

ГИДРОЛИЗ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{13}C

© 2020 г. С. Г. Кострюков^{a,*}, П. С. Петров^a, В. А. Калязин^a, А. А. Буртасов^a,
М. К. Пряничникова^a, А. А. Однополов^a, Е. В. Крайнов^a, В. С. Тезикова^a

^a Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
430005 Саранск, ул. Большевикская, 68, Россия

*e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Поступила в редакцию 07.10.2019 г.

После доработки 25.12.2019 г.

Принята к публикации 14.01.2020 г.

Исследован гидролиз трех образцов гидроксипропилметилцеллюлозы с различной степенью полимеризации водными растворами трифторметансульфоновой кислоты с концентрацией 1, 2, 3 и 4% при температуре 80, 90, 100 и 110°C в микроволновом реакторе. Полнота протекания гидролиза оценена спектроскопией ЯМР ^{13}C по исчезновению сигнала ацетального атома углерода. Показано, что наибольшее влияние на скорость гидролиза оказывает концентрация кислоты, повышение температуры влияет не столь сильно, а продолжительность реакции еще меньше. Методом спектроскопии ЯМР ^{13}C найдены параметры замещения по второму, третьему и шестому положению ($\text{DS}^{\text{C-2}}$, $\text{DS}^{\text{C-3}}$ и $\text{DS}^{\text{C-6}}$), определено количество метильных (DS^{Me}) и гидроксипропильных групп (DS^{HP}), рассчитана суммарная степень замещения (DS^{total}).

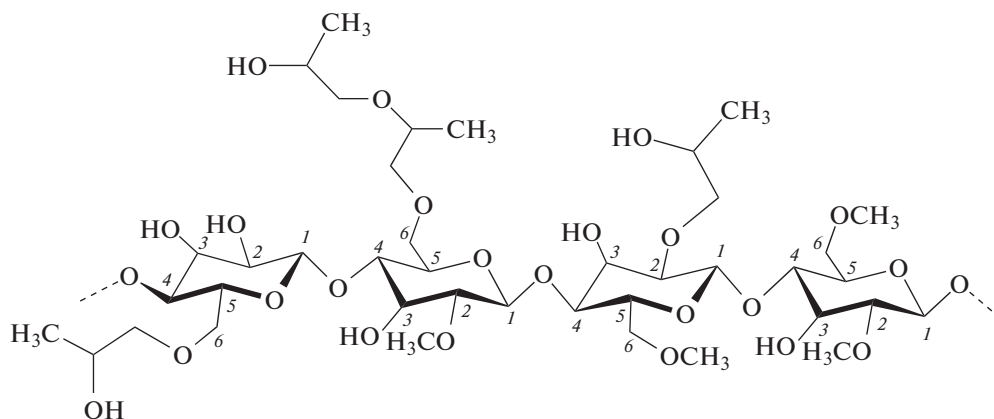
DOI: 10.31857/S2308113920030080

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) в настоящее время широко применяют в различных отраслях промышленности [1], в частности ее используют в фармацевтических композициях [2–5]. Так, гидроксипропилметилцеллюлоза входит в состав оболочек лекарственных форм. Ценятся такие качества, как растворимость, биосовместимость и био-разлагаемость. Полезными свойствами НРМС оказываются загустевание, поверхностная активность,

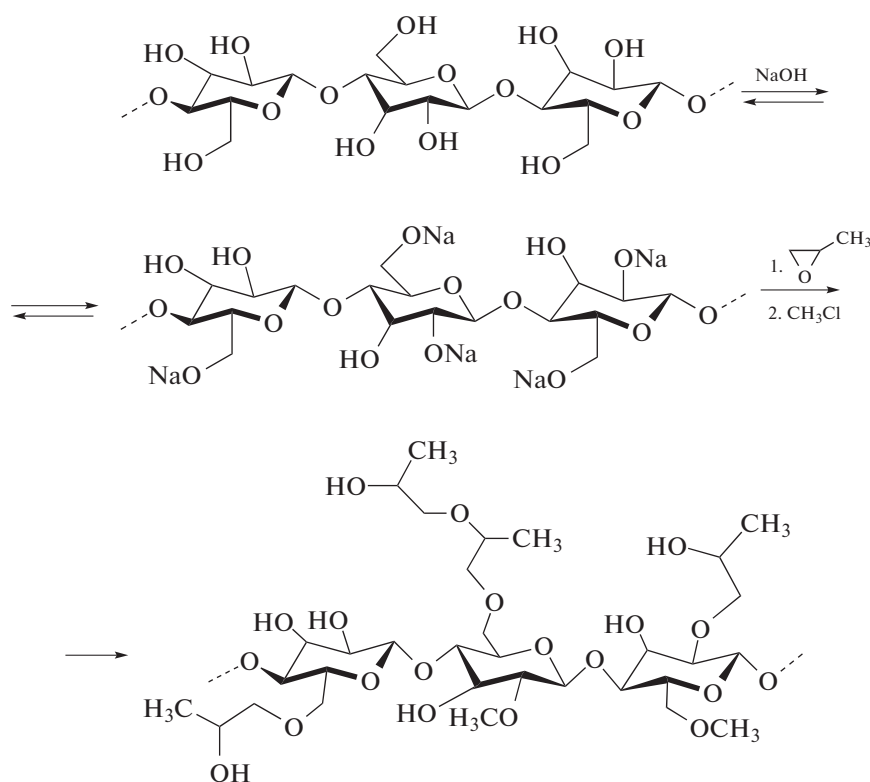
пленкообразование и способность образовывать гели, плавящиеся при низкой температуре [6].

Производители НРМС, а также других эфиров целлюлозы, как правило, предлагают продукты, имеющие различные параметры замещения, свойства и чистоту. По этой причине основные потребители указанного продукта заинтересованы в создании высокопроизводительных методов определения структурных характеристик НРМС, среди которых выделяются степень замещения (DS) и молекулярное замещение (MS) [7]. Ниже показан фрагмент химического строения НРМС [8]:



В зависимости от параметров этерификации целлюлозы при ее обработке окисью пропилена и метилхлоридом в щелочной среде образуется гид-

роксипропилметилцеллюлоза с различным распределением заместителей в ангидроглюкозном звене. Представлена общая схема получения НРМС:



В настоящее время для определения параметров замещения в эфирах целлюлозы используют различные аналитические методы [7]. Наиболее часто для структурных параметров эфиров целлюлозы применяют хроматографические методы. Так, авторы работы [9] для анализа НРМС прибегли к пиролизно-газовой хроматографии с полностью автоматизированной процедурой термического гидролиза и метилирования биополимеров, однако результаты анализа имеют полукорреляционный характер. В работе [10] три различных образца гидроксипропилметилцеллюлозы были исследованы методом газожидкостной хроматографии–масс-спектрометрии на предмет распределения метильных и гидроксипропильных фрагментов в полимерной цепи. Процедура анализа включала стадии перметилирования, гидролиза и ацетилирования, структурная информация о распределении заместителей в ангидроглюкозных звеньях была получена с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF гидролизатов. Для анализа гидроксипропилметилцеллюлозы использовали также метод эксклюзионной хроматографии [11–13], который пригоден для нахождения средней молекулярной массы и молекулярно-массового распределения полимера.

В работах [14, 15] представлены параметры замещения в гидроксипропилметилцеллюлозе посредством ГЖХ–масс-спектрометрии анализа продуктов, полученных после химической обработки эфира целлюлозы, включающей дейтерометилирование, частичную деполимеризацию и восстановительное аминирование с *n*-аминобензойной кислотой. В результате, были определены общая степень замещения DS^{total} и степень замещения метильными радикалами DS^{Me} , но распределение заместителей по различным положениям и молекулярное замещение не оценены.

Вместе с тем, для исследования строения эфиров целлюлозы можно с успехом применять спектроскопию ЯМР. Одно из первых исследований по использованию спектроскопии ЯМР ^{13}C для анализа эфиров целлюлозы было проведено в 1977 г. и заключалось в исследовании продуктов частичного и полного кислотного или ферментативного гидролиза метил-, карбоксиметил- и гидроксипропилцеллюлозы [16]. Показано, что при полном гидролизе эфиров целлюлозы получают наиболее разрешенные спектры ЯМР, на основании которых можно установить распределение заместителей по различным положениям глюкопиранозного цикла. В обзоре [17] обсуждены воз-

возможности и ограничения использования спектроскопии ЯМР ^{13}C для исследования строения целлюлозы и ее производных. Авторы работы [18] изучали ди- и триалкилзамещенные производные целлюлозы методом спектроскопии ЯМР ^{13}C в растворе; в работе [19] строение гидроксипропил- и карбоксиметилцеллюлозы было исследовано с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C продуктов гидролиза по гликозидным связям; авторы работ [20–22] оценивали строение гидроксипропилметилцеллюлозы также по продуктам кислотного гидролиза под действием H_2SO_4 , а в работе [23] — по продуктам ферментативного гидролиза гидроксипропилцеллюлозы. Так, для нахождения параметров замещения в карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ) была использована спектроскопия ЯМР ^{13}C продуктов ее кислотного гидролиза [24]. Гидролиз проводили действием H_2SO_4 или HClO_4 : в начале образец КМЦ обрабатывали при комнатной температуре кислотами с концентрацией 70%, а затем после разбавления водой — при 120°C в течение 1 ч. С помощью колоночной хроматографии основные продукты гидролиза были выделены в индивидуальном состоянии и использованы в дальнейшем в качестве стандартов в спектроскопии ЯМР анализе реакционных смесей после гидролиза.

С развитием техники твердотельной спектроскопии ЯМР ^{13}C , а именно метода кросс-поляризации под магическим углом (CP MAS), стали активно исследовать и полисахариды. Так, в работе [25] CP MAS спектроскопия ЯМР ^{13}C была применена для определения параметров замещения в метилцеллюлозе. В работе [26] твердотельная спектроскопия ЯМР ^{13}C была распространена и на другие эфиры целлюлозы. Показано [27], что CP MAS спектроскопия ЯМР ^{13}C является полезным методом для анализа твердых форм лекарственных препаратов. В указанной работе методом твердотельной спектроскопии ЯМР ^{13}C изучены наиболее распространенные фармацевтические вспомогательные вещества, используемые в твердых лекарственных формах, в частности лактоза, маннит, сахароза, сорбит, крахмал различного происхождения, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия. Показано, что CP MAS спектроскопия ЯМР ^{13}C является удобным методом анализа для фармацевтических вспомогательных веществ, только получение более детальной структурной информации в работе [27] не приведено.

В целом, можно утверждать, что наиболее перспективными для анализа полисахаридов считаются методы, включающие предварительную химическую обработку, поскольку при этом возможно получение точной информации о распределении заместителей вдоль полимерной

цепи. Кислотный гидролиз для этих целей наиболее приемлем, так как его можно назвать самым простым способом расщепления полисахаридов, однако применение концентрированных растворов кислот может привести к образованию побочных продуктов, например, производных фурфура. Таким образом, поиск наиболее мягких условий гидролиза является актуальной задачей.

В продолжение исследований [22, 28], в настоящей работе для гидролиза эфиров целлюлозы использован водный раствор $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Трифторметансульфоновая кислота — очень сильная протонная кислота, поэтому ее можно применять в значительно меньшем количестве, чем серную кислоту.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В качестве объектов изучения выбрали три образца гидроксипропилметилцеллюлозы, различающиеся вязкостью растворов. Перечень исследованных образцов НРМС и их общие характеристики по заявленным производителям данным представлены в табл. 1. Все образцы по внешнему виду являются мелкодисперсными порошками белого цвета.

Спектры ЯМР ^{13}C гидролизатов образцов гидроксипропилметилцеллюлозы (I–III) и модельных соединений регистрировали на спектрометре “JEOL JNM-ECX400” (9.39 Т, 100.5 МГц) для растворов в D_2O – H_2O (50–60 мг вещества в 0.7 мл смеси D_2O – H_2O в соотношении 9 : 1) на частоте 100.5 МГц с использованием стандартной импульсной последовательности с увеличением времени релаксации T_1 до 5 с без использования эффекта NOE при температуре 40°C . Данные условия регистрации спектров ЯМР выбрали на основании серии экспериментов с различной длительностью импульса, с целью получения одинаковой интенсивности сигналов разных типов атомов углерода стандартных образцов D-глюкозы, метил- β -D-глюкопиранозиды и целлобиозы. В качестве реперных сигналов в спектрах использовали сигналы атома углерода в натриевой соли трифторметансульфоновой кислоты, химические сдвиги которого определяли по отношению к сигналам натриевой соли 4,4-диметил-4-силапентан-1-сульфоновой кислоты.

Спектры обрабатывали с помощью программы “ACD/NMR Processor Academic Edition”, Ver. 12.01 и программного пакета Delta 4.3.6.

Гидролиз эфиров целлюлозы

Гидролиз образцов гидроксипропилметилцеллюлозы (I–III) осуществляли по следующей методике. Растворяли 0.10 г эфира целлюлозы в 5 мл

Таблица 1. Общая характеристика исследованных образцов гидроксипропилметилцеллюлозы

Образец	Вязкость по Хепплеру при 25°C (водный раствор 2%), мПа с	Содержание групп, мас. %		DS
		MeO	2HO–PrO–	
I (Headcel 75 HD-400)	0.4×10^3	19.0–24.0	4.0–12.0	1.4 ± 0.2
II (НРМС Asentol-75)	150.0×10^3	19.0–25.0	5.0–13.0	1.5 ± 0.2
III (НРМС Asentol-90)	180.0×10^3	20.0–26.0	6.0–14.0	1.7 ± 0.2

раствора трифторметансульфоновой кислоты с концентрацией от 1 до 4% и нагревали в микроволновом реакторе “Monowave-300” (“Anton-Paar”) при температуре 80, 90, 100, 110°C в течение 60 или 90 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и упаривали в вакууме до полного высыхания. Полученный остаток растворяли в 1 мл D_2O , центрифугировали и анализировали с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C .

Контрольный опыт нагревания D-глюкозы в 4%-ном растворе трифторметансульфоновой кислоты при 110°C показал, что глюкоза в этих условиях не претерпевает никаких химических превращений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью минимизировать ошибку, обусловленную различием интенсивности сигналов атомов углерода различного типа, были определены поправочные коэффициенты на основе спектров ЯМР ^{13}C стандартных образцов D-глюкозы, метил-β-D-глюкопиранозиды и целлобиозы [29].

На основе анализа спектров ЯМР ^{13}C продуктов гидролиза образцов НРМС, полученных при разной продолжительности реакций, температуре и концентрации кислоты, найдены оптимальные условия гидролиза. В качестве примера на рис. 1 представлены спектры ЯМР ^{13}C гидролизатов НРМС-II.

Видно, что с увеличением продолжительности гидролиза и концентрации кислоты происходит уменьшение и затем исчезновение сигнала в области ~102.6 м.д., который соответствует ацетальному атому C-1, и соответственно увеличивается интенсивность сигналов в области ~96 и 92 м.д., которые соответствуют β- и α-полуацетальным атомам C-1. Кроме того, наблюдается улучшение соотношения сигнал–шум, вызванное уменьшением вязкости растворов.

Таким образом, полноту протекания гидролиза можно оценить по наличию в спектрах сигнала ацетального атома углерода (~102 м.д.). Содержание моносахаридов в мольных процентах было определено по формуле:

$$\omega = 100\% -$$

$$\left(\frac{I_{102.00-102.80}}{I_{95.68-96.15} + I_{92.06-92.30} + I_{102.00-102.80}} \times 100\% \right) \quad (1)$$

Здесь и в последующих формулах параметр I обозначает интегральную интенсивность соответствующего спектрального диапазона.

В табл. 2 представлено содержание моносахаридов (ω , мол. %) в зависимости от продолжительности гидролиза, температуры реакции и концентрации трифторметансульфоновой кислоты.

Как видно из табл. 2, повышение температуры реакции с 80 до 110°C при одинаковой продолжительности гидролиза (например, 90 мин для НРМС-III) и концентрации кислоты влечет увеличение содержания моносахаридов для 1-, 2-, 3- и 4%-ного раствора $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ на 16, 36, 60 и тоже 60% соответственно. Увеличение продолжительности реакции при прочих равных условиях (температура и концентрация) влияет несколько меньше. Так, при 100°C и 3% $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ для НРМС-II изменение времени реакции с 60 до 90 мин приводит к увеличению содержания моносахаридов только на 17%.

Таким образом, можно сделать вывод, что наибольшее влияние на полноту протекания гидролиза оказывает концентрация трифторметансульфоновой кислоты: при ее увеличении с 1 до 4% полимер полностью превращается при температуре реакции 100–110°C.

Сравнивая полученные результаты с выводами работ [22, 28], где для гидролиза применяли серную кислоту, становится очевидным, что использование $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ имеет целый ряд преимуществ: уменьшение концентрации кислоты, упрощение процедуры обработки реакционной смеси и сокращение времени гидролиза. Высокая каталитическая способность $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ обусловлена значительно большей ее кислотностью ($pK_a = -14.7$) [29] по сравнению с H_2SO_4 ($pK_{a1} = -2.8$; $pK_{a2} = 1.92$). Наличие в спектре квадруплетного сигнала трифторметильной группы не мешает анализу, так как он находится в другой спектральной области.

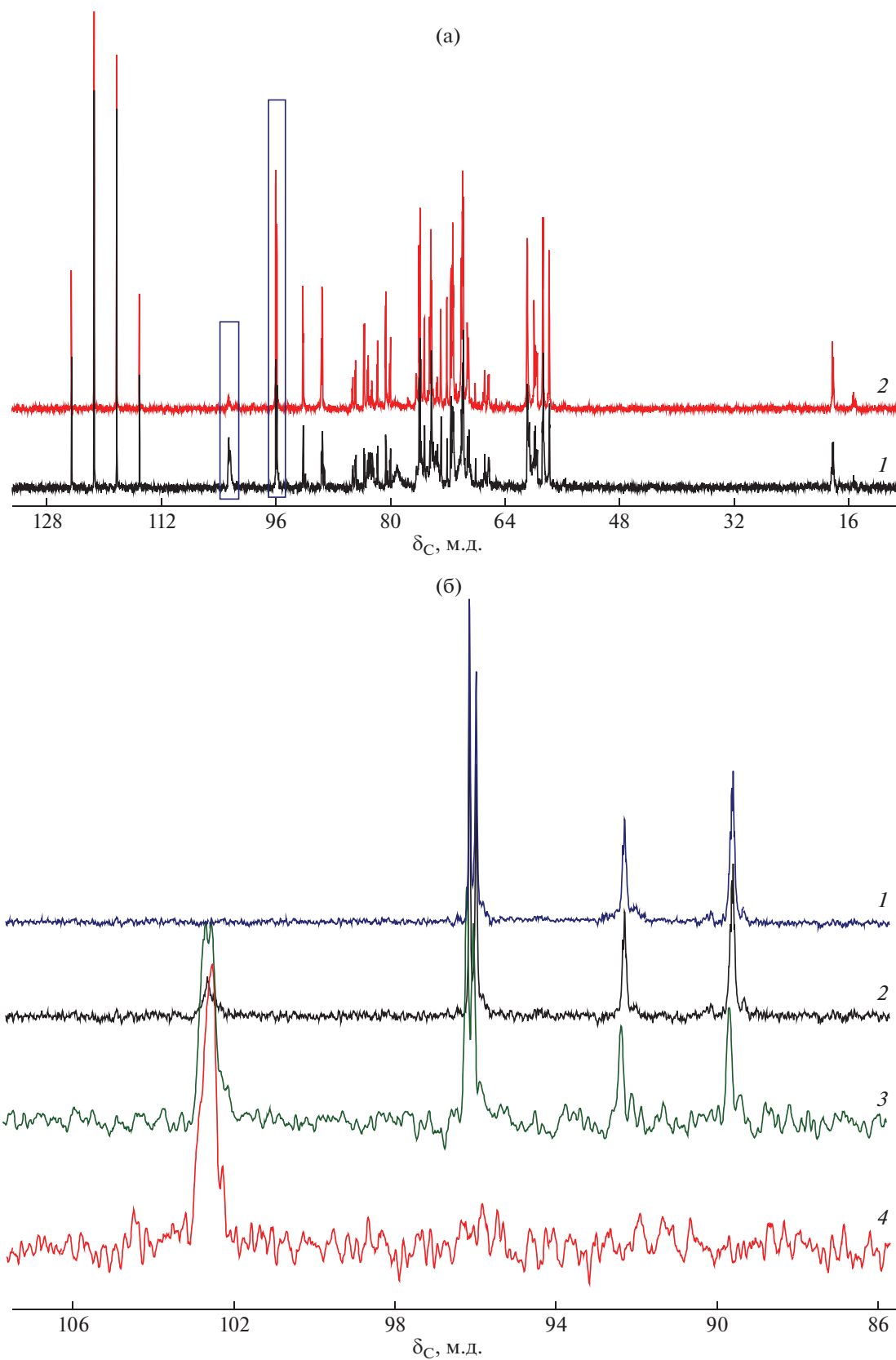


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{13}C продуктов кислотно-катализируемого гидролиза НРМС-II в $\text{D}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ при разной концентрации $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ и продолжительности процесса: а – 3% $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ при 60 (1) и 90 мин (2); б – 4 (1), 3 (2), 2 (3) и 1% $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (4) при 90 мин.

Таблица 2. Зависимость содержания моносахаридов от концентрации $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, продолжительности гидролиза и температуры

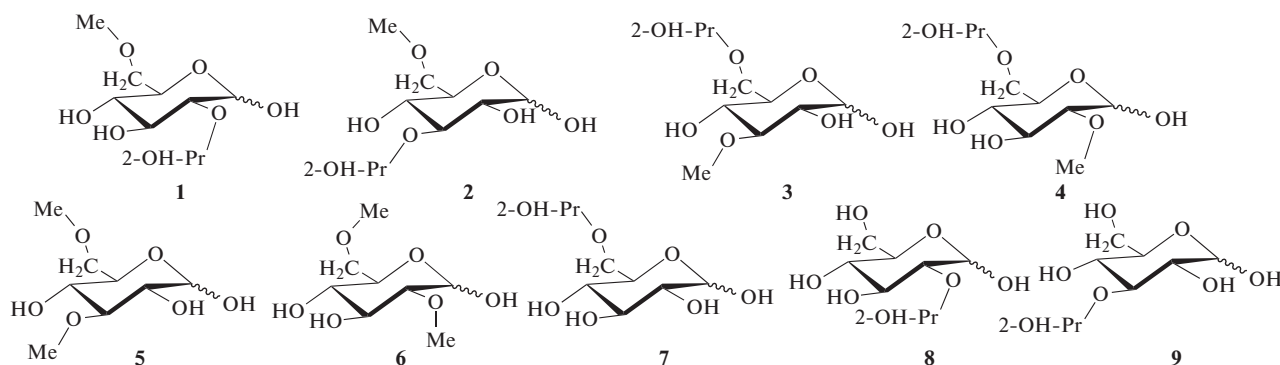
Время, мин	$T, ^\circ\text{C}$	Содержание моносахаридов (ω , мол. %) в образце		
		I	II	III
Концентрация $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 1%				
60	80	5	4	2
	90	10	8	7
	100	16	12	12
	110	23	18	18
90	80	7	7	4
	90	12	11	8
	100	18	17	15
	110	25	22	20
Концентрация $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 2%				
60	80	10	8	6
	90	20	16	14
	100	35	30	25
	110	65	41	38
90	80	16	11	9
	90	28	20	16
	100	40	34	30
	110	70	49	45
Концентрация $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 3%				
60	80	20	17	14
	90	35	33	30
	100	55	49	44
	110	85	65	60
90	80	36	25	20
	90	55	40	35
	100	75	66	58
	110	100	94	80
Концентрация $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 4%				
60	80	45	35	25
	90	65	52	48
	100	85	77	70
	110	100	100	90
90	80	60	45	40
	90	80	65	60
	100	100	90	83
	110	100	100	100

Таким образом, найдены оптимальные условия для осуществления полного гидролиза НРМС, продуктами которого являются различным образом замещенные производные глюкозы, образовавшиеся в результате расщепления β -(1–4)-гликозидной связи. С учетом указанных производи-

телями данных по общей степени замещения DS можно предположить, что в глюкопиранозном звене не может быть более двух заместителей одновременно, поэтому в реакционной смеси будут присутствовать в основном ди- и монозамещенные производные глюкозы. Причем конфигура-

ция атома С-1 может соответствовать как α - так и β -формам. Представлены девять производных

глюкозы (соединения 1–9), которые могут образоваться при расщеплении НРМС:



В табл. 3 приведены химические сдвиги атомов углерода ожидаемых продуктов (X , Y) гидролиза 1–9, рассчитанные с помощью программы “BIOPSEL” [30]. Алгоритм этой программы значительно превосходит используемые для ЯМР-исследований квантовомеханические подходы как по точности предсказания химических сдвигов ЯМР ^{13}C углеводов в водных растворах, так и по быстрдействию [31].

Спектры ЯМР ^{13}C продуктов кислотно-катализируемого гидролиза исследованных образцов НРМС имеют достаточно сложный вид и содержат большое количество сигналов в области 65–100 м.д. (рис. 2).

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C произведено с использованием расчетных данных (табл. 3). Так, сигналы в области ~ 96 м.д. во всех спектрах соответствуют β -полуацетальным атомам углерода, тогда как сигналы α -полуацетальных углеродных атомов находятся в области ~ 92 м.д. Химические сдвиги атомов С-2 и С-3,

имеющих замещенный гидроксил, значительно отличаются от аналогичных атомов с незамещенной гидроксигруппой. Химические сдвиги атомов С-4 и С-5 не сильно разнятся для типов производных и находятся в области 69–72 и 75–80 м.д. соответственно. Химический сдвиг атома С-6 достаточно сильно зависит как от присутствия заместителя при группе ОН, так и от его природы. Химический сдвиг углеродного атома метокси-группы лежит в области 57–59 м.д. Атомы углерода гидроксипропильного фрагмента значительно отличаются между собой: ~ 80 м.д. (СН–ОН), 68–69 м.д. (О–СН₂) и ~ 18 м.д. (СН₃).

На рис. 3а показаны фрагменты спектров ЯМР ^{13}C гидролизатов образцов гидроксипропилметилцеллюлозы (I–III) в диапазоне химических сдвигов от 80 до 104 м.д. (CF₃SO₃H 4%, 110°C, 90 мин).

Степень замещения гидроксила в положении С-2 (DS^{С-2}) можно вычислить как отношение интегральной интенсивности сигнала С-2 при нали-

Таблица 3. Рассчитанные значения сигналов атомов углерода на спектрах ЯМР ^{13}C соединений 1–9

Соединение	С-1, м.д.		С-2, м.д.	С-3, м.д.	С-4, м.д.	С-5, м.д.	С-6, м.д.	X, м.д.	Y, м.д.
	α -	β -							
1	90.7	96.1	89.3	75.4	72.1	78.8	72.3	59.6	80.5; 68.0; 18.8
2	93.1	97.8	74.7	85.4	69.6	76.1	72.3	59.6	80.5; 68.0; 18.8
3	93.1	97.8	73.4	84.2	69.3	78.4	72.0	57.7	80.7; 67.7; 18.8
4	90.7	97.0	91.2	75.1	72.1	75.5	72.0	57.7	80.7; 67.7; 18.8
5	93.1	97.8	73.5	84.2	69.3	79.1	72.3	59.6 (С-6); 57.7 (С-3)	–
6	91.1	97.1	91.2	75.1	72.1	78.8	72.3	59.6 (С-6); 57.7 (С-2)	–
8	91.7	97.1	89.3	75.4	71.8	78.3	60.2	–	80.5; 68.0; 18.8
9	93.1	97.7	73.8	84.4	69.3	77.5	60.2	–	80.5; 68.0; 18.8

Примечание. X – метокси-группа (СН₃О), Y – 2-гидроксипропокси-группа (СН₃СН(ОН)СН₂О).

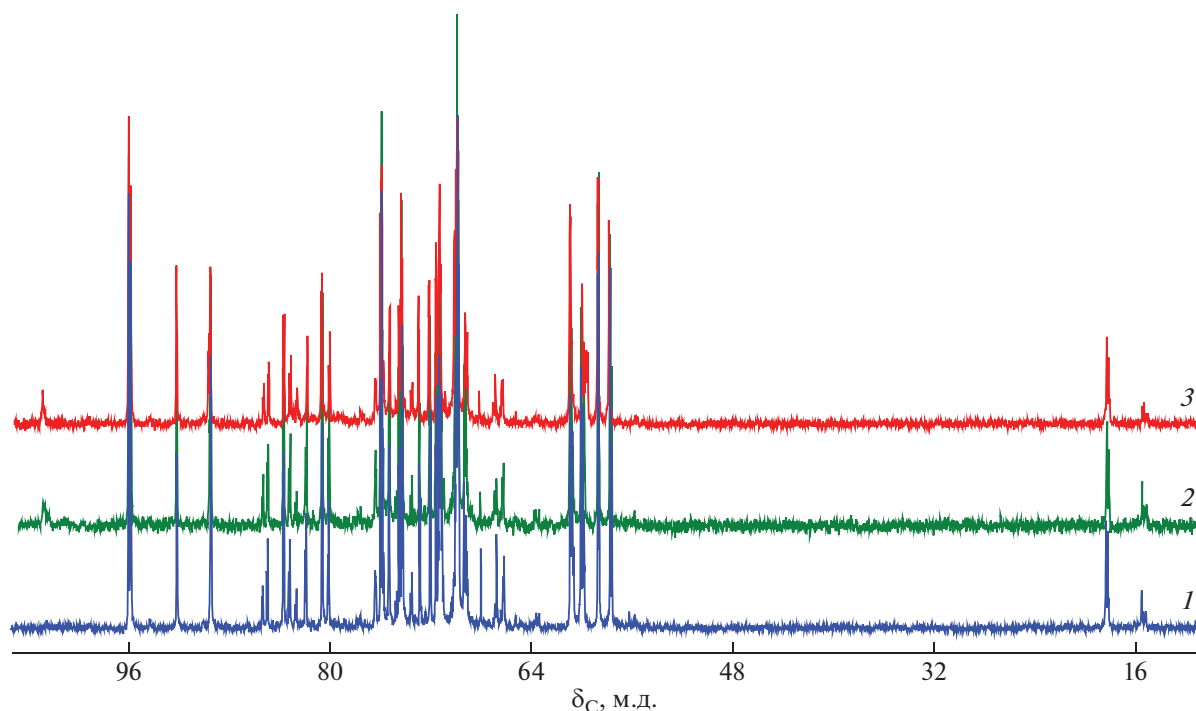


Рис. 2. Спектры ЯМР ^{13}C продуктов кислотно-катализируемого гидролиза образцов I (1), II (2) и III (3) в $\text{D}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (3% $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 90 мин, 110°C).

чий замещенной гидроксильной группы (~89 м.д.) к суммарной интенсивности всех сигналов, принадлежащих полуацетальным атомам углерода:

$$\text{DS}^{\text{C-2}} = \frac{I_{89.30-89.70}}{I_{95.68-96.15} + I_{92.06-92.30}} \quad (2)$$

Степень замещения гидроксила в положении С-3 ($\text{DS}^{\text{C-3}}$) можно вычислить как отношение интегральной интенсивности сигнала С-3 при наличии замещенной гидроксильной группы (~84.8–85.5 м.д.) к суммарной интенсивности всех сигналов, принадлежащих полуацетальным атомам:

$$\text{DS}^{\text{C-3}} = \frac{I_{84.80-85.50}}{I_{95.68-96.15} + I_{92.06-92.30}} \quad (3)$$

На рис. 3б представлены участки спектров ЯМР ^{13}C гидролизатов образцов НРМС в диапазоне химических сдвигов от 56 до 76 м.д., которые содержат сигналы атомов углерода метоксильного и гидроксипропильного фрагментов и атомов С-6, С-5 с частичным вкладом атомов С-2 и С-3.

Степень замещения гидроксила при атоме С-6 ($\text{DS}^{\text{C-6}}$) в НРМС можно установить, сравнивая интенсивность сигналов незамещенного и замещенного атома углерода С-6, химические сдвиги

которых достаточно сильно отличаются. Сигналам незамещенных атомов С-6 принадлежит химический сдвиг 59.5–61.0 м.д., а сигналы замещенного атома С-6 имеют химический сдвиг 69–70 м.д., таким образом степень замещения $\text{DS}^{\text{C-6}}$ вычисляется согласно формуле:

$$\text{DS}^{\text{C-6}} = \frac{I_{68.80-70.26}}{I_{68.80-70.26} + I_{59.45-61.05}} \quad (4)$$

Общая степень замещения для всех образцов НРМС (DS^{total}) – это сумма степеней замещения гидроксильных групп по атомам С-2, С-3 и С-6:

$$\text{DS}^{\text{total}} = \text{DS}^{\text{C-2}} + \text{DS}^{\text{C-3}} + \text{DS}^{\text{C-6}} \quad (5)$$

Общая степень замещения гидроксильных метильными радикалами (DS^{Me}) представляет собой отношение суммарной интенсивности всех сигналов, принадлежащих метоксильным группам 57.5–59.2 м.д., к суммарной интенсивности полуацетальных атомов углерода:

$$\text{DS}^{\text{Me}} = \frac{I_{57.6-59.0}}{I_{95.7-96.2} + I_{92.0-92.3}} \quad (6)$$

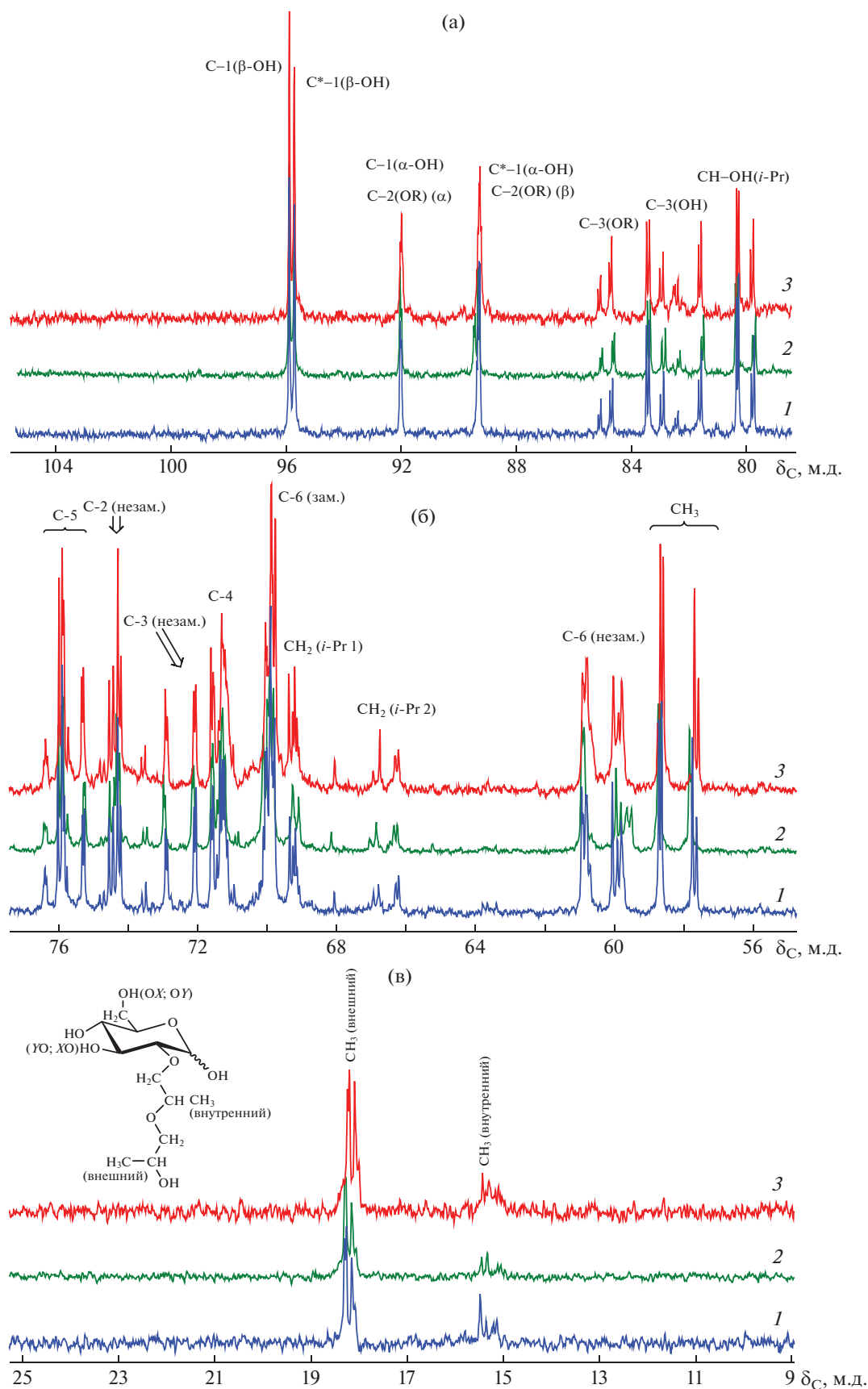
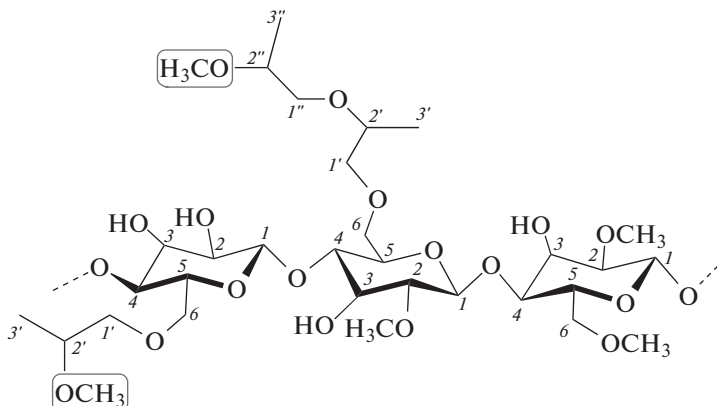


Рис. 3. Фрагменты спектров ЯМР ^{13}C гидролизатов образцов I (1), II (2) и III (3) в диапазоне 84–99 (а), 56–76 (б) и 9–25 м.д. (в).

Однако следует учитывать возможность замещения гидроксила в гидроксипропильном фраг-

менте, которое может привести к образованию эфира целлюлозы:



Для установления количества метильных групп, введенных в гидроксипропильный фрагмент, необходимо рассчитать общее замещение гидроксипропильными фрагментами глюкопиранозного звена (DS^{HP}), а затем по формуле (7) найти указанный параметр:

$$DS_{HP}^{Me} = DS^{Me} - (DS^{total} - DS^{HP}) \quad (7)$$

Так как химические сдвиги атомов углерода метильных радикалов гидроксипропильных фрагментов сильно отличаются от других сигналов (внутренние 15.0–15.5 м.д. и внешние 18.0–18.5 м.д., отвечающие группам CH_3 ; рис. 3в), то степень замещения глюкопиранозного звена гидроксипропильными звеньями (DS^{HP}) проще определить по формуле (8) как отношение интенсивности внешних метильных радикалов к интенсивности всех полуацетальных атомов углерода:

$$DS_1^{HP} = \frac{I_{18.0-18.5}}{I_{95.7-96.2} + I_{92.0-92.3}} \quad (8)$$

Другой вариант расчета DS^{HP} – разность между суммарной степенью замещения DS^{total} и степенью замещения метильными радикалами DS^{Me} :

$$DS_2^{HP} = DS^{total} - DS^{Me} \quad (9)$$

Совпадение результатов, полученных по формулам (8) и (9) свидетельствует о корректности вычислений.

Тогда степень замещения метильными радикалами гидроксипропильного может быть вычислена, исходя из следующих соображений: если общая степень замещения метоксильными группами, вычисленная по формуле (5), будет больше, чем значение разности $DS^{total} - DS^{HP}$, то имеет место дополнительное замещение в гидроксипропильном фрагменте на метильный радикал, которое можно количественно оценить по формуле:

$$DS_{HP}^{Me} = DS^{Me} - (DS^{total} - DS^{HP}) \quad (10)$$

Молекулярное замещение MS^{HP} можно определить, анализируя спектральную область 15–19 м.д., где присутствуют две группы сигналов, отвечающих внутренним (15.0–15.5 м.д.) и внешним (18.0–18.5 м.д.) группам CH_3 гидроксипропильных фрагментов (рис. 3в). Таким образом, MS^{HP} вычисляется по формуле (11) как отношение суммарной интенсивности метильных групп гидроксипропильных фрагментов к суммарной интенсивности полуацетальных атомов углерода:

$$MS_1^{HP} = \frac{I_{15.0-15.5} + I_{18.0-18.5}}{I_{95.7-96.2} + I_{92.0-92.3}} \quad (11)$$

Кроме того, MS^{HP} можно найти по формуле (12) как отношение суммарной интенсивности всех метиновых атомов углерода гидроксипропильных фрагментов (80–81 м.д.) к суммарной интенсивности полуацетальных атомов углерода:

$$MS_2^{HP} = \frac{I_{80.0-81.0}}{I_{95.7-96.2} + I_{92.0-92.3}} \quad (12)$$

Совпадение результатов, полученных по формулам (11) и (12), свидетельствует о корректности вычислений.

С целью минимизации погрешности измерений интегральных интенсивностей для каждого образца НРМС (I–III) регистрировали спектры трех растворов близкой концентрации. Значения интегральных интенсивностей для сигналов в каждом спектре измеряли стандартным способом с использованием алгоритмов интегрирования изолированных и совмещенных сигналов, заложенных в программный пакет Delta 4.3.6. Результаты измерений обрабатывали стандартным методом математической статистики (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что степень замещения гидроксильных групп по различным положе-

ниям глюкопиранозного звена неодинаковая и увеличивается в ряду $DS^{C-3} < DS^{C-2} < DS^{C-6}$, свидетельствуя об увеличении реакционной способности указанных групп в реакции целлюлозы с метилхлоридом и пропиленоксидом в аналогичной последовательности. Обнаружено отсутствие замещения групп ОН гидроксипропильных фрагментов, что связано более низкой реакционной способностью вторичного гидроксила. Полнота протекания гидролиза изменяется в ряду $I > II > III$, что находится в прямой зависимости от вязкости водных растворов данных эфиров (см. табл. 1). Этот результат можно объяснить тем, что в данном ряду происходит повышение степени полимеризации, о чем свидетельствует увеличение вязкости водных растворов НРМС. Таким образом, при исследовании процесса гидролиза можно составить качественную оценку степени полимеризации эфиров целлюлозы одностипного строения. Полученные значения степени замещения исследованных эфиров целлюлозы хорошо согласуются со значениями, указанными производителем. Значит, трифторметансульфоновая кислота является эффективным катализатором гидролиза НРМС, а по продуктам гидролиза с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C можно собрать сведения о распределении заместителей по положениям С-2, С-3 и С-6 глюкопиранозного звена, степени замещения и степени полимеризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследован гидролиз гидроксипропилметилцеллюлозы под действием CF_3SO_3H , найдены оптимальные концентрация, температура и время гидролиза, приводящие к полной конверсии полимера в мономер. Обнаружено, что на гидролиз НРМС оказывают влияние концентрация кислоты, температура и продолжительность реакции. Так, при проведении реакции в микроволновом реакторе с использованием 4%-ного раствора CF_3SO_3H при температуре $110^\circ C$ и времени реакции 1 ч исследованные эфиры целлюлозы полностью гидролизуются. На примере трех различных образцов НРМС по продуктам гидролиза определены параметры замещения по второму, третьему и шестому положению ангидроглюкозного звена, определено общее количество метильных и гидроксипропильных групп, рассчитана суммарная степень замещения. Показано, что наиболее реакционноспособными положениями являются С-6 и С-2. Таким образом, учитывая важность распределения заместителей в полимерной цепи, общей степени замещения и степени полимеризации как наиболее значимых показателей для эфиров целлюлозы, в настоящей работе предложен универсальный и достаточно точный метод определения этих ключевых параметров.

Таблица 4. Результаты вычислений параметров замещения в гидроксипропилметилцеллюлозе (I–III)

Параметр замещения	Значения параметров для образца		
	I	II	III
MS_1^{HP}	0.30 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.40 ± 0.01
MS_2^{HP}	0.29 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.38 ± 0.01
DS_{HP}^{Me}	0.01 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.01 ± 0.02
DS^{Me}	1.23 ± 0.01	1.33 ± 0.01	1.53 ± 0.01
DS_1^{HP}	0.15 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.25 ± 0.02
DS_2^{HP}	0.16 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.26 ± 0.02
DS^{total}	1.38 ± 0.01	1.50 ± 0.01	1.78 ± 0.01
DS^{C-6}	0.69 ± 0.01	0.71 ± 0.01	0.89 ± 0.01
DS^{C-3}	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.02
DS^{C-2}	0.55 ± 0.01	0.65 ± 0.01	0.75 ± 0.01

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кряжев В.Н., Широков В.А.* // Химия растительного сырья. 2005. № 3. С. 7.
2. *Kaiyal W., Al Shafiee M.* // Adv. Coll. Int. Sci. 2016. V. 228. P. 71.
3. *Jedinger N., Khinast J., Roblegg E.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014. V. 87. № 2. P. 217.
4. *Cole E.T., Cadé D., Benameur H.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. V. 60. № 6. P. 747.
5. *Del Gaudio P., Russo P., Dorado R.R., Sansone F., Mencherini T., Gasparri F., Aquino R.P.* // Carbohydr. Polym. 2017. V. 165. P. 22.
6. *Cespi M., Bonacucina G., Mencarelli G., Casettari L., Palmieri G.F.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011. V. 79. № 2. P. 458.
7. *Mischnick P., Momcilovic D.* // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 2010. V. 64. P. 117.
8. *Wytych G.* НРМС Hydroxypropyl Methylcellulose. Handbook of Polymers. Toronto: ChemTec Publ., 2016. P. 166.
9. *Kaal E., Koning S., Brudin S., Janssen H.-G.* // J. Chromatogr. A. 2008. V. 1201. № 2. P. 169.
10. *Adden R., Müller R., Mischnick P.* // Cellulose. 2006. V. 13. № 4. P. 459.
11. *Li Y., Shen H., Lyons J.W., Sammler R.L., Brackhagen M., Meunier D.M.* // Carbohydr. Polym. 2016. V. 138. P. 290.
12. *Chen R.* // Int. J. Polym. Anal. Characteriz. 2009. V. 14. № 7. P. 617.
13. *Deshmukh B., Harfmann R.G., Conklin J., Turowski M., Lync S.* // Food Chem. 2007. V. 104. № 2. P. 852.
14. *Cuers J.A., Rincken M.B., Adden R.C., Mischnick P.* // Anal. Bioanal. Chem. 2013. V. 405. № 28. P. 9021.
15. *Adden R., Niedner W., Müller R., Mischnick P.* // Anal. Chem. 2006. V. 78. № 4. P. 1146.

16. *Parfondry A., Perlin A.S.* // Carbohydr. Res. 1977. V. 57. P. 39.
17. *Nehls I., Wagenknecht W., Philipp B., Stscherbina D.* // Progr. Polym. Sci. 1994. V. 19. № 1. P. 29.
18. *Sachinvala N.N.D., Winsor D.L., Niemczura W.P., Maskos K., Vigo T.L., Bertoniere N.R.* // ACS Symp. Ser. 2002. V. 834. P. 306.
19. *Kunze J., Ebert A., Fink H.P.* // Cell. Chem. Technol. 2000. V. 34. № 1–2. P. 21.
20. *Brogly M., Fahs A., Bistac S.* // ARPN J. Eng. Appl. Sci. 2016. V. 11. № 11. P. 7188.
21. *Арасланкин С.В., Кострюков С.Г., Петров П.С.* // Вестн. Пермского ун-та. Сер. Хим. 2018. Т. 8. № 1. С. 54.
22. *Арасланкин С.В., Калязин В.А., Кострюков С.Г., Петров П.С.* // Химия растительного сырья. 2019. № 1. С. 51.
23. *Martínez-Richa A.* // Carbohydr. Polym. 2012. V. 87. № 3. P. 2129.
24. *Saake B., Horner S., Puls J., Heinze T., Koch W.* // Cellulose. 2001. V. 8. № 1. P. 59.
25. *Karrasch A., Jäger C., Saake B., Potthast A., Rosenau T.* // Cellulose. 2009. № 16. P. 1159.
26. *Кострюков С.Г., Арасланкин С.В., Петров П.С.* // Химия растительного сырья. 2017. № 4. С. 31.
27. *Pisklak M., Zielińska-Pisklak M., Szeleszczuk Ł., Wawer I.* // J. Pharm. Biomed. Anal. 2016. V. 122. P. 81.
28. *Кострюков С.Г., Арасланкин С.В., Петров П.С., Калязин В.А., Аль-Рубайе А.А.И.* // Изв. вуз. Сер. Хим. и хим. технол. 2019. Т. 62. № 8. С. 102.
29. *Trummal A., Lipping L., Kaljurand I., Koppel I.A., Leito I.* // J. Phys. Chem. A. 2016. V. 120. № 20. P. 3663.
30. <https://toukach.ru/files/biopsel.zip>
31. *Toukach F.V., Ananikov V.P.* // Chem. Soc. Rev. 2013. V. 42. P. 8376.