

На правах рукописи



ГОСТЕВ АЛЕКСЕЙ ИГОРЕВИЧ

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

Специальность 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург
2023

Работа выполнена на кафедре физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научный руководитель **Сивцов Евгений Викторович**, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Официальные оппоненты: **Костюк Сергей Викторович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений, Белорусский государственный университет

Фетин Пётр Александрович, кандидат химических наук, доцент кафедры «Химия высокомолекулярных соединений» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Защита диссертации состоится «15» декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 А.В. Гущину, e-mail: gushchin4@yandex.ru

Автореферат разослан «1» ноября 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н., профессор



А.В. Гущин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сополимеры N-винилсукцинимида (ВСИ) с рядом винильных мономеров 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 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. Корейсек, 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. С.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 (со)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 тритиокарбонат, образующийся на первой стадии процесса. Выявлено, что в данной полимеризационной системе рост цепей происходит с разной скоростью по обе стороны от тритиокарбонатного 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, оснащенном 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, оснащенном 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 грамтрицательных 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 полимеризация 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 Mateials”, 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 163 страницах машинописного текста, содержит 65 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.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.X6019)

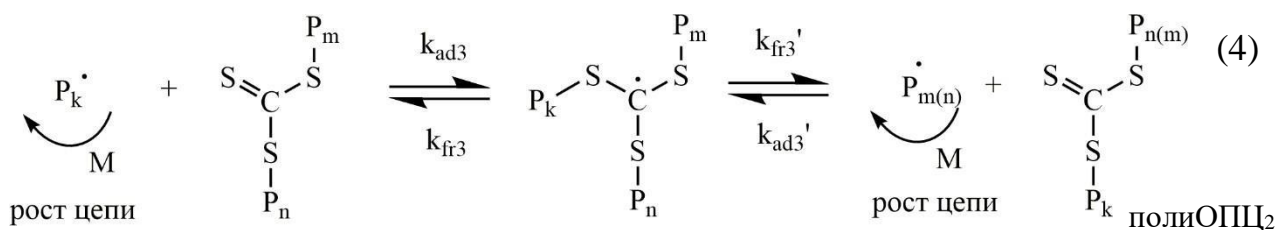
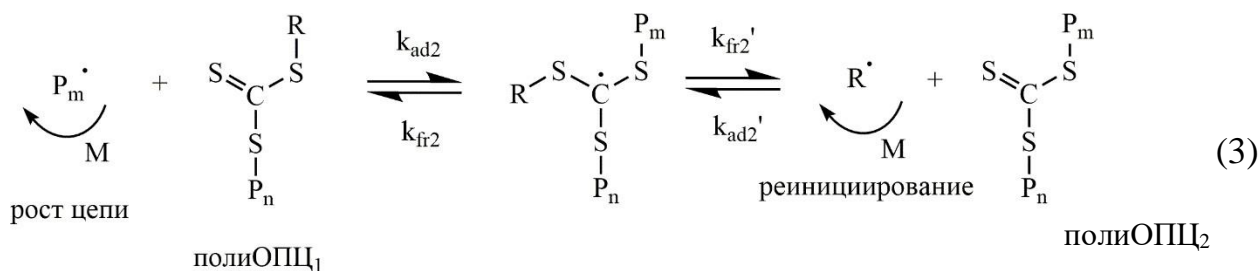
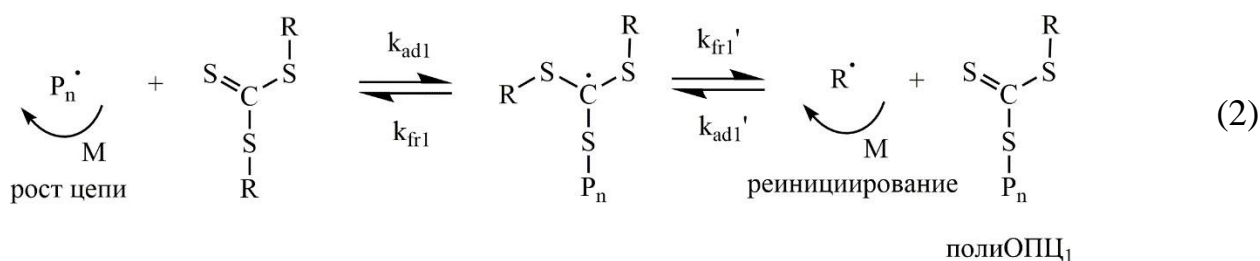
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена анализу актуальных литературных данных о развитии контролируемой радикальной полимеризации в условиях обратимой передачи цепи по механизму присоединения-фрагментации, о ее применении в синтезе полимеров N-винильных мономеров, об особенностях N-винилсукцинимид и применении полимеров в качестве матриц для иммобилизации низкомолекулярных биологически активных веществ.

Во **второй главе** приведено описание исходных материалов, использованных физико-химических методов исследования и соответствующего оборудования, методика проведения всех экспериментов.

Третья глава посвящена гомополимеризации N-винилсукцинимид в присутствии дибензилтритиокарбоната.

Механизм полимеризации в присутствии симметричных тритиокарбонатов может быть представлен следующей схемой:



В данном случае M – N-винилсукцинимид (ВСИ), I-I – динитрил азобисизомасляной кислоты (ДАК), I· – цианизопропильный радикал, R· – бензильный радикал (легко уходящая группа в составе дибензилтритиокарбоната – БТК). ПолиОПЦ₁ – тритиокарбонат, образующийся при отщеплении первого радикала R, имеющий в качестве одного из заместителей растущий полимерный

радикал; полиОПЦ₂ – тритиокарбонат, образующийся при отщеплении второго радикала R, имеющий в качестве заместителей только полимерные радикалы, конечный продукт реакции.

Наиболее полная схема при исследовании полимеризации с ОПЦ включает следующие составляющие: оценка эффективности выбранного агента ОПЦ; проверка наличия линейного роста молекулярной массы (ММ) полимера с конверсией мономера и сохранения достаточно узкого молекулярно-массового распределения (ММР); проверка способности полимера «оживать», т.е. продолжать участвовать в росте цепи с новой порцией инициатора и мономера; изучение влияния агента ОПЦ на кинетику полимеризации (наличие замедления, ингибирования); для симметричных тритиокарбонатов – определение положения тритиокарбонатной группы в цепях конечного полимера (концевое, срединное, асимметричное).

Признаком эффективного агента ОПЦ является его быстрое расходование на стадии (2) и быстрое накопление в реакционной системе полиОПЦ₂. Количественно эффективность оценивается как отношение констант скоростей реакции передачи и роста цепи: $C_n = k_n/k_p$. Количественный анализ спектров ЯМР ¹H реакционной массы на разных степенях превращения мономера при полимеризации в массе (рис. 1) позволил оценить константу передачи цепи на БТК и на полиОПЦ₁ (70°C), которая составила 19 и не менее 29, соответственно, что позволяет рассматривать БТК как агент ОПЦ средней эффективности при полимеризации ВСИ. При полимеризации в растворе ДМСО-d₆ были получены близкие значения константы передачи на БТК: $C_n \sim 22$ (60°C) и $C_n \sim 19$ (80°C).

ММ полимера при полимеризации ВСИ в диоксане линейно растет с конверсией (рис. 2 б), при этом хроматограммы унимодальны, ММР сужается и \bar{M}_w/\bar{M}_n не превышает 1.25. Проведение полимеризации в режиме ОПЦ позволяет получать узкодисперсный ПВСИ в широком диапазоне ММ с достаточным выходом (табл. 1).

Присутствие БТК приводит к замедлению полимеризации и снижению выхода полимера (табл. 1), ярко проявляющемся только при высокой концентрации БТК. Возможность дальнейшего роста цепей подтверждена на примере ПВСИ с $M_n = 6000$ и $M_w/M_n = 1.22$, полученного при $[ДАК] = 10^{-2}$, $[БТК] = 10^{-1}$ моль/л. При использовании его в качестве полимерного агента ОПЦ, взятого в концентрации 5.5×10^{-2} моль/л (по тритиокарбонатным группам), полимеризация новой порции ВСИ при $[ДАК] = 5.5 \times 10^{-3}$ моль/л, 70°C дает с 50%-ным выходом полимер, характеризующийся $M_n = 9000$ и $M_w/M_n = 1.23$ и унимодальным ММР. Показано, что CS₃-фрагмент в цепях полученного в присутствии БТК ПВСИ находится ближе к одному из концов, что свидетельствует о разной скорости роста цепи по обе стороны тритиокарбонатной группы, вызванной, вероятно, выраженной зависимостью констант скоростей элементарных реакций на стадиях (2)–(4) от длины цепи.

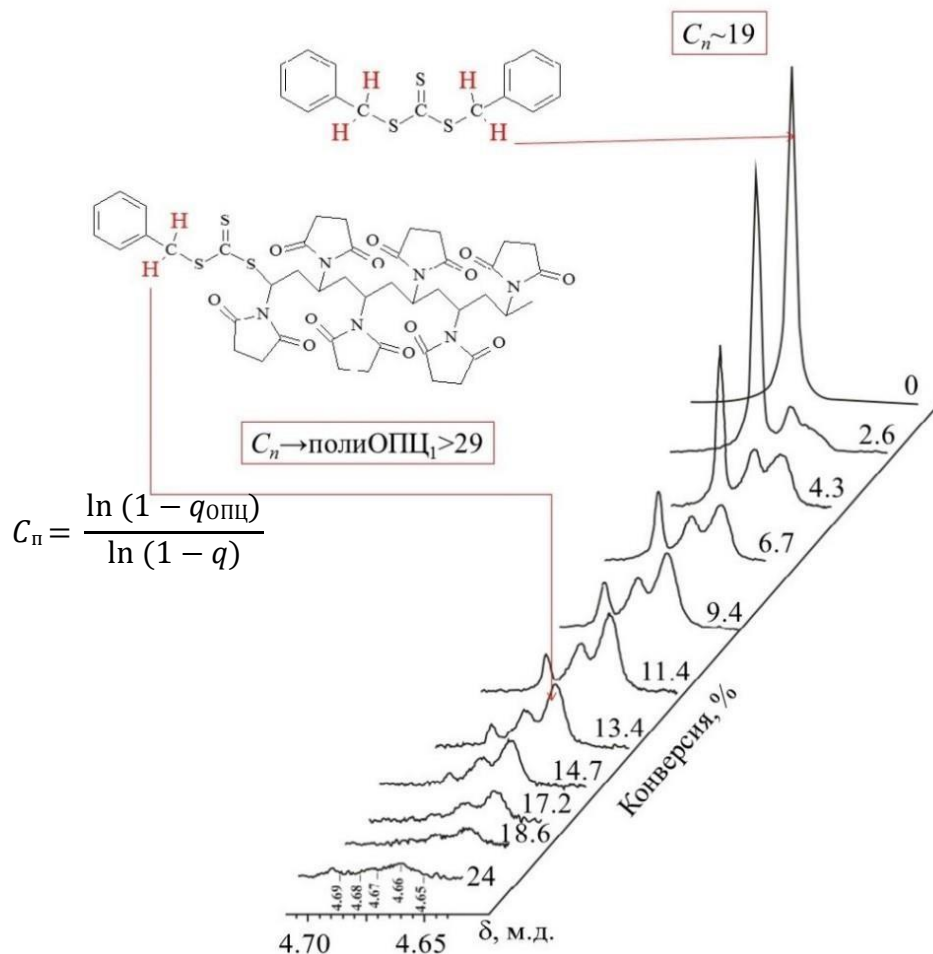


Рисунок 1 – Фрагменты спектров ЯМР ^1H , отвечающие сигналам бензильных протонов, зарегистрированных при различных конверсиях ВСИ в ходе его гомополимеризации в присутствии БТК ($[\text{БТК}] = 3 \times 10^{-2}$, $[\text{ДАК}] = 10^{-3}$ моль/л), и уравнение, по которому вычислялась константа передачи цепи ($q_{\text{опц}}$ – степень превращения исходного агента ОПЦ, q – конверсия мономеров)

Таблица 1 – Молекулярно-массовые характеристики ПВСИ, полученного на предельных конверсиях мономера при 60°C ($[\text{ВСИ}] = 6.97$, $[\text{ДАК}] = 1.17 \times 10^{-3}$ моль/л, раствор в диоксане)

[БТК], моль/л	Конверсия мономера, %	M_n	M_w/M_n	M_n (расчет)
0.1	28	2900	1.31	2730
0.03	92	24300	1.32	27000
0.01	95	56300	1.32	83000

В расплаве ВСИ ($T_{\text{пл.}} 48.5^\circ\text{C}$) происходит спонтанная полимеризация даже в отсутствие вещественного инициирования, приводящая к образованию трехмерного сшитого, нерастворимого и неплавкого продукта. В присутствии БТК полимеризацией ВСИ в расплаве, иницированной ДАК и термически (80°C), впервые были получены полимеры, характеризующиеся унимодальным, достаточно узким ($M_w/M_n = 1.25 - 1.85$) ММР и асимметричным расположением CS_3 -фрагмента в цепях.

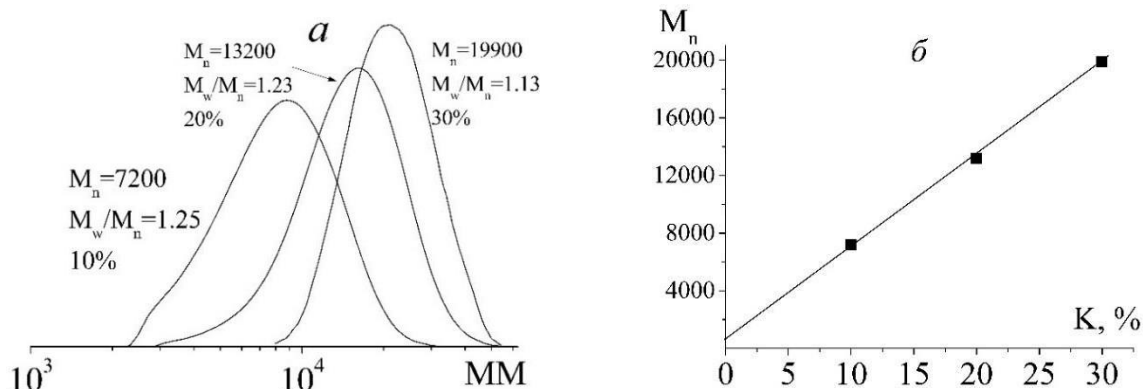


Рисунок 2 – Хроматограммы образцов ПВСИ, полученных полимеризацией ВСИ в диоксане на конверсиях 10, 20 и 30% (а) и зависимость M_n от конверсии мономера К. $[ДАК]= 1.17 \times 10^{-3}$, $[БТК]= 3 \times 10^{-2}$ моль/л, 70°C

Четвертая глава посвящена сополимеризации N-винилсукцинимида с винильными мономерами.

Сополимеризация N-винилсукцинимида с винилацетатом

Сополимеры ВСИ с винилацетатом (ВА) представляют практический интерес в качестве прекурсоров сополимеров N-виниламидоэтановой кислоты с виниловым спиртом, которые зарекомендовали себя как перспективная основа для создания полимерных форм биологически активных веществ при создании препарата «Полирем». По отношению к ВА БТК является крайне неэффективным агентом ОПЦ, однако в совместной полимеризации с ВСИ это не мешает получению узкодисперсных композиционно однородных полимеров с контролируемой ММ. Даже для самого «неблагоприятного» состава мономерной смеси (75%) присутствие БТК приводит к сужению ММР, а при достаточной концентрации делает его унимодальным (рис. 3). Молекулярная масса сополимеров ВСИ с ВА увеличивается с конверсией мономеров, что свидетельствует о реализации полимеризации в режиме «живых цепей» (табл. 2), при этом хроматограммы сополимеров в основном унимодальны.

С помощью мониторинга состояния реакционной массы непосредственно в измерительной ячейке спектрометра ЯМР показано, что с увеличением доли ВА в мономерной смеси брутто скорость сополимеризации и выходы полимера резко снижаются, так что при содержании ВА 50 мол.% достижение сколько-нибудь интересных с практической точки зрения выходов невозможно.

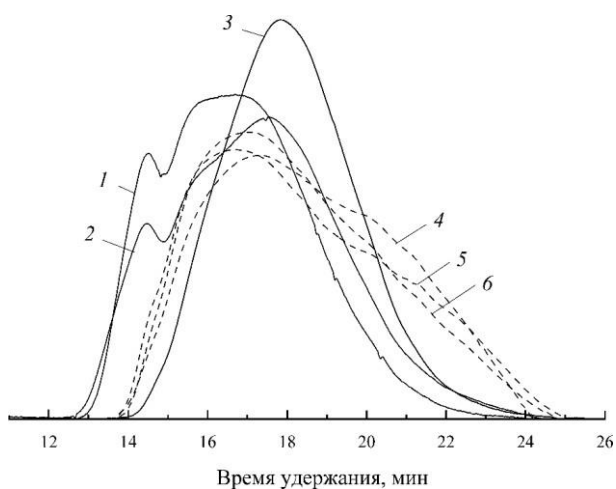


Рисунок 3 – Хроматограммы сополимеров ВСИ с ВА, полученных на предельных конверсиях, в присутствии БТК при полимеризации в массе мономерной смеси ВСИ:ВА=25:75: 1 – $[БТК]=1.8 \times 10^{-3}$, 2 – 4.5×10^{-3} , 3 – 8.8×10^{-3} моль/л ($[ДАК]= 8.6 \times 10^{-4}$ моль/л); в условиях классической радикальной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

Таблица 2 – Характеристики сополимеров ВСИ с ВА, полученных в присутствии БТК ($[БТК]=5 \times 10^{-3}$ моль/л, $[ДАК]=1 \times 10^{-3}$ 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	1	2.5	4	1	2.5	4	1	2.5	4
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

БТК расходуется тем быстрее, чем выше содержание ВСИ, но независимо от состава смеси за 6 ч синтеза происходит почти полное исчерпание БТК, что свидетельствует о его достаточно высокой эффективности как передатчика цепи. Скорость расходования ВСИ и ВА меняется с ходом полимеризации: первоначально быстрое вхождение ВСИ в полимерные цепи приводит к снижению его концентрации так, что, начиная с определенного момента, скорость расходования ВА становится выше. Поэтому 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.

Для условий полимеризации, примененных при мониторинге ($[ДАК]=8.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $[БТК]=2 \times 10^{-2}$ моль/л, 70°C , раствор в ДМСО- d_6), методами Езриелева–Брохиной–Роскина (ЕБР) и Келена–Тьюдоша (КТ) были рассчитаны константы сополимеризации винилацетата и N-винилсукцинимиды, которые составили: $r_{ВА} < 0$, $r_{ВСИ} = 0.77 \pm 0.09$ (ЕБР) и $r_{ВА} < 0$, $r_{ВСИ} = 0.79 \pm 0.09$ (КТ) при учете данных, полученных в диапазоне выходов сополимера до 10% и $r_{ВА} < 0$, $r_{ВСИ} = 1.23 \pm 0.17$ (ЕБР) и $r_{ВА} < 0$, $r_{ВСИ} = 1.27 \pm 0.24$ (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%). 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.

Сополимеризация N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном

Сополимеры ВСИ с N-винилпирролидоном (ВП) являются прекурсорами сополимеров N-виниламидоянтарной кислоты с ВП, которые также могут быть с успехом использованы в качестве матрицы при создании полимерных форм

лекарственных средств. Однако сополимеризация ВСИ с ВП в присутствии БТК в массе мономеров при концентрациях передатчика цепи и инициатора, обеспечивающих хороший контроль при полимеризации ВСИ: $[БТК]=5 \times 10^{-2}$, $[ДАК]=10^{-3}$ моль/л протекает медленно, с низким выходом сополимера. Для решения данной проблемы предложено использовать вместо БТК полимерный передатчик цепи, предварительно синтезированный сополимер ВСИ и ВП (ПТК), полученный полимеризацией в массе при $[БТК]=5 \times 10^{-1}$, $[ДАК]=10^{-2}$ моль/л с выходом 32.5%, и характеризующийся по данным гель-проникающей хроматографии: $M_n=2200$, $M_w=2500$, $\bar{D}=1.11$. Высокая концентрация инициатора при высокой концентрации БТК обеспечивают достаточный выход и высокое содержание «живых» цепей, но приводят к получению полимера с низкой ММ. Не представляя ценности как целевой продукт, он, однако, может выполнять роль полимерного агента ОПЦ, эффективность которых обычно значительно превосходит эффективность низкомолекулярных. Действительно, используя его и инициатор уже в типичных концентрациях $[ПТК]/[ВСИ+ВП]=1 \times 10^{-2}$, $[ДАК]/[ВСИ+ВП]=10^{-3}$ моль/л, удалось получить сополимеры с выходами 75–80% за 6 ч синтеза (рис. 4). По литературным данным активность ВСИ при сополимеризации с ВП выше, так что в условиях контролируемой полимеризации следует ожидать получения полимеров с градиентной микроструктурой. Это подтверждает мониторинг концентраций мономеров непосредственно в измерительной ячейке ЯМР-спектрометра, по результатам которого состав сополимера в начале реакции обогащен звеньями ВСИ, но постепенно стремится к составу исходной мономерной смеси.

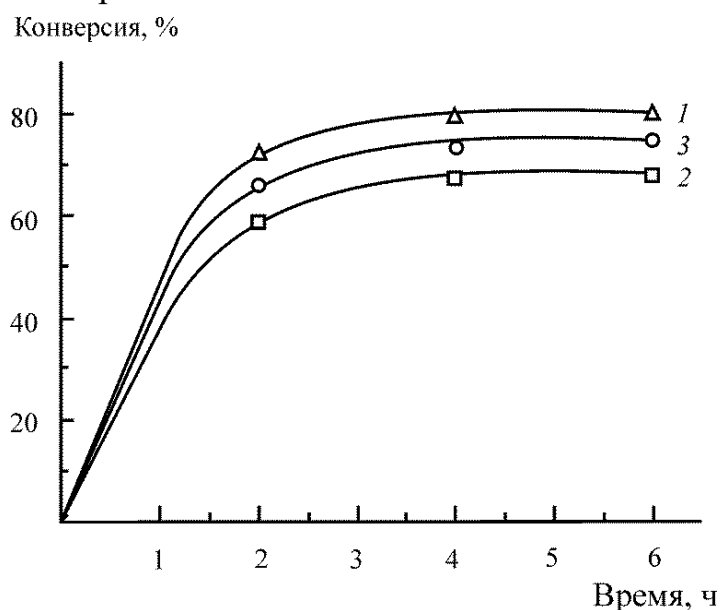
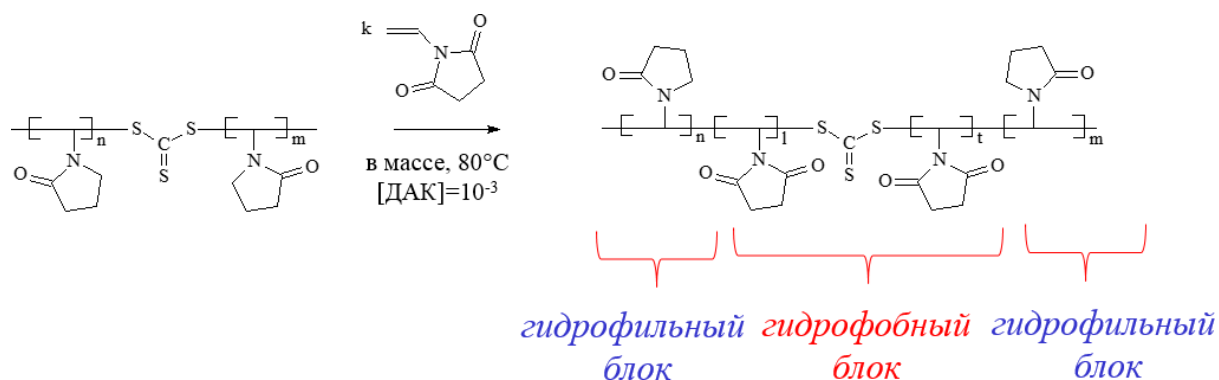


Рисунок 4 — Зависимость конверсии N-винилсукцинимиды (1), N-винилпирролидона (2) и выхода сополимера (3) от продолжительности реакции при сополимеризации эквимольной смеси N-винилсукцинимиды и N-винилпирролидона в присутствии посевного сополимера N-винилсукцинимиды с N-винилпирролидоном (ПТК) при концентрациях $[ПТК]=1 \cdot 10^{-2}$ и динитрила азобисизомасляной кислоты $[ДАК]=10^{-3}$ моль/л ($80^{\circ}C$)

Помимо градиентной микроструктуры полимеризация ОПЦ позволяет легко синтезировать блок-сополимеры, используя способность полимеров, имеющих в своем составе серосодержащий фрагмент исходного агента ОПЦ к продолжению роста цепи. Было установлено, что для успешного синтеза блок-сополимеров ВСИ и ВП в качестве посевного должен использоваться поли-N-винилпирролидон (ПВП). Полимеризацию проводили с полуторным и трехкратным молярным избытком ВСИ по отношению к звеньям ВП в посевном полимере и новой порцией инициатора. Конверсия за 72 ч составила 50 и 86% соответственно. Хотя ММР конечного полимера значительно шире, чем посевного, мода исходного полимера отсутствует, что свидетельствует о трансформации ПВП в триблок-сополимер с ВСИ (рис. 5), имеющий центральную последовательность относительно гидрофобных звеньев ВСИ (поли-N-винилсукцинимид не растворим в воде) и боковые последовательности гидрофильных звеньев ВП:



Нормированный сигнал
рефрактометрического датчика

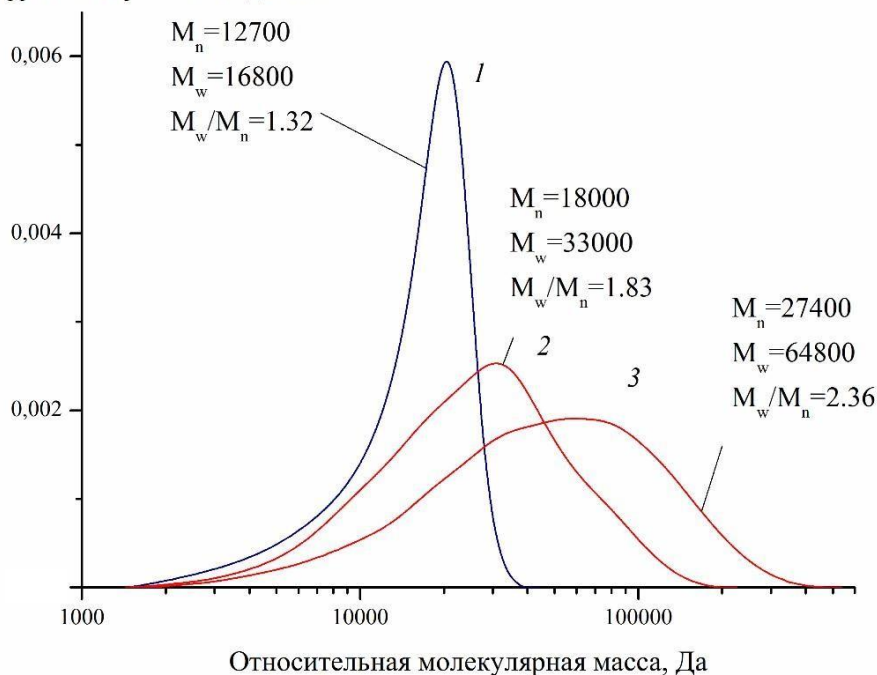


Рисунок 5 – Хроматограммы поли-N-винилпирролидона (1) и блок-сополимеров, синтезированных с использованием его в качестве полимерного передатчика цепи, с полутора (2) и трехкратным (3) молярным избытком N-винилсукцинимида по отношению к звеньям N-винилпирролидона

Сополимеризация N-винилсукцинимиды с холестерил(мет)акрилатом

Биосовместимые и биоразлагаемые полимеры, имеющие в качестве боковых заместителей в основной цепи холестерильные фрагменты, активно исследуются последнее десятилетие в области доставки биологически активных веществ. Их действие основано на инкапсулировании веществ внутри мицелл или наночастиц, образованных амфифильными макромолекулами, в которых холестерильные фрагменты играют роль гидрофобной части. Гидрофильная часть обычно представляет собой полиэтиленгликольную цепь. В этой роли могут выступить звенья N-виниламидоуксусной кислоты, в отличие от ПЭГ дополнительно способные к связыванию биологически активных веществ. Кроме того, наличие холестерильных радикалов в составе полимера-носителя обеспечивает легкость проникновения в клетку через двойной липидный слой, что в сочетании с уже известными достоинствами сополимеров N-виниламидоуксусной кислоты способно вывести на новый уровень направление, связанное с разработкой новых матриц для доставки ФАВ. Изученная способность ВСИ полимеризоваться в режиме «живых» цепей в присутствии БТК была использована для синтеза его сополимеров с холестерилакрилатом (ХА) и холестерилметакрилатом (ХМА). ХА и ХМА проявляют бóльшую активность, чем ВСИ: сополимеры всегда обогащены их звеньями. В широком диапазоне составе мономерной смеси (3–30 мол.% ХА или ХМА) с высоким выходом получены сополимеры, молекулярная масса которых хорошо согласуется с теоретической, рассчитанной из предположения соответствия протекающих в системе процессов схеме, описанной уравнениями (2)–(4). Рост молекулярной массы с конверсией подтвержден на примере сополимеризации с ХМА (рис. 6).

Таблица 3 – Характеристики сополимеров N-винилсукцинимиды (ВСИ) с холестерилакрилатом (ХА) и холестерилметакрилатом (ХМА), полученных полимеризацией в присутствии БТК ($[БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005$, $[ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001$) в растворе в ТГФ в течение 12 ч. (70°C, Ar)

Сомо номер	Содержание сомомера в исходной смеси, мол.%	Конверсия		Выход полимера, %	Содержание звеньев ХА/ХМА в сополимере, мол%	Теоретическая молекулярная масса, M_n	Молекулярная масса пика (ГПХ)
		по ВСИ	по ХА/ХМА				
ХА	3	0,72	1	74	4	10300	5600
	7	0,51	1	61	13	9300	6600
	10	0,34	0,73	45	19	7300	6300
	20	0,45	0,77	60	30	11700	13100
	30	0,51	0,53	52	31	11800	11300
ХМА	3	0,7	0,9	71	4	10000	6200
	7	0,53	1	60	12	9600	7100
	10	0,31	1	51	26	8300	11500
	20	0,44	1	71	36	13800	16200
	30	0,55	1	82	44	19100	18900

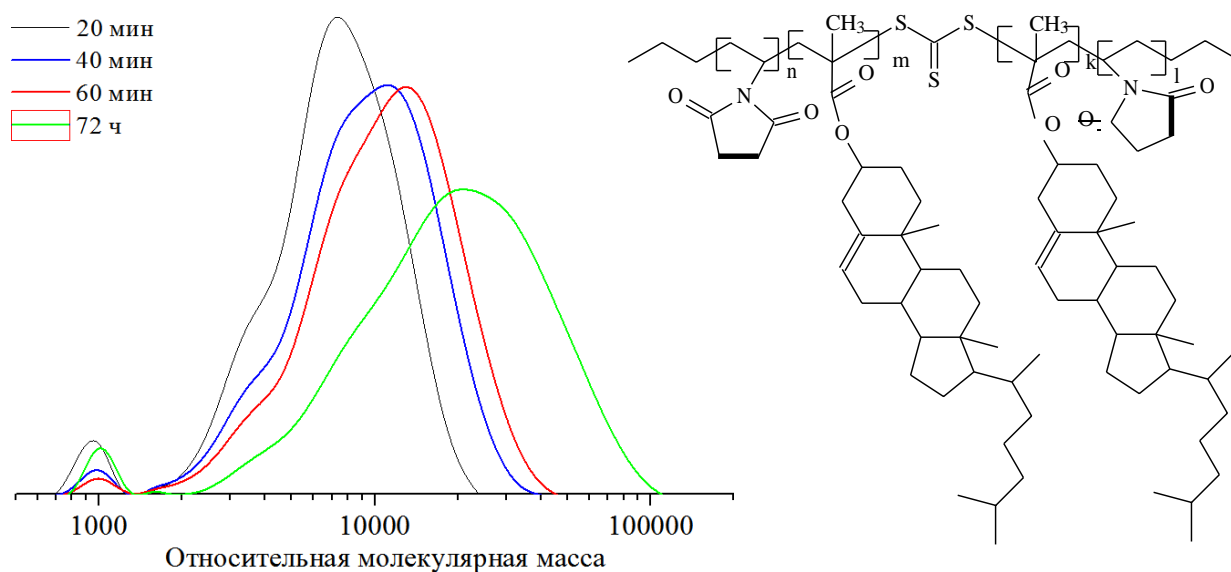


Рисунок 6 – Хроматограммы образцов сополимеров N-винилсукцинимида с холестерилметакрилатом, полученных полимеризацией в присутствии БТК мономерной смеси, содержащей 15 мол% ХМА при разной продолжительности процесса ($[БТК]/([ХМАК+ВСИ])=0.005$, $[ДАК]/([ХМАК+ВСИ])=0.001$, ТГФ, 70°C, Ar)

Пятая глава посвящена свойствам полимеров на основе N-винилсукцинимида, полученных в присутствии дибензилтритиокарбоната
Свойства гомополимеров N-винилсукцинимида

Протекание процесса в режиме ОПЦ не сказывается на стереорегулярности ПВСИ, как показало сравнение интегральных интенсивностей сигналов CH_2 в спектрах ЯМР ^{13}C ПВСИ, полученного классической радикальной полимеризацией и в присутствии БТК, на основании которых были вычислены содержания триад (mm), (mr/rm), (rr) и тетрад (mmm), (mmr/rmm), (rmr), (mrm), (mrr/rmr), (rrr), соответствующие которым кросс-пики были обнаружены в спектрах ЯМР 1H - ^{13}C HSQC. В сравнении с ближайшим аналогом – поли-N-винилпирролидоном, ПВСИ отличается существенно более низким содержанием мезо-диад, что должно быть связано с сильными стерическими взаимодействиями в таких последовательностях. Свойства ПВСИ, полученного в присутствии БТК, во многом определяются их молекулярной массой, которая однозначно связана с содержанием CS_3 -фрагментов в их цепях. Чем ниже ММ полимера, тем выше содержание тритиокарбонатных групп. Для образцов ПВСИ, полученных при различной концентрации БТК и имеющих молекулярные массы 52500 (ПВСИ I), 30700 (ПВСИ II) и 11200 (ПВСИ III), наблюдалось резкое снижение термостабильности в указанном ряду. При термогравиметрическом анализе заметная потеря массы для ПВСИ I и ПВСИ II начинается только после 400°C, тогда как для ПВСИ III уже при 250°C. Температура стеклования (°C) образцов составила 227±3 (ПВСИ I), 226±2 (ПВСИ II) и 195.0±0.3 (ПВСИ III).

Свойства сополимеров N-винилсукцинимида с винилацетатом и N-винилпирролидоном

Главной особенностью сополимеров, полученных при одновременной загрузке разноактивных мономеров в условиях контролируемой радикальной полимеризации, является градиентность их микроструктуры. Причем даже при незначительном изменении брутто состава сополимера в ходе полимеризации градиентность микроструктуры может быть выражена достаточно сильно. Так, при сополимеризации ВСИ с ВП на посевном полимере ПТК брутто состав меняется слабо (рис. 7 а), тогда как состав на каждом полимеризационном инкременте (его условно можно назвать «мгновенным»), величина которого определяется промежутком между соседними регистрациями спектра реакционной массы, меняется от содержания звеньев ВСИ почти 70 мол.% в начале полимеризации до, практически, гомополимеризации ВП на высоких конверсиях (90% и выше) (рис. 7 б).

Результатом сополимеризации ВСИ и ВА также является получение градиентных сополимеров. Зная, как меняется состав мономерной смеси в ходе реакции и константы сополимеризации, можно оценить изменение микроструктуры по длине цепи. 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. 8).

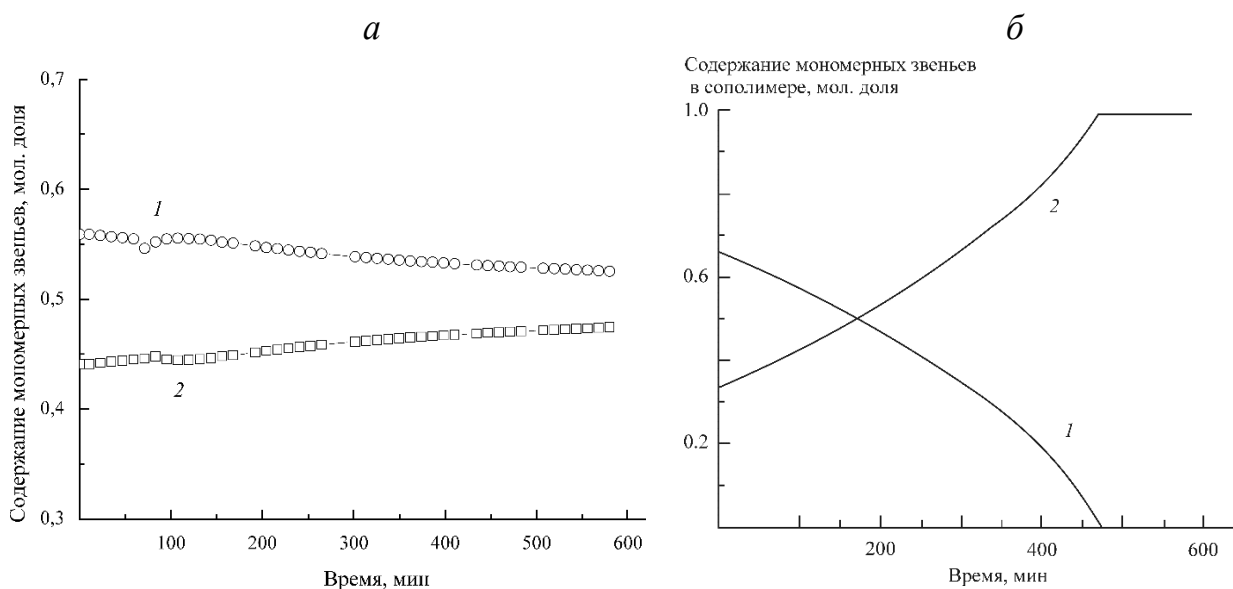


Рисунок 7 – Зависимость брутто (а) и «мгновенного» (б) содержания звеньев N-винилсукцинимида (1) и N-винилпирролидона (2) в сополимере от продолжительности сополимеризации мономерной смеси, содержащей 50.8 мол.% N-винилсукцинимида

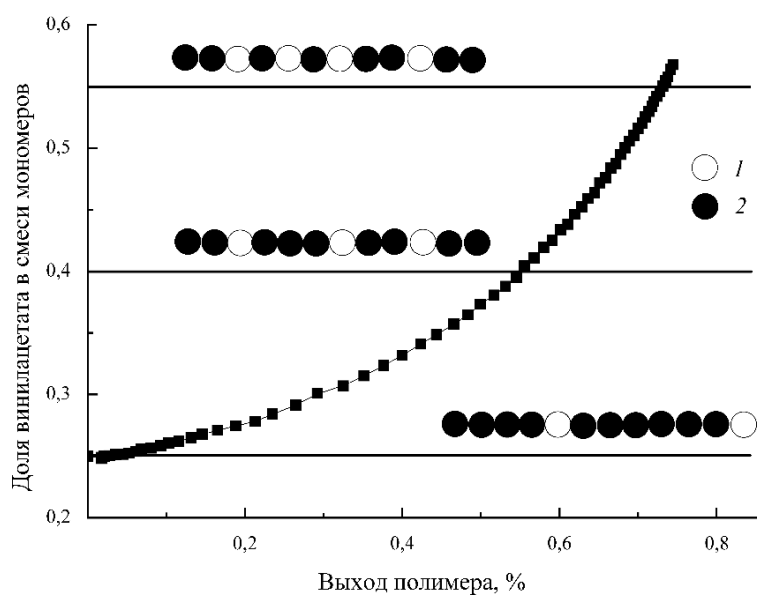
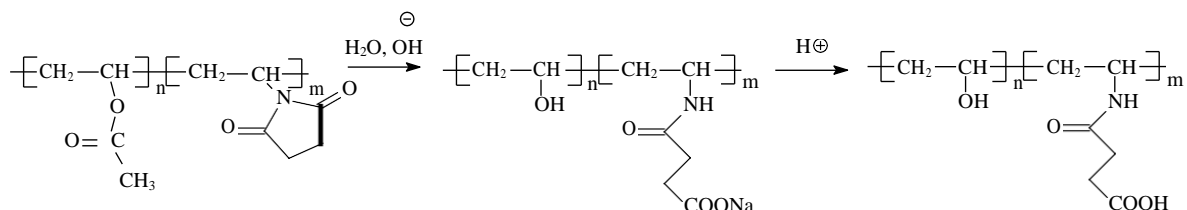


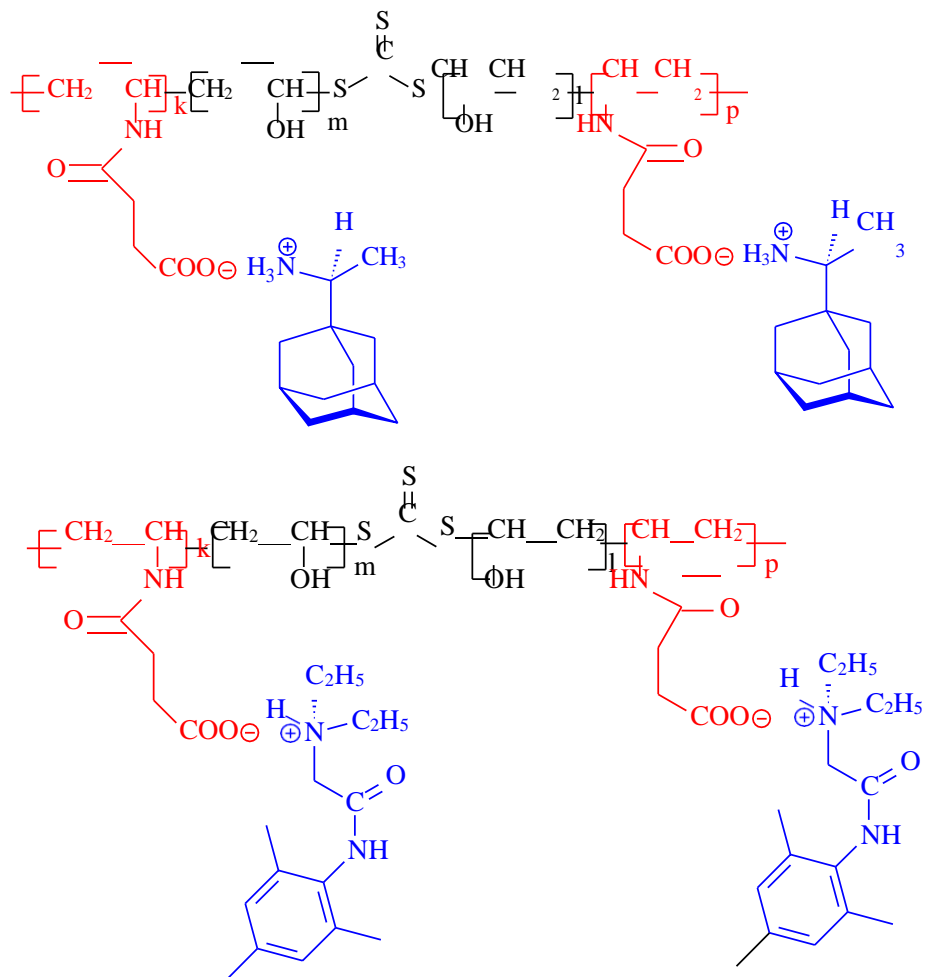
Рисунок 8 – Изменение соотношения мономеров при полимеризации смеси, содержащей 25 мол% ВА с выходом полимера. Схематически изображена микроструктура цепи, соответствующая содержанию ВА 25, 40 и 55 мол% в мономерной смеси. 1 – звенья ВА, 2 – звенья ВСИ

Водорастворимые полимерные матрицы для иммобилизации низкомолекулярных веществ-аминов были получены благодаря тому, что при комнатной температуре или небольшом нагревании (50°C) сополимеры ВСИ с ВА и ВП легко подвергаются щелочному гидролизу, давая сополимеры ВАЯК-ВС или ВАЯК-ВП в солевой форме, а далее переводятся в кислотную форму на ионообменной смоле, как это показано ниже на примере сополимера с ВП (протекающие превращения доказаны ИК-спектроскопией):



Было показано, что полученные в работе сополимеры ВАЯК с ВС и ВП не проявляют бактерицидной активности на моделях бактериальных культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, а также *Escherichia coli* – бактерий нормальной микрофлоры кишечника человека, и значит с большой вероятностью они не окажут отрицательного воздействия и на полезную микрофлору кишечника человека. Полученные полимеры являются типичными поликислотами (для сополимера ВАЯК-ВП было определено значение $pK_{a,0}=4.9$, соответствующее отрыву «первого» протона от неионизованной кислоты, являющееся типичным для поликислот). Способность полученных водорастворимых полимеров к иммобилизации низкомолекулярных лекарственных веществ-оснований изучена на примере ремантадина и тримекаина, имеющих в своем составе первичную и третичную аминогруппы соответственно. Оба лекарственных вещества 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 лекарственного вещества, 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:



ВЫВОДЫ

1. (Со)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 Sp~22 (60°C) и Sp~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 ~10⁵ 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.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК

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

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

3. 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 // Высокомол. соед. Серия С. – 2015. – Т. 57, №. 1. – С.123-133.

4. 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.

5. Черникова, Е.В. Контролируемая радикальная полимеризация N-винилпирролидона и N-винилсукцинимида 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 // *Журн. прикл. химии.* – 2009. – Т.82, №10. – С.1730-1737.

Тезисы докладов на международных конференциях и симпозиумах

1. 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, Беларусь, 27-29 апреля 2022 г / Белорус. Гос. Ун-т, Сборник тезисов докладов, редкол.: С.В. Костюк, П.А. Никишев. (“Natural and Synthetic Polymers for Medical and Technical Purposes” – Minsk, Belarus, 27-29 April, 2022 / Belarusian State Univ.; Book of Abstr., ed: S.V. Kostjuk, P.A. Nikishau.) – Минск: издательство Вита. С. 166-167.

2. 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 // *Modern Problems of Polymer Science. Program and Abstract Book of 15th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists. October 28-31, 2019. Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences. Saint-Petersburg, Russia.* – P.214.

3. 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: Programme and Proceedings. Vilnius, Lithuania, September 18-20, 2019.* – P.66.

4. Satarova, S.A. RAFT polymerization in synthesis of copolymerization with block and gradient microstructure / S.A. Satarova, E.V. Sivtsov, A.I. Gostev // *Program and Abstract Book of 14th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists “Modern Problems of Polymer Science”, November 12-14, 2018, Saint Petesburg.* P.32.

5. 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: Programme and Proceedings. Jurmala, Latvia, September 12-14, 2018.* – P.54.

6. 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), 1-5 July 2018, Cairns Convention Centre, Australia. Abstract Book.* – P.128.

7. 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), 1-5 July 2018, Cairns Convention Centre, Australia. Abstract Book. – P.317.

8. 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 // Modern Problems of Polymer Science. Program and Abstract Book of 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists, November 13 – 16, 2017, Saint Petersburg. – P.47.

9. Gostev, A.I. Special features of RAFT polymerization in the presence of symmetrical trithiocarbonates / A.I. Gostev, E.V. Sivtsov // Modern Problems of Polymer Science. Program and Abstract Book of 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists, November 13 – 16, 2017, Saint Petersburg. – P.42.

10. 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, November 14-17, 2016, Program and Abstract Book. – SPb.: Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences. – P.48.

11. 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). Programme and Abstracts. Klaipeda, Lithuania, September 21-24, 2016. – Kaunas: Kaunas University of Technology, 2016. – P.65.

12. 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). Programme and Abstracts. Klaipeda, Lithuania, September 21-24, 2016. – Kaunas: Kaunas University of Technology, 2016. – P.63.

13. Sivtsov E., Gostev A. What can and should be done when pseudo-living radical polymerization mediated by trithiocarbonates is investigated // LPP 16: World Congress on Living Polymerizations and Polymers. Budapest, Hungary. 29 May – 3 June 2016. Book of Abstracts. – Budapest: Hungarian Academy of Science, 2016. – P.100.

14. 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, Hungary. 29 May – 3 June 2016. Book of Abstracts. – Budapest: Hungarian Academy of Science, 2016. – P.101.

15. 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 // Programm and Abstract Book of 11th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists, November 9-12, 2015, Saint-Petersburg, IMC of RAS. – P.59.

16. 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). Programme and Proceedings. Sigulda, Latvia, September

16-18, 2015. – Riga: Riga Technical University, Institute of Polymer Materials, 2015. – P.136.

17. 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). Book of Abstracts. Dresden (Germany), 21-26 June, 2015. – P.74.

18. 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). Book of Abstracts. Dresden (Germany), 21-26 June, 2015. – P.28.

19. 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). Programme and abstracts. Laulasmaa, Estonia, September 24-26, 2014. – Tallinn: Tallinn University of Technology, 2014. – P.110.

20. 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, June 2-6, 2014. Book of Abstracts. – Saint-Petersburg, 2014. – P.244.

21. 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, Taiwan, October 22-25, 2013. – Taipei: National Taiwan University of Science and Technology, 2013. – P.117.

22. Sivtsov, E. Synthesis of compositionally homogeneous gradient copolymers via RAFT polymerization / E. Sivtsov, A. Gostev, E. Chernikova // Baltic Polymer Symposium 2013 (BPS 2013). Programm and abstracts. Trakai, Lithuania, September 18-21, 2013. – Vilnius University, Kaunas University of Technology, 2013. – P.106.

23. 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). Programm and abstracts. Trakai, Lithuania, September 18-21, 2013. – Vilnius University, Kaunas University of Technology, 2013. – P.77.

24. 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). Book of Abstracts. Pisa (Italy), 16-21 June, 2013. P1-87.

25. 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). Book of Abstracts. Pisa (Italy), 16-21 June, 2013. P1-31.

26. 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 // Programme and Proceedings Book / Baltic Polymer Symposium 2009, Ventspils, Latvia, September 22-25, 2009. – Riga: RTU, 2009. – P.91.

27. 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 // Book of Abstracts / European Polymer Congress 2009, Graz, Austria, July 12-17, 2009. – Graz: Graz University of Technology, Institute for Chemistry and Technology of Materials, 2009. – P.67.