

УДК 541 (64+183)

ОЛИГОМЕРНЫЕ ИОНЕНЫ И ИХ РЕАКЦИИ С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИКИСЛОТАМИ

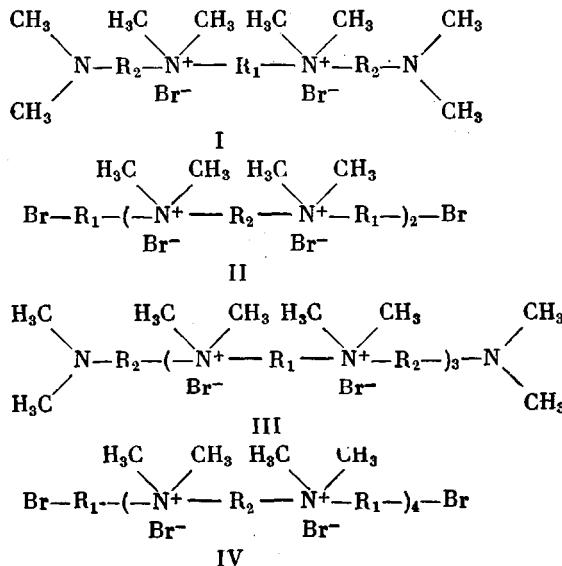
*Гуляева Ж.Г., Зансохова М.Ф., Разводовский Е.Ф.,
Ефимов В.С., Зезин А.Б., Кабанов В.А.*

Синтезирован ряд олигомерных 2,5-ионенов различной молекулярной массы. Методом потенциометрического титрования изучены реакции этих соединений с высокомолекулярной полиакриловой кислотой. Исследовано влияние молекулярной массы ионенов на их способность связываться с полиакриловой кислотой. Показано, что способность олигомеров к связыванию резко возрастает в узком интервале изменения молекулярной массы. Изучены продукты завершенных реакций олигомерных ионенов с полиакриловой кислотой.

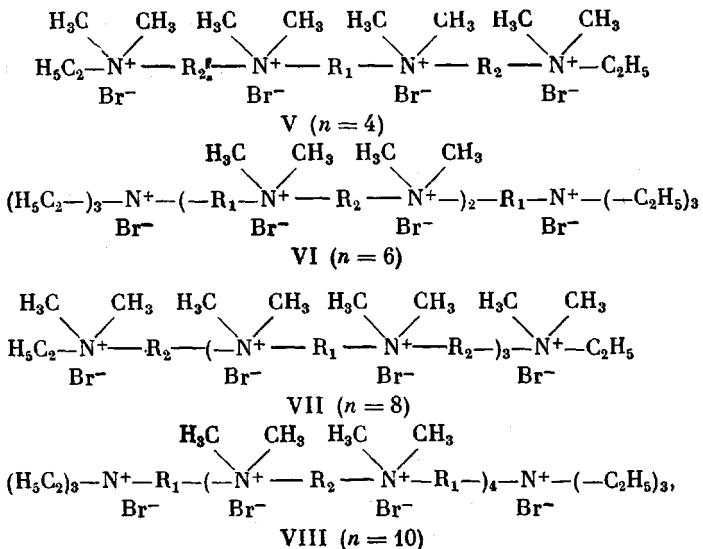
Одно из важнейших и общих свойств кооперативных межмакромолекулярных реакций — сильная зависимость устойчивости их продуктов — поликомплексов от ММ реагентов — химически комплементарных макромолекул [1—3]. Этой проблеме, однако, посвящено весьма ограниченное число публикаций, особенно касающихся реакций между полиэлектролитами [3, 4]. Особый интерес представляет изучение влияния ММ ионенов на равновесие реакций этих поликатионов с отрицательно заряженными цепями высокой ММ и свойства образующихся полиэлектролитных комплексов (ПЭК). Это в значительной степени определяется физиологической активностью ионенов, а также относительной простотой синтеза практически монодисперсных олигомеров.

В данной работе синтезирован ряд олигомеров 2,5-ионена и изучено их взаимодействие с высокомолекулярной полиакриловой кислотой (ПАК) в разбавленных водных растворах. Интересно, что относительно высокомолекулярный образец 2,5-ионена продемонстрировал наибольшую эффективность как антагонист гепарина среди изученных в настоящее время ионенов алифатического ряда [5]. Высокомолекулярная ПАК выбрана в качестве полиэлектролита, подробно изученного в реакциях с высокомолекулярными ионенами [6].

Синтез олигомеров 2,5-ионена осуществляли реакцией между N,N,N',N'-тетраметилэтиленидиамином (ТМЭДА) и 1,5-дигромпентаном (реакция Меншуткина). Синтезированы следующие соединения:



Из соединений I–IV получены соединения V–VIII



где $\text{R}_1 = -(\text{CH}_2-)_5-$; $\text{R}_2 = -(\text{CH}_2-)_2-$; n – число четвертичных атомов азота в цепи.

Соединение I. 2 г (0,0087 моля) 1,5-дигромпентана, растворенного в 180 мл метанола, медленно при перемешивании добавляли к раствору ТМЭДА (101 г; 0,87 моля) в 500 мл метанола. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 48 ч. Метанол и избыточный ТМЭДА отгоняли на роторном испарителе. Осадок промывали многократно эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение I представляет собой белое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе и метаноле. Состав соединения I подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 34,6%; найдено 34,6%), а также потенциометрическим титрованием конечных третичных аминогрупп (р K_a =5,65).

Соединение II. 2 г (0,0043 моля) соединения I, растворенного в 400 мл абсолютного метанола, медленно при перемешивании добавляли к раствору 1,5-дигромпентана (100 г; 0,43 моля) в 400 мл абсолютного метанола. После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 48 ч метанол отгоняли на роторном испарителе. Избыточный 1,5-дигромпентан экстрагировали большим количеством абсолютного эфира. Выпавший осадок соединения II многократно промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение II – белое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе, ограниченно растворимое в метаноле. Состав соединения II подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 34,7%; найдено 33,9%).

Соединение III. 3 г (0,0033 моля), соединения II, растворенного в 300 мл смеси вода : метанол = 1 : 5 (по объему), медленно при перемешивании добавляли к раствору ТМЭДА (38 г; 0,33 моля) в 300 мл метанола. После выдерживания в течение 48 ч метанол и избыточный ТМЭДА отгоняли на роторном испарителе. Оставшуюся реакционную массу заливали абсолютным эфиром и выдерживали в течение 24 ч. Процедуру повторяли 2 раза. Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение III – белое, порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе и ограниченно растворимое в метаноле.

Состав соединения III подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 41,6%; найдено 42,00%).

Соединение IV. 3 г (0,0026 моля) соединения III, растворенного в 240 мл смеси метанол : вода = 10 : 1 (по объему), медленно при перемешивании добавляли к раствору 1,5-дигромпентана (60 г; 0,26 моля) в 220 мл метанола. После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 48 ч метанол отгоняли на роторном испарителе. Соединение IV выделяли из реакционной смеси абсолютным эфиром. Осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение IV представляет собой слабоокрашенное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе, нерастворимое в метаноле. Состав соединения IV подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 39,7%; найдено 38,8%).

Соединение V. 2,5 г (0,0054 моля) соединения I, растворенного в 30 мл метанола, медленно при перемешивании приливали к раствору бромистого этила (250 г; 2,3 моля) в 200 мл метанола. После выдерживания реакционной массы при комнатной температуре в течение 48 ч метанол и избыточный бромистый этил отгоняли на роторном испарителе. Осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение V представ-

ляет собой белое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе и ограниченно растворимое в метаноле. Состав соединения подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 47,1%; найдено 46,9%).

Соединение VI. 2 г (0,0023 моля) соединения II, растворенные в 90 мл смеси метанол : вода = 3 : 1 (по объему), медленно при перемешивании приливали к раствору триэтиламина (43,4 г; 0,39 моля) в 120 мл метанола. После выдерживания реакционной массы при комнатной температуре в течение 48 ч метанол и избыточный триэтиламин отгоняли на роторном испарителе. Оставшуюся реакционную массу заливали абсолютным эфиром и выдерживали в течение 24 ч. Процедуру повторяли 2 раза. Осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу. Соединение VI – белое порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе, нерастворимое в метаноле. Состав осадка подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 42,7%; найдено 42,7%).

Соединение VII. 2,5 г (0,0022 моля) соединения III, растворенного в 105 мл смеси вода : метанол = 1 : 20 (по объему), медленно при перемешивании приливали к раствору бромистого этила (5 г; 0,044 моля) в 50 мл метанола. После выдерживания реакционной массы при комнатной температуре в течение 48 ч метанол и избыточный бромистый этил отгоняли на роторном испарителе. Оставшуюся реакционную массу заливали абсолютным эфиром и выдерживали в течение 24 ч. Процедуру повторяли 2 раза. Осадок отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение VII – слабоокрашенное порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде, физиологическом растворе, нерастворимое в метаноле. Состав соединения подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 46,6%; найдено 44,0%).

Соединение VIII. 3 г (0,0019 моля) соединения IV, растворенного в 30 мл смеси вода : метанол = 1 : 1 (по объему), медленно при перемешивании добавляли к раствору триэтиламина (7,5 г; 0,074 моля) в 40 мл метанола. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч. Метанол и избыточный триэтиламин отгоняли на роторном испарителе. Оставшуюся реакционную массу заливали абсолютным эфиром и выдерживали в течение 24 ч. Процедуру повторяли 3 раза. Осадок отфильтровывали, многократно промывали абсолютным эфиром и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Соединение VIII – слабоокрашенное порошкообразное вещество, хорошо растворимое в воде и в физиологическом растворе. Состав соединения подтверждался аргентометрическим титрованием ионного брома (вычислено 44,1%; найдено 39,4%). ПАК получена полимеризацией свежеперегнанной акриловой кислоты в диоксане с перекисью бензоила (инициатор). Полимер фракционировали из этилового спирта этилацетатом. Использована фракция $M_w = 50 \cdot 10^3$. Для исследования реакций между соединениями V–VIII с ПАК использовали метод потенциометрического титрования. pH растворов контролировали при помощи потенциометра pH-673 со стеклянным электродом в качестве измерительного, точность измерения pH 0,05 ед. pH.

Реакции образования ПЭК изучали методом турбидиметрического титрования на приборе ФЭК-60.

В данной работе изучены реакции соединений V–VIII (число положительно заряженных групп в цепи n варьируется от 4 до 10) с высокомолекулярной ПАК. Выбор этих соединений в качестве объектов исследования обусловлен прежде всего их однотипным химическим строением. Соединения V–VIII содержат в цепи в качестве ионогенных групп только четвертичные аммонийные группы. Наличие в цепи наряду с четвертичными также и третичных аминогрупп (I и III) или больших гидрофобных заместителей на концах цепи (II и IV) могло бы существенно изменить реакционную способность этих соединений.

В первую очередь нами проведено сравнительное изучение равновесий реакций соединений (V–VIII) с высокомолекулярной ПАК в кислых средах. Для этой цели, как и в опубликованных ранее работах [2, 3], использовали метод потенциометрического титрования. Исследовали бессолевые разбавленные водные растворы, содержащие эквимольные количества (в расчете на ионогенную группу) олигомерных катионов и ПАК. На рис. 1 приведены кривые потенциометрического титрования растворов, содержащих смеси ПАК и соединений V–VIII и полимерного 2,5-ионена и свободной ПАК. Заметим сразу, что наименьшие изменения претерпевает кривая потенциометрического титрования при введении в ее раствор соединения V, молекулы которого содержат наименьшее количество положительно заряженных четвертичных атомов азота. Это свидетельствует о том, что V образует с ПАК малоустойчивое соединение.

Иначе обстоит дело с соединениями VI–VIII. Кривые потенциометрического титрования смеси этих соединений с ПАК, как видно из рис. 1,

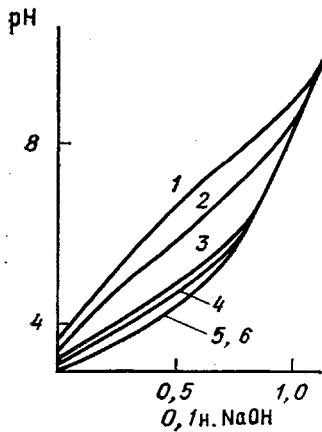


Рис. 1

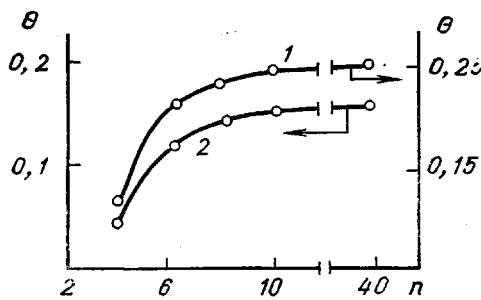
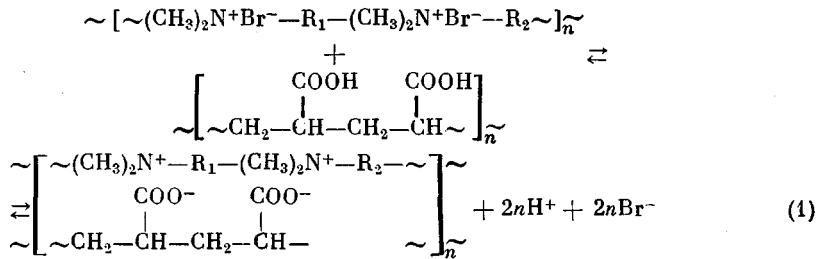


Рис. 2

Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования растворов ПАК (1) и смесей ПАК с олигомерными ионенами при $n=4$ (2), 6 (3), 8 (4), 10 (5), 40 (6). Концентрация ПАК и ионенов 0,005 осново-моль/л

Рис. 2. Зависимости степеней превращения θ в реакциях ПАК с олигомерными ионенами от длины цепи n при $pH 3,5$ (1) и $3,0$ (2)

лежат значительно ниже кривой титрования ПАК. Это свидетельствует о возникновении устойчивых ПЭК, сопровождающемся выделением в раствор протонов в соответствии с реакцией



Способность олигомерных ионенов к связыванию в реакции с ПАК и, следовательно, устойчивость образующихся ПЭК могут быть оценены сравнением эффективных констант связывания олигомеров с ПАК K_{eff} , как это сделано в работе [2]. Правда, в отличие от этой работы, в которой изучали взаимодействия отрицательно заряженных фосфатных олигомеров со слабым полисоснованием, в данной работе рассматривали взаимодействие положительно заряженных олигомеров со слабой поликислотой. В данной работе проведено сравнение значений глубин превращения θ , рассчитанных из кривых потенциометрического титрования при фиксированном значении pH для реакций соединений V–VIII с ПАК. Из цитированной выше работы следует, что такой анализ должен давать качественно те же результаты, что и расчет K_{eff} (уравнение (2) из работы [2]). Расчет отношения количества межмолекулярных солевых связей, образовавшихся при данном значении pH , к количеству ионогенных групп любого из полимерных реагентов проводили, как в работе [7]. На рис. 2 приведены соответствующие зависимости θ – степень полимеризации олигомеров n (количество четвертичных атомов азота в цепи) при $pH 3,0$ и $3,5$. Из рис. 2 ясно видно, что способность к связыванию олигомеров возрастает резко в узком интервале $n=4–10$; это следует из резкого увеличения значений θ в этом интервале изменения n . Дальнейшее возрастание n не сопровождается заметным ростом θ . Аналогичные результаты получены при сравнении эффективных констант связывания олигомеров с ПАК (для олигомеров $\lg K_{\text{eff}} = 2,7$ ($n=4$); 3,05 ($n=6$); 3,15 ($n=8,10$ и 40)).

В терминах равновесий кооперативных реакций между химически комплементарными макромолекулами это означает, что длина цепи, при которой ионен приобретает способность кооперативно (из кривых потенциометрического титрования (рис. 1) видно, что реакции соединений VI–VIII с ПАК осуществляются в довольно узком интервале рН) и эффективно взаимодействовать с длинной цепью противоположного знака заряда, соответствует $n=6$. Эта величина хорошо согласуется с аналогичной величиной $n_{kp}=7$, найденной в работе [2] для реакций олигофосфатов с полисоединением. Столь хорошее совпадение найденных значений n_{kp} для различных систем означает, во-первых, общую электростатическую природу взаимодействия олигомер — полимер и, во-вторых, отсутствие жестких требований к геометрии солевой связи, образующейся между противоположно заряженными звенями. Исходя из этого, можно думать, что и в реакциях олигомерных ионенов с гепарином, антагонистами которого они являются, устойчивость соответствующих ПЭК будет резко возрастать с ростом n и достигать предела при $n=8–10$. Действительно, опыты по нейтрализации гепарина различными соединениями V–VIII в цельной крови кролика показали, что соединение V ($n=4$) неактивно, активность соединений VI ($n=6$) и VII ($n=8$) довольно высока, а соединение VIII ($n=10$) нейтрализует гепарин так же активно, как и подробно изученный ранее полимер 2,5-ионен ($n=40$) [5]. Эти результаты еще раз убедительно подтверждают правильность сделанных в цитированной работе [5] выводов о том, что в основе явления нейтрализации гепарина в крови положительно заряженными полимерами лежит кооперативное взаимодействие противоположно заряженных цепей.

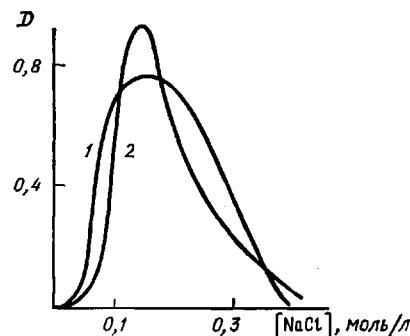
Рассмотрим далее результаты сравнительного изучения продуктов завершенных реакций ($\theta=1$) соединений V–VIII с ПАК, т. е. собственно полиэлектролитных комплексов. Известно, что продуктами таких реакций могут быть нерастворимые в воде стехиометричные полиэлектролитные комплексы (СПЭК) (в таких СПЭК практически все ионогенные группы того и другого полиэлектролита образуют друг с другом солевые связи и включены в ПЭК в эквивалентном отношении), а также водорастворимые нестехиометрические полиэлектролитные комплексы (НПЭК) [8, 9]. Растворимость последних обусловлена наличием достаточно большого числа свободных ионизованных групп полиэлектролита, включенного в НПЭК в избытке [8]. Обнаружено, что олигомерные соединения V–VIII при взаимодействии с ПАК способны образовывать СПЭК и НПЭК различных составов. Образование НПЭК полиакрилатом натрия (ПА-На) с олигомерными ионенами наблюдается при соотношении компонентов $Z=[\text{VIII}]$: $[\text{PA-Na}]=0,33$. Если содержание в смеси полиэлектролитов ионена VIII превышает $1/3$, наблюдается образование осадка соответствующего СПЭК. Наконец, при эквимольном соотношении компонентов оба они оказываются количественно включенными в СПЭК, при этом наблюдается резкое возрастание оптической плотности системы и она достигает максимального значения.

Вопрос о возникновении и устойчивости НПЭК, образуемых олигомерными ионенами, прямо связан с относительной реакционной способностью этих соединений в реакциях с полимерными анионами, а также с физиологической активностью полимерных и олигомерных катионов. Общим свойством НПЭК является их способность перегруппировываться под влиянием низкомолекулярных электролитов [10]. Известно, что при достижении определенной концентрации солей в растворе НПЭК наблюдается разделение фаз. При этом в осадок выделяется СПЭК, а в растворе остается либо полиэлектролит, включенный в ПЭК в избытке, либо НПЭК, обедненный ионеном [10]. На рис. 3 приведены кривые турбидиметрического титрования раствора НПЭК, образованного ПА-На и ионеном VIII состава [VIII] : $[\text{PA-Na}]=0,33$, раствором 2 н. NaCl. Рядом для сравнения приведены кривые титрования раствора НПЭК того же состава, образованного высокомолекулярным 2,5-ионеном и ПА-На. Видно, что устойчивость НПЭК, образованного олигомерным ионеном, незначительно отличается от устойчивости НПЭК, образованного полимерным 2,5-ионеном и

ПА-На. Эти результаты хорошо согласуются с приведенными выше данными потенциометрического титрования об относительной устойчивости ПЭК, образованных олигомерными ионенами, имеющими различную ММ (рис. 2).

Этот результат представляет интерес и с точки зрения возможности использования олигомерных соединений в качестве антагонистов гепарина. Напомним, что длина цепи ионена VIII ($n=10$) превышает критическую величину, при которой олигомер приобретает способность кооперативно взаимодействовать с противоположно заряженным полизелектролитом, и его антигепариновая активность практически совпадает с таковой для полимерного 2,5-ионена. Ранее при изучении антигепариновой активности полимерных ионенов было показано, что нейтрализация гепарина ионенами в условиях цельной крови обусловлена образованием соответ-

Рис. 3. Кривые турбидиметрического титрования смесей ПА-На – олигомерный ионен ($n=10$) (1) и ПА-На – 2,5-ионен ($n=40$) (2) раствором 2 н. NaCl. Соотношение [ионен] : [ПА-На] = 0,33



вующего нерастворимого СПЭК. В специальных опытах было показано, что НПЭК гепарина с ионенами при концентрации соли, близкой к физиологической, неустойчивы и распадаются на СПЭК и свободный гепарин. Исходя из полученных выше результатов можно считать, что и устойчивость НПЭК гепарина с олигомерными ионенами VII–VIII будет мало отличаться от устойчивости НПЭК гепарина с полимерным 2,5-ионеном. Таким образом, механизм нейтрализующего действия олигомерных ионенов, образующих устойчивые ПЭК с гепарином VI ($n=6$), VII ($n=8$) и VIII ($n=10$), должен описываться теми же реакциями, что и взаимодействие высокомолекулярного 2,5-ионена с гепарином, и сводится к возникновению соответствующих нерастворимых СПЭК. Следствием этого является хорошее соответствие значений нейтрализующих соотношений, полученных для VII–VIII и 2,5-ионена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипина А. Д., Барановский В. Ю., Паписов И. М., Кабанов В. А. Высокомолек. соед. А, 1972, т. 14, № 5, с. 941.
2. Харенко А. В., Старикова Е. А., Луценко В. В., Зезин А. Б. Высокомолек. соед. А, 1976, т. 18, № 7, с. 1604.
3. Харенко А. В. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: МГУ, 1976.
4. Latt S. A., Sober H. A. Biochemistry, 1964, v. 3, № 6, p. 3293.
5. Ефимов В. С., Гуляева Ж. Г., Меньшова Г. И., Разводовский Е. Ф., Зезин А. Б., Лакин Р. М. Фармакология и токсикология, 1974, т. 37, № 6, с. 688.
6. Гуляева Ж. Г., Зезин А. Б., Разводовский Е. Ф., Берестецкая Т. З. Высокомолек. соед. А, 1974, т. 16, № 8, с. 1852.
7. Зезин А. Б., Луценко В. В., Рогачева В. Б., Алексина О. А., Калюжная Р. И., Кабанов В. А., Каргин В. А. Высокомолек. соед. А, 1972, т. 14, № 4, с. 772.
8. Кабанов В. А., Зезин А. Б., Mustafaev M. I., Kasaikin V. A. Polymeric Amines and Ammonium Salt. N. Y.: Pergamon Press, 1980, p. 173.
9. Харенко О. А., Харенко А. В., Калюжная Р. И., Изумрудов В. А., Касаикин В. А., Зезин А. Б., Кабанов В. А. Высокомолек. соед. А, 1979, т. 21, № 12, с. 2719.
10. Изумрудов В. А., Харенко А. В., Харенко О. А., Гуляева Ж. Г., Касаикин В. А., Зезин А. Б., Кабанов В. А. Высокомолек. соед. А, 1980, т. 22, № 3, с. 692.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова

Поступила в редакцию
4.II.1982

***OLIGOMERIC IONENES AND THEIR REACTIONS
WITH SYNTHETIC POLYACIDS***

*Gulyaeva Zh. G., Zansokhova M. F., Razvodovskii Ye. F.,
Yefimov V. S., Zezin A. B., Kabanov V. A.*

Summary

The range of oligomeric 2,4-ionenes of various molecular mass has been synthesized. The reactions of these compounds with high-molecular polyacrylic acid were studied by potentiometric titration method. The effect of MM of ionenes on their capacity to react with polyacrylic acid was shown. The sharp increase of this capacity in the narrow range of the change of MM was found. The products of complete reactions of oligomeric ionenes with polyacrylic acid were studied.