

## МЕТАЛЛ-ПОЛИМЕРНЫЙ КОМПЛЕКС ВАНАДИЯ(IV) НА ОСНОВЕ САЛИЦИЛИДЕНИМИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С N-ВИНИЛАМИНОМ

© Е. Н. Дубров, А. С. Кириллов, А. А. Селютин, В. Д. Красиков, А. Г. Иванов

Институт высокомолекулярных соединений РАН,  
199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В. О., д. 31  
E-mail: evgonij@gmail.com

Поступила в Редакцию 12 сентября 2022 г.

После доработки 27 января 2023 г.

Принята к публикации 30 января 2023 г.

*Синтезированы сополимеры N-винилпирролидона с N-винилсалицилиденимином, а также водорастворимые металл-полимерные комплексы ванадия(IV) на их основе. Полученные соединения охарактеризованы методами УФ-видимой, ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР, атомно-эмиссионной спектроскопии, определен состав сополимера и содержание ванадия в полученном металл-полимерном комплексе. Исходя из анализа данных о составе сополимера и металл-полимерного комплекса была предложена его вероятная структура. Изучена кинетика высвобождения VO<sup>2+</sup> в условиях, имитирующих физиологические. Высвобождение ионов ванадила в условиях, близких к физиологическим, может обуславливать потенциальный гипогликемический эффект полученного металл-полимерного комплекса.*

Ключевые слова: металл-полимерный комплекс; ванадий; основания Шиффа; сополимеры N-винилпирролидона; водорастворимые полимеры

DOI: 10.31857/S0044461822090067; EDN: PSAKRD

Сахарный диабет — нарушение обмена веществ, сопровождающееся хронической гипергликемией, вызванной нарушением выработки инсулина организмом или неспособностью клеток реагировать на инсулин. Число больных диабетом постоянно растёт,\* что приводит к необходимости поиска новых лекарственных средств для коррекции и лечения сахарного диабета.

Гипогликемический эффект соединений ванадия известен с 1980 г. [1], основные исследования приходятся на 2000-е годы и продолжаются до сих пор [2, 3]. Существенным недостатком низкомолекулярных комплексов ванадия является их токсичность и относительно низкая биодоступность вследствие низкой абсорбции в желудочно-кишечном тракте [4]. Использование макромолекул, способных образовывать лабильные комплексы с металлом, в качестве

системы доставки позволит контролировать высвобождение ванадия в необходимой концентрации в течение заданного промежутка времени, пролонгировать действие и снизить токсичность за счет уменьшения терапевтической дозы.

Лабильность комплекса может достигаться путем введения в его состав связи, которая разрушалась бы при попадании соединения в определенную среду. Азотинитовая связь, как было показано на примере водорастворимых комплексов ванадия SALEN-типа, подвержена гидролизу в средах, отличных от нейтральной [5], что обеспечит распад комплекса и высвобождение свободных ионов ванадила в среде желудочно-кишечного тракта. Исходя из литературных данных по низкомолекулярным салицилидениминовым комплексам, проявляющим гипогликемическую активность [6], есть основания полагать, что и их полимерные аналоги будут обладать данным биологическим свойством.

\* Global report on diabetes. World Health Organization, 2016.

Цель работы — получение водорастворимых комплексов ванадия(IV) на основе салицилидениминовых производных сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином, исследование кинетики высвобождения ванадия в условиях, моделирующих среду желудка и кишечника.

### Экспериментальная часть

Использовали следующие реактивы: N-винилпирролидон ( $\geq 99\%$ , кат. № V3409, Sigma-Aldrich), N-винилформамид (98%, кат. № 447331, Sigma-Aldrich), 2,2-азобисизобутиронитрил (99%, ООО «ЛДХим»),  $\text{VO}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (97%, кат. № 233706, Sigma-Aldrich),  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  ( $\geq 99\%$ , кат. № 398128, Sigma-Aldrich), салициловый альдегид ( $\geq 99\%$ , кат. № 84160, Sigma-Aldrich), NaCl (х.ч., АО «Химреактив»), KOH (х.ч., АО «Химреактив»), метиловый спирт (х.ч., АО «БЕКТОН»), изопропиловый спирт (х.ч., АО «БЕКТОН»), HCl 37% (х.ч., АО «БЕКТОН»),  $\text{HNO}_3$  65% (ос.ч. 18-4, АО «БЕКТОН»),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  87.7% (ч.д.а., АО «ЭКОС-1»),  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (ч.д.а., АО «ЛенРеактив»), ксиленоловый оранжевый (ч.д.а., АО «ЛенРеактив»). Реактивы были использованы без дополнительной очистки.

Синтез сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином [поли(ВП-со-ВАм)] проводили по методике [7].

Синтез сополимера N-винилпирролидона с N-винилсалицилиденимином [поли(ВП-со-ВСИ)] осуществляли следующим образом: к 4.8 ммоль гидрохлорида сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином (80:20 мол%), растворенного в 10 мл метилового спирта, добавляли 3 мл спиртового раствора KOH ( $c = 0.32$  моль·л<sup>-1</sup>). Раствор кипятили в течение 5 мин, осадок KCl отделяли центрифугированием, после чего в раствор добавляли трехкратный избыток (по аминогруппам сополимера) салицилового альдегида (2.87 ммоль). Раствор кипятили в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и выделяли поли(ВП-со-ВСИ) осаждением в диэтиловый эфир. Выход 84%.

Синтез металл-полимерного комплекса [поли(ВП-со-ВСИ-VO)]: к 0.8 ммоль поли(ВП-со-ВСИ), растворенного в 5 мл MeOH, добавляли 5 мл раствора  $\text{VO}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в MeOH ( $c = 0.034$  моль·л<sup>-1</sup>). Раствор кипятили в течение 4 ч, после чего подвергали диализу против воды (мембрана Zellu Trans Dialysis Tube T2, Scienova GmbH, диаметр пор: 3.5 кДа) для очистки от соли ванадия. Выход 93%.

Структура полученных сополимеров и металл-полимерного комплекса подтверждалась спектральными

методами: УФ-вид-, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР были получены в  $\text{CDCl}_3$  на ЯМР-спектрометре высокого разрешения AVANCE II — 500 WB (Bruker). Диапазон измерений 0–14 м. д. Электронные спектры были записаны на спектрофотометре UV-1280 (Shimadzu) в растворах бидистиллированной воды, полученной с помощью бидистиллятора UD-2016 (Ulab), и метанола в диапазоне длин волн  $\lambda = 190$ –1100 нм. Колебательные спектры были записаны на Фурье-спектрометре IRAffinity-1S (Shimadzu) в средней ИК-области (4000–400 см<sup>-1</sup>) с использованием приставки однократного нарушенного полного внутреннего отражения (Specac).

Молекулярную массу оценивали методом вискозиметрии. Характеристическую вязкость  $[\eta]$  определяли при помощи вискозиметра Уббелоде при 25°C в 0.1 моль·л<sup>-1</sup> растворе NaCl. Молекулярную массу рассчитывали, используя зависимость Марка–Куна–Хаувинка:

$$[\eta] = KM^\alpha, \quad (1)$$

где константы  $K$  и  $\alpha$  для поли-N-винилпирролидона в данных условиях равны  $8.86 \cdot 10^{-5}$  и 0.74 соответственно [8]. Средневязкостная молекулярная масса ( $M_\eta$ ) составила 20 кДа.

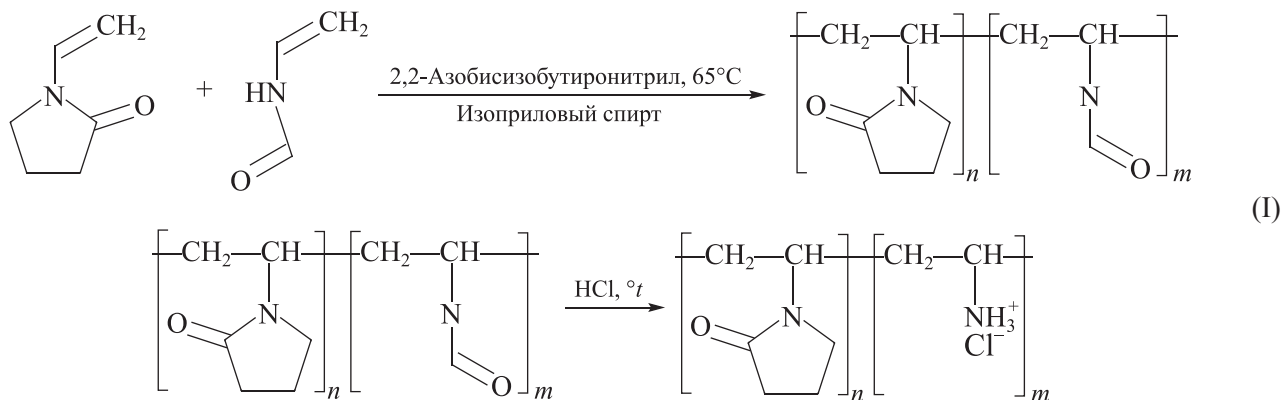
Содержание ванадия в металл-полимерном комплексе определяли двумя независимыми методами — атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (Shimadzu ICPE-9820, Shimadzu) и фотометрическим (UV-1280, Shimadzu), применяя в качестве комплексона ксиленоловый оранжевый, по следующей методике: навеску поли(ВП-со-ВСИ-VO) массой 0.1 г растворяли в 2 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , добавляли 0.5 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$ , после чего колбу помещали в печь, нагретую до 200°C. В течение процесса разложения добавляли по одной капле 30%-ного раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$  до получения прозрачного раствора, после чего добавляли воду до половины объема колбы и кипятили в течение 5 мин для полного разрушения остаточных количеств  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Полученный раствор переносили в мерную колбу емкостью 10 мл и заполняли оставшийся объем водой. Аликвоту анализируемого раствора доводили до pH 3–5, добавляли раствор 0.001 моль·л<sup>-1</sup> ксиленолового оранжевого и через 10 мин измеряли оптическую плотность раствора при 580 нм. Для определения концентрации строили градуировочный график в диапазоне от  $10^{-5}$  до  $10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>, используя раствор  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ . Содержание металла в комплексе составляет 8.7 мол%.

Изучение кинетики высвобождения  $\text{VO}^{2+}$  из металл-полимерного комплекса осуществляли фо-

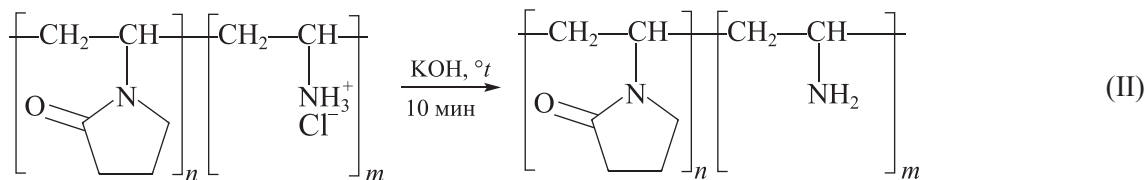
тометрически по следующей методике: две навески поли(ВП-со-ВСИ-VO) массой 0.1 г растворяли в 10 мл растворов, имитирующих среду желудка (0.15 моль·л<sup>-1</sup> NaCl, 0.01 моль·л<sup>-1</sup> HCl, pH ~ 2) и среду кишечника (0.15 моль·л<sup>-1</sup> NaCl, 0.01 моль·л<sup>-1</sup> NaHCO<sub>3</sub>, pH ~ 8). Полученные растворы перемешивали в течение 2 ч при 37°C. Измерения проводили на длине волны 852 нм, соответствующей полосе поглощения *d-d*-перехода VO<sup>2+</sup>.

### Обсуждение результатов

В качестве исходного сополимера был выбран поли(ВП-со-ВАм), поскольку он нетоксичен и применяется в качестве полимера-носителя биологически активных веществ [9], а также содержит реакционноспособную первичную аминогруппу. Синтез исходного сополимера осуществляли по методике [7] в соответствии со следующей схемой:



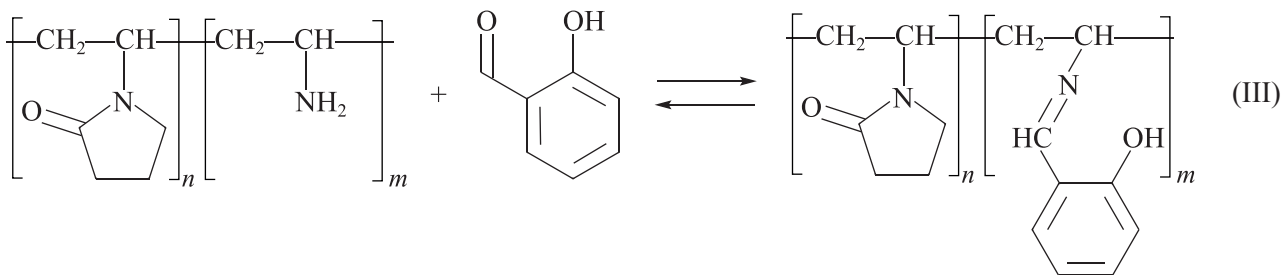
Полученный в виде гидрохлорида поли(ВП-со-ВАм) переводили в основную форму, используя KOH в метаноле:



Синтез металл-полимерных комплексов можно осуществлять, используя два различных подхода: одностадийный и двухстадийный с выделением промежуточного продукта — поли(ВП-со-ВСИ). Несмотря на привлекательность одностадийного подхода к получению металл-полимерного комплекса, описанного в [10], его реализация в данной работе невозможна по причине протекания реакции образования малорас-

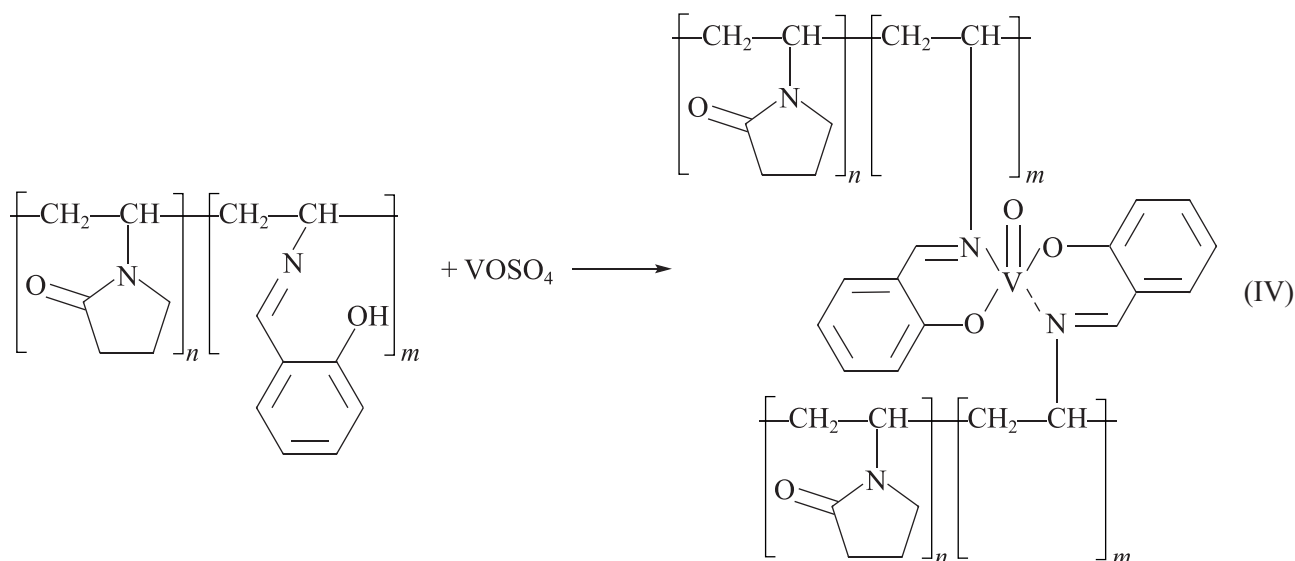
творимого низкомолекулярного комплекса оксованадия(IV) с салициловым альдегидом, в связи с чем был использован двухстадийный подход.

Реакцию поли(ВП-со-ВАм) с салициловым альдегидом проводили в метаноле при 65°C, используя трехкратный избыток салицилового альдегида для смещения равновесия в сторону образования поли(ВП-со-ВСИ):



Макромолекулярный лиганд выделяли путем осаждения в диэтиловый эфир. Структура продукта подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Металл-полимерный комплекс получали в метаноле, добавляя эквимольное количество сульфата ванадила:



Ванадил координируется к салицилидениминовым звеньям сополимера, образуя металл-полимерный комплекс.

В колебательных спектрах поли(ВП-со-ВАм) (рис. 1, спектр 1) и поли(ВП-со-ВСИ) (рис. 1, спектр 2) присутствует поглощение в области  $3700\text{--}3100\text{ см}^{-1}$ , соответствующее валентным колебаниям N—H-групп поли(ВП-со-ВАм) и ассоциированным O—H колебаниям поли(ВП-со-ВСИ). В обоих спектрах наблюдаются полосы в диапазоне  $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к валентным C—H колебаниям вторичных и третичных атомов углерода полимерной цепи. Широкая полоса при  $1640\text{ см}^{-1}$  в спектре поли(ВП-со-ВАм) соответствует C=O колебаниям пирролидинового кольца, в тоже время в спектре поли(ВП-со-ВСИ) в этой области появляется дополнительная полоса в виде плеча при  $1627\text{ см}^{-1}$ , отвечающая C=N колебаниям салицилидениминового фрагмента.\* В спектрах металл-полимерного комплекса (рис. 1, спектр 3) полоса C=N колебаний полностью перекрывается полосой колебаний C=O-группы, что вызвано ее смещением и уменьшением интенсивности вследствие участия в координации с ионом металла. Однако в спектре металл-полимерного комплекса появляется полоса V=O колебаний при  $975\text{ см}^{-1}$ , смещаясь на  $24\text{ см}^{-1}$  относительно той же полосы ( $999\text{ см}^{-1}$ ) в спектре сульфата ванадила (рис. 1, спектр 4), что свидетельствует об изменении его лигандного окружения\*\*

в результате образования металл-полимерного комплекса.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР полученного поли(ВП-со-ВСИ) (рис. 2, спектр 1) присутствуют сигналы протонов азометиновой группы в области 8.11 м. д. и протонов OH-группы салицилового альдегида при 13.16 м. д. По соотношению интегральных интенсивностей сигналов азометиновых протонов и  $\text{CH}_2$  протонов пирролидинового кольца при 3.14 и 2.02 м. д. было определено содержание салицилидениминовых звеньев — 17.4%, что свидетельствует о практически полном замещении аминогрупп в исходном сополимере. В спектре поли(ВП-со-ВСИ-VO) (рис. 2, спектр 2) можно отметить отсутствие сигнала протонов в области 13.16 м. д., соответствующих OH-группе салицилидениминового фрагмента, что подтверждает связь лиганда с ионом ванадила, отсутствие ряда сигналов можно объяснить парамагнитным сдвигом, обусловленным перераспределением электронной плотности с парамагнитного ядра ванадия на другие ядра молекулы [11].

Динамика изменения электронных спектров в ходе синтеза поли(ВП-со-ВСИ) свидетельствует о том, что образование салицилидениминового производного происходит достаточно быстро и характеризуется появлением нового максимума поглощения при 400 нм, отвечающего  $n\text{--}\pi$ -переходу азометинового хромофора. При добавлении раствора сульфата ванадила к полученному сополимеру происходит смещение положения максимума и интенсивности полосы поглощения относительно спектра  $\text{VOSO}_4$  (рис. 3, спектр 1) — батохромный сдвиг в область 800 нм (рис. 3, спектр 2). В течение последующих 240 мин происходит постепенное увеличение интенсивности полосы поглощения и смещение максимума в более

\* Socrates G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts. Chichester: Wiley, 2000. P. 78.

\*\* Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2008. P. 98–99.

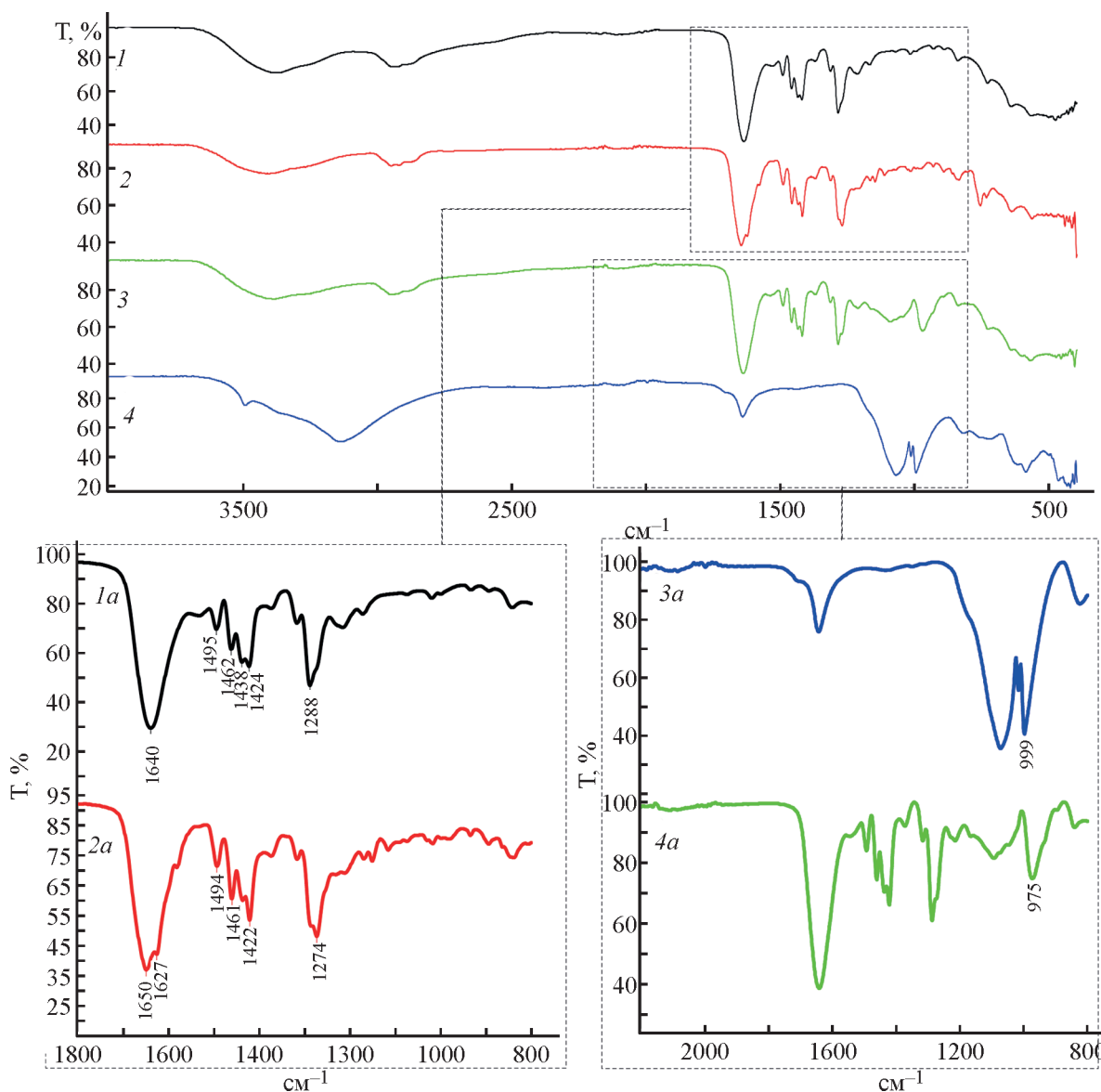


Рис. 1. ИК-спектры поли(винилпирролидон-со-виниламин)а (1), поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин)а (2), поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин-VO) (3),  $VOSO_4$  (4) и фрагменты ИК-спектров поли(винилпирролидон-со-виниламин)а (1а) и поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин)а (2а) в диапазоне 1800–800  $cm^{-1}$ ,  $VOSO_4$  (3а) и поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин-VO) (4а) в диапазоне 2200–800  $cm^{-1}$ .

длинноволновую область вплоть до 852 нм (рис. 3, спектры 3–10). Показано, что металл-полимерный комплекс образуется в течение 4 ч, после чего ни интенсивность полосы поглощения, ни положение ее максимума не изменяются.

Возможность применения данного металл-полимерного комплекса в качестве средства доставки биологически активных ионов  $VO^{2+}$  будет обусловлена способностью комплекса постепенно высвобождать эти ионы в целевой среде. Поскольку всасывание ванадия происходит в отделах тощей и подвздошной кишки [12], необходимо, чтобы комплекс, попадая в

среду желудка, разрушался не полностью, сохраняя большую часть металла для того, чтобы продолжить разрушаться в среде кишечника. Изучение кинетики высвобождения при начальной концентрации ванадия в составе комплекса  $7.94 \cdot 10^{-3}$  моль·л<sup>-1</sup> показало (рис. 4), что при pH ~ 2 в течение 2 ч концентрация высвобожденных  $VO^{2+}$  достигает  $2.09 \cdot 10^{-3}$  моль·л<sup>-1</sup>, что составляет 26.3% от изначального содержания металла в навеске комплекса. При pH ~ 8 в течение 2 ч высвобождается  $1.13 \cdot 10^{-3}$  моль·л<sup>-1</sup>  $VO^{2+}$ , что составляет 14.2% от изначального содержания металла в навеске комплекса.

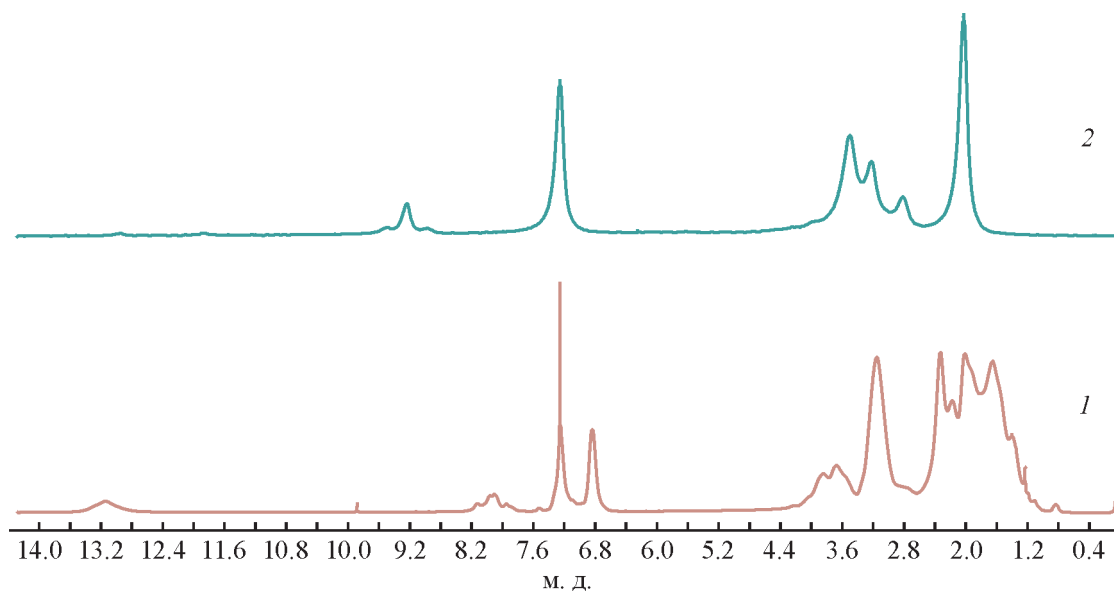


Рис. 2. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин)а (1) и поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин-VO) (2).

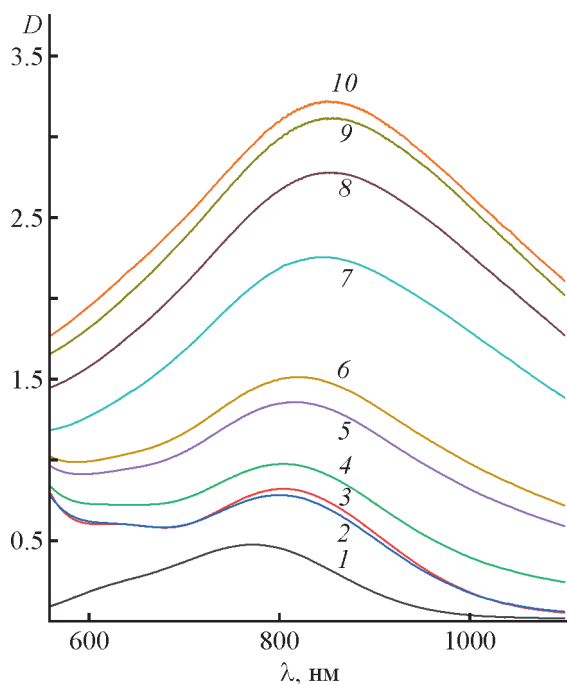


Рис. 3. Спектры поглощения в УФ и видимой области:  $\text{VOSO}_4$  (1),  $c(\text{VO}^{2+}) = 2 \cdot 10^{-2}$  моль·л $^{-1}$ ; продукта взаимодействия поли(винилпирролидон-со-винилсалицилиденимин)а с  $\text{VOSO}_4$   $c(\text{VO}^{2+}) = 2 \cdot 10^{-2}$  моль·л $^{-1}$  в момент добавления  $\text{VOSO}_4$  (2), спустя 5 (3), 15 (4), 25 (5), 35 (6), 80 (7), 110 (8), 160 (9), 240 мин (10).

### Выводы

Результаты анализа металл-полимерного комплекса спектральными методами показали, что мольное соотношение ионов  $\text{VO}^{2+}$  и лиганда составляет 1:2.

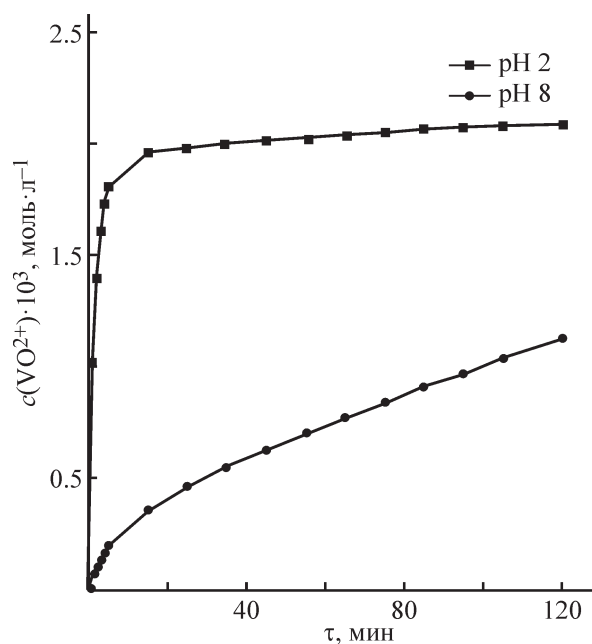


Рис. 4. Кинетика высвобождения  $\text{VO}^{2+}$  из металл-полимерного комплекса при различных pH.

Это позволяет предположить строение макромолекулярного металлокомплекса, соответствующее структуре SALEN-типа. В кислой среде большая часть металла остается в составе металл-полимерного комплекса, в то же время в целевой среде происходит постепенное и равномерное высвобождение ионов  $\text{VO}^{2+}$ , что позволяет рассматривать полученный металл-полимерный комплекс в качестве потенциального средства адресной доставки гипогликемически активных ионов ванадия.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Информация о вкладе авторов

Е. Н. Дубров — выполнение экспериментальной части работы по синтезу сополимеров и получению металл-полимерного комплекса, определение молекулярных масс сополимера методом вискозиметрии; А. С. Кириллов — исследование металл-полимерного комплекса методом электронной спектроскопии и проведение кинетических исследований; А. А. Селютин — исследование сополимеров и металл-полимерного комплекса методом ЯМР-спектроскопии; В. Д. Красиков — разработка и валидация аналитических методик определения ванадия в металл-полимерном комплексе; А. Г. Иванов — обоснование идеи проведения исследований по синтезу металл-полимерных комплексов ванадия и их практическому применению, исследование структуры сополимеров и металл-полимерного комплекса методом ИК-спектроскопии.

### Информация об авторах

Дубров Евгений Николаевич, м.н.с. ИВС РАН  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2387-6278>

Кириллов Антон Сергеевич, м.н.с. ИВС РАН  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1350-6775>

Селютин Артем Александрович, к.х.н., вед. инж. ИВС РАН  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-5658>

Красиков Валерий Дмитриевич, д.х.н., г.н.с. ИВС РАН  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-7144>

Иванов Алексей Геннадьевич, к.х.н., с.н.с. ИВС РАН  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4666-1333>

### Список литературы

- [1] Shechter Y., Karlish S. J. D. Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions // *Nature*. 1980. V. 284. N 5756. P. 556–558. <https://doi.org/10.1038/284556a0>
- [2] Alajrawy O. I., Tuleab S. F., Alshammary E. T. Vanadium(IV) and vanadium(V) complexes: Syntheses, structural characterization, DFT studies and impact of oral uptake on enhancing insulin activity of diabetic albino rats // *J. Mol. Struct.* 2022. V. 1269. P. 133821.
- [3] Naglah A. M., Al-Omar M. A., Almehizia A. A., Bhat M. A., Afifi W. M., Al-Wasidi A. S., Al-Humaidi J. Y., Refat M. S. A novel oxidovanadium (IV)-Orotate complex as an alternative antidiabetic agent: Synthesis, characterization, and biological assessments // *Biomed. Res. Int. Hindawi Limited*, 2018. V. 2018.
- [4] Thompson K. H., Orvig C. Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000. N 17. P. 2885–2892. <https://doi.org/10.1039/b002753g>
- [5] Correia I., Pessoa J. C., Duarte M. T., da Piedade M. F. M., Jackush T., Kiss T., Castro M. M. C. A., Geraldes C. F. G. C., Aveçilla F. Vanadium (IV and V) complexes of schiff bases and reduced schiff bases derived from the reaction of aromatic o-hydroxyaldehydes and diamines: Synthesis, characterisation and solution studies // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005. V. 2005. N 4. P. 732–744. <https://doi.org/10.1002/ejic.200400481>
- [6] Xie M., Xu, G., Li, L., Liu, W., Niu, Y., Yan, S. In vivo insulin-mimetic activity of [N,N'-1,3-propylbis(salicyladimine)]oxovanadium(IV) // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. V. 42. N 6. P. 817–822. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2006.12.021>
- [7] Пат. РФ 2243977 (опубл. 2005). Способ получения водорастворимых гомо- и сополимеров виниламина.
- [8] Павлов Г. М., Панарин Е. Ф., Корнеева Е. В., Курочкин К. В., Байков В. Е., Ушакова В. Н. Гидродинамические свойства молекул поливинилпирролидона по данным седиментационно-диффузионного анализа и вискозиметрии // *Высокомолекуляр. соединения*. 1990. Т. 32А. № 6. С. 1190–1196.
- [9] Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры — носители биологически активных веществ. СПб: Профессия, 2014. С. 28–31.
- [10] Иванов А. Г., Гаврилова И. И., Красиков В. Д., Панарин Е. Ф. Водорастворимые металлополимерные комплексы галлия на основе иминопроизводных сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином // *ЖПХ*. 2019. Т. 92. № S13. С. 1666–1672. <https://doi.org/10.1134/S0044461819130048>  
[Ivanov A. G., Gavrilova I. I., Krasikov V. D., Panarin E. F. Water-soluble metal-polymer gallium complexes based on imino derivatives of an N-vinylpyrrolidone/N-vinylamine copolymer // *Russ. J. Appl. Chem.* 2019. V. 92. N 12. P. 1705–1711. <https://doi.org/10.1134/S1070427219120113>].
- [11] Воронов В. К., Подоплелов А. В. Парамагнитные комплексы в спектроскопии ЯМР высокого разрешения. М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2014. С. 71–83.
- [12] Fugono J., Yasui H., Sakurai H. Enteric-coating capsulation of insulinomimetic vanadyl sulfate enhances bioavailability of vanadyl species in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* 2002. V. 54. N 5. P. 611–615. <https://doi.org/10.1211/0022357021778916>