

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ (ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)"

На правах рукописи

ГОСТЕВ АЛЕКСЕЙ ИГОРЕВИЧ

**КОНТРОЛИРУЕМАЯ (СО)ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ
N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ
ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ**

Специальность 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Сивцов Евгений Викторович

Санкт-Петербург

2023

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение.....	7
1 Контролируемая радикальная полимеризация в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации и ее возможности для синтеза полимеров – носителей физиологически активных веществ (аналитический обзор)	13
1.1 Терминология, используемая при описании «живой» и контролируемой полимеризации.....	13
1.2 Место контролируемой полимеризации в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации среди других техник «живой» и контролируемой полимеризации.....	14
1.3 Общая схема контролируемой радикальной полимеризации в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации.....	16
1.4 Полимеризация в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации N-винильных мономеров.....	31
1.5 Полимерные формы физиологически активных веществ.....	45
Выводы по аналитическому обзору.....	52
2 Характеристика исходных материалов и методики экспериментов.....	54
2.1 Характеристика исходных материалов.....	54
2.2 Методики экспериментов.....	56
2.2.1 Методика проведения ампульной сополимеризации.....	56
2.2.2 Методика мониторинга полимеризации непосредственно в ячейке спектрометра ЯМР.....	56
2.2.3 Исследование кинетики гомополимеризации N-винилсукцинимида в 1,4-диоксане и молекулярно-массовых характеристик полученных полимеров.....	57
2.2.4 Получение полимеров N-винилсукцинимида для исследования микроструктуры цепи и молекулярно-массовых характеристик полимеризацией в массе в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	58

2.2.5 Определение положения тритиокарбонатного фрагмента в образцах поли-N-винилсукцинимиды, полученных полимеризацией в массе в присутствии дибензилтритиокарбоната.....	58
2.2.6 Проверка способности цепей поли-N-винилсукцинимиды, полученного полимеризацией в массе в присутствии дибензилтритиокарбоната, к дальнейшему росту.....	59
2.2.7 Синтез сополимеров N-винилсукцинимиды с винилацетатом в массе мономеров в присутствии дибензилтритиокарбоната из мономерной смеси, содержащей 25 мол% N-винилсукцинимиды.....	59
2.2.8 Классическая сополимеризация N-винилсукцинимиды с винилацетатом при разных составах мономерной смеси.....	59
2.2.9 Синтез сополимеров N-винилсукцинимиды с винилацетатом в массе мономеров в присутствии дибензилтритиокарбоната из мономерных смесей разного состава.....	60
2.2.10 Мониторинг сополимеризации N-винилсукцинимиды с винилацетатом в ячейке спектрометра ЯМР.....	60
2.2.11 Гомополимеризация N-винилпирролидона.....	61
2.2.12 Синтез блок-сополимеров N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном на основе поли-N-винилпирролидона.....	61
2.2.13 Синтез сополимеров N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном.....	62
2.2.14 Синтез полимерного агента обратимой передачи цепи.....	62
2.2.15 Синтез сополимеров N-винилсукцинимиды и N-винилпирролидона в присутствии полимерного агента обратимой передачи цепи.....	62
2.2.16 Соплимеризация N-винилсукцинимиды с холестерилакрилатом в присутствии дибензилтритиокарбоната.....	63
2.2.17 Соплимеризация N-винилсукцинимиды с холестерилметакрилатом в присутствии дибензилтритиокарбоната.....	63
2.2.18 Получение образцов поли-N-винилсукцинимиды для исследования их свойств.....	63
2.2.19 Синтез градиентного сополимера N-виниламидоянтарной кислоты с N-винилпирролидоном для потенциометрического	

титрования и получения водорастворимых комплексов с ремантадином и тримекаином.....	64
2.2.20 Изучение бактерицидной активности сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты.....	65
2.3 Физико-химические методы анализа.....	66
3 Гомополимеризация N-винилсукцинимида в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	68
3.1 Определение константы передачи цепи на дибензилтретиокарбонат при полимеризации в массе.....	68
3.2 Определение константы передачи цепи на дибензилтретиокарбонат при полимеризации в растворе.....	73
3.3 Влияние дибензилтретиокарбоната на кинетику гомополимеризации N-винилсукцинимида.....	76
3.4 Молекулярно-массовые характеристики и способность к дальнейшему росту цепей поли-N-винилсукцинимида, полученного в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	85
4 Сополимеризация N-винилсукцинимида с другими винильными мономерами в присутствии дибензилтретиокарбоната	92
4.1 Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом в присутствии дибензилтретиокарбоната	92
4.2 Сополимеризация N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном в присутствии дибензилтретиокарбоната	102
4.3 Сополимеризация N-винилсукцинимида с холестерилакрилатом и холестерилметакрилатом в присутствии дибензилтретиокарбоната	110
5 Свойства полимеров на основе N-винилсукцинимида, полученных в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	117
5.1 Стереоизомерия поли-N-винилсукцинимида, полученного в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	117
5.2 Свойства гомополимеров N-винилсукцинимида, полученных в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	121

5.3 Микроструктура сополимеров N-винилсукцинимидов, полученных в присутствии дибензилтретиокарбоната.....	125
5.4 Получение сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты и их комплексов с ремантадином и тримекаином.....	130
Выводы.....	137
Список литературы.....	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА – акриламид
АН – акрилонитрил
БА – *n*-бутилакрилат
ВА – винилацетат
ВАЯК – N-виниламидоянтарная кислота
БТБ – бензилдитиобензоат
БТК – дибензилтретиокарбонат
ВСИ – N-винилсукцинимид
ВП – N-винилпирролидон
ГПМАМ – гидроксипропилметакриламид
ГПХ – гель-проникающая хроматография
ДАК – динитрил азобисизомаляной кислоты
МА – метилакрилат
ММА – метилметакрилат
ММ – молекулярная масса
ММР – молекулярно-массовое распределение
ОПЦ – обратимая передача цепи
ПВП – поли-N-винилпирролидон
ПВСИ – поли-N-винилсукцинимид
полиОПЦ1 – монозамещенный третиокарбонат
полиОПЦ2 – дизамещенный третиокарбонат
ПТК – сополимер поли-N-винилсукцинимид-N-винилпирролидон-третиокарбонат
Ст – стирол
ТГФ – тетрагидрофуран
ФАВ – физиологически активное вещество
ХА – холестерилакрилат
ХМА – холестерилметакрилат

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сополимеры N-винилсукцинимида (ВСИ) с другими винильными мономерами прежде всего известны как основа для получения водорастворимых нетоксичных полимеров, содержащих звенья N-виниламидоэтантарной кислоты, способных к связыванию низкомолекулярных веществ, например, аминов, которыми могут быть активные фармацевтические ингредиенты. Достоинствами полимерных форм биологически активных веществ являются пролонгированное действие, постепенность высвобождения и, соответственно, уменьшение передозировок и риска нежелательного побочного действия, возможность получения водорастворимых форм субстанций, не растворяющихся в воде, обеспечение направленной доставки субстанции в орган-мишень, если полимерная матрица содержит соответствующий вектор. Помимо отсутствия токсичности к таким полимерам предъявляют ряд других требований, среди которых особое значение имеют ограничение по молекулярной массе, вызванное необходимостью полного выведения полимера из организма после проявления активным фармацевтическим ингредиентом терапевтического эффекта, и достаточная композиционная однородность, которая трудно достижима при сополимеризации мономеров, сильно различающихся по своей реакционной способности.

Удовлетворить этим требованиям позволяет применение для синтеза сополимеров контролируемой радикальной полимеризации, в частности самой перспективной на сегодняшний день техники – полимеризации с обратимой передачей цепи (ОПЦ) по механизму присоединения-фрагментации. ОПЦ полимеризация (или RAFT – reversible addition-fragmentation chain transfer – полимеризация) позволяет в условиях, не отличающихся от проведения классической радикальной полимеризации, реализовать почти безобрывный механизм процесса, обеспечивающий эффективный контроль над молекулярно-массовыми характеристиками и высокую композиционную однородность. Учитывая, что ОПЦ полимеризация ранее не применялась для синтеза полимеров медико-биологического назначения на основе ВСИ, исследование ее возможностей в данном направлении представляется актуальным.

Степень разработанности темы исследования.

Обычно идею совмещения уникальных свойств полимеров и низкомолекулярных лекарственных веществ связывают с именами Н. Ringsdorf и J. Корёбек, относя

зарождение целенаправленного использования полимеров для улучшения характеристик лекарственных веществ к 70-ым годам XX в. Однако впервые это направление было сформулировано С.Н. Ушаковым в монографии 1962 г. и пионерской работе Н. Jatzkewitz 1954 г. В дальнейшем основной вклад в его развитие внесли отечественные школы под руководством Н.А. Платэ, А.Ф. Николаева и Е.Ф. Панарина. Направление, связанное с синтезом полимеров на основе ВСИ и использованием их в медицине, зародилось и развивается в течение нескольких десятилетий научной школой А.Ф. Николаева. Вершиной этих разработок стало создание препарата «Полирем» – одного из первых полимерных противовирусных препаратов, разрешенного к практическому применению и выпускавшегося промышленно. В составе «Полирема» использован полимераналог сополимера ВСИ с винилацетатом для нековалентного связывания ремантадина. Есть основания полагать, что достоинства препарата до сих пор не оценены в полной мере, а потенциал полимеров на основе ВСИ для создания полимерных форм лекарственных средств использован лишь в самой малой степени.

Полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму присоединения-фрагментации как метод контролируемого синтеза полимеров была предложена группой ученых государственного объединения научных и прикладных исследований CSIRO (Австралия) в 1998 г. Итоги бурного развития этой техники контролируемой радикальной полимеризации обобщены в монографиях 2008 г. (под ред. C.Barner-Kowollik) и 2021 г. (под ред. G.Moad, E.Rizzardo) так, что в целом взгляды на ее механизм, кинетику и возможности являются устоявшимися и принятыми в научном сообществе. Однако ряд вопросов остается открытым. Это относится к центральной проблеме – связи строения мономера и агента обратимой передачи цепи с эффективностью осуществляемого контроля молекулярно-массовых характеристик и выбора передатчика цепи для проведения полимеризации, особенно такого мало изученного мономера как ВСИ.

Цели и задачи исследования. Целью исследования явилось исследование закономерностей (co)полимеризации ВСИ в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации, обеспечивающих эффективный контроль молекулярно-массовых характеристик, композиционную однородность и заданную микроструктуру цепи.

В рамках поставленной цели в работе решаются следующие задачи:

1. Оценка эффективности дибензилтретиокарбоната (БТК) в полимеризации ВСИ.
2. Исследование кинетики гомополимеризации ВСИ и молекулярно-массовых характеристик полимеров, полученных в присутствии агента обратимой передачи цепи – БТК.
3. Изучение сополимеризации ВСИ с винилацетатом, N-винилпирролидоном, холестерилакрилатом, холестерилмеакрилатом в присутствии дибензилтретиокарбоната.
4. Изучение свойств (со)полимеров ВСИ, полученных в присутствии БТК.

Научная новизна. Впервые получены данные о контролируемой радикальной полимеризации в условиях обратимой передачи по механизму присоединения-фрагментации ВСИ и его сополимеризации с винилацетатом, N-винилпирролидоном, холестерилакрилатом и холестерилметакрилатом в присутствии БТК. Впервые получены несшитые полимеры полимеризацией ВСИ в массе в присутствии агента обратимой передачи цепи – БТК. Определены теплофизические характеристики поли-N-винилсукцинимиды (ПВСИ) в зависимости от его молекулярной массы и содержания третиокарбонатных групп.

Впервые показано, что сополимеры ВСИ могут быть получены в условиях «живых» цепей в присутствии БТК даже с сомономерами, по отношению к которым БТК не является эффективным агентом обратимой передачи цепи.

Предложен способ описания градиентности микроструктуры сополимеров, основанный на определении триадного состава и средней длины последовательностей звеньев каждого мономера на отдельных участках макромолекул, последовательно образующихся в условиях безобрывной полимеризации.

Теоретическая и практическая значимость. Для полимеризации ВСИ в присутствии БТК определен основной параметр, характеризующий эффективность контроля молекулярно-массовых характеристик – константа передачи цепи на БТК и на монозамещенный третиокарбонат, образующийся на первой стадии процесса. Выявлено, что в данной полимеризационной системе рост цепей происходит с разной скоростью по обе стороны от третиокарбонатного фрагмента, что может быть связано только с зависимостью вероятностей присоединения макрорадикала к центру передачи цепи и фрагментации радикальных интермедиатов от длины цепей. Это позволило классифицировать микроструктуру получаемых в данных условиях полимеров как

асимметричную в отношении положения тритиокарбонатного фрагмента в цепях полимера.

Практическая значимость заключается в разработке способов синтеза функциональных полимеров с заданными молекулярно-массовыми характеристиками перспективных в качестве носителей низкомолекулярных биологически активных веществ, имеющих в своем составе аминогруппы и способных образовывать ионную связь с карбоксильными группами звеньев N-виниламидоянтарной кислоты, легко получающихся гидролизом звеньев ВСИ.

Методы исследования.

В работе использованы следующие физические и физико-химические методы исследования: ЯМР-спектроскопия на спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой на ядрах ^1H 400 МГц; гель-проникающая хроматография на хроматографе Shimadzu с рефрактометрическим детектированием, оснащенный предколонкой Agilent PLgel 5 μm Guard 50 \times 7.5 мм и 2 колонками Agilent PLgel 5 μm MIXED-D, 300 \times 7.5 мм, а также на хроматографическом комплексе “Knauer” семейства “Smartline” с рефрактометрическим и спектрофотометрическим детекторами, оснащенный колонкой PL gel MiniMix-B; ИК-спектроскопия на Фурье-ИК спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker с помощью приставки НПВО MIRacle фирмы Pike с кристаллом ZnSe с алмазным напылением; дифференциальная сканирующая калориметрия осуществлена на приборе NETZSCH DSC 204F1 Phoenix, термогравиметрический анализ проводили на анализаторе 209 F1 Libra (Netzsch), элементный анализ на автоматическом анализаторе марки Vario EL CHNOS Elementar Analyzer. Бактерицидная активность исследовалась на грамотрицательных бактериях *Escherichia coli* и грамположительных бактериях *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. чистые культуры которых были получены из музея культур кафедры технологии микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). Мониторинг полимеризации непосредственно в ячейке ЯМР спектрометра осуществляли в специальных ампулах, предназначенных для дегазации/вакуумирования производства WILMAD.

Положения, выносимые на защиту.

1. В присутствии БТК полимеризация ВСИ, осуществляемая в растворе и в блоке (расплаве) мономера, проходит в режиме «живых» цепей, что позволяет получать узкодисперсные полимеры в широком диапазоне молекулярных масс, способные к дальнейшему росту цепей.

2. БТК обеспечивает достаточный контроль молекулярно-массовых характеристик при совместной полимеризации ВСИ и винилацетата, несмотря на полное ингибирование полимеризации ВА в присутствии БТК, позволяя получать сополимеры ВСИ с винилацетатом, характеризующиеся узким унимодальным молекулярно-массовым распределением (ММР) и градиентной микроструктурой.

3. Синтез сополимеров ВСИ и N-винилпирролидона с характеристиками, обеспечивающими возможность применения их в биомедицинских целях, решается проведением сополимеризации в присутствии посевного сополимера ВСИ с N-винилпирролидоном, полученного при высоких концентрациях инициатора и БТК.

4. Блок-сополимеры ВСИ и N-винилпирролидона могут быть успешно синтезированы при условии наращивания блока звеньев ВСИ на поли-N-винилпирролидон, содержащий тритиокарбонатные группы, а не наоборот.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов базируется на воспроизводимости экспериментальных данных и использовании поверенных приборов. Основные результаты были представлены на ряде международных конференций и конгрессов: на европейских полимерных конгрессах EPF 2009 (Graz, Austria), EPF 2013 (Pisa, Italy), 2015 (Dresden, Germany), на мировом полимерном конгрессе Macro 2018 (Cairns, Australia), балтийских полимерных симпозиумах BPS 2009 (Ventspils, Latvia), BPS 2013 (Trakai, Lithuania), BPS 2014 (Laulasmaa, Estonia), BPS 2015 (Sigulda, Latvia), BPS 2016 (Klaipeda, Lithuania), BPS 2018 (Jurmala, Latvia), BPS 2019 (Vilnius, Lithuania), на “The 4th Asian Symposium on Advanced Materials – Chemistry, Physics and Biomedicine of Functional and Novel Materials”, 2013 (Taipei, Taiwan), на «World Congress on Living Polymerizations and Polymers», 2016 (Budapest, Hungary), на международных конференциях молодых ученых «Modern Problems of Polymer Science» 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 (Санкт-Петербург, ИВС РАН), на «The 8th International Symposium "Molecular Order and Mobility in Polymer

Systems", 2014 (Санкт-Петербург, ИВС РАН), на международной конференции «Природные и синтетические полимеры медицинского и технического назначения», 2022 (Минск, Беларусь).

Публикации. По результатам работы опубликовано 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, тезисы 27 докладов, представленных на международных конференциях.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, содержит 66 рисунков и 12 таблиц. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, библиографии (230 наименований).

Личный вклад автора. Автору принадлежит решающая роль на всех этапах исследования: в выборе направления, постановке задач на каждом этапе, планировании и проведении экспериментов, обработке полученных данных, обсуждении и оформлении результатов.

1 КОНТРОЛИРУЕМАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ФРАГМЕНТАЦИИ И ЕЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОЛИМЕРОВ – НОСИТЕЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

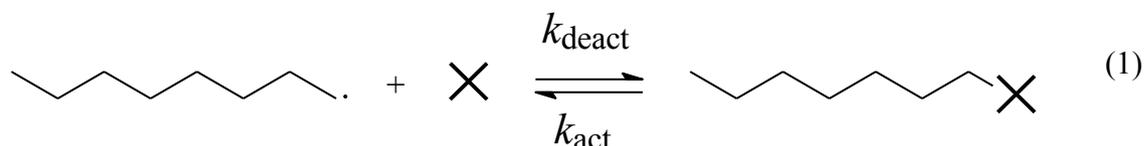
1.1 ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ПРИ ОПИСАНИИ «ЖИВОЙ» И КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

Любой из техник контролируемой радикальной полимеризации так или иначе сопутствуют определения «живая», «псевдоживая», «безобрывная». Эта терминология ведет начало с работ М. Szwarc (1956) [1, 2] и относится прежде всего к анионной полимеризации. В понятия «живая полимеризация» и «живой полимер» вкладывалась способность уже образовавшихся цепей к дальнейшему росту после полного исчерпания мономера при введении в реакционную массу новой порции мономера. Это означает, что в условиях, характерных для живой полимеризации, отсутствуют реакции необратимого обрыва материальной цепи за счет рекомбинации/диспропорционирования или передачи цепи [3]. Еще важным условием является высокая скорость инициирования, значительно превышающая скорость роста цепей. При его обеспечении количество кинетических цепей остается примерно постоянным на протяжении всего синтеза, условия роста идентичными и, как следствие, эффективное усреднение макромолекул по длине, а в случае сополимеризации – и по составу.

Термин «контролируемая полимеризация» (введенный в 1987 К. Matyjaszewski и А. Müller) [4] подразумевает любой метод осуществления полимеризации, позволяющий получать полимеры строго определенной топологии (линейные, звездообразные, дендримеры и т.п.), концевой функционализации, с заданным распределением мономерных звеньев в цепях (статистические, блочные, мульти блочные, градиентные и с более сложной структурой) и с возможностью точно определять молекулярную массу конечного продукта соотношением компонентов реакционной системы и, в какой-то мере, характер и ширину молекулярно-массового распределения (ММР). Это означает, что контролируемая полимеризация не обязательно живая, и редко ей бывает, т.к. в цепных радикальных процессах полностью исключить обрыв цепей невозможно. Поэтому иногда по отношению к техникам контролируемой полимеризации используют

термин «псевдоживая» полимеризация. Позднейшей рекомендацией IUPAC является термин «радикальная полимеризация с обратимой деактивацией» [5].

Самые интересные и перспективные техники контролируемой полимеризации связаны с обратимым обрывом или обратимой передачей цепей. Это означает, что часть времени растущий радикал находится в активном состоянии, а часть – в составе промежуточного продукта, образованного в результате передачи цепи или обрыва на специально вводимом в систему соединении X. В связи с этим используется термин «спящее» состояние макрорадикала в противовес активному, когда происходит рост цепи аналогично классической радикальной полимеризации. Цепь либо «спит», либо «оживает» и переходит в активное состояние. Соотношение между временами пребывания в том и другом состояниях определяется константой равновесия:



Если скорость обрыва цепей рекомбинацией или диспропорционированием значительно ниже скорости обратимой деактивации радикалов, то квадратичный обрыв практически не влияет на общую схему элементарных реакций, и полимеризация проходит в режиме живых цепей, т.е. является контролируемой или «псевдоживой».

Полимер, полученный в условиях контролируемой полимеризации, имеет в своем составе фрагмент, позволяющий ему «оживать» под действием тех же факторов, которые приводили к активации цепей во время его синтеза, и может участвовать в полимеризации с новой порцией того же мономера или другого. Во втором случае образуется блок-сополимер [6]. Принципы использования тех или иных терминов в области «живой» и «псевдоживой» полимеризации обобщены в работе [7].

1.2 МЕСТО КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ- ФРАГМЕНТАЦИИ СРЕДИ ДРУГИХ ТЕХНИК «ЖИВОЙ» И КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

Первыми, кто наблюдал безобрывную полимеризацию бутадиена в присутствии металлического натрия были К. Ziegler [8, 9] и А. Абкин и С. Медведев (1936) [10].

Однако тогда эта особенность не была отмечена, и лишь через 20 лет появилась публикация М. Szwarc со знаковым названием «'Living' polymers» [2].

Анионная живая полимеризация, описанная М. Szwarc (1956), [1, 2] и позднее, как ее разновидность, полимеризация с переносом группы атомов – group transfer polymerization (GTP), метод отлично подходящий для акрилатов, метакрилатов, нитрилов, т.е. мономеров, склонных к анионной полимеризации, предложенный О. Webster (1983) [11-15], раскрыли возможности, которые открывает безобрывный механизм полимеризации. GTP присущи достоинства, типичные для живой анионной полимеризации: прекрасный контроль макромолекулярной архитектуры получаемых полимеров, очень низкий коэффициент полидисперсности (вплоть до 1.03), кроме того отсутствие галогенов и металлов в виде примесей и неприятных запахов, но и недостатки – ограничение по типу мономеров, невозможность полимеризации мономеров, содержащих подвижные протоны, и, соответственно, в таких же средах, а также высокая стоимость инициаторов.

Живая катионная полимеризация, разработанная М. Miyamoto, М. Sawamoto и Т. Higashimura (1984) [16, 17], и далее получившая развитие в серии работ R. Faust и J.P. Kennedy [18, 19], продолжила идею «живых» процессов, но уже для систем с активным центром карбокатионом. Особым видом контролируемой полимеризации является метатезисная полимеризация с раскрытием цикла ROMP (1986) [20].

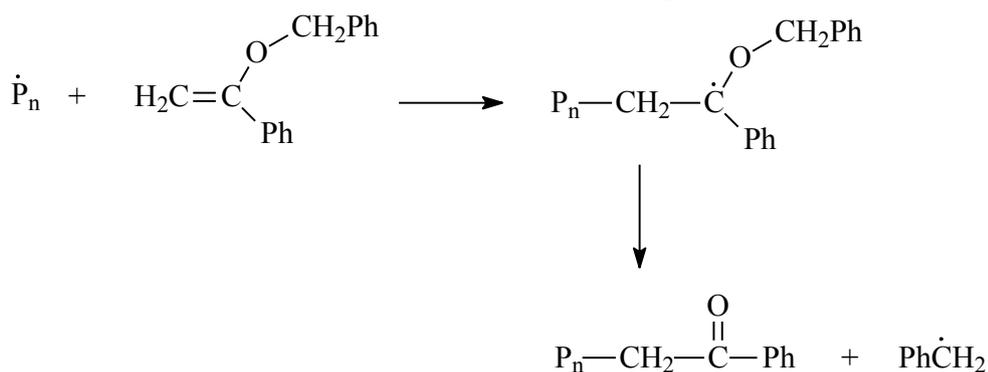
Но все же ионная полимеризация имеет такие серьезные ограничения и сложности в практической реализации, что основным способом синтеза высокомолекулярных соединений была и остается радикальная полимеризация. Истинный ренессанс в ее развитие настал в 90-ые годы прошлого столетия, когда в обиход синтетиков вошли различные способы контролируемой радикальной полимеризации, приобретшие характерные черты «живой» полимеризации. На сегодняшний день известно несколько различных техник контролируемой радикальной полимеризации [21, 22]. Их можно разделить на три группы по типу активации макрорадикала: процессы, основанные на обратимом ингибировании (инициаторная полимеризация [23, 24], полимеризация в присутствии стабильных радикалов [25] и спиновых ловушек [26]), на обратимом переносе атома (atom transfer radical polymerization, ATRP) [27], и на вырожденной передаче цепи (на алкилгалогенидах, соединениях мышьяка, теллура, висмута и кобальта [28, 29, 30, 31], одноэлектронной передаче цепи [32] и по механизму присоединения-фрагментации – reversible addition-

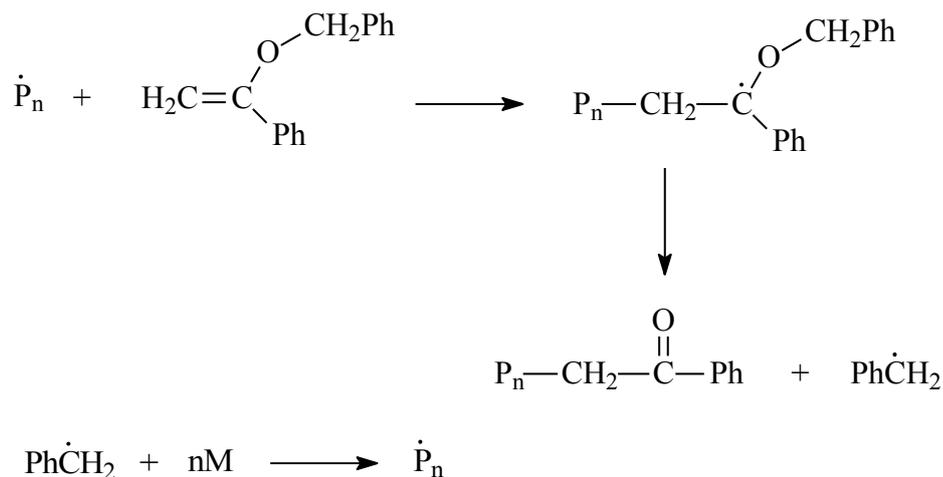
fragmentation chain transfer или RAFT).

Настоящая работа посвящена применению техники контролируемой радикальной полимеризации в условиях обратимой передачи цепи (ОПЦ) по механизму присоединения фрагментации для синтеза полимеров на основе N-винилсукцинимида. Ее выбор не случаен. Об ограничениях ионной полимеризации уже было сказано. Среди техник контролируемой радикальной полимеризации также приходится сталкиваться с рядом проблем. Например, для полимеризации в присутствии стабильных радикалов требуется тщательный выбор, обычно, нитроксильного радикала. Они отличаются сложностью синтеза, высокой стоимостью, подходят к узкому кругу мономеров, часто ингибируют полимеризацию. Для осуществления ATRP полимеризации требуются комплексы меди, в которых лиганды должны обеспечить легкость перехода меди между степенями окисления, растворимость в среде, выбранной для полимеризации. Кроме того, удаление меди тоже может быть проблемой. ОПЦ полимеризация отличается от классической только добавлением специального передатчика цепи. Что немаловажно, выпуск таких передатчиков уже начат промышленно.

1.3 ОБЩАЯ СХЕМА КОНТРОЛИРУЕМОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ФРАГМЕНТАЦИИ

Представления о механизме и закономерностях ОПЦ полимеризации являются устоявшимися, хотя сам метод достаточно молодой. Он был предложен сотрудниками государственного объединения научных и прикладных исследований CSIRO (Австралия) в 1998 г. [33]. Хотя правильнее отнести зарождение идеи обратимой передачи цепи через присоединение-фрагментацию к 1988 г., когда G.F. Meijs и E. Rizzardo изучили историческую для развития ОПЦ полимеризации систему, в которой к обычным компонентам был добавлен α -бензилоксистирол [34]:

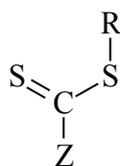




где $P_n\bullet$ – растущий радикал, M – мономер.

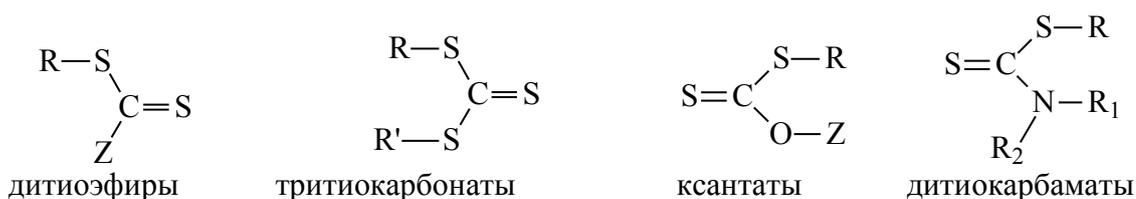
Здесь уже видна основная идея ОПЦ полимеризации: присоединение по кратной связи с образованием радикального интермедиата, который может фрагментировать в сторону отщепления легко уходящей группы, способной к реиницированию полимеризации. В данном случае до реализации «псевдоживого» режима не хватило возможности восстановления кратной связи, по которой возможно присоединение растущего макрорадикала, после фрагментации радикального интермедиата.

Основная идея новой техники контролируемой полимеризации заключалась в использовании специально вводимых в реакционную массу серосодержащих соединений общей формулой:



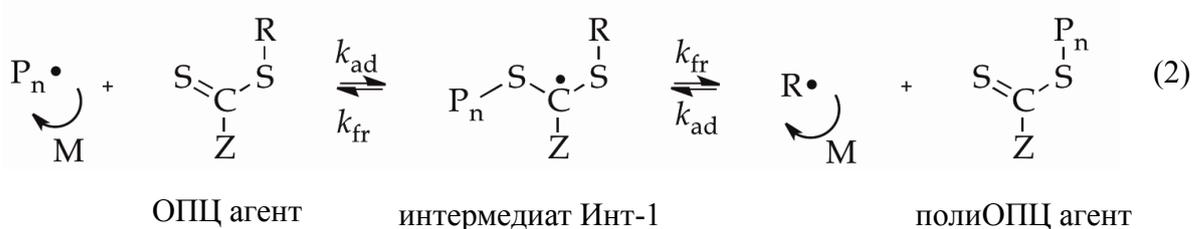
где R является легко уходящей группой, а Z называется стабилизирующей группой.

Существует 4 класса таких соединений, называемых агентами обратимой передачи цепи или, короче, ОПЦ агентами (RAFT agents в англоязычной литературе) [35]:

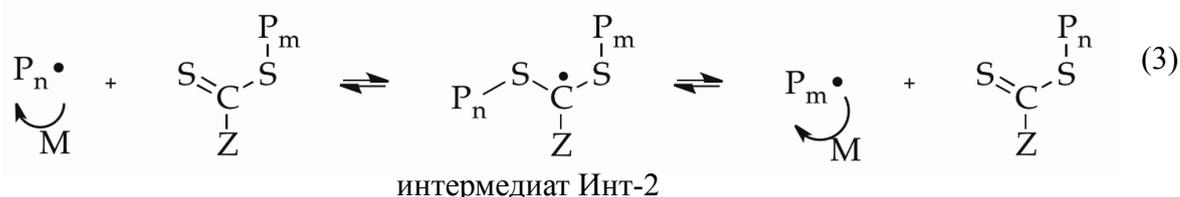


Механизм ОПЦ полимеризации хорошо изучен, и представления о нем почти не вызывают споров, за исключением особенностей поведения конкретных систем, побочных реакций и причины таких явлений, как замедление или полное ингибирование полимеризации в некоторых случаях. Определенными вехами в развитии этого метода полимеризации явился выход двух монографий в 2012 г под ред. С. Barner-Kowollik [36] и в 2021 г. под ред. G. Moad и E. Rizzardo [37]. Сведения о механизме ОПЦ полимеризации обобщены в ставших классическими обзорах [38 – 44] и обзоре на русском языке [45]. Роль ОПЦ агентов заключается в том, что на них происходит дезактивация цепи. При этом, в отличие от классической радикальной полимеризации возникают 2 равновесия:

Исходное равновесие:



Основное равновесие:

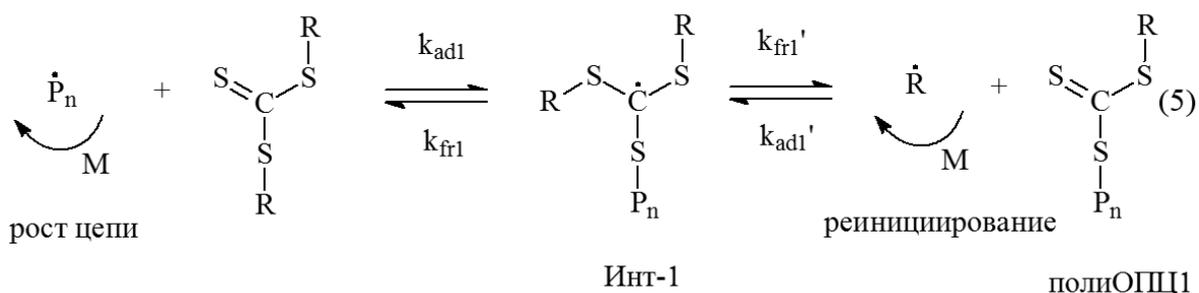
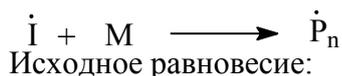


Растущий радикал $\text{P}_n \bullet$, находясь в составе радикальных интермедиатов Инт-1 и Инт-2, оказывается в «спящем» состоянии. При отщеплении от радикальных интермедиатов он возвращается в активное состояние, в котором способен присоединяться к молекулам мономера, т.е. участвовать в росте цепи. При высокой вероятности передачи цепи на ОПЦ агент, значительно превосходящей вероятность присоединения очередного мономера, в такой схеме нет места реакциям квадратичного обрыва цепи, т.е. реализуется основное условия контролируемой полимеризации.

Поскольку в данной работе в качестве ОПЦ агента выбран дибензилтретиокарбонат (БТК), в молекуле которого Z и R группы одинаковы и представляют собой бензильный радикал, необходимо остановиться на особенностях

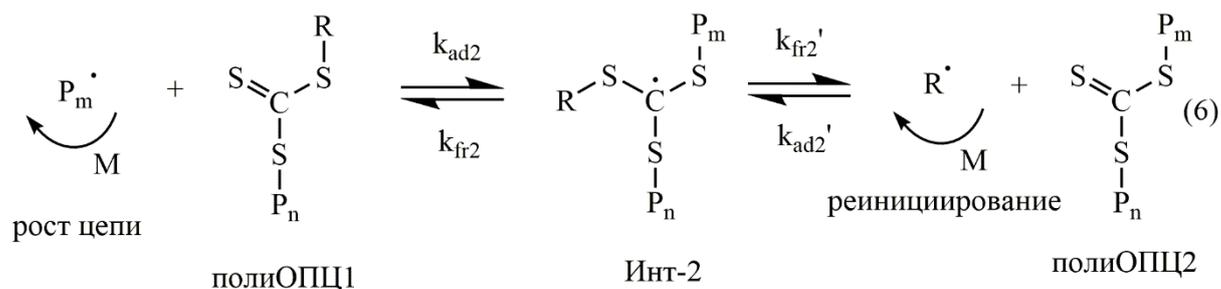
полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов, где обе группы являются уходящими. Полная схема выглядит следующим образом:

Стадия иницирования (ничем не отличающаяся от классической радикальной полимеризации):



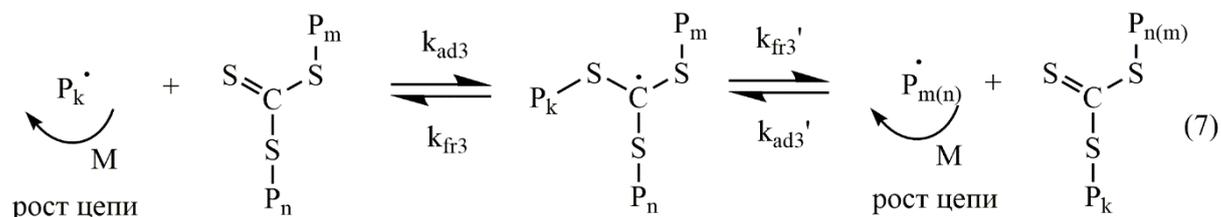
Здесь происходит образование тритиокарбоната, в котором один из исходных радикалов R замещен на полимерный радикал. Его принято обозначать полиОПЦ1. Чтобы равновесие было сдвинуто максимально вправо, R должен быть легко уходящей группой, как в случае БТК (бензильный радикал). Это требование находится в противоречии с другим: этот радикал должен быть достаточно активным, чтобы иметь возможность реиницировать полимеризацию. Поэтому здесь правильным выбором всегда будет компромисс. Слишком высокая устойчивость радикального интермедиата Инт-1 замедляет реакцию и увеличивает вероятность протекания побочных реакций, в том числе обрыва цепи.

Основное равновесие несколько сложнее, чем в общей схеме. Сначала происходит образование дизамещенного тритиокарбоната полиОПЦ2, в котором оба заместителя являются полимерными:



Здесь действуют те же принципы. Если R – гораздо легче уходящая группа, чем полимерный радикал, то достаточно быстро происходит его отщепление, возникают новые кинетические цепи, и образуется конечный продукт полимеризации полиОПЦ2.

Продолжением основного равновесия является постоянный обмен полимерными радикалами между центрами роста цепи – тритиокарбонатными фрагментами CS₃:



Инт-3

Поскольку рост цепей осуществляется в строго унифицированных условиях, происходит уравнивание макромолекул по ММ, а в случае сополимеризации, и по составу. Последнее равновесие может не реализовываться, если по каким-то причинам присоединение к связи C=S полиОПЦ2 невозможно, например, из-за стерических затруднений. Так происходит при полимеризации метилметакрилата в присутствии БТК [46].

Мерой эффективности ОПЦ агента является константа передачи цепи C_n , по определению равная отношению констант скоростей передачи цепи и роста цепи, которую можно оценить по уравнению [45]:

$$C_n = \frac{k_{tr}}{k_p} \approx \frac{d(\ln[\text{ОПЦ}])}{d(\ln[\text{M}])}, \quad (8)$$

где k_{tr} и k_p – константы скоростей реакций передачи и роста цепи соответственно, в числителе и в знаменателе приращения логарифмов концентраций ОПЦ агента и мономера на начальных стадиях реакции, когда передачей цепи на полимерный ОПЦ агент можно пренебречь. Это обычно соответствует очень низким конверсиям мономера, до 0.1 %. Для определения величины C_n используют уравнение:

$$C_n = \frac{\ln(1 - q_{\text{ОПЦ}})}{\ln(1 - q)}, \quad (9)$$

где $q_{\text{ОПЦ}}$ и q – степени превращения ОПЦ-агента и мономера соответственно.

Учитывая, что рост цепей идет в основном на серосодержащих центрах, ММ полимера может быть вычислена теоретически. Если концентрация инициатора на

порядок или более меньше, чем ОПЦ агента, или в условиях медленного инициирования, это можно сделать по уравнению [45]:

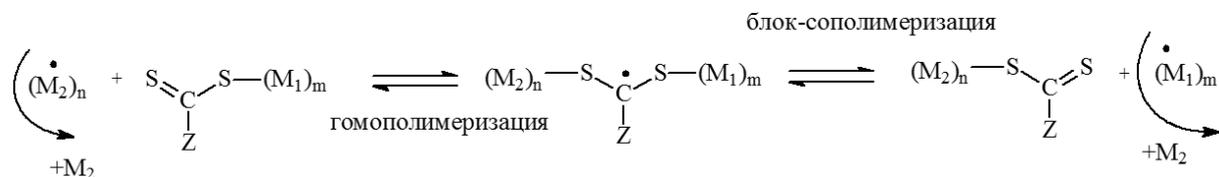
$$M_n = M_{\text{ОПЦ}} + \frac{q[M]_0}{[\text{ОПЦ}]_0} M_M, \quad (10)$$

где $M_{\text{ОПЦ}}$ и M_M – молекулярные массы ОПЦ-агента и мономера, $[\text{ОПЦ}]_0$ и $[M]_0$ – их молярные концентрации, соответственно, q – конверсия мономера.

Приступая к изучению каждой новой полимеризационной системы, нельзя забывать о побочных реакциях, которые могут усложнять или делать невозможной реализацию описанной схемы ОПЦ полимеризации [47–49].

Из приведенных реакций (4)–(8) видно, что полученные полимеры содержат в своих цепях ту же группу, что и исходных ОПЦ агент. Из основного равновесия (3) также видно, что они фактически выполняют функцию ОПЦ агента, только не осложненную фрагментацией в сторону отщепления радикала R и реиницированием полимеризации. Поэтому, будучи выделенными, они могут играть роль ОПЦ агента с новой порцией того же или другого мономера и новой порцией инициатора. Если при этом используется другой мономер, то на второй стадии может быть получен диблок-сополимер или, в случае симметричных тритиокарбонатов, триблок-сополимер.

Основываясь на логике схемы ОПЦ полимеризации, первым должен быть синтезирован полимер с более легко уходящей группой, поскольку, в противном случае, при фрагментации радикальных интермедиатов в активном состоянии будут преимущественно отрываться макрорадикалы, образованные из звеньев второго мономера, и основным направлением реакции окажется гомополимеризация второго мономера:



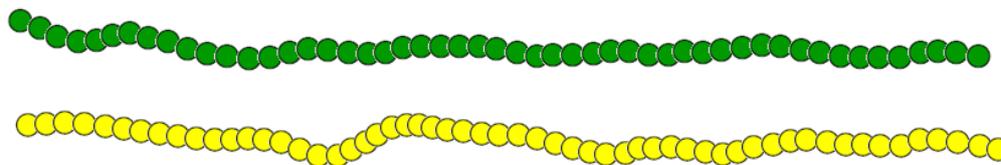
Если заранее установить очередность проведения полимеризации с мономерами M_1 и M_2 затруднительно, ее определяют экспериментально: получение широкого или полимодального ММР свидетельствует о неправильном выборе порядка введения мономеров в реакцию.

Принимая во внимание такой механизм, понятно, что ОПЦ полимеризация обладает всеми преимуществами, присущими контролируемой полимеризации [50, 51]:

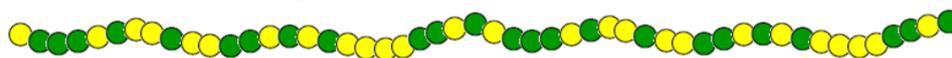
- Синтез **узкодисперсных линейных** полимеров
 - Получение полимеров, синтез которых в традиционном процессе **осложнен реакциями передачи цепи и сшивкой**
 - Создание "мягких" условий синтеза полимеров, для которых характерен **гель-эффект и проблемы с теплоотведением**
 - Синтез **сложных архитектур** линейных полимеров: *градиентные, блок, мультиблок, функционализированные* (рис.1)
 - Синтез узкодисперсных, **композиционно однородных сополимеров** из мономеров, сильно различающихся по своей активности
- Кроме того, в отличие от других техник контролируемой полимеризации:
- возможность полимеризации **практически всех известных** мономеров
 - **простота** технической **реализации**, не отличающейся от классической полимеризации
 - **толерантность** к разным средам и функциональным группам

Статистическая микроструктура образуется, если в ОПЦ полимеризации участвуют мономеры примерно одинаковой активности. При полимеризации разноактивных образуется градиентная микроструктура, т.к. в начале в цепи встраиваются в основном звенья более активного мономера. По мере его исчерпания все с большей скоростью к радикалу присоединяются мономеры менее активного мономера. Т.к. полимеризация идет в режиме «живых» цепей, эта конверсионная композиционная неоднородность оказывается заключена в пределах каждой отдельной макромолекулы, тогда как между собой они различаются незначительно. Вместо набора макромолекул разного состава получается композиционно однородный градиентный сополимер. При полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов, если рост цепей происходит по обе стороны от CS_3 -фрагмента, образуется биградиентная структура, где концы макромолекул содержат преимущественно звенья более активного мономера, а их концентрация к центру увеличивается. Диблок-сополимеры получают, если предварительно синтезированный в присутствии ОПЦ агента полимер использовать в качестве полимерного ОПЦ агента для полимеризации второго мономера. В случае симметричных тритиокарбонатов на второй стадии могут быть получены сразу триблок-сополимеры. Продолжая синтез с новыми порциями мономеров можно получать мультиблок-сополимеры.

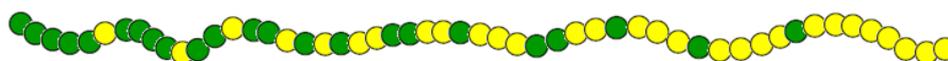
линейные гомополимеры



статистические сополимеры



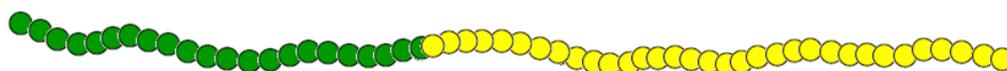
градиентные сополимеры



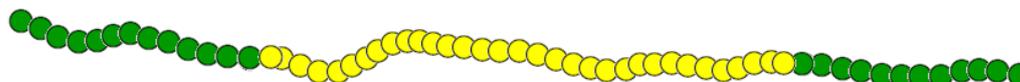
биградиентные сополимеры



диблок-сополимеры



триблок-сополимеры



мультиблок-сополимеры

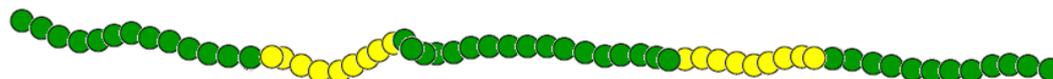


Рисунок 1 – Виды архитектуры линейных полимеров, которые могут быть получены ОПЦ полимеризацией.

Как уже отмечалось выше, при полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов может не происходить образования дизамещенного тритиокарбоната. Либо рост цепей по обе стороны от CS_3 -фрагмента может идти с разной скоростью, вызванной зависимостью вероятности фрагментации радикальных интермедиатов в том или ином направлении от длины полимерных заместителей. Тогда положение тритиокарбонатной группы может быть по центру макромолекул, на одном из концов или ближе к одному из концов. Такие микроstructures называют симметричной, концевой и асимметричной [46, 52 – 58].

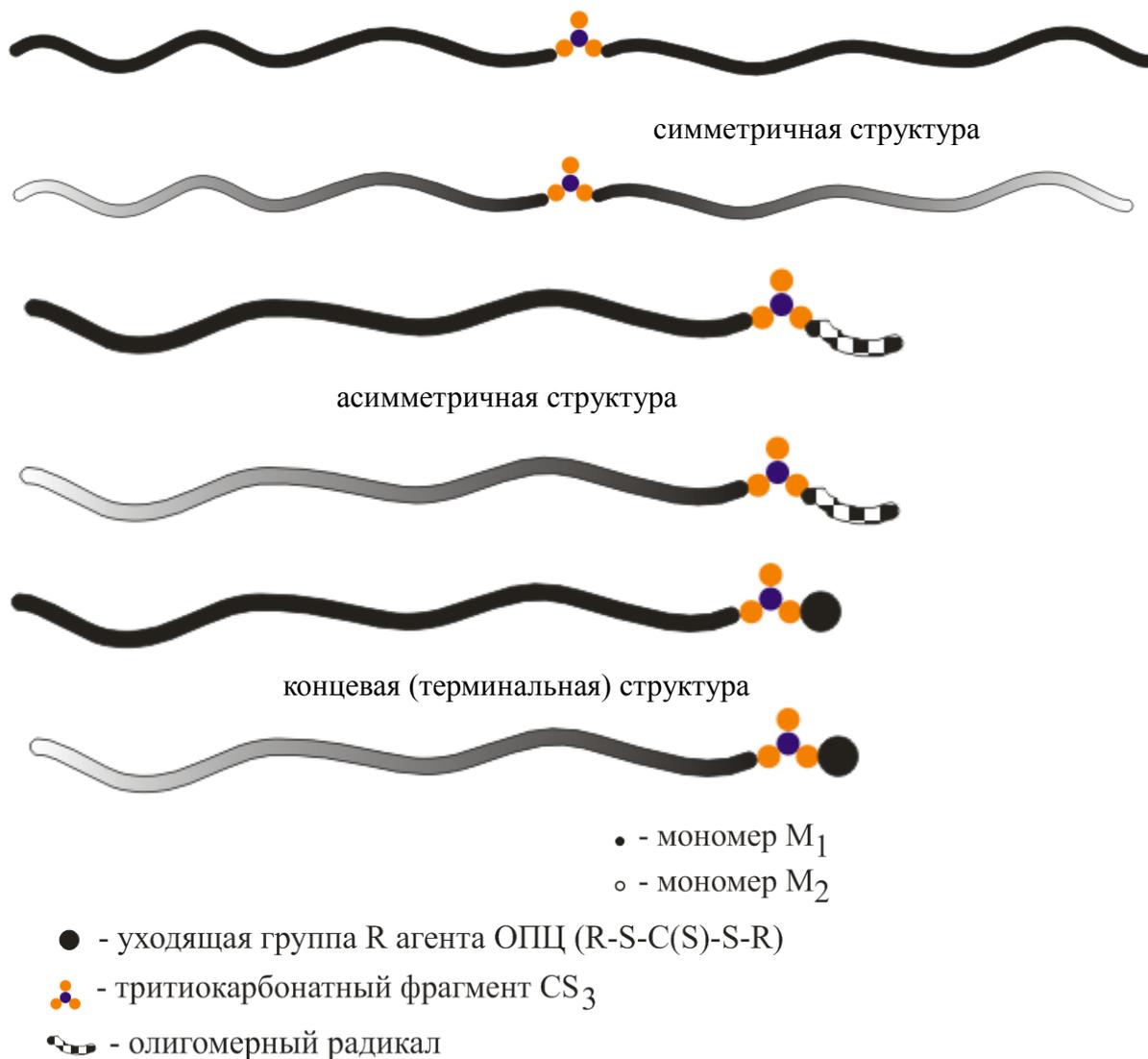
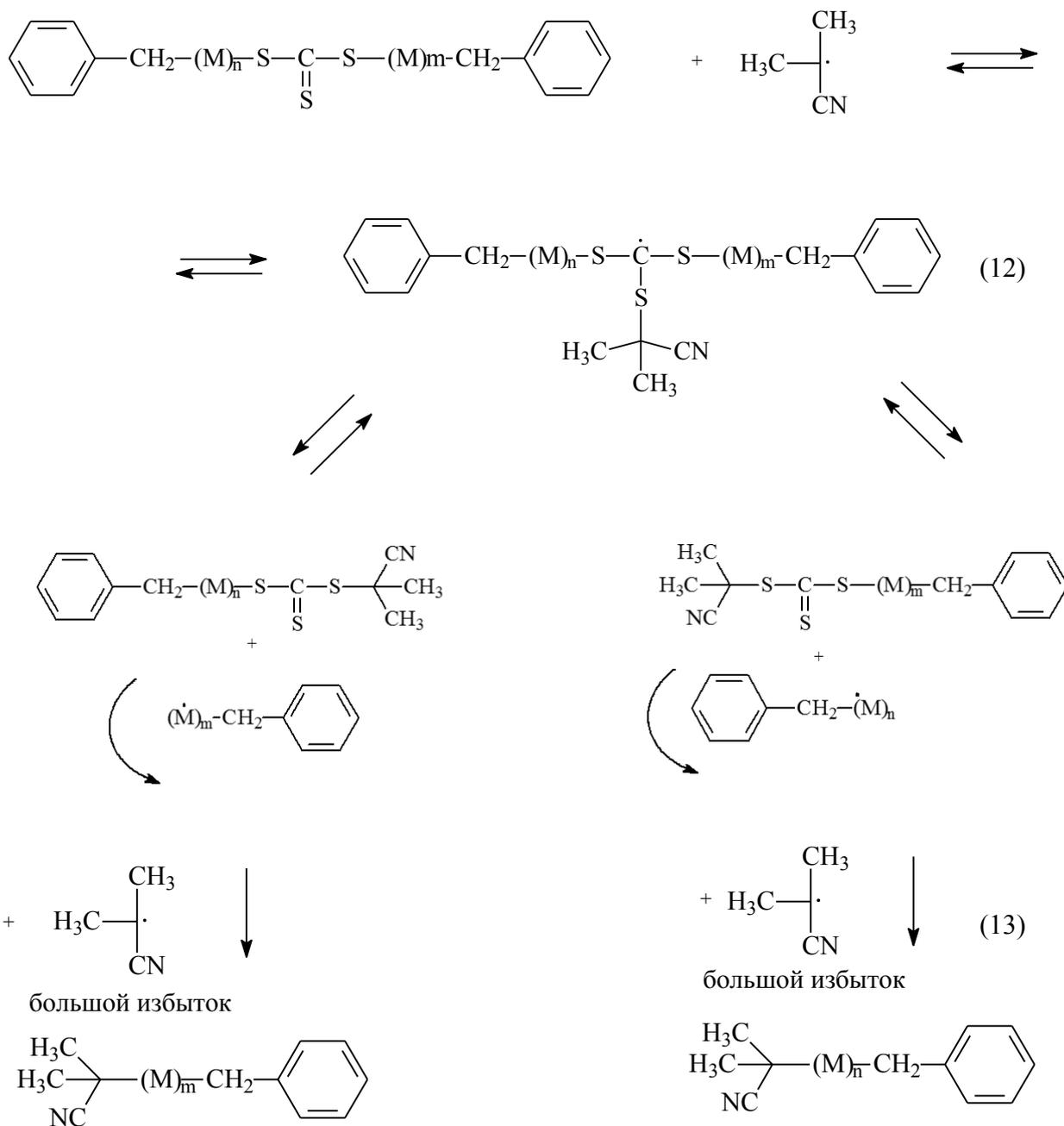
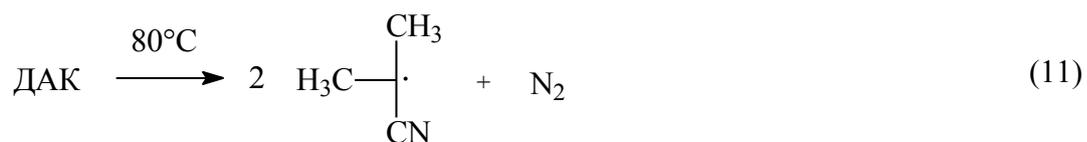
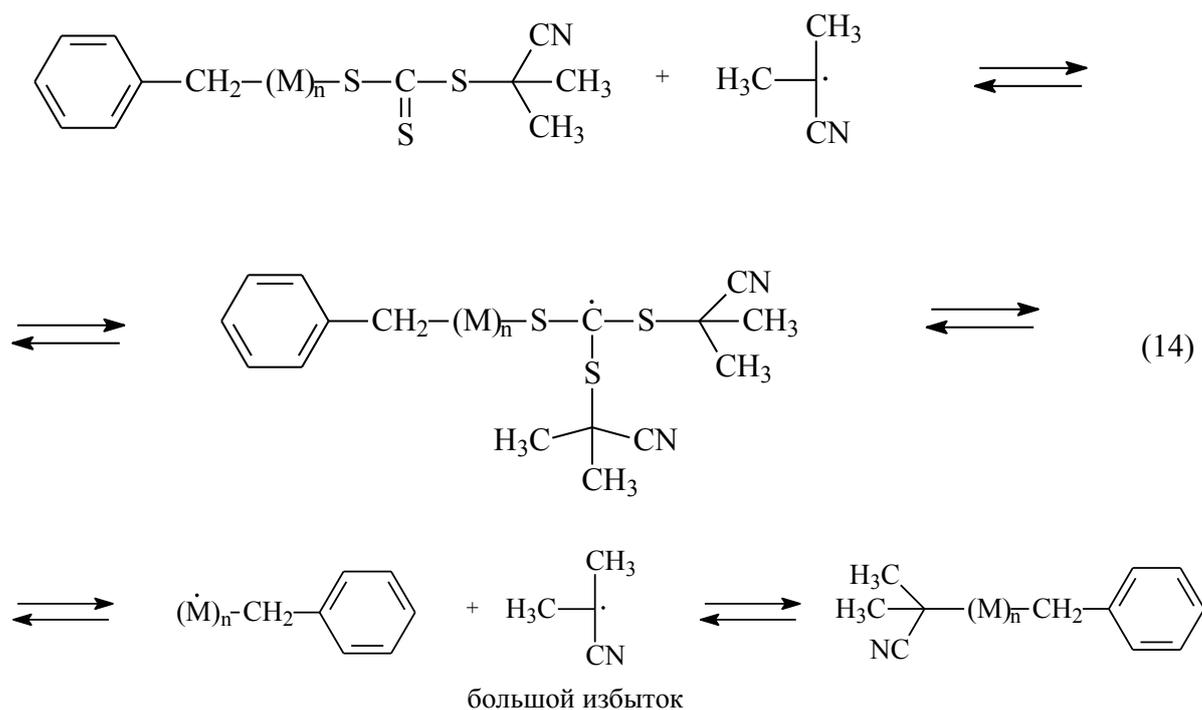


Рисунок 2 – Возможное положение тритиокарбонатного фрагмента при полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов.

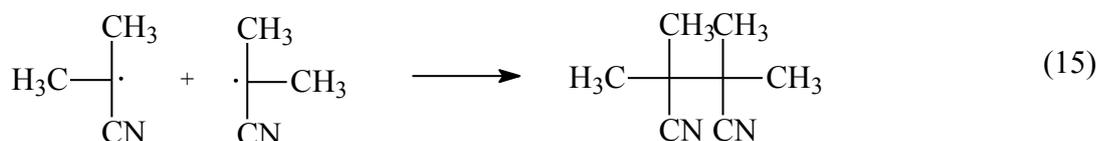
Определить положение CS_3 -группы можно, проанализировав ММР полимера и продуктов, получающихся после удаления тритиокарбонатного фрагмента из цепи [59–61]. Была разработана методика проведения такого эксперимента, основанная на накопленном экспериментальном опыте по удалению тиокарбонилтио группы при реакции с большим избытком радикалом, источником которых обычно является обычный инициатор полимеризации [62, 63]. Навеска полимера нагревается при 80°C в течение 24 часов со 100 кратным избытком по отношению к тиокарбонилтио группам. При этом протекают следующие реакции (на примере симметричного тритиокарбоната, так как именно он использован в данной работе):



Образовавшийся после удаления первого полимерного заместителя промежуточный продукт участвует далее во взаимодействиях с радикалами:



Поскольку избыток инициатора (ДАК, например) большой, протекает побочная реакция:



Тогда, если положение CS_3 -группы концевое, то хроматограмма полимера после взаимодействия с избытком радикалов не изменится (появится сигнал от низкомолекулярных продуктов рекомбинации радикалов) (рис. 3,б). Если CS_3 -фрагмент находится по середине, то ММ продукта будет в 2 раза ниже исходной (рис. 3,а). В случае асимметричного расположения фрагмента ММ становится несколько ниже, и появляется сигнал олигомерных продуктов рекомбинации (рис. 3, в).

Выбор агента обратимой передачи цепи

Универсального ОПЦ агента, к сожалению, не существует. По отношению к разным мономерам различные ОПЦ агенты ведут себя по-разному. Однако, все мономеры можно разбить на две большие группы [35, 64], по отношению к которым одни и те же ОПЦ агенты будут проявлять себя схожим образом: активные мономеры (обозначаются в англоязычной литературе как MAMs – more activated monomers), и мало активные мономеры (обозначаются в англоязычной литературе как LAMs – less activated monomers). К активным мономерам относятся те, в которых двойная связь винильной

группы сопряжена с ароматическим циклом (стирол), другой винильной группой (диены), карбонильной группой (акриловая и метакриловая кислоты и их эфиры, амиды, нитрилы). К мало активным мономерам относятся те, в которых двойная связь винильной группы связана с одним и более электроотрицательным атомом (О, N, галогены) (винилацетат, N-винильные мономеры, винилхлорид, винилиденхлорид) или насыщенным атомом углерода (аллильные мономеры).

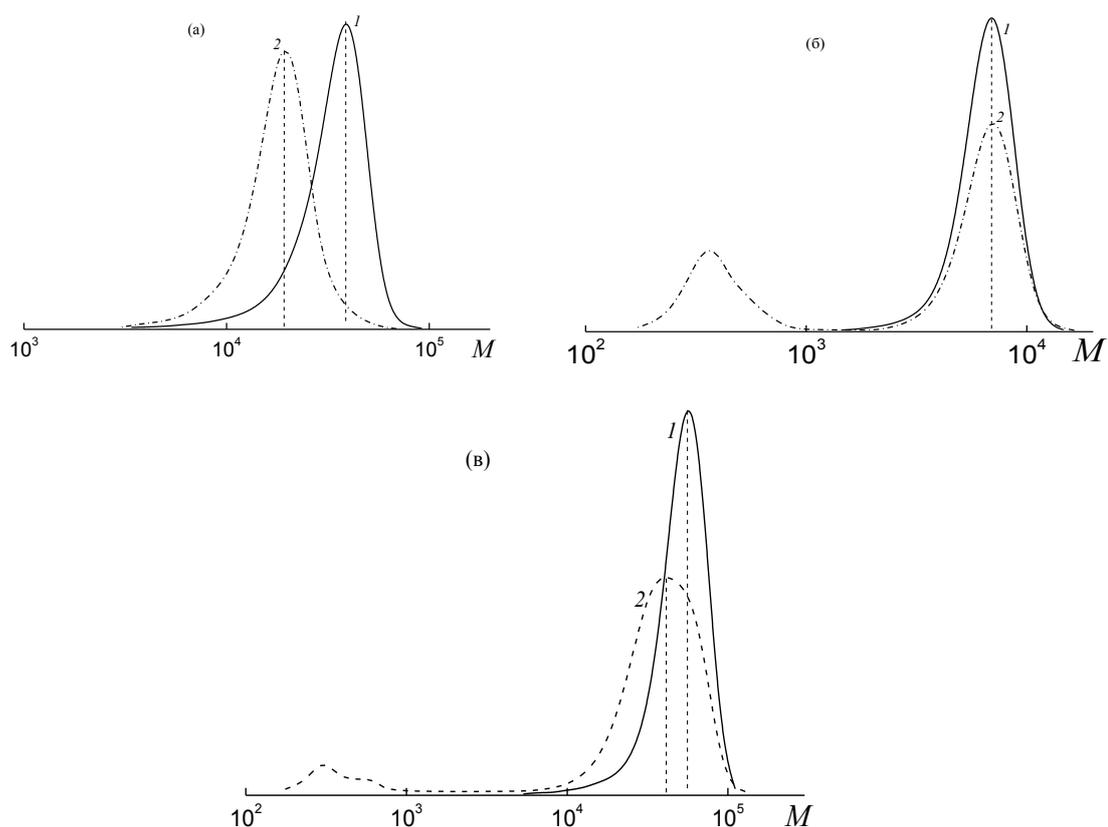


Рисунок 3 – Хроматограммы полимеров с разным положением тритиокарбонатной группы в цепи до (1) и после (2) обработки избытком радикального инициатора: тритиокарбонатная группа в центре цепи (а), на конце цепи (б) и асимметрично центру цепи (в) [45].

Некоторые мономеры, например, N-винилкарбазол, иногда условно относят к группе мономеров средней активности.

Правильный выбор ОПЦ агента связан с очень сложной и тонкой подстройкой обоих равновесий – начального (2) и основного (3).

На начальном равновесии:

1. Передача цепи на агент ОПЦ должна происходить быстрее, чем рост цепи. Если рост цепи значительно быстрее передачи цепи, то полимеризация вырождается в ее классический вариант.

2. Образовавшийся радикальный интермедиат должен преимущественно фрагментировать в сторону отщепления радикала R. Т.е. R должен быть более легко уходящей группой, чем полимерный радикал. Активационный барьер фрагментации в сторону полимерного радикала должен быть как можно выше, а в сторону радикала R – ниже.

3. Скорость присоединения радикала R к мономеру должна быть гораздо выше, чем к агенту ОПЦ (обратный ход процесса) и выше, чем скорость роста цепи. Если скорость присоединения R к мономеру (скорость инициирования) будет низкая, это может привести к возникновению индукционного периода, в течение которого будет происходить постепенная трансформация начального ОПЦ агента в полимерный.

На основном равновесии:

1. В идеальном случае между соседними актами передачи цепи должно происходить присоединение только одного мономера. Это подразумевает высокое значение константы передачи цепи (100 и выше), т.к. концентрация центров передачи цепи гораздо ниже, чем мономера, и чтобы вероятность передачи была сравнима или выше вероятности присоединения к очередной молекуле мономера, соотношение констант скоростей этих реакций должно быть высоким.

2. Радикальный интермедиат не должен быть слишком стабильным и обладать долгим временем жизни, т.к. это приводит к замедлению полимеризацию и, что хуже, к увеличению риска побочных реакций, в том числе обрыва цепей с участием интермедиатов.

Отсюда следуют некоторые правила правильного выбора ОПЦ агента. **Z-группа.** Например, для метакрилатов и метакриламидов с радикалами низкой реакционной способности лучшим выбором будут активные ОПЦ агенты – ароматические дитиоэфиры и дитиобензоаты (рис. 4). Но полимеризация в их присутствии монозамещенных активных мономеров часто сопровождается побочными реакциями и сильным замедлением. Тритиокарбонаты обычно лишены недостатков дитиобензоатов и проявили себя как эффективные ОПЦ агенты по отношению к активным мономерам и мономерам средней активности. Дитиокарбаматы и ксантаты обычно решают проблему контроля при полимеризации мало активных мономеров, но хорошо работают и при

полимеризации многих более активных мономеров. Особый класс представляют собой переключаемые ОПЦ агенты, которые имеют основную и протонированную формы, и в зависимости от того, в которой находятся, эффективны либо по отношению к одной группе мономеров, либо по отношению к другой [65–69].

Выбор R группы. Здесь требования достаточно противоречивы: чем стабильнее радикал R, тем он легче отщепляется, но медленнее присоединяется к мономеру. Это проявляется, когда R представляет собой бензильную или замещенную бензильную группу, а полимеризующийся мономер относится к классу мало или средне активных (рис. 5). Многочисленный опыт, накопленный в выборе ОПЦ агентов, обобщен в виде схем (рис. 4 и 5) [51].

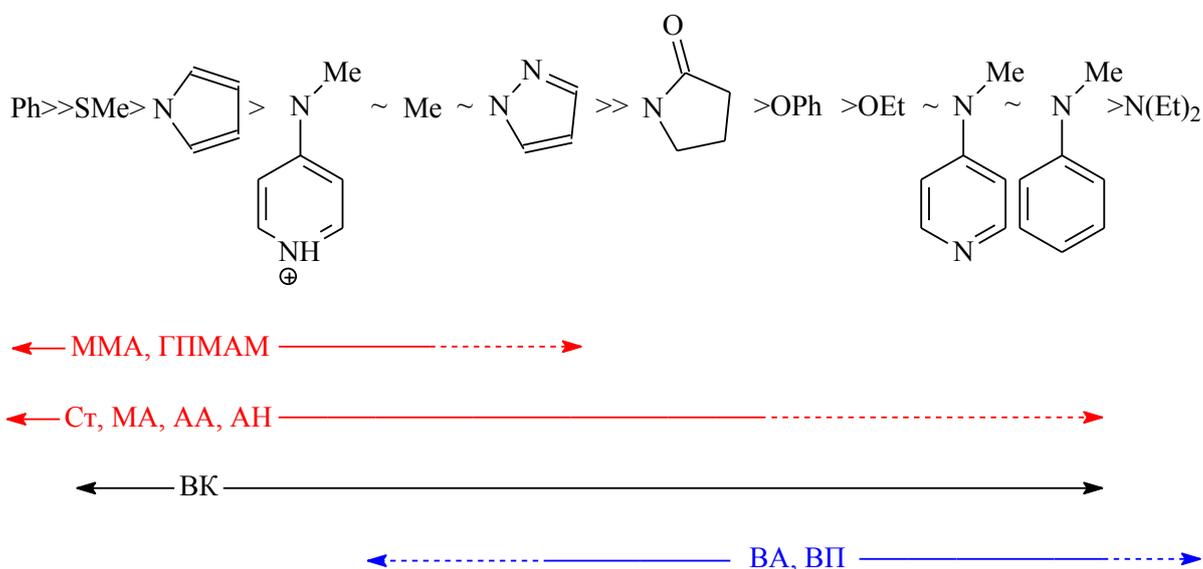


Рисунок 4 – Рекомендации по выбору строения стабилизирующей группы Z. Скорость передачи цепи на ОПЦ агент и константа передачи уменьшается слева направо. Скорость фрагментации радикального интермедиата увеличивается слева направо. Пунктиром обозначены области, где контроль имеет ограничения (замедление реакции, широкое ММР), но все таки возможен. Красным цветом обозначены активные мономеры, синим – мало активные, черным – со средней активностью. MMA – метилметакрилат, ГПМАМ – гидроксипропилметакриламид, Ст – стирол, МА – метилакрилат, АА – акриламид, АН – акрилонитрил [51].

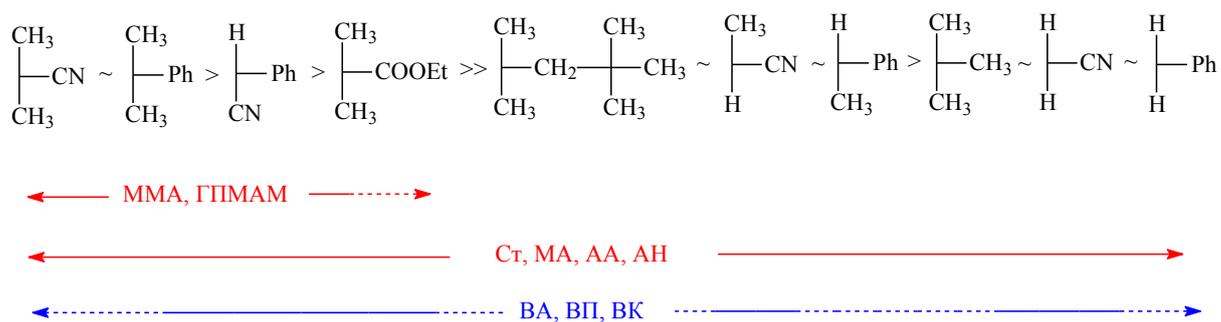
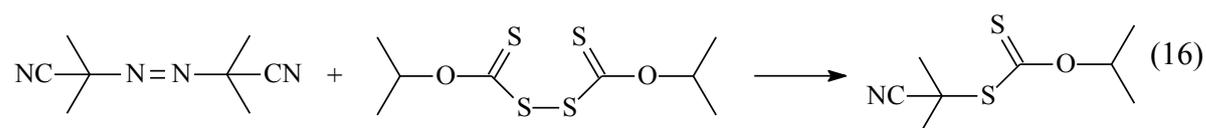


Рисунок 5 – Рекомендации по выбору строения уходящей группы R. Скорость фрагментации радикального интермедиата уменьшается слева направо. Пунктиром обозначены области, где контроль имеет ограничения (замедление реакции, широкое ММР), но все-таки возможен. Красным цветом обозначены активные мономеры, синим – мало активные, черным – со средней активностью. MMA – метилметакрилат, ГПМАМ – гидроксипропилметакриламид, Ст – стирол, МА – метилакрилат, АА – акриламид, АН – акрилонитрил [51].

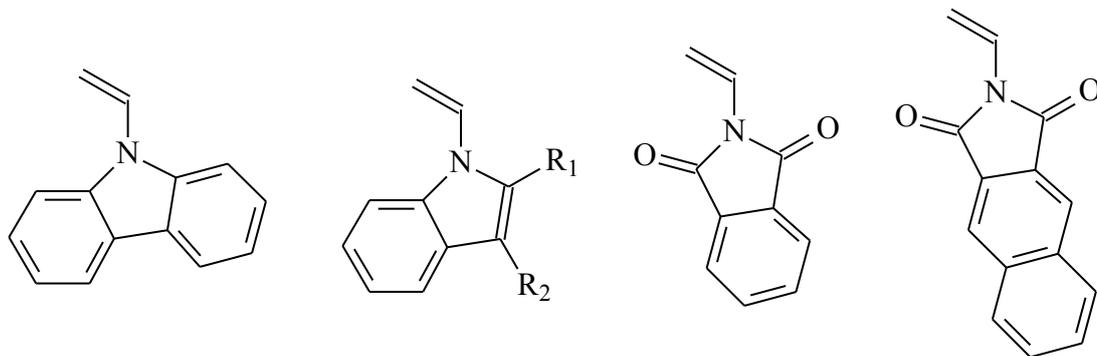
Представляет большой интерес попытка предложить универсальный передатчик для полимеризации мало активных мономеров, представляющий собой ксантат, образующийся *in situ* при взаимодействии ДАК с изопропилксантил дисульфидом (ИПД) [70]:



На этой системе получены обнадеживающие данные для таких мало активных мономеров, как винилацетат, N-винилкарбазол и ВП.

1.4 ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ФРАГМЕНТАЦИИ N-ВИНИЛЬНЫХ МОНОМЕРОВ

К N-винильным мономерам относится ряд практически ценных соединений:

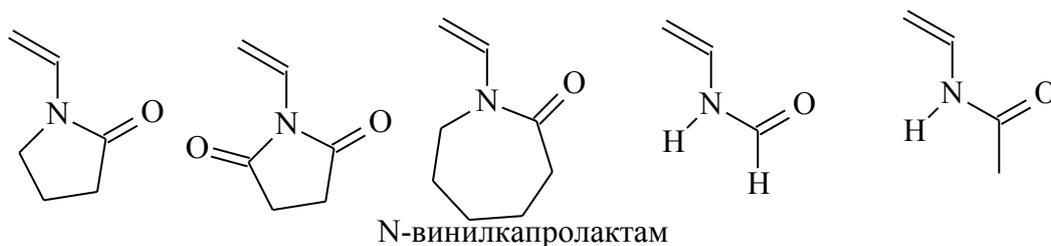


N-винилкарбазол

N-винилиндол

N-винилфталимид

N-винилнафталимид



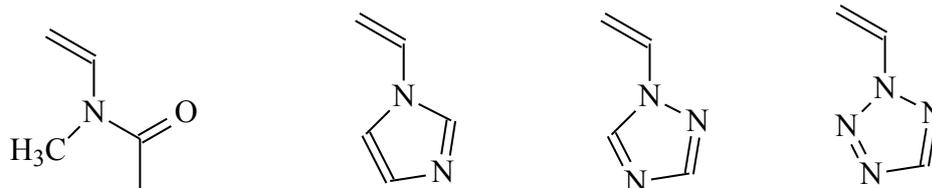
N-винилпирролидон

N-винилсукцинимид

N-винилкапролактam

N-винилформамид

N-винилацетамид



N-метил, N-винилацетамид

N-винилимидазол

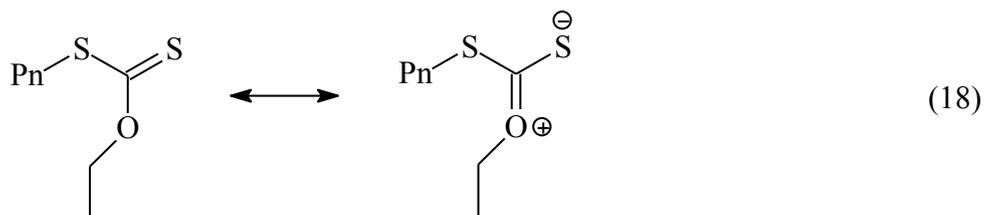
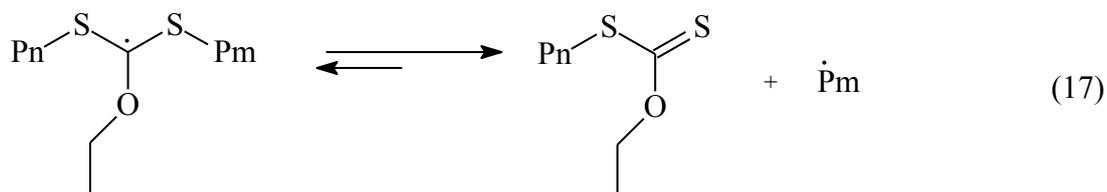
N-винилтриазол

N-винилтетразол

Благодаря специфике строения эти мономеры часто выделяют в отдельную категорию [71–80].

В отличие от многих винильных мономеров несопряженные N-винильные мономеры вызывают некоторые сложности при попытке получить из них полимеры в условиях обратимой деактивации цепи [78], тогда как они представляют собой особый интерес благодаря широким возможностям синтеза функциональных полимеров на их основе. Это вызвано высокой реакционной способностью их радикалов, обусловленной отсутствием сопряжения и наличием электроакцепторных заместителей. В основном

эта проблема успешно решается полимеризацией в присутствии ксантатов, т.н. MADIX (macromolecular design via the interchange of xanthates):

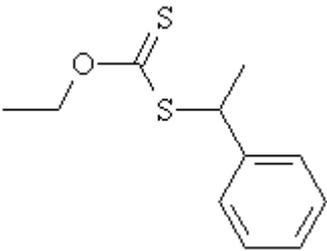
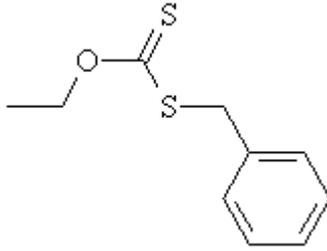


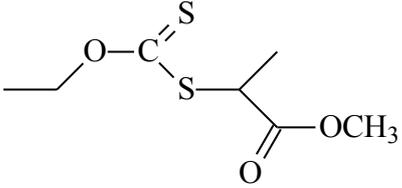
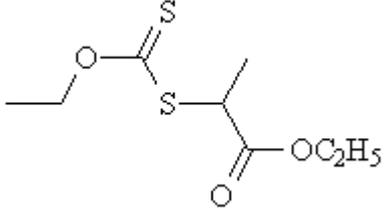
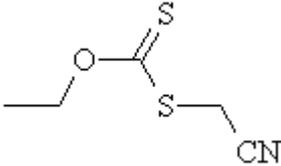
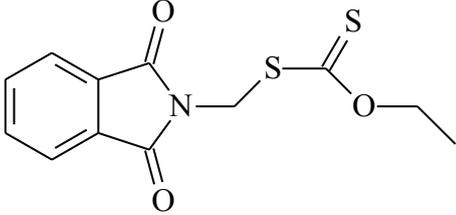
Действие стабилизирующей группы $Z = -OR$ обеспечивает быструю фрагментацию радикального интермедиата, несмотря на то, что макрорадикал несопряженных N-винильных мономеров является трудно уходящей группой. Электронодонорная группа OR, вступает в сопряжение с C=S связью, стабилизируя продукт фрагментации и замедляя передачу цепи.

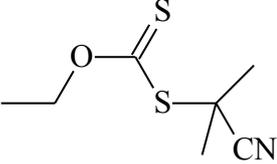
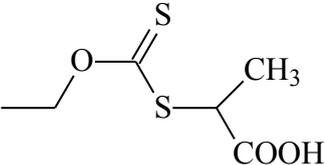
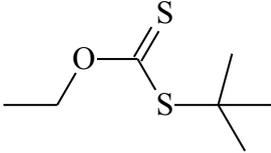
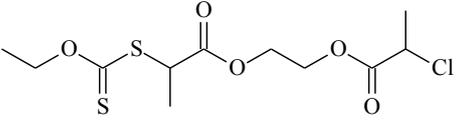
Ближайшим аналогом N-винилсукцинимида, на котором сосредоточено внимание в этой работе, является N-винилпирролидон. ОПЦ полимеризации ВП посвящено немного работ (одна из них обзор [81]), но они охватывают все классы ОПЦ агентов: **ксантаты** [38, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91], **дитиокарбаматы** [91, 65, 92], **тритиокарбонаты** [86, 93, 94] и **дитиоэфиры** [82, 94, 93]. Особенно ценны результаты исследований, проведенные в идентичных условиях с рядом ОПЦ агентов, различающихся, например, строением уходящей группы, как это сделано с тремя ксантатами в работе [87]. В работе [93] была изучена в идентичных условиях и в рамках единого подхода полимеризация ВП в присутствии дитиоэфиров, отличающихся строением уходящей группы: бензилдитиобензоата (БТБ), *трет*-бутилдитиобензоата (ТБТБ) и 4-S-дитиобензоата 4-цианопентановой кислоты (ЦБ), а также двух тритиокарбонатов: дибензилтритиокарбоната (БТК) и ди-*трет*-бутилтритиокарбоната (ДТБТК). Самые ранние исследования ОПЦ полимеризация ВП относятся к 2004 г и были выполнены под руководством Е.В. Черниковой [95-97]. В дальнейшем они получили развитие применительно к совместной полимеризации ВП, в частности с *n*- и *трет*-бутилакрилатами [98-100]. Результаты исследований ОПЦ полимеризации ВП обобщены в табл. 1.

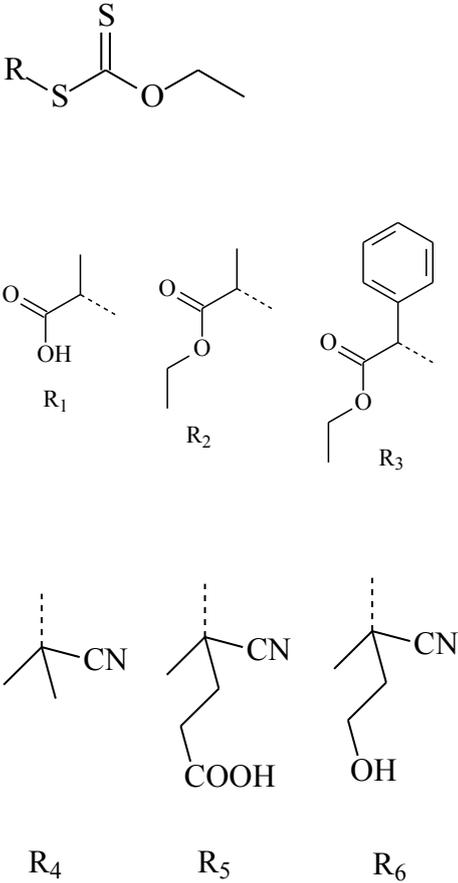
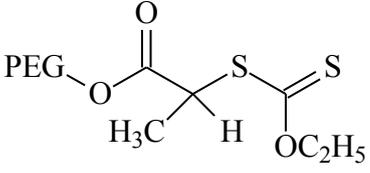
Специальное исследование [90] посвящено побочным реакциям при полимеризации ВП в присутствии О-этилксантатов, к которым относятся: образование димера ВП, образование и фрагментация аддукта одного звена ВП с ксантатом с образованием нового ксантата и некоторые другие. Там же приводятся доказательства сильного влияния на полимеризацию примесей, содержащихся в агенте ОПЦ, чаще всего – исходных соединений, использовавшихся при синтезе.

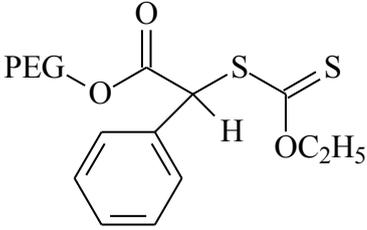
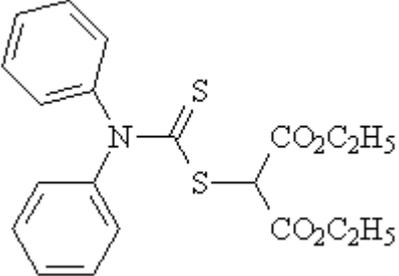
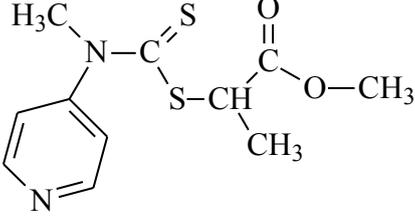
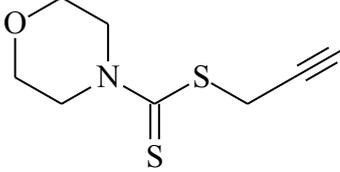
Таблица 1 – Особенности полимеризации ВП в присутствии агентов обратимой передачи цепи различных классов.

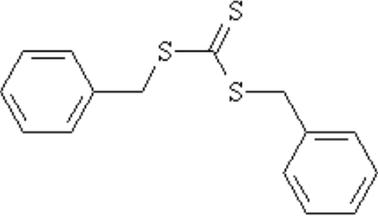
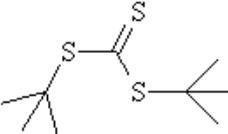
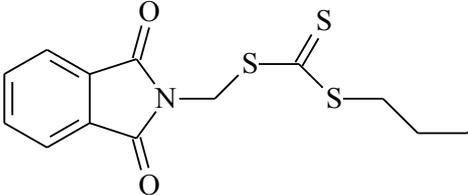
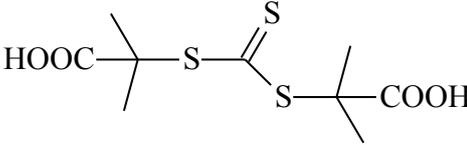
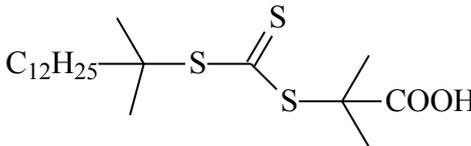
ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
КСАНТАТЫ		
 <p data-bbox="277 1249 711 1285">О-этил S-(2-фенилэтил)ксантат</p>	<p data-bbox="783 875 1362 1234">Агент ОПЦ с высокой эффективностью в полимеризации ВП. ММ хорошо согласуется с расчетной, наблюдается индукционный период (6 ч при полимеризации в массе, 60°C), который объясняют низкой активностью метилбензильных радикалов при реиницировании полимеризации ВП. Удаётся получить ПВП с ММ 60 000 и $\bar{D}=1.75$.</p> <p data-bbox="783 1240 1350 1346">Оптимальная температура, обеспечивающая высокий выход и узкое ММР 60°C.</p>	82, 83
 <p data-bbox="277 1731 632 1767">О-этил S-(бензил)ксантат</p>	<p data-bbox="783 1357 1358 1901">Менее эффективный контроль, чем в предыдущем случае (расчетная ММ немного ниже экспериментальной, что является косвенным свидетельством более низкого значения C_n по сравнению с предыдущим), наблюдается индукционный период (1 ч при полимеризации в массе, 60°C, значительно ниже, чем в предыдущем случае, что, очевидно связано с большей активностью незамещенных бензильных радикалов в реиницировании), который объясняют низкой активностью бензильных радикалов при реиницировании.</p> <p data-bbox="783 1908 1326 2045">Проведение полимеризации при 120°C увеличивает начальную скорость реакции, но уменьшает предельно достижимую конверсию мономера.</p>	82, 83

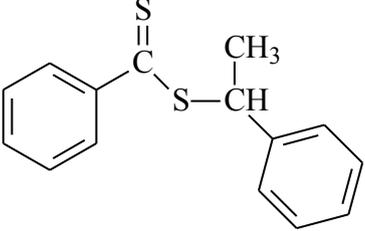
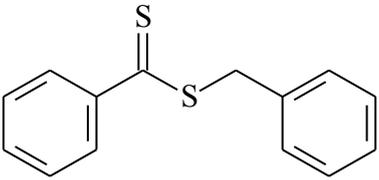
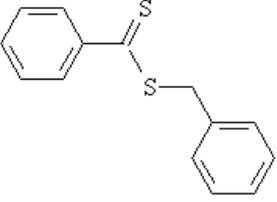
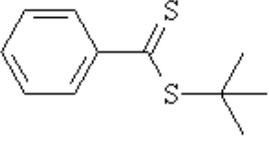
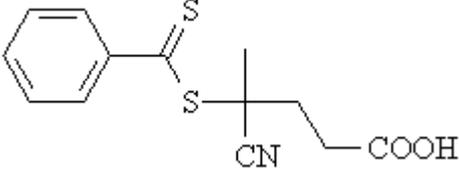
ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
	ММР при 120°C уширяется, видимо, за счет побочных реакций (это относится и к предыдущему) Оптимальная температура, обеспечивающая высокий выход и узкое ММР 60°C.	
 <p data-bbox="277 835 595 943">О-этил-S-(1-метоксикарбонил)этил дитиокарбонат</p>	Отличный контроль при полимеризации в воде, инициированной редокс системой, 25°C. Линейный рост ММ с конверсией очень близок к теоретическому, $1.15 < \bar{D} < 1.30$, конверсии выше 90%	84
 <p data-bbox="277 1227 695 1294">S-(2-этилпропеонат-2)-О-этил ксантат</p>	[ВП] ₀ /[ОПЦ] ₀ =100, конверсия 80%, широкое ММР, ($\bar{D} > 1.5$), ММ хорошо согласуется с расчетной	85
 <p data-bbox="277 1603 703 1637">О-этил S-(цианометил)ксантат</p>	[ВП] ₀ /[ОПЦ] ₀ =50, конверсия 53%, ММ хорошо согласуется с расчетной (полимеризация в метаноле, 8.5 ч, 60°C, ММ 17000, $\bar{D}=1.35$)	38
 <p data-bbox="277 1928 659 2000">О-этил S-(фталимидилметил)ксантат</p>	Отличный контроль. Полное исчерпание агента ОПЦ, Str~4, индукционного периода нет. Фталымидометильный радикал эффективен в реиницировании полимеризации и его отщепление от радикального интермедиата необратимо.	86

ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
 <p>О-этил S-(2-циано-2-пропил)ксантат</p>	<p>При полимеризации в массе, 60°C, за 6ч получен полимер с ММ 14400 и $\bar{D}=1.32$ ([ВП]/[ксантат]=450, [ксантат]/[ДАК]=10)</p>	87, 88
 <p>О-этил S-(2-пропеонил)ксантат</p>	<p>При полимеризации в массе, 60°C, за 6ч получен полимер с ММ 15500 и $\bar{D}=1.34$ ([ВП]/[ксантат]=450, [ксантат]/[ДАК]=10)</p>	87
 <p>О-этил S-(<i>трет</i>-бутил)ксантат</p>	<p>При полимеризации в массе, 60°C, за 6ч получен полимер с ММ 31900 и $\bar{D}=1.74$ ([ВП]/[ксантат]=450, [ксантат]/[ДАК]=10)</p>	87
 <p>S-[1-метил-4-(6-хлоропропионат)этил ацетат] О-этил ксантат</p>	<p>Полимеризацией при 60°C получен полимер с выходом 18.8%, ММ 4500, $\bar{D}=1.15$ (исходная загрузка : ВП 9.85 ммоль, ксантат 49×10^{-3} ммоль, ДАК 25×10^{-3} ммоль). Рост ММ с конверсией линейный, близкий к теоретическому</p>	89

ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
 <p style="text-align: center;">R₁ R₂ R₃</p> <p style="text-align: center;">R₄ R₅ R₆</p>	<p>На данной группе О-этилксантатов задачи исследовать влияние уходящей группы на качество контроля не ставилось. Изучались побочные реакции и продукты, сопровождающие основную схему полимеризации. На ксантате с уходящей группой R4 был получен за 6 ч полимеризации (60°C) с выходом 51% ПВП с ММ 3600, $\bar{D}=1.33$ (загрузка ВП 9.9×10^{-2}, ксантат 1.87×10^{-3}, ДАК 2.4×10^{-4} моль).</p>	90
 <p>Степень полимеризации PEG 75</p>	<p>Полимеризация в растворе ТГФ при 60°C за 15 ч приводит к получению полимера ММ 12 200, $\bar{D}=1.35$ с выходом 98% (соотношение компонентов мономер:ксантат:ДАК=98:1:0.2), ММ 5700 с выходом 65% (соотношение компонентов мономер:ксантат:ДАК=70:1:0.2), ММ 52300 с выходом 77% (соотношение компонентов мономер:ксантат:ДАК=428:1:0.24),</p>	91

ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
 <p>Степень полимеризации PEG 75</p>	<p>Полимеризация ингибируется, выход полимера 2-5%</p>	<p>91</p>
ДИТИОКАРБАМАТЫ		
 <p>S-(диэтилмалонат) N-дифенилдитиокарбамат</p>	<p>ММ удовлетворительно согласуется с расчетной. Полимеризация в диоксане, 80°C. Конверсия сильно зависит от концентрации инициатора: при его доле 0.06 от агента ОПЦ выход нулевой, а при доле 0.5 от агента ОПЦ достигает 93% (отношение мономера к агенту ОПЦ равно 100, время полимеризации 44 ч), ММ 14500, $\bar{D}=1.5$</p>	<p>91</p>
 <p>N-(4-пиридил)-N-метилдитиокарбамат</p>	<p>Представитель группы переключаемых агентов ОПЦ для синтеза блок-сополимеров активных и неактивных мономеров. При 60°C в растворе ацетонитрила за 16 ч с выходом 83% получен ПВП ММ 29400, $\bar{D}=1.19$ ($[VP]=4.68$, $[карбамат]=1.25 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=0.3 \times 10^{-2}$ моль/л)</p>	<p>65</p>
 <p>пропинил морфолин-4-карбодитиоат</p>	<p>Полимеризация в 20% растворе в толуоле при 55°C в течение 9 ч привела к получению ПВП ММ 9430, $\bar{D}=1.15$ с выходом 72% (соотношение мономер:агент ОПЦ: инициатор=100:1:0.2)</p>	<p>92</p>

ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источник
ТРИТИОКАРБОНАТЫ		
 <p>Дибензилтритиокарбонат</p>	<p>[ДАК]=10^{-3} моль·л⁻¹, 80°C, полимеризация ингибируется при [ОПЦ]>$3 \cdot 10^{-1}$ моль·л⁻¹</p>	93
 <p>Ди-<i>tert</i>-бутилтритиокарбонат (ДТБТК)</p>	<p>[ДАК]=10^{-3} моль·л⁻¹, 80°C, полимеризация ингибируется при [ОПЦ]>$1 \cdot 10^{-1}$ моль·л⁻¹</p>	93
 <p>Бутилфталимидометилтритиокарбонат</p>	<p>Полимеризация в массе характеризуется индукционным периодом (около 4 ч, 60°C), после чего процесс протекает с образованием полимера с ММ значительно превышающей расчетную. $\bar{M}_n=1.48-61$, конверсия 48% за 16 ч.</p>	86
 <p>ди(2-карбоксиизопропил) тритиокарбонат</p>	<p>При полимеризации в массе, ДМФА и воде, 80°C, ММ несколько превышала расчетную, получены полимеры с ММ=6300–14700, $\bar{M}_n=1.9-2.1$, конверсии 53-65% (20% в ДМФА)</p>	94
 <p>2-метилтетрадецил, 2-карбоксиизопропилтритиокарбонат</p>	<p>При полимеризации в массе, ДМФА и воде, 80°C, наблюдалось лучшее соответствие ММ с расчетной по сравнению с предыдущим, получены полимеры с ММ=7000–97000, $\bar{M}_n=1.5-2.3$, конверсии до 50%. На одном из образцов удачно получен блок-сополимер с 2-винилпиридином</p>	94

ОПЦ агент	Эффективность контроля	Источ-ник
ДИТИОЭФИРЫ		
 <p data-bbox="280 734 699 768">(S)-1-фенилэтил дитиобензоат</p>	Ингибирует полимеризацию в массе (60°C)	82
 <p data-bbox="280 1021 560 1055">кумил дитиобензоат</p>	При полимеризации в массе ММ всегда превышала расчетную, $\bar{D}=1.6-1.9$, конверсия 20-40%	94
 <p data-bbox="280 1339 647 1373">Бензилдитиобензоат (БТБ)</p>	[ДАК]= 10^{-3} моль·л ⁻¹ , 80°C, полимеризация ингибируется при [ОПЦ]> $3 \cdot 10^{-3}$ моль·л ⁻¹	93
 <p data-bbox="280 1592 735 1626">Трет-бутилдитиобензоат (ТБТБ)</p>	то же	93
 <p data-bbox="280 1910 715 1977">4-S-дитиобензоат 4-цианопентановой кислоты (ЦБ)</p>	то же	93

В работе [95] благодаря продолжительному времени жизни радикальных интермедиатов Инт-1 и Инт-2 удалось зафиксировать их методом ЭПР. Конечно, картина определяется строением ОПЦ агента. В присутствии *трет*-бутилдитиобензоата (ТБТБ) наблюдали образование Инт-1 и выход его на стационарную концентрацию примерно через 30 минут синтеза [93]. Это, очевидно, связано с его высокой устойчивостью и является подтверждением гипотезы о причине замедления полимеризации в присутствии дитиобензоатов, заключающейся в стабильности интермедиатов [101]. Для дитиобензоата с бензильной, легче уходящей группой бензилдитиобензоата (БТБ) образования Инт-1 зафиксировать не удалось, но был зарегистрирован спектр Инт-2. Это означает, что с такой уходящей группой инициализация проходит быстро, и система переходит к основному равновесию [95]. Для тритиокарбоната БТК, использованного в данной работе, фиксировался только спектр Инт-1, интенсивность которого быстро достигала максимума и плавно падала до уровня шумов за 130 мин (80°C). Инт-2 и Инт-3 обладают, по видимому, низкой устойчивостью, и их спектр зарегистрировать не удалось. Это означает, что при использовании тритиокарбоната БТК удастся избежать ингибирования, характерного для дитиоэфиров. Это в полной мере проявляется в кинетике полимеризации (рис. 6 и 7). В присутствии БТБ (а как показали эксперименты [93], и в присутствии *трет*-бутилдитиобензоата и 4-S-дитиобензоата 4-цианопентановой кислоты, т.е. независимо от уходящей группы) наблюдается сильное замедление, и полимеризация полностью ингибируется при $[БТБ] > 3 \times 10^{-3}$ моль \times л $^{-1}$, тогда как в присутствии БТК замедление гораздо меньше, и полимеризация ингибируется при $[БТК] > 10^{-1}$ моль \times л $^{-1}$ [102]. В присутствии БТК получены линейные зависимости ММ от конверсии мономера, что является первейшим признаком протекания реакции в контролируемом режиме (рис. 8) [103]. Значения ММ полимера, полученного при 80°C заметно превышают теоретические. Оценка значений C_n показала, что $C_n \sim 15$ при 60°C и $C_n \sim 4$ при 80°C, что может объясняться превышением энергии активации реакции роста цепи энергии активации реакции передачи цепи на БТК [103]. Конечно, контроль в присутствии БТК здесь хуже, чем для стирола и акрилатов, но он явно достаточен для решения практической задачи синтеза полимеров с заданной (невысокой) величиной ММ. Описанная картина отлично иллюстрирует закономерности, описанные в разделе, посвященном выбору ОПЦ агента.

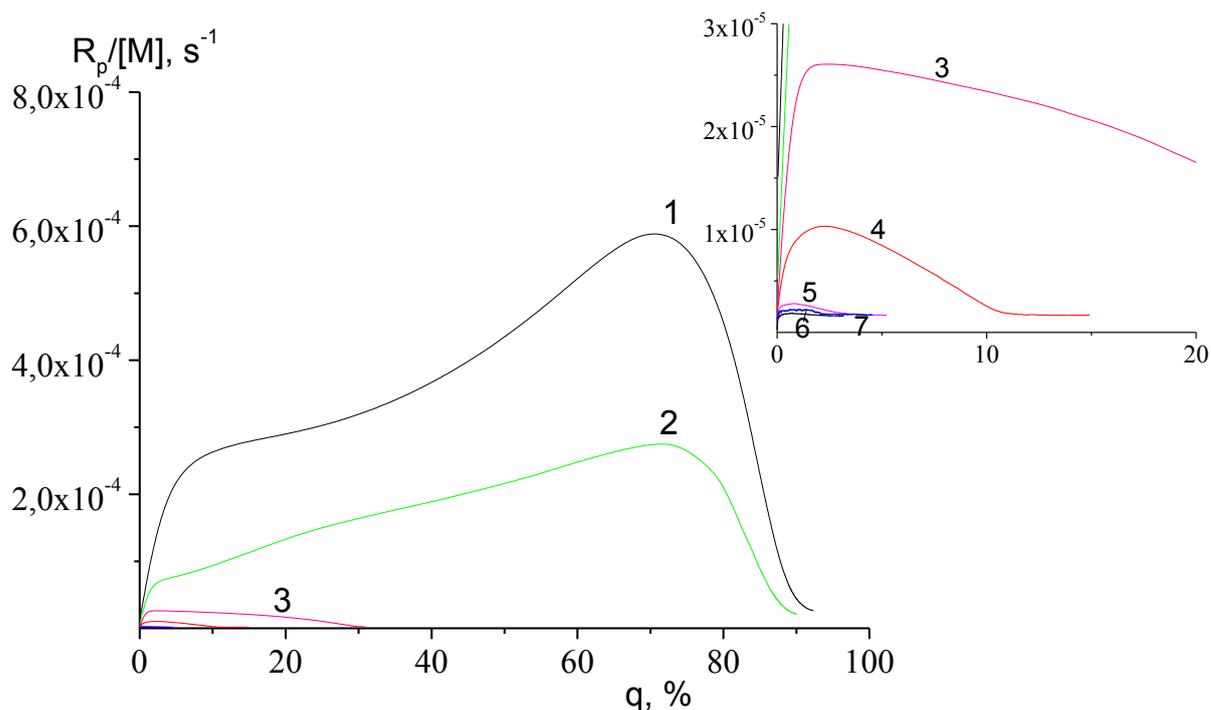


Рисунок 6 – Приведенная скорость полимеризации N-винилпирролидона в присутствии бензилдителиобензоата, 80°C. [ДАК]= 10^{-3} моль \times л $^{-1}$, [БТБ]= 0 (1), 3×10^{-4} (2), 10^{-3} (3), 3×10^{-3} (4), 10^{-2} (5), 3×10^{-2} (6), 10^{-1} моль \times л $^{-1}$ (7) [102].

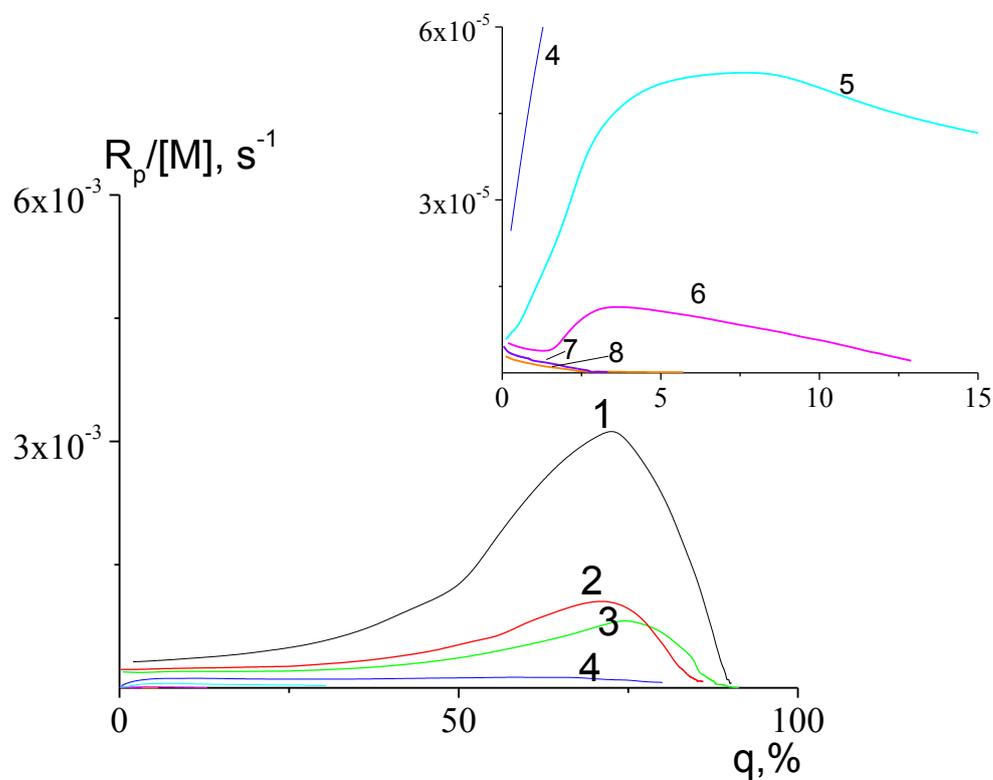


Рисунок 7 – Приведенная скорость полимеризации N-винилпирролидона в присутствии БТК, 80°C. [ДАК]= 10^{-3} моль \times л $^{-1}$, [БТК]= 0 (1), 10^{-3} (2), 3×10^{-3} (3), 10^{-2} (4), 3×10^{-2} (5), 10^{-1} (6), 0.3 (7), 0.6 моль \times л $^{-1}$ (8) [102].

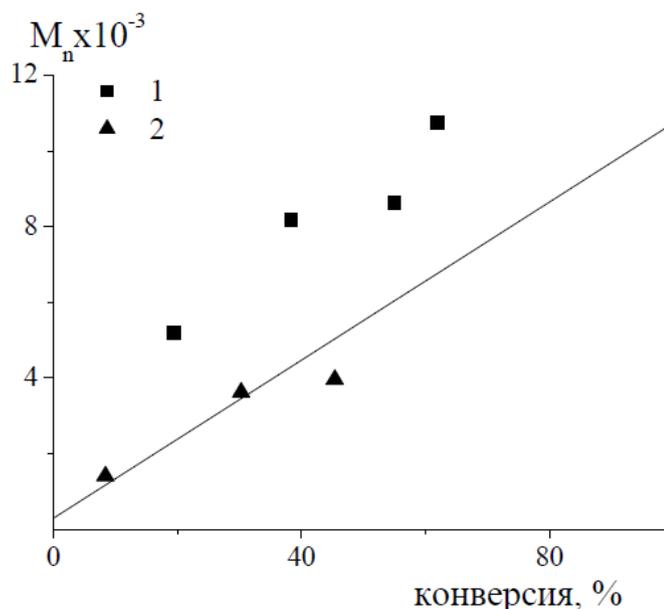


Рисунок 8 – зависимость среднечисленной молекулярной массы от конверсии N-винилпирролидона при полимеризации в массе при 80°C (1) и 60°C (2) в присутствии дибензилтретиокарбоната. Прямая линия – теоретическая зависимость. [103].

Полимеризация ВСИ в присутствии третиокарбонатов ранее не изучалась. До постановки настоящей работы была проведена только полимеризация ВСИ в присутствии бензилдитиобензоата [93, 104, 105]. Скорость полимеризации в присутствии бензилдитиобензоата резко снижается, как этого и следовало ожидать (рис. 9). При его концентрации выше 10^{-2} моль·л⁻¹ процесс полностью ингибируется. В снижении скорости есть, однако, и положительный эффект. При увеличении концентрации бензилдитиобензоата снижается и даже полностью исчезает гель-эффект, характерный для полимеризации ВСИ. Полимеризация в присутствии бензилдитиобензоата позволяет получить с высоким выходом (рис. 9) полимеры, характеризующиеся унимодальным узким ММР ($M_w/M_n \sim 1.3$) (рис. 10) с невысокой (несколько тысяч), как и в случае ВП, ММ. Обращает на себя внимание, что несмотря на линейный рост ММ с конверсией мономера, являющийся признаком протекания реакции в «псевдоживом» режиме, прямолинейная зависимость при ее экстраполяции пересекает ось молекулярных масс при достаточно высоком значении ММ (рис. 10). Это говорит о том, что константа передачи цепи S_n на бензилдитиобензоат имеет низкое значение.

Хороший контроль в присутствии БТК наблюдается при совместной полимеризации ВСИ с БА в присутствии БТК [106–111]. Это не удивительно, т.к. по

отношению к акрилатам тритиокарбонаты являются эффективными агентами передачи цепи, а в паре с ВСИ бутилакрилат к тому же проявляет бóльшую активность. Тритиокарбонатный фрагмент находится по середине цепей сополимеров ВСИ с БА, а сами сополимеры имеют биградиентную микроструктуру.

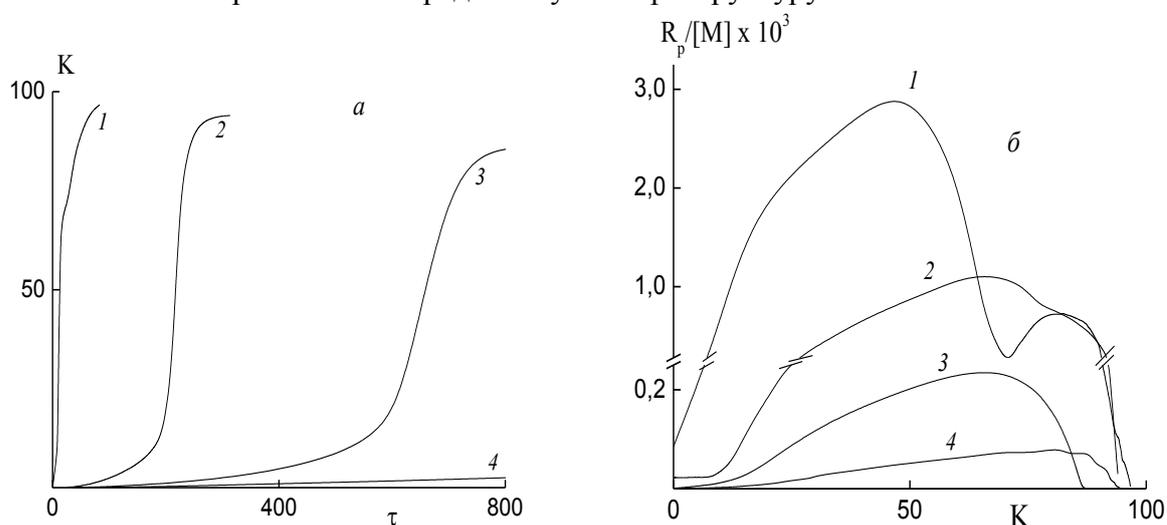


Рисунок 9 – Зависимости конверсии K (%) от продолжительности полимеризации τ (мин) (а) и приведенной скорости $R_p/[M]$ (s^{-1}) от конверсии K (%) (б) при полимеризации ВСИ в ДМСО (ВСИ:ДМСО=1:1) при $60^\circ C$ в присутствии 10^{-2} моль/л ДАК и различных концентрациях ББ: 1 – 0, 2 – 10^{-3} , 3 – 3×10^{-3} и 4 – 10^{-2} моль/л [93].

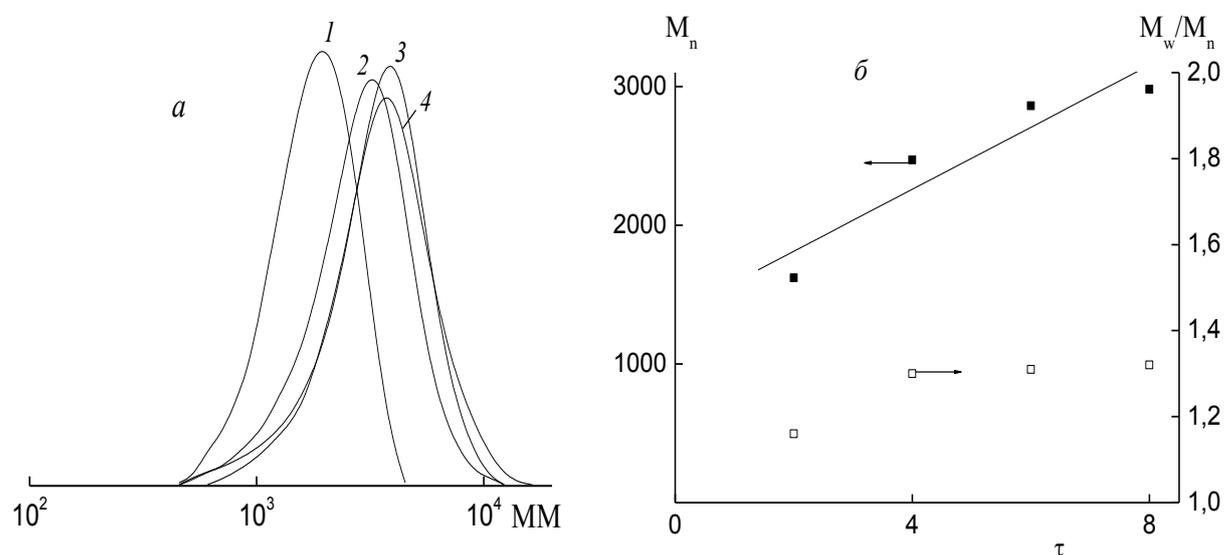


Рисунок 10 – ММ-характеристики поли-N-винилсукцинимида, полученного полимеризацией ВСИ в ДМСО (ВСИ:ДМСО=1:1) при $80^\circ C$ в присутствии 10^{-2} моль/л ДАК и 3×10^{-3} моль/л ББ: ГПХ-кривые полимеров, выделенных через 1 – 2, 2 – 4, 3 – 6, 4 – 8 ч полимеризации (а); зависимости среднечисленной молекулярной массы M_n и коэффициента полидисперсности M_w/M_n полимеров (б) от продолжительности реакции τ , ч) [93].

В заключении данного раздела можно сделать следующие выводы. Для N-винилсукцинимиды, как ближайшего аналога N-винилпирролидона, должен осуществляться хороший контроль молекулярно-массовых характеристик в присутствии ксантатов и дитиокарбаматов. Однако плоское строение цикла и наличие в нем двух карбонильных групп, соседствующих с атомом азота, делает весьма вероятным наличие сопряжения между двойной связью винильной группы, неподеленной электронной парой азота и двумя карбонилами. Это позволяет отнести его к мономерам средней активности, по отношению к которым эффективными могут быть тритиокарбонаты.

Выбор дибензилтритиокарбоната, в присутствии которого ранее полимеризация ВСИ не изучалась, становится тогда очевидным, учитывая его низкую стоимость благодаря простоте синтеза и доступности исходных компонентов, а также эффективность, продемонстрированную на очень широком круге активных мономеров, представляющих большой интерес в качестве сомономеров. Это открывает перспективы для синтеза статистических, градиентных и блок-сополимеров ВСИ с такими мономерами.

Кроме того, на основании проанализированных данных можно сформулировать комплекс экспериментов, которые необходимо осуществить, чтобы полностью охарактеризовать поведение новой полимеризационной системы в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации:

1. Установление линейной зависимости ММ полимера от конверсии мономера.
2. Изучение изменения ММ характеристик (ММР, полидисперсность) с ходом реакции.
3. Изучение влияния ОПЦ агента на кинетику полимеризации.
4. Доказательство возможности дальнейшего роста цепей с новой порцией мономера и инициатора («оживаемости» цепей).
5. Определение положения CS_3 фрагмента в цепи полимера в случае полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов.

В связи с этим был определен план работы в плане синтеза гомополимеров ВСИ и его сополимеризации с другими винильными мономерами.

1.5 ПОЛИМЕРНЫЕ ФОРМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

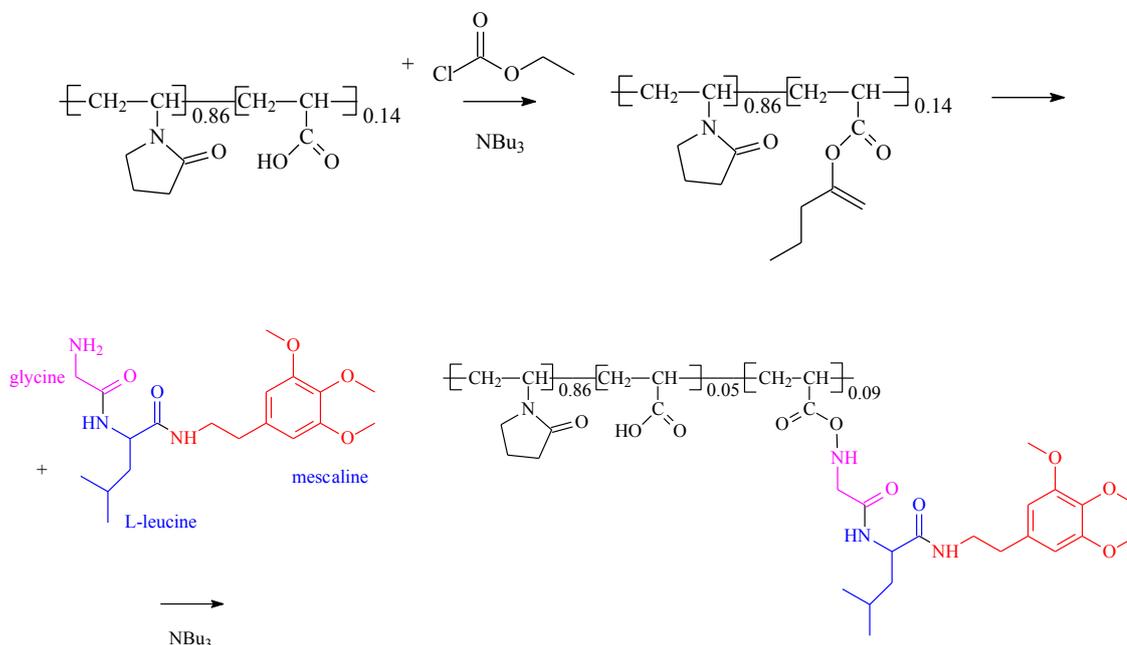
Интерес к созданию полимерных форм физиологически активных веществ (ФАВ), используемых в качестве активных фармацевтических ингредиентов в составе лекарственных средств, не угасает на протяжении нескольких десятилетий, выделившись в самостоятельную область на стыке химии высокомолекулярных соединений, медицины и биологии. Обычно идею совмещения уникальных свойств полимеров и низкомолекулярных лекарственных веществ связывают с именами Н. Ringsdorf [112, 113] и J. Коречек [114, 115], относя зарождение целенаправленного использования полимеров для улучшения характеристик лекарственных веществ к 70-ым годам XX в. Однако впервые это направление было сформулировано С. Н. Ушаковым в монографии 1962 [116] и пионерской работе Н. Jatzkewitz (1954) [117], забытой научным сообществом на долгие годы, и лишь в 2020 г. зазвучавшей вновь усилиями R. Luxenhofer, опубликовавшего перевод с немецкого этой работы, снабженный комментариями [118]. В дальнейшем основной вклад в его развитие внесли отечественные школы под руководством Н. А. Платэ [119], А. Ф. Николаева [120] и Е. Ф. Панарина [121, 120, 122]. Действенность такого подхода связана с пролонгированием действия лекарственных веществ, связанных тем или иным способом с полимерной матрицей, что обеспечивает терапевтическую концентрацию в крови в течение долгого периода времени (до суток), избавляет от передозировок, характерных при приеме низкомолекулярных форм лекарственных веществ, часто снижает токсический эффект и открывает возможности для направленного транспорта физиологически активных веществ в определенные органы или ткани [123, 124].

По механизму связывания ФАВ полимерной матрицей можно выделить следующие полимерные формы ФАВ:

1. Основанные на включении ФАВ в структуру полимерного гидрогеля как правило за счет слабых физических взаимодействий.
2. Удерживающие ФАВ за счет кулоновских сил: катионные ФАВ на полианионах, анионные ФАВ – на поликатионах.
3. Являющиеся результатом ковалентного связывания ФАВ с полимерной матрицей, отделение от которой возможно, чаще всего, за счет гидролиза химической связи.

Среди полимеров максимально изученным и востребованным в плане медико-биологического применения на сегодняшний день является поливинилпирролидон (ПВП) – водорастворимый, нетоксичный, биосовместимый полимер [125, 126]. Сам по себе он не способен к ионному или ковалентному связыванию ФАВ, но является отличной основой для введения в него «якорных» звеньев других мономеров, способных выполнять эту функцию. Его большим преимуществом как основы для создания полимерных матриц медико-биологического назначения является тот факт, что введение других мономерных звеньев в его цепи в количестве 5-25 мол.% практически не приводит к увеличению уровня токсичности. Наибольшим токсичным эффектом обладают звенья, имеющие природу катионов [120].

Самое раннее упоминание использования ковалентного связывания через активированные эфиры для пролонгирования действия ФАВ относится к 1954 г. [117], где пребывание мескалина в организме мышей увеличили от нескольких часов до 17 суток благодаря прививке содержащего мескалин дипептида глицина и L-лейцина gly-L-leucyl-mescaline на сополимер ВП с акриловой кислотой, в котором звенья АК предварительно были активированы:



Важно, что введение мышам мескалина или мескалин-содержащего дипептида совместно с сополимером ВП и АК не приводило к увеличению времени пребывания субстанции в организме; все введенное количество выводилось полностью в течение 16 часов с мочой. Только ковалентное связывание через пептидный мостик давало эффект

продолгации до 17 суток. Но, что тоже не менее важно, если мескалин был связан с полимером напрямую, без участия биodeградируемого пептидного спейсера, то его вообще невозможно было обнаружить в продуктах выделения. Это объясняется тем, что ПВП, использовавшийся в те годы в качестве заменителя плазмы крови (водный раствор), хотя и имел ММ порядка 20 кДа, но также и широкое ММР [118]. Для каждой фракции характерна своя степень почечной экскреции, вплоть до полного ее отсутствия (рис. 11). При обычной для полимеров ширине ММР с $\bar{D}=2$ значительная часть полимера с такой средней молекулярной массой не должна выводиться с мочой.

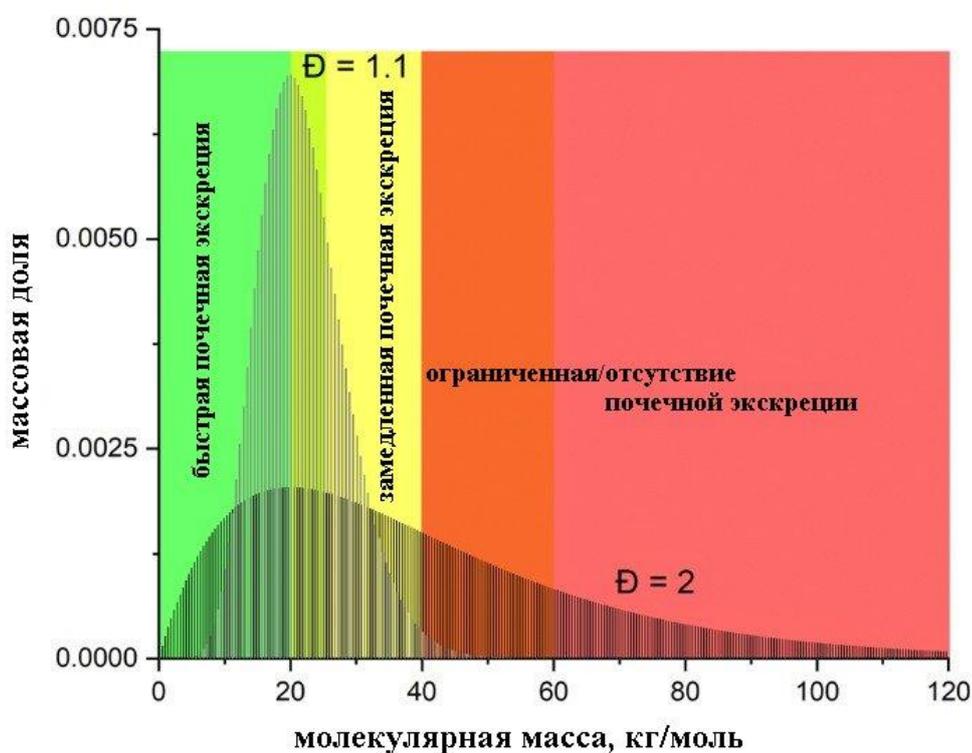
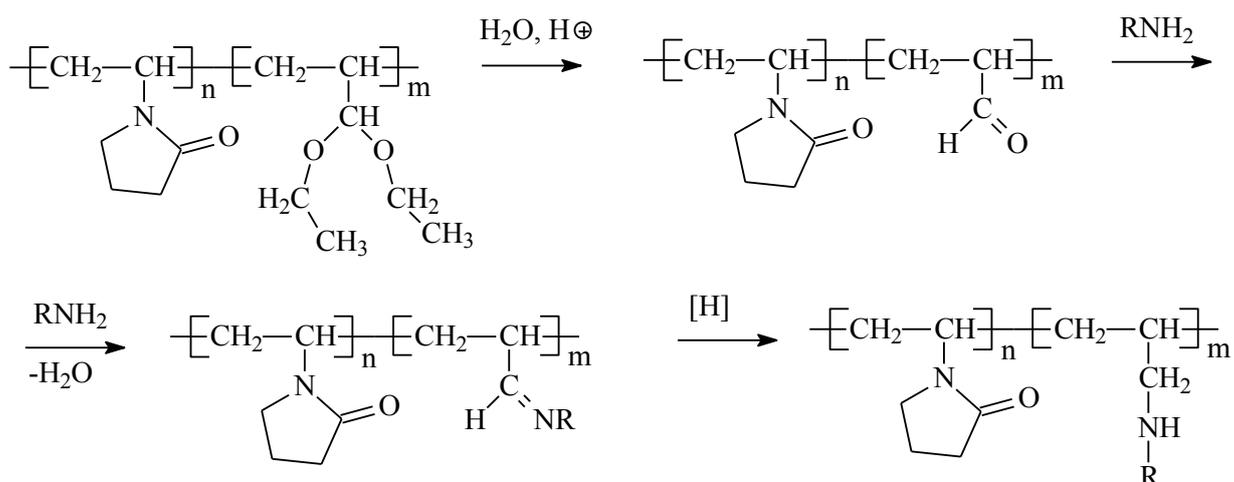
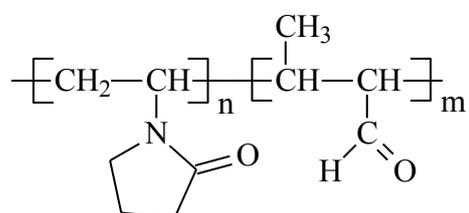


Рисунок 11 – Кривые молекулярно-массового распределения полимера, имеющего среднечисленную молекулярную массу 20 кДа и коэффициенты полидисперсности 1.1 и 2, и зоны различной степени почечной экскреции в зависимости от величины молекулярной массы.

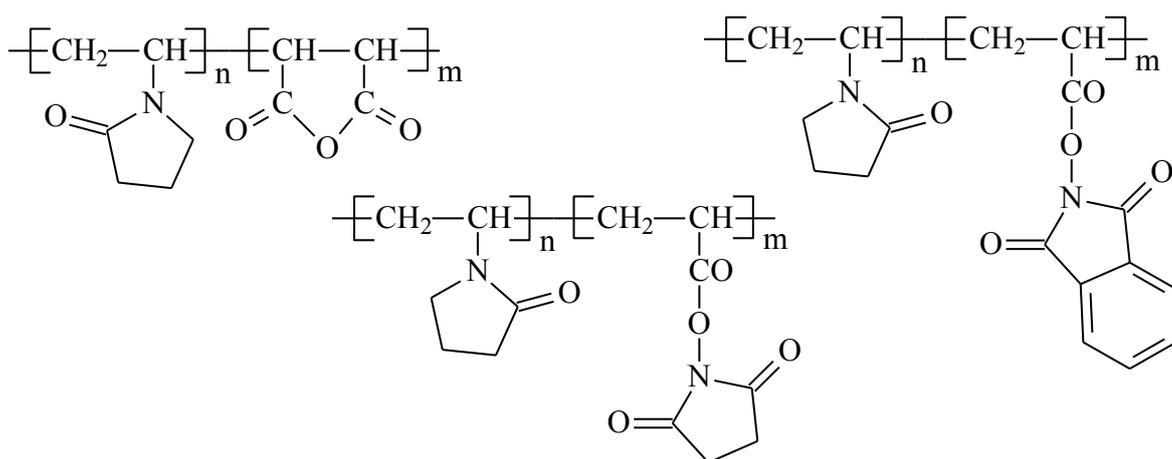
Интересные возможности для ковалентного связывания ФАВ, содержащих аминокгруппу, представляют сополимеры ВП с диацеталем акролеина молекулярной массой 15–30 кДа [127]. Диацеталь легко гидролизуеться, образуя альдегидные группы по которым в мягких условиях могут быть присоединены ФАВ-амины [121]:



Сополимер ВП с кротоновым альдегидом



использован как основа для противотуберкулезных препаратов «Совинакс» и «Совинизон» [120]. Ковалентное связывание с аминами также обеспечивают звенья малеинового ангидрида [121, 128, 129] и активированных сложных эфиров [130] в составе сополимеров с ВП



Для ковалентного связывания ФАВ отлично подходят также звенья, содержащие эпоксидные, изоцианатные и изотиоцианатные группы [120], обладающие высокой реакционной способностью. В случае двух последних значительно расширяется ряд веществ, способных к легкому присоединению к полимерной цепи, т.к. к ним добавляются все соединения, имеющие в своем составе гидроксильную группу.

Образующиеся при этом уретановые, тиоуретановые, мочевинные и тиомочевинные группы склонны к гидролизу в физиологических средах организма.

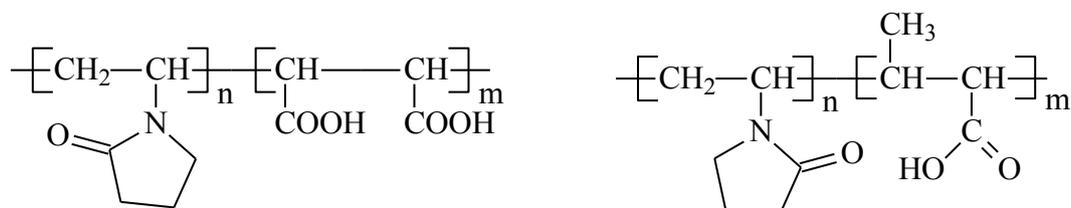
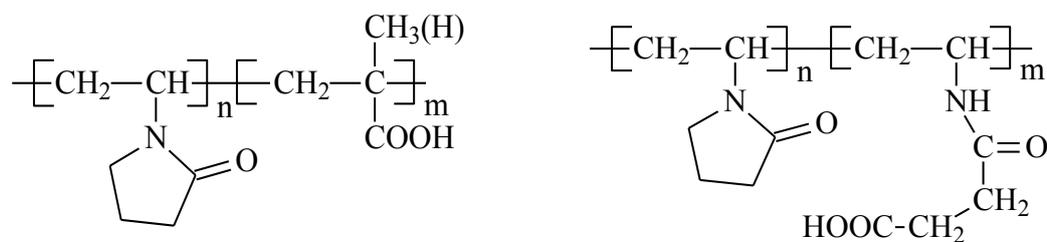
Из реакционноспособных групп, которые могут быть в цепи полимера, наименьшие перспективы, кажется, имеются у гидроксильных групп по причине их низкой активности, хотя примеры их использования для связывания ФАВ имеются [120].

Ионное связывание ФАВ возможно, если в состав ПВП вводить звенья, содержащие ионогенные группы. Например, его сополимеры с виниламином и аллиламином молекулярной массой от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч [131, 132]

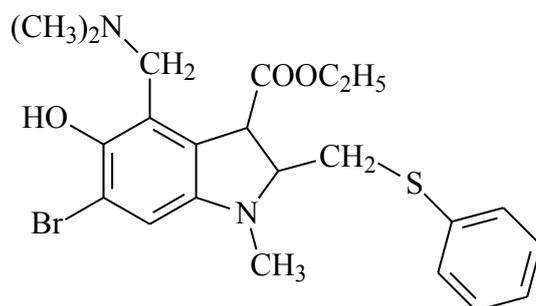


способны к ионному связыванию кислот, что было использовано при создании полимерных форм антисептиков и антибиотиков [121].

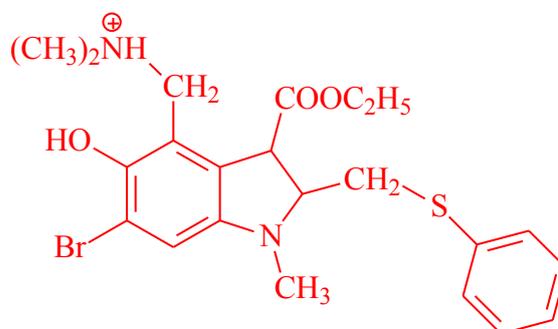
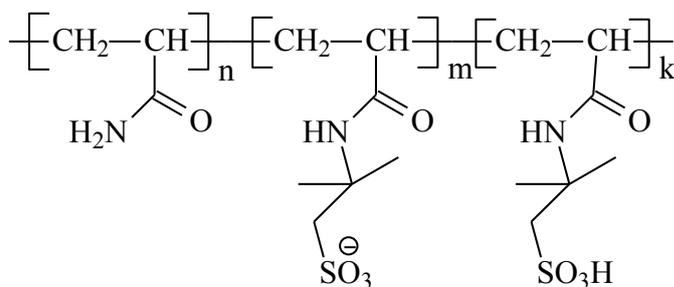
Но, так как чаще всего молекулы ФАВ содержат аминные группы, то наиболее изучены сополимеры ПВП, содержащие карбоксильные группы в составе звеньев акриловой, метакриловой, N-амидоэтановой, малеиновой, кротоновой [133, 121, 116] и других более экзотических кислот [120]:



Один из отечественных противовирусных препаратов «Арбидол» основан на производном природного соединения индола [134]:

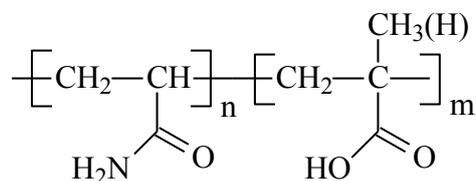


В «НИИ гриппа» и ИВС РАН разработаны его полимерные производные [135, 136], причем полимеры, содержащие звенья 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты обладают и собственной противовирусной активностью [137]:



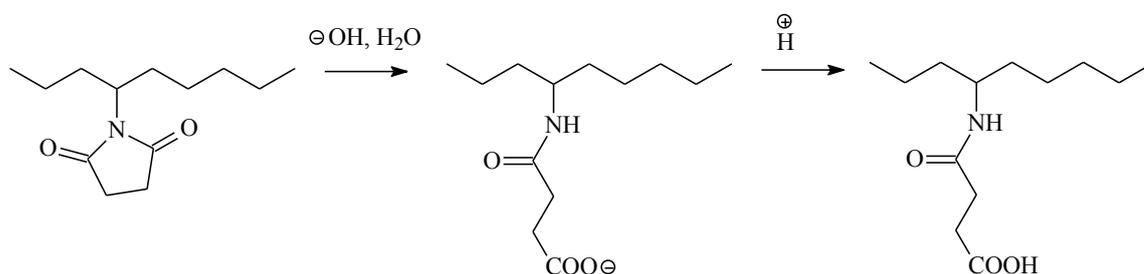
Известен также комплекс Арбидола с природным полисахаридом арабиногалактаном [138].

Другой пример иммобилизации антибиотиков-оснований (имеющих аминную группу) на полимерах, содержащие карбоксильную группу, представляет собой получение водорастворимых полимерных комплексов антибиотиков-аминогликозидов (гентамицин, канамицин, неомицин) с сополимерами акриламида с акриловой и метакриловой кислотами [139]:

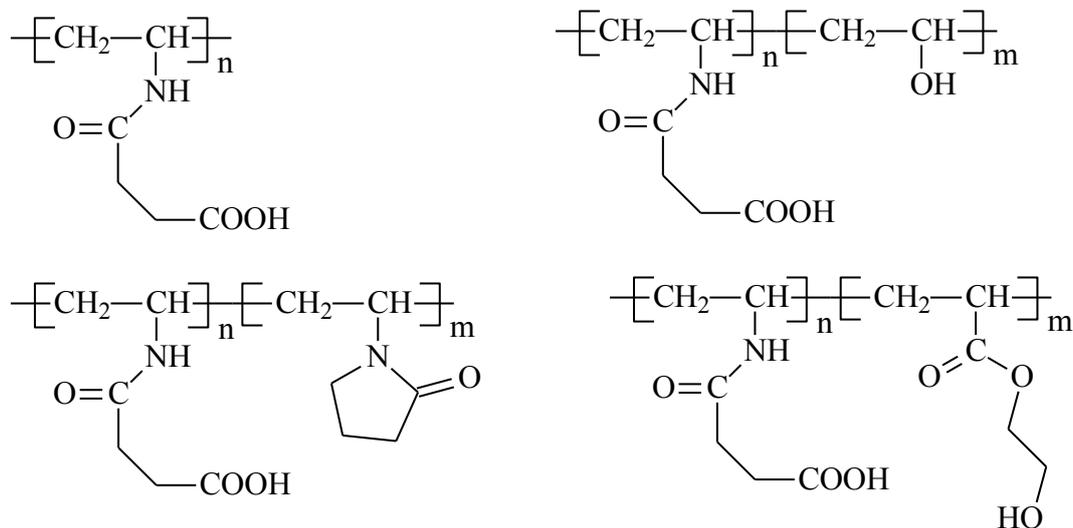


Для получения комплексов рифампицина с пониженной токсичностью и высокой противотуберкулезной активностью успешно использовали поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфонокислоту (формула элементарного звена приведена выше в составе сополимера с акриламидом) с молекулярной массой 20–40кДа [140].

В качестве матриц для создания полимерных форм активных фармацевтических ингредиентов известны и хорошо себя зарекомендовали сополимеры N-виниламидоэтантарной кислоты (ВАЯК) [120, 141, 142, 143], прекурсорами которых являются сополимеры N-винилсукцинимида (ВСИ) [144], легко подвергающиеся щелочному гидролизу:



В качестве водорастворимых матриц, способных к комплексообразованию с ФАВ, получены и исследованы гомополимеры ВАЯК и ее сополимеры с виниловым спиртом (ВС), N-винилпирролидоном (ВП) [145], 2-гидроксиэтилметакрилатом (ГОЭМА) [120]:



Во всех исследованных системах связывание ФАВ осуществлялось за счет образования ионной связи между аминогруппой активного ингредиента и карбоксильной группой ВАЯК. Причем, часто не растворимое в воде вещество переходило в раствор благодаря комплексообразованию.

На основе сополимера ВАЯК с ВС и противовирусного активного ингредиента ремантадина был разработан препарат «Полирем», обладающий пролонгированным действием, эффективный в отношении вирусов герпеса, гриппа, папилломавирусной и хламидийной инфекции [146–148]. Спектр его действия не исчерпывается перечисленным. Благодаря полимерной форме препарат обладает противовирусным действием в 3 раза превышающим по длительности действие низкомолекулярного активного начала ремантадина без увеличения разовой дозы приема и с пониженным риском осложнений.

Та же самая система, но представленная в виде геля, послужила основой при разработке «Виро-сан», рекомендованном к применению в гинекологии, стоматологии и косметологии [149–151].

Применение ФАВ различного строения в виде комплексов с сополимерами ВАЯК приводит к продлению срока их действия, например, до 48 ч вместо 6–8 ч или до 72–96 ч вместо 24 ч [120]. Это идет в разрез с данными [117]. Надо, конечно, учитывать, что если в [117] контролировали содержание ФАВ в моче, то в [120] эксперименты проводились *in vitro* путем диализа через проницаемую мембрану.

Есть сведения успешной ковалентной иммобилизации ФАВ *n*-аминосалициловой кислоты на сополимерах ВАЯК за счет образования пептидной связи [152–154].

ВЫВОДЫ ПО АНАЛИТИЧЕСКОМУ ОБЗОРУ

При создании полимеров для медико-биологического применения в качестве матриц полимерных форм активных фармацевтических ингредиентов ОПЦ полимеризация представляет особый интерес, так как позволяет решить одновременно несколько проблем. Прежде всего это вопрос **композиционной неоднородности**, характерной для сополимеров, получающихся из разноактивных мономеров, к которым относятся, например, ВСИ и ВА. Другим достоинством является возможность синтеза полимеров с **заданной величиной молекулярной массы и узким молекулярно-массовым распределением**, что является ключевым требованием при введении их в составе лекарственных средств парентерально [155]. Как видно из приведенных выше многочисленных примеров, полимерные матрицы для закрепления на них ФАВ в подавляющем большинстве случаев представляют собой карбоцепные полимеры, не способные к гидролитической деградации в физиологических средах организма, и поэтому для их полного выведения из организма после оказания ФАВ терапевтического

эффекта предъявляется строгое ограничение по молекулярной массе, которая не должна превышать нескольких десятков тысяч кДа [141], например, 25 кДа для гиалуроновой кислоты [156], однако пороговые значения могут достигать и 30–50 кДа в зависимости от гибкости и архитектуры цепи [155]. Чтобы попасть в мочу при ультрафильтрации в почках ФАВ должно пройти с плазмой крови через фильтр в клубочках почечных телец, средний диаметр пор которых 2.9 нм. При таком размере пор все вещества с ММ до 5 кДа свободно проходят с раствором, образующим первичную мочу. Вещества с ММ < 65 кДа частично могут проникать в поры, а с ММ > 65 кДа в поры не проникают [157].

Дополнительно, полидисперсность полимера оказывает влияние на его токсичность. Это было обнаружено на образцах сополимеров ВП с виниламином, содержащих 10 мол.% звеньев виниламина. Фракционированные образцы с $\bar{M}_w=1.5-1.8$ имеют значение максимально переносимой дозы 2500–3000 мг/кг, а нефракционированные с $\bar{M}_w=3.2-3.6$ – 1000–1500 мг/кг [120]. Это связывают с наличием высокомолекулярной фракции в образцах с широким ММР. Понятно, что никаких ограничений при пероральном или местном применении полимерных форм ФАВ нет.

В связи с этим целью этой работы явилось применить достоинства ОПЦ полимеризации к синтезу полимеров на основе ВСИ и их полимераналогов – сополимеров ВАЯК, зарекомендовавших себя в качестве матриц для полимерных форм ФАВ прежде всего благодаря низкой токсичности: например, сополимеры ВАЯК-ВС являются не токсичными, имея среднелетальную дозу 5800 мг/кг [141] (полимеры считаются “нетоксичными” при $LD_{50} > 5$ г/кг при пероральном приеме [158]).

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

N-винилсукцинимид (ВСИ)¹. Дважды перекристаллизовывали из изопропанола ($T_{пл}$ 48.5°C). Идентификация и оценка чистоты по спектру ¹H ЯМР (400.13 Гц, ДМСО-d₆): δ 2.66 (4H, s), 5.02 (1H, d, $J=9.78$ Гц), 5.95 (1H, d, $J=16.38$ Гц), 6.64 (1H, dd, $J=16.38$, 9.78 Гц).

N-винилпирролидон (ВП). Перед полимеризацией дважды перегоняли в вакууме. Идентификация и оценка чистоты по спектру ¹H ЯМР (400.13 Гц, CDCl₃): δ 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J=15.66$ Гц), 3.99 (1H, d, $J=8.95$ Гц), 6.62 (1H, dd, $J=15.66$, 8.95 Гц).

Винилацетат (ВА). Перед полимеризацией дважды перегоняли ($T_{кип}=72^\circ\text{C}$). Идентификация и оценка чистоты по спектру ¹H ЯМР (400.13 Гц, ДМСО-d₆): δ 2.13 (3H, s), 4.64 (1H, dd, $J=6.32$, 1.47 Гц), 4.89 (1H, dd, $J=13.94$, 1.47 Гц), 7.21 (1H, dd, $J=13.94$, 6.32 Гц).

Холестерилакрилат² (ХА), ММ 440 г/моль, растворим в толуоле, ТГФ, хлороформе, амиловом спирте. Идентификация по спектру ¹H ЯМР (см. раздел. 4.3.)

Холестерилметакрилат² (ХМА), ММ 454 г/моль, идентификация по спектру ¹H ЯМР (см. раздел. 4.3.)

Динитрил азобисизомаасляной кислоты (ДАК)

Молекулярная масса 164 г/моль, $d_4^{20} = 1030 \text{ кг/м}^3$, $T_{пл}$ 104°C. Перед использованием дважды перекристаллизовывали из раствора в этаноле при (60±2)°C, и сушили в вакууме при 20°C. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.68 (с, 12H, CH₃).

Основной характеристикой ДАК применительно к инициированию полимеризации является время полураспада. Например, $t_{1/2}=10$ ч. при 64°C (толуол), $t_{1/2}=10$ ч. при 70°C, $t_{1/2}=1$ ч. при 81°C (бензол) [159, 160]. Время полураспада ДАК связано с константой скорости термического распада (значения для некоторых условий приведены в табл. 2) k_d выражением:

$$t_{1/2} = 0.693 / k_d. \quad (19)$$

¹ Предоставлен Л.И.Шальной

² Предоставлен Е.Г.Коржиковой-Влах и М.Л.Левит

Таблица 2 – Константы скорости термического распада ДАК.

Растворитель	Температура, °С	k_d, c^{-1}	Источник
Толуол ($E_a=142$ кДж/моль)	69.8	$0.38 \cdot 10^{-4}$	159
	80.2	$1.70 \cdot 10^{-4}$	159
Бензол ($E_a=123.4$ кДж/моль)	50	$2.08 \cdot 10^{-6}$	160
	60	$8.45 \cdot 10^{-6}$	
	70	$3.17 \cdot 10^{-5}$	
	78	$8.02 \cdot 10^{-5}$	
	100	$1.52 \cdot 10^{-3}$	

Дибензилтретиокарбонат (БТК)

БТК синтезировали по методике [161]. Для этого 5.85 г (0.045 моль) сульфида натрия растворяли в 50 мл воды, затем добавляли 0.30 г 75% водного раствора метилтрибутиламмонийхлорида и 3.54 г (0.046 моль) сероуглерода. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 35°C. Далее к реакционной смеси в течение 15 мин прибавляли 10.08 г (0.08 моль) бензилхлорида и оставляли при перемешивании в течение 3 ч при 50°C, затем в течение 30 мин при 70°C. Для полного завершения реакции добавляли 0.15 г метилтрибутиламмонийхлорида и перемешивали реакционную смесь дополнительно в течение 15 ч при комнатной температуре. По окончании реакции водную фазу декантировали, к полученной желтой массе добавляли 70 мл этанола. Кристаллический продукт отфильтровывали, промывали этанолом и сушили до постоянного веса. Выход БТК, представляющего собой кристаллическое вещество желтого цвета, составлял 83.6%. Идентификация по спектру ЯМР 1H (400.13 МГц, 25°C, $CDCl_3$) δ , м.д.: 4.69 (4H CH_2 , s), 7.28-7.42 (10H, Ar, m).

Ремантадин-основание и тримекаин-основание получали из соответствующих хлоргидратов. Хлоргидрат суспендировали в дистиллированной воде и при перемешивании добавляли 1M NaOH. При этом выделяли активный фармацевтический ингредиент-основание, система расслаивалась на нижний водно-щелочной слой и верхний органический. Целевой продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили от следов воды сухим KOH и выделяли отгонкой эфира при вакууме водоструйного насоса. Ремантадин перегоняли в вакууме при 100°C/2 мм. рт. ст. Тримекаин в виде плотного порошка сушили при 20°C/5 мм. рт. ст.

Диметилформаид и диметилсульфоксид (оба – х.ч., АО «Вектон») перед использованием перегоняли в вакууме. NaOH (98%), ч.д.а., KOH (86%), х.ч. (оба – ООО "НеваРеактив"), диэтиловый эфир (ч.д.а., ООО «Кузбасоргхим), дейтерированный диметилсульфоксид и дейтерированный хлороформ, 99.5% (оба – Cambridge Isotope Laboratories), LiBr, $\geq 99\%$ («Sigma Aldrich», номер продукта 73036), катионит КУ-2-8, H⁺-форма (ООО ПО «ТОКЕМ»), ремантадина хлоргидрат и тримекаина хлоргидрат (оба – АО «Олайнфарм»), сухой питательный агар (ГРМ-АГАР, АО «ЛенРеактив», код товара 013057) использовали без дополнительной подготовки. Дистиллированную воду получали на бидистилляторе «Steuergerat purator-bi» (Kombinat Technisches Glas, Ilmenau). Если нет специальных оговорок, то дополнительной очистки реагентов не проводилось.

2.2 МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

2.2.1 Методика проведения ампульной сополимеризации

Полимеризация во всех случаях кроме мониторинга в ячейке спектрометра ЯМР проводилась в специальных ампулах объемом 20 мл. Перед использованием ампулы обрабатывались горячей хромовой смесью в течение 30 мин, многократно промывались дистиллированной водой, пропаривались водяным паром в течение 4 часов и сушились в термостате при 250°C в течение 6 часов. Заполнение ампул реакционной смесью производилось на воздухе. Рассчитанные количества сомономеров, инициатора и растворителя дозировались по массе с точностью 0,0002 г или по объему с точностью до 0.1 мл. Для удаления кислорода воздуха содержимое ампул охлаждалось в воде со льдом и вакуумировалось, затем заполнялись аргоном. Эти две операции повторялись 4 раза, после чего заполненные аргоном ампулы запаивались. Запаенные ампулы со взвешенными компонентами помещались в термостат, в котором поддерживалась температура с точностью $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Полимеризация прерывалась резким охлаждением реакционной массы до 0°C, погружением ампул в воду со льдом.

2.2.2 Методика мониторинга полимеризации непосредственно в ячейке спектрометра ЯМР

Мониторинг проводили в ампулах Wilmad Low Pressure/Vacuum NMR Tube, 5 мм. (рис. 12), позволяющих проводить съемку спектров в вакууме или предварительно

созданной внутри ампулы инертной атмосфере. Реакционную смесь заливали в ампулу, затем содержимое ампулы подвергали трехкратному циклу замораживание – вакуумирование – размораживание – заполнение Ar, подсоединяя соответственно к вакуумной линии или к источнику Ar при открытом вентиле (красный элемент на рис. 12). Содержимое изолировали, закрывая вентиль, ампулы помещали в термостат и проводили полимеризацию при температуре 60, 70 или 80°C в течение заданного времени. Периодически осуществляли регистрацию спектра ЯМР ^1H . Расчеты проводили на основании изменения интегральных интенсивностей сигналов в спектре.



Рисунок 12 – Устройство верхней части ампулы Wilmad Low Pressure/Vacuum NMR Tube.

2.2.3 Исследование кинетики гомополимеризации N-винилсукцинимида в 1,4-диоксане и молекулярно-массовых характеристик полученных полимеров

Образцы для проведения полимеризации в растворе готовили следующим образом. Для получения растворов с концентрацией БТК 0.01, 0.03 и 0.1 моль/л навески ВСИ 3.1853 г и ДАК 0.0007 г растворяли в 0.5 мл диоксана при нагревании. В бюксы, содержащие следующие количества БТК: 0.0232 г (0.1 М), 0.007 г (0.03 М) и 0.0023 г (0.01 М) добавляли по 0.8 мл приготовленного раствора. Готовые смеси разливали по ампулам, дегазировали и отпаивали. Для изучения молекулярно-массовых характеристик полимеров ампулы помещали в термостат, разогретый до 60, 70 или 80°C, в течение заданного времени. По окончании полимеризации ампулы охлаждали и

полимер выделяли растворением в хлороформе и осаждением в диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянного веса.

Исследование кинетики радикальной полимеризации проводили калориметрическим методом на дифференциальном автоматическом микрокалориметре ДАК-1-1а в режиме прямой регистрации скорости тепловыделения (dQ/dt) в изотермических условиях при 60, 70 или 80°C. В рабочую ячейку помещали ампулу с исследуемой смесью с известной массой образца, в компенсационную ячейку сравнения – ампулу с приблизительно равным количеством заподимеризованного мономера. Для расчета конверсии мономера и скорости полимеризации использовали энтальпию полимеризации ВСИ, равную –55 кДж/моль.

2.2.4 Получение полимеров N-винилсукцинимида для исследования микроструктуры цепи и молекулярно-массовых характеристик полимеризацией в массе в присутствии дибензилтретиокарбоната

Полимеры ПВСИ-1, ПВСИ-2 и ПВСИ-3 получали полимеризацией в массе, 80°C, атмосфера аргона, в стеклянных ампулах, как описано в разделе 2.2.1. Условия синтеза: для ПВСИ-1 брали навески ВСИ 3.5868, ДАК 0.0006, БТК 0.0104 г., продолжительность полимеризации 8 ч.; для ПВСИ-2 – ВСИ 3.0011, ДАК отсутствовал (термическое инициирование), БТК 0.0088 г., продолжительность полимеризации 2 суток; для ПВСИ-3 – ВСИ 3.2475, ДАК 0.0006, БТК 0.0941 г., продолжительность полимеризации 24 ч. По окончании полимеризации реакционную массу охлаждали, растворяли в хлороформе и отливали тонкие пленки, содержащие полимер и непрореагировавший мономер. Мономер удаляли экстрагированием дистиллированной водой до отсутствия в спектрах ЯМР ^1H высушенного полимера сигналов ВСИ.

2.2.5 Определение положения третиокарбонатного фрагмента в образцах поли-N-винилсукцинимида, полученных полимеризацией в массе в присутствии дибензилтретиокарбоната

Удаление третиокарбонатного фрагмента в образцах ПВСИ-1, ПВСИ-2 и ПВСИ-3 проводили нагреванием при 80°C в течение 24 часов растворов полимера в смеси бензола (15 мл) и хлороформа (15 мл) в атмосфере аргона, содержащих 100 кратный избыток ДАК по отношению к третиокарбонатным группам. Во всех случаях концентрации составили $[\text{ПВСИ}] = 10^{-3}$, $[\text{ДАК}] = 10^{-1}$ моль/л. Состав реакционных смесей следующий: ПВСИ-1 (ММ=67800) 1.0231 г, ДАК 0.246 г.; ПВСИ-2 (ММ=50300) 0.7560

г., ДАК 0.2460 г.; ПВСИ-3 (ММ=4500) 0.2280 г, ДАК 0.8200 г, смесь 50 мл бензола и 50 мл хлороформа. После окончания реакции смесь высушивалась от растворителей.

2.2.6 Проверка способности цепей поли-N-винилсукцинимида, полученного полимеризацией в массе в присутствии дибензилтретиокарбоната, к дальнейшему росту

Проверка способности цепей к дальнейшему росту ("оживать") осуществлялась на примере ПВСИ-третиокарбоната (**ПВСИ-ТК-1**), полученного полимеризацией в массе при $[ДАК]=10^{-2}$, $[БТК]=10^{-1}$ моль/л, $80^{\circ}C$. **ПВСИ-ТК-1** выделяли растворением в хлороформе и высаждением в диэтиловый эфир. Дальнейшая полимеризация ВСИ в присутствии **ПВСИ-ТК-1** осуществлялась в массе при $[ДАК]=5,5 \cdot 10^{-3}$, $[ПВСИ-ТК-1]=5,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $80^{\circ}C$ в течение 24 ч. Конверсия мономера составила 50%. Удаление третиокарбонатного фрагмента проводили нагреванием **ПВСИ-ТК-1** и «выросшего» **ПВСИ-ТК-2** со стократным мольным избытком ДАК по отношению к третиокарбонатным группам в бензоле, при $80^{\circ}C$, в течение 24 ч в атмосфере Ar.

2.2.7 Синтез сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом в массе мономеров в присутствии дибензилтретиокарбоната из мономерной смеси, содержащей 25 мол% N-винилсукцинимида

Контролируемый синтез сополимеров ВСИ с ВА при составе мономерной смеси 25 мол% ВСИ и различных концентрациях агента ОПЦ проводили в массе мономеров при $70^{\circ}C$ в течение 72 ч в стеклянных ампулах, как описано в разделе 2.2.1. Использовали следующие загрузки: ВСИ 1.5017 г, ВА 3.1951 г, БТК 0.0025 г, ДАК 0.0007 г ($[БТК]=1,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=8,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л, выход 67%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 34.8%); ВСИ 1.5009 г, ВА 3.2176 г, БТК 0.0065 г, ДАК 0.0007 г ($[БТК]=4,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=8,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л, выход 50%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 45.8%); ВСИ 1.5017 г, ВА 3.2208 г, БТК 0.0127 г, ДАК 0.0007 г ($[БТК]=8,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=8,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л, выход 35%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 50.6%). По окончании полимеризации реакционную массу растворяли в диоксане и дважды осаждали в воду, сушили в вакууме при $60^{\circ}C$ до постоянной массы.

2.2.8 Классическая сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом при разных составах мономерной смеси

Классическую сополимеризацию ВСИ с ВА в ДМСО ($[ДАК]=2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л) при разных составах мономерной смеси проводили в стеклянных ампулах, как описано в разделе 2.2.1., при $70^{\circ}C$ в течение 72 ч. Использовали следующие загрузки: для исходной

смеси мономеров состава ВСИ:ВА=25:75 (мол.%): ВСИ 0.1609 г, ВА 0.3547 г, ДАК 0.0026 г, ДМСО 0.2800 г (выход 41%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 29.0%); для состава 50:50: ВСИ 0.2963 г, ВА 0.2094 г, ДАК 0.0033 г, ДМСО 0.5552 г (выход 51%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 49.3%); для состава 75:25: ВСИ 0.4077 г, ВА 0.1076 г, ДАК 0.0039 г, ДМСО 0.7625 г (выход 58%, содержание звеньев ВСИ в сополимере 59.7%). По окончании полимеризации сополимер дважды пересаждали из раствора в ДМСО в воду, сушили в вакууме при 80°C до постоянной массы.

2.2.9 Синтез сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом в массе мономеров в присутствии дибензилтритиокарбоната из мономерных смесей разного состава

Контролируемый синтез сополимеров ВСИ с ВА при разных составах мономерной смеси проводили в стеклянных ампулах, как описано в разделе 2.2.1., в массе мономеров при 70°C ($[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) в течение 1, 2.5 и 4 ч. Использовали следующие загрузки: для исходной смеси мономеров состава ВСИ:ВА=25:75 (мол.%): ВСИ 2.9618 г, ВА 6.1242 г, БТК 0.0126 г, ДАК 0.0015 г.; для состава 50:50: ВСИ 5.9207 г, ВА 4.0835 г, БТК 0.0145 г, ДАК 0.0018 г; для состава 75:25: ВСИ 8.8830 г, ВА 2.0477 г, БТК 0.0162 г, ДАК 0.0018 г. По окончании полимеризации реакцию массу растворяли в диоксане и дважды осаждали в воду, сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы.

2.2.10 Мониторинг сополимеризации N-винилсукцинимида с винилацетатом в ячейке спектрометра ЯМР

Мониторинг сополимеризации ВСИ и ВА проводили при 70°C в специальной ампуле для ЯМР, как описано в разделе 2.2.2. Использовали следующие загрузки: для мономерной смеси, содержащей 50 мол% ВСИ: ВСИ 0.0450 г, ВА 0.0310 г, БТК 0.0012 г, ДАК 0.1 мл раствора 0.0012 г ДАК в 1 мл ДМСО-d₆; для смеси, содержащей 62.5 мол.% ВСИ: ВСИ 0.1052 г, ВА 0.0434 г, БТК 0.0020 г, ДАК 0.2 мл раствора 0.0012 г ДАК в 1 мл ДМСО-d₆; для смеси, содержащей 75 мол.% ВСИ: ВСИ 0.1308 г, ВА 0.0300 г, БТК 0.0020 г, ДАК 0.2 мл раствора 0.0012 г ДАК в 1 мл ДМСО-d₆. Исходные концентрации компонентов составили: для смеси, содержащей 50 мол% ВСИ: $[ВСИ]=2.0$, $[ВА]=2.0$, $[БТК]=0.023$, $[ДАК]=0.00082$ моль/л; для смеси, содержащей 62.5 мол% ВСИ: $[ВСИ]=1.43$, $[ВА]=2.37$, $[БТК]=0.0195$, $[ДАК]=0.00083$ моль/л; для смеси, содержащей 75 мол% ВСИ: $[ВСИ]=0.95$, $[ВА]=2.86$, $[БТК]=0.018$, $[ДАК]=0.00082$ моль/л.

Для расчета текущих концентраций ВСИ, ВА и БТК производили интегрирование всего спектра от 7.6 до 0 м.д., и этот интеграл нормировали на единичную площадь. Далее по изменению интенсивностей сигналов винильных протонов мономеров и бензильных протонов БТК по отношению к интенсивностям в исходном спектре до начала реакции определяли конверсии мономеров и БТК. Для перехода к молярным концентрациям учитывали изменение объема реакционной смеси в ходе полимеризации. Это делали с использованием коэффициентов контракции мономеров при температуре синтеза. При этом упрощенно предполагали, что объем реакционной смеси является простой суммой объемов ее компонентов (мономеры, передатчик цепи и растворитель – ДМСО-d₆, вкладом инициатора пренебрегали). Объем каждого мономера при его конверсии q приближенно описывается линейной функцией:

$$V = V_0(1 - kq), \quad (20)$$

где V_0 – объем мономера в исходной смеси, q – его конверсия, k – коэффициент контракции, определяемый на основании значений плотности мономера и полимера ($k=(1/\rho_m-1/\rho_p)/(1/\rho_m)$), где ρ_m и ρ_p – плотности мономера и полимера соответственно. Здесь использованы следующие значения k : для ВСИ 0.104, для ВА 0.215.

2.2.11 Гомополимеризация N-винилпирролидона

Полимеризацию в массе мономера осуществляли в ампуле, как описано в разделе 2.2.1., при 80°C, в течение 48 ч. Для синтеза использовали следующие загрузки: ВП 4.1600 г, БТК 0.0116 г, ДАК 0.0006 г (4 мл раствора 0.0036 г ДАК в 24 мл ВП), выход полимера 12.3%. Поли-N-винилпирролидон (ПВП) очищали от непрореагировавшего мономера трехкратным переосаждением из хлороформа в диэтиловый эфир, сушили в вакууме до постоянной массы.

2.2.12 Синтез блок-сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном на основе поли-N-винилпирролидона

В синтезе использован ПВП, получение которого описано в предыдущем разделе. Ампульную полимеризацию (см. раздел 2.2.1.) проводили при 85°C в течение 72 ч, используя загрузки: для блок-сополимера с расчетным соотношением звеньев ВСИ:ВП=1.5: ПВП 0.2500 г, ВСИ 0.4228 г, 2 мл раствора 0.0010 г ДАК в 40 мл ДМФА, выход 50%; для блок-сополимера с расчетным соотношением звеньев ВСИ:ВП=3.0: ПВП 0.2531 г, ВСИ 0.8297 г, 2 мл раствора 0.0025 г ДАК в 25 мл ДМФА, выход 86%.

Блок-сополимеры переосаждали из хлороформа в диэтиловый эфир и сушили до постоянной массы.

2.2.13 Синтез сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном

В массе мономеров: проводили в ампулах (см. раздел 2.2.1.), при 80°C в течение 8 ч, используя загрузки: для мономерной смеси, содержащей 25 мол% ВСИ: ВСИ 0.9600 г, ВП 2.5474 г, БТК 0.0450 г, ДАК 0.0005 г; 50 мол% ВСИ: ВСИ 1.8550 г, ВП 1.6494 г, БТК 0.0470 г, ДАК 0.0005 г; 75 мол% ВСИ: ВСИ 2.7010 г, ВП 0.8095 г, БТК 0.0489 г, ДАК 0.0006 г. Полученные сополимеры отмывали от остаточных мономеров водой и сушили до постоянной массы.

В растворителях: проводили аналогично, при 80°C в течение 72 ч, используя загрузку: ВСИ 1.8550 г, ВП 1.6450 г, БТК 0.0470 г, ДАК 0.0005 г, что соответствовало эквимолекулярной мономерной смеси. В реакционную массу добавляли 3.5 г ДМФА или ДМСО. Полимеры отмывали водой и сушили до постоянной массы.

2.2.14 Синтез полимерного агента обратимой передачи цепи

Полимерный агент обратимой передачи цепи, представляющий собой сополимер поли-N-винилсукцинимид-N-винилпирролидон-третиокарбонат (ПТК) синтезировали полимеризацией в массе мономеров, при 80°C, в течение 72 ч, используя загрузку ВСИ 1.8636 г, ВП 1.6580 г, БТК 0.4306 г, ДАК 0.0048 г. Выход сополимера 32.5%. По данным гель-проникающей хроматографии определено $M_n=2200$, $M_w=2500$, $D=1.11$.

2.2.15 Синтез сополимеров N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона в присутствии полимерного агента обратимой передачи цепи

Сополимеризацию N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона на посевном сополимере N-винилсукцинимид-N-винилпирролидон-третиокарбонате ПТК проводили при 80°C в специальной ампуле для ЯМР (см. раздел 2.2.2.), предназначенной для дегазации/вакуумирования производства WILMAD. Загрузка соответствовала соотношению третиокарбонатных групп в ПТК к общему количеству мономеров 10^{-2} и ДАК к общему количеству мономеров 10^{-3} : ВСИ 0.1007 г, ВП 0.0952 г, ПТК 0.0360 г. Инициатор добавляли к смеси в виде раствора в ДМСО- d_6 (0.0005 г ДАК в 3.85 г ДМСО- d_6). В ампуле создавали атмосферу аргона, проводили полимеризацию в термостате, о состоянии реакционной массы судили по спектрам ЯМР 1H .

Мониторинг сополимеризации N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона на посевном сополимере N-винилсукцинимид-N-винилпирролидон-третиокарбонате ПТК проводили в той же ампуле при 70°C в атмосфере аргона

непосредственно в спектрометре, используя загрузку ВСИ 0.0299 г, ВП 0.0257 г, ПТК 0.0107 г, ДАК $7.8 \cdot 10^{-5}$ г в виде раствора в ДМСО- d_6 (0.6 мл). Для получения данных о первоначальном состоянии реакционной смеси регистрировали спектр при 25°C, затем измерительную ячейку нагревали до 70°C, опускался исследуемый образец, и примерно каждые 6 мин проводили регистрацию спектра.

2.2.16 Сополимеризация N-винилсукцинимида с холестерилакрилатом в присутствии дибензилтретиокарбоната

Загрузки готовили из расчета $[БТК]/([ХА+ВСИ])=0.01$, $[ДАК]/([ХА+ВСИ])=0.001$. Для загрузки инициатора использовали растворы 0.0010 или 0.0020 г ДАК в 10 мл дейтерированного ТГФ, так, что 1 мл этих растворов соответствовал 0.00010 или 0.00020 г ДАК, соответственно. Проводили полимеризацию в течение 12 ч в стеклянных ампулах (см. раздел 2.2.1.), используя загрузки, указанные в табл. 3.

2.2.17 Сополимеризация N-винилсукцинимида с холестерилметакрилатом в присутствии дибензилтретиокарбоната

Загрузки готовили из расчета $[БТК]/([ХМА+ВСИ])=0.01$, $[ДАК]/([ХМА+ВСИ])=0.001$. Для загрузки инициатора использовали растворы 0.0010 или 0.0020 г ДАК в 10 мл дейтерированного ТГФ, так, что 1 мл этих растворов соответствовал 0.00010 или 0.00020 г ДАК, соответственно. Проводили полимеризацию в течение 12 ч в стеклянных ампулах (см. раздел 2.2.1.), используя загрузки, указанные в табл. 4.

Образцы сополимеров для исследования изменения ММ характеристик с ходом полимеризации получали при постоянном составе мономерной смеси, содержащей 15 мол% ХМА. Загрузка: ХМА 0.1500 г, ВСИ 0.2343 г, БТК 0.0032 г, 1.8 мл раствора ДАК концентрацией 0.0002 г ДАК в 10 мл дейтерированного ТГФ (0.00036 г ДАК). Загрузку готовили из расчета $[БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005$, $[ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001$.

2.2.18 Получение образцов поли-N-винилсукцинимида для исследования их свойств

Полимеризацию осуществляли в стеклянных ампулах (см. раздел 2.2.1.) при 80°C в течение 12 ч в среде аргона. Для синтеза использовали следующие загрузки: образец **ПВСИ I**: ВСИ 3.0016 г, БТК 0.0009 г, ДАК 0.0005 г; образец **ПВСИ II**: ВСИ 3.0016 г, БТК 0.0091 г, ДАК 0.0005 г; образец **ПВСИ III**: ВСИ 3.0029 г, БТК 0.0436 г, ДАК 0.0005 г. В каждую ампулу в качестве растворителя добавляли 3 мл ДМФА. Полученный

полимер высаждали в воду, многократно отмывали дистиллированной водой до отсутствия сигналов мономера и ДМФА в спектрах ЯМР, сушили в вакууме. Конверсию определяли гравиметрически.

Таблица 3 – Загрузки исходных компонентов, использованные в синтезе сополимеров ВСИ с ХА (указаны количества в мол.).

Образец	Содержание ХА в исходной смеси мономеров, мол%	ХА	ВСИ	БТК	ДАК
ВСИ-ХА-3	3	$1.636 \cdot 10^{-4}$	$5.29 \cdot 10^{-3}$	$5.448 \cdot 10^{-5}$	$5,488 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХА-7	7	$6.027 \cdot 10^{-4}$	$8.01 \cdot 10^{-3}$	$8.586 \cdot 10^{-5}$	$8,537 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХА-10	10	$2.275 \cdot 10^{-4}$	$2.05 \cdot 10^{-3}$	$2.276 \cdot 10^{-5}$	$2,256 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХА-20	20	$3.422 \cdot 10^{-4}$	$1.36 \cdot 10^{-3}$	$1.689 \cdot 10^{-5}$	$1,707 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХА-30	30	$3.425 \cdot 10^{-4}$	$7.99 \cdot 10^{-4}$	$1.138 \cdot 10^{-5}$	$1,158 \cdot 10^{-6}$

Таблица 4 – Загрузки исходных компонентов, использованные в синтезе сополимеров ВСИ с ХМА (указаны количества в мол.)

Образец	Содержание ХМА в исходной смеси мономеров, мол%	ХМА	ВСИ	БТК	ДАК
ВСИ-ХМА-3	3	$2.474 \cdot 10^{-4}$	$8.02 \cdot 10^{-3}$	$8.276 \cdot 10^{-5}$	$8.537 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХМА-7	7	$6.024 \cdot 10^{-4}$	$8.02 \cdot 10^{-3}$	$8.621 \cdot 10^{-5}$	$8.537 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХМА-10	10	$2.207 \cdot 10^{-4}$	$1.98 \cdot 10^{-3}$	$2.207 \cdot 10^{-5}$	$2.195 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХМА-20	20	$3.315 \cdot 10^{-4}$	$1.34 \cdot 10^{-3}$	$1.655 \cdot 10^{-5}$	$1.646 \cdot 10^{-6}$
ВСИ-ХМА-30	30	$3.802 \cdot 10^{-4}$	$8.832 \cdot 10^{-4}$	$1.241 \cdot 10^{-5}$	$1.280 \cdot 10^{-6}$

2.2.19 Синтез градиентного сополимера N-виниламидоянтарной кислоты с N-винилпирролидоном для потенциометрического титрования и получения водорастворимых комплексов с ремантадином и тримекаином

Сначала получали сополимер ВСИ-ВП полимеризацией на посевном ПТК (см. 2.2.14.) ($M_n=2200$) эквимолярной смеси ВСИ и ВП в течение 72 ч., 80°C , используя загрузку: ВСИ 2.6740 г., ВП 2.3716 г., ПТК (0.01 от общего количества мономеров) 0.9600 г., ДАК (0.001 от общего количества мономеров) 0.0070 г. Выход полимера 85.2%.

Затем проводили его гидролиз 5%-ным водным раствором NaOH в течение 48 ч при комнатной температуре. От избытка щелочи сополимер очищали диализом, используя мешок с размером ячейки 1 кДа, затем лиофильно сушили. Полученную солевую форму сополимера ВАЯК с ВП переводили в кислотную форму на ионообменной смоле КУ-2-8, взятой в количестве 10%-ного избытка к максимальному расчетному количеству звеньев ВСИ. Сополимер ВАЯК с ВП подвергали диализу и лиофильно сушили. Аналогично проводили гидролиз и перевод в кислотную форму сополимеров ВСИ-ВА.

Для потенциометрического титрования 100 мг полимера растворили в 4 мл дистиллированной воды и титровали 0.0452 М водным раствором NaOH. По эквивалентному объему щелочи было определено содержание карбоксильных групп в навеске: $3.59 \cdot 10^{-4}$ моль / 100 мг полимера. Зная ММ ВАЯК 143 г/моль, определили состав сополимера: 45 мол.% ВАЯК, 55 мол.% ВП.

2.2.20 Изучение бактерицидной активности сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты³

Бактерицидную активность сополимеров ВАЯК-ВС и ВАЯК-ВП в виде водных растворов концентрацией 0.1, 0.01, 0.001 мг/мг H₂O исследовали классическим методом колодцев. Для анализа бактерицидной активности использовали три суточные тест-культуры бактерий: грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. Чистые культуры получали из музея культур кафедры технологии микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и выращивали в течение суток на среде сухого питательного агара при 30°C. Суточные культуры засеивали газоном на поверхность среды сухого питательного агара в чашки Петри, после чего в этой агаризованной среде делали колодцы стерильным сверлом. Затем колодцы полностью заполняли исследуемыми растворами полимеров. Опыт проводили в двух повторностях для каждой концентрации сополимеров. Чашки, не переворачивая, помещали в термостат при 30°C на трое суток для роста тест-культур. Анализ бактерицидной активности проводили визуально по наличию (отсутствию) роста тест-культур на поверхности сухого питательного агара вокруг колодцев с исследуемыми сополимерами.

³ Выполнено Д.В.Григорьевым под руководством Т.Б.Лисицкой

2.3 ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Гель-проникающая хроматография

Молекулярно-массовые характеристики поли-N-винилсукцинимида, полученного в растворе в диоксане и в массе (раздел 3.4.), изучали методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на хроматографе GPC-120 фирмы «PolymerLabs». Анализ проводили при 50 °С в ДМФА, содержащем 0.1 мас.% LiBr, со скоростью потока 1 мл/мин. Для разделения использовали две колонки PLgel 5 µm MIXED C ($M = 5 \times 10^2 - 1 \times 10^7$). Для анализа готовили раствор полимера в элюенте с концентрацией полимера 1 мг/мл. ММ рассчитывали по стандартам ПММА

Молекулярно-массовые характеристики сополимеров ВСИ-ВА, полученных полимеризацией в массе мономерной смеси, содержащей 25 мол% ВСИ, при различных концентрациях БТК и сополимеров ВСИ-ВА, полученных классической сополимеризацией ВСИ с ВА в ДМСО при разных составах мономерной смеси, *сополимеров ВСИ-ВП* изучали методом гель-проникающей хроматографии на хроматографе Shimadzu с рефрактометрическим детектированием с применением узкодисперсных полиметилметакрилатных стандартов (диапазон масс $(1 \div 400) \times 10^3$); условия проведения: мобильная фаза – диметилформамид с добавлением 0.1% LiBr, 40°С, скорость потока 0.7 мл/мин, предколонка Agilent PLgel 5 µm Guard 50×7.5 мм и 2 колонки Agilent PLgel 5 µm MIXED-D, 300×7.5 мм, $2 \div 400 \times 10^3$.

Молекулярно-массовое распределение сополимеров ВСИ-ВА, полученных в присутствии БТК при разных составах мономерной смеси, исследовали с помощью высокоэффективной эксклюзионной жидкостной хроматографии на хроматографическом комплексе “Knauer” семейства “Smartline” с рефрактометрическим и спектрофотометрическим детекторами на основе диодной матрицы, с применением узкодисперсных полистирольных стандартов (диапазон масс $1.8 \div 3100 \times 10^3$ кДа); условия проведения: мобильная фаза – 0.5 М раствор LiBr в ДМФА, 30°С, скорость потока 0.3 мл/мин, колонка PL gel MiniMix-B.

Элементный анализ. Состав сополимеров ВСИ с ВА определяли на основании данных о содержании в образцах азота. Элементный анализ осуществляли на автоматическом анализаторе марки Vario EL CHNOS Elementar Analyzer (Elementar Analysensysteme GmbH, ФРГ). Определяли содержание углерода, водорода, азота и серы. Проводили не менее трех определений для каждого образца. О погрешности определений судили по воспроизводимости результатов, которая составила ± 0.1 %.

Дифференциальная сканирующая калориметрия. Термограммы получены на приборе NETZSCH DSC 204F1 Phoenix. Условия анализа: масса навески 8.180 (ПВСИ I), 5.628 (ПВСИ II), 5.658 (ПВСИ III) мг, тигель Al (закрытый), скорость нагрева 10°/мин, атмосфера азота (40 мл/мин) в диапазоне температур от 25 до 400°С.

Термогравиметрический анализ проводили на анализаторе 209 F1 Libra (Netzsch). Измерения проводили со скоростью 10°С/мин от 25°С до 900°С в потоке газообразного азота 50 мл/мин, использовали массу навески образца приблизительно 5 мг.

ИК-спектроскопия. ИК-спектры получены на Фурье-ИК-спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения MIRacle фирмы Pike с кристаллом ZnSe с алмазным напылением. Спектры регистрировали в диапазоне 600–4000 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹ и усреднением по 32 сканированиям.

Спектроскопия ЯМР. Спектры ЯМР ¹H записывали в ДМСО-d₆, CDCl₃ или дейтерированном ТГФ на спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой на ядрах ¹H 400 МГц и на ядрах ¹³C 100 МГц.

3 ГОМОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА В УСЛОВИЯХ ОБРАТИМОЙ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ФРАГМЕНТАЦИИ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

В ходе выполнения этой работы был выработан план экспериментов, которые необходимо осуществить, чтобы максимально полно охарактеризовать поведение новой полимеризационной системы в условиях деактивации цепи по механизму присоединения-фрагментации [162-168]. Он заключается в следующем:

1. Оценка значения константы передачи цепи C_n , самым доступным методом для которой является мониторинг текущих концентраций компонентов реакционной массы (в первую очередь – мономера и ОПЦ агента) и вычисление по уравнению (9) C_n на основании данных, полученных на максимально возможно низких конверсиях.

2. Подтверждение линейного роста ММ с конверсией мономера и соответствие теоретической зависимости, описываемой уравнением (10).

3. Установление скорости расходования исходного ОПЦ агента и того, на сколько быстро заканчивается стадия инициализации (2), и происходит переход к основному уравнению (3).

4. Проверка, является ли ММР конечного продукта унимодальным и характеризующимся достаточно низким значением \bar{D} .

5. Проверка «оживляемости» цепей полученного полимера полимеризацией с новой порцией того же самого или другого мономера.

6. Для случая симметричных тритиокарбонатов определение положения тритиокарбонатной группы в цепи.

3.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТЫ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ НА ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТ ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ В МАССЕ

Наиболее доступным способом определения константы передачи цепи на ОПЦ агент является использование уравнения (9). Для этого надо иметь информацию об изменении текущих концентраций ОПЦ агента и мономера. Ее с достаточной точностью может предоставить анализ спектров ЯМР реакционной массы на разных стадиях протекания процесса [169–174]. Следует сказать, что предварительными экспериментами было установлено, что в присутствии БТК возможно провести

полимеризацию ВСИ в расплаве мономера без риска получить взрывную кинетику и образования трехмерного сшитого не растворимого ни в одном из растворителей продукта, как это всегда происходит в условиях классической радикальной полимеризации [175-177].

Полимеризацию осуществляли в массе (расплаве) мономера при 80°C, в атмосфере Ar в стеклянных ампулах, как описано в разделе 2.2.1. Использовали следующие концентрации ОПЦ агента и инициатора: [БТК]= 3×10^{-2} , [ДАК]= 10^{-3} моль/л. В ходе полимеризации производили отбор проб через герметичную резиновую пробку шприцем, которые быстро замораживали для последующего анализа спектроскопией ЯМР ^1H . Спектры снимались в ДМСО- d_6 , при 25°C. Сигналы бензильных протонов в исходном БТК и полиОПЦ1 удовлетворительно разделены в спектрах реакционной массы. Хорошо видно (рис. 13), что в начальный момент времени при нулевой конверсии мономера в спектре наблюдается только синглет 4.68 м.д. (I) от бензильных протонов БТК. По мере протекания полимеризации, уже при конверсии 2.6% появляется группа сигналов, сильно уширенных, что характерно для высокомолекулярных веществ, среди которых четко выделяются сигналы 4.67 (II) и 4.66 (III) м.д., относящиеся к бензильным протонам монозамещенного тритиокарбоната (строгое их отнесение пока не представляется возможным, но не вызывает сомнений, что это сигналы бензильных протонов, связанных непосредственно с серой, но не в БТК, а следовательно они должны принадлежать полиОПЦ1). Далее с увеличением конверсии соотношение интенсивностей указанных сигналов плавно меняется следующим образом: интенсивность сигнала I падает, суммарная интенсивность сигналов II и III возрастает, причем слабо выраженный при конверсии мономера 2.6% сигнал III оказывается равным по интенсивности сигналу II при конверсии 4.2% и затем увеличивается, становясь к конверсии 18% практически единственным сигналом бензильных протонов при тритиокарбонатном фрагменте. Сигнал I полностью исчезает из спектров реакционной массы к конверсии мономера 17%, что соответствует полному исчерпанию исходного БТК.

На основании представленных на рис. 13 фрагментов спектров оказался возможным расчет текущих концентраций БТК и полиОПЦ1 в диапазоне изученных конверсий мономера 0-24%. Соответствующие зависимости представлены на рис. 14. Видно, что концентрация исходного БТК резко падает на начальных конверсиях. Это приводит к быстрому накоплению полиОПЦ1.

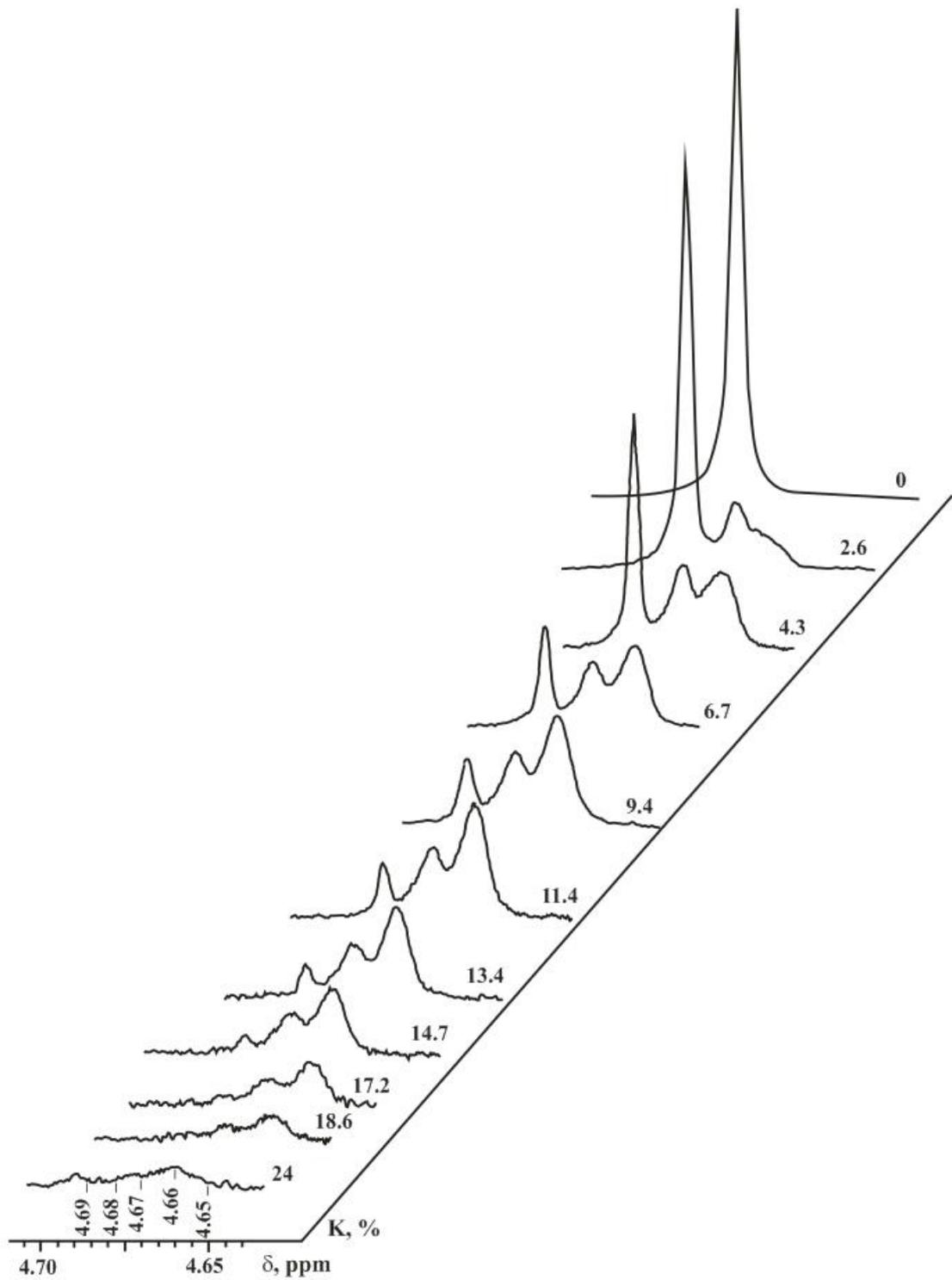


Рисунок 13 – Фрагменты спектров ЯМР ^1H , отвечающие сигналам бензильных протонов, при различных конверсиях N-винлсукцинимида в ходе его гомополимеризации в присутствии дибензилтретиокарбоната.

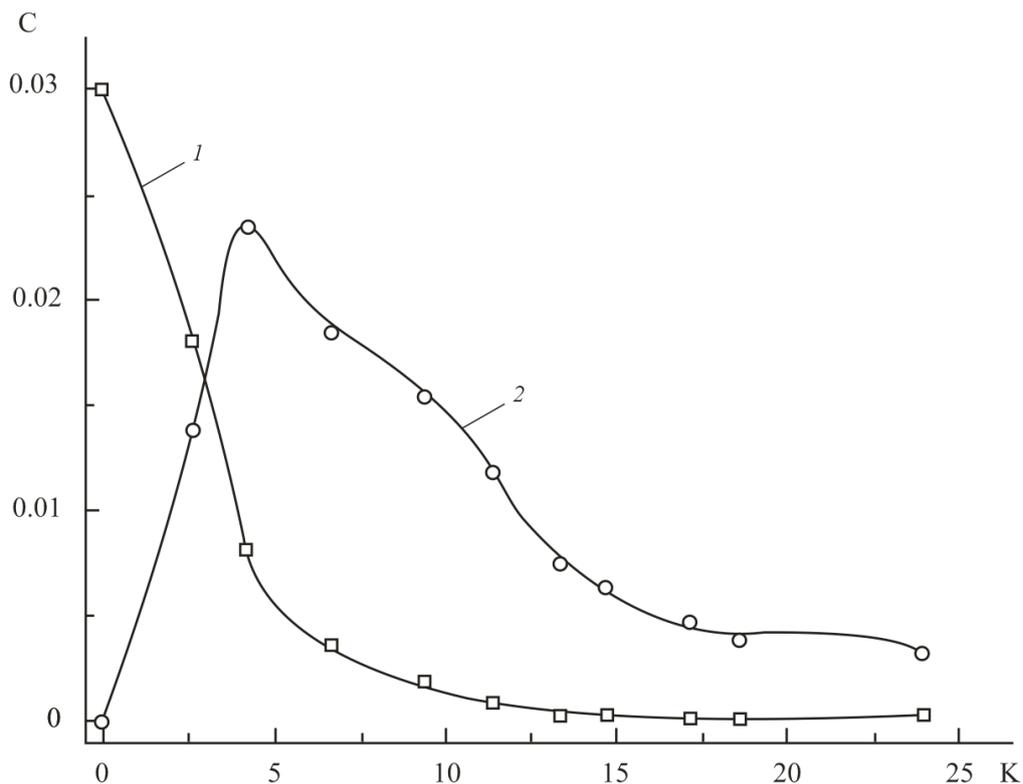


Рисунок 14 – Зависимость текущих концентрация C (моль/л) БТК (1) и поли(ОПЦ)1 (2) при гомополимеризации ВСИ от конверсии мономера K (%).

Как неоднократно отмечалось [42, 178–182], вероятность передачи цепи на полимерный агент ОПЦ обычно выше, чем на исходный, поэтому после достижения максимума при конверсии мономера 4%, начинается резкое уменьшение концентрации полиОПЦ1 в результате образования двухзамещенного тритиокарбоната, представляющего собой конечный продукт полимеризации. Такова качественная картина происходящих в ходе гомополимеризации ВСИ реакций с участием БТК, дающая наглядное представление о реальном состоянии реакционной системы вплоть до полного исчерпания исходного БТК и полиОПЦ1, и позволяющая на оценочном уровне заключить о достаточной эффективности БТК как агента ОПЦ при полимеризации ВСИ.

Для расчета C_p уравнение (9) можно корректно использовать при условии, что равновесие (2) сильно сдвинуто вправо, т.е. бензильный радикал участвует только в реиницировании и не присоединяется обратно к ОПЦ агенту, при отсутствии побочных реакций, искажающих схему реакций (2)–(7) и при пренебрежимо малом вкладе передачи цепи на моно- и дизамещенные производные исходного ОПЦ агента. Последнего избежать нельзя, но можно минимизировать вклад этого процесса. В данном

случае это удастся сделать, используя для расчета C_p полимеризационный инкремент, соответствующий конверсии мономера 0–2.6%. На этом начальном участке полимеризации происходит только накопление полиОПЦ1, но его концентрация остается существенно ниже исходного БТК; наличием полиОПЦ2 можно тем более пренебречь. Таким образом, происходит передача цепи практически только на исходный БТК. Расчет по формуле (9) приводит к значению $C_p \approx 19$. По классификации, предложенной в работе [103], БТК в полимеризации ВСИ можно отнести к относительно эффективному агенту ОПЦ ($1 \leq C_p \leq 50$).

Еще более оценочный характер носит, очевидно, попытка определить таким же образом константу передачи цепи на полиОПЦ1. Однако правильный выбор полимеризационного инкремента может позволить хотя бы оценить нижнюю границу величины C_p . Для этого, во-первых, следует практически исключить передачу цепи на исходный БТК. Начиная с конверсии $\approx 10\%$ текущая концентрация БТК более чем на порядок ниже концентрации полиОПЦ1, и поэтому данное условие выполняется. В этом диапазоне конверсий надо выбрать такой участок, на котором происходит максимальное изменение концентрации полиОПЦ1, потому что это означает, что передача цепи на полиОПЦ1 идет активно, и как бы не велика была вероятность передачи цепи на уже образовавшийся в достаточном количестве полиОПЦ2, доля полиОПЦ1 в данном процессе все равно будет заметной. Необходимо полностью исключить из рассмотрения полимеризационные инкременты, на которых изменение концентрации полиОПЦ1 невелико, поскольку это может означать лишь одно: что в "игру" вступил в основном полиОПЦ2. В данном случае, наиболее благоприятным для расчета является полимеризационный инкремент, соответствующий конверсиям мономера 11.4–13.4% (практически на полтора порядка концентрация полиОПЦ1 выше, чем БТК; конверсия полиОПЦ1 почти 50%), а не подходящими для расчета инкременты в диапазоне 13.4–24.0% (очень незначительные изменения концентрации полиОПЦ1). На рис. 15 приведены результаты расчета C_p на полиОПЦ1, выполненные на всех полимеризационных инкрементах, естественно только в области падения концентрации полиОПЦ1. Хорошо видно, что максимальное значение C_p получено при расчете на участке конверсий 11.4–13.4% и составило $C_p \approx 29$. Это позволяет заключить, что истинное значение $C_p > 29$. Величины C_p , вычисленные на других полимеризационных инкрементах, имеют явно заниженное значение: при более низких конверсиях из-за значительного вклада передачи цепи на БТК, при более высоких – на полиОПЦ2.

3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТЫ ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ НА ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТ ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ В РАСТВОРЕ

В предыдущем разделе мониторинг состояния реакционной массы проводился периодическим отбором проб и анализом их с помощью спектроскопии ЯМР. Здесь описаны результаты, полученные непрерывным (условно) мониторингом реакционной системы непосредственно в ячейке спектрометра по методике, приведенной в разделе 2.2.2.

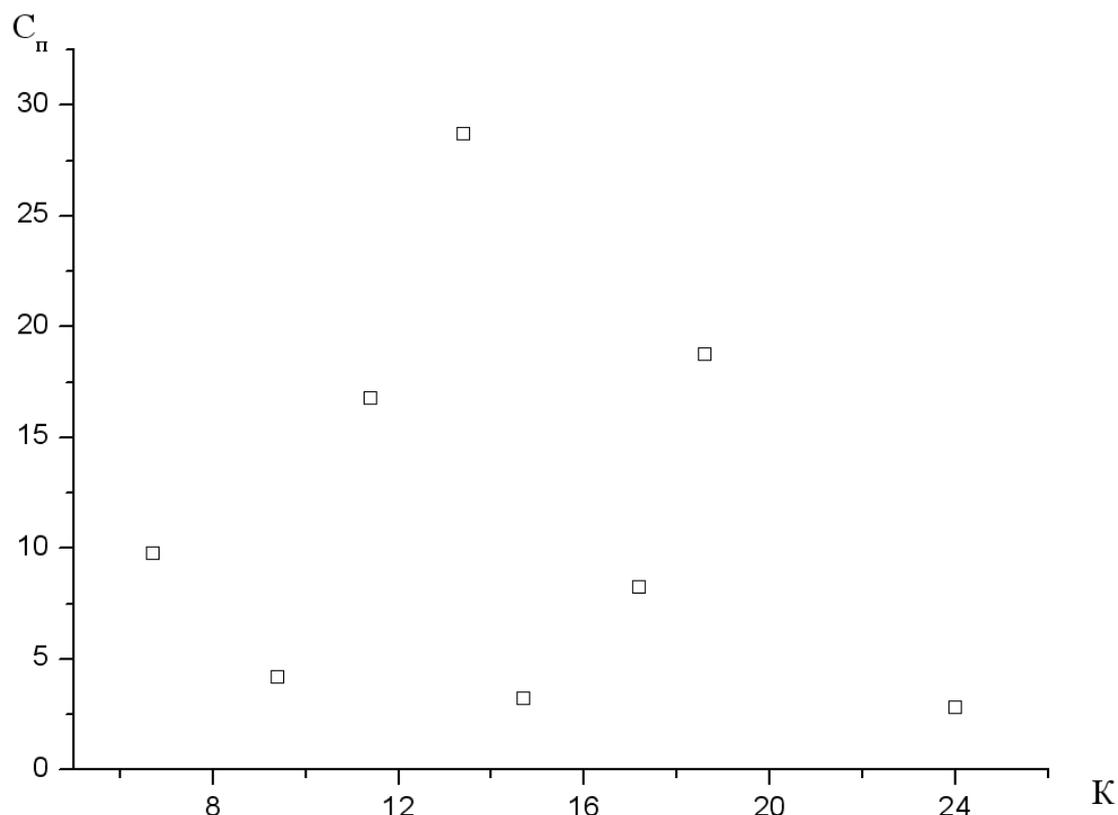


Рисунок 15 – Зависимость константы передачи C_n на полиОПЦ1 при полимеризации ВСИ от диапазона конверсий мономера K (%), использованного для расчета.

Мониторинг проводился при температуре 60 и 80°C в ДМСО- d_6 , атмосфера Ar , при концентрациях компонентов $[ВСИ]=0.8$, $[БТК]=2.5 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=8 \times 10^{-4}$ моль/л. В данном случае значение C_n оценивали, определяя его как параметр уравнения $q_{БТК}=1-(1-q_{ВСИ})^{C_n}$ [другая форма уравнения (9)], наилучшим образом описывающим экспериментальную зависимость конверсии исходного БТК от конверсии мономера (рис. 16).

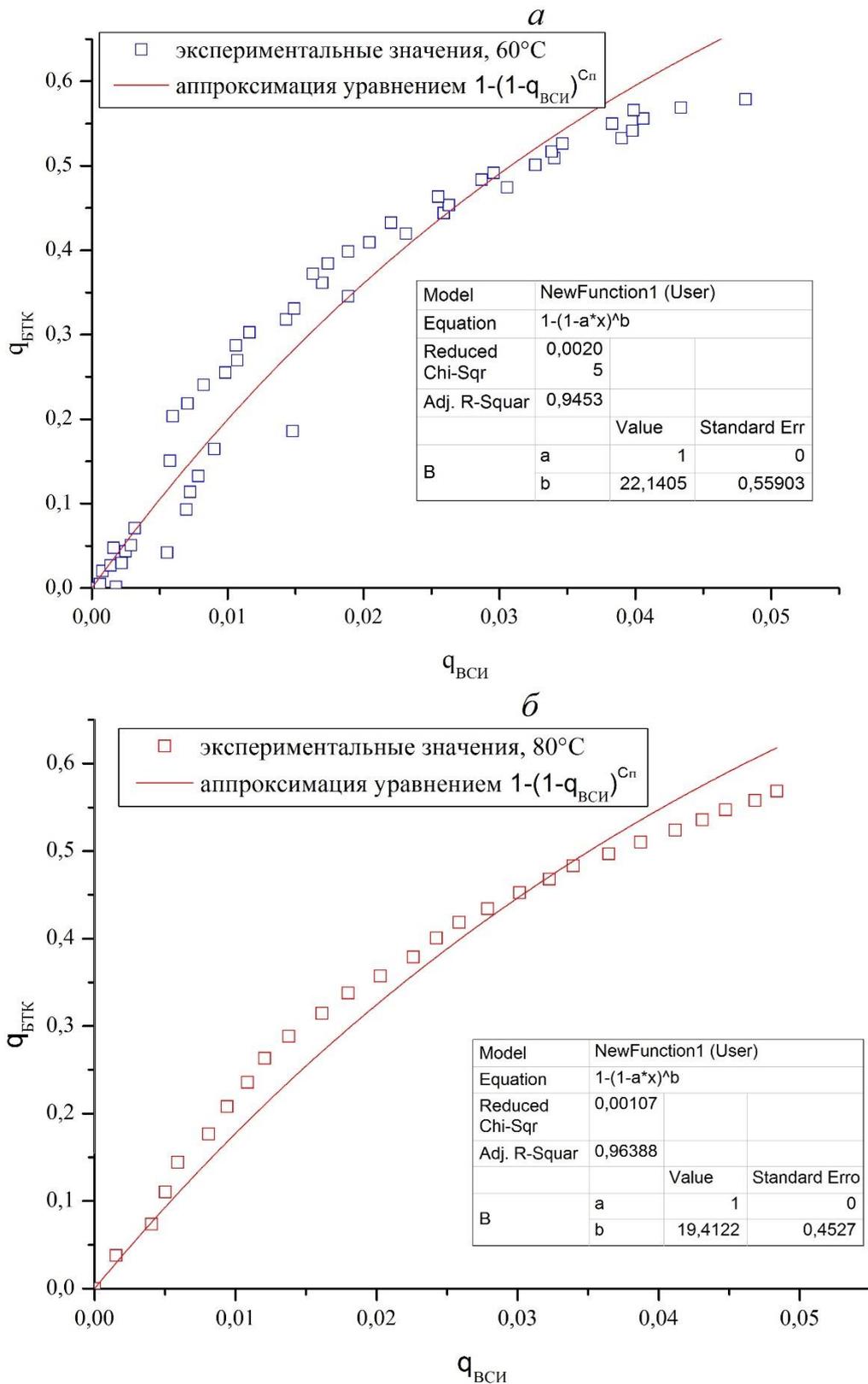


Рисунок 16 – аппроксимация уравнением $q_{\text{БТК}}=1-(1-q_{\text{ВСИ}})^{C_{\text{П}}}$ экспериментальных зависимостей конверсии БТК от конверсии ВСИ при 60 (а) и 80°C (б).

Полученные значения $C_n \sim 22$ (60°C) и $C_n \sim 19$ (80°C) отлично согласуются со значением, определенным методом отбора проб при полимеризации в массе, и позволяют сделать два важных вывода:

1. **Зависимость C_n от температуры** если и есть, то **выражена слабо** (в диапазоне $60\text{--}80^\circ\text{C}$), и та точность оценки значений C_n , которую предлагают существующие методы, не позволяет ее выявить. По-видимому, активационные барьеры присоединения растущего радикала к мономеру и БТК примерно одинаковые.

2. **Влияние реакционной среды на значение C_n** практически **отсутствует** (одинаковые значения получены и для полимеризации в массе, и в разбавленном (порядка 10%) растворе в ДМСО- d_6).

Как уже говорилось, и с теоретической и с практической точек зрения интересным представляется найти место ВСИ в ряду других винильных мономеров, что проще всего можно сделать, определив, как он соотносится со своим аналогом ВП. Аналогичный описанному выше эксперимент был проведен с ВП при температуре 60 и 80°C в ДМСО- d_6 , атмосфера Ar , при концентрациях компонентов $[\text{ВП}] = 0.9$, $[\text{БТК}] = 2.8 \times 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 9 \times 10^{-4}$ моль/л.

Аппроксимация уравнением $q_{\text{БТК}} = 1 - (1 - q_{\text{ВП}})^{C_n}$ экспериментальных зависимостей конверсии БТК от конверсии ВП (рис. 17), полученных при конверсиях ВП до 1%, даёт значения $C_n \sim 23$ (60°C) и $C_n \sim 37$ (80°C), что расходится с данными, полученными в работе [103] вплоть до противоположности в тенденции: $C_n \sim 15$ (60°C) и $C_n \sim 4$ (80°C). Обсуждалось, что чем ниже конверсии мономера, на которых проводится такая оценка, тем она адекватнее. При 60°C при конверсиях ВП до 0.5% было получено значение $C_n \sim 28$, до 0.1% – $C_n \sim 28$. При 80°C при конверсиях ВП до 0.2% было получено значение $C_n \sim 40$. Все результаты находятся в пределах разумной погрешности, а тенденция увеличения C_n при увеличении температуры с 60 до 80°C сохраняется. Расхождение с результатами работы [103] может быть вызвано разницей в методе определения C_n . Там был использован анализ ММ полученных полимеров. Однозначно на данном этапе трудно отдать предпочтение тому или другому методу.

3.3 ВЛИЯНИЕ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА НА КИНЕТИКУ ГОМОПОЛИМЕРИЗАЦИИ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА

Классическая полимеризация ВСИ в растворе протекает с высокой скоростью, сопровождается интенсивным гель-эффектом и доходит до глубоких конверсий мономера [144]. На рис. 18 приведены типичные зависимости конверсии мономера от времени полимеризации ВСИ в 1,4-диоксане при разных концентрациях БТК. Видно, что на кривых наблюдается индукционный период, продолжительность которого возрастает от ~ 10 до ~ 20 мин при увеличении концентрации БТК от 0.01 до 0.1 моль/л. В этом же порядке убывает и общая скорость полимеризации. Повышение температуры от 60 до 80°C приводит к сокращению индукционного периода и повышению начальной скорости полимеризации. При этом предельная конверсия мономера с ростом температуры понижается: в ряду концентраций БТК 0.1 – 0.03 – 0.01 моль/л предельная конверсия меняется следующим образом: 28 – 92 – 95% при 60°C, 24 – 87 – 88% при 70°, 21 – 80 – 86% при 80°C. Следует отметить, что при полимеризации ВП в аналогичных условиях при концентрации ДАК ~ 10⁻³ моль/л и БТК ~ 10⁻¹ моль/л предельные конверсии оказываются на уровне 10 % [93].

Приведенная скорость полимеризации $R_p/[M]$ отражает изменение концентрации радикалов роста в ходе процесса. На рис. 19 даны зависимости приведенной скорости полимеризации от конверсии ВСИ при 60, 70 и 80°C. Видно, что при концентрации БТК 0.01 моль/л в области конверсий выше 60 % проявляется интенсивный гель-эффект: отношение максимальной скорости к начальной составляет ~120. При повышении концентрации БТК в 3 раза гель-эффект вырождается. Повышение температуры также приводит к уменьшению гель-эффекта: при 70°C его интенсивность близка к ~ 30, а при 80°C – около 4.

Таким образом, введение БТК эффективно подавляет автоускорение полимеризации ВСИ в растворе в диоксане. Следует отметить, что полимер, выделенный даже в условиях интенсивного гель-эффекта, является растворимым.

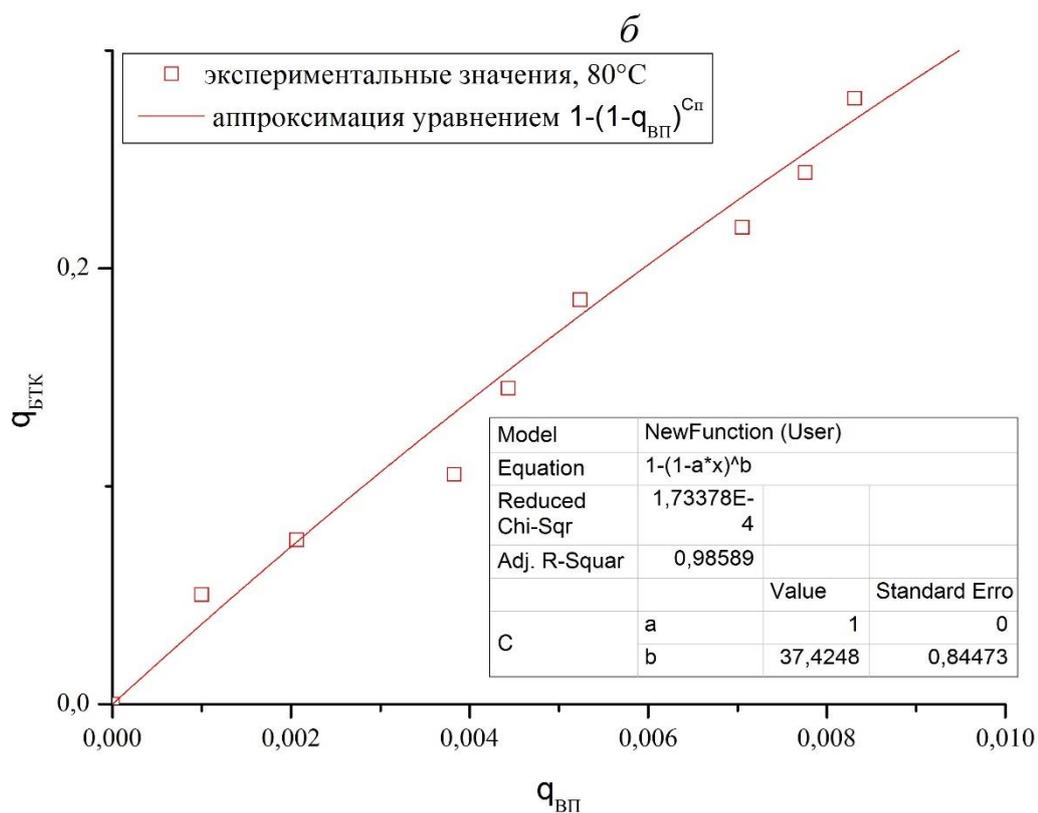
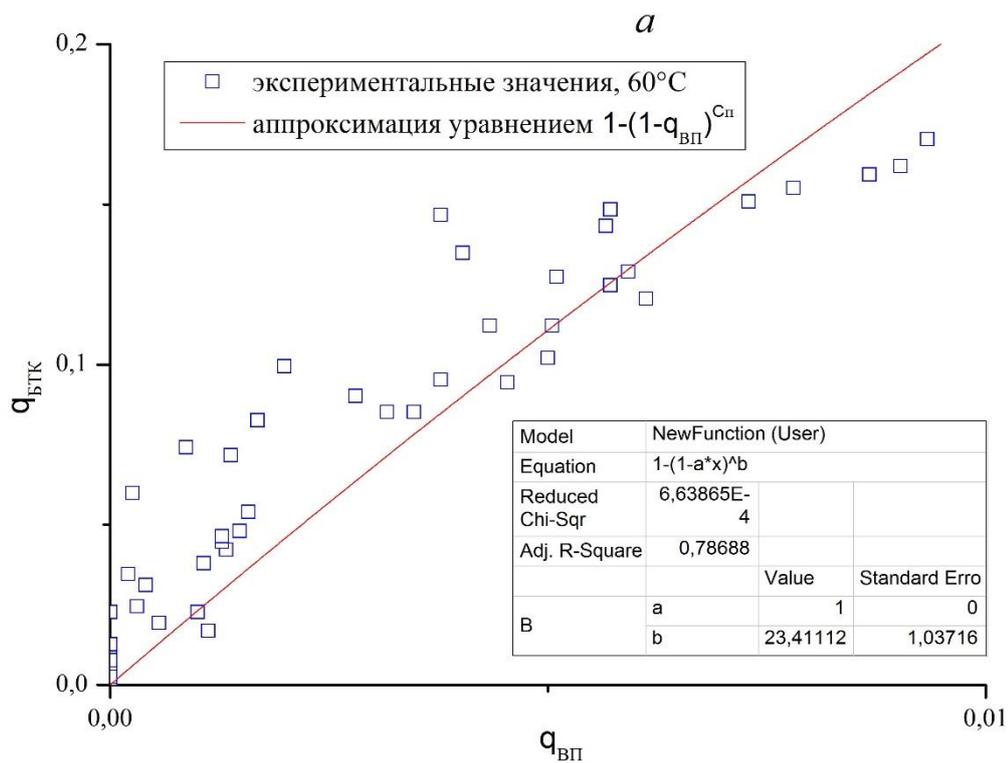


Рисунок 17 – аппроксимация уравнением $q_{\text{БТК}}=1-(1-q_{\text{ВП}})^{C_{\text{п}}}$ экспериментальных зависимостей конверсии БТК от конверсии ВП при 60 (а) и 80°C (б).

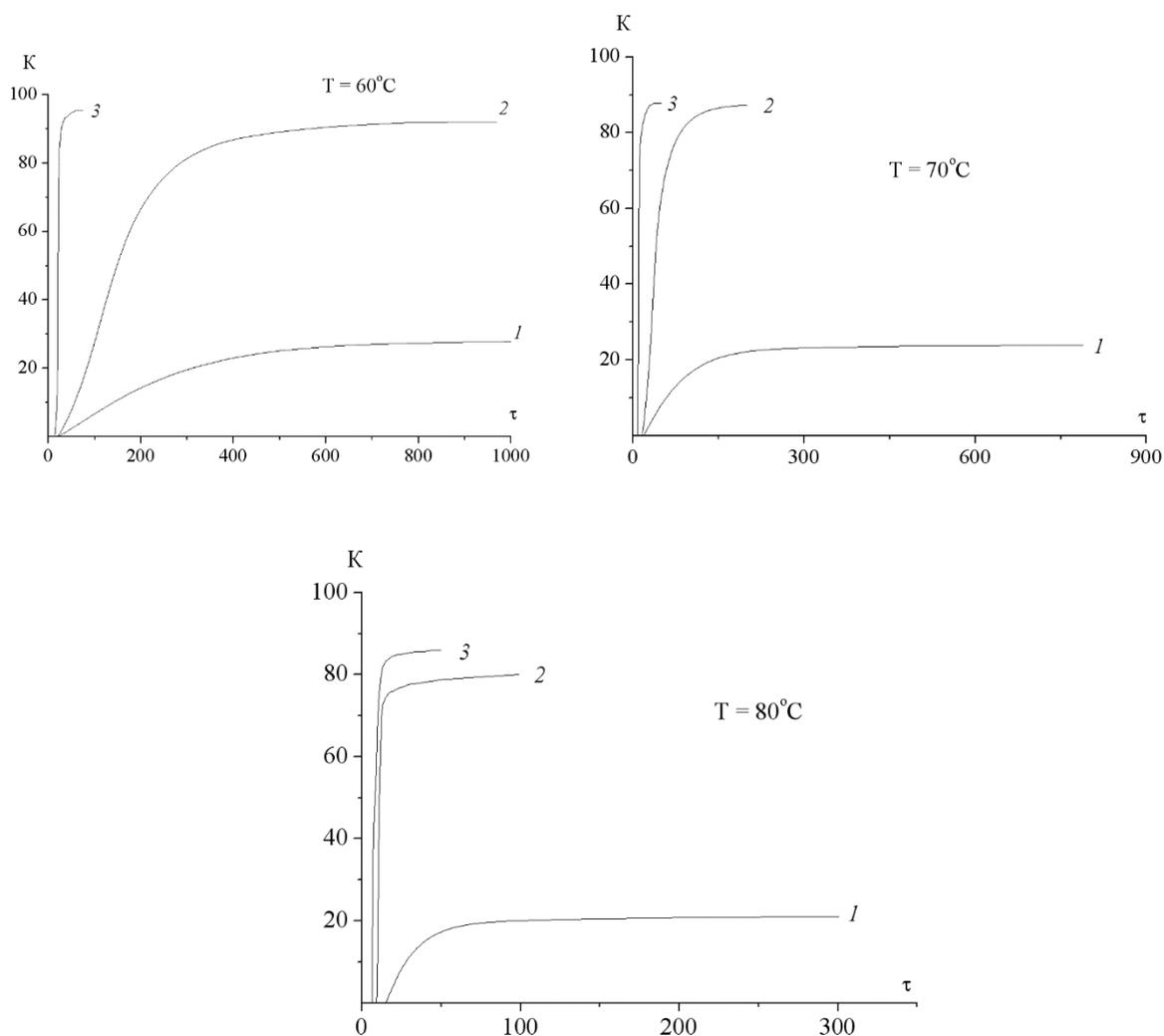


Рисунок 18 – Зависимость конверсии мономера К (%) от продолжительности реакции τ (мин) при различных температурах. Концентрация БТК 1 – 0.1, 2 – 0.03, и 3 – 0.01 моль/л. $[ВСИ]=6.97$ моль/л, $[ДАК]=1.17 \cdot 10^{-3}$ моль/л (раствор в диоксане).

Дополнительную информацию можно получить, осуществив условно непрерывный (спектр снимается каждые 250 секунд) мониторинг состояния реакционной массы непосредственно в ячейке спектрометра ЯМР. Такой мониторинг был проведен при 60 и 80°C для ВСИ и ВП. Сигналы в спектрах хорошо разрешены (рис. 20, 21), что позволяет анализировать их интегральные интенсивности и делать вывод об изменении концентрации мономера, БТК и инициатора в ходе реакции. Следует обратить внимание, что этот мониторинг проводился в растворе в $DMCO-d_6$, в отличие от эксперимента с отбором проб при проведении полимеризации в массе (раздел 3.1.)

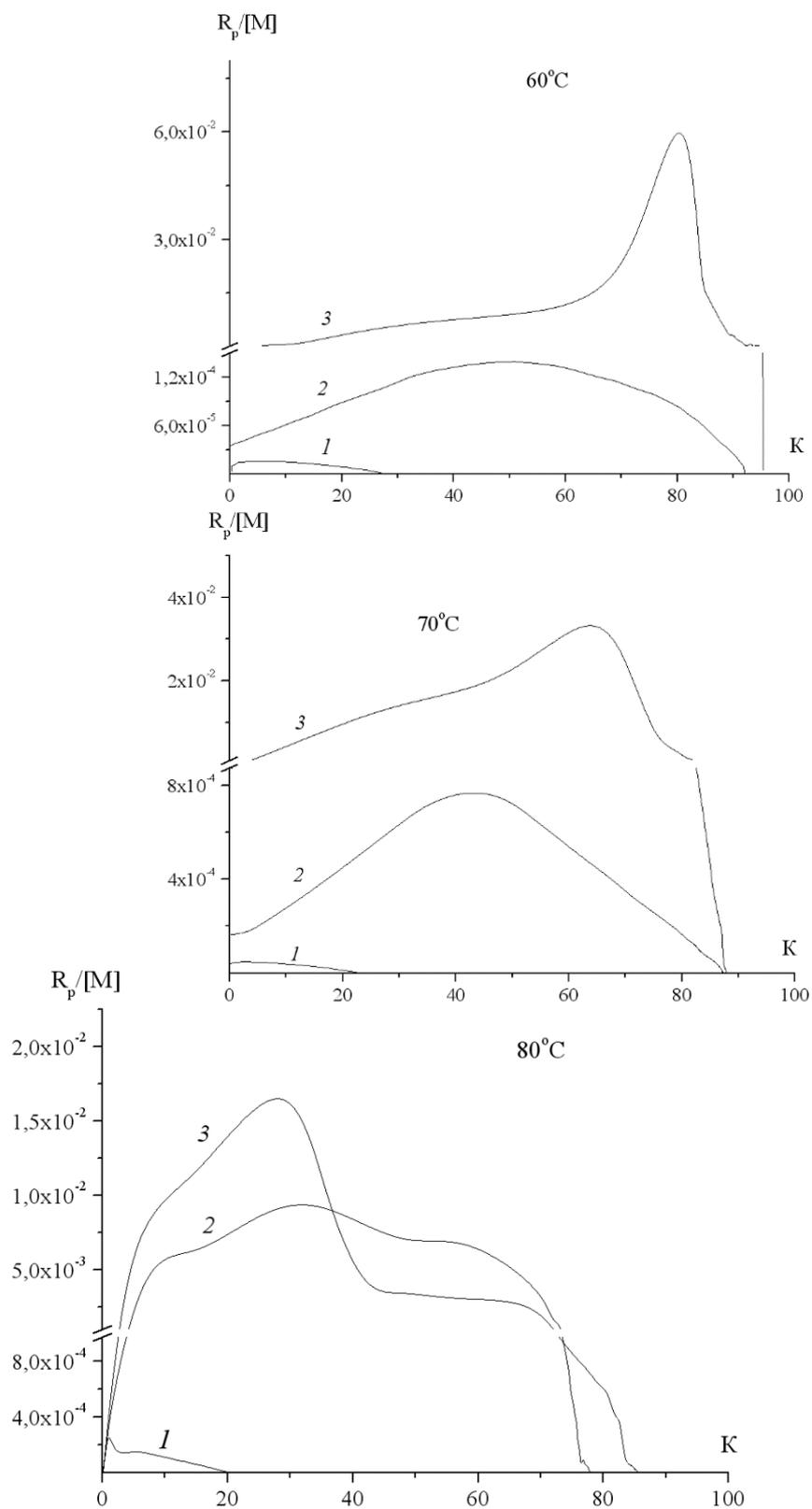


Рисунок 19 – Зависимость приведенной скорости полимеризации ВСИ R_p [M] (с⁻¹) от конверсии мономера K (%) при различных температурах. Концентрация БТК 1 – 0.1, 2 – 0.03, и 3 – 0.01 моль/л. [ВСИ]=6.97 моль/л, [ДАК]= $1.17 \cdot 10^{-3}$ моль/л (раствор в диоксане).

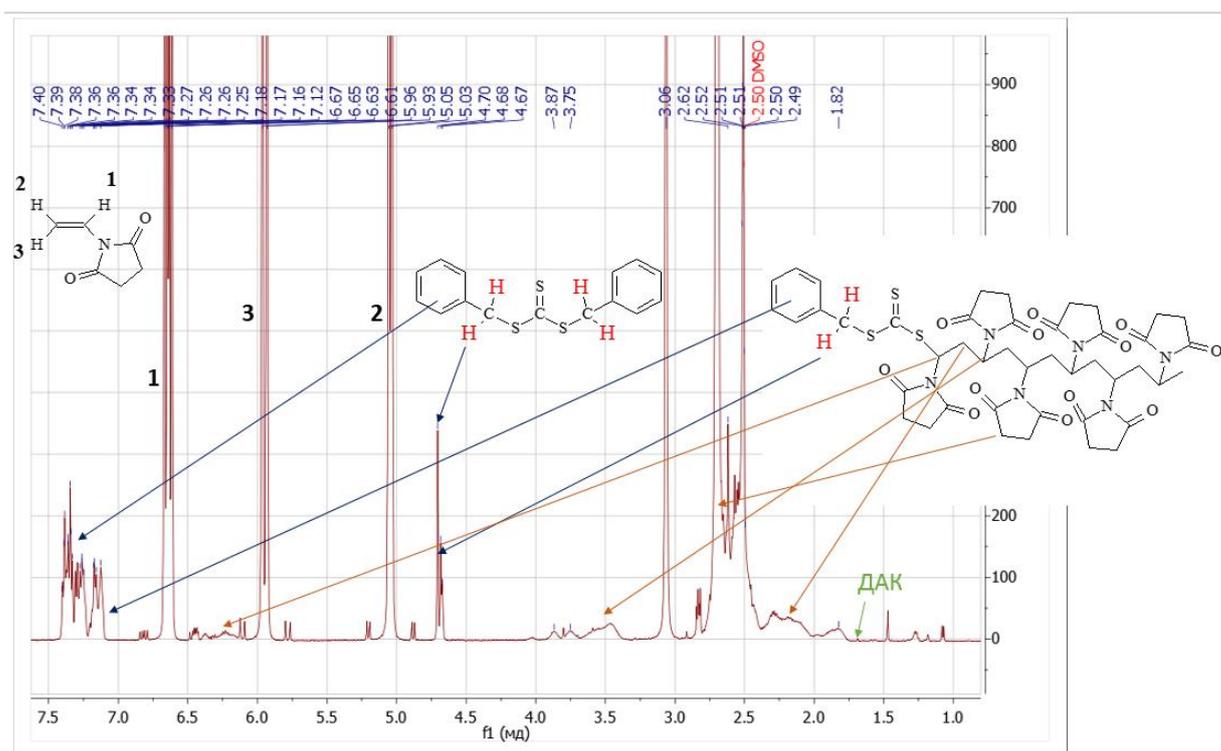


Рисунок 20 – Типичный спектр ^1H ЯМР при мониторинге гомополимеризации N-винилсукцинимида в присутствии дибензилтритиокарбоната.

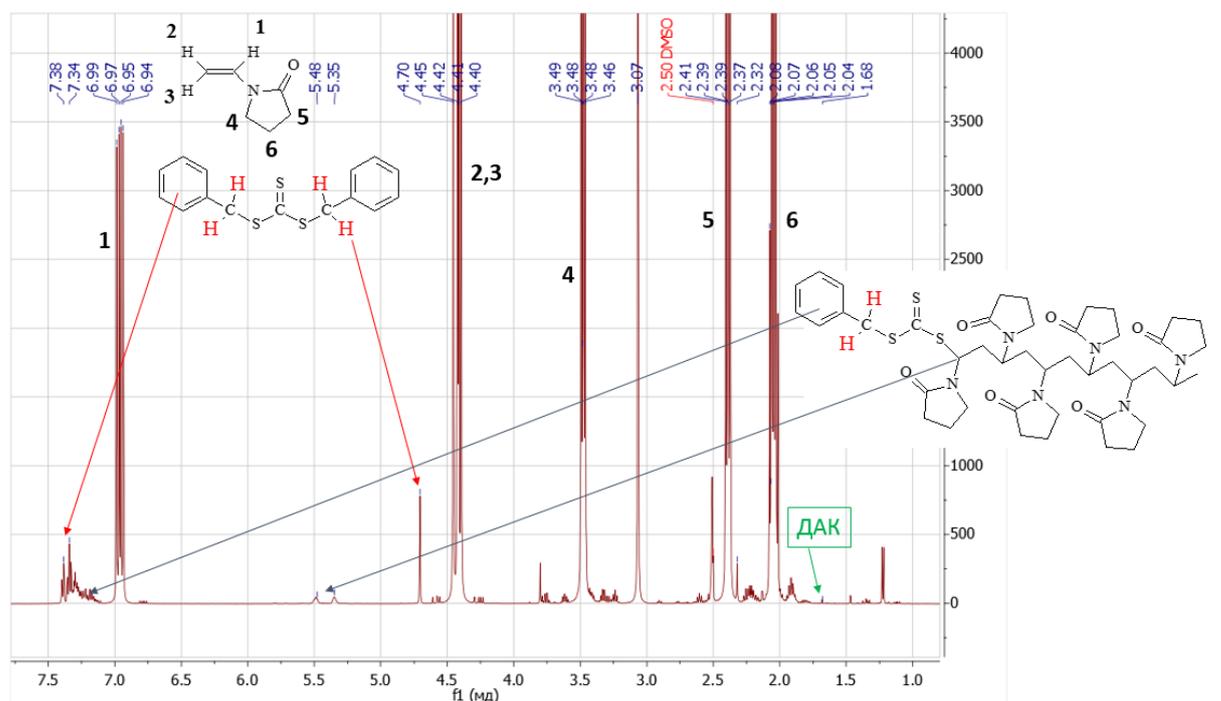


Рисунок 21 – Типичный спектр ^1H ЯМР при мониторинге гомополимеризации N-винилпирролидона в присутствии дибензилтритиокарбоната.

Из представленных на рис. 22 зависимостей конверсии мономеров от времени можно сделать несколько выводов.

1. При 80°C скорость полимеризации ВСИ существенно выше, чем ВП, тогда как при 60°C они практически одинаковы.

2. При 60° наблюдается небольшой индукционный период: ~37 мин для ВСИ и ~115 мин для ВП, что обычно связывают с медленной инициализацией основного механизма на начальном равновесии. Скорее всего это связано с меньшей активностью ВП и медленным по сравнению с ВСИ реиницированием бензильными радикалами, что приводит к медленному превращению исходного БТК в полиОПЦ1 (рис. 23). При 80°C индукционный период не наблюдался.

3. Понижение предельных конверсий ВСИ с увеличением температуры связано с быстрым истощением инициатора и гашением полимеризации за счет реакций обрыва цепи. Что обращает внимание и является очень интересным – полимеризация ВП после полного истощения инициатора продолжается с неизменной скоростью вплоть до окончания мониторинга (920 минут).

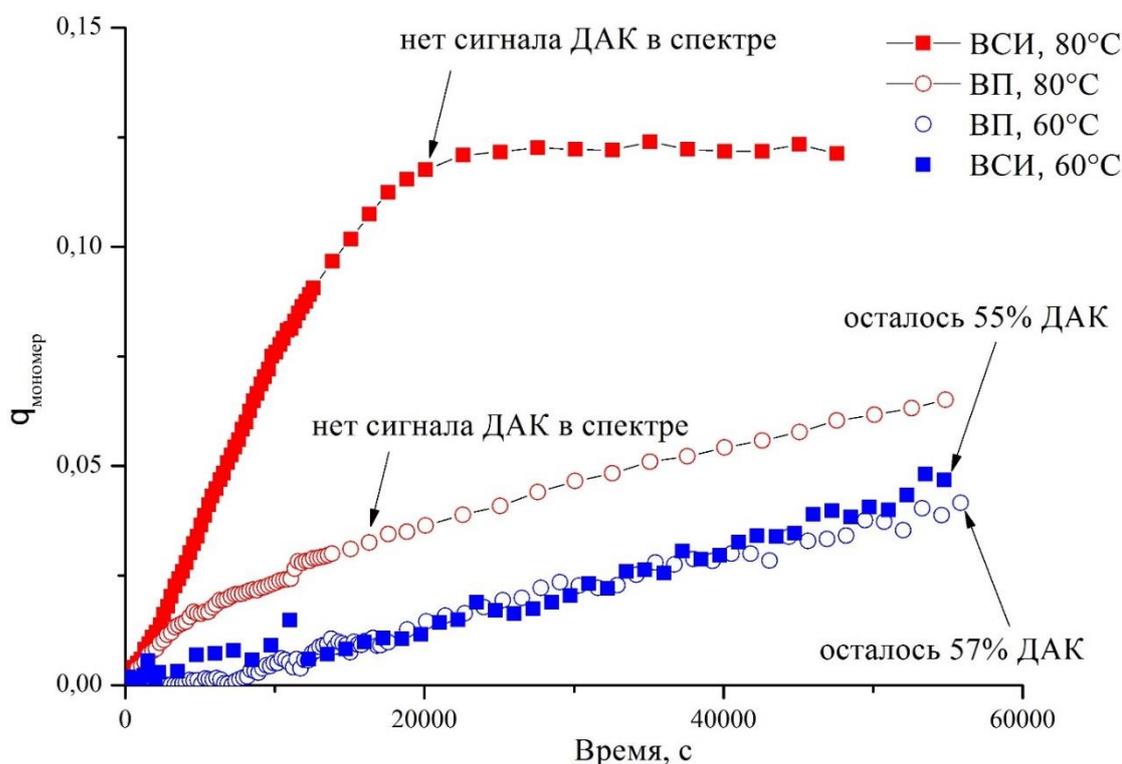


Рисунок 22 – Зависимости конверсии ВСИ и ВП от продолжительности полимеризации в присутствии БТК при 60 и 80°C. Полимеризация ВСИ: $[ВСИ]=0.8$, $[БТК]=2.5 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=8 \times 10^{-4}$ моль/л. Полимеризация ВП: $[ВП]=0.9$, $[БТК]=2.8 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=9 \times 10^{-4}$ моль/л.

Зависимость конверсии БТК от конверсии мономера при 60 и 80°C фактически идентична для ВСИ (рис. 24, *a*), и существенно отличается для ВП (рис. 24, *б*): скорость расходования БТК при 80°C для него выше, что согласуется с полученными результатами по величинам C_p .

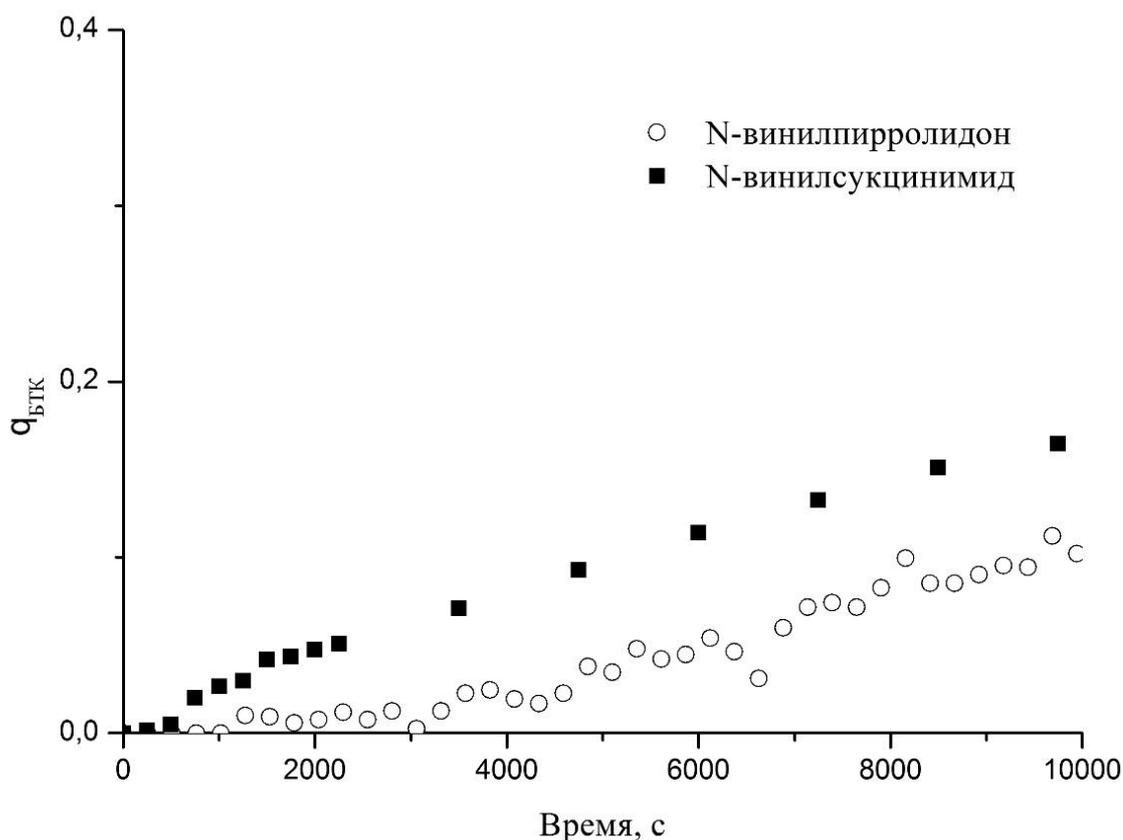


Рисунок 23 – Зависимость конверсии БТК от времени на начальных стадиях полимеризации (60°C). Полимеризация ВСИ: $[ВСИ]=0,8$, $[БТК]=2,5 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=8 \times 10^{-4}$ моль/л. Полимеризация ВП: $[ВП]=0,9$, $[БТК]=2,8 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=9 \times 10^{-4}$ моль/л.

В ходе полимеризации ВСИ и осуществления равновесия (5) происходит переход БТК в полиОПЦ1. Это сопровождается трансформацией сигнала бензильных протонов в спектре ^1H ЯМР (рис. 25). Группа уширенных сигналов, немного сдвинутая в сильное поле, относится к бензильным протонам полиОПЦ1 и принадлежит второй бензильной группе в составе БТК. На основании анализа интегральных интенсивностей сигналов была построена зависимость концентрации полиОПЦ1 с ходом реакции (рис. 26).

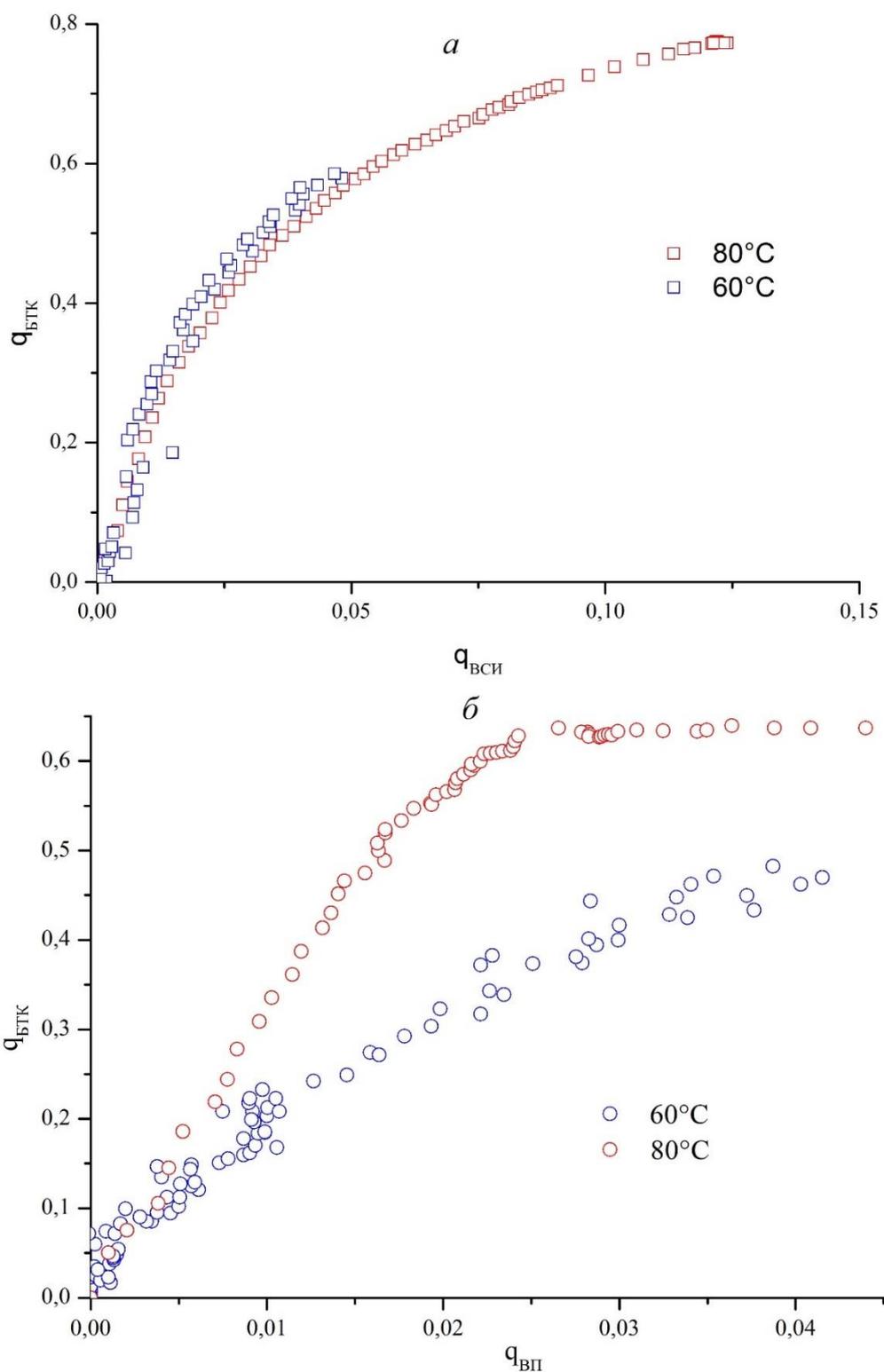


Рисунок 24 – Зависимости конверсии БТК от конверсии ВСИ (а) и ВП (б) при их полимеризации при 60 и 80°C. Полимеризация ВСИ: $[\text{ВСИ}] = 0.8$, $[\text{БТК}] = 2.5 \times 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 8 \times 10^{-4}$ моль/л. Полимеризация ВП: $[\text{ВП}] = 0.9$, $[\text{БТК}] = 2.8 \times 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 9 \times 10^{-4}$ моль/л.

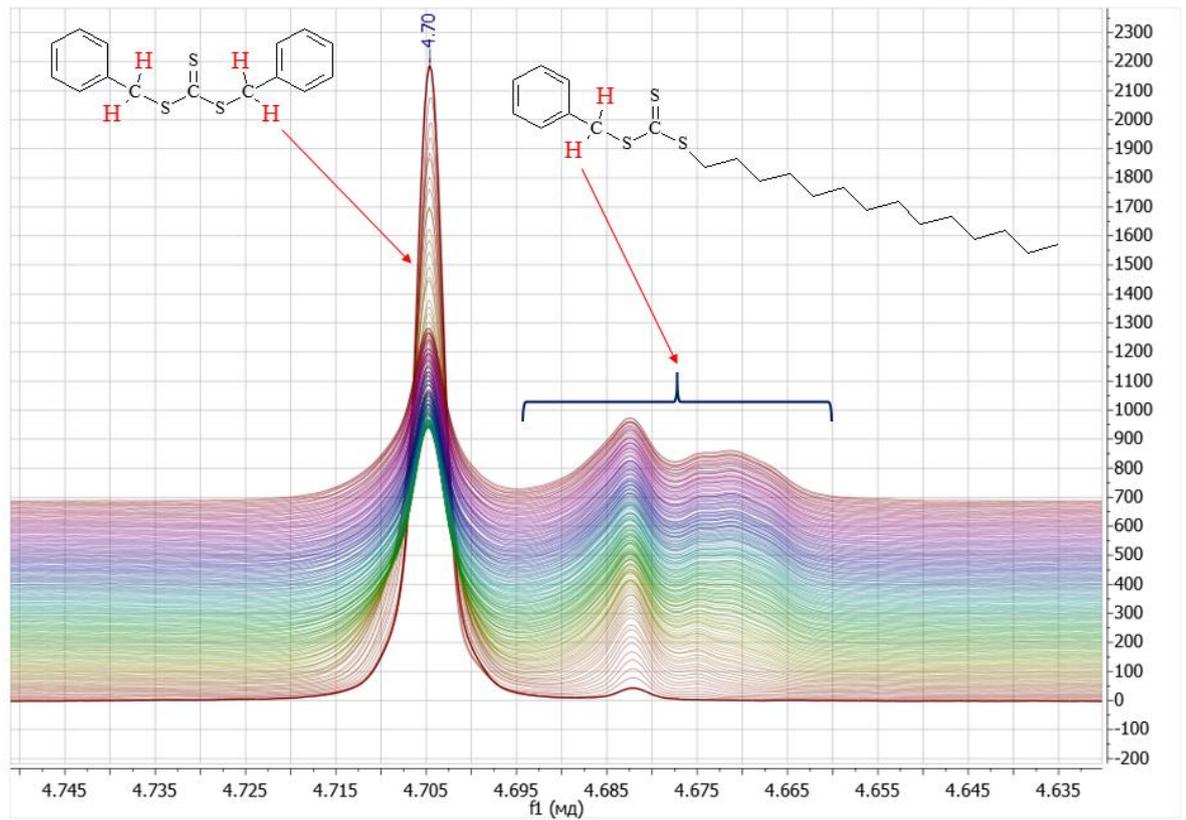


Рисунок 25 – Эволюция сигнала бензильных протонов БТК в спектре ^1H ЯМР реакционной массы при полимеризации ВСИ.

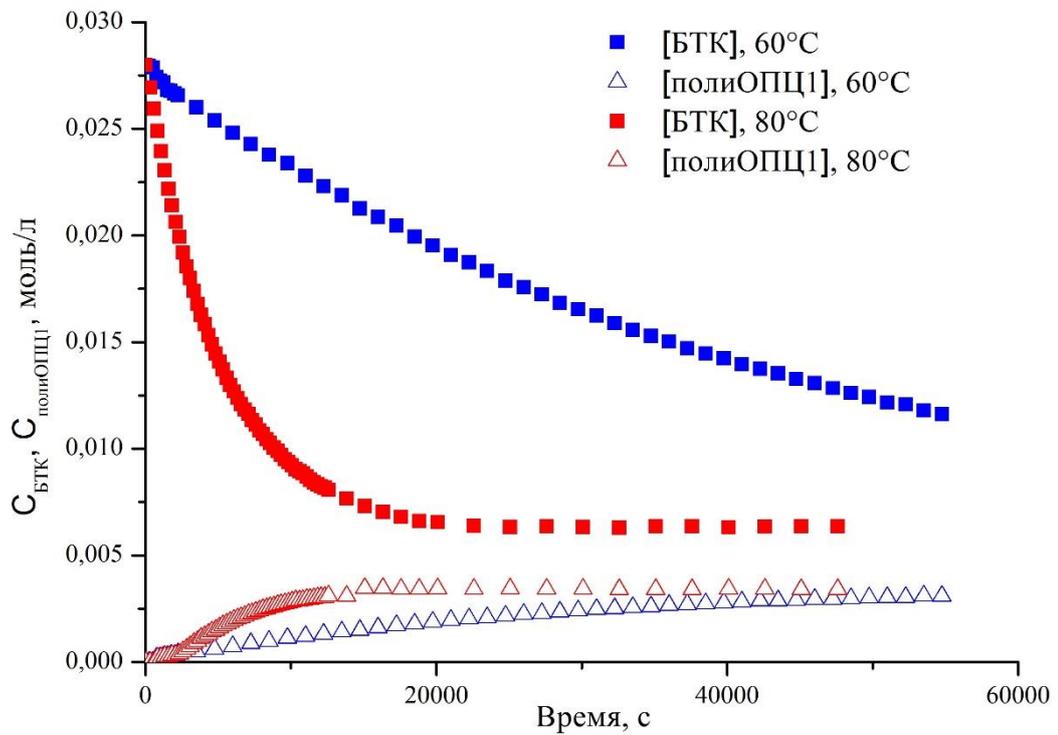


Рисунок 26 – Зависимость текущих концентраций БТК и полиОПЦ1 при полимеризации ВСИ при 60 и 80°C. $[\text{ВСИ}] = 0.8$, $[\text{БТК}] = 2.5 \times 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 8 \times 10^{-4}$ моль/л.

Есть важное отличие хода этой зависимости от того, что было получено ранее методом отбора проб (рис. 14). В данном случае, когда полимеризация протекает в растворе в ДМСО-d₆, а не в массе мономера, идет постепенное накопление полиОПЦ1 до определенной концентрации, одинаковой при 60 и 80°C, тогда как уменьшение концентрации БТК при 80°C значительно сильнее, чем при 60°C. При полимеризации в массе изменение концентрации полиОПЦ1 с ходом реакции проходило через максимум, достигавшийся достаточно быстро после начала реакции, и подала до значений, едва детектируемых в спектре. Из этого можно сделать вывод, что наличие растворителя сказывается на равновесиях (5)–(7) и, в случае полимеризации в массе продукт представляет собой полиОПЦ2, тогда как при полимеризации в ДМСО-d₆ в конечном продукте содержится заметное количество монозамещенного полиОПЦ1.

3.4 МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И СПОСОБНОСТЬ К ДАЛЬНЕЙШЕМУ РОСТУ ЦЕПЕЙ ПОЛИ-N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА, ПОЛУЧЕННОГО В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Полимеризация в диоксане

В присутствии БТК при полимеризации ВСИ наблюдается линейное увеличение ММ с конверсией мономера и тенденция к сужению ММР, что характерно для протекания процесса в «псевдоживом» режиме (рис. 27) [182–188].

Линеаризованная зависимость ММ от конверсии мономера отсекает "ступень" на оси ординат 733 г/моль (рис. 27, б). Учитывая, что молекулярная масса БТК составляет 290 г/моль, получаем среднюю степень полимеризации между соседними актами передачи цепи на тритиокарбонатный фрагмент $443/125 \approx 3.5$ звена ВСИ (125 моль/л – молекулярная масса ВСИ). Это значительно ниже, чем было в случае бензилдитиобензоата [93]. Следовательно, БТК является более эффективным агентом передачи цепи, чем бензилдитиобензоат.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют образцы, полученные на предельных для конкретных условий полимеризации конверсиях. В данном случае все образцы ПВСИ, полученные на предельных конверсиях мономера при

исследованных концентрациях БТК, отличаются узким унимодальным молекулярно-массовым распределением, независимо от интенсивности гель-эффекта (рис. 28), и значениями ММ, хорошо согласующимися с теоретическими, вычисленными по формуле (10) (табл. 5).

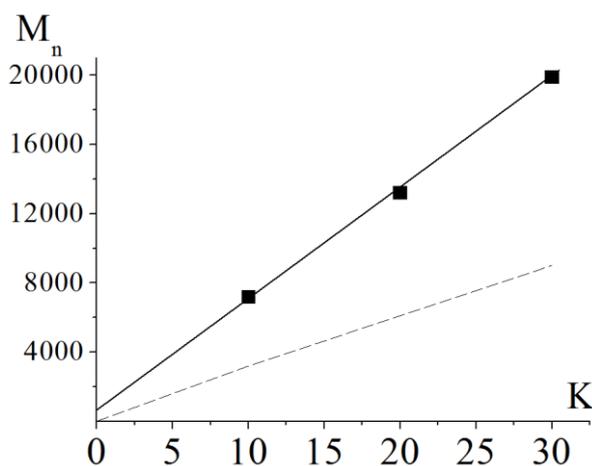
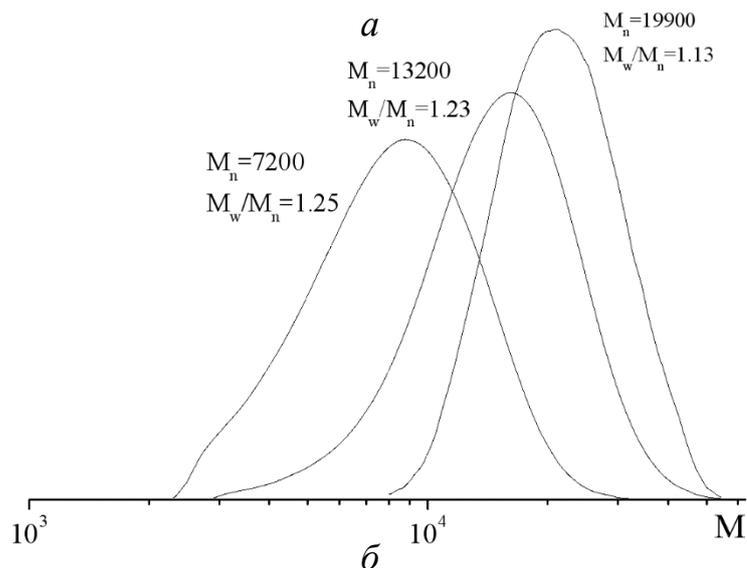


Рисунок 27 – Нормированные к единичной площади кривые ГПХ образцов ПВСИ, полученных на конверсиях 10, 20 и 30% (слева направо) полимеризацией в диоксане, (a) и зависимость M_n от конверсии мономера К (%). [ДАК]= $1.17 \cdot 10^{-3}$, [БТК]= 3×10^{-2} , [ВСИ]=6.97 моль/л, 70°C. Прямая пунктирная линия – теоретическая зависимость, построенная по уравнению (10).

Таблица 5. Молекулярно-массовые характеристики ПВСИ, полученного на предельных конверсиях мономера при 60°C ([ВСИ]=6.97, [ДАК]=1.17·10⁻³ моль/л, раствор в диоксане).

[БТК], моль/л	Конверсия мономера, %	M _n	M _w	Đ	M _n (расчет)
0.1	28	2900	3800	1.31	2730
0.03	92	24300	32200	1.32	27000
0.01	95	56300	74100	1.32	83000

Полимеризация в массе

Получение растворимых полимеров ПВСИ, а тем более с контролируемой ММ и узким ММР, хотя и является актуальной прикладной задачей, однако невозможно в ходе классической радикальной полимеризации в массе в отсутствие растворителей и передатчиков цепи [144]. В отсутствие БТК полимеризация протекает в течение нескольких минут и приводит к образованию сшитого нерастворимого полимера за счет реакции передачи цепи на метиленовые протоны сукцинимидного цикла:

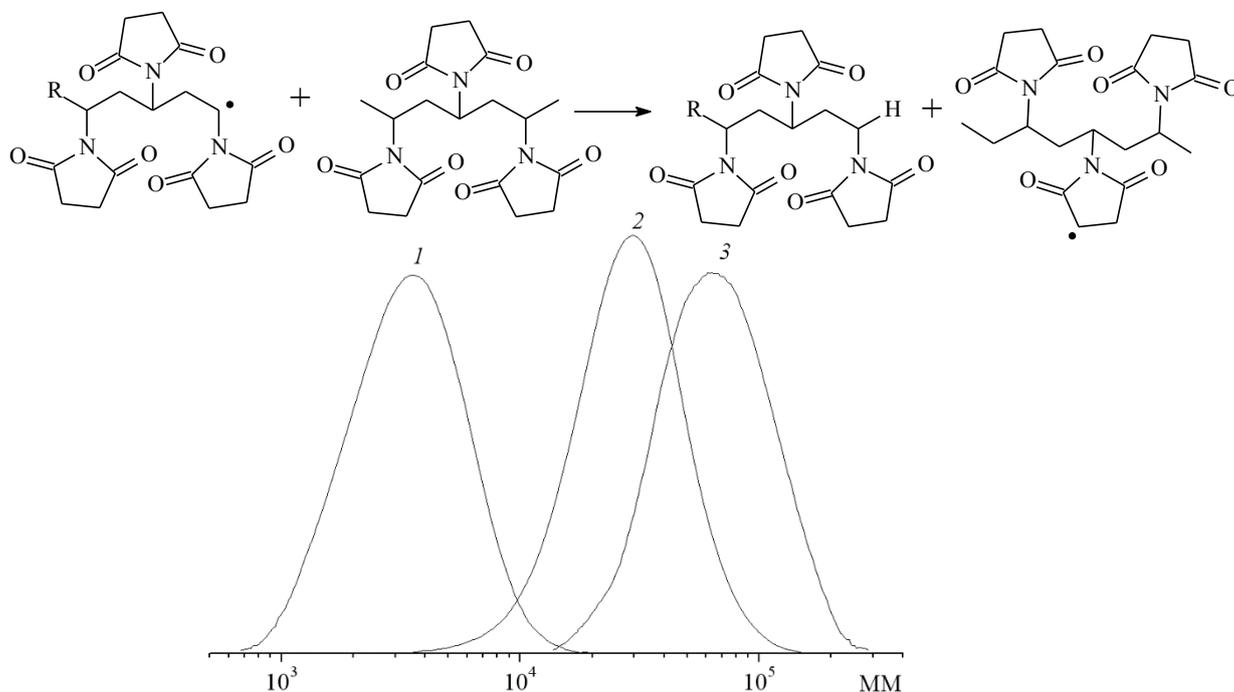


Рисунок 28 – Нормированные к единичной площади кривые ГПХ образцов ПВСИ, полученных на конверсиях мономера 28 (1), 92 (2) и 95% (3). [ВСИ]=6.97, [ДАК]=1.17·10⁻³, [БТК]= 0.1 (1), 0.03 (2) и 0.01 (3) моль/л, 60°C, диоксан.

При полимеризации в расплаве мономера ($T_{пл}=56^{\circ}\text{C}$) в присутствии БТК при 80°C скорость полимеризации понижается за счет подавления автоускорения и образуется растворимый полимер. Предельная конверсия ВСИ понижается от 72 (8 ч) до 24 % (24 ч) при увеличении концентрации БТК от 10^{-2} до 10^{-1} моль/л (табл. 6). Интересно, что в отсутствие инициатора полимеризация также протекает с заметной скоростью и конверсия 54 % достигается за 48 ч полимеризации.

Таблица 6 – Молекулярно-массовые характеристики ПВСИ, полученного в присутствии БТК в расплаве мономера (массе), 80°C .

Образец		ПВСИ-1	ПВСИ-2	ПВСИ-3	
условия синтеза	[ДАК]	10^{-3}	0*	10^{-3}	
	[БТК]	10^{-2}	10^{-2}	10^{-1}	
	Конверсия, %	72	54	24	
Молекулярно-массовые характеристики	исходный образец	M_n (расчетная)	72000	54000	2400
		M_n (ГПХ)	47800	54200	7000
		M_w (ГПХ)	88500	74900	8800
		\bar{D} (ГПХ)	1.85	1.38	1.25
		M_n (ЯМР)/степень полимеризации	67800/540	50300/400	4500/34
	образец после удаления CS_3 фрагмента	M_n	40500	36500	5300
		M_w	66700	54000	7300
		\bar{D}	1.65	1.48	1.36

* – термическое инициирование в отсутствие инициатора

Все синтезированные полимеры характеризуются унимодальным ММР (рис. 29). ММР достаточно узкое за исключением образца ПВСИ-1, полученного полимеризацией в массе при концентрации БТК 10^{-2} моль/л в присутствии ДАК. Причиной уширения ММР в этом случае может быть высокая вероятность реакции передачи цепи на полимер вследствие более высокой концентрации полимера при реакции в массе по сравнению с реакцией в растворе. Однако в отсутствие ДАК в аналогичных условиях образуется полимер ПВСИ-2 с узким ММР. Вероятно, более медленное инициирование

полимеризации и, как следствие, накопление полимера в реакционной среде приводят к уменьшению вероятности побочной реакции передачи цепи.

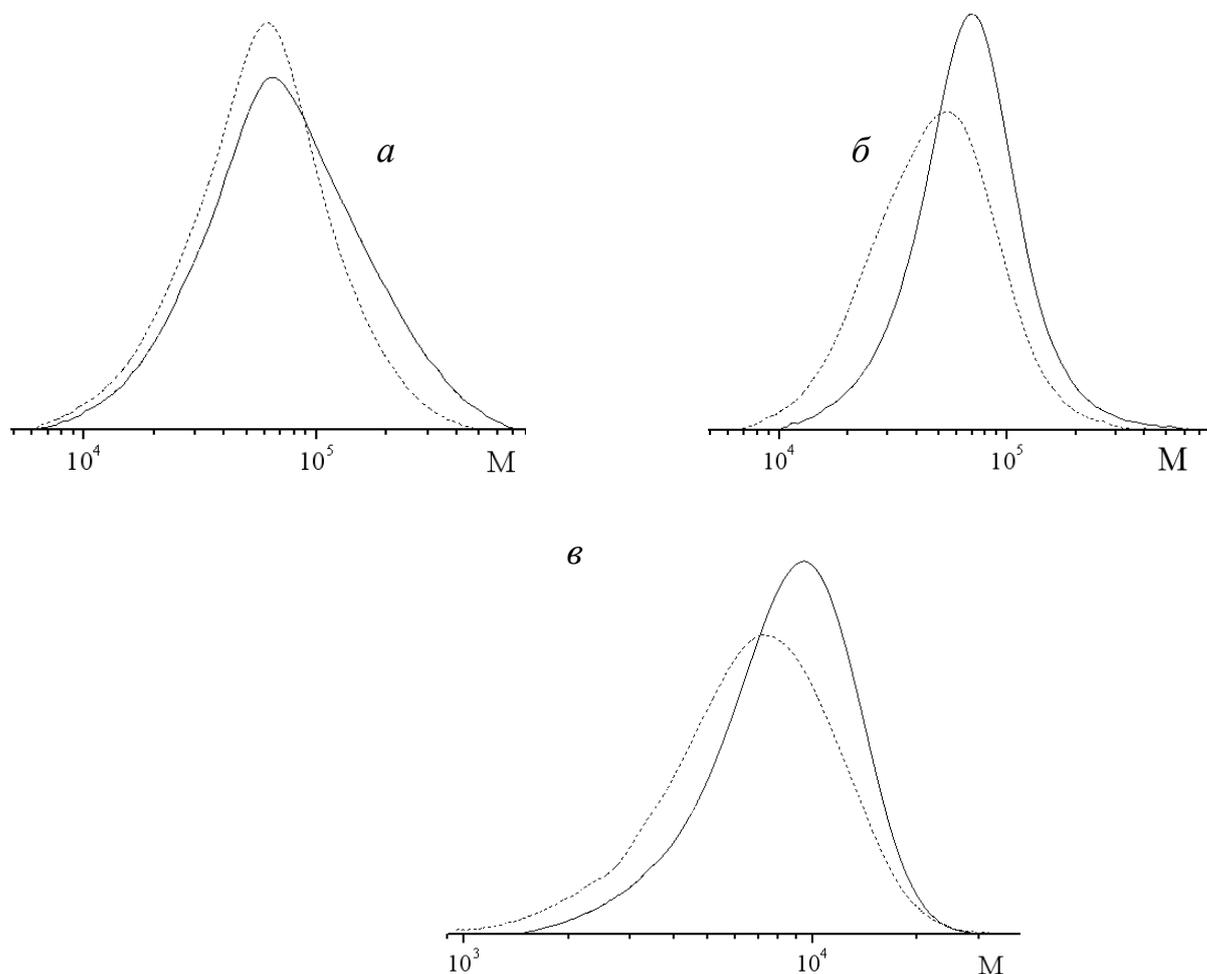


Рисунок 29 – ГПХ кривые образцов ПВСИ-1 (*a*), ПВСИ-2 (*б*) и ПВСИ-3 (*в*) до (сплошные линии) и после (пунктирные линии) удаления CS_3 фрагмента.

Как было показано методом ЯМР 1H ранее, при нагревании смеси, содержащей ВСИ, ДАК и БТК, наблюдается последовательное превращение БТК в полиОПЦ1 и затем в полиОПЦ2 (реакции (6) – (7)). Следовательно, основным продуктом реакции должен быть полимер следующего строения $PVSI_1-S-C(=S)-S-PVSI_2$. Однако метод ЯМР не позволяет ответить на вопрос, где расположена группа $-S-C(=S)-S-$ в цепи. Для свойств гомополимера ее положение не имеет существенного значения, однако это важно, если ПВСИ будет использоваться в качестве ОПЦ-агента для синтеза триблок-сополимеров.

Расположение тритиокарбонатной группы определяли по методике, подробно описанной в аналитическом обзоре, нагревая образцы ПВСИ-1, ПВСИ-2 и ПВСИ-3 со 100-кратным мольным избытком радикального инициатора ДАК в инертном

растворителе в отсутствие кислорода воздуха. На рис. 29 приведены кривые ГПХ исходных полимеров и продуктов реакции с ДАК (пунктирные линии). Видно, что хроматограммы продуктов реакции сместились в область низких ММ. Однако положение массы пика хроматограммы относительно начального положения изменилось на ~ 7000 (ПВСИ-1), ~ 17000 (ПВСИ-2) и ~ 1700 (ПВСИ-3), т.е. существенно меньше, чем в два раза. Следовательно, тритиокарбонатная группа расположена асимметрично.

Одним из важнейших свойств полимеров, полученных методом ОПЦ, является их способность наращивать свою ММ при использовании в полимеризации новой порции мономера и инициатора. Для этого эксперимента использовали ПВСИ с $M_n = 6 \times 10^3$ и $\bar{D} = 1.22$ **ПВСИ-ТК-1**, синтезированный полимеризацией в массе при $[ДАК]=10^{-2}$, $[БТК]=10^{-1}$ моль/л, 80°C . **ПВСИ-ТК-1** и ДАК с концентрациями 5.5×10^{-2} (по тритиокарбонатным группам!) и 5.5×10^{-3} моль/л, соответственно, добавляли к мономеру и проводили полимеризацию в массе при 80°C в течение 24 ч; конверсия мономера составила 50%. На рис. 30 приведены кривые ГПХ исходного (1) и «выросшего» полимера **ПВСИ-ТК-2** (3). Видно, что после полимеризации кривая ГПХ полимера осталась унимодальной, но сдвинулась в область высоких ММ, и следы исходного полимера не наблюдаются. «Выросший» **ПВСИ-ТК-2** характеризуется $M_n = 9 \times 10^3$ и $\bar{D} = 1.23$. Таким образом, практически все макромолекулы **ПВСИ-ТК-1** являются «живыми» и содержат тритиокарбонатный фрагмент. Эксперимент по удалению тритиокарбонатного фрагмента был проведен на **ПВСИ-ТК-1** и «выросшем» на нем **ПВСИ-ТК-2**. Наблюдаются закономерности, аналогичные образцам ПВСИ-1, ПВСИ-2 и ПВСИ-3: хроматограммы сдвигаются в область меньших ММ, но не вдвое (рис. 30, кривые 2 и 4). Следовательно, с ростом цепи асимметричность сохраняется, что может быть следствием более вероятного роста цепи на более длинных радикалах.

Заключение по главе 3

Дибензилтритиокарбонат проявил себя достаточно эффективным ОПЦ агентом в гомополимеризации N-винилсукцинимида: константы передачи цепи на него составляют $C_n \sim 22$ (60°C) и $C_n \sim 19$ ($70, 80^\circ\text{C}$), что находится примерно на том же уровне, как и для N-винилпирролдона: $C_n \sim 23$ (60°C) и $C_n \sim 37$ (80°C), или по данным работы [103] $C_n \sim 15$ (60°C) и $C_n \sim 4$ (80°C). Это позволяет получать в присутствии БТК узкодисперсные с унимодальным ММР полимеры N-винилсукцинимида в диапазоне молекулярных масс от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч.

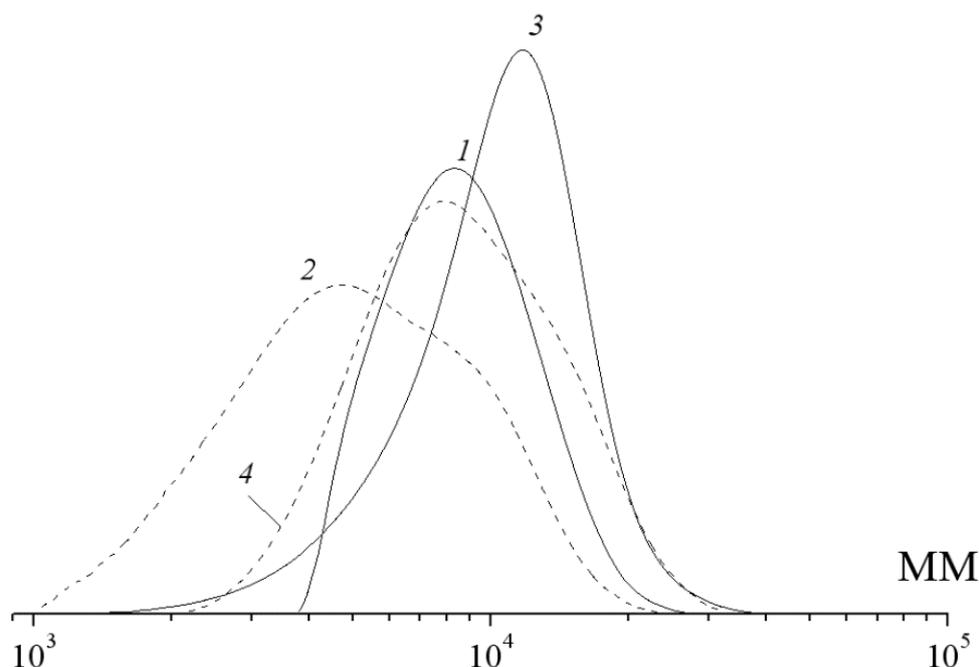


Рисунок 30 – ГПХ кривые, нормированные к единичной площади, ПВСИ-ТК-1 (1), ПВСИ-ТК-2 (3) и продуктов их взаимодействия с избытком ДАК (2 и 4 соответственно).

Присутствие БТК вызывает замедление реакции и уменьшение предельно достижимых конверсий, однако делает возможным проведение полимеризации в массе (расплаве) мономера, что в условиях классической радикальной полимеризации всегда сопровождается образованием нерастворимых сшитых продуктов за несколько минут синтеза.

Цепи поли-N-винилсукцинимиды, полученного в присутствии БТК, содержат CS_3 фрагмент и способны «оживать», что может быть использовано для синтеза блок-сополимеров. Положение CS_3 фрагмента в макромолекулах асимметричное, что необходимо учитывать, представляя микроструктуру сополимеров, полученных на поли-N-винилсукцинимид тритиокарбонате как посевном полимере.

В целом, полученные данные позволяют считать БТК подходящим для применения в качестве ОПЦ агента при гомо- и сополимеризации N-винилсукцинимиды.

4 СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА С ДРУГИМИ ВИНИЛЬНЫМИ МОНОМЕРАМИ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

4.1 СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА С ВИНИЛАЦЕТАТОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Уже отмечалось, что сополимеры N-виниламидоэтановой кислоты с виниловым спиртом, прекурсорами которых являются сополимеры N-винилсукцинимид с винилацетатом, проявили себя как отличная основа для создания полимерных форм ФАВ. Ранее такие полимеры получали классической радикальной полимеризацией. Применительно к ним ОПЦ полимеризация представляет особый интерес, так как позволяет решить одновременно несколько проблем [189–194]. Прежде всего это вопрос композиционной неоднородности, характерной для сополимеров, получающихся из разноактивных мономеров [195–197], к которым относятся ВСИ и ВА. Другим достоинством является возможность синтеза полимеров с заданной величиной молекулярной массы и узким молекулярно-массовым распределением, что является ключевым требованием для прохождения биологических барьеров организма [155]. Кроме этого применение ОПЦ полимеризации позволяет избежать ряд технологических трудностей. При проведении гомо- и сополимеризации ВСИ в массе мономера кинетика является неконтролируемой, характеризуется ярко выраженным гель-эффектом и часто является причиной получения сшитых, нерастворимых ни в одном из растворителей продуктов [198–199]. Аналогичная проблема существует и в радикальной полимеризации ВА, осложняющаяся еще реакцией передачи цепи на мономер [160, 200]. Эффективный контроль, обеспечиваемый агентом ОПЦ, снижает или даже подавляет гель-эффект, уменьшает роль процессов передачи цепи на полимер, являющихся причиной сшивки [45].

Таким образом, целью данного раздела было изучение сополимеризации N-винилсукцинимид с винилацетатом в присутствии дибензилтрисульфидокарбоната в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединение-фрагментация для получения на их основе водорастворимых сополимеров N-виниламидоэтановой кислоты с виниловым спиртом, способных к связыванию низкомолекулярных веществ,

использующихся в качестве активных фармацевтических ингредиентов в составе лекарственных средств.

Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом в массе мономеров

Пара ВСИ и ВА, как уже было сказано, относится к случаю мономеров, сильно различающихся по реакционной способности. В классической радикальной полимеризации это приводит к получению полимеров с ярко выраженной конверсионной композиционной неоднородностью. Ее можно избежать, осуществляя полимеризацию в режиме постепенной загрузки более активного мономера в ходе реакции. Контролируемая радикальная полимеризация предлагает более простой в практическом плане способ устранения этого существенного недостатка. Поскольку процесс протекает в так называемом псевдоживом режиме, то композиционная неоднородность распределяется по длине растущих в течение всего времени проведения реакции макромолекул, тогда как между собой они отличаются в наименьшей степени [195–197].

Относительная реакционная способность ВСИ и ВА сильно зависит от природы среды, поэтому константы сополимеризации являются константами только для определенных условий проведения процесса (растворитель, концентрация мономеров, инициатор, температура). Так, при сополимеризации в массе с использованием перекиси бензоила в качестве инициатора $r_{ВСИ}=5.10$, $r_{ВА}=0.17$ (65°C) [201], $r_{ВСИ}=6.05$, $r_{ВА}=0.18$ (60°C) [202], в этаноле с тем же инициатором $r_{ВСИ}=5.62$, $r_{ВА}=0.17$ (70°C), в ДМСО с инициатором ДАК $r_{ВСИ}=2.78$, $r_{ВА}=0.04$ (70°C, ВСИ:ДМСО=1:3), $r_{ВСИ}=0.02$, $r_{ВА}=0.82$ (70°C, ВСИ:ДМСО=1:14) [203], в воде с иницирующей системой $NH_4S_2O_8-Na_2SO_3$ $r_{ВСИ}=1.16$, $r_{ВА}=0.02$ (25°C) [204] и с иницирующей системой триацетилацетонат марганца-уксусная кислота $r_{ВСИ}=1.13$, $r_{ВА}=0.30$ (25°C) [205]. За исключением случая полимеризации в разбавленном растворе в ДМСО ВСИ всегда проявляет большую активность.

Для достижения достаточного контроля над молекулярно-массовыми характеристиками приходится учитывать по крайней мере 2 фактора. С увеличением концентрации агента ОПЦ улучшается контроль, но увеличивается вероятность замедления полимеризации (вплоть до полного ингибирования), снижения предельно достижимого выхода полимера и ограничения по величине достижимой ММ. Наоборот, при уменьшении концентрации агента ОПЦ теоретически достижимая степень

полимеризации, равная отношению суммарной концентрации мономеров к концентрации агента ОПЦ $[ВСИ+ВА]/[БТК]$, увеличивается, но в ущерб качеству контроля. Гомополимеризация ВА в присутствии БТК сопряжена с рядом трудностей [206], связанных с низким качеством контроля ММ характеристик и ингибированием полимеризации при попытке увеличить концентрацию агента ОПЦ. По отношению к ВСИ БТК, напротив, проявляет себя достаточно эффективным агентом ОПЦ ($C_n = 19$) [169]. Поэтому в присутствии ВСИ следует ожидать удовлетворительного качества контроля, как это наблюдалось при сополимеризации ВА с более активным бутилакрилатом (БА) ($r_{ВА} = 0.01$ и $r_{БА} = 5.38$), когда закономерности процесса были близки к гомополимеризации БА [207].

Сополимеризация ВСИ с ВА в присутствии БТК при «неблагоприятном» составе исходной мономерной смеси, содержащей 75 мол% ВА, приводит к получению полимеров, характеризующихся более узким по сравнению с традиционной радикальной полимеризацией молекулярно-массовым распределением и молекулярной массой, зависящей от концентрации БТК (рис. 31). С увеличением концентрации БТК хроматограммы сдвигаются в область меньших ММ, причем только при $[БТК]=8.8 \cdot 10^{-3}$ моль/л молекулярно-массовое распределение становится узким и унимодальным.

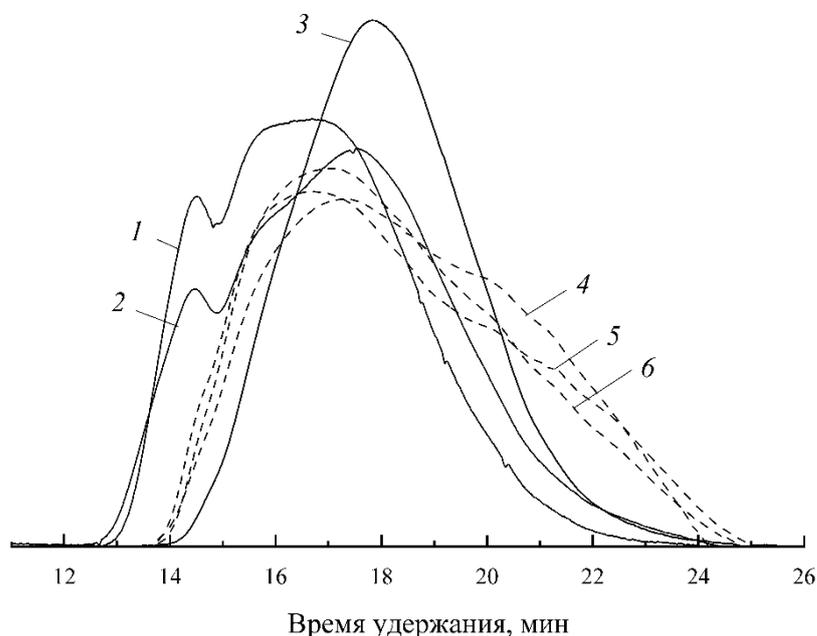


Рисунок 31 – Хроматограммы сополимеров ВСИ с ВА, полученных на предельных конверсиях в присутствии БТК при полимеризации в массе мономерной смеси ВСИ:ВА=25:75: 1 – $[БТК]=1.8 \cdot 10^{-3}$, 2 – $4.5 \cdot 10^{-3}$, 3 – $8.8 \cdot 10^{-3}$ моль/л ($[ДАК]= 8.6 \cdot 10^{-4}$ моль/л); в условиях традиционной радикальной полимеризации в ДМСО при полимеризации мономерных смесей: 4 – ВСИ:ВА=25:75, 5 – 50:50, 6 – 75:25 мол% (70°C).

Основным признаком полимеризации в режиме живых цепей является увеличение ММ с конверсией мономеров. При сополимеризации ВСИ с ВА в массе ($[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$, $[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$, 70°C) хроматограммы образцов, полученных при различной продолжительности полимеризации, сдвигаются в область бóльших значений ММ с увеличением конверсии мономеров (рис. 32), что также подтверждается значениями ММ, полученными из спектров ЯМР ^1H полимеров при сравнении интегральных интенсивностей сигналов (табл. 7), относящихся к фенильным протонам концевых бензильных групп и остальным протонам мономерных звеньев. Хроматограммы в основном унимодальны.

Таблица 7. Характеристики сополимеров ВСИ с ВА, полученных в присутствии БТК ($[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 70°C) полимеризацией в массе мономерных смесей различного состава.

Состав исходной мономерной смеси, мол%	ВСИ:ВА = 25:75			ВСИ:ВА = 50:50			ВСИ:ВА = 75:25		
	1	2.5	4	1	2.5	4	1	2.5	4
Продолжительность полимеризации, ч									
Выход сополимера, %	3.4	17.5	24.4	4.3	29.5	50.6	34.1	58.2	75.1
Содержание звеньев ВСИ в сополимере, мол%	80	83	90	82	85	91	89	89	94
Теоретическая степень полимеризации	75	380	530	270	560	960	580	990	1170
Степень полимеризации (по данным спектроскопии ЯМР ^1H)	120	450	500	500	640	1060	700	1270	1560

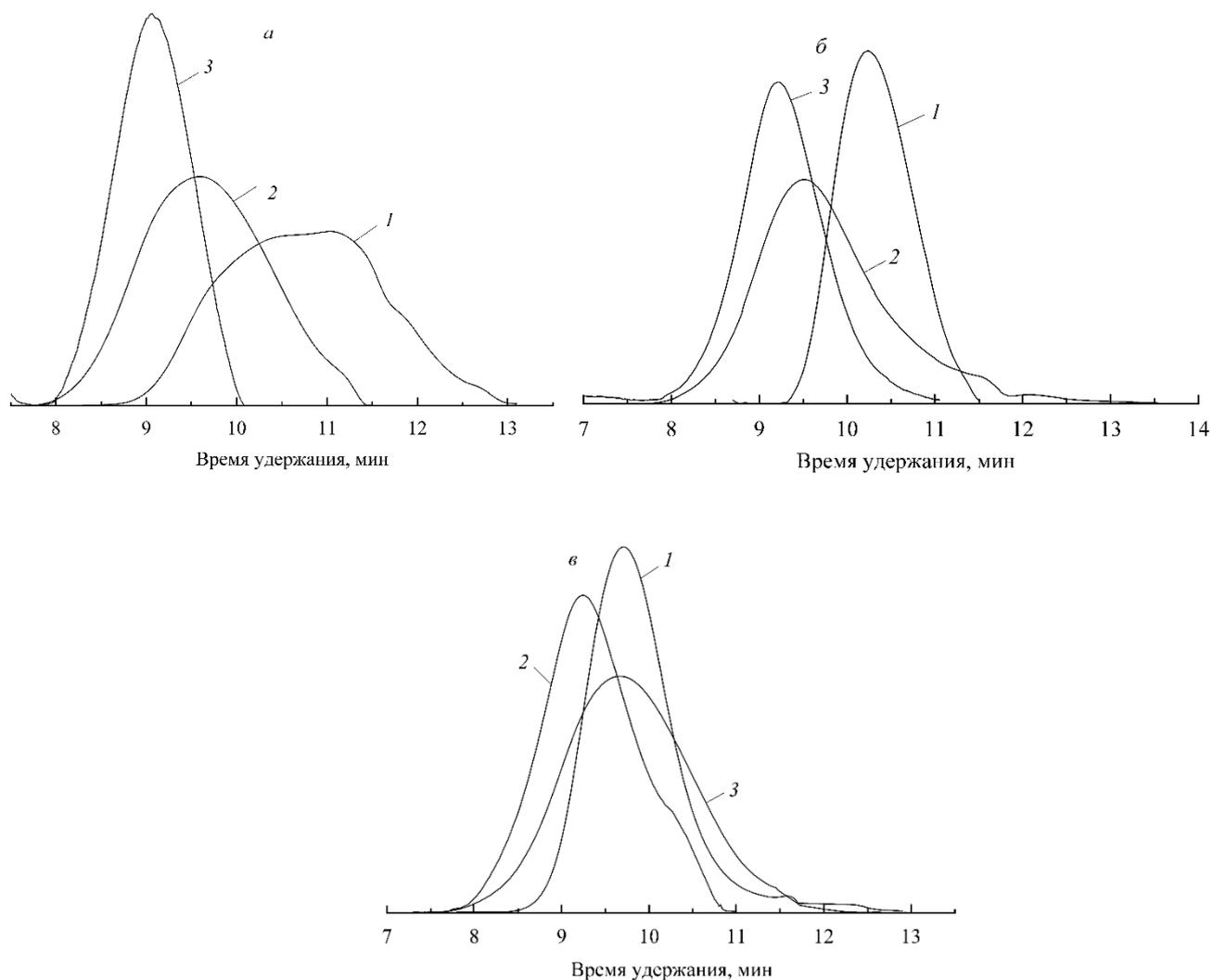


Рисунок 32 – Хроматограммы сополимеров ВСИ с ВА, полученных в присутствии БТК ($[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) полимеризацией в массе мономерной смеси ВСИ:ВА=25:75 (а), 50:50 (б), 75:25 (в) мол% (70°C). Продолжительность полимеризации: 1 – 1, 2 – 2.5, 3 – 4 ч.

Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом в растворе в дейтерированном ДМСО

Особенности сополимеризации ВСИ и ВА изучены с помощью мониторинга состояния реакционной массы непосредственно в измерительной ячейке спектрометра ЯМР периодическим снятием спектров ЯМР ^1H и последующей их обработкой. Типичный спектр реакционной массы представлен на рис. 33. Понятно, что изучить сополимеризацию в массе мономеров таким способом не представлялось возможным, и мониторинг проводился в растворах концентрацией порядка 10% в ДМСО- d_6 (это

достаточно точно соответствует соотношению ВСИ:ДМСО=1:14, для которого определены константы сополимеризации [203]). Поэтому при интерпретации полученных данных надо учитывать зависимость относительных активностей мономеров от среды. Поскольку интерес представляет поведение системы в условиях эффективного контроля, концентрация БТК была достаточно высокой: $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л и во всех экспериментах превышала концентрацию ДАК примерно в 25 раз.

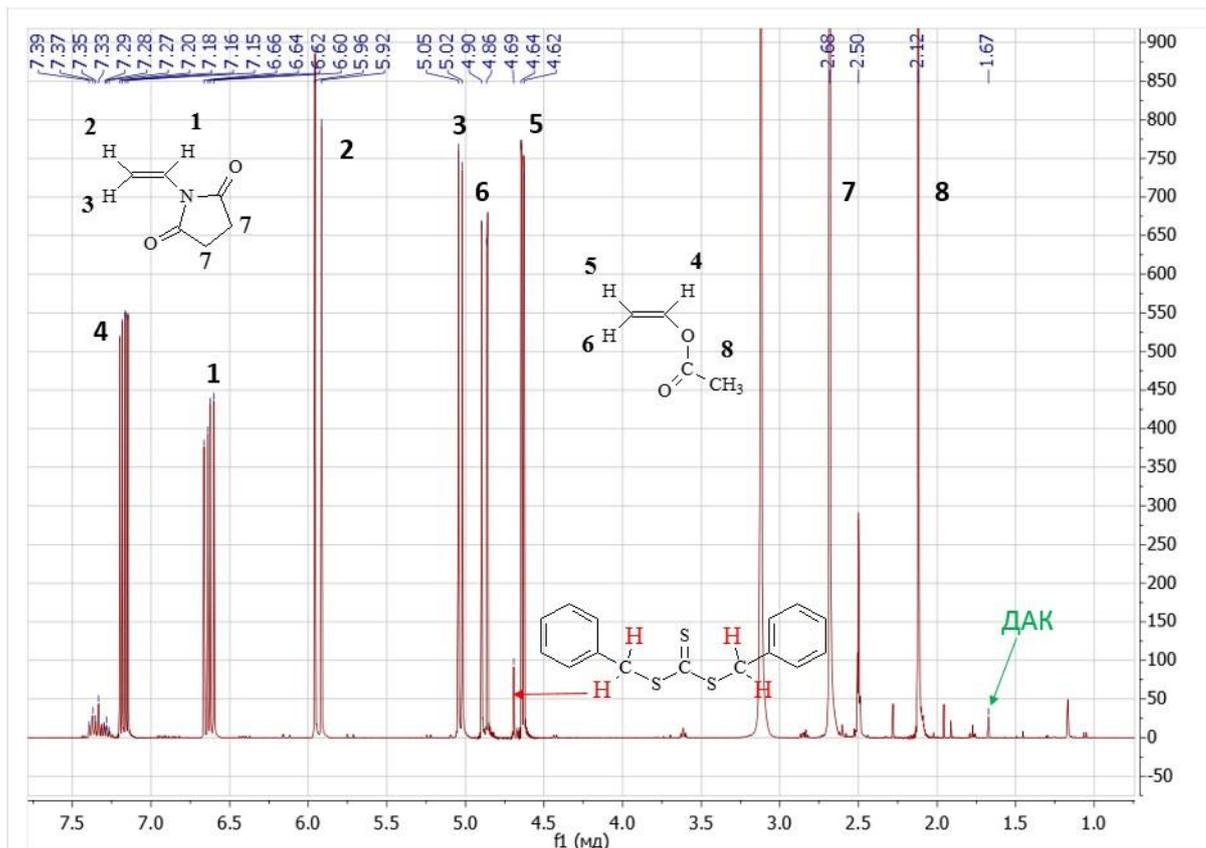


Рисунок 33 – Спектр ^1H ЯМР реакционной массы при сополимеризации N-винилсукцинимида с винилацетатом в ДМСО- d_6 (70°C).

С увеличением доли ВА в мономерной смеси скорость сополимеризации (Рис. 34) и выходы полимера резко снижаются, так что при содержании ВА 50 мол.% достижение сколько-нибудь интересных с практической точки зрения выходов невозможно (рис. 35). Скорость расходования ВСИ и ВА меняется с ходом полимеризации. При содержании ВСИ 62.5 мол.% и более первоначально быстрое вхождение ВСИ в полимерные цепи приводит к снижению его концентрации так, что, начиная с определенного момента, скорость расходования ВА становится выше (рис. 36).

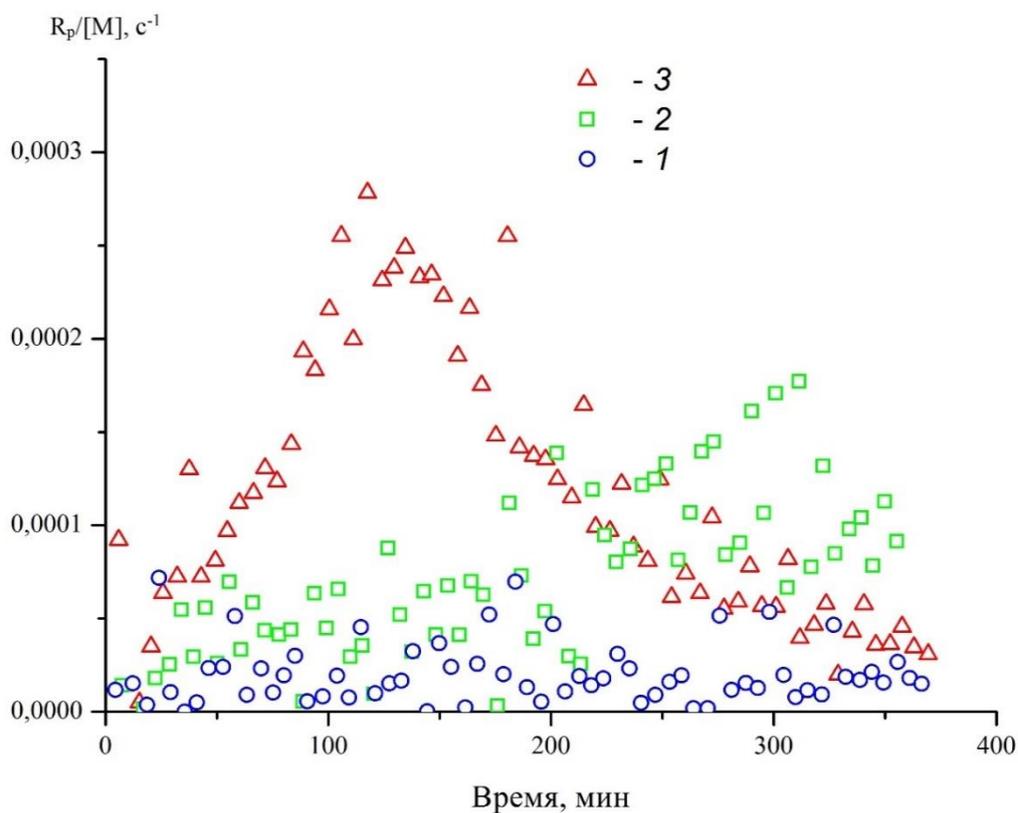


Рисунок 34 – Зависимость приведенной скорости сополимеризации $R_p/[M]$ (c^{-1}) от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в ДМСО- d_6 в присутствии БТК ($[ДАК]=8.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[БТК]=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $70^\circ C$). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1 – 50:50, 2 – 62.5:37.5, 3 – 75:25 мол%.

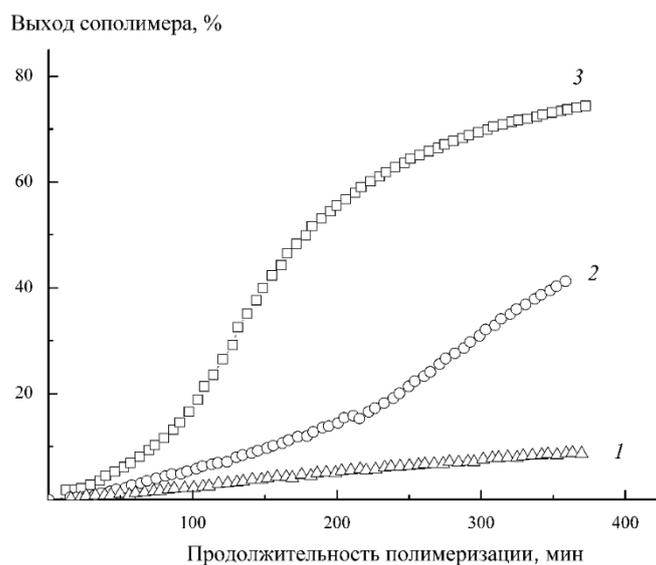


Рис. 35. Зависимость выхода сополимера от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в ДМСО- d_6 в присутствии БТК ($[ДАК]=8.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[БТК]=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $70^\circ C$). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1 – 50:50, 2 – 62.5:37.5, 3 – 75:25 мол%.

До определенной конверсии происходит обогащение цепей полимера звеньями ВСИ, но после изменения соотношения концентраций мономеров в сторону увеличения доли ВА происходит незначительное снижения содержания ВСИ в сополимере (рис. 37). Скорость расходования БТК можно считать мерой его эффективности как передатчика цепи. В изученном диапазоне составов мономерной смеси БТК расходуется тем быстрее, чем выше содержание ВСИ, но независимо от состава смеси за 6 ч синтеза происходит почти полное исчерпание БТК (рис. 38).

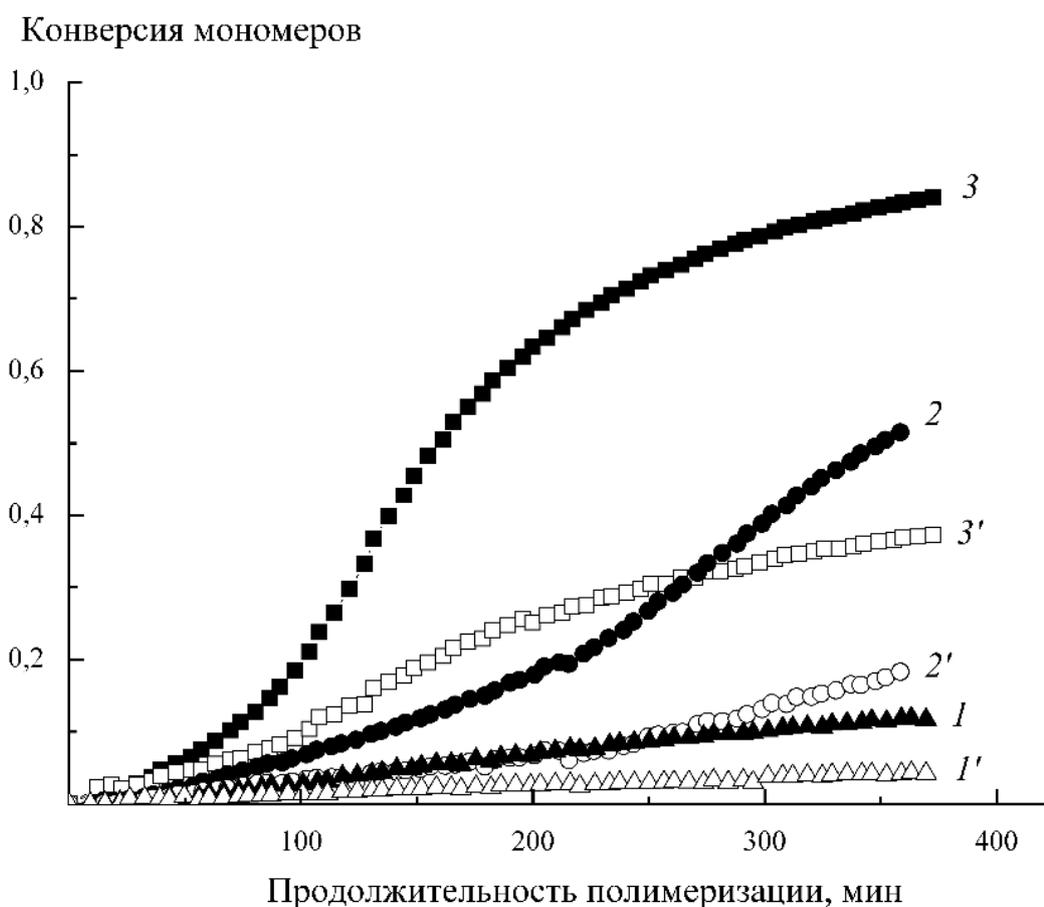


Рис. 36. Зависимость конверсии ВСИ (1, 2, 3) и ВА (1', 2', 3') от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в ДМСО-d₆ в присутствии БТК ([ДАК]= $8.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, [БТК]= $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 70°C). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1, 1'— 50:50, 2, 2'— 62.5:37.5, 3, 3'— 75:25 мол%.

Содержание ВСИ в сополимере, мол. доли

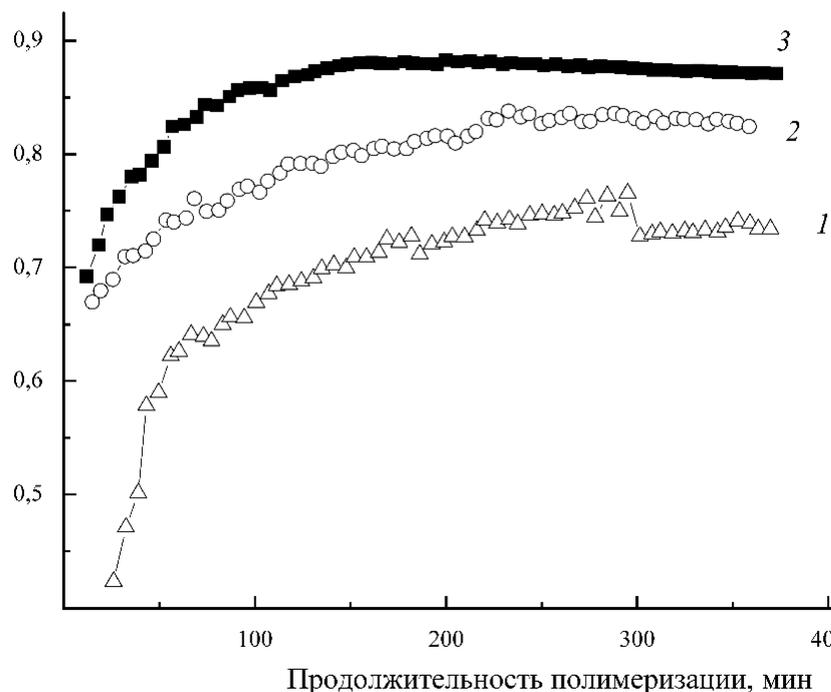


Рис. 37. Зависимость содержания звеньев ВСИ в сополимере от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в ДМСО- d_6 в присутствии БТК ($[ДАК]=8.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[БТК]=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 70°C). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1 – 50:50, 2 – 62.5:37.5, 3 – 75:25 мол%.

Конверсия БТК

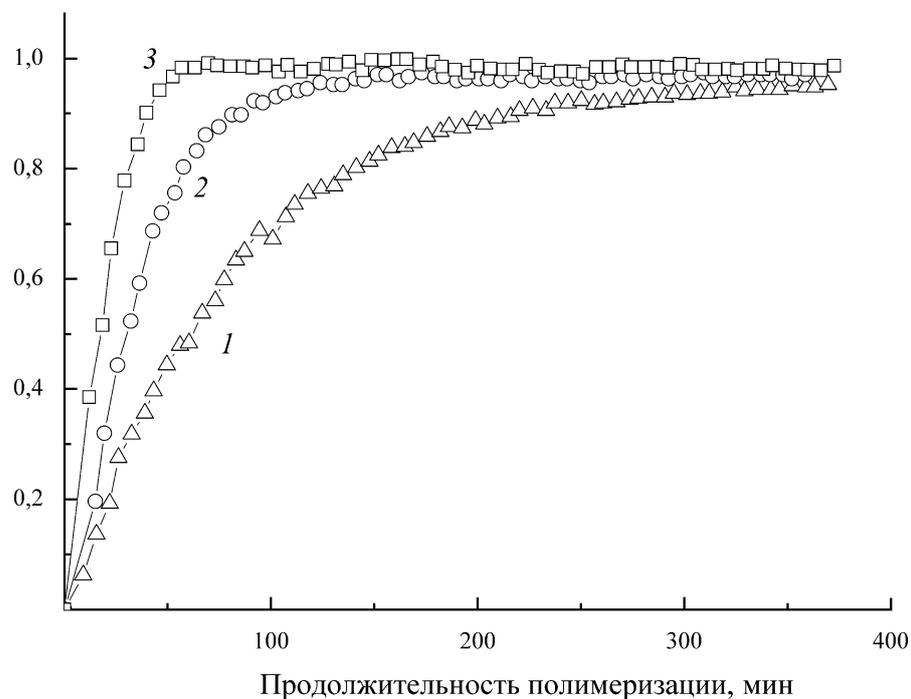


Рис. 38. Зависимость конверсии БТК от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в ДМСО- d_6 в присутствии БТК ($[ДАК]=8.0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[БТК]=2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 70°C). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1 – 50:50, 2 – 62.5:37.5, 3 – 75:25 мол%.

На основании данных об изменении состава сополимера с ходом реакции при различных составах мономерной смеси возможна оценка констант сополимеризации. Методами Езриелева–Брохиной–Роскина (ЕБР) [208] и Келена–Тьюдоша (КТ) [209, 210] были рассчитаны константы сополимеризации винилацетата и N-винилсукцинимида, которые составили: $r_{VA} < 0$, $r_{VSI} = 0.77 \pm 0.09$ (ЕБР) и $r_{VA} < 0$, $r_{VSI} = 0.79 \pm 0.09$ (КТ) при учете данных, полученных в диапазоне выходов сополимера до 10% и $r_{VA} < 0$, $r_{VSI} = 1.23 \pm 0.17$ (ЕБР) и $r_{VA} < 0$, $r_{VSI} = 1.27 \pm 0.24$ (КТ) при учете данных, полученных в диапазоне выходов сополимера до 35% (метод КТ может применяться с достаточной точностью с использованием данных, полученных при конверсиях мономеров до 50% [210]). Отрицательное значение константы сополимеризации лишено физического смысла, однако может быть получено при формальном применении алгоритмов расчета. Такой результат можно интерпретировать как значение константы близкое к нулю. Интересно, что в данном эксперименте, отличающемся от описанного ранее [203] тем, что в качестве растворителя использовали дейтерированный ДМСО, не наблюдалось инверсии активностей мономеров, и ВСИ проявлял заметно более высокую реакционную способность.

Заключение

Проведение сополимеризации N-винилсукцинимида с винилацетатом в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации в присутствии дибензилтретиокарбоната позволяет получить композиционно однородные узкодисперсные сополимеры с контролируемой молекулярной массой, несмотря на то, что гомополимеризация винилацетата в этих условиях полностью ингибируется. N-винилсукцинимид проявляет бóльшую активность, чем винилацетат, как при сополимеризации в массе мономеров, так и в растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде, что в условиях «псевдоживого» процесса приводит к получению сополимеров градиентной микроструктуры.

4.2 СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА С N-ВИНИЛПИРРОЛИДОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

В отличие от сополимеров N-виниламидоэтановой кислоты с виниловым спиртом сополимеры N-виниламидоэтановой кислоты и N-винилпирролидона мало известны, а их потенциал в создании полимерных форм ФАВ не был использован при разработке препаратов. Однако, учитывая насколько хорошо зарекомендовал себя поли-N-винилпирролидон в качестве полимера для медико-биологических приложений, они являются перспективными в качестве нетоксичных водорастворимых матриц, способных к ионному связыванию ФАВ. Данный раздел посвящен изучению особенностей синтеза сополимеров N-винилсукцинимидов с N-винилпирролидоном, являющихся прекурсорами сополимеров N-виниламидоэтановой кислоты и N-винилпирролидона, в условиях обратимой передачи цепи в присутствии дибензилтретиокарбоната.

В отличие от N-винилсукцинимидов проведение контролируемой полимеризации N-винилпирролидона в присутствии агентов обратимой передачи цепи сопряжено с большими трудностями по обеспечению эффективного контроля [82, 83, 86, 87, 91, 93, 94]. Однако они не должны мешать эффективному контролю при проведении совместной полимеризации с N-винилсукцинимидом, по отношению к которому дибензилтретиокарбонат является достаточно эффективным агентом обратимой передачи цепи.

Гомополимеризация ВП в присутствии БТК проходит с невысокой конверсией мономера и получением достаточно широкого ММР даже при концентрации БТК, превышающей концентрацию инициатора на порядок (хроматограмма 1, рис. 39) [211, 212]. На поли-N-винилпирролидоне (ПВП) была предпринята попытка нарастить блок поли-N-винилсукцинимидов, используя ПВП как посевной полимер, имеющий в своем составе третиокарбонатную группу. Полимеризацию проводили с полуторным и трехкратным мольным избытком ВСИ по отношению к звеньям ВП в посевном полимере и новой порцией инициатора, концентрацию которого брали в 10 раз ниже концентрации третиокарбонатных групп в ПВП. Конверсия составила 50 и 86% соответственно за время полимеризации 72 ч. Хотя ММР конечного полимера значительно шире, чем посевного, мода исходного полимера отсутствует, что свидетельствует о трансформации

ПВП в триблок-сополимер с ВСИ (рис. 39), имеющий центральную последовательность относительно гидрофобных звеньев ВСИ (ПВСИ не растворим в воде) и боковые последовательности гидрофильных звеньев ВП.

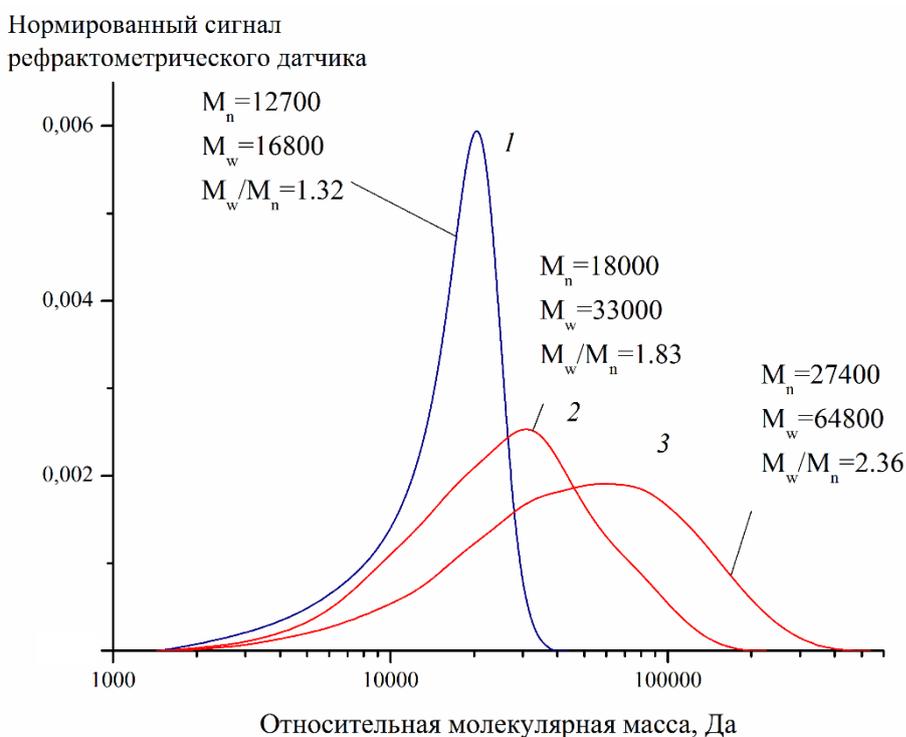
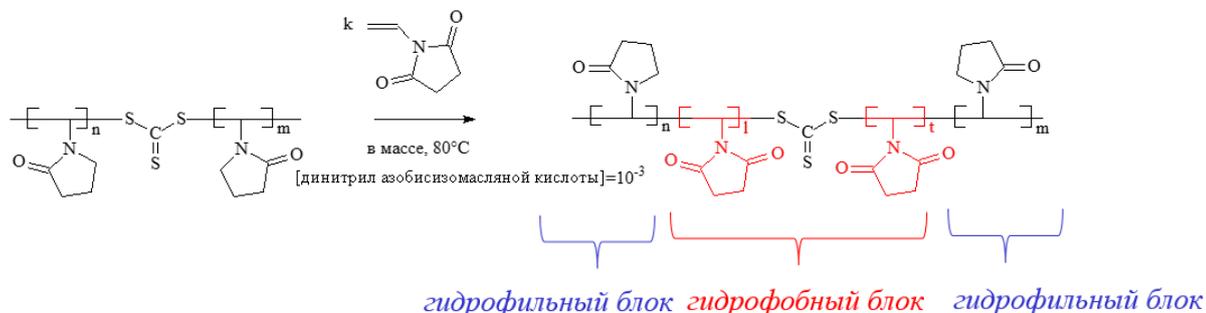


Рисунок 39 – Хроматограммы поли-N-винилпирролидона (1) и блок-сополимеров, синтезированных с использованием его в качестве полимерного передатчика цепи, с полутора (2) и трехкратным (3) мольным избытком ВСИ по отношению к звеньям ВП.

Вторая карбонильная группа в сукцинимидном цикле, обладая электроноакцепторным действием, делает, по-видимому, макрорадикал поли-N-винилсукцинимид хуже уходящей группой в равновесии (2), чем макрорадикал поли-N-винилпирролидона. Этим объясняется неудача попытки синтеза блок-сополимеров ВСИ и ВП полимеризацией ВП на посевном полимере ПВСИ, синтезированном при

высокой концентрации БТК ([БТК]:[ДАК]=49.3, [БТК]:[ВСИ]= $6.25 \cdot 10^{-3}$, $M_n=11200$) и являющимся самым узкодисперсным ($D=1.17$).

Сополимеризация ВСИ с ВП в присутствии БТК в массе мономеров при концентрациях передатчика цепи и инициатора, обеспечивающих хороший контроль при полимеризации ВСИ: [БТК]= $5 \cdot 10^{-2}$, [ДАК]= 10^{-3} моль/л протекает медленно, с низким выходом сополимера. При составе мономерной смеси 25 мол% ВСИ за 8 ч был достигнут выход 13.2%, 50 мол% ВСИ – 11.0% и 75 мол% ВСИ – 9.3%. Проведение полимеризации в растворе не приводит к увеличению выхода: за 72 ч в 50%-ных растворах достигается конверсия 2% в ДМФА и 5% в ДМСО. Известно [45], что полимерные агенты обратимой передачи цепи отличаются большей эффективностью, чем низкомолекулярные. Поэтому в данном случае в качестве агента обратимой передачи цепи использовали предварительно синтезированный сополимер ВСИ и ВП (ПТК), полученный полимеризацией в массе при [БТК]= $5 \cdot 10^{-1}$, [ДАК]= 10^{-2} моль/л с выходом 32.5%. Используя его и инициатор уже в типичных концентрациях [ПТК]:[ВСИ+ВП]= $1 \cdot 10^{-2}$, [ДАК]:[ВСИ+ВП]= 10^{-3} моль/л, удалось получить сополимеры с выходами 75–80% за 6 ч синтеза (рис. 40).

В совместной полимеризации ВСИ является более активным мономером, чем ВП: константы сополимеризации, определенные в разных условиях, составляют при полимеризации в массе $r_{ВСИ}=1.40$ и $r_{ВП}=0.37$ (20°C), $r_{ВСИ}=1.36$ и $r_{ВП}=0.42$ (35°C), $r_{ВСИ}=1.30$ и $r_{ВП}=0.41$ (45°C), в растворе $r_{ВСИ}=1.50$ и $r_{ВП}=0.40$ (этанол, 60°C), $r_{ВСИ}=1.54$ и $r_{ВП}=0.30$ (дихлорэтан, 60°C), $r_{ВСИ}=1.05$ и $r_{ВП}=0.66$ (вода, 60°C) [145]. Так что в условиях контролируемой полимеризации следует ожидать получения полимеров с градиентной микроструктурой.

Для более детального исследования кинетики сополимеризации ВСИ и ВП в присутствии сополимера N-винилсукцинимид-N-винилпирролидон-третиокарбоната (ПТК) был проведен мониторинг концентраций мономеров непосредственно в измерительной ячейке ЯМР-спектрометра, где при 70°C примерно каждые 6 мин регистрировали спектр ЯМР 1H и анализировали интегральные интенсивности сигналов винильных протонов мономеров. Типичный спектр реакционной массы приведен на рис. 41. Исходные концентрации компонентов составили [ВП]= $2.3 \cdot 10^{-4}$, [ВСИ]= $2.4 \cdot 10^{-4}$, [ПТК]= $4.8 \cdot 10^{-6}$, [ДАК]= $4.8 \cdot 10^{-7}$ моль/л. Это соответствует соотношениям третиокарбонатного фрагмента CS_3 в составе посевного сополимера ПТК и ДАК к общему количеству мономеров $1 \cdot 10^{-2}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ соответственно. Приведенная скорость

реакции (скорость, отнесенная к текущей сумме концентраций обоих мономеров) возрастает в течение примерно часа синтеза, проходит через максимум, и затем процесс затухает (рис. 42).

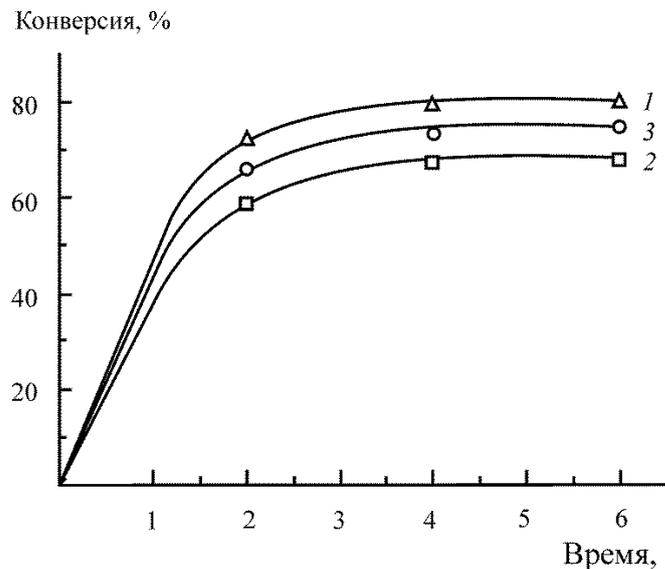


Рисунок 40 – Зависимость конверсии ВСИ (1), ВП (2) и выхода сополимера (3) от продолжительности реакции при сополимеризации эквимольярной смеси ВСИ и ВП в присутствии посевного сополимера ВСИ с ВП (ПТК) при концентрациях $[ПТК]=1 \cdot 10^{-2}$ и $[ДАК]=10^{-3}$ моль/л (80°C).

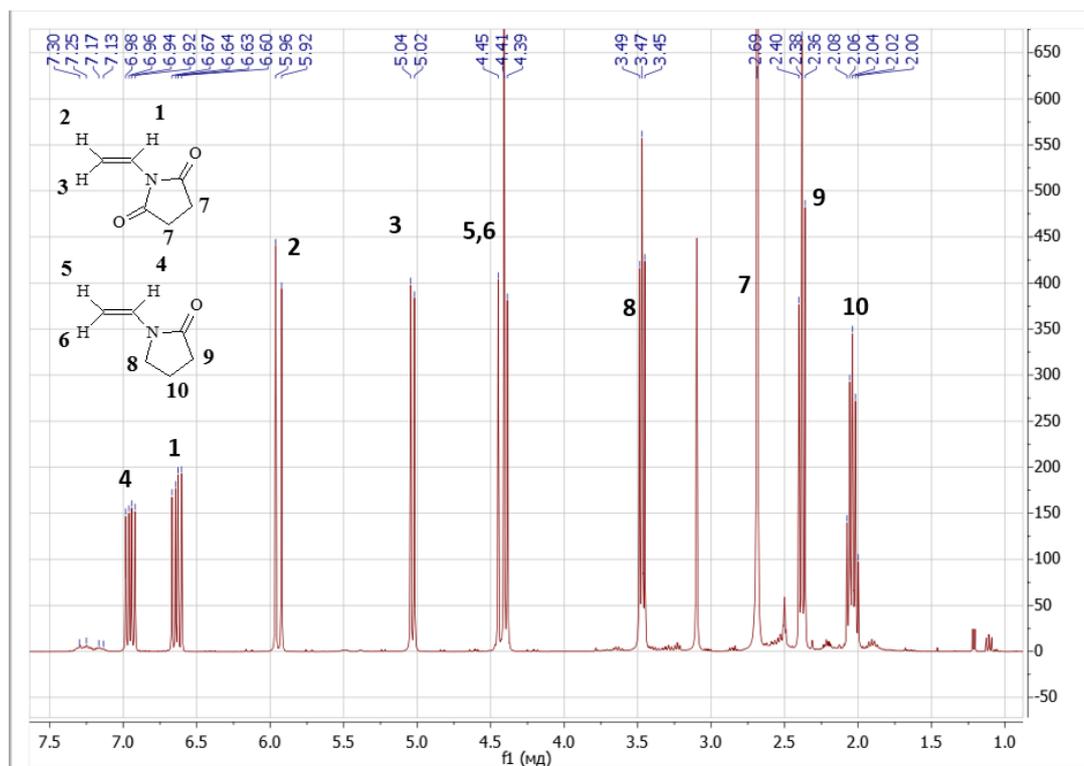


Рисунок 41 – Спектр ЯМР ^1H реакционной массы при сополимеризации на посевном полимерном тритиокарбонате мономерной смеси ВСИ и ВП, содержащей 50.8 мол.% ВСИ.

Состав сополимера в начале реакции обогащен звеньями ВСИ, что соответствует литературным данным о его несколько большей активности (рис. 43), но постепенно стремится к составу исходной мономерной смеси. Хотя брутто состав сополимера меняется незначительно, градиентность микроструктуры выражена достаточно сильно: «мгновенный» (брутто состав на каждом полимеризационном инкременте, величина которого определяется промежутком между соседними регистрациями спектра реакционной массы) состав меняется от содержания звеньев ВСИ почти 70 мол.% в начале полимеризации до, практически, гомополимеризации ВП на высоких конверсиях (90% и выше) (рис. 44).

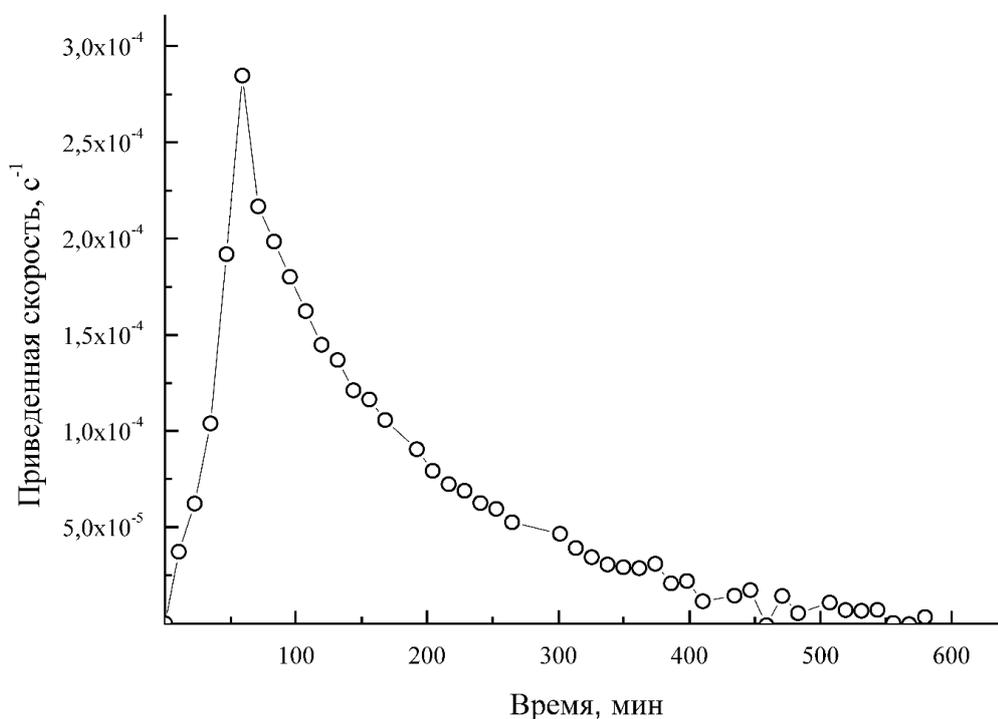


Рисунок 42 – Зависимость приведенной скорости сополимеризации ВСИ и ВП, определяемой уравнением $V = \frac{1}{[ВСИ]+[ВП]} \frac{d([ВСИ]+[ВП])}{d\tau}$, от продолжительности процесса.

Если целью является получение градиентных сополимеров ВСИ с ВП молекулярной массой большей, чем требуемая для применения их в качестве матрицы высокомолекулярных форм активных фармацевтических ингредиентов, это также достижимо. Например, при невысокой концентрации ОПЦ агента $[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$, $[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л из эквимольной смеси ВСИ и ВП получен сополимер с $M_n=66700$ и $M_w=122600$, имеющий достаточно широкое (коэффициент полидисперсности $\bar{D}=1.84$), но унимодальное молекулярно-массовое распределение (Рис. 45)).

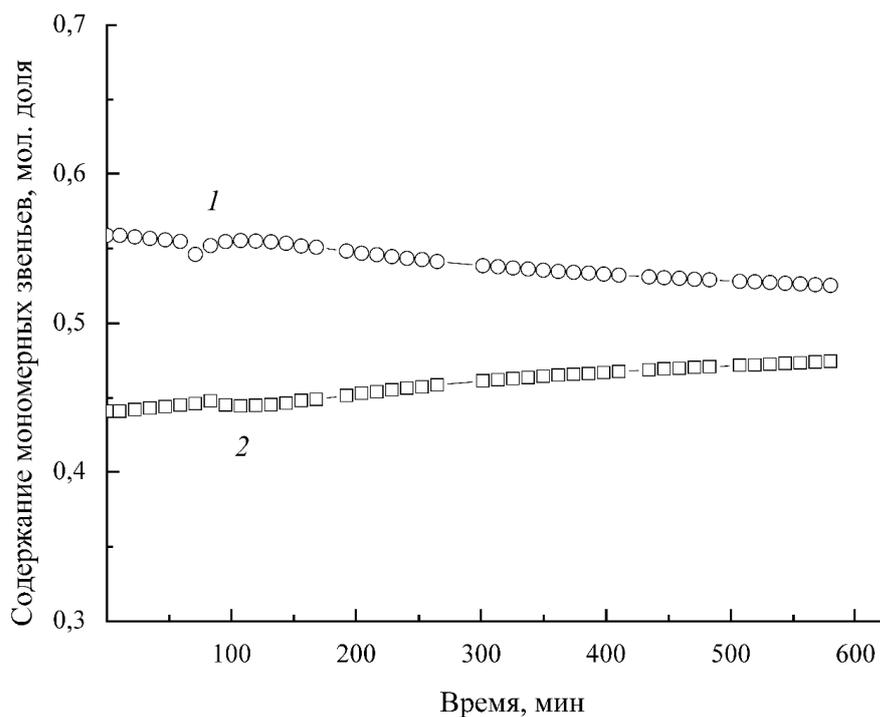


Рисунок 43 – Зависимость содержания звеньев N-винилсукцинимида (1) и N-винилпирролидона (2) в сополимере от продолжительности сополимеризации мономерной смеси, содержащей 50,8 мол.% N-винилсукцинимида.

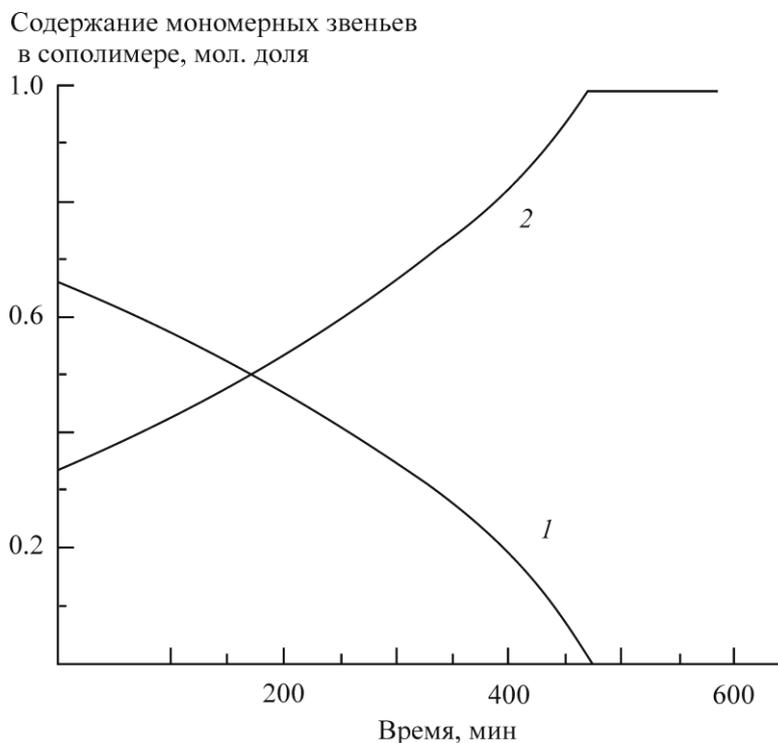


Рисунок 44 – Зависимость «мгновенного» состава сополимера от продолжительности сополимеризации: 1 – содержание звеньев ВСИ, 2 – содержание звеньев ВП.

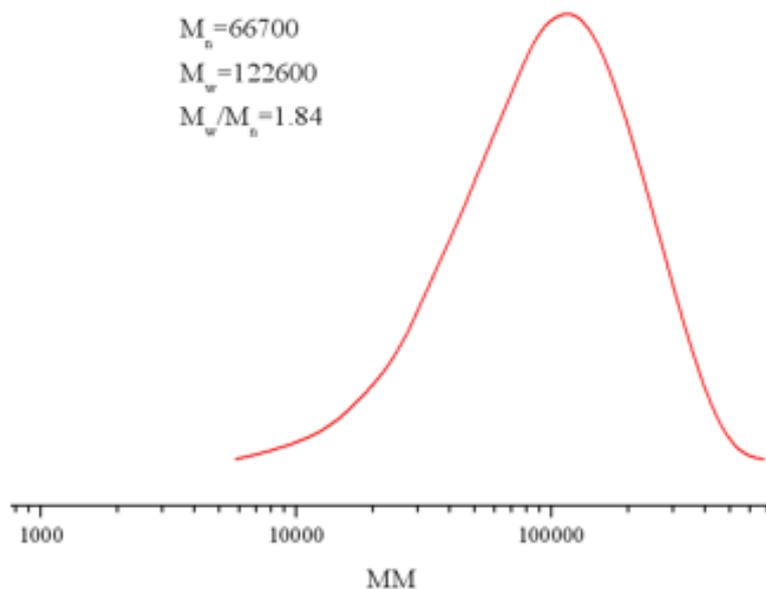
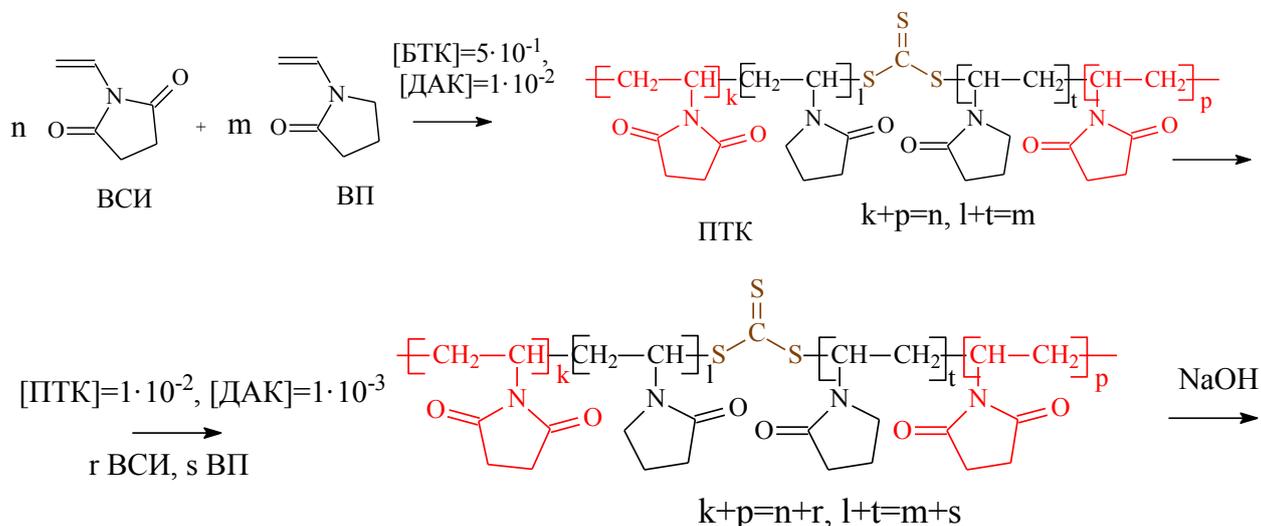
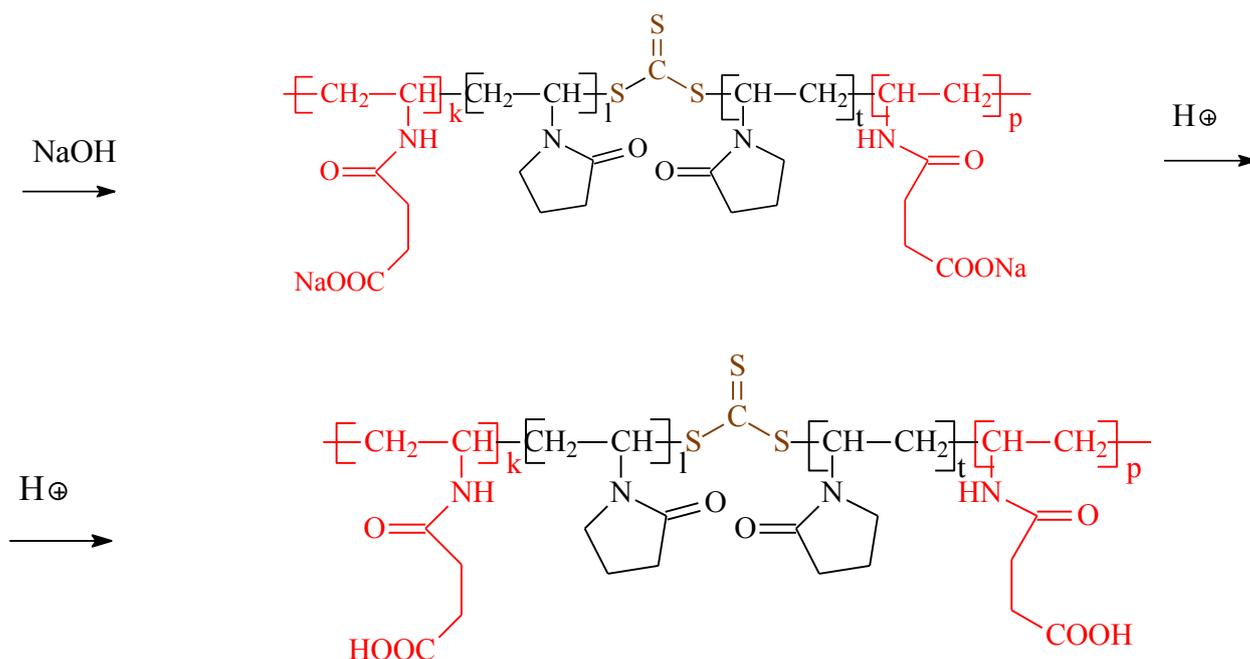


Рисунок 45 – Хроматограмма сополимера N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном, полученная при $[БТК]=5 \cdot 10^{-3}$, $[ДАК]=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л из эквимольярной смеси ВСИ и ВП.

Полученные результаты позволили предложить схему синтеза водорастворимой полимерной матрицы на основе сополимера ВАЯК с ВП. Сополимер ВСИ с ВП, являющийся прекурсором, образуется при сополимеризации эквимольярной смеси ВСИ и ВП в присутствии посевного сополимера (ПТК) с выходом 85.2%. Щелочным гидролизом звенья ВСИ трансформируются в солевую форму ВАЯК, которая в результате ионного обмена превращается в кислотную:





В заключение раздела можно сделать следующие выводы:

Находящая примерно на одинаковом уровне эффективность БТК как агента ОПЦ по отношению к ВСИ и ВП делает возможным получение узкодисперсных полимеров с контролируемой ММ на основе этих мономеров, имеющих блочную и градиентную микроструктуру. Сополимеры ВСИ с ВП блочной микроструктуры могут быть получены в присутствии БТК двухстадийным синтезом, где вначале получается гомополимер ВП, представляющий собой высокомолекулярный тритиокарбонат, а затем на нем наращивается блок ВСИ. Сополимеры выраженной градиентной микроструктуры с выходами порядка 80% могут быть получены при использовании в качестве агента обратимой передачи цепи посевного сополимера ВСИ с ВП, синтезированного при высокой концентрации БТК (0.5 моль/л).

4.3 СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА С ХОЛЕСТЕРИЛАКРИЛАТОМ И ХОЛЕСТЕРИЛМЕТАКРИЛАТОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Применению полимеров, содержащих холестерильный фрагмент, в системах доставки лекарств посвящен недавно опубликованный обзор [213]. Одним из критических вопросов, связанных с эффективностью любых носителей лекарств, является их взаимодействие с клеточными мембранами. Модификация структуры носителя лигандом, проникающим в клетку, представляет собой перспективную стратегию улучшения этой характеристики. Холестерин (рис. 46) — органическое соединение, стероид, который является важным структурным компонентом мембран клеток. Он отвечает за интеграцию, подвижность, микродоменную структуру и проницаемость мембраны. Такими свойствами холестерин обязан своей структуре — гидроксильная группа взаимодействует с молекулами воды аналогично гидрофильным группам фосфолипидов, а углеродный скелет проявляет высокое сродство к гидрофобным радикалам фосфолипидов. Жесткая и плоская тетрациклическая структура регулирует подвижность клеточной мембраны. Кроме того, холестерин является предшественником в биосинтезе широкого спектра биологически важных веществ, включая желчные кислоты, витамин D и половые гормоны. Благодаря своей гидроксильной группе, по которой относительно легко можно проводить различного типа химическую модификацию, холестерин используется в качестве исходного материала для синтеза различных стероидных препаратов.

Высокая биосовместимость и способность встраиваться в клеточные мембраны делают холестерин и его производные все чаще и чаще используемыми в системах доставки лекарств. Кроме того, применение носителей лекарственного средства на основе холестерина приводит к более высокому поглощению лекарственного средства клетками.

Для получения полимерных носителей лекарственных средств с фрагментами холестерина в качестве боковых цепей используются различные методы полимеризации, начиная от традиционной свободнорадикальной полимеризации и заканчивая различными типами контролируемой полимеризации: RAFT, ATRP, полимеризация с раскрытием кольца, метатезисная полимеризация с раскрытием кольца и др. Системы доставки лекарственных средств, в силу их назначения — организм живого человека,

должны иметь как можно более четко определенное строение. Чем однороднее образец, тем более точно могут быть подобраны его свойства для выполнения требуемых функций в организме. В случае полимеров, характеризующихся высокой дисперсностью, практически невозможно однозначно предсказать механизм действия, метаболизм и особенности выведения из организма. Таким образом, методы контролируемой полимеризации, которые позволяют точно конструировать полимеры с желаемой молекулярной массой, микроструктурой и низкой дисперсностью, являются наиболее подходящими для данной цели.

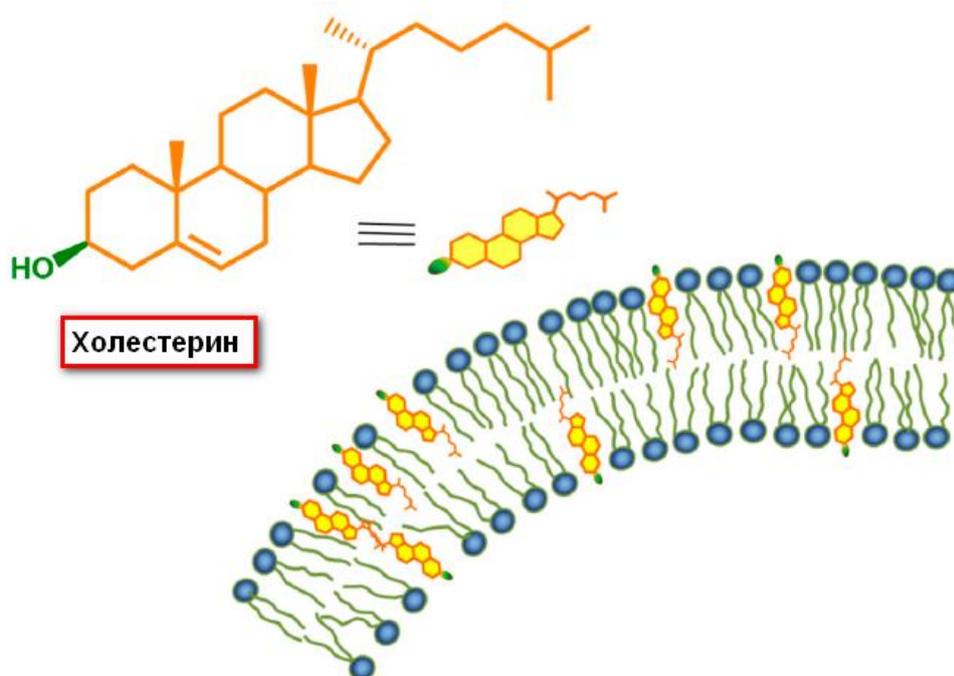


Рисунок 46 – Строение холестерина и его взаимодействие с двойным липидным слоем [213].

Поэтому в данной работе была осуществлена первая попытка ввести в состав полимеров на основе N-винилсукцинимид звенья холестерилакрилата (ХА) и холестерилметакрилата (ХМА), имеющие в своем составе холестерильный фрагмент [214, 215]. Конверсию по каждому мономеру и состав образующегося сополимера определяли, анализируя интегральные интенсивности сигналов винильных протонов ХА и ХМА (рис. 47) в спектрах реакционной массы до и после полимеризации. Проводили полимеризацию мономерных смесей, содержащих 3, 7, 10, 20 и 30 мол.% ХА(ХМА) при

[БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005, [ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001, ТГФ, 70°C. Спектры ^1H ЯМР реакционных систем после полимеризации представлены на рис. 48, 49.

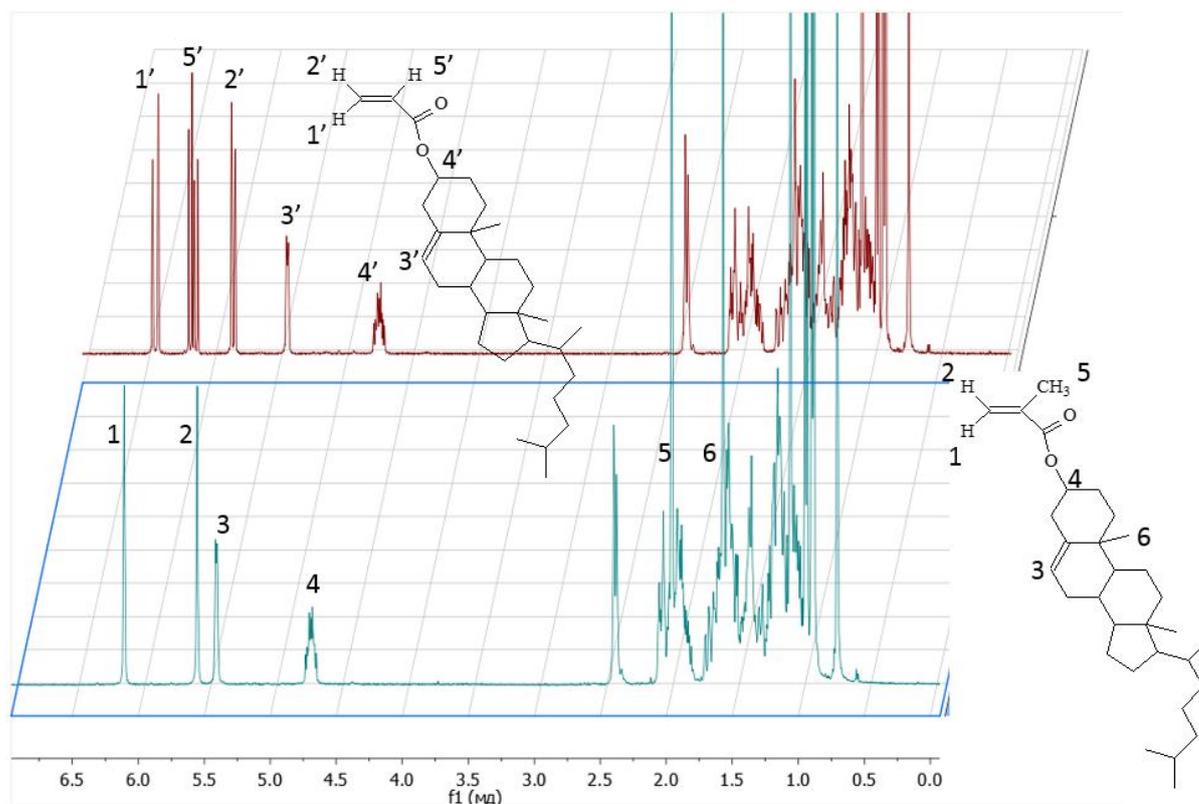


Рисунок 47 – спектры ЯМР ^1H холестерилакрилата (вверху) и холестерилметакрилата (внизу).

Во всех случаях ХА и ХМА проявляют бóльшую активность, чем ВСИ: сополимер всегда обогащен холестерил-содержащими звеньями (табл. 8). Молекулярная масса пика на хроматограммах (рис. 50, 51) хорошо согласуется с теоретическим значением молекулярной массы сополимера, рассчитанной по уравнению:

$$M_n = \frac{[\text{ХМА}]}{[\text{БТК}]} MM_{\text{ХМА}} q_{\text{ХМА}} + \frac{[\text{ВСИ}]}{[\text{БТК}]} MM_{\text{ВСИ}} q_{\text{ВСИ}} + 290, \quad (21)$$

где [ХМА], [ВСИ], [БТК] – концентрации ХМА, ВСИ и БТК в исходной реакционной смеси, $MM_{\text{ХМА}}$, $MM_{\text{ВСИ}}$ – молекулярные массы ХМА и ВСИ, $q_{\text{ХМА}}$, $q_{\text{ВСИ}}$ – конверсии ХМА и ВСИ, 290 – молекулярная масса БТК.

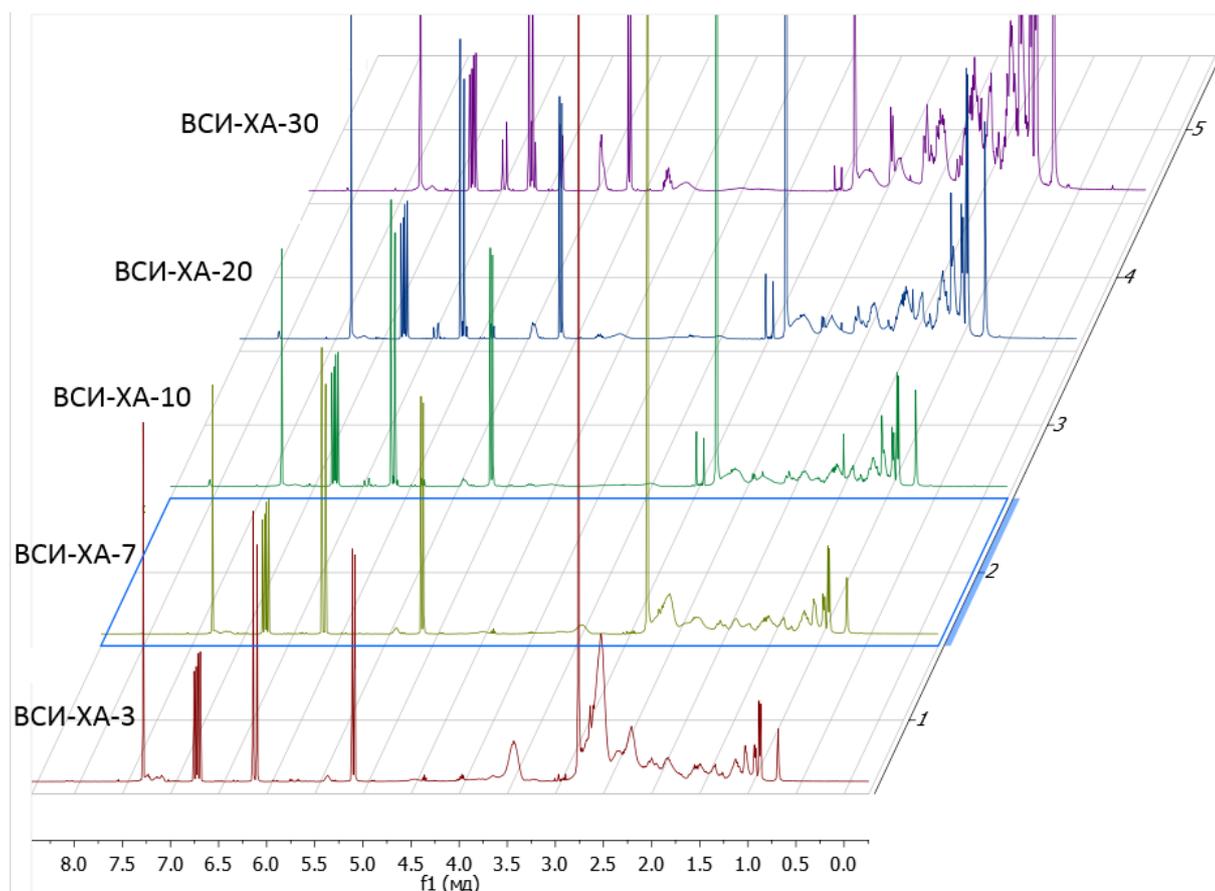


Рисунок 48 – Спектры ЯМР ^1H реакционных систем, полученных при полимеризации мономерных смесей ВСИ и ХА, содержащих 3, 7, 10, 20 и 30 мол.% ХА.

Проверка роста ММ полимера с ходом полимеризации осуществлена на примере мономерной смеси, содержащей 15 мол.%. Наблюдается хорошее согласие с ходом теоретической зависимости ММ от конверсии мономеров (табл. 9). Хроматограммы сополимеров по мере протекания реакции сдвигаются в сторону бóльших ММ, плечо с ММ~2000–3000, отвечающее, по-видимому, полиОПЦ1 уменьшается и практически отсутствует на хроматограмме образца, полученного при продолжительности полимеризации 72 ч (рис. 52).

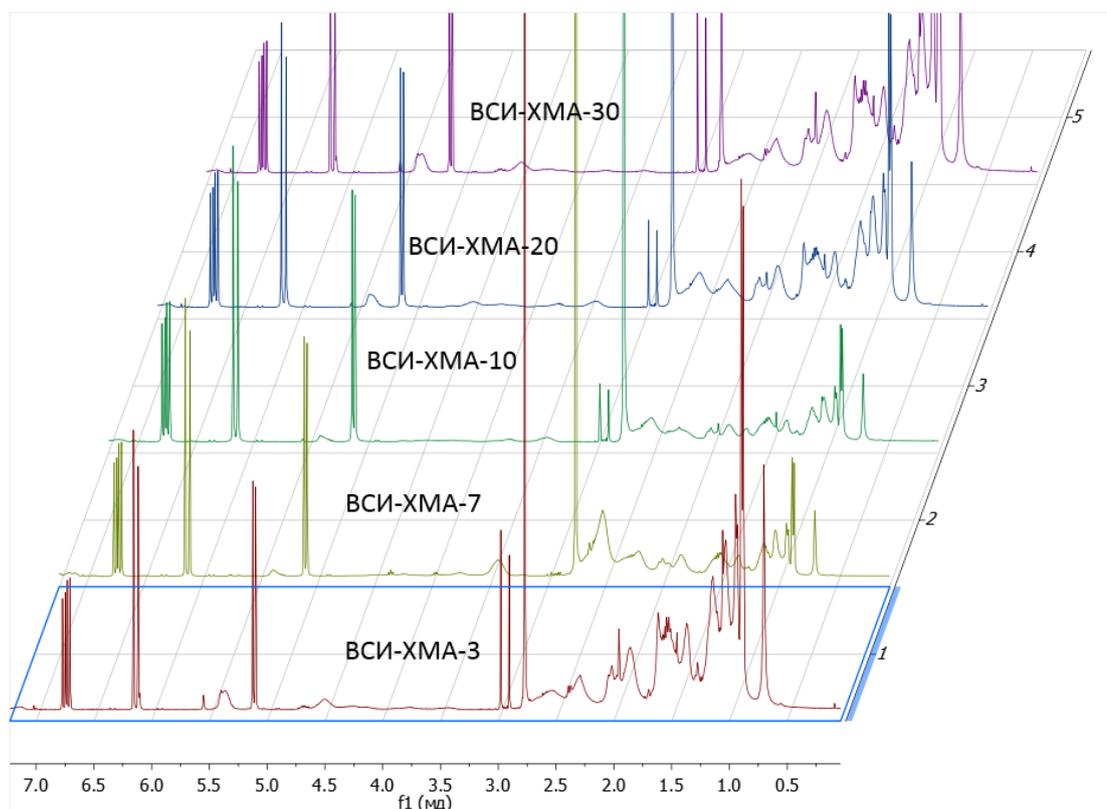


Рисунок 49 – Спектры ЯМР ^1H реакционных систем, полученных при полимеризации мономерных смесей ВСИ и ХМА, содержащих 3, 7, 10, 20 и 30 мол.% ХМА.

Таблица 8 – Конверсии мономеров и характеристики сополимеров, полученных при полимеризации мономерных смесей ВСИ и ХА(ХМА), содержащих 3, 7, 10, 20 и 30 мол.% холестерил-содержащего мономера (полимеризация в дейтерированном ТГФ, 70°C, 12 ч, $[\text{БТК}]/([\text{ХА}/\text{ХМАК}+\text{ВСИ}])=0.005$, $[\text{ДАК}]/([\text{ХА}/\text{ХМАК}+\text{ВСИ}])=0.001$).

Образец	Конверсия, мол.д.		Выход полимера, %	Содержание звеньев ХА/ХМА в сополимере, мол%	Теоретическая молекулярная масса, M_n	M_n пик
	по ВСИ	по ХА/ХМА				
ВСИ-ХА-3	0.72	1	74	4	10300	5600
ВСИ-ХА-7	0.51	1	61	13	9300	6600
ВСИ-ХА-10	0.34	0.73	45	19	7300	6300
ВСИ-ХА-20	0.45	0.77	60	30	11700	13100
ВСИ-ХА-30	0.51	0.53	52	31	11800	11300
ВСИ-ХМА-3	0.7	0.9	71	4	10000	6200
ВСИ-ХМА-7	0.53	1	60	12	9600	7100
ВСИ-ХМА-10	0.31	1	51	26	8300	11500
ВСИ-ХМА-20	0.44	1	71	36	13800	16200
ВСИ-ХМА-30	0.55	1	82	44	19100	18900

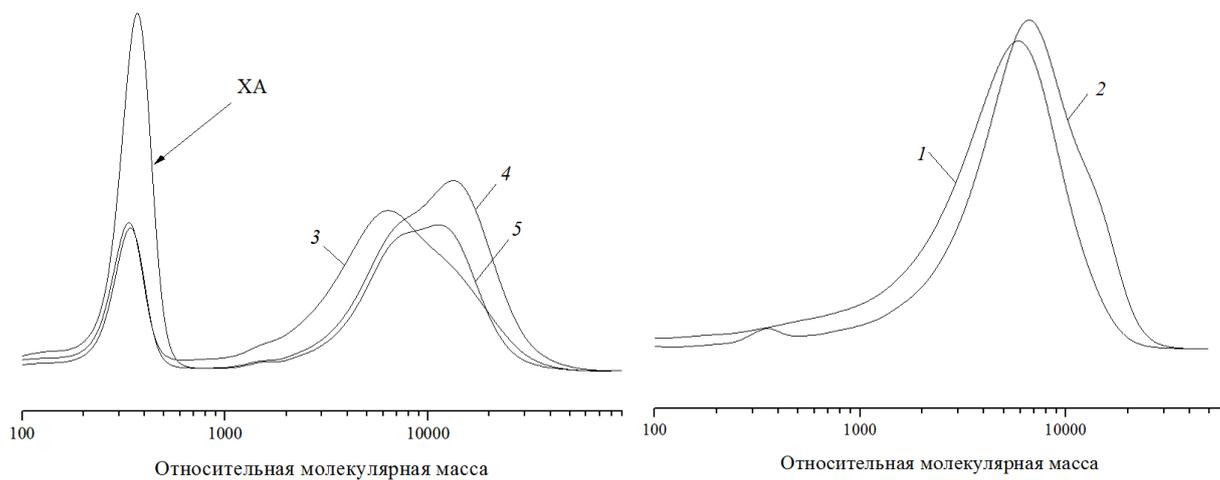


Рисунок 50 – Хроматограммы сополимеров, полученных при полимеризации мономерных смесей ВСИ и ХА, содержащих 3 (1), 7 (2), 10 (3), 20 (4) и 30 (5) мол.% ХА (полимеризация в дейтерированном ТГФ, 70°C, 12 ч, $[БТК]/([ХА+ВСИ])=0.005$, $[ДАК]/([ХА+ВСИ])=0.001$).

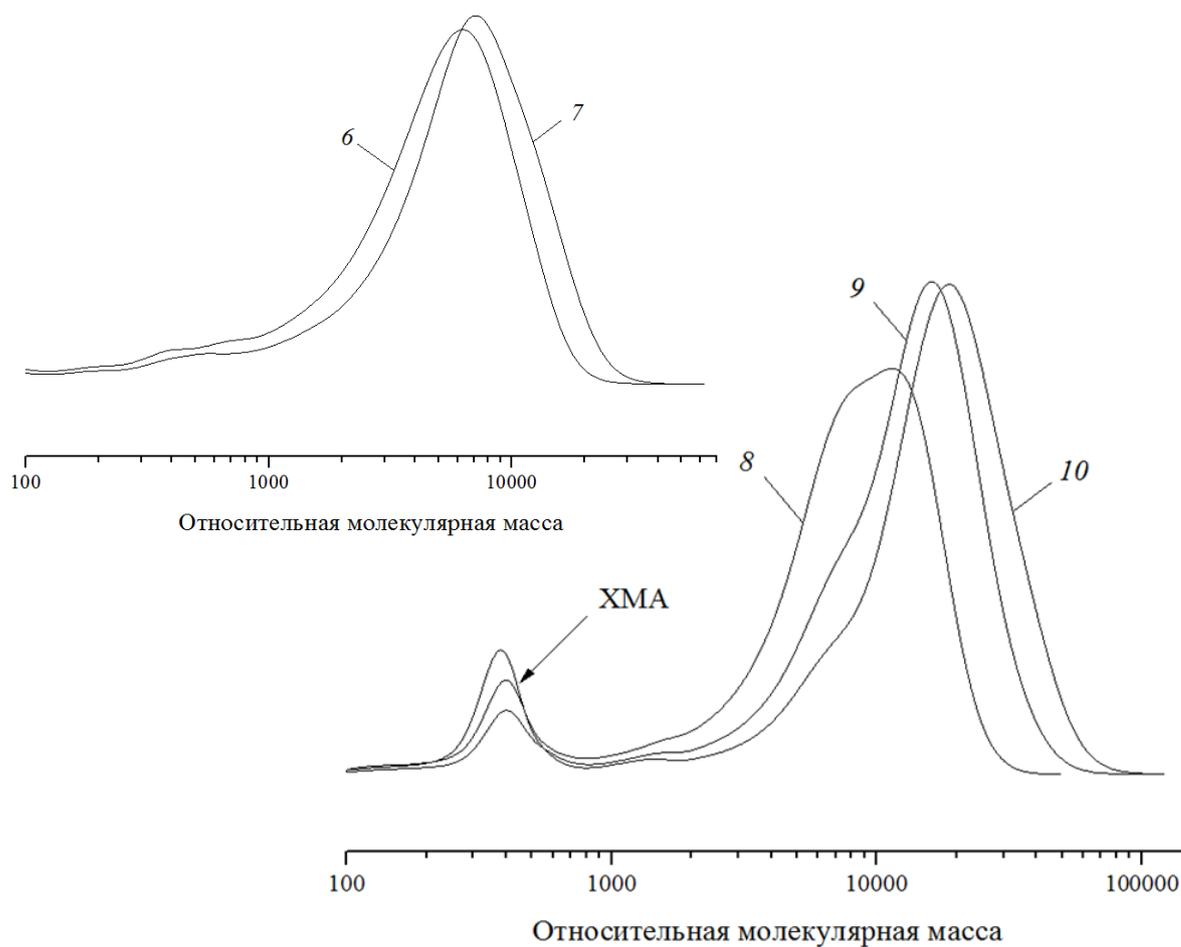


Рисунок 51 – Хроматограммы сополимеров, полученных при полимеризации мономерных смесей ВСИ и ХМА, содержащих 3 (6), 7 (7), 10 (8), 20 (9) и 30 (10) мол.%

ХМА (полимеризация в дейтерированном ТГФ, 70°C, 12 ч, [БТК]/([ХМА+ВСИ])=0.005, [ДАК]/([ХМА+ВСИ])=0.001).

Таблица 9 – Конверсии мономеров и характеристики сополимеров, полученных при полимеризации мономерной смеси ВСИ и ХМА, содержащей 15 мол.% ХМА, при разной продолжительности процесса (полимеризация в дейтерированном ТГФ, 70°C, 12 ч, [БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005, [ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001).

Время	Конверсия, мол.д.		Выход полимера, %	Содержание звеньев ХМА в сополимере, мол%	Теоретическая молекулярная масса, M_n	$M_{M_{пик}}$
	по ВСИ	по ХМА				
20 мин	0.145	0.22	17.4	21.2	6100	7400
40 мин	0.34	0.37	35.2	16.1	12300	11000
60 мин	0.4	0.63	49.0	21.7	17100	13100
72 ч	0.61	1	76.2	22.4	26600	21000

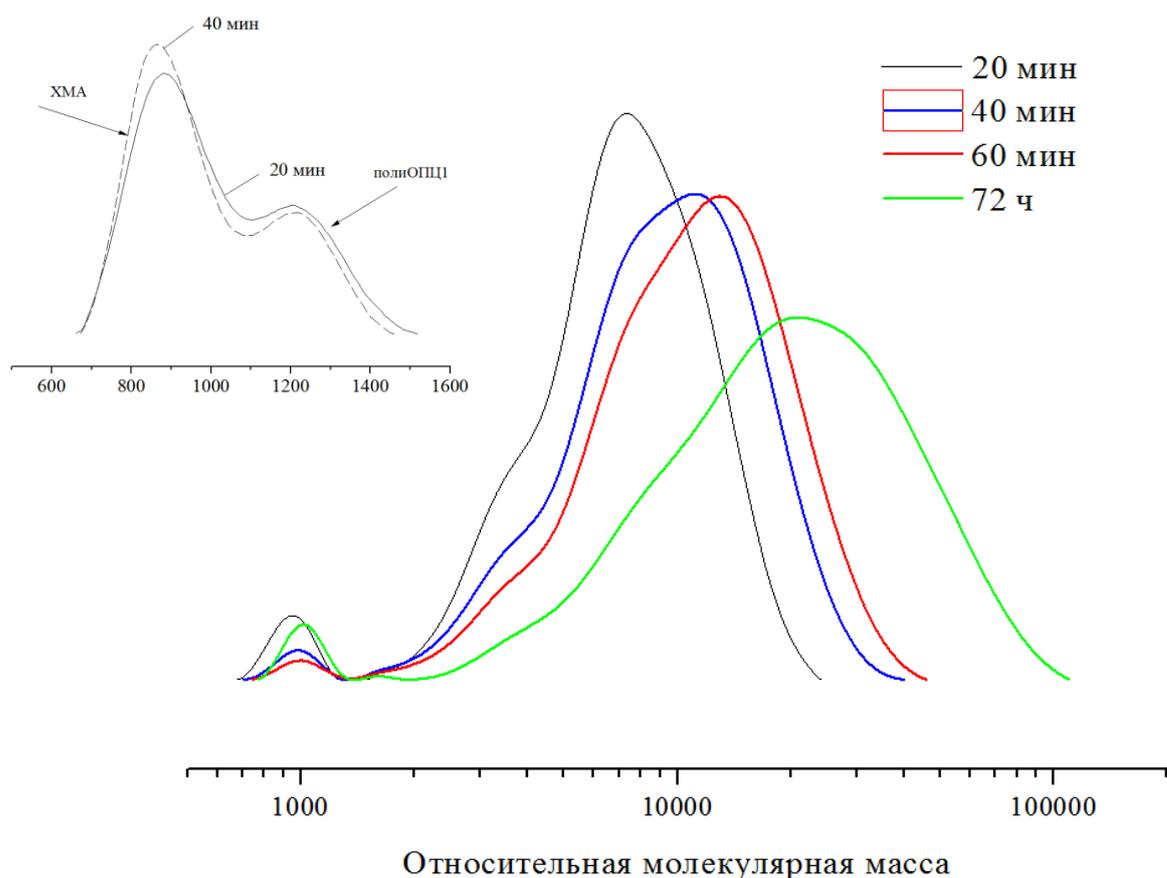
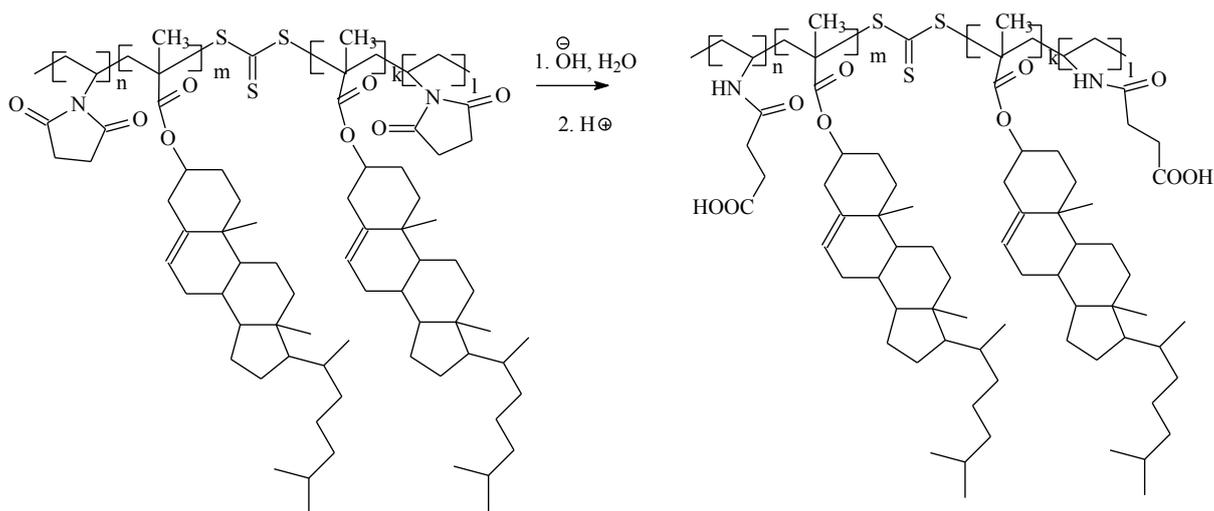


Рисунок 52 – Хроматограммы сополимеров, полученных при полимеризации мономерной смеси ВСИ и ХМА, содержащей 15 мол.% ХМА, при разной продолжительности процесса (полимеризация в дейтерированном ТГФ, 70°C, [БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005, [ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001).

В лаборатории Е.Г.Коржиковой-Влах (ИВС РАН) это направление нашло конкретное воплощение в системе доставки противоракового препарата Paclitaxel. Сам по себе препарат в воде не растворяется. Поэтому он был инкапсулирован в частицы, образованные амфифильными сополимерами N-виниламидоэтантарной кислоты с холестерилметакрилатом, полученными гидролизом блок-сополимеров N-винилсукцинимида с холестерилметакрилатом [216]



5 СВОЙСТВА ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА, ПОЛУЧЕННЫХ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

5.1 СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ПОЛИ-N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА, ПОЛУЧЕННОГО В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Ранее исследований строения ПВСИ с помощью современных техник спектроскопии ЯМР не проводилось. Спектр ЯМР ^1H ПВСИ, полученного классической полимеризацией, представлен на рис. 53. Сигнал 3.42 м.д. относится к СН протонам основной цепи, 2.52 м.д. к метиленовым протонам цикла ВСИ, 2.71, 2.33, 2.20 и 1.94 м.д. к CH_2 основной цепи. Кроме метиновых протонов основной цепи остальные сигналы перекрываются. Более детальная информация может быть получена из спектров ЯМР ^{13}C и корреляционных спектров.

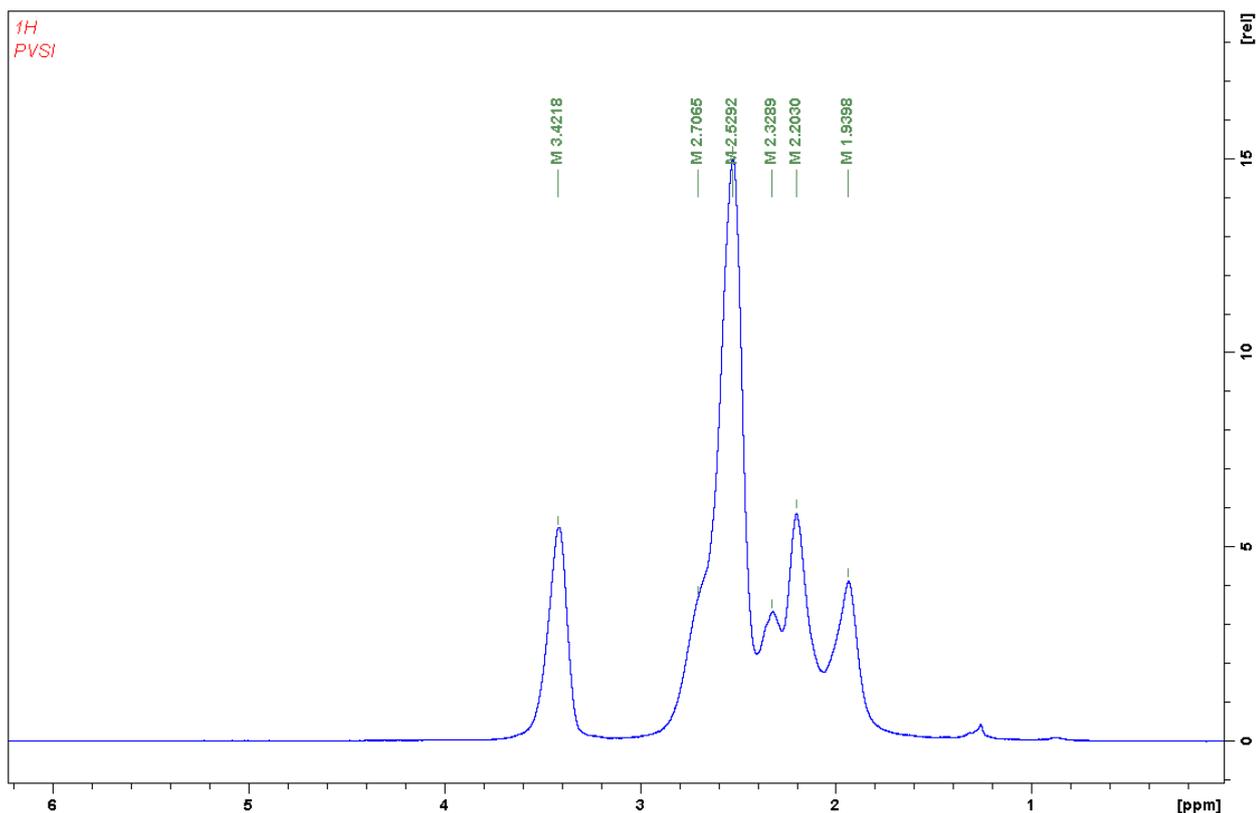


Рисунок 53 – Спектр ЯМР ^1H ПВСИ, полученного классической полимеризацией.

Увеличенный регион сигналов атомов углерода карбонильных групп образцов ПВСИ, полученных классической полимеризацией (синие) и в присутствии БТК (ПВСИ-1 (обозначение образца из раздела 3.4), красные), представлен на рис. 54. Сигналы в областях 179.2-178.7, 178.7-177.7 и 177.7-177.2 м.д. относятся к mm , $\text{mr}(\text{rm})$ и rr триадам соответственно. Метины основной цепи дают группу сигналов 45.4-44.4, метилены основной цепи 36.4 – 31.0 и метилены цикла 29.0 – 27.3 м.д.. Отнесение сигналов сделано на основании аналогичных данных для ПВХ [217].

Хорошо видно, что спектры ^{13}C уже дают представление о микроструктуре полимерных цепей. Для расчета триадного и тетрадного состава были использованы сигналы CH и CH_2 основной цепи. Если рост цепи подчиняется статистике Бернулли, то можно вывести простые закономерности [218]. Если вероятность присоединения очередного звена с образованием мезо-диады обозначить как $P_m=(m)$, а рацемической диады как $P_r=(1-P_m)=(r)$, то вероятность образования трех типов триад выразится следующим образом:

$$(\text{mm})=P_m^2, (\text{rm})/(\text{mr})=2P_m(1-P_m) \text{ и } (\text{rr})=(1-P_m)^2. \quad (22)$$

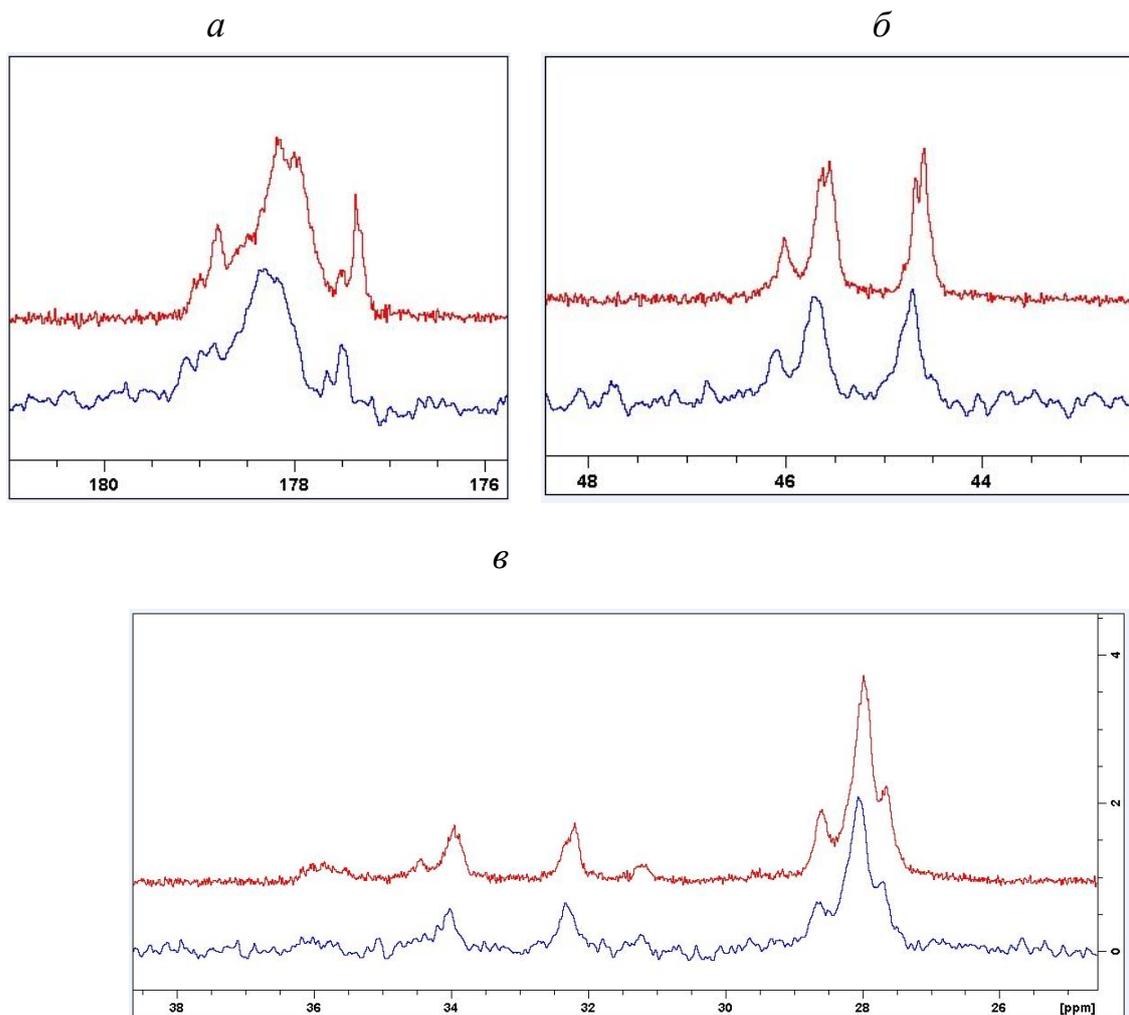


Рисунок 53 – Фрагменты карбонильных (а), третичных (б) и вторичных (в) протонов основной цепи в спектре ЯМР ^{13}C ПВСИ, полученного классической радикальной полимеризацией.

Рассуждая аналогично, можно вывести формулы для вероятности образования любых «*n*-ад». Здесь были использованы выражения для расчета тетрад:

$$(\text{mmm}) = P_m^3, \quad (23)$$

$$(\text{mmr}/\text{rmm}) = 2 P_m^2(1-P_m), \quad (24)$$

$$(\text{rmr}) = P_m(1-P_m)^2, \quad (25)$$

$$(\text{mrm}) = P_m^2(1-P_m), \quad (26)$$

$$(\text{rrm}/\text{mrr}) = 2P_m(1-P_m)^2, \quad (27)$$

$$(\text{rrr}) = (1-P_m)^3 \quad (28)$$

По интегральным интенсивностям сигналов CH_2 в спектрах ^{13}C были вычислены содержания триад (mm), (mr/rm), (rr) и P_m , а далее – доли тетрад (табл. 10). Как видим, протекание процесса в режиме ОПЦ не сказывается на микроструктуре ПВСИ. В сравнении с ПВП, для которого микроструктура вплоть до пентадного состава была определена по спектрам ^{15}N [217], ПВСИ отличается существенно более низким содержанием мезо-диад, что должно быть связано с сильными стерическими взаимодействиями в таких последовательностях. На спектре HSQC ПВСИ, полученного в условиях ОПЦ, можно выделить кросспики протонов метиленов основной цепи, соответствующие рассчитанным тетрадам (рис. 55).

Таблица 10. Доли триад и тетрад ПВП и ПВСИ, полученного классической и контролируемой полимеризацией.

Структура	ПВСИ**	ПВСИ-1*	ПВСИ-2*	ПВСИ-3*	ПВП [18]
(mm)	0.15	0.16	0.11	0.16	0.35
(mr/rm)	0.45	0.46	0.46	0.42	0.49
rr	0.40	0.38	0.43	0.42	0.16
P_m	0.37	0.38	0.34	0.35	0.59
Pr	0.63	0.62	0.66	0.65	0.41
(mmm)	0.05	0.05	0.04	0.04	0.19
(mmr/rmm)	0.17	0.18	0.15	0.16	0.31
(rmr)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.11
(mrm)	0.09	0.09	0.08	0.08	0.13
(mrr/rrm)	0.29	0.29	0.30	0.30	0.19
(rrr)	0.25	0.24	0.28	0.27	0.07

** – образец, полученный классической полимеризацией

* – условия получения образцов см. раздел 2.2.18, характеристики см. раздел 5.2.

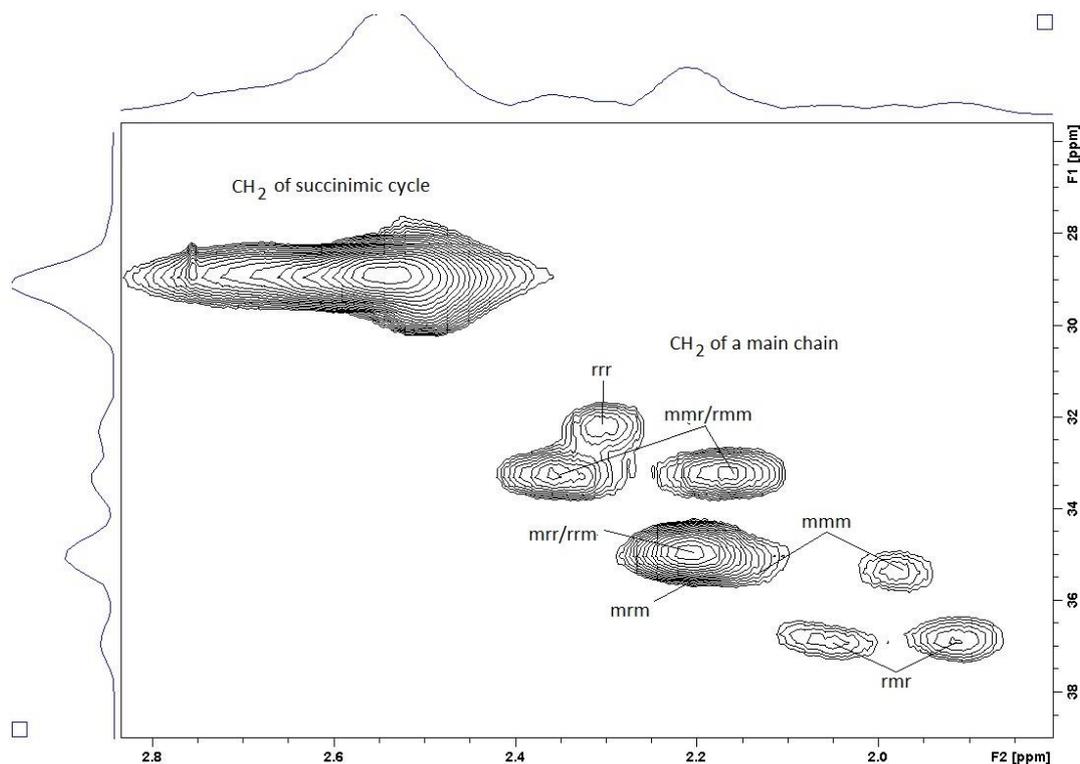


Рисунок 55 – Спектры HSQC образцов ПВСИ, полученного полимеризацией в присутствии БТК.

5.2 СВОЙСТВА ГОМОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА, ПОЛУЧЕННЫХ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Для изучения того, как влияет концентрация БТК при синтезе и, соответственно, содержание тритиокарбонатных звеньев на свойства полимеров ВСИ, были синтезированы 3 образца: при концентрации БТК примерно равной концентрации инициатора ДАК (ПВСИ I), при концентрации, превосходящей концентрацию инициатора на порядок (ПВСИ II), что достаточно типично для подобных процессов, и превосходящей ее в 50 раз (ПВСИ III). Характеристики образцов представлены в табл. 11.

Таблица 11. Условия синтеза и свойства поли-N-винилсукцинимида, полученного при разных концентрациях дибензилтригиокарбоната.

Обозначение образца	ПВСИ I	ПВСИ II	ПВСИ III
[БТК], моль/л	$0.50 \cdot 10^{-3}$	$0.5 \cdot 10^{-2}$	$2.5 \cdot 10^{-2}$
[ДАК], моль/л	$5.1 \cdot 10^{-4}$	$5.1 \cdot 10^{-4}$	$5.1 \cdot 10^{-4}$
[БТК]:[ВСИ]	$1.30 \cdot 10^{-4}$	$1.31 \cdot 10^{-3}$	$6.25 \cdot 10^{-3}$
[БТК]:[ДАК]	1.02	10.3	49.3
Конверсия, %	93	62	44
Молекулярно-массовые характеристики по данным ГПХ			
M_n , г/моль	52500	30700	11200
M_w , г/моль	116100	47700	13200
Đ	2.21	1.55	1.17
Температура стеклования, °С	227±3	226±2	195.0±0.3

Такой выбор обусловлен тем, что увеличение концентрации БТК повышает эффективность контроля молекулярной массы, но ограничивает максимально достижимую молекулярную массу, тогда как уменьшение концентрации позволяет получить более высокие молекулярные массы, но ухудшает контроль. С увеличением концентрации БТК полимеризация замедляется, что проявляется в снижении выхода полимера, достигаемого за время полимеризации 12 ч, молекулярная масса полимера уменьшается, а ММР сужается (табл. 11). Для образцов ПВСИ II и ПВСИ III ММР является унимодальным, и лишь при минимальной концентрации БТК распределение становится явно бимодальным (хроматограмма 3, рис. 56). Образец ПВСИ III практически не содержит фракции с молекулярной массой выше 30 000 и соответствует главному требованию, сформулированному по отношению полимерным матрицам – носителям низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов.

Полученные полимеры имеют идентичное строение, что подтверждается полным совпадением их ИК-спектров в диапазоне 4000–500 см^{-1} (рис. 57). ИК-спектры гомополимеров ВСИ характеризуются наличием типичных для данного вида соединений полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний карбонильных групп имидов при 1768, 1700 (наиболее интенсивный пик на ИК-спектрах ПВСИ) и 1664 см^{-1} , что характерно для N-замещенных сукцинимидов, а также нескольких полос поглощения средней интенсивности, отвечающих валентным и скелетным колебаниям C–N связи при 1210 и 1165 см^{-1} .

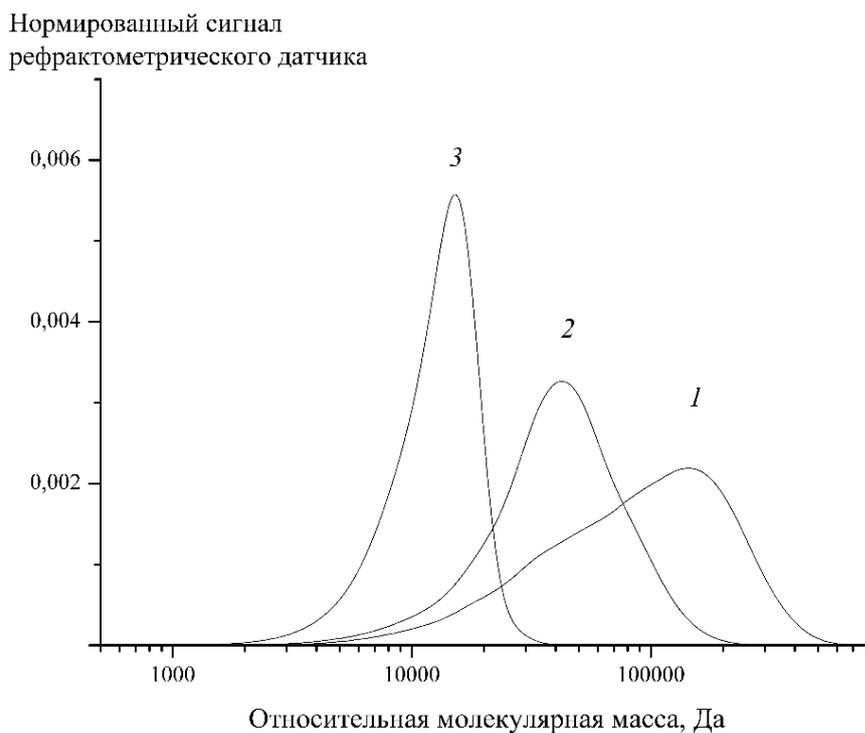


Рисунок 56 – Хроматограммы образцов поли-N-винилсукцинимида, полученных при соотношениях ОПЦ агента и мономера [БТК]:[ВСИ]= $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

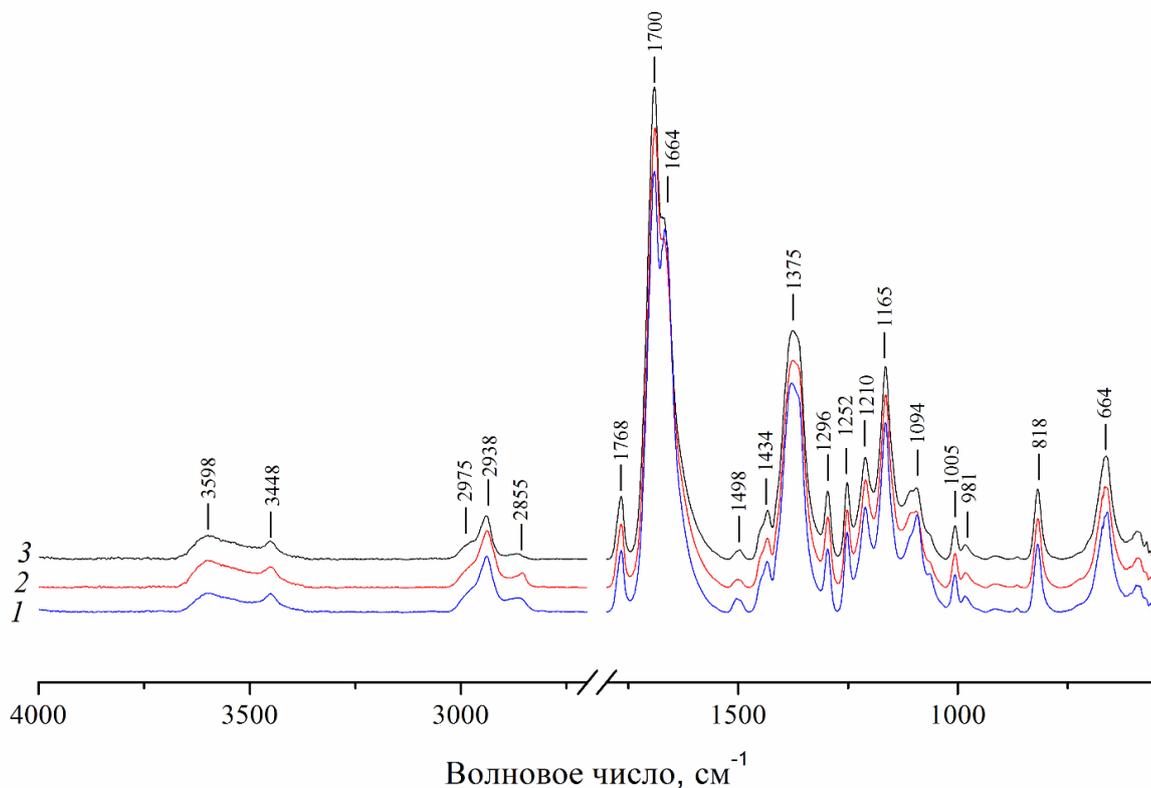


Рисунок 57 – ИК-спектры образцов поли-N-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и N-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ]= $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

Такая важная характеристика как температура стеклования для ПВСИ ранее не определялась. На термограммах ступень, отвечающая за расстекловывание полимера, наблюдается при температуре выше 200°C (рис. 58). Наличие в составе полимера тритиокарбонатного фрагмента сказывается на его термостабильности. На термограмме ПВСИ III, содержащего в своих цепях больше групп CS₃, отчетливо виден эндо пик при температуре около 350°C (рис. 58), отвечающий началу разложения. На зависимостях массы образца от температуры в термогравиметрическом анализе эта разница прослеживается очевиднее: заметная потеря массы для ПВСИ I и ПВСИ II начинается только после 400°C, тогда как для ПВСИ III уже при 250°C (рис. 59).

Тепловой поток, мВт/мг

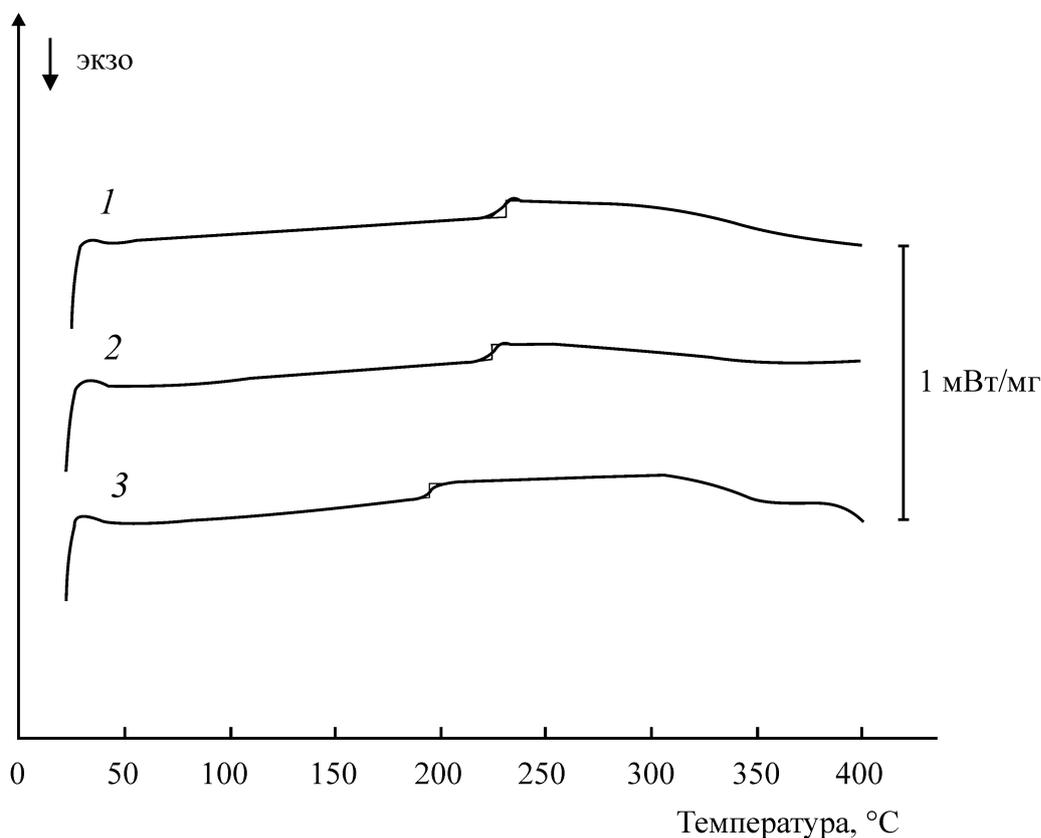


Рисунок 58 – Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии образцов поли-N-винилсукцинимида, полученных при соотношениях дибензилтритиокарбоната и N-винилсукцинимида [БТК]:[ВСИ]= $1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

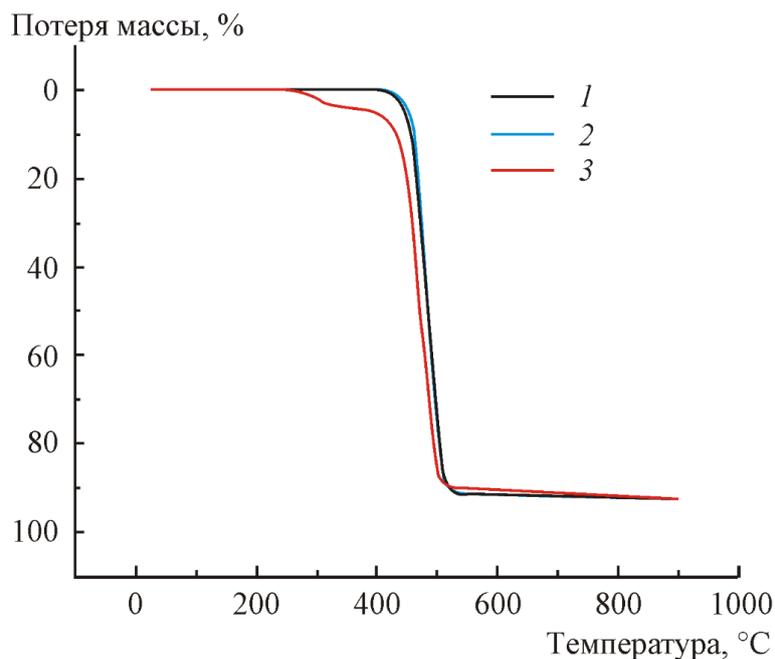


Рисунок 59 – Зависимости потери массы от температуры образцов поли-N-винилсукцинимидов, полученных при соотношениях дибензилтретиокарбоната и N-винилсукцинимидов $[БТК]:[ВСИ] = 1.30 \cdot 10^{-4}$ (1), $1.31 \cdot 10^{-3}$ (2), $6.25 \cdot 10^{-3}$ (3).

5.3 МИКРОСТРУКТУРА СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛСУКЦИНИМИДА, ПОЛУЧЕННЫХ В ПРИСУТСТВИИ ДИБЕНЗИЛТРИТИОКАРБОНАТА

Ранее уже отмечалось, что полимеризация разноактивных мономеров в условиях обратимой деактивации цепи приводит к образованию градиентной микроструктуры, где состав сополимера плавно меняется от одного конца макромолекулы к другому (или от обоих концов к центру в случае расположения тритиокарбоната в центре цепи при полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов [219–223]).

Знание констант сополимеризации предоставляет возможность оценки микроструктуры цепи сополимера. Для вероятностей образования диад M_1-M_1 (f_{11}), M_1-M_2 (f_{12}), M_2-M_1 (f_{21}) и M_2-M_2 (f_{22}) могут использоваться уравнения [224]:

$$f_{11} = \frac{r_1 \left(\frac{[M_1]}{[M_2]} \right)^2}{r_1 \left(\frac{[M_1]}{[M_2]} \right)^2 + 2 \frac{[M_1]}{[M_2]} + r_2}, \quad (29)$$

$$f_{12} = f_{21} = \frac{\frac{[M_1]}{[M_2]}}{r_1 \left(\frac{[M_1]}{[M_2]} \right)^2 + 2 \frac{[M_1]}{[M_2]} + r_2}, \quad (30)$$

$$f_{22} = \frac{r_2}{r_1 \left(\frac{[M_1]}{[M_2]} \right)^2 + 2 \frac{[M_1]}{[M_2]} + r_2} \quad (31)$$

На основе этих уравнений были выведены функции распределения вероятностей образования структур, состоящих из n последовательно соединенных звеньев каждого типа F_{1n} для мономера M_1 и F_{2n} для мономера M_2 [225]:

$$F_{1n} = f_{21} \left(\frac{f_{11}}{f_{11} + f_{12}} \right)^{n-1} \cdot \frac{f_{12}}{f_{11} + f_{12}} n, \quad (32)$$

$$F_{2n} = f_{12} \left(\frac{f_{22}}{f_{22} + f_{21}} \right)^{n-1} \cdot \frac{f_{21}}{f_{22} + f_{21}} n. \quad (33)$$

Зная f_{11} , f_{12} , f_{21} и f_{22} , можно вычислить среднюю длину блоков последовательно соединенных звеньев каждого типа [225]:

$$\bar{L}_1 = \frac{f_{11} + f_{12}}{f_{12}} \quad (34)$$

$$\bar{L}_2 = \frac{f_{22} + f_{21}}{f_{21}}. \quad (35)$$

Данные параметры микроструктуры были определены на примере сополимеров ВА с ВСИ, для которых разница в активностях мономеров выражена ярко, исходя из значений констант сополимеризации $\gamma_{ВА}=0.01$, $\gamma_{ВСИ}=0.79$ (см. раздел 4.1). Замена отрицательного значения $\gamma_{ВА}$ на любое число, близкое к нулю приводит к одинаковым результатам для f_{11} , f_{12} (f_{21}), f_{22} , F_{1n} , F_{2n} , \bar{L}_1 и \bar{L}_2 (табл. 12).

Таблица 12. Основные параметры микроструктуры цепи сополимеров винилацетата и N-винилсукцинимиды в зависимости от состава исходной мономерной смеси.

Вид структуры	Содержание винилацетата (M_1) в мономерной смеси, мол.%								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
$r_1=0.01, r_2=0.79$									
f_{11}	0	0	0.0001	0.0002	0.0004	0.0006	0.001	0.0018	0.0043
$f_{12}=f_{21}$	0.1098	0.1938	0.2602	0.3139	0.3583	0.3955	0.4272	0.4542	0.4769
f_{22}	0.7805	0.6124	0.4796	0.3720	0.2831	0.2083	0.1446	0.0897	0.0419
L_1	1.0001	1.0002	1.0004	1.0007	1.001	1.0015	1.0023	1.004	1.009
L_2	8.11	4.16	2.84	2.18	1.79	1.53	1.34	1.20	1.09
$r_1=0.0001, r_2=0.79$									
f_{11}	0	0	0	0	0	0.0001	0.0001	0.0002	0.0004
$f_{12}=f_{21}$	0.1098	0.1938	0.2602	0.3140	0.3584	0.3958	0.4276	0.455	0.4788
f_{22}	0.7805	0.6124	0.4796	0.3720	0.2831	0.2084	0.1448	0.0899	0.0420
L_1	1	1	1	1.0001	1.0001	1.0002	1.0002	1.0004	1.0009
L_2	8.11	4.16	2.84	2.18	1.79	1.53	1.34	1.20	1.09
$r_1=0.00001, r_2=0.79$									
f_{11}	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$f_{12}=f_{21}$	0.1098	0.1938	0.2602	0.3140	0.3584	0.3958	0.4276	0.4551	0.4790
f_{22}	0.7805	0.6124	0.4796	0.3721	0.2832	0.2084	0.1448	0.0899	0.0420
L_1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.0001
L_2	8.11	4.16	2.84	2.18	1.79	1.52	1.34	1.20	1.09

Примечание: f_{11} , f_{12} , f_{21} , f_{22} – вероятности образования диад M_1-M_1 , M_1-M_2 , M_2-M_1 , и M_2-M_2 , где M_1 – звено винилацетата, M_2 – звено N-винилсукцинимиды; L_1 и L_2 – средняя длина блоков последовательно соединенных звеньев винилацетата и N-винилсукцинимиды, соответственно.

При интерпретации данных (табл. 12), полученных при высоком содержании ВСИ в мономерной смеси, не следует считать, что, например, при содержании ВСИ 90 мол%

в сополимере блоки преимущественно из 8 звеньев ВСИ чередуются с индивидуальными звеньями ВА. Распределение вероятностей образования последовательностей F_{1n} , F_{2n} широкое (рис. 60), и доля длинных блоков, содержащих десятки звеньев ВСИ, может быть существенной.

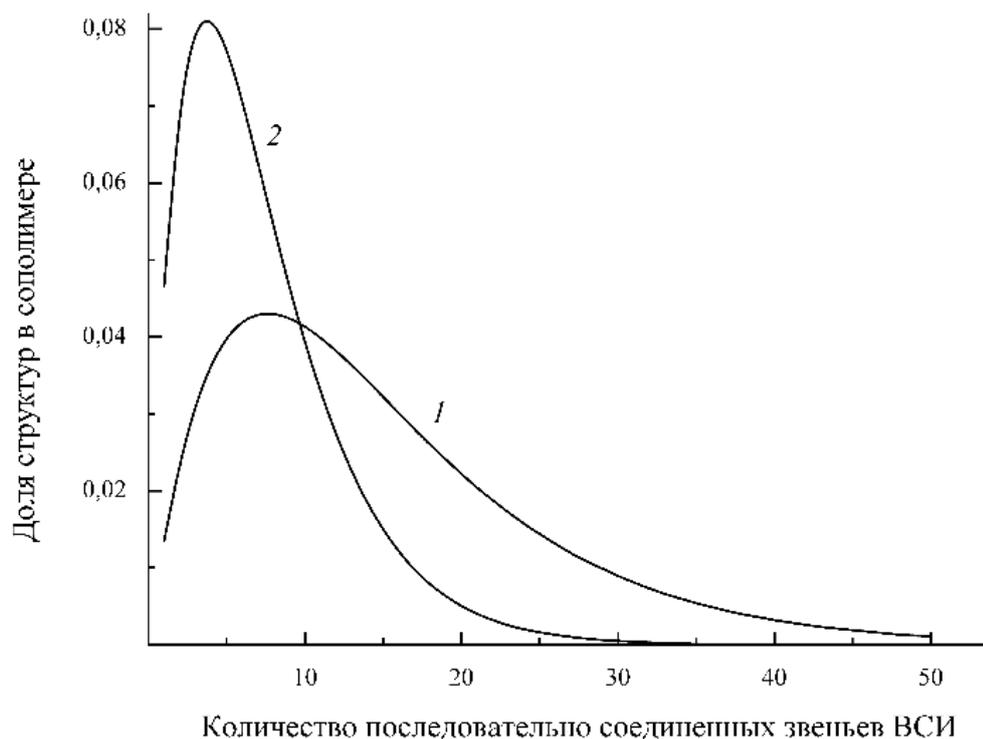


Рисунок 60 – Зависимость доли последовательностей звеньев ВСИ в цепи сополимера ВСИ с ВА от их длины. Состав мономерной смеси: 1 – 90, 2 – 80 мол% ВСИ.

Зная, как меняется состав мономерной смеси в ходе реакции (Рис. 61), можно оценить изменение микроструктуры по длине цепи [195–197, 201]. Например, при сополимеризации мономерной смеси, содержащей 25 мол% ВА, за 6 ч синтеза его доля возрастает до 57 мол% благодаря быстрому расходованию ВСИ, что приводит к сокращению длины блоков ВСИ и увеличению содержания ВА на участках цепи, полученных на поздних стадиях процесса (рис. 62).

Концентрация мономеров, моль/л

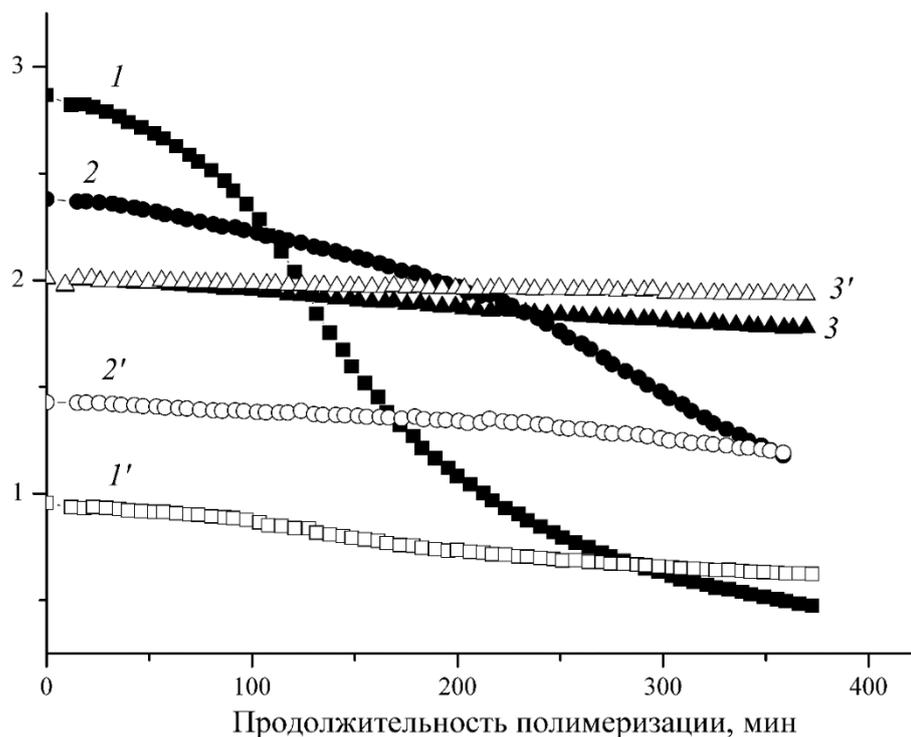


Рисунок 61 – Зависимость текущих концентраций ВСИ (1, 2, 3) и ВА (1', 2', 3') от продолжительности реакции при сополимеризации ВСИ и ВА в присутствии БТК ($[ДАК]=8.0 \cdot 10^{-4}$, $[БТК]=2 \cdot 10^{-2}$, 70°C). Состав исходной мономерной смеси ВСИ:ВА: 1, 1' – 75:25, 2, 2' – 62.5:37.5, 3, 3' – 50:50 мол%.

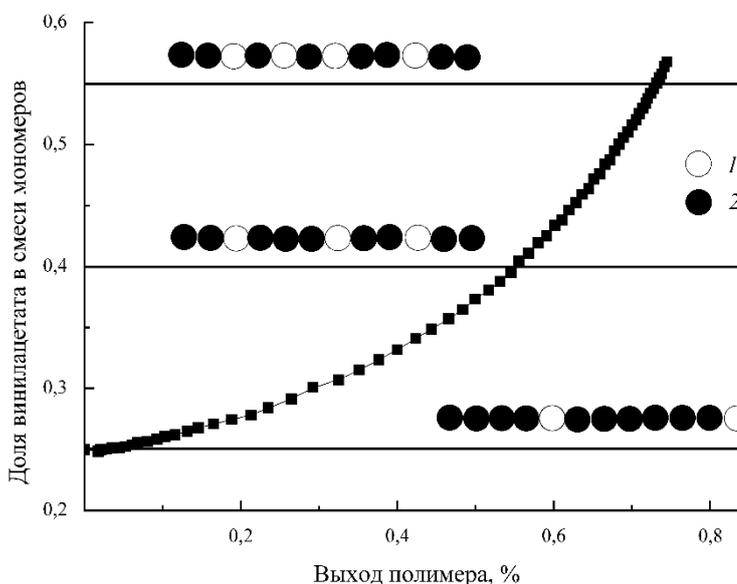
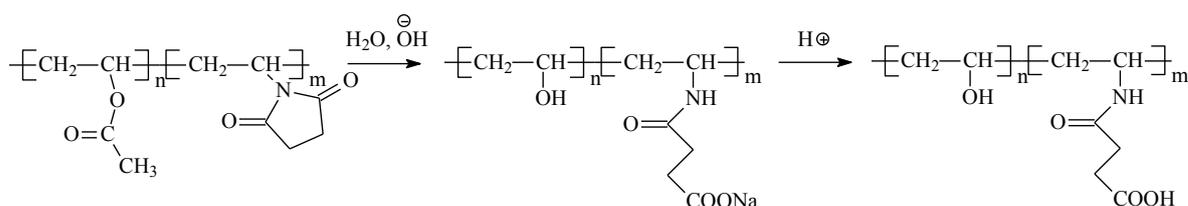


Рисунок 62 – Изменение соотношения мономеров при полимеризации смеси, содержащей 25 мол% ВА, с выходом полимера. Схематически изображена микроструктура цепи, соответствующая содержанию ВА 25, 40 и 55 мол% в мономерной смеси. 1 – звенья ВА, 2 – звенья ВСИ.

5.4 ПОЛУЧЕНИЕ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛАМИДОЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С РЕМАНТАДИНОМ И ТРИМЕКАИНОМ

При комнатной температуре или небольшом нагревании (50°C) сополимеры ВСИ-ВА и ВСИ-ВП легко подвергаются щелочному гидролизу, давая сополимеры ВАЯК-ВС и ВАЯК-ВП, соответственно, после перевода полученных полимеров в кислотную форму:



Протекание гидролиза сополимера ВСИ-ВА и дальнейший переход сополимера из солевой формы в кислотную подтвержден анализом ИК-спектров сополимеров ВСИ-ВА, ВАЯК(Na)-ВС и ВАЯК-ВС (рис. 63).

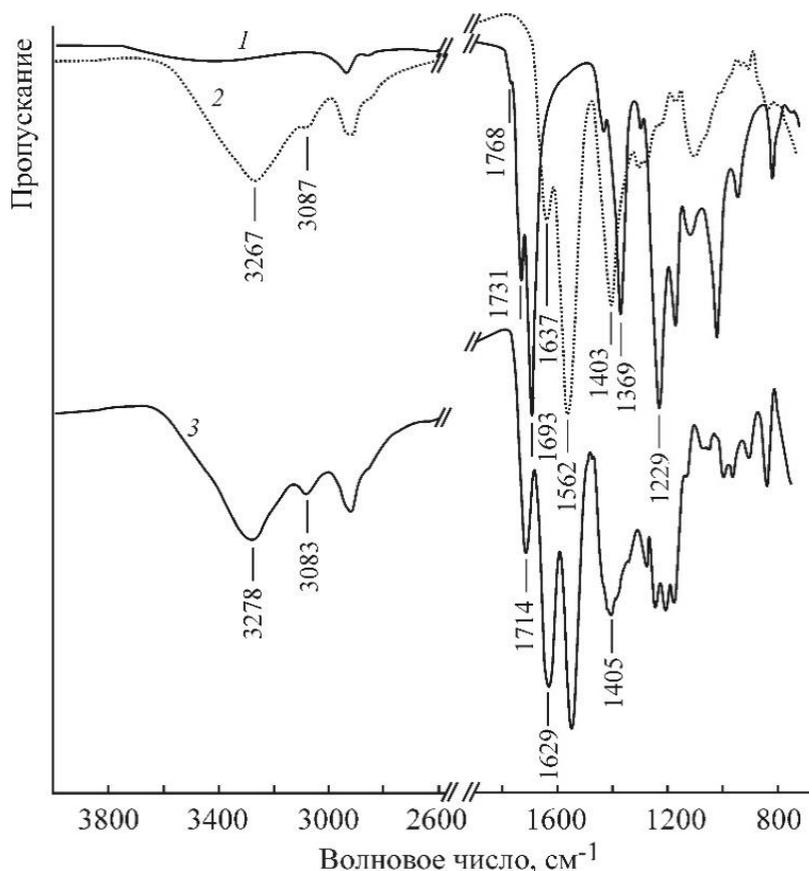


Рис. 63. ИК-спектры сополимеров ВСИ-ВА (1), ВАЯК(Na)-ВС (2) и ВАЯК-ВС

(3)

В спектре исходного сополимера ВСИ-ВА имеются полосы поглощения, соответствующие симметричным $\nu_{C=O}=1768\text{ см}^{-1}$ (плечо на интенсивной полосе 1731 см^{-1}) и асимметричным $\nu_{C=O}=1693\text{ см}^{-1}$ валентным колебаниям С=О связей в сукцинимидном цикле, валентным колебаниям С=О связи винилацетатного звена $\nu_{C=O}=1731\text{ см}^{-1}$, валентным колебаниям С–N связи $\nu_{C-N}=1369\text{ см}^{-1}$, валентным колебаниям С–О связи в составе сложноэфирной группы $\nu_{C-O}=1229\text{ см}^{-1}$. После гидролиза в спектре сополимера ВАЯК(Na)-ВС появляются характеристические полосы валентных колебаний ОН-связей $\nu_{OH}=3267\text{ см}^{-1}$ и связи NH $\nu_{NH}=3082\text{ см}^{-1}$ (широкие сигналы в области $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$). После раскрытия сукцинимидного цикла в спектре наблюдаются валентные колебания С=О связи в составе амидного фрагмента $\nu_{C=O}=1637\text{ см}^{-1}$ и в составе карбоксильной группы $\nu_{C=O}=1562\text{ см}^{-1}$. Интенсивная полоса $\delta_{NCH}=1403\text{ см}^{-1}$ относится к деформационным колебаниям амидного фрагмента. При переводе сополимера в кислотную форму положение полосы валентных колебаний С=О связи в составе амидного фрагмента практически не меняется $\nu_{C=O}=1629\text{ см}^{-1}$, а полоса валентных колебаний С=О связи карбоксильной группы сдвигается в область больших волновых чисел $\nu_{C=O}=1714\text{ см}^{-1}$. Полосы валентных колебаний ОН-групп и связи NH сохраняются в области $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$, но у полосы $\nu_{OH}=3278\text{ см}^{-1}$ появляется плечо около 3400 см^{-1} , что является следствием наложения полос, относящихся к ОН карбоксильной группы и ОН звена винилового спирта. Интенсивная полоса деформационных колебаний амидного фрагмента $\delta_{NCH}=1405\text{ см}^{-1}$ также практически не меняет своего положения.

Протекание гидролиза сополимеров ВСИ-ВП по схеме, приведенной выше, также подтверждается данными ИК-спектроскопии (рис. 64): в области $1800\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ на ИК-спектрах гидролизованного сополимера вместо трех полос поглощения валентных колебаний карбонильных групп имидов при 1767 см^{-1} и 1692 см^{-1} и лактамов при 1659 см^{-1} после щелочного гидролиза сополимера N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном наблюдается появление интенсивного пика при 1558 см^{-1} , характерного для карбоксилатной группы (Na соль), и двух типичных для амидов полос поглощения при 1634 см^{-1} (амидный пик I) и при 1545 см^{-1} (амидный пик II) после ионного обмена. На ИК-спектре полимера в кислотной форме присутствует также пик валентных колебаний карбонильной группы карбоксила в протонированной форме при 1719 см^{-1} , отсутствующий в полимере до ионного обмена.

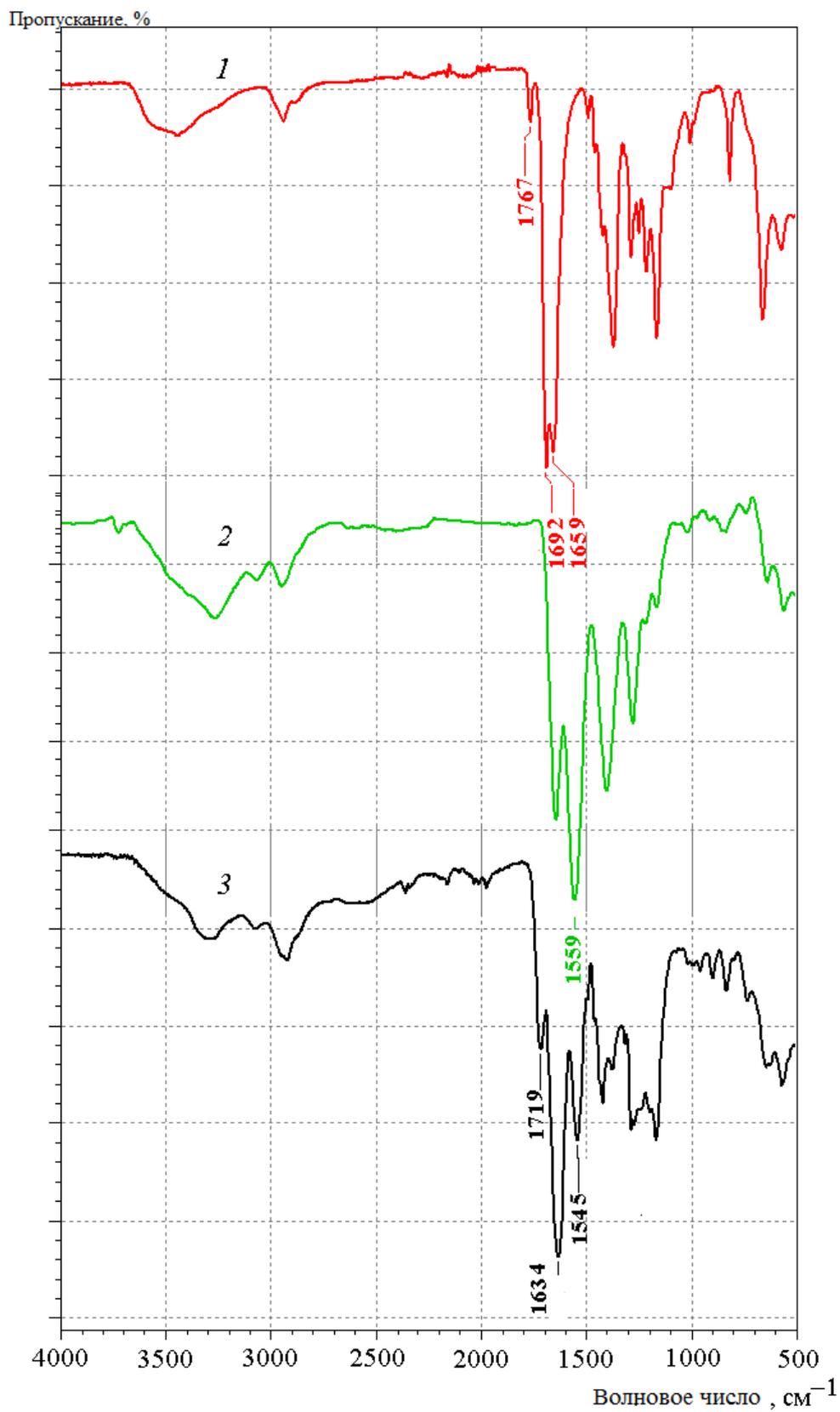


Рисунок 64 – ИК-спектры сополимеров N-винилсукцинимида с N-винилпирролидоном (1), Na соли N-виниламидоуксусной кислоты с N-винилпирролидоном (2) и N-виниламидоуксусной кислоты с N-винилпирролидоном (3).

Сополимеры N-виниламидоэтантарной кислоты являются поликислотами, состав которых может быть определен кислотно-основным титрованием. Степень нейтрализации кислотных звеньев α и pH при титровании связаны с pK_a уравнением:

$$pH = pK_a + \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha} \quad (36)$$

Зависимость pK_a от α в отсутствие конформационных перестроек обычно представляет собой прямую линию. Потенциометрическим титрованием образца сополимера ВАЯК-ВП (рис. 65), содержащего 43 мол.% звеньев N-виниламидоэтантарной кислоты, была получена такая зависимость, являющаяся прямолинейной при $\alpha > 0.5$ (рис. 66). Экстраполяцией на $\alpha = 0$ было получено значение $pK_{a,0} = 4.9$, соответствующее отрыву «первого» протона от неионизованной кислоты, являющееся типичным для поликислот.

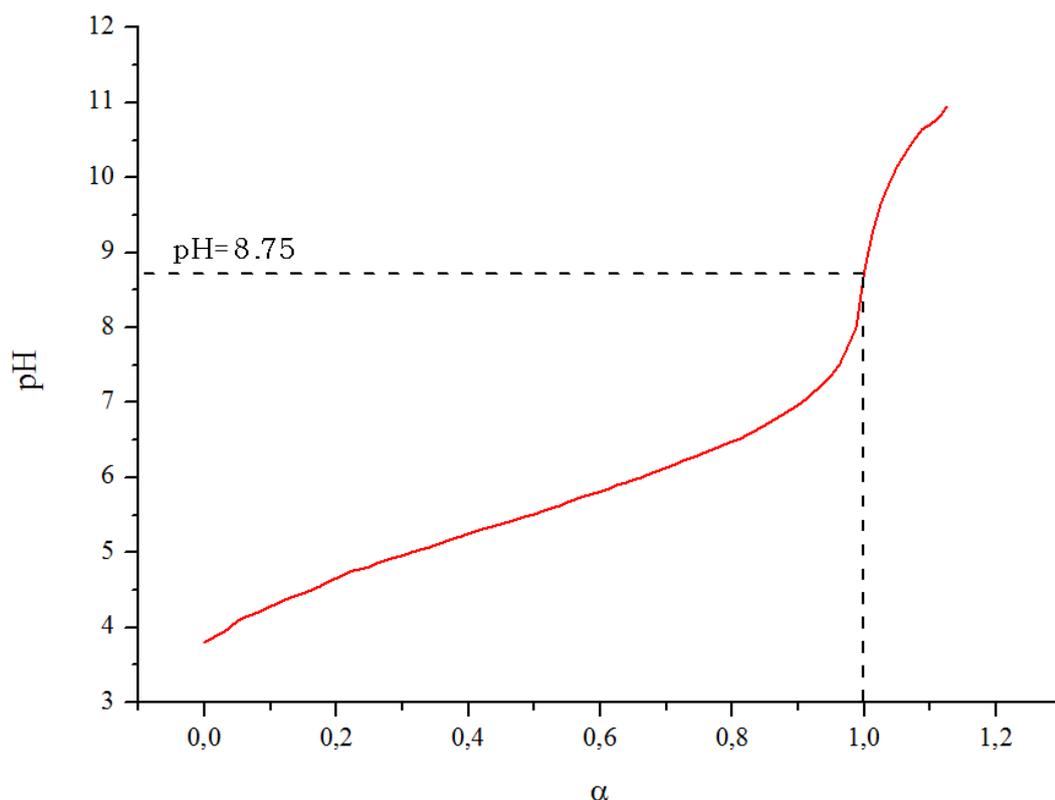


Рисунок 65 – Кривая потенциометрического титрования сополимера ВАЯК-ВП, содержащего 43 мол.% звеньев N-виниламидоэтантарной кислоты.

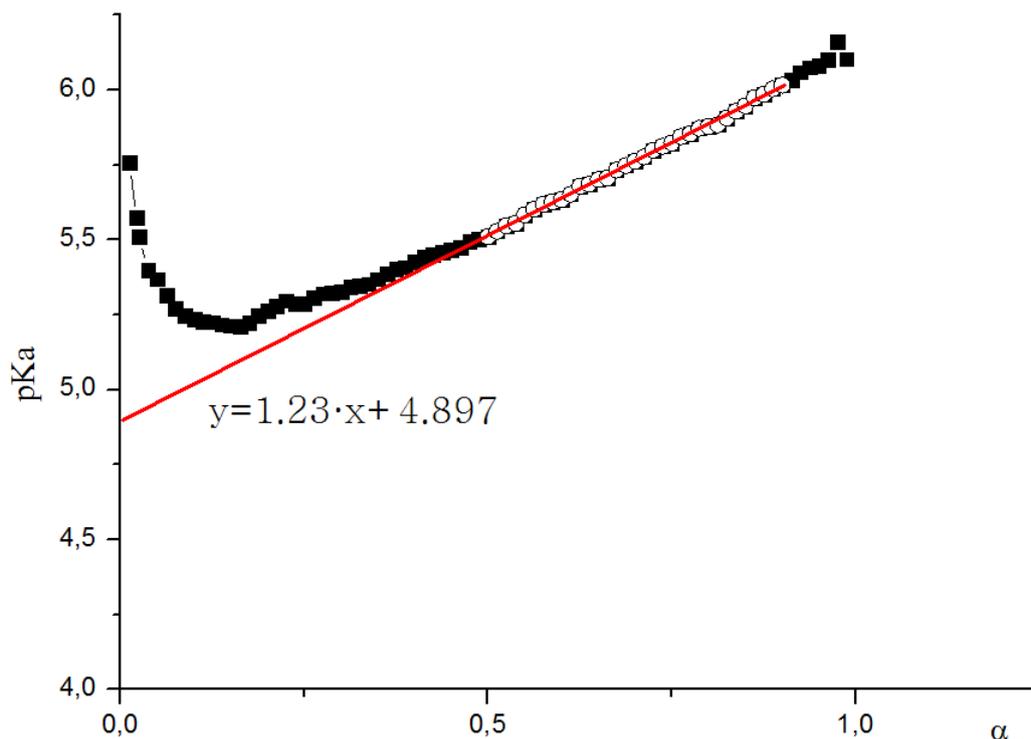
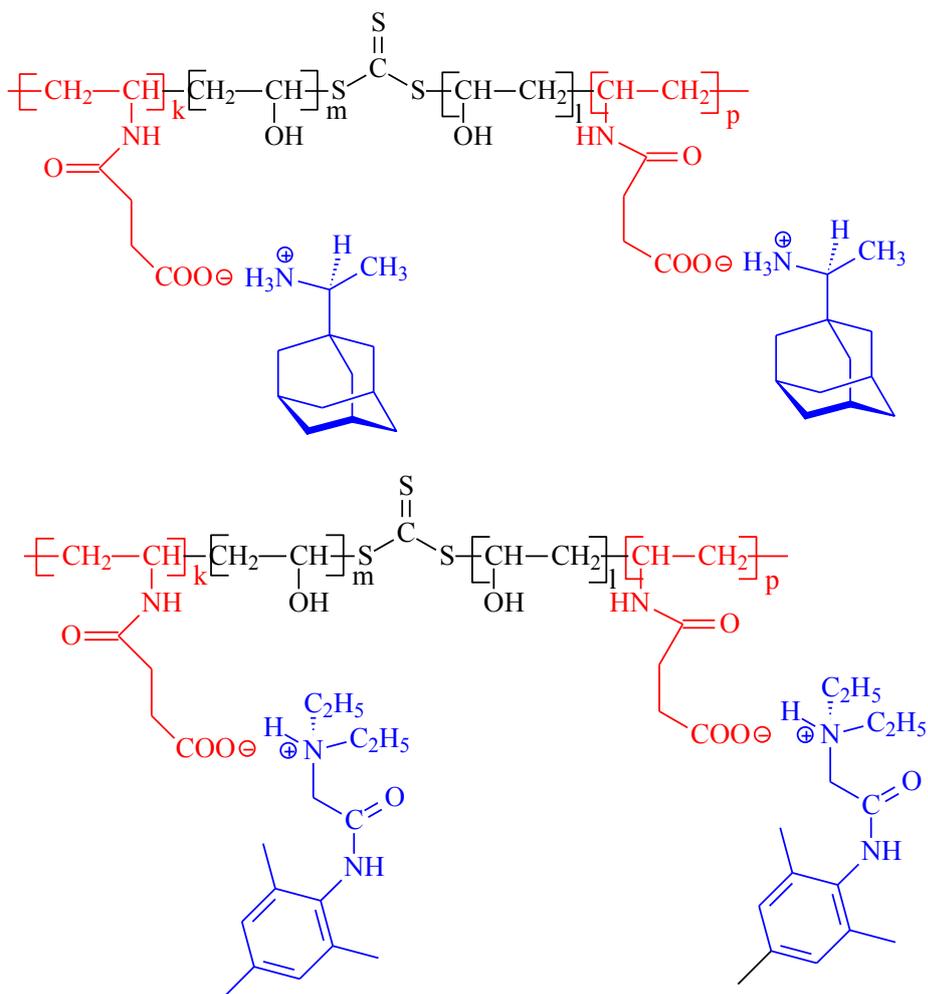


Рисунок 66 – Зависимость pK_a сополимера ВАЯК-ВП, содержащего 43 мол.% звеньев N-виниламидоантарной кислоты, от степени ионизации звеньев N-виниламидоантарной кислоты.

Полученные в работе полимеры на основе N-винилсукцинимида и их полимераналоги представляют несомненный интерес в качестве носителей ФАВ [226–230]. Для подтверждения соответствия полученных матриц сополимеров ВАЯК требованиям, предъявляемым к медицинским полимерам, было проведено исследование их биологической активности в средах, содержащих бактериальные культуры *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*. Вокруг колодцев, заполненных растворами концентрацией 0.001–0.1 мг/мл H_2O сополимеров ВАЯК-ВС и ВАЯК-ВП, содержащих 35–51 мол.% звеньев ВАЯК, не наблюдали зон отсутствия роста тест-культур бактерий, что свидетельствует об отсутствии биологической активности сополимера по отношению к исследованным типам бактерий. А так как рассматриваемые образцы оказались биологически пассивными в отношении *Escherichia coli* – бактерий нормальной микрофлоры кишечника человека, то с большой вероятностью они не окажут отрицательного воздействия и на полезную микрофлору кишечника человека.

Способность полученных водорастворимых полимеров ВАЯК-ВС и ВАЯК-ВП к связыванию низкомолекулярных ФАВ-оснований продемонстрирована на примере ремантадина и тримекаина, имеющих в своем составе первичную и третичную аминогруппы соответственно. Для иммобилизации использовали образцы, полученные гидролизом сополимеров ВСИ-ВА, синтезированных в массе в присутствии БТК из мономерной смеси ВСИ:ВА=25:75, хроматограммы которых приведены на рис. 31. Сополимеры содержали 35, 46 и 51 мол.% звеньев ВАЯК, что является разумным для количества якорных групп. Сополимер ВАЯК-ВП ($M_n=16700$, $M_w=23900$, $D=1.43$) использовали, содержащий 45 мол.% звеньев ВАЯК. Оба активных ингредиента не растворяются в воде, но при совмещении их с водными растворами сополимеров ВАЯК-ВС и ВАЯК-ВП концентрацией 0.01 осново-моль/л, взятых из расчета 10%-ного мольного избытка звеньев ВАЯК по отношению к аминогруппам ФАВ, происходит их растворение и переход в раствор, что связано с образованием ионной связи между лекарственным веществом-основанием и полимерной матрицей, как показано на примере сополимера ВАЯК-ВС:



В заключение данного раздела можно сделать вывод, что наличие третиокарбонатного фрагмента приводит к значительному (до 150°) снижению термостабильности поли-N-винилсукцинимида, что для медицинского применения не является критическим. Впервые определена температура стеклования поли-N-винилсукцинимида, составившая 195-227°С в зависимости от молекулярной массы.

Синтезированные в работе водорастворимые сополимеры N-виниламидоянтарной кислоты с виниловым спиртом и N-винилпирролидоном, не проявляющие бактерицидной активности на моделях бактериальных культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, а также *Escherichia-coli* – родственной нормальной микрофлоре кишечника, могут быть получены щелочным гидролизом сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом и N-винилпирролидоном с последующим переводом в кислотную форму. На их основе могут быть получены водорастворимые формы маслорастворимых активных фармацевтических ингредиентов, например, ремантадина и тримекаина.

ВЫВОДЫ

1. (Co)полимеры N-винилсукцинимиды с заданными молекулярно-массовыми характеристиками и микроструктурой цепи впервые получены контролируемой радикальной полимеризацией с обратимой передачей цепи в присутствии дибензилтретиокарбоната.

2. Показано, что константа передачи цепи на дибензилтретиокарбонат $C_{п\sim 22}$ (60°C) и $C_{п\sim 19}$ (70, 80°C) обеспечивает достаточный контроль молекулярно-массовых характеристик при полимеризации N-винилсукцинимиды в растворе и массе мономера благодаря осуществлению процесса в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации.

3. Выявлено, что в присутствии дибензилтретиокарбоната при сополимеризации N-винилсукцинимиды с винилацетатом достаточный контроль обеспечивается несмотря на то, что дибензилтретиокарбонат не является эффективным агентом передачи цепи для винилацетата. При этом получают сополимеры с градиентной микроструктурой.

4. При сополимеризации N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном повышение выхода сополимера осуществлено с помощью использования полимерного агента передачи цепи, благодаря чему получены композиционно однородные сополимеры в широком диапазоне молекулярных масс – от нескольких тысяч до $\sim 10^5$ Да.

5. Показано, что для двухстадийного синтеза блок-сополимеров N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном вначале должен быть получен гомополимер N-винилпирролидона, представляющий собой высокомолекулярный третиокарбонат, а затем на нем наращивается блок звеньев N-винилсукцинимиды требуемой длины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szwarc, M. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block polymers / M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – V. 78. – № 11. – P. 2656–2657.
2. Szwarc, M. 'Living' Polymers / M. Szwarc // *Nature*. – 1956. – V. 178. – P. 1168–1169.
3. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. Режим доступа <http://goldbook.iupac.org/L03597.html> (февраль 2023).
4. Müller, A.H.E. *Controlled and Living Polymerizations* / Edited by A.H.E.Müller and K.Matyjaszewski. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2009. – P. 612.
5. Jenkins, A.D. Terminology for reversible-deactivation radical polymerization previously called “controlled” radical or “living” radical polymerization (IUPAC Recommendations 2010) / A.D. Jenkins, R.G. Jones, G. Moad // *Pure and Applied Chemistry*. – 2009. – 82(2). – P. 483–491.
6. Hadjichristidis, N. *Block Copolymers: Synthetic Strategies, Physical Properties and Applications* / N. Hadjichristidis, S. Pispas, G. Floudas // John Wiley & Sons, Inc. – Hoboken. – New Jersey. – 2003. – P. 419.
7. Iván, B. Macromolecular Nomenclature Note No. 19-Terminology and classification of quasilinging polymerizations and ideal living polymerizations on the basis of the logic of elementary polymerization reactions, and comments on using the term "controlled" / B. Iván // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2000. – T. 201. – №. 17. – P. 2621–2628.
8. Ziegler, K. Die Bedeutung der alkalimetallorganischen Verbindungen für die Synthese / K. Ziegler // *Angewandte Chemie*, – 1936. – 49(28). – P. 455–460.
9. Ziegler, K. Die Bedeutung der alkalimetallorganischen Verbindungen für die Synthese / K. Ziegler // *Angewandte Chemie*. – 1936. – 49(30). – P. 499–502.
10. Abkin, A. On the kinetics of the polymerisation of 1.3 butadiene in the presence of metallic sodium / A. Abkin, S. Medvedev // *Transactions of the Faraday Society*. – 1936. – V. 32. – P. 286.

11. Webster, O. W. Group-transfer polymerization. 1. A new concept for addition polymerization with organosilicon initiators / O.W. Webster, W.R. Hertler, D.Y. Sogah, W.B. Farnham, T.V. RajanBabu // *Journal of the American Chemical Society*. – 1983. – V. 105. – № 17. – P. 5706–5708.

12. Sogah, D.Y. Telechelic polymers by group transfer polymerization / D.Y. Sogah, O.W. Webster // *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*. – 1983. – V. 21. – № 11. – P. 927–931.

13. Sogah, D.Y. Group transfer polymerization - polymerization of acrylic monomers / D.Y. Sogah, W.R. Hertler, O.W. Webster, G.M. Cohen // *Macromolecules*. – 1987. – V. 20. – № 7. – P. 1473–1488.

14. Webster, O.W. Living Polymerization Methods / O.W. Webster // *Science*. – 1991. – V. 251. – № 4996. – P. 887–893.

15. Webster, O.W. The discovery and Commercialization of Group Transfer Polymerization / O.W. Webster // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2000. – V. 38. – P. 2855–2860.

16. Miyamoto, M. Living polymerization of isobutyl vinyl ether with hydrogen iodide/iodine initiating system / M. Miyamoto, M. Sawamoto, T. Higashimura // *Macromolecules*. – 1984. – V. 17. – № 3. – P. 265–268.

17. Higashimura, T. Mechanisms of living polymerization of vinyl ethers by the hydrogen iodide/iodine initiating system / T. Higashimura, M. Miyamoto, M. Sawamoto // *Macromolecules*. – 1985. – V. 18. – № 4. – P. 611–616.

18. Faust, R. Living carbocationic polymerization. III. Demonstration of the living polymerization of isobutylene / R. Faust, J.P. Kennedy // *Polymer Bulletin*. – 1986. – V. 15. – P. 317–323.

19. Nagy, A. Living carbocationic polymerization. VI. Continuous living polymerization of isobutylene by a bifunctional initiator / A. Nagy, R. Faust, J.P. Kennedy // *Polymer Bulletin*. – 1986. – V. 15. – P. 411–416.

20. Gilliom, L.R. Titanacyclobutanes derived from strained, cyclic olefins: the living polymerization of norbornene / L.R. Gilliom, R.H. Grubbs // *Journal of the American Chemical Society*. – 1986. – V. 108. – № 4. – P. 733–742.

21. Tsarevsky, N.V. Controlled Radical Polymerization: Mechanisms / Edited by N.V. Tsarevsky, J. Chiefari, K. Matyjaszewski, B.S. Sumerlin / ACS Symposium Series 1187. – American Chemical Society: Washington, DC, 2015. – 339p.

22. Matyjaszewski, K. *Macromolecular Engineering. Precise Synthesis, Materials Properties, Applications* / K. Matyjaszewski, Y. Gnanou, L. Leibler // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim. – Germany. – 2007. – V. 1. – Synthetic Techniques. – P. 730.
23. Otsu, T. Role of initiator-transfer agent-terminator (Iniferter) in radical polymerization: polymer design by organic disulfides as iniferters / T. Otsu, M. Yoshida // *Die Makromolekulare Chemie Rapid Communications*. – 1982. – V. 3. – № 2. – P. 127–132.
24. Otsu, T. A model for living radical polymerization / T. Otsu, M. Yoshida, T. Tazaki // *Die Makromolekulare Chemie Rapid Communications*. – 1982. – V. 3. – № 2. – P. 133–140.
25. Georges, M. K. Narrow molecular weight resins by a free-radical polymerization process / M.K. Georges, R.P.N. Veregin, P.M. Kazmaier, G.K. Hamer // *Macromolecules*. – 1993. – V. 26. – № 11. – P. 2987–2988.
26. Wang, J.-S. Controlled/“living” radical polymerization. atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes / J.-S. Wang, K. Matyjaszewski // *Journal of the American Chemical Society*. – 1995. – V. 117. – № 20. – P. 5614–5615.
27. Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization / K. Matyjaszewski, J. Xia // *Chemical reviews*. – 2001. – V. 101. – № 9. – P. 2921–2990.
28. Kato, M. Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris- (triphenylphosphine)ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization / M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura // *Macromolecules*. – 1995. – V. 28. – № 5. – P. 1721–1723.
29. Yamago, S. Precision Polymer Synthesis by Degenerative Transfer Controlled/Living Radical Polymerization Using Organotellurium, Organostibine, and Organobismuthine Chain-Transfer Agents / S. Yamago // *Chemical Reviews*. – 2009. – V. 109. – № 11 – P. 5051–5068.
30. Debuigne, A. Overview of cobalt-mediated radical polymerization: Roots, state of the art and future prospects / A. Debuigne, R. Poli, C. Jérôme, R. Jérôme, C. Detrembleur // *Progress in Polymer Science*. – 2009. – V. 34. – № 3. – P. 211–239.
31. Hurtgen, M. Insight into Organometallic-Mediated Radical Polymerization / M. Hurtgen, C. Detrembleur, C. Jerome, A. Debuigne // *Polymer Reviews*. – 2011. – V. 51. № 2. – P. 188–213.

32. Rosen, B.M. Single-Electron Transfer and Single-Electron Transfer Degenerative Chain Transfer Living Radical Polymerization / B.M. Rosen, V. Percec // *Chemical Reviews*. – 2009. – V. 109. – № 11. – P. 5069–5119.

33. Chiefari, J. Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process / J.Chiefari, Y.K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T.P.T. Le, R.T.A. Mayadunne, G.F. Meijs, C.L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Macromolecules*. – 1998. – V. 31, № 16. – P. 5559–5562.

34. Meijs, G.F. Chain transfer by an addition-fragmentation mechanism. The use of α -benzyloxystyrene for the preparation of low-molecular-weight poly(methyl methacrylate) and polystyrene / G.F. Meijs, E. Rizzardo // *Die Makromolekulare Chemie Rapid Communications*. – 1988. – V. 9. – № 8. – P. 547–551.

35. Keddie, D.J. RAFT Agent Design and Synthesis / D.J. Keddie, G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Macromolecules*. – 2012. – V. 45. – № 13. – P. 5321–5342.

36. Barner-Kowollik, C. Handbook of RAFT Polymerization / C. Barner-Kowollik // Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – 2008. – P. 543.

37. Moad, G. RAFT Polymerization: Methods, Synthesis, and Applications, 2 Volume Set / G. Moad, E. Rizzardo // WILEY-VCH GmbH. – 2021. – P. 1280.

38. Moad, G. Living Radical Polymerization by the RAFT Process / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Australian Journal of Chemistry*. – 2005. – V. 58. – № 6. – P. 379–410.

39. Moad, G. Living Radical Polymerization by the RAFT Process – A First Update / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Australian Journal of Chemistry*. – 2006. – V. 59. – № 10. – P. 669–692.

40. Moad, G. Living Radical Polymerization by the RAFT Process – A Second Update / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Australian Journal of Chemistry*. – 2009. – V. 62. – № 11. – P. 1402–1472.

41. Moad, G. Living Radical Polymerization by the RAFT Process – A Third Update / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Australian Journal of Chemistry*. – 2012. – V. 65. – № 8. – P. 985–1076.

42. Moad, G. Radical addition fragmentation chemistry in polymer synthesis / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Polymer*. – 2008. – V. 49. – № 5. – P. 1079–1131.

43. Moad, G. Some Recent Developments in RAFT Polymerization / G. Moad, E. Biccocchi, M. Chen, J. Chiefari, C. Guerrero-Sanchez, M. Haeussler, S. Houshyar, D. Keddie, E. Rizzardo, S.H. Thang, J. Tsanaktsidis // *In Progress in Controlled Radical Polymerization:*

Mechanisms and Techniques; Matyjaszewski, K., et al.; ACS Symposium Series. – American Chemical Society. – Washington, DC. – 2012. – P. 243–258.

44. Moad, G. RAFT Polymerization and Some of its Applications / G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // Chemistry – An Asian Journal. – 2013. – V. 8. – № 8. – P. 1634–1644.

45. Черникова, Е.В. Полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму присоединения-фрагментации: фундаментальные основы и практическая реализация / Е.В. Черникова, Е.В. Сивцов // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2017. – Т. 59. – № 2. С. 93–123.

46. Черникова, Е.В. Псевдоживая радикальная полимеризация метилметакрилата в присутствии S,S'-бис(метил-2-изобутират)третиокарбоната / Е.В. Черникова, П.С. Терпугова, А.А. Баскаков, А.В. Плуталова, Е.С. Гарина, Е.В. Сивцов // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2010. – Т. 52. – № 3. – С. 487–497.

47. Plummer, R. Effect of Impurities in Cumyl Dithiobenzoate on RAFT-Mediated Polymerizations / R. Plummer, Y.-K. Goh, A.K. Whittaker, M.J. Monteiro // Macromolecules. – 2005. – V. 38. – № 12. – P. 5352–5355.

48. Favier, A. A Detailed On-Line FT/NIR and ¹H NMR Spectroscopic Investigation into Factors Causing Inhibition in Xanthate-Mediated Vinyl Acetate Polymerization / A. Favier, C. Barner-Kowollik, T.P. Davis, M.H. Stenzel // Macromolecular Chemistry and Physics. – 2004. – V. 205. – № 7. – P. 925–936.

49. Pound, G. Unexpected reactions associated with the xanthate-mediated polymerization of N-vinylpyrrolidone / G. Pound, Z. Eksteen, R. Pfukwa, J.M. McKenzie, R.F.M. Lange, B. Klumperman // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2008. – V. 46. – № 19. – P. 6575–6593.

50. Moad, C.L. Fundamentals of reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) / C.L. Moad, G. Moad // Chemistry Teacher International. – 2020. – V. 3. – № 2. – P. 3–17.

51. Moad, G. RAFT polymerization to form stimuli-responsive polymers / G. Moad // Polymer Chemistry. – 2017. – V. 8. – № 1. – P. 177–219.

52. Сивцов, Е.В. Особенности микроструктуры сополимеров, образующихся при радикальной сополимеризации в условиях обратимой передачи цепи в присутствии симметричных третиокарбонатов / Е.В. Сивцов, Е.В. Черникова // Тезисы доклада на Шестой Всероссийской Каргинской Конференции "Полимеры – 2014". – МГУ. – 2014. – Т. II. – С. 425.

53. Гостев, А.И. Микроструктура сополимеров, получающихся в условиях обратимой передачи цепи при сополимеризации мономеров, различающихся по реакционной способности / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // Сборник тезисов IV научно-технической конференции молодых ученых "Неделя науки – 2014". – СПбГТИ(ТУ). – 2014. – С. 124.

54. Sivtsov, E Three types of gradient microstructure as the possible results of RAFT copolymerization in the presence of symmetrical trithiocarbonates / E. Sivtsov, E. Chernikova, V. Yulusov, E. Garina // Baltic Polymer Symposium 2012. – Riga. – 2012. – P. 201.

55. Sivtsov, E. Symmetrical, asymmetrical and terminal polymer microstructures forming via RAFT polymerization in the presence of symmetrical trithiocarbonates / E. Sivtsov, A. Gostev, E. Chernikova // European Polymer Congress (EPF 2013). – Pisa. – 2013. – P. 1–87.

56. Chernikova, E. Governing of trithiocarbonate group location in the polymeric chain for the controlled synthesis of desired block-copolymer structure / E. Chernikova, D. Vishnevetskiy, M. Bugakov, N. Boiko, E. Sivtsov // Baltic Polymer Symposium 2012. – Riga. – 2012. – P. 151.

57. Вишневецкий, Д.В. Влияние химической природы мономера и "уходящей" группы в симметричном тритиокарбонате как агента обратимой передачи цепи на положение тритиокарбонатной группы в образующихся макромолекулах / Д.В. Вишневецкий, Е.В. Черникова, Е.С. Гарина, Е.В. Сивцов // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2013. – Т. 55. – № 9. – С. 1221–1232.

58. Postma, A. Thermolysis of RAFT-Synthesized Polymers. A Convenient Method for Trithiocarbonate Group Elimination / A. Postma, T.P. Davis, G. Moad, , M.S. O'Shea // Macromolecules. – 2005. – V. 38. – №13. – P.5371–5374.

59. Perrier, S. Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer Polymerization: End Group Modification for Functionalized Polymers and Chain Transfer Agent Recovery / S. Perrier, P. Takolpuckdee, C.A. Mars // Macromolecules. – 2005. – V. 38. – № 6. – P. 2033–2036.

60. Chernikova, E.V. Thermal stability of styrene/n-butyl acrylate RAFT-based copolymers / E.V. Chernikova, A.V. Plutalova, E.S. Garina, D.V. Vishnevetsky // Polymer Chemistry. – 2016. – V. 7. – № 21. – P. 3622–3632.

61. Chong, B. Thermolysis of RAFT-Synthesized Poly(Methyl Methacrylate) / B. Chong, G. Moad, E. Rizzardo, M. Skidmore, S.H. Thang // *Australian Journal of Chemistry*. – 2006. – V. 59. – № 10. – P. 755.
62. Беканова, М.З. Радикальное замещение дитиокарбонильной группы полиметилметакрилата, полученного полимеризацией с обратимой передачей цепи / М.З. Беканова, Н.К. Неумолотов, А.Д. Ябланович, А.В. Плуталова, Е.В. Черникова // *Высокомолекулярные соединения. – Серия С*. – 2019. – Т. 61. – № 1. – С. 165–176.
63. Bekanova, M.Z. Thermal stability of raft-based poly(methyl methacrylate): A kinetic study of the dithiobenzoate and trithiocarbonate end-group effect / M.Z. Bekanova, N.K. Neumolotov, A.D. Jablanovic, A.V. Plutalova, E.V. Chernikova, Y.V. Kudryavtsev // *Polymer Degradation and Stability*. – 2019. – V. 164. — P. 18–27.
64. Moad, G. Fundamentals of RAFT polymerization / G. Moad, E. Rizzardo, H. Thang San // in *Fundamentals of Controlled/Living Radical Polymerization*. – Cambridge. – 2013. – P. 205–249.
65. Benaglia, M. Universal (Switchable) RAFT Agents / M. Benaglia, J. Chiefari, Y.K. Chong, G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – V. 131. – № 20. – P. 6914–6915.
66. Benaglia, M. Polystyrene-block-poly(vinyl acetate) through the Use of a Switchable RAFT Agent / M. Benaglia, M. Chen, Y.K. Chong, G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Macromolecules*. – 2009. – V. 42. – № 24. – P. 9384–9386.
67. Moad, G. Advances in Switchable RAFT Polymerization / G. Moad, D. Keddie, C. Guerrero-Sanchez, E. Rizzardo, S.H. Thang // *Macromolecular Symposia*. – 2015. – V. 350. – № 1. – P. 34–42.
68. Stace, S.J. The effect of Z-group modification on the RAFT polymerization of N-vinylpyrrolidone controlled by “switchable” N-pyridyl-functional dithiocarbamates / S.J. Stace, G. Moad, C.M. Fellows, D.J. Keddie // *Polymer Chemistry*. – 2015. – V. 6. – № 40. – P. 7119–7126.
69. Moad, G. Block Copolymer Synthesis through the Use of Switchable RAFT Agents / G. Moad, M. Benaglia, M. Chen, J. Chiefari, Y.K. Chong, D.J. Keddie, E. Rizzardo S.H. Thang // *ACS Symposium Series*. – 2011. – P. 81–102.
70. Yan, Y. Universal xanthate-mediated controlled free radical polymerizations of the “less activated” vinyl monomers / Y. Yan, W. Zhang, Y. Qiu, Z. Zhang, J. Zhu, Z. Cheng, W.

Zhang, X. Zhu // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2010. – V. 48. – № 22. – P. 5206–5214.

71. Negulescu, I. Copolymerization behaviour of some N-vinyl monomers / I. Negulescu, D. Feldman, C. Simionescu // *Polymer*. – 1972. – V. 13. – № 4. – P. 149–152.

72. Biswas, M. Polymerization of N-Vinyl Monomers by Halogens and Halogenated Compounds / M. Biswas // *Journal of Macromolecular Science Part C: Polymer Reviews*. – 1976. – V. 14. – № 1. – P. 1–26.

73. Tanaka, J. Characterization of N-Vinyl Monomers on the Revised Q,e-Scheme / J. Tanaka, A. Yamada // *Journal of Macromolecular Science: Part A – Chemistry*. – 1984. – V. 21. – № 6-7. – P. 677–682.

74. Сивцов, Е.В. О реакционной способности N-винильных мономеров / Е.В. Сивцов, Н.А. Лавров, А.Ф. Николаев // *Пластические массы*. – 2000. – № 3. – С. 9–18.

75. Смирнов, А.И. Реакционная способность О- и N-винильных мономеров в реакциях радикальной чередующейся сополимеризации: автореф. дис. д-ра хим. наук: 02.00.06 / А.И. Смирнов; МГУ им. М.В.Ломоносова. – М., 1989. – 47 с.

76. Сивцов, Е.В. Влияние среды на радикальную (со)полимеризацию N-винильных мономеров / Е.В. Сивцов, Н.А. Лавров, А.Ф. Николаев // *Пластические массы*. – 2001. – № 10. – С. 32–42.

77. Лавров, Н.А. Теоретические аспекты регулирования бинарной радикальной сополимеризации с участием акриловых и N-винильных мономеров / Н.А. Лавров, Е.В. Сивцов // *Пластические массы*. – 2011. – № 2. – С. 30–42.

78. Nakabayashi, K. Recent Progress in Controlled Radical Polymerization of N-Vinyl Monomers / K. Nakabayashi, H. Mori // *European Polymer Journal*. – 2013. – V. 49. – № 10. – P. 2808–2838.

79. Green, M. Tailoring macromolecular architecture with imidazole functionality: A perspective for controlled polymerization processes / M.D. Green, M.H. Allen, J.M. Dennis, D.S. la Cruz, R. Gao, K.I. Winey, T.E. Long // *European Polymer Journal*. – 2011. – V. 47. – № 4. – P. 486–496.

80. Mori, H. RAFT Polymerization of Nonconjugated N-Vinyl Monomers and Synthesis of Novel Functional Polymers / H. Mori // *Journal of the Japan Society of Colour Material*. – 2008. – V. 81. – № 12. – P. 523–530.

81. Roka, N. Recent Advances in the Synthesis of Complex Macromolecular Architectures Based on Poly(N-vinylpyrrolidone) and the RAFT Polymerization Technique /

N. Roka, O. Kokkorogianni, P. Kontoes-Georgoudakis, I. Choinopoulos, M. Pitsikalis // *Polymers*. – 2022. – V. 14. – № 4. – P. 701.

82. Wan, D. Xanthate-Mediated Radical Polymerization of N-Vinylpyrrolidone in Fluoroalcohols for Simultaneous Control of Molecular Weight and Tacticity / D. Wan, K. Satoh, M. Kamigaito, Y. Okamoto // *Macromolecules*. – 2005. – V. 38. – P. 10397–10405.

83. Nguyen, T. L. U. Investigation of the influence of the architectures of poly(vinyl pyrrolidone) polymers made via the reversible addition–fragmentation chain transfer/macromolecular design via the interchange of xanthates mechanism on the stabilization of suspension polymerizations / T.L.U. Nguyen, K. Eagles, T.P. Davis, C. Barner-Kowollik, M.H. Stenzel // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2006. – V. 44. – № 15. – P. 4372–4383.

84. Guinaudeau, A. Aqueous RAFT/MADIX polymerisation of N-vinyl pyrrolidone at ambient temperature / A. Guinaudeau, S. Mazières, D.J. Wilson, M. Destarac // *Polymer Chemistry*. – 2012. – V. 3. – № 1. – P. 81–84.

85. Devasia, R. Controlled Radical Polymerization of N-vinylpyrrolidone by Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) and the Synthesis of its Block Copolymers / R. Devasia, R.L. Bindu, N. Mougin, Y. Gnanou // *Polym.Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem)*. – 2005. – V. 46. – P. 195–196.

86. Postma, A. RAFT Polymerization with Phthalimidomethyl Trithiocarbonates or Xanthates. On the Origin of Bimodal Molecular Weight Distributions in Living Radical Polymerization / A. Postma, T.P. Davis, G. Li, G. Moad, M.S. O'Shea // *Macromolecules*. – 2006. – V. 39. – P. 5307–5318.

87. Pound, G. In-Situ NMR Spectroscopy for Probing the Efficiency of RAFT/MADIX Agents / G. Pound, J.B. McLeary, J.M. McRenzie, R.F.M. Lange, B. Klumperman // *Macromolecules*. – 2006. – V. 39. – № 23. – P. 7796–7797.

88. Bailly, N. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(vinyl acetate) as a Drug Delivery Vehicle for Hydrophobic Drugs / N. Bailly, M. Thomas, B. Klumperman // *Biomacromolecules*. – 2012. – V. 13. – № 12. – P. 4109–4117.

89. Huang, C.-F. Homopolymerization and Block Copolymerization of N-Vinylpyrrolidone by ATRP and RAFT with Haloxanthate Inifers / C.-F. Huang, R. Nicolaÿ, Y. Kwak, F.-C. Chang, K. Matyjaszewski // *Macromolecules*. – 2009. – V. 42. – № 21. – P. 8198–8210.

90. Pound, G. Xanthate-Mediated Copolymerization of Vinyl Monomers for Amphiphilic and Double-Hydrophilic Block Copolymers with Poly(ethylene glycol) / G. Pound, F. Aguesse, J.B. McLeary, R.F.M. Lange, B. Klumperman // *Macromolecules*. – 2007. – V. 40. – № 25. – P. 8861–8871.

91. Devasia, R. Controlled Radical Polymerization of N-Vinylpyrrolidone by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Process / R. Devasia, R.L. Bindu, R. Borsali, N. Mougin, Y. Gnanou // *Macromolecular Symposia*. – 2005. – V. 229. – № 1. – P. 8–17.

92. Mishra, V. RAFT polymerization of N-vinyl pyrrolidone using prop-2-ynyl morpholine-4-carbodithioate as a new chain transfer agent / V. Mishra, R. Kumar // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2011. – V. 124. – № 6. – P. 4475–4485.

93. Черникова, Е.В. Контролируемая радикальная полимеризация N-винилпирролидона и N-винилсукцинимиды в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединение-фрагментация / Е.В.Черникова, П.С. Терпугова, А.Н. Филиппов, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев, А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // *Журнал прикладной химии*. – 2009. – Т. 82. – № 10. – С. 1730–1737.

94. Bilalis, P. Controlled nitroxide-mediated and reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization of N-vinylpyrrolidone: Synthesis of block copolymers with styrene and 2-vinylpyridine / P. Bilalis, M. Pitsikalis, N. Hadjichristidis // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2005. – V. 44. – № 1. – P. 659–665.

95. Голубев, В.Б. Спектры ЭПР и структура радикальных интермедиатов при контролируемой радикальной полимеризации в присутствии агентов обратимой передачи цепи / В.Б. Голубев, Е.В. Черникова, Е.А. Леонова, А.В. Морозов // *Высокомолекулярные соединения. – Серия А*. – 2005. – Т. 47. – № 7. – С. 1115–1123.

96. Chernikova, E.V. Controlled free-radical polymerization of N-vinylpyrrolidone in the presence of di-tert-butyltrithiocarbonate as a chain transfer agent / E. Chernikova, E. Leonova, A. Okhlopov, V. Golubev // *40th International Symposium on Macromolecules. MACRO–2004 – 2004. – Congress Proceedings. Section 2.1. Session 2.1.6*.

97. Черникова, Е.В. Контролируемый синтез олиго- и поли-N-винилпирролидона методом RAFT-полимеризации / Е.В. Черникова, А.А. Охлопков, Е.А. Леонова, В.Б. Голубев // *III Всероссийская Каргинская конференция “Полимеры 2004”*. – Москва. – МГУ. – 2004. – С. 159.

98. Terpuгова, P. Controlled radical homo- and copolymerization of butyl acrylates with N-vinyl pyrrolidone via a RAFT technique / P. Terpuгова, E. Chernikova, A. Philippov,

A. Pavlov, E. Garina, V. Golubev, G. Wegner, B. Minch, S. Hess // 4-th IUPAC sponsored International Symposium on Radical polymerization: kinetics and mechanism. – Lucca. – 2006. – P. 62.

99. Филиппов А.Н. Контролируемая радикальная гомо- и сополимеризация N-винилпирролидона в присутствии агентов обратимой передачи цепи / А.Н. Филиппов, А.С. Павлов, П.С. Терпугова, Е.В. Черникова, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев // Материалы II Санкт-Петербургской конференции молодых ученых “Современные проблемы науки о полимерах”. – 2006. – ч. 2. – С. 33.

100. Терпугова, П.С. Контролируемая радикальная сополимеризация бутилакрилатов с N-винилпирролидоном в присутствии тритиокарбоната / П.С. Терпугова, Е.В. Черникова, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев, G. Wegner, B. Minch, S. Hess // IV Всероссийская Каргинская конференция “Наука о полимерах 21-му веку”. – 2007. – Москва. – МГУ. – С. 277.

101. Moad, G. Mechanism and Kinetics of Dithiobenzoate-Mediated RAFT Polymerization - Status of the Dilemma / G. Moad // Macromolecular Chemistry and Physics. – 2013. – V. 215. – № 1. – P. 9–26.

102. Terpugova, P. Free-radical polymerization of N-vinylpyrrolidone via a RAFT technique / P. Terpugova, E. Chernikova, A. Filippov, V. Golubev, P. Castignolles, G. Wegner, Ch. Bui, M. Save, B. Charleux. // European Polymer Congress 2005. – Moscow. – P. 1.4–51.

103. Черникова, Е.В. Псевдоживая радикальная гомо- и сополимеризация по механизму обратимой передачи цепи: дисс. д-ра хим. наук: 02.00.06 / Е.В. Черникова; МГУ им. М.В.Ломоносова. – М., 2010. – 325 с.

104. Гостев, А.И. Контролируемая радикальная полимеризация N-винилсукцинимиды в присутствии бензилдителибензоата как агента обратимой передачи цепи / А.И. Гостев, Е.В. Черникова, Е.В. Сивцов // Материалы Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «Ломоносов-2008». – 2008. – С. 123.

105. Sivtsov, E.V. RAFT polymerization of N-vinylsuccinimide in the presence of benzyl dithiobenzoate / E.V. Sivtsov, E.V. Chernikova, A.I. Gostev // “Modern Problems of Polymer Science”, 4th Saint-Petersburg Young Scientists Conference (with international participation) devoted to the 60-th anniversary of the Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences. – SPb. – 2008. – P. 58.

106. Sivtsov, E. Controlled Free-Radical Copolymerization of N-vinyl succinimide and n-Butyl Acrylate via a Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Technique / E. Sivtsov, E. Chernikova, A. Gostev, E. Garina // *Macromol. Symp.* – 2010. – V. 296. – № 1. – P. 112–120.

107. Sivtsov, E.V. Free-radical Copolymerization of N-Vinylsuccinimide and Butyl Acrylate: Conventional and RAFT Techniques / E.V. Sivtsov, E.V. Chernikova, A.I. Gostev, N.A. Lavrov // *Polymer Synthesis, Grand Oasis Cancun.* – Cambridge: Zing Conferences. – 2008. – P. 46.

108. Gostev, A. Dibenzyl trithiocarbonate mediated reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization of N-vinylsuccinimide with butyl acrylate / A. Gostev, E. Sivtsov, E. Chernikova, S. Teplitskiy // *European Polymer Congress 2009.* – Graz. – 2009. – P. 67.

109. Sivtsov, E. Synthesis of gradient copolymers of N-vinylsuccinimide with butyl acrylate via reversible addition-fragmentation chain transfer (raft) polymerization / E. Sivtsov, A. Gostev, E. Chernikova // *Baltic Polymer Symposium 2009.* – Riga: RTU. – 2009. – P. 91.

110. Сивцов, Е.В. Синтез композиционно однородных сополимеров N-винилсукцинимиды и бутилакрилата методом контролируемой радикальной полимеризации по механизму обратимой передачи цепи / Е.В. Сивцов, А.И. Гостев, Е.В. Черникова, Е.С. Гарина // V Всероссийская Каргинская Конференция "Полимеры – 2010". Секция 1 "Синтез и химические превращения полимеров". [Электронный ресурс]. – М.: МГУ. – 2010. – С. 1–152.

111. Gostev, A. Synthesis of compositionally homogeneous copolymers of N-vinylsuccinimide via RAFT polymerization for biomedical applications / A. Gostev, E. Sivtsov // *European Polymer Congress (EPF 2013).* – Pisa. – 2013. – P 1–31.

112. Ringsdorf, H. Structure and properties of pharmacologically active polymers / H. Ringsdorf // *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia.* – 1975. – V. 51. – № 1. – P. 135–153.

113. Bader, H. Watersoluble polymers in medicine / H. Bader, H. Ringsdorf, B. Schmidt // *Angewandte Makromolekulare Chemie.* – 1984. – V. 123. – №. 1. – P. 457–485.

114. Kopeček, J. Soluble biomedical polymers / J. Kopeček // *Polim Med.* – 1977. – V. 7. – № 3. – P. 191–221.

115. Yang, J. Polymeric Drugs / J. Yang, J. Kopeček // *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials.* Springer, Berlin, Heidelberg. – 2014. – P. 1–9.

116. Ушаков, С.Н. Синтетические полимеры лекарственного назначения / С.Н. Ушаков. – Л.: Медгиз, 1962. – 42 с.
117. Jatzkewitz, H. An ein kolloidales Blutplasma-Ersatzmittel (Polyvinylpyrrolidon) gebundenes Peptamin (Glycyl-L-leucyl-mezcalin) als neuartige Depotform für biologisch aktive primäre Amine (Mezcalin) / H. Jatzkewitz // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* – 1954. – V. 297. – № 1. P. 149–156.
118. Luxenhofer, R. A tutorial translation of the description of the historically first polymer drug conjugate and its in vivo evaluation / R. Luxenhofer // *Zeitschrift Für Naturforschung C.* – 2020. – V. 75. – № 9-10. – P. 303–311.
119. Платэ, Н.А. Физиологически активные полимеры / Н.А. Платэ, А.Е. Васильев. – М.: Химия, 1986. – 296 с.
120. Полимеры – носители биологически активных веществ / Е.Ф. Панарин, Н.А. Лавров, М.В. Соловский, Л.И. Шальнова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2014. – 304 с.
121. Афиногенов, Г.Е. Антимикробные полимеры / Г.Е. Афиногенов, Е.Ф. Панарин. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 264 с.
122. Панарин, Е.Ф. N-виниламиды и полимеры на их основе – носители биологически активных веществ / Е.Ф. Панарин // *Известия академии наук, Серия химическая.* – 2015. – № 1. – С. 15–23.
123. Duncan, R. Polymer therapeutics: Top 10 selling pharmaceuticals — What next? / R. Duncan // *Journal of Controlled Release.* – 2014. – V. 190. – P. 371–380.
124. Васильев, А.Е. Макромолекулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы / А.Е. Васильев, А.Б. Давыдов // *Журнал ВХО им. Д.И.Менделеева.* – 1985. – Т. XXX. – №4. – С. 395–402.
125. Teodorescu, M. Poly(vinylpyrrolidone) – a versatile polymer for biomedical and beyond medical applications / M. Teodorescu, M. Bercea // *Polymer-Plastics Technology and Engineering.* – 2015. – V. 54. – P. 923–943.
126. Kadajji, V.G Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications / V.G. Kadajji, G.V. Betageri // *Polymers.* – 2011. – V. 3. – № 4. – P. 1972–2009.
127. Панарин, Е.Ф. Синтез и свойства сополимеров винилпирролидона с диацеталем акролеина / Е.Ф. Панарин, И.И. Гаврилова, В.В. Нестеров // *Высокомолекулярные соединения.* – Сер. Б. – 1978. – Т. 20. – № 1. – С. 66–69.

128. Панарин, Е.Ф. Ацилирование гидрокортизона сополимером малеинового ангидрида с винилпирролидоном / Е.Ф. Панарин, Д.В. Пестов, К.К. Калниньш // Журнал Прикладной Химии. – 1995. – Т. 68. – № 4. – С. 680–683.

129. Pató, J. Polymeric prodrugs. 1. Synthesis by direct coupling of drugs / J. Pató, M. Azori, F. Tüdös // Die Makromolekulare Chemie Rapid Communications. – 1982. – V. 3. – № 9. – P. 643–647.

130. Назарова, О.В. Полимерные активированные сложные эфиры как высокореакционноспособные реагенты для модификации биологически активных веществ / О.В. Назарова, Е.Ф. Панарин // Журнал Прикладной Химии. – 1999. – Т. 72. – № 1. – С. 529–541.

131. Панарин, Е.Ф. Сополимеризация винилпирролидона с моноаллиламмониевыми солями. Панарин Е.Ф., Тарасова Н.Н., Горбунова О.П. // Журнал Прикладной Химии. – 1993. – Т.66, №11. – С.2525–2530.

132. Solovskij, M.V Radiation-induced Chemical Synthesis of Carriers of Biologically active compounds: Copolymers of N-vinylpyrrolidone with allyl alcohol and allilamine / M.V. Solovskij, A.A. Gudajitis, A.S. Boymirzaev, V.V. Nesterov, E.F. Panarin // Iranian Polymer Journal. – 2001. – V. 10. – № 6. – P. 347–354.

133. Ушаков, С.Н. О сополимеризации кротоновой кислоты с винилпирролидоном / С.Н. Ушаков, В.А. Кропачев, Л.Б. Трухманова, Р.И. Груз, Т.М. Маркелова // Высокомолекулярные соединения. – Сер. А. – 1967. – Т. 9. – № 8. – С. 1807–1813.

134. Киселев, О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа / О.И. Киселев. – СПб.: ООО «Издательство “Росток”», 2012. – 272 с.

135. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей / О.И. Киселев, Э.Г. Деева, А.В. Слита, В.Г. Платонов. – СПб.: Информ.-аналит. центр «Время», 2000. – 132 с.

136. Пат. 2394618 Российская Федерация, МПК C08F 6/00. Водорастворимые полимерные комплексы арбидола / М.Ю. Еропкин, М.В Соловский, М.Ю. Смирнова, Е.Ф. Панарин, О.И. Киселев, Т.С. Брызжикова, Т.М. Гудкова; заявитель и патентообладатель: ГУ НИИ гриппа РАМН, ИВС РАН. – 2008127672/04; заявл. 2008.07.07 ; опубл. 2010.01.20.

137. Пат. 2016112958 Российская Федерация, МПК C08F 120/56. Сульфосодержащие полимеры с собственной противовирусной активностью / М.Ю.

Смирнова, М.В. Соловский, Е.М. Еропкина, М.Ю. Еропкин; заявитель и патентообладатель: ИВС РАН. – 2016112958; заявл. 2016.04.06 ; опубл. 2017.11.14.

138. Пат. 2475255 Российская Федерация, МПК А61К 36/15. Способ получения противовирусного водорастворимого полимерного комплекса арбидола / В.А. Бабкин, О.И. Киселев; заявитель и патентообладатель: ООО ИНПФ "Химия древесины Фарма". – 2011148552/15; заявл. 2011.11.29 ; опубл. 2013.02.20; Бюл. №5.

139. Пат. 2006105573 Российская Федерация, МПК С08F 226/00. Водорастворимые полимерные комплексы антибиотиков-аминоглюкозидов и низкомолекулярные сополимеры акриламида и (мет)акриловой кислоты для них / М.В. Соловский, М.В., М.Ю. Еропкин, Е.М. Еропкина, О.И. Киселев, Е.Ф. Панарин, И.И. Гаврилова, Е.Л. Шульцева; заявитель и патентообладатель: ГУ НИИ гриппа РАМН, ИВС РАН. – 2006105573/04; заявл. 2006.02.22 ; опубл. 2007.09.20; Бюл. №26.

140. Пат. 2623877 Российская Федерация, МПК А61К 31/496. Способ получения полимерных комплексов рифампицина с пониженной токсичностью и высокой противотуберкулезной активностью / М.В. Соловский, М.С. Борисенко, М.Ю. Смирнова; заявитель и патентообладатель: ИВС РАН. – 2016131929; заявл. 2016.08.04 ; опубл. 2017.06.29; Бюл. №19.

141. Шальнова, Л.И. Особенности синтеза биологически активных карбоксилсодержащих (со)полимеров винилового и акрилового ряда / Л.И. Шальнова, Н.А. Лавров, С.А. Сельков, В.Г. Платонов, Н.Г. Зубрицкая, Т.В. Иванова, Л.С. Машина // Известия СПбГТИ(ТУ). – 2013. – Т. 19. – № 43. – С. 55–60.

142. Шальнова, Л.И. Синтез полимерных физиологически активных соединений на основе сополимеров N-винилсукцинаминовой и акриловой кислот / Л.И. Шальнова, Г.М. Антонова, Е.Д. Андреева, Л.С. Машина, Т.В. Иванова, Г.Г. Тихомирова, В.Г. Платонов, Н.А. Лавров // Плазмасы со специальными свойствами. Сборник научных трудов. – СПб.: ЦОП "Профессия", 2011. – 344 с.

143. Шальнова, Л.И. Материалы на основе сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты для медицинского применения / Л.И. Шальнова, А.Ф. Николаев // Пластические массы. – 2000. – № 3. – С. 42–45.

144. Лавров, Н.А. Полимеры на основе N-винилсукцинимиды / Н.А. Лавров. – СПб.: ЦОП "Профессия", 2011. – 240 с.

145. Николаев, А.Ф. Особенности сополимеризации N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном / А.Ф. Николаев, Г.П. Терещенко, Н.Я. Саливон, Ф.О. Позднякова,

З.Г. Проскурякова // Высокомолекулярные соединения. – Сер. А. – 1972. – Т. 14. – № 11. С. 2368–2370.

146. Пат. 2071323 Российская Федерация, МПКА61К 31/785. Противовирусный препарат «Полирем» / О.И. Киселев, Н.П. Чижов, И.В. Ильенко, В.Г. Платонов, А.Ф. Николаев, Л.И. Шальнова, Л.С. Ефимова, С.А. Сельков, Е.А. Трофимова, Н.В. Абрамова; заявитель и патентообладатель: СПбГТИ(ТУ), ГУ НИИ гриппа РАМН. – 94036709/14; заявл. 1994.09.30 ; опубл. 1997.01.10; Бюл. №1. С. 14.

147. Платонов, В.Г. Противовирусная активность полимерного соединения α -этил- α (адамантил)метиламина / В.Г. Платонов, Л.И. Шальнова, Н.В. Александрова, В.И. Ильенко, А.Ф. Николаев // Клиника, патогенез и лечение гриппа и других ОРЗ: Сб. науч. тр. / ВНИИ гриппа. – Л., 1989. – С. 150–154.

148. Сельков, С.А. Клиническое использование нового противогерпетического препарата «ПОЛИРЕМ» в терапии рецидивирующей герпетической инфекции / С.А. Сельков, Н.А. Кохреидзе, Л.И. Шальнова, В.Г. Платонов // XXI юбилейная международная конференция «ГРИПП – XXI век». – СПб., 1997. – С. 59.

149. Шальнова, Л.И. Полимерные фармакологически активные композиции сополи-*N*-винилсукциаминовой кислоты / Л.И. Шальнова, Е.А. Трофимова, Е.С. Алексеева, С.А. Сельков, Г.М. Антонова // Пластмассы со специальными свойствами: Межвуз. сб. науч. тр. – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2006. – С. 111–113.

150. Алексеева, Е.С. Применение полимерных средств на основе сополиаминосукцинатов при заболеваниях парадонта / Е.С. Алексеева, С.Б. Улитовский, Л.И. Шальнова, С.А. Сельков // Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике: Сб. материалов 1-й международной научно-практ. конф. – СПб.: ООО НТЦ «Медполимер», 2005. – С. 206–209.

151. Ермаева, Е.С. О перспективности применения гидрогеля «Виро-сан» при лечении начальных форм заболеваний парадонта / Е.С. Ермаева, Е.С. Алексеева, Л.П. Степанова, С.А. Сельков, Л.И. Шальнова // Пародонтология. – 2003. – Т. 3. – № 28. – С. 61–63.

152. А.с. 456812 СССР. Способ модификации карбоксилсодержащих полимеров / А.Ф. Николаев, В.М. Бондаренко, О.Ф. Гинзбург, В.Г. Рупышев, Н.К. Шакалова, Г.П. Терещенко. – 1912286/23-5; Заявл. 09.04.73 ; опубликовано 26.02.75, Бюл. №2. – С. 47.

153. Николаев, А.Ф. Синтез амидных производных натриевой соли α -аминосалициловой кислоты реакцией в цепях карбоксилсодержащих сополимеров / А.Ф.

Николаев, В.М. Бондаренко, О.Ф. Гинзбург, В.Г. Рупышев // Химико-фармацевтический журнал. – 1975. – Т. 9. – № 10. – С. 5–8.

154. Могилевич, И.М. Синтез физиологически активных амидов сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты и амантадина / И.М. Могилевич, Л.И. Шальнова, И.М. Бондаренко // Технология высокомолекулярных соединений: Сб. науч. тр. – Л.: ЛТИ им. Ленсовета. – 1980. – С. 73–83.

155. Duncan, R. The dawning era of polymer therapeutics / R. Duncan // Nature Reviews Drug Discovery volume. – 2003. – V. 2. – P. 347–360.

156. Fraser, J. R. E. Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit / J.R.E. Fraser, T.C. Laurent, H. Pertoft, E. Baxter // Biochemical Journal. – 1981. – V. 200. – P. 415–424.

157. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. – 6-е изд. – М. : Лаборатория знаний, 2019. – 509 с.

158. Dorman, D.C. Toxicity associated with ingestion of a polyacrylic acid hydrogel dog pad / D.C. Dorman, M.L. Foster, B. Olesnevich, B. Bolon, A. Castel, M. Sokolsky-Papkov, C.L. Mariani // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. – 2018. – V. 30. – № 5. – P. 708–714.

159. Overberger, C.G. The Preparation of Some Aliphatic Azo Nitriles and their Decomposition in Solution / C.G. Overberger, M.T. O'Shaughnessy, H. Shalit // Journal of the American Chemical Society. – 1949. – V. 71. – № 8. – P. 2661–2666.

160. Brandrup, J. Polymer Handbook / Ed. by J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Grulke. – New York: Wiley, 1999. – P. II-2–II-3

161. Patent US6369158 B1. Dibenzyltrithiocarbonate molecular weight regulator for emulsion polymerization / M.L. Senyek, J.J. Kulig, D.K. Parker; The Goodyear Tire & Rubber Company (publ. 2002).

162. Sivtsov, E.V. What can and should be done when raft polymerization in the presence of trithiocarbonates is investigated / E.V. Sivtsov, A.I. Gostev, E.V. Parilova, A.V. Dobrodumov, E.V. Chernikova // Baltic Polymer Symposium 2015 (BPS 2015). – Riga: RTU. – 2015. – P. 138.

163. Сивцов, Е.В. Общий подход к изучению контролируемой радикальной полимеризации по механизму обратимой передачи цепи / Е.В. Сивцов, А.И. Гостев // Материалы научной конференции "Традиции и инновации. – СПб.: СПбГТИ(ТУ). – С. 58.

164. Sivtsov, E. What can and should be done when pseudo-living radical polymerization mediated by trithiocarbonates is investigated / E. Sivtsov, A. Gostev // LPP 16: World Congress on Living Polymerizations and Polymers. – Budapest: Hungarian Academy of Science, 2016. – P. 100.

165. Gostev, A.I. Integral approach to investigation of radical polymerization under the conditions of reversible chain transfer (RAFT) in the presence of symmetrical trithiocarbonates / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov // "Modern Problems of Polymer Science": 12th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists, – SPb.: Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences, 2016. – P. 48.

166. Гостев, А.И. Комплексный подход к изучению RAFT полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // "Традиции и инновации". – СПб.: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2016. – С. 63.

167. Сивцов, Е.В. Полимеризация с обратимой передачей цепи в присутствии симметричных тритиокарбонатов: теория и практика / Е.В. Сивцов, Е.В. Черникова, А.И. Гостев // VII Всероссийская Каргинская конференция "Полимеры – 2017". – М.: МГУ. – 2017. – С. 24.

168. Гостев, А.И. Обратимая передача цепи на тритиокарбонаты в цепных радикальных процессах полимеризации винильных соединений / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, А.А. Оскорбин, Д.М. Крыгина // «Физика и химия процессов и материалов: от идей к современной технике и технологии». – СПб.: Издательство «ЛЕМА», 2021. – С. 33–36.

169. Сивцов, Е.В. Возможности спектроскопии ЯМР ^1H в исследовании кинетики и механизма контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи / Е.В. Сивцов, А.И. Гостев, Е.В. Парилова, А.В. Добродумов, Е.В. Черникова // Высокомолекулярные соединения. – Серия С. – 2015. – Т. 57. – № 1. – С. 123–133.

170. Сивцов, Е.В. Возможности спектроскопии ЯМР при изучении контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачи цепи / Е.В. Сивцов, А.И. Гостев, Ю.Е. Москаленко // VI Всероссийская Каргинская конференция "Полимеры – 2014". – М.: МГУ, 2014. – Т. II. – Ч. 1. – С. 424.

171. Огородникова, Е.А. Возможности и ограничения спектроскопии ЯМР ^1H при определении кинетических параметров радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи в присутствии дибензил тритиокарбоната / Е.С. Огородникова, Е.В.

Сивцов, А.И. Гостев, Е.В. Парилова, А.В. Добродумов // "Современные проблемы науки о полимерах". – СПб.: ИВС РАН, 2014. – С. 49.

172. Огородникова, Е.А. Использование спектроскопии ЯМР ^1H для исследования кинетики и механизма полимеризации N-винилсукцинимида в условиях обратимой передачи цепи / Е.С. Огородникова, Е.В. Сивцов, А.И. Гостев, Е.В. Парилова, А.В. Добродумов // "Технологический институт – традиции и инновации". – СПб.: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2014. – С. 70.

173. Gostev, A.I. NMR spectroscopy as an effective tool of exploring of RAFT polymerization in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, E.V. Parilova, A.V. Dobrodumov // European Polymer Congress (EPF 2015). – Dresden. – 2015. – P. 28.

174. Gostev, A.I. An application of NMR spectroscopy for investigating of RAFT polymerization of vinyl monomers with strong electron-withdrawing substitutes / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, E.V. Parilova, A.V. Dobrodumov // 11th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists "Modern Problems of Polymer Science". – Saint-Petersburg.: IMC of RAS, 2015. – P.59.

175. Гостев, А.И. Синтез растворимых узкодисперсных полимеров N-винилсукцинимида в массе в условиях обратимой передачи цепи / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, Е.В. Черникова, Е.В. Парилова, А.В. Добродумов // VI Всероссийская Каргинская конференция "Полимеры – 2014". – М.: МГУ, 2014. – Т. II. – Ч. 1. – С. 342.

176. Гостев, А.И. Использование достоинств псевдоживой радикальной полимеризации по механизму обратимой передачи цепи при гомополимеризации N-винилсукцинимида в массе / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // "Технологический институт – традиции и инновации". – СПб.: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2014. – С. 66.

177. Gostev, A.I. Kinetics and mechanism of N-vinyl succinimide bulk homopolymerization in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, E.V. Parilova, A.V. Dobrodumov, E.V. Chernikova // Baltic Polymer Symposium 2015 (BPS 2015). – Riga: RTU, 2015. – P. 136.

178. Черникова, Е.В. Контролируемая радикальная полимеризация стирола в присутствии дитиобензоатов в качестве агентов обратимой передачи цепи / Е.В. Черникова, А.В. Тарасенко, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев // Высокомолекулярные соединения. – Сер. А. – 2006. – Т. 48. – № 10. – С. 1787–1800.

179. Черникова, Е.В. Контролируемая радикальная полимеризация стирола и н-бутилакрилата в присутствии тритиокарбонатов / Е.В. Черникова, П.С. Терпугова, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев // *Высокомолекулярные соединения. – Сер. А.* – 2007. – Т. 49. – № 2. – С. 208–221.

180. Черникова, Е.В. Радикальная полимеризация метилметакрилата в присутствии дитиобензоатов в качестве агентов обратимой передачи цепи / Е.В. Черникова, А.В. Тарасенко, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев // *Высокомолекулярные соединения. – Сер. А.* – 2008. – Т. 50. – № 4. – С. 565–578.

181. Черникова, Е.В. Контролируемый синтез акриловых гомо- и сополимеров в присутствии тритиокарбонатов в качестве агентов обратимой передачи цепи / Е.В. Черникова, П.С. Терпугова, М.Ю. Трифилов, Е.С. Гарина, В.Б. Голубев, Е.В. Сивцов // *Высокомолекулярные соединения. – Сер. А.* – 2009. – Т. 51. – № 6. – С. 983–991.

182. Golubev, V.B. The use of spin traps for the kinetic investigation of elementary events of pseudoliving radical reversible addition-fragmentation chain-transfer polymerization / V.B. Golubev, A.N. Filippov, E.V. Chernikova, M.L. Coote, C.Y. Lin, G. Gryn'ova // *Polym. Sci. Ser. C.* – 2011. – V. 53. – P. 14–26.

183. Гостев, А.И. Возможности обратимой передачи цепи в радикальной полимеризации N-винилсукцинимида / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // *IV научно-техническая конференция молодых ученых "Неделя науки – 2014".* – СПб: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2014. – С. 125.

184. Gostev, A.I. Reversible chain transfer in radical (co)polymerization of N-vinyl succinimide / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, E.V. Parilova, A.V. Dobrodumov, E.V. Chernikova // *8th International Symposium "Molecular Order and Mobility in Polymer Systems".* – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2014. – P. 244.

185. Gostev, A.I. Synthesis of N-vinyl succinimide polymers using RAFT polymerization in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov // *Baltic Polymer Symposium 2014 (BPS 2014).* – Tallinn: Tallinn University of Technology, 2014. – P. 110.

186. Sivtsov, E.V. RAFT homo- and copolymerization of N-vinyl succinimide in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / E.V. Sivtsov, A.I. Gostev // *European Polymer Congress (EPF 2015).* – Dresden. – 2015. – P. 74.

187. Gostev, A. Pseudo-living reversible addition-fragmentation chain transfer radical polymerization of N-vinyl succinimide / A. Gostev, E. Sivtsov // *LPP 16: World Congress on*

Living Polymerizations and Polymers. – Budapest: Hungarian Academy of Science, 2016. – P. 101.

188. Gostev, A.I. Study of molecular mass characteristics of poly(N-vinyl succinimide) obtained via RAFT polymerization / A.I. Gostev, E.V. Malygina, A.A. Kostina, E.V. Sivtsov // Baltic Polymer Symposium 2016 (BPS 2016). – Kaunas: Kaunas University of Technology, 2016. – P. 63.

189. Гостев, А.И. Контролируемый синтез сополимеров N-виниламидоуксусной кислоты и винилового спирта для иммобилизации низкомолекулярных биологически активных веществ / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, Д.В. Григорьев // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2022. – Т. 64. – № 6. – С. 459–470.

190. Sivtsov, E.V. Synthesis of copolymers of N-vinyl succinimide with vinyl acetate for immobilization of low molecular substances / E.V. Sivtsov, S.A. Satarova, A.I. Gostev // Baltic Polymer Symposium 2016 (BPS 2016). – Kaunas: Kaunas University of Technology, 2016. – P. 65.

191. Satarova, S.A. Synthesis of compositional homogeneous copolymers of N-vinylsuccinimide and vinyl acetate under the conditions of reversible chain transfer / S.A. Satarova, A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, N.I. Gorshkov // 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists “Modern Problems of Polymer Science”. – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2017. – P. 47.

192. Gostev, A.I. Copolymerization of N-vinyl succinimide with vinyl acetate in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, A.V. Dobrodumov // Baltic Polymer Symposium 2018 (BPS 2018). – Riga: RTU, 2018. – P. 54.

193. Satarova, S.A. RAFT polymerization in synthesis of copolymerization with block and gradient microstructure / S.A. Satarova, E.V. Sivtsov, A.I. Gostev // 14th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists “Modern Problems of Polymer Science”. – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2018. – P. 32.

194. Гостев, А.И. Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом в присутствии дибензилтритиокарбоната / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, А.В. Добродумов // «Традиции и Инновации». – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2018. – 78 с.

195. Sivtsov, E. Synthesis of compositionally homogeneous gradient copolymers via RAFT polymerization / E. Sivtsov, A. Gostev, E. Chernikova // Baltic Polymer Symposium 2013 (BPS 2013). – Vilnius: Vilnius University, 2013. – P. 106.

196. Гостев, А.И. Синтез композиционно-однородных градиентных сополимеров N-винилсукцинимиды в контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачи цепи / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, Е.В. Черникова // VI Всероссийская Каргинская Конференция "Полимеры – 2014". – М.: МГУ, 2014. – Т. II. – Ч. 1. – С. 343.

197. Гостев, А.И. Микроструктура сополимеров, получающихся в условиях обратимой передачи цепи при сополимеризации мономеров, различающихся по реакционной способности / А.И. Гостев Е.В. Сивцов // IV научно-техническая конференция молодых ученых "Неделя науки – 2014". – СПб: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2014. – С. 124.

198. Николаев, А.Ф. Полимеризация и сополимеризация N-винильных соединений. 5. Полимеризация винилсукцинимиды / А.Ф. Николаев, С.Н. Ушаков, И.Г. Красносельская // Известия АН СССР. Отд. хим. наук. – 1959. – № 9. – С. 1627–1630.

199. Даниэль, Н.В. Кинетика радикальной полимеризации N-винилсукцинимиды / Н.В. Даниэль, А.Ф. Николаев // Высокомолекулярные соединения. – 1966. – Т. 8. – № 3. – С. 465–469.

200. Nozakura, S.–I. Long branching in poly(vinyl acetate) and poly(vinyl alcohol). IV. Polymerization of vinyl trimethylacetate in the presence of crosslinked poly(vinyl acetate) / S.–I. Nozakura, Y. Morishima, S. Murahashi // Journal of Polymer Science Part A Polymer Chemistry. – 1972. – V. 10. – № 10. – P. 2867–2873.

201. Николаев, А.Ф. Сополимеризация N-винилсукцинимиды и винилацетата / А.Ф. Николаев, С.Н. Ушаков, Л.С. Мишкилеева // Высокомолекулярные соединения. – 1964. – Т. 6. – № 2. – С. 287–291.

202. Furukawa, J. Copolymerization of N-vinyl succinimide and vinyl acetate / J. Furukawa, T. Tsuruta, H. Fukutani, N. Yamamoto, M. Shiga. // The Journal of the Society of Chemical Industry, Japan. – 1957. – V. 60. – № 3. – P. 353–355.

203. Бондаренко, С.Г. Сополимеризация N-винилсукцинимиды с винильными мономерами в диметилсульфоксиде / С.Г. Бондаренко, А.Ф. Николаев, С.А. Баранова, Н.И. Пляшечник, Г.А. Смирнова, С.В. Обухова, И.В. Байденко, Е.М. Степанов, И.Н. Глущенко, Е.Д. Андреева // Высокомолекулярные соединения. – 1981. – Т. 23. – № 12. – С. 2639–2651.

204. Лавров, Н.А. Сополимеризация N-винилсукцинимиды с винилацетатом в воде / Н.А. Лавров, А.Ф. Николаев, Е.М. Лепшина, Т.В. Лаврова // Журнал прикладной химии. – 1992. – Т. 65. – № 9. – С. 2111–2114.

205. Лавров, Н.А. Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом в воде, инициируемая системой триацетилацетонат марганца-уксусная кислота / Н.А. Лавров // Журнал прикладной химии. – 1994. – Т. 67. – № 9. – С. 1547–1550.

206. Черникова, Е.В. Особенности псевдоживой радикальной полимеризации винилацетата в присутствии агентов обратимой передачи цепи / Е.В. Черникова, В.В. Юлусов, К.О. Минеева, В.Б. Голубев, Е.С. Гарина // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2011. – Т. 53. – № 8. – С. 1433–1443.

207. Черникова, Е.В. Контролируемый синтез сополимеров винилацетата и *n*-бутилакрилата в присутствии тритиокарбонатов в качестве агентов обратимой передачи цепи / Е.В. Черникова, В.В. Юлусов, К.О. Минеева, Е.С. Гарина, Е.В. Сивцов // Высокомолекулярные соединения. – Серия Б. – 2012. – Т. 54. – № 7. – С. 1166–1177.

208. Езриелев, А.И. Аналитический метод вычисления констант сополимеризации / А.И. Езриелев, Е.Л. Брохина, Е.С. Роскин // Высокомолекулярные соединения. – Серия А. – 1969. – Т. 11. – № 8. – С. 1670–1680.

209. Tüdös, F. Evaluation of high conversion copolymerization data by a linear graphical method / F. Tüdös, T. Kelen, T. Földes-Berezhnykh, B. Turcsányi // Reaction Kinetics and Catalysis Letters. – 1975. – V. 2. – № 4. – P. 439–447.

210. Rao, S.P. Kelen-Tüdös method applied to the analysis of high-conversion copolymerization data / S.P. Rao, S. Ponratnam, S.L. Kapur, P.K. Iyer // J. Polymer Sci.: Polym. Lett. Ed. – 1976. – V. 14. – № 9. – P. 513–516.

211. Гостев, А.И. Контролируемый синтез полимерных матриц на основе N-винилсукцинимида и N-винилпирролидона для иммобилизации низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, Д.В. Григорьев, В.Е. Ситникова, В.М. Тихомиров // Журнал прикладной химии. – 2022. – Т. 95. – № 6. – С. 750–763.

212. Grigoriev, D.V. RAFT copolymerization of N-vinylsuccinimide with vinyl acetate and N-vinylpyrrolidone in the presence of dibenzyltrithiocarbonate / D.V. Grigoriev, A.I. Gostev, S.A. Satarova, E.V. Sivtsov // 15th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists “Modern Problems of Polymer Science”. – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2019. – P. 214.

213. Misiak, P. Polymeric Drug Delivery Systems Bearing Cholesterol Moieties: A Review / P. Misiak, K.H. Markiewicz, D. Szymczuk, A.Z. Wilczewska // Polymers. – 2020. – V. 12. – № 11. – P. 2620.

214. Гостев, А.И. Контролируемая сополимеризация N-винилсукцинимида с холестерил(мет)акрилатом в присутствии дибензилтритиокарбоната / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, М.Л. Левит, А.А. Петросян // "Неделя науки – 2018". – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2018. – С. 90.

215. Levit, M.L. RAFT synthesis of novel amphiphilic cholesterol-containing copolymers / M.L. Levit, A.I. Gostev, E.V. Sivtsov, E.G. Korzhikova-Vlakh // 14th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists "Modern Problems of Polymer Science". – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2018. – P. 48.

216. Levit, M. Self-Assembled Nanoparticles Based on Block-Copolymers of Poly(2-Deoxy-2-Methacrylamido-DGlucose)/Poly(N-Vinyl Succinamic Acid) with Poly(O-Cholesteryl Methacrylate) for Delivery of Hydrophobic Drugs / M. Levit, A. Vdovchenko, A. Dzhuzha, N. Zashikhina, E. Katernyuk, A. Gostev, E. Sivtsov, A. Lavrentieva, T. Tennikova, E. Korzhikova-Vlakh // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. V. 22. – № 21. – P. 11457.

217. Dutta, K. Poly(vinylpyrrolidone): Configurational Assignments by One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy / K. Dutta, A.S. Brar // Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry. – 1999. – V. 37. – P. 3922–3928.

218. Mirau, P.A. A practical guide to understanding the NMR of polymers / P.A. Mirau. – John Wiley & Sons, Inc., 2005. – P. 418.

219. Gostev, A.I. Special features of RAFT polymerization in the presence of symmetrical trithiocarbonates / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov // 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists "Modern Problems of Polymer Science". – Saint-Petersburg: IMC of RAS, 2017. – P. 42.

220. Гостев, А.И. Решение задач макромолекулярного дизайна с использованием RAFT полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов / А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // "Традиции и инновации". – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2017. – С. 66.

221. Gostev, A.I. RAFT polymerization in the presence of symmetrical trithiocarbonates: theory and practice / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov // World Polymer Congress (Macro 2018). – Cairns. – 2018. – P. 317.

222. Sivtsov, E.V. Special features of RAFT polymerization of N-containing heterocyclic vinyl monomers in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / E.V. Sivtsov, A.I. Gostev, O.M. Nesterova, V.A. Ostrovskii, A.E. Kuznetsova // World Polymer Congress (Macro 2018). – Cairns. – 2018. – P. 128.

223. Sivtsov, E.V. RAFT polymerization of N-heterocyclic vinyl monomers in the presence of dibenzyl trithiocarbonate / E.V. Sivtsov, A.I. Gostev, O.M. Nesterova, V.A. Ostrovskii // *Baltic Polymer Symposium 2018 (BPS 2018)*. – Riga: RTU, 2018. – P. 88.

224. Гиндин, Л. М. Некоторые вопросы бинарной сополимеризации / Л.М. Гиндин, А.Д. Абкин, С.С. Медведев // *Доклады АН СССР*. – 1947. – Т. 56. – № 2. – С. 177–180.

225. Wall, F.T. The structure of copolymers. II. / F.T. Wall // *Journal of the American Chemical Society*. – 1944. – V. 66. – № 12. – P. 2050–2057.

226. Gostev, A. Synthesis of N-vinyl succinimide polymers for biomedical application via RAFT polymerization in bulk / A. Gostev, E. Sivtsov, E. Parilova, E. Chernikova // *Baltic Polymer Symposium 2013 (BPS 2013)*. – Vilnius: Vilnius University, 2013. – P. 77.

227. Sivtsov, E. RAFT polymerization as a universal means for synthesis of biomedical copolymers on the base of N-vinyl succinimide / E. Sivtsov, A. Gostev, A. Serbin, A. Dobrodumov, E. Parilova // *The 4th Asian Symposium on Advanced Materials – Chemistry, Physics and Biomedicine of Functional and Novel Materials*. – Taipei: National Taiwan University of Science and Technology, 2013. – P. 117.

228. Григорьев, Д.В. Синтез сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом и N-винилпирролидоном – прекурсоров матриц для иммобилизации лекарственных веществ / Д.В. Григорьев, С.А. Сатарова, А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // "Неделя науки – 2019". – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2019. – С. 109.

229. Gostev, A.I. Synthesis of N-vinylsuccinimide copolymers with vinyl acetate and N-vinylpyrrolidone under reversible chain transfer conditions / A.I. Gostev, D.V. Grigoriev, S.A. Satarova, E.V. Sivtsov // *Baltic Polymer Symposium 2019 (BPS 2019)*. – Vilnius: Vilnius University, 2019. – P. 66.

230. Григорьев, Д.В. Создание мицеллярной и пролонгированной формы лекарственных веществ на основе сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом и N-винилпирролидоном / Д.В. Григорьев, А.И. Гостев, Е.В. Сивцов // «Природные и синтетические полимеры медицинского и технического назначения» – Минск: БГУ, 2022. – С. 166–167.