

УДК 541.64.678.746.523

## СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПОВЕДЕНИЕ В ВОДНЫХ СРЕДАХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И ГИДРОХЛОРИДА 2-АМИНОЭТИЛМЕТАКРИЛАТА

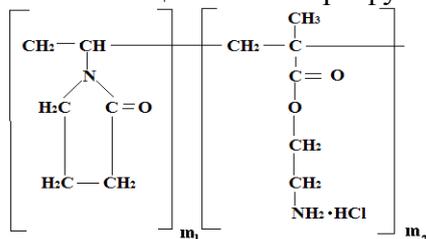
Е.Б. Тарабукина, Н.В. Захарова, М.С. Борисенко, М.В. Соловский

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,  
Санкт-Петербург

Водорастворимые сополимеры N-2-винилпирролидона с гидрохлоридом 2-аминоэтилметакрилата различного состава синтезированы в качестве потенциальных носителей анионных лекарственных веществ. Молекулярные и гидродинамические характеристики сополимеров определены методами седиментационно-диффузионного анализа, вискозиметрии и светорассеяния. Установлена их взаимосвязь с условиями синтеза. Методом динамического светорассеяния показано наличие ассоциативных надмолекулярных образований в растворах и проанализирована зависимость их размеров от pH среды.

**Ключевые слова:** водорастворимые сополимеры N-винилпирролидона, синтез, молекулярные характеристики, надмолекулярные образования.

Важным аспектом, стимулирующим синтез новых реакционно-способных сополимеров N-винилпирролидона (ВП), является их успешное использование в качестве носителей и модификаторов свойств лекарственных веществ (ЛВ) благодаря высокой гидрофильности их полимерных цепей, биосовместимости и абсорбционной способности растворов [1]. Среди них заслуживают внимания сополимеры ВП с гидрохлоридом 2-аминоэтилметакрилата (ГХ 2-АЭМ) с варьируемым гидрофильно-гидрофобным балансом, содержащие в боковых цепях удаленные от основной цепи полимера функциональные  $-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  группы:



Сополимеры могут быть использованы как носители карбоксил-содержащих ЛВ ( $\beta$ -лактамных антибиотиков, фторхинолонов и др.), а также как полимерные реагенты для направленной модификации их

структуры, например, путем перевода в сополимеры ВП с 2-АЭМ, содержащие высокорекреакционноспособные первичные аминогруппы.

Несмотря на перспективность применения, сополимеры ВП с 2-АЭМ остаются малоизученными. В единственной, по нашим сведениям, публикации [2] отсутствует описание их синтеза и анализ молекулярных свойств сополимеров различного состава. Настоящая работа направлена на изучение особенностей сополимеризации ВП с ГХ 2-АЭМ, влияния условий синтеза на состав и молекулярно-конформационные характеристики и исследование их поведения в водно-солевых растворах при различном содержании звеньев ГХ 2-АЭМ в зависимости от pH среды.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-винил-2-пирролидон (ВП) («Ланкастер») очищали двукратной перегонкой в вакууме над КОН:  $T_{\text{кип}} = 60\text{--}62\text{ }^{\circ}\text{C}/2\text{--}3\text{ мм рт. ст.}$ ;  $n_D^{20} = 1.5117$ . Данные публикации:  $n_D^{20} = 1.5130$ .

ГХ 2-АЭМ получали ацилированием метакрилоилхлоридом гидрохлорида 2-аминоэтанола по методу [3]. Выход продукта реакции, очищенного двукратной перекристаллизацией из дихлорэтана, составил 71.6%. Найдено: Cl, 21.26. Вычислено: Cl, 21.45.

Сополимеры ВП с ГХ 2-АЭМ получали свободнорадикальной сополимеризацией мономеров в пропаноле-2 (образцы 1 и 3–5 из табл. 1) или этаноле (образец 2 из табл. 1) в присутствии АИБН. Содержание  $m_2$  звеньев ГХ 2-АЭМ, по данным элементного анализа на содержание Cl, составило 10.9 – 35.8 мол %. Строение сополимеров подтверждали ИК-спектрами, которые снимали на спектрометре «Spectrum» в таблетках с KBr. В ИК-спектре сополимера была обнаружена интенсивная полоса поглощения валентных колебаний C=O пирролидонового цикла звеньев ВП при  $1653\text{ см}^{-1}$ , а также полосы валентных колебаний C=O (при  $1721\text{ см}^{-1}$ ) и C-O (при  $1150\text{ см}^{-1}$ ) звеньев ГХ 2-АЭМ.

*Синтез сополимера 3.* В ампулу поместили 0.12 г АИБН, 0.59 г ГХ 2-АЭМ и раствор 2 мл ВП в 19 мл абсолютизированного пропанола-2. Через ампулу пропускали аргон, ампулу запаивали и термостатировали при  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  48 час. После высаживания в диэтиловый эфир продукт собирали на фильтре Шотта, сушили в вакууме, растворяли в 20 мл воды. Раствор подвергали диализу против воды, а затем лиофильной сушке. Получено 1.64 г (61.3%) сополимера, содержащего 6.03% Cl, что соответствует содержанию звеньев ГХ 2-АЭМ в сополимере, равному 20.8 мол. %.

*Методы исследования.* Сополимеры изучали методами молекулярной гидродинамики и оптики в растворах 0.1 н NaOAc. Характеристическую вязкость  $[\eta]$  измеряли в вискозиметре типа Оствальда, время течения растворителя – 70.1 с.

Парциальный удельный объем  $\bar{v}$  измеряли в пикнометре объемом 2.135 см<sup>3</sup>. Его значения в пределах экспериментальной погрешности 5% близки к  $\bar{v} = 0.72$  г/см<sup>3</sup> для поли-ВП [4].

Скоростную седиментацию проводили на аналитической ультрацентрифуге Beckman-Coulter Proteomelab XL-I/XL-A при 21°C и скорости вращения ротора 40000 об/мин с использованием интерференционной оптической системы регистрации. Обработку данных проводили в программе Sedfit. Величины констант седиментации  $s_0$  определяли экстраполяцией коэффициентов седиментации  $s$ , полученных в диапазоне концентраций  $c = (0.1 - 0.57) \times 10^{-2}$  г/см<sup>3</sup>, к  $c = 0$ . Молекулярные массы  $M_{SD}$  рассчитывали из величин  $s_0$  и константы диффузии  $D_0$  по уравнению Сведберга [5].

Статическое и динамическое рассеяние света изучали на установке Photocor FC, с He-Ne лазером Spectra Physic (длина волны 632.8 нм). Гидродинамические радиусы рассеивателей  $R_h$  рассчитывали методом регуляризации. Средневесовые молекулярные массы  $M_w$  определяли согласно теории Дебая по измерениям  $I$  при угле 90°. Инкремент показателя преломления  $dn/dc$  измеряли на интерферометре ЛИР (ЗОМЗ, Россия). Среднее значение  $dn/dc = 0.162$  см<sup>3</sup>/г близко к соответствующей величине для поли-ВП [4].

Величину pH растворов изменяли добавлением 0.1 н HCl или 0.1 н NaOH. Для измерения pH использовали pH-метр «Sartorius».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Сополимеризация ВП и ГХ 2-АЭМ.* Результаты опытов по сополимеризации ВП с ГХ 2-АЭМ представлены в табл. 1.

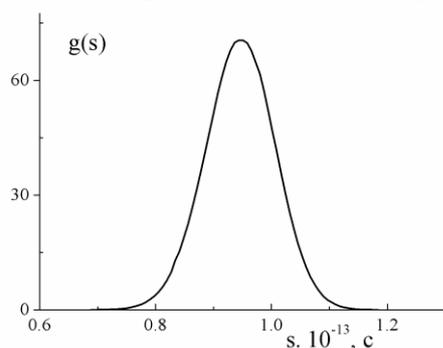
Таблица 1  
Сополимеризация ВП ( $M_1$ ) с ГХ 2-АЭМ ( $M_2$ ) в спиртах при 65 °С, в присутствии 4.5 масс % АИБН

№	Исходная мономерная смесь			Сополимеры			
	[ $M_2$ ], мол. %	[ $M_1+M_2$ ], масс %	Время сополи- мер., час.	Выход, %	Содержа- ние Cl, %	$m_2$ , %	$[\eta] \times 10^2$ см <sup>3</sup> /г
1	10	10	48	79.8	3.30	10.9	0.15
2	15	10	48	65.6	5.22	17.8	0.30
3	15	15	48	61.3	6.03	20.8	0.36
4	20	10	48	63.6	7.93	28.3	0.42
5	30	20	24	78.3	9.71	35.8	0.62

Как следует из табл. 1, увеличение времени реакции, концентрации сомономеров и концентрации ГХ 2-АЭМ в реакционной смеси при-

водит к возрастанию доли ГХ2-АЭМ в сополимере и сопровождается увеличением характеристической вязкости. Это свидетельствует о большей реакционной способности 2-АЭМ·НСI в процессе радикальной сополимеризации с ВП и согласуется с известным фактом, что N-винильные мономеры менее активны при сополимеризации, чем акрилаты [6]. Следовательно, можно полагать, что константа сополимеризации ВП  $r_1 < 1$ , а константа сополимеризации ГХ 2-АЭМ  $r_2 > 1$ .

*Молекулярные характеристики сополимеров ВП с ГХ 2-АЭМ.* Распределения по коэффициентам седиментации синтезированных образцов были унимодальны (рис 1.). Значения констант седиментации и других гидродинамических характеристик представлены в табл. 2



Р и с . 1. Распределение по коэффициентам седиментации образца 1 при концентрации  $c=0.32 \times 10^{-2}$  г/см<sup>3</sup>

Динамическим рассеянием света в растворах всех образцов были обнаружены 2 моды (рис. 2, кривая 2). Величины гидродинамических радиусов  $R_{hf}$  быстрой моды практически не зависели от концентрации. Средние значения  $R_{hf}$  составляли (3.9–8.2) нм и возрастали с увеличением  $m_2$  (табл. 2). Судя по величинам  $R_{hf}$ , быстрая мода обусловлена диффузией индивидуальных макромолекул полимера.

Таблица 2

Гидродинамические и молекулярные характеристики сополимеров ВП с ГХ 2- АЭМ в водных растворах 0.1 н NaOAc

№	$s_0 \times 10^{-13}$ , с	$D_0 \times 10^{-7}$ , см/с <sup>2</sup>	$M_{SD} \times 10^{-3}$	$A_0 \cdot 10^{10}$ , эрг·град <sup>-1</sup> ·моль <sup>-1/3</sup>	$R_{hf}$ , нм	$R_{hs}$ , нм	$A_2 \cdot 10^4$ , см <sup>3</sup> ·моль·г <sup>-2</sup>	$M_w \times 10^{-3}$
1	1.26	5.6	26	2.92	3.9	110	1.5	456
2	1.30	4.2	35	3.05	5.2	90	0.4	120
4	1.73	3.4	59	3.29	6.4	100	4	69
5	2.20	2.7	87	3.33	8.2	110	1.6	89

Величины  $D_0$  были рассчитаны из средних значений  $R_{hf}$  по формуле Эйнштейна - Стокса. Величины гидродинамического инварианта  $A_0$  [5], определенные из значений  $s_0$ ,  $D_0$  и  $[\eta]$ , для образцов 4 и 5, близки к среднеэкспериментальной величине  $A_0 = 3.2 \times 10^{-10}$  эрг·град<sup>-1</sup>·моль<sup>-1/3</sup> для гибкоцепных полимеров в хороших и  $\theta$ -растворителях, а для образцов 1 и 2 несколько снижены (табл. 2).

Гидродинамические радиусы медленной моды  $R_{hs}$  уменьшались с понижением концентрации. Экстраполированные к нулевой концентрации значения  $R_{hs}$  для всех образцов близки к 100 нм (табл. 2). Медленная мода обусловлена надмолекулярными ассоциативными образованиями, возможными в водной среде благодаря гидрофобным фрагментам боковых радикалов ГХ 2-АЭМ.

Оценка вклада быстрых и медленных частиц в общую интенсивность светорассеяния (в предположении о сферической форме надмолекулярных образований) показала, что доля надмолекулярных ассоциативных структур не превышает 6 % для образцов 4 и 5 и несколько больше для образца 2. Возможно, в скоростной седиментации высокомолекулярный пик не наблюдался из-за небольшого количества ассоциатов. С другой стороны, нельзя исключить лабильность ассоциативных структур, их разрушение при движении в гидродинамических полях ультрацентрифуги и вискозиметра [7].

Молекулярная неоднородность растворов является причиной повышенных по сравнению с  $M_{SD}$  величин  $M_w$  образцов 1 и 2, а также пониженного значения  $A_0$  (табл. 2). Особенно сильное отличие  $M_w$  наблюдается для образца 2. Этот образец был синтезирован в этаноле, благодаря чему его полимерные цепи могут иметь иную микроструктуру, чем в образцах, полученных в пропаноле-2.

Влияние pH на поведение растворов сополимеров ВП с ГХ 2-АЭМ. Изучение молекулярных характеристик сополимеров проводилось в нейтральных средах. Поскольку в состав сомономера ГХ 2-АЭМ входят аминогруппы, представляется целесообразным проанализировать влияние pH на их поведение.

На рис. 2 приведены распределения по гидродинамическим радиусам  $g(R_h)$ , полученные для образца 5 в растворе при  $c = 0.56 \times 10^{-2}$  г/см<sup>3</sup> в диапазоне pH = (2 – 13). В то время как  $R_{hf}$  не зависят от pH,  $R_{hs}$ , а также площади под соответствующими пиками медленных мод уменьшаются при возрастании кислотности раствора. Таким образом, вследствие увеличения протонирования аминогрупп сополимера его растворимость и молекулярная однородность повышаются, однако ассоциативные структуры в небольших количествах присутствуют в растворе при любых pH.

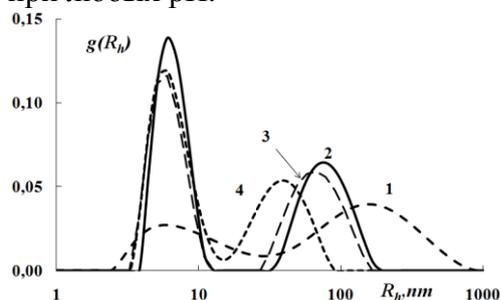


Рис. 2. Распределения по гидродинамическим радиусам рассеивающих частиц в растворе образца 5 при  $c = 0.56 \times 10^{-2}$  г/см<sup>3</sup> при pH (1) 13, (2) 6.8, (3) 5.7, (4) 2

Благодаря большей реакционной способности ГХ 2-АЭМ в процессе радикальной сополимеризации с ВП происходит обогащение сополимеров ВП с ГХ 2-АЭМ звеньями ГХ 2-АЭМ по сравнению с содержанием этого сомономера в исходной мономерной смеси. Увеличение количества функционального сомономера приводит к росту молекулярных масс и к молекулярно более однородным растворам, что может положительно сказаться на результате формования продукта из растворов. Молекулярная однородность растворов сополимеров ВП с ГХ 2-АЭМ улучшается в кислых средах, однако, ассоциативные структуры в небольших количествах присутствуют в растворе при любых рН.

Авторы выражают благодарность Е.Н.Власовой и Т.А.Праздниковой за участие в работе.

#### **Список литературы**

1. Панарин Е.Ф., Ушакова О.Н. // Полимеры медицинского назначения, М.: Институт нефтехимического синтеза. 1988. С. 66.
2. Бабаев Т.М., Мухамедиев М.Г., Мусаев У.Н. // Узбек. хим. журн.. 1995. № 3. С. 45.
3. Коршунов М.А., Михлин В.С. // ЖОрХ. 1959. Т. 5. С. 254
4. Polymer handbook, 4<sup>th</sup> edition / Ed. by J. Brandrup, E.H. Immergut and E.A. Grulke, 1999. N.Y.: Wiley. P. VII-198.
5. Цветков В.Н. // Жесткоцепные полимерные молекулы. Л.: Наука, 1986.
6. Лавров Н.А. // Полимеры на основе N-винилсукцинимиды. С-Пб.: Прогрессия, 2011.
7. Шпырков А.А., Тарасенко И.И., Панкова Г.А., и др. // Высокомолекулярное соединение. 2009. Т. 51. С. 377.

#### **SYNTHESIS, MOLECULAR CHARACTERISTICS AND BEHAVIOR IN AQUEOUS MEDIA OF N-VINYLPYRROLIDONE WITH HYDROCHLORIDE 2-AMINOETHYL METHACRYLATE**

**E.B.Tarabukina, N.V.Zakharova, M.S.Borisenko, M.V.Solovskij**

Institution of Russian Academy of Sciences, Institute of Macromolecular  
Compounds of Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

Water soluble polymers of N-2-vinylpyrrolidone with 2-aminoethyl methacrylate with different composition were synthesized as potential carriers of anionic drugs. Molecular and hydrodynamic characteristics of copolymers were obtained using sedimentation-diffusion analysis, viscometry and light scattering. Their interrelation with synthesis conditions was found out. Supramolecular structures in the solutions were observed and the dependence of their size on pH was analyzed.

*Вестник ТвГУ. Серия "Химия". 2016. № 2.*

**Keywords:** *water soluble copolymers of N-vinylpyrrolodone, synthesis, molecular characteristics, supramolecular structures.*

*Об авторах:*

ТАРАБУКИНА Елена Борисовна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ИВС РАН, [len.ta@mail.ru](mailto:len.ta@mail.ru)

ЗАХАРОВА Наталья Владимировна – кандидат химических наук, научный сотрудник ИВС РАН, [pikentij@yandex.ru](mailto:pikentij@yandex.ru)

БОРИСЕНКО Максим Сергеевич – младший научный сотрудник ИВС РАН, [aarghm@yandex.ru](mailto:aarghm@yandex.ru)

СОЛОВСКИЙ Михаил Васильевич – доктор химических наук, ИВС РАН, [msolovskij@mail.ru](mailto:msolovskij@mail.ru)