

УДК 541.64:547(279+379)

## МОДИФИКАЦИЯ СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛКАПРОЛАКТАМА И МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ 2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ВЛИЯНИЕ ИОНОГЕННЫХ ГРУПП НА РН-ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОПОЛИМЕРА<sup>1</sup>

© 2005 г. И. М. Охапкин\*, \*\*, А. С. Дубовик\*\*\*, Е. Е. Махаева\*\*\*\*, А. Р. Хохлов\*\*, \*\*\*\*

\*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук  
119991 Москва, ул. Вавилова, 28

\*\*Department of Polymer Science, University of Ulm  
Albert-Einstein-Allee 11, D-89069, Ulm, Germany

\*\*\*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук  
119991 Москва, ул. Косыгина, 4

\*\*\*\*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Физический факультет  
119992 Москва, Ленинские горы

Поступила в редакцию 19.08.2004 г.

Принята в печать 22.02.2005 г.

Проведена модификация сополимера N-винилкапролактама и метакриловой кислоты с содержанием метакриловой кислоты 37% путем прививки 2-аминоэтансульфоновой кислоты (таурина) на карбоксильные группы в присутствии N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида; максимальная степень замещения 35%. Исходный сополимер N-винилкапролактама и метакриловой кислоты обладает pH-чувствительными и термочувствительными свойствами; последние проявляются лишь в нейтральных и щелочных средах ( $\text{pH} > 6$ ). Показано, что модифицированный сополимер в отличие от исходного не обладает pH-чувствительными свойствами, а его термочувствительные свойства проявляются как в нейтральных ( $\text{pH} 7$ ), так и в кислых средах ( $\text{pH} 3$ ).

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы растет интерес к полимерам, меняющим свое физическое состояние при малых изменениях внешних параметров (температура, pH среды, интенсивность светового излучения, напряженность электрического поля) [1–3]. Такие полимеры называют чувствительными. Из-за широких возможностей применения в медицинских целях [1] pH-термочувствительные полимеры и гели представляют собой наиболее часто исследуемые системы такого рода.

Большинство работ по данной тематике посвящено pH-термочувствительным системам, в которых температура фазового перехода зависит от pH. В этом направлении наиболее интенсивно исследовали свойства сополимеров N-изопропилакриламида и акриловой кислоты [4, 5]. Для указанной системы характерно возрастание температуры фазового

перехода при низких pH и соответственно высокой степени заряженности звеньев акриловой кислоты. Помимо линейных полимеров, сообщается о pH-термочувствительных микрогелях – сополимерах N-винилкапролактама и акрилата натрия [6]. Микрогели претерпевали коллапс, при изменении как pH, так и температуры.

Одним из методов варьирования чувствительных свойств водорастворимых полимеров за счет изменения баланса гидрофобных и электростатических взаимодействий является их комбинация с ПАВ [6, 7]. Тем не менее, применение ПАВ имеет ряд недостатков, в частности затруднен контроль за соотношением молекул ПАВ и полимерных звеньев в смешанных мицеллах полимер–ПАВ. Подобного недостатка лишены системы, в которых ионогенные группы ковалентно связаны с полимерной цепью. При этом прямая сополимеризация термочувствительных мономеров с ионогенными мономерами затруднена из-за сложностей при подборе растворителя.

Учитывая изложенное выше, представляется весьма перспективным развитие методик получения термочувствительных полимеров с сильными ионогенными группами посредством полимер-аналогичных превращений.

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Гумбольдта, Программы “Инвестиции в будущее” (ZIP) и Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 03-03-32878).

E-mail: okhapol@polly.phys.msu.ru (Охапкин Иван Михайлович).

Ранее нами было показано, что сополимеры N-винилкапролактама (**ВК**) и метакриловой кислоты (**МАК**) обладают pH-термочувствительными свойствами [8]. Сополимеры претерпевают термоинициируемый фазовый переход в широком интервале нейтральных и щелочных значений pH. При этом температура фазового перехода нечувствительна к pH. При понижении pH в слабокислых средах ( $pH < 5.8$ ) сополимер претерпевает pH-инициируемый фазовый переход.

В настоящей работе осуществляли химическую модификацию сополимера ВК и МАК с содержанием МАК 37% в водных средах с целью изучения влияния природы ионогенных групп на комбинированные pH-термочувствительные свойства. Модификацию проводили по карбоксильным группам звеньев МАК; модификатором служила 2-аминосульфоновая кислота (таурин,  $H_2N-CH_2-CH_2-SO_3H$ ).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы

ВК ("Aldrich") дважды перегоняли при пониженном давлении ( $T = 130^\circ\text{C}/10 \text{ mm rt st}$ ). МАК ("Merck") очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле. ДАК ("Merck") перекристаллизовывали из метанола. Активатор — N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодииimid (ЭДК,

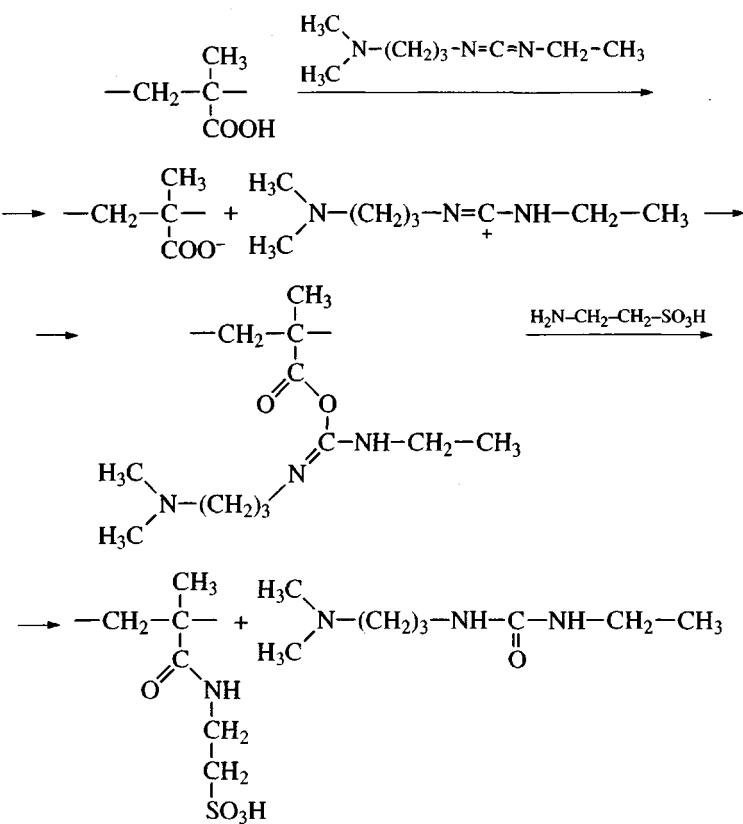
$\begin{array}{c} H_3C \\ | \\ H_3C-N-(CH_2)_3-N=C=N-CH_2-CH_3 \end{array}$  ("Fluka") и таурин ("Fluka") использовали без дополнительной очистки.

### Синтез сополимера

Мономеры (ВК и МАК, соотношение мономеров 9 : 1 соответственно) и инициатор (ДАК, 0.03%) растворяли в смеси ДМСО–вода (10% воды по объему). Сополимеризацию проводили в атмосфере аргона в течение 48 ч при  $50^\circ\text{C}$ . Полученный сополимер выделяли осаждением в горячую дистиллированную воду. После осаждения сополимер растворяли в водном NaOH с концентрацией 0.1 моль/л (содержание полимера ~1 мас.%) и pH системы доводили до 8. Полученный раствор полимера диализировали против дистиллированной воды в течение 48 ч с трехкратной сменой внешнего раствора, после чего полимер сушили лиофильно в течение 24 ч. Выход сополимера 70%.

### Модификация сополимера ВК–МАК

В водной среде и при умеренных температурах реакция карбоксилсодержащих соединений с таурином возможна только при участии ЭДК, как активатора карбоксильной группы [9]:



Реакцию проводили в течение 4 ч при комнатной температуре, pH 6.1, концентрации таурина 0.5 моль/л и концентрации ЭДК 0.05 моль/л. Концентрация карбоксильных групп сополимера составляла 0.005 моль/л. По окончании реакции непрореагировавший ЭДК нейтрализовывали ацетатным буфером [9]. После добавления ацетатного буфера полученный раствор диализировали в течение 48 ч против децимольного раствора NaCl с трехкратной сменой внешнего раствора, а затем против дистиллированной воды в том же режиме. После диализа раствор сополимера подвергали лиофильной сушке в течение 24 ч.

### *Характеристика полимеров*

ММ исходного сополимера определяли методом статического светорассеяния. Доля звеньев МАК в исходном сополимере находили путем потенциометрического титрования и по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ . Характер распределения мономерных звеньев по цепи оценивали из величин констант сополимеризации, полученных по методу Майо–Льюиса.

Степень модификации полимера определяли методом ЯМР  $^1\text{H}$ . Модифицированный полимер был охарактеризован также методом ИК-Фурье спектроскопии.

Растворы полимеров изучали методами статического и динамического светорассеяния на лазерном гoniометре ALV/CGS-8F. Источником излучения служил гелий-неоновый лазер "JDS Uniphase" мощностью 22 мВт с рабочей длиной волны 633 нм. В качестве растворителя для полимера использовали водный раствор NaCl с концентрацией 0.05 моль/л.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получали на спектрометре "Bruker Avance DRX" с рабочей частотой 400 МГц. Растворителем служил  $\text{DMSO-d}_6$  (исходный сополимер) и  $\text{D}_2\text{O}$  (модифицированный сополимер). Концентрация сополимеров составляла 1 мас. %.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре "Bruker IFS 113v". При исследовании использовали полностью ионизированные полимеры. Образцы для исследования готовили следующим образом: лиофилизованный полимер растворяли в воде, pH раствора доводили до 9, полимер вновь лиофилизовали, затем смешивали

с порошком КВг и прессовали смесь в таблетки. Разрешение спектров составляло 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Калориметрические эксперименты выполняли на дифференциальном сканирующем калориметре СКАЛ-1 (Пущино) при скорости нагревания 1 град/мин и избыточном давлении 3 атм. Интервал изменения температуры 4–80°C. В качестве базовой линии использовали водный раствор NaCl с концентрацией 0.05 моль/л. Анализ полученных термограмм и расчет энталпий фазового перехода проводили по методу [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Свойства исходного сополимера были определены в работе [8]. Среднемассовая ММ сополимера составляла  $3.8 \times 10^5$ , содержание звеньев МАК 37%. Сравнение величин констант сополимеризации ( $r_{\text{ВК}} = 0.03 \pm 0.02$ ;  $r_{\text{МАК}} = 0.7 \pm 0.2$  [8]) свидетельствует о том, что в сополимере имеется тенденция к чередованию звеньев различных типов. Однако эта тенденция выражена слабо, поскольку значение  $r_{\text{МАК}}$  гораздо ближе к единице по сравнению с  $r_{\text{ВК}}$ . Таким образом, анализ констант сополимеризации указывает на то, что сополимер обладает распределением мономерных звеньев, близким к случайному.

На рис. 1 представлены ИК-спектры модифицированного и исходного сополимеров в низкочастотной области (800–1900  $\text{cm}^{-1}$ ). Основной полосой, характерной для этих сополимеров, является полоса валентных колебаний связи C=O амидной группы (1636  $\text{cm}^{-1}$ ). В спектре модифицированного полимера обнаружены полосы поглощения остатка таурина, соединенного амидной связью с основной цепью полимера. Для этого участка боковой цепи полимера свойственны деформационные колебания связи N–H (1540  $\text{cm}^{-1}$ ) и валентные колебания связей C–S (1230  $\text{cm}^{-1}$ ) и S=O (1040  $\text{cm}^{-1}$ ).

По результатам исследования ЯМР  $^1\text{H}$  степень замещения карбоксильных групп составила 35%. Варьирование концентрации ЭДК, продолжительности реакции, температуры или pH не приводит к увеличению доли модифицированных звеньев МАК в сополимере (табл. 1).

Таким образом, предложенная методика позволяет проводить частичное замещение карбоксильных групп в сополимере на более сильные

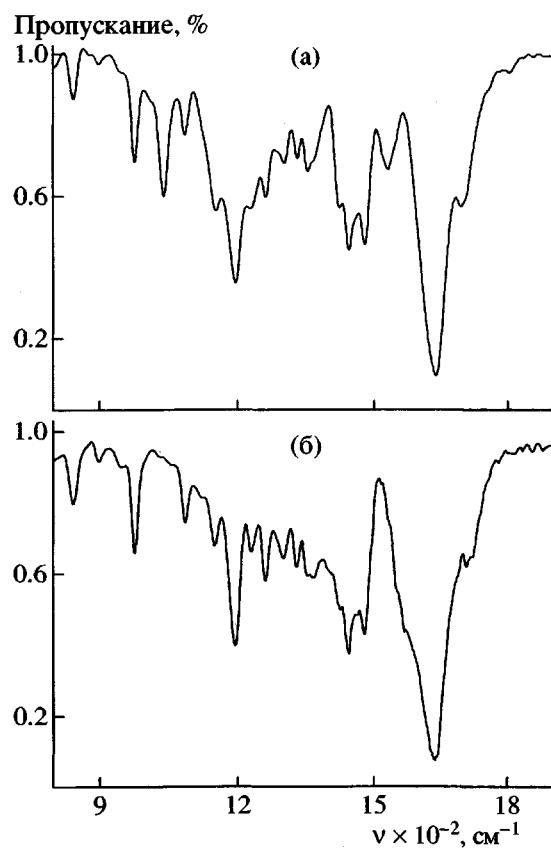
сульфогруппы, и может служить одним из способов получения ионогенных терполимеров.

Сравнение pH- и термочувствительных свойств исходного и модифицированного сополимеров позволяет выделить основные типы взаимодействий, определяющие поведение термочувствительных полиэлектролитов, которые содержат мономерные звенья ВК и МАК и сульфогруппы. Внедрение таурина в сополимер ВК и МАК вызывает изменения pH- и термочувствительных свойств сополимера. Действительно, поскольку pH-чувствительные свойства сополимера обусловлены образованием нерастворимого полимерного комплекса при протонировании карбоксильных групп остатков МАК, замена части карбоксилов на сульфогруппы должна снижать pH-чувствительные свойства сополимера.

Влияние модификации на pH и термочувствительные свойства сополимера исследовано методами высокочувствительной ДСК и динамического светорассеяния. В качестве меры проявления термочувствительных свойств сополимера выбрана энталпия его фазового перехода, а также интенсивность рассеяния света раствором полимера после точки фазового перехода. Энталпия перехода является количественной характеристикой процесса. Микрокалориметрические исследования позволяют найти энталпию перехода в растворах термочувствительных полимеров. Она вычисляется как интеграл функции избыточной удельной теплоемкости образца по температуре.

**Таблица 1.** Изменение степени замещения карбоксильных групп в сополимере в зависимости от условий модификации

pH	Температура, °C	Концентрация ЭДК, моль/л	Время реакции, ч	Замещение карбоксигрупп, %
5	23	0.05	12	33
6	23	0.05	4	35
		0.1	12	35
7	23	0.1	4	29
		0.05	4	27
8	23	0.1	12	35
		0.05	4	31



**Рис. 1.** ИК-спектры модифицированного (а) и исходного (б) сополимеров, содержащих 37% МАК.

Проявление pH-чувствительных свойств немодифицированного сополимера характеризуется яркой особенностью – в слабокислой области pH происходит резкое снижение термочувствительных свойств сополимера, что отмечено уменьшением интенсивности рассеяния света при повышенных температурах (по сравнению с нейтральными pH) и уменьшением энталпии фазового перехода. При этом тенденция к снижению

**Таблица 2.** Сравнение характеристик сополимера ВК-МАК до и после модификации

Полимер, содержащий 37% МАК	pH	Энталпия фазового перехода, Дж/г	Температура фазового перехода, °C
До модификации	7	3.6	33.3
После модификации	7	4.3	33.8
	3	4.1	33.3

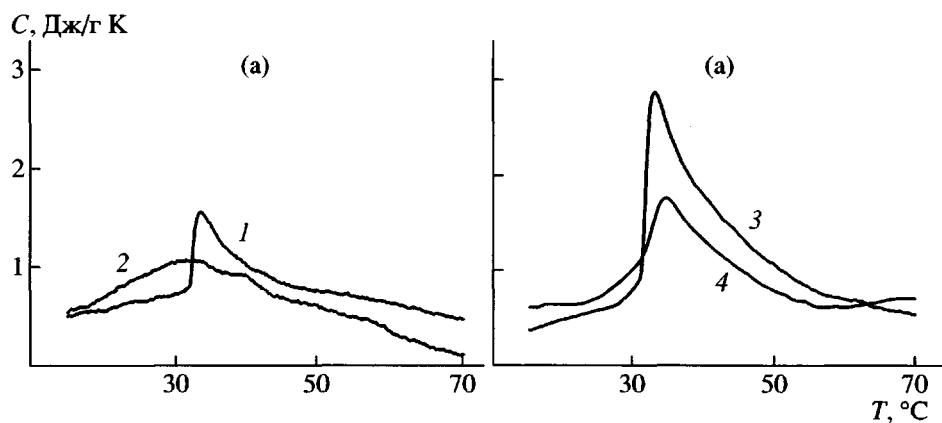


Рис. 2. Микрокалориметрическое исследование сополимеров, содержащих 37% MAK при pH 7 (1), 5.8 (2) и 9% MAK при pH 7 (3), 5.5 (4).  $C$  – парциальная мольная теплоемкость.

термочувствительных свойств начинает проявляться до выпадения нерастворимых макромолекулярных комплексов [8].

При pH 7 немодифицированный сополимер дает узкий кооперативный пик, характерный для водорастворимых термочувствительных полимеров. При pH 5.8 термограмма представляет собой широкий размытый пик с неопределенными границами (рис. 2, кривые 1, 2). Ранее нами было показано [8], что энталпия фазового перехода в данном случае очень мала и находится за пределами точности микрокалориметрического метода. Уменьшение энталпии фазового

перехода при слабокислых pH наблюдается и для сополимера с меньшим содержанием MAK (9%) (рис. 2, кривые 3, 4).

Модифицированный сополимер теряет pH-чувствительные свойства за счет замещения исходных карбоксигрупп на ионизированные в слабокислой среде сульфогруппы. Это отмечено на термограммах ДСК (рис. 3 и табл. 2). Модификации 35% сульфогрупп достаточно для того, чтобы полимер полностью утратил pH-чувствительные свойства. Как видно из рис. 3 и табл. 2, как при pH 7, так и при pH 3 энталпии фазового перехода терполимера близки к энталпии фазового перехода немодифицированного полимера. Температуры фазового перехода также близки и отличаются не более чем на 0.5°C.

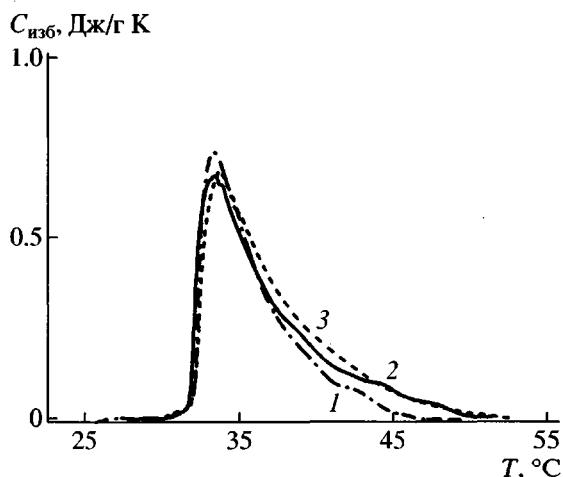
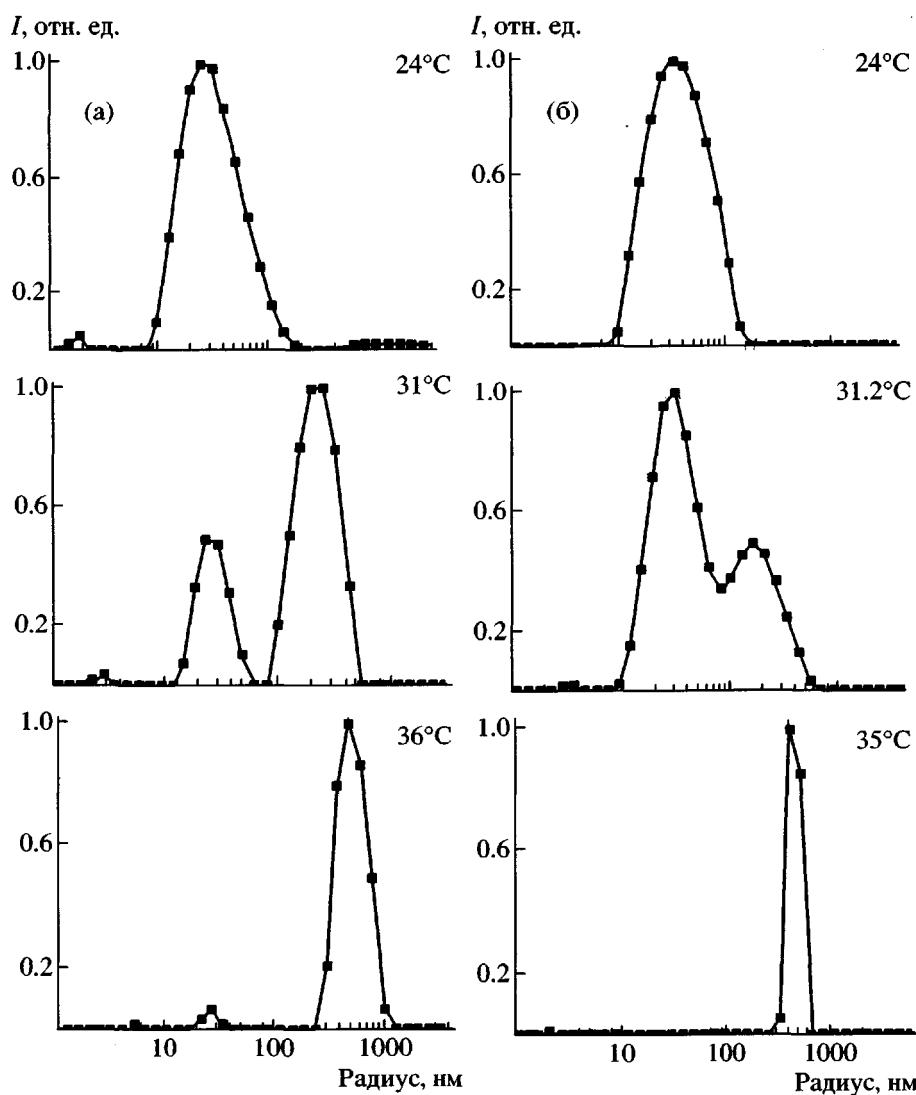


Рис. 3. Микрокалориметрическое исследование исходного (1) и модифицированного (2, 3) сополимеров, содержащих 37% MAK, при pH 7 (1, 2) и 3 (3).  $C_{\text{изб}}$  – избыточная мольная теплоемкость.

Согласно данным динамического светорассеяния, для исходного и модифицированного сополимеров при повышенных температурах характерна межмолекулярная агрегация (pH 7). В области фазового перехода в растворах существуют межмолекулярные агрегаты и макромолекулы в конформации клубка. Из данных рис. 4 следует, что модификация существенно не влияет на размеры клубков и межмолекулярных агрегатов: в начальной стадии агрегации размеры агрегатов составляют около 200 нм, при дальнейшем повышении температуры они достигают 600–700 нм. При этом размеры клубков модифицированного и исходного полимеров составляют 25–30 нм. При повышенных температурах для модифицирован-



**Рис. 4.** Распределение по размерам частиц исходного (а) и модифицированного (б) сополимеров, содержащих 37% МАК, при разной температуре и рН 7.

ного сополимера характерно более узкое распределение агрегатов по размерам.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частичная модификация сополимера ВК-МАК таурином по карбоксильной группе приводит к резкому изменению его рН- и термочувствительных свойств. Происходит полное исчезновение рН-чувствительных свойств модифицированного сополимера: при низких рН не наблюдается изменения энталпии его фазового перехода. Соответственно потеря рН-чувствительных свойств приводит к тому, что при  $\text{рН} < 6$  терполимер сохраняет термочувствительные свойства в отличие от немодифицированного со-

полимера. Модификация практически не сказывается на характере межмолекулярной агрегации сополимера при повышенных температурах в нейтральной среде.

Разработанный метод частичной модификации сополимера ВК-МАК может являться перспективным с точки зрения получения ионогенных терполимеров и изменения чувствительных свойств водорастворимых полимеров, содержащих карбоксильные группы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeong B., Gutowska A. // Trends Biotechnol. 2002. V. 20. № 7. P. 305.

2. Kirsh Y.E., Vorobiev A.V., Yanul N.A., Fedotov Y.A., Timashev S.F. // Sep. Purif. Technol. 2001. V. 22–23. P. 559.
3. Kikuchi A., Okano T. // Prog. Polym. Sci. 2002. V. 27. № 6. P. 1165.
4. Mi K.Y., Yong K.S., Chong S.C., Yong M.L. // Polymer. 1997. V. 38. № 11. P. 2759.
5. Mi K.Y., Yong K.S., Young M.L., Chong S.C. // Polymer. 1998. V. 39. № 16. P. 3703.
6. Peng S., Wu C. // Macromolecules. 2001. V. 34. № 3. P. 568.
7. Makhaeva E.E., Tenhu H., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 1998. V. 31. № 18. P. 6112.
8. Okhapkin I.M., Nasimova I.R., Makhaeva E.E., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 2003. V. 36. № 21. P. 8130.
9. Carraway K.L., Koshland Jr D.E. // Methods Enzymol. 1972. V. 25. P. 616.
10. Mikheeva L.M., Grinberg N.V., Mashkevich A.Y., Grinberg V.Y., Le T.M.T., Makhaeva E.E., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 1997. V. 30. № 9. P. 2693.

## Modification of N-vinylcaprolactam-Methacrylic Acid Copolymer with 2-Aminoethanesulfonic Acid: Effect of Ionogenic Groups on pH-Thermosensitive Properties of the Copolymer

I. M. Okhapkin\*, \*\*, A. S. Dubovik\*\*\*, E. E. Makhaeva\*\*\*\*, and A. R. Khokhlov\*\*, \*\*\*\*

\*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia

\*\*Department of Polymer Science,  
University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, D-89069, Ulm, Germany

\*\*\*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Science,  
ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia

\*\*\*\*Faculty of Physics, Moscow State University,  
Leninskie gory, Moscow, 119992 Russia

**Abstract**—Poly(N-vinylcaprolactam-*co*-methacrylic acid) containing 37% of methacrylic acid units was modified by grafting of 2-aminoethanesulfonic acid (taurine) onto carboxyl groups in the presence of N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide. The maximum degree of substitution was 35%. The original poly(N-vinylcaprolactam-*co*-methacrylic acid) demonstrated pH- and thermosensitive properties; the latter made themselves evident only in neutral and alkaline media ( $\text{pH} > 6$ ). It was shown that, in contrast to the original copolymer, the modified copolymer did not exhibit the pH-sensitive behavior, while its thermosensitive properties manifested themselves in both neutral ( $\text{pH} 7$ ) and acidic ( $\text{pH} 3$ ) media.