

*Polymer Surfaces and Interfaces*. – Butterworth: London, 1992. 5. Zhao B., Brittain W. *Polymer Brushes: Surface-Immobilized Macromolecules* // *J. Prog. Polym. Sci.* – 2000. – 25. – P.677–710. 6. Stetsyshyn Yu., Donchak V., Harhay K., Voronov S. *Main regularities of polyethylenterephthalate surface modification by oligoperoxides* // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2008. – 2(3). – P.185–189. 7. Stetsyshyn Yu., Donchak V., Harhay Kh., Voronov S., Raczkowska J., Budkowski A. *Modification of poly(ethylene terephthalate) surface by attached dextran macromolecules* // *Polym. Int.* – 2009. – 58(9). – P.1034–1040. 8. Стецишин Ю., Жолобок О., Дончак В., Гаргай Х. *Модифікація поверхні скла гетерофункціональними пероксидними олігоестерами* // *Вісник НУ “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – 2010. – №667. – С.351–356. 9. Tokarev I., Minko S. *Stimuli-responsive hydrogel thin films* // *Soft Matter*. – 2009. – 5. – P. 511–524. 10. Qiu Yo., Park K. *Environment-sensitive hydrogels for drug delivery* // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2001. – 53. – P. 321–339. 10. Yamato M., Konno C., Utsumi M., Kikuchi A., Okano T. *Thermally responsive polymer-grafted surfaces facilitate patterned cell seeding and co-culture* // *Biomaterials*. – 2002. – 23. –P.561–567. 11. Fujishige S., Ando K.K.I. *Phase transition of aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-isopropylmethacrylamide)* // *J. Phys. Chem. A*. – 1989. – 93. – P.3311–3313. 12. J.-F.Lutz, O. Akdemir, A. Hoth. *Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over* // *J. AM. CHEM. SOC.* – 2006. – 128. – P. 13046–13047. 13. N. Badi, J.-F. Lutz. *PEG-based thermogels: Applicability in physiological media* // *Journal of Controlled Release*. – 2009. – 140. – P. 224–229. 14. Z. Hu, T. Cai, C. Chi. *Thermoresponsive oligo(ethylene glycol)-methacrylate- based polymers and microgels* // *Soft Matter*. – 2010. – 6. – P. 2115–2123. 15. Gu Y. *Contact angle measurement techniques for determination of wettability* // *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. – 2002. –P.1213–1227. 16. Cassie A.B.D., *Contact angles*. // *Discuss. Faraday Soc.* – 1948. – 3. –P.11–16. 17. Gil E.S., Hudson S.M.. *Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates* // *Prog. Polym. Sci.* – 2004. – 29. – P.1173–1222.

УДК 678: 541.64

С.М. Варваренко, Н.В. Пузько, В.Я. Самарик, Н.Г. Носова, І.Т. Тарнавчик, С.А. Воронов  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра органічної хімії

## СИНТЕЗ ПСЕВДОПОЛІАМІНОКИСЛОТ НА ОСНОВІ ДВООСНОВНИХ $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ

© Варваренко С.М., Пузько Н.В., Самарик В.Я., Носова Н.Г., Тарнавчик І.Т., Воронов С.А., 2011

Запропоновано новий метод синтезу псевдополіамінокіслот на основі двоосновних амінокіслот через поліконденсацію глютамінової кислоти з діетиленгліколем. Показано, що в умовах активування карбоксильних груп кислоти для отримання полімерів лінійної будови необхідно застосовувати трифторацетильний або трет-бутилоксикарбонільний захист аміногрупи.

**Ключові слова:** амінокислота, поліетиленгліколь, поліконденсація.

The new method of synthesis of “pseudo”-poly(amino acid) via glutamic acid and diethylene glycol polycondensation has been proposed. It has been shown that the carboxylic group activation approach for the synthesis of linear “pseudo”-poly(amino acids) requires trifluoroacetyl or tert-butoxycarbonyl amino group protection.

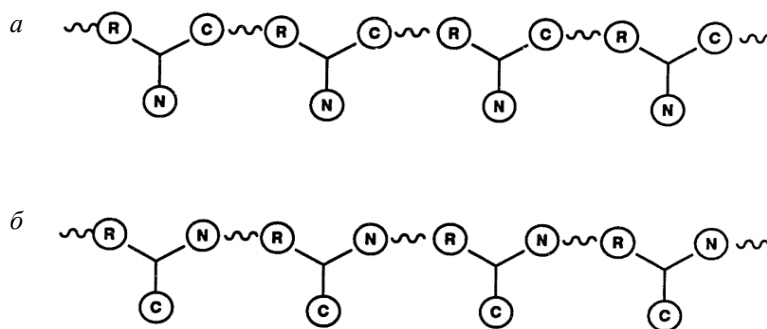
**Key words:** amino acid, polyethylene glycol, polycondensation.

**Постановка проблеми.** Використання дикарбонових амінокіслот у синтезі поліестерів накладає певні обмеження на умови проведення процесу поліконденсації. Їх невисока термічна стійкість, схильність до циклізації та димеризації не дає змоги використовувати традиційні методи отримання конденсаційних полімерів. Крім того, наявність доволі активної аміногрупи, схильної до

утворення пептидних зв'язків в умовах синтезу, ще більше ускладнює отримання цільових поліестерів. Встановлення основних закономірностей синтезу, поліестерів на основі двоосновних  $\alpha$ -амінокислот і гліколів в м'яких умовах з застосуванням активаторів карбоксильної групи та захисту аміногрупи, одержання полімерів поліестерного типу з високим вмістом збережених первинних аміногруп є актуальною проблемою.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Поліамінокислоти привертають увагу науковців як нові біоматеріали завдяки своїм властивостям плівкоутворення та формування волокон. Деякі потенційні галузі їх застосування включають створення протиопікових покриттів, штучних замінників шкіри [1, 2], біодеградабельних ниток та матеріалів і носіїв для контрольованої доставки і вивільнення ліків [3, 4]. Окрім того, були спроби їх використання як носіїв для іммобілізованих ензимів клітин [5], як біосумісних мембран [6–8] та плівок для субстратів клітинних культур і протеїн-споріднених субстратів [9]. Сьогодні існує не надто багато публікацій, в яких би розглядалися проблеми створення псевдополіамінокислот [10]. Концепція створення та застосування поліестерів на основі двоосновних амінокислот (псевдополіамінокислот) може об'єднати усі переваги унікальних властивостей амінокислот: біосумісності, хімічної і структурної різносторонності, простого вивільнення продуктів деградації шляхом метаболізму. Крім можливості гнучкого конструювання різноманітних властивостей полімерів, що визначаються складом основного ланцюга полімеру, цей підхід також дає змогу використовувати модифікацію кінцевих амінокислот. Теоретично за цим підходом може бути синтезована велика кількість полімерів з необхідними властивостями.

У псевдополіамінокислотах аміно- чи карбоксильна групи можуть бути хімічно модифіковані або використані як місця для ковалентного закріплення ліків або біологічно-активних молекул. У найпростішому випадку для одержання псевдополіамінокислот як найменший «будівельний блок» може бути використана амінокислота. Рис. 1 ілюструє схематичне відображення способу конструювання псевдополіамінокислот з використанням одиночних амінокислот. Цей підхід не потребує мультістадійного синтезу та очищення мономерів, що часто є складним і довготривалим. Амінокислота повинна мати щонайменше дві функційні групи, з яких одна повинна бути у боковому ланцюзі. До таких амінокислот належать серин, гідроксипролін, треонін, цистеїн, глютамінова кислота, лізин тощо. Так, неполярні амінокислоти з розгалуженими ланцюгами не розглядаються як мономери, що придатні для синтезу псевдополіамінокислот. На рисунку, хвилеподібними лініями зображені зв'язки, утворені карбоксильними або аміногрупами з боковими функційними групами (R). На рис. б полімерний ланцюг побудований на зв'язках, утворених карбоксильною групою амінокислоти та боковою функційною групою. На рис. а відображено аналогічно ланцюг, побудований на зв'язках, утворених аміногрупою. В обох випадках залишкові вільні функційні групи, а саме – аміно- і карбоксильні групи повинні бути захищені з метою уникнення побічних реакцій.



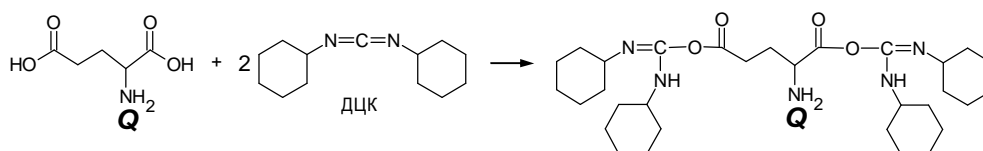
*Схематичне зображення псевдополіамінокислот, отриманих з одиночних амінокислот:*

*а – полімерний ланцюг, побудований на зв'язках між C та R групами;*

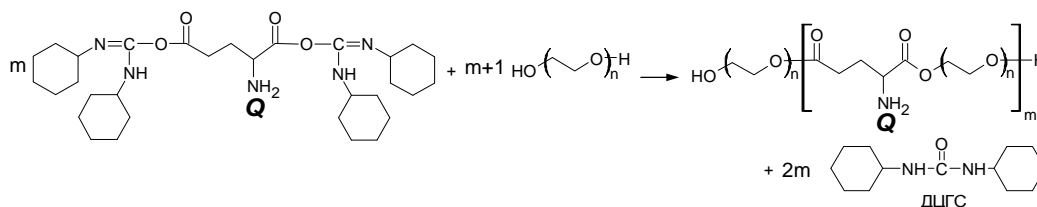
*б – полімерний ланцюг, побудований на зв'язках між N та R групами*

**Мета роботи** – дослідити закономірності створення полімерів з естерною природою зв'язків між мономерними одиницями на основі глутамінової кислоти.

**Експериментальна частина.** Поліестери (псевдополіамінокислоти) на основі глутамінової та аспаргінової кислот можуть бути синтезовані з використанням активатора карбоксильної групи – дициклогексилкарбодиміду. Дициклогексилкарбодимід (ДЦК) як активатор карбоксильної групи амінокислот широко використовується у пептидному синтезі, оскільки дає змогу синтезувати поліпептиди з високими виходами та без рацемізації. Активація карбоксильних груп в карбонових кислотах за допомогою ДЦК відбувається з утворенням активного проміжного продукту відповідно до схеми:



Активація за наведеною схемою обох карбоксильних груп у захищеній амінокислоті в присутності діетиленгліколю (ДЕГ) призводить до утворення псевдополіамінокислоти та дициклогексилсечовини (ДЦГС), яка випадає в осад. За цим способом процес утворення псевдополіамінокислоти може бути представлений такою реакцією:



Наявність у складі амінокислот аміногрупи закономірно ускладнює процес синтезу, оскільки реакція продовження ланцюга може перебігати і по аміногрупі. У тому випадку, коли стоїть завдання отримувати полімерну молекулу без продовження ланцюга пептидним зв'язком (умова синтезу псевдополіамінокислот), слід не допускати можливість вступати в реакцію продовження ланцюга аміногруп. Це досягається захистом аміногруп. На схемах захисні групи відображені як Q.

Таблиця 1

### Характеристики псевдополіамінокислот, отриманих з використанням активатора карбоксильної групи

№ з/п	Кількість реагента, ммоль			Кількість ДЦГС, що утворилась, ммоль	Характеристика продукту			Вихід, %	
	Глу-Н Cl	ДЕГ	ДЦК		кислотне число, мг-екв/г	НСІ*	молекулярна маса**		зовн. вигляд
1.	10,0	10,0	21,0	19,3	2,25	2,70	1720	в'язка св-жовта рідина	93,0
2.	10,0	10,0	28,0	26,3	2,05	1,90	2020		92,2
3.	10,0	10,0	32,0	30,1	1,82	1,62	2760		93,1
4.	10,0	12,1	21,0	19,7	-	3,64	1370		95,2
5.	10,0	8,6	18,0	17,7	2,10	4,10	1680		92,2
6.	10,0	8,0	16,9	16,4	2,87	4,17	1180		90,6
7.	10,0	7,5	15,8	15,3	3,62	2,23	940		91,4

\* Кількість НСІ, яка міститься в продукті у вигляді гідрохлориду, мг-екв/г.

\*\* Молекулярна маса продукту, визначена методом ізотонічної дистиляції, г/моль (в.о.).

У хімії синтезу пептидів розроблено багато методів захисту аміногруп. Але в [11] було показано, що синтез естерів амінокислот з ПЕГ за активації карбоксильних груп ДЦК можна здійснювати без

застосування захисних груп у загальноприйнятому розумінні, а використовувати амінокислоту у формі гідрохлориду. Безперечно реалізація такого шляху могла б значно спростити синтез.

Було проведено багато досліджень з синтезу псевдополіамінокислот з використанням глютамінової кислот у гідрохлоридній формі. Результати цих досліджень наведено у табл. 1.

**Результати і обговорення.** Аналіз даних, що були отримані, показав, що в ході синтезу вичерпувались також і аміногрупи, а естерний зв'язок з діолами утворюється тільки по  $\alpha$ -карбоксіильній групі амінокислоти. Після утворення цього зв'язку активована  $\gamma$ -карбоксіильна група уже взаємодіє з аміногрупою, незважаючи на те, що вона знаходиться в гідрохлоридній формі. У результаті цього утворюються не полімерні молекули псевдополіамінокислоти з поліестерною природою основного ланцюга, а полімерна молекула, в якій основний ланцюг утворюється як за рахунок поліестерних (за рахунок  $\alpha$ -карбоксіильної групи), так і за рахунок пептидних зв'язків. У результаті процес стає слабкоконтрольований, відбувається розгалуження ланцюга через аміногрупу амінокислоти і необхідна структура макромолекули не отримується. З проведених досліджень можна зробити висновок, що запропонований спосіб синтезу поліестерів амінокислот, який не вимагає застосування захисту аміногрупи, а ґрунтується на використанні гідрохлоридів амінокислот у неводних середовищах, не може бути застосований для одержання псевдополіамінокислот на основі глютамінової кислот зі збереженням первинних аміногруп. Отже, подальше дослідження синтезу псевдоамінокислот на основі Glu проводили з використанням *трет*-бутилоксикарбонільного (Boc) та трифторацетильного (TFA) захистів.

З наведених в табл. 2 даних можна зробити висновок, що застосування як Boc та TFA захисту аміногрупи дає змогу отримувати полімерні молекули псевдополіамінокислот необхідної структури. Пептидних зв'язків у структурі виділених псевдополіамінокислот доступним комплексом аналізів не виявлено. Кількість аміногруп, у межах точності аналізу, у виділених зразках не зменшується.

Таблиця 2

**Характеристики псевдополі(амінокислот), отриманих з використанням активатора карбоксіильної групи при Boc та TFA захистів**

№ з/п	Кількість реагента, ммоль			Кількість ДЦГС, що утворилась, ммоль	Характеристика продукту			Вихід, %
	Glu-Q	ДЕГ	ДЦК		кислотне число, мг-екв/г	молекулярна маса**	зовн. вигляд	
Глутамінова кислота з <b>Boc</b> захистом аміногрупи								
1.	10,00	10,00	21,0	19,3	0,13	22300	в'язкас в- жовта рідина	96,0
2.	10,00	8,23	22,3	26,3	0,27	15600		94,5
3.	10,00	10,00	17,9	30,1	<0.05	13100		97,1
Глутамінова кислота з <b>TFA</b> захистом аміногрупи								
5.	10,00	10,00	21,0	17,7	0.09	25200	в'язкас в- жовта рідина	96,2
6.	10,00	8,31	21,9	16,4	0.33	13500		97,3
7.	10,00	10,00	18,2	15,3	<0.05	9850		94,4

**Висновок.** Отже, запропонований шлях дає змогу отримувати псевдополіамінокислоти з заданою структурою. Виходи (табл. 2) є високими і істотно не залежать від співвідношення реагентів та природи захисних груп. Проведені аналізи реакційних сумішей показали, що з конверсією реакційна здатність карбоксіильних груп амінокислот у випадку використання Boc та TFA захистів значною мірою вирівнюється.  $\alpha$ -Карбоксіильна група в реакції вичерпується скоріше,

але не настільки, щоб можна було стверджувати, що  $\gamma$ -карбоксільна група вступає в реакцію після  $\alpha$ -карбоксільних груп. Істотне вичерпування цих груп уже спостерігається за приблизно 50 %-ї конверсії  $\alpha$ -карбоксільних груп.

1. S. Aiba, N. Minoura and Y. Fujiwara *Disordering of helix of oxidized L-methionine containing copolypeptides* // *Makromol. Chem.* – 1982, № 183. – P.1333–1342. 2. Takagi M, Imanaka T, Aiba S. *Nucleotide sequence and promoter region for the neutral protease gene from Bacillus stearothermophilus.* *J Bacteriol.* – 1985 Sep; – 163(3):824–831. 3. Claes H. Dohlman all. *The glycoprotein (mucus) content of tears from normals and dry eye patients* // *Experimental Eye Research.* – 1976. – Vol. 22. – Issue 4. – P. 359–365. 4. Biodegradable, implantable sustained release systems based on glutamic acid copolymers K.R. Sidmana, A.D. Schwopea, W.D. Stebera, S.E. Rudolph *Journal of Membrane Science.* – 1980. –Vol. 7. – Issue 3. – P. 277–291. 5. Minamoto Y., Yugai Y. *Preparation and properties of various enzymes covalently immobilized on polymethylglutamate* // *Chem. Pharm. Bull* 1980. 28:2052-2058. 6. *The potential for poly--amino acids as biomaterials* J. M. Anderson, D. F. Gibbons, R. L. Martin, A. Hiltner, R. Woods *Journal of Biomedical Materials Research.* – 1974. – Vol. 8. – Issue 3. – P. 197–207. 7. Martin, C.R. *Nanomaterials - A membrane-based synthetic approach.* *Science.* – 1994. – 266. – P. 1961–1966. 8. Chakrabarti AC (1994). "Permeability of membranes to amino acids and modified amino acids: mechanisms involved in translocation". *Amino Acids* 6: 213–29. 9. *Block copolymers: science and technology : papers presented at the Ninth Midland Macromolecular Meeting held August 20-24, 1979 in Midland, Michigan, Block copolymers of amino acid, Alan G. Walton.* 10. Kohn J., Langer R. *A new approach to the development of bioerodible polymers for controlled release applications employing naturally occurring aminoacids.* In: *Polymeric materials, science and engineering, vol. 51.* ACS, Washington, DC. – 1984. – P.119–121. 11. *Direct Esterification Of Poly (Ethylene Glycol) With Amino Acid Hydrochlorides / Lele B.S., Gore M.A., Kulkarni M.G.* // *Synthetic Communications.* – V. 29. – P.1727–1739.

УДК 541.183; 543.435

Т.В. Скорохода

Національний університет "Львівська політехніка",  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## ДОСЛІДЖЕННЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ ТА СЕДИМЕНТАЦІЙНОЇ СТІЙКОСТІ ЧАСТИНОК $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , МОДИФІКОВАНИХ ТЕЛЕХЕЛЕВИМ КООЛІГОМЕРОМ ВІНІЛАЦЕТАТУ ТА МАЛЕЇНОВОГО АНГІДРИДУ У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

© Скорохода Т.В., 2011

Наведено результати досліджень агрегаційної та седиментаційної стійкості частинок магеміту, модифікованих телехелевим коолігомером у водних розчинах. Встановлено закономірності залежності седиментаційної стійкості частинок від концентрації коолігомеру та рН середовища.

Ключові слова: модифікація поверхні, магеміт, магнітні наночастинки, телехелеві коолігомери.

The paper is devoted to the investigation of aggregation and sedimentation stability of maghemite modified with telehellic co-oligomer in water solutions. The regularities of sedimentation stability depends on co-oligomer concentration and pH have been determined.

Key words: surface modification, maghemite, magnetic nanoparticles, telehellic co-oligomers.

**Вступ.** Магнітні частинки в останні роки активно досліджують як носії для транспортування лікарських засобів в орган-мішень накладанням зовнішнього магнітного поля, зокрема для лікування ракових пухлин методом гіпертермії [1]. Головна вимога для забезпечення циркуляції