

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

М’ЯГКОТА ОЛЕСЯ СТЕПАНІВНА

УДК 66.095.26; 544.77.051.62; 544.6.018.47-036.5

Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з *трет-*бутилпероксиаралкільними фрагментами та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті “Львівська політехніка”
Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: доктор хімічних наук
Заїченко Олександр Сергійович,
провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії
Національного університету “Львівська політехніка” МОН
України

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, доцент
Савченко Ірина Олександрівна,
професор кафедри хімії високомолекулярних сполук
Національного університету імені Т.Шевченка МОН України,
м. Київ

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Алексєєва Тетяна Трохимівна,
провідний науковий співробітник відділу фізикохімії
полімерів Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН
України

Захист відбудеться “__”_____2016 р. о __ годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” за
адресою 79013, Львів-13, пл. Св. Юра ¾, корпус 8, аудиторія 240.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету
“Львівська політехніка” (79013, Львів-13, вул. Професорська,1)

Автореферат розісланий “30” грудня 2015 р.

*Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 35.052.01, д.х.н*

Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На даний час основні дослідження в полімерній хімії зосереджені у напрямках цільового синтезу функціональних поверхнево-активних полімерів (ФПАП) з бажаними архітектурою та мікроструктурою, молекулярно-масовими, хімічними та колоїдно-хімічними характеристиками, а також супермолекулярних ансамблів (міцел, міжмолекулярних комплексів тощо), які вони утворюють в середовищах різної полярності і густини. Їх використання як темплатів при нуклеації солей, оксидів та металів забезпечує отримання люмінесцентних та магнітних наночастинок з контрольованими розміром, розподілом за розміром та функціональністю оболонки. Використання ФПАП як носіїв для цільової доставки ліків, які солюбілізовані у міцелах або ковалентне приєднані до структури полімерів, нуклеїнових кислот, що утворюють міжмолекулярні, в тому числі, поліелектролітні комплекси з ними за рахунок водневих зв'язків або електростатичних взаємодій, сприяє значному підвищенню їх терапевтичної ефективності та зниженню шкідливих побічних наслідків. Серед таких ФПАП особливо перспективними є реакційні олігомери та полімери блочної та розгалуженої будови, які поєднують в структурі поліелектролітні та неіонні ланцюги природного та синтетичного походження. Тому, розробка нових функціональних полімерів блочної та розгалуженої будови з бічними та кінцевими пероксидними фрагментами та ланцюгами природного та синтетичного походження та шляхів їх синтезу є **важливою та актуальною** задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”, а дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи ДБ/МТН “Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для конструювання магніто-, термочутливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів” (№ держреєстрації 0113U001352) та за підтримки гранту президента № Ф56/57-2014 від 22.12.2014р. “Нові люмінесцентні та сцинтиляційні полімер-мінеральні наночастинок на основі солей рідкісноземельних елементів для маркування патологічних клітин та детекції випромінювання” (№ держреєстрації 0715U001233).

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи є розробка синтезу та дослідження властивостей ФПАП телехелатної та блочної будови з кінцевими пероксидними та іншими фрагментами природного і синтетичного походження, а також інтерполіелектролітних комплексів на їх основі.

Для досягнення мети необхідно виконати наступні завдання:

- Встановити основні закономірності синтезу та фактори що впливають на вихід, молекулярно-масові та структурні характеристики функціональних полімерів з кінцевими *трет*-бутилпероксиаралкільними групами та фрагментами аліфатичних спиртів або ланцюгами поліетиленгліколів.
- Встановити основні закономірності синтезу та фактори що впливають на вихід, молекулярно-масові та структурні характеристики функціональних полімерів з кінцевими *трет*-бутилпероксиаралкільними групами та фрагментами природного походження, а саме моно-, ди- та полісахариди, а також холестеролу.
- Вивчити кінетичні закономірності розкладу кінцевих пероксидних груп у складі моно-, ди- та поліпероксидів та ініційованої ними полімеризації; дослідити будову та колоїдно-хімічні властивості кополімерів блочної будови.

- Дослідити утворення та властивості міжмолекулярних, в тому числі інтерполіелектролітних, комплексів аніон- та катіон-активних полімерів із сполуками природного походження (цистеїн, альгінат Na, нуклеїнові кислоти).
- Визначити напрямки практичного використання полімерів як нанореакторів для отримання та функціоналізації мінеральних люмінесцентних наночастинок та полістирольних латексів, дослідити біологічну активність комплексів полімерів з нуклеїновими кислотами та протипухлинним препаратом Доксорубіцином (Докс).

Об'єкти дослідження. Синтез полімерів з *трет*-бутилпероксиаралкільними фрагментами, реакції ініціювання радикальної полімеризації окисно-відновними системами (ОВС) ОН-вмісні відновники - $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга, реакції полімеризації, ініційованої низькомолекулярними та полімерними пероксидами, колоїдно-хімічні властивості полімерів та формування ними інтерполіелектролітних комплексів з біологічно активними речовинами.

Предмет дослідження. Закономірності реакцій ініціювання ОВС ОН-вмісні відновники - $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, встановлення залежностей між будовою гідроксидвмісних сполук та кінетичними закономірностями ініціювання та полімеризації, ініційованої ОВС, в присутності пероксидного передавача ланцюга, закономірності реакцій полімеризації, ініційованої синтезованими низькомолекулярними та полімерними пероксидами, закономірності утворення поліелектролітних комплексів з речовинами природного походження.

Методи дослідження. Кінетику полімеризації досліджено дилатометричним та гравіметричним методами. Молекулярно-масові характеристики полімерів визначено гель-проникною хроматографією. Структуру функціональних полімерів підтверджено ІЧ- та ЯМР- спектроскопією. Склад полімерів встановлено елементним аналізом та визначенням продуктів термічного розкладу газорідною хроматографією. Розмір міцелоподібних структур (МПС) визначали методами динамічного світлорозсіювання (ДСР) та ТЕМ мікроскопії. Утворення інтерполіелектролітних комплексів досліджували турбідиметричним та електрофоретичним методами. Ефективність полімерних носіїв в *in vitro* дослідженнях визначали за допомогою МТТ-тесту та Вестерн-блот аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше синтезовано нові низькомолекулярні та полімерні пероксиди сахаридів, ліпідоподібних речовин, поліетиленгліколів та спиртів з одним, двома та більшим вмістом пероксидних фрагментів. Запропоновано механізм їх утворення в низькотемпературних окисно-відновних системах, що містять передавач ланцюгів 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП), в результаті реакцій передачі та рекомбінації радикалів.

Вперше низькотемпературною окисно-відновною полімеризацією в присутності пероксидного телогену МП синтезовано нові пероксидовмісні гетеротелехелатні та блок-кополімери, які поєднують поліелектролітні та нейонні ланцюги природного та синтетичного походження.

Встановлено, що швидкість полімеризації, вихід та молекулярно-масові характеристики нових функціональних полімерів визначаються перш за все відносною активністю радикалів, які утворюють відновники в результаті взаємодії з катіоном Ce^{4+} , та полімерних радикалів, що ростуть, в реакціях ініціювання, квадратичного та лінійного обривів.

Визначено кінетичні та термодинамічні параметри утворення вільних радикалів олігомерами з кінцевим фрагментом α -аралкілпероксиду та ініціювання ними радикальної полімеризації в розчинах і водних дисперсіях.

Практичне значення одержаних результатів. . Експериментальні результати досліджень стали підґрунтям для прогнозованого синтезу нових полімерних носіїв біологічно активних сполук і нуклеїнових кислот, ефективність дії яких підвищена за рахунок введення в їх структуру фрагментів природного або синтетичного походження, здатних до специфічної взаємодії з клітинами та тканинами. Показано, що системи доставки Докс на основі полімерних носіїв є малотоксичними, забезпечують пришвидшення доставки ліків в ракові клітини та зниження необхідної терапевтичної дози. Результати випробовувань також свідчать про можливість використання нових олігоелектролітів і їх поліплексів з нуклеїновими кислотами для зниження рівня експресії пріонів, що є перспективним напрямом профілактики і лікування хвороб, спричинених пріонною інфекцією. Встановлено, що МПС, утворювані ФПАП, можуть бути використані як нанореактори для темплатного синтезу та функціоналізації неорганічних та полімерних наночастинок та їх стабільних дисперсій.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз джерел літератури з наукової проблеми, підготовка і здійснення експериментів та оброблення експериментальних даних виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – д.х.н, п.н.с. О.С. Заїченком та к.х.н, с.н.с. Н.Є. Мітіною. Дослідження можливостей практичного застосування отриманих полімерів для доставки ліків та трансфекції ДНК вивчалось сумісно з працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом проф., д-ра. біол. наук, чл.-кор. НАН України Р.С. Стойки, Інституту біології тварини НААН під керівництвом проф., д-ра вет. наук, проф., академіка НААН В.В. Влізла, Інституту молекулярної біології та генетики НАН України під керівництвом проф., д.б.н., чл.-кор. В.А. Кавсана.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на таких конференціях: VI міжнародна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2012), 8th International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation (Germany, Halle, 2012), III международная научная конференция «Наноструктурные материалы-2012: Беларусь-Россия-Украина» НАНО-2012 (Россия, Санкт-Петербург, 2012), П'ята всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2013" (Україна, Харків 2013), XIV всеукраїнська конференції з міжнародною участю студентів і аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Україна, Київ, 2013), IX міжнародна науково-технічна конференція БФФХ (Україна, Севастополь, 2013), Materials Today Virtual Conference: Biomaterials (Poster ref: MT13110139, 2013), Шоста всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2014" (Україна, Харків, 2014), VI всероссийская Каргинская конференция «Полимеры - 2014» (Россия, Москва, 2014), VII міжнародна науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2014), Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії і хімічної технології» (Україна, Київ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукові праці - 10 статей, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, в тому числі одна у виданні

України, яке включене до міжнародних наукометричних баз, 3 статті в інших виданнях та 11 тез доповідей на наукових конференціях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках, містить 36 таблиць і 113 рисунків. Робота складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (126 найменувань) і додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі наведений аналіз літератури, присвяченої основним методам контрольованого синтезу полімерів, використанню ОВС для ініціювання полімеризації в середовищах різної полярності та властивостям полімерів блочної будови, що містять функціональні фрагменти різної природи, а також їх застосуванню в системах доставки лікарських препаратів.

У другому розділі подано інформацію про використані реагенти, наведено експериментальні методики синтезу, кінетичних досліджень, очищення та характеристики полімерів і та систем доставки ліків та нуклеїнових кислот.

У третьому розділі наведено результати досліджень радикальної полімеризації, ініційованої ОВС на основі комплексних сполук Ce(IV) в диметилформаміді (ДМФА) та у водних розчинах при 290 - 318 К в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга МП, який, як показано¹, забезпечує входження кінцевої пероксидної групи в ланцюг полімерів. Як ініціатор використовували ОВС Ce^{4+} - аліфатичні спирти, Ce^{4+} - поліетиленгліколь / моноетиловий етер поліетиленгліколю (ПЕГ / мПЕГ), Ce^{4+} - моно-, ди- та полісахариди та Ce^{4+} - холестерол. Використання для ініціювання полімеризації ОВС сполуки Ce^{4+} та сполуки природного та синтетичного походження забезпечує входження у структуру полімерів функціональних низькомолекулярних фрагментів або полімерних ланцюгів.

Підтверджено будову та досліджено колоїдно-хімічні властивості отриманих полімерів, особливості розкладу пероксидних груп в полімерах та ініційованої ними розчинної та вододисперсійної полімеризації у воді та ДМФА при 353 - 363 К.

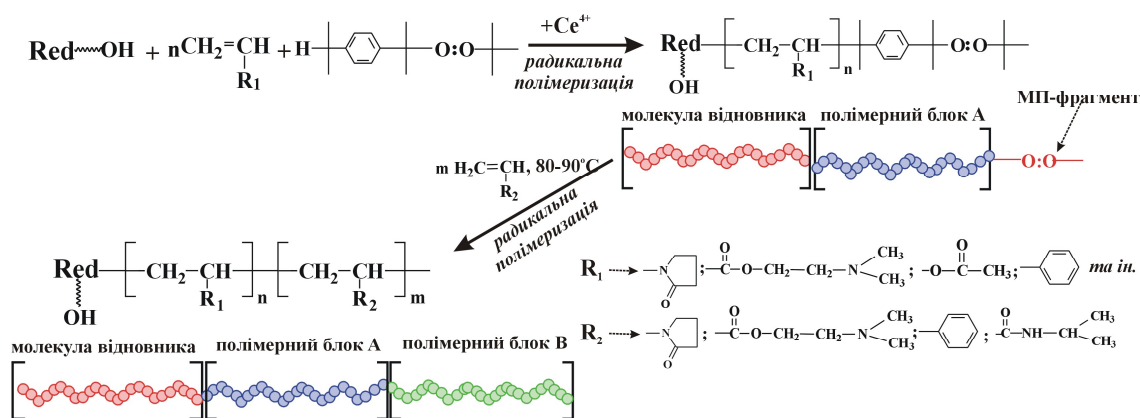
Синтез та дослідження функціональних олігомерів гетеротелехелатної та блочної будови з пероксидними та синтетичними фрагментами та ланцюгами

В результаті реакцій радикальної полімеризації, ініційованої ОВС та пероксидовмісними кінцевими фрагментами, отримано поверхнево-активні полімери з поліелектролітними та неіонними фрагментами та ланцюгами (рис. 1).

На першій стадії полімеризації основними факторами, що впливають на співвідношення швидкостей ініціювання, квадратичного та лінійного обривів, що визначають селективність, вихід та структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних полімерів, є активність та кількість радикалів, утворених відновником, вміст МП, температура та топохімія процесу.

В дослідженому діапазоні концентрацій ініціюючої системи швидкість полімеризації зменшується (рис. 2) внаслідок утворення менш активних радикалів зі збільшенням довжини ланцюга спирту та зменшення швидкості ініціювання, визначених із модельних експериментів ОВС на основі спиртів різної довжини. В результаті утворення відносно великої кількості активних коротких радикалів спостерігаються високі швидкості ініціювання полімеризації, що приводить до накопичення полімерних радикалів та зростання частки їх квадратичного обриву, особливо при недостатній концентрації пероксидовмісного передавача ланцюга.

¹ Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Скорохода Тарас Володимирович. – Львів, 2009. – 179 с.



В той же час величини ефективних констант швидкостей полімеризації із збільшенням довжини аліфатичного спирту навпаки зростають, що, на нашу думку, пояснюється різною активністю утворених радикалів в реакції обриву ланцюгів та, внаслідок цього, їх різним внеском в елементарні стадії полімеризації. Це обумовлює різницю механізмів обриву ланцюгів, що ростуть, та, відповідно, співвідношень констант швидкостей елементарних реакцій ініціювання та обриву радикалів в реакційній системі. На користь цього свідчать розраховані із кінетичних досліджень значення порядків за концентрацією ініціатора при полімеризації, ініційованій системами, в яких як відновники використовувалися аліфатичні спирти (табл. 1).

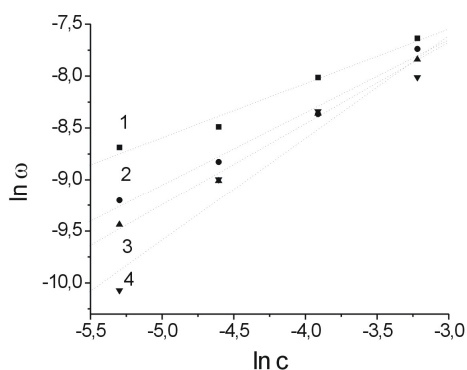


Рис. 2. Залежність швидкості полімеризації НПІ від концентрації ініціюючої системи для ОВС на основі $Ce(IV)$ та спиртів різної молекулярної маси: 1- пропіловий спирт, 2 - гексильовий спирт, 3 - октиловий спирт, 4 - суміш одноатомних спиртів C_{12-14} ($[NPI]=0,9$ моль/л, $[Ce^{4+}]=[Red]$, $[MII]=10\%$ моль, $T=298 K$)

Активність радикалів, утворених мПЕГ та ПЕГ, навпаки, зростає зі збільшенням довжини полімерного ланцюга, про що свідчить зростання швидкості ініціювання. Однак, одночасно зі збільшенням активності радикалів, утворених мПЕГ та ПЕГ, із збільшенням довжини ланцюга зменшується їх рухливість, що спричиняє збільшення внеску лінійного обриву полімерних ланцюгів. Як свідчать значення порядків за концентрацією ініціаторів та констант швидкості полімеризації, молекулярна маса сахаридів не впливає на активність радикалів, які вони утворюють, та механізм обриву полімерних ланцюгів. Визначальним в даному випадку є стереохімічне розташування гідроксильних груп та енергія активації розкриття циклу, що відбувається при взаємодії з катіонами Ce^{4+} .

Таблиця 1

Значення констант швидкостей і порядків за концентрацією ініціатору при полімеризації N-вінілпіролідону (NBП), ініційованої ОВС ($[NBП]=0,9$ моль/л, $[МП]=10\%$ мон, $T=298$ К)

| Відновник | Мольне співвідношення компонентів ОВС | М(відновника), г/моль/ кількість повт. ланок, n | Константа швидкості полімеризації, $K \cdot 10^3$, л/(моль·с) | Порядок по ініціатору, a |
|-------------------|---------------------------------------|--|--|--------------------------|
| аліфатичний спирт | 1 | 60 (H-(CH ₂) ₃ -OH) | 2,7 | 0,55 |
| | | 102 (H-(CH ₂) ₆ -OH) | 3,9 | 0,70 |
| | | 130 (H-(CH ₂) ₈ -OH) | 4,9 | 0,80 |
| | | 200 (H-(CH ₂) ₁₂₋₁₄ -OH) | 9,4 | 1,0 |
| мПЕГ | 1 | 550 (CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₁₂ -OH) | 5,80 | 0,7 |
| | | 2000 (CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₄₄ -OH) | 8,23 | 0,8 |
| | | 5000 (CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₁₁₃ -OH) | 30,2 | 0,85 |
| сахариди | 2 | 180 (глюкоза, n(C ₆ H ₁₂ O ₆)=1) | 6,75 | 0,61 |
| | | 180 (галактоза, n(C ₆ H ₁₂ O ₆)=1) | 9,06 | 0,58 |
| | | 180 (маноза, n(C ₆ H ₁₂ O ₆)=1) | 11,6 | 0,63 |
| | | 342 (сахароза, n(C ₆ H ₁₁ O ₅)=2) | 3,40 | 0,61 |
| | | 342 (лактоза, n(C ₆ H ₁₁ O ₅)=2) | 1,71 | 0,64 |
| | 3 | 1135 (β-циклодекстрин, n(C ₆ H ₁₀ O ₅)=7) | 3,63 | 0,61 |

Значення швидкості та сумарної константи швидкості полімеризації, а також порядків за концентрацією ініціаторів помітно відрізняються для мономерів різної природи (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння кінетичних параметрів полімеризації стиролу та NBП, ініційованої ОВС, в ДМФА та у воді ($[NBП]=0,9$ моль/л, $[Ce^{4+}]=[мПЕГ]$, $[МП]=10\%$ мон, $T=298$ К)

| Мономер | $[мПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л | ДМФА | | | H ₂ O | | |
|---------|------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | | $K \cdot 10^2$, л/моль·с | Порядок за ініціатором | Функціональність по МП, f | $K \cdot 10^2$, л/моль·с | Порядок за ініціатором | Функціональність по МП, f |
| Стирол | 2,73 | 0,22 | 0,7 | 0,02 | 0,78 | 0,85 | 0,43 |
| | 5,46 | | | 0,02 | | | 0,27 |
| | 7,27 | | | 0,03 | | | 0,26 |
| | 9,10 | | | 0,03 | | | 0,27 |
| NBП | 3,90 | 0,58 | 0,7 | | 0,15 | 0,55 | 0,22 |
| | 6,50 | | | 0,04 | | | 0,18 |
| | 10,4 | | | 0,03 | | | 0,20 |
| | 13,0 | | | 0,03 | | | 0,20 |

В ДМФА константа швидкості полімеризації у випадку NBП є значно вищою порівняно зі стиролом (Ст), що очевидно пояснюється різною здатністю мономерів утворювати координаційні комплекси з компонентами ініціюючої ОВС та, можливо, молекул полярного розчинника.

На користь цього припущення свідчать УФ- спектри (рис. 3), на яких спостерігаються помітні зсуви (до 10 нм) в короткохвильову область та зростання інтенсивності смуг поглинання, які відносяться до амідного карбонілу NBП. Спектр розчину компонентів ініціюючої системи при введенні Ст практично не міняється, що погоджується з низькою швидкістю його полімеризації в ДМФА, на відміну від полімеризації мономерів, які утворюють проміжні активовані комплекси мПЕГ...Ce⁴⁺...мономер.

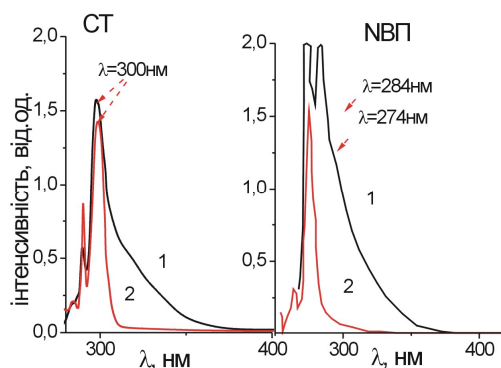


Рис. 3. УФ-спектри розчинів реакційних систем мПЕГ- Ce^{4+} зі Ст та НВП (1) та цих же систем без додавання Ce^{4+} (2) ($[Ce^{4+}] = [mПЕГ] = 0,035$ моль/л, $[мон] = 0,15$ моль/л, ДМФА, 298 К)

Для полімерів, отриманих в середовищі ДМФА, характерні низькі значення функціональності за МП, що пов'язано з високою здатністю молекул розчинника перехоплювати вільні радикали та обривати полімерні ланцюги. При переході до полімеризації у водному середовищі відповідні значення функціональності помітно зростають за рахунок відсутності передачі ланцюгів на молекули води.

Значення швидкості та сумарної константи швидкості полімеризації помітно зростають при полімеризації у водному середовищі для гідрофобних мономерів. Це пояснюється переходом до дисперсійної полімеризації в МПС, стабілізованих ПЕГ, де локалізовано перебіг елементарних стадій ініціювання, росту та передачі ланцюгів на МП (табл. 2). Швидкість полімеризації НВП у воді, навпаки, помітно зменшується. Це, очевидно, пояснюється перебігом розчинної полімеризації НВП переважно у воді, що унеможливує координування молекул мономеру з компонентами ОВС.

Збільшення концентрації МП та зниження температури полімеризації також обумовлює зростання виходу цільових пероксидовмісних полімерів.

Максимальна швидкість полімеризації, ініційована ОВС Ce^{4+} -мПЕГ та Ce^{4+} -ПЕГ, спостерігається при еквімолярному співвідношенні катіонів Ce^{4+} та гідроксильних груп в молекулах відновників. Це, на нашу думку, свідчить про імовірність ініціювання полімеризації по обох гідроксильних групах ПЕГ, як показано в роботах³. Дослідження молекулярно-масових та колоїдно-хімічних характеристик отриманих блок-кополімерів підтверджують це припущення (рис. 4).

Для систем Ce^{4+} -сахариди максимальна швидкість полімеризації спостерігалася при співвідношенні Ce^{4+} /відновник рівному 2:1 для моносахаридів та 3:1 для циклодекстрину, що також узгоджується з літературними даними для цих систем^{4,5} про кількість ОН груп, які приймають участь в утворенні вільних радикалів.

³ Nacarajan S. Redox polymerization process: an efficient tool for the synthesis of block copolymers / S. Nacarajan, K. Srinivasan // Journal of Polymer Science: Part A Polymer Chemistry. – 1995. – Vol. 33. – p. 2925-2933.

⁴ Куцевол Н. Полімерні шітки декстран-поліакриламід. Синтез, ідентифікація та визначення молекулярних параметрів / Н. Куцевол, Р. Сушко, Н. Мельник. // Полімерний журнал. – 2008. – Т. 30 – №2 – с. 162-167.

⁵ Tosh B. Homogenous grafting of PMMA onto cellulose in presence of Ce^{4+} as initiator / B. Tosh, C. Routray // Indian Journal of Chemical Technology. – 2011. – Vol.18. – p.234-243

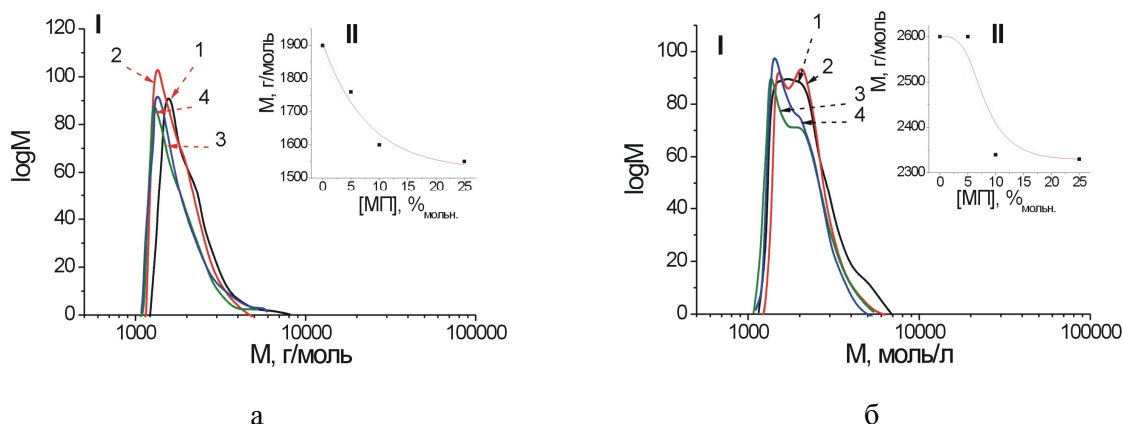


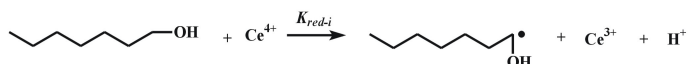
Рис. 4. Криві молекулярно-масового розподілу (ММР) полімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (а, I) та ПЕГ-[блок-оліго(НВП)-МП]₂ (б, I), отриманих при різній концентрації МП в вихідній мономерній суміші, та залежність середньочисельної молекулярної маси від вмісту МП в мономерній суміші (а, II; б, II): 1 - [МП]=0%_{мольн.}, 2 - [МП]=5%_{мольн.}, 3 - [МП]=10%_{мольн.}, 4 - [МП]=25%_{мольн.}. ([NBP]=0,9 моль/л, $M_n(\text{мПЕГ})=550$ г/моль, $M_n(\text{ПЕГ})=600$ г/моль, $T=298$ K)

Кінетична схема полімеризації, ініційованої ОВС Ф-ОН ...Ce⁴⁺ в присутності МП

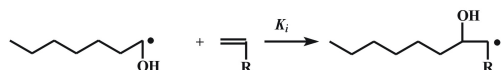
Кінетичні особливості полімеризації системи, що містять компоненти ОВС (комплексну сіль Ce(IV), синтетичні або природні відновники), передавач ланцюга МП та мономери, а також аналіз функціонального складу полімерів телехелатної та блочної будови дозволяють запропонувати механізм їх утворення, що полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу, вихід та будову цільового пероксидовмісного полімеру:

I) Ініціювання, а саме:

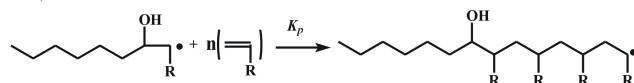
I.1) утворення вільних радикалів в результаті окисно-відновної взаємодії церій-іона з відновником



I.2) Ініціювання полімеризації в результаті взаємодії утвореного радикалу з молекулою мономеру

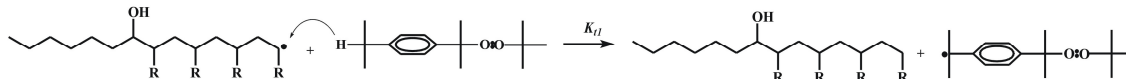


II.1) ріст полімерного ланцюга

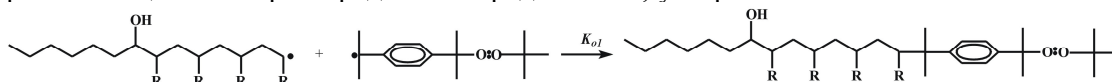


III) обрив полімерних радикалів та радикалів, утворених відновником, внаслідок імовірних реакцій:

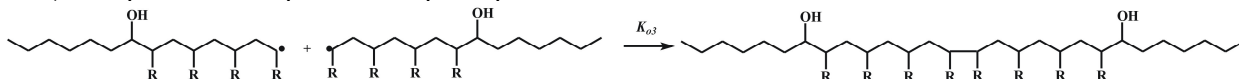
III.1) реакція передачі полімерного радикалу на МП (лінійний обрив)



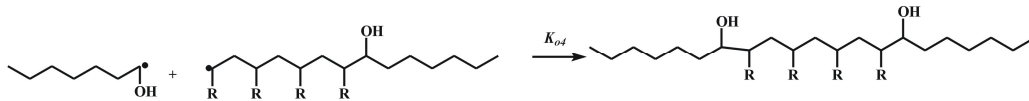
III.2) рекомбінація полімерних радикалів з радикалами, утвореними МП



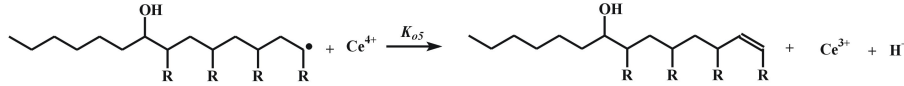
III.3) квадратичний обрив полімерних радикалів K_{o3}



III.4) взаємодія полімерних радикалів із радикалами, утвореними відновником



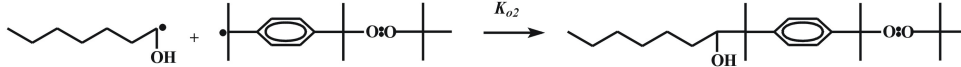
III.5) обрив полімерних радикалів в результаті передачі на Ce^{4+} :



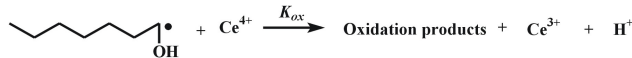
III.6) взаємодія радикалів, утворених відновником, з МП



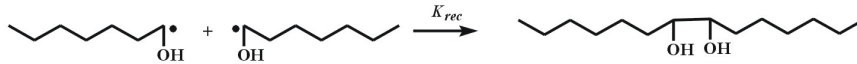
III.7) взаємодія радикалів, утворених відновником, з радикалами МП K_{O2}



III.8) Реакція радикалів, утворених відновником, з Ce^{4+} , з утворенням продукту окислення



III.9) Реакція рекомбінації двох радикалів відновника



Важливим наслідком реакцій обриву радикалів, утворених молекулами відновника в ОВС, внаслідок рекомбінації з радикалами МП є отримання пероксидів із фрагментів відновника та МП (реакція III.6 та III.7) навіть за відсутності мономерів. Ця реакція обумовлює можливості синтезу нових функціональних низькомолекулярних та полімерних пероксидів з фрагментами та блоками поліетиленгліколів, аліфатичних спиртів, сахаридів в результаті окисно-відновної реакції утворення, передачі та рекомбінації радикалів в системі відновник - Ce^{4+} - пероксидний передавач ланцюга. Із досліджень сполук, отриманих в результаті взаємодії радикалів, утворених з молекул відновників, та радикалів МП, видно (табл. 3), що вміст пероксидних фрагментів МП та вихід низькомолекулярних та полімерних пероксидів визначаються природою відновника та активністю радикалів, які він утворює. Зростання активності радикалу супроводжується збільшенням вмісту пероксидних фрагментів в структурі отриманих речовин.

Таблиця 3

Характеристики функціональних пероксидів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву, ініційованих окисно-відновними системами Ce^{4+} - Ф-ОН в присутності монопероксиду МП ($[Ce^{4+}] = 0,01$ моль/л, $[МП] = 0,009$ моль/л, $T = 298$ К)

| Адукт | f | % МР _{мольн} |
|--------------------------|------|-----------------------|
| мПЕГ ₅₀₀₀ -МП | 0,45 | 30,6 |
| мПЕГ ₂₀₀₀ -МП | 0,09 | 7,6 |
| мПЕГ ₅₅₀ -МП | 0,01 | 0,8 |
| ПЕГ ₁₂₀₀ -МП | 0,16 | 11,8 |
| ПЕГ ₆₀₀ -МП | 0,05 | 3,3 |
| ПЕГ ₃₀₀ -МП | 0,04 | 2,2 |

Колоїдно-хімічні та реологічні характеристики олігомерів з кінцевими пероксидними та синтетичними фрагментами

Наявність в молекулах нових кополімерів гетеротелехелатної та блочної будови гідрофільних та гідрофобних фрагментів та блоків обумовлює їх розчинність у полярних органічних та водних розчинах в широкому діапазоні рН, а також поверхневу активність та здатність утворювати при досягненні критичної концентрації МПС.

Збільшення в системі вмісту полімерів з кінцевим пероксидним гідрофобним фрагментом в результаті полімеризації в присутності МП обумовлює зменшення їх молекулярної маси, звуження ММР (рис. 4) і, відповідно, зростання поверхневої активності (рис. 5), та зменшення розміру утворюваних МПС (рис. 6, 7).

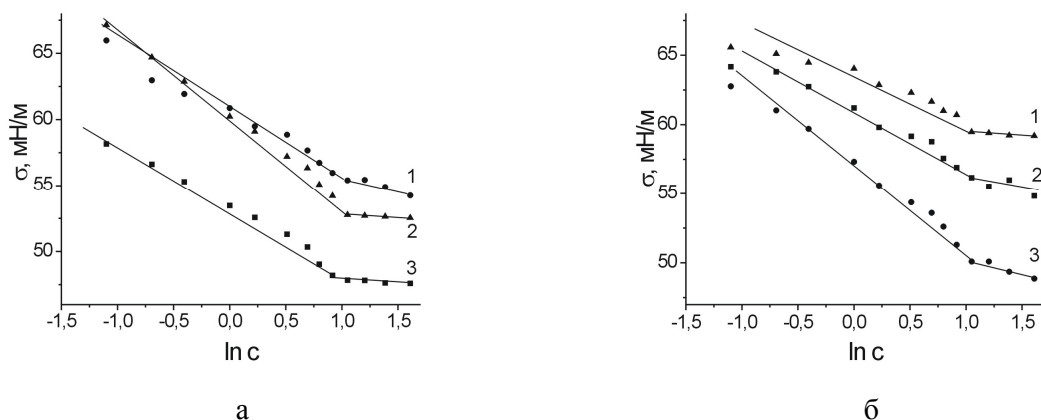


Рис. 5. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів мПВМ⁶ (а) та ПВМ⁶(б) з різною молекулярною масою M_w та функціональністю по МП: а) 1 – $M_w=1760$ г/моль, $f=0,03$; 2 – $M_w=1600$ г/моль, $f=0,05$; 3 – $M_w=1550$ г/моль, $f=0,07$; б) 1 – $M_w=2600$ г/моль, $f=0,05$; 2 – $M_w=2340$ г/моль, $f=0,07$; 3 – $M_w=2330$ г/моль, $f=0,09$.

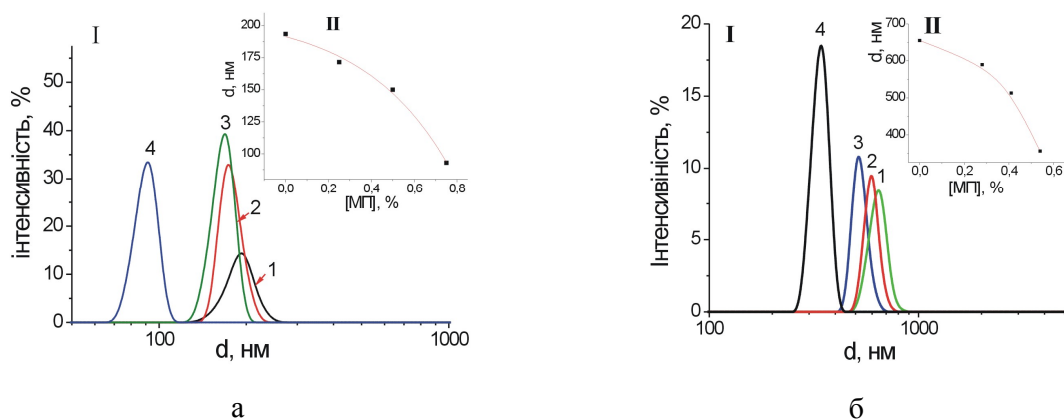


Рис. 6. Гідродинамічні діаметри МПС, які утворюють в розчині мПВМ (а, I) та ПВМ (б, I) з різною молекулярною масою M_w і функціональністю по МП та залежність середнього діаметру МПС від вмісту олігопероксидів в системі (а, II; б, II): а) 1 – $M_w=1900$ г/моль, f - ; 2 – $M_w=1760$ г/моль, $f=0,03$; 3 – $M_w=1600$ г/моль, $f=0,05$; 4 – $M_w=1550$ г/моль, $f=0,07$; б) 1 – $M_w=2600$ г/моль, f - ; 2 – $M_w=2600$ г/моль, $f=0,05$; 3 – $M_w=2340$ г/моль, $f=0,07$; 4 – $M_w=2330$ г/моль, $f=0,09$.

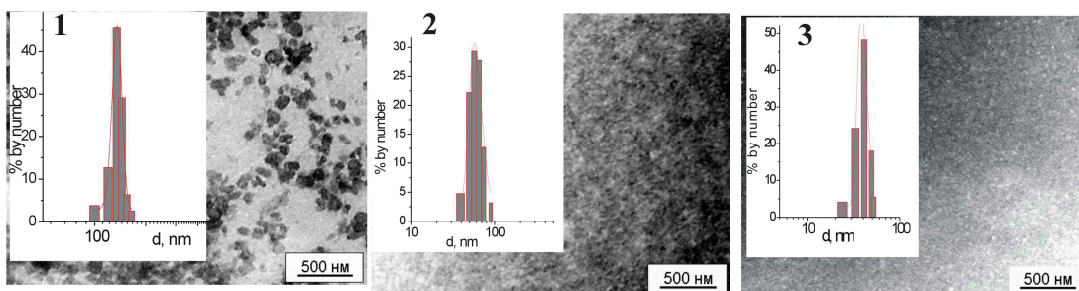


Рис. 7. ТЕМ зображення МПС, які утворюють в розчині мПДМ⁷ з різним вмістом олігопероксидів в системі ([МП]: 1 – 0,58%; 2 – 0,71%; 3 – 0,95%) (на виносках - гістограми розподілу за розміром)

⁶ мПВМ/ПВМ - мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП/ ПЕГ-[блок-оліго(НВП)-МП]₂

⁷ мПДМ - мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, де ДМАЕМ -диметиламіноетилметакрилат

Подібні залежності спостерігаються і для коолігомерів ПЕГ/мПЕГ катіонної та аніонної природи, а також олігомерів з кінцевими фрагментами аліфатичних спиртів. Причому, для останніх характерним є зростання поверхневої активності зі збільшенням довжини ланцюга спирту, що, очевидно, спричинене зростанням гідрофобного внеску кінцевих фрагментів в гідрофільно-ліпофільному балансі (ГЛБ).

Зростання оптичної густини на відповідних кривих залежності від концентрації блок-кополімерів при дослідженні солубілізації Судану (Ш) (рис. 8) підтверджують утворення ними МПС при досягненні критичної концентрації в розчині та свідчать про солубілізацію барвника в гідрофобних зонах МПС.

Будова синтезованих поверхнево-активних блок-кополімерів, які містять в структурі жорсткий блок поліетиленгліколю і гнучкі блоки карболанцюгових полімерів, обумовлює їх специфічні реологічні характеристики в області малих концентрацій. Приведена в'язкість розчинів олігомерів, що поєднують мПЕГ та катіон- та аніоноактивні карболанцюгові блоки, різко зростає при розведенні, що пояснюється поліелектролітним ефектом внаслідок їх розгортання в розчині в результаті відштовхування між однойменно зарядженими групами полімерних ланцюгів (рис. 9). Лише при додаванні до розчину олігомерів низькомолекулярного електроліту, який пригнічує поліелектролітний ефект, в'язкість розчину при зменшенні концентрації олігомеру знижується.

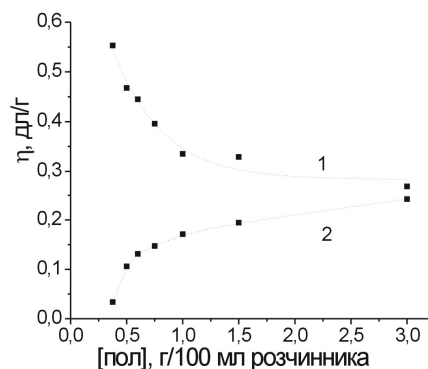
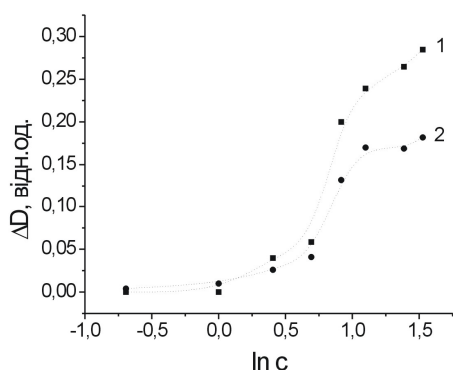


Рис. 8. Залежність оптичної густини розчинів мПДМ (1) та мПВММ⁸ (2) при солубілізації Судану Ш (T=298 K) Рис. 9. Приведена в'язкість $\eta_{пр}$ розчинів мПДМ в ДМФА (1) та в 1% водному розчині КСІ (2)

Радикальні реакції олігомерів та полімерів гетеротелехелатної та блочної будови з кінцевими пероксидними фрагментами

Наявність в молекулах отриманих поверхнево-активних олігомерів пероксидних груп обумовлює можливість їх використання як радикальних ініціаторів розчинної та дисперсійної полімеризації в органічних та водних середовищах для отримання нових функціональних полімерів блочної будови з функціональними фрагментами і блоками поліетиленгліколю, сахаридів, та холестеролу.

Лінійний характер напівлогарифмічних анаморфоз кінетичних кривих та незалежність величини константи швидкості термічного розкладу кінцевих пероксидних груп блок-коолігомерів ПЕГ та оліго(ДМАЕМ) (рис. 10 а, б) від їх концентрації в розчині свідчать про підпорядкування реакції кінетичному рівнянню першого порядку, тобто про перебіг виключно термічної дисоціації пероксидних

⁸ мПВММ - мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП, де ВА - вінілацетат, МАНГ - малеїновий ангідрид

зв'язків МП. Однак, у водному розчині при досягненні критичної концентрації утворення МПС, в гідрофобних зонах яких локалізовані фрагменти МП і де відбувається переважно їх розклад, зростає константа швидкості розкладу та спостерігається її залежність від концентрації фрагментів МП. Це свідчить про перебіг одночасно з термічною дисоціацією –O:O– зв'язків їх індукованого розкладу.

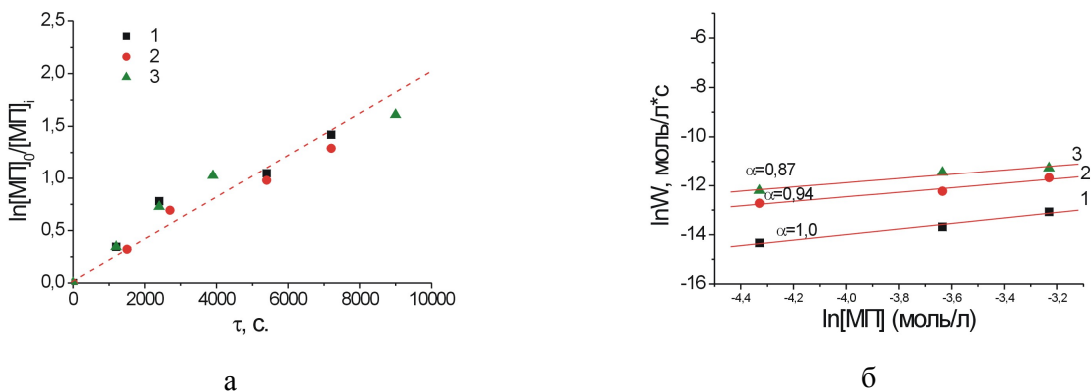


Рис. 10. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу кінцевих пероксидних фрагментів блок кополімеру ПДМ⁹ у H₂O при 408 К, [МП] (ммоль/л): 1 – 0,013; 2 – 0,026; 3 – 0,039 (а) та залежність швидкості реакції розкладу фрагменту МП від його концентрації в розчині (в логарифмічних координатах): 1 – 393К; 2 – 408К; 3 – 498К.

Енергія активації розкладу пероксидовмісних фрагментів блок-коолігомерів (120±8,5 кДж/моль) є суттєво меншою за енергію активації розкладу вихідного низькомолекулярного МП (164±5 кДж/моль), що свідчить про послаблення пероксидного зв'язку внаслідок його входження у полімерний ланцюг та зменшення ступенів свободи сегментального руху молекули. Отже, ці олігопероксиди можуть бути використані як ініціатори радикальної полімеризації для отримання блок-кополімерів за нижчих, порівняно з МП, температур.

Із кінетичних досліджень розчинної полімеризації акрилової кислоти (АК) та ДМАЕМ, ініційованої макроініціаторами - блок-кополімерами мПЕГ/ПЕГ різної природи, у воді та ДМФА видно (рис. 11), що швидкості полімеризації визначаються лише концентрацією ініціюючих кінцевих пероксидних фрагментів.

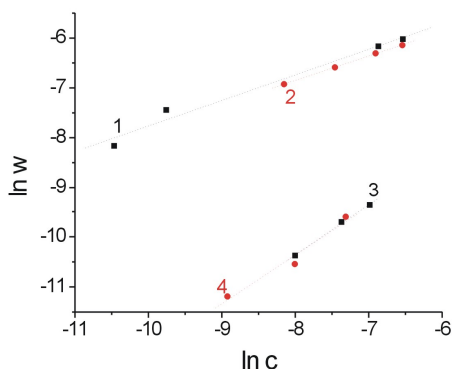


Рис. 11. Залежність швидкості полімеризації АК від концентрації пероксидних груп при ініціюванні олігопероксидами мПВМ (1) та ПВМ (2) ([АК]=1,0 моль/л, T=363 К, H₂O) та ДМАЕМу, ініційованої мПДМ (3) та ПВМ (4) ([ДМАЕМ]=2 моль/л, T=353 К, ДМФА)

На відміну від закономірностей розчинної полімеризації, колоїдно-хімічні властивості поверхнево-активних макроініціаторів визначають топохімію елементарних стадій, кількість та розмір МПС та полімер-мономерних частинок, які вони утворюють, характерні для вододисперсійної полімеризації нерозчинного у воді

⁹ ПДМ - ПЕГ-[блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂

стиролу та, як наслідок, кінетичні параметри та колоїдно-хімічні властивості утворених дисперсій полістирольних мікрочастинок. Видно (рис. 12), що вододисперсійна полімеризація, ініційована аніонним ПВММ¹⁰ та неіонним мПВМ, характеризується більшою швидкістю та вищим ступенем перетворення мономеру, ніж полімеризація, ініційована менш поверхнево-активним катіонним (ПДМ).

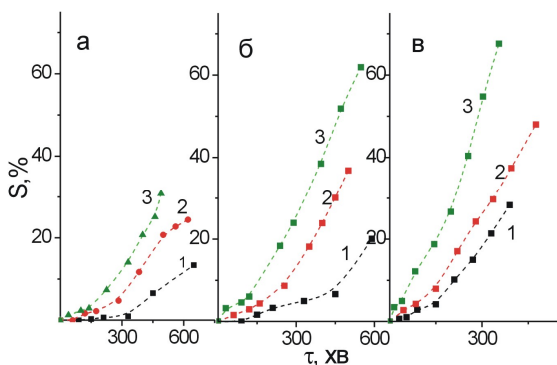


Рис. 12. Залежність ступеня перетворення S_t під час вододисперсійної полімеризації, ініційованої ПДМ (а), ПВММ (б), мПВМ (в) (мономер: $H_2O=1:5$, 355 K , $pH=5,0$ (а), $9,0$ (б), $7,0$ (в)). [макроініц.], %: 1 – 3%; 2 – 6%, 3 – 9%.

Утворені в результаті полімеризації, ініційованої пероксидними фрагментами олігомерних макроініціаторів, функціональні кополімери поєднують в молекулах два, три і більше функціональних блоків неіонної та поліелектролітної природи або блоки та фрагменти природного походження відповідно до схеми (рис. 13).

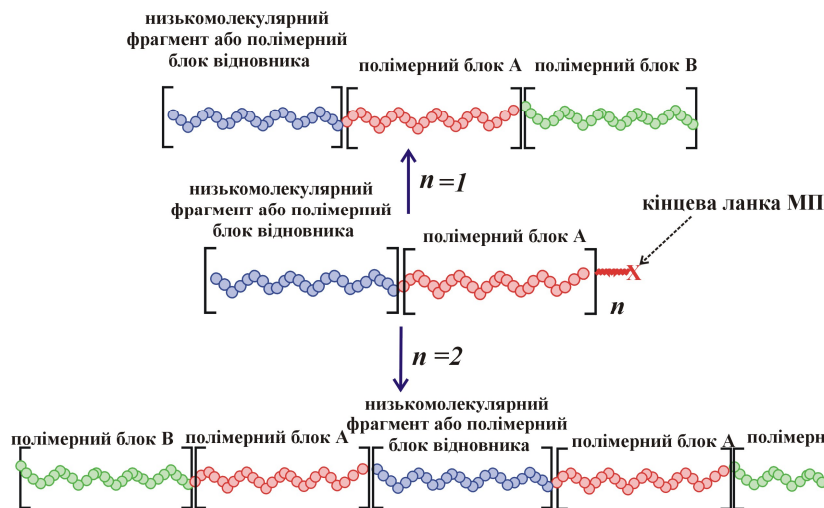


Рис. 13. Схема утворення блок-кополімерів з різною кількістю функціональних блоків, залежно від будови вихідного макроініціатора

Четвертий розділ присвячений синтезу та дослідженням властивостей міжмолекулярних, в тому числі інтерполіелектролітних, комплексів функціональних полімерів з низькомолекулярними та полімерними біологічно активними сполуками.

Поєднання в молекулах отриманих блок-кополімерів функціональних фрагментів та полімерних ланцюгів природного та синтетичного походження, включаючи поліелектролітні ланцюги катіонного або аніонного типів, обумовлює можливість отримання їх міжмолекулярних комплексів з низькомолекулярними, олігомерними і високомолекулярними сполуками за рахунок утворення водневих, гідрофобних або сольових зв'язків або їх комбінації.

¹⁰ ПВММ - ПЕГ-[блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП]₂

Результати дослідження електрофоретичної рухливості плазмідної ДНК та одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН) в гелі агарози вказують на утворення стабільних інтерполіелектролітних комплексів катіонактивних полімерних носіїв сольового типу. Електрофореграми комплексів свідчать про те, що повне зв'язування ДНК/асОДН з блок-кополімерами відбувається при різних їх концентраціях, залежно від молекулярної маси носіїв (рис. 14).

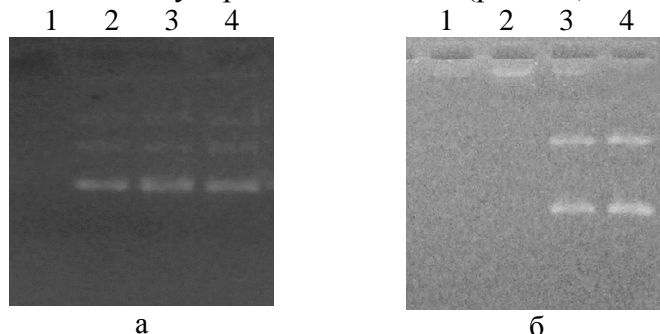


Рис.14. Електрофореграма зразків ДНК плазмиди рGLG578 та її комплексів із носіями мПДМ (а) та мПВД¹¹ (б) (1 – 0,1% р-н полімеру, 2 –0,03 %, 3 –0,01 %, 4– вільна плазмідна ДНК)

Утворення поліелектролітних комплексів сольового типу підтверджуються кондуктометричними, турбідиметричними дослідженнями, залежностями в'язкості систем та гідродинамічних розмірів частинок комплексів від співвідношення їх компонентів. Видно (рис. 15), що при мольному співвідношенні протилежно заряджених функціональних груп, близькому до стехіометричного, відбувається різка зміна колоїдно-хімічних характеристик водних систем міжмолекулярних комплексів.

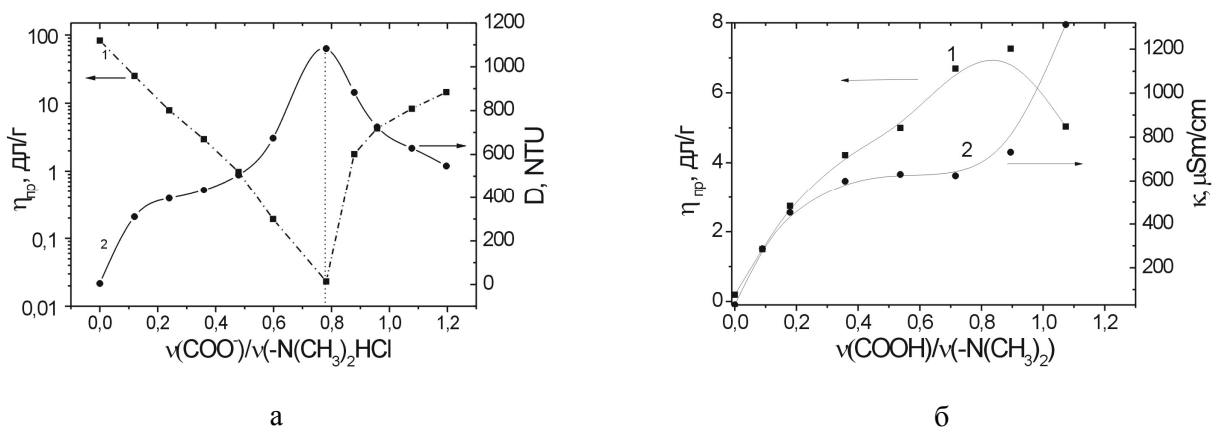


Рис. 15. Залежності приведеної в'язкості (1) і мутності (2, а)/провідності (2, б) систем, що містить комплекс альгінат Na - Глк-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв¹² (а) та гідрохлорид цистеїну - Глк-оліго(ДМАЕМ)-МП (б) від мольного співвідношення компонентів в них

Таким чином, стабільність, колоїдно-хімічні властивості та вміст біоактивних речовин в комплексах визначаються природою та довжиною поліелектролітних блоків носіїв, що забезпечує можливість їх використання для цільової доставки, захист від пошкодження ензимами та ефективність при терапії пухлинних захворювань та трансфекції нуклеїнових кислот.

¹¹ мПВД/ПВД - мПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ)/ ПЕГ-[блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ)]₂

¹² Глк-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв - олігомер глюкоза-оліго(ДМАЕМ)-МП з кватернізованими аміногрупами

У п'ятому розділі представлені результати дослідження можливостей практичного застосування нових функціональних гетеротелехелевих олігомерів та полімерів блочної будови як носіїв фізіологічно активних субстанцій (плазмідної ДНК, коротких інтерферуючих РНК (кіРНК), специфічних до мРНК білка *CH3L1*, одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН), специфічного до мРНК білка пріону, а також протипухлинного антибіотика Доксорубіцину, а також як темплатів для нуклеації та функціоналізації люмінесцентних та сцинтиляційних наночастинок.

Напрямки практичного застосування

Вивчення токсичності полімерних носіїв, яке було проведене з використанням спермій бугаїв, показало зниження цитотоксичних властивостей ПЕГ- та мПЕГ-вмісних зразків порівняно з їх аналогами без поліетиленгліколевих фрагментів, що свідчить про низьку здатність впливати на обмінні процеси клітин. Вживання статевих клітин становило 120 та 96 год при використанні зразків мПДМ та ПДМ, порівняно з 72 год, що спостерігалось для зразка оліго(ДМАЕМ)-МП¹.

Результати дослідження комплексів катіоактивних полімерів з плазмідною ДНК у трансфекції клітин аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7 показали, що ефективність трансфекції клітин даної лінії зростає зі збільшенням довжини блоку полі(ДМАЕМу) (рис. 16), що корелює із їх здатністю утворювати стабільні інтерполіелектролітні комплекси.

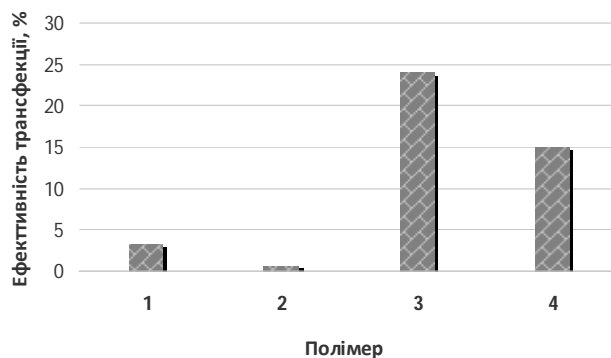


Рис. 16. Показник ефективності трансфекції клітин лінії MCF-7 комплексами плазмідної ДНК з полімерними носіями мПДМ (1), ПДМ (2), мПВД (3) та ПВД (4).

Для полімерів, що містять блоки мПЕГ, та їх ПЕГ-вмісних аналогів спостерігали досить суттєву різницю між ефективностями трансфекції клітин лінії MCF-7 - носії на основі монозаміщеного ПЕГ проявляли значно вищу активність. Такий ефект може бути пов'язаний з відмінностями конформації полімерів в розчині, в яких блоки ПЕГ розміщені всередині макроланцюгів (ПДМ, ПВД) чи є кінцевими фрагментами (мПДМ, мПВД), що ще раз підтверджує припущення про ініціювання полімеризації ОВС по обох кінцевих ОН-групах ПЕГ.

Експеримент з інгібування продукції *CH3L1* у клітинах людської гліоми U87MG нанорозмірним кон'югатами кіРНК із полімерами мПДМ та ПДМ у концентрації 100 пмоль/мл виявив значне зниження рівня *CH3L1* у клітинах (рис. 17).

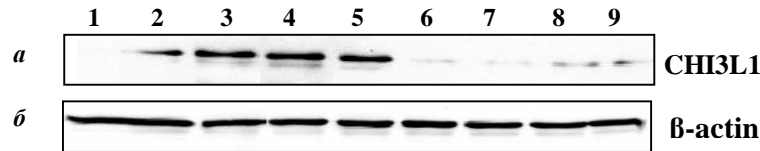


Рис. 17. Вестерн-блот аналіз білкових лізатів клітин U87MG з антитілами до CH3L1 і антитілами до β -актину через 48 годин після трансфекції: 1 – кіРНК; 2, 3 – нетрансфіковані клітини; 4 – полімер ПДМ; 5 – полімер мПДМ; 6, 7 – комплекс кіРНК+ ПДМ; 8, 9 – комплекс кіРНК+ мПДМ

Після введення комплексів асОДН з полімерами в організм щурів встановлено, що через 1 добу вміст пріона у мозку знижувався, що свідчить про здатність полімерів транспортувати асОДН та можливість долати гематоенцефалітичний бар'єр. Виявлені зміни характеризувалися зменшенням інтенсивності смуги фізіологічного пріону після фіксації результату на фоточутливій плівці (метод Вестерн-блот аналізу) (рис. 18). Через дві доби інтенсивність зафарбування зростала і досягала максимальної інтенсивності через 7 діб, що відповідало рівню в інтактних тварин. Найвищий рівень впливу на вміст фізіологічного пріона проявляв комплекс асОДН з мПДМ.

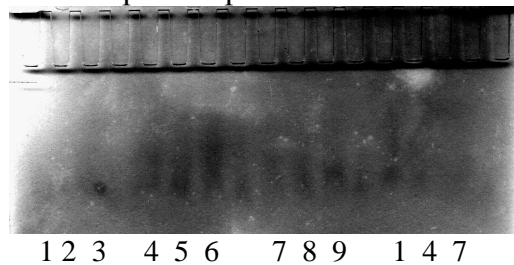


Рис. 18. Вміст пріона в мозку щурів після введення комплексів асОДН з мПДМ через різний час: 1, 2, 3 – одна доба; 4, 5, 6 – дві доби; 7, 8, 9 – сім діб

Різниця протипухлинної дії комплексу мПВММ з протипухлинним препаратом Докс та вільного Докс на виживання Т-клітини лінії Jurkat (Т-лейкоз людини) була вираженою через 48 год інкубації. На рис. 19 показано динаміку кількості Т-клітин лінії Jurkat за дії Докс, зв'язаного з носієм мПВММ із L- α -фосфатидилхоліном (ФЛ) та без нього, а також вільного Докс.

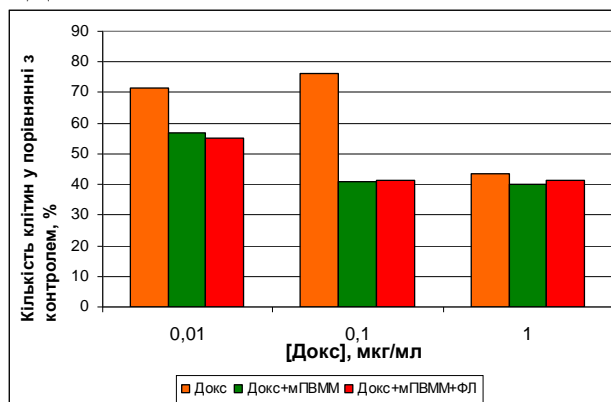


Рис. 19. Динаміка кількості клітин лінії Jurkat Т-лейкозу людини за присутності в культуральному середовищі Докс, зв'язаного з мПВММ без ФЛ і з ним

Максимальна ефективність дії комплексів мПВММ з Докс порівняно з вільним препаратом спостерігається за його концентрації 0,1 мкг/мл. Вплив на кількість клітин препарату з носієм за такої його концентрації був таким самим, як при дії вільного

доксорубіцину у концентрації, на порядок більшій. Це свідчить про набагато вищу ефективність дії протипухлинного препарату доксорубіцину в терапевтичній системі доставки з синтезованим носієм, ніж у вільній формі. Отже, такі носії протипухлинних препаратів дозволяють застосовувати низькі дози ліків із збереженням їх протипухлинного ефекту, що знижує загальну кардіо- та нефротоксичну дію доксорубіцину.

ВИСНОВКИ

Вперше радикальною полімеризацією, ініційованою окисно-відновними системами гідроксилвмісні сполуки - солі Ce^{4+} у присутності пероксидовмісного передавача ланцюга, синтезовано та досліджено структурні, колоїдно-хімічні та хімічні властивості поверхнево-активних полімерів з кінцевими третбутилпероксиаралкільними групами та функціональними фрагментами і блоками синтетичного і природного походження та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі. Отримані в роботі результати дають підставу зробити наступні висновки:

1. Встановлено, що кінетичні закономірності полімеризації, а саме співвідношення швидкостей ініціювання, квадратичного та лінійного обривів, визначаються природою відновника та активністю радикалів, утворених ним, вмістом пероксидного передавача ланцюга, температурою та топохімією процесу полімеризації, які впливають на селективність, вихід та структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних олігопероксидів.
2. Вперше синтезовано нові функціональні низькомолекулярні та полімерні моно-, ди- та поліпероксиди з фрагментами та блоками поліетиленгліколів, аліфатичних спиртів, сахаридів методом окисно-відновної реакції утворення, передачі та рекомбінації радикалів в системі відновник - Ce^{4+} - пероксидний передавач ланцюга.
3. Встановлено, що природа та будова нових поверхнево-активних блок-кополімерів, які містять жорсткий блок поліетиленгліколю і гнучкі блоки карболанцюгових полімерів, визначають розмір МПС, утворених ними в розчині, та обумовлюють специфічні реологічні характеристики блок-кополімерів в області малих концентрацій.
4. Показано, що термічний розклад *трет*-бутилпероксиаралкільних фрагментів гетеротелехелатних полімерів та блок-кополімерів характеризується меншими значеннями енергії та ентропії активації у порівнянні з вихідним МП, а у воді спостерігається, поряд з дисоціацією пероксидних зв'язків, їх індукований розклад, обумовлений локалізацією гідрофобних пероксидних фрагментів в МПС.
5. Встановлено, що вільні радикали, генеровані кінцевими пероксидними фрагментами, ініціюють дисперсійну та розчинну полімеризацію, в результаті чого утворюються нові блок-кополімери, які поєднують в молекулах два, три і більше функціональних блоків неіонної та поліелектролітної природи, а поверхнева активність макроініціаторів та топохімія елементарних стадій дисперсійної полімеризації визначають її кінетичні параметри та колоїдно-хімічні властивості утворених дисперсій мікрочастинок з полістирольним ядром та функціональною оболонкою.
6. Показано, що нові блок-кополімери утворюють міжмолекулярні комплекси з біологічно-активними речовинами, стабільність, колоїдно-хімічні властивості та вміст іммобілізованих речовин в яких визначаються природою та довжиною поліелектролітного блоку полімеру, що обумовлює їх цільову доставку в клітини, захист від пошкодження ензимами при транспортуванні та високу ефективність при терапії пухлинних захворювань та трансфекції нуклеїнових кислот.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ

1. **М'ягкота О.С.** Поліелектролітні комплекси альгінату Na і полідиметиламіноетилметакрилату / О.С. М'ягкота, Н.Є. Мітіна, О.С. Заїченко // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2013. – №761. – с. 373-376. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі лінійних поліпероксидів, що містять блоки полі(диметиламіноетил метакрилату), та дослідженні утворення ними інтерполіелектролітних комплексів з альгінатом Na - стехіометрії та їх колоїдно-хімічних характеристик, написанні статті).*
2. **М'ягкота О.** Колоїдні системи на основі поверхнево-активного олігопероксиду і цистеїну / О. М'ягкота, Н. Мітіна, В. Закордонський, І. Янчук, О. Грещук, О. Заїченко // Питання хімії і хімічної технології, ДХТІ – 2013. – №3. – с.27-31. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі лінійних поліпероксидів, що містять блоки полі(диметиламіноетил метакрилату), та дослідженні утворення ними інтерполіелектролітних комплексів з цистеїном - стехіометрії та їх колоїдно-хімічних характеристик, написанні статті).*
3. **М'ягкота О.С.** Використання Red-Ox систем на основі Ce^{4+} для одержання пероксидвмісних полімерів / О.С. М'ягкота, А.О. Рябцева, Н.Є. Мітіна, О. І. Гевусь, Л.В. Долинська, О.С. Заїченко // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2014. - № 787. – с.388–393. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі та дослідженні кінетичних параметрів радикальної полімеризації, ініційованої редокс системами, написанні статті).*
4. **М'ягкота О.С.** Термочутливі полімери блочної та гребенеподібної будови на основі олігопероксидних прекурсорів-макроініціаторів / О. М'ягкота, А. Рябцева, Н. Мітіна, М. Карабін, Н. Кречик, О. Заїченко // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2015. - № 812. – с.418-424. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі вихідних макроініціаторів та термочутливих блоків кополімерів на основі НПМ, дослідженні кінетичних параметрів радикальної полімеризації, колоїдно-хімічних та структурних властивостей отриманих полімерів).*
5. Шаповал О. «Мицеллярний синтез» нанорозмірних люмінесцентних частинок на основі LnPO_4 за участі поверхнево-активних реакційно здатних олігомерів / О. Шаповал, **О. М'ягкота**, Н. Мітіна, О. Заїченко, А. Волошиновський, В. Вістовський, З. Надашкевич // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2011. - № 700. – с.377–381. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі олігопероксидів)*
6. Miagkota O. Novel peroxide containing PEGylated polyampholytic block copolymers / Olesia Miagkota, Natalia Mitina, Zoriana Nadashkevych, Ihor Yanchuk, Oleksandr Greschuk, Orest Hevus, Aleksandr Zaichenko // *Chemistry & Chemical Technology* – 2014. - Vol. 8. - №1. - pp.61-66. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі та дослідженні колоїдно-хімічних характеристик ПЕГ-вмісних полімерів з кінцевими пероксидними фрагментами та визначенні ефективності їх як макроініціаторів радикальної полімеризації при підвищених температурах, написанні статті).*
7. Finiuk N. Genetic Transformation of Moss *Ceratodon purpureus* by Means of Polycationic Carriers of DNA/N. Finiuk, A. Chaplya, N. Mitina, N. Boiko, O. Lobachevska, **O. Miagkota**, A. Yemets, Ya. Blume, O. Zaichenko, and R. Stoika // *Cytology and Genetics* – 2014. - Vol. 48. - № 6. - P. 345–351. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі полімерів для зв'язування ДНК).*
8. Шаповал О.В. Люмінесцентні нанорозмірні маркери клітин на основі фосфатів Лантану / О.В.Шаповал, **О.С.М'ягкота**, Р.Р. Панчук, В.В. Вістовський, Н.Є. Мітіна, А.С. Волошиновський, Р.С. Стойка, О.С. Заїченко // Східно-європейський журнал передових технологій. Технологія органічних і неорганічних сполук – 2013. – Vol.6. – № 6 (66). – С.32-35. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі мінеральних наночастинок в мицелоподібних зонах, утворених поверхнево-активними полімерами).*
9. Vistovskyy V.V. Self-trapped exciton and core-valence luminescence in BaF_2 nanoparticles / V.V. Vistovskyy, A.V. Zhyshkovych, Ya.M. Chornodolskyy, **O.S. Miagkota**, A. Gloskovskii, A.V. Gektin, A.N. Vasil'ev, P.A. Rodnyi, A.S. Voloshinovskii // *Journal of applied physics* – 2013. – Vol. 114. – P. 194306-1 – 194306-7. *(Особистий внесок автора полягає у синтезі мінеральних наночастинок в мицелоподібних зонах, утворених поверхнево-активними полімерами).*
10. **М'ягкота О.С.** Темплатний синтез наночастинок фторидів лужноземельних металів в присутності поверхнево-активних олігопероксидів / О.С. М'ягкота, Мітіна Н.Є., Вістовський В.В., Шаповал О.В., Волошиновський А.С., Жмурін П.М., Заїченко О.С. // Питання хімії і хімічної технології, ДХТІ – 2015. – №5-6 (98). – с.29-34 *(Особистий внесок автора полягає у синтезі мінеральних наночастинок в мицелоподібних зонах, утворених поверхнево-активними полімерами).*

11. Нанорозмірні поверхнево-активні інтерполіелектролітні комплекси олігопероксидів та природних полімерів/М'ягkota О., Мітіна Н., Заїченко О. //Збірник тез VI міжнародної конференції «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» - Львів, Україна, - 25-28 квітня 2012, - том 6, - с.237.
12. Nanosized Functional Luminescent and Scintillation Materials for Labeling and Therapy of Pathological Cells / O.Myahkota, O.Shapoval, N.Mitina, V.Vistovsky, P.Zhmurin, R.Panchuk, R.Stoika, A.Gektin, A.Voloshinovskii, A.Zaichenko // Book of Abstracts 8th International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation, Martin Luther University of Halle-Wittenberg, Halle(Saale), Germany, - September 10–14, 2012, - Poster session, P-Thu-26.
13. Биологически активные наноразмерные супермолекулярные комплексы поверхностно - активных олигопероксидов ионной и неионной природы с лекарствами и ДНК в воде / Н.Е. Митина, А.А. Рябцева, О.С. Мягkota, Л.А. Иваницкая, Т.В. Скорохода, Е.З. Филяк, Н.С. Финюк, Н.Н. Бойко, Р.С. Стойка, А.С. Заиченко. // Сборник тезисов III Международной научной конференции «Наноструктурные материалы-2012: Беларусь-Россия-Украина» НАНО-2012, - 19–22 ноября 2012, - Санкт-Петербург, - с. 434.
14. Отримання функціональних блок кополімерів з реакційноздатними пероксидними фрагментами / М'ягkota О. С., Мітіна Н. Є., Заїченко О. С. // Збірник тез доповідей V Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2013" - м.Харків, Україна - 22-25 квітня, 2013, - с.193-194.
15. Колоїдні системи на основі поверхнево-активного олігопероксиду та цистеїну / М'ягkota О.С. // Збірник тез XIV всеукраїнської конференції з міжнародною участю студентів і аспірантів «Сучасні проблеми хімії» - Київ, Україна - 15-17 травня, 2013 - с.262.
16. Поліелектролітні комплекси альгінату Na і полі(диметил)аміноетилметакрилату / М'ягkota О. С., Мітіна Н. Є., Заїченко О. С. // Матеріали IX міжнародної науково-технічної конференції БФФХ – Севастополь, Україна, - 22-26 квітня, 2013, - с. 172-174.
17. Peroxide-containing poly(ethylene glycol) – block - poly(dimethylaminoethyl methacrylate) polyelectrolytes as initiators – surfactants / O.S. Miagkota, N.E. Mitina, A.S. Zaichenko // Materials Today Virtual Conference: Biomaterials, 19-21 November 2013, - Poster ref: MT13110139.
18. Functional oligoperoxides of different architecture obtained via Red-Ox polymerization / М'ягkota О., Мітіна Н., Заїченко О. // Тези доповідей VI Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2014", м.Харків, Україна. 2014, 22-24 квітня, с.197.
19. Нове пероксидсодержащие поли(этиленгликоль) – блок – поли(диметиламиноэтилметакрилат) сополимеры / Мягkota О.С., Митина Н.Е., Заиченко А.С. // Сборник тезисов VI всероссийской Каргинской конференции «Полимеры - 2014» - Москва - 27-31 січня, 2014, - с. 401.
20. Геторотелехелатний оліго(N-вінілпіролідон) з кінцевими глюкозними та третбутиларилпероксидними фрагментами / Рябцева А., Мітіна Н., М'ягkota, Гевусь О., Кушнір Л., Надашкевич З., О., Заїченко О. //Матеріали VII міжнародної науково-технічної конференції «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» - Львів, Україна, - 19-24 травня, 2014 – с.284-285.
21. Kinetic peculiarities of Ce salt initiated polymerization in organic medium / O. Miagkota, A. Riabceva, N. Mitina, A. Zaichenko // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні проблеми хімії і хімічної технології» - Київ, Україна, - 20-21 листопада 2014р. – с. 68-69.

АНОТАЦІЯ

М'ягkota О.С. Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з третбутилпероксиаралкільними фрагментами та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. – Національний університет “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2015.

Дисертаційна робота присвячена створенню нових поверхнево-активних олігомерів поліелектролітної та неіонної природи методом окисно-відновного

ініціювання радикальної полімеризації в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга. Встановлено основні закономірності полімеризації в органічному та водному середовищі, вплив ряду факторів на селективність, вихід та структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних олігопероксидів. Досліджено колоїдно-хімічні властивості отриманих поверхнево-активних олігомерів та вплив природи синтетичних блоків на їх реологічні властивості. Показано можливість отримання нових функціональних низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів з фрагментами та блоками поліетиленгліколей, алифатичних спиртів, сахаридів методом окисно-відновної реакції утворення, передачі та рекомбінації радикалів в системі відновник - Ce^{4+} - пероксидний передавач ланцюга. Досліджено кінетичні закономірності розкладу пероксидних груп у складі блок-коолігомерів у воді і встановлено, що енергія активації розкладу пероксидних груп в них є нижчою за енергію активації розкладу пероксидних груп в чистому телогені. Встановлена концентраційна залежність кінетичних параметрів полімеризації, ініційованої олігопероксидними макроініціаторами. Отримано та досліджено міжмолекулярні, в тому числі інтерполіелектролітні, комплекси гетеротелехелатних та блок-коолігомерів з біологічно-активними сполуками різної природи. Показано можливості зв'язування та іммобілізації за різними механізмами нуклеїнових кислот та протипухлинних ліків з носіями та утворення ними водних систем доставки. Нові міцелярні носії і системи доставки ліків є малотоксичними, забезпечують їх цільову доставку в клітини, захист від пошкодження ензимами при транспортуванні та високу ефективність при терапії пухлинних захворювань та трансфекції нуклеїнових кислот.

Ключові слова: ОВС ініціювання, передавач ланцюга, блок-коолігомери, гетеротелехелатні олігомери, радикальна полімеризація, міцелоподібні структури, макроініціатори, міжмолекулярні комплекси

АННОТАЦИЯ

Мягкота О.С. Синтез и свойства поверхностно-активных полимеров с трет-бутилпероксиаралкильными фрагментами и интерполиэлектролитных комплексов на их основе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. – Национальный университет "Львівська політехніка" Министерства образования и науки Украины, Львов, 2015.

Диссертация посвящена созданию новых поверхностно-активных олигомеров полиэлектролитной и неионной природы методом окислительно-восстановительного инициирования радикальной полимеризации в присутствии пероксидсодержащего передатчика цепи. Установлены основные закономерности полимеризации в органической и водной среде, влияние ряда факторов на селективность, выход, структурные и молекулярно-массовые характеристики функциональных олигопероксидов. Исследованы коллоидно-химические свойства полученных поверхностно-активных олигомеров и влияние природы синтетических блоков на их реологические свойства. Показана возможность получения новых функциональных низькомолекулярных и полимерных моно-, ди- и полипероксидов с фрагментами и блоками полиэтиленгликолей, алифатических спиртов, сахаридов методом окислительно-восстановительной реакции образования, передачи и рекомбинации радикалов в системе восстановитель - Ce^{4+} - пероксидный передатчик цепи. Исследованы кинетические закономерности распада пероксидных групп в составе

блок-коолигомерив в воде и установлено, что энергия активации распада пероксидных групп в них ниже, чем энергия активации распада пероксидных групп в чистом телогене. Установлена концентрационная зависимость кинетических параметров полимеризации, инициированной олигопероксидными макроинициаторами. Получены и исследованы межмолекулярные, в том числе интерполиэлектролитные, комплексы гетеротелехелатных и блок-коолигомерив с биологически активными соединениями различной природы. Показаны возможности связывания и иммобилизации по различным механизмам нуклеиновых кислот и противоопухолевых лекарств с носителями и образование ими водных систем доставки. Новые мицеллярные носители и системы доставки лекарств малотоксичные, обеспечивают их целевую доставку в клетки, защиту от повреждения энзимами при транспортировке и высокую эффективность при терапии опухолевых заболеваний и трансфекции нуклеиновых кислот.

Ключові слова: редокс системы инициирования, передатчик цепи, блок-коолигомеры, гетеротелехелатные олигомеры, радикальная полимеризация, мицеллоподобные структуры, макроинициаторы, межмолекулярные комплексы

SUMMARY

Miagkota O. Synthesis and properties of polymeric surfactants with α -aralkylperoxide-containing moieties and polyelectrolyte complexes based on them. – Manuscript.

Thesis of a PhD degree in chemical sciences, specialty 02.00.06 – Chemistry of Macromolecular Compounds. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2015.

The thesis is devoted to the synthesis of new oligomeric surfactants of nonionic and polyelectrolyte nature using redox system of initiation of radical polymerization in the presence of peroxide-containing chain transfer agent. The main regularities of polymerization in organic and aqueous media, the effect of polymerisation conditions on selectivity, yield, structural, and molecular weight characteristics of functional oligoperoxides were studied, as well as colloidal properties of the surfactant oligomers and influence of synthetic blocks on their rheological properties. The possibility of obtaining new functional polymer and low molecular mono-, di- and polyperoxides with fragments and blocks of polyethylene glycol, aliphatic alcohols, saccharides were shown using redox reaction of formation, transfer and recombination of radicals in the system reducing agent - Ce^{4+} - peroxide-containing chain transfer agent. The thermal decomposition of peroxide groups in water was studied. It was found that its activation energy is lower when α -aralkylperoxide-containing moieties are included in oligomer chain comparatively with activation energy of decomposition of peroxide bound in free telogen. Effect of concentration of peroxide-containing macroinitiator on kinetic parameters of polymerization also was determined. Intermolecular, including polyelectrolyte, complexes of block- and heterotelechelic oligomers with biologically active compounds of different nature were received and investigated. The possibilities of linking and immobilization of nucleic acids and anticancer drugs by different mechanisms with polymer carriers and formation water delivery systems were proposed. New micellar carriers and drug delivery system have a low toxicity; ensure delivery of biological compounds to the target cell, protection from damage during transportation enzymes and high efficiency in the treatment of tumors and transfection of nucleic acids.

Keywords: RedOx initiation system, chain transfer agent, block oligomers, heterotelechelic oligomers, radical polymerization, micelle-like structures, macroinitiators, intermolecular complexes