

О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, З. Я. Надашкевич, Н. І. Кінаш, О. С. Заїченко
 Національний університет “Львівська політехніка”,
 кафедра органічної хімії

ТЕЛЕХЕЛАТНІ ОЛІГОПЕРОКСИДИ З БІЧНИМИ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЕВИМИ ЛАНЦЮГАМИ ТА СУРФАКТАНТИ БЛОЧНО-РОЗГАЛУЖЕНОЇ БУДОВИ НА ЇХ ОСНОВІ

© Паюк О. Л., Мітіна Н.Є., Надашкевич З. Я., Кінаш Н. І., Заїченко О. С., 2018

Гребенеподібні кополімери з бічними поліетиленгліколевими (ПЕГ) ланцюгами синтезовано радикальною полімеризацією ПЕГ-вмісних макромерів у присутності пероксид-функціонального передавача ланцюга. Встановлений вплив довжини ПЕГ-замісника у складі макромеру на кінетику полімеризації та вихід олігопероксидних макромолекул. Показана здатність нових гребенеподібних телехелетних олігопероксидів ініціювати полімеризацію гідрофільних мономерів. Структури блочно-гребенеподібних кополімерів підтверджували елементним аналізом та ІЧ-спектроскопією.

Ключові слова: радикальна полімеризація, передавач ланцюга, макромер, макроініціатор.

O. L. Paiuk, N. Ye. Mitina, Z. Ya. Nadashkevych, N. I. Kinash, A. S. Zaichenko

TELECHELIC OLIGOPEROXIDES WITH POLYETHYLENE GLYCOL SIDE CHAINS AND SURFACTANTS WITH BLOCK/COMB- LIKE STRUCTURE ON THEIR BASED

© Paiuk O. L., Mitina N. Ye., Nadashkevych Z. Ya., Kinash N. I., Zaichenko A. S., 2018

The “comb-like” copolymers with polyethylene glycol (PEG) side chains were synthesized via radical polymerization of PEG-containing macromers in the presence of peroxide-functionalized chain transfer agent. The influence of the length of macromer PEG substituent on kinetic peculiarities of polymerization and yield of oligoperoxide molecules was established. The ability of novel comb-like telechelic oligoperoxides to initiate polymerization of hydrophilic monomers was shown. Structures of the “comb-like”/block copolymers were confirmed by elemental analyzes and IR- spectroscopy.

Key words: radical polymerization, chain transfer agent, macromer, macroinitiator.

Постановка проблеми. Протягом останніх десятиріч область використання полімерних матеріалів значно розширилась: від галузей важкої промисловості до наномедицини, створення сенсорів для електронних пристроїв тощо. Закономірно, що специфіка використання у тій чи іншій галузі, визначається властивостями полімерів, а звідси і їх структурою. Особливе значення будова макромолекулярних ланцюгів має під час створення матеріалів біомедичного та косметологічного призначення, адже до їх полімерних складових висувуються чіткі вимоги щодо токсичності та деструкції в організмі. Підсумовуючи вищевказане, дослідження кінетичних закономірностей синтезу амфіфільних кополімерів з фрагментами біосумісного поліетиленгліколю (надалі ПЕГ) з заданими довжинами бічних ланцюгів та блоків є актуальним завданням.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. ПЕГ-вмісні кополімери широко використовуються для виготовлення водорозчинних плівок, контролю реологічних властивостей косметичної продукції як компонент під час створення фармацевтичних препаратів тощо. Цей полімерний матеріал гідрофільний, не є токсичний та чутливий до значення рН фізіологічних рідин організму [1]. Наведений спектр властивостей пояснює велику кількість наукових досліджень, що стосуються практичного застосування ПЕГ у біомедичній галузі. Протягом останніх років поряд з лінійними ПЕГ-вмісними макромолекулами посилюється увага до гребенеподібних кополімерів з бічними гідрофільними ланцюгами. Такі кополімери розгалуженої будови мають багато переваг порівняно з їхніми лінійними аналогами, серед яких можливий контроль значення нижчої критичної температури розчинення (НКТР) за допомогою регулювання довжини бічного ПЕГ-ланцюга у складі кополімеру [2] та здатність стабілізувати колоїдні системи у широкому діапазоні значень рН [3].

Одним з перспективних підходів до синтезу кополімерів гребенеподібної будови з бічними ПЕГ-вмісними ланцюгами є полімеризація відповідних макромерів або ж їх кополімеризація з вінільними та акрилатними мономерами за різними механізмами (звичайна та “жива” вільнорадикальна, катіонна, аніонна полімеризація, полімеризація з розкриттям циклу) [2, 4]. Сьогодні контроль будови макромолекули досягається за рахунок здійснення “живої” вільнорадикальної контрольованої полімеризації або ж проведення полімераналогічних перетворень молекул природного або синтетичного походження [5, 6]. Однак вказані методи вимагають чіткого контролю умов синтезу та значною мірою залежать від типу, ефективності та селективності проведених реакцій. З огляду на цей фактор, актуальним є пошук та підбір методів синтезу полімерів заданої будови за допомогою проведення звичайної вільнорадикальної полімеризації.

Мета роботи – синтез телехелатних гребенеподібних олігопероксидів з бічними поліетилен гліколевыми (надалі ПЕГ) ланцюгами та кополімерів блочно-розгалуженої будови з контрольованими довжинами бічних ланцюгів та блоків на їх основі.

Експериментальна частина. Матеріали. ПЕГ-метил етер метакрилат (ПЕГ-МА) з різною молекулярною масою ($M_w=246, 475, 950, 1100$ г/моль, відповідно) отримали від Aldrich Chemical Co. та використовували без додаткового очищення.

N-вінілпіролідон (Merck) очищали перегонкою під вакуумом. Характеристики перегнаного продукту наближались до описаних у [7].

2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (97 %, Aldrich) (ДАК) – очищали дворазовою перекристалізацією з метанолу.

1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП) (рис. 1, а) синтезовано з трет-бутилгідропероксиду та 2-(4-ізопрофеніл)-2-пропанолу в оцтовокислому середовищі за методикою, описаною у [8]. 2-[[4-ізопропіл бензил)окси]метил}оксиран (рис. 1, б) синтезували з кумінового спирту за методикою, описаною у [9].



Рис. 1. Структури формули МП (а) та КГЕ (б)

Ацетон, гексан, толуол, трет-бутиловий спирт використовували кваліфікації “ХЧ” або “ОСЧ” марки “СФЕРА СІМ” без додаткового очищення. 1,4 – діоксан марки “СФЕРА СІМ” очищали перегонкою за атмосферного тиску.

Методи. Синтез телехелатних олігопероксидів

Полімеризацію ПЕГ-вмісних макромерів з різною довжиною ПЕГ-вмісного замісника ([ПЕГ-МА]=0,2-1,5 моль/л) у присутності ДАК як ініціатора ([ДАК]=0,06 моль/л) та пероксидвмісного обривача ланцюга МП ([МП]=0,1 – 0,6 моль/л). Синтез здійснювали у круглодонних суцільнопаяних каліброваних дилатометрах об’ємом 5–7 мл з ціною поділки 0,01 мл у середовищі сухого 1,4-діоксану. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостата з точністю до $343 \pm 0,1$ К. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Зразки очищали методом дробного фракціонування після ретельного підбору розчинника та осаджувача для цієї системи [10]. Очищені полімери висушували до постійної маси, після чого визначали їх вихід.

Синтез кополімерів полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(НВП). Полімеризацію НВП ([НВП]=1-2 моль/л) ініціювали попередньо отриманим полі(ПЕГ-МА)-МП у сухому 1,4-діоксані або суміші розчинників вода:етанол (співвідношення 50:50) у присутності епоксидвмісного передавача ланцюга КГЕ ([КГЕ]=0,1–0,2 моль/л). Синтез здійснювали у круглодонних суцільнопаяних каліброваних дилатометрах об’ємом 5–7 мл з ціною поділки 0,01 мл. Хід процесу контролювали за зміною показів дилатометра. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостата з точністю $363 \pm 0,1$ К. Блок-кополімери полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(НВП) від непрореагованих КГЕ та мономеру очищали дворазовим переосадженням полімеру з ацетону у гексан. Від залишків макроініціатора очищали діалізом у водному середовищі протягом 24–48 год, використовуючи діалізний мішечок з відповідним діаметром пор, який визначався молекулярною масою макроініціатора. Очищений продукт висушували до постійної маси та визначали його вихід.

Характеристика полімерів. ІЧ-спектри зразків записували на приладі Specord-M80 з полімерних плівок, одержаних з розчинів у тетрагідрофурані. Вміст кінцевих фрагментів монопероксину у складі полімерних макромолекул, а також значення середньочисельних молекулярних мас телехелатних олігопероксидів розраховували з результатів газо-рідинної хроматографії продуктів розпаду кінцевого пероксидного фрагмента за температури ізокінетичної точки (473 К) [11]. Відносну константу передачі ланцюга на телоген МП ($C_{МП}$) розраховували за відомою методикою [12], використовуючи рівняння 1:

$$1/P_n = 1/(P_n)_0 + C_{МП} \cdot ([МП]/[M]), \quad (1)$$

де P_n – ступінь полімеризації за визначеного вмісту МП; $(P_n)_0$ – ступінь полімеризації полімеру без МП; M – концентрація мономеру у системі. $C_{МП}$ можна розрахувати з нахилу лінійної залежності $1/P_n$ від $[МП]/[M]$.

Значення константи передачі ланцюга на МП ($k_{МП}$) розраховували з рівняння 2:

$$k_{МП} = k_p \cdot C_{МП}, \quad (2)$$

де k_p – константа швидкості росту.

Вміст ланок НВП визначали за результатами елементного аналізу на Нітроген [13]. Якщо за даними аналізу вміст N у синтезованому кополімері становить a_1 мас. %, тоді вміст НВП дорівнюватиме (A , % мас.):

$$A = a_1/B, \quad (3)$$

де B – вміст N у молекулі НВП, $[N]=12,6$ % мас.

Поверхневий натяг водних розчинів полімерів вимірювали на приладі ППНЛ-1 за методом Ребіндера [14].

Гідродинамічні радіуси міцелярних структур у водному середовищі виміряли методом динамічного світлорозсіювання на приладі DynaPro NanoStar (Wyatt Technology, USA) за технологією неінвазивного зворотного світлорозсіювання за температури 298 К. Концентрація зразків становила 50 мг/мл.

Обговорення результатів. Загальна схема, показана на рис. 2, демонструє можливості використання функціональних передавачів ланцюга за радикальної полімеризації ПЕГ-МА для отримання телехелатних полімерів та блок-кополімерів, зокрема блочно-розгалуженої будови, з кінцевими реакційними групами, радикальні або нерадикальні реакції яких забезпечують простий і контрольований шлях до молекулярної збірки полімерів із заданою архітектурою та функціональністю.

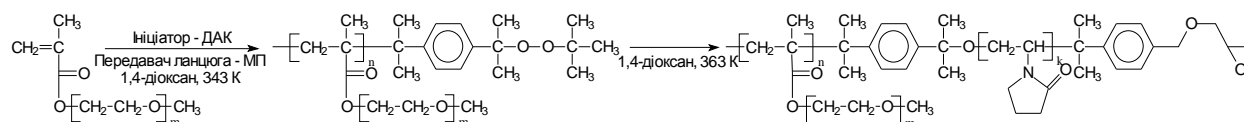


Рис. 2. Загальна схема одержання кополімерів блочно-розгалуженої будови

Результати кінетичних досліджень полімеризації ПЕГ-МА у присутності МП свідчать про її підпорядкованість відомим [15] закономірностям слабкоінгібованої радикальної полімеризації. Крім того, як бачимо з табл. 1, зростання довжини бічного ПЕГ-вмісного замісника макромеру спричиняє помітне зменшення швидкості полімеризації та зростання вмісту полімерних молекул, які містять МП. Такий ефект, на нашу думку, пояснюється насамперед збільшенням у цьому ряду активності полімерних радикалів та, як наслідок, кількості елементарних актів передачі на МП з утворенням малоактивних радикалів з його молекул, які в подальшому рекомбінують з полімерними радикалами, що ростуть. На користь цього свідчить також зменшення у цьому ряду величин молекулярних мас телехелатних полімерів та збільшення вмісту макромолекул, які містять кінцевий пероксидний фрагмент, за однакової концентрації МП у реакційній суміші. Розраховані із експериментальних даних значення констант швидкостей передачі ланцюгів на МП підтверджують значне зростання активності полімерних радикалів із збільшенням довжини бічних ПЕГ-ланцюгів. У той самий час спостерігається занижений всупереч очікуваному порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора, що пояснюється помітним зменшенням ефективності ініціювання, спричинений, на нашу думку, дифузійними та стеричними утрудненнями, які зростають за збільшення довжини ПЕГ-замісника.

Таблиця 1

Характеристики процесу полімеризації макромерів ПЕГ-МА у присутності телогену МП ([ПЕГ-МА]=0,2 моль/л, [ДАК]=0,06 моль/л, 343 К, 1,4-діоксан) та одержаних полімерів

M_w ПЕГ-МА, г/моль	[МП], моль/л у реакційній суміші	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	M_n , г/моль	Вміст МП в очищеному продукті реакції, % мольні	k_p , л/(моль·с) константа передачі на МП*	Порядок за концентрацією ініціатора, α
246	0,10	3,97	276 626	0,10	15	0,5
	0,20	2,64	38 384	0,65		
	0,40	2,06	4 855	5,11		
	0,59	1,51	4 340	5,72		
475	0,10	1,32	21 774	2,16	-	-
950		0,233	15 817	5,75		
1100		0,177	12 000	8,62		

* Для розрахунку величини k_p використовували значення константи росту для бутілакрилату за температури 343 К.

Результати дослідження полімеризації NBП, ініційованої макроініціатором з кінцевим пероксидним фрагментом полі(ПЕГ-МА)-МП у присутності передавача ланцюга – похідної кумолу з епоксидною групою (табл. 2), свідчать про її підпорядкованість відомим закономірностям радикальної полімеризації у розчині, за якої спостерігається зростання швидкості полімеризації із збільшенням концентрації макроініціатора та зменшення швидкості полімеризації та довжини полі(NBП) блоків із збільшенням концентрації КГЕ у реакційній суміші. В результаті утворюються блок-кополімери полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(NBП)-КГЕ, які містять кінцеву епоксидну групу.

Таблиця 2

Характеристики полімеризації NBП, ініційованої полі(ПЕГ-МА)-МП ($M_n(\text{полі(ПЕГ-МА(246)-МП})=18\ 030$ г/моль, $M_n(\text{полі(ПЕГ-МА(475)-МП})=9\ 167$ г/моль, $[\text{NBП}]=2,0$ моль/л, 363 К) та синтезованих блок-кополімерів

[КГЕ], моль/л	[-O:O-]· ·10 ³ , моль/л	Розчинник	w·10 ³ , моль/ (л·с)	Склад блок-кополімеру, %			M _n , г/моль
				Блок А полі(ПЕГ-МА)	Блок Б полі(NBП)*	Вміст епоксидних груп у кополімері	
<i>полі(ПЕГ-МА(246)-МП-блок-полі(NBП)-КГЕ</i>							
0,1	0,61	1,4-діоксан	1,13	19,05	80,90	0,05	94 646
0,2			1,06	32,30	67,62	0,08	55 820
<i>полі(ПЕГ-МА(475)-МП-блок-полі(NBП)</i>							
-	2,26	вода:етанол	1,25	28,96	71,04	-	31 654
	5,89	([H ₂ O]=50 %)	2,9	35,78	64,22		25 621

* Розраховано за даними елементного аналізу на Нітроген.

Структури полі(ПЕГ-МА)-МП та полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(NBП)-КГЕ підтверджували ІЧ-спектроскопією (рис. 3). Смуги поглинання в області 3400–2950 см⁻¹ відповідають С-Н коливанням вуглецевого скелета. Коливання 1380, 1360 см⁻¹ відповідають коливанням метильних груп у складі метакрилатних, гемдиметильних та трет-бутильних фрагментів у складі полімеру. Сигнал в області частот 1728 см⁻¹ відповідає коливанню карбонільної групи, що підтверджує входження до структури полімеру метакрилатних фрагментів ПЕГ-МА. Сигнали області частот 1128, 1148, 1168, 1272 см⁻¹ відповідають коливанням груп С-О-С, що підтверджує наявність у структурі фрагментів ПЕГ. Наявність пероксидвмісних кінцевих фрагментів підтверджується набором сигналів – коливанням груп С-(СН₃)₂ за 848 см⁻¹ та смуг коливання бензольного кільця 740, 1425, 1450, 1480 см⁻¹. Про прищеплення блока полі(NBП) свідчить поява смуги поглинання в області частот 1600 та 1680 см⁻¹, що відповідають коливанню С=О у кільці NBП, а також 1280 см⁻¹, що відповідає коливанню С-N фрагмента у складі NBП. Про входження до структури диблок-кополімеру кінцевого епоксидного фрагмента свідчить набір сигналів 808, 900, 976, 1245 см⁻¹. Посилення смуг поглинання 1168 та 1128 см⁻¹ у спектрі блок-кополімеру можна пояснити тим, що полімер став гідрофільнішим та ймовірно всотав воду.

Полі(ПЕГ-МА)-МП і кополімер полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(NBП), який містить його блок, є поверхнево-активними речовинами, що при досягненні певної концентрації у розчині, утворюють міцелоподібні супрамолекулярні структури (рис. 4). Бачимо, що гідрофільні блоки полі(NBП) у молекулах блок-кополімерів зменшують поверхневу активність порівняно із вихідним полі(ПЕГ)-МП, а також сприяють “ущільненню” полімерних ланцюгів в утворюваних ними міцелах, що спричиняє помітне зменшення їх гідродинамічних радіусів (рис. 5).

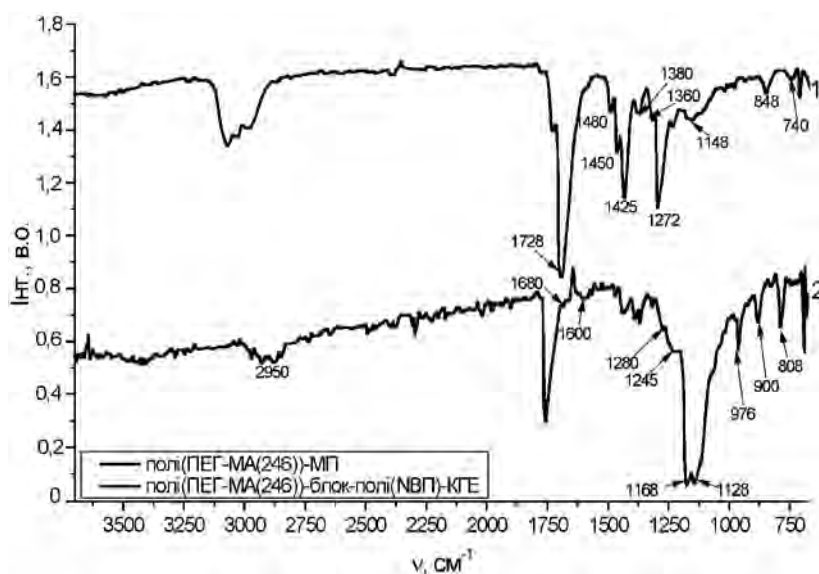


Рис. 3. ІЧ-спектр гребенеподібного олігопероксиду полі(ПЕГ-МА(246))-МП (1) та блок-кополімеру полі(ПЕГ-МА)-блок-полі(НВП)-КТЕ (2)

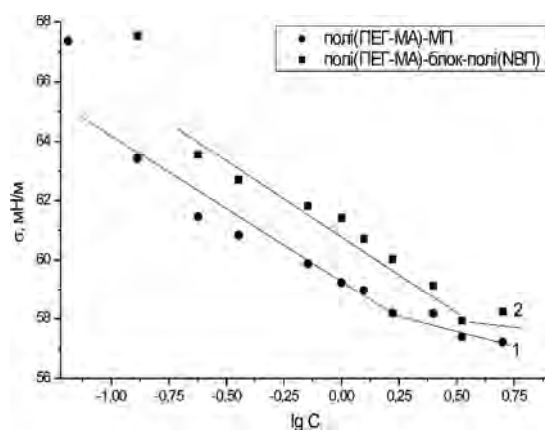


Рис. 4. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полі(ПЕГ-МА(475))-МП (1) та полі(ПЕГ-МА(475))-блок-полі(НВП) (2)

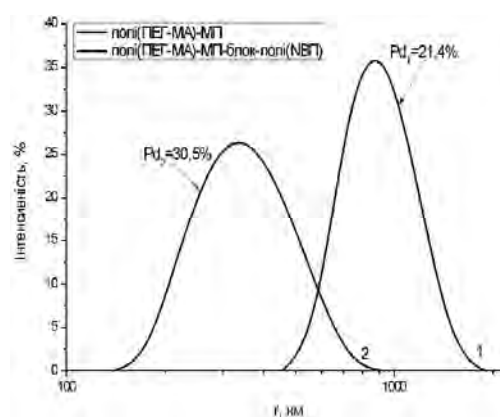


Рис. 5. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур полімерів полі(ПЕГ-МА(475))-МП (1) та полі(ПЕГ-МА(475))-блок-полі(НВП) (2) ($[полімер] = 50 \text{ мг/мл}$)

Наявність кінцевої епоксидної групи зумовлює можливість взаємодії у м'яких умовах з аміногрупою пептиду та його ковалентне приєднання до молекули синтетичного блок-кополімеру, що забезпечує пролонгацію їх циркуляції у кров'яному руслі та помітну тромболітичну дію.

Висновки. Телехелатні олігопероксиди з контрольованими довжинами бічних поліетиленгліколевих та основних карбовуглецевих ланцюгів одержували полімеризацією ПЕГ-метил естер метакрилатів у присутності пероксид-функціонального передавача ланцюга – похідної кумолу. Встановлена залежність швидкості полімеризації, довжини основного ланцюга та вмісту макромолекул з кінцевим пероксидним фрагментом від довжини ПЕГ-вмісного замісника макромеру, яке пояснюється різною активністю радикалів, що ростуть, утворених з молекул ПЕГ-МА залежно від довжини ПЕГ-замісника. Макроініціатори полі(ПЕГ-МА)-МП ініціюють полімеризацію НВП, в результаті чого утворюються поверхнево-активні полімери

блочно-розгалуженої будови. Структури синтезованих полімерів підтверджені результатами ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу.

1. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., U. D. Schubert. *Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives* // *Angewandte Chemie*. – 2010. – Vol. 49 (36). – P. 6288–6308.
2. Lutz J. F. *Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: toward new generation of smart biocompatible materials* // *J. POLYM. SCI. PART A: POLYM. CHEM.* – 2008. – Vol. 46 (11). – P. 3459–3470.
3. Liu J., Ran Q., Miao C., Zhou D. *Synthesis and characterization of comb-like copolymer dispersant with methoxy poly(ethylene oxide) side chains* // *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. – 2011. – Vol. 50. – P. 59–66.
4. Neugebauer D. *Graft copolymers with poly(ethylene oxide) segments* // *Polymer International*. – 2007. – Vol. 56 (12). – P. 1469 – 1498.
5. Lutz J. F., Ouchi M., Liu D. R., Sawamoto M. *Sequence-Controlled Polymers* // *Science*. – 2013. – Vol. 341. – P. 1238149.
6. Tizzotti M., Charlot A., Fleury E., Stenzel M., Bernard J. *Modification of Polysaccharides Through Controlled/Living Radical Polymerization Grafting—Towards the Generation of High Performance Hybrids* // *Macromolecular Rapid Communication*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1751–1772.
7. Вацулик П. *Химия мономеров*. – М.: Издательство иностранной литературы, 1960. – С. 735.
8. Diky M. A. *Synthesis and some reactions of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene* / M. A. Diky, et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 1981. – 17. – P. 353.
9. Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту / Кінаш Н. І., Паюк О. Л., Долинська Л. В. та ін. // *Вісник НУ “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – 2017. – № 863. – С. 40–45.
10. Кантов М. *Фракционирование полимеров* / М. Кантов ; пер. с англ. – М. : Мир, 1971. – 444 с.
11. Васильев В. П. *Гомолитический распад алкенакильного пероксидного мономера и его полимеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04* / В. П. Васильев. – Львов, 1990. – 156 с.
12. Оудиан Дж. *Основы химии полимеров*. – М. : Мир, 1974. – 614 с.
13. Торопцева А. М. *Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений* / А. М. Торопцева, К. В. Белгородская, В. М. Бондаренко. – Л.: Химия, 1972. – с. 416.
14. Fainerman and V. and Mille R.: [in:] Miller R. and Liggieri L. (Eds.), *Bubble and Drop Interfaces in Progress in Colloid and Interface Science*, Vol. 2. Brill. – Leiden 2009.
15. Скоророда Т. В., Лобаз В. Р., Заїченко О. С. *Синтез та властивості нових телехелатних олигопероксидів – ініціаторів радикальної полімеризації* // *Вісник НУ “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – 2008. – № 609. – С. 352 – 355.