

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ МЕТАЛЛОПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАЛЛИЯ НА ОСНОВЕ ИМИНОПРОИЗВОДНЫХ СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С N-ВИНИЛАМИНОМ

© А. Г. Иванов, И. И. Гаврилова, В. Д. Красиков, Е. Ф. Панарин

Институт высокомолекулярных соединений РАН,
199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 31
E-mail: alexey.ivanov@bk.ru

Поступило в Редакцию 24 октября 2019 г.
После доработки 24 октября 2019 г.
Принята к публикации 24 октября 2019 г.

Синтезированы иминопроизводные салицилового альдегида и сополимера N-винилпирролидона и N-виниламина, содержащего 15 мол% N-винилсалицилиденимина. Взаимодействием иминопроизводных с хлоридом галлия(III) получены водорастворимые металлополимерные комплексы с содержанием галлия 5 мол%. Структура и состав металлополимерного комплекса подтверждены методами электронной, колебательной, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Ключевые слова: металлополимерные комплексы галлия; водорастворимые полимеры; сополимеры N-винилпирролидона и N-виниламина; винилсалицилиденимины; основания Шиффа

DOI: 10.1134/S0044461819130048

Важной проблемой современной медицины является разработка методов экспресс-диагностики онкологических заболеваний с использованием радиоактивных изотопов металлов (^{68}Ga , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In и др.) [1]. Наиболее широко применяется в методе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67.7$ мин), являющийся эмиттером позитронов. Для транспорта радиоизотопа в опухолевые ткани используют различные носители — пептиды, антитела, проявляющие аффинность к опухолевой ткани. Перспективными для целевого транспорта (таргетная терапия) радиоизотопа являются водорастворимые полимеры, в структуру которых включены специфические лиганды, образующие стабильные комплексы с ионами радиоактивных металлов [2, 3].

Ранее [4] были синтезированы водорастворимые комплексы на основе сополимеров N-винилпирролидона с винил- и аллиламином, содержащие в качестве лиганда 1,4,7,10-татраазоциклододекан-1,4,7,10-тетраацетат (DOTA) и изотоп ^{68}Ga . Исследованы свойства комплексов, а также их распределение в организме экспериментальных животных.

Целью данной работы являлся синтез новых, более простых по структуре водорастворимых комплексов — салицилидениминовых производных сополимера N-винилпирролидона и N-виниламина с холодным изотопом галлия, так как известно, что стабильные и малотоксичные низкомолекулярные водорастворимые азометиновые комплексы радиоизотопов галлия в настоящее время рассматриваются как одни из самых перспективных объектов для поиска новых радиофармацевтических препаратов [5, 6].

Экспериментальная часть

Синтез сополимера N-винилпирролидона с N-виниламином — поли(ВП-со-ВА). Мономеры N-винилпирролидон (ВП) и N-винилформамид (ВФА) очищали вакуумной перегонкой: $T_{\text{кип}} = 69^\circ\text{C}$ (3 Торр), $n_{\text{D}}^{20} 1.5120$, $d 1.014$ и $T_{\text{кип}} = 65^\circ\text{C}$ (4 Торр), $n_{\text{D}}^{20} 1.4920$, $d 1.015$ соответственно. Полимеризацию [7, 8] проводили в среде изопропилового спирта при 60°C в заполненных ампулах в атмосфере аргона. В качестве инициатора использовали динитрилазобис(изомаляную кислоту) (ДАК), 1–2 мас% от массы

загруженных мономеров. Полученные сополимеры выделяли осаждением в диэтиловый эфир. Осадок сушили в вакууме при комнатной температуре до постоянной массы.

Гидролиз сополимеров N-винилпирролидона и N-винилформамида [9] проводили 1 М HCl при температуре 90°C в течение 7 ч. Полученный в результате гидролиза сополимер N-винилпирролидона и N-виниламина очищали диализом относительно дистиллированной воды, а затем подвергали лиофильной сушке. Сополимер N-винилпирролидона и N-виниламина был выделен в форме гидрохлорида. Степень гидролиза определяли аргентометрическим методом на кондуктометре ТВЛ-1 по содержанию в сополимере иона Cl⁻. Получен сополимер, содержащий 15 мол% звеньев виниламина. Средневязкостное значение молекулярной массы (M_{η}) поли(ВП-со-ВА) было определено по методике [10] и составило $M_{\eta} = 20 \cdot 10^3$.

Определение аминогрупп в сополимерах проводили спектрофотометрически на приборе СФ-2000 (Россия) по полосе поглощения 420 нм, характерной для комплексов первичных аминов с 2,4,6-тринитробензолсульфокислотой, и методом потенциометрического титрования 0.1 М раствором HCl.

Синтез поли(ВП-со-ВСИ) и поли(ВП-со-ВСИ-Ga). Поли(ВП-со-ВА·HCl) (15 мол% N-виниламина, $M_{\eta} = 20 \cdot 10^3$) растворяли в этаноле (96 мас%). Добавляли при перемешивании 0.1 М КОН для перевода сополимера в основную форму. Затем к нагретому до 70°C раствору приливали по каплям трехкратный избыток салицилового альдегида, при этом реакционная масса среды окрасилась в ярко-желтый цвет. Через 10 мин после начала реакции в реакционную среду по каплям добавляли раствор 0.1 М GaCl₃ и продолжали нагревание (70°C) при перемешивании в течение 4 ч. Очистку металлополимерного комплекса галлия на основе сополимера винилпирролидона и винилсалицилиденимина — поли(ВП-со-ВСИ-Ga) от избытка альдегида и соли галлия проводили диализом относительно дистиллированной воды (мембрана, Orange Scientific, Бельгия, диаметр пор: 1 кДа).

Выделяли путем лиофильной сушки. Выход поли(-ВП-со-ВСИ-Ga) составил 91%.

Методы исследования. Спектры ЯМР ¹H получали в D₂O на ЯМР-спектрометре высокого разрешения AVANCE II-500 WB (Bruker, Германия) на рабочей частоте прибора 500 МГц при комнатной температуре. Диапазон измерений 1–10 м. д.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», РФ) в растворе бидистиллированной воды в диапазоне длин волн $\lambda = 200\text{--}750$ нм.

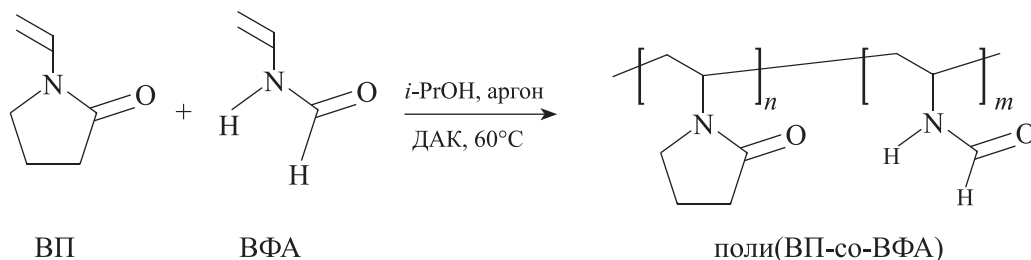
Колебательные спектры снимали в таблетках KBr на Фурье-спектрометре IRAffinity-1S (Shimadzu, Япония) в средней ИК-области (400–4000 см⁻¹).

Содержание галлия в металлополимерном комплексе поли(ВП-со-ВСИ-Ga) определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) (Shimadzu ICPE-9820, Shimadzu, Япония).

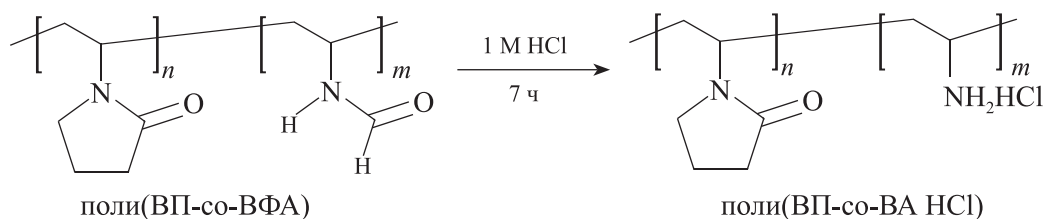
Обсуждение результатов

Синтез иминопроводных водорастворимых сополимеров сопряжен с рядом трудностей, поскольку реакция образования оснований Шиффа обратима. Поэтому синтез целевого продукта — металлополимерного комплекса поли(ВП-со-ВСИ-Ga) проводили, используя one-pot подход, без выделения промежуточного салицилидениминового производного. Это позволяет избежать частичного гидролиза поли(ВП-со-ВСИ) в процессе выделения и очистки и сформировать комплекс, который дополнительно стабилизирует образующийся имин за счет координации с ионом галлия.

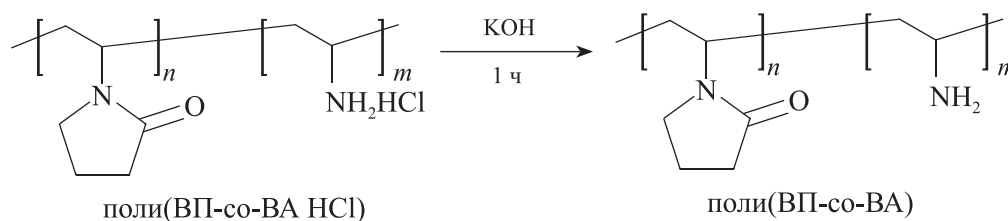
В качестве исходного полимера-носителя был выбран сополимер N-винилпирролидона с N-виниламином — поли(ВП-со-ВА). Этот сополимер содержит реакционноспособную первичную аминогруппу и используется в качестве полимера-носителя различных биологически активных веществ [11]. Синтез поли(ВП-со-ВА) проводили в среде изопропилового спирта при 60°C, используя ДАК в качестве инициатора:



Снятие формильной защиты осуществляли путем кислотного гидролиза под действием HCl при 90°C:

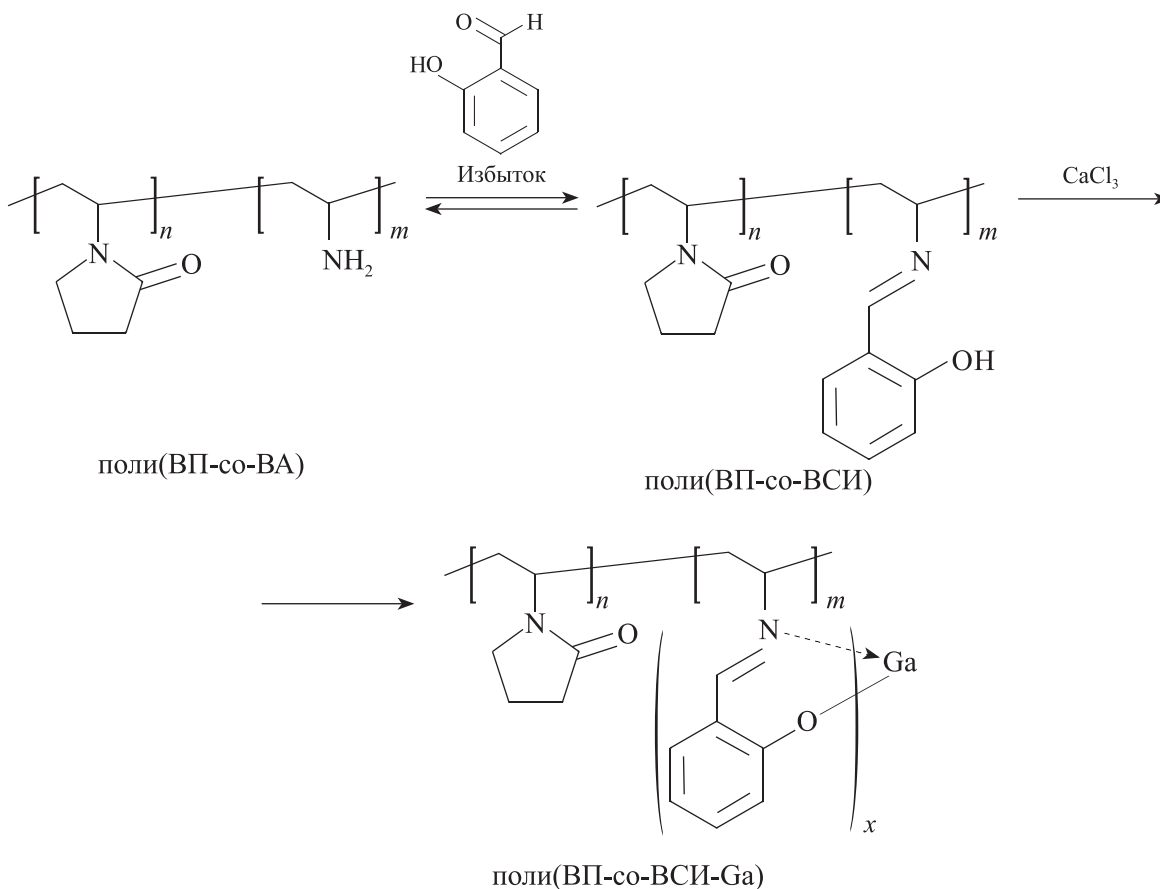


Полученный в виде гидрохлорида сополимер переводили в основную форму, используя гидроксид калия в этаноле:



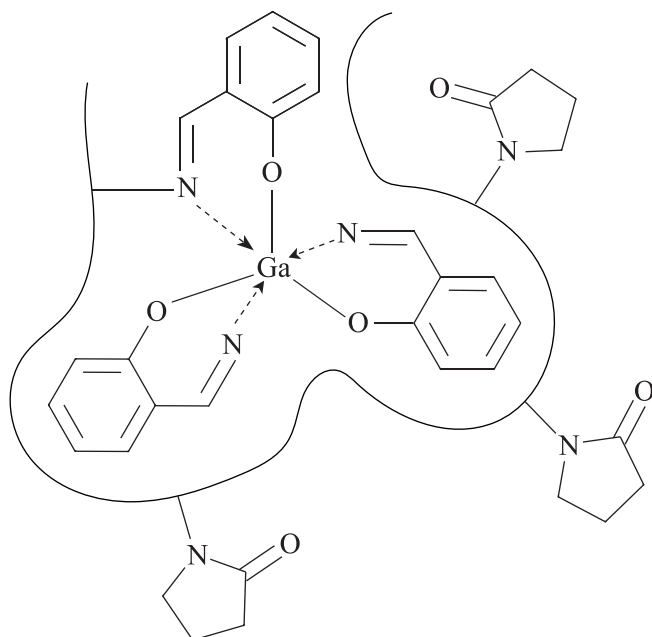
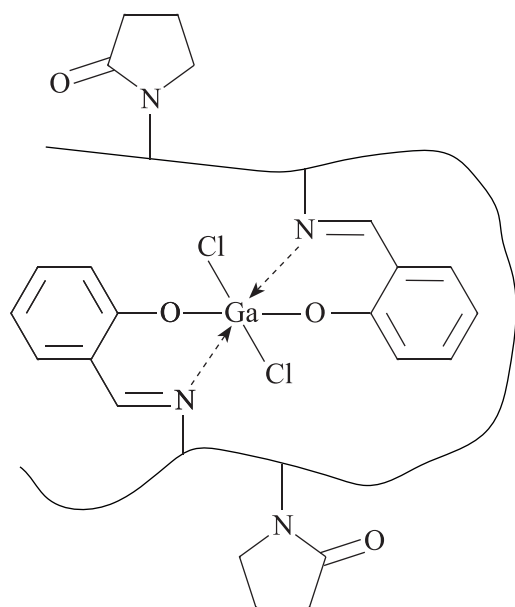
Взаимодействие салицилового альдегида с поли-(ВП-со-ВА) проводили при 70°C в этаноле, используя трехкратный избыток альдегида с целью смещения

равновесия в сторону образования продукта поли-(ВП-со-ВСИ):



Реакцию поли(ВП-со-ВСИ) с GaCl₃ проводили в этаноле без дополнительной стадии выделения промежуточного салицилидениминового продукта.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа низкомолекулярных иминокомплексов галлия [12],



При этом нельзя исключить и межмолекулярную координацию галлия салицилидениминовыми лигандами соседних макроцепей.

Методом электронной спектроскопии в ультрафиолетовом и видимом диапазоне была изучена

можно предположить, что образование металлополимерного комплекса может осуществляться за счет координации иона галлия с двумя или тремя лигандами:

кинетика образования поли(ВП-со-ВСИ), а также Ga-содержащего металлополимерного комплекса в процессе их синтеза (рис. 1).

Характер изменения спектральных характеристик в УФ- и видимой области показал, что образование поли(ВП-со-ВСИ) происходит в первые 10–15 мин (рис. 1, спектры поглощения 3–5), так как интенсивность полосы поглощения при 435–440 нм (отвечаю-

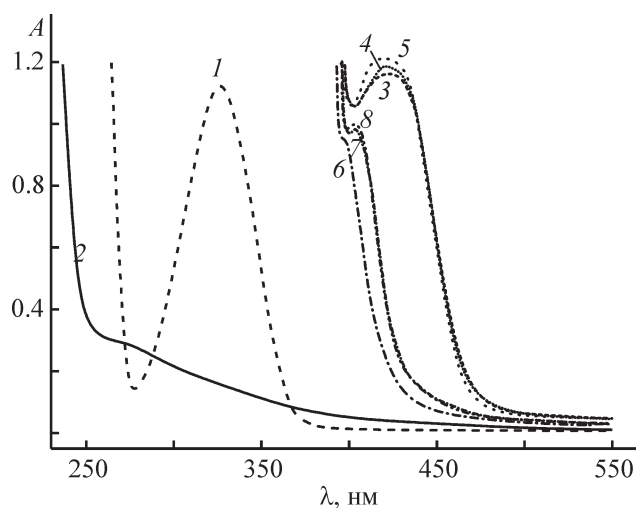


Рис. 1. Спектры поглощения в УФ- и видимой области: салицилового альдегида (1), исходного поли(ВП-со-ВА) (2), продукта их взаимодействия поли(ВП-со-ВСИ) спустя 3 мин (3), 10 мин (4), 15 мин (5), поли(ВП-со-ВСИ-Ga) после добавления в реакцию среду GaCl₃ спустя 3 мин (6), 3 ч (7), 24 ч (8).

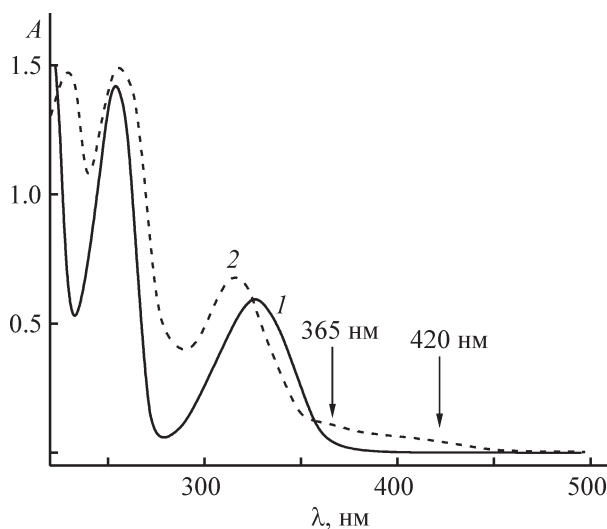


Рис. 2. Спектры поглощения в УФ- и видимой области: салицилового альдегида (1) и поли(ВП-со-ВСИ-Ga) (2).

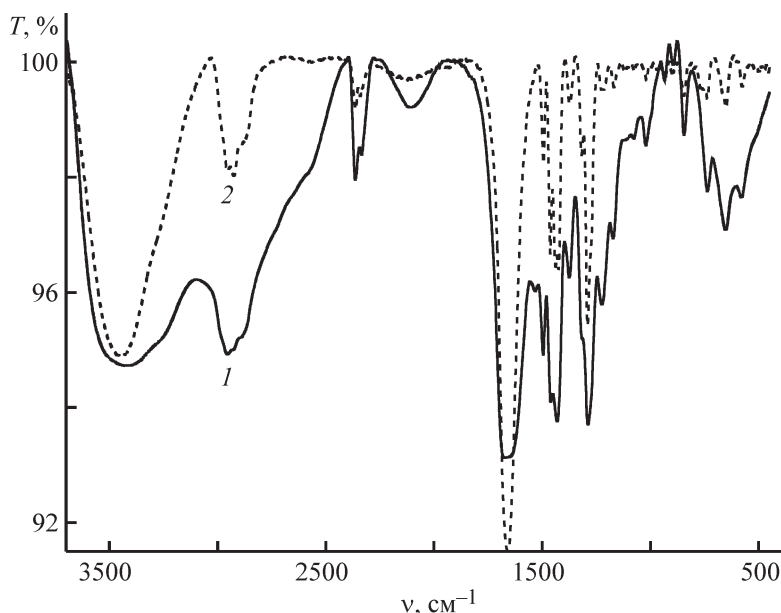


Рис. 3. ИК-спектры поли(ВП-со-ВА) (1) и поли(ВП-со-ВСИ-Ga) (2).

шей n - π -переходу образующегося азометина) спустя это время практически не изменяется. После добавления к реакционной среде GaCl_3 спектр существенно изменяется, происходит изменение положения и интенсивности полосы поглощения — гипсохромный сдвиг в область 420 нм (рис. 1, спектр б), что может свидетельствовать об образовании галлийсодержащего комплекса. Интересно отметить, что в течение последующих нескольких часов интенсивность этой полосы незначительно растет (рис. 1, спектры 7, 8), что, по-видимому, объясняется некоторым изменением координационного окружения иона галлия.

В спектре поглощения металлополимерного комплекса (рис. 2, спектр 2) присутствует полоса поглощения при 315 нм, отсутствующая в исходном поли(ВП-со-ВА) и соответствующая поглощению салицилидениминовой хромофорной группы, а также плечи ряда полос в области 365 и 420 нм, отвечающих, как отмечалось выше, галлийсодержащему комплексу.

Спектры поглощения в ИК-области дают ценную информацию о структуре образующегося металлополимерного комплекса [13]. Как и в случае исходного полимера, в спектрах поли(ВП-со-ВСИ-Ga) (рис. 3) присутствует интенсивное поглощение в области 3650–3000 cm^{-1} , однако формы и относительная интенсивность полос в этой области не совпадают. Если в случае исходного поли(ВП-со-ВА) наличие полос в этой области объясняется сильным поглощением ассоциированных N–H-групп (валентные колебания), то в случае металлополимерного комплекса галлия поглощение в этой области может быть обу-

словлено валентными колебаниями $\text{C}_{\text{ар}}\text{-H}$ ароматического кольца салицилиденового лиганда. В обоих спектрах присутствует группа полос в области 2950–2850 cm^{-1} , а также полосы 1465 и 1370 cm^{-1} , которые можно трактовать как полосы валентных, деформационных вторичных и третичных C–H-групп полимерной цепи соответственно. Колебательные спектры металлополимерного комплекса имеют ряд характеристических полос, отвечающих C=O колебаниям лактамного кольца при 1660 cm^{-1} (широкая полоса), в этой же области находятся колебания связей C=N и $\text{C}_{\text{ар}}=\text{C}_{\text{ар}}$, однако низкая концентрация N-винилсалицилидениминовых звеньев относительно содержания N-винилпирролидона и их перекрытие

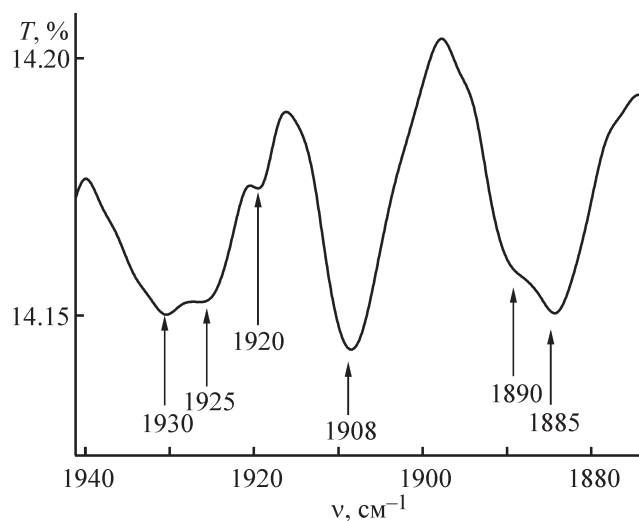
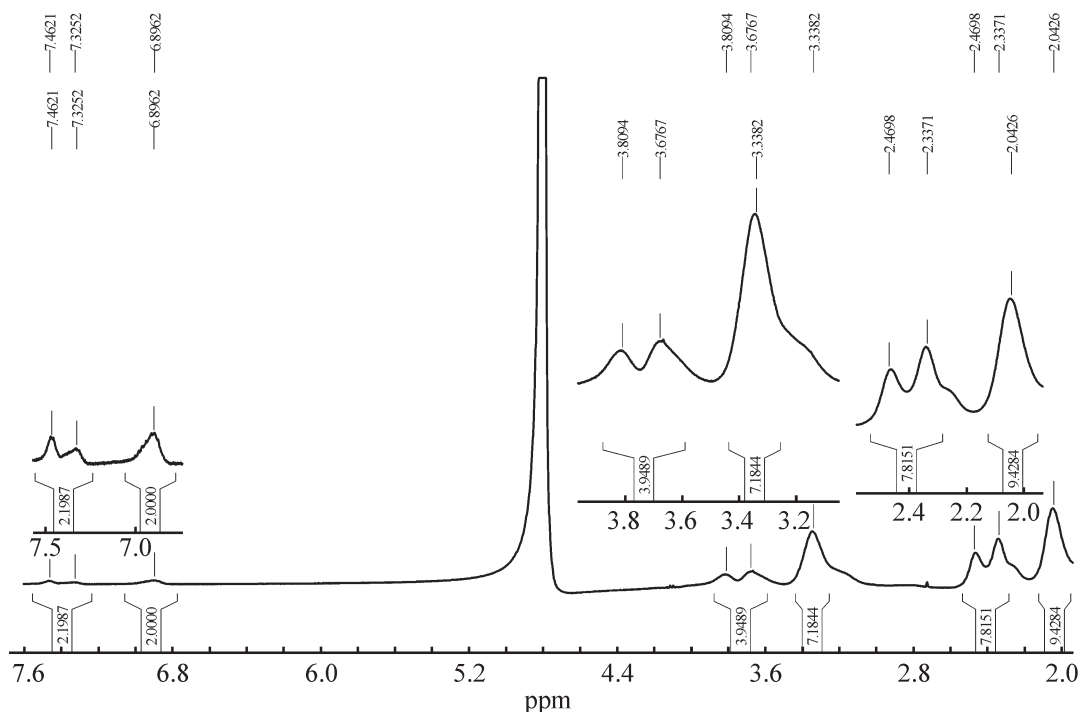


Рис. 4. ИК-спектр (2000–1800 cm^{-1}) поли(ВП-со-ВСИ-Ga).

Рис. 5. Спектры ЯМР ^1H поли(ВП-со-ВСИ-Ga).

с широкой полосой поглощения $\text{C}=\text{O}$ не позволяют выделить полосы данных колебаний. В то же время в спектре исходного сополимера должна присутствовать полоса деформационного колебания $\text{N}-\text{H}$ -связи в этой же области спектра ($\sim 1590\text{ см}^{-1}$), этим, очевидно, можно объяснить уширенный характер полосы $1700\text{--}1550\text{ см}^{-1}$.

Сравнение спектров поли(ВП-со-ВА) и поли(ВП-со-ВСИ-Ga) показывает отсутствие в спектрах металлополимерного комплекса комбинационных полос колебаний, характерных для первичных аминов и их солей в области 2100 см^{-1} , что свидетельствует об образовании азометиновой связи между первичной аминогруппой полимера и салициловым альдегидом. Наличие салицилиденового фрагмента в сополимере также подтверждается присутствием слабых полос при $1930, 1925, 1890$ и 1885 см^{-1} (рис. 4), форма и расположение которых в интервале $2000\text{--}1800\text{ см}^{-1}$ часто используются для идентификации 1,2-дизамещенных фенильных групп.

В спектрах ЯМР ^1H полученного металлополимерного комплекса галлия (рис. 5) наблюдается появление сигналов протонов ароматического кольца салицилиденового фрагмента в области $6.8\text{--}7.5$ м. д., отсутствующих в спектре исходного полимера поли(ВП-со-ВА).

Интегрированием сигналов ароматических протонов оценено количество салицилидениминовых звеньев, содержание которых оказалось равным

$15\text{ мол}\%$, что свидетельствует о практически количественном взаимодействии аминогрупп поли(ВП-со-ВА) с салициловым альдегидом.

Содержание галлия в поли(ВП-со-ВСИ-Ga), определенное методом АЭС-ИСП, показало, что содержание металла в комплексе составляет $5\text{ мол}\%$. Из этого можно сделать вывод о стехиометрическом соотношении металл:лиганд в синтезированном комплексе как $1:3$.

Выводы

Разработан метод одностадийного (one-pot) количественного синтеза водорастворимых металлополимерных комплексов галлия на основе сополимеров N -винилпирролидона и N -виниламина, модифицированных салициловым альдегидом. Мольное соотношение ионов галлия и салицилидениминового лиганда в синтезированном комплексе составляет $1:3$. Предложенный метод синтеза исключает стадию выделения промежуточного иминосалицилиденового продукта и существенно сокращает время эксперимента, что благоприятствует условиям работы с короткоживущими изотопами (^{68}Ga).

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 18-13-00324.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье, соавтор Е. Ф. Панарин является заместителем главного редактора Журнала прикладной химии.

Информация об авторах

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

Гаврилова Ирина Иосифовна, н.с. ИВС РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1800-125X>

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

Панарин Евгений Федорович, д.х.н., проф., чл.-корр. РАН, научный руководитель ИВС РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7005-5838>

Список литературы

- [1] Кодина Г. Е., Малышева А. О. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов // Вестник Науч. центра экспертизы средств мед. применения. 2019. Т. 9. № 4. С. 216–230.
- [2] Vicent M. J., Duncan R. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer // Trends Biotechnol. 2005. V. 24. P. 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2005.11.006>
- [3] Liu C., Liu G., Liu N., Zhang Y., He J., Rusckowski M., Hnatowich D. J. Radiolabeling morpholinos with ^{90}Y , ^{111}In , ^{188}Re and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ // Nuclear Medicine and Biology. 2003. V. 30. P. 207–214. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(02\)00389-X](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(02)00389-X)
- [4] Горшков Н. И., Шатик С. В., Токарев А. В., Гаврилова И. И., Назарова О. В., Мурко А. Ю., Красиков В. Д., Панарин Е. Ф. Синтез комплексов сополимеров N-винилпирролидона с винил- и аллиламином, содержащих макроциклический полилиганд 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраацетат (ДОТА), с изотопом галлия-68 и оценка их распределения in vivo // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 1. С. 156–163 [Gorshkov N. I., Shatik S. V., Tokarev A. V., Gavrilova I. I., Nazarova O. V., Murko A. Yu., Krasikov V. D., Panarin E. F. Synthesis of complexes of N-vinylpyrrolidone–vinylamine or N-vinylpyrrolidone–allylamine containing macrocyclic polyligand 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate (DOTA) with gallium-68 isotope and estimation of their in vivo distribution // Russ. Chem. Bull. 2017. V. 66. P. 156–163. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1714-y>].
- [5] Green M. A., Welch M., Huffman J. Synthesis and crystallographic characterization of a gallium salicylaldimine complex of radiopharmaceutical interest // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3689–3691. <https://doi.org/10.1021/ja00324a058>
- [6] Lessa J. A., Parrilha G. L., Beraldo H. Gallium complexes as new promising metallodrug candidates // Inorganica Chimica Acta. 2012. V. 393. P. 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.06.003>
- [7] Пат. РФ 2243977 (опубл. 2005). Способ получения водорастворимых гомо- и сополимеров винил-амина.
- [8] Santuryan Yu. G., Malakhova I. I., Gorshkov N. I., Krasikov V. D., Panarin E. F. Water-soluble poly(n-vinylamides) as a basis for the synthesis of polymeric carriers of biologically active compounds // Int. J. Polym. Analysis and Characterization. 2019. V. 24. N 2. P. 105–113. <https://doi.org/10.1080/1023666X.2018.1551270>
- [9] Гаврилова И. И., Панарин Е. Ф., Нестерова Н. А. Гомополимеризация N-виниламидов в присутствии водорастворимых инициаторов и полиэлектролиты на их основе // ЖПХ. 2012. Т. 85. № 3. С. 440–444 [Gavrilova I. I., Panarin E. F., Nesterova N. A. Homopolymerization of N-vinylamides in the presence of water-soluble initiators and preparation of polyelectrolytes from the polymerization products // Russ. J. Appl. Chem. 2012. V. 85. N 3. P. 413–416. <https://doi.org/10.1134/S1070427212030160>].
- [10] 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. 32. № 6. С. 1190–1196 [Pavlov G. M., Panarin E. F., Korneyeva Y. V., Kurochkin K. V., Baikov V. Y., Ushakova V. N. Hydrodynamic properties of molecules of polyvinylpyrrolidone as shown by sedimentation-diffusion analysis and viscometry // Polym. Sci. U.S.S.R. 1990. V. 32. P. 1119–1126. [https://doi.org/10.1016/0032-3950\(90\)90166-4](https://doi.org/10.1016/0032-3950(90)90166-4)].
- [11] Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры — носители биологически активных веществ. СПб: Профессия, 2014. С. 10–101.
- [12] Tella S., Bekiarib V., Kessler V. G., Papaefstathiou G. S. Gallium (III) complexes based on N,N'-bis(salicylidene)propane-1,3-diamine and its derivatives // Polyhedron. 2013. V. 64. P. 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.02.057>
- [13] Nakamoto K. Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B: applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. 6th Ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2009. P. 1–23.