

УДК 541(183.12+64):542.944

К.С. Бурмістров ^а, Б.В. Мурашевич ^б, М.В. Торопін ^а, Д.О. Степанський ^б, В.В. Яровий ^б**СИНТЕЗ ПОЛІМЕРНОГО N-ХЛОРСУЛЬФОНАМІДА НАТРІЮ З ПІДВИЩЕНИМ ВМІСТОМ АКТИВНОГО ХЛОРУ**^а Український державний університет науки і технологій, м. Дніпро, Україна^б Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Оброблення стирол-дивінілбензолних сульфокатіонітів невеликою кількістю тіонілхлориду перед реакцією з хлорсульфоновою кислотою суттєво полегшує одержання сульфохлоридів із полімерних сульфокислот та їх солей. Послідовним обробленням катіонітів на гелевій і макропористій стирол-дивінілбензолній смолі в натрієвій та Н-формі тіонілхлоридом і хлорсульфоновою кислотою одержані полімерні сульфохлориди. Шляхом їх перетворення в сульфаміди за реакцією з аміаком і подальшою взаємодією з газоподібним хлором одержані полімерні N-хлорсульфонаміди натрію із вмістом активного хлору більш ніж 15%. Таким чином, ступінь перетворення вихідної речовини в полімерний N-хлорсульфонамід натрію підвищена з 25–35% до 45–55%. Визначено оптимальне співвідношення (на 100 г вихідної речовини) – 10 г тіонілхлориду, 120–150 г хлорсульфонової кислоти, тривалість реакції 4–5 годин. Встановлено, що характер вихідного катіоніту (Na або Н-форми) несуттєво впливає на кінцевий результат.

Ключові слова: N-хлорсульфонамід натрію, активний хлор, катіоніти, полімерний сульфохлорид, антимікробні полімери, перев'язувальні матеріали.

DOI: 10.32434/0321-4095-2024-157-6-25-29

Вступ

Антимікробні полімери розглядаються як альтернатива антибіотикам при лікуванні патологічних станів різного генезу [1]. В контексті бойових дій на території України особливого значення набувають полімерні матеріали з антимікробним ефектом, придатні для використання як компонентів ранових пов'язок, які, на відміну від традиційних стерильних марлевих пов'язок, запобігали б потраплянню вторинних інфекцій до ран та протидіяли б розвитку спровокованого мікробами запалення [2]. Наразі описані полімерні пов'язки, які як імпрегнанти або ковалентно прищеплені антимікробні агенти містять антибіотики, пептиди, пероксисполуки, солі важких металів, тощо [3–6]. В Україні комерційно доступні марлеві ранові пов'язки з левоміцетином («Левомеколь» і «Левосин») вже є традиційним, доступним, патогенетично обґрунтованим і еко-

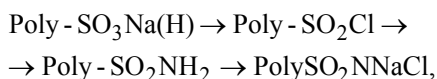
номічно доцільним методом [7], а також гелеві пов'язки з хлоргексидином («Bactigras», Велика Британія та «Traumastem Biodress Disinfect», Чехія). Однак актуальним залишається пошук матеріалів, які мали б широкий спектр мікробіцидної дії, низьку токсичність та виробництво яких могло б бути налагоджене на вітчизняних підприємствах.

Сполуки активного хлору (гіпохлоритна кислота та її солі, а також N-хлораміни та N-хлораміди різної будови) є надзвичайно потужними антимікробними агентами і широко застосовуються у лікуванні ран, в тому числі гнійних інфікованих і хронічних [8,9]. Раніше нами описано синтез полімерів з іммобілізованим у вигляді N-хлоросульфонамідних груп активним хлором і доведено їх антимікробні і віруліцидні властивості [10–12]. Полімерні N-хлорсульфонаміди натрію як перев'язувальний матеріал мають суттєві переваги, головною з яких є те, що при їх

© К.С. Бурмістров, Б.В. Мурашевич, М.В. Торопін, Д.О. Степанський, В.В. Яровий, 2024

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).*Synthesis of polymeric sodium N-chlorosulphonamide with increased active chlorine content*

використання молекули-носії активного хлору не потрапляють в рану. Крім того, такі матеріали забезпечують пролонгований ефект і можуть бути регенеровані. Зручними для використання є волокнисті полімери такої природи, але необхідність стадії радіаційної кополімеризації стиролу та дивінілбензолу на поліпропілені для їх виготовлення призводить до суттєвого подорожчання матеріалу. Альтернативою є іммобілізація N-хлорсульфонамідних груп натрієвій формі (Poly-SO₂NNaCl) на широко розповсюдженій стирол-дивінілбензолній смоли у гелевій або макропористій формі. Проміжним продуктом у такому синтезі є полімерний сульфохлорид (Poly-SO₂Cl), який одержують із стирол-дивінілбензольного гранульного полімеру за реакцією з хлорсульфоновою кислотою, або із катіониту типу КУ 2-8 в Na-формі (Poly-SO₃Na) та H-формі (Poly-SO₃H) за реакцією з пентахлоридом фосфору, хлорокисом фосфору та хлорсульфоновою кислотою:



де Poly – стирол-дивінілбензольна полімерна матриця.

Втім, раніше розроблені методики не дозволяють одержувати полімери з вмістом активного хлору більш, ніж 11% [10,13,14]. Тому пошук методів синтезу полімерної смоли з більшим вмістом активного хлору є актуальною задачею.

Метою даного дослідження є розроблення методів синтезу іммобілізованого N-хлорсульфонаміду натрію з підвищеним вмістом активного хлору із комерційно доступних катіонітів КУ 23 та КУ 2-8 або їх аналогів. Великий вміст активного хлору дозволить створити тонкі бинти та тампони для лікування ран.

Матеріали та методи

Як вихідну речовину нами використано катіоніт КУ-23 на макропористій смоли в Na-формі з статичною ємністю 4.2 мг-екв /г та вологістю 8%. Катіоніт на гелевій смоли КУ-2-8 мав статичну ємність 5.1 мг-екв /г та вологість 10%. Катіоніт в H-формі одержували за стандартною процедурою. Інші використані реактиви були кваліфікації «чистий». Хлорсульфонову кислоту перед використанням переганяли в вакуумі. Аналіз на вміст активного хлору виконували йодометричним методом за розробленою раніше методикою [10]. Вологість матеріалів визначали ваговим методом, витримуючи їх при 105–110°C до постійної ваги. ІЧ спектри відбивання записані на спектрометрі Thermo Scientific Nicolet iS10 в

виділі дрібнодисперсних порошків з застосуванням програми OMNIC 8 для обробки спектрів.

Комерційні зразки катіонітів містять близько 50% води. Така велика кількість води заважає реакції одержання сульфохлориду. Тому попередньо катіоніти промивали великою кількістю метанолу та витримували при температурі 20°C до постійної ваги.

Синтез полімерного сульфохлориду (Poly-SO₂Cl)

В колбу з ефективною механічною мішалкою та трубкою з хлоридом кальцію завантажують 100 г вихідної смоли (таблиця) та 200 см³ 1,2-дихлоретану. Через 24 години при перемішуванні відганяють азеотроп вода–1,2-дихлоретан (близько 60 см³). Після завершення процесу відгонки в реакційну суміш додають сухий 1,2-дихлоретан в кількості, яка була в дистиляті. При температурі 20–25°C додають відповідну кількість тіонілхлориду (таблиця) і залишають на 12 годин. Потім при інтенсивному перемішуванні додають відповідну кількість хлорсульфонової кислоти (таблиця) при температурі не більш, ніж 45°C. Через відповідний проміжок часу (таблиця) реакційну суміш охолоджують до 0–5°C і додають 150 г льоду. Через 5 хвилин реакційну суміш фільтрують та промивають осад два рази по 50 см³ води з температурою 0–5°C та 50 см³ метанолу. Продукт зберігають при 0–5°C в ексикаторі над сульфатною кислотою не більш 5 діб.

Синтез полімерного сульфонаміду (Poly-SO₂NH₂)

До суміші 60 см³ 20% водного розчину аміаку та 50 г льоду при інтенсивному перемішуванні додають 50 г полімерного сульфохлориду. Реакційну суміш перемішують при температурі 40–50°C 2 години, фільтрують та промивають осад дистильованою водою до нейтральної реакції промивних вод. Одержаний продукт висушують 3–4 години при 70–80°C.

Синтез полімерного N-хлорсульфонаміду натрію (Poly-SO₂NNaCl)

Крізь суспензію 50 г (в розрахунку на 100% вміст полімеру) полімерного сульфаміду в 300 см³ 5% розчину гідроксиду натрію та температурі 0–5°C пропускають газоподібний хлор до збільшення ваги реакційної суміші на 35 г. Після трьох годин перемішування в пробі реакційній суміші повинен залишатися надлишок активного хлору (проба з йодидом калію) та лужне середовище. Після цього реакційну суміш фільтрують та промивають осад дистильованою водою до нейтрального фільтрату. Продукт висушують 2 години при температурі 40–50°C.

Результати та обговорення

Нами було встановлено, що попереднє оброблення катіоніту невеликою кількістю тіонілхлориду суттєво підвищує вміст активного хлору в кінцевому N-хлорсульфонаміді натрію. Це досить несподіваний результат, тому що кип'ятіння катіоніту навіть в 10-кратному надлишку тіонілхлориду не дозволяє одержати продукт з вмістом активного хлору більш, ніж 7.0–7.5%. Ймовірним поясненням цього факту є те, що тіонілхлорид більш ефективно, ніж хлорсульфонова кислота, реагує з водою, яка адсорбована в мікропорах. Це звільняє реакційні центри полімеру для взаємодії з хлорсульфоною кислотою.

Оптимізацію синтезу полімерного N-хлорсульфонамідів натрію ми відпрацьовували на прикладі одержання сульфохлориду з катіоніту КУ 23 в Na-формі по наступним критеріям: кількість тіонілхлориду, кількість хлорсульфонової кислоти і час реакції. Стадії взаємодії з аміаком і хлорування завжди були незмінними. Оптимальні умови потім були застосовані при синтезах з іншими катіонітами.

Теоретично з 100 г катіоніту КУ 23 з вологістю 8% та статичною ємністю 4,2 мг-екв/г можна одержати 105 г полімерного N-хлорсульфонамідів натрію (в розрахунку на 100% вміст полімеру) та вмістом активного хлору 28.4%. Менший вміст активного хлору в синтезованих раніше зразках свідчить про те, що частина функціональних груп $-\text{SO}_3\text{Na}$ або $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ залишається в кінцевому продукті. Незважаючи на надлишки хлоруючих агентів (PCl_5 , POCl_3 ,

HSO_3Cl), підвищити вихід активного матеріалу не вдалось. Максимальний вміст активного хлору складав 11% [10].

При синтезі полімерного сульфохлориду на початковій стадії з азеотропом вода–1,2-дихлоретан можна видалити воду до її остаточного вмісту в смолі 3%. Ця обставина повинна враховуватися при розрахунках реакційної суміші. Таким чином, теоретична кількість хлорсульфонової кислоти на 100 г катіоніту КУ 23 складає 48,9 г, а з надлишком 20% – 58,7 г.

Отримані нами експериментальні результати свідчать про те, що збільшення кількості тіонілхлориду вище певної межі не дозволяє одержати продукт із підвищеним вмістом активного хлору. Це підтверджує нашу гіпотезу про те, що роль тіонілхлориду, насамперед, пов'язана з видаленням залишкової адсорбованої (хемосорбованої) води. В оптимальних умовах максимальний вміст активного хлору з катіоніту на макропористій смолі КУ 23 складає 15,5%, а з катіоніту на гелевій смолі КУ 2-8 – 15,8%. Це майже на 50% більше, ніж описано в літературі. Однак, якщо розраховувати ступінь перетворення, то для КУ 23 він складає 54,6%, а для КУ 2-8 – 45,8%. Різниця між вихідною формою (Na-форма або H-форма) не є суттєвою, а вибір між ними повинен базуватися на суто економічних розрахунках. Структура синтезованих полімерних N-хлорсульфонамідів натрію додатково підтверджується ІЧ спектрами, які збігаються з раніше описаними.

Одержані гранульні полімери з підвищеним вмістом іммобілізованого активного хлору можуть

Результати оптимізації умов синтезу полімерного N-хлорсульфонамідів натрію

Вихідна речовина	Маса SOCl_2 , г	Маса HSO_3Cl , г	Час реакції, хв	Вміст активного хлору, %
КУ 23 Na-форма	0	60	120	9,1
	0	120	120	9,7
	200	0	360	7,2
	5	60	120	12,0
	10	60	120	13,2
	15	60	120	13,1
	10	80	120	14,1
	10	120	120	14,8
	10	120	360	15,1
	10	100	240	15,0
КУ 23 H-форма	10	100	240	15,4
	10	120	360	15,5
КУ 2-8 Na-форма	10	120	240	14,9
	15	150	240	15,6
КУ 2-8 H-форма	10	120	240	15,8
	15	150	360	15,8

бути використані як наповнювачі антимікробних ранових пов'язок пролонгованої дії, а також в системах експресного очищення води та одержання хлорактивних антисептичних розчинів в польових умовах [15].

Висновки

Встановлено, що при синтезі полімерного N-хлорсульфонаміду натрію попереднє оброблення катіонів КУ 23 та КУ 2-8 тіонілхлоридом дозволяє підвищити ступінь перетворення з 25–35% до 45–55% та одержати продукт з вмістом активного хлору 15,5–15,8% замість 10–11% при традиційній технології. Вибір як вихідної речовини Na- або H-форми катіоніту несуттєво впливає на кінцевий результат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Antimicrobial* polymers: the potential replacement of existing antibiotics? / Kamaruzzaman N.F., Tan L.P., Hamdan R.H., Choong S.S., Wong W.K., Gibson A.J., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol.20. – No. 11. – Art. No. 2747.
2. *Antimicrobial* synthetic and natural polymeric nanofibers as wound dressing: a review. / Parham S., Kharazi A.Z., Bakhsheshi-Rad H.R., Kharaziha M., Ismail A.F., Sharif S., et al. // *Adv. Eng. Mater.* – 2022. – Vol.24. – Art. No. 2101460.
3. *Combinatorial* wound dressings loaded with synergistic antibiotics in the treatment of chronic infected wounds / Miranda-Calderon L., Yus C., Remirez de Ganuza C., Paesa M., Landa G., Tapia E., et al. // *Chem. Eng. J.* – 2023. – Vol.476. – Art. No. 146679.
4. *Antimicrobial* peptide-modified AIE visual composite wound dressing for promoting rapid healing of infected wounds / Chen Y., Qian H., Peng D., Jiang Y., Liu Q., Tan Y., et al. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2024. – Vol.11. – Art. No. 1338172.
5. *Synthesis* and antimicrobial properties of new polymeric materials with immobilized peroxyacid groups / Murashevych B., Stepanskyi D., Toropin V., Koshova I., Maslak G., Prigozhaeva L., et al. // *ARPN J. Eng. Appl. Sci.* – 2020. – Vol.15. – No. 24. – P.3090-3099.
6. *Silver* nanomaterials for wound dressing applications / Krishnan P.D., Banas D., Durai R.D., Kabanov D., Hosnedlova B., Kepinska M., et al. // *Pharmaceutics.* – 2020. – Vol.12. – No. 9. – Art. No. 821.
7. *Применение* современных раневых поливинилалкогольных повязок при огнестрельных ранах мягких тканей / Беленький В.А., Михайлулов Р.Н., Негодуйко В.В. // *Хірургія України.* – 2016. – № 3 – С. 97-102.
8. *Joachim D.* Wound cleansing: benefits of hypochlorous acid // *J. Wound Care.* – 2020. – Vol.29. – P.S4-S8.
9. *N-chlorotaurine*, a potent weapon against multiresistant bacteria / Anich C., Orth-Holler D., Lackner M., Nagl M. // *J. Appl. Microbiol.* – 2021. – Vol.131. – No. 4. – P.1742-1748.
10. *Influence* of synthesis conditions and raw materials on the properties of N-chlorosulfonamides immobilized on granular styrene-divinylbenzene polymer carriers / Murashevych B., Girenko D., Stepanskyi D., Koshova I., Toropin N., Burmistrov K. // *Polym. Int.* – 2024. – doi: 10.1002/pi.6649.
11. *Broad-purpose* antimicrobial chlorine-active polymers: suppression of multidrug-resistant microorganisms and microbial penetration resistance / Murashevych B., Koshova I., Surmasheva E., Girenko D., Chuiko V., Stepanskyi D. // *ScienceRise: Pharm. Sci.* – 2022. – Vol.5. – No. 39. – P.64-73.
12. *Virucidal* properties of new multifunctional fibrous N-halamine-immobilized styrene-divinylbenzene copolymers / Murashevych B., Stepanskyi D., Toropin V., Mironenko A., Maslak H., Burmistrov K., et al. // *J. Bioact. Compat. Polym.* – 2022. – Vol.37. – No. 6. – P.453-468.
13. *Bogoczek R., Kociolek-Balawejder E., Stanislawska E.* Potentiometric studies of oxidation-reduction reactions with redox copolymers // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2008. – Vol.107. – No. 4. – P.2190-2195.
14. *Gutch P.K., Shrivastava R.K., Dubey D.K.* Polymeric decontaminant: N,N-dichloro poly(styrene-co-divinyl benzene) sulfonamide-synthesis, characterization and efficacy against simulant of sulfur mustard // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2007. – Vol.105. – No. 4. – P.2203-2207.
15. *Broad-purpose* solutions of N-chlorotaurine: a convenient synthetic approach and comparative evaluation of stability and antimicrobial activity / Murashevych B., Girenko D., Koshova I., Maslak G., Burmistrov K., Stepanskyi D. // *J. Chem.* – 2024. – Vol.2024. – Art. No. 8959915.

Надійшла до редакції 08.07.2024

SYNTHESIS OF POLYMERIC SODIUM N-CHLOROSULPHONAMIDE WITH INCREASED ACTIVE CHLORINE CONTENT

K.S. Burmistrov^{a,*}, *B.V. Murashevych*^b, *M.V. Toropin*^a,
D.O. Stepanskyi^b, *V.V. Yarovyi*^b

^a Ukrainian State University of Science and Technologies,
Dnipro, Ukraine

^b Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

* e-mail: kkssburm51@gmail.com

Treatment of styrene-divinylbenzene sulfonated cation exchangers with a small amount of thionyl chloride prior to reaction with chlorosulfonic acid significantly facilitates the production of sulfochlorides from polymeric sulfonic acids and their salts. Polymeric sulfochlorides were synthesized by sequential treatment of gel and macroporous styrene-divinylbenzene cation exchangers in Na and H forms with thionyl chloride and chlorosulfonic acid. Transformation of these sulfochlorides into sulfamides via reaction with ammonia, followed by treatment with gaseous chlorine, yielded polymeric sodium N-chlorosulfonamides with an active chlorine content exceeding 15%. Consequently, the conversion rate of the starting material to polymeric sodium N-chlorosulfonamide was enhanced from 25–35% to 45–55%. The optimal ratio of reagents per 100 g of starting material was determined to be 10 g of thionyl chloride and 120–150 g of chlorosulfonic acid, with a reaction duration of 4–5 hours. It was confirmed that the type of initial cation exchanger (Na or H form) has no significant effect on the final outcome.

Keywords: sodium N-chlorosulfonamide; active chlorine; cation exchanger; polymeric sulfochloride; antimicrobial polymers.

REFERENCES

1. Kamaruzzaman NF, Tan LP, Hamdan RH, Choong SS, Wong WK, Gibson AJ, et al. Antimicrobial polymers: the potential replacement of existing antibiotics? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2747. doi: 10.3390/ijms20112747.
2. Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Kharaziha M, Ismail AF, Sharif S, et al. Antimicrobial synthetic and natural polymeric nanofibers as wound dressing: a review. *Adv Eng Mater*. 2022; 24: 2101460. doi: 10.1002/adem.202101460.
3. Miranda-Calderon L, Yus C, Ramirez de Ganuza C, Paesa M, Landa G, Tapia E, et al. Combinatorial wound dressings loaded with synergistic antibiotics in the treatment of chronic infected wounds. *Chem Eng J*. 2023; 476: 146679. doi: 10.1016/j.cej.2023.146679.
4. Chen Y, Qian H, Peng D, Jiang Y, Liu Q, Tan Y, et al. Antimicrobial peptide-modified AIE visual composite wound dressing for promoting rapid healing of infected wounds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024; 11: 1338172. doi: 10.3389/fbioe.2023.1338172.
5. Murashevych B, Stepanskyi D, Toropin V, Koshova I, Maslak G, Prigozhaeva L, et al. Synthesis and antimicrobial properties of new polymeric materials with immobilized peroxyacid groups. *ARPJ Eng Appl Sci*. 2020; 15(24): 3090-3099.
6. Krishnan PD, Banas D, Durai RD, Kabanov D, Hosnedlova B, Kepinska M, et al. Silver nanomaterials for wound dressing applications. *Pharmaceutics*. 2020; 12(9): 821. doi: 10.3390/pharmaceutics12090821.
7. Belen'kiy VA, Mikhaylusov RN, Negoduyko VV. Primeneniye sovremennykh ranevykh polivinilalkogol'nykh pov'yazok pri ognestrel'nykh ranakh myagkikh tkanei [Application of modern polyvinyl alcohol dressings for gunshot wounds of soft tissues]. *Khirurgiya Ukrainy*. 2016; (3): 97-102. (in Russian).
8. Joachim D. Wound cleansing: benefits of hypochlorous acid. *J Wound Care*. 2020; 29: S4-S8. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup10a.S4.
9. Anich C, Orth Holler D, Lackner M, Nagl M. N chlorotaurine, a potent weapon against multi-resistant bacteria. *J Appl Microbiol*. 2021; 131(4): 1742-1748. doi: 10.1111/jam.15052.
10. Murashevych B, Girenko D, Stepanskyi D, Koshova I, Toropin N, Burmistrov K. Influence of synthesis conditions and raw materials on the properties of N-chlorosulfonamides immobilized on granular styrene-divinylbenzene polymer carriers. *Polym Int*. 2024. doi: 10.1002/pi.6649.
11. Murashevych B, Koshova I, Surmasheva E, Girenko D, Chuiko V, Stepanskyi D. Broad-purpose antimicrobial chlorine-active polymers: Suppression of multidrug-resistant microorganisms and microbial penetration resistance. *Science Rise Pharm Sci*. 2022; 5(39): 64-73. doi: 10.15587/2519-4852.2022.266171.
12. Murashevych B, Stepanskyi D, Toropin V, Mironenko A, Maslak H, Burmistrov K, et al. Virucidal properties of new multifunctional fibrous N-halamine-immobilized styrene-divinylbenzene copolymers. *J Bioact Compat Polym*. 2022; 37(6): 453-468. doi: 10.1177/08839115221121852.
13. Bogoczek R, Kociolek-Balawejder E, Stanislawska E. Potentiometric studies of oxidation-reduction reactions with redox copolymers. *J Appl Polym Sci*. 2008; 107: 2190-2195. doi: 10.1002/app.27244.
14. Gutch PK, Shrivastava RK, Dubey DK. Polymeric decontaminant: N,N-dichloro poly(styrene-co-divinyl benzene) sulfonamide-synthesis, characterization and efficacy against simulant of sulfur mustard. *J Appl Polym Sci*. 2007; 105: 2203-2207. doi: 10.1002/app.26214.
15. Murashevych B, Girenko D, Koshova I, Maslak G, Burmistrov K, Stepanskyi D. Broad-purpose solutions of N-chlorotaurine: a convenient synthetic approach and comparative evaluation of stability and antimicrobial activity. *J Chem*. 2024; 2024: 8959915. doi: 10.1155/2024/8959915.