

© Коллектив авторов, 2015

Е. В. Ворфоломеева^{1, 2}, С. А. Кедик^{1, 2}, А. В. Панов^{1, 2}, Е. С. Жаворонок^{1, 2},
Ю. С. Ефимов², М. С. Старченкова¹, Д. В. Васильева¹, Г. В. Затонский²

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ *N*-ОКСИДИРОВАННОГО СОПОЛИМЕРА *N*-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И 2-МЕТИЛ-5-ВИНИЛПИРИДИНА

¹ Московский государственный университет тонких химических технологий (МИТХТ)

им. М. В. Ломоносова, Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86

² ЗАО "Институт фармацевтических технологий", Россия, 21353, Москва, Сколковское ш., д. 21/32,
e-mail: vorfolomeeva.e.v@yandex.ru, zhavoronok_elena@mail.ru

Окислением сополимеров *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина надуксусной кислотой получены *N*-оксиды сополимеров с различной степенью *N*-оксидирования. Методом УФ-спектрофотометрии исследована кинетика *N*-оксидирования, рассчитаны константы скорости и определена зависимость предельной степени *N*-оксидирования от температуры процесса. Молекулярные характеристики *N*-оксидированных сополимеров установлены методом ¹³C ЯМР. Для практического контроля полноты протекания реакции предложен подход на основе прямой УФ-спектрофотометрии.

Ключевые слова: *N*-винилпирролидон; 2-метил-5-винилпиридин; сополимер; *N*-оксидирование; УФ-спектроскопия; ¹³C ЯМР-спектроскопия.

Полимеры и сополимеры *N*-винилпирролидона (I) находят широкое применение в фармации и медицине [1 – 3], в том числе вследствие проявления ими выраженной физиологической активности [4]. Среди современных препаратов на их основе известны, например, обеззараживающий, противообморочный, крове-заменяющий медицинский препарат гемодез и инактивированная вакцина для профилактики гриппа совигрипп.

К числу перспективных сополимеров I относятся его сополимеры с винилпиридином и его производными, в частности, 2-метил-5-винилпиридином (II) [5, 6]. Разработан метод синтеза сополимеров I и II [6, 7], а также показана их высокая иммуномодулирующая активность, увеличивающаяся с ростом числа пиридиновых звеньев в макромолекулах [4]. Однако последняя тенденция сопровождается значительным падением растворимости сополимера в воде [8], что является существенным недостатком сополимеров I и II.

Улучшить растворимость в воде полимеров, содержащих фрагменты пиридина, можно путем *N*-оксидирования [9]. При этом известно, что вещества с *N*-оксидированным пиридином обладают биологической, противораковой и бактерицидной активностью [10]. В частности, в [11] показана эффективность поливинилпиридин-*N*-оксида для лечения легочных заболеваний.

Данная работа посвящена синтезу *N*-оксидированных производных сополимеров I и II с целью улучшения их растворимости. Возможно, полученные *N*-оксидированные сополимеры будут обладать выраженной биологической активностью, не уступающей активности исходных сополимеров.

Экспериментальная часть

Основными объектами исследования были сополимеры I и II, синтезированные на кафедре Биомедицинских и фармацевтических технологий МИТХТ им. М. В. Ломоносова, и характеризующиеся средне-вискозиметрической молекулярной массой 29 кДа и мольным соотношением I:II = 20:80. Синтез сополимеров и определение их молекулярной массы проводили по методикам, описанным в [5, 7].

Окисление сополимеров надуксусной кислотой

Надуксусную кислоту синтезировали, добавляя при комнатной температуре и перемешивании в пероксид водорода (37 %, х.ч.) содержащий 0,5 % серной кислоты (х.ч., 95 %) в качестве катализатора, по каплям ледяную уксусную кислоту (х.ч., 98 %). Полученную смесь выдерживали несколько дней для увеличения выхода согласно методике [12].

Синтез *N*-оксидированного сополимера

Исходный сополимер растворяли в избытке уксусной кислоты в расчете 1 г (1,7 осново-ммоль) сополимера на 2,6 мл (45,5 ммоль) уксусной кислоты. *N*-оксидирование проводили при термостатировании (50, 65 или 80 °C) при постоянном перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки, добавляя надуксусную кислоту по 100 мкл каждые 10 мин в течение всего времени синтеза. По окончании синтеза реакционную смесь нейтрализовали до pH = 7, подвергали диализу при помощи диализной трубки марки Servarog (диаметр 29 мм, предел отсечения 1000 Да) с целью удаления солей и низкомолекулярных примесей, после чего проводили лиофилизацию. Для установления со-

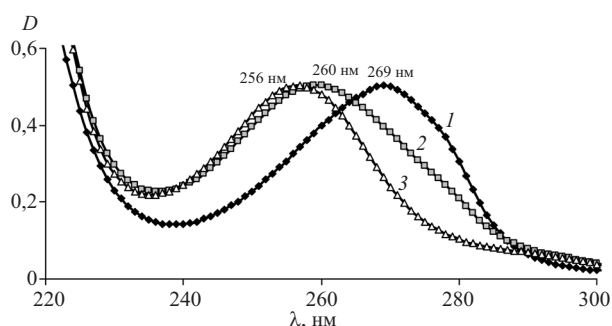
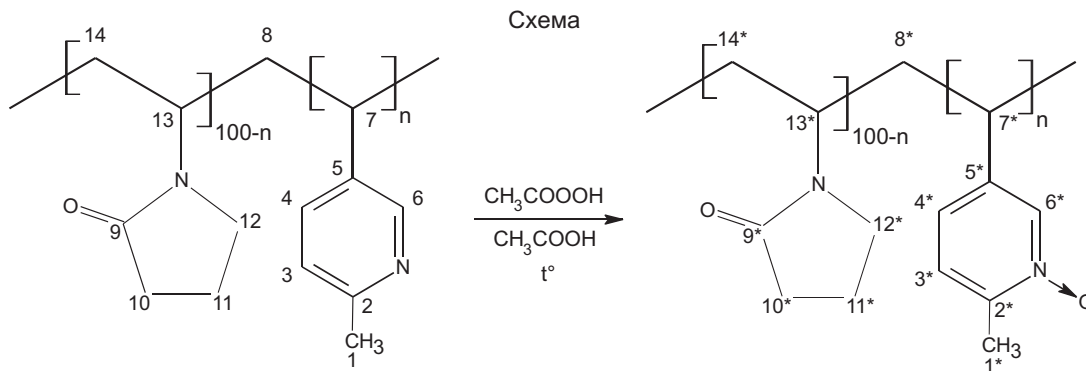


Рис. 1. Типичные УФ-спектры поглощения водного раствора сополимера I и II при времени *N*-окисления 0 (1), 30 (2) и 60 мин (3). Температура синтеза 80 °С.

става сополимера дополнительно синтезировали модельное соединение *N*-оксид 2-метил-5-этилпиридина, для чего 10 г 2-метил-5-этилпиридина растворяли в 75 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляли 12,5 мл 35 % водной перекиси водорода и нагревали на водяной бане при 70 – 80 °С. Через 3 ч добавляли 8,75 мл раствора перекиси водорода (1,7 моль перекиси) и нагревали при той же температуре в течение 9 ч).

Выделенные и очищенные *N*-окисленные сополимеры исследовали на спектрофотометре СФ-104 в

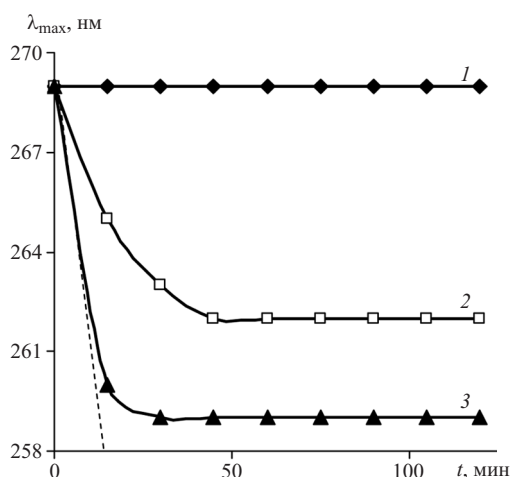


Рис. 2. Кинетические зависимости λ_{\max} процесса *N*-окисления сополимера I и II при температуре 50 (1), 65 (2) и 80 °С (3). Пунктиром показана касательная, по тангенсу угла наклона которой оценена скорость синтеза.

диапазоне длин волн от 190 до 350 нм при температуре 20 °С, а также методом ЯМР-спектроскопии. ^{13}C ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Avance Bruker DPX-300 при 40 °С с рабочей частотой 75 МГц на атомах углерода. Для полного широкополосного по-

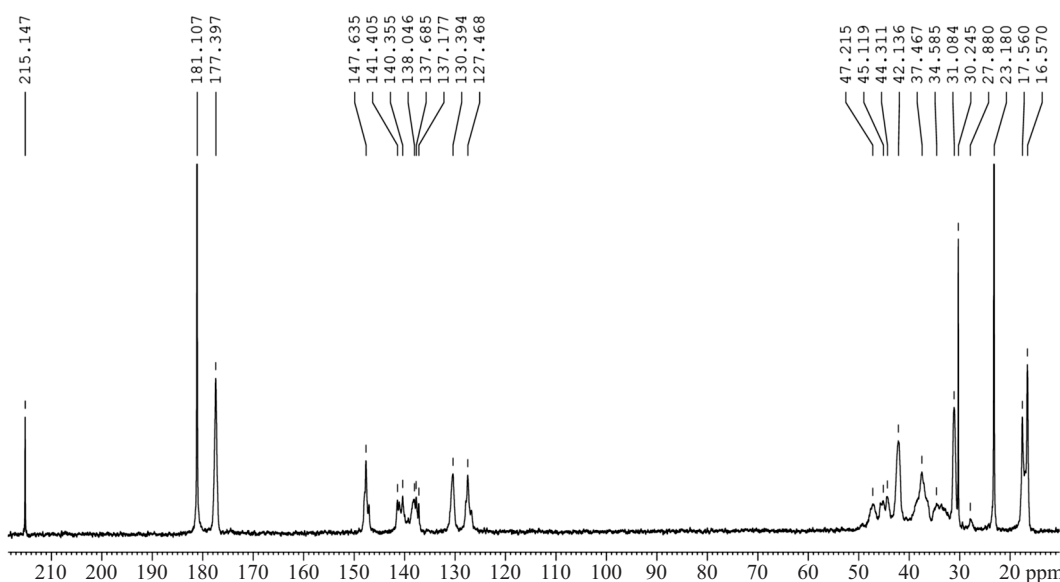


Рис. 3. Типичный ^{13}C ЯМР спектр *N*-окисленного сополимера I и II со степенью замещения 100 %.

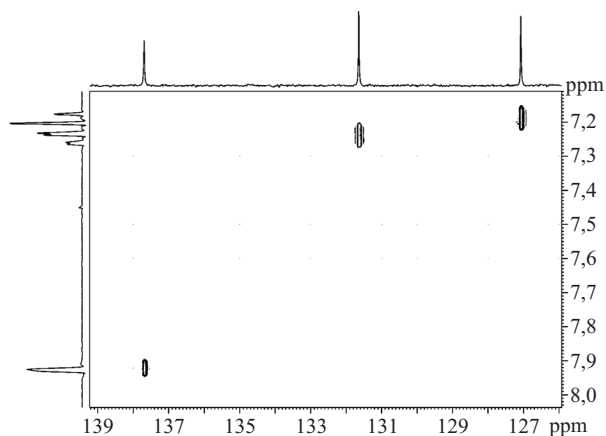


Рис. 4. Спектр гетероядерной корреляции $\{^{13}\text{C};^1\text{H}\}$ HETCOR *N*-оксид 2-метил-5-этилпиридина.

давления протонов в отсутствие ядерного эффекта Оверхаузера использовали режим Inverse Gate. Двухмерную гетероядерную корреляцию осуществляли в прямом режиме с наблюдением на ядрах ^{13}C — $\{^{13}\text{C};^1\text{H}\}$ HETCOR. Образцы для регистрации спектров готовили, растворяя 10 мг сополимера в 0,5 мл D_2O .

Результаты и их обсуждение

Согласно [5], схему *N*-оксидирования сополимера I и II можно представить следующим образом (см. схему).

Контроль этого процесса осуществляли при помощи прямой УФ-спектрофотометрии. Из литературных данных [2] и при помощи предварительных экспериментов установлено, что мономер II имеет максимум

поглощения при длине волны $\lambda = 269$ нм, а его *N*-оксид — при 256 нм. Гипсохромный сдвиг полос поглощения обусловлен процессами кватернизации и *N*-окисления.

Типичные УФ-спектры поглощения водных растворов сополимеров I и II при разных временах проведения синтеза представлены на рис. 1.

Из него видно, что в результате *N*-оксидирования сополимера имеет место гипсохромный сдвиг основного пика; величина этого сдвига увеличивается в процессе синтеза. Таким образом, зависимость максимума спектра поглощения (λ_{max}) от времени синтеза позволяет характеризовать кинетику процесса (рис. 2). Из этого рисунка видно, что при 65 и 80 °C *N*-оксидирование протекает с заметной скоростью, тогда как при 50 °C реакция не фиксируется. Скорость *N*-оксидирования увеличивается с температурой, составляя 0,27 нм/мин при 65 °C и 0,72 нм/мин при 80 °C. При этом предельная степень оксидирования, рассчитанная по разнице λ_{max} 2-метил-5-винилпиридина и его *N*-оксида (269 и 256 нм), в первом случае составляет 63 %, а во втором — 100 %. В рамках статистической обработки данных кинетических экспериментов были рассчитаны значения дисперсии $S^2 = 0,27$, среднеквадратичного отклонения $S = 0,51$ и относительного стандартного отклонения $S_x = 0,20$ %. Последнее значение значительно меньше 3 %, что свидетельствует об удовлетворении данных кинетических экспериментов требованиям повторяемости [13].

Таким образом, в результате синтеза были получены и выделены *N*-оксидированные сополимеры I и II с различной степенью *N*-оксидирования. Они представляют собой белые сыпучие порошки со слабым характерным запахом. Молекулярная структура этих сопо-

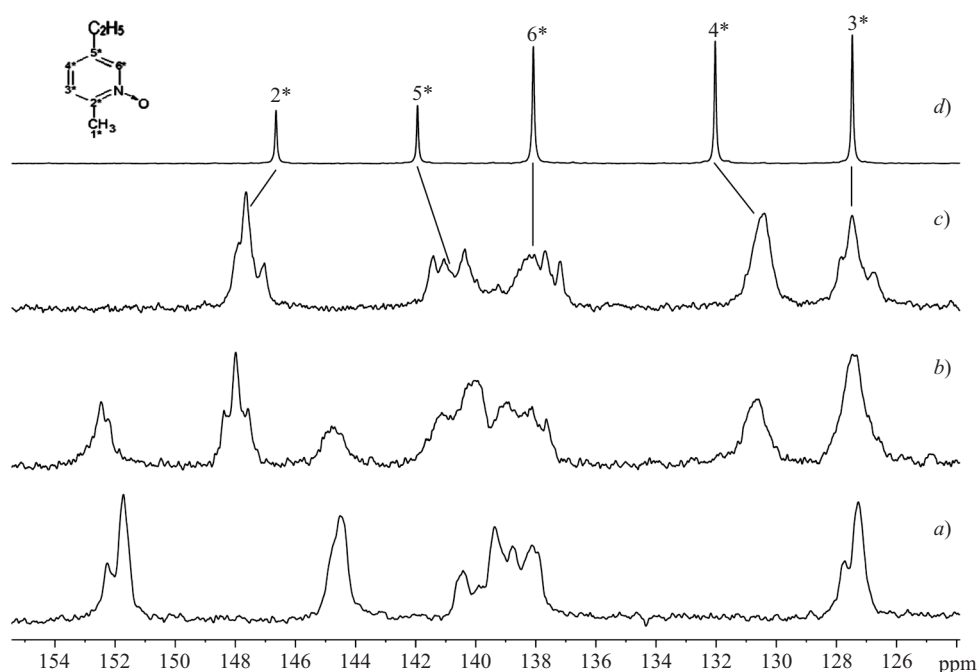


Рис. 5. Соотнесение ^{13}C ЯМР спектров метилэтилпиридина (d) и *N*-оксида сополимера I и II со степенью *N*-оксидирования 0 (a), 63 (b) и 100 % (c).

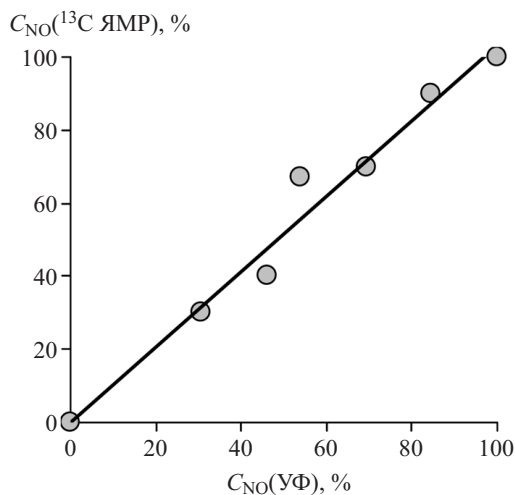


Рис. 6. Корреляция между значениями степени *N*-оксидирования, определенными методами УФ-спектроскопии и ^{13}C ЯМР. Корреляция описывается уравнением: $C_{\text{NO}}(^{13}\text{C ЯМР}) = 1,033 \cdot C_{\text{NO}}(\text{УФ}) - 0,066$ при достоверности аппроксимации $R = 0,986$.

лимеров установлена методом ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Типичный ^{13}C ЯМР-спектр приведен на рис. 3.

Для отнесения сигналов в спектрах ^{13}C полимера и его *N*-оксида было исследовано синтезированное модельное соединение *N*-оксид 2-метил-5-этилпиридина. Типичный двухмерный гетероядерный спектр $\{^{13}\text{C}; ^1\text{H}\}$ HETCOR для него приведен на рис. 4.

В углеродном спектре сополимера наибольший интерес представляет область химических сдвигов 160 – 120 м.д., в которой наблюдаются основные различия между исходным сополимером и его *N*-оксидированными производными (рис. 5). Видно, что сигналы ядер углерода C2, C4 и C5 при *N*-оксидировании смещаются в область сильного поля на 4,1, ~7 и ~4 м.д. соответственно. В то же время химические сдвиги сигналов ядер углерода C3 и C6 не изменяются. Результаты расшифровки сигналов в спектрах, проведенной на основании [5, 14] и рис. 4, а также значения химических сдвигов соответствующих пиков представлены в таблице.

Данные таблицы позволяют независимо получить информацию о степени *N*-оксидирования сополимера I и II. По ряду причин для расчета удобнее использовать сигнал ядер углерода C2 ввиду их обособленного расположения и наибольшего значения химического сдвига. Интегральная интенсивность сигнала каждого атома пропорциональна мольному содержанию соответствующего фрагмента в сополимере, поэтому для степени (в процентах) *N*-оксидирования можно записать:

$$C_{\text{NO}} = \frac{I_2^*}{I_2^* + I_2} \cdot 100, \quad (1)$$

где I_2 — сигнал C2 пиридинового кольца (153,82 м.д.); I_2^* — сигнал C2 пиридинового кольца в *N*-оксиде (145,29 м.д.).

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C сополимера I и II, а также его *N*-оксидированного производного

№	Отнесение сигнала или группы сигналов	Химический сдвиг, м.д.	
		Исходный сополимер	<i>N</i> -оксидир. сополимер(*)
1	C9 (или C9*) пирролидинового кольца	176,9	177,4
2	C2 (или C2*) пиридинового кольца	151,7	147,6
3	C5 (или C5*) пиридинового кольца	144,5	140,3 – 141,4
4	C6 (или C6*) пиридинового кольца	138,1 – 140,4	137,1 – 138,0
5	C4 (или C4*) пиридинового кольца		130,4
6	C3 (или C3*) пиридинового кольца	127,3	127,5
7	C7 (или C7*), C8 (или C8*), C13 (или C13*), C14 (или C14*) основной цепи сополимеров	43,8 – 47,8	30,4 – 39,00
8	C12 (или C12*) пирролидинового кольца	41,5	42,1
9	C10 (или C10*) пирролидинового кольца	30,4	31,1
10	C1 (или C1*) CH_3 -группы	17,9	17,6
11	C11 (или C11*) пирролидинового кольца	16,9	16,6

Между результатами определения степени *N*-оксидирования методом ^{13}C ЯМР и методом УФ-спектроскопии наблюдается хорошая корреляция с коэффициентом корреляции, существенно превышающим 0,9 (рис. 6). Это позволяет использовать метод спектрофотометрии для экспрессного анализа полноты протекания реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. П. Сидельковская, *Химия *N*-винилпирролидона и его полимеров*, Наука, Москва (1970).
2. Ю. Э. Кирш, *Поли-*N*-винилпирролидон и другие поли-*N*-виниламиды: синтез и физико-химические свойства*, Наука, Москва (1988).
3. Сэноо Манабу (ред.), *Полимеры медицинского назначения*, Медицина, Москва (1981).
4. Н. А. Плате, А. Е. Васильев, *Физиологические активные полимеры*, Химия, Москва (1986).
5. С. А. Кедик, А. В. Панов, И. В. Сакаева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(8), 19 – 22 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(8), 478 – 481 (2012).
6. С. А. Кедик, Д. В. Еремин, Ю. В. Кочкина и др., *Вестник МИТХТ*, **9**(1), 64 – 67 (2014).
7. Е. К. Федоров, О. Е. Лобанов, Л. Ф. Мосалова и др., *Высокомолек. соед. Сер. А.*, **36**(9), 1446 – 1451 (1994).
8. С. А. Кедик, А. В. Панов, В. В. Суслов и др. *Хим.-фарм. журн.*, **47**(6), 33 – 34 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(6), 318 – 320 (2013).
9. A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic *N*-oxides*, Acad. Press, London, N. Y. (1971), p. 587.
10. Н. И. Богданская, М. С. Толгская, *Гигиена и санитария*, **4**, 102 – 104 (1973).
11. С. Н. Бородулина, И. Я. Постовский, Г. В. Аронова и др., Патент РФ 927803, Заявка от 11.02.1980, опубл. 15.05.1982; *Бюл. изобрет.*, № 18 (1982).

12. Zhao Xue-bing, Zhang Ting, Zhou Yu-jie, *Chinese J. Proc. Engineering*, **8**(1), 35 – 41 (2008).
13. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002, часть 2 “Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений” (5725-2-2002-1, 5725-2-2002-2, 5725-2-2002-3).
14. Спектральная база данных для органических соединений SDBS. <http://sdbb.db.aist.go.jp/> (2015).

Поступила 19.05.15

SYNTHESIS AND MOLECULAR-WEIGHT CHARACTERISTICS OF *N*-OXIDIZED COPOLYMERS OF *N*-VINYLPIRROLIDONE AND 2-METHYL-5-VINYLPYRIDINE

E. V. Vorfolomeeva^{1,2}, S. A. Kedik^{1,2}, A. V. Panov^{1,2}, E. S. Zhavoronok^{1,2}, Yu. S. Efimov², M. S. Starchenkova¹, D. V. Vasil'eva¹, and G. V. Zatonskii²

¹ Lomonosov University of Fine Chemical Technology, Moscow, 119571 Russia

² Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

* e-mail: vorfolomeeva.e.v@yandex.ru

A series of *N*-oxides of copolymers of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine with various degrees of *N*-oxidation were obtained by oxidation of the copolymers with peracetic acid. The *N*-oxidation kinetics was studied by the method of UV spectrophotometry. The rate constants were calculated and the dependence of the ultimate degree of *N*-oxidation on the process temperature was determined. The molecular characteristics of *N*-oxidized copolymers were established by ¹³C NMR method. The approach based on direct UV spectrophotometry is proposed for practical monitoring of the reaction completion (degree of conversion).

Keywords: *N*-vinylpyrrolidone; 2-methyl-5-vinylpyridine; copolymer; *N*-oxidation; UV spectroscopy; ¹³C NMR spectroscopy.