

СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА НА ФУНКЦИОНАЛНИ СЪПОЛИМЕРИ НА N-ВИНИЛПИРОЛИДОН

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FUNCTIONAL COPOLYMERS OF N-VINYLPYRROLIDONE

Ивайло Д. Парушев

ШУ “Епископ Константин Преславски”

Анастасия А. Ляпова

ШУ “Епископ Константин Преславски”

Йорданка Ив. Тачева

ШУ “Епископ Константин Преславски”

Витан Б. Консулов

ШУ “Епископ Константин Преславски”

Галин П. Петров

ШУ “Епископ Константин Преславски”

Abstract

This work presents the synthesis of poly(N-vinylpyrrolidone-co-acryloilchloride), poly(N-vinylpyrrolidone-co-glycidimethacrylate) and poly(N-vinylpyrrolidone-alt-maleic anhydride), containing anhydride, chlorocarbonyl and epoxy functional groups. The polymeranalogous reaction of the functional copolymers for the immobilization of 4-amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-N-oxyl (A-TEMPO) or 7-(β-hydroxymethyl) theophylline (XT) were investigated. The structure of new bioactivity copolymers, containing stable TEMPO-radicals or rheophylline was determined by EPR, NMR and FT-IR spectroscopy.

Keywords: functional copolymers, N-vinylpyrrolidone, 4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (A-TEMPO), theophylline, immobilization.

ВЪВЕДЕНИЕ

Връзката между химичния строеж на полимерите и тяхното физиологично действие представлява голям теоретичен интерес за осъществяване на насочен синтез на медицински полимери. За синтеза на редица полимери за медицината и фармацията се прилага полимеризацията (фото- и радиохимично иницирирана) на N-винилпиридон (ВП) и съполимеризацията му с мономери, съдържащи подходящи за конкретната цел функционални групи [1-8].

Чистият поли-N-винилпиридон, получен чрез фотополимеризация [1], е водоразтворим, нетоксичен и биосъвместим полимер, който е първият синтетичен заместител на кръвна плазма [2].

Както е показано в редица работи [3-8] медицинските полимери се получават чрез интерполимерни комплекси [3], чрез включване в полимерни хидрогелове [4,5], чрез

имобилизиране на лекарства [6,7] или на физиологично активни съединения като 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидил-N-оксил (А-ТЕМПО) [8]. Установеното противотуморно и радиосенсибилизиращо действие на нитроксилните ТЕМПО радикали, както и ниската им токсичност дават основание за включване в молекулата им на цитотоксични групи [9,10]. Чрез ЕПР метода, използвайки стабилни ТЕМПО радикали е възможно да се решават редица биомолекулни и биофармацевтични проблеми, както и за получаване на фармацевтични продукти.

Амино-, хидрокси- и пропаргиламини производни на ТЕМПО представляват все по-голям интерес [8-13]. Нов клас N-пропаргиламино ТЕМПО нитроксида е предложено [13] да се прилагат експериментално за терапия на Parkinson заболяване. Обсъждат се [14] резултатите от ефектите на

4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-N-oxyl (Tempol) за инхибиране нарастването на туморните клетки при рака на гърдата (adenocarcenoma cell), както и при опити *in vivo* [15]. Положителни резултати като антиоксидант е показал и 4-hydroxy-ТЕМРО при исхемични пристъпи.

Стабилните иминокслни (нитроксилни) радикали (като спин белези и парамагнитни модели на биологично активни съединения) намират все по-голямо приложение в различни области [11]: биологията, медицината за диагностика и терапия [12, 13], във фармацията като антиоксиданти и противотуморни инхибитори [12, 14], в химията и електрохимията, за получаване на органични радикалови батерии [16]. Прилагат се и редица методи за приложението им в органичния [10, 13] и полимерния синтез [8, 17-19], например осъществена е “жива” радикалова полимеризация [19].

Теофилинът, известен още като диметилксантин, е лекарство, което под различни търговски марки се използва при лечението на дихателни заболявания като астма или хронично белодробно заболяване. За отстраняване на някои странични ефекти в медицината се използват негови производни [20] като 7-(2,3-диоксипропил) теофилин (дипрофилин), 3,7-диметилксантин (тео-бромин), 7-(β-хидрокси-метил) теофилин и др. [20]. Ново направление на терапията с теофилин е включването му в поли (акрилова киселина-съ-акриламид) хидригел и регулирано освобождаване в организма [21].

Целта на настоящата работа е да се изследва възможността за създаване на полимерни лекарствени препарати чрез имобилизиране на 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил (А-ТЕМПО) и 7-(β-хидроксиметил)теофилин (ХТЕО) на функционални съполимери на N-винил-пиролидон (ВП).

ИЗЛОЖЕНИЕ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ

1. Мономери и материали.

Използваните мономери N-винил-пиролидон (Fluka AG), метакрилоил хлорид (Fluka AG) и глицидилметакрилат (Fluka

AG) са пречистени чрез вакуум дестилация (10 mmHg) на елочен тип колона. Малеинов анхидрид (MERCK, for synthesis) е пречистен чрез прекристализация. Индикаторът 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (Fluka AG) е пречистен чрез прекристализация из етанол (т.т. 103,5 °C). Разтворителите бензен (MERCK) и 1,4-диоксан (Fluka AG) са пречистени чрез дестилация, хлороформ, тетрахидрофуран и N,N-диметилформаид (Fluka AG, p.a.).

2. Синтез на функционални съполимери.

Съполимеризацията е проведена в стъклен реактор в динамични условия при разбъркване на магнитна бъркалка, или в запоеани стъклени ампули в инертна атмосфера (сух азот) в ултратермостат при 60-70 °C. Получените полимерни разтвори се утаяват в петкратно количество подходящ утайтел. Получената утайка от съполимерите се филтруват на шотов филтър (G2) и се промива двукратно. Чистият съполимер се суши във вакуум сушилня при 50 °C до постоянна маса. Съставът на съполимерите е определен по данните от елементен анализ (%N, Cl).

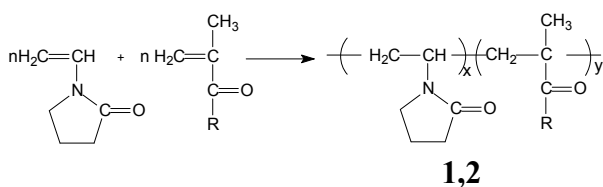
3. Инструментален анализ.

ИЧ-спектрите са снети на прибор Specord IR 75 или на FT-IR Spectrometer SHIMADZU. ЯМР-спектрите са регистрирани на ЯМР спектрометър Bruker DRX 250 MHz. Елементният анализ на полимерните образци е направен на автоматичен анализатор Vario EL III. Вискозиметричните изследвания на полимерни разтвори са проведени на капиларен вискозиметър тип Убелуде (ВПЖ, 0,54 mm).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

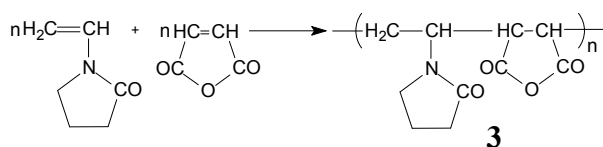
1. Синтез и характеристика на функционални съполимери.

За получаването на функционални съполимери на N-винилпиролидон (ВП), съдържащи реактивоспособни групи: хлорокарбонилна и епоксидна като съмономер избираме метакрилоилхлорид (МАХ) и глицидил метакрилат (ГМА). Съполимеризацията на двете мономерни системи ВП-МАХ и ВП-ГМА е проведена в разтвор с инициатор АИБН и протича по следната схема:



Където: R е: 1-Cl; 2- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2$
 x и y са молните части на мономерните звена на ВП (m_1) и МАХ или ГМА (m_2).

Чрез съполимеризация на ВП с малеинов анхидрид (МА) в разтвор на бензен при 60 °С е получен алтерниращ съполимер поли(Н-винилпиролidon-алт-малеинов анхидрид):



Където n са молните % на ВП и МА в изходната мономерна смес и на мономерните им звена в съполимера 3.

Получените чисти съполимери поли(ВП-съ-МАХ), поли(ВП-съ-ГМА) и поли(ВП-алт-МА) са бели до бледожълти прахообразни вещества. Експерименталните резултати са отразени в таблица 1.

Таблица 1. Синтез и характеристика на съполимери на N-винилпиролidon (M_1) с функционални мономерни МАХ, ГМА и МА в разтвор на бензен при 60 °С ($M_1/M_2=50:50 \text{ mol\%}$; $CM=3,0 \text{ mol/l}$; $AIBN \approx 0,75 \text{ \%}$)

СПЛ	M_2	Разтворител	Добив	N %	Състав на СПЛ mol%		$[\eta]$ dl/g
					m_1	m_2	
1	МАХ	ТХФ	72,8	6,25	48,4	51,6	0,54
2	ГМА	Бз	85,6	4,73	47,3	52,7	0,76
3	МА	Бз	52,8	6,64	49,8	50,2	0,58

СПЛ-съполимер

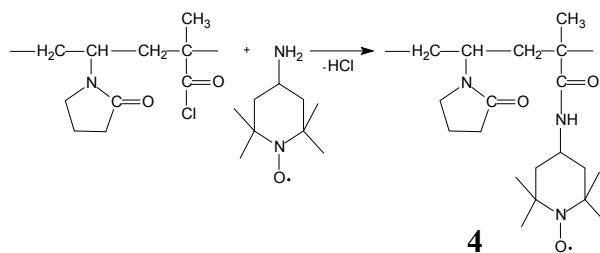
Химичният състав и структура на функционалните съполимери на ВП е доказана по данните от елементния анализ и чрез ИЧ-спектроскопия. Звената на ВП в съполимерите се доказват чрез характеристичната ивица за лактамния карбонил около 1786 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$) и 1396 cm^{-1} (C-N-C). За МАХ звената са характеристични ивиците за функционалните групи $-\text{COCl}$ около

$1815-1795 \text{ cm}^{-1}$, $1750-1740 \text{ cm}^{-1}$ и 880 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{Cl}$), отнасящи се до трептенията на карбонилната група. Поли(ВП-съ-ГМА) съдържа ГМА-звена и странична епоксидна група, на която отнасяме ивиците 1170 и 890 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{O}$, епокси), 1720 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$, естер). За съполимер 1 и 2 се наблюдават ивици при 1460 и 1380 cm^{-1} , дължащи се на асиметрични и симетрични деформационни трептения на групите. Анхидридните звена в алтерниращия съполимер се идентифицират чрез типичните за анхидридите ивици при 1838 и 1780 cm^{-1} , дължащи се на валентните трептения на карбонилните групи ($\nu\text{C}=\text{O}$).

2. Имобилизирание на А-ТЕМПО и ХТЕО.

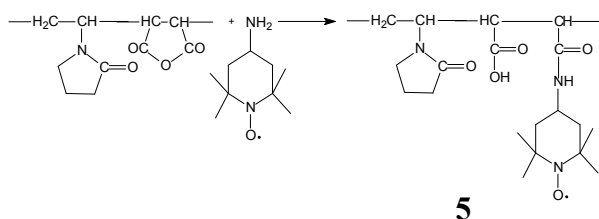
Наличието на реактивоспособни групирани хлоркарбонилна и епоксидна групи, както и анхидридни звена в макромолекулата на функционалните съполимери дава възможност за имобилизирание на нискомолекулни физиологично активни съединения с ковалентни химични връзки. За целта са изследвани полимераналогични реакции на А-ТЕМПО ($-\text{NH}_2$ група) и ХТЕО ($-\text{OH}$ група) със съполимерите на N-винилпиролidon 1, 2 и 3.

Реакцията на амидиране е проведена между А-ТЕМПО и поли(ВП-съ-МАХ) в разтвор на ДМФ и разбъркване на магнитна бъркалка с регулиране при 60 °С по следната схема:



Имобилизирането на стабилни ТЕМПО-радикали протича по звената на киселинния хлорид чрез взаимодействие с амин от групата от А-ТЕМПО, при което се образува амидна връзка. Тя се доказва чрез широката и интензивна ивица при 1660 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$, амид I).

Реакция на амидиране протича при меки условия при взаимодействието на А-ТЕМПО с поли(ВП-алт-МА):

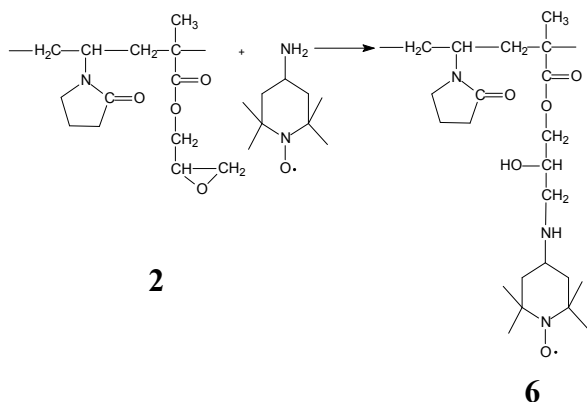


5

В ИЧ-спектъра на получения съполимер 5 не се наблюдават характеристичните анхидридни ивици при 1338 и 1780 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$) за изходния съполимер 3. Това показва, че ТЕМПО е имобилизиран чрез ковалентно свързване и образуване на амидна група. Валентните трептения от амидния карбонил дават интензивна ивица при 1668 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$, амид I). Имобилизираният полимерни препарати, съдържащи стабилни ТЕМПО-радикали представляват бледожълти до матово бели прахообразни вещества. В ИЧ-спектър нитроксилните радикали се доказват чрез ивици за валентните трептения ($\nu\text{N-O}$) в областта $1288\text{--}1168\text{ cm}^{-1}$ [22]. В ЕПР-спектъра нитроксилните радикали дават триплетен сигнал.

Епоксидната група в поли(ВП-съ-ГМА) е реактивоспособна към хидроксилни и аминосъединения.

За получаването на нови функционални полимери, съдържащи стабилни нитроксилни радикали е изследвано взаимодействието на А-ТЕМПО с поли(ВП-съ-ГМА). Като се има предвид, че втвърдяването на епоксидните смоли се осъществява с амини [23] може да се предположи възможността за имобилизиране на 4-амино-ТЕМПО по епоксидната група на полимерния носител. Реакцията е проведена в разтвор на ДМФ при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ чрез подаване на порции разтвор на А-ТЕМПО към полимерния разтвор при ефективно разбъркване на магнитна бъркалка:

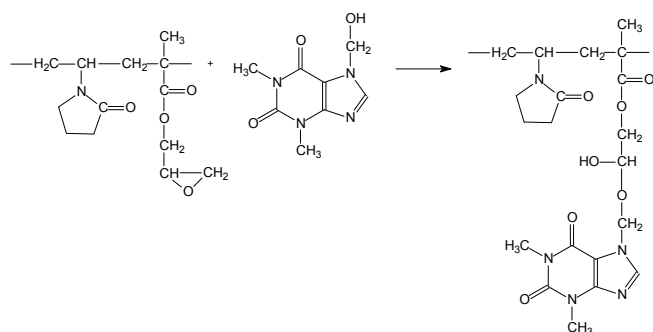


2

6

В FT-IR спектъра на получения съполимер 6 с имобилизиран ТЕМПО (нитроксилни радикали) широката ивица при $3250\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ и по-слабата ивица при 1152 cm^{-1} се дължат на образувана ОН-група (вторичен алкохол) при отварянето на епоксидния пръстен. Интензивната ивица при 1732 cm^{-1} се дължи на валентните трептения на карбонила ($\nu\text{C=O}$) от естерната група.

За имобилизиране на теофилин е проведена полимераналогична реакция на 7-(β -хидроксиметил)теофилин с полимерния носител поли(ВП-съ-ГМА) в разтвор на ДМФ при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$:



7

С протичането на реакцията между хидроксилната група от ХТЕО и епоксидната от съполимера разтворът помътнява и се получава суспензия. При обработка на реакционната смес с диетилов етер се получава бяла утайка, която се филтрува на шотов филтър, след което се суши под вакуум при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постоянна маса.

В FT-IR спектъра на чистия имобилизиран на съполимера теофилин се наблюдава широка ивица при 3381 cm^{-1} ($\nu\text{O-H}$) и при 1153 cm^{-1} ($\nu\text{C-O}$) за вторичен алкохол. Това показва, че имобилизирането на теофилин протича чрез ковалентно свързване при взаимодействието на хидроксила с епоксида, при което се образува ОН-група за вторичен алкохол в спейсера. За имидазолния петчленен пръстен от теофилина се отнасят ивиците 1650 и 1551 cm^{-1} ($\nu\text{C=N}$; $\nu\text{C=C}$), както и при 1288 cm^{-1} . За валентните трептения на карбонила от теофилин вероятно е ивицата при 1680 cm^{-1} . За естерната група се отнася ивицата при 1728 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$ от COO).

Известно е [23], че полимераналогичните реакции по функционални групи не протичат до 100% конверсия. Това се дължи на

макромолекулният строеж на съполимера и конформационното състояние на макромолекулата. От експерименталните резултати, част от които са отразени в таблица 2 се вижда, че конверсията на функционалните от мономерните звена на съмомера достига 75-90%. Това означава, че 10-25 mol% от мономерните звена m_2 не участват в реакциите и остават непроменени. Следователно макромолекулата на имобилизираните полимерни препарати е изградена от три типа мономерни звена: m_1 от ВП, m_2 от M_2 (АХ, ГМА, МА) и m_3 -имобилизирано физиологично активно съединение по m_2 мономерни звена.

Таблица 2. Имобилизиране на физиологично активни съединения ТЕМПО и ХТЕО върху функционални съполимери на ВП чрез ПАР (в ДМФ, 60°C, 3h).

Образец	СПЛ	реагент	Доби в	N%	x* %
4	поли(ВП-съ-МАХ)	ТЕМПО	67,9	10,75	86,3
5	поли(ВП-алт-МА)	ТЕМПО	72,4	9,92	89,5
6	поли(ВП-съ-ГМА)	ТЕМПО	58,5	7,90	80,9
7	поли(ВП-съ-ГМА)	ХТЕО	63,4	11,80	74,8

* x-степен на имобилизация

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осъществен е насочен синтез на функционални съединения на N-винил-пиролидон: поли(ВП-съ-МАХ), поли(ВП-съ-ГМА), и поли(ВП-алт-МА). По изследваните полимераналогични реакции са получени имобилизирани физиологично активни съединения като стабилни ТЕМПО-радикали и теофилин.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kirsh U. E., Poly-N-vinylpyrrolidone and poly-N-vinyl amides, Nauka, M. (1998).
- [2] Sidelkovskaja F. P., Chemistry of N-vinyl-pyrrolidone and their polymers, Nauka (Science), M., (1970).

- [3] Kabanov V. A., Petrov R. V., Haitov, Sintheticheskie polymeri medicinskogo naznachenija (Ed. N. A. Plat'e), Fan, Tashkent (1984).
- [4] Sen M., Sari M., Eur. Polym. J., 2005, 41 (6): 1304-1314.
- [5] You J. O., Auguste D. T., Biomaterials, 2008, 29 (12): 1950-1957.
- [6] Hirano T., Klesse W., Ringsdorf K., Macromol. Chem. 1979, 180, 1125-1131.
- [7] Georgieva M. P., Dissertation: "Synthesis and investigation of physiologically active Polymers", Sofia, 1992.
- [8] Konsulov V., Lyapova A., Petrov G., Eremieva B., Saha P., J. Univ. Chem. Technol. And Metall, 2008, 43 (3): 297-302.
- [9] Rajkov Z., Rajkova E., Jeleva A., Gadjeva V., Spin labels antitumor activity compounds RIK "Litera", Sofia (1998).
- [10] Rajkov Z. Z., Vassilev K., Grigorova G., Lyapova A., Alexiev A., Petrov G., Pharmazie. 2008, 63: 61-64.
- [11] Rozancev E., G., Goldfein M. D., Pulin V., F., Organicheskie paramagnetiki (Russian), Hayka, M. (2000).
- [12] Udassin R., Haskel J., Samuni, GUT, 1998, 42: 623-627.
- [13] Cochman A., Skolimovski J., Gedicka L., Metodieva D., Pol. J., Pharmacol., 2003, 55: 389-400.
- [14] Garibaldi M. B., Terri F., Ravizza R., Meschini S., Marra M., Condello M., Arancia G., Free Radic. Biol. Med., 2006, 40: 1409-1418.
- [15] Samuni A. M., De Graff W., Krishna M. C., Michel J. B., Biochemica et Biophysica Acta, 2001, 1525: 70-76.
- [16] Nishide H., Sada T., Organic Radical Battery, The Electrochemical Soc., Winter (2005).
- [17] Seidemann, L. Dulog, Makromol. Chem., 1989, 190: 975-983.
- [18] Huang Y., Naw A., Rosen G. M., Winalski C. S., Schneider E., Tsai P., Ghandehari H., Macromol. Biosci., 2003, 5: 647-652.
- [19] Abbasian M., Entezami A. A., Polym. Adv. Technol., 2007, 18: 306-312.
- [20] Каверина Н. В., Розонов Ю. Б., Чичканов Г. Г., Современные аспекты фармакологии антиангинальных средства, Медицина, М. (1980).
- [21] Katime I., Novoa R., Daz De Apodaca E., Mendizabal E., Ruig J., Polymer Testing, 1999, 18 (7) 559-566.
- [22] Гордон А., Форд Р., Спутник Химика, Мир, М. (1976)
- [23] Консулов В., Високомолекулни съединения, Унив. Изд. „Св. Кл. Охридски“, С. (1994)