

## ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

Том (A) XXII

## СОЕДИНЕНИЯ

№ 6

1980

УДК 541.64 : 542.943

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПОЛИМЕРНЫХ  
АЛИФАТИЧЕСКИХ N-ОКИСЕЙ

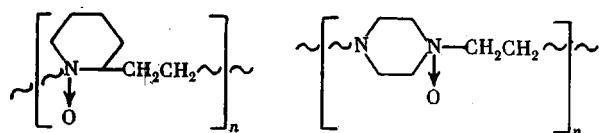
*Пучкова Н. Г., Некрасов А. В., Разводовский Е. Ф.,  
Эльцефон Б. С.*

Описан синтез и некоторые физико-химические свойства новых полимерных алифатических N-окисей, содержащих N-окисную группу в основной цепи макромолекулы. Изучено влияние на процесс окисления времени реакции, температуры, количества добавленных реагентов. Разработаны методы определения степени окисления алифатических поли-N-окисей, определены молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение. Изучена деструкция поли-N-окисей в модельных условиях. Показано, что деструкция протекает по радикальному механизму; измерена энергия активации этого процесса.

Настоящая работа является продолжением проведенных ранее исследований синтеза и свойств ряда новых полимеров — гетероцепных алифатических полиаминов [1, 2]. Несмотря на значительный научный интерес и широкие возможности применения, практически используются лишь поливинилпиридин, разветвленные полиэтиленимины и их производные. Полиамины и их производные нашли применение в качестве ионообменных смол, полимерных катализаторов, полупроницаемых мембран; они используются также для получения нитей в текстильной промышленности и в качестве добавок, улучшающих свойства различных материалов.

В последние годы значительно возросло число исследований, посвященных синтезу и изучению свойств синтетических полимеров, обладающих собственной физиологической активностью [3—5]. К числу полимеров, фармакологическое действие которых обусловлено их молекулярной массой, относятся N-окиси полиаминов различной структуры, главным образом на основе поливинилпиридина, которые обладают противосиликоznым действием [6, 7]. Следует отметить, что мономерные N-окиси и их низкомолекулярные аналоги не ингибируют развитие фиброза. Наиболее эффективным среди исследованных в экспериментах на животных N-окисей является поли-2-винилпиридин-N-оксид [6]. Но применение его в клинике ограничено из-за ряда нежелательных побочных действий, связанных с накоплением в организме карбоцепного полимера, неспособного к биодеструкции и выведению.

Целью настоящей работы явился поиск и синтез новых высокоеффективных полимерных ингибиторов силикоза, способных деструктировать с заданной скоростью и выводиться из организма. В статье описан синтез и исследование некоторых физико-химических свойств новых соединений, являющихся производными алифатических гетероцепных полиаминов — N-окисей полиэтиленпиперидина и полиэтиленпiperазина.



Исходные полиамины — полиэтиленпiperидин и полиэтиленпiperазин получали методом катионной полимеризации азотсодержащих циклов — конидина и триэтилендиамина, которая представляет собой «живущий» безобрывный процесс. Проведенное в работах [1, 2] изучение кинетики и механизма полимеризации циклов позволило установить закономерно-

Таблица 1

**Зависимость молекулярной массы и степени окисления N-окиси полиэтиленпiperидина от основных параметров синтеза**

ММ исходного полиамина	Продолжительность, час	T°	Концентрация раствора полиамина, %	Соотношение окислитель : полиамин	Окислитель	ММ поли-N-окиси	Степень окисления, %
40 000	120	0–10	2	3 : 1	30%-ная H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	20 000	70
40 000	48	0–10	2	3 : 1	То же	20 000	47
60 000	120	0–10	2	3 : 1	»	35 000	70
40 000	120	0–10	5	3 : 1	»	15 000	90
40 000	120	0–10	2	2 : 1	Перекисная кислота	20 000	70
40 000	24	40	2	3 : 1	30%-ная H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5 000	90
40 000	120	0–10	2	5 : 1	То же	10 000	90

Таблица 2

**Зависимость молекулярной массы и степени окисления N-окиси полиэтиленпiperазина от основных параметров синтеза**

ММ исходного полиамина	Продолжительность, час	T°	Концентрация раствора полиамина, %	Растворитель	Соотношение окислитель : полиамин	Окислитель	ММ поли-N-окиси	Степень окисления, %
180 000	72	0–10	2	Вода — уксусная кислота	3 : 1	30%-ная H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	35 000	20
180 000	120	0–10	2	То же	3 : 1	То же	30 000	30
120 000	72	0–10	2	»	3 : 1	»	20 000	20
180 000	120	0–10	2	»	7 : 1	»	20 000	33
120 000	72	0–10	5	Вода — этанол — уксусная кислота	3 : 1	»	10 000	38
180 000	48	40	2	То же	3 : 1	»	8 000	58
120 000	120	0–10	2	»	1 : 1	Перекись бензоила	20 000	20

сти, с помощью которых можно регулировать ММ и ММР полиаминов.

Синтез и свойства полимерных гетероцепей алифатических N-окисей в литературе не описаны. Нами были разработаны методы синтеза алифатических поли-N-окисей путем окисления третичных алифатических полиаминов под действием окислителей перекисного типа в среде органического растворителя [8, 9].

Следует отметить, что существует принципиальное различие между ароматическими и алифатическими N-окисями. В случае ароматических N-окисей неспаренные электроны атома азота до образования азот-кислородной связи находятся на  $sp^2$ -орбитали; связь N—O расположена в одной плоскости с гетерокольцом и 2р<sub>1</sub>-атомные орбитали его кислородного атома параллельны орбиталям атомов, составляющих гетерокольцо. Результатом этого является сильное взаимодействие между азот-кислородной связью и остальной л-электронной системой. Четырехатомные орбитали атома азота, образованные N-окисной группой в алифатических со-

единениях, являются близкими к  $sp^3$  и имеют приблизительно регулярную тетраэдрическую структуру. Следовательно, у ароматических N-окисей их азот-кислородная связь близка по характеру к двойной связи, в то время как у алифатических эта связь является одиночной и значительно более слабой. Это является главной причиной различия в их физико-химических и химических свойствах.

В работе изучено влияние условий реакции окисления на молекулярную массу и степень окисления N-окисей полиаминов: природы окислителя и растворителя, соотношения реагентов и концентрации раствора, продолжительности окисления и температуры реакции, а также способа разрушения избытка перекиси водорода. В табл. 1 и 2 представлены результаты проведенных исследований.

Как видно из таблиц, степень окисления возрастает при увеличении продолжительности реакции, повышении температуры, а также с увеличением концентрации полимера и перекиси водорода в растворе. При определении оптимальных условий проведения реакции было установлено, что одновременно с окислением полиаминов происходит их деструкция, что приводит к понижению молекулярной массы поли-N-окиси. Регулируя скорость деструкции путем изменения температуры реакции и концентрации раствора, можно получать поли-N-окиси заданной молекулярной массы и степени окисления.

Проведенные исследования позволили выбрать оптимальные условия синтеза, позволяющие регулировать основные физико-химические свойства получаемых поли-N-окисей. Реакцию окисления проводили в этаноле в случае полиэтиленпиперидина и в воде или водно-спиртовой смеси с добавкой уксусной кислоты в случае полиэтиленциперазина; концентрация раствора полимера 1,5–3%, окислитель (30%-ная перекись водорода) добавляли в трехкратном избытке, температура реакции 0–10°, продолжительность синтеза колебалась от 48 до 120 час. Полнота завершенности реакции предварительно проверялась с помощью аммиачного теста. Избыток непрореагировавшей перекиси водорода разрушается при использовании в качестве катализаторов платиновой черни и двуокиси марганца. Наличие неразрушенной перекиси водорода устанавливали колориметрическим методом. Структуру получаемых алифатических поли-N-окисей подтверждают данные элементного анализа и наличие характеристической полосы 960  $\text{см}^{-1}$  в ИК-спектре, которая соответствует колебаниям NO-группы окисленных третичных алифатических полиаминов.

Для оценки степени окисления нами был разработан хромометрический метод титрования, где в качестве восстановителя используется соль двухвалентного хрома ( $E_{\text{cr}^{+2}/\text{Cr}^{3+}}=0,2$  в). Этот метод дает хорошо воспроизведимые результаты. Для определения степени окисления N-окисей полиаминов методом ИК-спектроскопии использовали калибровочную кривую зависимости отношения оптических плотностей  $D_{960}/D_{1450}$  от степени окисления поли-N-окиси, которая предварительно была измерена хромометрическим методом титрования и по данным элементного анализа.

В работе проведено определение ММ и анализ ММР полученных поли-N-окисей, определено соотношение между этими параметрами для исходных полиаминов и синтезированных поли-N-окисей. Исходные полиамины отличаются по величине ММР. Полиэтиленпиперидин имеет узкое ММР ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n \approx 1$ ), полиэтиленциперазин – широкое ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n \geq 10$ ). При анализе ММР N-окисей полиэтиленпиперидина и полиэтиленциперазина было установлено, что  $\bar{M}_w/\bar{M}_n = 2$ , т. е. происходит изменение ММР исходных полиаминов в процессе окисления, что также свидетельствует и о протекании деструкции в процессе окисления. Молекулярную массу предварительно фракционированных образцов поли-N-окиси определяли методом седиментации на аналитической ультрацентрифуге. По результатам определения ее были рассчитаны константы уравнения Марка – Куна – Хаувинка:  $K=2,642 \cdot 10^{-4}$ ,  $\alpha=0.8$ .

Проведено также изучение реакции деструкции поли-N-окисей в модельных условиях (физиологический раствор, 37°, pH 7). На основании данных работ [10, 11] о перегруппировках, которым подвергаются мономерные N-окиси при нагревании, можно было предполагать, что введение

гетеросвязи  $\sim C-N \rightarrow O$  в основную цепь макромолекулы будет способствовать деструкции полимеров в организме до низкомолекулярных продуктов и их выведению. Изучение деструкции проводили вискозиметрическим методом. Увеличение скорости деструкции при добавлении радикальных инициаторов (надсернокислый аммоний) и понижение скорости деструкции

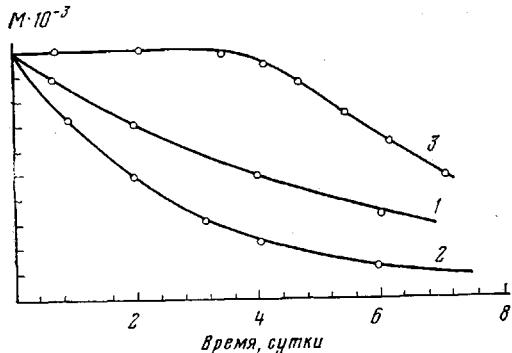


Рис. 1

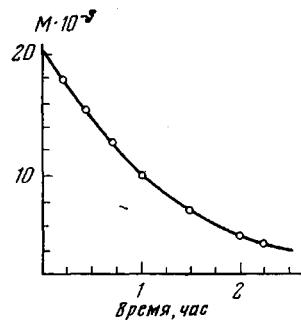
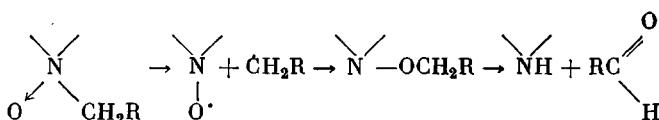


Рис. 2

1 — N-окись полиэтиленпиразина, степень окисления  $\alpha=50\%$ ; 2 — N-окись полиэтиленпирдицина,  $\alpha=90\%$ ; 3 — N-окись полиэтиленпирдицина,  $\alpha=90\%$ , концентрация ингибитора (4-окси-2,2',6,6'-тетраметилпирдицил нитроксила)  $5 \cdot 10^{-6} M$ . Физиологический раствор, 37°, начальная концентрация полимера  $c_0=3,9 \cdot 10^{-2} M$

Рис. 2. Деструкция N-окиси полиэтиленпирдицина под действием радикального инициатора надсернокислого аммония. Физиологический раствор, 37°,  $c_{\text{ин}}=2 \cdot 10^{-3} M$ ,  $c_0=3,9 \cdot 10^{-2} M$

ции при добавлении радикальных ингибиторов (стабильный иминоксильный радикал) свидетельствуют о том, что процесс протекает по радикальному механизму. На рис. 1 и 2 представлены кинетические кривые деструкции. Показано, что поли-N-окиси деструктируют с заметной скоростью в модельных условиях. Энергия активации деструкции N-окисей алифатических полiamинов составила  $21 \pm 1,5$  ккал/моль. Как и ожидалось, введение в основную цепь макромолекулы связи  $\sim C-N \rightarrow O$  понижает активационный барьер деструкции на  $\sim 10$  ккал/моль по сравнению с исходными полiamинами. Известно, что низкомолекулярные алифатические N-окиси подвергаются перегруппировке Мейзенгеймера по схеме



Анализ продуктов деструкции показал, что алифатические поли-N-окиси деструктируют с образованием вторичных аминов и альдегидов. Это не противоречит возможности протекания реакции по приведенной схеме. Однако окончательный ответ на вопрос о механизме деструкции могут дать лишь результаты дальнейшего изучения кинетики процессов деструкции.

**Синтез N-окиси полиэтиленпирдицина.** 5 г (0,045 моля) полиэтиленпирдицина с  $M=40\,000$  растворяли в 250 мл этанола (2%-ный раствор). При перемешивании и охлаждении добавляли первую порцию перекиси водорода (30%-ный раствор,

1,5-кратный избыток). Через сутки приливали вторую порцию перекиси водорода до трехкратного избытка. Длительность окисления составляла 120 час. Избыток перекиси разрушали платиновой чернью, которую затем отделяли фильтрованием. Полимер высушивали в вакууме. Молекулярная масса поли-N-окиси 20 000, степень окисления 70%. Элементный анализ — найдено, %: C 68,50; H 10,07; N 11,50; вычислено, %: C 66,10; H 10,02; N 11,01.

**Синтез N-окиси полиэтиленпiperазина.** 10 г (0,09 моля) полиэтиленпiperазина растворяли в 650 мл воды с добавкой 1 г-экв уксусной кислоты. При перемешивании и охлаждении приливали 20 мл 30%-ной перекиси водорода. Раствор выдерживали при 40° в течение 48 час. Избыток перекиси разрушали платиновой чернью, осадок фильтровали. Полимер высушивали лиофильно. Молекулярная масса поли-N-окиси 8000, степень окисления 58%. Элементный анализ — найдено, %: C 54,8; H 9,14; N 21,34; вычислено, %: C 50,0; H 8,33; N 20,44. Для повышения степени окисления проводили повторное окисление выделенного полимера перекисью водорода в аналогичных условиях.

Количественную оценку содержания неразрушенной перекиси водорода проводили колориметрическим методом на колориметре ФЭК-56.

**Определение степени окисления.** Для определения степени окисления разработаны хромометрический метод титрования и метод ИК-спектроскопии. Для создания гомогенных условий титрование N-окисей полиэтиленпiperидина и полиэтиленпiperазина проводили в водно-спиртовом растворе (1:4), подкисленном концентрированной соляной кислотой до pH 2, 0,1 н. раствор соли двухвалентного хрома добавляли к титруемому раствору в течение 50—60 мин в постоянном токе аргона. Для определения степени окисления N-окиси полиэтиленпiperидина с помощью ИК-спектроскопии спектры снимали на ИК-спектрофотометре UR-20, линза — NaCl.

**Фракционирование N-окиси полиэтиленпiperазина.** Фракционирование проводили в системе вода — ацетон методом осаждения. К 0,5%-ному раствору полимера в воде добавляли ацетон до появления устойчивого помутнения. Осадок отделяли, высушивали, определяли выход, ММ и характеристическую вязкость каждой фракции.

**Определение молекулярной массы поли-N-окиси.** Молекулярную массу каждой фракции поли-N-окиси определяли методом скоростной седиментации. Седиментационные измерения проводили на аналитической ультрацентрифуге «Spinco-E» (Бекман, США). Из экспериментальных данных рассчитаны константы седиментации.

Всесоюзный научно-исследовательский  
институт медицинских полимеров

Поступила в редакцию  
6 IV 1979

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Ф. Разводовский, А. А. Берлин, А. В. Некрасов, Л. М. Пущаева, Н. Г. Пучкова, Н. С. Ениколопян, Высокомолек. соед., A15, 2219, 1973.
2. Е. Ф. Разводовский, А. А. Берлин, А. В. Некрасов, А. Т. Пономаренко, Л. М. Пущаева, Н. Г. Пучкова, Н. С. Ениколопян, Высокомолек. соед., A15, 2233, 1973.
3. Е. Ф. Разводовский, Сб. Успехи химии и физики полимеров, «Химия», 1973, стр. 283.
4. H. Ringsdorf, J. Polymer Sci., Polymer Symp., 51, 135, 1975.
5. H. Batz, Advances Polymer Sci., 23, 25, 1977.
6. H. W. Schlipkoter, A. Brockhaus, Klin. Wochenschr., 39, 1182, 1961.
7. P. Ferruti, M. A. Marchisio, Med. lavoro, 57, 481, 1966.
8. Е. Ф. Разводовский, Н. С. Ениколопян, А. В. Некрасов, Л. М. Пущаева, Н. Ю. Тарасенко, А. А. Безродных, А. А. Каспаров, Авт. свид. 420637, 1974; Бюлл. изобретений, 1974, № 11.
9. А. В. Некрасов, Е. Ф. Разводовский, Н. Г. Пучкова, Б. С. Эльцефон, В. В. Соколов, О. Г. Архипова, В. Д. Арутюнов, А. С. Иванова, Л. М. Купина, Авт. свид. 523908, 1976; Бюлл. изобретений, 1976, № 29.
10. J. Meisenheimer, H. Greesk, Ber., 52, 1667, 1919.
11. N. Gastagnoli, J. Cymerman Craig, A. P. Melikian, Tetrahedron, 26, 4319, 1970.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF POLYMERIC ALIPHATIC N-OXIDES  
Puchkova N. G., Nekrasov A. V., Razvodovskii Ye. F., El'tsefon B. S.

#### Summary

The synthesis and some physico-chemical properties of new polymeric aliphatic N-oxides with N-oxide group in the main chain of a macromolecule have been described. The influence of the duration of the reaction, temperature and the composition of reaction mixture on the oxidation process was studied. The methods of the determination of the oxidation degree of aliphatic N-oxides were proposed, the molecular mass and MMD were found. The degradation of poly-N-oxides in model conditions was studied. The radical mechanism of the degradation was proved, the activation energy of this process was calculated.