

## СИНТЕЗ МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА

*Кропачев В. А., Соловский М. В., Акулов Г. П.*

Как в химических, так и в биологических исследованиях в качестве радиоактивной метки используют, как правило, радиоуглерод. В последние годы, благодаря развитию новых чувствительных способов регистрации мягких  $\beta$ -излучений, стало возможным использовать в качестве такой метки и тритий, имеющий самую низкую энергию  $\beta$ -излучения из всех известных радиоизотопов. Для определения трития в биологических пробах могут быть применены методы [1, 2]. Для введения трития в различные органические соединения широкое применение нашел метод газовой экспозиции, разработанный Вильцбахом [3, 4].

Вместе с тем для тритирования полимеров метод Вильцбаха применялся редко [5, 6]. Этот метод был использован, например, для введения радиоактивной тритиевой метки в синтетический плазмозаменитель поли-N-винилпирролидон (ПВП). [6]. Полученный препарат ПВП- $^3\text{H}$ , физико-химические свойства которого не были изучены, использовали для доказательства энтеральных белковых потерь [7] и для изучения поведения ПВП в организме животных при внутривенном введении [8]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что с помощью тритий-содержащего ПВП можно надежно тестировать содержание этого полимера в биологических жидкостях и в органах.

Однако для синтеза полимерных лекарственных веществ используют чаще всего не ПВП, а сополимеры N-винилпирролидона (ВП) с виниловыми мономерами, содержащими реакционноспособные группы (карбоксильные, альдегидные, гидразидные, первичные аминные и др.) [9]. Поскольку выяснение метаболизма таких полимерносителей в живом организме является необходимым этапом их фармакологического изучения, введение радиоактивной метки в реакционноспособные сополимеры ВП представляет самостоятельную задачу. Нами метод тритирования по Вильцбаху распространен на сополимеры ВП с кротоновой кислотой (ВП-КК) и с кротоновым альдегидом (ВП-КА), проведена оценка удельной радиоактивности меченых сополимеров, а их физико-химические свойства сопоставлены со свойствами нерадиоактивных исходных сополимеров.

N-винилпирролидон очищали двукратной перегонкой в вакууме, кротоновую кислоту – двукратным переосаждением из серного эфира, чистоту ВП определяли ГЖХ, физико-химические константы мономеров соответствовали литературным данным.

**Сополимер ВП – КК.** В трехгорлую колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, вносили 50 г ВП, затем при перемешивании последовательно добавляли раствор 13,1 г КК в 38 г этанола, раствор 0,874 г ДАК в 46 г ВП и 37 г этанола. Через 30 час. полимеризации при 70° в токе аргона в колбу добавляли 50 г этанола. Полученную вязкую массу разбавляли еще 300 г этанола и выливали в серный эфир. Сополимер собирали, промывали эфиrom и су-

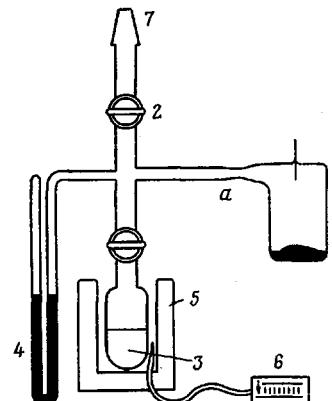


Рис. 1. Схема установки для дозировки трития:

1 — реакционная ячейка с полимером, 2 — вакуумный кран, 3 — ампула с тритием урана, 4 — манометр, 5 — электрическая печь, 6 — термопара, 7 — отвод к диффузионному вакуумному насосу

шили в вакууме. Выход 104,2 г (95,5%).  $[\eta]_{0,4 \text{ мкСи}}^{25^\circ} = 0,22 \text{ дЛ/г}$ , содержание COOH групп 13,1 мол.%. Сополимер очищали двукратным переосаждением из этанола в эфир и экстракцией эфиrom в приборе Сокслета. Сополимер ВП — КА получали по методу [10].

Продажный газообразный тритий активностью 5 кюри для удобства дальнейшей дозировки и дополнительной очистки переводили по методу [11] в тритид урана UT<sub>3</sub>, который при нагревании до 350° начинает разлагаться с выделением газообразного трития. Постепенное повышение температуры позволяло плавно увеличивать подачу трития. Для дозировки трития и приготовления реакционной смеси использовали установку, изображенную на рис. 1. В реакционную ячейку 1 с впаянным молибденовым электродом помещали образцы сополимеров в количестве 0,3—0,5 г. Ячейку припаивали к дозирующей установке. Всю систему вакуумировали до  $10^{-5} \text{ тор}$  в течение 5 час. С помощью крана 2 систему отключали от вакуумного насоса и осуществляли термическое разложение тритида урана 3. Количество трития, введенного в реакционную ячейку, определяли с помощью манометра 4. После достижения необходимого давления реакционную ячейку отпайивали в точке а. Остатки трития в дозирующей установке собирали в ампуле 5 при охлаждении урана до комнатной температуры. Процесс введения трития в сополимеры индуцировали электрическим разрядом с помощью прибора «Tesla TVI-100», присоединенного к электроду ячейки. После завершения процесса ячейку вскрывали, удаляли остатки непрореагированного трития, сополимер растворяли в 2 мл метилового спирта и выделяли осаждением в 100 мл серного эфира. Полученный сополимер многократно переосаждали из метанола в серный эфир до достижения постоянной удельной радиоактивности S и сушили в вакууме.

Содержание карбоксильных групп в исходных и тритированных сополимерах ВП — КК определяли потенциометрическим титрованием их водных растворов 0,1 н. NaOH. Состав сополимеров ВП — КА определяли по методу [10]. ИК-спектры сополимеров снимали на спектрофотометре UR-20 в таблетках с КВг. Гель-фильтрацию сополимеров проводили на колонке 2,5×25 см с гелем «Сефадекс G-25». Скорость злюции составляла 30 мл/час, в качестве элюента использовали 0,1 н. раствор KCl. Сбор фракций злюата осуществляли с помощью коллектора фирмы «Mügelt». Содержание сополимера во фракциях определяли спектрофотометрически. Определение удельных активностей полученных тритийсодержащих сополимеров проводили методом жидкостной спиртилляции на приборе «Intertechnique SL-30».

Некоторые характеристики исходных и тритированных сополимеров ВП — КК и ВП — КА, а также условия их обработки тритием представлены в таблице. Видно, что во всех случаях тритий включается в структуру сополимеров. При этом удельные активности неочищенных сополимеров в несколько раз выше удельных активностей сополимеров, очищенных до постоянной радиоактивности. Это может быть связано как с наличием меченых низкомолекулярных примесей, которые полностью удалялись при шестикратном переосаждении сополимеров, так и с наличием подвижных атомов трития в макромолекулах исследуемых полимеров.

#### Результаты введения трития по методу Вильцбаха в сополимеры N-винилпирролидона

Исходный сополимер обозна- чение	Условия обработки тритием			Тритированный сополимер				
	[η] дЛ/г	навеска сополи- мера, г	количе- ство трития, кюри	длительность выдержки в электрораз- ряде, мин.	удельная активность S, мк/г		[η] дЛ/г	m **, мол.%
					n ***=2	n=6		
ВП — КК	0,22	13,1	0,5	0,5	5	14,1	4,4	0,22
ВП — КА	0,11	11,0	0,3	1,0	2	24,5	4,2	0,10
								11,3

\* В 0,1 н. водном растворе KCl, 25°; \*\* m — содержание функциональных групп; \*\*\* n — число переосаждений сополимера.

Результаты вискозиметрического и функционального анализов исходных и меченых сополимеров показали (таблица), что в процессе введения метки не произошло изменения характеристической вязкости и содержания функциональных групп исследованных сополимеров ВП. ИК-спектры поглощения (рис. 2) и данные ГПХ (рис. 3) обработанных газообразным тритием сополимеров ВП и необработанных образцов оказались иден-

тичными. Все эти данные свидетельствуют о совпадении структурных и молекулярно-массовых характеристик исходных и радиоактивных сополимеров.

Следует также отметить, что в описанных выше условиях удалось получить меченные тритием реакционноспособные сополимеры ВП с удельной радиоактивностью, достаточной для проведения их медико-биологиче-

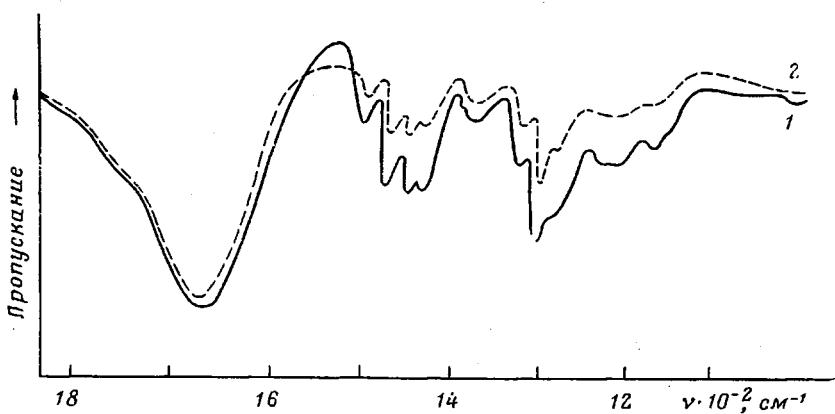


Рис. 2. ИК-спектры: 1 – исходный сополимер ВП – КК, 2 – сополимер ВП – КК-<sup>3</sup>Н ( $S=4,4 \text{ мк/г}$ )

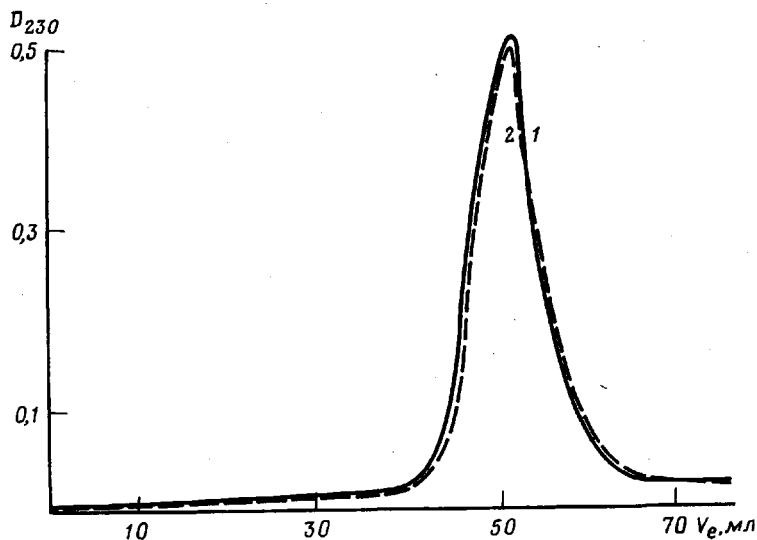


Рис. 3. ГПХ полимеров: 1 – сополимер ВП – КК, 2 – сополимер ВП – КК-<sup>3</sup>Н ( $S=4,4 \text{ мк/г}$ )

ского изучения. При этом показано, что радиоактивная метка в сополимерах ВП после их очистки оказывается прочно связанный и не претерпевает реакции изотопного обмена, что уменьшает вероятность изотопного обмена трития в процессе использования меченных сополимеров.

Описанный способ получения тритированных полимеров сравнительно прост и универсален и может быть использован для синтеза тритийсодержащих полимеров различной структуры.

Институт высокомолекулярных  
соединений АН СССР  
Ленинградский государственный  
университет им. А. А. Жданова

Поступила в редакцию  
20 II 1978

## ЛИТЕРАТУРА

1. Z. Franc, J. Svobodova, V. Francova, M. Lipovska, C. Horesovsky, Collect. Czechosl. Chem. Comm., 30, 2875, 1965.
  2. K. F. Muck, O. Christ, H. M. Kellner, Makromolek. Chem., 178, 2785, 1977.
  3. K. E. Wiizbach, J. Amer. Chem. Soc., 79, 1013, 1957.
  4. Эванс, Тритий и его соединения, «Мир», 1970, стр. 79.
  5. N. A. Ghanem, T. Westermark, Radioisotopes in the Physical Sciences and Industry, IAEA Vienna, 1962, v. 3, p. 43.
  6. G. J. Uhlenhut, H. Koch, Kernenergie, 7, 504, 1964.
  7. H. Koch, K. Seige, H. Lobe, H. Hartmann, Kernenergie, 7, 507, 1964.
  8. H. Marek, H. Koch, K. Seige, Z. Ges. Exp. Med., 150, 213, 1969.
  9. С. Н. Ушаков, Вестник АН СССР, 1964, № 8, 47.
  10. С. Н. Ушаков, Л. Б. Трухманова, Т. М. Маркелова, В. А. Кропачев, Высокомолек. соед., A9, 999, 1967.
  11. Дж. Рёмер, ZfK-251, Россендорф, 1973.
-