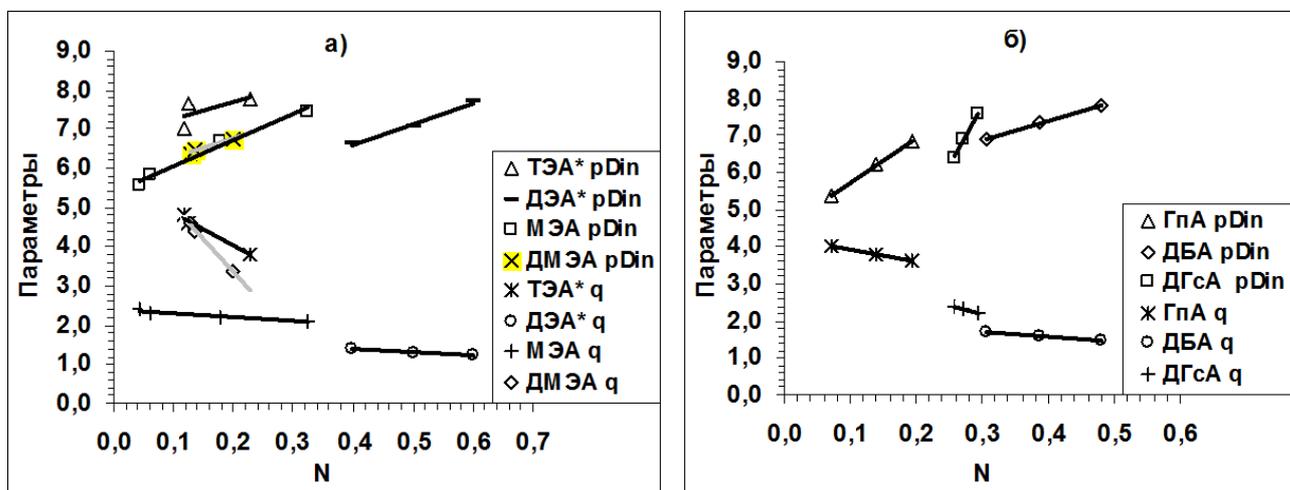
$$pk_2 = 1,37 + 5,77N, \quad r_{\text{corr}} = 0,990 \quad (\text{ур. 2.10.13})$$

$$\text{ДГсА: } pk_1 = -1,55 + 13,48N, \quad r_{\text{corr}} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.10.14})$$

$$pk_2 = -4,92 + 31,18N, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.15})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

На рис. 2.10.5 рассмотрены зависимости параметров модели внутренней диффузии с набуханием от  $N$ .



**Рис. 2.10.5** Зависимости параметров внутридиффузионной модели  $pD_{in}$  и  $q$  от  $N$  для реакций сополимера ГМА-ДВБ с а) этаноламинами б) алифатическими аминами;

\* – раствор амина в этаноле 1:1

В соответствии с физическим смыслом, с увеличением количества затрудненных групп ( $N$ ) коэффициенты диффузии и набухания снижаются. Следует отметить, что данные зависимости описываются линейными уравнениями (ур. 2.10.16–29) с высокими коэффициентами корреляции ( $r_{\text{corr}}$  не менее 0,95). Малые значения корреляции ( $r_{\text{corr}}=0,631$ ) показала только зависимость  $pD_{in}$  от  $N$  для триэтаноламина.

Следует отметить, что в случае аминирования триэтаноламином образуются группы псевдочетвертичных аммониевых оснований, не расщепляющие нейтральных солей и отличающиеся относительно малой термостабильностью. Кроме того наличие трех объемных этанольных заместителей у атома азота

снижает силу аммонийной группы и способствует образованию физических узлов и водородных связей между группами с неизбежным снижением параметров диффузии.

$$\text{МЭА: } pD_{\text{in}} = 5,38 + 6,66N, \quad r_{\text{corr}} = 0,992 \quad (\text{ур. 2.10.16})$$

$$q = 2,40 - 0,96N, \quad r_{\text{corr}} = 0,956 \quad (\text{ур. 2.10.17})$$

$$\text{ДЭА*}: pD_{\text{in}} = 4,54 + 5,21N, \quad r_{\text{corr}} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.10.18})$$

$$q = 1,69 - 0,75N, \quad r_{\text{corr}} = 0,983 \quad (\text{ур. 2.10.19})$$

$$\text{ТЭА*}: pD_{\text{in}} = 6,86 + 4,12N, \quad r_{\text{corr}} = 0,631 \quad (\text{ур. 2.10.20})$$

$$q = 5,72 - 8,49N, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.10.21})$$

$$\text{ДМЭА: } pD_{\text{in}} = 5,78 + 5,03N, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.22})$$

$$q = 6,66 - 16,49N, \quad r_{\text{corr}} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.23})$$

$$\text{ГпА: } pD_{\text{in}} = 4,53 + 12,13N, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.24})$$

$$q = 4,23 - 3,22N, \quad r_{\text{corr}} = 0,997 \quad (\text{ур. 2.10.25})$$

$$\text{ДБА: } pD_{\text{in}} = 5,30 + 5,26N, \quad r_{\text{corr}} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.26})$$

$$q = 2,05 - 1,15N, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.27})$$

$$\text{ДГсА: } pD_{\text{in}} = -2,41 + 34,16N, \quad r_{\text{corr}} = 0,993 \quad (\text{ур. 2.10.28})$$

$$q = 3,88 - 5,78N, \quad r_{\text{corr}} = 0,980 \quad (\text{ур. 2.10.29})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Четко просматривается зависимость максимальной степени превращения от  $N$  (рис. 2.10.6). Данные зависимости описываются линейными уравнениями для большинства реакционных серий с высокими коэффициентами корреляции, не ниже 0,93 (ур. 2.10.30–36). Это подтверждает факт, что остановка реакции при  $F_{\text{max}}$  в значительной степени зависит от величины стерического фактора ( $N$ ) и характерна для замедленной реакции с  $k_2$ , доля которой зависит от  $N$ .

$$\text{МЭА: } F = 0,85 - 0,31N, \quad r_{\text{corr}} = 0,973 \quad (\text{ур. 2.10.30})$$

$$\text{ДЭА*}: F = 1,16 - 0,49N, \quad r_{\text{corr}} = 0,932 \quad (\text{ур. 2.10.31})$$

$$\text{ГпА: } F = 0,79 - 0,61N, \quad r_{\text{corr}} = 0,948 \quad (\text{ур. 2.10.32})$$

$$\text{ДБА: } F = 1,22 - 1,01N, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.33})$$

$$\text{ДГсА: } F = 1,61 - 3,42N, \quad r_{\text{corr}} = 0,991 \quad (\text{ур. 2.10.34})$$

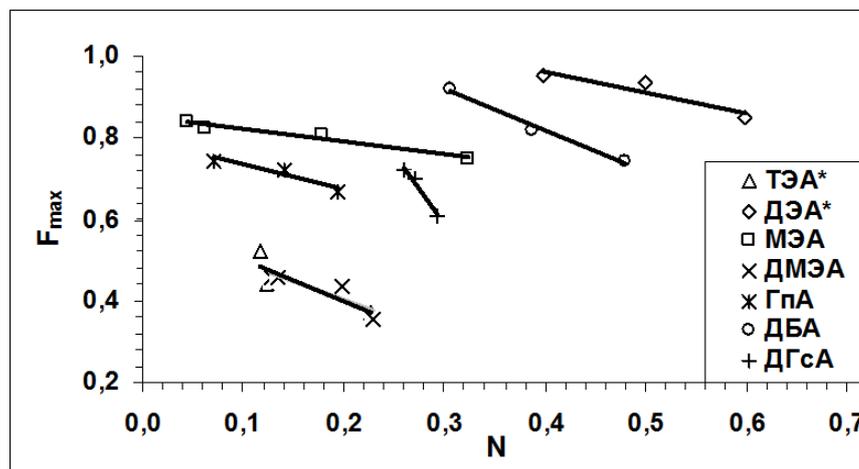


Рис. 2.10.6 Зависимости  $F_{\max}$  от  $N$  для реакций сополимера ГМА-ДВБ с различными аминами; \* – раствор амина в этаноле 1:1

Несколько меньшие коэффициенты корреляции показали третичные ТЭА\* и ДМЭА ( $r_{\text{corr}} < 0,90$ ).

$$\text{ТЭА*}: \quad F = 0,61 - 1,05N, \quad r_{\text{corr}} = 0,859 \quad (\text{ур. 2.10.35})$$

$$\text{ДМЭА}: \quad F = 0,58 - 0,88N, \quad r_{\text{corr}} = 0,886 \quad (\text{ур. 2.10.36})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Реакции аминирования наиболее часто проводят в интервале температур 50–70 °С, что может определяться малой стабильностью аммониевых центров с четвертичной структурой, которые подвергаются деструкции при температурах > 50 °С.

Важным параметром, определяющих электронную плотность и следовательно реакционную способность амина, является константа диссоциации  $pK_a$  ( $pK_b$ ). При попытке скоррелировать величины констант скоростей и констант диссоциации  $pK_a$  были получены относительно невысокие коэффициенты корреляции (0,12 – 0,83). Необходимо отметить, что подобные корреляции не были получены даже для аналогичных реакций мономерных соединений. Как известно, изменение электродонорного эффекта заместителей не оказывает существенного влияния на константу диссоциации аминов, а изменение их реакционной способности объясняется сильным экранированием реакционного центра длинноцепными алкильными заместителями атома азота.

Относительно высокие коэффициенты корреляции ( $r_{\text{corr}} > 0,92$ ) дали лишь зависимости  $pK_a$  от кинетических параметров для отдельных групп аминов.

Данные зависимости приведены на рис. 2.10.7. Несмотря на то, что амины в данных рядах описываются линейными уравнениями с высокими коэффициентами корреляции, их порядок не соответствует электродонорности заместителей и также определяется стерическими препятствиями. Ситуация осложняется тем, что для большинства исследуемых в данной работе алкильных и алкоксильных заместителей отсутствуют параметры стерических затруднений ( $E_s$ ).

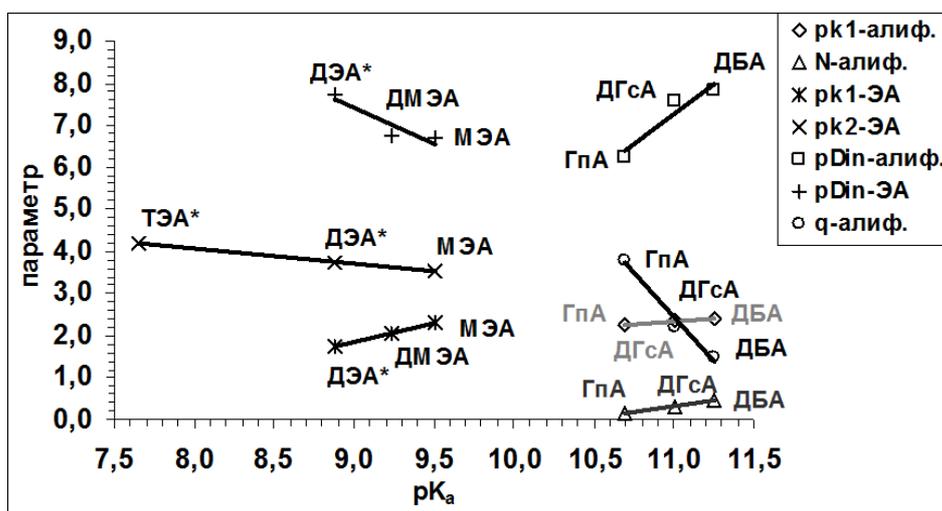


Рис 2.10.7 Зависимости параметров кинетических моделей от  $pK_a$  аминов при 50 °С  
ЭА – этаноламины; алиф. – алифатические амины; \* – раствор амина в этаноле 1:1

Как видно из рис. 2.10.7, для ряда аминов ГпА < ДГсА < ДБА наблюдается линейный рост  $pk_1$  ( $r_{\text{corr}} = 0,975$ ), а также увеличение параметра N ( $r_{\text{corr}} = 0,991$ ) с ростом  $pK_a$ . С увеличением  $pK_a$ , для этаноламинов в ряду ДЭА\* < ДМЭА < МЭА наблюдается линейный рост  $pk_1$  ( $r_{\text{corr}} = 0,975$ ) и снижение  $pk_2$  в ряду ТЭА\* > ДЭА\* > МЭА при 50 °С ( $r_{\text{corr}} = 0,999$ ).  $pD_{\text{in}}$  увеличивается с ростом  $pK_a$  в ряду: ГпА < ДГсА < ДБА ( $r_{\text{corr}} = 0,955$ ) и снижается в ряду ДЭА\* > ДМЭА > МЭА ( $r_{\text{corr}} = 0,927$ ). Коэффициент q с ростом  $pK_a$  для алифатических аминов снижается в ряду: ГпА > ДГсА > ДБА ( $r_{\text{corr}} = 0,989$ ). Ниже приведены полученные линейные аппроксимационные уравнения для 50 и 70 °С:

#### Этаноламины:

$$\text{ДЭА*–ДМЭА–МЭА: } pk_1^{50} = -6,42 + 0,92pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,996 \quad (\text{ур. 2.10.37})$$

$$pk_1^{70} = -5,21 + 0,77pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,938 \quad (\text{ур. 2.10.38})$$

$$pD_{\text{in}}^{50} = 22,61 - 1,69pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,927 \quad (\text{ур. 2.10.39})$$

$$pD_{\text{in}}^{70} = 24,41 - 1,95pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.10.40})$$

$$\text{ТЭА*–ДЭА*–МЭА: } pk_2^{50} = 6,86 - 0,35pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.41})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

### Алифатические амины:

$$\text{ГпА–ДГсА–ДБА: } pk_1^{50} = -0,85 + 0,29pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,975 \quad (\text{ур. 2.10.42})$$

$$pk_1^{70} = -0,59 + 0,25pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,847 \quad (\text{ур. 2.10.43})$$

$$N^{50} = -6,41 + 0,61pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,991 \quad (\text{ур. 2.10.44})$$

$$N^{70} = -5,52 + 0,53pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.45})$$

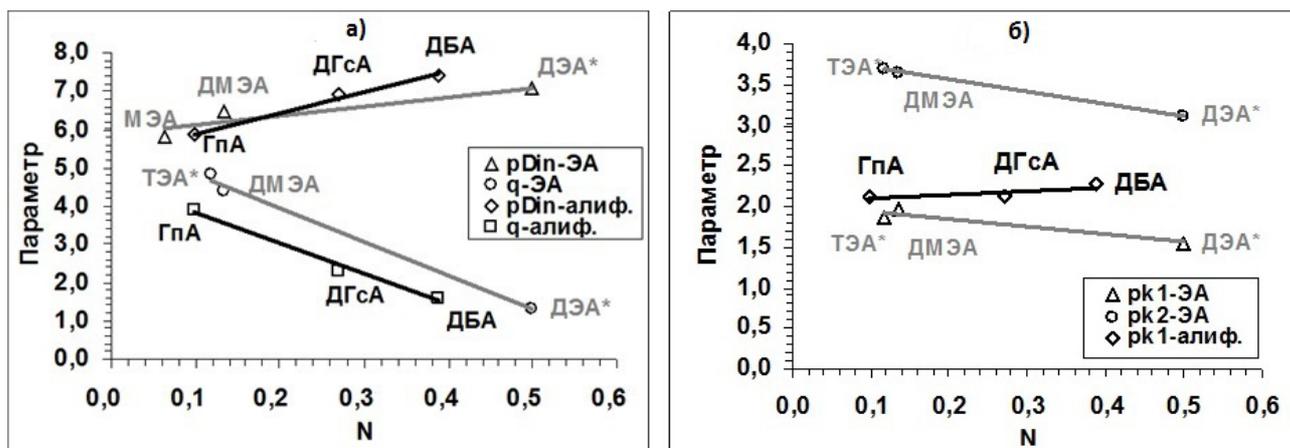
$$pD_{\text{in}}^{50} = -24,73 + 2,91pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,955 \quad (\text{ур. 2.10.46})$$

$$pD_{\text{in}}^{70} = -24,17 + 2,81pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.47})$$

$$q^{50} = 48,96 - 4,23pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.10.48})$$

$$q^{70} = 48,67 - 4,19pK_a, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.10.49})$$

Зависимости основных кинетических параметров моделей от  $N$  были обнаружены не только для индивидуальных аминов, но и для групп аминов сходной природы: алифатических и этаноламинов при одинаковой температуре. Для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ГпА значения параметров моделей при 70 °С были рассчитаны из полученных ранее аппроксимационных уравнений (табл. 2.10.1).



**Рис. 2.10.8** Зависимости параметров а) внутридиффузионной модели и б) двухэкспоненциальной при 70 °С от  $N$  для реакций сополимера ГМА-ДВБ с аминами; ЭА – этаноламины; алиф.– алифатические амины

На рис. 2.10.8 приведены зависимости основных параметров модели внутренней диффузии с набуханием и двухэкспоненциальной модели от  $N$  для этаноламинов (ЭА) и алифатических аминов (алиф.) при 70 °С.

На рис 2.10.8а показано, что с увеличением количества затрудненных групп, снижается и диффузия и набухание в данных рядах аминов. Ниже приведены линейные уравнения, описывающие зависимости параметров модели

внутренней диффузии с набуханием от  $N$  для данных рядов аминов при 50 и 70 °С.

**Этаноламины:**

$$\text{МЭА–ДМЭА–ДЭА*}: pD_{in}^{50} = 6,29 + 2,38N, \quad r_{corr} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.50})$$

$$pD_{in}^{70} = 5,90 + 2,39N, \quad r_{corr} = 0,922 \quad (\text{ур. 2.10.51})$$

$$\text{ТЭА*–ДМЭА–ДЭА*}: q_{in}^{50} = 5,07 - 6,47N, \quad r_{corr} = 0,977 \quad (\text{ур. 2.10.52})$$

$$q_{in}^{70} = 5,72 - 8,84N, \quad r_{corr} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.53})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

**Алифатические амины:**

$$\text{ГпА–ДГсА–ДБА}: pD_{in}^{50} = 5,84 + 4,48N, \quad r_{corr} = 0,907 \quad (\text{ур. 2.10.54})$$

$$pD_{in}^{70} = 5,35 + 5,36N, \quad r_{corr} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.55})$$

$$q_{in}^{50} = 4,52 - 6,66N, \quad r_{corr} = 0,961 \quad (\text{ур. 2.10.56})$$

$$q_{in}^{70} = 4,61 - 8,00N, \quad r_{corr} = 0,993 \quad (\text{ур. 2.10.57})$$

Так для алифатических аминов при 50 и 70 °С зависимости  $pD_{in}$  и  $q$  от  $N$  достаточно хорошо аппроксимируются линейными уравнениями с высокими коэффициентами корреляции ( $r_{corr} > 0,90$ ). Что касается этаноламинов, то зависимость  $pD_{in}$  от  $N$  описывается линейными уравнениями в ряду МЭА–ДМЭА–ДЭА\* ( $r_{corr} > 0,92$ ), а  $q$  от  $N$  – в ряду ТЭА\*–ДМЭА–ДЭА\* ( $r_{corr} > 0,97$ ).

Для параметров двухэкспоненциальной модели при данных температурах не для всех констант удалось получить достоверные зависимости от  $N$  (рис. 2.10.8б). Ниже приведены полученные по МНК уравнения:

**Этаноламины:**

$$\text{ТЭА*–ДМЭА–ДЭА*}: pk_1^{50} = 2,03 - 0,46N, \quad r_{corr} = 0,833 \quad (\text{ур. 2.10.58})$$

$$pk_1^{70} = 2,05 - 0,98N, \quad r_{corr} = 0,973 \quad (\text{ур. 2.10.59})$$

$$pk_2^{50} = 4,37 - 1,03N, \quad r_{corr} = 0,980 \quad (\text{ур. 2.10.60})$$

$$pk_2^{70} = 3,86 - 1,46N, \quad r_{corr} = 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.61})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

**Алифатические:**

$$\text{ГпА–ДГсА–ДБА}: pk_1^{50} = 2,21 + 0,45N, \quad r_{corr} = 0,938 \quad (\text{ур. 2.10.62})$$

$$pk_1^{70} = 2,05 + 0,47N, \quad r_{corr} = 0,830 \quad (\text{ур. 2.10.63})$$

Так в ряду алифатических аминов описываются только  $pk_1$  (при 70 °С  $r_{corr} < 0,90$ ). Следует отметить, что в ряду: ТЭА\*–ДМЭА–ДЭА\* линейными

уравнениями описываются практически все константы с высокими коэффициентами корреляции ( $r_{\text{corr}} > 0,97$ , кроме  $pk_1=f(N)$  при  $50\text{ }^\circ\text{C}$ :  $r_{\text{corr}}=0,83$ ), но при этом зависимости получаются обратными, т.е. константы возрастают с ростом  $N$ .

Так как расчет коэффициентов внутренней диффузии предусматривался для каждой модели, в данной работе было проведено сравнение этих величин. Величины  $D_{\text{in}}$  и  $pD_{\text{in}}$  для двух моделей приведены в таблице 2.10.2.

Таблица 2.10.2

Сравнение коэффициентов диффузии по модели внутренней диффузии с набуханием и по двухэкспоненциальной модели для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Аминирующая жидкая фаза	t, °C	двухэкспоненциальная модель		модель внутренней диффузии с набуханием		
		$D_{\text{in}} \cdot 10^9$ , см <sup>2</sup> /с	$pD_{\text{in}}$	$D_{\text{in}} \cdot 10^9$ , см <sup>2</sup> /с	$D_{\text{in(res)}} \cdot 10^9$ , см <sup>2</sup> /с	$pD_{\text{in(res)}}$
ГпА	30	3,92	8,41	137,40	10,60	7,97
	50	7,95	8,10	570,20	39,49	7,40
	95	35,42	7,45	4284,00	267,75	6,57
ДБА	50	7,21	8,14	15,63	6,95	8,16
	70	18,39	7,74	41,89	16,36	7,79
	95	73,85	7,13	129,70	44,88	7,35
ДГА	50	6,05	8,22	27,72	5,73	8,24
	70	25,49	7,59	127,50	24,10	7,62
	90	68,82	7,16	403,20	70,00	7,15
МЭА	30	8,76	8,06	34,09	7,73	8,11
	50	25,50	7,59	200,80	41,49	7,38
	70	30,52	7,52	1468,00	277,5	6,56
	90	38,08	7,42	2768,00	480,6	6,32
ДЭА*	50	16,59	7,78	19,35	12,38	7,91
	70	68,33	7,17	88,66	52,46	7,28
	90	138,70	6,86	218,40	111,4	6,95
ТЭА*	30	1,52	8,82	16,61	1,15	8,94
	50	5,84	8,23	20,59	0,97	9,01
	70	18,27	7,74	90,88	3,94	8,40
ДМЭА	50	5,48	8,26	169,80	14,69	7,83
	70	20,61	7,69	336,10	17,36	7,76
	90	22,82	7,64	400,40	18,92	7,72

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Следует отметить, что для исследованных реакционных систем характерно значительное изменение объема реагирующего полимерного геля в 2–4 раза и соответственно и изменение концентрации реагентов в нем. Причем для каждой реакционной серии изменение объема происходит в соответствии со степенью превращения в процессе ПАП. Поэтому величины коэффициентов внутренней диффузии по двухэкспоненциальной модели формально не могут

учесть этих изменений и существенно отличаются от  $D_{in}$  по модели внутренней диффузии с набуханием.

Действительно, данные  $D_{in}$  по модели внутренней диффузии имеют большие значения, чем по двухэкспоненциальной и в случае ГпА и МЭА разница достигает двух порядков. Следует отметить, что эта разница может быть скорректирована, если учесть снижение  $D_{in}$  в процессе набухания. Так как  $D_{in}$  обратно пропорционально квадрату коэффициента набухания, то конечные коэффициенты диффузии ( $D_{in(res)}$ ) будут снижаться вследствие увеличения радиуса гранул (табл. 2.10.2):

$$D_{in(res)} = D_{in}/q^2 \quad (\text{ур. 2.10.64})$$

Ниже приведены уравнения адекватности для  $pD_{in}$ , рассчитанных по двум моделям с учетом описанной выше поправки:

$$\text{ГпА: } pD_{in(res)} = -0,031 + 0,921 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.65})$$

$$\text{ДБА: } pD_{in(res)} = -0,014 + 1,010 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.66})$$

$$\text{ДГсА: } pD_{in(res)} = -0,002 + 1,002 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.67})$$

$$\text{МЭА: } pD_{in(res)} = -0,056 + 0,937 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} = 0,988 \quad (\text{ур. 2.10.68})$$

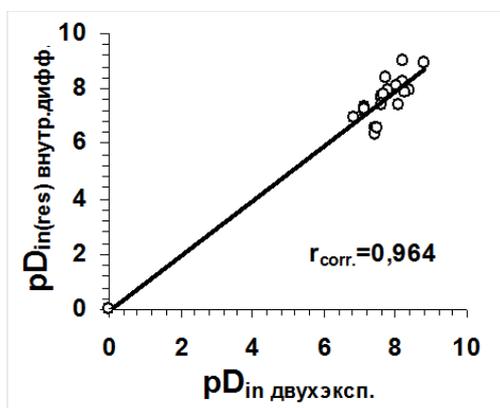
$$\text{ДЭА*}: pD_{in(res)} = -0,001 + 1,016 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.10.69})$$

$$\text{ТЭА*}: pD_{in(res)} = 0,041 + 1,057 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.70})$$

$$\text{ДМЭА: } pD_{in(res)} = 0,025 + 0,984 \cdot pD_{in}, \quad r_{corr} = 0,998 \quad (\text{ур. 2.10.71})$$

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Как видно рассчитанные значения  $pD_{in(res)}$  достаточно близки к  $pD_{in}$  по двухэкспоненциальной модели и показывают достаточно хорошую корреляцию



**Рис. 2.10.9** График адекватности коэффициентов внутренней диффузии по двум моделям

между собой, а в случае вторичных ДБА, ДГсА и ДЭА\* значения практически совпадают (тангенс наклона 1, разница не более 0,014). На рис. 2.10.9 приведен общий график адекватности для всех аминов. Коэффициент корреляции 0,964 достаточно высок, что свидетельствует о значительном вкладе внутридиффузионных процессов в взаимное влияние прореагировавших и реагирующих групп.

На рис. 2.10.10 приведены ряды реакционных серий сополимера ГМА-ДВБ с различными аминами по величинам энергии активации для различных параметров двухэкспоненциальной модели ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $N$ ) и модели внутренней диффузии с набуханием ( $D_{in}$ ,  $q$ ). Видно, что энергии активации набухания для данных реакционных серий весьма близки, незначительно отличаются они только для ТЭА и ДМЭА, образующих группы четвертичных аммониевых оснований, являющиеся слабодиссоциированными ионными парами. Энергия активации  $D_{in}$  уменьшается в ряду этаноламинов в следующем порядке: МЭА>ДЭА>ТЭА>ДМЭА.

Энергии активации  $k_1$  для ряда аминов отличаются незначительно. В ряду алифатических аминов наблюдается снижение  $E_{акт}$  для  $k_1$ ,  $k_2$  и  $N$ , которое соответствует снижению объема заместителей у азотного центра: ДГсА>ДБА>ГпА.

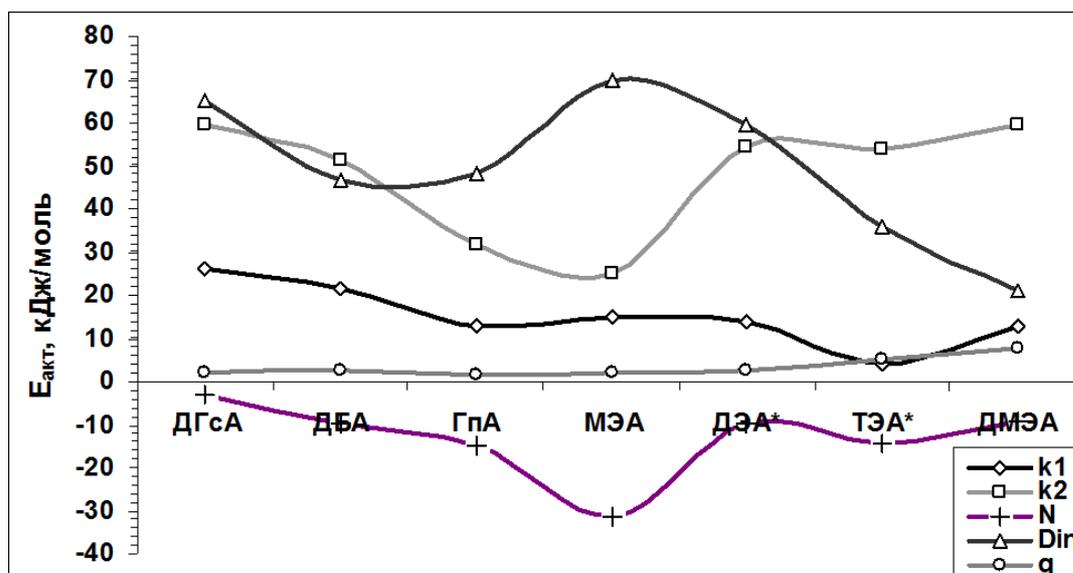


Рис.2.10.10 Величины энергий активаций параметров кинетических моделей в проведенных реакционных сериях; \* – раствор амина в этаноле 1:1

По уравнению Аррениуса логарифмы констант определяются двумя величинами: энергией активации ( $E_{акт}$ ) и предэкспонентой ( $\ln Z$ ). В таблице 2.10.3 представлены  $E_{акт}$  и  $\ln Z$  для исследованных на сополимере ГМА-ДВБ реакционных серий по двум моделям: внутренней диффузии с набуханием и двухэкспоненциальной (№1–7).

Приведенные термодинамические параметры изменяются в широких пределах ( $\ln Z$  от  $-14$  до  $13$ ;  $E_{акт}$  от  $1$  до  $70$  кДж/моль). Как видно, значения  $E_{акт}$  для

констант  $k_2$  весьма велики и находятся в интервале 25–60 кДж/моль, характерном для внутренней диффузии в геле сополимера.

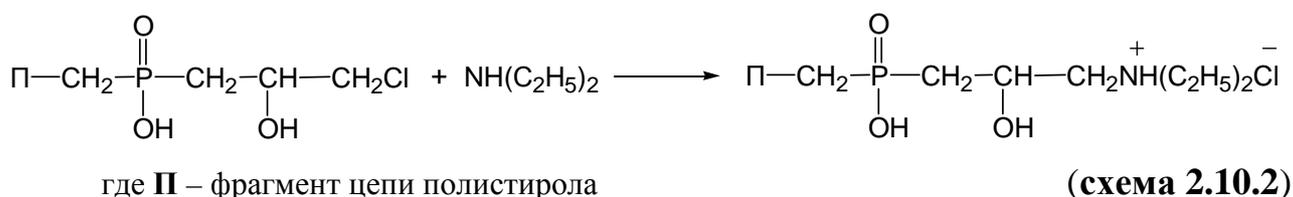
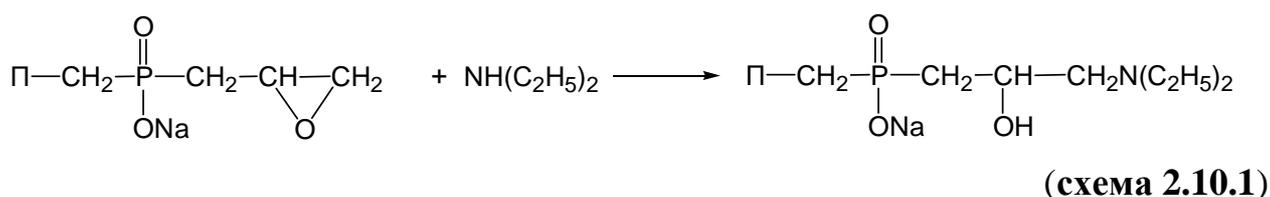
Таблица 2.10.3

Термодинамические параметры для реакций сополимера ГМА-ДВБ с серией аминов

№ серии	Система: эпокси- группы поли- ГМА+реагент	параметры двухэкспоненциальной модели						параметры модели внутренней диффузии с набуханием			
		константа $k_1$		константа $k_2$		константа $N$		$D_{in}$		$q$	
		$\ln Z_1$	$E_{акт-1}$ кДж/моль	$\ln Z_2$	$E_{акт-2}$ кДж/моль	$\ln Z_N$	$E_{акт-N}$ кДж/моль	$\ln Z_D$	$E_{акт-D}$ кДж/моль	$\ln Z_q$	$E_{акт-q}$ кДж/моль
1	ГПА	-0,40	12,78	2,45	31,57	-7,46	-14,68	3,53	48,44	1,87	1,45
2	ДБА	2,48	21,71	9,56	51,18	-4,43	-9,91	-0,67	46,46	1,43	2,74
3	ДГсА	4,18	25,90	12,54	59,36	-2,33	-2,95	6,97	65,32	1,58	2,12
4	МЭА	0,77	15,01	0,68	24,92	-13,45	-31,03	10,64	69,83	1,55	2,03
5	ДЭА*	1,06	13,61	11,62	54,26	-4,14	-9,76	4,39	59,26	1,24	2,74
6	ТЭА*	-2,83	4,25	10,33	53,68	-7,29	-14,42	-3,80	36,08	3,38	5,10
7	ДМЭА	-0,10	12,98	11,94	59,41	-5,19	-9,39	-7,65	21,11	4,03	7,46
Серии для сравнения (система: активный центр полистирола+реагент)											
8	$-\text{CH}_2\text{Cl} + \text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-3,44	18,9	-20,9	-27,1	-56,8	-167,5	-	-	-	-
9	-эпокси-группа + $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-6,09	9,63	-47,4	-109,9	-78,1	-237,3	-	-	-	-

\* – раствор амина в этаноле 1:1

Для сравнения в таблице 2.10.3 приведены термодинамические параметры реакций производных хлорметилованного сополимера стирола и ДВБ (№8, 9) [136]. Это реакция диэтиламина с эпоксидными группами, присоединенных к основной полимерной цепи полистирола (П) посредством фосфонистокислотных групп (№9) и аналогичная реакция для хлоргидринной группы (№8).



При сравнении оказалось (табл. 2.10.3), что энергии активации для  $k_1$  находятся в тех же пределах, а предэкспоненты несколько выше для реакций сополимера ГМА-ДВБ, чем для производных сополимера ХМС-ДВБ. Для всех исследованных реакционных серий сополимера ГМА-ДВБ полученные пре-

дэкспоненты и энергии активации для константы  $k_2$  имеют положительные значения. В то время как значения  $E_{\text{акт}}$  и  $\ln Z$  для  $k_2$  в реакционных сериях сравнения (№8, 9) имеют отрицательные значения, что может быть связано с диффузионными затруднениями в высокополярной фазе полимера, содержащего диссоциированные фосфонистокислотные группы. Энергии активации и предэкспоненты для константы  $N$ , как для реакционных серий сополимера ГМА-ДВБ, так и для реакционных серий производных сополимера ХМС-ДВБ имеют отрицательные значения, однако в последнем случае они в несколько раз меньше.

Из приведенных данных видно, что эпоксидная группа (№9) в реакции аминирования диэтиламиноом показывает более высокую реакционную способность, чем хлоргидринная (№8), о чем говорят более низкие энергии активации для всех трех констант ( $k_1$ ,  $k_2$  и  $N$ ). Следует отметить, что хлоргидринная группа, образуемая при раскрытии эпоксидных групп в среде HCl, имеет достаточно высокую реакционную способность и может быть также использована в реакциях аминирования.

На графике 2.10.11 представлены зависимости  $E_{\text{акт}} = f(\ln Z)$  для всех исследованных реакционных серий для различных кинетических параметров. Данные зависимости показывают количество реагирующих групп ( $Z$ ) и энергию, которую необходимо подвести к этим группам для осуществления реакции, процесса диффузии или набухания ( $E_{\text{акт}}$ ).

Энергии активации для коэффициентов диффузии возрастают в ряду:



Подобный порядок обуславливается не только полярностью диффундирующего реагента, но и набуханием полимера в этом реагенте, исключение составляют две серии – ДЭА\*, ТЭА\*, проведенные в 50% растворе этанола.

Для коэффициентов набухания ( $q$ ) получены низкие и близкие значения энергии активации, которые немного выше у третичных аминов:



Для  $k_1$  энергии активации увеличиваются в ряду:



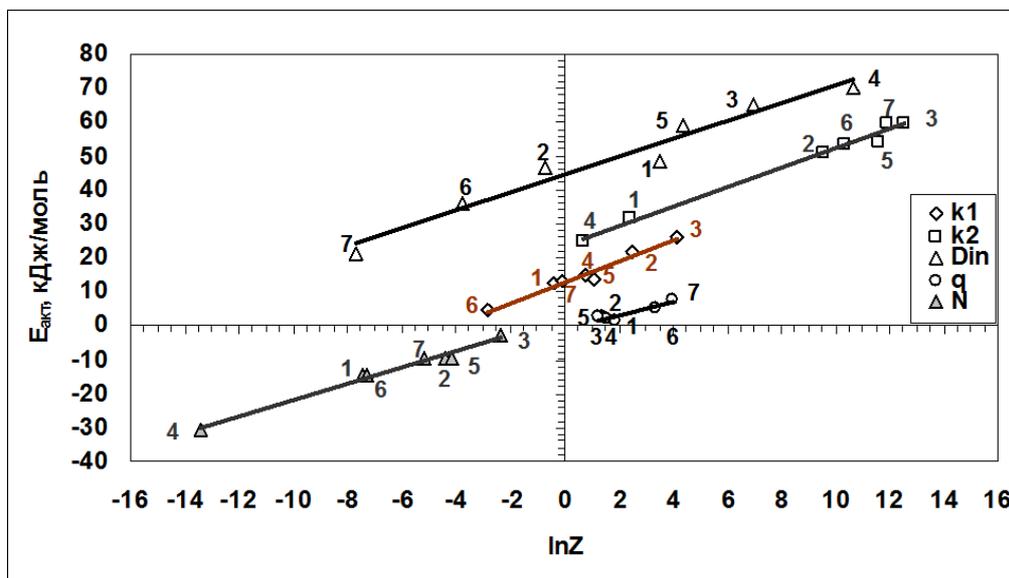


Рис. 2.10.11 Зависимости  $E_{\text{акт}}$  от  $\ln Z$  для различных кинетических параметров (номера соответствуют № серии в табл.2.10.3)

Как видно, для всех вторичных аминов характерны высокие энергии активации. Для  $k_2$  энергии активации возрастают в ряду:



И наконец, значения энергий активации для  $N$  возрастают в ряду:



Ниже приведены рассчитанные по МНК линейные зависимости  $E_{\text{акт}} = A + B \cdot \ln Z$  для всех основных параметров моделей. Как видно, во всех случаях энергии активации подчиняются линейным уравнениям с высокими коэффициентами корреляции ( $r_{\text{corr}} = 0,92 \div 0,99$ ):

**модель внутренней диффузии с набуханием:**

$$D_{\text{in}}: E_{\text{акт}} = 44,45 + 2,636 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,977 \quad (\text{ур. 2.10.72})$$

$$q: E_{\text{акт}} = -0,49 + 1,798 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,919 \quad (\text{ур. 2.10.73})$$

**двухэкспоненциальная модель:**

$$k_1: E_{\text{акт}} = 12,91 + 3,073 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,984 \quad (\text{ур. 2.10.74})$$

$$k_2: E_{\text{акт}} = 23,75 + 2,844 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 2.10.75})$$

$$N: E_{\text{акт}} = 2,05 + 2,404 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 2.10.76})$$

Достаточно высокие коэффициенты корреляции показывают соблюдение правила Барклея–Батлера для исследованных реакционных серий [137].

В таблице 2.10.4 для сополимера ГМА–ДВБ приведены, определенные из изокинетических уравнений 2.10.72–76, значения энергий активации ( $E_{\text{акт-0}}$ ) и

изокинетических температур ( $\beta = 1000 \cdot V/8,31$ ). Для сравнения приведены аналогичные величины для реакционных серий, проведенных на различных производных сополимера ХМС-ДВБ [126, 136].

**Таблица 2.10.4**

Сравнение энергий активаций и изокинетических температур для сополимера ГМА-ДВБ и производных сополимера ХМС-ДВБ

параметр	ГМА-ДВБ		ХМС-ДВБ	
	$E_{\text{акт-0}}$	$\beta, \text{K}$	$E_{\text{акт-0}}$	$\beta, \text{K}$
$k_1$	12,91	370	25,09	354
$k_2$	23,75	342	32,08	359
$N$	2,05	289	1,92	366
$D_{\text{in}}$	44,45	317	–	–
$q$	–0,493	216	–	–

Как видно, значения энергий активации для  $k_2$  и  $D_{\text{in}}$  весьма значительны и соответствуют величинам для внутридиффузионных стадий. Разница между энергиями активации  $k_2$  и  $D_{\text{in}}$  для сополимера ГМА-ДВБ обусловлена тем, что  $k_2$  соответствует коэффициенту диффузии для постоянного объема гранул, а  $D_{\text{in}}$  – для изменяющегося. Энергии активации ( $E_{\text{акт-0}}$ ) для  $k_1$  и  $k_2$  в случае сополимера ГМА-ДВБ на 9–12 кДж ниже, чем для производных сополимера ХМС-ДВБ.

Для констант, описывающих затрудненные реакции ( $k_2$  и  $N$ ) величины изокинетической температуры для сополимера ГМА-ДВБ ниже, чем для сополимера ХМС-ДВБ, причем в случае  $N$  разница составляет 77 К.

Можно предположить, что при изокинетической температуре, соответствующей температуре размягчения, облегчается переход цепи в необходимую для прохождения реакции структуру.

Рассчитанные значения констант при изокинетических температурах для сополимера ГМА-ДВБ ( $k_1=1,50 \cdot 10^{-2}$ ;  $k_2=2,36 \cdot 10^{-4}$ ) имеют большие значение на два порядка для константы  $k_1$ , и на один порядок для константы  $k_2$ , чем для производных сополимера ХМС-ДВБ ( $k_1=1,98 \cdot 10^{-4}$ ;  $k_2=2,19 \cdot 10^{-5}$ ).

Таким образом, по сумме данных можно сказать, что стерические затруднения меньше, а подвижность полимерных звеньев выше у сополимера ГМА-ДВБ, чем у сополимера ХМС-ДВБ. Термодинамические особенности реакций позволяют проводить аминирование полиглицидилметакрилата в более мягких условиях с достижением высоких степеней превращения.

## 2.11 Элементный анализ аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ

Содержание введенных в ходе реакции аминогрупп и молярную степень превращения можно определять как по данным СОЕ, так и по данным элементного анализа. Для подтверждения достоверности экспериментальных данных СОЕ был проведен элементный анализ (С:Н:N) ряда аминированных образцов.

В таблице 2.11.1 приведены концентрации азота, полученные по данным элементного анализа и по данным  $СОЕ_{НСI}$ .

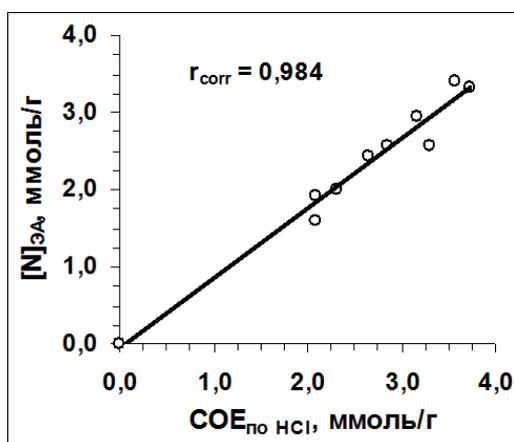
**Таблица 2.11.1**

Содержание азота по данным СОЕ и по данным элементного анализа в аминированных образцах сополимера ГМА-ДВБ

№	амин	t, °С	элементный анализ			СОЕ <sub>НСI</sub>			Δ <sub>отн.</sub> , %
			[N], ммоль/г	ст. откл.	отн. %	[N], ммоль/г	ст. откл.	отн. %	
1	ГпА	95	2,56	0,09	3,4	2,86	0,03	1,0	10,6
2	изо-ОА	90	2,43	0,07	3,1	2,66	0,00	0,0	8,8
3	ДБА	95	2,94	0,02	0,7	3,17	0,03	0,9	7,4
4	ДГА	90	1,99	0,24	12,0	2,31	0,01	0,6	13,9
5	ТМА	20	2,56	0,04	1,4	3,30	0,03	0,8	22,4
6	МЭА	90	3,32	0,13	3,9	3,73	0,01	0,4	11,0
7	ДЭА	90	3,40	0,04	1,3	3,57	0,03	0,9	4,8
8	ТЭА*	90	1,59	0,01	0,9	2,10	0,03	1,4	24,3
9	ДМЭА	90	1,93	0,09	4,5	2,10	0,03	1,4	8,2

\* – раствор амина в этаноле (1:1)

Сравнение полученных результатов показало, что метод СОЕ показывает большую точность определения азота, чем элементный анализ. Стандартные отклонения в случае СОЕ не превышали 0,03 ммоль/г (1,4 отн.%), в то время как в случае расчета по данным элементного анализа достигали 0,24 ммоль/г (12 отн. %).



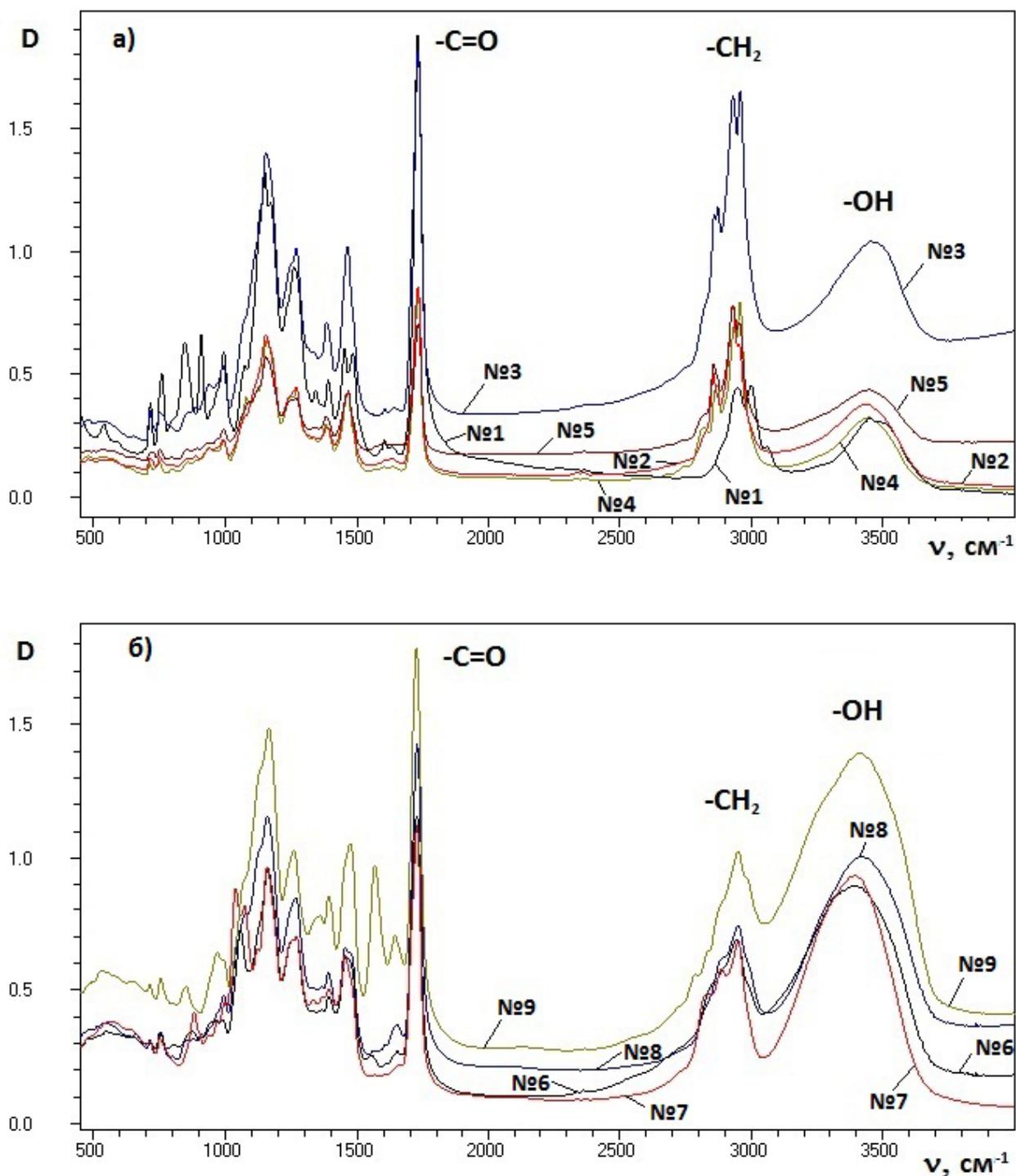
**Рис. 2.11.1** График адекватности содержания азота по данным СОЕ и по данным элементного анализа

Рис 2.11.1 показывает, что концентрации азота, полученные разными методами, достаточно хорошо коррелируют между собой ( $r_{корр}=0,984$ ), что подтверждает прохождение реакции аминирования по эпоксидной

группе и достоверность экспериментальных данных.

## 2.12 ИК-спектроскопия аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ

В данной работе была исследована возможность быстрой количественной оценки степени аминирования образцов сополимера ГМА–ДВБ по данным ИК – спектров.



**Рис. 2.12.1** ИК–спектры образцов сополимера ГМА-ДВБ до и после аминирования алифатическими аминами (а) и этаноламинами (б): №1 – исходный; №2 – ГПА; №3 – *изо*-ОА; №4 – ДБА; №5 – ДГсА; №6 – МЭА; №7 – ДЭА; №8 – ТЭА; №9 – ДМЭА

На рис. 2.12.1 представлены ИК–спектры исходного сополимера ГМА-ДВБ (№1) и аминированных различными аминами образцов (№2–9).

Образующиеся в ходе реакций аминирования аминогруппы и четвертичные аммониевые основания не имеют четких индивидуальных частот поглощения, например полосы поглощения вторичной аминогруппы перекрываются в данном случае полосой гидроксильной группы.

Так как в ходе реакции не образуются группы, дающие новые характеристические полосы поглощения, то оценка ИК-спектров аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ была проведена по интенсивностям полос метиленовых и гидроксильных групп, концентрации которых значительно изменяется в ходе реакции.

При рассмотрении спектров было обнаружено, что соотношение полос поглощения изменяющихся  $\text{CH}_2$ -групп ( $2932\text{--}3003\text{ см}^{-1}$ ) или  $\text{OH}$ -групп ( $3395\text{--}3453\text{ см}^{-1}$ ) и базовой полосы карбонильной группы ( $1728\text{--}1736\text{ см}^{-1}$ ) в исследованных образцах изменяется в соответствии со структурой амина и степенью превращения реакции. Поэтому в данной работе была проведена оценка зависимости между интенсивностями полос поглощения метиленовых, а также гидроксильных групп и концентрацией данных групп ( $[\text{CH}_2]$  и  $[\text{OH}]$  в ммоль/г), определенных по данным СОЕ. При этом в качестве показателя интенсивности были использованы не высоты индивидуальных полос поглощения ( $H$ ), а их отношения к высоте полосы карбонильной группы:

$$\delta_1 = H_{\text{CH}_2}/H_{\text{C=O}} \quad (\text{ур. 2.12.1})$$

$$\delta_2 = H_{\text{OH}}/H_{\text{C=O}}, \quad (\text{ур. 2.12.2})$$

где  $H_{\text{CH}_2}$  – высота полосы метиленовой группы;  $H_{\text{OH}}$  – высота полосы гидроксильной группы;  $H_{\text{C=O}}$  – высота полосы карбонильной группы.

Поглощение в области  $2800\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  обусловлено валентным колебанием  $\text{C}\text{--}\text{H}$  группы. Оно проявляется в виде сложной полосы, обусловленной симметричными и антисимметричными колебаниями метильной и метиленовой группы [130]. Следует отметить, что в случае реакций с этаноламинами, полосы поглощения в данной области менее выражены из-за влияния гидроксильной

группы в этанольном заместителе и в основном проявляются в виде одного пика (рис. 2.13.1б).

Полоса с наибольшей интенсивностью в области 2930–3000 см<sup>-1</sup> обусловлена антисимметричными валентными колебаниями метиленовых групп, количество которых возрастает с ростом длины углеводородного заместителя при атоме азота. При этом с ростом концентрации CH<sub>2</sub> групп в сополимере возрастает отношение интенсивностей полос поглощения метиленовой группы к карбонильной группе.

Метиленовая группа присутствует как в исходном фрагменте глицидилметакрилата, так и в аминированном, поэтому для расчета ее концентрации необходимо знать количество как непрореагировавших исходных звеньев, так и аминированных. Значение COE<sub>НСI</sub> показывает концентрацию аминированных фрагментов. Концентрация непрореагировавших звеньев определяется как разность между исходной концентрацией основомоля звена ( $C_{ГМА}^{исх} = 6,69$  ммоль/г), пересчитанной на изменившуюся в ходе реакции массу фрагмента, и концентрацией аминированных звеньев (COE). С учетом количества метиленовых групп в исходном ( $n_{CH_2}^{исх}$ ) и аминированном ( $n_{CH_2}^{кон}$ ) звене общая концентрация CH<sub>2</sub> выражается уравнением:

$$[CH_2] = n_{CH_2}^{исх} \cdot \left( \frac{C_{ГМА}^{исх}}{1 + \Delta \cdot F \cdot C_{ГМА}^{исх}} - COE \right) + n_{CH_2}^{кон} \cdot COE \quad (\text{ур. 2.12.3})$$

Степень превращения (F) связана с COE соотношением:

$$F = \frac{COE}{C_{ГМА}^{исх} \cdot (1 - COE \cdot \Delta)}, \quad (\text{ур. 2.12.4})$$

где **F** – степень превращения аминирования в расчете на  $C_{ГМА}^{исх}$ ; **Δ** – изменение массы на ммоль полимерного фрагмента, г/ммоль.

Таким образом, после выражения F через COE и преобразования, уравнение 2.12.3 принимает вид:

$$[CH_2] = n_{CH_2}^{исх} \cdot C_{ГМА}^{исх} \cdot (1 - \Delta \cdot COE) - (n_{CH_2}^{кон} - n_{CH_2}^{исх}) \cdot COE \quad (\text{ур. 2.12.5})$$

где  $n_{CH_2}^{исх}$  – количество метиленовых групп в исходном полимерном звене (3 группы);

$n_{CH_2}^{кон}$  – количество метиленовых групп в аминированном полимерном звене.

$C_{ГМА}^{исх}$  – исходная концентрация основомоля звена (6,69 ммоль/г);

$\Delta$  – привес на ммоль полимерного звена, г/ммоль;

СОЕ – статическая обменная емкость по HCl аминированного сополимера, ммоль/г;

Методом базовой линии [131] были найдены высоты полос поглощения  $\text{CH}_2$  – групп и  $\text{C}=\text{O}$  – групп и рассчитаны их отношения ( $\delta_1$ ). Полученные данные приведены в таблице 2.12.1. В ряду исследуемых образцов, была получена линейная зависимость между  $\delta_1$  и  $[\text{CH}_2]$  с достаточно высоким коэффициентом корреляции (исключение составили образцы аминированные ТЭА и ДМЭА):

$$[\text{CH}_2] = 15,54 + 16,17 \cdot \delta_1, \quad r_{\text{corr}} = 0,965 \quad (\text{ур. 2.12.6})$$

Как видно из данных таблицы 2.12.1, значения экспериментальных и рассчитанных по ур. 2.12.6 концентраций  $\text{CH}_2$  достаточно близки.

Таблица 2.12.1

Обработка ИК–спектров аминированных образцов сополимера  
ГМА-ДВБ по полосе поглощения  $\text{CH}_2$ –группы

Амин	F	$n_{\text{CH}_2}^{\text{кон}}$	$\Delta$ , г/ммоль	СОЕ, ммоль/г	$\delta_1$	$[\text{CH}_2]_{\text{эксп.}}$ , ммоль/г	$[\text{CH}_2]_{\text{расч.}}$ , ммоль/г
–	–	–	–	–	0,23	20,07	19,24
МЭА	0,72	5	0,061	3,73	0,55	22,96	24,44
ДЭА	0,85	7	0,105	3,57	0,61	26,83	25,46
изо–ОА	0,61	8	0,129	2,66	0,79	26,48	28,23
ГПА	0,64	9	0,115	2,86	0,92	30,63	30,47
ДБА	0,80	9	0,129	3,17	0,98	30,88	31,45
ДГсА	0,60	13	0,185	2,31	1,09	34,59	33,15

На рис. 2.12.2 приведен график адекватности экспериментальных и расчетных величин  $[\text{CH}_2]$ , который имеет достаточно высокий коэффициент корреляции ( $r_{\text{corr}}=0,994$ ).

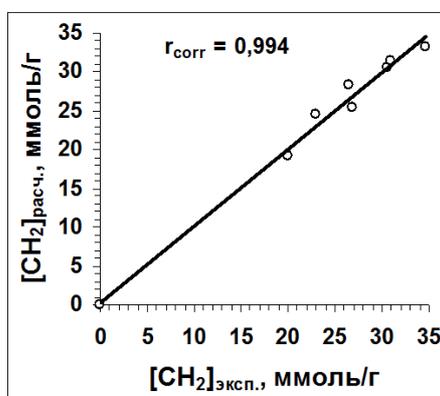


Рис. 2.12.2 График адекватности экспериментальных и расчетных значений  $[\text{CH}_2]$

Таким образом, используя уравнения 2.12.5–2.12.6, можно проводить быструю количественную оценку СОЕ и степеней аминирования анализируемых образцов по данным ИК–спектров.

Аналогичная обработка была проведена по полосе поглощения гидроксильных групп ( $3400\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ ), концентрация которых увеличивается с ростом степени превращения реакций аминирования в результате раскрытия

эпоксидной группы и введения в структуру сополимера ГМА-ДВБ этанольных заместителей.

В исходном сополимере часть эпоксидных групп гидролизована, и звенья в которых они находятся ( $C_{\text{ГМА}}^{\text{гидр}}$ ) содержат по две гидроксильные группы. Концентрация образующихся в ходе реакции ОН–групп определяется по значениям СОЕ в соответствие с их количеством в аминированном звене ( $n_{\text{ОН}}^{\text{кон}}$ ). Общая концентрация ОН–групп определяется как сумма концентраций образующихся в ходе реакции и исходных гидроксильных групп, находящихся в гидролизованных звеньях. При этом исходная концентрация гидролизованных звеньев должна быть пересчитана с учетом изменения массы фрагмента в ходе реакции:

$$[\text{ОН}] = \frac{2 \cdot C_{\text{ГМА}}^{\text{гидр}}}{1 + \Delta \cdot F \cdot C_{\text{ГМА}}^{\text{исх}}} + n_{\text{ОН}}^{\text{кон}} \cdot \text{СОЕ} \quad (\text{ур. 2.12.7})$$

Подставляя в уравнение 2.12.7 выражение F по ур. 2.12.4 получаем:

$$[\text{ОН}] = 2 \cdot C_{\text{ГМА}}^{\text{гидр}} \cdot (1 - \text{СОЕ} \cdot \Delta) + n_{\text{ОН}}^{\text{кон}} \cdot \text{СОЕ}; \quad (\text{ур. 2.12.8})$$

где  $n_{\text{ОН}}^{\text{кон}}$  – количество гидроксильных групп в аминированном полимерном звене;

$C_{\text{ГМА}}^{\text{гидр}}$  – концентрация гидролизованных звеньев в исходном образце (0,95 ммоль/г);

$C_{\text{ГМА}}^{\text{исх}}$  – исходная концентрация основомоля звена (6,69 ммоль/г);

$\Delta$  – привес на ммоль полимерного звена;

СОЕ – статическая обменная емкость по НСI аминированного сополимера, ммоль/г.

Рассчитанные по ур. 2.12.8 концентрации ОН–групп и отношения высот полос поглощения гидроксильной группы к карбонильной группе ( $\delta_2$ ) приведены в таблице 2.12.2.

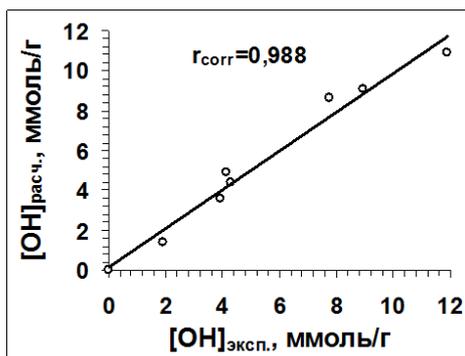
**Таблица 2.12.2**  
Обработка ИК–спектров аминированных образцов сополимера  
ГМА-ДВБ по полосе поглощения ОН–группы

амин	F	$n_{\text{ОН}}^{\text{кон}}$	$\Delta$ , г/ммоль	СОЕ, ммоль/г	$\delta_2$	$[\text{ОН}]_{\text{экс.}}$ , ммоль/г	$[\text{ОН}]_{\text{расч.}}$ , ммоль/г
–	–	–	–	–	0,16	1,90	1,41
<i>изо</i> –ОА	0,61	1	0,129	2,66	0,32	3,90	3,58
ДБА	0,80	1	0,129	3,17	0,38	4,29	4,35
ГпА	0,64	1	0,115	2,86	0,42	4,14	4,87
ДМЭА	0,40	3	0,107	2,10	0,70	7,77	8,64
МЭА	0,72	2	0,061	3,73	0,73	8,93	9,04
ДЭА	0,85	3	0,105	3,57	0,87	11,90	10,93

Для ряда аминированных образцов была получена линейная зависимость между  $\delta_2$  и концентрацией гидроксильных групп с достаточно высоким коэффициентом корреляции (исключение составили образцы аминированные ТЭА и ДГсА):

$$[\text{ОН}] = -0,72 + 13,43 \cdot \delta_2, \quad r_{\text{corr}} = 0,982 \quad (\text{ур. 2.12.9})$$

Рассчитанные по уравнению 2.12.9 значения  $[\text{ОН}]$  достаточно близки к



**Рис. 2.12.3** График адекватности экспериментальных и расчетных значений  $[\text{ОН}]$

экспериментальным. На рис. 2.12.3 приведен график адекватности экспериментальных и расчетных величин  $[\text{ОН}]$ , имеющий достаточно высокий коэффициент корреляции ( $r_{\text{corr}}=0,988$ ).

Расчет ИК-спектров по полосам  $\text{ОН}$ - и  $\text{СН}_2$ -групп подтверждает прохождение реакции со степенью превращения определенной по значениям  $\text{СОЕ}$ .

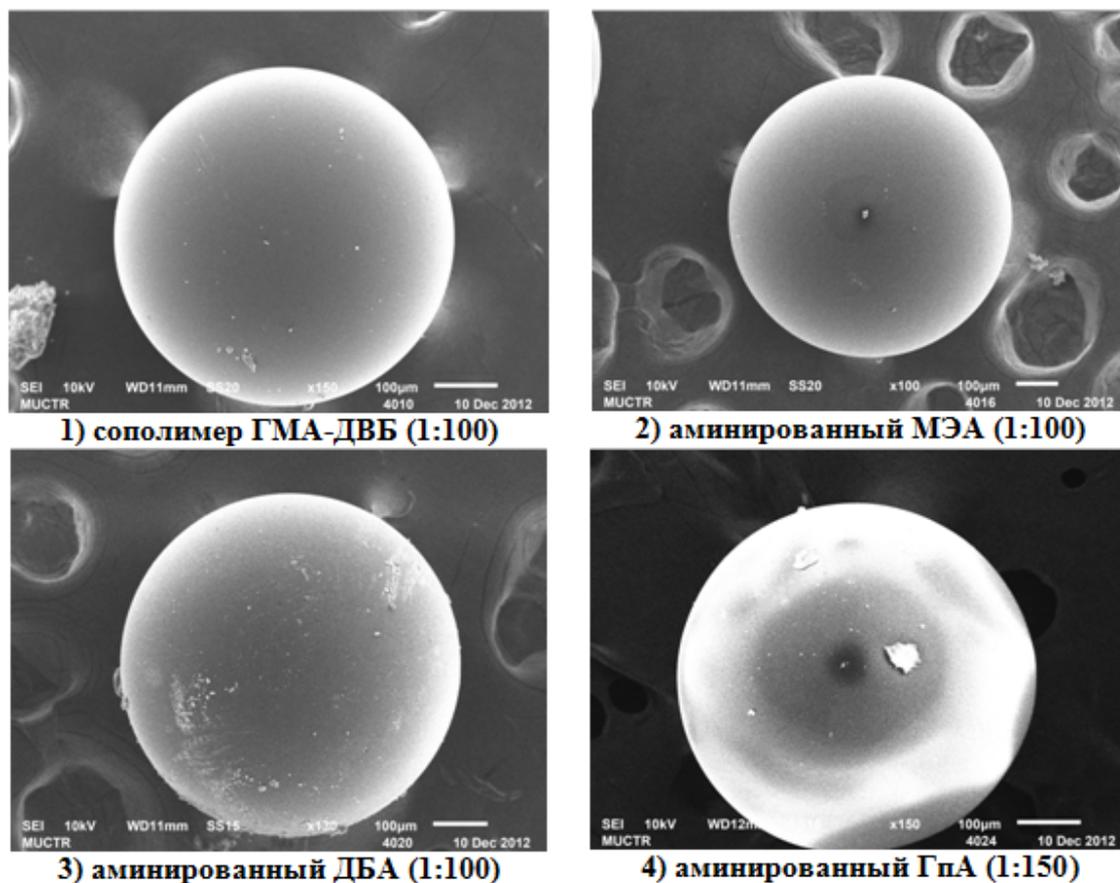
Таким образом, показана возможность экспресс-оценки степени превращения в реакциях аминирования сополимеров ГМА-ДВБ по ИК-спектрам с использованием интенсивностей изменяющихся полос поглощения метиленовых и гидроксильных групп к базовой полосе поглощения карбонильной группы.

### 2.13 Исследование морфологии структуры и внутренней дисперсности сополимера ГМА-ДВБ и его аминированных производных

Важнейшие свойства трехмерных сополимеров и потенциальных носителей биологически активных соединений для решения задач селективной сорбции БАВ и их иммобилизации в большой степени обуславливаются внутренней дисперсностью и морфологией трехмерной структуры.

В данной работе была изучена структура поверхности и сколов гранул исходных и модифицированных МЭА, ДБА, ГпА сополимеров ГМА-ДВБ (5 масс. %).

Известно, что размер и форма гранул в значительной степени определяют эффективность и безопасность сорбентов. На рис. 2.13.1 приведены полученные на сканирующем электронном микроскопе JSM-6510LV (Центр коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева) фотографии гранул. Как видно, исследуемые гранулы имеют правильную сферическую форму.

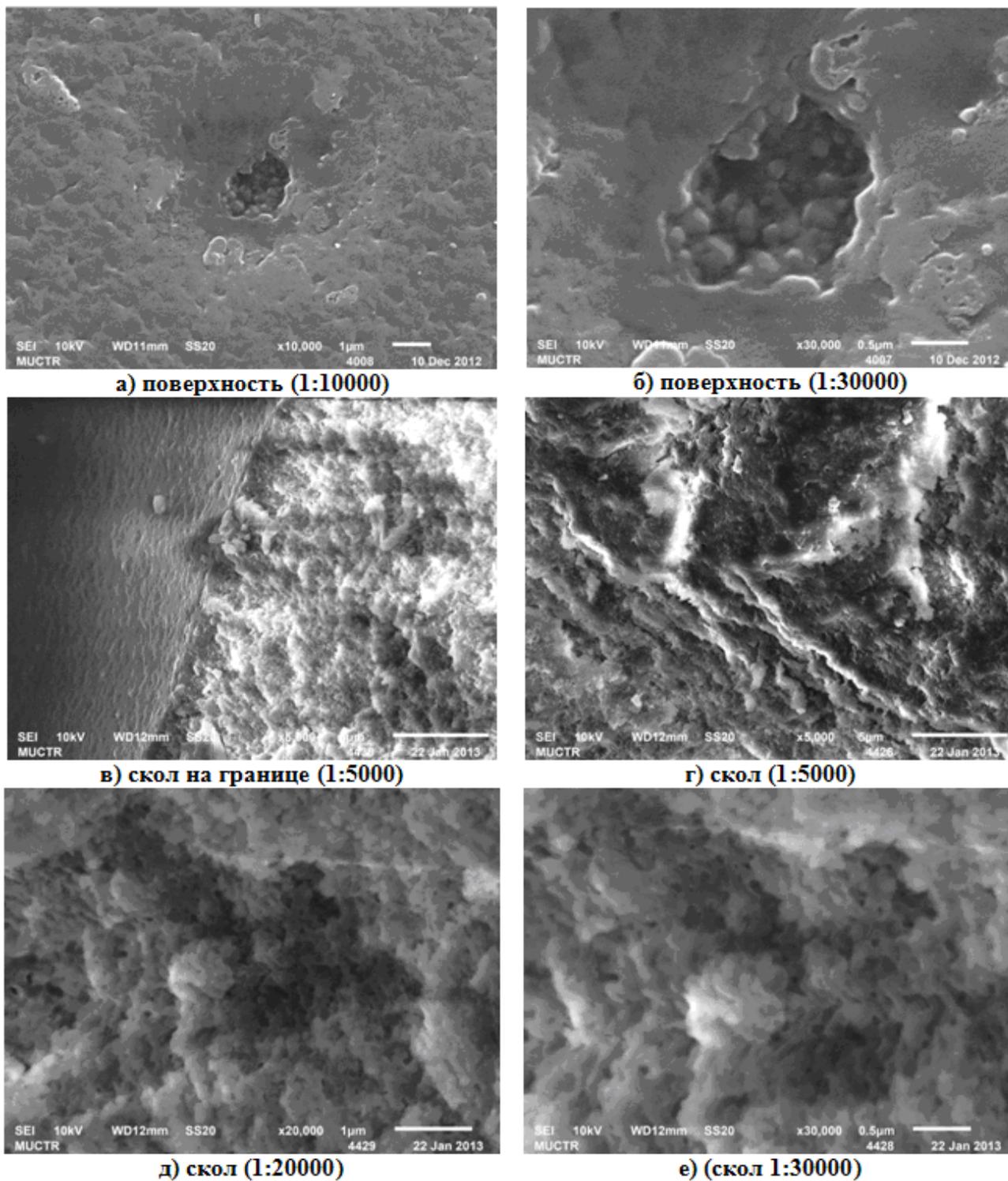


**Рис. 2.13.1** Электронные фотографии гранул сополимера ГМА-ДВБ и его аминированных производных (общий вид)

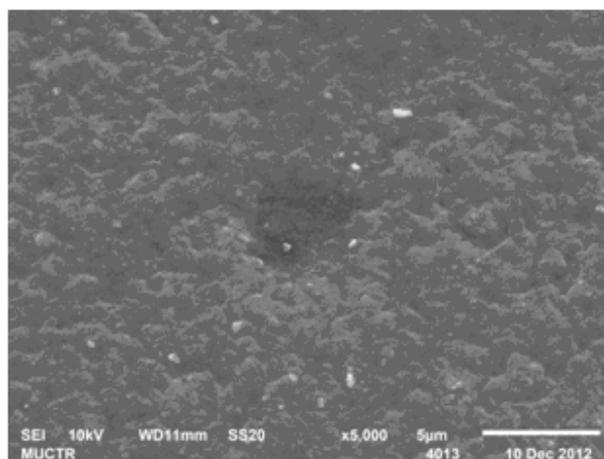
Определенные по фотографиям размеры гранул составили: 537,36 мкм - для №1; 672,24 мкм - для №2; 623,08 мкм - для №3; 565,56 мкм – для №4.

На рис. 2.13.2–2.13.5 приведены электронные фотографии поверхности и сколов гранул сополимера ГМА-ДВБ и его аминированных производных.

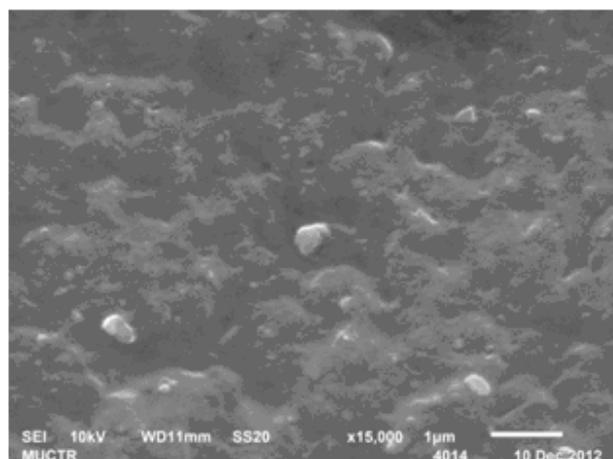
Как видно, результаты СЭМ свидетельствуют о развитой пористой структуре образцов. Морфология исследованных сополимеров представляет собой беспорядочно упакованные агломераты сферолитов размером  $0,1 \div 0,4$  мкм, разделенных порами, что соответствует макропористым материалам.



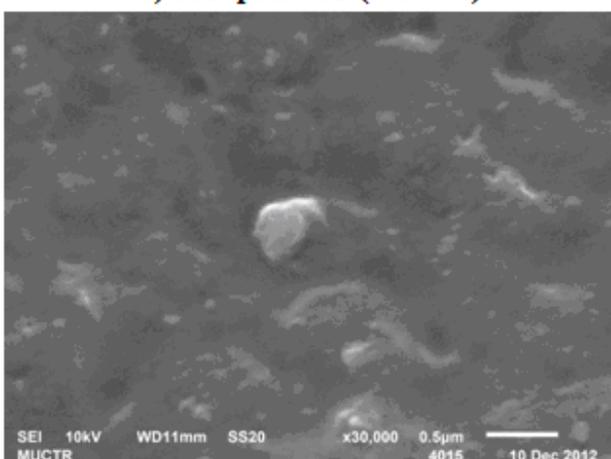
**Рис. 2.13.2** Электронные фотографии поверхности и сколов гранул сополимера ГМА-ДВБ



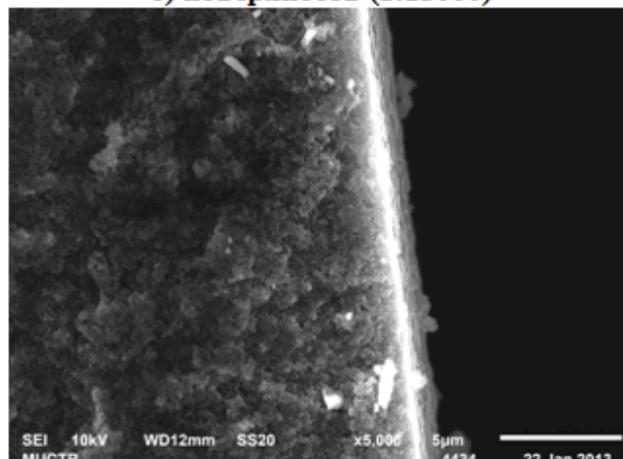
**а) поверхность (1:10000)**



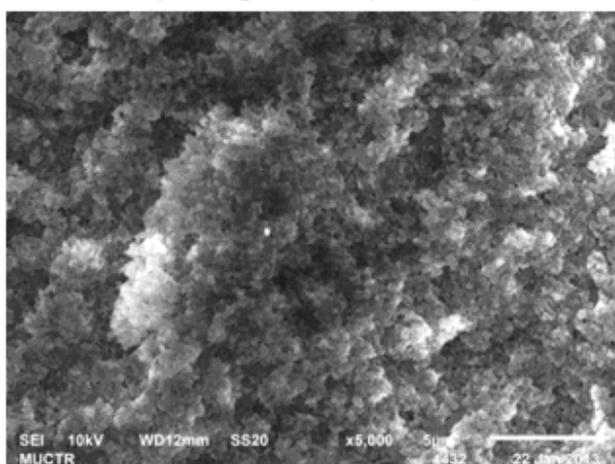
**б) поверхность (1:15000)**



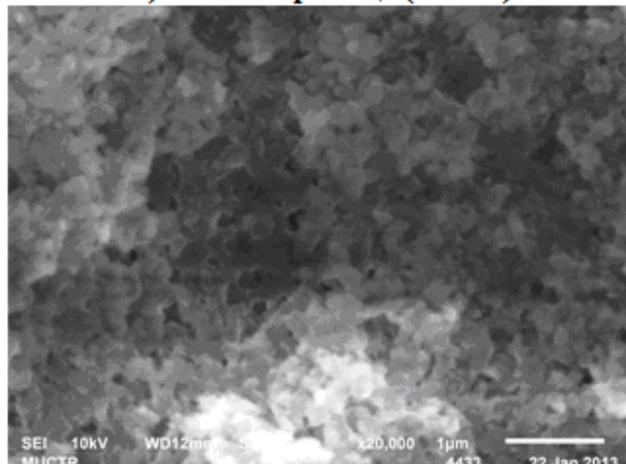
**в) поверхность (1:30000)**



**г) скол на границе (1:5000)**

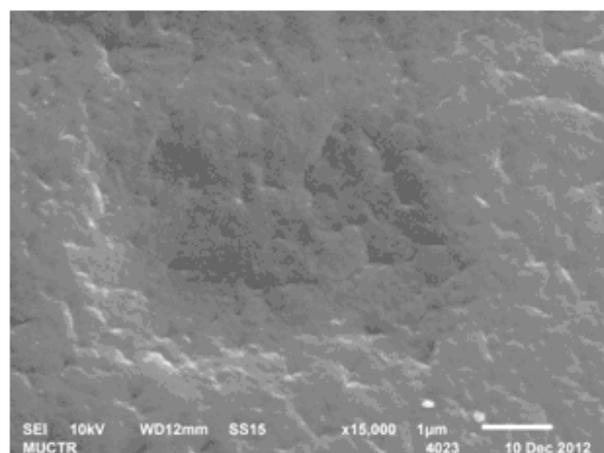


**д) скол (1:5000)**

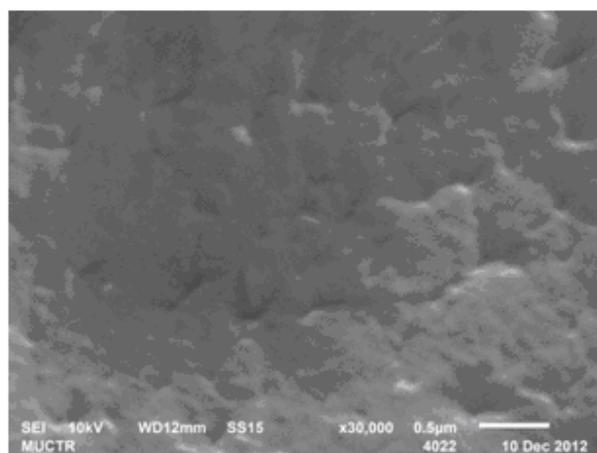


**е) скол (1:20000)**

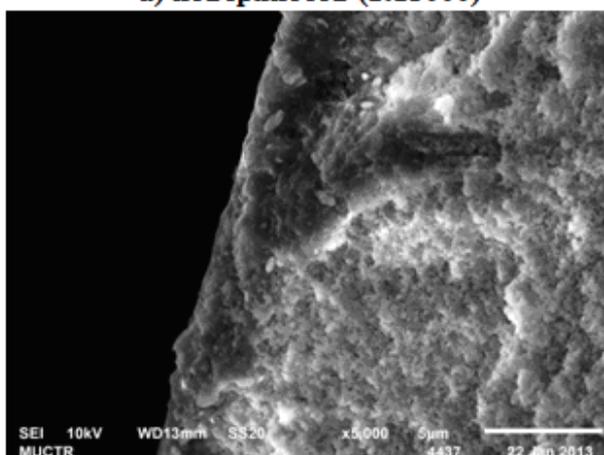
**Рис. 2.13.3** Электронные фотографии поверхности и сколов гранул сополимера ГМА-ДВБ аминированного МЭА



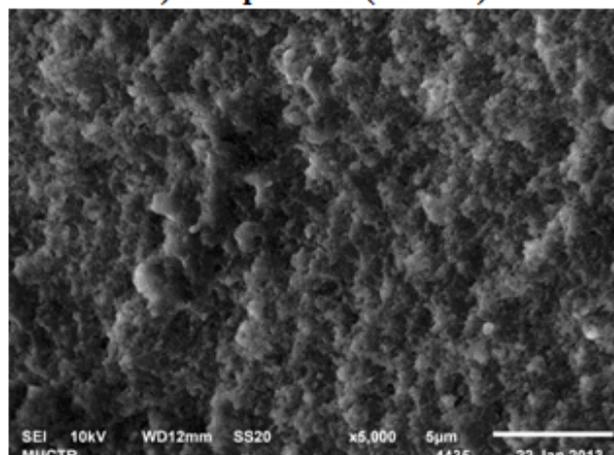
**а) поверхность (1:15000)**



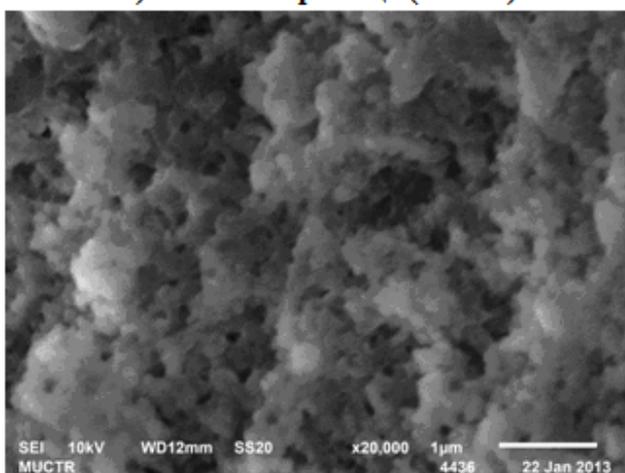
**б) поверхность (1:30000)**



**в) скол - на границе (1:5000)**

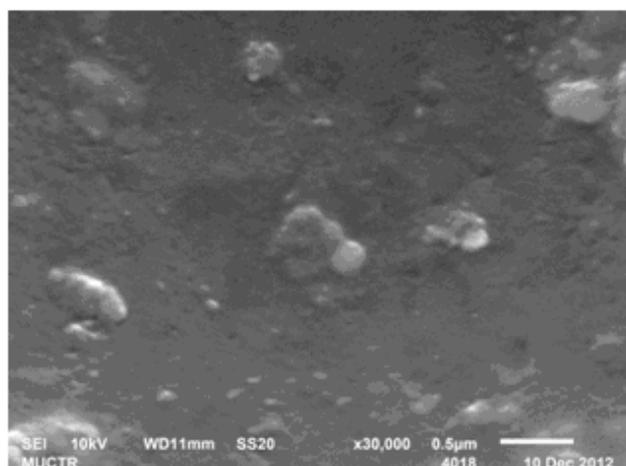


**г) скол (1:5000)**

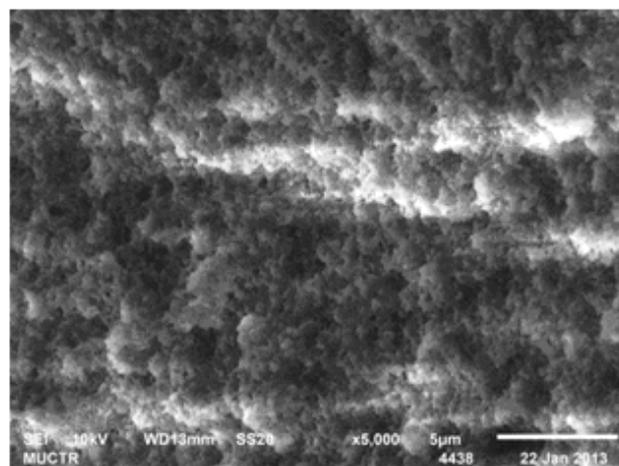


**д) скол (1:20000)**

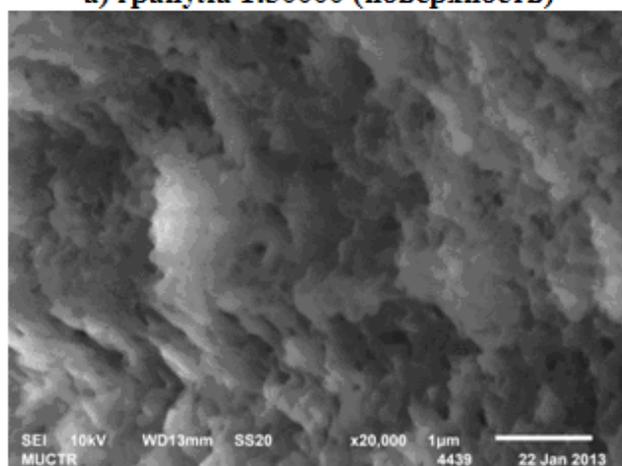
**Рис. 2.13.4** Электронные фотографии поверхности и сколов гранул сополимера ГМА-ДВБ аминированного ГПА



а) гранула 1:30000 (поверхность)



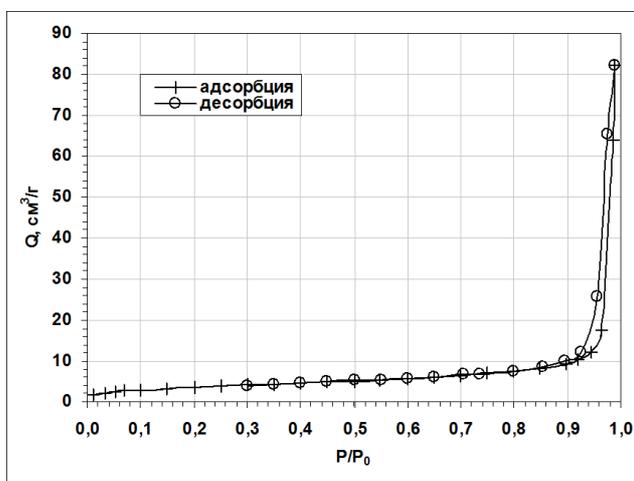
б) скол 1:5000



в) скол 1:20000

**Рис. 2.13.5** Электронные фотографии поверхности и сколов гранул сополимера ГМА-ДВБ аминированного ДБА

Подобный размер сферолитов характерен и для макропористых сополимеров стирола и ДВБ. Как видно внутренняя часть гранул имеет более разви-

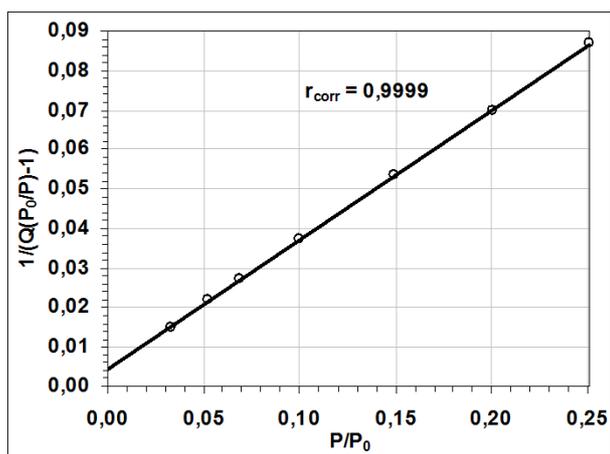


**Рис.2.13.6** Изотермы сорбции–десорбции азота на сополимере ГМА-ДВБ

тую и пористую структуру, чем внешняя поверхность гранул. Из представленных данных видно, что при модифицировании не происходит существенного изменения структуры сополимера ГМА-ДВБ.

Методы порометрии позволяют определять различные характеристики пористых материалов, такие как

средний размер пор ( $D_{\text{ср. пор}}$ , нм), их число, удельную поверхность ( $S_{\text{уд}}$ ,  $\text{м}^2/\text{г}$ ), общий объем пор ( $V_{\text{пор}}$ ,  $\text{см}^3/\text{г}$ ), распределение пор по размерам. Для характеристики пористой структуры полимерных материалов известен ряд методов, имеющих различные пределы применения. К ним относятся ртутная порометрия, адсорбционно-структурные, капиллярные, пикнометрические, калориметрические, рентгеноструктурные методы и т.д. [169-177]



**Рис. 2.13.7** Линейная зависимость БЭТ для адсорбции азота на сополимере ГМА-ДВБ

В данной работе характеристики пористости сополимера ГМА-ДВБ были определены методом низкотемпературной адсорбции азота на порозиметре ASAP 2020 (Surface Area and Porosity Analyzer) фирмы Micromeritics (Центр коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева).

На рис. 2.13.6 приведены полученные для сополимера ГМА-ДВБ изотермы сорбции–десорбции азота. Следует отметить, что данный тип изотерм характерен для макропористых материалов [176, 177].

Площадь удельной поверхности была определена по модели БЭТ, которая в линейной форме описывается уравнением [170, 176, 177]:

$$\frac{1}{Q \cdot (P_0/P - 1)} = \frac{1}{Q_m \cdot C} + \frac{C-1}{Q_m \cdot C} \cdot P_0/P, \quad (\text{ур. 2.13.1})$$

где  $P$  – давление азота;  $P_0$  – давление его насыщенных паров;  $Q$  – объем сорбированного азота при относительном давлении  $P/P_0$ ,  $\text{см}^3/\text{г}$ ;  $Q_m$  – объем адсорбированного азота, образующего монослой,  $\text{см}^3/\text{г}$ ;  $C$  – константа БЭТ, характеризующая взаимодействие адсорбент – адсорбат.

По ур. 2.13.1 была получена линейная зависимость (рис. 2.13.7) в интервале  $P/P_0 = 0,03 \div 0,25$  с высоким коэффициентом корреляции:

$$1/(Q \cdot (P_0/P) - 1) = 0,328 + 0,0046 \cdot P_0/P, \quad r_{\text{corr}} > 0,999 \quad (\text{ур. 2.13.2})$$

В таблице 2.13.1 приведены полученные параметры уравнения БЭТ и величина удельной поверхности ( $S_{\text{уд}}$ ), рассчитанная для площади поперечного сечения плотноупакованного монослоя азота равной  $0,1620 \text{ нм}^2$  [177].

Для рутинных измерений часто используется упрощенная процедура определения  $S_{уд}$  по одной точке в линейном диапазоне кривой БЭТ [177]. Удельная поверхность определенная однотоочечным методом в точке  $P/P_0=0,2506$  составила  $12,6 \text{ м}^2/\text{г}$ .

Таблица 2.13.1

Удельная поверхность и параметры уравнения БЭТ:  $1/(Q \cdot (P_0/P) - 1) = A + B \cdot P_0/P$  для сополимера ГМА-ДВБ

A, г/см <sup>3</sup>	B, г/см <sup>3</sup>	C	Q <sub>m</sub> , см <sup>3</sup> /г	S <sub>уд</sub> , м <sup>2</sup> /г	
				многоточ.	одноточ.
0,328±0,001	0,0046±0,0002	72,0	3,01	13,11±0,05	12,6

Как видно, полученные многоточечным и однотоочечным методами значения  $S_{уд}$  близки и соответствуют макропористым структурам.

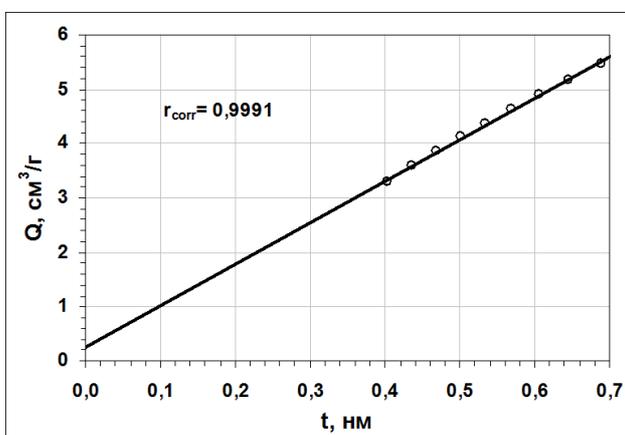


Рис. 2.13.8 Зависимость статистической толщины от объема азота сорбированного на сополимере ГМА-ДВБ

Далее обработка экспериментальных данных была проведена методом t-plot. Данный метод позволяет определить площадь и объем микропор в присутствии пор большого диаметра. Для определения статистической толщины адсорбированного слоя

(t) было выбрано уравнение де Бэра [176, 177]:

$$t = \sqrt{\frac{13,99}{0,034 - \log(P/P_0)}} \quad (\text{ур. 2.13.3})$$

На рис. 2.13.8 приведена линейная зависимость  $Q=f(t)$  полученная в диапазоне  $t=0,4 \div 0,7$ . Данная зависимость описывается уравнением:

$$Q = 0,265 + 7,641 \cdot t, \quad r_{\text{corr}}=0,999 \quad (\text{ур. 2.13.4})$$

В таблице 2.13.2 приведены параметры линейного уравнения t-plot, объем и площадь микропор, а также площадь внешней поверхности (разность между общей поверхностью БЭТ и поверхностью микропор).

Расчет объема мезо- и макропор и их распределения по размерам производился методом БДХ [176, 177].

Таблица 2.13.2

Удельный объем и площадь микропор и параметры уравнения t-plot:  $Q = A + B \cdot t$ 

A, см <sup>3</sup> /г	B, см <sup>3</sup> /г	V <sub>уд</sub> микропор, см <sup>3</sup> /г	S <sub>уд</sub> микропор, м <sup>2</sup> /г	S <sub>уд</sub> внеш., м <sup>2</sup> /г
0,265±0,067	7,641±0,123	0,00041	1,329	11,778

В основе данной модели лежит допущение о цилиндрической форме пор, радиус которых равен сумме радиуса Кельвина и толщины адсорбированной на стенке поры пленки ( $r_n = r + t$ ) [178]. Для расчета радиуса цилиндрических пор было использовано уравнение Кельвина [176, 177]:

$$r = \frac{-2 \cdot \sigma \cdot V_m}{R \cdot T \cdot \ln(P/P_0)}, \quad (\text{ур. 2.13.5})$$

где  $\sigma$  – поверхностное натяжение азота в точке кипения,  $8,85 \cdot 10^7$  Дж/см<sup>3</sup>;  $V_m$  – молярный объем жидкого азота, 34,7 см<sup>3</sup>/моль;  $T$  – температура кипения азота,  $-195,8$  °С.

Таблица 2.13.3

Удельная поверхность и объем пор, распределение пор по размерам

Диапазон D <sub>пор</sub> , нм	D <sub>ср. пор</sub> , нм	dV <sub>пор</sub> , см <sup>3</sup> /г	∑dV <sub>пор</sub> , см <sup>3</sup> /г	dS <sub>уд. пор</sub> , м <sup>2</sup> /г	∑dS <sub>уд. пор</sub> , м <sup>2</sup> /г
<b>адсорбция</b>					
169,7–141,4	153	0,02994	0,02994	0,783	0,783
141,4–54,6	65,4	0,07934	0,10928	4,852	5,635
54,6–36,0	41,1	0,00847	0,11775	0,817	6,452
36,0–25,5	28,9	0,00195	0,11969	0,269	6,721
25,5–20,0	22,0	0,00062	0,12032	0,113	6,834
20,0–13,6	15,5	0,00079	0,12110	0,202	7,036
13,6–10,3	11,4	0,00058	0,12169	0,203	7,239
10,3–8,2	9,0	0,00049	0,12217	0,217	7,456
8,2–6,8	7,4	0,00043	0,12260	0,235	7,691
6,8–5,8	6,2	0,00039	0,12300	0,253	7,944
5,8–5,0	5,3	0,00037	0,12337	0,277	8,221
5,0–4,4	4,7	0,00037	0,12373	0,314	8,535
4,4–3,9	4,1	0,00035	0,12408	0,337	8,872
3,9–3,5	3,6	0,00033	0,12441	0,364	9,236
3,5–3,1	3,3	0,00035	0,12476	0,428	9,664
3,1–2,8	2,9	0,00035	0,12511	0,477	10,141
2,8–2,5	2,6	0,00034	0,12545	0,525	10,666
2,5–2,2	2,3	0,00037	0,12582	0,637	11,303
2,2–2,0	2,1	0,00039	0,12621	0,745	12,048
2,0–1,7	1,8	0,00043	0,12664	0,922	12,970
<b>десорбция</b>					
46,4–27,2	31,9	0,02340	0,02340	2,937	2,937
27,2–19,6	22,1	0,00302	0,02642	0,545	3,482
19,6–14,3	16,1	0,00120	0,02762	0,299	3,781
14,3–10,4	11,7	0,00066	0,02829	0,226	4,007
10,4–8,0	8,9	0,00047	0,02876	0,213	4,22
8,0–7,2	7,5	0,00020	0,02896	0,108	4,328
7,2–6,1	6,5	0,00032	0,02928	0,195	4,523
6,1–5,3	5,6	0,00031	0,02959	0,219	4,742
5,3–4,7	4,9	0,00029	0,02988	0,235	4,977

Расчет  $t$  осуществлялся по уравнению Хэлси [176, 177]:

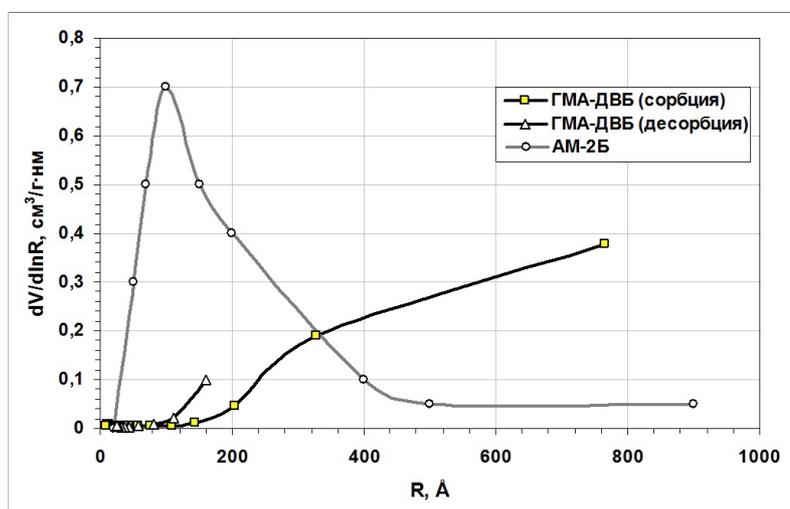
$$t = 3,54 \cdot \sqrt[3]{\frac{-5}{\ln(P/P_0)}} \quad (\text{ур. 2.13.6})$$

В таблице 2.13.3 приведены полученные методом БДХ результаты для адсорбционной и десорбционной ветви: размер ( $D_{\text{пор}}$ ), объем ( $V_{\text{пор}}$ ) и удельная поверхность пор ( $S_{\text{уд. пор}}$ ). Средний диаметр пор рассчитывался по формуле [176].

$$D_{\text{ср.пор}} = 4 \cdot V_{\text{пор}} / S_{\text{уд. пор}} \quad (\text{ур. 2.13.7})$$

Общий объем пор составил  $0,127 \text{ см}^3/\text{г}$ , средний диаметр пор для адсорбции составил  $39,06 \text{ нм}$ , для десорбции  $24,01 \text{ нм}$ .

На рис. 2.13.9 приведены дифференциальные порометрические кривые сополимера ГМА-ДВБ, характеризующие изменение объема пор с изменением их диаметра, полученные для адсорбционной и для десорбционной ветви. Для сравнения приведена, полученная методом ртутной порометрии, порометрическая кривая макропористого анионообменника АМ-2Б [179], получаемого аминированием диметиламином хлорметирированного сополимера стирола и ДВБ.



**Рис. 2.13.9** Дифференциальные порометрические кривые для сополимера ГМА-ДВБ и для анионообменника АМ-2Б

Из рисунка видно, что сополимер ГМА-ДВБ имеет макропористую структуру, и по сравнению с АМ-2Б основное количество макропор располагаются в области больших размеров.

## 2.14 Сравнение ПАП–аминирования сополимера ГМА-ДВБ и хлорметилованных сополимеров стирола и ДВБ

Максимально достижимая в ходе реакции концентрация функциональных аминогрупп является наиболее важной характеристикой сорбентов и определяет его основные потребительские свойства. От типа амина, строения и электронных эффектов заместителей при азоте зависит прочность сорбционных комплексов, образующихся со сложными молекулами БАВ. В данном разделе было проведено сравнение реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ и хлорметилованных сополимеров стирола и ДВБ.

На рис. 2.14.1 приведены величины статической обменной емкости по HCl образцов сополимера ГМА-ДВБ, аминированных различными аминами, в зависимости от температуры реакции. Как видно, сополимер ГМА-ДВБ хорошо реагирует с аминами уже при невысоких температурах. Для присоединения большинства аминов по эпоксигруппам сополимеров ГМА-ДВБ увеличение температуры выше 30–70°C не дает значительного увеличения СОЕ. В случае *изо*-ОА, ДМА и ТМА реакция проходит с максимальной степенью превращения уже при температуре 20–30 °С. Целесообразность снижения температур при реакции аминирования обуславливается также и относительно низкой температурной стабильностью аминогрупп, особенно в случае конечных аммониевых групп четвертичной структуры.

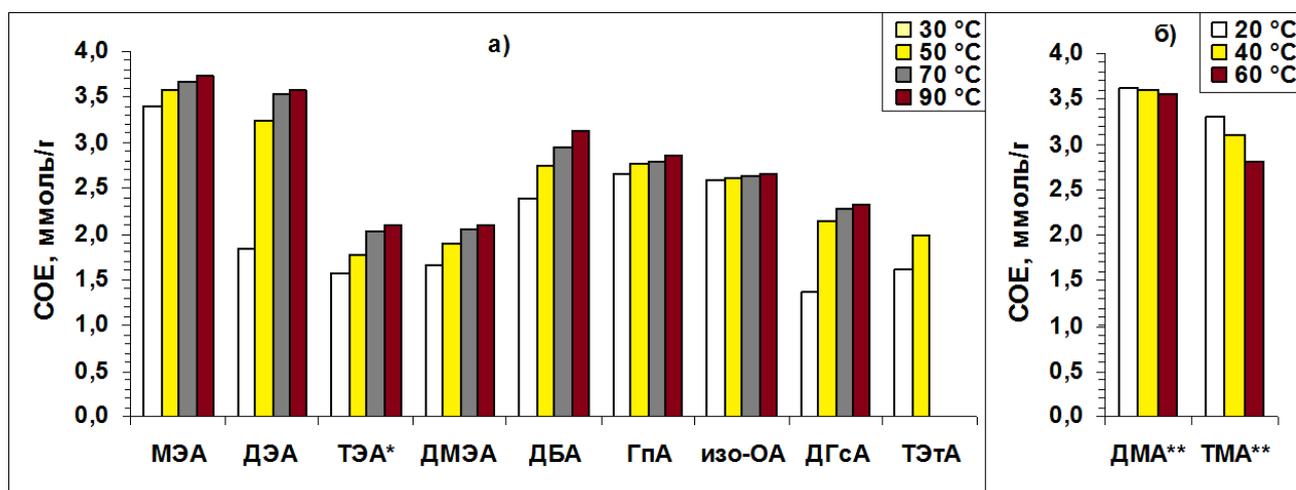


Рис. 2.14.1 Статическая обменная емкость по HCl аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ в зависимости от температуры реакции: а) 20–60 °С б) 30–90 °С;

\* – раствор амина в этаноле (1:1) \*\* – 45 % водный раствор амина

В этом случае при повышенных температурах синтеза ( $>50$  °С) даже для простейшего представителя третичных аминов – триметиламина возможно расщепление конечных кватернизованных аммониевых групп по механизмам дезаминирования с потерей емкости по аминогруппам и дезалкилирования с потерей основной силы и изменением полярности.

Следует отметить, что изменение структуры аминогрупп от четвертичных аммониевых оснований до групп третичных аминов существенно меняет заряд на полимерной поверхности, гидрофильность, способность к образованию водородных связей и как следствие емкость и селективность в ряду БАВ.

В данной работе были проанализированы и обобщены данные по реакциям хлорметиленного полистирола с аминами из различных публикаций.

Для оценки реакционной способности линейных и сшитых хлорметиленованных полимеров стирола были рассчитаны молярные степени превращения реакций. Расчет  $F$  производился (методология расчета описана в разделе 2.5) по приведенным авторами значениям СОЕ и по данным элементного анализа (ЭА). Обобщенные данные по реакциям аминирования сополимера ГМА-ДВБ, а также линейного и сшитого хлорметиленованного полистирола приведены в таблице 2.14.1.

По данным таблицы 2.14.1 было проведено сравнение эффективностей аналогичных реакций аминирования для сшитых сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ. Результаты представлены на рис. 2.14.2.

Величины степени превращения в определенной степени не коррелируют с величинами статической обменной емкости, что связано с различным содержанием реакционноспособных групп в исходных сополимерах и различной величиной привеса в реакциях, которая увеличивается с ростом молекулярной массы реагирующих аминов.

Как видно, в случаях МЭА, ДЭА, ДМА, ТМА степени превращения достаточно высоки как для сополимера ГМА-ДВБ, так и для сополимера ХМС-ДВБ.

**Таблица 2.14.1** Сравнение эффективностей реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ и хлорметилированного полистирола

введенные аминогруппы	ГМА и ДВБ (5 %); C <sub>оп</sub> =5,74 ммоль/г						ХМС и ДВБ									
	t, °C	элементный анализ		СОЕ, ммоль/г	F <sub>ЭА</sub>	F <sub>СОЕ</sub>	исх. Cl, %	C <sub>ХМ</sub> , ммоль/г	%, сш.	t, °C	элементный анализ		СОЕ, ммоль/г	F <sub>ЭА</sub>	F <sub>СОЕ</sub>	Источ- ник данных
		N, %	N, ммоль/г								N, %	N, ммоль/г				
-NHС <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	90	4,71	3,43	3,73**	0,76	0,86	10,1	2,85	30	90	3,46	2,47*	2,65**	0,92	>0,99	п.3.2.9.
-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub>	90	4,76	3,40	3,57**	0,92	>0,99	10,1	2,85	30	90	2,25	1,61*	2,20**	0,68	0,95	
-N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH) <sub>3</sub> Y <sup>-***</sup>	90	2,23	1,58	2,10**	0,37	0,56	10,1	2,85	30	70	1,57	1,12*	1,58**	0,47	0,70	[180]
							24,0	6,76	нет	70	-	-	3,53**	-	0,97	
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH)Y <sup>-</sup>	90	2,70	1,98	2,10**	0,44	0,47	≈21,9	6,16	6	90	-	-	3,30*	-	0,76	[181]
							17,17	4,84	нет	комн.	5,28	3,77**	-	>0,99	-	[182]
							22,70	6,39	нет	50	5,57	3,91*	-	0,94	-	[183]
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH)Y <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	22,70	6,39	нет	50	5,09	3,64*	-	0,91	-		
-N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH)Y <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	22,70	6,39	нет	50	4,65	3,32*	-	0,87	-	
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	-	-	3,62**	-	0,75	16,7	4,71	10	90	-	-	3,80*	-	0,97	[184]
							18,2	5,13	4,5	0	6,70	4,78**	4,80**	0,97	0,98	[185]
							29,4	8,28	≈7	100	7,60	5,42*	6,52**	0,86	0,83	[186]
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Y <sup>-</sup>	20	3,59	2,56	3,30**	-	0,77	24,5	6,90	6	комн.	6,23	4,45**	4,32**	0,79	0,76	[187]
							18,4	5,18	2	0	5,65	4,03*	4,00*	>0,99	0,99	[185]
							≈22,4	6,31	3,8	50	-	-	4,00*	-	0,83	[181]
							≈22,3	6,28	4	комн.	-	-	4,10*	-	0,86	[188]
							≈15,9	4,48	6	60	5,25	3,75**	2,06*	0,99	0,52	[189]
							≈28,95	8,15	≈6	90	5,90	4,21*	5,18**	0,69	0,81	[186]
-N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Y <sup>-</sup>	50	-	-	1,98**	-	0,45	≈15,9	4,48	6	комн.	1,86	1,33*	-	0,34	-	[189]
							17,17	4,84	нет	комн.	2,16	1,54**	-	0,36	-	[182]
-N <sup>+</sup> (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> OH <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	≈22,4	6,31	3,7	80	-	-	1,97**	-	0,46	[190]
-N <sup>+</sup> (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	≈22,3	6,28	4	88	-	-	0,92*	-	0,40****	[188]
-N <sup>+</sup> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00*	-	-	
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> )Cl <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	22,70	6,39	нет	70	3,65	2,61*	-	0,86	-	[191]
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> )Cl <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	22,70	6,39	нет	70	3,50	2,50*	-	0,92	-	
-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> )Cl <sup>-</sup>	-	-	-	-	-	-	22,70	6,39	нет	70	3,20	2,29*	-	0,87	-	

\* – значение получено в Cl-форме; \*\* – значение получено в OH – форме или свободного амина; \*\*\* – Y<sup>-</sup> = Cl<sup>-</sup> или OH<sup>-</sup>; \*\*\*\* – первое аминирование проведено триоктиламином (СОЕ=0,92 ммоль/г; F=0,22), второе - триэтиламинном (СОЕ=1,00 ммоль/г; F=0,18), общая СОЕ=1,92 ммоль/г; F=0,4;

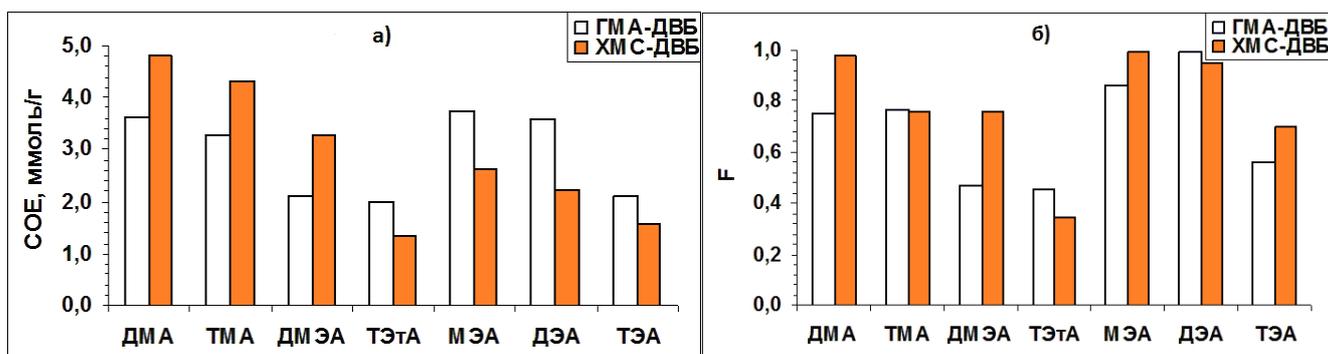


Рис. 2.14.2 Сравнение реакций аминирования сополимеров ГМА–ДВБ и ХМС–ДВБ по СОЕ(а) и по F(б)

Показательным для данных структур является ряд этаноламинов. Так величины СОЕ снижаются в ряду МЭА $\approx$ ДЭА $>$ ТЭА, что соответствует возрастанию стерических затруднений при дополнительном введении этанольных заместителей. В случае этаноламинов: МЭА, ДЭА, ТЭА сополимер ГМА-ДВБ (5 масс. %) показал большую результирующую СОЕ по сравнению с сополимером ХМС-ДВБ (30 масс. %).

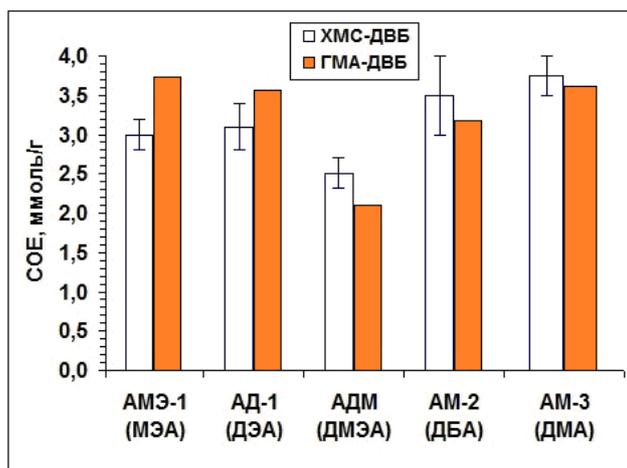
При переходе от ТМА к ТЭтА емкости и степени превращения значительно падают как для сополимера ГМА-ДВБ, так и для сополимера ХМС-ДВБ, однако для ГМА-ДВБ остаются немного большими.

Аминирование сополимера ХМС-ДВБ высшими триалкиламинами дает практически одинаковый результат по степени превращения (табл. 2.14.1). В работе [190] было проведено аминирование сополимера ХМС-ДВБ трибутиламином, при этом F составила 0,45. M.Abbasian et al. проводили последовательное аминирование сополимера ХМС-ДВБ вначале триоктиламином, затем триэтиламином. В этом случае общая степень превращения также не превышала 0,40 [188].

Следует отметить, что линейные полимеры хлорметирированного полистирола дают достаточно высокие степени превращения (порядка 0,86–0,99) даже для третичных аминов. Исключение составил триэтиламин, для которого даже на линейном полимере были получены степени превращения не более 0,45 [182, 192].

На рис. 2.14.3 приведены значения СОЕ промышленных марок анионообменников на основе хлорметирированных сополимеров стирола и ДВБ

(10 ÷ 20 масс. %) [179] и анионообменников полученных в данной работе с аналогичными аминогруппами на основе сополимера ГМА-ДВБ.



**Рис. 2.14.3** Сравнение СОЕ полученных в данной работе анионитов на основе сополимера ГМА–ДВБ с промышленными марками анионитов на основе сополимеров ХМС–ДВБ

Как видно, значения СОЕ для аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ и для промышленных марок анионообменников достаточно близки. Таким образом, показано, что применение матрицы ГМА-ДВБ позволяет в ряде случаев отказаться от использования дефицитных винилароматических мономеров и потенциально опасного монохлордиметилового эфира.

Следует отметить, что меньшая доля матрицы в ММ структурной единицы сополимера ГМА-ДВБ и большая удаленность аминогруппы от основной полимерной цепи (своеобразный спейсер «эпоксидная ножка») однозначно обеспечат существенные изменения селективности к ряду анионных комплексов различных металлов и анионных БАВ.

## 2.15 Исследование сорбционных свойств сорбентов на основе сополимера ГМА-ДВБ для целей плазмсорбции

Сравнительное исследование сорбционной активности синтезированных сорбентов на основе сополимера ГМА–ДВБ и сорбентов сравнения на основе ХМС-ДВБ проводилось по двум группам факторов: сорбционным характеристикам целевых компонентов (липидов или белков плазмы) и факторам свертывания (тромбин, антитромбин III, время свертывания). Сорбенты АМГ-11; АМГ-12 и АМХ-1 были получены аминированием сополимеров ГМА-ДВБ (исходный сополимер для АМГ-11 производства ВНИИХТ, а для АМГ-12 производства Техносорбент) и сополимера ХМС-ДВБ соответственно. Сорбент АМХ-1 был исследован в различных формах: свободного амина (АМХ-1\*), хлор

форме (AMX-1<sup>\*\*</sup>) и гидрокарбонатной форме (AMX-1<sup>\*\*\*</sup>). Кроме того была проведена иммобилизация модифицирующих антикоагулянтов: хондроитинсульфата на сополимере ГМА-ДВБ (сорбент ХСГ), гепарина на хлорметилированном сополимере стирола и ДВБ (сорбент ГПХ).

Исследование сорбционных свойств проводили на глубоководнозамороженной плазме одного человека при одном заборе (3 контейнера по 0,7 л), выдерживая в статических условиях специально подготовленную навеску сорбента (g, г) в объеме свежеразмороженной плазмы ( $V_{пл}$ , мл) при комнатной температуре 20°C и времени контакта 3 часа. Для каждой партии размороженной плазмы проводили контроль содержания исследуемых компонентов в лаборатории INVITRO, стандартное отклонение определений по липопротеидам и факторам свертывания составляло не выше 3,4 отн. %. Согласно практике сорбционных процессов в динамических условиях с большой степенью надежности равновесная емкость по полимерному многокомпонентному субстрату со временем выдержки 3 часа обычно соответствует величинам динамической емкости, получаемой на колонке при полной степени отработки слоя. Следует отметить, что величины динамической обменной емкости (ДОЕ) прямо пропорционально зависят от исходной концентрации сорбируемого вещества.

Концентрацию ЛПОНП ( $C_{ОНП}$ ) рассчитывали по уравнению:

$$C_{ОНП} = C_{ОХС} - C_{ВП} - C_{НП} \quad (\text{ур. 2.15.1})$$

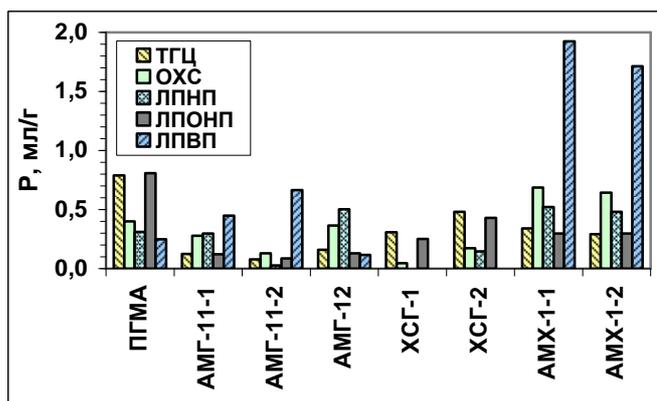
где  $C_{ОХС}$  – концентрация общего холестерина, ммоль/г;  $C_{ВП}$  – концентрация ЛПВП, ммоль/г;  $C_{НП}$  – концентрация ЛПНП, ммоль/г.

Для оценки изменения концентрации и расчета количества сорбируемых компонентов плазмы в данной работе использовали величины статической обменной емкости (СОЕ), для величины сродства использовали коэффициенты распределения (Р).

$$СОЕ = (C_{исх} - C_{равн}) \cdot V_{пл} / g_{сорб} \quad (\text{ур. 2.15.2})$$

$$P = СОЕ / C_{равн}, \quad (\text{ур. 2.15.3})$$

где  $C_{исх}$  – исходная концентрация компонента в плазме, (ммоль/л или г/л);  $C_{равн}$  – концентрация компонента после сорбции, (ммоль/л или г/л);  $V_{пл}$  – объем плазмы, мл;  $g_{сорб}$  – навеска сорбента, г.



**Рис. 2.15.1** Коэффициенты распределения компонентов липидного спектра для исследованных сорбентов

Выбор сорбентов для этой цели можно проводить по ряду критериев, одним из которых является константа обмена по ЛПВП ( $K_{ВП}$ ). Подобные константы могут быть рассчитаны по закону действующих масс (ЗДМ):

$$K_i = \frac{m_i}{C_i} \cdot \frac{C_{an}}{(m_{\infty} - m_i)} = \frac{m_i}{C_i} \cdot \text{const}, \quad (\text{ур. 2.15.4})$$

где  $m_i$  – равновесная емкость по  $i$ -тому липиду;  $C_i$  – равновесная концентрация  $i$ -того липида в жидкой фазе;  $m_{\infty} - m_i$  – емкости по незанятым группам сорбента,  $C_{an}$  – концентрация противоионов в фазе плазмы.

При сорбции различных липидов на анионитах величину  $C_{an}$  можно принять равной концентрации хлорид анионов  $[Cl^-]$ , которая в плазме практически остается неизменной. Если принять также, что количество незанятых групп в анионите ( $m_{\infty} - m_i$ ) также остается постоянным для всех липидов можно получить следующее уравнение для  $K_i$ :

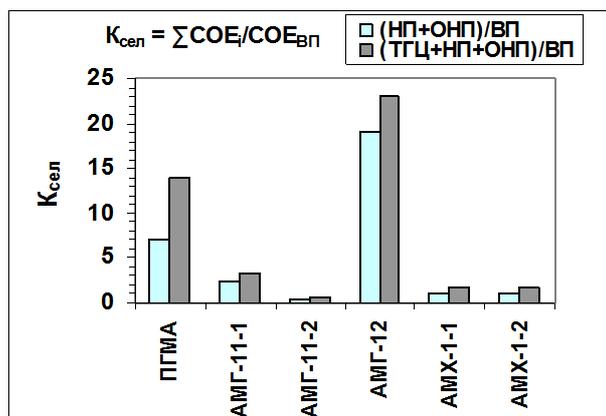
$$K_i^* = P_i = \frac{m_i}{C_i} \quad (\text{ур. 2.15.5})$$

Таким образом, принимая во внимания постоянство второго множителя ур. 2.15.4, константу обмена по ЛПВП ( $K_{ВП}$ ) можно принять равной коэффициенту распределения ( $P_{ВП}$ ).

Выбор сорбентов для извлечения атерогенных липопротеидов целесообразно проводить в группе сорбентов с минимальными значениями коэффициента распределения по липопротеидам высокой плотности ( $P_{ВП}$ ). По гистограмме коэффициентов распределения по всем липидам (рис. 2.15.1) видно, что сорбенты на основе сополимера ГМА–ДВБ показывают в несколько раз меньшие

Сорбционная коррекция плазмы по атерогенным липопротеидам возможна при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и т.д.

значения по  $R_{ВП}$  по сравнению с сорбентами на основе сополимеров ХМС–ДВБ с идентичной функциональной группой. Так сорбент АМГ-12 при значительно



**Рис. 2.15.2** Коэффициенты селективности по отношению СОЕ компонентов липидного спектра для исследованных сорбентов

более низком  $R_{ВП}$  показал идентичной величины коэффициент распределения по ЛПНП ( $R_{НП}$ ) с сорбентом АМХ-1. Причем сополимер ГМА–ДВБ модифицированный хондроитин сульфатом (ХСГ) в двух параллельных экспериментах показал практически нулевую сорбцию ЛПВП. При этом данный сорбент эффективно из-

влекает ЛПОНП и триглицериды (ТГЦ).

Для оценки селективности извлечения одного компонента (или суммы компонентов) относительно другого (или суммы компонентов) используют как соотношение СОЕ, так и соотношение коэффициентов распределения (Р):

$$K_{\text{сел}}^{\text{СОЕ}} = \text{СОЕ}_i / \text{СОЕ}_j \quad (\text{ур. 2.15.6})$$

$$K_{\text{сел}}^{\text{Р}} = P_i / P_j \quad (\text{ур. 2.15.7})$$

По уравнениям 2.15.6 и 2.15.7 были рассчитаны коэффициенты селективности для пары ТГЦ (i) и ОХС (j) для достаточно большого количества сорбентов. Рассчитанные пары коэффициентов селективности изменяются симбатно и показывают между собой хорошую корреляцию, которая описывается линейным уравнением:

$$K_{\text{сел}}^{\text{СОЕ}} = 0,03 + 1,93 \cdot K_{\text{сел}}^{\text{Р}}, \quad r_{\text{corr}} = 0,984 \quad (\text{ур. 2.15.8})$$

Подобные линейные зависимости наблюдаются и для других пар коэффициентов селективности. Таким образом, селективность извлечения компонентов плазмы может быть оценена как по соотношениям СОЕ, так и по соотношениям Р, т.е. по любому из приведенной пары коэффициенту селективности (ур. 2.15.6-2.15.7).

На рис. 2.15.2 приведены коэффициенты селективности (ур. 2.15.6) по соотношениям статических обменных емкостей (ЛПНП+ЛПОНП) к ЛПВП и

(ЛПНП+ЛПОНП+ТГЦ) к ЛПВП для исследованных сорбентов. Как видно по значениям коэффициентов селективности ( $K_{\text{сел}}$ ), синтезированный на основе сополимера ГМА–ДВБ сорбент АМГ-12 значительно превосходит сорбенты, полученные на матрице ХМС–ДВБ (АМХ-1). Причем исходный сополимер ГМА–ДВБ (ПГМА) также показал достаточно высокие коэффициенты селективности.

Выбор среди сорбентов, одновременно извлекающих липиды низкой и высокой плотности, проводили с использованием коэффициента атерогенности ( $K_{\text{ат}}$ ), который используют для оценки риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом для его описания используются различные соотношения:

$$K_1^{\text{ат}} = (C_{\text{НП}} + C_{\text{ОНП}}) / C_{\text{ВП}} = (C_{\text{ОХС}} - C_{\text{ВП}}) / C_{\text{ВП}} \quad (\text{ур. 2.15.9})$$

$$K_2^{\text{ат}} = C_{\text{НП}} / C_{\text{ВП}} \quad (\text{ур. 2.15.10})$$

$$K_3^{\text{ат}} = (C_{\text{НП}} + C_{\text{ВП}}) / C_{\text{ВП}} \quad (\text{ур. 2.15.11})$$

$$K_4^{\text{ат}} = (C_{\text{НП}} + C_{\text{ОНП}} + C_{\text{ТГЦ}}) / C_{\text{ВП}}, \quad (\text{ур. 2.15.12})$$

где  $C_{\text{ОХС}}$  – содержание общего холестерина, ммоль/л;  $C_{\text{ВП}}$  – содержание липопротеидов высокой плотности, ммоль/л;  $C_{\text{НП}}$  – содержание липопротеидов низкой плотности, ммоль/л;  $C_{\text{ОНП}}$  – содержание липопротеидов особо низкой плотности, ммоль/л;  $C_{\text{ТГЦ}}$  – содержание триглицеридов, ммоль/л.

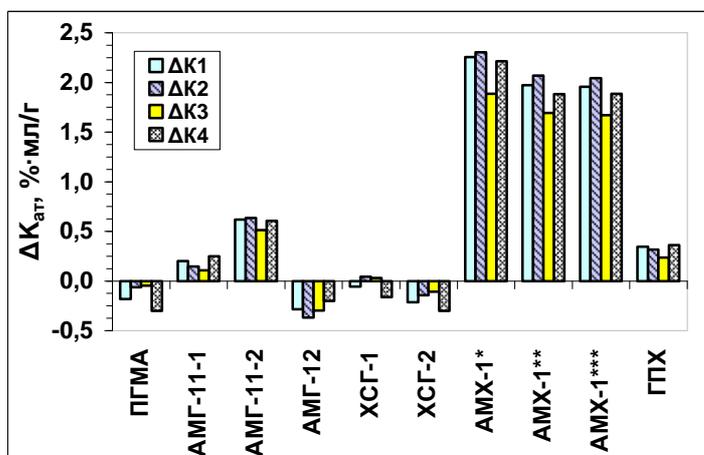
Наиболее широко в медицинской практике используется коэффициент атерогенности по Климову (ур. 2.15.9) [193]. Иногда для более жесткого контроля кроме атерогенных липопротеидов учитывают и триглицериды (ур. 2.15.12).

Снижение величины  $K_{\text{ат}}$  после лечения или коррекции плазмы определяет положительный клинический эффект коррекции липидов. Конечный выбор с более наглядной дифференциацией и учетом знака эффекта дает комплексный критерий изменения ряда показателей ( $\Delta\Pi_i$ ):

$$\Delta\Pi_i = - \frac{\Pi_{\text{исх}} - \Pi_{\text{равн}}}{\Pi_{\text{исх}}} \cdot \frac{V_{\text{пл}}}{g_{\text{сорб}}} \cdot 100\% \quad (\text{ур. 2.15.13})$$

Комплексный критерий рассчитывался с учетом соотношения сорбционных фаз по исходным и равновесным показателям  $K_{\text{ат}}$ , МНО, отношению кон-

центраций антитромбина III к протромбину ( $C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}$ ) и тромбиновому времени ( $t_{\text{тром}}$ ).



**Рис. 2.15.3** Удельные изменения коэффициентов атерогенности плазмы после контакта с исследованными сорбентами

снижение  $K_{\text{ат}}$ , в то время как сорбенты на основе сополимеров ХМС-ДВБ значительно увеличивают  $K_{\text{ат}}$ .

Для оценки изменений системы свертывания использовали величину МНО (международное нормализованное отношение), характеризующую изменение протромбинового времени в процессе сорбционной коррекции. Показатель МНО - является математической коррекцией, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, измеренного с помощью различных тромбопластинов, имеющих разную чувствительность:

$$\text{МНО} = \left( t_{\text{про}} / t_{\text{норм. про}}^{\text{сред}} \right)^{\text{МИЧ}}, \quad (\text{ур. 2.15.14})$$

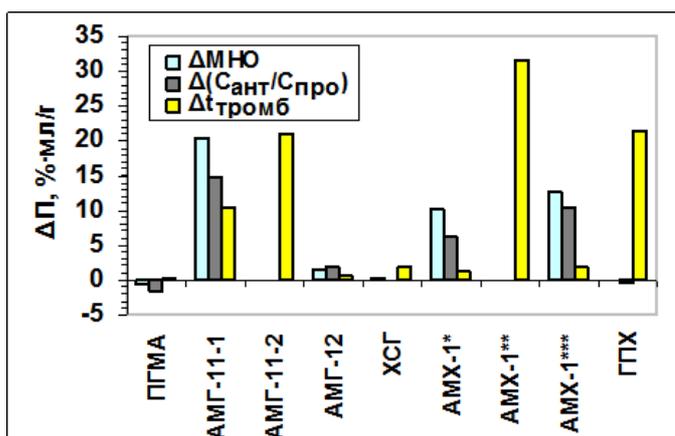
где  $t_{\text{про}}$  – протромбиновое время пациента;  $t_{\text{норм. про}}^{\text{сред}}$  - нормальное среднее протромбиновое время; **МИЧ** (международный индекс чувствительности) – показатель чувствительности тромбопластина к снижению концентрации факторов протромбинового комплекса относительно международного стандарта тромбопластина.

Для разработки эффективных медицинских технологий коррекции гиперлипидемической плазмы необходимо обеспечить не только избирательную сорбцию ЛПНП и ЛПОНП, исключая сорбцию ЛПВП, но желательно обеспечить снижение свертываемости обменной плазмы или аутоплазмы. Причем для лечения различных патологических состояний необходимо обеспечить увеличенные в 2-3 раза значения МНО по сравнению с МНО нормальной плазмы (0,8

На рис. 2.15.3 показаны величины критериев  $\Delta K_{\text{ат}}$  (ур. 2.15.9–2.15.12) после контакта плазмы с исследованными сорбентами. Как видно, разные соотношения в большинстве случаев дают близкие результаты и изменяются в достаточно узких пределах. Сорбенты ПГМА, АМГ-12, ХСГ обеспечивают

– 1,15). Например, при лечении венозного тромбоза, легочной эмболии и заболеваний клапанов сердца МНО поддерживается на уровне 2,0 – 3,0. Рекомендуемые пределы МНО при лечении артериальной тромбоэмболии, искусственных клапанов сердца, рецидивирующей системной эмболии составляют 3,0 – 4,5 [194]. Таким образом, при выборе сорбционных параметров целесообразно не только исключить понижение времени свертывания при сорбционной коррекции аутоплазмы, но и по возможности обеспечить его увеличение при заменном переливании лечебной плазмы. При этом существенно облегчается поведение имплантатов, которые практически не зарастают атеросклеротическими образованиями.

На рис. 2.15.4 приведено относительное изменение параметров коагулограммы ( $\Delta\Pi$ , %) после сорбции (ур. 2.15.13). В процессе сорбции основной задачей является сохранение времени свертывания без его уменьшения. Как видно, для исходного сополимера с эпоксигруппами (ПГМА) наблюдается неизменность величин  $\Pi$  по всему ряду параметров свертывания. Одним из возможных путей изменения тромборезистентности сорбентов является их модификация хондроитин сульфатом. Это мукополисахарид, обладающий слабым антитвертывающим действием. Соплимер ГМА-ДВБ, модифицированный хонд-



**Рис. 2.15.4** Удельное изменение параметров коагулограммы после контакта плазмы с исследованными сорбентами

роитинсульфатом (ХСГ) показал аналогичные результаты и практически не изменил основных параметров свертывания. Близость величин  $\Delta\Pi$  к нулю наблюдается из-за близости концентраций до и после сорбции, которые могут лежать в пределах погрешности анализов.

Переход к более эффективному антикоагулянту гепарину сорбент ГПХ (ХМС-ДВБ модифицирован гепарином) дает уже 20 % - ное увеличение тромбинового времени при неизменности других параметров. Исследование анионита АМХ-1 в разных формах показало, что

только хлор-форма (АМХ-1<sup>\*\*</sup>) существенно увеличивает время свертывания, в то время как форма свободного амина (АМХ-1<sup>\*</sup>) и гидрокарбонатная (АМХ-1<sup>\*\*\*</sup>) практически не дают существенных изменений. Сорбент АМГ-11 при значительном увеличении тромбинового времени (в случае АМГ-11-2 эффект увеличения  $t_{\text{тром}}$  как у сорбента модифицированного гепарином – ГПХ) и обеспечивает самые высокие значения  $\Delta\text{МНО}$ . Сорбенты сравнения АМХ-1 показали примерно в 2 раза меньшие значения  $\Delta\text{МНО}$ .

Было установлено, что удельные изменения соотношения содержания антитромбина III к протромбину ( $C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}$ ) и МНО (ур. 2.15.13) изменяются симбатно, давая линейную зависимость с высоким коэффициентом корреляции:

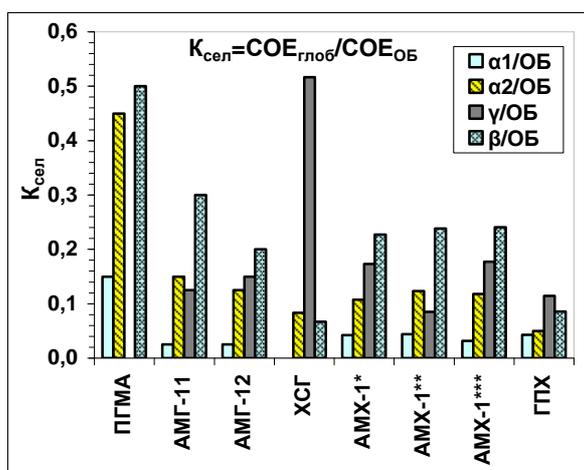
$$\Delta\text{МНО} = 0,65 + 1,29 \cdot \Delta(C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}), \quad r_{\text{corr}} = 0,990 \quad (\text{ур. 2.15.15})$$

Большое значение для новых лечебных технологий сорбционной коррекции плазмы имеет и селективность в ряду глобулинов, которая позволяет снижать гипериммунный статус путем избирательной сорбции определенных глобулиновых фракций.

На практике основные патологии определяются гипериммунным статусом и в ряде случаев обусловлены повышенными концентрациями  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Повышение значений фракции  $\alpha_1$ -глобулина наблюдается при острых и подострых, хронических воспалительных процессах, травмах, хирургических вмешательствах, опухолях, патологии печени и приеме андрогенов. Фракция  $\alpha_2$ -глобулина также дает повышение при острых, подострых, хронических воспалительных заболеваниях, неопластических заболеваниях, ожогах, особенно на стадии восстановления, нефротическом синдроме, диффузионных заболеваниях соединительной ткани. В частности, к этой фракции относится С-реактивный белок. Фракция  $\beta$ -глобулина увеличивается при механических желтухах, нефротическом синдроме, миеломе и в основном происходит увеличение количества IgA-глобулинов. Аналогичные повышения наблюдаются при железодефицитных анемиях с повышением уровня трансферина. Уровень  $\gamma$ -глобулина возрастает при хронической патологии печени (гепатит, циррозы) хронических инфекциях, саркоидозе, паразитарных инвазиях, при различных

аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, красная системная волчанка и другие), при миеломе, лимфоме, амилоидозе и других соответствующих заболеваниях [194].

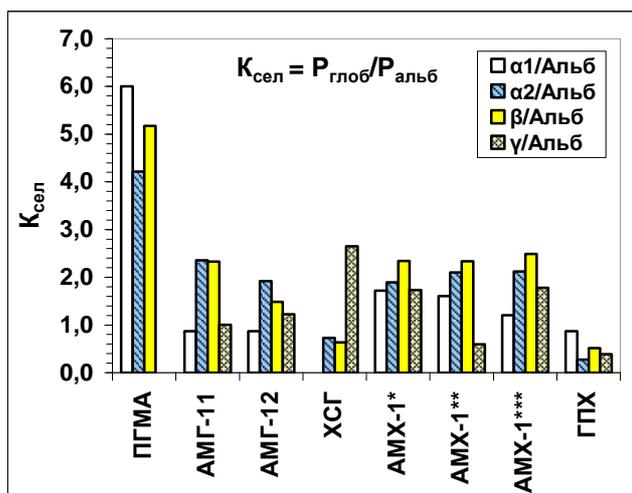
В данной работе показана принципиальная возможность селективной сорбции в ряду глобулинов. Об этом свидетельствуют приведенные на рис. 2.15.5 величины  $K_{\text{сеп}}$ , как отношение емкости ( $\text{COE}_i$ ) по отдельной фракции глобулинов ( $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ ) к емкости по общему белку ( $\text{COE}_{\text{Об}}$ ). Следует отметить, что большинство сорбентов показали выраженную селективность к  $\beta$ -глобулинам. Образец АМГ-11 показал селективность к  $\beta$ -глобулинам немного выше чем образцы серии АМХ-1. Исключение составил образец ХСГ, обладающий наибольшей селективностью к  $\gamma$ -глобулинам. Исходный сополимер (ПГМА) показал наибольшие в исследуемом ряду сорбентов коэффициенты селективности по  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулинам, при отсутствии сорбции  $\gamma$ -глобулинов.



**Рис. 2.15.5** Коэффициенты селективности по отношению  $\text{COE}$  фракций глобулинов к общему белку для исследованных сорбентов

При сорбции белков в условиях многокомпонентной смеси с различными молекулярными массами компонентов следует в первую очередь учитывать высокомолекулярные компоненты и белки, присутствующие в больших концентрациях и успешно конкурирующие за свободные активные группы сорбента.

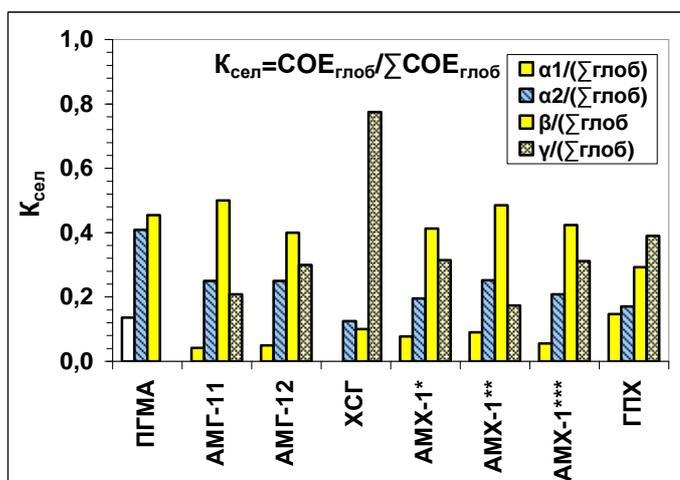
Сорбция глобулиновых фракций осложняется тем, что они находятся в плазме в меньшем количестве, чем альбумин (содержание альбумина составляет 40-60 % от общего белка). Причем сорбция глобулинов, проходящая на фоне доминирующей концентрации альбумина, дает псевдолинейную изотерму, когда микрокомпонент сорбируется на фоне больших концентраций макрокомпонента.



**Рис. 2.15.6** Коэффициенты селективности по отношению коэффициентов распределений фракций глобулинов к альбумину для исследованных сорбентов

альбумином.

Более полную информацию по сорбции в ряду глобулинов можно получить при оценке долей сорбированных отдельных фракций глобулинов от общего количества сорбируемых глобулинов. На рис. 2.15.7 приведены коэффициенты селективности фракции глобулинов по отношению к сумме глобулинов. Как видно, изменением химической структуры сорбента можно достигнуть изменений в эффективности сорбции различных фракций глобулинов. Так например, для сорбента ХСГ 80% сорбированных фракций глобулинов приходится на  $\gamma$ -глобулин.



**Рис. 2.15.7** Коэффициенты селективности по отношению COE отдельных фракций глобулинов к сумме всех глобулинов для исследованных сорбентов

На рис. 2.15.6 приведены коэффициенты селективности извлечения глобулинов относительно альбумина, рассчитанные по соотношению коэффициентов распределения (ур. 2.15.7).

Исходный сополимер ГМА-ДВБ (ПГМА) показал наибольшие сорбции микрокомпонентов  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -, а сорбент ХСГ –  $\gamma$ -глобулинов по сравнению с макрокомпонентом

Предварительные эксперименты на плазме показали, что разработанные на основе сополимера ГМА-ДВБ сорбенты обеспечивают селективную сорбцию ряда компонентов плазмы и после соответствующих испытаний могут быть рекомендованы для коррекции аутоплазмы при лечении заболе-

ваний связанных с повышенной свертываемостью крови, с повышенным содержанием атерогенных липопротеидов и при некоторых иммунодефицитных состояниях.

## 2.16 Определение параметров сорбции для достижения клинического эффекта

Основной задачей при определении параметров сорбции для лечения различных патологий является достижение нормы по содержанию извлекаемого метаболита, при этом другие показатели не должны выходить за пределы нормы. Оценку показателей сорбции проводят, таким образом, что бы эффективность гемосорбции или плазмасорбции достигалась при пропускании одного объема циркулирующей крови (1 ОЦК составляет приблизительно 1/13 от веса), или одного объема циркулирующей плазмы ( $ОЦП = 0,6 \cdot ОЦК$ ). Далее, зная исходное содержание метаболита ( $C_{исх}$ ) в плазме и содержание, которое должно быть достигнуто после сорбции ( $C_{кон}$ ), а также объем корректируемой плазмы ( $V_{пл}$ ) можно определить количество метаболита, которое должно быть сорбировано из плазмы ( $n_{сорб}$ ):

$$n_{сорб, i} = (C_{исх, i} - C_{кон, i}) \cdot V_{пл}, \quad (\text{ур. 2.16.1})$$

где  $n_{сорб, i}$  – количество метаболита, которое должно быть сорбировано из плазмы, ммоль;  $C_{исх, i}$  – исходное содержание сорбируемого метаболита, ммоль/л;  $C_{кон, i}$  – содержание сорбируемого метаболита, ммоль/л, которое должно быть достигнуто после сорбции;  $V_{пл}$  – объем корректируемой плазмы (ОЦП), л.

Таким образом, исходя из величины объема сорбционной колонки ( $V_{кол}$ ), можно оценить необходимую для коррекции плазмы  $СОЕ$  сорбента по извлекаемому компоненту (массовую и объемную):

$$СОЕ_{V, i} = n_{сорб, i} / V_{кол} \quad (\text{ур. 2.16.2})$$

$$СОЕ_{g, i} = СОЕ_{V, i} \cdot \rho_{нас}, \quad (\text{ур. 2.16.3})$$

где  $СОЕ_{V, i}$  и  $СОЕ_{g, i}$  – соответственно объемная (ммоль/л) и массовая (ммоль/г) статическая обменная емкость по извлекаемому метаболиту;  $V_{кол}$  – объем сорбционной колонки, л;  $\rho_{нас}$  – насыпная плотность сорбента, л/кг

Подобный расчет позволяет прогнозировать емкость сорбента, которую необходимо достичь в процессе синтеза. Если в процессе синтеза требуемая емкость сорбента не достигается, то предполагаемого клинического эффекта

можно достичь регулированием других параметров сорбции, например увеличением объема колонки, уменьшением объема пропускаемой плазмы или повторением процедуры сорбции на свежем сорбенте. Данный подход можно применить для разработки медицинской технологии и определения параметров сорбции для достижения предполагаемого клинического эффекта.

В таблице 2.16.1 в соответствии с изложенным выше подходом представлен расчет сорбционных параметров коррекции плазмы по ОХС для различных исходных и конечных концентраций ( $\rho_{\text{нас}} = 2$  л/кг).

**Таблица 2.16.1**  
Расчет параметров сорбции для коррекции плазмы по ОХС

Объем корректируемой плазмы, л	C <sub>ОХС</sub> , ммоль/л		Количество ОХС на корректируемый объем, ммоль			Желательные параметры сорбции		
	C <sub>исх</sub>	C <sub>кон</sub>	П <sub>исх</sub>	П <sub>кон</sub>	П <sub>сорб</sub>	Объем слоя, л	СОЕ сорбента	
							ммоль/л	ммоль/кг
1,8	7,0	5,0	12,6	9,0	3,6	0,8	4,5	9
1,8	8,0	5,0	14,4	9,0	5,4	0,8	6,8	13,5
1,8	9,0	5,0	16,2	9,0	7,2	0,8	9,0	18,0
1,8	7,0	6,0	12,6	10,8	1,8	0,8	2,3	4,5
1,8	8,0	6,0	14,4	10,8	3,6	0,8	4,5	9,0
1,8	9,0	6,0	16,2	10,8	5,4	0,8	6,8	13,5

В качестве прогнозируемого показателя могут быть использованы не только концентрации метаболитов, но и такие комплексные показатели как МНО (табл.2.16.2), коэффициент атерогенности и др.

**Таблица 2.16.2**  
Расчет параметров сорбции для коррекции плазмы по МНО

Объем корректируемой плазмы, л	МНО		Величина МНО на корректируемый объем, МНО·л			Желательные параметры сорбции		
	исх	кон	исх	кон	к коррекции	Объем слоя, л	ΔМНО	
							л/л	л/кг
1,8	1,0	2,0	1,8	3,6	1,8	0,4	4,5	9,0
1,8	1,0	3,0	1,8	5,4	3,6	0,4	9,0	18
1,8	1,0	4,0	1,8	7,2	5,4	0,6	9,0	18

Следует отметить, что значение ΔМНО полученного в данной работе сорбента АМГ-11 (20,3) достаточно, чтобы обеспечить достижение необходимого клинического эффекта при заданных в табл. 2.16.2 параметрах сорбции.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1 Характеристика используемых веществ

**Сополимер глицидилметакрилата и дивинилбензола** (5 масс. %), размер гранул – 0,4 – 0,8 мм, порообразователь – изооктан, ВГУП ВНИИХТ, г. Москва;

**Сополимер глицидилметакрилата и дивинилбензола** (5 масс. %), размер гранул – 0,4 – 1,6 мм, ООО «Техносорбент», г. Москва;

**Хлорметилированный сополимер стирола и дивинилбензола** (30 масс. %), порообразователь изооктан (115 масс. %), содержание хлора 10,2 масс. %;

**Модифицированный гепарином** (20 мг/г) **хлорметилированный сополимер стирола и дивинилбензола** (ДВБ – 20 масс. %, порообразователь бензин – 80 масс. %, хлорметильные группы – 4,05 ммоль/г);

**Хондроитин сульфата натрия соль**,  $\geq 90$  %, Sigma-Aldrich;

**Гептиламин**,  $>99\%$ , Acros Organics;

**Дибутиламин**, for syntesis, MERCK;

**Дигексиламин**, for syntesis, MERCK;

**2-этилгексиламин**, 98%, Sigma-Aldrich;

**Диметиламин водный раствор** 45%, ТУ 38-10291-80, РЕАХИМ;

**Триметиламин водный раствор** 45%, purum, в воде, Sigma-Aldrich;

**Триэтиламин**, «Ч», ТУ 6-09-1496-77, РЕАХИМ;

**Моноэтанолламин**, «Ч», ТУ 6-09-2447-91, РЕАХИМ;

**Диэтанолламин**, «Ч», ТУ 6-09-2447-86, РЕАХИМ;

**Триэтанолламин**, «Ч», ТУ 6-09-2448-91, ЭКРОС;

**2-диметиламиноэтанол**, purum;  $\geq 98,0\%$ , Fluka;

**Этанол**, «Ч», ГОСТ 18300-72;

**Изопропанол**, «ХЧ», ТУ 2632-009-00207787-02, Лаверна Стройинжиниринг;

**Пропиленгликоль**, «Ч». ТУ 6-09-2434-81, Химпром;

**Соляная кислота**, «ХЧ», ГОСТ 3118-77, ХИММЕД;

**Натрия гидроксид**, «ЧДА», ГОСТ 4328-77, ХИММЕД;

**Натрий хлористый**, «ХЧ», ГОСТ 4233-77, ХИММЕД;

**Бромтимоловый синий**, «ЧДА», ТУ 6-09-2045-77, РЕАХИМ;

**Фосфор (V) оксид**, «Ч», ТУ 6-09-4173-85, ХИММЕД;

## 3.2 Методики эксперимента

### 3.2.1 Методика приготовления раствора индикатора бромтимолового синего

0,4 г бромтимолового синего растворяли в 40 мл дистиллированной воды, нагретой до кипения. После этого к раствору прибавляли 6,4 мл 0,1 н раствора гидроксида натрия, в результате чего жидкость приобретала зеленоватый цвет. Далее охлажденный до комнатной температуры раствор помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили дистиллированной водой до метки.

### 3.2.2 Методика определения содержания эпоксидных групп в сополимерах ГМА–ДВБ

Навеску сополимера ГМА–ДВБ ( $\approx 0,5$  г), взвешенную с точностью до 0,0002 г, помещали в коническую колбу объемом 100 мл и добавляли пипеткой 50 мл 0,1 н водно–спиртового раствора HCl (10% этанола), насыщенного NaCl. Колбу закрывали пробкой, выдерживали 48 ч для измельченного образца и 120 ч для гранул, периодически перемешивая. После чего отделяли жидкую фазу от твердой фазы фильтрованием через воронку с бумажным фильтром в аналогичную колбу с пробкой. Далее пипеткой объемом 10 мл отбирали аликвоту рабочего раствора и оттитровывали избыток HCl 0,1н раствором NaOH в присутствии индикатора бромтимолового синего.

Содержание эпоксидных групп  $C_{ЭП}$  (в ммоль/г) рассчитывали по формуле:

$$C_{ЭП} = \frac{V_a^{HCl} \cdot K^{HCl} \cdot N^{HCl} - V^{NaOH} \cdot K^{NaOH} \cdot N^{NaOH}}{g \cdot (1-W)} \cdot \frac{V_{общ}^{HCl}}{V_a^{HCl}} \quad (\text{ур. 3.2.1})$$

где  $V_{общ}^{HCl}$  – общий объем рабочего раствора HCl, мл;  $V_a^{HCl}$  – аликвотный объем рабочего раствора HCl, мл;  $V^{NaOH}$  – объем водного раствора NaOH, израсходованного на титрование аликвотного объема рабочей пробы, мл;  $N^{NaOH}$  – нормальность водного раствора NaOH, ммоль/мл;  $N^{HCl}$  – нормальность раствора HCl, приготовленного на фоне насыщенного NaCl, ммоль/мл;  $K^{HCl}$  – поправочный коэффициент к титру раствора HCl, приготовленного на фоне насыщенного NaCl;  $K^{NaOH}$  – поправочный коэффициент к титру водного раствора NaOH;  $g$  – навеска сополимера ГМА–ДВБ, г;  $W$  – влажность сополимера ГМА–ДВБ, в долях. Влажность определяют по методике [195] в тот же день, когда берется навеска на анализ эпоксидных групп.

### 3.2.3 Методика обработки сополимера ГМА–ДВБ в воде и водно-спиртовых растворах

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, с мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали  $1,0 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно–сухого сополимера ГМА-ДВБ. Далее в колбу загружали в первом случае 50 мл дистиллированной воды, во втором 50 мл 50% водного раствора этанола, в третьем 50 мл 96 % этанола. Включали мешалку и нагревали до кипения, после чего смесь выдерживали в течение 4 часов. По окончании, реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, переносили на фильтр Шотта и фильтровали. Далее гранулы переносили в вакуумный эксикатор и сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  до постоянной массы, после чего анализировали по п. 3.2.2.

### 3.2.4 Методика обработки сополимера ГМА–ДВБ в растворе HCl с последующей промывкой NaOH

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, с мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали  $0,5 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно–сухого сополимера ГМА-ДВБ. Далее в колбу загружали 50 мл 0,1 н раствора HCl. Включали мешалку и нагревали до кипения ( $102 \text{ }^\circ\text{C}$ ), после чего смесь выдерживали в течение 6,5 часов. После чего отделяли жидкую фазу от твердой фазы фильтрованием через воронку с бумажным фильтром в коническую колбу с пробкой объемом 100 мл и далее анализировали по п. 3.2.2. Гранулы переносили в колонку и промывали 1-2 л 0,1 н NaOH до отсутствия реакции на хлорид-ионы в промывном растворе (реакция с нитратом серебра в азотной кислоте), а затем дистиллированной водой до  $\text{pH} = 6,5-7,0$ . Далее гранулы переносили в вакуумный эксикатор и сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  до постоянной массы.

### 3.2.5 Методика исследования равновесия и кинетики реакций сополимера ГМА-ДВБ с ГпА, *изо*-ОА, ДБА, ДГсА, ТЭтА, МЭА, ДЭА, ТЭА, ДМЭА.

Пробирки объемом 10 мл, содержащие по 0,75 г воздушно–сухого сополимера ГМА-ДВБ, помещали в термостат, нагретый до заданной температуры.

Затем в пробирки с навесками загружали 4 мл амина или его раствора (1:1), предварительно нагретого до температуры синтеза, и выдерживали в течение установленного времени, периодически перемешивая. По окончании, реакционную смесь, переносили на фильтр Шотта и фильтровали. Далее гранулы промывали 1 л горячей дистиллированной воды, экстрагировали этанолом в экстракторе Сокслета, а после переносили в вакуумный эксикатор и высушивали над  $P_2O_5$  до постоянной массы. Сухие образцы анализировали по методике 3.2.8.

### **3.2.6 Методика исследования равновесия реакции сополимера ГМА–ДВБ с диметиламином**

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, с мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали  $1,5 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно–сухого сополимера ГМА-ДВБ, 50 мл 45 % раствора ДМА и оставляли на ночь при комнатной температуре для набухания. Далее колбу помещали в термостат, включали мешалку и нагревали до заданной температуры: 1)  $20^\circ\text{C}$ ; 2)  $40^\circ\text{C}$ ; 3)  $60^\circ\text{C}$ , после чего выдерживали не менее 8 часов. По окончании, реакционную смесь, переносили на фильтр Шотта и фильтровали. Гранулы промывали дистиллированной воды до нейтрального pH, затем переносили в вакуумный эксикатор и сушили над  $P_2O_5$  до постоянной массы, после чего анализировали по п. 3.2.8.

### **3.2.7 Методика исследования равновесия реакции сополимера ГМА–ДВБ с триметиламином**

По п. 3.2.6 загружали  $1,0 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно–сухого сополимера ГМА-ДВБ и 20 мл 45 % раствора ТМА.

### **3.2.8 Методика определения СОЕ (по HCl) аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ**

Навеску аминированного сополимера ГМА-ДВБ ( $\approx 0,4\text{--}0,5 \text{ г}$ ), взвешенную с точностью до  $0,0002 \text{ г}$ , помещали в коническую колбу объемом 100 мл и добавляли пипеткой 50 мл 0,1 н водного раствора HCl для образцов с гидрофиль-

ными группами или 50 мл 0,1 н водно-этанольного (10 об. %) раствора HCl для образцов с гидрофобными группами. Колбу закрывали пробкой, выдерживали не менее 48 ч при периодическом перемешивании. После чего отделяли жидкую фазу от твердой фазы фильтрованием через воронку с бумажным фильтром в аналогичную колбу с пробкой. Далее пипеткой объемом 10 мл отбирали аликвоту рабочего раствора и оттитровывали избыток HCl 0,1н раствором NaOH в присутствии индикатора бромтимолового синего. Статическую обменную емкость по соляной кислоте ( $COE_{HCl}$  в ммоль/г) рассчитывали по следующей формуле:

$$COE_{HCl} = \frac{V_a^{HCl} \cdot K^{HCl} \cdot N^{HCl} - V^{NaOH} \cdot K^{NaOH} \cdot N^{NaOH}}{g \cdot (1-W)} \cdot \frac{V_{общ}^{HCl}}{V_a^{HCl}} \quad (\text{ур. 3.2.2})$$

где  $V_{общ}^{HCl}$  – общий объем рабочего раствора HCl, мл;  $V_a^{HCl}$  – аликвотный объем рабочего раствора HCl, мл;  $V^{NaOH}$  – объем водного раствора NaOH, израсходованного на титрование аликвотного объема рабочей пробы, мл;  $N^{NaOH}$  – нормальность водного раствора NaOH, ммоль/мл;  $N^{HCl}$  – нормальность раствора HCl, ммоль/мл;  $K^{HCl}$  – поправочный коэффициент к титру раствора HCl;  $K^{NaOH}$  – поправочный коэффициент к титру водного раствора NaOH;  $g$  – навеска анализируемого образца, г;  $W$  – влажность анализируемого образца, в долях.

### 3.2.9 Методика аминирования сополимера ХМС-ДВБ моноэтаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, с мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали  $20 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно-сухого сополимера ХМС-ДВБ (30 масс. %) и 200 мл амина (МЭА, ДЭА, ТЭА). Далее колбу помещали в термостат, включали мешалку и нагревали до 70-90 °С, после чего выдерживали 8 часов. По окончании, реакционную смесь, переносили на фильтр Шотта и фильтровали. Гранулы промывали горячей дистиллированной водой, переносили в колонку и промывали 0,1 н раствором NaOH до отсутствия реакции на хлорид-ионы в промывном растворе (реакция с нитратом серебра в азотной кислоте), а затем дистиллированной водой до pH = 6,5-7,0. Далее гранулы переносили в вакуумный эксикатор и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> до постоянной массы, после чего анализировали по п. 3.2.8.

### 3.2.10 Методика модификации сополимера ГМА-ДВБ хондроитин сульфатом

В трехгорлую колбу объемом 200 мл, с мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали  $4,0 \text{ г} \pm 0,0002$  воздушно-сухого сополимера ГМА-ДВБ. Далее в колбу загружали 150 мл водно-спиртового (50 об. %) раствора хондроитин сульфата (10 мг/мл). Включали мешалку и нагревали до  $50 \text{ }^\circ\text{C}$ , после чего смесь выдерживали в течение 8 часов. По окончании, реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, переносили на фильтр Шотта и фильтровали. Далее гранулы промывали в колонке дистиллированной водой, переносили в вакуумный эксикатор и сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  до постоянной массы, после чего определяли привес ( $\Delta$  в г/г) по ур. 3.2.3. Привес составил 0,356 г/г:

$$\Delta = (g_{\text{мод}} - g_{\text{исх}}) / g_{\text{исх}} \quad (\text{ур. 3.2.3})$$

где  $g_{\text{мод}}$  – масса сухого модифицированного образца сополимера;  $g_{\text{исх}}$  – масса сухого исходного сополимера.

### 3.2.11 Методика проведение процедуры плазмосорбции в статическом режиме

Навески сорбентов на основе сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ, предварительно набухшие в 0,14 н растворе NaCl, помещали в колбы на 50 мл. Одновременно с этим брали навески для определения влажности. В колбы с сорбентами добавляли по 20-25 мл свежеразмороженной плазмы крови и выдерживали при температуре  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  и периодическом перемешивании в течение 3 часов. Далее плазму декантировали и анализировали в лицензированной лаборатории «Инвитро». Анализ исходной плазмы и плазмы после контакта с сорбентами проводили по двум группам факторов: сорбционными характеристикам целевых компонентов (ТГЦ, ЛПВП, ЛПНП и белки плазмы) и факторам свертывания крови (протромбин, антитромбин III, МНО и тромбиновое время).

### 3.3 Экспериментальные данные

#### 3.3.1 Равновесие и кинетика реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Таблица 3.3.1

Аминирование сополимера ГМА-ДВБ 2-этилгексиламиноом, триэтиламиноом и растворами диметиламина, триметиламина

аминир. жид. фаза	ДМА (водн. 45%)			ТМА (водн. 45%)			изо-ОА					ТЭтА			
	20	40	60	20	40	60	30	50	60	70	90	20	30	40	50
Т, °С	20	40	60	20	40	60	30	50	60	70	90	20	30	40	50
t, мин	2580	480	480	2580	480	480	480	480	480	480	480	1032	600	600	600
СОЕ, ммоль/г	3,62	3,59	3,56	3,30	3,10	2,81	2,60	2,62	2,63	2,64	2,66	1,52	1,60	1,94	1,98
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03	0,05
отн. %	0,8	0,4	0,4	0,8	0,9	1,0	1,3	1,4	1,8	1,1	1,2	1,8	3,0	1,4	2,4
F, %	75,2	74,5	73,8	77,1	70,8	62,5	68,1	69,0	69,5	69,8	70,5	32,3	34,3	43,9	45,1
ст. откл., %	0,7	0,3	0,3	0,9	0,8	0,8	1,3	1,1	1,9	1,1	1,3	0,7	1,3	0,8	1,4
отн. %	0,9	0,5	0,5	1,1	1,2	1,2	1,9	1,6	2,7	1,6	1,9	2,2	3,7	1,8	3,1

Таблица 3.3.2

Аминирование сополимера ГМА-ДВБ растворами гептиламина (1:1)

аминир. жид. фаза	ГпА : этанол			ГпА : изопро- панол			ГпА : пропилен- гликоль			
	60	75	90	60	75	90	60	75	90	100
Т, °С	60	75	90	60	75	90	60	75	90	100
t, мин	480	480	480	480	480	480	480	480	480	480
СОЕ, ммоль/г	2,38	2,50	2,57	2,36	2,51	2,56	2,12	2,26	2,42	2,56
ст. откл., ммоль/г	0,05	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
отн. %	2,2	1,0	1,1	0,0	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1
F, %	57,2	61,1	63,6	56,4	61,5	63,3	48,8	53,0	58,4	63,1
ст. откл., %	1,7	0,9	1,0	0,0	1,1	1,0	0,8	0,9	1,0	1,0
отн. %	3,0	1,4	1,5	0,0	1,7	1,5	1,6	1,7	1,7	1,5

Таблица 3.3.3

## Аминирование сополимера ГМА-ДВБ гептиламином

Т, °С	30							50							60	70	75	90	95						
t, мин	10	30	60	90	150	300	480	10	30	60	90	150	300	480	480	480	480	480	5	30	60	90	150	300	480
СОЕ, ммоль/г	2,10	2,31	2,34	2,38	2,46	2,57	2,65	2,41	2,58	2,66	2,69	2,74	2,76	2,77	2,78	2,80	2,82	2,86	2,66	2,78	2,80	2,82	2,83	2,84	2,86
ст. откл., ммоль/г	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,01	0,03	0,03	0,03	0,01	0,00	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03
отн. %	0,0	0,6	0,0	1,2	0,0	1,1	0,0	1,2	1,1	1,1	1,1	0,0	1,0	0,5	1,1	1,0	1,0	0,5	0,0	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0
F, %	48,1	54,8	55,7	57,2	59,7	63,7	66,3	58,1	63,8	66,7	67,8	69,8	70,5	70,9	71,1	72,1	72,6	74,2	66,6	71,3	72,1	72,8	73,0	73,6	74,1
ст. откл., %	0,0	0,5	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0	1,1	0,0	1,1	0,5	1,1	1,1	1,1	0,6	0,0	0,9	1,0	1,1	1,0	1,1	1,1
отн. %	0,0	0,9	0,0	1,7	0,0	1,6	0,0	1,7	1,6	1,6	1,6	0,0	1,5	0,8	1,6	1,5	1,5	0,7	0,0	1,3	1,3	1,5	1,3	1,5	1,5

Таблица 3.3.4

## Аминирование сополимера ГМА-ДВБ дибутиламином

Т, °С	30	50								70								95									
t, мин	600	10	30	60	90	150	300	480	600	5	10	30	60	90	150	300	480	600	5	10	20	30	60	90	150	300	480
СОЕ, ммоль/г	2,40	1,40	1,60	1,88	2,00	2,21	2,59	2,71	2,74	1,49	1,70	2,15	2,36	2,48	2,65	2,84	2,95	2,96	1,83	2,10	2,64	2,78	2,94	3,03	3,09	3,16	3,17
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,02	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,05	0,00	0,03	0,03
отн. %	1,2	2,0	1,8	0,0	1,4	1,3	1,0	0,0	1,1	1,9	1,7	1,3	1,2	0,0	0,0	0,0	1,0	0,8	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	1,5	0,0	0,9	0,9
F, %	60,7	29,7	35,2	43,1	47,0	53,8	67,7	72,5	73,9	32,1	37,9	51,8	59,0	63,4	70,3	78,2	82,8	83,4	41,6	50,1	69,9	75,4	82,4	86,9	89,5	92,7	93,5
ст. откл., %	1,0	0,7	0,8	0,0	0,9	1,0	1,0	0,0	1,2	0,7	0,8	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,3	1,1	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	2,1	0,0	1,4	1,4
отн. %	1,7	2,5	2,3	0,0	1,9	1,8	1,4	0,0	1,6	2,3	2,1	1,9	1,8	0,0	0,0	0,0	1,6	1,4	0,0	0,0	1,7	0,0	0,0	2,5	0,0	1,5	1,5

Таблица 3.3.5

## Аминирование сополимера ГМА-ДВБ дигексиламином

Т, °С	30	50							70							90								
t, мин	600	10	30	60	90	150	300	480	5	10	30	60	90	150	300	480	5	10	30	60	90	150	300	480
СОЕ, ммоль/г	1,37	1,46	1,62	1,72	1,77	1,84	2,00	2,15	1,47	1,60	1,89	2,07	2,19	2,25	2,28	2,28	1,78	1,92	2,20	2,27	2,30	2,31	2,31	2,32
ст. откл., ммоль/г	0,05	0,00	0,00	0,03	0,04	0,04	0,06	0,04	0,00	0,00	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,00	0,04	0,00	0,04	0,00	0,01	0,00	0,00
отн. %	3,7	0,0	0,0	2,0	2,0	2,0	3,0	1,7	0,0	0,0	1,8	1,7	1,6	1,5	1,5	1,2	0,0	2,9	0,0	2,7	0,0	1,1	0,0	0,0
F, %	31,9	34,8	40,2	44,0	45,7	48,6	55,4	62,3	35,3	39,6	50,6	58,7	64,3	66,9	68,7	68,9	46,4	51,9	64,8	68,1	69,6	70,1	70,3	70,9
ст. откл., %	1,6	0,0	0,0	1,3	1,4	1,5	2,6	1,7	0,0	0,0	1,4	1,6	1,7	1,7	1,8	1,5	0,0	1,5	0,0	1,9	0,0	0,8	0,0	0,0
отн. %	5,0	0,0	0,0	2,9	3,0	3,0	4,8	2,8	0,0	0,0	2,8	2,7	2,7	2,6	2,6	2,1	0,0	2,9	0,0	2,7	0,0	1,1	0,0	0,0

Таблица 3.3.6

Аминирование сополимера ГМА-ДВБ этанольным раствором диэтанолamina (1:1)

Т, °С	30								70								90									
	600	10	30	60	90	150	300	480	5	10	20	30	60	90	150	300	480	5	10	20	30	60	90	150	300	480
СОЕ, ммоль/г	3,04	1,52	1,77	2,22	2,51	2,89	3,15	3,25	1,77	2,05	2,61	2,94	3,22	3,31	3,38	3,42	3,43	2,30	2,74	3,22	3,32	3,39	3,41	3,46	3,50	3,51
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,05	0,05	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,03
отн. %	0,9	3,2	2,8	1,3	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7	1,1	1,0	0,9	0,5	0,8	0,7	0,5	1,7	1,1	0,9	0,9	0,9	0,0	0,9	0,8	0,8
F, %	77,7	31,5	37,8	50,3	59,3	72,3	81,9	86,1	37,9	45,5	62,7	74,1	84,8	88,4	91,4	93,1	93,3	52,8	67,0	84,9	88,8	91,7	92,4	94,9	96,3	96,7
ст. откл., %	1,1	1,2	1,3	0,8	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,9	1,0	1,1	0,7	1,2	1,0	0,7	1,2	1,0	1,2	1,2	1,2	0,0	1,3	1,3	1,3
отн. %	1,4	3,8	3,4	1,7	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	1,5	1,4	1,3	0,8	1,3	1,1	0,8	2,3	1,5	1,4	1,4	1,3	0,0	1,3	1,3	1,3

Таблица 3.3.7

Аминирование сополимера ГМА-ДВБ моноэтанолaminом

Т, °С	30									50							
	5	10	30	60	90	150	300	480	600	10	30	60	90	150	300	480	
СОЕ, ммоль/г	1,98	2,30	2,50	2,67	2,77	2,90	3,19	3,38	3,40	2,67	3,19	3,41	3,46	3,55	3,57	3,58	
ст. откл., ммоль/г	0,00	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03	0,00	0,00	0,03	
отн. %	0,0	0,0	1,4	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,0	1,4	1,0	1,1	0,9	0,0	0,0	0,9	
F, %	39,9	47,4	52,4	56,6	59,2	62,5	70,3	75,4	76,0	56,6	70,3	76,2	77,8	80,5	80,8	81,1	
ст. откл., %	0,0	0,0	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	0,7	0,8	1,0	0,9	0,0	0,0	0,9	
отн. %	0,0	0,0	1,7	1,6	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3	1,1	0,0	0,0	0,9	

Т, °С	70								90							
	5	10	30	60	90	150	300	480	5	10	30	60	90	150	300	480
СОЕ, ммоль/г	3,28	3,46	3,58	3,60	3,63	3,63	3,64	3,67	3,52	3,55	3,61	3,63	3,65	3,67	3,70	3,73
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,05	0,04	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,01
отн. %	0,8	1,4	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,4
F, %	72,7	77,7	81,2	81,8	82,7	82,7	82,9	83,9	79,5	80,4	82,2	82,7	83,4	83,7	84,7	85,5
ст. откл., %	0,8	1,4	1,0	0,0	1,0	1,0	1,1	1,1	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,4
отн. %	1,1	1,8	1,3	0,0	1,3	1,3	1,3	1,3	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,5

**Таблица 3.3.8** Аминирование сополимера ГМА-ДВБ этанольным раствором триэаноламина (1:1)

Т, °С	30									50								70								90
	t, мин	5	10	30	60	90	150	300	480	600	5	10	30	60	90	150	300	480	5	10	30	60	90	150	300	
СОЕ, ммоль/г	1,34	1,36	1,40	1,43	1,44	1,46	1,50	1,54	1,57	1,62	1,65	1,67	1,69	1,71	1,72	1,75	1,77	1,74	1,78	1,85	1,88	1,91	1,95	2,03	2,04	2,10
ст. откл., ммоль/г	0,00	0,03	0,03	0,05	0,05	0,03	0,03	0,00	0,02	0,00	0,03	0,01	0,00	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03	0,04	0,03	0,03	0,00	0,00	0,03
отн. %	0,0	2,2	1,8	3,6	3,6	2,0	2,0	0,0	1,6	0,0	1,8	0,9	0,0	0,9	0,9	1,7	1,7	1,7	2,9	1,6	2,1	1,5	1,5	0,0	0,0	1,4
F, %	30,0	30,7	31,9	32,6	33,1	33,6	34,8	36,1	37,0	38,7	39,7	40,4	40,9	41,6	42,0	43,1	43,9	42,8	44,2	46,5	47,8	48,8	50,5	53,3	53,9	56,2
ст. откл., %	0,0	0,9	0,8	1,5	1,6	0,9	0,9	0,0	0,8	0,0	1,0	0,5	0,0	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,8	1,1	1,4	1,1	1,1	0,0	0,0	1,2
отн. %	0,0	2,8	2,4	4,7	4,7	2,7	2,6	0,0	2,2	0,0	2,4	1,2	0,0	1,2	1,2	2,4	2,4	2,4	4,1	2,3	3,0	2,3	2,3	0,0	0,0	2,1

**Таблица 3.3.9** Аминирование сополимера ГМА-ДВБ диметилэтаноломином

Т, °С	30								50								
	t, мин	10	30	60	90	150	300	480	600	5	10	20	30	60	90	150	300
СОЕ, ммоль/г	1,48	1,55	1,58	1,60	1,62	1,64	1,65	1,66	1,50	1,55	1,59	1,62	1,70	1,76	1,81	1,89	1,91
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03
отн. %	2,0	1,6	1,9	1,8	1,6	1,8	0,0	1,8	1,9	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6	1,6	2,6	1,5
F, %	30,6	32,4	33,2	33,6	34,1	34,5	34,9	35,2	31,2	32,4	33,4	34,2	36,3	37,9	39,2	41,4	41,8
ст. откл., %	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,0	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	1,4	0,8
отн. %	2,4	2,0	2,3	2,2	1,9	2,2	0,0	2,2	2,3	2,2	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	3,3	1,9

Т, °С	70								90							
	t, мин	5	10	30	60	90	150	300	480	5	10	30	60	90	150	300
СОЕ, ммоль/г	1,71	1,79	1,86	1,92	1,96	2,00	2,03	2,05	1,74	1,82	1,88	1,94	1,98	2,02	2,07	2,10
ст. откл., ммоль/г	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,05	0,01	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03	0,01	0,03	0,03
отн. %	1,7	1,6	1,5	0,0	1,5	1,4	2,4	0,7	1,7	1,6	1,6	0,0	1,5	0,7	1,4	1,4
F, %	36,5	38,6	40,4	42,2	43,3	44,2	45,1	45,8	37,2	39,4	40,9	42,7	43,9	44,8	46,2	47,1
ст. откл., %	0,8	0,8	0,8	0,0	0,8	0,8	1,4	0,4	0,8	0,8	0,8	0,0	0,8	0,4	0,8	0,8
отн. %	2,1	2,0	1,9	0,0	1,8	1,8	3,1	0,9	2,1	2,0	2,0	0,0	1,9	0,9	1,8	1,8

Таблица 3.3.10

Аминирование сополимера ГМА-ДВБ диэтаноломином, триэтаноломином, этанольными растворами (1:1) моноэтаноломина, диметилэтаноломина

аминир. жид. фаза	ДЭА					ТЭА				МЭА : этанол				ДМЭА : этанол			
	30	50	60	70	90	30	50	70	90	30	50	70	90	30	50	70	90
Т, °С	30	50	60	70	90	30	50	70	90	30	50	70	90	30	50	70	90
t, мин	600	600	600	600	600	480	480	480	480	600	480	480	480	600	480	480	480
СОЕ, ммоль/г	1,84	3,23	3,47	3,53	3,57	1,37	1,45	1,62	1,85	3,27	3,42	3,50	3,53	1,67	1,68	1,70	1,72
ст. откл., ммоль/г	0,04	0,04	0,04	0,02	0,03	0,00	0,03	0,04	0,03	0,00	0,06	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03	0,03
отн.%	1,9	1,1	1,0	0,5	0,9	0,0	1,9	2,6	1,7	0,0	1,7	0,8	0,8	1,7	2,9	1,7	1,7
F, %	39,7	85,2	95,3	97,7	99,5	31,0	33,4	38,7	46,8	71,3	75,2	77,6	78,3	35,5	35,7	36,3	36,6
ст. откл., %	1,0	1,4	1,6	0,0	1,0	0,0	0,8	1,4	1,1	0,0	1,6	0,8	0,8	0,7	1,3	0,7	0,7
отн.%	2,4	1,7	1,6	0,0	1,4	0,0	2,5	3,6	2,4	0,0	2,2	1,1	1,1	2,1	3,6	2,1	2,0

### 3.3.2 Расчет кинетических кривых по моделям

Таблица 3.3.11

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии (МВД) с набуханием и двухэкспоненциальной модели (ДЭМ) СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ГПА

t, мин	30 °С			50 °С			95 °С		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	–	–	–	–	–	–	2,66	2,66	2,66
10	2,10	2,11	2,10	2,41	2,38	2,41	–	–	–
30	2,31	2,23	2,31	2,58	2,56	2,61	2,78	2,84	2,80
60	2,34	2,33	2,35	2,66	2,68	2,65	2,80	2,84	2,80
90	2,38	2,40	2,38	2,69	2,73	2,67	2,82	2,84	2,81
150	2,46	2,49	2,45	2,74	2,76	2,71	2,83	2,84	2,82
300	2,57	2,60	2,57	2,76	2,77	2,78	2,84	2,84	2,84
480	2,65	2,63	2,66	2,77	2,77	2,81	2,86	2,84	2,87
S <sub>отн.</sub>	–	<b>0,010</b>	<b>0,002</b>	–	<b>0,006</b>	<b>0,007</b>	–	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>
S <sub>кв.</sub>	–	<b>0,033</b>	<b>0,007</b>	–	<b>0,020</b>	<b>0,023</b>	–	<b>0,026</b>	<b>0,009</b>
r <sub>corr.</sub>	–	<b>0,9992</b>	<b>&gt;0,9999</b>	–	<b>0,9998</b>	<b>0,9997</b>	–	<b>0,9997</b>	<b>&gt;0,9999</b>

Таблица 3.3.12

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ДБА

t, мин	50°C			70°C			95°C		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	–	–	–	1,49	1,53	1,45	1,83	1,98	1,82
10	1,40	1,36	1,40	1,70	1,69	1,80	2,10	2,22	2,16
20	–	–	–	–	–	–	2,64	2,50	2,54
30	1,60	1,62	1,63	2,15	2,05	2,09	2,78	2,68	2,77
60	1,88	1,86	1,83	2,36	2,33	2,32	2,94	2,96	3,05
90	2,00	2,02	2,00	2,48	2,51	2,49	3,03	3,07	3,12
150	2,21	2,24	2,25	2,65	2,72	2,70	3,09	3,14	3,14
300	2,59	2,55	2,57	2,84	2,90	2,88	3,16	3,15	3,14
480	2,71	2,71	2,71	2,95	2,93	2,92	3,17	3,15	3,14
600	2,74	2,77	2,75	2,96	2,94	2,93	–	–	–
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	<b>0,012</b>	<b>0,008</b>	–	<b>0,016</b>	<b>0,019</b>	–	<b>0,027</b>	<b>0,017</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	<b>0,028</b>	<b>0,023</b>	–	<b>0,047</b>	<b>0,049</b>	–	<b>0,084</b>	<b>0,062</b>
<b>Г<sub>corr.</sub></b>	–	<b>0,9994</b>	<b>0,9996</b>	–	<b>0,9985</b>	<b>0,9984</b>	–	<b>0,9960</b>	<b>0,9980</b>

Таблица 3.3.13

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ДГсА

t, мин	50°C			70°C			90°C		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	–	–	–	1,47	1,57	1,43	1,78	1,79	1,78
10	1,46	1,43	1,46	1,60	1,67	1,71	1,92	1,93	1,93
30	1,62	1,56	1,63	1,89	1,88	1,91	2,20	2,18	2,17
60	1,72	1,68	1,70	2,07	2,04	2,06	2,27	2,29	2,30
90	1,77	1,76	1,76	2,19	2,14	2,16	2,30	2,31	2,33
150	1,84	1,88	1,86	2,25	2,22	2,25	2,31	2,32	2,34
300	2,00	2,05	2,02	2,28	2,28	2,30	2,31	2,32	2,34
480	2,15	2,15	2,12	2,28	2,28	2,30	2,32	2,32	2,34
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	<b>0,016</b>	<b>0,007</b>	–	<b>0,018</b>	0,015	–	<b>0,005</b>	<b>0,008</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	<b>0,035</b>	<b>0,016</b>	–	<b>0,045</b>	0,040	–	<b>0,013</b>	<b>0,022</b>
<b>Г<sub>corr.</sub></b>	–	<b>0,9986</b>	<b>0,9997</b>	–	<b>0,9981</b>	0,9984	–	<b>0,9999</b>	<b>0,9997</b>

Таблица 3.3.14

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с МЭА

t, мин	30 °С			50 °С			70 °С			90 °С		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	1,98	2,08	1,97	–	–	–	3,28	3,25	3,28	3,52	3,48	3,52
10	2,30	2,18	2,33	2,67	2,73	2,67	3,46	3,49	3,48	3,55	3,64	3,57
30	2,50	2,42	2,50	3,19	3,13	3,21	3,58	3,64	3,55	3,61	3,68	3,59
60	2,67	2,63	2,64	3,41	3,39	3,37	3,60	3,65	3,60	3,63	3,68	3,62
90	2,77	2,78	2,75	3,46	3,50	3,47	3,63	3,65	3,63	3,65	3,68	3,65
150	2,90	2,97	2,93	3,55	3,56	3,57	3,63	3,65	3,66	3,67	3,68	3,68
300	3,19	3,23	3,21	3,57	3,58	3,62	3,64	3,65	3,67	3,70	3,68	3,71
480	3,38	3,36	3,35	3,58	3,58	3,62	3,67	3,65	3,67	3,73	3,68	3,73
600	3,40	3,40	3,40	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	<b>0,019</b>	<b>0,007</b>	–	<b>0,008</b>	<b>0,006</b>	–	<b>0,007</b>	<b>0,004</b>	–	<b>0,011</b>	<b>0,002</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	<b>0,062</b>	<b>0,022</b>	–	<b>0,034</b>	<b>0,026</b>	–	<b>0,031</b>	<b>0,018</b>	–	<b>0,047</b>	<b>0,011</b>
<b>Г<sub>corr.</sub></b>	–	<b>0,9979</b>	<b>0,9997</b>	–	<b>0,9996</b>	<b>0,9998</b>	–	<b>0,9997</b>	<b>0,9999</b>	–	<b>0,9992</b>	<b>&gt;0,9999</b>

Таблица 3.3.15

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ДЭА (в этаноле 1:1)

t, мин	50 °С			70 °С			90 °С		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	–	–	–	1,77	1,82	1,76	2,30	2,35	2,30
10	1,52	1,41	1,48	2,05	2,17	2,10	2,74	2,75	2,75
20	–	–	–	2,61	2,58	2,58	3,22	3,14	3,18
30	1,77	1,87	1,83	2,94	2,83	2,89	3,32	3,33	3,35
60	2,22	2,26	2,22	3,22	3,20	3,29	3,39	3,48	3,46
90	2,51	2,51	2,51	3,31	3,33	3,39	3,41	3,49	3,47
150	2,89	2,82	2,86	3,38	3,39	3,43	3,46	3,50	3,47
300	3,15	3,16	3,17	3,42	3,40	3,43	3,50	3,50	3,47
480	3,25	3,27	3,23	3,43	3,40	3,43	3,51	3,50	3,47
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	<b>0,023</b>	<b>0,010</b>	–	<b>0,016</b>	<b>0,012</b>	–	<b>0,011</b>	<b>0,009</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	<b>0,060</b>	<b>0,028</b>	–	<b>0,056</b>	<b>0,045</b>	–	<b>0,049</b>	<b>0,038</b>
<b>Г<sub>corr.</sub></b>	–	<b>0,9982</b>	<b>0,9996</b>	–	<b>0,9986</b>	<b>0,9993</b>	–	<b>0,9990</b>	<b>0,9994</b>

Таблица 3.3.16

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ТЭА (в этаноле 1:1)

t, мин	30°C			50°C			70°C		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	1,34	1,34	1,34	1,62	1,61	1,62	1,74	1,76	1,74
10	1,36	1,35	1,39	1,65	1,62	1,66	1,78	1,78	1,79
30	1,40	1,38	1,40	1,67	1,64	1,67	1,85	1,83	1,83
60	1,43	1,41	1,42	1,69	1,67	1,69	1,88	1,87	1,88
90	1,44	1,43	1,43	1,71	1,69	1,70	1,91	1,90	1,92
150	1,46	1,46	1,45	1,72	1,72	1,72	1,95	1,95	1,96
300	1,50	1,51	1,50	1,75	1,76	1,75	2,03	2,02	1,99
480	1,54	1,56	1,55	1,77	1,80	1,78	2,04	2,07	2,00
600	1,57	1,58	1,58	–	–	–	–	–	–
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	<b>0,008</b>	<b>0,007</b>	–	<b>0,011</b>	<b>0,003</b>	–	<b>0,006</b>	<b>0,007</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	<b>0,014</b>	<b>0,013</b>	–	<b>0,021</b>	<b>0,006</b>	–	<b>0,015</b>	<b>0,020</b>
<b>Г<sub>согр.</sub></b>	–	<b>0,9995</b>	<b>0,9995</b>	–	<b>0,9993</b>	<b>0,9999</b>	–	<b>0,9997</b>	<b>0,9996</b>

Таблица 3.3.17

Экспериментальные и рассчитанные по модели внутренней диффузии с набуханием и двух-экспоненциальной модели СОЕ для реакции сополимера ГМА-ДВБ с ДМЭА

t, мин	30°C			50°C			70°C			90°C		
	СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г			СОЕ, ммоль/г		
	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ	эксп.	расч. по МВД	расч. по ДЭМ
5	–	–	–	1,50	1,47	1,50	1,71	1,71	1,71	1,74	1,74	1,74
10	1,48	–	1,48	1,55	1,52	1,59	1,79	1,76	1,79	1,82	1,78	1,82
20	–	–	–	1,59	1,58	1,61	–	–	–	–	–	–
30	1,55	–	1,58	1,62	1,63	1,63	1,86	1,85	1,86	1,88	1,87	1,88
60	1,58	–	1,58	1,70	1,71	1,67	1,92	1,92	1,92	1,94	1,95	1,94
90	1,60	–	1,59	1,76	1,76	1,72	1,96	1,97	1,96	1,98	1,99	1,98
150	1,62	–	1,60	1,81	1,83	1,79	2,00	2,02	2,01	2,02	2,04	2,03
300	1,64	–	1,63	1,89	1,89	1,90	2,03	2,06	2,04	2,07	2,07	2,06
480	1,65	–	1,65	1,91	1,91	1,97	2,05	2,07	2,04	2,10	2,08	2,06
600	1,66	–	1,67	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>S<sub>отн.</sub></b>	–	–	<b>0,006</b>	–	<b>0,007</b>	<b>0,014</b>	–	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>	–	<b>0,006</b>	<b>0,003</b>
<b>S<sub>кв.</sub></b>	–	–	<b>0,014</b>	–	<b>0,015</b>	<b>0,030</b>	–	<b>0,019</b>	<b>0,005</b>	–	<b>0,016</b>	<b>0,014</b>
<b>Г<sub>согр.</sub></b>	–	–	<b>0,9996</b>	–	<b>0,9996</b>	<b>0,9984</b>	–	<b>0,9996</b>	<b>&gt;0,9999</b>	–	<b>0,9997</b>	<b>0,9998</b>

## 3.3.3 Элементный анализ

Таблица 3.3.18

Данные элементного анализа (С:Н:N) образцов сополимера ГМА-ДВБ до и после реакций гидролиза и аминирования

Условия реакции			Элементный состав сополимера ГМА-ДВБ после реакции											
			N				C				H			
Реагент	T, °C	t, ч	масс. %	X <sub>ср</sub>	ст. откл.	отн. %	масс. %	X <sub>ср</sub>	ст. откл.	отн. %	масс. %	X <sub>ср</sub>	ст. откл.	отн. %
–	–	–	–	–	–	–	61,29	61,16	0,18	0,3	6,90	7,03	0,17	2,4
							61,03				7,22			
											6,98			
H <sub>2</sub> O	100	4	–	–	–	–	59,37	59,45	0,11	0,2	7,21	7,19	0,04	0,6
							59,52				7,14			
											7,21			
1) HCl 2) NaOH	1) 102 2) 20	1) 6,5 2) 8	–	–	–	–	57,44	57,39	0,06	0,1	7,21	7,26	0,08	1,1
							57,39				7,1			
							57,33				7,47			
ГПА	95	6	3,46	3,58	0,12	3,4	63,73	63,61	0,18	0,3	9,38	9,43	0,10	1,0
			3,70				9,54							
			3,58				9,37							
ДЭА	90	7	4,82	4,76	0,06	1,3	54,11	54,09	0,07	0,1	8,37	8,36	0,02	0,3
			4,70				8,34							
			4,76				8,36							
ДБА	95	6	4,14	4,11	0,03	0,7	65,03	65,03	–	–	10,03	10,00	0,05	0,5
			4,08				9,96							
			4,12											
МЭА	90	6	4,50	4,71	0,18	3,9	53,52	53,42	–	–	8,58	8,63	0,08	0,9
			4,80				8,58							
			4,83				8,72							
ДМЭА	90	6	2,81	2,70	0,12	4,5	56,52	56,47	0,08	0,1	8,2	8,23	0,04	0,5
			2,72				8,26							
			2,57											
ТЭА	90	6	2,21	2,23	0,02	0,9	55,76	55,64	0,14	0,2	7,59	7,64	0,05	0,7
			2,22				7,65							
			2,25				7,69							
изо-ОА	90	6	3,43	3,40	0,10	3,1	64,41	64,43	0,15	0,2	9,54	9,61	0,06	0,7
			3,48				9,65							
			3,28				9,65							
ДГсА	90	4	2,94	2,78	0,33	12,0	66,33	66,32	0,04	0,1	10,48	10,39	0,17	1,6
			3,01				10,19							
			2,40				10,49							
ТМА	20	43	3,55	3,59	0,05	1,4	55,05	54,91	0,21	0,4	8,76	8,70	0,08	1,0
			3,62				8,64							
			–				–							

## 3.3.4 ИК-спектроскопия

Таблица 3.3.19

Данные ИК-спектров поглощения образцов сополимера ГМА-ДВБ до и после реакций гидролиза и аминирования по метиленовым, гидроксильным и карбонильным группам

Условия реакции			Характеристика полос поглощения				
Реагент	Т, °С	t, ч	группа, тип колеб.	Волновое число, см <sup>-1</sup>	единицы оптической плотности		
					вершина	основание	высота
–	–	–	СН <sub>2</sub> , вал.	3003	0,46	0,06	0,40
			ОН, вал.	3450	0,33	0,05	0,28
			С=О, вал.	1732	1,88	0,13	1,75
Н <sub>2</sub> O	100	4	ОН, вал.	3451	0,44	0,10	0,34
			С=О, вал.	1728	1,15	0,12	1,03
1) HCl 2) NaOH	1) 102 2) 20	1) 6,5 2) 8	ОН, вал.	3478	0,66	0,29	0,37
			С=О, вал.	1728	0,96	0,20	0,77
МЭА	90	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2946	0,70	0,13	0,56
			ОН, вал.	3395	0,90	0,16	0,75
			С=О, вал.	1727	1,16	0,14	1,03
ДЭА	90	7	СН <sub>2</sub> , вал.	2950	0,69	0,08	0,61
			ОН, вал.	3395	0,94	0,07	0,87
			С=О, вал.	1728	1,12	0,13	1,00
ДМЭА	90	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2951	1,03	0,32	0,71
			ОН, вал.	3412	1,40	0,37	1,03
			С=О, вал.	1736	1,79	0,31	1,48
ТЭА	90	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2951	0,75	0,26	0,49
			ОН, вал.	3423	1,01	0,31	0,71
			С=О, вал.	1728	1,43	0,22	1,22
ГпА	95	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2932	0,78	0,07	0,71
			ОН, вал.	3429	0,38	0,06	0,32
			С=О, вал.	1731	0,86	0,09	0,77
ДБА	95	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2957	0,80	0,06	0,74
			ОН, вал.	3450	0,33	0,05	0,28
			С=О, вал.	1731	0,83	0,08	0,75
изо-ОА	90	6	СН <sub>2</sub> , вал.	2960	1,66	0,48	1,18
			ОН, вал.	3453	1,05	0,57	0,48
			С=О, вал.	1731	1,82	0,31	1,51
ДГсА	90	4	СН <sub>2</sub> , вал.	2932	0,78	0,20	0,59
			ОН, вал.	3451	0,44	0,21	0,23
			С=О, вал.	1731	0,71	0,17	0,54

### 3.3.5 Низкотемпературная сорбция азота

Таблица 3.3.20

Данные по сорбции и десорбции азота на сополимере ГМА-ДВБ при температуре -195,83 °С

Относит. давление $P/P_0$	Абсолют. давление, мм рт. ст.	Кол-во сорбир. азота (Q), см <sup>3</sup> /г	Прошедшее время, ч : мин	Давление насыщ. паров, мм рт. ст.	$1/(Q(P_0/P-1))$	Стат. толщина по ур. Гаркинса и Юра (t), нм	
–	–	–	00:40		–	–	
0,0121	9,182	1,730	01:11	755,762	–	0,2679	
0,0329	24,896	2,257	01:28		0,0151	0,3037	
0,0526	39,763	2,530	01:38		0,0220	0,3264	
0,0683	51,599	2,693	01:45		0,0272	0,3415	
0,0999	75,499	2,958	01:53		0,0375	0,3677	
0,1494	112,909	3,287	02:01		0,0534	0,4034	
0,2002	151,325	3,580	02:08		0,0699	0,4370	
0,2506	189,461	3,851	02:15		0,0868	0,4694	
0,3012	227,707	4,115	02:22		–	0,5020	
0,3500	264,629	4,367	02:29		–	0,5344	
0,4000	302,430	4,628	02:36		–	0,5691	
0,4500	340,184	4,898	02:42		–	0,6061	
–	–	–	02:44		756,023	–	–
0,5002	378,145	5,176	02:50			–	0,6463
0,5495	415,451	5,471	02:57	–		0,6898	
0,6001	453,758	5,799	03:04	–		0,7396	
0,6500	491,458	6,155	03:11	–		0,7954	
0,6999	529,266	6,557	03:18	–		0,8605	
0,7497	566,947	7,029	03:26	–		0,9378	
0,7994	604,502	7,604	03:34	–		1,0324	
0,8488	641,929	8,353	03:44	–		1,1533	
0,8976	678,858	9,441	03:55	–		1,3149	
0,9204	696,138	10,251	04:07	–		1,4135	
0,9440	714,060	12,013	04:23	–		1,5397	
0,9635	728,895	17,604	04:54	–		1,6702	
–	–	–	04:56	756,523		–	–
–	–	–	06:58	757,057	–	–	
0,9861	746,717	64,058	08:29	–	–	1,8688	
–	–	–	09:09	757,271	–	–	
0,9885	748,859	82,223	10:26	–	–	1,8933	
–	–	–	11:17	757,784	–	–	
0,9763	739,844	65,485	12:14	–	–	–	
–	–	–	13:21	757,855	–	–	
–	–	–	15:26	757,932	–	–	
0,9566	724,946	25,670	16:11		–	–	
0,9247	700,562	12,210	17:42		–	–	
–	–	–	17:44	757,639	–	–	
0,8946	677,761	9,917	18:08		–	–	
0,8533	646,520	8,615	18:20		–	–	
0,7976	604,292	7,645	18:30		–	–	
0,7354	557,145	6,913	18:43		–	–	
0,7043	533,579	6,615	18:50		–	–	
0,6509	493,183	6,175	18:57		–	–	
0,6006	455,042	5,808	19:05		–	–	
0,5504	416,999	5,482	19:12		–	–	
0,5006	379,246	5,179	19:19		–	–	
0,4504	341,215	4,892	19:26		–	–	
0,4001	303,067	4,616	19:33		–	–	
0,3499	265,134	4,352	19:40		–	–	
0,3000	227,262	4,089	19:47		–	–	

### 3.3.6 Плазмсорбция

Примечание:

сорбенты ПГМА, АМГ, ХСГ – на основе сополимеров ГМА-ДВБ;

сорбенты АМХ, ГПХ – на основе сополимеров ХМС-ДВБ;

\* - форма свободного амина;

\*\* - хлор-форма;

\*\*\* - гидрокарбонатная форма

Таблица 3.3.21

Данные по сорбции компонентов липидного спектра плазмы человека сорбентами на основе сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ

Назва- ние сор- бента	Функц. группы или фраг- менты	g, г	V <sub>пл</sub> , мл	ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР														
				ТГЦ			Холестерол			ЛПВП			ЛПНП			ЛПОНП		
				С <sub>исх</sub> , ммоль л	С <sub>равн</sub> , ммоль л	СОЕ, мкмоль г	С <sub>исх</sub> , ммоль л	С <sub>равн</sub> , ммоль л	СОЕ, мкмоль г	С <sub>исх</sub> , ммоль л	С <sub>равн</sub> , ммоль л	СОЕ, мкмоль г	С <sub>исх</sub> , ммоль л	С <sub>равн</sub> , ммоль л	СОЕ, мкмоль г	С <sub>исх</sub> , ммоль л	С <sub>равн</sub> , ммоль л	СОЕ, мкмоль г
ПГМА	эпокси-	2,0514	25	2,30	2,16	1,706	5,05	4,89	1,950	1,00	0,98	0,244	3,01	2,93	0,914	1,05	0,98	0,792
АМГ-11-1	МЭА	2,6267	20	2,80	2,75	0,343	4,83	4,66	1,294	0,90	0,85	0,381	2,66	2,56	0,761	1,27	1,25	0,152
АМГ-11-2	МЭА	3,1687	20	2,45	2,42	0,189	5,46	5,35	0,694	0,84	0,76	0,505	3,51	3,49	0,095	1,12	1,10	0,095
АМГ-12	МЭА	2,0889	20	2,45	2,41	0,383	5,46	5,26	1,915	0,84	0,83	0,096	3,51	3,33	1,676	1,12	1,10	0,144
ХСГ-1	ХС	0,9146	20	2,89	2,85	0,875	4,82	4,81	0,219	0,91	0,91	0,000	2,60	2,60	0,000	1,32	1,30	0,328
ХСГ-2	ХС	2,6169	25	2,30	2,19	1,051	5,05	4,96	0,860	1,00	1,00	0,000	3,01	2,96	0,430	1,05	1,00	0,430
АМХ-1-1	МЭА	2,1638	20	2,82	2,720	0,924	4,77	4,44	3,050	0,87	0,72	1,386	2,62	2,480	1,294	1,28	1,24	0,370
АМХ-1-2	МЭА	1,6264	20	2,80	2,730	0,799	4,83	4,59	2,951	0,90	0,79	1,353	2,66	2,560	1,230	1,27	1,24	0,369
АМХ-1-3	МЭА	3,0322	20	1,98	1,270	4,650	4,73	2,88	12,202	0,95	0,53	2,770	2,89	1,770	7,354	0,90	0,58	2,078
АМХ-1-4	МЭА	2,1114	20	2,45	2,410	0,379	5,46	5,00	4,357	0,84	0,62	2,084	3,51	3,280	2,131	1,12	1,10	0,142
АМХ-1*	МЭА	2,3173	20	2,55	2,18	3,150	5,73	4,81	7,897	0,83	0,57	2,244	3,74	3,25	4,186	1,16	0,99	1,467
АМХ-1**	МЭА	2,6205	20	2,55	2,14	3,091	5,73	4,80	7,060	0,83	0,57	1,984	3,74	3,26	3,625	1,16	0,97	1,450
АМХ-1***	МЭА	2,1938	20	2,55	2,23	2,872	5,73	4,98	6,792	0,83	0,61	2,006	3,74	3,36	3,419	1,16	1,01	1,367
ГПХ	Гепарин	3,2739	20	2,80	2,74	0,336	4,83	4,66	1,04	0,90	0,83	0,43	2,66	2,58	0,489	1,27	1,25	0,122

**Таблица 3.3.22** Данные по сорбции белков плазмы человека сорбентами на основе сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ

Название сорбента	Функц. группы или фрагменты	g, г	V <sub>пл.</sub> , мл	БЕЛКИ																	
				общий белок			альбумин			альфа-1-глобулины			альфа-2-глобулины			бетта-глобулины			гамма-глобулины		
				C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г	C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г	C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г	C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г	C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г	C <sub>исх.</sub> , г/л	C <sub>равн.</sub> , г/л	СОЕ, мг/г
ПГМА	эпокси-	2,0514	25	58,0	57,0	12,19	30,5	30,0	6,09	1,7	1,5	1,83	6,9	6,4	5,48	6,3	5,8	6,09	12,9	12,9	0,00
АМГ-11	МЭА	3,1687	20	60,0	56,0	25,25	35,0	33,0	12,62	2,0	1,9	0,63	4,8	4,2	3,79	9,7	8,5	7,57	8,7	8,2	3,16
АМГ-12	МЭА	2,0889	20	60,0	56,0	38,30	35,0	33,0	19,15	2,0	1,9	0,96	4,8	4,3	4,79	9,7	8,9	7,66	8,7	8,1	5,74
ХСГ	ХС	2,6169	25	58,0	55,0	28,66	30,5	29,0	14,33	1,7	1,7	0,00	6,9	6,6	2,39	6,3	6,1	1,91	12,9	11,3	14,81
АМХ-1*	МЭА	2,3173	20	61,0	48,0	112,20	36,0	30,0	51,78	2,15	1,6	4,75	5,1	3,7	12,08	9,25	6,3	25,46	8,75	6,5	19,42
АМХ-1**	МЭА	2,6205	20	61,0	44,0	129,75	36,0	27,0	68,69	2,15	1,4	5,72	5,1	3,0	16,03	9,25	5,2	30,91	8,75	7,3	11,07
АМХ-1***	МЭА	2,1938	20	61,0	50,0	100,28	36,0	31,0	45,58	2,15	1,8	3,19	5,1	3,8	11,85	9,25	6,6	24,16	8,75	6,8	17,78
ГПХ	Гепарин	3,2739	20	56,0	49,0	42,76	30,2	25,1	31,16	2,0	1,7	1,83	6,65	6,3	2,14	6,3	5,7	3,67	10,9	10,1	4,89
АМХ-1-1	МЭА	2,1638	20	56,0	44,0	110,90	31,0	24,0	64,70	1,8	1,3	4,6	6,6	4,8	16,6	6,5	4,8	15,7	10,6	8,8	16,6
АМХ-1-2	МЭА	1,6264	20	56,0	49,0	86,08	30,2	24,7	67,63	2,0	1,7	3,69	6,65	6,1	6,76	6,3	5,8	6,15	10,9	10,7	2,46
АМХ-1-3	МЭА	2,1114	20	60,0	50,0	94,72	35,0	30,0	47,36	2,0	1,7	2,84	4,8	3,8	9,47	9,7	7,4	21,79	8,7	7,0	16,10

**Таблица 3.3.23** Данные сорбционной активности сорбентов на основе сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ к факторам свертывания плазмы

Название сорбента	Функц. группы или фрагменты	g, г	V <sub>пл.</sub> , мл	СВЕРТОЛОГИЯ									
				Протромбин			Антитромбин III			Тромбиновое время		МНО	
				C <sub>исх.</sub> , %	C <sub>равн.</sub> , %	СОЕ, %мл/г	C <sub>исх.</sub> , %	C <sub>равн.</sub> , %	СОЕ, %мл/г	t <sub>исх.</sub> , с	t <sub>равн.</sub> , с	исх	равн
ПГМА	эпокси-	2,0514	25	61,5	66,0	-54,84	63,5	59,0	54,84	9,7	10,0	1,58	1,49
АМГ-11-1	МЭА	2,6267	20	42,5	11,0	239,84	76,0	58,0	137,05	13,4	31,9	2,01	7,38
АМГ-11-2	МЭА	3,1687	20	80,0	–	–	75,0	29,0	290,34	13,8	60,0	1,28	–
АМГ-12	МЭА	2,0889	20	80,0	66,0	134,04	75,0	73,0	19,15	13,8	14,8	1,28	1,5
ХСГ-1	МЭА	0,9146	20	42,5	46,0	-76,54	68,5	65,0	76,54	16,2	14,6	–	–
ХСГ-2	ХС	2,6169	25	61,5	58,0	33,44	63,5	60,0	33,44	9,7	11,6	1,58	1,65
АМХ-1*	МЭА	2,3173	20	29	13	138,09	92,00	71,00	181,25	11,7	13,5	2,85	6,23
АМХ-1**	МЭА	2,6205	20	29	–	–	92,00	29,00	480,82	11,7	60	2,85	–
АМХ-1***	МЭА	2,1938	20	29	11	164,10	92,00	75,00	154,98	11,7	14,1	2,85	6,82
АМХ-1-1	МЭА	2,1638	20	56,00	30,00	240,3	80,00	63,00	157,1	15,80	16,00	–	–
АМХ-1-2	МЭА	1,6264	20	42,50	12,00	375,06	76,00	40,00	442,70	13,35	23,70	2,01	–
АМХ-1-3	МЭА	2,1114	20	80,00	34,00	435,73	75,00	73,00	18,94	13,80	15,40	1,28	2,72
АМХ-1-4	МЭА	0,9361	20	42,50	22,00	437,99	68,50	46,00	480,72	16,20	29,10	–	–
ГПХ	Гепарин	3,2739	20	42,50	35,00	45,82	76,00	59,00	103,85	13,35	60,00	2,01	–

## ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование кинетики и равновесия блока реакций ПАП-аминирования трехмерного сополимера ГМА–ДВБ рядом аминов, найдены оптимальные условия синтеза для достижения высоких степеней превращения. Показана высокая эффективность реакций сополимера ГМА–ДВБ с первичными, вторичными и третичными аминами.
2. Для одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ в различных растворителях получено количественное описание равновесия по уравнению Вант–Гоффа с высокими коэффициентами корреляции (0,911-0,998) в широких интервалах температур и определены изменения энтальпии реакций ПАП.
3. Для семи реакций аминирования получено количественное описание кинетики ПАП на набухающих сополимерах по двум моделям с высокими коэффициентами корреляции (0,996-0,999): с внутридиффузионным лимитированием и изменением реакционного объема полимерной фазы в реакции и по усеченной схеме триад с учетом взаимного влияния соседних групп на короткоцепных кластерах трехмерного сополимера.
4. Установлено, что изменения констант скоростей химической реакции в уравнении Маккарри (по модели триад), а также коэффициентов набухания и внутренней диффузии (по внутридиффузионной модели набухающего сополимера) с температурой описываются уравнением Аррениуса в широком интервале температур, рассчитаны энергии активации данных процессов. Показано, что взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп определяется в основном изменением диффузионных характеристик полимерной фазы, которое может быть оценено по константе  $k_2$  уравнения Маккарри.

5. Предложены и проверены два метода количественной оценки прореагировавших и непрореагировавших эпоксигрупп в трехмерных сополимерах ГМА–ДВБ: волнометрический метод анализа исходных эпоксигрупп ( $\pm 0,05$  ммоль/г) и экспресс - метод оценки степени превращения в реакциях раскрытия эпоксидных циклов по данным ИК–спектров.

6. В сравнении с хлорметилированными сополимерами ХМС–ДВБ показана высокая реакционная способность эпоксигрупп трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ в реакциях аминирования и возможность достижения высоких сорбционных характеристик по целевым метаболитам этих сополимеров.

7. Показана возможность применения полученных аминированных сополимеров ГМА–ДВБ в качестве сорбентов для коррекции плазмы при лечении различных заболеваний связанных с повышенной свертываемостью крови, повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, а также некоторых гипериммунных состояний. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плазмсорбентов для сорбционной плазмкоррекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дислиппротеидемии и ишемическая болезнь сердца / Е.И. Чазов, А.Н. Климов, Е.Н. Герасимова и др.; Под ред. Е.И. Чазова, А.Н. Климова. – М.: Медицина, 1980. – 311 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислиппротеидемии и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1984. –164 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
4. Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM experience). // *Am. J. Cardiovasc.* –1992. – V. 70. – P. 733–737.
5. Kannel W.B., Casteli W.P., Gtordon T., McNamanra P.M. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. // *Ann. Intern. Med.* –1971. – V.74. – P. 1–12.
6. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. // *Acta Pathol Microbiolog Scand.* – 1963. – V.59. – P. 369–382.
7. McLean J.W., Tomlinson J.E. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) in homologous to plazminogen // *Nature.* – 1987. V. 330. P. 132–137.
8. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П. и др. Липопротеид(а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза // *Тер. арх.* – 1997. – Т. 69. – № 9. – С. 31–34.
9. Pokrovsky S.N., Ezhov M.V., Il'ina L.N., Afanasieva O.I. et al. Assosiation of lipoprotein(a) exess with early vien graft occlusions in undergoing coronary bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovascular Surgery.* – 2003. – V. 126 – N 4. – P. 1071–1075.
10. Sandkamp M., Funke H., Schulte H. et. al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age // *Clin. Chem.* – 1990. – V.36. – N1. – P.20–24.
11. Beisiegel U., Greten H., Lp(a): A new risk factor // *Lipid Rev.* – 1989. – V.3. – P.73–76.

12. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Скворцов А.В., Адамова И.Ю. и др. Атеросклероз магистральных артерий головы и содержание липопротеида(а) в плазме крови // Тер. арх. – 1993. – Т. 65. – № 3. – С. 54–56.
13. Kostner G.M. The role of LP(a) in atherogenesis // Klin. Lab. – 1992. – V. 38. – P.1–16.
14. Kostner G.M., Avogaro P., Cazzolato G. et. al. Lipoprotein(a) and the risk for myocardial infraction // Atherosclerosis. – 1981. – V.38. – P. 51–61.
15. Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia // Lancet.–1975. – V.31. – P. 1208–1211.
16. Thompson G.R., Miller J.P., Breslow J.L. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) –1985. – V. 291. – P. 1671–1673.
17. Soutar A.K., Myant N.B., Thompson G.R. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in familial hypercholesterolaemia. Effect of plasma exchange // Atherosclerosis. – 1979. V.32. – N 3. P.315 – 325.
18. Thompson G.R., Myant N.B., Kilpatrick D., Oakley C.M., Raphael M.J., Steiner R.E. Assesment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia // Br. Heart.J. –1980. – V.43. – P.680–688.
19. Baeyer H., Kochinke F., Marx M., Schwerdtfeger R., Schulten D., Kaczmarczyk G., Kessel M. Flow controlled selective plasma ultrafiltration with on line membrane regeneration by back fush technigue // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. – 1983. – V .29. – P. 739 – 743.
20. Wieland H, Seidel D. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins // J. Lipid. Res. – 1983. – V.24.– P. 904.
21. Eisenhauer T., Armstrong W.V., Weiland H., Fuchs C., Scheler F., Seidel P. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH – first clinical application of the HELP system // Klin. Wochenschr. – 1987. – V.65. – P. 161 – 168.

22. Armstrong V.W., Windisch M., Wieland H. et al. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH // *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* – 1983. – V. 29. –P. 323–328.
23. Susca M. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation andom, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results.// *Ther.Apher.* – 2001. –V.5. – N.5– P.387–393.
24. Armstrong V.W., Schleaf J., Thiery J. et al. Effect of HELP LDL apheresis on serum concentrations of human lipoprotein (a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels // *Eur J Clin Invest.* – 1989. – V. 19. –P. 235–240.
25. Armstrong V.W., Schuff-Werner P., Eisenhauer T., Helmhold M., Stix M., Seidel D. Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels // *Chem Phys Lipids.* –1994.– V.67–68. – P. 315–321.
26. Schuff-Werner P., Armstrong V.W., Eisenhauer T., Thiery J., Seidel D. Treatment of severe hypercholesterolemia by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) // *Beitr Infusionsther.* – 1988. – V. 23. – P. 118–126.
27. Уайт А., Хендлер Ф., Смит. Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии: в 3 т.: пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – Т.2. – 617 с.
28. Pat. US 7,514,214 B2. Selective functionalization of carbon nanotube tips allowing fabrication of new classes of nanoscale sensing and manipulation tools. / Wade A.L. et al.; California Institute of Technology (US) – 07.04.2009. – 30 pp.
29. Qin S., Qin D., Ford W.T., Resasco D.E., Herrera J.E. Functionalization of single-walled carbon nanotubes with polystyrene via grafting to and grafting from methods // *Macromolecules.* – 2004. – V.37. – P.752–757.
30. Yao Z., Braidy N., Botton G.A., Andronov A. Polymerization from the surface of single-walled carbon nanotubes – preparation and characterization of nanocomposites // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V.125. – N 51. – P.16015–16024.
31. Strelko V., Malik D.J., Streat M. Characterisation of the surface of oxidised carbon adsorbents // *Carbon.* 2002. – V.40. – P.95–104.

32. Клименко Н.А., Савчина Л.А., Козятник И.П. и др. Влияние различных режимов окисления на изменение структурных характеристик активного угля // *Химия и технология воды*. – 2008. – Т.30. – № 5. – С.478–489.
33. Пат. 2142847 РФ, МПК<sup>6</sup> В01J20/30, А61М1/38. Способ модификации углеродных сорбентов / Петросян Э.А. и соавт.; заявитель и патентообладатель Петросян Э.Д. – опубл. 20.12.1999. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/214/2142847.html>
34. Chang T.M.S., Migchelsen M., Coffey J.F., Stark A. Serum middle-molecule levels in uremic during long term intermittent hemoperfusions with the ACA (coated charcoal) microcapsule artificial kidney // *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*. – 1974. – V.20. – P. 364–365.
35. Wicks S.R., Richardson N.E., Meakin B.J. Sorbtion studies on polyamide coated active carbon / *Polym. Mater. Sci. End Proc*. – 1985. – V.53. – P. 230–235.
36. Пат. 2190628 РФ, МПК<sup>7</sup>: C08F2/54, C08J7/12, C08J7/16, C08J7/18. Способ нанесения тонких полимерных слоев на поверхность твердых тел / Брук М.А. и соавт.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я.Карпова (РФ). – опубл. 10.10.2002. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/219/2190628.html>
37. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
38. Pat. US 2008/0008760 A1. Functionalized carbon nanotubes, a process for preparing the same and their use in medicinal chemistry / Bianco A. et al. – 10.01.2008. – 54 pp.
39. Stevens J., Huang A., Peng H., Chiang I., Khabashesku V., Margrave J. Side-wall amino-functionalization of single-walled carbon nanotubes through fluorination and subsequent reactions with terminal diamines // *Nano letters*. – 2003. – V.3. – N 3. – P.331–336.
40. Бурушкина Т.Н., Алейников В.Г., Колычев В.И. и др. Углеводородные и химически модифицированные углеродные адсорбенты медико–

биологического назначения // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: Тез. докл. – Донецк, – 1988. – С.9.

41. Пат. 2240863 РФ, МПК<sup>7</sup> B01J20/20, C01B31/08. Способ получения модифицированного активного угля / Юстратов В.П. и соавт.; патентообладатель Кемеровский технологический институт пищевой промышленности (РФ). – опубл. 27.11.2004. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/224/2240863.html>
42. Chang T.M.S. Removal of endogenous and exogenous toxins by a microencapsulated absorbent // *Canad. J. Physiol. Pharmacology*. – 1969. – V. 47 – P. 1043–1045.
43. Terman D.S. Extracorporeal immunoabsorbents for extraction of circulating immune reactants // *Sorbents and their clinical applications* / Ed. C.Giordano. – N.-Y. – London Academic Press. – 1980. – P. 469–491.
44. Пат. 2118898 РФ, МПК<sup>6</sup> A61K31/755, A61K9/18. Способ получения перфторполимерсодержащего углеродного гемосорбента / Муйдинов М.Р.; заявитель и патентообладатель ЗАО "Интэлорг". – опубл. 20.09.1998. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/211/2118898.html>
45. Пат. 2208441 РФ, МПК<sup>7</sup>: A61K31/755, A61K33/44, A61M1/34. Перфторполимерсодержащий углеродный гемосорбент и способ его получения / заявитель и патентообладатель ЗАО "Техно-ТМ". – опубл. 20.07.2003. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/220/2208441.html>
46. Комов В.В., Степанов А.К., Паджаев А.М., Хитрик Н.М. Новые данные о гемосорбентах «Тетра» // Тез. 13-й конф. Московского общества гемафереза. – М., 2005. – С. 72.
47. Алтынова Е.В., Афанасьева О.И., Болдырев А.Г., Потокин И.Л., Соколов А.А., Афанасьева М.И., Покровский С.Н. Гемосорбенты для удаления атерогенных липопротеидов // *Эфферентная терапия*. – 2006. Т.12. – №4. С.4–14.

48. Крюкова Е. Г., Малахова М. Я., Галль Л. Н., Подосенова Н. Г. Адсорбенты для эфферентной терапии атеросклероза и ишемической болезни сердца // Эфферентная терапия. – 2008. Т. 14. – № 1–2. С. 9–14.
49. Галль Л.Н., Меленевская Е.Ю., Подосенова Н.Г., Шаронова Л.В. Влияние фуллерена на адсорбционные свойства силикагеля по отношению к компонентам плазмы крови // Эфферентная терапия. – 2010. Т. 16. – № 2. С. 15–18.
50. Галль Л.Н., Малахова М.Я., Меленевская Е.Ю., Подосенова Н.Г., Шаронова Л.В. Влияние воды на адсорбцию компонентов плазмы крови силикагелем эфферентная терапия // Эфферентная терапия. – 2009. Т. 15. – № 3–4. С.14–18.
51. Седов В.М., Подосенова Н.Г., Кузнецов А.С. Особенности окисления липопротеидов низкой плотности в присутствии фуллеренового силикагеля // Кинетика и катализ. — 2002. — Т. 43. – № 1. — С. 61–66.
52. Пат. 2118541 РФ, МПК<sup>6</sup> А61М1/34, А61М1/36. Сорбент для удаления атерогенных липопротеинов из крови и способ его получения / Седов В.М. и соавт.; заявитель и патентообладатель Общественное объединение "Фонд интеллектуального сотрудничества". – опубл. 10.09.1998. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/211/2118541.html>
53. Подосенова Н.Г., Седов В.М., Шаронова Л.В, Дричко Н.В. Влияние фуллерена на адсорбционные свойства силикагеля по отношению к липопротеидам низкой плотности // Журн. Физич. Химии. — 2001. — Т. 75. – № 11. — С. 2037–2042.
54. Патент 2200586 РФ, МПК<sup>7</sup> А61М1/34, А61М1/36. Способ получения сорбента для удаления атерогенных липопротеидов из крови (варианты) / Подосенова Н.Г. и соавт.; заявитель и патентообладатель Подосенова Н.Г. – опубл. 20.03.2003. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/220/2200586.html>

55. Pat. US 4,814,077. Lipoprotein adsorbent and apparatus for removing lipoproteins using the same / Furuyoshi, et al.; Kanegafuchi Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha (Japan) – 21.03.1989. – 9 p.
56. Pat. US 6,337,368. Lipoprotein adsorbent and lipoprotein adsorber made with the use of the same / Kobayashi et al.; Kaneka Corporation (Japan) – 8.01.2002. – 10 p.
57. Pat. US 5,482,914. Hydrophobic adsorbents and their use for the adsorption of lipoproteins / Merle, et al.; Behringwerke Aktiengesellschaft (Germany) – 9.01.1996. – 4 pp.
58. Lupien PJ, Moorjani S, Awad J. A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography // *Lancet*. – 1976. – V.1. P. 1261–1265.
59. Stoffel W., Demant T. Selective removal of apolipoprotein B containing serum lipoproteins from blood plasma // *Proc.Natl.Acad.Sci USA*. – 1981. – V. 78. – P. 611 – 615.
60. Stoffel W., Borberg H., Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia // *Lancet*. – 1981. – V.2. – P. 1005–1007.
61. Lopuchin Yu.M., Zuevzky V.V., et. al. LDL-apheresis on affine hemosorbents.// *Art. Org.* – 1990. – V. 18. – P. 571–578.
62. Лопухин Ю.М., Андрианова И.П., Рабовский А.В., Наливайко Е.С., Кулаев Д.В., Петрунин Д.Д., Зуевский В.В., Маркин С.С. Аффинный сорбент для связывания атерогенных липопротеидов // *Кардиология*.–1986. –Т.XXVI. – С. 54–60.
63. Коновалов Г.А., Синицин В.В., Ведерников А.Ю. Плазмасорбция липопротеидов низкой плотности на колонках с гепарин-сефарозой // *Терапевтический архив*. – 1988. – Т.60. – № 12. – С.16–21.
64. Sinitsyn VV, Metlitscaya LM, Mamontova AG, Konovalov GA, Kukharchuk VV. Heparin-sorbent for low density lipoproteins removal in hypercholesterolemia // *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs*. – 1990. – V. 18. – P. 629–635.

65. Sinitsyn VV, Mamontova AG, Konovalov GA, Kukharchuk VV. Apheresis of low density lipoproteins using a heparin-based sorbent with low antithrombin III binding capacity // *Atherosclerosis*. – 1990 – V. 84. – P. 55–50.
66. Pat. US 4637994. Adsorbent and process for preparing the same / Tani et. al.; Kanegafuchi Chemical Ind (Japan) – 20.01.1987. – 12 pp.
67. Agishi T., Wood W., Gordon B. LDL apheresis using the Liposorber LA-15 system in coronary and peripheral vascular disease associated with severe hypercholesterolemia // *Current Therapeutic Research*. – 1994. – V. 55. – N. 8. – P. 879–904.
68. Tani N. Development of selective low-density lipoprotein (LDL) apheresis system: immobilized polyanion as LDL-specific adsorption for LDL apheresis system // *Artificial Organs*. – 1996. – V. 20, N 8. –P. 922–929.
69. Pat. US 2008/0314817 A1. Direct hemoperfusion adsorber packed with adsorbent having water insoluble microparticle removed therefrom, and method of obtaining direct hemoperfusion adsorbent having water insoluble microparticle removed therefrom / Fujita et al.; Kaneka (Japan) – 25.12.2008. – 12 pp.
70. Yokoyama S., Hayashi R., Kikkawa T. et al. Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemic rabbits // *Arteriosclerosis*. – 1984. – V.4. – P.276–282.
71. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis*. – 1985. – V. 5. – P. 613–622.
72. Yamamoto A., Kojima S., Shiba-Harada M., Kawaguchi A., Hatanaka K. Assessment of the biocompatibility and long-term effect of LDL-apheresis by dextran sulfate-cellulose column // *Artificial Organs*. – 1992. – V. 16. – N 2. –P. 177–181.
73. Mabuchi H., Michishita I., Takeda M. et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated

- column regenerating unit (LDL continuous apheresis) // *Atherosclerosis*.–1987. – V.68. – P. 19–25.
74. Higashikata T., Mabuchi H. Long-term Effect of Low-density Lipoprotein Apheresis in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *Ther.Apher.&Dial.* – 2003. – V.7. – N.4. – P. 402–407.
75. Knisel W., Muller M., Besenthal I. et al. Application of a new LDL apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in combination with an automatic column-regenerating unit and a blood cell separator // *Journal of Clinical Apheresis.* – 1991. – V. 6. – N 1. – P. 11–15.
76. Bambauer R., Bambauer C., Lehmann B., Latza R., Schiel R. LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects // *The Scientific World Journal.* – 2012. – V. 2012. – 19 p.
77. Tridon A., Palcoux J. B., Jouanel P., Bezou M. J., Coulet M., Betail G. Complement activation during low-density lipoprotein apheresis // *Artificial Organs.* – 1992. – V. 16. – N 6. – P. 577–585.
78. Pegues D. A., Beck-Sague C. M., Woolen S. W. Anaphylatoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE-inhibitors // *Kidney International.* – 1992. –V. 42. – N 5. – P. 1232–1237.
79. Dinarello C. A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis (I) // *The Lancet.* – 1991. – V. 337. – N. 8737. – P. 370.
80. Olbricht C. J., Schaumann D., Fischer D. Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors // *The Lancet.* – 1992. –V. 340. – N 8824. – P. 908–909.
81. Otto C., Kern P., Bambauer R., Kallert S., Schwandt P., Paehofer K.G. Efficacy and safety of a new whole-blood lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia // *Artif. Organs.* – 2003. –V.27. – P.1116–1122.
82. Pat. US 4,654,420. Lipoprotein adsorbent for use in extracorporeal circulation treatment and process for preparing thereof / Furuyoshi et al.; Kanegafuchi Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha (Japan) – 31.03.1987. – 7 p.

83. Pat. US 4,576,927. A porous adsorbent for adsorbing low density lipoproteins / Kuroda et al.; Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha (Japan) – 18.03.1986. – 15 pp.
84. European Pat. EP0424698 B1. Adsorbent for removing biomacromolecules, particularly LDL and endotoxines, from whole blood in extracorporeal circuit / Dr. Dipl.–Biologe Otto Veit; Fresenius Ag (Germany) – 27.12.1996. – 26 p.
85. European Pat. EP0570232 A2. Microporous polysulfone supports suitable for removal of low density lipoprotein–cholesterol / Parham M.E. et al.; Grace W R & Co [US] – 18.11.1993. – 13 p.
86. European Pat. EP0488095 B1. High efficiency removal of low density lipoprotein–cholesterol from whole blood / Parham M.E. et al. Grace W R & Co [US] – 15.01.1997. – 16 p.
87. Fu G., Li H., Yu H., Liu L., Yuan Z., He B. Synthesis and lipoprotein sorption properties of porous chitosan beads grafted with poly(acrylic acid) // *Reactive & Functional Polymers*. – 2006. – V. 66. – N.2. – P. 239–246.
88. Cao Y., Wang H., Yang C., Zhong R., Lei Y., Sun K., Liu J. In vitro studies of PBT Nonwoven Fabrics adsorbent for the removal of low density lipoprotein from hyperlipemia plasma // *Applied Surface Science*. – 2011. – V. 257. – N. 17. – P. 7521–7528.
89. Bosch T., Schmidt B., Kleophas W., et al. LDL hemoperfusion a new procedure for LDL apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood // *Artif. Org.* –1993. – V. 17. – P.977–982.
90. Bosch T., Gahr S., Belschner U., Schaefer C., Lennertz A., Rammo J. Direct adsorption of low–density lipoprotein by DALI–LDL–apheresis: Results of a prospective long–term multicenter follow–up covering 12291 sessions // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2006. –V.10. – N.3. – P. 210–218.
91. Bosch T., Schmidt B., Blumenstein M., Gurland H.J. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low–density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood // *Artif. Org.* – 1993.– V. 17. – P. 1060–1065.

92. Bosch T., Lennertz A., Samtleben W. High-efficiency DALI apheresis using 1,250 ml adsorbers in a hypercholesterolemic obese patient: a case report // *Ther Apher.* – 2001.–V.5. – P.358–363.
93. Kobayashi A., Nakatani M., Furuyoshi S., Tani N. In vitro evaluation of dextran sulfate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoprotein hemoperfusion // *Ther. Apher.* – 2002. – V.6. – P. 365–371.
94. Drager L.J., Julius U., Kraenzle K., et al. DALI – the first human whole blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results // *Eur.J.Clin.Invest.* –1998.–V.28. – P.944–1002.
95. Li H., Zhang Y., Chen X., Shi K., Yuan Z., Liu B., Shen B., He B. Synthesis and adsorption aspect of crosslinked PVA-based blood compatible adsorbents for LDL apheresis // *Reactive & Functional Polymers.* – 2004. – V. 58. – N.1. – P. 53–63.
96. Zhao L, Sun D., Liu M. Adsorption of lipoproteins with the aid of carboxymethylchitosan microspheres crosslinked with poly(ethylene glycol) bisglycidyl ether // *Carbohydrate Polymers.* – 2009. – V.78. – N.4. – P.828–832.
97. Pokrovsky S.N., Adamova I.Y., Benevolenskaya G.F. Immunosorbents for LDL apheresis // *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* – 1990. – V. 18. – P. 623–628.
98. Pokrovsky S.N., Konovalov G.A., Susekov A.V. et.al. Treatment of hypercholesterolemia by LDL apheresis with immunosorbents // *Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease.* Editors: A.M.Gotto, Jr.M.Mancini, W.O.Richter, P.Schwandt. – Karger, 1993, 4th International Symposium, Munich, 1992. – P. 139–148.
99. Pat. US 6,127,339. Peptides binding to low-density lipoproteins / Hatanaka et al.; Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha; Asahi Medical (both of Japan) – 3.10.2000. – 35 p.
100. Borberg H, W Stoffel, K Oette. The development of specific plasma immunoadsorption // *Plasma Ther. Transfus. Technol.* – 1983. –V. 4. – P.459

101. Richard E, Ostlund Jr. Immunosorbent Chemistry: A Study of Agarose-Based Column Sorbents for the Removal of Low-Density Lipoprotein (LDL) from Blood // *Artif. Org.* – 1987. – V. 11. – P. 366–374.
102. Pokrovsky S.N., Sussekov A.V., Adamova I.Yu. et al. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis // *Artif. Org.* – 1995. – V.19(6). P.500–505.
103. Pokrovsky S.N. Synthesis and Characteristics of a monoclonal immunosorbent for LDL-apheresis // *Extracorporeal lipid extraction* / Ed. S.D. Saal.— Reprinted from *ASAIO*. – 1987. – V.10. – N 4. – P. 814–820.
104. Покровский С.Н., Адамова И.Ю., Афанасьева О.И., Алтынова Е.В., Кузнецова Ю.В., Кипор С.Г., Коновалов Г.А., Кухарчук В.В. Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиологический вестник*. – 2006 – Т 13. – № 1. – С.47-51
105. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Сравнение трех методов выделения липопротеида (а) из плазмы крови человека // *БЭБМ*. – 1992. – Т.3. – С.268–270.
106. Покровский С.Н. Аффинные сорбенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: Дис. ... докт. биол. наук: 14.00.06; 03.00.04 / С.Н. Покровский. Российский Кардиологический Научно-производственный Комплекс МЗ РФ. – М., 2004. – 289 с.
107. Pokrovsky S.N., Susekov A.V., Afanasieva O.I. et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data // *Chem and Phys of Lipids*. – 1994. – V.67/68. – P. 323–330.
108. Pokrovsky S.N., Adamova I.Yu., Afanasieva O.I. et al. Affinity chromatography in the treatment of lipid metabolism disorders // *Ther Plasmaph.* – 1992. – V.12. –P 407–410.
109. Кузнецова Ю.В., Болдырев А.Г., Соколов А.А., Потокин И.Л., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Иммуногемосорбенты для перфузии цельной кро-

ви (синтез и характеристика) // Эфферентная терапия. – 2006. Т. 12. – № 4. С.15–20.

110. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Vedernikov AYU et al. Long-term application of three types of sorbents for LDL-apheresis // *Plasma Ther. Transfus. Technol.* – 1988. – V.9. –P. 45–47.
111. Коновалов Г.А., Чебышев А.Н., Кухарчук В.В. и др. Влияние длительного применения афереза липопротеидов низкой плотности на состояние больных тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии (15-летнее наблюдение) // *Кремл. мед. клин. вестн.* – 1999. Т.4. – С.60–65.
112. Knisei W., Pfohl M., Muller M. et al. Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins // *Clin.Invest.* –1994. – V.72. – P.660–668.
113. Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods // *Artif Organs.* – 2002. – V. 26. – P. 133–139.
114. Richter W.O., Donner M.G., Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation.// *Ther. Apher.* – 1999.– V.3. – P.203–208.
115. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods // *Ther Apher.* – 2000. – V.4. – P. 382–385.
116. Ritter M., Parhofer K. Extracorporeal Low-density Lipoprotein Elimination by immunoadsorption // *Ther.Apher.&Dial.* – 2003. – V.7. – N 3. – P.370–372.
117. Bambauer R., Schiel R., Latza R. Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies // *Ther Apher.* – 2000. – V. 4. – P. 213–217.
118. Thompson G.R. LDL apheresis // *Atherosclerosis.* – 2003. – V.167. – P.1–13.
119. Borberg H., Kadar J., Oette K. The Current Status of Low-Density Lipoprotein Apheresis // *Curr. Stud. Hematol. Blood. Trans.* – 1990. – V.57. –P.239–248.

120. ГОСТ Р ИСО 22442-1-2011 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения, часть 1 Менеджмент риска. – Введ.15.06.2011. – М.: Стандартиформ, 2011. – 23 с.
121. ГОСТ Р ИСО 22442-2-2011 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения, часть 2 контроль отбора, сбора и обработки. – Введ.15.06.2011. – М.: Стандартиформ, 2011. – 14 с.
122. Реакции на полимерных подложках в органическом синтезе / Под. ред. П.Ходжа, Д. Шеррингтона: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 608 с.
123. ГН 1.1.725–98 Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека. – Введ. 1.02.1999. – Режим доступа: <http://snipinfos.ru/print/8991/>
124. Лейкин Ю.А., Коршак В.В., Гладков С.Ю., Тарасова Т.И., Черкасова Т.А., Халед А. Кинетика реакций полимераналогичных превращений трехмерных полимеров // ВМС. – 1979. – Т. А21 – С.1200–1228.
125. Лейкин Ю.А., Черкасова Т.А., Мещеряков М.А., Зорина А.И. Исследование реакций ПАП на макропористых сополимерах акролеина // Пластмассы. – 1983. – №11. – С.13–15.
126. Лейкин Ю.А. Физико–химические основы синтеза полимерных сорбентов: учебное пособие. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 413 с.
127. Коршак В.В., Лейкин Ю.А., Поликарпова А.П., Амелина Ж.С. Методика расчета степени полимераналогичных превращений // ВМС. – 1975. – Т. Б17. – №5. С. 440–443.
128. ГОСТ 12497–78. Пластмассы. Методы определения эпоксидных групп. – Введ. 01.01.79. – М.: Издательство стандартов, 1978. – 10 с.
129. Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / Под ред. проф. А.Ф.Николаева. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.
130. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ–, ИК– и ЯМР–спектроскопии в органической химии. Учеб. пособие для вузов. –М.: Высш. школа, 1971. – 264 с.

131. Инфракрасная спектроскопия полимеров / Дехант И., Данц Р., Киммер В., Шмольке Р.; Под ред. И. Деханта: Пер. с нем. – М.: Химия, 1976. – 472 с.
132. Шабаров Ю.С. Органическая химия: В 2-х кн.: Часть 1. Нециклические соединения: Учебник для вузов. 2-е изд., испр. М.: Химия, 1996. – 496 с.
133. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии / Под ред. проф. А.Н. Коста. – М: Издательство московского университета, 1975. – 445 с.
134. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия: Пер. с англ. – М.: МИР, 1974. – 1134 с.
135. Ергожин Е.Е., Иманбеков К.И. Квантовохимические аспекты синтеза амина и пиридинсодержащих ионитов на основе эпоксидных соединений. – Алматы, 2007. – 238 с.
136. Лейкин Ю.А. Исследование в области химии комплексообразующих фосфорсодержащих полимеров трехмерной структуры: Дисс. ... докт. хим. наук: 02.00.06 / Ю.А. Лейкин. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1978.–440 с.
137. Гамет Л. Основы физической органической химии: пер. с англ. – М.: Мир, 1972. – 535 с.
138. Панченков Г.М., Лебедев В.П. Химическая кинетика и катализ. – М.: Химия, 1985. – 592 с.
139. Лейкин Ю.А., Гладков С.Ю., Коршак В.В. О расчете максимальной степени превращения в реакциях ПАП // ДАН СССР. – 1980. – Т. 252. – №4. – С.919–923.
140. Barclay I.M., Buttler J.A.V. The entropy of solution // Trans. Faraday Soc., – 1938. – V.34. – P.1445–1551.
141. Leffler J.E. The Enthalpy–Entropy Relationship and Its Implications for Organic Chemistry // J.Org.Chem. – 1955. – V.20(9). – P.1202–1231.
142. Hammett L. P. The Effect of Structure Upon the Reactions of Organic Compounds. Temperature and Solvent Influences // J. Chem. Phys. – 1936. – V.4. – P. 613–618.
143. Fairclough R.A., Hinshelwood C.N. The functional relation between the constants of the Arrhenius equation // J. Chem. Soc. – 1937. – P.538–546.

144. Leffler J.E., Grunwald E., Rates and Equilibria of Organic Reactions. –New York: Wiley, 1963. – 177 p.
145. Иоффе И.И., Письмен Л.М. Инженерная химия гетерогенного катализа. – М.: Химия, 1972. – 464 с.
146. Химическая энциклопедия: в 5 т.– М.: Советская энциклопедия, 1990. – Т.2. – 671 с.
147. Шмид Р., Сапунов В.Н. Неформальная кинетика. В поисках путей химических реакций: пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 264 с.
148. Маринский Я.В. Ионный обмен. –М.: Мир, 1968. – с. 281–285.
149. Кокотов Ю.А., Пасечник В.А. Равновесие и кинетика ионного обмена. –Л.: Химия, 1970. – 336 с.
150. Гладков С.Ю. Синтез и исследование катионитов с группами фосфоновых и оксифосфоновых кислот: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / С.Ю. Гладков. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1975.
151. Кульчицкий Ю.Л. Аффинные гепаринсодержащие сорбенты: Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / Ю.Л. Кульчицкий. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1991. – 124 с.
152. Дельмон Б. Кинетика гетерогенных реакций: Пер. с англ. М.: Мир, 1972. – 534 с.
153. Кокотов Ю.А., Золотарев П.П., Елькин Г.Э. Теоретические основы ионного обмена: сложные ионообменные системы. Л.: Химия, 1986. – 280 с.
154. Безденежных А.А. Инженерные методы составления уравнений скоростей реакций и расчета кинетических констант. – Л.: Химия, 1973. – 256 с.
155. Лейкин Ю.А. Проблема неоднородности полимерных ионитов // Физико–химические основы ионообменных и хроматографических процессов ИОНИТЫ–2011: Тез. докл. междунар. науч. конф. 16-22 октября 2011 г. – г. Воронеж, 2011. – С. 388 - 391
156. Коноваленко В.В., Иванчев С.С., Хойблайн Г. и др. Реакции в полимерных системах. –Л.: Химия, 1987. – 304 с.

157. Платэ Н.А., Литманович А.Д., Ноа О.В. Макромолекулярные реакции. – М.: Химия, 1977. – 255 с.
158. Платэ Н.А., Литманович А.Д., Кудрявцев Я.В. Макромолекулярные реакции в расплавах и смесях полимеров. – М.: Наука, 2008. – 380 с.
159. Ильинский А.А., Лейкин Ю.А., Филиппов Е.А. Кинетика полимераналогичных превращений хлорметиленного сополимера стирола с фосфинами // ВМС. 1984. Т. А26. №5. С. 1033–1038.
160. Сиддики Б.У. Синтез и исследование гемосорбентов для селективной сорбции токсических анионов из биологических жидкостей. Дисс. ... канд. тех. наук: 05.17.06 / Б.У. Сиддики. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1981. – 209 с.
161. Георгиадис С.Я. Синтез и исследование фосфорсодержащих катионитов: Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / С.Я. Георгиадис. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1977. – 120 с
162. Мейчик Н.Р. Синтез и исследование катионитов с группами алкилендифосфоновых кислот. Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / Н.Р. Мейчик. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1981. - 158 с.
163. Елинек А.Ф. Синтез и исследование полимерных гемосорбентов. Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / А.Ф. Елинек. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1982.
164. Мазур С.Г. Синтез и исследование комплексообразующих сорбентов с амидогруппами на основе макропористых сополимеров стирола и дивинилбензола. Дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.06 / С.Г. Мазур. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1982.
165. Лейкин Ю.А., Коршак В.В. и др. Исследование кинетики гетерогенных полимераналогичных превращений. – М., – 25 с. – Деп. в ВИНТИ 3.11.78, №6337–78.
166. Массообменные процессы: учебное пособие / Николаев Г.И., Ханхунов Ю.М., Ухеев Г.Ж и др.; Под ред. Г.И. Николаева. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2005. – 238 с.

167. Свойства органических соединений. Справочник / Под ред. А.А. Потехина, Л.: Химия, 1984. – 520 с.
168. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. 3-е изд., перераб. и доп. – Л.: Химия, 1991. – 432 с.
169. Лейкин Ю.А., Гладков С.Ю., Камнев Ю.В. Исследование порометрических характеристик ионитов различными методами // Журнал прикл. химии. 1980. Т.53. С. 1755 – 1760.
170. Карнаухов А. П. Адсорбция. Текстура дисперсных и пористых материалов. – Новосибирск.: Наука Сиб. предприятие РАН, 1999. – 470 с.
171. Плаченков Т.Г., Колоснецов С.Д. Порометрия. – Л.: Химия, 1988. – 176 с.
172. Черемской П.Г. Методы исследования пористости твердых тел / Под ред. Л.С. Палатника.. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 112 с.
173. Григорьева О.П., Гусакова К.Г., Старостенко О.Н., Файнлейб А.М. О современных классификациях и методах исследования пористой структуры полимерных материалов // Полімерний журнал. – 2011. Т. 33. – №1. С.6–23.
174. Дмитриева З.Т., Бондалетов В.Г., Троян А.А. Метод определения удельной поверхности полимерных адсорбентов // Известия Томского политехнического университета. – 2012. Т.320. – №3. С. 134–136.
175. Тагер А.А. Физико-химия полимеров. – М.: Химия, 1968. – 536 с.
176. Вячеславов А.С., Ефремова М. Определение площади поверхности и пористости материалов методом сорбции газов. Методическая разработка. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2011. – 65 с.
177. Вячеславов А.С., Померанцева Е.А. Измерение площади поверхности и пористости методом капиллярной конденсации азота. Методическая разработка. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2011. – 55 с.
178. Barrett E. P. et al. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – V. 73. – P. 373–380.

179. Ионообменные материалы для процессов гидрометаллургии, очистки сточных вод и водоподготовки: Справочник. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Б.Н. Ласкорина. – М.: ВНИИХТ, 1989. – 149 с.
180. Luca C., Drăgan S., Bărboiu V., Dima M. Chloromethylated polystyrene reaction with tris(2-hydroxyethyl)amine. I. Crosslinked polymers prepared by chloromethylated polystyrene with tris(2-hydroxyethyl)amine // *Journal of Polymer Science*. –1980. – V.18(2). P. 449–454.
181. Pat. US 5,523,327. Process for preparing ion exchange resins by chloromethylation of crosslinked styrene copolymers in the presence of saturated hydrocarbon swelling agents / Song et al., Sybron Chemical Holdings Inc. – 4.06.1996. – 5 pp.
182. Jones G.D. Chloromethylation of Polystyrene // *Ind. Eng. Chem.* – 1952. – V.44 (11). – P. 2686–2693.
183. Carpov A., Luca C., Drăgan S., Petrariu I. New Aspects of Polymers Containing Quaternary Ammonium Groups // *J. Macromol. Sci.– Chem.* – 1985. – A22 (5-7). – P. 907–929.
184. Ghaderi A., Abbasian M., Rahmani S., Namazi H., Baharvand H., Entezami A.A. Preparation of Anion-Exchange Resin from Styrene-Divinylbenzene Copolymer Obtained by Concentrated Emulsion Polymerization Method // *Iranian Polymer Journal*. –2006.–V.15 (6). –P. 497–504.
185. Pepper K. W., Paisley H. M., Young M. A. Properties of Ion-exchange Resins in Relation to Their Structure. Part VI. Anion-exchange Resins derived from Styrene-Divinylbenzene Copolymers // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 4097–4105.
186. Pat. US 4,093,567. Aminated crosslinked copolymers of bis(chloromethyl) styrene which exhibit improved anion exchange properties / Hurwitz et al., Rohm and Haas Company – 6.06.1978 – 6 pp.
187. Витол О.А. О химических превращениях гранульных сополимеров винил-толуола с дивинилбензолом и другими сшивающими агентами. Дисс. ... канд. техн. наук / О.А. Витол. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – М., 1964 – 178 с.

188. Abbasian M., Ghaderi A., Namazi H., Entezami A.A. Preparation of Anion–Exchange Resin Based on Styrene–Divinylbenzene Copolymer Obtained by Suspension Polymerization Method // *Polymer–Plastics Technology and Engineering*. – 2011. – V. 50(15). – P.1606–1612.
189. Ezzeldin H.A., Apblett A., Foutch G.L. Synthesis and Properties of Anion Exchangers Derived from Chloromethyl Styrene Codivinylbenzene and Their Use in Water Treatment // *International Journal of Polymer Science*. – 2010. – V. 2010. – 9 p.
190. Pat. US 2010/0210743 A1. Amination of vinyl aromatic polymers with tertiary amines/ Harris et al. – 19.08.2010. –13 pp.
191. Luca C., Avram E., Petrariu I. Quaternary Ammonium Polyelectrolytes. V. Amination Studies of Chloromethylated Polystyrene with N,N–Dimethylalkylamines // *J. Macromol. Sci.– Chem*. – 1988. – A25(4). – P. 345–361.
192. Luca C., Petrariu I., Dima M. Quaternary Ammonium Polyelectrolytes. III. Kinetic Studies of Amination of Chloromethylated Polystyrene with Tertiary Amines // *Journal of Polymer Science*. –1979. –V.17 (12). – P. 3879–3888.
193. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / Под ред. проф. А.И. Карпищенко – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
194. Инвитро диагностика – лабораторная диагностика / Абрашкина Н.Н., Игонина Н.А., Ишмухамедова М.М. и др.; Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского – М.: Медиздат, 2005. – 264 с.
195. ГОСТ 10898.1–84. ИОНИТЫ Методы определения влаги. Издание официальное. - Введ. 01.07.85. – М.: Изд–во стандартов, 1988. – 3 с.