

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ МОНОМЕРНЫХ ЗВЕНЬЕВ В СОПОЛИМЕРАХ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И 2-МЕТИЛ-5-ВИНИЛПИРИДИНА МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

С.А. Кедик^{1,2}, заведующий кафедрой, Д.В. Еремин^{1,2}, аспирант,
Ю.В. Кочкина^{1,2}, ведущий инженер, Е.С. Жаворонок^{1,2}, старший научный
сотрудник, В.В. Суслов², заместитель директора по производству,
А.В. Панов^{1,2}, старший преподаватель

¹кафедра Биомедицинских и фармацевтических технологий,
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²ЗАО «Институт фармацевтических технологий», Москва, 121353 Россия
e-mail: zhavoronok_elena@mail.ru

Разработана методика количественного определения соотношения звеньев N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в их сополимерах методом УФ-спектrophотометрии и показана ее эффективность по сравнению с данными метода ¹³C ЯМР. Согласно результатам методики синтезированные сополимеры характеризуются воспроизводимыми характеристиками, в частности содержанием звеньев 2-метил-5-винилпиридина 30-40 мол. %.

Ключевые слова: сополимеры N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, УФ-спектrophотометрия, соотношение звеньев мономеров в сополимере.

Введение

Полимеры и сополимеры на основе N-винилпирролидона широко используются в медицинской и фармацевтической практике [1-4]. В качестве физиологически активных веществ лекарственного назначения интересны сополимеры N-винилпирролидона с винилпиридином и его производными. Ранее нами была проделана серия работ по синтезу и установлению характеристик [5, 6] сополимеров N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином, перспективных в качестве активаторов фагоцитоза и противораковых средств.

Одной из важнейших характеристик сополимеров является соотношение звеньев мономеров в нем. Особенное значение этот показатель приобретает в случае сильно различающихся констант сополимеризации пары мономеров: так, для пары N-винилпирролидон – 2-метил-5-винилпиридин $r_1=0.039\pm0.006$, а $r_2=13.0\pm2.0$ (индекс 1 соответствует N-винилпирролидону) [5]. Традиционно, соотношение звеньев мономеров оценивается титриметрическими методами [6, 7] или методами ЯМР [6, 8]. Однако в литературе встречается информация о применении для этой цели и других спектроскопических методов, например УФ-спектrophотометрии [9]. Сочетание сравнительной простоты и нетрудоемкости метода с точностью результатов позволяет рассчитывать на применение спектrophотометрической методики в качестве экспресс-метода анализа состава сополимера.

Настоящая статья посвящена разработке спектrophотометрической методики определения соотношения звеньев N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в их сополимерах, с проверкой ее адекватности по сравнению с традиционным методом ¹³C ЯМР.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали два гомополимера: промышленно выпускаемый поли-N-винилпирролидон марки Повидон ($M_n=35\pm5$ кДа) и специально синтезированный поли-2-метил-5-винилпиридин ($M_n=60$ кДа), а также несколько сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина ($M_n=30\pm1$ кДа). Сополимеры синтезировали радикальной сополимеризацией с подпиткой смесью исходных мономеров, в присутствии инициатора – динитрила азо-бис-изомасляной кислоты [5]. Всего было синтезировано 9 сополимеров. Для синтеза использовали очищенные перегонкой в вакууме N-винилпирролидон ($T_{кип}=71-72^\circ\text{C}$ при 330 Па, $n_D^{20} = 1.5132$) и 2-метил-5-винилпиридин ($T_{кип}=75^\circ\text{C}$ при 2 кПа, $n_D^{20} = 1.5454$). Динитрил азо-бис-изомасляной кислоты перекристаллизовывали из этанола. Для сравнительных исследований использовали дважды перегнанный 2-метил-5-этилпиридин ($T_{кип}=176^\circ\text{C}$, $n_D^{20} = 1.4851$).

Запись УФ-спектров растворов гомо- и сополимеров, а также 2-метил-5-этилпиридина в хлороформе проводили при комнатной температуре ($23\pm2^\circ\text{C}$) на спектrophотометре СФ-104, в диапазоне длин волн 190-350 нм, относительно чистого хлороформа.

¹³C ЯМР-спектры сополимеров регистрировали на спектрометре Jeol JNM-ECX400 при 18°C с рабочей частотой на ядрах углерода 100 МГц. Для количественного анализа спектры регистрировали в режиме Inverse Gate, при котором происходит полное широкополосное подавление протонов и отсутствует ядерный эффект Оверхаузера.

Поскольку на интегральную интенсивность сигналов также влияют релаксационные эффекты, задержка между импульсами по правилу 5T1 составила 30 секунд. Количество сканирований – 1000. В качестве внутреннего стандарта для отнесения пиков использовали уксусную кислоту (20.80 м.д.).

Предварительно методом ^{13}C ЯМР было показано, что образцы поли-*N*-винилпирролидона и сополимеров *N*-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином не содержат заметного количества органических примесей, в том

числе мономеров. В то же время поли-2-метил-5-винилпиридин, используемый далее для калибровки, содержит 10 мол.% 2-метил-5-этилпиридина.

Результаты и их обсуждение

Типичные УФ-спектры растворов гомо- и сополимеров, а также 2-метил-5-этилпиридина в хлороформе приведены на рис.1. Из него видно, что заметное поглощение для всех исследуемых веществ наблюдается в области 235-295 нм, которую и выбрали для дальнейшего анализа.

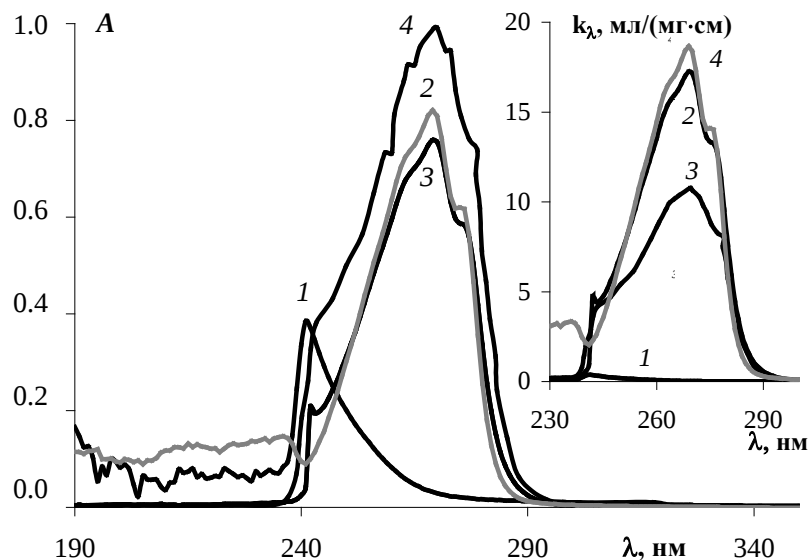


Рис. 1. Типичные УФ-спектры растворов поли-*N*-винилпирролидона (1), поли-2-метил-5-винилпиридина (2), сополимера № 9 (3) и 2-метил-5-этилпиридина (4) в хлороформе. Концентрация растворов, мг/мл: 1.04 (1); 0.044 (2 и 4); 0.091 (3). На врезке приведены зависимости удельного коэффициента поглощения от длины волны.

Анализ УФ-спектров проводили в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера [6]. В силу объективных причин использовали массовую концентрацию растворов c_p [мг/мл] и, следовательно, удельный коэффициент поглощения k_λ [$\frac{\text{мл}}{\text{мг} \cdot \text{см}}$] вместо молярного коэффициента ε_λ :

$$A_\lambda = k_\lambda \cdot c_p \cdot l, \quad (1)$$

где A_λ – оптическая плотность при данной длине волны; l – длина слоя образца (толщина спектрофотометрической кюветы), $l = 1$ см.

Из соотношения (1) рассчитаны удельные коэффициенты поглощения гомополимеров и 2-метил-5-этилпиридина в выделенной области длин волн. Типичное их распределение по длине волны приведено на врезке рис.1. Из нее видно, что удельные коэффициенты поглощения поли-*N*-винилпирролидона (кривая (1)) пренебрежимо малы, по сравнению с коэффициентами поглощения поли-2-метил-5-винилпиридина и 2-метил-5-этилпиридина, поэтому в дальнейших расчетах вкладом звеньев

N-винилпирролидона в суммарное поглощение пренебрегали.

Большое значение имеет выбор значений аналитических длин волн, при которых проводится расчет соотношения звеньев мономеров. Предварительные расчеты показали, что постоянные и разумные значения содержания мономеров в образцах разных сополимеров наблюдаются в диапазонах длин волн от 247–273 до 256–277 нм. Исходя из этого, далее соотношение звеньев мономеров в сополимерах рассчитывали в диапазоне 256–273 нм при постоянных длинах волн 256, 260, 265, 270 и 273 нм, а полученные значения статистически усредняли.

Для повышения точности расчета удельных коэффициентов поглощения и устранения возможного влияния примесей (в том числе влаги) УФ-спектры образцов сополимеров получали при различных концентрациях растворов в хлороформе. При выбранных аналитических длинах волн оптическая плотность линейно зависит от концентрации раствора (при постоянной толщине спектрофотометрической ячейки $l=1$ см) для всех образцов (рис. 2):

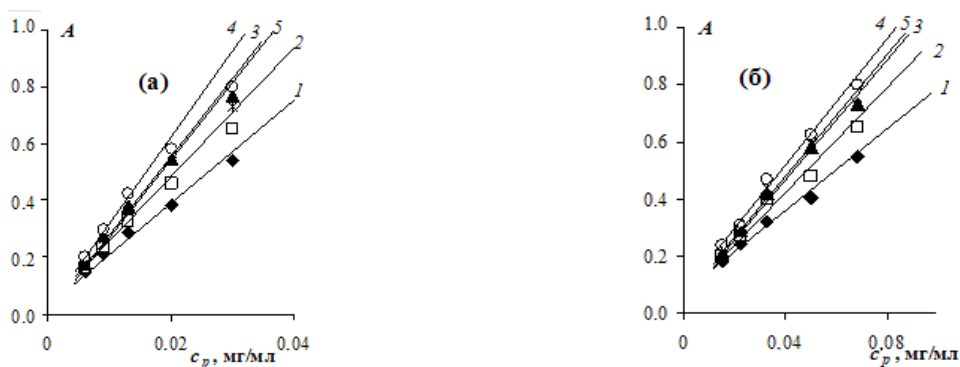


Рис. 2. Типичные зависимости оптической плотности раствора (а) поли-2-метил-5-винилпиридина и (б) сополимера № 9 от массовой концентрации раствора в хлороформе при длине волны: (1) 256; (2) 260; (3) 265; (4) 270; (5) 273 нм и постоянной толщине спектрофотометрической ячейки $l = 1$ см.

По тангенсу угла наклона таких зависимостей были рассчитаны удельные коэффициенты поглощения, значения которых приведены в табл.1. Значения k_λ для поли-2-метил-5-винилпиридина без 2-метил-5-этилпиридина ($k_{ПМВП}$) в этой таблице были рассчитаны на основании аддитивности по Фирордту [10], зная,

что содержание мономера в гомополимере составляет 10%:

$$k_{ПМВП} = \frac{k_{ПМВП+МЭП} - 0.1 \cdot k_{МЭП}}{0.9}, \quad (2)$$

где $k_{ПМВП+МЭП}$ и $k_{МЭП}$ – удельные коэффициенты поглощения образца поли-2-метил-5-винилпиридина и 2-метил-5-этилпиридина, соответственно.

Таблица 1. Удельные коэффициенты поглощения образцов при выбранных аналитических длинах волн

Образец	k_λ при λ [нм]				
	256	260	265	270	273
Поли-2-метил-5-винилпиридин, содержащий 10% 2-метил-5-этилпиридина	18.18	22.61	27.51	30.58	27.39
2-Метил-5-этилпиридин	16.81	19.32	23.51	25.43	21.36
Поли-2-метил-5-винилпиридин без 2-метил-5-этилпиридина	18.33	22.98	27.95	31.15	28.06
1	7.37	8.69	10.62	11.44	10.55
2	7.25	8.38	9.67	10.81	10.63
3	6.88	8.52	10.30	11.81	10.68
4	7.78	9.10	11.87	12.86	11.87
5	8.32	8.71	10.85	12.31	11.64
6	7.65	8.70	11.13	11.57	11.29
7	7.96	8.59	10.26	11.59	10.66
8	7.58	8.79	10.80	11.45	10.35
9	7.18	9.24	10.54	11.14	10.67

Из массовой* аддитивности, аналогичной выражению (2), можно записать общее аддитивное выражение для расчета доли звеньев 2-метил-5-винилпиридина в сополимере:

$$[2М5ВП] = \frac{k_C - k_{ПВП}}{k_{ПМВП} - k_{ПВП}}, \quad (3)$$

где k_C и $k_{ПВП}$ – удельные коэффициенты поглощения образца сополимера и поли-*N*-винилпирролидона, соответственно. Как было

отмечено выше, удельный коэффициент поглощения звеньев *N*-винилпирролидона пренебрежимо мал, по сравнению с коэффициентом поглощения звеньев 2-метил-5-винилпиридина, поэтому выражение (3) сводится к короткой формуле:

$$[2М5ВП] = \frac{k_C}{k_{ПМВП}}. \quad (4)$$

Значения содержания звеньев 2-метил-5-винилпиридина, полученные в результате расчета по формуле (4), усредненные по пяти аналитическим длинам волн и переведенные из массовых долей в

* массовая – поскольку используется не мольный, а удельный коэффициент поглощения.

Таблица 2. Содержание звеньев 2-метил-5-винилпиридина в сополимере с N-винилпирролидоном, определенные методами УФ-спектрофотометрии и ^{13}C - ЯМР

Образец	Содержание звеньев 2М5ВП [мол. %] в сополимере, определенное методом	
	УФ-спектрофотометрии	^{13}C - ЯМР
1	36	—
2	35	—
3	36	38
4	40	41
5	39	—
6	38	41
7	37	40
8	37	—
9	37	37

мольные проценты с учетом молекулярной массы. Из этой таблицы следует, что результаты разработанной нами УФ-спектрофотометрической

методики и ^{13}C - ЯМР- коррелируют друг с другом: различие в содержании 2-метил-5-винилпиридина не превышает 8%. Согласно табл. 2, соотношение звеньев мономеров в девяти синтезированных образцах поддерживается на примерно постоянном уровне и может направленно регулироваться изменением методики синтеза. В результате получают сополимеры с воспроизводимыми характеристиками и свойствами, что актуально при их практическом использовании.

Выводы

Разработана УФ-спектрофотометрическая методика количественного определения соотношения звеньев N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в их сополимере. Согласно результатам этой методики синтезированные сополимеры характеризуются воспроизводимыми характеристиками, в частности, содержанием звеньев 2-метил-5-винилпиридина 30-40 мол. %.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука, 1970. 150 с.
2. Кирш Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: синтез и физико-химические свойства. М.: Наука, 1998. 252 с.
3. Полимеры медицинского назначения / под ред. Сэноо Манабу. М.: Медицина, 1981. 248 с.
4. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
5. Федоров Е.К., Лобанов О.Е., Мосалова Л.Ф., Свергун В.И., Кедик С.А., Кирш Ю.Э. Радикальная сополимеризация N-винилпирролидона с винилпиридинами при их постоянном соотношении в реакционной массе // Высокомолек. соед. Сер. А. 1994. Т. 36. № 9. С. 1446–1451.
6. Кедик С.А., Панов А.В., Сакаева И.В., Кочкина (Черта) Ю.В., Еремин Д.В., Суслов В.В. Синтез и молекулярно-массовые характеристики сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина // Хим.-фарм. журн. 2012. Т. 46. № 8. С. 110–113.
7. Tamikado T. The copolymerization of 2-methyl-5-vinylpyridine // Macromol. Chem. & Phys. 1960. V. 38. № 1. P. 85–95.
8. Vidts K.R.M., Du Prez F.E. Design of water-soluble block copolymers containing poly(4-vinylpyridine) by atom transfer radical polymerization // Eur. Polymer J. 2006. V. 42. P. 43–50.
9. Ramelow U., Baysal B.M. Copolymer analysis by UV spectroscopy // J. Appl. Polymer Sci. 1986. V. 32. P. 5865–5882.
10. Основы аналитической химии / под ред. акад. Ю.А. Золотова. Кн. 2. Методы химического анализа. М.: Высшая школа, 2004. 503 с.

THE QUANTITATIVE DEFINITION OF N-VINYLPYRROLIDONE AND 2-METHYL-5-VINYLPYRIDINE UNITS RATIO IN THE COPOLYMERS BY UV-SPECTROPHOTOMETRY

S.A. Kedik^{1,2}, D.V. Eremin^{1,2}, Yu.V. Kochkina^{1,2}, E.S. Zhavoronok^{1,2@}, V.V. Suslov², A.V. Panov^{1,2}

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

² Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow 121353 Russia

@Corresponding author e-mail: zhavoronok_elena@mail.ru

The quantitative definition method of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine ratio units in the copolymers using UV-spectrophotometry was developed. Copolymers were prepared by radical copolymerization using azo-bis-isobutyric dinitrile as the initiator. On the base of experimental results and simple mathematical transformations the simplified formula of calculation of the maintenance of 2-methyl-5-vinylpyridine units in the copolymer, including extinction coefficients of poly-2-methyl-5-vinylpyridine and a copolymer sample is concluded. The validity of the method as compared to ^{13}C NMR was shown. According to results obtained by that method the synthesized copolymers are characterized by reproduceable characteristics, in particular the content of 2-methyl-5-vinylpyridine units was found 30-40 mol. %.

Keywords: N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine copolymers, UV-spectrophotometry, ratio of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine units in the copolymer.