

УДК 541.46:547(466+583)

ПОЛИ-Н-ВИНИЛПИРРОЛИДОН С БОКОВЫМИ АМИНОКИСЛОТНЫМИ ГРУППАМИ

© 2005 г. Р. И. Ташмухамедов*, М. И. Штильман*, В. Ю. Хвостова*, М. В. Клягина*,
А. М. Tsatsakis**, И. М. Шашкова*

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

**University of Crete
71410 Iraklion, Crete, Greece

Поступила в редакцию 27.05.2004 г.
Принята в печать 20.01.2005 г.

Полимерные производные глицина, β -аланина, γ -аминомасляной и ϵ -аминокапроновой кислот были получены реакцией их избытка в щелочной среде с поли-Н-винилпирролидоном, содержащим 10 мол. % эпоксидных групп. Степень замещения эпоксидных групп достигает 78–87% и повышается при увеличении длины радикала аминокислоты. Аминокислотные производные проявляют себя как слабые полизелектролиты, причем значения pK_b и pK_a полимеров изменяются в том же ряду, что и у соответствующих низкомолекулярных аминокислот.

Эпоксидсодержащие полимеры широко используют в качестве носителей различных биологически активных веществ [1]. В настоящей работе для синтеза полимеров с боковыми аминокислотными группами использован эпоксидсодержащий поли-Н-винилпирролидон (**ПВП**).

Подобные полимерные производные аминокислот предполагается применять как основу для систем с различной биологической активностью [2–5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали эпоксидсодержащий ПВП, полученный реакцией ПВП ($M_w = 2.5 \times 10^4$) с хлорацетамидом в спиртовой среде в присутствии этилата натрия по описанной ранее методике [6]. Синтезированный эпоксидсодержащий ПВП включал 10 мол. % звеньев с эпоксидными группами. Аминокислоты (глицин, β -аланин, γ -аминомасляная и ϵ -аминокапроновая) производства фирмы “Sigma” использовали без дополнительной очистки.

Реакцию эпоксидсодержащего ПВП с аминокислотами проводили по следующей общей мето-

дике: 10 г эпоксидсодержащего ПВП и 20-кратный мольный избыток аминокислоты растворяли в 170 мл дистиллированной воды. К полученному раствору добавляли 7 г NaOH в 17 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем раствор доводили до pH 7 добавлением 0.5 N HCl и диализовали против дистиллированной воды. Полимер выделяли лиофильной сушкой и хранили в вакууме.

Для определения содержания аминых и карбоксильных групп навески полимера 0.1 г растворяли в 10 мл метанола и титровали соответственно потенциометрически 0.01 N раствором HCl в метаноле и 0.01 N раствором NaOH в метаноле в присутствии индикатора фенолфталеина.

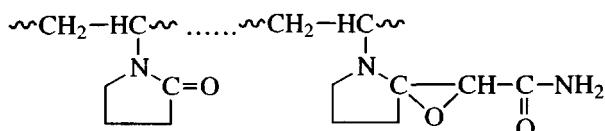
При изучении кислотно-основных свойств в термостатированную ячейку для титрования вносили 25 мл 0.01 M (по функциональным группам) раствора полимера в свежеприготовленной бидистиллированной воде. Ионную силу поддерживали 0.01 M NaNO₃, температура 298 K. Для определения константы основной диссоциации раствор титровали 0.1 N NaOH, освобожденным от карбонатов, а при определении константы кислотной диссоциации титрантом служил 0.1 N раствор HNO₃. Титрование проводили в токе азота. Зна-

E-mail: shtilmanm@yandex.ru (Штильман Михаил Исаакович).

чения pH растворов измеряли на откалиброванном потенциометре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированный ранее взаимодействием ПВП с хлорацетамидом в условиях реакции Дарзана полимер содержал звенья с эпоксидными группами, способными вступать в различные реакции [6]:



Эпоксидные циклы полимеров реагируют с аминокислотами в мягких условиях (щелочная среда, комнатная температура) с участием только аминогруппы [2–5]. Известно, что реакция эпоксидных групп с различными функциональными соединениями (амины, карбоновые кислоты, меркаптаны) протекает в соответствии с правилом Красусского с присоединением реагирующего с эпоксидом вещества по наиболее гидрогенизированному атому углерода оксиранового цикла. В нашем случае в реакцию с аминокислотой вступал дизамещенный эпоксид. Поэтому для уточнения направления ориентирования аминокислотного остатка были исследованы особенности протекания этой реакции в модельной системе 4-метил-1-окса-4-азаспиро[2,4]гептанкарбоксамид + глицин и показано, что в результате их взаимодействия образуется единственный продукт следующего строения:

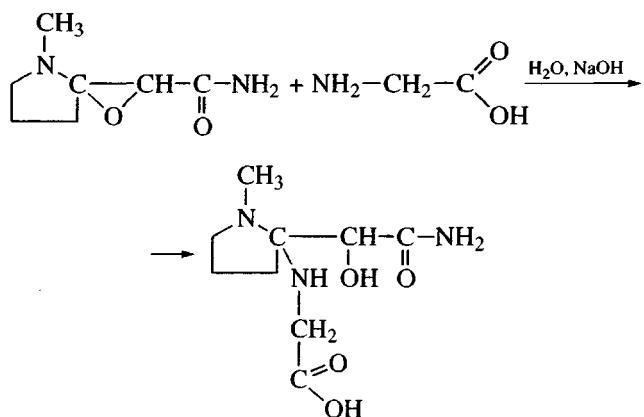
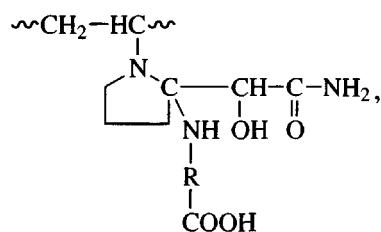


Таблица 1. Степень превращения эпоксидсодержащего ПВП при реакции с аминокислотами

Аминокислота	Степень превращения, мол. %	
	по прореагировавшим группам NH ₂	по введенным группам COOH
Глицин	—	78.7
β-Аланин	82.2	83.1
γ-Аминомасляная кислота	83.4	84.5
ε-Аминокапроновая кислота	85.3	86.7

Это позволяет полагать, что и при реакции эпоксидсодержащего ПВП с аминокислотами в составе полимера будут образовываться звенья



где R = -CH₂-; -(CH₂)₃; -(CH₂)₂; -(CH₂)₅.

На ИК-спектрах полученных полимеров различимы области поглощения карбонильных групп амидов и карбоксильной группы. В использованных для снятия спектров условиях разделения поглощения карбонилов амида пирролидонового кольца и амида эпоксидсодержащего звена в области их наиболее интенсивного поглощения (1650–1700 см⁻¹) не наблюдалось. ИК-спектры всех полимеров содержали полосы ν_{C=O} 1653 и 1560–1575 см⁻¹.

Состав полученных аминокислотных производных был определен титрованием образовавшихся вторичных аминных и карбоксильных групп (табл. 1). Как видно, анализ по обеим группам дал сходные результаты.

Данные табл. 1 показывают, что степень превращения эпоксидных групп увеличивается с ростом длины углеводородного радикала аминокислоты, однако не достигает 100%.

С учетом того, что по результатам спектрального и функционального анализов полученные продукты не содержали незамещенных эпоксидных групп, можно предположить, что часть групп

Таблица 2. Значения pK_a и pK_b аминокислот и их полимерных производных

Соединение	pK_a	pK_b
Эпоксидсодержащий ПВП + глицин	3.18	9.9
Эпоксидсодержащий ПВП + β -аланин	3.37	10.06
Эпоксидсодержащий ПВП + γ -аминомасляная кислота	4.00	10.10
Эпоксидсодержащий ПВП + ϵ -аминокапроновая кислота	4.43	10.19
Глицин	2.35	9.8
β -Аланин	3.28	10.15
γ -Аминомасляная кислота	3.90	10.38
ϵ -Аминокапроновая кислота	4.49	10.72

подверглась гидролизу в сильно щелочной среде. По-видимому, в условиях проведения реакции в водно-щелочной среде вода в некоторой мере является конкурентом аминогруппе в реакции присоединения к оксирановой группе. Косвенным подтверждением принципиальной способности эпоксидных групп эпоксидсодержащего ПВП к гидролизу является постепенное понижение их содержания при хранении.

То, что полученные полимерные производные аминокислот ведут себя в водном растворе как типичные полиэлектролиты, содержащие кислотные и основные группы, было подтверждено исследованием их диссоциации. Полученные дан-

ные сравнивали с константами диссоциации низкомолекулярных аминокислот, найденными в аналогичных условиях (табл. 2).

Определение величин pK_b (основная диссоциация) и pK_a (кислотная диссоциация) проводили потенциометрическим титрованием. Значения констант диссоциации рассчитывали по известному уравнению Гендерсона–Хасельбаха

$$pK_a = \text{pH} - \lg((1 - \alpha)/\alpha)$$

$$pK_b = \text{pH} - \lg(\alpha/(1 - \alpha)),$$

где α – степень нейтрализации [7].

Полученные зависимости, представленные на рис. 1, имели характер, близкий к прямолинейному, указывающий на то, что кажущиеся константы диссоциации подчиняются приведенным выше уравнениям. При этом значения констант слабо зависели от степени нейтрализации.

Малая зависимость pK_a от α свидетельствует о том, что в исследуемых системах имеют место слабые полизелектролитные эффекты. Значения констант, как и в случае низкомолекулярных кислот, уменьшались с увеличением длины радикала между аминной и карбоксильной группами.

Следует отметить также, что во всех случаях значения pK для низкомолекулярных аминокислот были несколько выше (табл. 2), чем для их полимерных аналогов; это, возможно, может быть объяснено влиянием пространственных факторов, несмотря на низкую плотность зарядов (содержание аминокислотных остатков 8–9 мол. %).

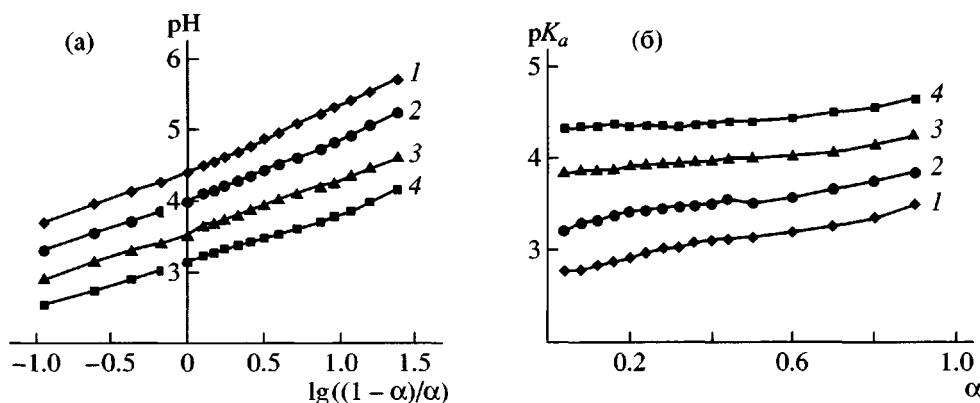


Рис. 1. Зависимости pH от $\lg((1 - \alpha)/\alpha)$ (а) и pK_a от α (б) для полимеров, полученных реакцией эпоксидсодержащего ПВП с глицином (1), β -аланином (2), γ -аминомасляной (3), ϵ -аминокапроновой кислотами (4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shtilman M.I.* Immobilization on Polymers, Utrecht; Tokyo: VSP, 1993.
2. *Lee V.A., Musin R.I., Tashmukhamedov R.I., Shtilman M.I., Rashidova S.Sh.* // *J. Contr. Rel.* 1990. V. 14. № 1. P. 61.
3. *Ташмукамедов Р.И., Ли В.А., Мусин Р.И., Тулягинов Р.Т., Рашидова С.Ш., Штильман М.И.* // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 12. С. 1447.
4. *Baritaki S., Krambovitis E., Alifragis J., Rizos A.K., Shtilman M.I., Tsatsakis A.M.* // *J. Non-Cryst. Solids.* 2002. V. 307. P. 898.
5. *Shtilman M.I., Tashmukhamedov R.I., Tsatsakis A.M., Hvostova V.Yu., Hadzidakis G., Assithinakis P., Rashidova S.Sh., Shashkova I.M.* // *27th Int. Symp. on Contr. Release of Bioact. Materials.* Paris, 2000. P. 7009.
6. *Штильман М.И., Хвостова В.Ю., Ташмукамедов Р.И., Головкова Т.А., Тсатсакис А.М.* // Пласт. массы. 2001. № 7. С. 5.
7. *Альберт А., Серженет Е.* Константы ионизации кислот и оснований. М.; Л.: Химия, 1964.

Poly(N-vinylpyrrolidone) with Amino Acid Side Groups

**R. I. Tashmukhamedov*, M. I. Shtil'man*, V. Yu. Khvostova*,
M. V. Klyagina*, A. M. Tsatsakis**, and I. M. Shashkova***

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

**University of Crete, Iraklion, Crete, 71410 Greece

Abstract—Polymer derivatives of glycine, β -alanine, γ -aminobutyric and ϵ -aminocaproic acids were obtained in an alkaline medium by reacting excess of the above compounds with poly(N-vinyl pyrrolidone), containing 10 mol % epoxy groups. Degree of substitution of epoxide groups reached 78–87 % and grew with an increase in the hydrocarbon chain length of the amino acid. Amino acid polymeric derivatives behaved as weak polyelectrolytes, moreover, their pK_b and pK_a values varied in the same order as for their low-molecular-mass counterparts.