

УДК 541.65 : 542.952

© 1992 г. В. Е. Байков, Е. Ф. Панарин, С. Л. Тимофеевский

**ОСОБЕННОСТИ РАДИКАЛЬНОЙ СОПОЛИМЕРИЗАЦИИ
N-ВИНИЛ-2-ПИРРОЛИДОНА
И 21-КРОТОНАТА ГИДРОКОРТИЗОНА**

Осуществлен синтез 21-кродоната гидрокортизона. Изучена кинетика радикальной сополимеризации N-винил-2-пирролидона и 21-кродоната гидрокортизона в 2-пропанолe при 65° (инициатор — ДАК, 1 мол.%) для исходного содержания стероидного мономера от 5 до 20 мол.%. Показано замедление сополимеризации с увеличением содержания 21-кродоната гидрокортизона в реакционной смеси. Определены относительные активности мономеров (для N-винил-2-пирролидона и 21-кродоната гидрокортизона в ДМФА r_1 и r_2 соответственно 0,75±0,02 и 0,05±0,05). Получен водорастворимый сополимер с содержанием стероида 4,7 мол.% и характеристической вязкостью 0,15 дл/г (ДМФА).

Полимерные производные стероидных гормонов представляют интерес как вещества, обладающие улучшенными фармакологическими свойствами по сравнению с низкомолекулярными аналогами [1].

На примере тройных сополимеров маленатов глюкокортикоидов с N-винил-2-пирролидоном (ВП) и маленной кислотой было показано, что водорастворимые полимерные эфиры сохраняют высокую специфическую активность при существенном ослаблении отрицательных побочных эффектов [1].

В настоящей работе исследована возможность получения неонкогенного водорастворимого полимерного эфира гидрокортизона путем сополимеризации ВП с 21-кродонатом гидрокортизона (КРГК). Выбор КРГК обусловлен тем, что по имеющимся сведениям метакриловые и акриловые эфиры холестерипа [2] и гидрокортизона [3] при сополимеризации с ВП образуют гетерогенные по структуре (композиционно неоднородные) сополимеры с ограниченной растворимостью в воде, в то время как кродоновая кислота образует с ВП статистические сополимеры [4].

21-Кродонат гидрокортизона (4-прегнен-11β,17α-диол-3,20-дион, 21-кродонат) получали по методу [3] ацилированием гидрокортизона («Serva») хлорангидридом кродоновой кислоты. Выход — 92% от теоретического. $T_{пл} = 197-198^\circ$, $R_f = 0,43$ (силуфол, элюент — этанол : хлороформ = 1 : 10). Найдено, % : С 69,40; 69,06; Н 7,64, 7,57. $C_{25}H_{34}O_6$. Вычислено, % : С 69,74; Н 7,96. ИК-спектр (КВг, $\nu_{макс}$, $см^{-1}$): 1625-1660 ($C^3=O$, $C=C$), 1705 ($C^{20}=O$), 1720 ($O=C-O$). ПМР-спектр (ДМФА- d_7 , 70°, 60 МГц, δ , м. д.): 0,95с (3H, $C^{18}H_3$); 1,50с (3H, $C^{19}H_3$); 1,91д (3H, $CH_2CH=CH$); 4,1-4,2 (H, OH); 4,55м (H, $C^{11}H$); 5,01д, 5,32д (2H, $C^{21}H_2$); 5,67с (H, C^4H); 6,06д (H, $CH=CHCH_3$); 7,14м (H, $CH=CHCH_3$). ЯМР ^{13}C -спектр (ДМФА- d_7 , 25,176 МГц, δ , м. д.): 17,1 ($CH_2CH=$); 17,6 (C^{18}); 21,0 (C^{19}); 24,2 (C^{15}); 39,9 (C^{12}); 47,8 (C^{13}); 52,7 (C^{14}); 56,8 (C^9); 67,8 (C^{11}); 68,2 (C^{21}); 89,8 (C^{17}); 122,2 (C^4); 122,6 ($O=C=CH=$); 146,1 ($=CH-CH_3$); 166,8 ($O=C-CH=$); 172,9 (C^3); 198,8 (C^3); >200 (C^{20}).

Таблица 1

Характеристики сополимеров ВП – КРГК

Содержание КРГК в исходной смеси, мол. %	Содержание КРГК в сополимере, мол. %	$[\eta]$ (ДМФА, 25°), дл/г	$M \cdot 10^{-3}$
—	—	0,20	43
5,0	4,7±0,4 **	0,15	25
9,6	9,2±0,6	0,13	21
14,8	13,8±1,2	0,10	14
19,7	18,8±1,5	0,09	11

* Используются константы уравнения Марка — Куна — Хаувинка для поливинилпирролидона в ДМФА: $K=5,49 \cdot 10^{-4}$ г/дл, $\alpha=0,55$ [5].

** Соплимеры ВП — КРГК водорастворимы при содержании КРГК не более 5 мол. %.

Таблица 2

Константы скоростей расходования R_p ВП и КРГК при различных составах исходной мономерной смеси

Содержание КРГК в исходной смеси, мол. %	$R_p^{ВП} \cdot 10^4$	$R_p^{КРГК} \cdot 10^4$	$R_p^{КРГК}/R_p^{ВП}$
	МОЛЬ ^{0,5} /Л ^{0,5} ·С		
0	19 *	—	—
5	7,2	24	3,4
10	4,1	9,8	2,4
15	2,6	5,5	2,1
20	1,9	3,8	2,0
5 **	2,4	5,9	2,5

* $R_p \cdot 10^4 = 3,3$ и $1,7$ для ВП в присутствии 5 и 10 мол. % ГК соответственно.

** Для исходной смеси 5% КРГК, 5% ГК и 90% ВП.

Для сополимеризации использовали коммерческий ВП, перегнанный в вакууме ($T_{кип} = 66-67^\circ$ при 3,5–4 мм рт. ст.), и ДАК, перекристаллизованный из этанола.

Кинетические измерения проводили методом отбора проб с последующим количественным определением концентрации мономеров высокоэффективной жидкостной хроматографией на хроматографе GPC-2 «Waters» (колонка μ -Bondapak C-18, 3,6×300 мм, элюент — 70%-ный водный метанол, фотометрический детектор, $\lambda = 254$ нм).

Условия реакции сополимеризации: растворитель пропанол-2, концентрация ВП 1,6 моль/л, содержание КРГК от 5 до 20 мол. % от суммарного количества мономеров, инициатор ДАК, 1,0 мол. %, температура 65° , время реакции 30 ч.

Соплимеры выделяли методом ГПХ «Сефадексе LH-20» в 70%-ном водном этаноле. Содержание стероида определяли спектрофотометрически по интенсивности поглощения в области 254 нм. ММ оценивали вискозиметрическим методом [5]. Выход сополимеров составлял 85–95% от теоретического. Характеристики полученных сополимеров приведены в табл. 1.

На рис. 1 представлены кинетические кривые сополимеризации ВП и КРГК при содержании последнего в реакционной смеси от 5 до 20 мол. %.

Как следует из этих данных, сополимеризация КРГК идет быстрее по сравнению с ВП, что характеризует стероид как более реакционный мономер. Для реакции характерен индукционный период, удлиняющийся при увеличении содержания стероидного мономера в реакционной смеси, что, вероятно, связано с наличием в КРГК микропримесей, ингибирующих процесс. Определены константы скоростей расходования каждого сомономера в зависимости от состава реакционной среды (табл. 2). Следует от-

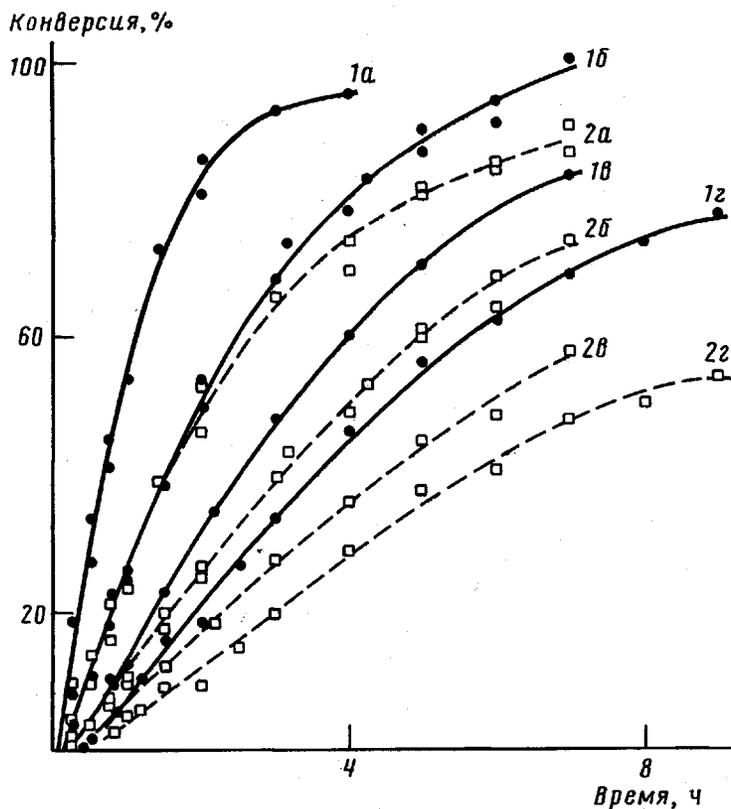
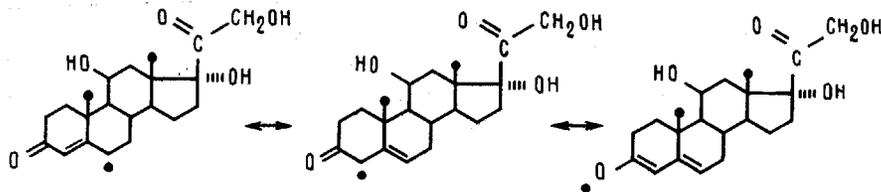


Рис. 1. Зависимость степени превращения КРГК (1) и ВП (2) от времени реакции для исходного содержания КРГК: 5 (а), 10 (б), 15 (в) и 20 мол. % (г)

метить, что КРГК, подобно кротоновой кислоте и ее производным [4, 6], не склонен к гомополимеризации. Найденные значения констант указывают на то, что при увеличении содержания КРГК в реакционной смеси скорость сополимеризации замедляется. Обнаруженное замедление реакции, по-видимому, связано с передачей цепи на мономер КРГК. При этом возможен отрыв протона в положении С-6 молекулы стероида с образованием малоактивного радикала, стабилизированного мезомерным эффектом сопряженной кратной связи в кольце А.



В пользу этого предположения свидетельствуют результаты специальных опытов по полимеризации ВП в присутствии гидрокортизона (ГК). Добавление ГК как к ВП, так и к смеси ВП и КРГК приводит к еще более существенному снижению скорости полимеризации (табл. 2), и это снижение тем больше, чем выше содержание стероида в реакционной смеси (этот факт отмечался также в работе [3]), в то время как эфир холевой кислоты не оказывает такого влияния (рис. 2). При этом ГК входит в макромолекулы поливинилпирролидона. Его наличие в полимере было подтверждено

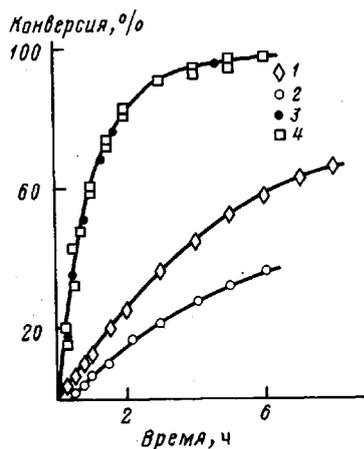


Рис. 2

Рис. 2. Влияние гидрокортизона (5 и 10 мол.%) (1 и 2) и метилового эфира холевой кислоты (5 мол.%) (3) на скорость гомополимеризации ВП. 4 – ВП без добавок

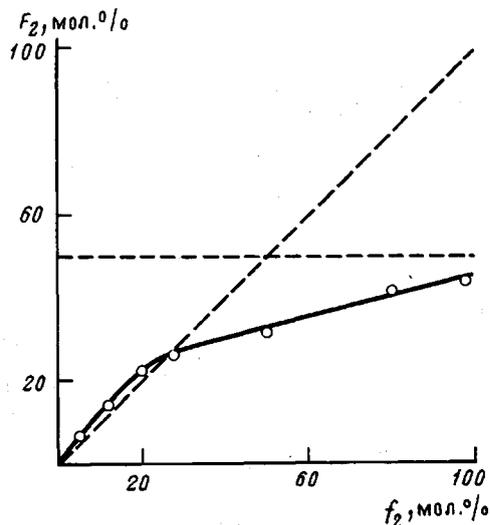


Рис. 3

Рис. 3. Зависимость содержания КРГК F_2 в сополимере с ВП от содержания КРГК в исходной мономерной смеси f_2 при степени превращения мономеров менее 10%

спектрофотометрически ($0,06 \pm 0,01$ мол. % ГК при исходном содержании 10 мол. %).

На основании полученных данных можно полагать, что наблюдаемое замедление сополимеризации обусловлено как передачей цепи на КРГК, так и низкой реакционной способностью растущего кротонового макро-радикала. Данные, приведенные в табл. 2, указывают на постепенное сближение скоростей конверсии ВП и КРГК при увеличении доли последнего в исходной мономерной смеси от 5 до 20 мол. %. Выравнивание скоростей расходования ВП и КРГК наблюдается при содержании КРГК около 26 мол. %. Это было экспериментально подтверждено при сополимеризации в ДМФА, в котором растворяется КРГК и его сополимеры с ВП разного состава (рис. 3). Проведена оценка значений относительной реакционной способности КРГК и ВП при сополимеризации в ДМФА и 2-пропанол. Константы сополимеризации, рассчитанные по методу Файнмана – Госса, имели следующие значения: $r_1 = 0,75 \pm 0,02$, $r_2 = 0,05 \pm 0,05$ в ДМФА и $r_1 = 0,74 \pm 0,03$, $r_2 = 0,3 \pm 0,3$ в 2-пропанол.

Найденные значения констант сополимеризации свидетельствуют о большей склонности КРГК и ВП присоединяться к чужому макро-радикалу, чем к своему, что позволяет получать водорастворимые сополимеры с ВП, характеризующиеся более равномерным распределением стероидных звеньев по цепи, чем при использовании метакрилатов ГК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панарин Е. Ф., Байков В. Е., Неженцев М. В., Виноградов О. Л., Жуков Д. А. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. № 8. С. 971.
2. Азизова Ф. М., Чупов В. В., Валуев Л. И., Рашидова С. Ш., Платз Н. А. // Узб. хим. журн. 1986. № 2. С. 31.
3. Nguyen Vu Khue, Galin J. C. // J. Appl. Polymer Sci. 1985. № 7. P. 2761.
4. Ушаков С. Н., Кропачев В. А., Трухманова Л. Б., Груз Р. И., Маркелова Т. М. // Высокомолек. соед. А. 1967. Т. 9. № 8. С. 1807.

5. Боймирова А. С., Нестеров В. В., Беленький Б. Г. // Высокомолек. соед. А. 1986. Т. 18. № 12. С. 2623.
6. Ушаков С. Н., Труzmanова Л. Б., Маркелова Т. М., Кропачев В. А. // Высокомолек. соед. А. 1967. Т. 9. № 5. С. 999.

Институт высокомолекулярных соединений
Российской академии наук, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию
12.02.91

УДК 541.64 : 532.77

© 1992 г. Т. И. Кириллова, А. В. Сафонов, Р. Ш. Френкель

ПАРАМЕТР РАСТВОРИМОСТИ И СВОЙСТВА ФТОРКАУЧУКОВ

Определены расчетные и экспериментальные значения параметров растворимости ряда фторполимеров. В сополимерах винилиденфторида не реализуется возможность образования межмолекулярных водородных связей вследствие жесткости молекул и химической структуры. Сополимер тетрафторэтилена с пропиленом, будучи альтернативным, характеризуется сильным межмолекулярным взаимодействием за счет образования водородных связей. Рассматриваются особенности структуры фтораластомеров и возможности улучшения их свойств.

Знание параметров растворимости полимеров позволяет во многих случаях целенаправленно выбирать для них растворители, пластификаторы и полимерные добавки [1], судить о возможности тех или иных межмолекулярных взаимодействий, влияющих на технологическое поведение полимера [2]. В работе определены параметры растворимости ряда фторкаучуков, различающихся молекулярным и химическим строением.

Использовали промышленные фторкаучуки на основе винилиденфторида (ВФ) и гексафторпропилена — СКФ-26 (с ~70 мас. ч. глобулярной фракции), СКФ-26-ОНМ (без глобулярной фракции), на основе тетрафторэтилена (ТФЭ) и пропилена — Афлас (типа FA150 E) и на основе ТФЭ и перфторметилвинилового эфира СКФ-460. Определение параметров растворимости каучуков проводили методом обращенной газовой хроматографии (ОГХ) на хроматографе «Цвет-102» с пламенно-ионизационным детектором. Подготовку образцов и эксперименты проводили по общепринятым методикам [3]. Для каучуков СКФ-26 использовали насадочные колонки, а образцы СКФ-460 и Афласа в связи с трудностью подбора растворителя исследовали в виде механической смеси измельченного каучука (фракция < 0,63 мм) со стеклянными шариками (фракция 0,50–0,63 мм). В отдельных опытах с СКФ-26 было показано удовлетворительное совпадение результатов, полученных с насадочной колонкой и колонкой с измельченным каучуком. В качестве сорбатов использовали *n*- и *изо*-парафины (C₆–C₁₁) и ароматические углеводороды: бензол, толуол, *n*-ксилол. Температура опытов 50–115°.

Параметр растворимости δ_2 рассчитывали по уравнению [4]

$$\frac{\delta_1^2}{RT} - \frac{\chi_1^\infty}{V_1} = \frac{2\delta_2}{RT} \delta_1 - \frac{\delta_2^2}{RT},$$

где δ_1 , χ_1^∞ , V_1 — соответственно параметр растворимости, параметр взаимодействия Флори — Хаггинса и молярный объем сорбата при температуре T ; R — универсальная газовая постоянная.