

УДК 547.466.+615.384.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И N-ВИНИЛ- γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

© 2003 г. А.И. Сливкин, В.Л. Лапенко, Л.И. Искра, Е.М. Кацнель

Воронежский государственный университет

Сополимеры N-винил-пирролидона с N-винил- γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) рассматриваются в качестве носителей лекарственных веществ с целью снижения их токсичности и направленной транспортировки в организме. Моделирование соответствующих аналоговых превращений подобных сополимеров проведено путем исследования условий взаимодействия ГАМК, а также глицидил-, хлоргидроксипропил-производных на ее основе с салицилатами, гидразидом изоникотиновой кислоты, дикаином. Синтезированы полимеризующиеся винильные мономеры на основе ГАМК.

Полиэлектролиты (ПЭ) с различной концентрацией и знаком заряда ионогенных группировок приобретают все большее значение в фармации. Значительное внимание уделяется как водорастворимым полимерам, так и пространственноструктурированным гидрофильным соединениям. Возможность использования подобных материалов в медицине и фармации определяется их низкой токсичностью, совместимостью с биокомпонентами живых организмов, биоразлагаемостью, высоким клиренсом.

ПЭ используются в качестве носителей лекарственных соединений в целях их детоксикации, пролонгации действия в организме, а также, как показали последние исследования [1], для обеспечения преимущественной транспортировки лекарств к мишеням – очагам поражения в организме. Важную роль такие ПЭ играют в процессе хемосорбции в организме токсических веществ, в том числе тяжелых металлов и радионуклидов. Извлечение подобных токсинов происходит, в ряде случаев, непосредственно из кровеносной системы желудочно-кишечного тракта (природные полиуроновые кислоты). Открыты уникальные иммуностимулирующие свойства полианионов, поликатионов, полиамфолитов с контролируемой структурой [2]. Проведены исследования по химическому синтезу и строению таких полимеров с различной молекулярной массой, конформационными свойствами, способностью образования комплексов с белками. Значительный интерес это представляет для изучения отдельных этапов иммунопоэза. Большинство синтетических полианионов и поликатионов, наряду с иммуностимулирующими свойствами, обладает токсичностью при введении *in vivo*, что служит препятствием их

широкого использования в иммунофармакологии. Исключительный интерес с этой точки зрения проявлен к аналогам природных полимеров, а также к синтетическим сополимерам N-винилпирролидона (ВП). Для достижения иммунизирующего эффекта у низкореагирующих на определенный антиген организмов предложены способы коррекции иммунного ответа. Разработан принцип создания иммунизирующих препаратов нового типа – макромолекул, состоящих из необходимого антигенного детерминанта и искусственного полимерного электролита, обеспечивающего адьювантность всей макромолекулы. Отмечено, что иммунизация гаптенами на специальных носителях приводит к развитию выраженного иммунного ответа только при совместном действии с адьювантами, открывая путь создания комплексов и конъюгатов гаптенных и белков с ПЭ, не имеющих аналогов в природе.

В качестве полимеров, несущих ионогенные группировки, для фармакологических целей используются природные ПЭ типа уроновых кислот, ионогенные аналоги гликанов с введенными в их структуру соответствующими группировками, а также некоторые синтетические полимеры, безвредные в отношении живых организмов. В числе последних, важное место занимают поли-N-виниламиды, в том числе полимеры и сополимеры ВП. Поли-N-винилпирролидон (ПВП) широко применяется в медицине и фармакохимической технологии [3]. Основным затруднением в процессах химического превращения ПВП является отсутствие высокоактивных функциональных групп в звеньях полимера. Экономичные способы создания сополимеров ВП, несущих ионогенные группировки, в значительной степени рас-

ширяют возможности их использования. Наиболее простой способ введения таких групп в полимерную цепь ПВП – селективный гидролиз полимера, но в условиях такого превращения возможно снижение его растворимости [4, 5]. Попытка аналоговых превращений ПВП путем гидролиза лактамного цикла в щелочной среде привели к образованию сополимеров с содержанием карбоксильных групп не более 0,8-2,5 мол.% [6].

Представляет интерес изучение свойств пирролидона и продукта его дециклизации γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) с точки зрения их реакционной способности в условиях взаимопревращения, а также исследование путей синтеза полимеризующихся винильных мономеров на их основе. Перспективным является изучение химического взаимодействия ГАМК с соединениями типа лекарственных и фармакологических средств. Это открывает возможности синтеза полимеров ГАМК и ее сополимеров с N-винильными аналогами пирролидона со структурой полиамфолитов, способных быть носителями биологически активных соединений.

Имеются экспериментально подтвержденные данные о гидролизе ПВП с образованием сополимеров ВП с N-винил-Cl-гидроксипропил-ГАМК, или с N-винил-глицидил-ГАМК, являющихся носителями ряда лекарств. При этом, содержание звеньев, несущих ионные пары (остатки на основе ГАМК) достигает 70%. Такие превращения оказались возможными при обработке ПВП хлорметилоксираном (ЭПХ). С другой стороны, известен ряд работ посвященных вопросу изучения реакционной способности пирролидона и ГАМК в условиях алкилирования, ацилирования, дециклизации и т.д.

Присутствие в структуре низкомолекулярных соединений (НМС) и полимеров пирролидоновых циклов влияет на повышение их гидрофильности и снижение вредного побочного действия на организм. Такие вещества склонны образовывать разнообразные комплексы, в том числе с биологически активными компонентами. Развитие химических процессов с участием пирролидонового цикла ограничено относительно низкой его реакционной способностью. В числе синтезированных аналогов пирролидона полимеризующийся мономер ВП [4]. Проведены первичные исследования по синтезу и полимеризации N-метакрилата пирролидона. Способ его получения заключается во взаимодействии Na-N-пирролидона с соответствующим ацилоилхлоридом; показана возможность получения соответствующих полиацилатов. Синтезирован также высокорекционноспособный 1,2-эпоксипропил- α -пирролидон (ЭПП) [7, 8, 9]; это производное исполь-

зуется в качестве реагента для получения биологически активных веществ. Разработан одностадийный процесс получения ЭПП из пирролидона и ЭПХ в присутствии щелочного агента [10]. Процесс протекает при 50-60°C в условиях шестикратного избытка глицидилирующего агента. При 20°C конверсия пирролидона до 60% достигается в условиях длительности реакции около четырех суток. Показана возможность размыкания пирролидонового кольца с образованием калиевой соли ГАМК (К-ГАМК). В качестве побочных процессов наблюдается также образование гликоля N-(2-окси-3-N-пирролидонилпропил)-пирролидона-2 и полимеризация ЭПП в присутствии щелочи. Выход ЭПП (катализатор – триэтилбензиламмонийхлорид) достигает 90%, при этом образуется диглицидиловый эфир [11]. ЭПП вступает в реакции с этиловыми эфирами аминокислот с разветвленным радикалом (D-валин, L-валин, L-лейцин) с образованием гидроксилсодержащих N-монозамещенных производных с пирролидонильным циклом, с обращением рацемического ЭПП в оптически активный аналог [7].

Значительное внимание уделяется вопросу превращений ГАМК, имеющих фармакохимическое значение. Практическое использование ГАМК в качестве лекарственного средства при лечении психических заболеваний осложняется низкой проницаемостью через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Проникновение ГАМК в липидную фазу мембраны связано с затратой энергии для разрыва ее H-связи с водой. При миграции в цитоплазму клеток также преодолевается энергетический барьер, характерный для обратного процесса – гидратации ГАМК [12]. Проведены исследования по созданию производных ГАМК с повышенной липофильностью. Основной целью был синтез производных сохраняющих углеродный скелет ГАМК и обе ее функциональные группы, но содержащих в боковых цепях липофильные заместители, которые повышают жирорастворимость всей молекулы и улучшают ее проницаемость через ГЭБ. Один из первых аналогов данного типа – β -фенил-ГАМК (фенибут) нашел широкое применение в медицине. Достаточно эффективным мышечным релаксантом является β -N-(Cl-фенил)-ГАМК (баклофен) [13]. запатентован способ получения ряда β -фенилзамещенных ГАМК, заключающийся в гидролизе соответствующих аналогов пирролидона. Синтезирован, обладающий противоспазматическим действием, β -хлор-ГАМК из метилового эфира β -окси-ГАМК кислотным гидролизом образующегося эфира. Противосудорожная активность характерна для β -сульфо-ГАМК, синтез которой осуществляется обработкой β -фтальимидкротоновой кисло-

ты бисульфатом натрия [14]. Синтезированная β -фосфорно-ГАМК отличается седативным действием и может применяться при лечении эпилепсии [15]. Получены α -замещенные ГАМК (хлор-, amino-, окси-, меркаптопроизводные) которые подвергались широкому фармакологическому исследованию. α -Хлор-ГАМК, полученная взаимодействием γ -фталимидо-масляной кислоты с газообразным хлором и гидролизом соляной кислоты, хорошо проходит через ГЭБ, оказывает нормализующее действие при нарушениях функции головного мозга [16]. Высокая степень нейротоксичности характерна для α - γ -диамино-масляной кислоты [17], а ее противосудорожное действие сравнимо с действием α - и β -окси-ГАМК. Перспективным направлением поиска новых аналогов ГАМК лекарственного назначения оказался путь соединения молекулы аминокислоты с другими физиологически активными веществами по функциональным группам. Это снижает полярность и в ряде случаев повышает липофильность молекулы, приводя к образованию веществ, хорошо проникающих через ГЭБ. Этерификацией ГАМК получены сложные эфиры из числа которых активный по нейротропному действию низкотоксичный цетиловый эфир [18]. Синтезированы глутаминпроизводные ГАМК [19]. В связи с известной гипотезой Полинга, связывающей причину психических заболеваний с нарушением оптимальной концентрации витаминов в мозге, развивались поисковые работы по синтезу новых нейротропных веществ на основе ГАМК и витаминов с учетом их влияния на нервную систему. Полученная взаимодействием азида никотиновой кислоты с ГАМК – никотиноил-ГАМК и ее эфир проявляет высокую физиологическую активность [20]. Присоединение молекулы ГАМК к некоторым биологически активным веществам привело в ряде случаев к получению соединений с различным спектром фармакологической активности. Например, выделен и исследован продукт конденсации ГАМК с фенамином (гаммафен), легко проникающий через ГЭБ, обладающий гипотермическим и потенцирующим действием барбитала и хлоральгидрата [21]. Введение адамантильного радикала в молекулу ГАМК приводит к γ -(1-адамантил-амино)-масляной кислоте, применяющейся при лечении паркинсонизма и инфаркта Миокарда [22-24].

В целях обеспечения успешной транспортировки ГАМК через ГЭБ осуществлен синтез на ее основе моно-ди-о-[γ -аминобутирил]-глицерина. Предполагается, что данные аналоги за счет взаимодействия с фосфолипидным белковым комплексом мембраны вызовут изменения ее проницаемости. В процессе синтеза указанных ацилатов глицерина исполь-

зовались 1,2-О-изопропилиден-глицерин (моноацилат), 1-О-бензил-глицерин (диацилат); в качестве ацилирующего агента применен хлорангидрид – N-фталоил-ГАМК. Разработаны условия для снятия защитных группировок в структуре целевых аналогов ГАМК [25].

Осуществлен поиск условий синтеза полимерных форм ГАМК методом химической иммобилизации последней на соответствующие матрицы, например, с использованием аналогов декстрана. Отсутствие токсичности, антигенности, биоразлагаемость этих полимеров открывает возможности применения их в качестве компонентов лекарственных форм. Целью синтеза является коррекция физиологической активности ГАМК при включении в нейрохимический процесс. Получена N-(декстранокарбонил)-ГАМК, позже были получены конъюгаты декстрана с ГАМК и ее С-производными при наличии связи по карбоксильной и аминной группам [26]. Полимерная матрица предварительно подвергалась аналоговому превращению, обеспечивающему ее реакционную способность в отношении аминокислоты. Для химической иммобилизации лекарств применялся диальдодекстран (ДД), циклокарбонат гликана. На основе ДД и натриевой соли ГАМК получен аналог гликана, содержащий до 14% остатков аминокислоты. Установлено наличие непрочных альдиминовых и гидролитически стабильных алкиламинных связей. Гидрофобный бутиловый эфир ГАМК после присоединения к ДДД продуцирует водорастворимый аналог, содержащий до 15% аминоэфирных остатков. Аминолизом циклокарбоната декстрана получена N-(декстранокарбонил)-ГАМК, растворимая в воде. При использовании бутилового эфира ГАМК с высоким выходом выделен водорастворимый бутиловый эфир N-(декстранокарбонил)-ГАМК, содержащий 18% аминоэфирных остатков. Аминолиз указанного карбоната цетиламидом ГАМК приводит к N-(декстранокарбонил)-ГАМК (12% амида ГАМК), не растворимой в воде. Увеличение гидрофобности заместителей в структуре производных ГАМК соответственно приводит к нерастворимости конъюгатов в воде, что ограничивает их биологическое исследование. Разработан способ синтеза о-(N-никотиноил-ГАМК)декстрана, что расширяет спектр биологической активности ГАМК. Присоединение к полимерной матрице аналога аминокислоты осуществлено при образовании сложноэфирной или амидной связи [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является развитие исследований, связанных с синтезом различных производных ГАМК при конверсии amino- и –COOH-групп. Известно, что в ряде аналоговых превращений ПВП

имеет место раскрытие пирролидонового цикла и образование в структуре макромолекул звеньев ГАМК, присоединенных к поливинильной цепи С-N-связью. Образующиеся при этом сополимеры – полиэлектролиты, несущие в части звеньев ионогенные карбоксильные и первичноаминные группировки. Такие сополимеры с учетом их физико-химических и токсикологических свойств перспективны при создании антиген-полиионных комплексов [2]. В связи с этим, актуальным является углубленное исследование активности структурных элементов ГАМК в условиях взаимодействия с различными реагентами, в том числе с веществами лекарственного значения.

В числе использованных процессов в условиях превращений ГАМК – образование солей, N-алкилирование, N-ацилирование (аминоалкилирование), N-глицидилирование, этерификация. В ряде случаев полученные производные ГАМК подвергались вторичным превращениям. В качестве модификаторов ГАМК использовался ряд лекарственных средств (салицилаты, аллиламиноглюкозид (АГА), дикаин). Отдельным направлением в путях превращения ГАМК явились исследования возможностей синтеза на основе аминокислоты винилсодержащих мономеров (метакрилатов, акрилатов). Эта разработка проведена в целях возможного дальнейшего использования полученных ненасыщенных аналогов ГАМК в качестве сомономеров в синтезах биологически активных полимеров. Исследованы условия образования солей ГАМК с салицилатами. Взаимодействие ГАМК с салициловой кислотой (СК) проводили в 90%-м спирте (1:1) при 50°C. Критерий полного конвертирования ГАМК – переход ее из твердой в жидкую фазу (рН=4,5-5), выход 96%. Образовавшаяся соль – твердый аморфный продукт, растворимый в воде, ацетоне. Учитывая низкую стабильность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в протонсодержащих средах, получение ее соли на основе ГАМК проводили с применением механохимического превращения на первом этапе (совместное истирание) и термостатировании в мягких условиях (30°C) в течение 15 минут в спиртовой среде (рН=6) до образования однофазной системы. Полученная соль (выход 98 %) – медленно кристаллизующийся сироп, растворимый в воде при нагревании.

Учитывая положительные результаты, полученные ранее в условиях иммобилизации лекарств на сополимер N-винил-ГАМК с участием гидроксипропил-спейсера [28], проведено исследование условий взаимодействия этой аминокислоты с ЭПХ (1:1). Проведение процесса в водно-спиртовой среде сопровождается развитием экзотермической реакции,

что свидетельствует о конверсии аминогрупп ГАМК и вероятности образования N-Cl-гидроксипропил-ГАМК (П-ГАМК), практически количественный выход которой достигается при нагревании до 60°C. Выделенное производное ГАМК – вязкий сиропобразный продукт, растворимый в воде, спирте, ацетоне. Осуществлено присоединение СК и АСК к П-ГАМК в среде спирта при соотношении 1:1, в присутствии хлористого ацетила. Полученные производные ГАМК представляют собой кристаллизующиеся воскообразные продукты, растворимые в органических растворителях, менее растворимые в воде, выход 98-99%. Для варианта взаимодействия П-ГАМК с натриевыми солями АСК и СК в тех же условиях имеет место количественное выделение NaCl и образование аналогичных производных.

Взаимодействие П-ГАМК с дикаином, имеющим в своей структуре вторичноаминную группировку, (1,1:1) в водно-спиртовой среде (30%) при 70°C и рН=6-7 приводит к образованию соответствующего N-производного дикаина, растворимого в воде, спирте и хлороформе (87%) в виде кристаллов. При биологических испытаниях местноанестезирующей активности у данного производного не обнаружено. Токсичность в сравнении с исходным анестетиком двукратно возрастает, что может быть объяснено возникновением в структуре полученного производного третичноаминной группировки.

Исследованы условия присоединения АГА с расчетом конверсии в его структуре вторичноаминной группировки. В условиях проведения процесса при соотношении реагентов 1:1 (50°C) в спиртовой среде, наблюдалось изменение рН от 7 до 8. Целевое соединение П-ГАМК-N-аллил-D-глюкозиламин – твердый аморфный продукт, растворимый в воде и спирте (выход 96,9%).

В целях уточнения реакционной способности функциональных групп ГАМК проведены опыты по изучению взаимодействия аминокислоты, ее солей и ациламида с алкиламиноалкилирующими агентами: N-Cl-2-гидроксипропил- и N-глицидил-диэтиламином (ДЭАМ). В качестве объектов аминоалкилирования были калиевая соль ГАМК и ацетамид ГАМК. Ацетамид ГАМК получали путем взаимодействия аминокислоты с ацетилхлоридом (1:2) в среде спирта при нагревании до 45°C. Ацетамид ГАМК выделен в виде воскообразного вещества, растворимого в воде и органических растворителях; выход 80%. Синтез ацетамида ГАМК осуществлялся также при использовании калиевой соли ГАМК (К-ГАМК). В этом случае наблюдается количественное выделение KCl и образование идентичного по свойствам ацетамида; выход 70%. Аминоалкилиро-

вание этого аналога ГАМК проводили путем его взаимодействия с N-глицидил-ДЭАМ (1:1) в среде спирта, в присутствии катализатора при 70°C, рН=7,5. Полученный сиропобразный продукт растворим в воде, спирте и ацетоне; выход до 99%. В условиях алкилирования К-ГАМК применяли N-С1-2-гидроксипропил-ДЭАМ (1:1 – 1:1,2) в среде спирта при 75°C, выход 86%. В целях получения глицидилового эфира ГАМК (ЭГАМК) и дальнейшего исследования реакционной способности этого аналога, К-ГАМК обрабатывали в спиртовой среде ЭПХ (1:1) при 50-60°C. В процессе взаимодействия реагентов наблюдалось количественное выделение КС1 (рН=9). Полученный ЭГАМК – сиропобразный продукт, растворимый в спирте и воде; выход 96%. Показана возможность присоединения к этому эфиру ГАМК α -пирролидона с учетом конверсии вторичной циклоамидной группировки в спиртовой среде при 70°C. Наблюдалось изменение рН системы 9→7. В результате выделен сиропобразный продукт, растворимый в спирте и воде с выходом 97%.

Учитывая известные данные о синтезе N-метакрилатов α -пирролидона и полимеров на его основе проведена серия опытов, связанная с разработкой способа синтеза поли-N-метакрилоил (-акрилоил) – ГАМК путем полимеризации соответствующих мономеров. N-метакрилоил(-акрилоил)-ГАМК, которые получали путем взаимодействия аминокислоты или ее натриевой соли с хлорангидридами метакриловой и акриловой кислот. В условиях взаимодействия ГАМК с метакрилоилхлоридом (1:2) в спиртовой среде наблюдалось развитие экзотермического процесса (экспрессия 50°C). Критерием завершения реакции является переход твердой фазы ГАМК в жидкую. Выделенный N-винильный мономер на основе ГАМК растворим в спирте. При использовании в реакции натриевой соли ГАМК и метакрилоилхлорида также имеет место N-ацилирование аминокислоты с одновременным количественным выделением NaCl (спиртовая среда, 1:1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Имобилизация салицилатов в структуру N-гидроксипропил-ГАМК.

а) 3,5 г N-С1-гидроксипропилата ГАМК (ЭГАМК) поместили в трехгорлую колбу. 3,2 г АСК и 0,03 мл ацетилхлорида растворили в 20 мл этанола (96,6% об.). Полученный раствор АСК вводили в реактор через боковое горло при 25°C. Мольное соотношение компонентов ЭГАМК:АСК 1:1. Процесс продолжали (рН = 6,5) при 50°C в течение 30 минут и при 70°C в течение 240 минут. Образовавшийся

прозрачный, слегка окрашенный раствор (рН = 4), вакуумировали при 60°C до образования вязкого, сиропобразного остатка. Полученный остаток обрабатывали эфиром. Образовавшуюся двухфазную систему декантировали и сушили вакуумированием. Получили воскообразное вещество (ацетилсалицилат N-гидроксипропил-ГАМК), растворимое в ацетоне, хлороформе, воде. Выход: 6,13 г (94,3%). Найдено %: N 3,8 C₆H₁₁NO₃ Вычислено %: N 4,12.

б) 3,08 г ЭГАМК растворили в 10 мл спирта (96,6% об.) в трехгорлой колбе. 3,1 г Na-АСК растворили в 10 мл воды. Полученный раствор вводили в реактор через боковое горло при 20°C. Мольное соотношение компонентов ЭГАМК:Na-АСК 1:1. Процесс продолжали (рН=7) при 50°C в течение 30 минут и при 70°C в течение 280 минут. Предварительно охладив реакционную смесь, ввели 0,02 мл ацетилхлорида (катализатор). Термостатирование реакционной смеси продолжали при 70°C в течение 240 минут. Образовалась двухфазная система, состоящая из жидкой прозрачной смеси (рН = 6) и осадка. Реакционную массу фильтровали, осадок на фильтре сушили в вакууме; масса осадка NaCl 0,78 г. Фильтрат вакуумировали до образования воскообразного остатка. Полученное вещество – ацетилсалицилат N-гидроксипропил – ГАМК (ГАСК) растворимо при нагревании в воде, хлороформе, эфире, диоксане. Выход: 5,8 г (97,7%). Найдено %: N 3,86 C₁₆H₂₀NO₇ Вычислено %: N 4,12.

в) 1,89 г ЭГАМК растворили в 10 мл спирта (96,6%) в трехгорлой колбе. 1,33 г СК вводили в реактор через боковое горло. 0,02 мл ацетилхлорида (катализатор) растворили в 1 мл спирта и вводили в реакционную смесь. Мольное соотношение компонентов ЭГАМК:СК 1:1. Термостатирование реакционной смеси (рН = 4) продолжали при 50°C в течение 60 минут и при 70°C в течение 210 минут. Образовавшийся раствор (рН = 5) вакуумировали до гелеобразного остатка. Полученное вещество – салицилат N-гидроксипропил-ГАМК не растворимо в воде. Выход: 2,8 г (96,1%). Найдено %: N 4,6 C₁₄H₁₈NO₆ Вычислено %: N 4,93.

2. Винильные мономеры ГАМК.

а) 2,5 г ГАМК растворили в 15 мл спирта (96,6% об.) в трехгорлой колбе. 5,0 г метакрилоилхлорида (МА) растворили в 1 мл спирта и полученный раствор вводили в реактор. Наблюдала увеличение температуры реакционной смеси (рН = 1) от 25°C до 70°C. Мольное соотношение компонентов МА:-ГАМК 2:1. Процесс продолжали при постоянном перемешивании реакционной массы в течение 60 минут. Образовавшийся окрашенный раствор вакуумировали при 60°C до образования сиропобраз-

ного остатка. Полученное вещество экстрагировали эфиром. Образовавшуюся двухфазную систему разделяли декантированием, остаток сушили в вакууме. Получили слегка окрашенный вязкий сиропообразный продукт – N-метакрилоил-ГАМК (МГАМК), растворимый в воде. Выход: 7 г (96%). Найдено %: N 7,84 C₈H₁₃NO₃. Вычислено %: N 8,13.

б) 1,1 г Na-ГАМК растворили в 10 мл спирта в трехгорлой колбе. 1,85 г МА растворили в 1 мл спирта. Полученный раствор вводили в реактор; мольное соотношение компонентов Na-ГАМК:МА 1:1. Далее процесс продолжали при постоянном перемешивании и термостатировании реакционной смеси (рН = 9) при 50°C в течение 30 минут. По окончании термостатирования наблюдали образование двухфазной системы, состоящей из прозрачного раствора (рН = 6) и твердого остатка. Реакционную массу фильтровали; остаток на фильтре сушили в вакууме. Масса остатка (NaCl) 1 г. Фильтрат вакуумировали до образования водорастворимого окрашенного продукта, нерастворимого в спирте (МГАМК). Выход: 92,9%. Найдено %: N 7,84 C₈H₁₃NO₃ Вычислено %: N 8,13.

в) 1,3 г Na-ГАМК растворили в 10 мл спирта в химическом стакане. В полученный раствор ввели 0,85 мл акрилоилхлорида (АХ) при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Наблюдалось увеличение температуры реакционной смеси (рН = 0) от 25°C до 60°C. Мольное соотношение компонентов Na-ГАМК:АХ 1:1,1. Процесс продолжали при комнатной температуре и постоянном перемешивании в течение 30 минут. Образовалась двухфазная система, состоящая из прозрачного раствора (рН = 6) и осадка. Реакционную массу фильтровали; остаток на фильтре сушили в вакууме. Масса остатка (NaCl) 0,6 г. Фильтрат вакуумировали до образования вязкого продукта N-акрилоил-ГАМК (АГАМК), растворимого в воде. Выход: 1,4 г (86,5%). Найдено %: N 8,4 C₈H₁₁NO₃ Вычислено %: N 8,85

г) 10 г натрия метакрилата (Na-МА) в 60 мл диоксана и 4 мл воды поместили в трехгорлую колбу. 42,7 мл ЭПХ ввели в полученный раствор через боковое горло. Мольное соотношение компонентов Na-МА:ЭПХ 1:6. Процесс продолжали при 75°C в течение 660 минут. Образовалась двухфазная система, состоящая из раствора и твердого остатка. Реакционную массу фильтровали; остаток на фильтре сушили в вакууме. Масса остатка (NaCl) 5,5 г. Фильтрат вакуумировали до образования сиропообразного продукта – глицидил-метакрилата (ГМА) с T_{кип} = 110°-120°C; n_d = 1,448.

0,8 г ГАМК растворили в водно-спиртовой среде (3 мл воды, 10 мл спирта) в трехгорлой колбе. 1,39 г ГМА ввели в реактор, мольное соотношение реагентов ГАМК:ГМА 1:1. Процесс продолжали при 50°C в течение 60 минут и при 70°C в течение 240 минут. Образовался прозрачный раствор, который вакуумировали до получения сиропообразного продукта – N-гидроксипропил(О-метакрилоил)-ГАМК (ПГАМК), растворимого в воде. Выход: 2,6 г (98,9%). Найдено %: N 5,1 C₉H₁₉NO₅ Вычислено %: N 5,7.

3. Полимеризация N-винильных производных ГАМК.

1-1,5 г N-метакрилоил(акрилоил)-ГАМК растворяли в 1-3 мл спирта. Раствор помещали в реактор с обратным холодильником, инициатор полимеризации-АИБН в количестве 1% к массе мономера вводили в раствор мономера при перемешивании. Реакционную смесь термостатировали при 70-80°C в течение 20 минут. Наблюдалось образование двухфазной системы, состоящей из подвижного раствора и гелеобразного компонента. В процессе полимеризации имело место окрашивание реакционной массы. Образующийся полимер осаждали из геля после декантации подвижной фазы. Полимеры, полученные на основе N-винильных аналогов ГАМК ограниченно растворимы в органических растворителях и

Табл. 1.

Полимеризация акрилатов и метакрилатов ГАМК

N N	Мономер	Брутто-формула	Длительность полимеризации, мин*	Вид полимера. Выход.	Растворимость полимера.	N%
1	МГАМК	C ₈ H ₁₃ NO ₃	15	гель (85%)	набухает в воде, растворимо в спирте	8,13
2	АГАМК	C ₈ H ₁₁ NO ₃	20	гель(93,3%)	растворимо в воде, набухает в спирте	8,85
3	ПГАМК	C ₉ H ₁₉ NO ₅	30	гель(91,85)	набухает в воде, растворимо в спирте	5,7

* инициатор АИБН; 1% к массе мономера

воде, но способны к значительному набуханию в этих растворителях. Условия и результаты синтеза полимеров представлены в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панарин Е.Ф., Иванова Н.П., Кевер Е.Е.// Высокотемп. соед.- 1998.-Т.40.-N1.-С.15-23.
2. Петров Р.В. Иммуногенетика и искусственные антигены. -М., Наука, 1983.
3. Кири Ю.Э. Поли-*N*-винилпирролидон и другие поли-*N*-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства.- М., Наука, 1998.
4. Сидельковская Ф.П. Химия *N*-винилпирролидона и его полимеров. -М., Наука, 1970.
5. Conix A., Smets C. // J. Polym. Sci. - 1955. -Vol. 15. - P.221.
6. Мусин Р.И., Ли В.А., Разиков Р.К. и др.// Хим.-фарм. журн. – 1989.- Т.23, N 11. – С. 1379-1381.
7. Сидельковская Ф.П., Распевина Н.А.// Изв. АН СССР. – 1986. – N4.- С.932.
8. Голомолзин Б.В., Тарахтий Э.А.// Хим.-фарм. журн. – 1988.- Т.22, N7. – С.839.
9. Сидельковская Ф.П., Пономаренко В.А.// Хим.-фарм. журн. – 1990.- Т.24, N5.- С.67.
10. А.С. 506181 СССР// Бюл. Изобрет. -1987.-N48.
11. Сидельковская Ф.П., Сахаров А.Н.// Хим.-фарм. журн. – 2000.- Т.34, N8.- С.33.
12. Сытинский И.А.// ЖВХО.- 1973. – т. 18. – С.182.
13. Knutsson E., Lindlom U., Martensson A.// Acta neurol. Scand. – 1972.- Vol. 48.- P.449.
14. Пат. 32689, 1970 Япония// Chem.Abst. -1971.- Vol.74.- 76017.
15. Пат. 9688, 1971 Япония// РЖ Химия. – 1971. – N23.-N363.
16. Shiraishi T., Watanabe K. // J. Physiol. Soc. – 1968. – Vol. 30.- P.399.
17. Che C., Flory W., Koeppe R. // Toxicol. Appl. Pharmacol. -1972. – Vol.23. – P.399.
18. Островская Р.У., Парин В.В., Цыбина Н.М. и др.// Бюллетень эксперта биол. и мед. – 1972. – N73. – С.53.
19. Fosker A., Low H. // J. Chem. Soc. – 1965. – P. 7305.
20. Бендиков Э.А., Шмуйлович Л.М., Копелевич В.М.// Бюллет. эксп. биол. и мед. – 1972. -N73.- С.65.
21. Арбузов С.Я.// Фармакол. и токсикол. – 1968. – N31. – С.373.
22. Baraldi M., Bertolini A., Baggio G. // Riv. Farmacol. Ter. – 1972.- Vol.3. -P.179.
23. Пат. 406424, 1975 Испания// Chem.Abst. -1971.- Vol.75.-5513.
24. Копелевич В.М. // Усп. хим. – 1979. -N7.- С.1273.
25. Шмуйлович Л.М., Шемякин Ф.М. // Ж. орг. хим. – 1975. – Т.11, N9. – С.1813.
26. Васильев А. Е., Кольцова Г. Н. // Ж. общ. хим. – 1977. -Т.47.- С.1641.
27. Глозман О. М., Жмуренко Л. А. // Ж. общ. хим. -1979. – Т.50, N7.- С.1640.
28. Сливкин А.И. Соединения с противотуберкулезной активностью: синтез, структура, механизм действия.- Воронеж, изд-во ВГУ, 2000. 264.С.