

химические закономерности активирования поверхности диэлектрических материалов перед металлизацией: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Екатеринбург, 1995. – 24 с. 6. Капица М. Активация поверхности диэлектрика / Технологии в электронной промышленности. – 2005. – № 5. – С. 22–25. 7. Шалкаускас М., Ваишялис А. Химическая металлизация пластмасс. – Л.: Химия, 1985. – 144 с. 8. Andreatta A., Heeger A. J., Smith P. Electrically conductive polyblend fibres of polyaniline and poly-(p-phenylene terephthalamide). *Polym. Commun.*, Vol. 31, №7, 1990, P. 275–278.

УДК 541.64

О. М'ягkota, А. Рябцева, Н. Мітіна, М. Карабін, Н. Кречик, О. Заіченко
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ТЕРМОЧУТЛИВІ ПОЛІМЕРИ БЛОЧНОЇ ТА ГРЕБЕНЕПОДІБНОЇ БУДОВИ НА ОСНОВІ ОЛІГОПЕРОКСИДНИХ ПРЕКУРСОРІВ- МАКРОІНІЦІАТОРІВ

© М'ягkota О., Рябцева А., Мітіна Н., Карабін М., Кречик Н., Заіченко О., 2015

Радикальною полімеризацією, ініційованою кінцевими або бічними пероксидовмісними фрагментами полімерних макроініціаторів, було синтезовано низку нових термочутливих блок- та гребенеподібних кополімерів на основі N-ізопропілакриламідів. Встановлено взаємозв'язки між природою та складом вихідної мономерної суміші з кінетичними особливостями полімеризації та колоїдно-хімічними характеристиками отриманих полімерів. Структуру всіх полімерів було підтверджено методами ІЧ- та ¹H-ЯМР спектроскопії.

Ключові слова: макроініціатори, термочутливі полімери, поверхнево-активні полімери, нижня критична температура розчинності

A series of novel heat-sensitive block and comb-like N-isopropylacrylamide copolymers were synthesized via radical polymerization initiated by terminal or side peroxide-containing fragments of polymeric macroinitiators. The correlation between the nature and the mixing formula of the initial monomer mixtures and kinetic peculiarities of polymerization as well as colloidal-chemical properties of the obtained polymers has been revealed. The structure of all polymers has been confirmed via IR- and ¹H-NMR spectroscopy.

Key words: macroinitiators, heat-sensitive polymers, polymeric surfactants, lower critical solution temperature

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими завданнями. Біосумісні поверхнево-активні полімери лінійної, блочної і гребенеподібної структур набувають все більшого значення як носії для цільової доставки ліків і нуклеїнових кислот. Поєднання неіонних і поліелектролітних ланцюгів в молекулі функціональних поверхнево-активних полімерів визначає їх здатність до зв'язування і вивільнення біоактивних речовин і формування нанорозмірних систем у воді [1]. Особливо цікавими є нещодавно досліджені полімерні носії, здатні до вивільнення ліків завдяки рН чутливості та чутливості до температури середовища в організмі.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Використання так званих “розумних” (англ. “smart”) полімерів відкриває абсолютно нові функціональні можливості давно відомих матеріалів і

процесів. Такі полімери характеризуються змінами властивостей включно з можливими оборотними фазовими переходами, що зумовлюють зміни гідрофільно-гідрофобного балансу, конформації макромолекул, поверхневої енергії полімеру, які відбуваються у відповідь на незначні зміни зовнішніх факторів (температури, рН, рівня освітленості, електромагнітних полів тощо). Полі-N-ізопропілакриламід (ПНІПАМ) є одним з найпоширеніших термочутливих полімерів з достатньо вивченим механізмом реакції-відповіді на температурний подразник. Особлива науково-практична цінність ПНІПАМ полягає в тому, що фазовий перехід цього полімера від розчинної гідрофільної форми до нерозчинної гідрофобної відбувається в інтервалі температур 31–35 °С [2–3]. Ці значення температури є близькими до фізіологічних, властивих більшості живих організмів і зокрема людині. Нижче цієї температури полімер є розчинним, оскільки гідрофільна взаємодія, завдяки зв'язкам водню, є домінуючою, тоді як фазовий розподіл відбувається вище нижньої критичної температури розчинення завдяки домінуючій гідрофобній взаємодії [4]. Такі особливості ПНІПАМ відкривають практично необмежені можливості його використання для створення “розумних” матеріалів, які поводитимуться подібно до живих біологічних систем.

Часто для зв'язування різних біологічно-активних речовин необхідно вводити додаткові функціональні фрагменти, змінюючи таким чином архітектуру, функціональність та колоїдно-хімічні властивості полімерного носія. Одним з можливих шляхів цільового синтезу та керування властивостями полімерних носіїв є використання макроініціаторів радикальних реакцій прищеплення. Як такі ініціатори можуть бути використані сполуки, що мають у складі різні функціональні групи, що здатні брати участь у реакціях за радикальним механізмом, як, наприклад, поліфункціональні пероксиди для прищеплення функціональних полімерних ланцюгів ініціюванням радикальної полімеризації [5].

Раніше [6] ми повідомляли про синтез та біомедичне застосування водорозчинних нетоксичних полімерів блочної та гребенеподібної структур як носіїв для доставки протираккових препаратів *in vitro* та *in vivo*. Особливістю розробленого нами підходу до синтезу таких кополімерів є наявність бічних або кінцевих пероксидних та інших функціональних фрагментів у полімерах-прекурсорах, що зумовлює можливість цільового дизайну та контролю властивостей поверхнево-активних полімерів блочної і гребенеподібної структури на різних етапах синтезу.

Метою роботи є дослідження синтезу і колоїдно-хімічних властивостей нових функціональних термочутливих полімерів, розчинність яких залежить від температури середовища.

Експериментальна частина.

Матеріали

N-ізопропілакриламід (НІПАМ), 2-(диметиламіно)етил метакрилат (ДМАЕМ, 98 %) використовували марки Aldrich Chemical Co. Диметилформамід використовували без додаткового очищення. Ацетон, етанол, гексан очищували за відповідними методиками [10]. 1-ізопропіл-3(4)-[1-(трет-бутил перокси)-1-метилетил]бензол (МП) був синтезований з трет-бутил пероксиду і 2-(4-ізопропілфеніл)-2-пропанол у розчині оцтової кислоти, як описувалося раніше [11]. Як макроініціатори використовували олігопероксидний металокомплекс Купруму (ОМК) – на основі кополімеру вінілацетату, малеїнового ангідриду і ВЕП, синтезований за методикою, описаною у роботі [7]; мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМА)-МП (ПДМ) – кополімер поліетиленгліколю і N, N-диметиламіноетил метакрилату з кінцевим МП, синтезований за методикою, описаною у роботі [12].

Методи

Синтез полімерів

Оліго(ВА-ВЕП-МА)-графт-полі(НІПАМ) (ОМК-N) було синтезовано полімеризацією НІПАМ, ініційованою ОМК (вміст пероксидних груп в ОМК 8,25 %), в етанолі при 60 °С. Кополімери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (ПДМ-N) було синтезовано радикальною полімеризацією НІПАМ, ініційованою мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (ПДМ) (вміст пероксидних груп у молекулі макроініціатора 1,55 %), в ДМФА при 80 °С. Температуру процесу

підтримували у водяному термостаті з точністю $\sim 0,1^\circ\text{C}$. Процес контролювали за показами дилатометра та гравіметричним визначенням конверсії мономеру після охолодження дилатометра і вивантаження реакційної маси. Кополімери виділяли та очищували трикратним переосадженням в гексан із розчину у ацетоні та сушили при кімнатній температурі і під вакуумом до постійної маси.

Характеристика полімерів

Хімічну структуру кополімерів у таблетці КВг, нуйолі або в плівках з розчину у тетрагідрофурані або ацетоні досліджували ІЧ-спектроскопією на приладі Specord-M80. ЯМР-спектри записували на спектрометрі ядерного магнітного резонансу ^1H та ^{13}C Varian-VXR-300 з робочою частотою 299,943 МГц у розчинах дейтерованих розчинників.

Вміст фрагментів МП та ВЕП визначали за методом, що ґрунтується на розкладі пероксидних груп при 483К протягом 20 хв з подальшим аналізом продуктів розкладу газо-рідинною хроматографією.

Поверхневий натяг вимірювали методом Ребіндера, що ґрунтується на визначенні максимального тиску в бульбашці на приладі ППНЛ-1. Розміри міцелоподібних структур полімерів було виміряно за допомогою динамічного розсіювання світла (DLS) на Zetasizer Nano ZS (Malvern) спектрометрі кореляції фотонів з використанням NIBS (Non-Invasive Back-Scatter) технології при 25°C . Характеристичну в'язкість розчинів полімерів вимірювали в розчині ацетону у віскозиметрі Бішофа при 25°C [13].

Результати та їх обговорення. Очевидно, що в результаті полімеризації, ініційованої блок-кополімером з кінцевим пероксидним фрагментом мПЕГ-оліго(ДМАЕМА)-МП (ПДМ), утворюється лінійний триблок-кополімер (ПДМ-N, рис. 1, а).

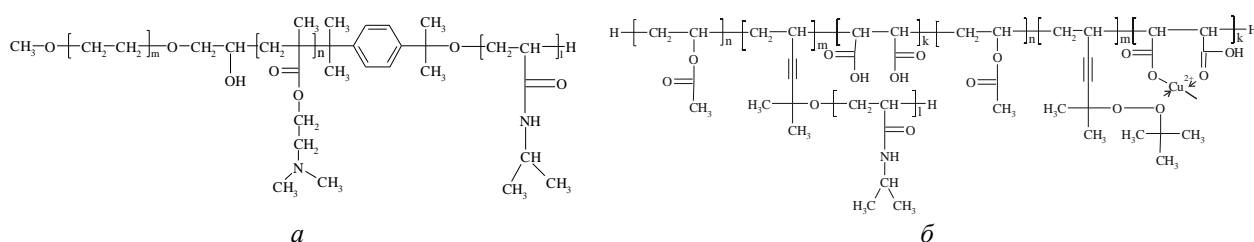


Рис. 1. Структура блок-полімерів ПДМ-N (а) та гребенеподібних полімерів ОМК-N (б) із прищепленими ланцюгами ПНІПАМ

Основні характеристики полімеризації та синтезованих кополімерів наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Характеристики полімеризації та блок-кополімерів ПДМ-N

№	t, $^\circ\text{C}$	ПДМ, %	S, %	Склад одержаних полімерів, %		$M_n \cdot 10^{-3}$, г/моль	$[\eta]$, $\text{м}^3/\text{кг}$
				ПДМ	НІПАМ		
ПДМ-N-1	80	5	69	17,8	82,2	62	0,34
ПДМ-N-2		10	91	21,2	78,8	50	0,25
ПДМ-N-3		15	95	29,6	70,4	37	0,10

* НКТР усіх отриманих полімерів становить 33°C .

Утворення кополімерів передбачуваного хімічного складу підтверджено ЯМР-спектроскопічним аналізом (рис. 2).

НІПАМ-ланки у полімері можна ідентифікувати за такими сигналами: сигнал у області 1,033 м. ч. відповідає протонам метильних груп ізопропільної групи; пік із хімічним зсувом 5,545 м. ч. відповідає протону амідної групи. Наявність ПЕГ у структурі полімеру підтверджується сигналами

із хімічними зсувами при 3,42–3,56 м. ч. ^1H ЯМР-спектрів, що відповідає протонам CH_2 – груп основного ланцюга. Сигнали в області 2,49, 3,85 та 1,96 м. ч. відповідають метильним та метиленовим групам $-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ ланок ДМАЕМу відповідно. Наявність кінцевої пероксидвмісної групи у структурі полімеру підтверджується присутністю в спектрі сигналів протонів бензольного кільця (7,234 м. ч.) та гем-диметильних груп (1,44 м. ч.).

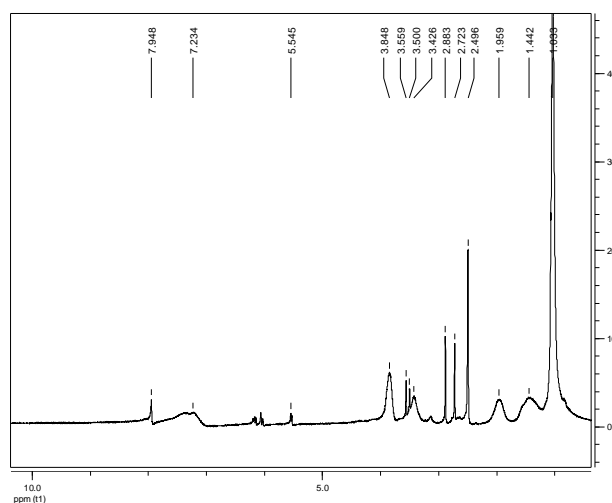


Рис. 2. ЯМР спектр полімеру ПДМ-N-1

Ініціювання полімеризації макроініціатором ОМК з бічними пероксидвмісними ланками приводить до утворення гребенеподібних полімерів з прищепленими бічними ланцюгами полі(НІПАМ)у ОМК-N (рис. 16). Видно, що полімеризація, ініційована ОМК, відбувається за нижчої температури до високих ступенів перетворення мономерів (табл. 2), що пояснюється [7] активуючим впливом координуваних катіонів Купруму на пероксидні ланки ВЕП.

Таблиця 2

Характеристики полімеризації та гребенеподібних кополімерів ОМК-N

№	ОМК, %	S, %	Склад одержаних полімерів, %		M_n , г/моль	$[\eta]$, м ³ /кг	НКТР, °С
			ОМК	НІПАМ			
ОМК-N-1	2,5	69	16,22	83,78	3500	0,30	37,5
ОМК-N-2	5	64	19,69	80,31	3300	0,25	36
ОМК-N-3	10	58	24,29	75,71	3000	0,22	34

Структуру гребенеподібних полімерів підтверджено ІЧ- спектрокопією (рис. 3). У спектрах полімерів з'являються інтенсивні сигнали в області 3430, 3300 та 3080 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням вторинних амінів. Сигнали у областях 2990, 2940, 2880 cm^{-1} відповідають валентним коливанням CH_2 та CH груп основного ланцюга – як ОМК так і полі(НІПАМ). На ІЧ-спектрі ОМК присутні чіткі та інтенсивні сигнали в областях 1790 та 1730 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням карбоксильних груп. У спектрах гребенеподібних кополімерів ці сигнали зникають, що можна пояснити появою у складі кополімеру ланцюгів НІПАМ та, відповідно, зменшення частки карбоксильних груп у всьому полімері. Окрім того, помітно, що зі збільшення кількості ініціатора при полімеризації НІПАМ сигнали карбоксильних груп дещо зростають. У спектрах отриманих полімерів також присутні інтенсивні сигнали в областях 1645 та 1560 cm^{-1} , що належать до валентних коливань $-\text{C}=\text{O}$ групи. Натомість у спектрі ОМК вони практично відсутні, наявний лише невеликий сигнал в області 1630 cm^{-1} . Сигнали в області 1405–1380 cm^{-1} відповідають коливанням $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ групи, яка присутня у складі НІПАМ. Сигнали у області 1250–1150 cm^{-1} , які є у спектрі ОМК, належать коливанням CH_3 груп третбутильного фрагменту ОМК. У спектрах полімерів ОМК-N-1, ОМК-N-2, ОМК-N-3 присутні сигнали у областях 1180–1135 cm^{-1} , що

відповідають валентним коливанням –C-N-. Сигнал у області 930 см^{-1} на спектрі ОМК відповідає коливанням –C-C- третбутильної групи.

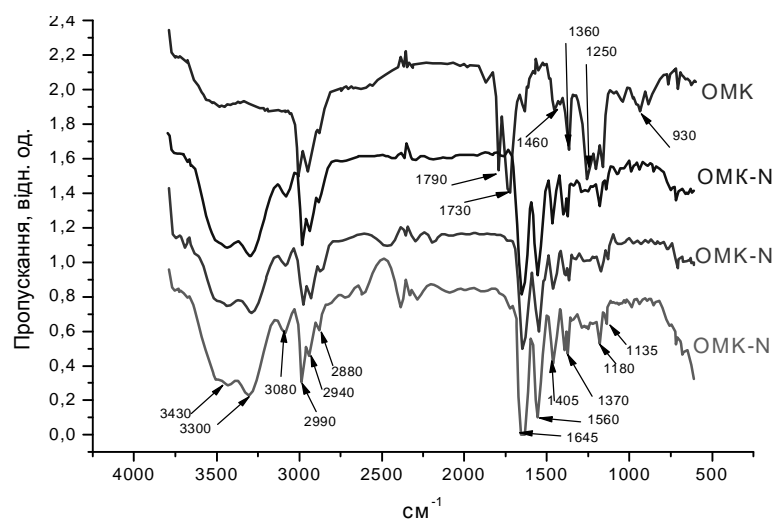


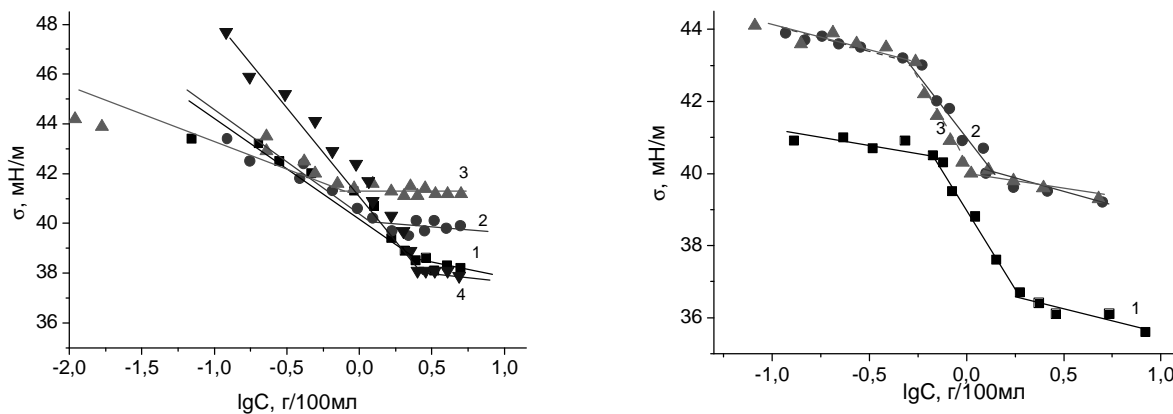
Рис. 3. ІЧ-спектри полімерів на основі НПІАМ та чистого ОМК. % ОМК на мономер: 2,5 % (ОМК-N-1), 5 % (ОМК-N-2), 10 % (ОМК-N-3)

Із результатів, наведених в табл. 1 і 2, видно, що молекулярно-масові характеристики кополімерів по-різному залежать від концентрації макроініціаторів у вихідній мономерній суміші. Полімери гребенеподібної будови є олігомерами із величинами молекулярних мас у вузькому діапазоні $3500 - 3000\text{ г/моль}$ та практично близьким вмістом прищеплених ланцюгів НПІАМу. Це, на нашу думку, свідчить про особливості ініціювання полімеризації молекулами ОМК. Очевидно, кількість бічних пероксидних ланок, що ініціюють полімеризацію у досліджених умовах, мало залежить від концентрації макроініціатора. Навпаки, при ініціюванні полімеризації блок кополімерами з кінцевим пероксидним фрагментом МП спостерігається помітна залежність молекулярних мас полімерів від концентрації ініціатора. Це свідчить про суттєве зростання вмісту ініціюючих пероксидних фрагментів із збільшенням концентрації макроініціатора та відповідне зменшення довжини прищеплюваних ланцюгів НПІАМу. Це є підтвердженням утворення саме три блок кополімерів у результаті ініціювання полімеризації молекулами мПЕГ-оліго(ДМАЕМА)-МП.

Функціональні полімери як блочної, так і розгалуженої будови є розчинними у воді, причому прищеплені ланцюги полі(НПІАМ) розширюють інтервал рН розчинності для обох типів полімерів.

Кополімери ПДМ-N та ОМК-N, як і відповідні вихідні макроініціатори ПДМ і ОМК, понижують поверхневий натяг водних розчинів і утворюють у розчинах при досягненні певних концентрацій міцелоподібні структури, про що свідчать перегини на ізотермах поверхневого натягу їх розчинів. Поверхнева активність кополімерів з ланцюгами полі(НПІАМ)у залежить від відносного вмісту ланцюгів макроініціаторів (рис. 4). Прищеплення ланцюгів полі(НПІАМ) до молекул полімерів-макроініціаторів зменшує поверхневу активність внаслідок збільшення внеску гідрофільного компонента у гідрофільно-гідрофобний баланс кополімерів, яке, очевидно, певною мірою компенсується протилежним впливом зменшення молекулярних мас кополімерів. Очевидно, зниження значень ККМ розчинів полімерів з більшим вмістом структурних фрагментів макроініціатора спричинене зниженням при цьому молекулярної маси полімерів.

Аналогічні залежності поверхневої активності від відносного вмісту фрагментів макроініціатора є характерними для розчинів гребенеподібних полімерів. Наявність двох згинів на ізотермах поверхневого натягу в розчинах розгалужених кополімерів свідчать про утворення ними міцелоподібних структур у розчині різного ступеня впорядкування. Другий згин, відсутній на ізотермі вихідного ОМК, з'явився лише після прищеплення бічних ланцюгів полі(НПІАМ), що, на нашу думку, сприяє подальшій агрегації первинних міцелоподібних структур.

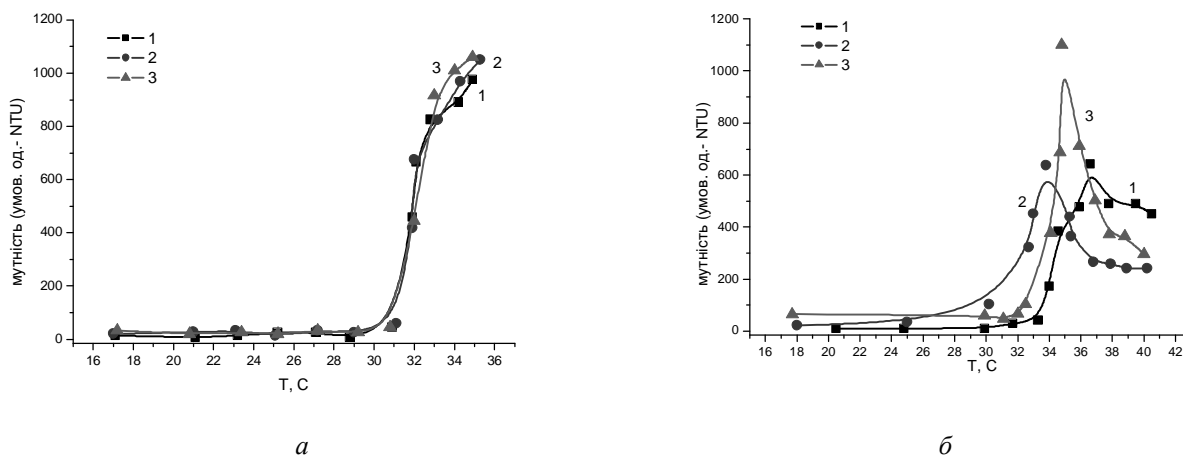


а

б

Рис. 4. Ізотерми поверхневого натягу блок (а) та гребенеподібних (б) полімерів, одержаних при різних концентраціях макроініціатора (а-1-[Ін]=5 % на мон., 2-10 %, 3-15 %, 4-вихідний полімер; б-[Ін]=2.5 % на мон., 2-5 %, 3-10 %, 4-вихідний полімер)

Як відомо [8], гідрофільні мономери підвищують нижню критичну температуру розчинення (НКТР) завдяки стабілізації ланцюгів полімеру, а при гідрофобізації ланцюга спостерігається протилежне. На рис. 5 показано залежність мутності розчинів кополімерів блочної та гребенеподібної структури від температури. Видно, що відносний вміст ПДМ у загальній структурі утворюваних блок-кополімерів на НКТР практично не впливає, і її значення є близьким до значення 33°C НКТР полі(НІПАМ)у [9]. Відсутність залежності значення НКТР кополімерів блочної структури від відносного вмісту та довжини прищеплених ланцюгів полі(НІПАМ)у спричинена амфіфільною природою ПДМ і суттєво меншою довжиною його ланцюгів порівняно з довжинами ланцюгів з ланок НІПАМу в дослідженому діапазоні молекулярних мас (рис. 5, а). Навпаки, для кополімерів гребенеподібної будови з бічними ланцюгами із ланок НІПАМу спостерігається залежність НКТР від відносного вмісту молекул ОМК, які утворюють основний ланцюг кополімеру (рис. 5, б). Із табл. 2 видно також, що значення НКТР гребенеподібних кополімерів визначається сукупністю параметрів їх будови, відносним вмістом прищеплених ланцюгів полі(НІПАМ)у і основного ланцюга ОМК, а також величиною молекулярної маси. Видно, що зменшення вмісту прищеплених ланцюгів та величини молекулярної маси олігомерів зумовлює зменшення значення НКТР. Однак сьогодні немає достатніх даних про те, який з цих двох факторів є визначальним.



а

б

Рис. 5. Залежність мутності водних розчинів блок- (а) та гребенеподібних (б) полімерів з прищепленими ланцюгами полі(НІПАМ)у, одержаних при різних концентраціях макроініціаторів

Висновки. Нові методи цільового синтезу термочутливих полімерів блочної та гребенеподібної будови, які ґрунтуються на використанні радикальної полімеризації N-ізопропілакриламиду, ініційованої прекурсорами-макроініціаторами з кінцевим та бічними пероксидними групами, відкривають перспективні шляхи для створення функціональних поверхнево-активних носіїв лікарських сполук і нуклеїнових кислот. Встановлено, що колоїдно-хімічні характеристики та перш за все значення НКТР нових полімерів залежать від співвідношення довжини прищепленого ланцюга полі(НІПАМ) та природи і довжини ланцюгів макроініціаторів, які входять в структуру утворюваних блок- та гребенеподібних полімерів. Показано, що такі сполуки є поверхнево-активними речовинами, які є чутливими до змін у діапазоні температур, характерних для організму людини, що дає змогу розглядати їх як потенційні носії для контрольованих доставки та вивільнення лікарських сполук.

1. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kan S. *Responsive polymers in controlled drug delivery* // *Progr. Polym. Sci.* – 2008. – V. 33. – P. 1088–1118. 2. Aguilar M. R. *Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials* / M. R. Aguilar, C. Elvira, [et al.] // *Top. in Tissue Eng.* – 2007. – V. 3. – P. 3–30. 3. Zhang X.-Z. *Temperature-Sensitive Poly (N-isopropylacrylamide) / Poly (Ethylene Glycol) Diacrylate Hydrogel Micro-spheres* / X.-Z. Zhang, C.-C. Chu // *Am. J. Drug. Deliv.* – 2005. – V. 3. – P. 55–65. 4. Schild H. D. *Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application* // *Prog. Polym. Sci.* – 1992. – Vol. 17. – P.163–249. 5. Bernaerts K. V. *Dual/heterofunctional initiators for the combination of mechanistically distinct polymerization techniques* / K. V. Bernaerts, F. E. Prez // *Progr. Pol. Sci.* – 2006. – Vol. 31. – P. 671–722. 6. Senkiv Y. et al. *Enhanced anticancer activity and circumvention of resistance mechanisms by novel polymeric/phospholipidic nanocarriers of doxorubicin* // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2014, V. 10 (7). – P. 1369–1381. 7. Міміна Н.С. *Низькотемпературні радикальні ініціатори на основі металокомплексів гетерофункціональних олігопероксидів: дис. канд. хім. наук: 02.00.06* / Наталія Євгенівна Міміна. – Львів, 2003. – 149 с. 8. *Effect of Comonomer Hydrophilicity and Ionization on the Lower Critical Solution Temperature of N-Isopropylacrylamide Copolymers* / H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen [et al.] // *Macromolecules.* – 1993. Міміна № 26. – P.2496–2500. 9. Ward M. A., Georgiou T. K. *Thermoresponsive polymers for biomedical applications* // *Polymers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1215–1242. 10. *Органические растворители* / А. Вайсберг, Э. Проскауер, Дж. Риддик и др. – М.: Иностран. лит., 1958. – 520 с. 11. М. А. Дікуу.: *Synthesis and some reactions of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene* / М. А. Дікуу, et al. // *Russ. J. Org. Chem.*, 1981. – 17. – 353. 12. *Використання Red-Ox систем на основі Се⁴⁺ для одержання пероксидвмісних полімерів* / О. С. М'якота, А. О. Рябцева, Н. Є. Міміна, О. І. Гевусь, Л. В. Долинська, О. С. Заїченко // *Вісник Нац. ун-ту "Львівська політехніка" Хімія, технологія речовин та їх застосування* – 2014. Міміна № 787. – С.388–393. 13. *Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений* / А. М. Торопцева, К. В. Белгородская, В. М. Бондаренко. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.