

УДК 541.64:532.72

АМФИФИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИ-Н-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА¹

© 1999 г. М. И. Штильман*, И. И. Твердохлебова**, М. Ю. Ярмыш*,
Е. В. Михайлова*, А. М. Tsatsakis***, В. П. Торчилин****, А. Р. Rizos***

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125047 Москва, Миусская пл., 9

**Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмейнова
Российской академии наук
117813 Москва, ул. Вавилова, 28

***Crete University, Crete – 71510, Greece

****Northeastern University, Boston, MA 02115, USA

Поступила в редакцию 29.10.98 г.
Принята в печать 19.11.98 г.

Синтезированы низкомолекулярные ($M_n = 600$ –11 000) амфифильные полимеры N-винилпирролидона, содержащие концевые стеарильные группы, путем радикальной полимеризации в присутствии карбоксил- и аминосодержащих меркаптанов с последующей обработкой полученных полимеров соответственно стеариламином и хлорангидридом стеариновой кислоты. Найдены значения K_m и α зависимости $\eta_{уд}/c$ – c для разбавленных водных растворов амфифильных полимеров.

Поли(N-в vinyl)пирролидон (ПВП) привлекает к себе внимание как карбоцепной полимер с уникальным лиофильно-лиофобным балансом, благодаря которому он хорошо растворим в воде и широком круге растворителей с меньшей, чем вода, полярностью и образует комплексы с различными низко- и высокомолекулярными соединениями.

Значительно расширяют возможности использования этого полимера разработка его новых модификаций, содержащих концевые группы, отличающиеся различными типами функциональности.

В настоящей работе описан синтез амфифильных производных низкомолекулярного ПВП, содержащих концевые длинноцепные алифатические группы. Такие полимеры привлекают внимание как компоненты и модификаторы ориентированных структур, в частности липосомальных оболочек [1].

Эти полимеры получали взаимодействием ПВП, содержащего концевые аминную или карбоксильную группы с соответственно хлорангидридом стеариновой кислоты и стеариламином.

При этом исходные амино- и карбоксилсодержащие полимеры были получены радикальной полимеризацией N-винилпирролидона (ВП) в присутствии меркаптанов – меркаптоуксусной кислоты и 2-меркаптоэтиламина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез полимеров

Полимеры ВП, содержащие одну концевую аминную или карбоксильную группу (общая методика). 1.11 г (0.01 моля) ВП, 0.01 г ДАК нагревали в среде 4 мл диоксана в присутствии (приводятся использовавшиеся в различных реакциях количества меркаптана и коды образующихся полимеров) 1.126 г (1.22×10^{-2} моля) (1К), 0.036 г (3.91×10^{-4} моля) (2К), 0.018 г (1.95×10^{-4} моля) (3К), 0.0036 г (0.39×10^{-4} моля) (4К) меркаптоуксусной кислоты или 0.154 г (2.00×10^{-3} моля) (1А), 0.077 г (1.00×10^{-3} моля) (2А) 0.038 г (0.50×10^{-3} моля) (3А), 0.023 г (0.29×10^{-3} моля) (4А) 2-меркаптоэтиламина нагревали в запаянной ампуле в атмосфере сухого аргона в течение 1 ч при 70°C. Образовавшиеся полимеры выделяли осаждением в серный эфир, очищали экстракцией этим осадителем и сушили до постоянной массы в вакуме. Выход 0.83 г (75%) (1К), 0.91 г (82%) (2К), 0.98 г (88%) (3К), 1.00 г (90%) (4К), 0.74 г (67%) (1А),

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 98-03-33371а).

0.78 г (70%) (2А), 0.84 г (76%) (3А), 0.98 г (88%) (4А).

Полимеры ВП, содержащие концевые стеарильные группы (общая методика).

I. 1.11 г ПВП, содержащего концевую карбоксильную группу (1К–4К) растворяли в 10 мл сухого изопропанола и к полученному раствору добавляли раствор N,N'-дициклогексилкарбодиимида (1.48 г (1К), 0.46 г (2К), 0.29 г (3К) или 0.19 г (4К)) в 10 мл этого же растворителя. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли раствор соответствующего количества стеариламина (1.20 г (1К), 0.40 г (2К), 0.25 г (3К), 0.17 г (4К)) в 10 мл сухого изопропанола и выдерживали 2 ч при 60°C. Выпавшую дициклогексилмочевину отфильтровывали, а фильтрат упаривали до объема ~10 мл. Полученный полимер осаждали в серный эфир, экстрагировали осадителем и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход полимеров во всех случаях близок к теоретическому.

II. 1.11 г ПВП, содержащего концевую аминную группу (1А–4А) растворяли в 10 мл сухого диоксана. В полученный раствор при 0°C при перемешивании вводили триэтиламин (0.25 г (1А), 0.12 г (2А), 0.058 г (3А), 0.026 г (4А)) в 5 мл, а затем хлорангидрид стеариновой кислоты (0.73 г (1А), 0.36 г (2А), 0.17 г (3А), 0.080 г (4А)) в 5 мл этого же растворителя и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавший осадок солянокислого триэтиламина отфильтровывали, а полученный полимер осаждали в серный эфир, экстрагировали осадителем и сушили в вакууме до постоянной массы.

Исследование полимеров

Вискозиметрические исследования полимеров проводили с использованием вискозиметра Уббелоде с висячим уровнем по 10 параллельным измерениям времени истечения растворителя (вода) и растворов. ИК-спектры полимеров в таблетках КВг снимали на приборе "Specord IR-75". Определение концевых групп проводили потенциометрическим титрованием с использованием спиртовых растворов. ММ полимеров находили методом эбулиоскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При синтезе полимеров ВП с функциональной концевой группой была использована способность меркаптанов к передаче цепи при радикальной атаке. При этом радикал меркаптана, образующийся в результате отрыва атома водорода от группы SH инициирует рост цепи полимера,

Образцы ПВП с концевой функциональной группой

Строение концевой группы	Код полимера	M_n^*	Число звеньев в цепи
$\sim S-\text{CH}_2-\text{COOH}$	1К**	647/625	5–6
	2К	2000/1800	16–17
	3К	3200/3160	28–29
	4К	4700/4750	41–43
$\sim S-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$	1А***	1100/1100	9–10
	2А	1400/1600	12–14
	3А	2100/2100	18–19
	4А	11000/12000	99–108

* Числитель – расчет по концевым группам, знаменатель – результат эбулиоскопического измерения.

** Найдено, %: N 9.25; 9.30. Вычислено, %: 10.88; 10.80 для полимера без концевой стеарильной группы и 9.40; 9.32 для полимера с концевой стеарильной группой.

*** Найдено, %: N 10.31; 10.49. Вычислено, %: 13.01 для полимера без концевой стеарильной группы и 10.46 для полимера с концевой стеарильной группой.

что, как было показано в работе [2], определяется относительными скоростями различных стадий радикального процесса.

В результате полимеризации, реализованной таким методом, могут быть получены низкомолекулярные полимеры, содержащие одну функциональную концевую группу, соответствующую радикалу меркаптана, что было показано на примере ряда мономеров [3–5].

Полученные в данной работе полимеры приведены в таблице. То, что они содержали одну концевую функциональную группу, подтверждало соответствие ММ полимеров, определенных по содержанию в них концевых групп и методом эбулиоскопии.

Как видно, присутствие меркаптана в системе в использованных пределах во всех случаях приводит к образованию низкомолекулярных полимеров ВП, содержащих одну концевую функциональную группу, причем ММ полимера снижается с увеличением количества введенного меркаптана. При этом ММ полимеров находятся в пределах, соответствующих требуемым для включения полимера в липидные слои [6].

Введение в полученные полимеры концевой стеарильной группы проводили обработкой карбоксилсодержащих полимеров, карбоксильная группа которых была активирована N,N'-дициклогексилкарбодиимидом, стеариламином, а

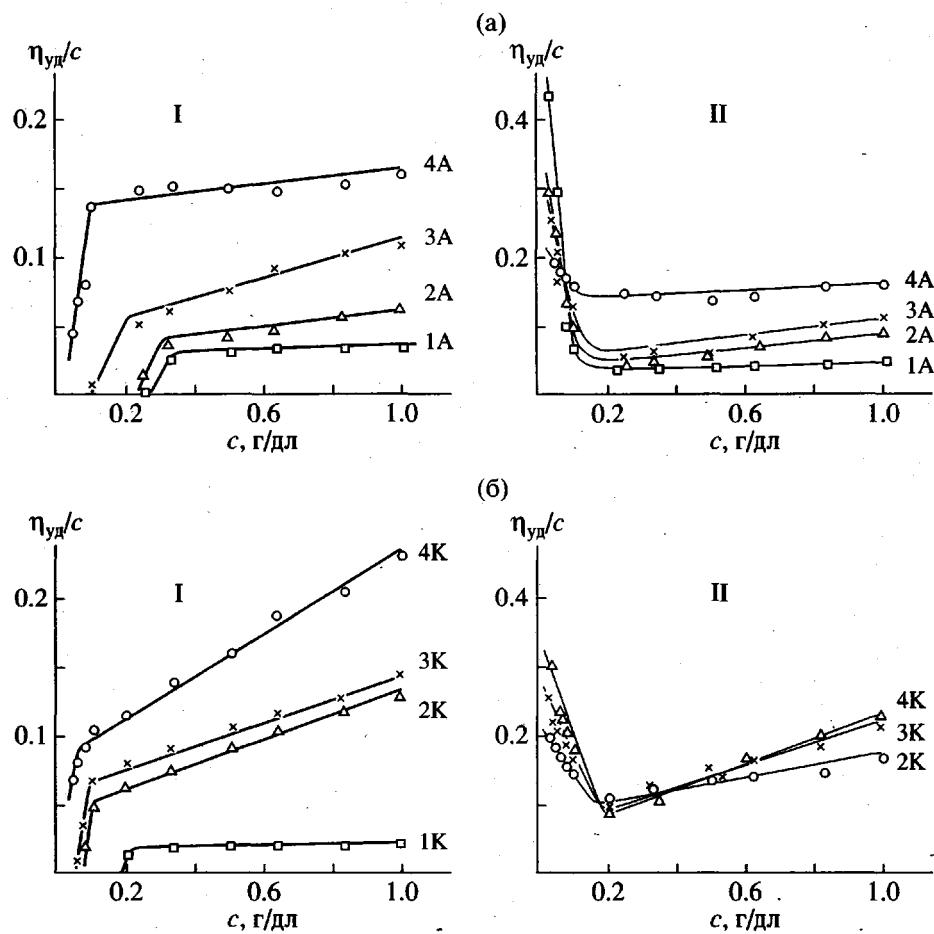


Рис. 1. Зависимость $\eta_{уд}/c$ – c для полимеров ВП, содержащих концевую аминную (а) и карбоксильную (б) группы (I), и их стеарильных производных (II). Номера прямых соответствуют обозначениям образцов в таблице.

аминосодержащих полимеров – хлорангидридом стеариновой кислоты.

Степень замещения реагирующих концевых групп определяли методом потенциометрического титрования в тех же условиях, что и при определении концевых групп для расчетов ММ полимеров. При этом во всех образцах полимеров концевые группы обнаружены не были, что позволяет предположить, что степень их замещения близка к полной.

Элементный анализ в данном случае не давал достоверного результата, так как различие в содержании определяемых элементов в образцах с более высокими ММ было незначительно, а для образцов с низкими ММ (1К, 1А) не превышало 1.5–2.5%.

В ИК-спектрах полимеров, содержащих стеарильные группы, наблюдалось увеличение интенсивности поглощения метиленовых групп при 633 и 2850 cm^{-1} .

На рис. 1 показана зависимость $\eta_{уд}/c$ – c для полимеров, содержащих и не содержащих стеарильных концевых групп. Как видно, в случае полимеров ВП с концевыми аминными и карбоксильными группами эти зависимости имеют стандартную форму с прямолинейным участком при концентрациях, превышающих 0.2 г/дл. Снижение значений $\eta_{уд}/c$ при более низких концентрациях, возможно, связано с компактизацией макромолекулярного клубка в очень разбавленных растворах [7].

При этом зависимость $[\eta]$ от ММ, полученной эбуллиоскопическим методом, соответствовала прямолинейной зависимости, что позволило определить значения K_m и α , оказавшиеся равными для полимеров с концевыми карбоксильными группами ($2.90 \pm 0.19 \times 10^{-4}$ и 0.66 ± 0.01 , а для полимеров с концевыми аминными группами 2.72 ± 0.17 и 0.66 ± 0.01 соответственно. Эти значения близки к величинам, характерным для низкомолекулярного ПВП, найденным ранее – $K_m = 3.01 \pm 0.35$ и

$\alpha = 0.65 \pm 0.01$ [8], что указывает на незначительное влияние данных концевых функциональных групп на конформацию ПВП.

С другой стороны, в случае полимеров с концевыми стеарильными группами в области низких концентраций наблюдалось существенное увеличение η_{sp}/c . По-видимому, такое отличие от полимеров, не содержащих гидрофобные группы, связано с особенностями гидрофильно-гидрофобного взаимодействия внутри макромолекулярного клубка с участием полярного растворителя (воды) в сильно разбавленных растворах.

Значения K_m и α зависимости $[\eta]$ от ММ для амфи菲尔ных производных с учетом ММ, определенных эбулиоскопическим методом, для прямолинейных участков равны $K_m = [(2.86 \pm 0.22)/(3.83 \pm 0.34)] \times 10^{-5}$ и $\alpha = [(0.96 \pm 0.02)/(0.92 \pm 0.02)]$. В этом случае первая цифра относится к амфи菲尔ным полимерам, полученным из поли-*N*-ванилпирролидонов с концевой карбоксильной группой, вторая – к амфи菲尔ным полимерам, полученным на основе поли-*N*-ванилпирролидонов с концевой аминной группой. Как видно, значения K_m в указанных случаях имеют один порядок, а

значения α вообще близки. Таким образом, данные уравнения могут быть использованы для амфи菲尔ных полимеров этого типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torchilin V.P., Shtil'man M.I., Trubetskoy V.S. / Biochim. et Biophys. Acta. 1994. № 1195. P. 181.
2. Рябов А.В., Смирнова Л.А., Панова Г.Д., Солдатов В.М., Рудин А.А. // Высокомолек. соед. А. 1974. Т. 16. № 1. С. 29.
3. Yamashita Y., Ito K., Mizuno H., Ukada K. // Polym. J. 1982. V. 14. № 4. P. 255.
4. Chujo Y., Shishino T., Tsukahara Y., Yamashita Y. // Polym. J. 1985. V. 17. № 1. P. 139.
5. Akashi M., Kirikihira I., Miyauchi N. // Angew. Makromol. Chem. V. 132. № 2112. P. 81.
6. Torchilin V.P., Milshtein A.M., Shtil'man M.I. // Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. (Nice, 1994). 1994. V. 21. P. 604.
7. Бектуров Е.А., Бакауова З.Х. Синтетические водорастворимые полимеры в растворах. Алма-Ата: Наука, 1981.
8. Карапутадзе Т.М., Сверчук В.И., Тарабакин С.В., Панов В.П., Кириш Ю.Э. // Хим.-фармацевт. журн. 1979. Т. 13. № 10. С. 119.

Amphiphilic Derivatives of Poly(*N*-vinylpyrrolidone)

M. I. Shtil'man*, I. I. Tverdokhlebova**, M. Yu. Yarmysh*, E. V. Mikhailova*,
A. M. Tsatsakis***, V. P. Torchilin****, and A. P. Rizos***

*Mendeleev University of Chemical Technology,
Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia

**Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 28, Moscow, GSP-1, 117813 Russia

***Crete University, Crete 71510, Greece

****Northeastern University, Boston, MA 02115, USA

Abstract—Low-molecular-mass ($M_n = 600\text{--}11\,000$) amphiphilic *N*-vinylpyrrolidone polymers bearing stearyl end groups were synthesized by free-radical polymerization in the presence of carboxyl- and amino-containing mercaptans, followed by treatment of the resulting polymers with stearylamine and stearyl chloride, respectively. For the dilute aqueous solutions of the amphiphilic polymers, the values of K_m and α in the η_{sp}/c plot were determined.