

А. В. Стасюк<sup>1</sup>, І. А. Дронь<sup>1</sup>, С. В. Хом'як<sup>2</sup>, О. І. Гевусь<sup>1</sup>, В. Я. Самарик<sup>1</sup>

Національний університет "Львівська політехніка",

<sup>1</sup>кафедра органічної хімії

<sup>2</sup>кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

anja.stasjuk@gmail.com

## СИНТЕЗ ДЕЯКИХ ФОСФОРОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ

<https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.018>

Постадійно розглянуто метод одержання поліетиленглікольетилфосфату. Синтезували цей продукт через взаємодію монозахищеного поліетиленгліколю з фосфор (V) оксихлоридом, в якого попередньо був заміщений один хлор. Показано, що найбільш проблемною стадією із низьким виходом є синтез етилдихлорфосфату. Продукти на кожній стадії охарактеризовували елементним аналізом, кількістю гідроксильних груп, ІЧ-спектроскопією і <sup>31</sup>P ЯМР-спектроскопією за необхідності. Досліджено поверхнево-активні властивості синтезованого поліетиленглікольетилфосфату.

**Ключові слова:** поліфосфатестери, етилдихлорфосфат, тритиловий естер поліетиленгліколю, захист гідроксильної групи, поверхнева активність.

### Вступ

Полімерні матеріали, що містяться в основному ланцюгу Фосфор, представляють значний інтерес як матеріали медичного та біомедичного застосування. Про це свідчать такі публікації в науковій літературі [1–6], в яких розглянуто різні методи їх одержання та досліджуються властивості. Попри те, що розроблено низку методів їх отримання, пошук зручних методів їх одержання є актуальним. Зокрема, залишається актуальним пошук зручного методу одержання такого класу полімерних матеріалів, як поліетерфосфатів.

У робітах [7–9] описано методи одержання естерів за реакцією Стегліха при взаємодії N-похідних дикарбонових амінокислот з діолами різної природи. Слід думати, що використання цих методів буде зручним для одержання поліфосфатестерів. Разом з тим, в літературі мало повідомлень про структуру діолів наведених на рис. 1.

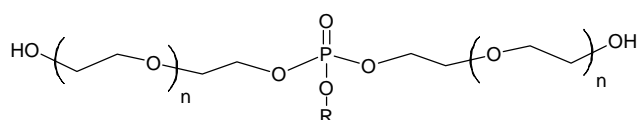


Рис. 1. Загальна формула поліетиленглікольфосфатів

### Мета роботи

Метою роботи було одержати поліоксидетиленфосфати та дослідити їх поверхнево-активні властивості.

### Матеріали та методи досліджень

#### Вихідні речовини:

Поліетиленгліколь із середньою молекулярною масою 400 г/моль (ПЕГ-400) додатково осушували. Трифенілметил хлорид, фосфор (V) оксихлорид кваліфікації "х.ч.", триетиламін, оцтова кислота кваліфікації "ч". Етиловий спирт кваліфікації "ч" додатково очищали перегонкою. Розчинники 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, піридин очищали перегонкою.

ПЕГ-400 — в'язка рідина, розчинна у воді, метанолі, етанолі, ацетонітрилі, бензолі і дихлорметані, не розчинна у диетиловому ефірі і гексані. Температура плавлення 4–10 °С. В'язкість при 100 °С 7,3 мм<sup>2</sup>/с. Показник заломлення 1,4478.

Тритил хлорид являє собою порошок від білого до жовтого кольору, розчинний в хлороформі, бензолі, ацетоні, диетиловому етері, тетрагідрофурані, гексані. Температура плавлення 110–113 °С, температура кипіння 230,2 °С, температура спалаху 177,9 °С. Показник заломлення (20 °С) 1,500.

Оксихлорид фосфора — безбарвна рідина, яка димить на повітрі, розкладається у воді і спирті, розчиняється в бензолі, хлороформі, тетрахлорметані. ГДК=0,4 мг/м<sup>3</sup>. Густина 1,645 г/см<sup>3</sup>. Температура плавлення 1,18 °С, температура кипіння 105,4 °С. Показник заломлення (20 °С) 1,460.

Триетиламін являє собою рухливу безбарвну рідину, що має сильний рибний запах, що нагадує аміачний, обмежено розчинну у воді, добре розчинну в ацетоні, бензолі, хлороформі, змішується з етанолом, діетиловим етером. Густина 0,726 г/см<sup>3</sup>. Температура плавлення 114,8 °С, температура кипіння 89,5 °С. Показник заломлення (20 °С) 1,401.

Етанол – безбарвна рідина із слабким “алкогольним” запахом, легкий і легкозаймистий, змішується в будь-яких пропорціях з водою, етерами, ацетоном, бенzenом. Густина 0,7893 г/см<sup>3</sup>. Температура плавлення -114,3 °С, температура кипіння 78,4 °С. Показник заломлення (20 °С) 1,3611.

#### Методи аналізу

Кількість гідроксильних груп визначали некаталітичним методом ацетилювання та подальшим потенціометричним титруванням 0,4 N розчином натрію гідроксиду згідно з методикою [10].

Поверхневий натяг речовин визначали за класичним методом відриву кільця – методом Дю-Нуї. Метод для визначення поверхневого натягу речовин базується на вимірюванні максимального зусилля (F) для відриву платиного кільця з відомими геометричними параметрами від поверхні рідини. Величину поверхневого натягу та критичну концентрацію міцелювання речовин розраховують за методиками, наведеними в [11].

#### Методики синтезу

Синтез етилдихлорфосфату (1). Синтез проводили в двогорловому реакторі ємністю 100 мл, який оснащений магнітним тілом обертання, крапельною лійкою об'ємом 25 мл та зворотним холодильником. В реактор вносили наважку фосфор (V) оксихлориду масою 3,11 г (20 ммоль) та додавали 20 мл тетрагідрофурану. В бюксі зважували етанол масою 0,92 г (20 ммоль),

додавали 20 мл тетрагідрофурану та переносили у крапельну лійку. Тоді його повільно додавали краплями при температурі 0–5 °С. Через 2 години температуру реакційної суміші поступово піднімали до 20 °С. Етилдихлорфосфат очищали вакуумною перегонкою.

Синтез тритилового естеру поліетиленгліколю (ПЕГ-4-Tr) (2). Синтез проводили в круглодонній колбі ємністю 250 мл, яка оснащена магнітним тілом обертання, крапельною лійкою об'ємом 50 мл. В колбу вносили наважку поліетиленгліколю (молекулярною масою 400 г/моль) масою 22,4 г (56 ммоль) та розчиняли у 50 мл піридину. В бюксі зважували тритил хлорид масою 3,9 г (14 ммоль) та розчиняли його у 10 мл піридину. Тоді розчин переносили у крапельну лійку та додавали краплями при перемішуванні в колбу з поліетиленгліколем. Реакція відбувалась при кімнатній температурі. Через 24 години піридин видаляли відгонкою під вакуумом. Тоді виділяли продукт екстракцією 2-бутанолом та промивали водою. Після цього шар 2-бутанолу та тритилового естеру поліетиленгліколю сушили над кальцієм хлоридом. Після упарювання 2-бутанолу отримували тритиловий естер поліетиленгліколю, який являє собою жовту в'язку рідину.

Синтез поліетиленглікольетилфосфату (4). Синтез проводили в двогорловому реакторі ємністю 100 мл, який оснащений магнітним тілом обертання, крапельною лійкою об'ємом 25 мл та зворотним холодильником. В реактор вносили наважку тритилового естеру поліетиленгліколю масою 1,93 г (30 ммоль), триетиламіні масою 0,30 г (30 ммоль) та додавали 20 мл 1,4-діоксану. В бюксі зважували етилдихлорфосфат масою 0,25 г (15 ммоль), додавали 10 мл 1,4-діоксану та переносили у крапельну лійку. Його повільно додавали краплями при температурі 0–5 °С. Через 2 години температуру реакційної суміші поступово піднімають до 20 °С. Осад відфільтровують та упарюють розчинник, отримуючи жовту в'язку рідину масою 0,8 г, до якої додають 30 мл розчину сухого НВг в СН<sub>3</sub>СООН. Одразу помітно помутніння та утворення осаду. Утворений осад відфільтровують, оцтову кислоту упарюють, сушать над Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> та отримують поліетиленглікольетилфосфат у вигляді чорної рідини.

### Результати досліджень та їх обговорення

У літературі [12–14] можна знайти ряд послань, в яких наведено методики проведення реакції по взаємодії первинних спиртів з  $\text{POCl}_3$  з заміщенням одного атома хлору. В роботі [12] наведено реакцію, реалізовану з однозахищеними поліетиленгліколями з різною молекулярною масою. Для реалізації заміщення одного хлору за цими методиками реакцію проводять при низькій температурі та еквімолярному співвідношенні. Даний факт є важливим для даної роботи, оскільки для одержання порталних форсфоромісних діолів (рис. 1) ланцюги поліоксиетилена повинні бути присдані по одній з груп. Тому, в межах цієї роботи було обрано таку стратегію синтезу: на першій стадії один з хлорів  $\text{POCl}_3$  заміщається аліфатичним спиртом, на другій стадії решта хлорів заміщаються при взаємодії з гідроксильними групами поліоксиетилена.

Слід відмітити, що введення на першій стадії аліфатичного фрагмента є важливим для синтезу поверхнево активних сполук, оскільки в структуру діолу, який є гідрофільним, можна ввести оліофільний фрагмент. Але в межах цього повідомлення з метою дослідження методу одержання розглянуто лише взаємодією по одному атому хлору етилового спирту за схемою, наведеною на рис. 2.

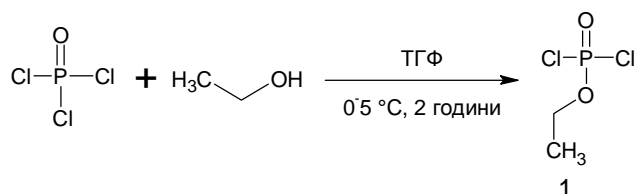


Рис. 2. Синтез етилдихлорфосфату 1

Синтез етилдихлорфосфату здійснювали за методикою [10], в якій як розчинник використовували діетиловий етер, вихід цільового продукту не вказували. В межах проведених досліджень у ТГФ було досягнуто виходу 30–33 % на продукт, виділений з реакційної суміші вакуумною перегонкою (збиралась фракція з температурою кипіння 60–64 °C при  $1,33 \times 10^{-3}$  МПа (10 мм. рт. ст.). В кубі залишаються продукти осмолення. Слід думати, що причиною такого заниження виходу є заміщення другого та третього хлору зі складу  $\text{POCl}_3$ , а не заміна розчинника на дещо більш висококиплячий.

Останній видалявся з реакційної суміші під вакуумом, тому температура не суттєво перевищувала температуру відгонки діетилового етеру. А осмолення реакційної суміші спостерігалось після видалення основної маси етилдихлорфосфату. Слід вважати, що участь в осмоленні брали переважно ди- та тризаміщені продукти, температура кипіння яких є значно вищою за температуру кипіння монозаміщеного продукту, і при перегонці вони залишались в кубі. Структура отриманого етилдихлорфосфату 1 підтверджувалась титруванням та присутність в структурі атому фосфору та його природи методом  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектроскопії (спектр наведено на рис. 7(1)).  $\text{NMR } ^{31}\text{P}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13,72$ .

Одержаний етилдихлорфосфат 1 використовували для взаємодії з ПЕГ 400, одна з гідроксильних груп якого була захищена тритильною групою, для отримання поліоксиетиленфосфату, структури, наведеної на рис. 1. Захист гідроксильної групи в складі ПЕГ необхідний для того, щоб запобігати проходженню реакції за двома гідроксильними групами, що могло б привести до поліконденсації.

Захист поліетиленгліколю проводиться за схемою, наведеною на рис. 3. Тритилові естери стійкі в лужному і нейтральному середовищі та легко знімаються в кислому середовищі. В молекулу поліетиленгліколю вводять трифенілметилхлорид при мольному співвідношенні реагентів 4:1 в присутності піридину як основи та розчинника. Значний надлишок поліетиленгліколю зменшує ймовірність проходження реакції по двох гідроксильних групах та збільшує вихід цільового монозаміщеного тритилового естеру поліетиленгліколю. Цільовий продукт реакції від надлишкового ПЕГ виділяли екстракцією 2-бутаном з водного середовища. Вихід отриманого тритилового естеру поліетиленгліколю (ПЕГ-4-Tr) 2 становив 90–92 %.

Для охарактеризування виділеного продукту 2 визначали кількість гідроксильних груп і порівнювали отриманий результат з кількістю гідроксильних груп в вихідному ПЕГ. Дані наведені в табл. 1. Під функційність, в даній таблиці, слід розуміти кількість гідроксигруп в молекулі поліетиленгліколю та тритилового естеру поліетиленгліколю. Отриманий тритиловий естер поліетиленгліколю (ПЕГ-4-Tr) 2 був охарактеризований ІЧ-спектроскопією, спектр

якого наведенл на рис. 4. У ньому присутні смуги поглинання 700 і 780  $\text{cm}^{-1}$ , які вказують на наявність ароматичних груп у складі молекул.

Пониження функційності ПЕГ-400 з 2 до 0,9 підтверджує, що в середньому відбувся захист однієї з гідроксильни груп молекули діолу.

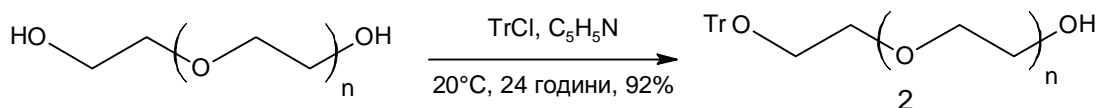


Рис. 3. Синтез тритилового естеру поліетиленгліколю 2 (ПЕГ-4-Tr).

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика поліетиленгліколю та тритилового естеру поліетиленгліколю 2**

Сполука	Функційність	Вміст сполуки, %	г-екв(OH груп)/г(продукту)
ПЕГ-400	2	99,7	0,0043
ПЕГ-4-Tr	0,9	88,5	0,0014

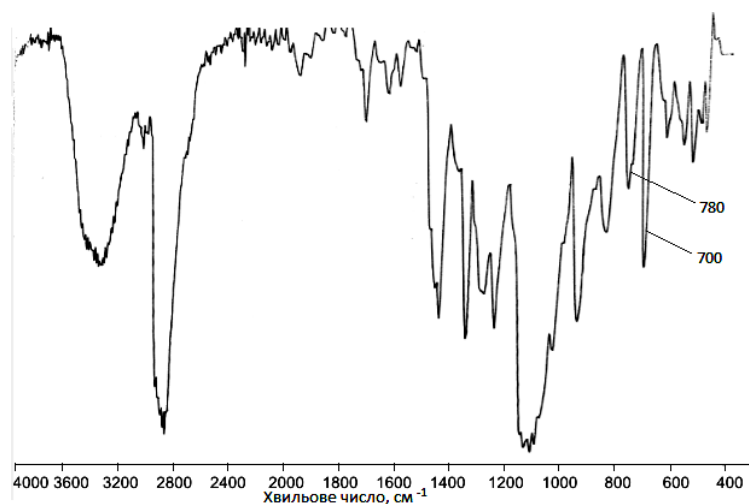


Рис. 4 ІЧ-спектр ПЕГ-4-Tr 2

Синтез поліетиленгліколетилфосфату здійснювали згідно з методикою [9]. Реакцію проводили при мольному співвідношенні етилдихлорфосфату **1** і тритилового естеру поліетиленгліколю **2** 1:2 в присутності триетиламіну у 1,4-діоксані при низькій температурі за схемою наведеною на рис. 5. Отриманий тритиловий естер поліетиленгліколетилфосфату **3** характеризувався ІЧ-спектроскопією, спектр наведено на рис. 6(а),  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектроскопією, спектр наведено на рис. 7(2) та елементним аналізом, дані якого наведено в табл. 2. NMR  $^{31}\text{P}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,81$  Вихід тритилового естеру поліетиленгліколетилфосфату **3** становить 95 %.

Зняття тритилового захисту проводили згідно з методикою [15]. Кількість безводного НВг додавали в стехіометричному співвідношенні до

тритилового естеру поліетиленгліколетилфосфату **3**. Отримана сполука **4** характеризувалась ІЧ-спектроскопією, спектр наведено на рис. 6, б, та елементним аналізом, дані якого наведено в табл. 2. З рис. 6, а видно, що смуги поглинання 700 і 780  $\text{cm}^{-1}$ , які вказують на наявність ароматичних груп у структурі тритилового естеру поліетиленгліколетилфосфату **3** присутні, а після зняття захисту (рис. 6, б) – відсутні. Це свідчить, що тритиловий захист було успішно знято. Експериментальний вміст Карбону та Гідрогену відрізняються від обчисленого, що можна пояснити наявністю незахищених гідроксигруп у зразку сполуки **3**. Проте після зняття захисту та повторного аналізу сполуки **4** з'ясовано, що різниця між обчисленим і експериментальним значенням незначна.

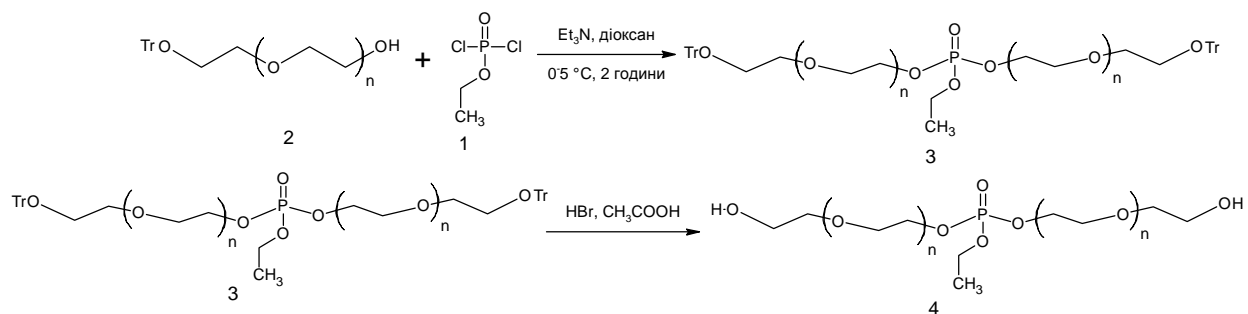


Рис. 5. Схема отримання поліетиленглікольетилфосфату 4

4

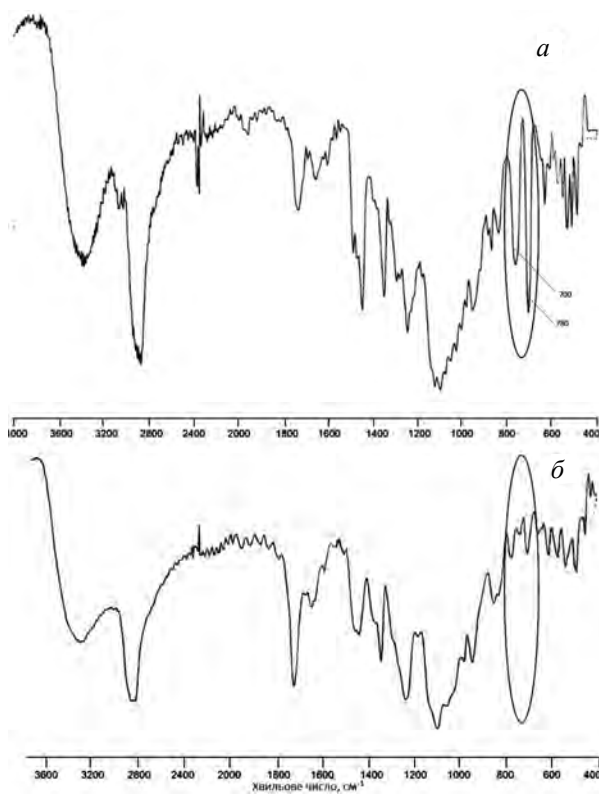


Рис. 6. ІЧ-спектр: а – сполуки 3; б – 4

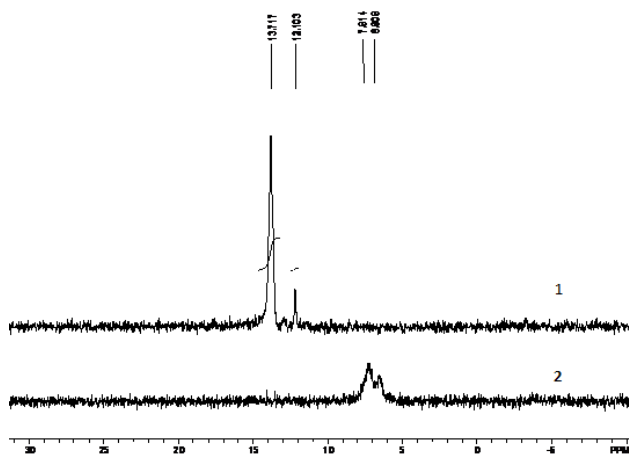


Рис. 7.  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектри: 1 – етилдихлорфосфат 1; 2 – ПФ-4-Тр 3

Таблиця 2

**Характеристика тритилового естеру  
поліетиленглікольетилфосфату 3  
та поліетиленглікольетилфосфату 4**

Сполука	C, %	H, %
	Обчислено/знайдено	
<b>3</b>	64,65/59,32	7,80/8,21
<b>4</b>	49,15/46,27	8,61/8,42

Для дослідження поверхневоактивних властивостей отриманих сполук **3** і **4** вимірювали поверхневий натяг їхніх водних розчинів. Ізотерми поверхневого натягу наведено на рис. 8. Речовини **3** і **4**, які досліджувались, проявляють поверхневоактивні властивості, знижуючи поверхневий натяг на межі повітря-розчин. Як можна побачити, поліетиленглікольетилфосфат (ЛФ-4-ОН) **4** володіє поверхневоактивними властивостями, але без явно вираженої ККМ. Присутність захисних тритильних груп в аналогічній структурі **3** суттєво збільшує поверхневу активність та проявляє ККМ. Слід думати, що такого ж ефекту можна досягти, змінюючи алкільний залишок (рис. 1).

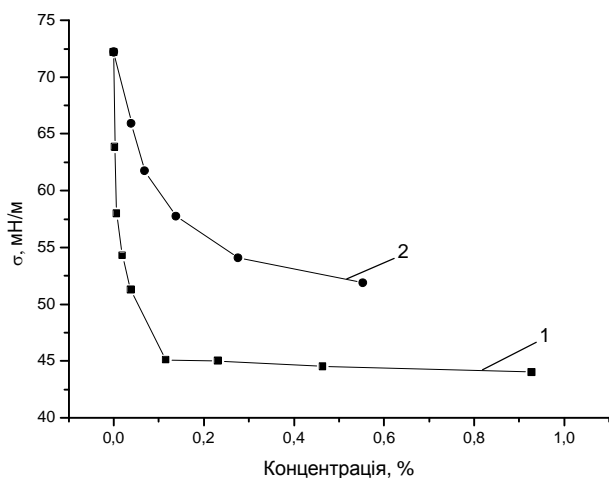


Рис. 8. Залежність поверхневого натягу від концентрації: 1 – ЛФ-4-Тр 3; 2 – ЛФ-4-ОН 4

### Висновки

Розроблено метод отримання поліетиленглікольфосфатів. Проведені дослідження показали, що необхідно вдосконалити стадію синтезу етилдихлорфосфату, яка має занижений вихід.

Отриманий продукт є поверхнево активним але не утворює ККМ. Збільшити гідрофобність можна введенням іншого радикалу, який має більшу поверхневу активність.

### Література

- Bauer K. N., Tee H. T., Velencoso M. M., Wurm F. R. (2017). Main-chain poly(phosphoester)s: history, syntheses, degradation, bio- and flame-retardant applications. *Progress in Polymer Science*, 73, 61-122.
- Wang Z.-Y., Li X.-W., Li J.-N., Li G.-M., Tao J.-Q. (2009). Synthesis of poly(lactic acid)-poly(phenyl phosphate) via direct polycondensation and its characterization. *Journal of Polymer Research*, 16(3), 255-261.
- Wang Y.-C., Yuan Y.-Y., Du J.-Z., Yang X.-Z., Wang J. (2009). Recent progress in polyphosphoesters: from controlled synthesis to biomedical applications. *Macromolecular Bioscience*, 9(12), 1154-1164.
- Zhao, Z., Wang, J., Mao, H.-Q. & Leong, K. W. (2003). Polyphosphoesters in drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(4), 483-499.
- Chaubal M. V., Wang B., Su G., Zhao Z. (2003) Compositional analysis of biodegradable polyphosphoester copolymers using NMR spectroscopic methods. *Journal of Applied Polymer Science*, 90, 4021–4031.
- Clément, B., Grignard, B., Koole, L., Jérôme, C., Lecomte, P. (2012). Metal-free strategies for the synthesis of functional and well-defined polyphosphoesters. *Macromolecules*, 45(11), 4476-4486.
- Nagornyak M., Figurka N., Samaryk V., Varvarenko S., Ferens M., Oleksa V. (2016). Modification of polysaccharides by N-derivatives of glutamic acid using Steglich reaction. *Chemistry & Chemical Technology*, 10(4), 423-427.
- Varvarenko S. M., Nosova N. H., Dron I. A., Voronov A. S., Fihurka N. V., Tarnavchik I. T., Taras R. S., Vostres V. B., Samaryk V. Y., Voronov S. A. (2013). Novi amfifilni aminofunktsiini poliesteri ta dyspersni systemy na yikh osnovi. *Voprosy khymyy y khymycheskoi tekhnolohyy*, № 5, 27-32.
- Varvarenko S. M., Fihurka N. V., Samaryk V. Y., Voronov A. S., Tarnavchik I. T., Dron I. A., Nosova N. H., Voronov S. A. (2013). Novi amfifilni poliesteri pseudo-poliainokysloty na osnovi pryrodnykh dvoosnovnykh aminokyslot i dioliv, otrymani reaktsiieiu ertyfikatsii Stehlikha. *Polimernyi zhurnal*, No. 3, 282-290.
- Syhhyia S., Khanna Dzh.H. (1983). *Kolychesvennyi orhanycheskyi analiz po funktsyonalnym hruppat*. Moskva, Khimiia.
- Toroptseva A. M., Belohorodskaia K. V., Bondarenko V. M. (1976). *Laboratnyi praktykum po khymyy y tekhnolohyy vysokomolekuliarnykh soedynenyi*. Leningrad, Khimiia.
- Galadzhun Y. I., Borzenkov M. M., Hevus O. I. (2012). Syntez novykh poverkhneao-aktyvnykh pokhidnykh polietylenhlikolfosfativ. *Khimiia, tekhnolohiia rehovyn ta yikh zastosovannia*, reaktsiieiu ertyfikatsii Stehlikha. *Polimernyi zhurnal*, No 726, 66-70.
- Wang D.-Y., Song Y.-P., Lin L., Wang X.-L., Wang Y.-Z. (2011). A novel phosphorus-containing poly(lactic acid) toward its flame retardation. *Polymer*, 52(2), 233-238.
- Narendran N., Kishore K. (2002). Hydrolytic degradation and diffusion studies on a polyphosphate ester. *Journal of Applied Polymer Science*, 84(4), 701-708.
- Fieser L., Fieser M. (1970). *Reahenty dlia orhanycheskoho synteza*. Moskva, Myr.

*A. B. Стасюк, I. A. Дронь, С. В. Хом'як, О. І. Гевусь, В. Я. Самарик*

**A. V. Stasiuk<sup>1</sup>, I. A. Dron<sup>1</sup>, S. V. Khomyak<sup>2</sup>, O.I. Hevus<sup>1</sup>, V.Y. Samaryk<sup>1</sup>**

Lviv Polytechnic National University,

<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry

<sup>2</sup>Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

## **SYNTHESIS OF SOME PHOSPHORUS-CONTAINING DERIVATIVES OF POLYETHYLENE GLYCOLS**

The article is showing the method of obtaining polyethylene glycol ethylphosphate. Synthesis of this product was carried out through the interaction of mono-protected polyethylene glycol with phosphorus (V) oxychloride, in which one of chlorine was substituted. The most problematic stage with low yield, which is the synthesis of ethyldichlorophosphate, is described. At each stage the products were characterized by elemental analysis, the number of hydroxyl groups, IR spectroscopy and <sup>31</sup>P NMR spectroscopy, if it was necessary. The surface-active properties of synthesized polyethylene glycol ethylphosphate have been investigated.

**Key words:** polyphosphatester, ethyldichlorophosphate, polyethylene glycol trityl ether, hydroxyl group protection, surface activity