

ПОЛИРОТАКСАНЫ НОВОГО ТИПА НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА ПОЛИЭТИЛЕНИМИНА, ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И АЛЬФА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

© 2024 г. М. П. Курлыкин^{а,*}, М. А. Головина^а, М. М. Дудкина^а, А. В. Теньковцев^а

^а Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31

*e-mail: mike_x@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2024 г.

После доработки 02.04.2024 г.

Принята к публикации 27.04.2024 г.

Предложен новый подход к синтезу полиротаксанов на основе полиэтиленимин–блок–полиэтиленгликоль–блок–полиэтиленимин и альфа-циклодекстрина. Показано, что ацилирование свободных аминогрупп полипсевдоротаксана эффективно блокирует распад комплекса в растворе. Структура полученных сополимеров подробно охарактеризована методами ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК и ГПХ. Обнаружена аномально большая оптическая активность полученных ротаксанов, вероятно, являющаяся следствием образования хиральных спиральных супрамолекулярных структур.

DOI: 10.31857/S2308113924030021, EDN: LVMKYU

ВВЕДЕНИЕ

Ротаксаны – необычный класс супрамолекулярных соединений, состоящий из несвязанных макроциклов, нанизанных на макромолекулу. В настоящее время эти соединения привлекают большое внимание как возможные структурные единицы для создания молекулярных машин [1] и полимерных носителей биологически важных соединений. Так, например, было установлено [2], что полиротаксан на основе линейного полиэтиленимина (ПЭИ) и альфа-циклодекстрина обладает большей эффективностью трансфекции и меньшей цитотоксичностью по сравнению с линейным ПЭИ, что может быть использовано для разработки новых невирусных векторов доставки генов при генной терапии. Были синтезированы различные полиротаксаны, в которых варьировался как размер макроцикла (альфа-циклодекстрин–циклогексамальтоза, бета-циклодекстрин–циклогептамальтоза и др.), так и центральный элемент полиротаксана, например, как полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), полилизин или полиэтиленимин [3–7]. Было показано [8], что в случае полиэтиленимина псевдоротаксаны образуются только при pH > 10, в то время как полипсевдоротаксаны с сердечником полиэтиленоксидного типа формируются при любых значениях pH. Эта особенность позволила синтезировать полипсевдоротаксан с использованием

в качестве сердечника триблочного сополимера (ПЭИ–блок–ПЭГ–блок–ПЭИ). Также был синтезирован аналогичный термочувствительный полиротаксан с сердечником, представляющим собой триблок-сополимер поли-2-алкил-2-оксазолин–блок–полиэтиленгликоль@альфа-циклодекстрин–блок–поли-2-алкил-2-оксазолин, и было изучено его поведение в водных растворах [9].

Структурной особенностью полученных полиротаксанов является нестатистическое расположение макроциклов вдоль полимерной цепи. Цель настоящей работы – получение изомерных полиротаксанов с более равномерным расположением остатков альфа-циклодекстрина вдоль основной цепи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза полимеров использовали 2-этил-2-оксазолин (“Aldrich”) и альфа-циклодекстрин (“Acros”). Внутренним блоком полиротаксана служил альфа,омега-диаминополиэтиленгликоль 2000, полученный по известной методике [10].

Спектры ЯМР получали на спектрометре “Bruker AC400” (400 МГц) для растворов в дейтерированном диметилсульфоксиде. Диализ осуществляли с применением диализных мешков

(“CelluSep”, “Orange Scientific”) с MWCO 3500 и 6000. Хроматографический анализ проводили на хроматографе “Shimadzu LC-20AD” с колонкой SDA0830055E1 (5 мкм, 8.0 мм × 300 мм, “PSS”) с использованием рефрактометрического детектора. В качестве подвижной фазы применяли раствор LiBr (0.1 моль/л) в ДМФА при температуре 60 °С.

ИК-спектры регистрировали в таблетках KBr на спектрофотометре “Shimadzu IR Affinity-1S” в режиме многократного нарушенного полного внутреннего отражения с разрешением 4 см⁻¹, число сканов – 30. Молекулярную массу полученных образцов определяли методом статического светорассеяния, для растворов 2-нитропропана, с помощью прибора “Photocor Complex” (“Photocor Instruments Inc.”), который оснащен диодным лазером “Photocor DL” (длина волны λ = 632.8 нм, мощность 5–30 мВт). Оптическую активность образцов определяли для 0.5 мас. %-ных растворов в воде с использованием прибора “POLAX-2L” (на D-линии натрия 589.1 нм). Растворители абсолютировали с использованием стандартных методик.

Получение полиротаксана – поли-2-этил-2-оксазолин@альфа-циклодекстрин–блок–ПЭГ@альфа-циклодекстрин–блок–поли-2-этил-2-оксазолин@ альфа-циклодекстрин

Сополимер ПЭИ–блок–ПЭГ–блок–ПЭИ получали по известной методике [11]. 0.06 г триблок-сополимера растворили в 7.6 мл насыщенного водного раствора альфа-циклодекстрина (1.1 г альфа-циклодекстрина в указанном количестве воды). Смесь подвергли ультразвуковому облучению в водяной бане в течение 10 мин при температуре 60 °С и рН 11, после чего реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 12 ч. К полученной суспензии при интенсивном перемешивании добавляли 3 мл ангидрида пропионовой кислоты. Выпавший осадок отделяли центрифугированием и диализовали относительно воды 12 ч (MWCO 3500). Выход 0.95 г.

ЯМР ¹H (ДМСО, d_H, м.д.): 5.52 (ОН-2, д); 5.41 (ОН-3, д); 4.80 (СН-1, д); 4.48 (ОН-6, т); 3.51 (СН₂–СН₂–О, с); 3.33 (СН₂–СН₂–N, с); 2.28 (СО–СН₂–СН₃, ш.с); 0.96 (СО–СН₂–СН₃, ш.с).

ЯМР ¹³C (ДМСО, d_C, м.д.): 173.2 (C=O); 101.9 (C₁); 82.0 (C₄); 73.2 (C₂); 72.1 (C₃); 69.8 (C₅); 60.0 (C₆); 44.4 (СН₂–СН₂–N); 40.4 (СН₂–СН₂–O); 24.9 (СО–СН₂–СН₃); 9.4 (СО–СН₂–СН₃).

ИК (см⁻¹): 3410 (ОН св.); 2880 (ОН несв.); 1640 (C=O); 1476 (СН₂); 1426 (СН₃); 1036 (C–O).

Остальные полиротаксаны получали по аналогичной методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения изомерных полиротаксанов с более равномерным расположением остатков циклодекстрина вдоль цепи, дитозилат ПЭГ2000, полученный взаимодействием ПЭГ-2000 с тозилхлоридом в условиях реакции Эйнхорна (хлороформ, пиридин, 4-диметиламинопиридин), был использован в качестве инициатора полимеризации 2-этил-2-оксазолина по схеме. В результате был синтезирован поли-2-этил-2-оксазолин–блок–ПЭГ-2000–блок–поли-2-этил-2-оксазолин. Кислотный гидролиз полученного сополимера (водная HCl, 100 °С, 24 ч) позволил получить ПЭИ–блок–ПЭГ-2000–блок–ПЭИ. Нагревание этого сополимера с насыщенным водным раствором альфа-циклодекстрина в щелочной среде (рН 11) привело к получению псевдоротаксана: полиэтиленимин@альфа-циклодекстрин–блок–ПЭГ-2000-@альфа-циклодекстрин–блок–полиэтиленимин@альфа-циклодекстрин (P1) со статистическим распределением макроциклов вдоль цепи. Блокирование макроциклов на основной цепи было проведено ацилированием свободных аминогрупп полиэтилениминных блоков избытком ангидридов: уксусной, пропионовой, масляной и изомасляной кислот при рН 12, т.е. в условиях, обеспечивающих гидролиз получающихся в качестве побочных продуктов ацилированных остатков циклодекстрина. В результате синтеза (Схема 1) были получены образцы неописанных ранее полиротаксанов: поли-2-алкил (метил, этил, пропил, изопропил)-2-оксазолин@альфа-циклодекстрин–блок–ПЭГ-2000@альфа-циклодекстрин–блок–поли-2-алкил(метил, этил, пропил, изопропил)-2-оксазолин@альфа-циклодекстрин (P2–P5) со статистическим распределением макроциклов вдоль цепи.

Как следует из данных спектроскопии ЯМР ¹H, в полученном образце, например, в спектре полиротаксана P3 (рис. 1), присутствуют сигналы 5.56 (ОН-2, д); 5.52 (ОН-3, д); 4.80 (СН-1, д); 4.50 (ОН-6, т) относящиеся к остаткам циклодекстрина, сигналы при 3.51 (СН₂–СН₂–O, с) свидетельствующие о наличии полиэтиленоксидных цепей и сигналы при 3.33 (СН₂–СН₂–N, с); 2.33 (СО–СН₂–СН₃, ш.с); 0.98 (СО–СН₂–СН₃, ш.с) – относящиеся к остаткам пропионовой кислоты. В спектрах полиротаксанов с остатками уксусной, масляной и изомасляной кислот (P3, P4 и P5) наряду с сигналами циклодекстрина и ПЭГ наблюдаются сигналы метильной, пропиловой

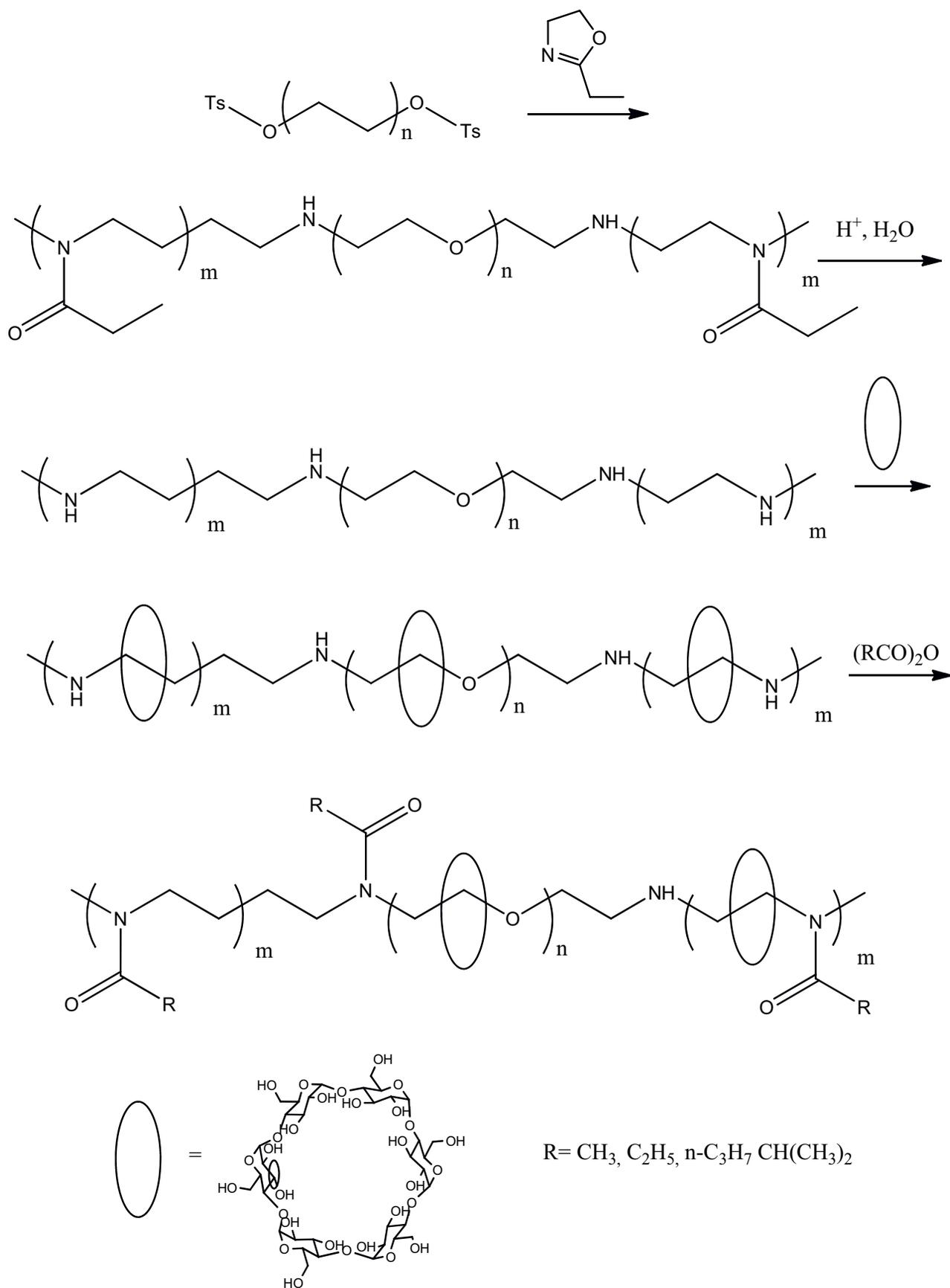


Схема 1

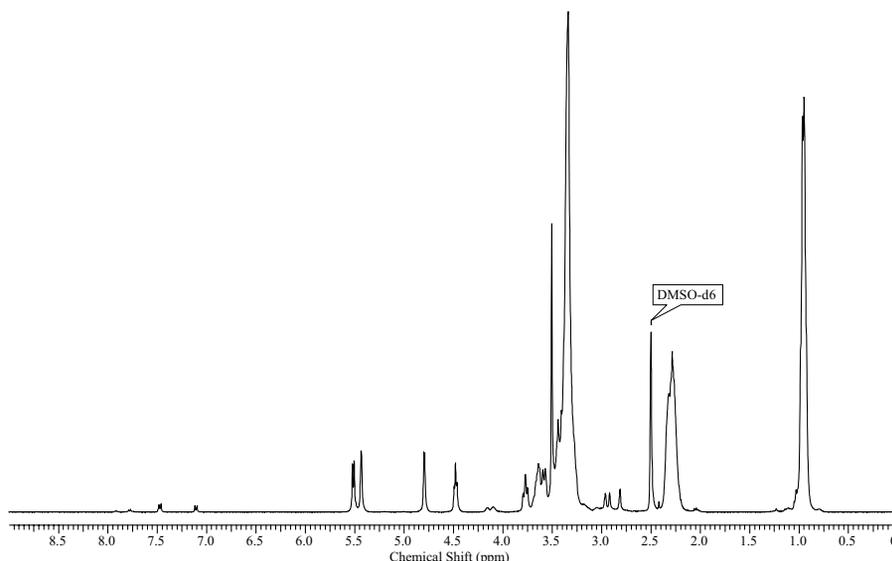


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H полиротаксана Р3.

и изопропильной групп, что подтверждает структуру полученных полимеров.

Среднечисленная молекулярная масса сердечника — ПЭИ–блок–ПЭГ-2000–блок–ПЭИ, найденная из данных ЯМР-спектроскопии, составила 6500, в то время как средневесовая молекулярная масса M_w , определенная методом ГПХ с использованием полиэтиленоксидных стандартов, равна 8200.

Как следует из данных ГПХ, полученные образцы полиротаксанов Р3 и Р4 являются мономодальными, что в комбинации со спектральными данными подтверждает строение синтезированных объектов. Молекулярная масса полученных полиротаксанов, определенная методом статического светорассеяния, составила 21000, 19000, 20000 и 17000 для Р2–Р5 соответственно.

Анализ спектральных данных свидетельствует о том, что плотность содержания макроциклов вдоль цепи составляет 0.3 на группу $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, где $\text{X}=\text{O}$ или N , и указывает на относительно равномерное распределение циклодекстринов вдоль основной цепи макромолекулы.

Полученные полиротаксаны, как было установлено, обладают очень высокой оптической активностью. Описанные ранее полиротаксаны [9] с центральным полиротаксановым блоком и концевыми поли-2-этил- и поли-2-метил-2-оксазолиновыми фрагментами образуют в воде истинные растворы в отличие от аналогичных полиротаксанов с более гидрофобными остатками масляной и изомасляной кислот, которые образуют в водных растворах значительное количество агрегатов, что делает невозможным корректное измерение их оптической активности. Однако

в случае полимеров с поли-2-этил-2-оксазолиновыми блокирующими группами [9] оптическое вращение полимера в воде составило $[\alpha]_D = 315^\circ$. Принимая во внимание аддитивность этого параметра, а также содержание циклодекстриновых фрагментов — 11 мас. %, оптическая активность механически заблокированного фрагмента полиротаксана составляет около $[\alpha]_D = 2860^\circ$, что почти в 20 раз превышает активность чистого циклодекстрина ($[\alpha]_D = 150^\circ$). Из литературы известно, что образование гелиценов и аналогичных спиралевидных структур приводит к резкому возрастанию оптической активности. Обнаруженная нами экзальтация оптического вращения также, по всей вероятности, связана с образованием спиральных супрамолекулярных структур за счет образования межмолекулярных водородных связей между остатками циклодекстрина.

В случае полиротаксанов со статистическим распределением макроциклов вдоль цепи измерение оптической активности полученных триблок-сополимеров показало, что удельное оптическое вращение полиротаксана, макроциклы в котором блокированы пропионильными группами, составило $[\alpha]_D = 1368^\circ$, в то время как аналогичный полимер с бутирильными группами обладает оптическим вращением $[\alpha]_D = 1578^\circ$. Сравнение оптических активностей полиротаксанов с различным расположением блокирующих групп показывает некоторое уменьшение значения $[\alpha]_D$, возникающее, по всей видимости, в результате уменьшения размеров связанных водородными связями агрегатов циклодекстрина в случае ротаксанов с равномерным распределением макроциклов. Это подтверждает предположение о формировании в случае триблок-сополимеров с ротаксановым центральным блоком

спиральных супрамолекулярных структур, которые вносят определяющий вклад в значение удельного оптического вращения.

Следует отметить, что полиротаксаны P2–P5, в отличие от их аналогов с нестатистическим расположением макроциклов вдоль цепи, не проявляли термочувствительности в водных растворах, что, вероятно, связано с увеличением гидрофильности полимеров вследствие наличия большего числа гидрофильных циклодекстриновых фрагментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе полипсевдоротаксана ПЭИ–блок–ПЭГ–блок–ПЭИ продемонстрирован новый подход к синтезу полиротаксанов, полученных в условиях “one-pot” реакции. Показано, что ацилирование полипсевдоротаксанов эффективно блокирует распад супрамолекулярного комплекса. Обнаружено аномально высокая оптическая активность синтезированных полимеров, возникающая в результате образования спиральных гелиценоподобных ассоциатов.

Работа выполнена по Госзаданию с регистрационным номером проекта 124013000728-0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Akihito H., Hiroyasu Y., Akira H.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. V. 21. P. 3344.
2. *Hu L., Wan N., Ma X., Jing Z., Zhang Ya., Chen Z., Si-Yuan Z., Zhang B.* // *Nanotechnology.* 2017. V. 28. P. 125102.
3. *Yoshinori A., Nobuhiko Y.* // *J. Mater. Chem. B.* 2019. V. 7(13). P. 2123.
4. *JaeYeong Ch., Hiroharu A.* // *Soft Matter.* 2022. V. 18(46). P. 8885.
5. *Seale J.S.W., Song B., Qiu Yu., J. Fraser Stoddart* // *J. Am. Chem. Soc.* 2022. V. 144(37). P. 16898.
6. *Shuai X., Porbeni F.E., Wei M., Bullions T., Tonelli A.E.* // *Macromolecules.* 2002. V. 35. P. 3778.
7. *Lu J., Mirau P.A., Tonelli A.E.* // *Macromolecules.* 2001. V. 34. P. 3276.
8. *Choi H.S., Ooya T., Lee S.Ch., Sasaki Sh., Kurisawa M., Uyama H., Yui N.* // *Macromolecules.* 2004. V. 37. P. 6705.
9. *Kirila T.U., Golovina M.A., Kurlykin M.P., Filipov A.P., Tenkovtsev A.V.* // *Eur. Polym. J.* 2023 V. 196 P. 112256.
10. *Zalipsky S.* // *Bioconjugate Chem.* 1995. V. 6. P. 150.
11. *Lee S. C., Choi H.S., Ooya T., Yui N.* // *Macromolecules.* 2004. V. 37. P. 7464.