

УДК 541.64:532.77

ОБРАЗОВАНИЕ ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ АМИДНЫХ СВЯЗЕЙ В РАСТВОРАХ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ, СОДЕРЖАЩИХ БОКОВЫЕ АМИННЫЕ И *n*-НИТРОФЕНИЛЬНЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ГРУППЫ¹

© 1997 г. О. В. Назарова, Е. В. Афанасьева, Е. Ф. Панарин, О. П. Горбунова

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31

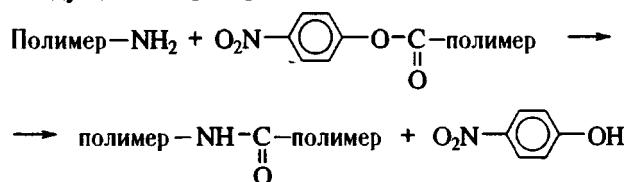
Поступила в редакцию 20.07.96 г.

Принята в печать 21.11.96 г.

Методом УФ-спектроскопии изучены межцепные ковалентные взаимодействия сополимеров N-винилпирролидона с винил- и аллиламином и полимерных *n*-нитрофениловых эфиров на основе сополимеров N-винилпирролидона и N-(2-гидроксипропил)метакриламида в растворах ДМСО, воды, этанола, смеси ДМСО : вода = 1 : 1. Исследовано влияние природы полимера и условий проведения реакции на скорость процесса и растворимость образующихся интерполимеров.

В результате химических реакций, протекающих в растворах смесей макромолекул с реакционноспособными функциональными группами, образуются интерполимеры с ковалентными связями между цепями [1–3]. Особый интерес представляет исследование межцепных взаимодействий двух гидрофильных синтетических полимеров, поскольку это открывает возможности для понимания особенностей процессов модификации природных полимеров – белков, ферментов, гормонов и т.д., а также процессов, протекающих в биологических системах с их участием. Вместе с тем межцепные ковалентные реакции гидрофильных полимеров в водных средах изучены мало.

Ранее нами [4] были исследованы взаимодействия сополимеров N-винилпирролидона (ВП), содержащих аминные и альдегидные группы, в результате которых образуются интерполимеры с лабильными азометиновыми связями. Настоящая работа посвящена изучению реакций аминосодержащих сополимеров ВП с полимерными *n*-нитрофениловыми эфирами (НФЭ) на основе сополимеров ВП и N-(2-гидроксипропил)метакриламида (ГПМА). Подобные реакции приводят к возникновению прочных амидных связей между цепями [3, 5].



¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 94-08252).

В качестве аминокомпонентов использовали сополимеры ВП с винил- и аллиламином, различающиеся как удаленностью группы NH₂ от основной цепи, так и своей микроструктурой [6]. В исследованных полимерных активированных эфирах варьировали природу гидрофильного сегмента, кислотного компонента эфирного звена, наличие и структуру спайсеров, отделяющих группы НФЭ от полимерной цепи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сополимеры ВП с винил- и аллиламином, акриловой (АК) и кротоновой (КК) кислотами и N-кротоноильными производными олигопептидов – глицилглицина (P₁–Gly–Gly), глицилглицилглицина (P₁–Gly–Gly–Gly), глицилфенилаланилглицина (P₁–Gly–Phe–Gly) синтезировали и характеризовали по методикам [6–9]. Сополимеры ГПМА с *n*-нитрофениловыми эфирами N-метакрилоилигопептидов – глицилглицина и глициллейцилглицина (P₂–Gly–Gly и P₂–Gly–Leu–Gly) получали и характеризовали по методике [10]. Группы НФЭ в состав сополимеров ВП вводили с помощью реакций сополимеров ВП и непредельных кислот или олигопептидов с *n*-нитрофенолом в присутствии конденсирующего агента – N,N'-дизицилогексилкарбодиимида [8]. В этом случае наряду со звеньями нитрофенилакрилата, нитрофенилкротоната, дипептидных и трипептидных звеньев сополимеры содержали и остаточные группы соответствующих кислот.

Реакцию полимерных аминов и полиэфиров проводили смешением их растворов при 25 ± 0,1°C. Кинетику взаимодействия изучали с помощью метода УФ-спектроскопии, регистрируя

изменение во времени содержания в реакционной смеси групп НФЭ по уменьшению интенсивности полосы поглощения при 274 нм ($\epsilon = 9500 \text{ л моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$) [3, 5]. За ходом реакции следили двумя способами. По первому, при высоких концентрациях реагентов, через определенные промежутки времени из реакционной смеси отбирали пробы, разбавляли и определяли оптическую плотность полученных растворов при 274 нм (табл. 1, опыты 1–7, 9). По второму, в случае низких концентраций реагентов, смешение растворов полимеров проводили прямо в термостатируемой кювете ($d = 0.2 \text{ см}$) спектрофотометра "Specord UV-VIS" или СФ-46 (табл. 1, опыт 8; табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены характеристики исходных сополимеров ВП с винил- и аллиламином, условия их взаимодействия в растворе ДМСО с сополимерами ВП, содержащими звенья НФЭАК и НФЭКК, и найденные из данных УФ-спектроскопии значения Q – доли групп НФЭ, прореагировавших с аминогруппами за определенный промежуток времени. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что в использованных условиях межцепные реакции протекают с высокой скоростью, на которую оказывают влияние природа как полiamина, так и полимерного НФЭ.

Сополимер ВП-аллиламин реагирует с сополимером ВП-АК-НФЭАК быстрее, чем сополимер ВП-виниламин. Так, при эквимольном соотношении реагирующих групп значения Q через 1 мин после начала реакции составляют соответственно 0.27 и 0.13 (опыты 1 и 3). Максимально достигаемая степень превращения Q_{\max} также выше для сополимера ВП-аллиламин (значения Q_{\max} в данной работе определяли через 24 ч от начала реакции – времени, после которого степень превращения перестает меняться). Разница в реакционной способности изученных сополимеров может быть объяснена тем, что вследствие наличия в сополимере аллиламина CH_2 -мостиковой группы между основной цепью и аминогруппами, они менее экранированы и способны легче вступать во взаимодействие с группами НФЭ. На скорость аминолиза могут сказываться и различия в микроокружении групп NH_2 , связанные с разницей в распределении звеньев по цепи полiamинов. Так, если для сополимера ВП-виниламин характерно наличие блоков виниламина, то звенья неактивного сомономера (аллиламина) разделены в его сополимере звеньями ВП [6].

Сополимер ВП-КК-НФЭКК медленнее реагирует с одним и тем же полiamином, чем сополимер ВП-АК-НФЭАК (опыты 3 и 4). Подобная зависимость скорости аминолиза полимерных активированных эфиров от природы их кислотного

компоненты была обнаружена ранее в реакциях с низкомолекулярными аминами [8–11]. Наличие в звеньях НФЭКК метильных групп вследствие индукционного эффекта уменьшает положительный заряд на реакционном центре – атоме углерода карбонильной группы, а также затрудняет доступ к нему, что вызывает снижение скорости аминолиза. Однако и в этом случае не исключена возможность влияния различного микроокружения групп НФЭ, так как известно [12], что неактивные мономеры кротонового ряда в отличие от акрилоильных соединений не способны к образованию блоков в сополимерах, к тому же использованные полизэфиры различаются содержанием остаточных кислотных звеньев.

После возникновения первой связи между полимерными цепями дальнейшее развитие процесса возможно по межмолекулярному или внутримолекулярному механизмам. В первом случае образуются сшитые интерполимеры, во втором – реакции протекают между функциональными группами уже связанных макромолекул, что приводит к разветвленным растворимым полимерам [1]. Как видно из данных табл. 1, использованные полимерные реагенты способны к образованию интерполимеров обоих типов. При этом условия получения гелей и растворимых полимеров схожи с соответствующими условиями для системы сополимер ВП-амин–сополимер ВП-альдегид [4]. Так, в результате взаимодействия полiamинов с полимерным НФЭАК, как и в случае реакции тех же полiamинов с сополимером ВП-акролеин повышение общей концентрации полимеров до 4–5 мас. % способствует образованию геля (опыт 2). Вероятно, при данной концентрации реализуется необходимая для развития межмолекулярного процесса степень перекрывания полимерных клубков. В случае более низких концентраций в обеих системах образуются растворимые продукты. К гелеобразованию приводят и повышение ММ исходных полимеров. В опыте 9 полiamин с $M = 1.7 \times 10^5$ образует в результате взаимодействия с полизэфиром гель; в тех же условиях более низкомолекулярные полiamины дают растворимые интерполимеры.

Изменение мольного соотношения $[\text{NH}_2] : [\text{НФЭ}]$ влияет на скорость исчерпания групп НФЭ в реакционной смеси и величину Q_{\max} (опыты 5 и 6). Заметно ускоряет реакцию повышение температуры с 25 до 50°C (опыт 7).

Известно [5], что при введении в структуру полизэфиров олигопептидных спейсеров, отделяющих группы НФЭ от основной цепи, резко возрастает скорость взаимодействия таких полимеров с низкомолекулярными аминами. Найдено, что скорость аминолиза сополимеров ВП и ГПМА с НФЭ непредельных олигопептидов (их характеристики приведены в табл. 2) под действием ами-

Таблица 1. Взаимодействие полиаминов с сополимерами ВП-АК-НФЭАК и ВП-КК-НФЭКК в ДМСО

Опыт, №	Исходный сополимер ВП-амин				Условия реакции			Значения Q			
	звено амина	[NH ₂], мол. %	[η]*, дл/г	$M_{\eta} \times 10^{-3}$	[НФЭ] × 10 ² , моль/л	[NH ₂] : [НФЭ]	общая концентрация полимеров, мас. %	через 1 мин	через 5 мин	через 1 ч	Q_{\max}
1	Виниламин	7.0	0.32	64	1.1	1 : 1	2.8	0.13	0.22	0.34	0.63
2	»	7.0	0.32	64	2.2	1 : 1	5.0	0.49	Гель	Гель	Гель
3	Аллиламин	21.2	0.20	Не определено	1.1	1 : 1	1.5	0.28	0.33	0.56	0.74
4	»	21.2	0.20	То же	1.1	1 : 1	1.8	0.22	0.25	0.40	0.71
5	»	21.2	0.20	»	0.35	1 : 3	1.1	0.18	0.24	0.29	0.32
6	»	21.2	0.20	»	3.3	3 : 1	2.7	0.36	0.47	0.55	0.88
7**	»	21.2	0.20	»	1.1	1 : 1	1.5	0.48	0.56	0.73	0.92
8	»	21.2	0.20	»	0.06	1 : 1	0.07	0.02	0.10	0.28	0.62
9	»	6.7	0.66	170	1.1	1 : 1	2.8	Гель	Гель	Гель	Гель

* [η] определяли в 0.1 М растворе CH₃COONa при 25°C, M_{η} сополимеров с содержанием функциональных групп до 15 мол. % рассчитывали по формуле Марка-Куна-Хаувинка, найденной для поливинилпирролидона [7].

** 50 ± 0.1°C; в опытах 1–3, 5–9 использован сополимер ВП, содержащий 17.7 мол. % звеньев НФЭАК и 14.6 мол. % звеньев АК, [η] = 0.35 дл/г; в опыте 4 – сополимер ВП с содержанием звеньев НФЭКК – 13.6 мол. %, звеньев КК – 0.9 мол. %, [η] = 0.10 дл/г; M_{η} = 9000.

7

Таблица 2. Взаимодействие сополимера ВП–аллиламин* с полимерами, содержащими звенья НФЭ непредельных олигопептидов

Опыт, №	Исходный полиэфир							Растворитель	Значения <i>Q</i>				
	M ₁	M ₂	[M ₂], мол. %	[COOH], мол. %	M _w × 10 ⁻³	M _n × 10 ⁻⁵	$\frac{M_w}{M_n}$		через 1 мин	через 5 мин	через 1 ч	<i>Q</i> _{max}	
Серия А том 39 № 5 1997	10	ВП	P ₁ –Gly–Gly	6.0	1.8	75	41	1.8	ДМСО	0.59	0.70	0.83	0.92
	11	»	»	6.0	1.8	75	41	1.8	H ₂ O	0.10	0.20	0.35	0.66
	12	»	»	6.0	1.8	75	41	1.8	ДМСО : H ₂ O	0.13	0.28	0.46	0.71
	13	ВП	P ₁ –Gly–Gly–Cly	9.5	0.3	38	19	2.0	ДМСО	0.40	0.61	0.84	0.88
	14	»	»	9.0	0.3	38	19	2.0	H ₂ O	0.13	0.29	0.50	0.69
	15	»	»	9.0	0.3	38	19	2.0	ДМСО : H ₂ O	0.15	0.33	0.63	0.87
	16	»	»	9.0	0.3	38	19	2.0	Этанол	0.07	0.26	0.61	0.78
	17	ВП	P ₁ –Gly–Phe–Gly	10.7	0.7	8.7	4.3	2.0	ДМСО	0.34	0.50	0.74	0.85
	18	ГПМА	P ₂ –Gly–Gly	13.8	–	17	13	1.3	ДМСО	0.55	0.65	0.77	0.93
	19		»	13.8	–	17	13	1.3	H ₂ O	0.24	0.39	0.58	0.85
	20	ГПМА	P ₂ –Leu–Gly	10.2	–	29	22	1.3	ДМСО	0.44	0.57	0.74	0.90

* [NH₂] = 21.2 мол. %, [η] = 0.2 дЛ/г, [НФЭ] = [NH₂] = 6 × 10⁻⁴ моль/л.

носодержащих сополимеров ВП также намного выше скорости аминолиза полимерных НФЭАК и НФЭКК. В условиях опыта 3, например, взаимодействие с полиаминами полиэфиров на основе НФЭ непредельных олигопептидов протекает столь быстро, что значения Q уже через 1 мин превышают величину 0.85–0.9, значения Q_{\max} при этом приближаются к единице. В связи с этим изучение взаимодействия указанных полимеров с сополимером ВП-аллиламин проводили при значительно более низких концентрациях. Общая концентрация полимеров составляла около 0.1 мас. %, это соответствовало концентрации групп $[НFЭ] = [NH_2] = 0.06 \times 10^{-2}$ моль/л. Однако и в этих условиях (табл. 2) в растворе ДМСО скорость реакции остается высокой. Значения Q через 5 мин в зависимости от структуры спейсера составляют 0.5–0.7, что намного выше значения, найденного при тех же концентрациях реагентов для полимерного НФЭАК (табл. 1, опыт 8).

Для сополимера ВП с P_1 -Gly-Gly и сополимера ГПМА с P_2 -Gly-Gly все значения Q довольно близки между собой (опыты 10 и 18), ближе, чем для сополимеров ВП, различающихся природой звена НФЭ N-кетоноилолигопептида, или для сополимера ГПМА с разными НФЭ N-метакрилоилолигопептидов, т.е. в этом случае более заметное влияние на скорость аминолиза оказывает не строение основной цепи полимера, а структура олигопептидного спейсера.

В водных растворах наряду с аминолизом проходит гидролиз, а в спиртовых растворах – алкоголиз активированных эфиров. Контрольные опыты показали, что в водных растворах использованных в работе сополимеров ВП и ГПМА с НФЭ непредельных олигопептидов содержание групп НФЭ в зависимости от структуры спейсера падает за 24 ч на 20–30%, а степень алкоголиза в растворах этанола составляет за то же время 7–15%. Тем не менее скорость исчерпания групп НФЭ в водных и этанольных смесях указанных полимеров с полиамином намного ниже, чем в растворах ДМСО; в 50%-ном водном растворе ДМСО эта скорость близка к скорости в воде (табл. 2). По-видимому, влияние природы среды на взаимодействие полиаминов и полиэфиров связано с различиями в конформационных состояниях данных полимеров в разных растворителях.

В водной среде по сравнению с растворами в ДМСО более заметна разница в скорости исчезновения групп НФЭ при взаимодействии с полиамином полиэфиров на основе сополимеров ВП и ГПМА с диглициновым спейсером, отделяющим группы НФЭ от основной цепи. Для сополимера ГПМА процесс идет быстрее и Q_{\max} выше, чем для сополимера ВП (табл. 2, опыты 11 и 19). Скорость гидролиза обоих полимеров в контрольных

опытах при этом близка. Полимеры ГПМА более гидрофильны, чем полимеры ВП, и, возможно, что в водных растворах по сравнению с растворами в ДМСО более сильно выражены различия в конформационных состояниях этих полимеров, что увеличивает разницу в скорости аминолиза. Однако, вероятно влияние и другого фактора. Поликатионы способны катализировать гидролиз активированных эфиров, и кинетика процесса чувствительна к конформационным различиям [13]. Возможно, что при переходе от контрольных опытов к водным смесям полиэфиров с полиамином в разной степени изменяется скорость гидролиза полиэфиров на основе разных полимеров. Вероятно, играют роль оба фактора.

Увеличение общей концентрации полимеров до 3–5 мас. % и в случае полиэфиров с олигопептидными спейсерами приводит к сшитым интерполимерам. Скорость возникновения гелей, как и скорость процессов, приводящих к образованию растворимых продуктов реакции, зависит от природы растворителя, по-видимому, также вследствие влияния различий в конформационных состояниях полимеров в разных средах. Так, в растворах ДМСО гели также образуются быстрее, чем в растворах воды или этанола.

Таким образом, скорость взаимодействия исследованных полимерных реагентов, образующих интерполимеры с амидными связями, определяется строением основной цепи исходных макромолекул, наличием и природой спейсера между функциональными группами и основной полимерной цепью, конформационными состояниями макромолекул в растворе, а также концентраций реагирующих веществ и температурным фактором. Структура продуктов реакции и их растворимость зависят от молекулярно-массовых характеристик и концентрации полимерных реагентов. При этом в смесях исследованных сополимеров ВП-амин и сополимеров ВП с акролеином или с НФЭАК растворимость образующихся продуктов не зависит от типа межцепной реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воинцева И.И. Дис. ... д-ра хим. наук. С.-Пб.: ИВС РАН, 1992.
2. Vollmert B. // Pure Appl. Chem. 1975. V. 43. № 1. P. 183.
3. Kopeček J., Rejmanova P. // J. Polym. Sci., Polym. Symp. 1979. № 66. P. 15.
4. Назарова О.В., Бельникович Н.Г., Панарин Е.Ф., Калужная Л.М., Горбунова О.П., Гаврилова И.И., Пуркина А.В., Афанасьева Е.В., Николаева О.В. // Высокомолек. соед. А. 1995. Т. 37. № 10. С. 1649.
5. Rejmanova P., Labsky J., Kopeček J. // Makromol. Chem. 1977. B. 178. № 10. S. 2159.

6. Новые биологически активные полимеры и иммобилизованные ими стероиды / Под ред. Неженцева М.В. Л.: Изд-во Ленинградского педиатрического медицинского института, 1988. С. 17.
7. Павлов Г.М., Панарин Е.Ф., Корнеева Е.В., Курочкин К.К., Байков В.Е., Ушакова В.Н. // Высокомолек. соед. А. 1990. Т. 32. № 6. С. 1190.
8. Назарова О.В. Дис. ... канд. хим. наук. Л.: ИВС АН СССР, 1990.
9. Назарова О.В., Панарин Е.Ф. // Журн. прикл. химии. 1997. Т. 70. № 1. С. 139.
10. Ulbrich K., Nazarova O., Panarin E., Bendyš M., Sovovskij M. // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1988. V. 53. № 5. P. 1078.
11. Назарова О.В., Соловский М.В., Панарин Е.Ф., Алексеева С.В. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 2. С. 387.
12. Ушаков С.Н., Кропачев В.А., Трухманова Л.Б., Груз Р.И., Маркелова Т.М. // Высокомолек. соед. А. 1967. Т. 9. № 8. С. 1807.
13. Пшежецкий В.С., Лукьянова А.П., Кабанов В.А. // Биоорган. хим. 1975. Т. 1. № 7. С. 950.

Formation of Interpolymer Amide Bonds in the Solutions of Hydrophilic Polymers Bearing Side Amines and *n*-Nitrophenyl Ester Groups

O. V. Nazarova, E. V. Afanas'eva, E. F. Panarin, and O. P. Gorbunova

Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Bol'shoi pr. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

Abstract—The interchain covalent interactions between the copolymers of *N*-vinylpyrrolidone with vinyl- and allylamine and polymeric *n*-nitrophenyl esters based on *N*-vinylpyrrolidone-*N*-(2-hydroxypropyl)methacrylamide in solutions of DMSO, water, and ethanol, and a DMSO : water mixture (1 : 1) were studied by UV spectroscopy. The effect of the polymer nature and the reaction conditions on the rate of the process and the solubility of the resulting interpolymers was investigated.