

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА С СОПОЛИМЕРОМ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА И ПОЛИ(ВИНИЛПИРИДИНАМИ)

Н.О.Шевчук, Т.Г.Тюрина, С.П.Кобзев

STUDYING THE INTERACTION OF CHLORAMPHENICOL WITH MALEIC ANHYDRIDE COPOLYMER AND POLYVINYLPIRIDINES

N.O.Shevchuk, T.G.Tyurina, S.P.Kobzev

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко, Донецк, t_tyurina@mail.ru

Изучено изменение поглощения хлорамфеникола в присутствии добавок поли(винилпиридинов) и/или сополимера малеинового ангидрида с винилацетатом в водно-этанольных растворах. Найдено, что сополимер малеинового ангидрида не оказывает влияния на поглощение хлорамфеникола, в то время как эквимольная добавка поли-4-винилпиридина приводит к его росту. Показано изменение спектров тройных смесей хлорамфеникол сополимер : поли(винилпиридин), анализ которых с помощью разностных спектров выявил взаимодействие всех компонентов системы. Установлено связывание сополимера малеинового ангидрида с поли(винилпиридинами), максимум которого наблюдается при соотношении сополимер : поли(2-винилпиридин) = 1 : 1 и сополимер : поли(4-винилпиридин) = 2 : 1. Структура комплексов между полимерами была изучена методом РМЗ, показано образование кооперативных водородных связей.

Ключевые слова: сополимер малеинового ангидрида, хлорамфеникол, поли(винилпиридины), УФ-спектроскопия

Для цитирования: Шевчук Н.О., Тюрина Т.Г., Кобзев С.П. Изучение взаимодействия хлорамфеникола с сополимером малеинового ангидрида и поли(винилпиридинами) // Вестник НовГУ. Сер.: Технические науки. 2021. №4(125). С.83-86. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.4\(125\).83-86](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.4(125).83-86)

The change in the absorption of chloramphenicol in the presence of poly(vinylpyridines) and/or poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate) in water-ethanol solutions has been studied. It has been found that the equimolar addition of poly(4-vinylpyridine) increases chloramphenicol absorption while the maleic anhydride copolymer does not affect it. Changes in the spectra of ternary mixtures of chloramphenicol copolymer: poly(vinylpyridine), have been shown, analysis of which using difference spectra have revealed the interaction of all components of the system. The binding of a copolymer of maleic anhydride with poly(vinylpyridines) has been established, the maximum of which is observed at the ratio copolymer: poly(2-vinylpyridine) = 1 : 1 and copolymer : poly(4-vinylpyridine) = 2 : 1. The structure of complexes between polymers was studied by the PM3; the formation of cooperative hydrogen bonds is shown.

Keywords: maleic anhydride copolymer, chloramphenicol, poly(vinylpyridines), UV spectroscopy

For citation: Shevchuk N.O., Tyurina T.G., Kobzev S.P. Studying the interaction of chloramphenicol with maleic anhydride copolymer and polyvinylpyridines // Vestnik NovSU. Issue: Engineering Sciences. 2021. №4(125). P.83-86. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.4\(125\).83-86](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.4(125).83-86)

Введение

Сополимеры малеинового ангидрида (МА) с различными мономерами (например, винилацетатом (ВА), N-винилпирролидоном, стиролом и др.) находят широкое применение в медицине и фармацевтике как носители лекарственных препаратов для их транспортировки в организме человека с целью безопасного достижения терапевтического эффекта [1-3], кроме того, такие сополимеры имеют собственную биологическую активность [4]. Исследование взаимодействия лекарственных веществ с полимером-носителем и влияние на него различных факторов является актуальной задачей. В качестве транспортируемых веществ могут выступать лекарственные препараты с высокой степенью эффективности при лечении распространенных заболеваний, а также вещества, являющиеся структурными аналогами таких препаратов. В нашей работе полимерной матрицей служили сополимер МА с винилацетатом (МА-ВА), действующий как поликислота в водной среде, и катионактивные поли(2-винилпиридин) (п-2ВП) и

поли(4-винилпиридин) (п-4ВП), которые являются мощными иммуностимуляторами и используются в качестве адъювантов [5]. В качестве лекарственного препарата был выбран хлорамфеникола сукцинат (левомицетин, Хл) — антибиотик широкого спектра действия. Целью работы являлось установление и изучение взаимодействия сополимера МА-ВА с Хл, поли(винилпиридинами), а также в тройных системах «Хл + п-ВП + МА-ВА».

Экспериментальная часть

В работе использовали следующие реактивы: ВА (стабилизированный для синтеза), 4-ВП и пероксид бензоила — производства Мерск; МА — Волжского химкомплекса; Хл (в форме сукцината натрия) — ПАО «Киевмедпрепарат»; азобисизобутиронитрил — Chemical Line, бензол — Chemical Line; петролейный эфир — Shanghai Synnad, поли-2-винилпиридин — Ferak Berlin.

Мономеры, инициатор и растворители очищали известными методами [6–8] (до содержания основного вещества 99,98%). Синтез сополимера МА-ВА прово-

дили в бензоле в присутствии инициатора пероксида бензоила ($8,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л) при 70°C , как показано в работе [9]. Полимеризацию 4-винилпиридина проводили в бензоле в присутствии инициатора азобисизобутиронитрила ($9,3 \cdot 10^{-3}$ моль/л) при 65°C в течение 230 мин. Полученный полимер высаждали в петролейный эфир, сушили в течение двух дней в вакууме до постоянной массы, выход составил 90%. Анализ продукта методом ЯМР спектроскопии подтвердил получение гомополимера 4-винилпиридина (Bruker Avance II, 400 МГц, растворитель — CDCl_3 , 25°C).

УФ-спектры водно-этанольных (55 : 45 об.%) растворов сополимера МА-ВА, п-4ВП, п-2ВП, хлорамфеникола и их смесей регистрировали с помощью прибора Gelios Gamma в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 0,2 см.

Результаты и их обсуждение

Электронный спектр Хл в водно-этанольном растворе (55 : 45 об.%) характеризуется основным максимумом ~ 275 нм, а также двумя плечами при 205 нм и 216 нм. Стоит отметить, что данные о поглощении Хл в имеющихся публикациях не обнаружены. Характер поглощения хлорамфеникола не изменяется при введении добавки сополимера МА-ВА, а появляющиеся при введении п-2ВП и п-4ВП новые полосы 256, 262, 269 нм и 255, 262 нм соответственно, совпадают с максимумами в спектрах индивидуальных полимеров.

Для выявления взаимодействия поливинилпиридинов с Хл на рис.1а приведены разностные спек-

тры, полученные вычитанием из спектра смеси суммы индивидуальных спектров при соответствующих концентрациях обоих веществ.

Рост поглощения хлорамфеникола в присутствии п-4ВП наблюдается при их соотношении 1 : 1, увеличение концентрации полимера до четырехкратного избытка приводит к уменьшению поглощения относительно суммы исходных. Для смесей Хл с п-2ВП с эквимольным составом обнаружено некоторое уменьшение поглощения, однако при 5-кратном избытке полимера относительно Хл изменения в поглощении отсутствуют.

Для тройных смесей Хл – МА-ВА – п-2ВП/п-4ВП наблюдается увеличение оптической плотности по сравнению с суммой спектров индивидуальных веществ (рис.1б); для растворов с концентрацией Хл $(2,2 \div 3,4) \cdot 10^{-4}$ моль/л прирост поглощения достигает 20% и 22% в присутствии п-2ВП и п-4ВП соответственно по сравнению с ожидаемым при суммировании спектров. Максимумы на разностных спектрах для растворов смесей соответствуют имеющимся в спектрах индивидуальных веществ. При использовании для расчета разностных спектров данных не индивидуальных спектров полимеров, а спектров их смесей 1:1 (МА-ВА и п-2ВП или п-4ВП) видно, что поглощение в тройных смесях остается неизменным в смесях с эквимольным составом или недостатком левомицетина; при его избытке происходит уменьшение поглощения. Экстремумы на этих разностных спектрах соответствуют максимуму хлорамфеникола (275 нм).

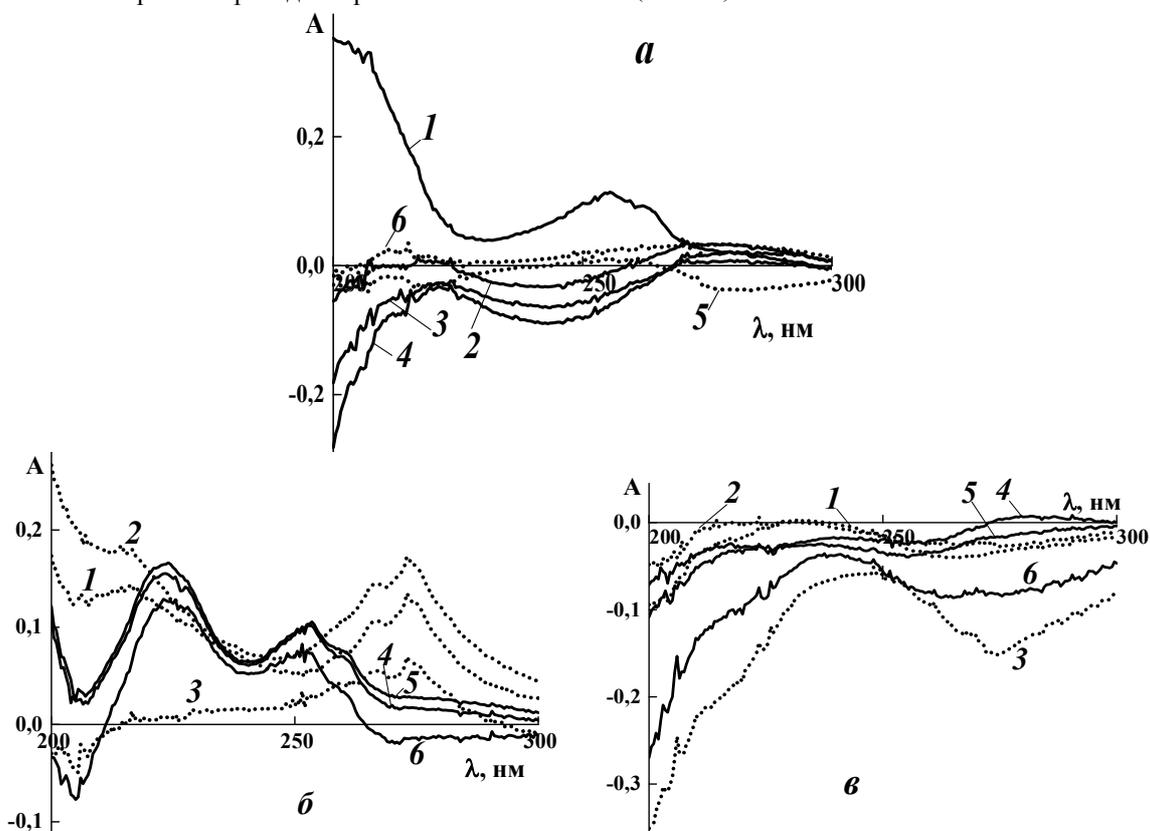


Рис.1. Разностные спектры для двойных смесей Хл с п-4ВП или п-2ВП (а), для тройных смесей с дополнительным включением сополимера МА-ВА с учетом индивидуальных спектров (б) и с учетом спектров смеси МА-ВА и п-2ВП или п-4ВП и Хл (в). $[\text{Хл}] \cdot 10^4$, моль/л: 3,4 (1а-6а; 1б, в; 4б, в), 2,2 (2б, в; 5б, в), 5,6 (3б, в; 6б, в); $[\text{п-2ВП}] \cdot 10^4$, осново-моль/л: 3,4 (5а, 1б-3б, 1в-3в), 6,8÷17,0 (6а); $[\text{п-4ВП}] \cdot 10^4$, осново-моль/л: 3,4 (1а, 4б-6б, 4в-6в), 6,8 (2а), 10,2 (3а), 13,5 (4а); $[\text{МА-ВА}] = 3,4 \cdot 10^{-4}$ осново-моль/л

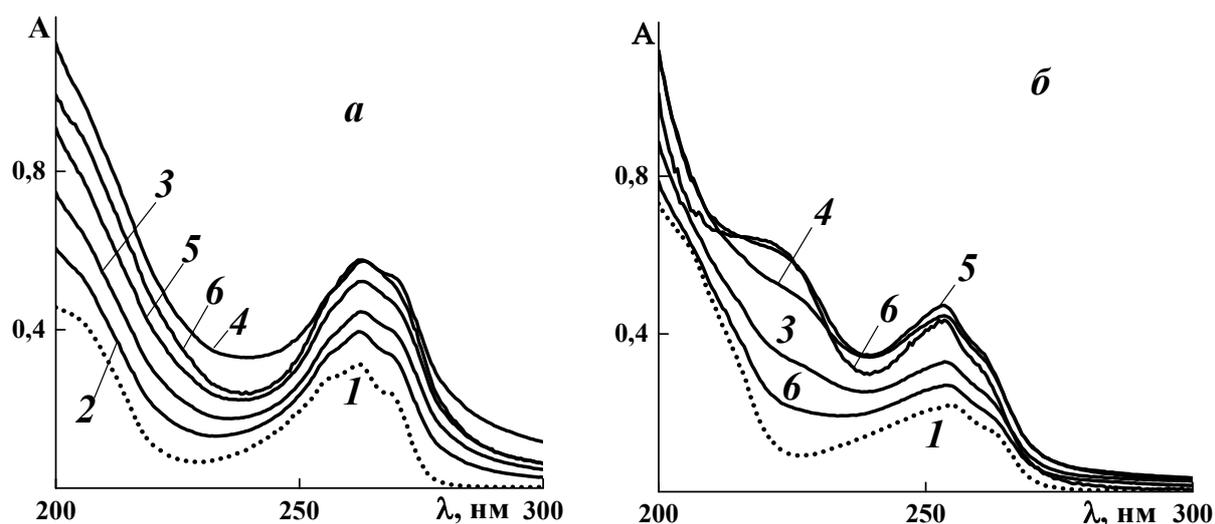


Рис.2. УФ-спектры смесей МА-ВА с п-2ВП (а) или с п-4ВП (б). $[p\text{-}2\text{ВП}] = [p\text{-}4\text{ВП}] = 5,01 \cdot 10^{-4}$ осново-моль/л; $[MA\text{-}BA] \cdot 10^4$, осново-моль/л: 0 (1а, 1б); 1,1 (2а, 2б); 2,4 (3а, 3б); 5,1 (4а, 4б); 10,1 (5а, 5б); 25,3 (6а, 6б)

Таким образом, рассмотренные двойные и тройные смеси хлорамфеникола дают наглядное представление об изменении оптической плотности при введении к нему ионогенных полимеров. Обнаруженные изменения в поглощении $X_{\text{л}}$ в присутствии п-4ВП и особенно при наличии в растворе одновременно полимеров МА-ВА и п-4ВП; МА-ВА и п-2ВП могут быть признаком взаимодействия всех компонентов системы, причем в значительной степени они связаны с взаимодействием сополимера МА-ВА и п-2ВП или п-4ВП между собой.

Взаимодействие полимеров изучали, сопоставляя спектры их смесей с различным концентрационным соотношением (рис.2). Введение МА-ВА к п-ВП при всех соотношениях приводит к росту поглощения смеси. Максимальный прирост оптической плотности наблюдается при эквимольном соотношении для смеси с п-2ВП (рис.2а, спектр 4) и при двукратном избытке сополимера МА-ВА для смеси с п-4ВП (рис.2б, спектр 5), что также сопровождается возник-

новением нового максимума при ~ 220 нм, не наблюдаемого ранее. С уменьшением соотношения концентраций сополимера МА-ВА и п-2ВП (п-4ВП) ниже 1:1 (1:2) наблюдается снижение поглощения. Такие отличия во взаимодействии п-2ВП и п-4ВП с сополимером МА-ВА могут быть вызваны различиями в строении и перераспределении зарядов звеньев поли(винилпиридинов).

Для уточнения механизма взаимодействия сополимера МА-ВА с поли(винилпиридинами) были проведены квантово-химические расчеты структуры звеньев полимеров, а также их комплексов, примеры которых показаны на рис.3.

Как видно из рис.3, возможно образование нескольких водородных связей $O \cdots N$ и $N \cdots H$, с преобладанием первых. Несмотря на незначительное изменение зарядов на взаимодействующих атомах и достаточную их удаленность (в ряде случаев до 3 \AA и более), кооперативность подобных взаимодействий приводит к образованию достаточно прочных комплексов.

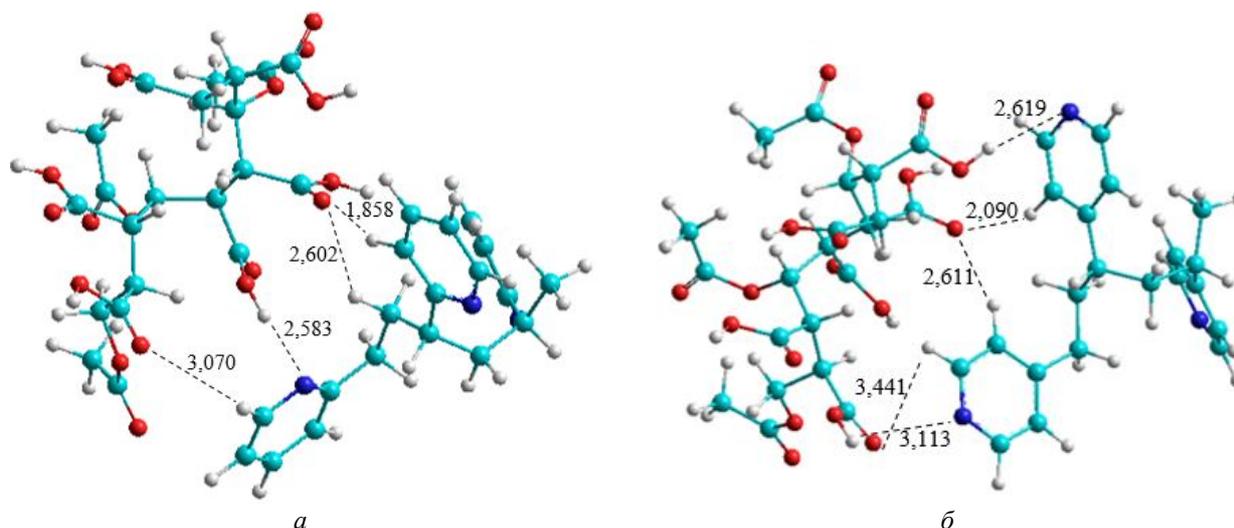


Рис.3. Структуры комплексов звена сополимера МА-ВА со звеном п-2ВП (а) и с п-4ВП (б) (цифры указывают расстояние между атомами в Å). Расчет методом РМЗ в газовой фазе

Заключение

Изучение взаимодействия Хл с ионогенными полимерами выявило изменения его поглощения в присутствии поли(винилпиридинов) и отсутствие изменений при введении сополимера МА-ВА; для спектров тройных смесей наблюдалось существенное изменение оптической плотности. Анализ разностных спектров показал, что взаимодействие происходит между всеми компонентами системы, но в значительной степени обусловлено связыванием двух полимеров между собой. Варьирование концентрации полимеров показало, что максимум связывания приходится на соотношение сополимер : поли(2-винилпиридин) = 1 : 1 и сополимер : поли(4-винилпиридин) = 2 : 1. Методом РМЗ было установлено наличие многочисленных водородных связей в этих комплексах.

1. Кабанов В.А. и др. Полимеры в медицине // Энциклопедия полимеров / Под ред. В.А.Кабанова. М.: Советская энциклопедия, 1974. Т.2. С.924-936.
2. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
3. Штильман М.И. Полимеры в биологически активных системах // Сорос. обр. журн. 1996. № 5. С. 48-53
4. Popescu I., Suflet D.M., Pelin I.M., Chițanu G.C. Biomedical applications of maleic anhydride copolymers // *Revue Roumaine de Chimie*. 2011. Vol.56. №3. P.173-188.
5. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Гончаров В.В. Растворимые комплексы бычьего сывороточного альбумина с поли-4-винилпиридиновыми катионами, содержащими N-цетильные боковые радикалы // *Высокомолекулярные соединения*. 1981. Т.23. №2. С.255-260.
6. Ratzsch M., Schicht G., Arnold M [et al.]. Fotopolymerisation von styren mit maleinsaureanhydrid // *Chemicke Zvesti*. 1984. Vol.38. №6. P.823-838.
7. Guven G., Rzaev Z.M.O. Complex-radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone with isostructural analogs of maleic anhydride // *Polymer Bul.* 2008. Vol.60. P.741-752. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-008-0909-7>
8. Сипкина Е.И., Лебедева О.В., Пожидаев Ю.Н. Радикальная сополимеризация винилацетата с 1-винилимидазолом

и 4-винилпиридином // *Пластические массы*. 2018. №5-6. С.21-24.

9. Mostafa T.B, El-Sawi E.A. Synthesis, characterization of poly(4-vinyl pyridine/vinyl acetate) organo montmorillonite clay composites prepared by chemical initiation and their metallated products // *Polym. Plast. Technol. Eng.* 2013. Vol.52(10). P.974-979. DOI: 10.1080/03602559.2013.763370

References

1. Kabanov V.A., et al. Polimery v meditsine. Entsiklopediya polimerov [Polymers in medicine. Encyclopedia of polymers]. Moscow, Sovetskaiia entsiklopediya" Publ., 1974, vol. 2, pp. 924-936.
2. Plate N.A., Vasiliev A.E. Fiziologicheski aktivnye polimery [Physiologically active polymers]. Moscow, Khimiya Publ., 1986. 296 p.
3. Shtilman M.I. Polimery v biologicheski aktivnykh sistemakh [Polymers in biologically active systems]. Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal – Soros educational journal, 1996, no. 5, pp. 48-53.
4. Popescu I., Suflet D.M., Pelin I.M., Chițanu G.C. Biomedical applications of maleic anhydride copolymers. *Revue Roumaine de Chimie*, 2011, vol. 56, no 3, pp. 173-188.
5. Kabanov V.A., Mustafaev M.I., Goncharov V.V. Rastvorimye komplekсы bych'ego syvorotochnogo al'bamina s poli-4-vinilpiridinovymi kationami, soderzhashhimi n cetil'nye bokovye radikaly [Soluble complexes of bovine serum albumin with poly-4-vinylpyridine cations containing n-cetyl side radicals]. *Vysokomolekuljarnye soedinenija – High-molecular compounds*, 1981, vol. 23, no. 12, pp. 255-260.
6. Ratzsch M., Schicht G., Arnold M., Barton J., I. Capek. Fotopolymerisation von Styren mit Maleinsaureanhydrid. *Chemicke Zvesti*, 1984, vol. 38, no. 6, pp. 823-838.
7. Guven G., Rzaev Z.M.O. Complex-radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone with isostructural analogs of maleic anhydride. *Polymer Bulletin*, 2008, vol. 60, pp. 741-752. doi: <https://doi.org/10.1007/s00289-008-0909-7>
8. Sipkina E.I., Lebedeva O.V., Pozhidaev Ju.N. Radikal'naja sopolimerizacija vinilacetata s 1-vinilimidazolom i 4-vinilpiridinom. [Radical copolymerization of vinyl acetate with 1-vinyl imidazole and 4-vinyl pyridine]. *Plasticheskie massy*, 2018, no. 5-6, pp. 21-24.
9. Mostafa T.B, El-Sawi E.A. Synthesis, characterization of poly(4-vinyl pyridine/vinyl acetate) organo montmorillonite clay composites prepared by chemical initiation and their metallated products. *Polym. Plast. Technol.*, 2013, vol. 52(10), pp. 974-979. doi: 10.1080/03602559.2013.763370