

1. Кнулянц И. А. — Реакции и методы исследования органических соединений. М.—Л., Химия, 1983, с. 6.
2. Astle M. J., Walkes W. J. — J. Org. Chem., 1961, vol. 26, № 9, p. 4324.
3. Cort L. A., Francis N. R. — J. Chem. Soc., 1964, № 8, p. 2799.
4. Органикум. Практикум по органической химии. М., Мир, 1979, т. 1, с. 339.
5. Аракелян С. В., Акопян С. М., Титанян С. Г., Дангян М. Т. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 6, с. 519.
6. Орг. реакции. М.—Л., Химия, т. 7, с. 49Е.

Армянский химический журнал, т. 39, № 12, стр. 755—759 (1986 г.)

УДК 541.64+678:615.45.13(234),615:33

ПОЛИСТИРОЛЬНЫЕ СМОЛЫ С ИМИДАЗОЛЬНЫМИ ГРУППАМИ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ ГЕМОСОРБЕНТЫ БАРБИТАЛА НАТРИЯ

Г. А. ЧУХАДЖЯН, М. С. МАЦОЯН, Л. Р. ГАЛСТЯН, В. В. ЦЕРУНЯН,
Л. А. СААКЯН и Э. С. ГАБРИЕЛЯН

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 29 V 1986

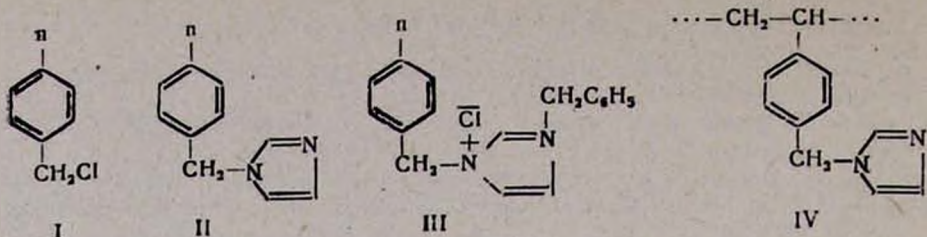
Осуществлен синтез имидазолсодержащих полимерных гемосорбентов путем модификации гранулированных сшитых полистирольных смол. Показана возможность получения линейно-растворимого полимера 4-(N-имидазолилметил)стирола (IV) для покрытия активированных медицинских углей. Испытания показали, что полученные гемосорбенты (II, III) обладают избирательной способностью по отношению к барбиталу натрия.

Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

Как известно, полимерные сорбенты применяются в медицине для очистки крови [1, 2]. Одной из задач гемосорбции является создание широкого набора селективных сорбентов, обладающих избирательностью по выбранному целевому компоненту.

В настоящей работе разработан метод получения полистирольных смол с имидазольными группами в качестве селективных гемосорбентов барбитала натрия (мединал).

С целью химической модификации сшитых полистирольных смол был изготовлен трехмерный гранулированный сополимер стирола с дивинилбензолом (ДВБ) в соотношении 98:2 методом суспензионной сополимеризации [3]. Хлорметилирование полученного сополимера проводили в условиях реакции Блана [4] до содержания 55% хлорметильных групп. Этот хлорметилированный полимер I подвергли аминированию имидазолом для получения имидазолсодержащего анионита-сорбента II, при этом степень аминирования составила 70%. Взаимодействием хлорметилированного сополимера I с 1-бензилимидазолом получен четвертичный аммониевый сорбент III со степенью превращения около 99%.



В практике гемосорбции, помимо гранулированных ионообменных смол, используются специальные медицинские угли, покрытые полимерами. Микрокапсулирование предохраняет форменные элементы крови от прямого контакта с активированным углем и, следовательно, от их адгезии и разрушения [5]. В связи с этим нами предпринята попытка синтезировать линейно-растворимый полимер, содержащий имидазольную группировку. Синтез возможного мономера осуществлен аналогично синтезу 4-диалкиламинометилстиролов [6] путем алкилирования имидазола известным *p*-хлорметил-2'-бромэтилбензолом. Оказалось, что в условиях межфазного катализа при дегидробромировании сырого 2'-бромэтил-4-(*N*-имидазолилметил)бензола имеет место полимеризация образующегося мономера. Полимер 4-(*N*-имидазолилметил)стирола IV, не растворимый в воде, очищали 2-кратным растворением в бензоле и осаждением петролеинным эфиром. Для приготовления сорбента V активированный медицинский уголь марки ИГИ-40 был покрыт полимером IV из спиртового раствора.

Синтезированные анионообменные смолы II и III были использованы в качестве сорбентов медиала из крови. При этом была изучена избирательная поглотительная способность сорбентов II и III по основным компонентам крови (табл. 1).

Как видно из полученных данных, оба сорбента активно поглощают барбитал натрия практически без изменения остальных показателей крови, в течение одного часа сорбент III почти полностью (98%) сорбирует медиал из сыворотки крови (начальная концентрация его в несколько раз превышает смертельную дозу).

Аналогичным образом была изучена эффективность избирательной сорбционной способности сорбента V по отношению к барбиталу натрия в сыворотке крови. Для контроля и сравнения была исследована сорбция барбитала натрия чистым углем ИГИ-40 (табл. 2).

Из полученных данных видно, что сорбент V значительно снижает исходную концентрацию барбитала натрия (86,2%) и, что очень важно, не сорбирует остальные компоненты крови, в то время как уголь поглощает такие жизненно необходимые компоненты крови, как общий белок и глюкоза.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле и в виде брикетов с КВг. Состав полимеров был определен элементным анализом. Изменение основных биохимических показателей крови до и после сорбции определяли на автоанализаторах «Olli», FP-9 (фирма

«КОНЕ»). Синтез трехмерного гранулированного сополимера стирола и ДВБ осуществлен по прописи [3].

Таблица 1

Изменение основных биохимических показателей крови
в процессе гемосорбции сорбентами II и III

Показатель	Концентрация, %							
	до сорбции		после сорбции непосредственно на выходе из микроколоники					
			15 мин		30 мин		60 мин	
	II	III	II	III	II	III	II	III
Общий белок, г/л	92,49	82,14	87,75	79,61	85,6	79,58	85,6	86,0
Общий билирубин, мкмоль/л	11,4	8,55	11,4	8,55	11,4	8,55	11,8	8,06
Свободный билирубин, мкмоль/л	8,7	8,55	8,7	8,5	8,7	8,55	8,1	8,5
Связанный билирубин, мкмоль/л	2,7	0	2,7	0	2,7	0	2,7	2,7
Глюкоза, ммоль/л	60,71	36,11	57,9	36,85	57,7	36,8	56,4	36,74
Холестерин, ммоль/л	5,02	4,98	5,06	4,49	5,02	4,63	5,12	4,62
Мочевина, ммоль/л	13,8	13,66	12,89	12,32	11,22	11,87	11,01	10,52
Креатинин, мкмоль/л	192,2	—	191,5	—	191,5	—	191,6	—
Липиды, ммоль/л	—	8,89	—	8,73	—	8,8	—	8,59
Барбитал натрия, ммоль/л	10	10	2,6	1,5	1,7	0,1	0,5	0,02

Таблица 2

Изменение основных биохимических показателей крови
в процессе гемосорбции сорбентами IV и углем марки ИГИ-40

Показатель	Концентрация, %							
	до сорбции		после сорбции		непосредственно на выходе из микроколоники			
	ИГИ-40	IV	ИГИ-40	IV	ИГИ-40	IV	ИГИ-40	IV
Общий белок, г/л	75,60	92,5	70,10	91,8	63,50	90,6	60,8	91,3
Общий билирубин, мкмоль/л	0,66	11,4	0,66	11,4	0,67	11,4	0,67	11,3
Свободный билирубин, мкмоль/л	0,67	8,7	0,67	8,7	0,67	8,7	0,65	8,5
Связанный билирубин, мкмоль/л	0	2,3	0	2,3	0	2,3	0	2,3
Глюкоза, ммоль/л	78,4	60,7	68,5	60,5	63,0	59,7	60,1	58,7
Холестерин, ммоль/л	4,4	5,02	4,3	4,8	4,2	4,92	4,2	5,0
Альбумин, г/л	50,0	67,0	50,0	66,0	50,0	63,5	50,0	65,4
Креатинин, мкмоль/л	97,0	197,0	71,0	194,0	64,7	193,0	63,2	194,0
Фосфолипиды, ммоль/л	2,89	3,1	2,8	3,0	2,81	3,0	2,7	2,94
Барбитал натрия, ммоль/л	10,0	10,0	5,1	2,6	1,02	0,34	0,4	0,05

Хлорметилирование сополимера стирола и ДВБ. 31,2 г (0,3 моля) сополимера помещали в трехгорлую колбу и заливали 300 мл дихлорэтана. После 2-часового набухания сополимера в колбу добавляли 11,25 г (0,375 моля) параформа и 12 г (0,09 моля) хлористого цинка. Реакционную смесь нагревали до 60—70° и пропускали через нее хлористый водород в течение 10—12 ч. По окончании реакции сополимер отфильтровывали, промывали спиртом, затем водой до исчезновения реакции на ион хлора, после чего сушили при 70° в вакууме. Полученный хлорметилированный сополимер I содержал 13,0—13,1% Cl, что соответствует 55% степени превращения.

Аминирование сополимера I. 6 г хлорметилированного сополимера I помещали в трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, добавляли 4 г имидазола, 0,8 г едкого натра и 24 мл смеси толуола с этанолом (1:1). Смесь нагревали при 80° 6 ч, фильтровали осадок, промывали метанолом, водой и сушили в вакууме 15 тор при 60°. Полученный сополимер-сорбент II (6,3 г) содержал 5,8—5,9% N, что соответствует 70% степени аминирования.

Четвертичный аммониевый сорбент III. 10 г хлорметилированного сополимера I помещали в трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, добавляли 5 г 1-бензилимидазола [7] и 30 мл этанола, нагревали 10 ч при 80°. Затем осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме 15 тор при 60°. Полученный сорбент III (13,1 г) содержал 4,9 % N и 6,38% Cl, что соответствует 98,9% степени превращения.

Полимер 4-(N-имидазолилметил)стирола IV. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой помещали 1,4 г (0,02 моля) имидазола, 3,36 г (0,06 моля) порошкообразного едкого кали, 0,5 г (0,002 моля) триэтилбензиламмонийхлорида в 20 мл бензола. При комнатной температуре по каплям добавляли 4,7 г (0,02 моля) 2'-бромэтил-4-хлорметилбензола в 10 мл бензола в течение 30 мин, смесь нагревали до кипения в течение часа. Затем осадок фильтровали и из бензольного раствора продукт осаждали петролевым эфиром, осевшую смолу дважды переосаждали и сушили под вакуумом. Получено 3 г (выход 81%) линейно-растворимого полимера IV. Найдено %: C 78,6; H 7,01; N 13,8. ($C_{12}H_{12}N_2$)_n. Вычислено %: C 78,26; H 6,52; N 15,22. По данным ИК спектров, полимер содержит характерные полосы поглощения C=C и C=N связей при 1630, 1565, 1510 см⁻¹. В спектре имеются также полосы поглощения при 840 и 1290 см⁻¹, соответствующие n-замещенному бензольному кольцу и C—N связи, и отсутствует частота поглощения исходного хлорметилированного продукта. Покрытие проводили следующим способом: предварительно промытый и высушенный уголь ИГИ-40 погружали в 1% метанольный раствор гомополимера IV и выдерживали в нем в течение суток. После этого удаляли растворитель под вакуумом, отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученный сорбент выдерживали 3 ч при 100°, тщательно промывали горячей водой до pH 7—7,3.

ԻՄԻԴԱԶՈԼԱՑԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՈԼԻՍՏԻՐՈԼԱՑԻՆ ԽԵԺԵՐԸ, ՈՐՊԵՍ
ՆԱՏՐԻՈՒՄԻ ԲԱՐԲԻՏԱԼԻ ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ ՀԵՄՈՍՈՐԲԵՆՏՆԵՐ

Գ. Ա. ԶՈՒԽԱՋՅԱՆ, Մ. Ս. ՄԱՑՈՅԱՆ, Լ. Ռ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Վ. Վ. ՇԵՐՈՒՆՅԱՆ,
Լ. Ա. ՍԱՀԱԿՅԱՆ և է. Ս. ԳԱԲՐԵԼՅԱՆ

Իրականացված է իմիդազոլային օղակ պարունակող պոլիմերային հեմոսորբենտների սինթեզը գրանուլացված կարված պոլիստիրոլային խեղճերի ձևափոխման ճանապարհով:

Ցույց է տրված 4-(N-իմիդազոլիմեթիլ) ստիրոլի (IV) ստացման հնարավորությունը: Ստացված պոլիմերը օգտագործվում է որպես ակտիվացված ածուխը ծածկելու համար:

Փորձարկումները ցույց են տվել, որ հեմոսորբենտները (II, III) օժտված են ընտրողականությամբ նատրիումի բարբիտալի (մեդիկալի) նկատմամբ:

IMIDAZOLECONTAINING POLYSTYRENE RESINES AS SELECTIVE
HEMOSORBENTS FOR SODIUM BARBITAL

G. A. CHOUKHJIAN, M. S. MATSOYAN, L. R. GALSTIAN,
V. V. TSEROUNIAN, L. A. SAHAKIAN and E. S. GABRIELIAN

The synthesis of imidazolecontaining polymeric hemosorbents by modification of granular cross-linked polystyrene resins has been elaborated. The way for linear-soluble poly-4-(N-imidazolylmethyl)-styrene (IV) obtaining as well as its application for activated medical charcoale's coating has been shown.

The testing of hemosorbents (II, III) shows their selective sorption activity towards sodium barbitol(medinal).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Моргунов В. А. — Коррекция гиперкалиемических состояний методом гемосорбции на нонитах. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М., 1976.
2. Лопухин Ю. М., Молодцов М. Н. — Гемосорбция. М., 1985, с. 26—47.
3. Лосев И. П., Федотова О. Я. — Практикум по химии высокомолекулярных соединений. М., 1962, с. 155.
4. Лосев И. П., Федотова О. Я. — Практикум по химии высокомолекулярных соединений. М., 1962, с. 219.
5. Ульянов М. Н., Михайлян Н. П. — Сб. научн. трудов II МОЛГМИ. М., 1977, с. 170—175.
6. Погосян Г. М., Мкртчян А. Т., Мацоян С. Г. — Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 5, с. 451.
7. Don H. J., Metzger J. — Bull. Soc. Chim. France, 1976, с. 1861.