

РАДИКАЛЬНАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ *para*-АМИНОФЕНИЛЦИКЛОПРОПИЛМЕТАКРИЛАТА С МЕТИЛМЕТАКРИЛАТОМ

© К. Г. Гулиев, В. Э. Вахабова

Институт полимерных материалов Министерства науки и образования Азербайджанской Республики,
AZ5004, Азербайджанская Республика, г. Сумгаит, ул. С. Вургун, д. 124
E-mail: ipoma@science.az

Поступила в Редакцию 1 марта 2023 г.
После доработки 28 ноября 2023 г.
Принята к публикации 28 ноября 2023 г.

*Синтезирован мономер — *n*-аминофенилциклопропилметакрилат и проведена его свободнорадикальная сополимеризация с метилметакрилатом. Мономер и сополимер охарактеризованы спектроскопическими методами (ИК и ЯМР). Определены значения констант относительной активности мономера и по Алфрею–Прайсу рассчитаны активность и полярность мономера. Выявлено, что константа сополимеризации *n*-аминофенилциклопропилметакрилата больше таковой для метилметакрилата, поэтому сополимер обогащен звеньями именно этого сомономера. Установлено, что полученные сополимеры на основе *n*-аминофенилциклопропилметакрилата обладают достаточно высокой биологической активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) бактерий, а также грибов вида *Candida albicans*.*

Ключевые слова: *n*-аминофенилциклопропилметакрилат; сополимеры; биоцидная активность
DOI: 10.31857/S0044461823050031; EDN: RMGMQS

Широкое распространение штаммов микроорганизмов, устойчивых ко многим бактерицидным веществам, а также возможность их эпидемического распространения становится серьезной проблемой для здоровья человека. Решение этой задачи заключается в разработке эффективной антибактериальной терапии с использованием синтетических высокомолекулярных соединений, способных оказывать пролонгированное воздействие на целый спектр штаммов микроорганизмов, что является более эффективным методом антибактериальной защиты по сравнению с низкомолекулярными биоцидными веществами. В связи с этим получение новых типов полимеров с антимикробными свойствами — важная и актуальная задача [1, 2].

Как известно [3, 4], одними из соединений, обладающих различной физиологической активностью, являются циклопропансодержащие соединения, выполняющие важные функции в растительных организмах, бактериях, грибах, насекомых. Некоторые

из этих соединений уже нашли практическое применение, как, например, противогрибковый препарат октоцил, антибиотик цифрофлоксацин и другие. Перечисленное выше позволяет считать перспективным исследование в области синтеза циклопропансодержащих соединений, обладающих физиологической активностью.

Цель работы — синтез мономера *n*-аминофенилциклопропилметакрилата и получение на его основе сополимеров с метилметакрилатом, потенциально обладающих антимикробными свойствами.

Экспериментальная часть

В работе были использованы следующие реактивы: триэтиламин (х.ч., «Росхим»), метакрилоилхлорид (ч.д.а., Acrosorganic, Бельгия), бензол (х.ч., «Химпром-М», Россия), серный эфир (ч.д.а., «Витареактив», Россия), метилметакрилат (ч., «Витареактив», Россия), динитрил азоизомасляной

кислоты (ч., «Ормет», Россия), азот (ч., «Казазот», Казахстан), метанол (ч., «Мегафракс», Россия), CuSO_4 в качестве катализатора (ч., «Химмед», Россия), полистирол («Пластик», Россия), CDCl_3 (х.ч., Sigma-Aldrich 865-49-6), агар Эндо — сухая питательная среда для выделения энтеробактерий и их дифференциации по признаку ферментации лактозы («Азимут», Россия), диметилформамид (Sigma-Aldrich 4637-24-5), дистиллированная вода (аквадистиллятор Armed HR-1, Jiangsu Dengguan Medical Treatment Instrument Co., Ltd, Китай). ИК-спектры синтезированных сополимеров записывали на ИК-Фурье-спектрометре ALPNA II (Bruker, Германия). Спектры ЯМР ^1H синтезированных сополимеров получены на спектрометре Bruker AFR-300 в CDCl_3 ; химические сдвиги протонов определены по шкале ν (м. д.).

Молекулярно-массовое распределение (ММР) сополимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на высокоэффективном жидкостном хроматографе Kovo XJ-1309 с рефрактометрическим и УФ-детекторами. Для разделения сополимеров использовали две последовательно соединенные колонки 3.3×150 мм (размер одной колонки), заполненные сорбентом Сепарон-SGX (ТОО «Медикант», Чехия) с размером частиц 7 мкм, пористостью 200 и 300 Å; элюент — диметилформамид, скорость потока $0.3 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$, температура комнатная. Градуировочную зависимость между логарифмическими значениями молекулярных масс градуировочных стандартов ($\lg M$) и объемами удерживания колонок (V_R) в интервале $M = (2.0-35) \cdot 10^4$ получали с использованием полистирольных стандартов.*

Синтез 2-*n*-аминофенил-1-*n*-циклопропилметакрилата осуществляли следующим образом: в колбу с обратным холодильником помещали 0.5 моль 2-*n*-аминофенил-1-гидроксиметилциклопропана в среде триэтиламина. Затем при 30°C в течение 2 ч при перемешивании по каплям добавляли 0.6 моль метакрилоилхлорида в 30 мл абсолютного бензола. После завершения реакции смесь экстрагировали серным эфиром, сушили, перегоняли сначала в легкие фракции, а затем в основную фракцию при пониженном давлении. Выход 95%, т. кип. $115-117^\circ\text{C}/3 \text{ мм рт. ст.}$; n_D^{20} 1.5680, d_4^{20} 1.080. Элементный анализ $\text{C}_{14}\text{O}_2\text{H}_{17}\text{N}$.

Вычислено (%): С 73.36, Н 7.42, N 6.11.

Найдено (%): С 73.22, Н 7.3, N 6.08.

* Стыскин Е. Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Ред. Е. Л. Стыскин, Л. Б. Ицксон, Е. В. Брауде. М.: Химия, 1986. 284 с.

Сополимеризацию 2-*n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом проводили в запаянных ампулах в атмосфере азота в массе и в растворе бензола. Полимеризационный раствор, содержащий мономеры и инициатор — динитрил азоизомасляной кислоты (ДАК), помещали в стеклянную ампулу, смесь продували потоком азота в течение 8 мин, затем ампулу плотно закрывали и помещали в термостат при 343 K . Количество инициатора составляло 0.3% от массы мономера. Образовавшийся полимер очищали двукратным пересаживанием из бензольного раствора в метанол и сушили при пониженном давлении (15–20 мм рт. ст.) при 30°C до постоянной массы. Общий выход полимеров — 94.5%. Характеристическую вязкость ($[\eta] = 0.42 \text{ дл} \cdot \text{г}^{-1}$) определяли в бензоле с помощью вискозиметра Уббелоде.

Для исследования бактерицидной активности синтезированных (со)полимеров в качестве тест-культур использованы штаммы *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* из международной коллекции эталонных штаммов (WDCM), микробная нагрузка которых составляла 0.1 мл 1 млрд суспензии на 1 мл препарата, использованного в определенных концентрациях (двукратные разведения препарата в стерильном растворе дистиллированной воды). В контрольные пробирки препараты не добавляли; в них содержались тест-штаммы *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* и 1 мл дистиллированной воды. Экспозиция препаратов с тест-микробами составляла 1 мин при комнатной температуре. Далее проводили высеивание из каждой опытной и контрольной пробирок на питательный агар Эндо, разлитый в стерильные чашки Петри. Чашки с посевами инкубировали в термостате при 37°C в течение 18 ч, после чего измеряли «зону задержки роста» бактерий вокруг изучаемых образцов.

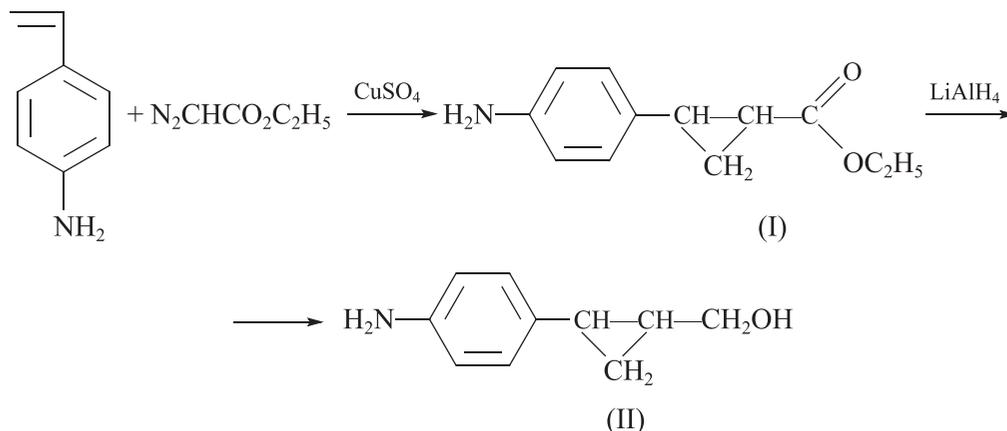
Среднечисленные и среднемассовые молекулярные массы (M_n и M_w) сополимеров *n*-аминофенилциклопропилметакрилата и метилметакрилата находятся в пределах 49 000—46 800 (M_n) и 85 000—110 000 (M_w), а степень полидисперсности — в пределах 1.7–2.35.

Величины M_n и M_w определены методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), получены следующие результаты: $M_w = 85 000, 92 000, 110 000$, $M_n = 49 000, 47 000, 46 800$, степень полидисперсности $M_w/M_n = 1.73, 1.95, 2.35$ соответственно.

Синтез соединения (I) *n*-аминофенилэтоксикарбонилциклопропана осуществлен взаимодействием карбоэтоксикарбена с *n*-аминостиролом в условиях

термокаталитического разложения этилдиазоацетата в присутствии безводного CuSO_4 . Далее восстановле-

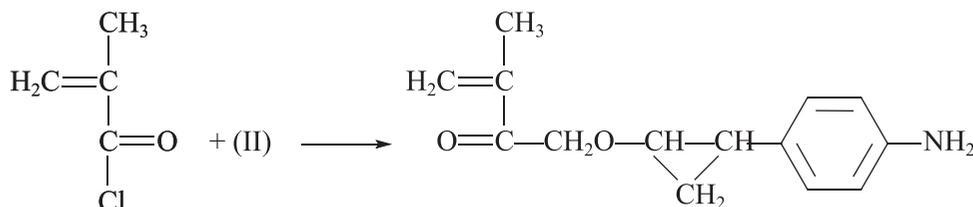
нием соединения (I) алюмогидридом лития получен аминофенилциклопропилметанол (II):



На основании данных газожидкостной хроматографии (ГЖХ) было установлено, что синтезированное соединение является смесью двух стерео *транс*- и *цис*-изомеров относительно трехчленного цикла, соотношение этих изомеров соответствует *транс*:*цис* = ~70:30. Чистоту синтезированного мономер-

ного соединения, которая во всех случаях составляла 98.5%, контролировали методом ГЖХ.

Синтез *n*-аминофенилциклопропилметакрилата осуществляли взаимодействием метакрилоилхлорида с соответствующим *n*-аминофенилциклопропилметанолом (II) в присутствии триэтиламина по реакции



Обсуждение результатов

Радикальную сополимеризацию *n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом проводили при различных соотношениях исходных мономеров (10:90–90:10). Во всех случаях реакция протекала без индукционного периода с постоянной начальной скоростью в гомогенной среде. Выход сополимеров составлял 92.6–94.5%. Синтезированные сополимеры после очистки и сушки представляли собой белые порошки, растворимые в ароматических и хлорсодержащих углеводородах и нерастворимые в низших спиртах, петролейном и диэтиловом эфирах. Очищали сополимеры переосаждением из раствора в бензоле в многократный избыток метанола или петролейный эфир.

Состав и строение сополимера определяли с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре сополимера наблюдались полосы поглощения при 1710 см^{-1} , относящиеся к колебаниям >C=O ; кроме

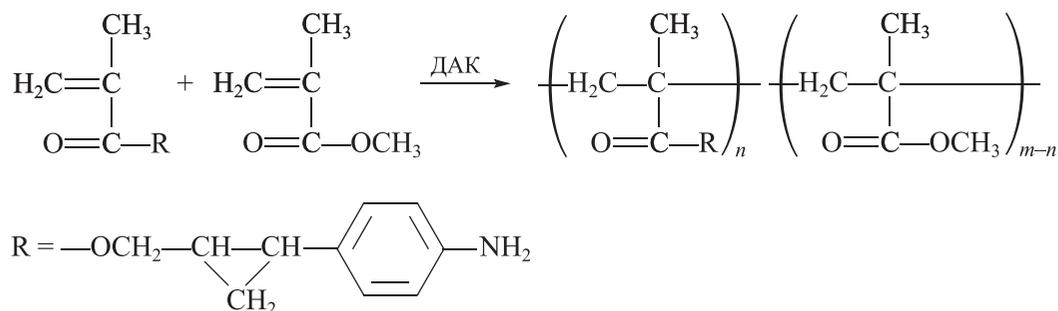
того, в спектре четко проявляется полоса поглощения 1725 см^{-1} , характерная для валентных колебаний сложноэфирной >C=O -группы метилметакрилата, а также полоса 1380 см^{-1} , относящаяся к деформационным колебаниям метильной группы. При интерпретации этих спектров установлено, что полосы поглощения в ИК-спектре исходного мономера при 950 и $1640\text{--}1635\text{ см}^{-1}$, относящиеся к деформационным и валентным колебаниям винильной группы, при сополимеризации полностью исчезают. Полосы поглощения, характерные для бензольного (1495 , 1510 , 1606 см^{-1}) и циклопропанового ($1040\text{--}1035\text{ см}^{-1}$) колец, после полимеризации сохранялись. В ИК-спектре сополимера присутствовала также полоса поглощения при $3500\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, характеризующая наличие —NH_2 -фрагмента.

В ЯМР-спектре сополимера отчетливо проявляются резонансные сигналы, относящиеся к протонам бензольного ядра ($\delta = 6.80\text{--}7.20$ м. д.) и циклопропанового кольца ($\delta = 1.58\text{--}2.70$ м. д.), а резонансные

сигналы, относящиеся к протонам винильной группы ($\delta = 5.10\text{--}6.65$ м. д.), в спектре не наблюдаются.

Таким образом, результаты спектральных анализов показывают, что сополимеризация протекает только за счет раскрытия винильных групп без уча-

стия циклопропанового фрагмента с сохранением остальных реакционноспособных функциональных групп. Согласно ИК- и ЯМР-спектрам, сополимеры *n*-аминофенил-1-*n*-циклопропилметакрилата с метилметакрилатом соответствуют следующему строению:



Для выявления активности мономеров были определены константы сополимеризации *n*-аминофенилциклопропилметакрилата (r_1) с метилметакрилатом (r_2) методом Файнмана–Росса.*

В табл. 1 приведены значения вычисленных констант сополимеризации, а также значения активности (Q) и полярности (e) синтезированного мономера.

Как видно из данных табл. 1, $r_1 > r_2$, следовательно, процесс сополимеризации протекает с образованием сополимера статической структуры, звенья которого обогащены фрагментами *n*-аминофенилциклопропилметакрилата, что свидетельствует о большей полимеризационной активности этого соединения по сравнению с метилметакрилатом (вероятно, из-за наличия реакционноспособных функциональных групп).

Исследование бактерицидной активности синтезированных сополимеров показало, что эти соединения обладают биоцидным действием по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательным (*Escherichia coli*) микроорганизмам и фунгицидным действием по отношению к *Candida albicans* (табл. 2). Наличие у сополимеров *n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом бактерицидных свойств в первую очередь связано с наличием функциональной аминофенилциклопропановой группы [5, 6].

В результате проведенных исследований получены образцы сополимеров разного сомономерного состава с высоким выходом (94.5%). Установлено, что сополимеры с метилметакрилатом на высоких степенях конверсии обогащены *n*-аминофенилциклопропилметакрилатом. Ранее было показано [7], что бактерицидные и фунгицидные свойства сополимеров *n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом относительно лучше аналогичных показателей для сополимеров других мономеров с

* Торопцева А. М., Белгородская К. В., Бондаренко В. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. Л.: Химия, 1972. 416 с.

Таблица 1

Константы сополимеризации *n*-аминофенилциклопропилметакрилата (M_1) с метилметакрилатом (M_2) и Q – e параметры

Состав исходной смеси, мол%		Состав сополимера,* мол%		r_1	r_2	Q_1	e_1
M_1	M_2	m_1	m_2				
90	10	87.36	12.64	0.72	0.74	1.16	0.71
75	25	72.61	27.39	0.71	0.54	0.67	0.57
50	50	53.1	46.9	0.70	0.50	1.23	1.42
25	75	32.5	67.5	0.68	0.51	0.92	0.58
10	90	16.3	83.7	0.67	0.51	0.95	0.61

* Состав сополимера определяли при небольших глубинах превращения (6–12%).

Таблица 2
Бактерицидные и фунгицидные свойства сополимеров *n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом

Соотношение сополимеров, мол%	Минимальная подавляющая концентрация, %		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>n</i> -Аминофенил-1- <i>n</i> -циклопропилметакрилат (53.1):метилметакрилат (46.9)	1.71	0.92	0.83
<i>n</i> -Аминофенил-1- <i>n</i> -циклопропилметакрилат (72.61):метилметакрилат (27.39)	1.82	0.91	0.91
<i>n</i> -Аминофенил-1- <i>n</i> -циклопропилметакрилат (87.36):метилметакрилат (12.64)	1.41	1.04	0.82

метилметакрилатом. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в данной работе синтезированы представители нового класса аминофенилциклопропилсодержащих мономера и полимера, а сочетание в полученном сополимере высокой бактерицидной активности (за счет содержания аминофенилциклопропиловых групп) с повышенной способностью связываться с бактериальными клетками благодаря указанным звеньям позволило нам синтезировать новые эффективные аминофенилциклопропилсодержащие биоцидные полимеры и показать их строение. Представители этого класса полимеров могут найти применение в различных областях, в частности, как биоцидные препараты в медицине.

Выводы

Радикальная сополимеризация *n*-аминофенилциклопропилметакрилата с метилметакрилатом протекает по винильной группе, не затрагивая циклопропановый фрагмент, который остается в боковой цепи макромолекулы.

Синтезированный сополимер проявляет антимикробные свойства. С увеличением содержания в составе сополимера звеньев *para*-аминофенилциклопропилметакрилата они также увеличиваются.

Конфликт интересов

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

Информация о вкладе авторов

Казым Гафар оглы Гулиев поставил задачу исследования, принимал участие в написании текста статьи и утвердил окончательный вариант; Вусала Энам

гызы Вахабова провела подбор и анализ литературы, синтезировала новый мономер и исследовала его сополимеризацию с ММА.

Информация об авторах

Гулиев Казым Гафар оглы, д.х.н.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2613-4459>

Вахабова Вусала Энам гызы

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6278-1047>

Список литературы

- [1] Sivov N. A., Kleshcheva N. A., Valuev I. L., Valuev L. I. Biocidal copolymers of methacryloylguanidine hydrochloride with methacrylamide and diallyldimethylammonium chloride // Polym. Sci. Ser. B. 2021. V. 63. N 5. P. 531–535.
<https://doi.org/10.31857/S2308113921050132>
- [2] Kanth S., Malgar Puttaiahgowda Y., Nagaraja A., Bukva M. Recent advances in development of poly (dimethylaminoethyl methacrylate) antimicrobial polymers // Eur. Polym. J. 2022. V. 163.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110930>
- [3] Яновская Л. А., Домбровский В. А. Функционально замещенные циклопропаны // Успехи химии. 1975. Т. XLIV. Вып. 2. С. 335–366 [Yanovskaya L. A., Dombrovskii V. A. Functionally substituted cyclopropanes // Russ. Chem. Rev. 1975. V. 44. N 2. P. 154–169.
<https://doi.org/10.1070/RC1975v044n02ABEH002253>].
- [4] Gaugaz F. Z., Redondo-Horcajo M., Barasoain I., Daz J. F., Cobos-Correa A., Kaufmann M., Altmann Karl-Heinz. The impact of cyclopropane configuration on the biological activity of cyclopropylepothilones // ChemMedChem. 2014. V. 9. N 10. P. 2227–2232.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201402129>

- [5] Guliyev K. G., Vahabova V. A., Mammadova A. F. Synthesis and polymerization of *p*-aminophenyl cyclopropyl methacrylate // Processes Petrochem. Oil Refining. 2022. V. 23. N 4. P. 638–643.
- [6] Vahabova V. A., Mammadova A. F., Guliyev K. Q. Synthesis of para-aminophenyl cyclopropylmethacrylate and its radical copolymerization with styrene // Azerbaijan Chem. J. 2023. N 2. P. 131–137.
<https://doi.org/10.32737/0005-2531-2023-2-131-137>
- [7] Rasulzadeh N. Sh., Azizov A. H., Ibadov E. A., Zaynalova S. G., Rasulov N. Sh. The research of antibacterial properties of methyl methacrylate and methacryloyl salicylate copolymers // Azerbaijan Chem. J. 2017. N 3. P. 17–19.