

УДК 541.64:542.952

ПРИРОДА ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ N-(2-D-ГЛЮКОЗ)АКРИЛАМИДА

© 1993 г. Т. Л. Лебедева, Т. Г. Веретяхина, В. Д. Оппенгейм, Л. И. Валуев, Н. А. Платэ

*Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчева Российской академии наук
117912 Москва, Ленинский пр., 29*

Поступила в редакцию 06.01.93 г.

Исследован механизм гелеобразования (в отсутствие сшивающего агента) при радикальной полимеризации в водных растворах N-(2-D-глюкоз)акриламида. Установлено, что образование геля в указанной системе обусловлено наличием псевдосшивок, природа которых связана с возможностью са-моассоциации глюкозных колец α -аномера мономерного N-(2-D-глюкоз)акриламида. Гели при изменении условий становятся неравновесными и, следовательно, нестабильными. Высказано предположение о схожести структур псевдосшивок в гелях из поли-N-(2-D-глюкоз)акриламида и из крахмала.

К одним из наиболее распространенных гидрофильных полимеров относятся полисахариды, а также гомо- и сополимеры акриламида и его N-алкилзамещенных производных, которые нашли широкое применение для ГПХ в качестве носителей для иммобилизации биологически активных веществ, систем для контролируемого выделения лекарственных препаратов и т.д. [1, 2]. Поэтому представляется вполне обоснованным интерес к таким принципиально новым материалам, как поли-N-глюкозакриламиды [3, 4], в какой-то мере сочетающим свойства синтетического полимера – полиакриламида и природного соединения – глюкозы. Характерной особенностью этих полимеров является их способность легко образовывать химически сшитые гидрогели в присутствии таких соединений, как диамины или белки [4], которые могут ковалентно взаимодействовать с альдегидной группой открытой формы глюкозы.

Вместе с тем гидрогели на основе поли-N-глюкозакриламидов могут быть получены и в отсутствие сшивающих агентов при полимеризации N-глюкозакриламидов в водном растворе при высоких концентрациях мономера [4]. Механизм структурирования таких систем до сих пор оставался неизученным.

В связи с этим цель настоящей работы – исследование механизма гелеобразования (в отсутствие сшивающего агента) при радикальной полимеризации в водных растворах N-глюкозакриламидов на примере полимеризации N-(2-D-глюкоз)акриламида (ГАА).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

D-(+)-глюкозамин гидрохлорид “РЕАХИМ” марки ч. дважды перекристаллизовывали из водно-ацетонового раствора. N,N,N',N'-тетраметил-

этилендиамин (ТМЭД) и персульфат аммония (ПСА) – оба марки “Reanal” – использовали без дополнительной очистки.

ГАА получали по известной методике [5] взаимодействием *D*-(+)-глюкозамина с хлорангидридом акриловой кислоты.

Полимеризацию ГАА проводили следующим образом. В реакционный сосуд помещали необходимое количество ПСА, растворенного в 0.1 - 0.2 мл дистиллированной воды. В другой сосуд помещали водный раствор заданной концентрации ГАА, к которому предварительно добавляли расчетное количество ТМЭД. Концентрация окислительно-восстановительной системы ПСА : ТМЭД = 1 : 1 (моли) составляла 9×10^{-4} моль/л (0.0224 мас. %). Оба раствора трехкратно дегазировали до $p_{\text{ост}} = (1 - 1.5) \times 10^{-2}$ мм. рт. ст. Затем растворы смешивали под вакуумом и помещали в криостат ($T = 0.5 - 4.0^\circ\text{C}$) на 20 ч. При этом по данным ПМР спектроскопии достигалась практическая полная конверсия мономера.

ПГАА выделяли осаждением в четырехкратное количество метанола. Осадок тщательно промывали на фильтре метанолом и сушили до постоянной массы в вакууме над CaCl_2 .

ИК-фурье-спектры регистрировали на спектрометре IFS-113v (“Bruker”, Германия). Образцы готовили в виде таблеток с КВг или в виде слоя на Ge-стеклах при испарении водного раствора вещества.

Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H снимали на спектрометре MSL-300 (“Bruker”, Германия) в растворах D_2O с внешним стандартом DSS (рабочая частота 300 МГц).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении полимеризации водных растворов ГАА было обнаружено, что при концентра-

циях мономера выше 2.5 - 2.7 мас. % (концентрация инициатора 9×10^{-4} моль/л) в системе вместо водорастворимого полимера происходит образование набухшего в воде геля, из которого выделяется нерастворимый в воде полимер. С увеличением концентрации инициатора критическая для гелеобразования концентрация мономера смещается в область более высоких значений. Акриламид в тех же интервалах концентраций мономера и инициатора образует только водорастворимый полимер.

Формирование геля в системе, не содержащей сшивющего агента, может происходить либо за счет реакции передачи цепи на полимер с образованием химической связи между цепями, либо может быть обусловлено наличием псевдосшивок. Известно, например, что при образовании геля из крахмала роль псевдосшивок играют гидратированные кристаллиты [6], структура которых не совсем ясна.

Изучение спектров ЯМР ^{13}C позволяет предположить, что за гелеобразование ответственны псевдосшивки, так как спектры гелей и растворов оказались практически идентичными, и кроме того, в обоих спектрах не наблюдали сигнал при 45 м. д., который по данным работы [3] соответствует межмолекулярным химическим связям в нерастворимом полимере N-(1-D-глюситил)акриламиде.

Различия между полученными полимерами были выявлены при анализе их ИК-фурье-спектров (рис. 1а). Видно, что при переходе от растворимого полимера к нерастворимому в спектре появляется ряд новых полос. Поскольку с увеличением исходной концентрации мономера c_0 и жесткости образующегося геля интенсивность этих полос возрастает (что особенно наглядно видно из дифференциальных спектров, рис. 1б), можно предположить, что их появление связано с формированием структуры, ответственной за гелеобразование. При $c_0 = 15$ мас. % в ИК-фурье-спектре полимера идентифицируется практически только так называемая "жесткая структура" (рис. 1в), которая характеризуется сильными водородными связями (наличие в ИК спектрах двух широких интенсивных полос в области 3100 - 2000 см $^{-1}$ [7]), а также присутствием кристаллогидратной воды (3620 и 974 см $^{-1}$ [8]).

Спектр "жесткой структуры" аддитивно присутствует и в спектре водорастворимого полимера ($c_0 = 1.7$ мас. %), т.е. полимеры, полученные при концентрациях мономера ниже критической, уже содержат своеобразные микрогели.

Повышение температуры полимеризации приводит к уменьшению вклада "жесткой структуры" в полимере и к увеличению критической концентрации мономера. Например, в результате полимеризации при 50°C даже при $c_0 = 3$ мас. % был получен водорастворимый полимер, кото-

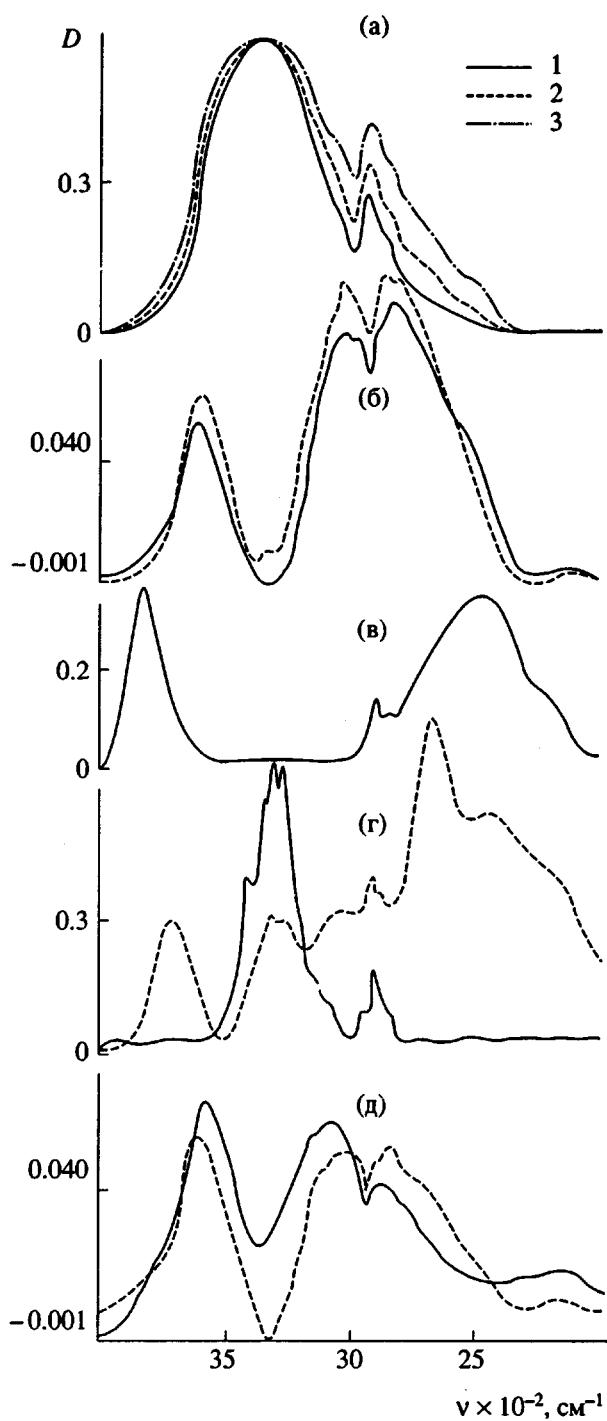
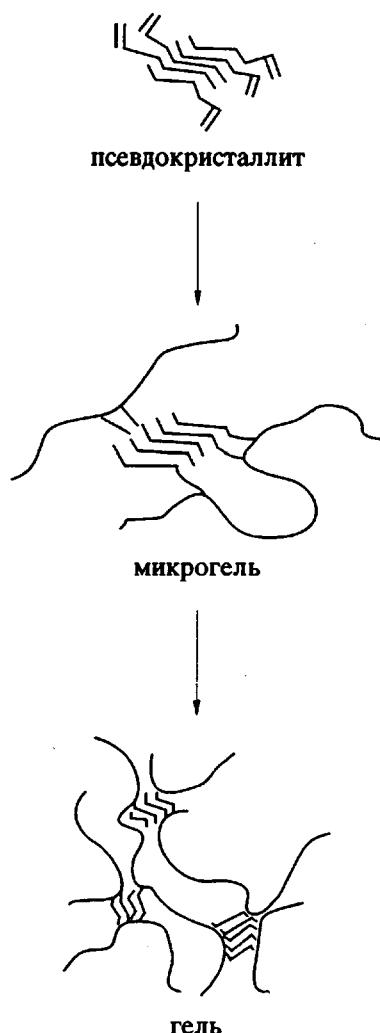


Рис. 1. ИК-фурье-спектры ПГАА. а: $c_0 = 1.7$ (1); 3 (2) и 6 мас. % (3); б: дифференциальные спектры; спектр растворимого полимера ($c_0 = 1.7$ мас. %) вычен из спектров нерастворимых полимеров при $c_0 = 3$ (1) и 6 мас. % (2); в: $c_0 = 15$ мас. %; г: мономер ГАА, высажденный из водного раствора при комнатной температуре (1) и после выдержки раствора при 1°C (2); д: дифференциальные спектры; из спектров исходных полимеров вычленены спектры тех же полимеров, высажденных после разжигания, $c_0 = 1.7$ (1) и 3 мас. % (2).

рый практически не содержал "жесткой структуры" (рис. 2а).

На основании изложенных фактов можно предположить, что механизм образования псевдосшитых гелей аналогичен механизму образования химически спищих гелей при сополимеризации акриламида с белками [9]. А именно, на первой стадии образуются Н-связанные самоассоциаты ГАА за счет "слипания" глюкозных колец, поскольку для циклических молекул характерно стремление образовывать стопки [10]. Этому способствует пониженная температура полимеризации. На второй стадии в ходе радикальной полимеризации ГАА формируется трехмерная сетка, имеющая довольно жесткие узлы в виде ассоциатов ГАА (псевдокристаллической гидратной структуры), плотность которых зависит от исходной концентрации мономера, и переходные цепи. Схематически это можно представить следующим образом:

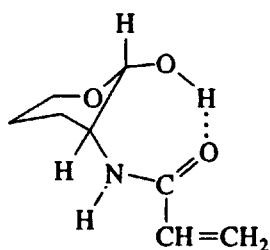


Как показано в работе [9], образующиеся в растворе мономеров самоассоциаты белка входят в состав спищего сополимера без изменений. Но тогда, если зафиксированные нами жесткие структуры связаны с самоассоциацией глюкоз-

ных колец ГАА, они должны образовываться уже на стадии мономера. Действительно, после того как водный раствор ГАА был выдержан в условиях полимеризации (без инициатора), в ИК-спектре мономера появились полосы, отнесенные к "жесткой структуре" (рис. 1г).

Известно [11, с. 950], что глюкоза и ее производные существуют в виде α - и β -аномеров, отличающихся расположением OH-группы при C₁ глюкозного кольца. Жесткая структура полимеров (рис. 2а), как и жесткая структура ГАА (рис. 2б), построены преимущественно из α -аномера. Это заключение было сделано на основании изучения температурной зависимости аномерного состава ГАА. В ИК-спектре охлажденного до ~1°C образца (рис. 2б) увеличивается интенсивность полосы α -аномера (847 см^{-1} [12]), одновременно интенсивность полосы β -аномера (864 см^{-1}) уменьшается. Следовательно, при понижении температуры равновесие α -ГАА \rightleftharpoons β -ГАА смещается влево. Более того, возрастает интенсивность полосы 916 см^{-1} , относящейся к колебаниям глюкозного кольца α -аномера. Это можно объяснить увеличением дипольного момента глюкозных колец при их ассоциации, т.е. равновесие может быть более сложным: $n(\alpha\text{-ГАА}) \rightleftharpoons \alpha\text{-ГАА} \rightleftharpoons \beta\text{-ГАА}$. Эффект для мономера обратим. Интересно отметить, что D-(+)-глюкоза в условиях эксперимента ведет себя аналогичным образом (рис. 2в).

На основании изложенного можно заключить, что именно глюкозные кольца в условиях полимеризации ответственны за самоассоциацию α -аномера ГАА. Этому способствует также возможность для α -аномера образования внутримолекулярной Н-связи между карбонилом амидогруппы и OH-группой при C₁ в глюкозном кольце



Такая Н-связь, с одной стороны, увеличивает долю α -аномера в равновесной смеси¹, а с другой – стабилизирует определенную конформацию глюкозного кольца, необходимую для ассоциации α -аномеров ГАА.

В спектрах ЯМР ¹³C гелий сигналы углеродов C₁, C₂ и C₅ глюкозного кольца α -аномера ГАА (91, 54 и 74 м. д. соответственно) расщепляются. Величина расщепления составляет менее 1 м. д., что позволяет отнести его за счет участия α -ано-

¹ D-(+)-глюкоза при комнатной температуре (рис. 2в) присутствует преимущественно в виде β -аномера (63.8% [11, с. 953]). ГАА в тех же условиях содержит α - и β -аномеров примерно поровну (рис. 2б).

мера как во внутримолекулярном, так и в межмолекулярном взаимодействиях. При этом сигналы соответствующих углеродов глюкозного кольца β -аномера (95, 57 и 78 м. д.) не расщепляются.

Подтверждением обогащения полимера α -аномером по сравнению с мономером является увеличение удельного оптического вращения $[\alpha]_D$ при переходе от мономера к полимеру: 46.7°C для мономера и 60°C для полимера (сами гели ведут себя как гетерогенные системы, проявляя оптическую непрозрачность). Известно [11, с. 950], что $[\alpha]_D$ β -аномера всегда меньше, чем α -аномера (табл. 1).

Существенно, что все полимеры независимо от c_0 имеют $[\alpha]_D = 60^\circ\text{C}$. Это косвенно подтверждает идентичность их аниомерного состава, который зависит только от температуры полимеризации и, по данным ИК-фурье-спектров (рис. 2а), составляет 62 и 38% соответственно для α - и β -аномеров.

Заметим, что крахмал, образующий гидрогели за счет псевдосшивок, состоит из звеньев только α -D-(+)-глюкозы [11, с. 972]. Учитывая, что "жесткая структура" содержит кристаллогидратную воду, можно предположить, что структура псевдосшивок в гелях из ПГАА подобна структуре псевдосшивок в гелях из крахмала, хотя химическое строение гельобразующих полимеров (ПГАА и крахмала) существенно различается.

Но если за природу гелеобразования отвечает самоассоциация глюкозных колец ГАА с образованием Н-связей, то разрушение ассоциатов (разрыв Н-связей) должно приводить к разрушению гелей.

Действительно, при хранении гелей в условиях их получения они не претерпевают никаких заметных изменений в течение довольно длительного времени (~8 месяцев). Однако при повышении температуры или при механическом воздействии гели постепенно разжижаются (приобретают свойства растворов). Продолжительность перехода геля в раствор зависит от исходной концентрации ГАА: при $c_0 = 3$ мас. % гели, полученные при 1°C и нагретые до 20 - 25°C при атмосферном давлении, приобретают свойства раствора через 4 - 5 сут, при $c_0 = 3.5$ мас. % - через 17 сут, а при $c_0 = 6$ мас. % внешний вид геля не меняется в течение 70 сут.

Процесс разжижения необратим: выдерживание разжиженных при комнатной температуре гелей в течение 1 месяца при 1°C приводит только к увеличению вязкости раствора, а при дальнейшем повышении температуры до 20°C вязкость в течение 2 ч восстанавливается до исходной, соответствующей разжиженному состоянию.

Анализ дифференциальных ИК-фурье-спектров (рис. 1д) показал, что в результате разрушения геля происходит уменьшение концентрации

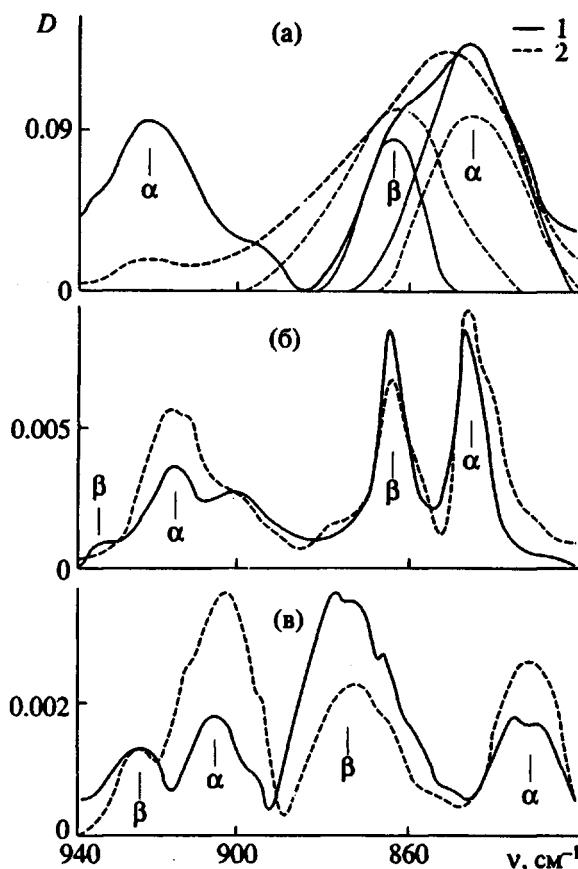


Рис. 2. ИК-фурье-спектры. а: ПГАА ($c_0 = 3$ мас. %), полученный в ходе полимеризации при 1 (1) и при 50°C (2); б: мономер ГАА, высажденный из водного раствора при комнатной температуре (1) и после выдержки раствора при 1°C (2); в: D-(+)-глюкоза, высажденная из водного раствора при комнатной температуре (1) и после выдержки раствора при 1°C (2).

"жесткой структуры" в полимере. При этом разрушению подвержены не только гели, но и растворы, содержащие микрогели. Более того, обнаружено, что аналогичные изменения, только гораздо медленнее (в ~100 раз) происходят и при хранении твердого полимера.

Таблица 1. Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D$ аниомеров некоторых производных D-(+)-глюкозы (при комнатной температуре)

Вещество	$[\alpha]_D$ для аниомеров		Литера-тура
	α	β	
D-(+)-глюкоза	+106°	+22.5°	[13, с.32]
2-D-глюказамин	+100°	+14°	[14, с.198]
ГАА*	+99°	-4°	-
Метил-D-глюкозид	+158°	-33°	[11, с.950]

* Данные получены на основании проведенного авторами расчета.

По данным ЯМР ^{13}C -спектроскопии в результате разжижения заметно уменьшается интенсивность сигналов, соответствующих взаимодействию α -аномерных глюкозных колец в ПГАА (одна из составляющих дублетов углеродов C₁, C₂ и C₅).

Изложенные выше факты указывают на разрыв псевдосшивок, т.е. происходит постепенное разрушение исходной надмолекулярной структуры полимера в результате смещения равновесия $n(\alpha\text{-ГАА}) \rightleftharpoons \alpha\text{-ГАА}$ вправо. Полимер приобретает растворимость в воде. Процесс разрушения необратим, поскольку структура псевдокристаллитов $\alpha\text{-ГАА}$ формируется на стадии мономера, когда подвижность и, следовательно, вероятность контактов глюкозных колец существенно более высокая, чем когда они закреплены на полимерной цепи и их подвижность ограничена.

Разрушение гидрогелей сопровождается уменьшением $[\alpha]_D$ соответствующих полимеров. Например, после хранения геля ($c_0 = 3$ мас. %) в течение 20 сут (25°C , атмосферное давление) удельное оптическое вращение соответствующего полимера составляет 53.2° вместо исходных 60° . Одновременно изменяется аномерный состав полимера: 55 и 45% соответственно для α - и β -аномеров (по данным ИК-фурье-спектров).

Эти результаты указывают на существование в полимере мутаротации и тенденцию восстановить равновесие $\alpha\text{-ГАА} \rightleftharpoons \beta\text{-ГАА}$, соответствующее температуре хранения. Доля β -аномеров возрастает и $[\alpha]_D$ падает².

² Уменьшение $[\alpha]_D$ может быть вызвано наряду с указанной и другими причинами, например, гидратацией глюкозных колец [14, с. 198].

Таким образом, в работе впервые установлено, что природа гелеобразования при радикальной полимеризации ГАА в водных растворах связана с возможностью самоассоциации глюкозных колец α -аномера мономерного ГАА. Образовавшиеся гели при изменении условий становятся неравновесными и, следовательно, нестабильными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Controlled Drug Delivery / Ed. by Bruck S.D. Roka Raton, Florida, CRC Press Inc., 1983. V. 1.
- Nikolaos E. Hydrogels in Medicine and Pharmacy. Florida, 1987. V. 3.
- Klein I., Herzog D. // Makromol. Chem. 1987. B. 188. No. 6. S. 1217.
- Callstrom M.R., Bednarski M.D. // MRS Bullitin (Biology and Materials, Pt. 1). 1992. V. 17. No. 10. P. 54.
- Ivakura Y., Imai Y., Yagi K. // J. Polym. Sci. A-1. 1968. V. 6. No. 6. P. 1625.
- Вода в полимерах. Под ред. Роуланд С. М.: Мир, 1984.
- Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. М.: Мир, 1971.
- Плюснина И.И., Грибина И.А. Связанная вода в дисперсных системах. М.: МГУ, 1970. Вып. 1. С. 25.
- Синани В.А. Дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 1989.
- Маленков Г.Г. Состояние и роль воды в биологических объектах. М.: Наука, 1967. С. 41.
- Morrison R., Boyd R. Органическая химия. М.: Мир, 1974.
- Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965.
- Кочетков Н.К., Бочкин А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.И., Чижов О.С., Шибаев В.Н. Химия углеводов. М.: Наука, 1967.
- Свойства органических соединений. Справочник. Л.: Химия, 1984.

Gelation in Radical Polymerization of N-(2-D-glucose)acrylamide

T. L. Lebedeva, T. G. Veretyakhina, V. D. Oppengeim, L. I. Valuev, and N. A. Platé

Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Leninskii Pr. 29, Moscow, 117912 Russia

Abstract – The mechanism of gelation (in the absence of cross-linking agent) in radical polymerization of N-(2-D-glucose)acrylamide in aqueous solutions was studied. It was established that gelation was due to pseudo-cross-links, which arise from self-aggregation of the glucose rings of α -anomer of monomeric N-(2-D-glucose)acrylamide. When the environmental conditions were varied, the gels became non-equilibrium and, consequently, non-stable. The structure of pseudo-cross-links in poly[N-(2-D-glucose)acrylamide] gels was suggested to be similar to that in the starch gels.