

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Том (A) XII

1970

№ 5

УДК 678-13:678.745

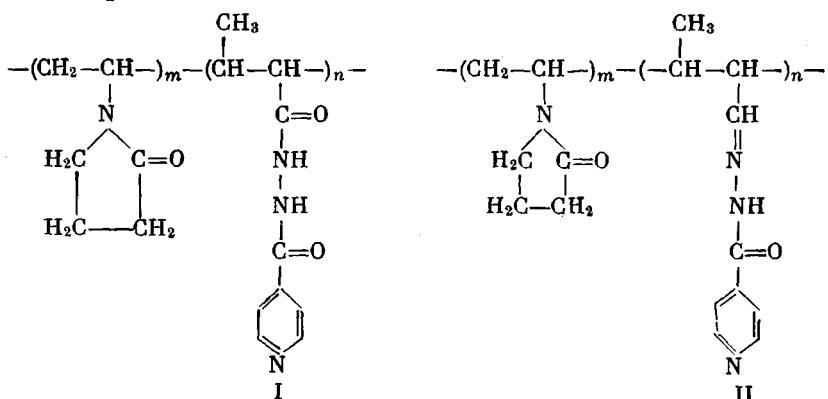
СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ КРОТОНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ

В. А. Кропачев, Т. М. Маркелова, Л. Б. Трухманова

Химия полимеров предоставляет весьма широкие и новые возможности в отношении модификации как структур, так и свойств физиологически активных соединений [1]. Одним из направлений в этой области является синтез противотуберкулезных препаратов на основе гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) с использованием природных и синтетических полимеров. В ряде работ описаны синтезы полимерных производных ГИНК путем осуществления реакций в цепях полимеров, показано сохранение туберкулостатических свойств и отмечены определенные преимущества такого рода соединений [2—7].

Дополнительные возможности в создании определенных структур высокомолекулярных соединений, обладающих туберкулостатическим действием в сочетании со специфическими свойствами полимеров, дают методы полимеризации. Настоящее исследование включает синтез соответствующих мономерных соединений, изучение процесса их сополимеризации с винилпирролидоном (ВП), определение структуры и некоторых свойств сополимеров [8].

В качестве непредельных производных ГИНК были синтезированы изоникотиноилкротонилгидразин (I) и изоникотиноилкротонилиденгидразон (II); их изучение позволяет сопоставить влияние типа связи — амидной (I) и азометиновой (II) на способность мономера к сополимеризации, на параметры процесса и молекулярный вес полимеров, структуры которых схематично представлены ниже:



Сополимеризация изоникотиноилкротонилгидразина (ИНКГ) с ВП. Нами была изучена радикальная сополимеризация ИНКГ с ВП, исследовано влияние ряда факторов на состав, выход и характеристическую вязкость сополимеров и определены константы сополимеризации системы. Были рассчитаны дифференциальный и интеграль-

ный составы сополимеров, а также внутримолекулярное распределение звеньев обоих мономеров в макромолекуле.

Сополимеры ИНКГ — ВП были получены с выходом до 80%; $[\eta] = 0,08$ — $0,5$, содержание звеньев ИНКГ (M_1) от 6 до 37 мол.%. Образование азеотропного сополимера происходит при $[M_1] = 30,45$ мол.% в исходной смеси (рис. 1). При содержании ВП в исходной смеси, большем, чем азеотропное (69,5—100 мол.%), происходит обогащение сополимера звеньями ИНКГ; при содержании ВП в исходной смеси, меньшем, чем азеотропное, наблюдается некоторое обогащение сополимера ВП. Кон-

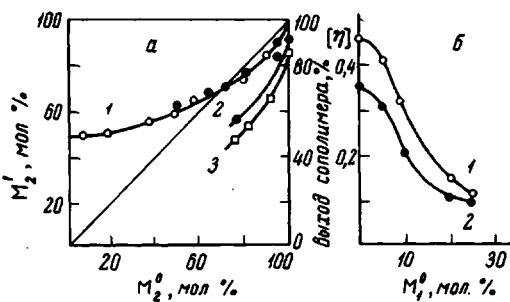


Рис. 1. Зависимость состава, выхода и характеристической вязкости (в воде при 20°) сополимеров ИНКГ (M_1) — ВП от состава исходной смеси (80°, 2 часа)

a: 1 — кривая сополимеризации (темные точки — экспериментальные; светлые — рассчитано для $r_1 = 0,04$ и $r_2 = 0,58$); 2, 3 — выход сополимера за 2 часа ($2 - r_1 = 0,1$, $3 - 0,5\%$ инициатора); *b*: 1 — 0,5, 2 — 1% инициатора

станты сополимеризации системы ИНКГ — ВП, вычисленные по интегральному уравнению состава сополимеров [9] с подбором P , принятым для азеотропных сополимеров [10], и по методу подбора кривой сополимеризации [11], имеют следующие значения: $r_1 = 0,04 \pm 0,04$; $r_2 = 0,58 \pm 0,02$ (при $P = 2,285$); $r_1 \cdot r_2 = 0,0232$.

В этой системе, как и в других системах с участием кротоновых производных и ВП [12, 13], оба типа полимерных радикалов (особенно оканчивающийся звеном ИНКГ) значительно быстрее реагируют с чужим мономером, чем со своим, и в сополи-

мере должно наблюдаться чередование звеньев ($r_1, r_2 \ll 1$). Из найденных величин констант сополимеризации были вычислены относительные активности ($1/r$) мономеров к радикалам:

Мономеры	ВП	ИНКГ	квасцовая кислота (КК) [12]
Радикалы:			
ВП	1,0	1,724	1,175
ИНКГ	25,0	1,0	—
КК	50,0	—	1,0

Диаграммы составов сополимеров ИНКГ — ВП (рис. 2) характеризуют все возможные случаи поведения компонентов данной пары. Интегральный состав, рассчитанный по приближенному интегральному уравнению состава [14, 15] в исправленном виде [16], хорошо согласуется с экспериментальными данными (рис. 2, а). Как дифференциальный, так и интегральный составы сополимеров в азеотропной области не меняются с глубиной превращения.

Основным фактором, обуславливающим скорость сополимеризации этой пары, является состав исходной смеси. Общая скорость сополимеризации (выход сополимера за 2 часа) понижается с увеличением содержания ИНКГ в исходной смеси (рис. 1, а, кривые 2 и 3).

Установлено, что с глубиной полимеризации характеристическая вязкость сополимеров увеличивается. Из рис. 1, б видно, что повышение количества ИНКГ в исходной смеси приводит к резкому понижению значений характеристической вязкости сополимера. В работе получены сополимеры с $[\eta]$ от 0,08 до 0,5 (измерено в воде при 20°).

Исходя из найденных значений констант сополимеризации системы, по формулам Уолла [17] и Медведева [14, 15] вычислено внутримолекулярное распределение звеньев обоих мономеров в макромолекуле, т. е. вероят-

ности всех возможных типов взаимного расположения звеньев для начального и азеотропного сополимеров (табл. 1 и 2).

Для азеотропных сополимеров значения вероятности каждой связи (f) в ходе процесса не изменяются. Видно, что звенья изоникотиноилкротонилгидразина содержат по одной мономерной единице.

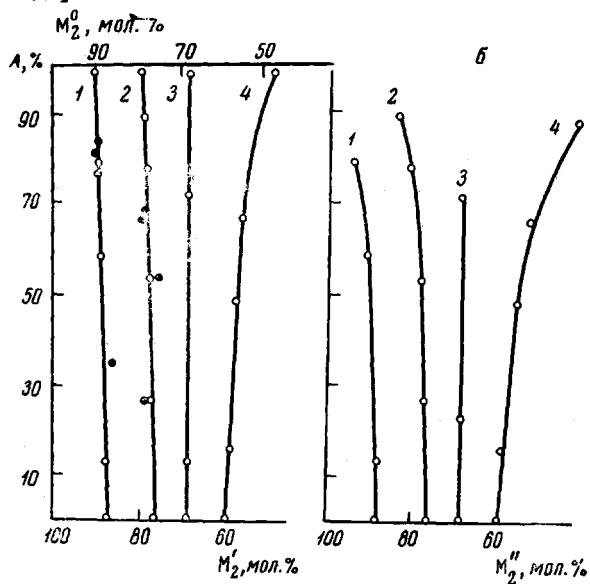


Рис. 2. Диаграмма интегрального (а, слева) и дифференциального (б) составов сополимеров. Светлые точки — расчетные; темные — экспериментальные

A — глубина сополимеризации; M_2^0 и M_2' — содержание ВП в исходной смеси и сополимере соответственно; M_2'' — содержание ВП в сополимере. Мольное соотношение ВП : ИНКГ в исходной смеси: 1 — 10 : 1, 2 — 4 : 1, 3 — 2,284 : 1, 4 — 1 : 1

Сополимеры ИНКГ — ВП представляют собой белые или чуть желтоватые порошкообразные продукты. Они растворимы в воде, спиртах, уксусной кислоте, пиридине, диметилформамиде, нерастворимы в ацетоне, диоксане, диэтиловом эфире, ароматических и алифатических углеводородах, галоидоводородах.

Таблица 1

Распределение звеньев ИНКГ (M_1) и ВП (M_2) в макромолекулах сополимера (при нулевом превращении) $r = 0,04$; $r_2 = 0,58$

M_1^0 , мол. %	Содержание связей различного типа в сополимере (f), мол. %				Число мономерных единиц в звене	
	$M_1 - M_1$	$M_1 - M_2$	$M_2 - M_1$	$M_2 - M_2$	\bar{L}_1	\bar{L}_2
Азеотроп	0,230	23,1	23,1	53,57	1,008	3,31
	0,52	29,93	29,93	39,64	1,01	2,32
	0,920	34,52	34,52	30,03	1,027	1,86

Растворимость сополимеров в воде понижается с увеличением в них количества звеньев ИНКГ. При содержании звеньев ИНКГ > 26 мол. %, сополимеры в воде нерастворимы. Кроме того, растворимость сополимеров в воде уменьшается с повышением температуры.

Таблица 2

Структура азеотропного сополимера ИНКГ — ВП

<i>n</i>	Структура	<i>F₁</i> , мол. %	<i>n</i>	Структура	<i>F₂</i> , мол. %	<i>n</i>	Структура	<i>F₃</i> , мол. %		
1	~ M ₁ ~	29,42	1 2 3 Остальные	~ M ₂ ~	12,87	7 8 9 10 11	~ (M ₂) ₇ ~	3,098		
2	~ M ₁ M ₁ ~	1,007		~ M ₂ M ₂ ~	14,67		~ (M ₂) ₈ ~	2,018		
3	~ M ₁ M ₁ M ₁ ~	0,026		~ M ₂ M ₂ M ₂ ~	12,55		~ (M ₂) ₉ ~	1,294		
Остальные	0	0		~ M ₂ M ₂ M ₂ M ₂ ~	9,547		~ (M ₂) ₁₀ ~	0,82		
	4	~ (M ₂) ₅ ~		6,807	6,807		~ (M ₂) ₁₁ ~	0,514		
	5	~ (M ₂) ₆ ~		4,659	4,659					
Всего структур M ₁ 30,453										
Для звеньев с <i>n</i> = 1—11										
Остальные										
Всего структур M ₂										
68,847										
0,700										
69,547										

Таблица 3.

Сополимеризация изоникотиноилкрутоналиденгидразона, КА и ИНКГ с ВП

M ₁	Мольное соотношение ВП: M ₁ в исходной смеси	M ₁ , мол. %	T, °C	Время, часы	[ДАК], %	Растворитель	Выход сополимера, %	[η]	M ₁ ', мол. % (в сополимере)
Изоникотиноилкрутоналиденгидразон	20 : 1	4,8	100	35	2	—	6,5	0,05	15,5
КА	10 : 1	9,1	80	40	1	Этанол	2	—	20,5
	10 : 1	9,1	80	2	1	Метанол	31	0,08	13,2
ИНКГ	10 : 1	9,1	80	20	1	—	76	0,14	7,4
				2	1	Метанол	88	0,21	9,2

Процесс сополимеризации изоникотиноилкрутоналиденгидразона с ВП идет с очень низкой скоростью. Были получены лишь сополимеры с малым выходом (до 6%) и низкой характеристической вязкостью ($[\eta] = 0,05$) (табл. 3). Эти сополимеры — слегка желтоватые порошкообразные продукты, растворимые в воде, спиртах, хлороформе и уксусной кислоте, нерастворимые в диэтиловом и петролейном эфирах, бензоле, ацетоне, диоксане, дихлорэтане и CCl₄.

Экспериментальная часть

Исходные продукты. Изоникотиноилкрутоналиденгидразон синтезировали конденсацией ГИНК с кротоновым альдегидом в водном растворе [18] или в растворе в этиловом спирте [19]; после перекристаллизации из воды он имел т. пл. 199—201° (по литературным данным т. пл. 201°).

Найдено, %: С 63,48; 63,7; Н 5,82; 5,86; N 21,81; 22,11. C₁₀H₁₁N₃O. Вычислено %: С 63,5; Н 5,83; N 22,2.

Изоникотиноилкрутоналиденгидразин (ИНКГ). Синтез изоникотиноилкрутоналиденгидразина в литературе не описан.

По аналогии с [20] использовали реакцию ГИНК с хлорангидридом кротоновой кислоты (ХАКК). ХАКК получали по [21].

Взаимодействие ГИНК и ХАКК осуществляли в трехгорной круглодонной колбе с мешалкой и обратным холодильником в токе аргона при мольном соотношении ГИНК : ХАКК = 1 : 1,5, в растворе в диоксане (модуль ванны 12 : 1 — 34 : 1) при 100° в течение 1,5—2,5 час. Образовавшийся осадок хлоргидрата ИНКГ отфильтровывали, промывали горячим диоксаном и диэтиловым эфиром; т. пл. 190—210°. Затем осадок растворяли в воде и подщелачивали 6—8%-ным раствором NaOH (до pH = 8—9). Подкислением раствора 10%-ной уксусной кислотой выделяли требуемый продукт. После перекристаллизации из этилового спирта он имел т. пл. 187—190°. Содержание ГИНК (броматометрически) 98,5—100%.

Найдено, %: С 58,3; Н 5,35; N 20,43. C₁₀H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 58,5; Н 5,36; N 20,5.

Винилпирролидон (получен из ВНИПИМ) применяли свежеперегнанный; т. кип. 70° / 5 мм; n_{D}^{20} 1,5117—1,5130; d_{40}^{20} 1,048; бромное число 143—146; по газовой хроматограмме содержание ВП — 99,4%.

Динитрил азодиизомасляной кислоты (ДАК) применяли после многократной перекристаллизации; т. пл. 105°.

Сополимеризацию проводили в ампулах в растворе в метиловом спирте при 65° или 80° в присутствии ДАК в качестве инициатора (0,2–2% от суммы мономеров). Содержание ВП в исходной смеси меняли от 95 до 50 мол. %.

Полученные сополимеры дважды осаждали диэтиловым эфиром из этанола, экстрагировали эфиром и сушили в вакууме до постоянного веса. Состав сополимеров рассчитывали на основании данных броматометрического определения ГИНК [22] (последовательности с бромид-броматной смесью в течение 2 час.).

Расчет вели по следующим формулам:

$$\text{Вес. \% ГИНК} = \frac{(a - b) \cdot 0,0034287 \cdot F}{g} \cdot 100$$

$$\text{Вес. \% звеньев ИНКГ} = \frac{(a - b) \cdot 0,00512 \cdot F}{g} \cdot 100$$

$$\text{Вес. \% звеньев изоникотиноилкротонилиденгидразона} = \frac{(a - b) \cdot 0,004725 \cdot F}{g} \cdot 100,$$

где a — количество (мл) 0,1 н. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ в «слепом» опыте, b — в рабочем опыте, g — навеска сополимера (г), F — фактор 0,1 н. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$; 0,0034287, 0,00512 и 0,004725 — количества, соответственно, ГИНК, ИНКГ и изоникотиноилкротонилиденгидразона, соответствующие 1 мл 0,1 н. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Для некоторых образцов было определено содержание азота (микрометодом по Дюма) и сняты ИК-спектры. О присутствии ИНКГ в полимерной цепи судили по поглощению при 3200 см^{-1} , характерному для валентных колебаний $>\text{NH}$, а наличие изоникотиноилкротонилиденгидразона устанавливали по полосе поглощения при 1550 см^{-1} , характерной для пиридинового кольца ГИНК. Определение характеристической вязкости сополимеров производили в воде при 20°.

Выводы

1. Радикальной сополимеризацией винилпирролидона (ВП) с амидным и азометиновым кротоновыми производными гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) получены не описанные в литературе сополимеры ВП с изоникотиноилкротонилиденгидразоном и с изоникотиноилкротонилгидразином (ИНКГ).

2. Установлена зависимость состава, выхода и характеристической вязкости сополимеров от условий сополимеризации ИНКГ с ВП. Вычислены константы сополимеризации $r_1 = 0,04 \pm 0,04$; $r_2 = 0,58 \pm 0,02$; $r_1 \cdot r_2 = 0,0232$.

3. Для системы ИНКГ — ВП рассчитано внутримолекулярное распределение звеньев мономеров в макромолекулах азеотропного и начального сополимеров. Установлено, что звенья кротонового производного в сополимере ИНКГ — ВП содержат по одной мономерной единице. Вычислены дифференциальный и интегральный составы сополимеров.

4. Установлено, что замена амидной связи на азометиновую в молекуле кротонового производного ГИНК приводит к понижению общей скорости сополимеризации с ВП и к уменьшению молекулярного веса образующихся сополимеров.

Институт высокомолекулярных соединений
АН СССР

Поступила в редакцию
17 IV 1969

ЛИТЕРАТУРА

- С. Н. Ушаков, Технологический ин-т к 40-летию Великого Октября, Госхимиздат, 1958, стр. 132 (Тр. Лен. технол. ин-та им. Ленсовета, вып. 45).
- W. C. Vagg, R. W. D. Mitchell, J. Chem. Soc., 1953, 3610, 3631.
- W. C. Vagg, R. W. D. Mitchell, Proc. Roy. Irish Acad., 57, B4, 47, 1957.
- К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, С. Н. Ушаков, З. А. Роговина, Высокомолек. соед., 7, 1035, 1965.
- Т. И. Козулицина, А. Д. Вирник, К. П. Хомяков, А. Б. Лифшиц, З. А. Роговина, Вопросы мед. химии, 14, 375, 1968.
- С. Н. Ушаков, В. А. Крапачев, Л. Б. Трухманова, Т. М. Маркелова, Авт. свид. 231804, 1967; Бюлл. изобретений, 1968, № 36.

7. С. Н. Ушаков, В. А. Кропачев, Л. Б. Трухманова, Т. М. Маркелова, Труды 2-го совещания по химии и физико-химии оптически- и физиологически-активных полимерных веществ, Рига, 1969, стр. 44.
 8. В. А. Кропачев, Т. М. Маркелова, Л. Б. Трухманова, Авт. свид. 209743, 1966, Бюлл. изобретений, 1968, № 5.
 9. F. R. Mayo, F. M. Lewis, J. Amer. Chem. Soc., 66, 1594, 1944.
 10. С. Н. Ушаков, С. П. Миценгендлер, Б. М. Поляцкина, Ж. прикл. химии, 23, 512, 1950.
 11. Т. Алфрей, Дж. Борер, Г. Марк, Сополимеризация, Изд-во иностр. лит., 1953, стр. 17.
 12. С. Н. Ушаков, В. А. Кропачев, Л. Б. Трухманова, Р. И. Груз, Т. М. Маркелова, Высокомолек. соед., А9, 1807, 1967.
 13. С. Н. Ушаков, Л. Б. Трухманова, Т. М. Маркелова, В. А. Кропачев, Высокомолек. соед., А9, 999, 1967.
 14. Л. М. Гиндин, А. Д. Абкин, С. С. Медведев, Докл. АН СССР, 56, 177, 1947.
 15. Л. М. Гиндин, А. Д. Абкин, С. С. Медведев, Ж. физ. химии, 21, 1269, 1947.
 16. С. Н. Ушаков, С. П. Миценгендлер, Б. М. Поляцкина, Ж. прикл. химии, 23, 521, 1950.
 17. F. T. Wall, J. Amer. Chem. Soc., 66, 2050, 1944.
 18. A. Lespagnol, Ch. Gerner-Rieux, H. Beerens, A. Tacquet, Therapie, 14, 313, 1959.
 19. H. A. Offe, W. Siefken, G. Domagk, Пат. ФРГ 950286, 1956, Chem. Abstrs, 53, 6261, 1959.
 20. H. H. Fox, J. T. Gibas, J. Organ. Chem., 18, 375, 1953.
 21. С. Н. Ушаков, Е. М. Лаврентьева, К. С. Подгорская, Изв. АН СССР, Отд. хим. н., 1959, 91.
 22. И. М. Колтогоф, Р. Белчер, В. А. Стенгер, Дж. Матсуяма, Объемный анализ, т. III, Госхимиздат, 1964, стр. 639.
-

COPOLYMERIZATION OF CROTONIC DERIVATIVES OF HYDRAZIDE OF ISONICOTINIC ACID WITH VINYL PYRROLIDONE

V. A. Kropachev, T. M. Markelova, L. B. Trukhmanova

Summary

Novel polymeric azomethin and amide derivatives of hydrazide of isonicotinic acid (HINA) have been prepared by radical copolymerization of the crotonic derivatives with vinylpyrrolidone (VP). Copolymerization of VP with isonicotinoylcrotonylhydrazine (INCH) has been studied in the most detailed way. The copolymers have been obtained with yield to 80%, intrinsic viscosity $[\eta] = 0,08-0,5$ and content of hydrazine from 6 to 37 mole %. Replacement of azomethine to amide bond in the molecule of HINA crotonic derivative brings about increase of the copolymerization rate and of the copolymer molecular weight. Increase of hydrazine content in the feeding mixture is accompanied with decrease of the rate and $[\eta]$ of the copolymers. Copolymerization constants have been determined on the integral equation using P selection accepted for azeotropic copolymers ($r_1 = 0,04$ and $r_2 = 0,58$). In the system INCH-VP intramolecular units distribution have been calculated for the macromolecules of azeotropic and initial composition. Differential and integral composition have been calculated.
