

УДК 541.64:542.952.6:543.544

РАДИКАЛЬНАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С ВИНИЛПИРИДИНАМИ ПРИ ИХ ПОСТОЯННОМ СООТНОШЕНИИ В РЕАКЦИОННОЙ МАССЕ

© 1994 г. Е. К. Федоров*, О. Е. Лобанов*, Л. Ф. Мосалова*,
В. И. Свергун*, С. А. Кедик*, Ю. Э. Кирш**

*А/О Химико-фармацевтическая фирма "Ковидон"
123182 Москва, ул. Живописная, 46

**Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова
103064 Москва, ул. Обуха, 10
Поступила в редакцию 11.01.94 г.

Рассмотрена радикальная сополимеризация N-винилпирролидона с 4-винил-, 2-винил- и 2-метил-5-винилпиридинами при поддержании постоянства отношения концентраций мономеров в ходе синтеза. Показано, что этот способ синтеза позволяет получать сополимеры с узким распределением по составу при относительно высоких степенях превращения: он также удобен для определения констант сополимеризации в системах, где они различаются в десятки и сотни раз. Найдены константы сополимеризации N-винилпирролидона (r_1) с винилпиридинами (r_2): 4-винилпиридином ($r_1 = 0.0097 \pm 0.0015$; $r_2 = 9.8 \pm 1.5$), 2-винилпиридином ($r_1 = 0.014 \pm 0.002$; $r_2 = 12.4 \pm 2.3$) и 2-метил-5-винилпиридином ($r_1 = 0.039 \pm 0.006$; $r_2 = 13.0 \pm 2.0$). Рассмотрено влияние различных способов расчета констант сополимеризации на достоверность получаемых результатов и подтверждена непригодность метода линеаризации по Файнману-Россу.

Интерес к гомо- и сополимеризации N-винилпирролидона (ВПД) связан с возможностью получения полимеров лекарственного назначения [1, 2]. Так, поливинилпирролидон уже давно применяют в качестве дезинтоксикатора и пролонгатора действия лекарств [3], а сополимеры ВПД привлекают внимание исследователей из-за присутствия многим из них физиологической активности и возможности конструирования лекарственных средств направленного действия [2].

Если в синтезе гомополимеров лекарственного назначения важной задачей является обеспечение возможности регулирования молекулярной массы, то для сополимеров наряду с этим необходим контроль композиционной неоднородности [4]. В то же время низкая относительная реакционная способность ВПД в радикальной сополимеризации создает трудности при получении

водорастворимых сополимеров с определенным распределением по составу. Возможно регулирование величин констант сополимеризации изменением природы растворителя [5] или изменением степени ионизации второго мономера [6]. Другим перспективным подходом является сополимеризация с поддержанием постоянства отношения концентраций мономеров в ходе всего синтеза [7, 8].

Последний способ также удобен для точного определения констант сополимеризации в системах, где они различаются во много раз, без необходимости выделения сополимера на очень низких степенях конверсии или применения специальных методов расчета [9]. В литературе отсутствуют данные по константам сополимеризации ВПД с винилпиридинами; химическое сходство последних со стиролом позволяет предположить, что r_1 для ВПД в сотни раз меньше r_2 для винилпиридинов [10].

В связи с этим также встает вопрос об адекватном способе расчета констант сополимеризации. Показано [11], что способ линеаризации уравнения сополимеризации по Файнману-Россу [12] статистически недостоверен и может давать ошибочные значения r_1 и r_2 . В то же время его до сих пор широко используют, не проводя исследования достоверных областей для полученных констант. Очевидно, что именно в таких системах, как ВПД-винилпиридины недостатки

Константы сополимеризации N-винилпирролидона r_1 с винилпиридинами и стиролом r_2

Второй мономер	r_1	r_2
4-Винилпиридин	0.0097 ± 0.0015	9.8 ± 1.5
2-Винилпиридин	0.014 ± 0.002	12.4 ± 2.3
2-Метил-5-винилпиридин	0.039 ± 0.006	13.0 ± 2.0
Стирол [10]	0.04 ± 0.01	14.6 ± 0.2
Стирол [10], пересчет с учетом конверсии 6%	0.023 ± 0.006	15.0 ± 0.8

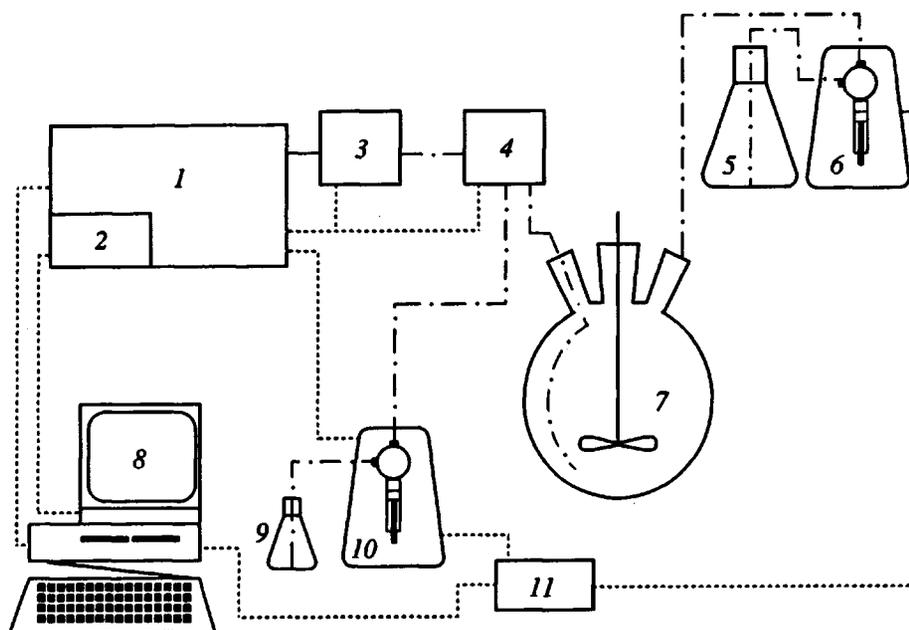


Рис. 1. Схема установки для проведения сополимеризации под автоматическим контролем с помощью ВЭЖХ: 1 – высокоэффективный жидкостной хроматограф LC-31B (“Bruker”, ФРГ); 2 – УФ-детектор с фильтрами на 254 и 270 нм (“Bruker”, ФРГ); 3 – шестиходовой клапан с пневмоприводом и петель для ввода пробы в хроматограф (“Rheodyne”, США); 4 – шестиходовой клапан с пневмоприводом для отбора пробы из реакционной колбы (“Rheodyne”, США); 5 – сосуд с подпиткой (более активным мономером); 6 – дильютор, модель 401 (“Gilson”, Франция), для дозирования подпитки в реакционную колбу; 7 – реакционная колба; 8 – управляющая микро-ЭВМ QX-10 (“Erpson”, Япония); 9 – сосуд с растворителем пробы; 10 – дильютор, модель 401 (“Gilson”, Франция), для отбора пробы из реакционной колбы и подачи ее в клапан ввода в хроматограф (3); 11 – интерфейс, модель 506 (“Gilson”, Франция), для подключения дильюторов (6, 10) к микро-ЭВМ (8); штриховыми линиями показаны электрические связи; штрихпунктирными – жидкостные коммуникации.

способа Файнемана–Росса проявляются наиболее ярко.

В настоящей работе на примере ВПД с 4-винилпиридином (4-ВП), 2-винилпиридином (2-ВП) и 2-метил-5-винилпиридином (МВП) показана возможность радикальной сополимеризации мономеров с сильно различающимися реакционными способностями с поддержанием постоянства отношения их концентраций в ходе всего синтеза. Эта задача решена с помощью периодических анализов состава реакционной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и добавления более активного мономера с рассчитанной на основе анализов скоростью, для чего создана специальная установка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ВПД ($T_{\text{кпп}} = 71 - 72^\circ\text{C}/330 \text{ Па}$, $n_D^{20} = 1.5132$), 4-ВП ($T_{\text{кпп}} = 58^\circ\text{C}/670 \text{ Па}$, $n_D^{20} = 1.5499$), 2-ВП ($T_{\text{кпп}} = 60^\circ\text{C}/2.26 \text{ кПа}$, $n_D^{20} = 1.5497$) и МВП ($T_{\text{кпп}} = 75^\circ\text{C}/2 \text{ кПа}$, $n_D^{20} = 1.5454$) очищали перегонкой в

вакууме. В качестве инициатора использовали перекристаллизованный из этанола ДАК.

Сополимеризацию проводили на специально созданной установке (рис. 1) [8, 13]. Задача автоматизации пробоотбора с разбавлением пробы была решена путем использования двух шестиходовых клапанов высокого давления (“Rheodyne”, США) с пневмоприводами в сочетании с дильютором (модель 401, “Gilson”, Франция). При отборе пробы ее разбавление растворителем происходит в ходе транспортировки к хроматографу за счет размывания. Промывка жидкостных коммуникаций избытком растворителя позволяет исключить загрязнение следующей пробы. Плохую воспроизводимость разбавления компенсировала предварительная калибровка и необходимость измерять лишь соотношение концентраций мономеров. Дозирование более активного мономера с рассчитанной скоростью осуществляли вторым дильютором, сменные шприцы которого позволяют работать как с реакционной колбой на 50 мл, так и с реактором на 10 л.

Объем пробы, отбираемой из реакционной колбы, составлял 175 мм^3 , объем петли клапана ввода в хроматограф – 10 мм^3 . Смеси ВПД с винилпиридинами анализировали на колонке

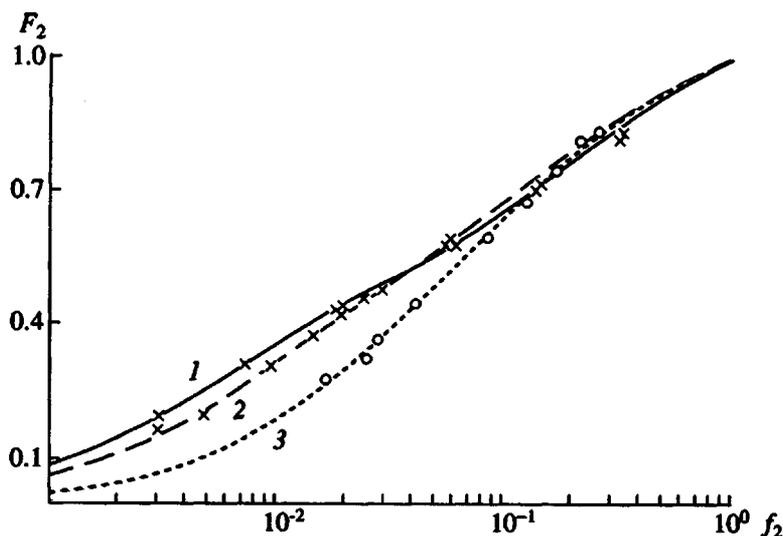


Рис. 2. Экспериментальные данные и рассчитанные по ним кривые сополимеризации ВПД (первый мономер), представленные в виде зависимости молярной доли звеньев второго мономера в сополимере F_2 от его молярной доли в реакционной смеси f_2 . Второй мономер: 1 – 4-ВП; 2 – 2-ВП; 3 – МВП.

“Spherisorb C-8”, 5 мкм (150 × 4.6 мм) с предколонкой и предколоночным фильтром 5 мкм (“Rheodine”, США), термостатируемой при 50°C, с элюентом состава 30% ДМФА в дистиллированной воде (1.3 см³/мин) и УФ-детектированием при 270 нм. Растворитель пробы – этанол. Элюент перед использованием фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0.22 мкм. Продолжительность анализа во всех случаях не превышала 8 мин.

Пробы отбирали каждые 20 мин, скорость реакции за счет температуры колбы подбирали такой, чтобы позволить за один синтез провести 10–30 анализов реакционной смеси. Это гарантирует поддержание соотношения концентраций мономеров с точностью не хуже ±10% от заданного уровня. При этом исходную концентрацию более активного мономера относительно концентрации ВПД брали на 3–10% выше заданной, чтобы обеспечить более плавный выход на режим устойчивого управления.

Обработку результатов анализа, расчет скорости добавления более активного мономера, управление дозатором, хроматографом и системой отбора пробы осуществляли с помощью программ, написанных на языках Бейсик и Ассемблер и подключенных к матобеспечению фирмы “Bunker”, поставляемому вместе с хроматографом. При обработке результатов анализа по данным предварительной калибровки учитывали нелинейность отклика ВПД при 270 нм, а при расчете скорости добавления более активного мономера (чтобы исключить влияние случайных ошибок и повысить устойчивость управления) принимали во внимание результаты четырех последних анализов.

Синтез сополимеров ВПД с винилпиридинами проводили в массе при 53–67°C; продолжительность синтезов составляла от 3 до 7 ч, степень превращения по ВПД от 5 до 15%. Выделение сополимеров осуществляли осаждением из реакционной смеси путем вливания ее при постоянном перемешивании в осадитель (бутилацетат : циклогексан = 1 : 1, по объему). Очистку проводили переосаждением из хлороформа в тот же осадитель с последующей сушкой в вакууме при 80°C в течение 1 сут. Следы мономеров, растворителей и осадителя в образцах анализировали с помощью ГЖХ.

Состав сополимеров ВПД с винилпиридинами определяли потенциометрическим титрованием навески, растворенной в уксусном ангидриде, 0.1 N раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.

Все расчеты вели на АТ-совместимой микроЭВМ с использованием программного пакета PC-MATLAB.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 в виде точек представлены результаты экспериментов в координатах молярная доля винилпиридина в реакционной среде f_2 –молярная доля звеньев винилпиридина в сополимере F_2 для пар ВПД–4-ВП, ВПД–2-ВП и ВПД–МВП. Ввиду того, что при традиционном линейном масштабе по оси f_2 невозможно было бы увидеть различия между парами мономеров, по этой оси взят логарифмический масштаб.

Поиск констант сополимеризации осуществляли путем минимизации симплексным методом Нелдера–Мида [14] суммы квадратов разностей

измеренных значений состава сополимеров и рассчитанных по уравнению сополимеризации

$$F_1 = \frac{r_1 + X_2}{r_1 + 2X_2 + r_2 X_2^2}, \quad (1)$$

где F_1 – молярная доля первого мономера в сополимере; r_1 и r_2 – константы сополимеризации; $X_2 = f_2/f_1$ – отношение молярной доли второго мономера f_2 к молярной доле первого f_1 в реакционной смеси. Доверительные области находили методом максимального правдоподобия по соответствующим квантилям F -распределения [15].

Найденные константы сополимеризации представлены в таблице, а доверительные области для них, рассчитанные при доверительной вероятности 95%, показаны на рис. 3. Константы сополимеризации приведены вместе с доверительными областями согласно рекомендациям [9]. Относительная погрешность полученных констант не хуже 15 - 20%. Рассчитанные по ним с помощью формулы (1) кривые сополимеризации также даны на рис. 2.

Полученные результаты показывают, что реакционная способность винилпирридинонов в радикальной сополимеризации с ВПД очень велика (константы сополимеризации различаются в сотни раз) и падает в ряду 4-ВП > 2-ВП > МВП, что соответствует теоретическим представлениям о влиянии заместителей на реакционную способность двойной связи и стабильность соответствующих макрорадикалов [16]. Хорошее согласие экспериментальных данных с расчетными кривыми свидетельствует в пользу применимости к исследованным системам классической схемы Майо-Льюиса. Для сравнения в таблице приведены также литературные данные [10] по константам сополимеризации в системе ВПД-стирол.

Преимущество проведения сополимеризации с поддержанием постоянства отношения концентраций мономеров для определения констант сополимеризации в системах, где они различаются в сотни раз, заключается в том, что появляется возможность вести синтез при очень малых содержаниях более активного мономера (десятые доли процента), не опасаясь, что изменение его относительной концентрации в ходе синтеза даже при малых конверсиях приведет к получению сополимера с более низким содержанием его звеньев.

Хорошей иллюстрацией этому служат экспериментальные данные по сополимеризации ВПД со стиролом, полученные в работе [10]. Степень конверсии, по данным авторов, составляла 6%. Нами проведен перерасчет констант сополимеризации в этой системе с использованием интегрированного уравнения состава по Мейеру-Ло-

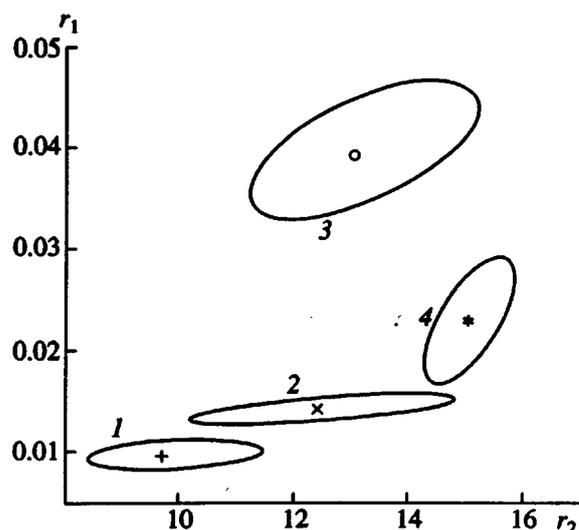


Рис. 3. Доверительные области при 95%-ной вероятности для полученных констант сополимеризации r_1 , r_2 . Первый мономер – ВПД. Второй мономер: 1 – 4-ВП; 2 – 2-ВП; 3 – МВП; 4 – стирол (пересчет данных из работы [10] с учетом конверсии 6%).

ури [17], справедливого для любых степеней превращения

$$m = 1 - \left(\frac{f_1}{f_{10}}\right)^\alpha \left(\frac{f_2}{f_{20}}\right)^\beta \left(\frac{f_{10} - \delta}{f_1 - \delta}\right)^\gamma, \quad (2)$$

где m – степень конверсии, f_{10} и f_{20} – начальные, а f_1 и f_2 – конечные молярные доли соответственно первого и второго мономера в реакционной смеси;

$$\alpha = r_2/(1 - r_2),$$

$$\beta = r_1/(1 - r_2),$$

$$\gamma = (1 - r_1 r_2)/(1 - r_1)(1 - r_2),$$

$$\delta = (1 - r_2)/(2 - r_2 - r_1).$$

Конечные молярные доли мономеров в реакционной смеси нетрудно рассчитать, зная их начальные значения, средний состав полученных образцов сополимера и степень конверсии. Исправленные значения констант сополимеризации получены путем минимизации методом Нелдера-Мида суммы квадратов отклонений рассчитанных по формуле (2) величин конверсии от имевшей место в эксперименте (6%).

Пересчитанные значения r_1 и r_2 для пары ВПД-стирол также представлены в таблице, а доверительные области при 95%-ной доверительной вероятности – на рис. 3.

Сравнение этих результатов с данными работы [10] показывает, что пренебрежение изменением отношения концентраций мономеров в ходе

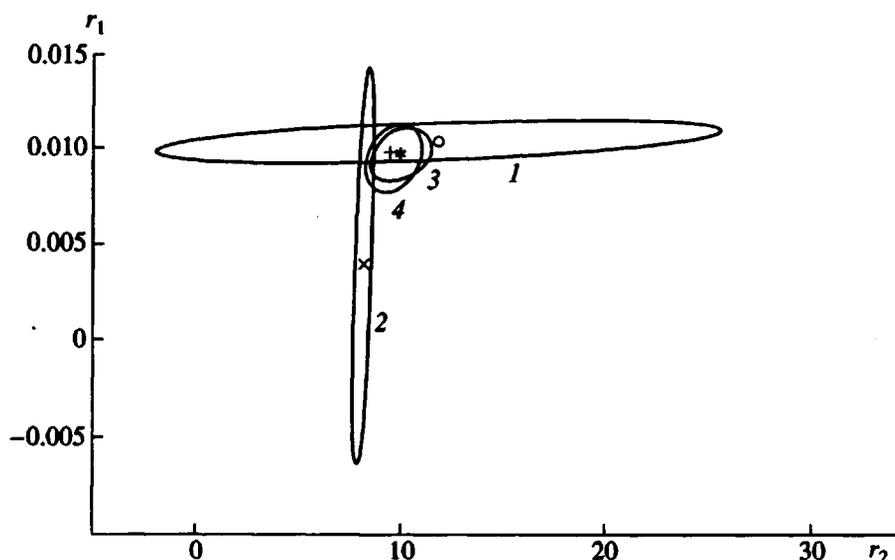


Рис. 4. Доверительные области при 95%-ной доверительной вероятности для констант сополимеризации ВПД (r_1) с 4-ВП (r_2), рассчитанные разными методами: 1, 2 – метод Файнемана–Росса; 3 – нелинейный метод наименьших квадратов по уравнению (1); 4 – метод Келена–Тюдеша.

синтеза в системах, где относительные активности мономеров различаются в сотни раз, даже при небольших конверсиях (6%) приводит к ошибке в определении константы сополимеризации малоактивного мономера, достигающей 80%. Даже при использовании метода расчета, учитывающего конверсию, доверительный интервал для r_1 остается широким (относительная ошибка 25%), несмотря на большое количество экспериментальных точек (20). Это связано с отсутствием данных в области низкого содержания звеньев более активного мономера: минимальное содержание звеньев стирола в сополимере, полученное авторами, – 64 мол. %, что соответствует начальному содержанию стирола в реакционной смеси ~10 мол. %.

Ведение синтеза с поддержанием постоянства отношения мономеров не исключает необходимости правильного выбора метода расчета констант сополимеризации. Для сравнения r_1 и r_2 в системе ВПД–4-ВП были рассчитаны путем линеаризации уравнения (1) по методу Файнемана–Росса. Как известно [9, 11], этот метод расчета чувствителен к смене индексов мономеров, поэтому на рис. 4 показаны в виде точек две пары значений констант, полученные линейным методом наименьших квадратов, вместе с их доверительными областями. Там же приведены результаты расчета описанным ранее способом и по методу Келена–Тюдеша [18]. Очевидно, что достоверность результатов, рассчитанных по методу Файнемана–Росса, крайне низка, что делает нежелательным его применение. Причины этого в литературе уже обсуждались [9]. Следует отметить, что метод линеаризации по Келену–Тюдешу

по достоверности получаемых результатов идентичен примененному нами способу расчета и не требует решения нелинейной задачи метода наименьших квадратов.

Следует также отметить, что проведение синтеза с поддержанием постоянства отношения концентраций мономеров позволяет получать сополимеры с узким распределением по составу, что подтверждено на примере сополимеров ВПД и 4-ВП с помощью аналитического перекрестного фракционирования методами ГПХ и градиентной обращенно-фазовой ВЭЖХ [19]. Причем проведение калибровки в этой методике анализа статистических сополимеров было бы невозможным без образцов, синтезированных описанным способом. Полученный результат свидетельствует об отсутствии зависимости констант сополимеризации в системе 4-ВП–ВПД от ММ в интервале $(4 - 100) \times 10^3$ и то степени превращения при конверсии до 10%. Проведенные по подобной методике исследования сополимеров ВПД и МВП дали аналогичный результат [20].

Таким образом, для мономеров, относительные реакционные способности которых различаются в десятки и сотни раз, радикальная сополимеризация с поддержанием постоянства отношения их концентраций позволяет получать сополимеры с узким распределением по составу, что особенно важно при разработке способов синтеза сополимеров лекарственного назначения. Ведение синтеза подобным образом также позволяет, при условии правильно выбранного метода расчета, с высокой точностью определять константы сополимеризации в таких системах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука, 1970.
2. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986.
3. Кириш Ю.Э., Соколова Л.В. // Хим.-фармацевт. журн. 1983. № 6. С. 711.
4. Мягченков В.А., Френкель С.Я. Композиционная неоднородность сополимеров. Л.: Химия, 1988.
5. Изволенский В.В., Семчиков Ю.Д., Свешикова Т.Г., Шалин С.К. // Высокомолек. соед. А. 1992. Т. 34. № 4. С. 53.
6. Круглова В.А., Анненков В.В., Аксаментов И.В., Зайцева Л.В. // Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология. 1990. Т. 33. № 10. С. 103.
7. Chiang T.C., Graillat C., Guillot J., Pham Q.T., Guyot A. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. 1977. V. 15. № 12. P. 2961.
8. Svergun V.I., Kedik S.A., Lobanov O.E., Fyodorov E.K. // Non-traditional Methods of Polymer Synthesis. International School-seminar for Young Scientists. Alma-Ata, 1990. P. 105.
9. O'Driscoll K.F., Reilly P.M. // Makromol. Chem. Macromol. Symp. 1987. V. 10/11. P. 355.
10. Huglin M.B., Khairou K.S. // Eur. Polym. J. 1988. V. 24. № 3. P. 239.
11. Tidwell P.W., Mortimer G.A. // J. Polym. Sci. A. 1965. V. 3. № 1. P. 369.
12. Fineman M., Ross S.D. // J. Polym. Sci. 1950. V. 5. № 2. P. 259.
13. Лобанов О.Е., Федоров Е.К. // Тез. докл. V Всесоюз. симпоз. по молекулярной жидкостной хроматографии. Рига, 1990. С. 93.
14. Kowalik J., Osborne M.R. Methods for Unconstrained Optimization Problems. New York: Elsevier, 1968.
15. Donaldson J.R., Schnabel R.B. // Technometrics. 1987. V. 29. № 1. P. 67.
16. Оудиан Дж. Основы химии полимеров. М.: Мир, 1974.
17. Meyer V.E., Lowry G.G. // J. Polym. Sci. A. 1965. V. 3. № 8. P. 2843.
18. Kelen T., Tudos F. // J. Macromol. Sci., Chem. 1975. V. 9. № 1. P. 1.
19. Федоров Е.К. // Журн. физ. химии. 1991. Т. 65. № 10. С. 2739.
20. Федоров Е.К., Кедик С.А. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 9. С. 1548.

Radical Copolymerization of N-Vinylpyrrolidone with Vinylpyridines under Constant Monomer Concentration Ratio in Reaction Mixture

E. K. Fedorov*, O. E. Lobanov*, L. F. Mosalova*,
V. I. Svergun*, S. A. Kedik*, Yu. E. Kirsh**

*Chemical and Pharmaceutical Company "Kovidon", ul. Zivopisnaya 46, Moscow, 123182 Russia

**Karpov Institute of Physical Chemistry, ul. Obukha 10, Moscow, 103064 Russia

Abstract – The radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone with 4-vinyl-, 2-vinyl- and 2-methyl-5-vinylpyridine under monomer concentration ratio maintained constant during the synthesis by the addition of the more reactive monomer (vinylpyridine) to the reaction mixture at a rate calculated from periodical HPLC analysis is considered. This synthetic way is shown to allow to obtain copolymers with narrow chemical composition distribution at relatively high degrees of conversion and to be suitable for the determination of the copolymerization ratios in systems where monomer reactivities differ in tens and hundred times. The copolymerization ratios of N-vinylpyrrolidone (r_1) with vinylpyridines (r_2): 4-vinylpyridine ($r_1 = 0.0097 \pm 0.0015$; $r_2 = 9.8 \pm 1.5$), 2-vinylpyridine ($r_1 = 0.014 \pm 0.002$; $r_2 = 12.4 \pm 2.3$) and 2-methyl-5-vinylpyridine ($r_1 = 0.039 \pm 0.006$; $r_2 = 13.0 \pm 2.0$) are determined. The influence of different copolymerization ratios evaluation methods on the reliability of the obtained values is considered and the Finemann–Ross linearization method is confirmed to be unacceptable.