

СИНТЕЗ АЛЬТЕРНАНТНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ЩЕТОК С БОКОВЫМИ ПОЛИ-2-АЛКИЛ-2-ОКСАЗОЛИНОВЫМИ ЦЕПЯМИ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

© 2024 г. А. Н. Блохин^{а,*}, Т. Ю. Кирилз^а, А. Б. Разина^а, А. П. Филиппов^а, А. В. Теньковцев^а

^а Филиал Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” – Институт высокомолекулярных соединений

199004 Санкт-Петербург, В.О. Большой пр. 31

*e-mail: blokhin_an@hq.macro.ru

Поступила в редакцию 24.10.2024 г.

После доработки 26.11.2024 г.

Принята в печать 10.12.2024 г.

С помощью подхода “прививка через” в водной среде синтезированы альтернантные цилиндрические полимерные щетки. Макромономерами служили поли-2-этил-2-оксазолин и поли-2-изопропил-2-оксазолин, содержащие в качестве концевых групп остатки винилбензола и N-замещенного малеимида. Макромономеры с молекулярной массой $(4.3\text{--}4.7) \times 10^3$ получены методом катионной полимеризации с раскрытием цикла 2-алкил-2-оксазолинов с применением инициаторов 4-хлорметилстирола и 4-малеимидобензолсульфонилхлорида. Полимерные щетки получены сополимеризацией макромономеров в растворе хлорбензола при температуре 70 °С и иницировании динитрилом азобисизомасляной кислоты, а также в водных растворах в условиях окислительно-восстановительного иницирования под действием персульфата калия и сульфата железа(II) в присутствии восстановителя гидросульфита натрия. Определена относительная активность полиоксазолиновых макромономеров по методу Майо–Льюиса при их сополимеризации в растворе хлорбензола: $r_1 = 0.015$ и $r_2 = 0.115$. Рассмотрена возможность полимеризации в водных растворах при пониженных (3 °С) и повышенных (75 °С) значениях температуры. Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики полимерных щеток определены методами гель-проникающей хроматографии, статического и динамического рассеяния света. Образцы альтернантных полимерных щеток характеризуются массами $(15\text{--}52) \times 10^3$ и узким молекулярно-массовым распределением 1.32–1.66. Температура фазового разделения в водных растворах для исследованных полимерных щеток находится в диапазоне 33°–39 °С.

DOI: 10.31857/S2308113924040044, EDN: MNDEGP

ВВЕДЕНИЕ

Амфифильные полимерные щетки представляют собой уникальный класс разветвленных полимеров с гидрофобной основной цепью и водорастворимыми боковыми цепями, которые активно применяют в биомедицине, катализе, а также при создании функциональных покрытий и умных полимерных материалов [1]. В последние десятилетия синтез амфифильных полимерных щеток стал предметом интенсивного изучения, что обусловлено их многообещающими свойствами и широкими возможностями для модификации, в том числе с целью получения термо- и рН-чувствительных полимерных материалов [2–4].

Одним из распространенных методов синтеза амфифильных полимерных щеток можно назвать радикальную полимеризацию макромономеров,

в частности с применением контролируемых методов радикальной полимеризации [5–7]. При этом полимеризация макромономеров по радикальному механизму может проводиться в водных средах [8], что позволяет значительно упростить процесс производства подобных полимерных материалов и снизить объемы выделяемых в процессе синтеза опасных отходов, что отвечает основным принципам “зеленой химии”. Основным требованием, предъявляемым к макромономерам, в этом случае является их достаточная водорастворимость. Среди водорастворимых полимеров в настоящее время внимание исследователей привлекают поли-2-алкил-2-оксазолины, обладающие выдающимися свойствами, такими как амфифильность, термочувствительность и биосовместимость [9, 10]. Боковые цепи поли-2-алкил-2-оксазолинов в полимерных щетках могут значительно улучшать взаимодействие полиме-

ров с биологическими системами, что открывает новые перспективы для их использования в медицине. Получение амфифильных полимерных щеток на основе поли-2-алкил-2-оксазолинов также активно изучается [11].

В настоящей работе рассматривается возможность синтеза альтернантных полимерных щеток с чередующимися боковыми поли-2-алкил-2-оксазолиновыми цепями путем радикальной сополимеризации поли-2-алкил-2-оксазолиновых макромономеров в водной среде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

2-Этил-2-оксазолин (99%, “Sigma-Aldrich”, Германия) перегоняли над гидридом кальция. 2-Изопропил-2-оксазолин получали по известной методике [12], затем перегоняли над гидридом кальция. Ацетонитрил (99%, “Криохром”, Россия) дважды перегоняли над пятиоксидом фосфора. N-(4-хлорсульфонилфенил)малеимид получали по известной методике [13]. 4-Винилбензилхлорид (98%, “Sigma-Aldrich”, Германия), N-фенилмалеимид (99%, “Реахим”, Россия), динитрил азобисизомасляной кислоты (99%, “Реахим”, Россия), персульфат калия (99%, “Реахим”, Россия), сульфат железа (99%, “Вектон”, Россия), гидросульфит натрия (99%, “Реахим”, Россия), гексаметилдисилоксан (99.5% NMR grade, “Aldrich”, США) использовали без предварительной очистки. Иодид натрия (98%, “Реахим”, Россия) очищали перекристаллизацией из смеси этанола с водой и высушивали прокаливанием при температуре 200 °С. Деоксигенацию аргона осуществляли методом продувания через нагретую до 600 °С кварцевую трубку, наполненную титановой стружкой.

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР ^1H) снимали на приборе “Bruker AC400” (400 МГц) при 20 °С для растворов в дейтерированном хлороформе. Молекулярно-массовые характеристики макромономеров и полимерных щеток исследовали методом гель-проникающей хроматографии на приборе “Shimadzu LC-20 Prominence”, оснащенный колонкой “Waters Styragel HT4 10 μm ” (7.8 $\times$ 300 мм), колонкой “PSS SDV 5 μm ” (8 $\times$ 300 мм) и рефрактометрическим детектором “Shimadzu RID-20A”. В качестве элюента использовали N,N-диметилформамид (99.9% для ВЭЖХ, “Aldrich”, Германия) с добавлением 5 ммоль/л безводного хлорида лития при температуре 60 °С и скорости потока 1.0 мл/мин. Для анализа использовали растворы полимерных образцов с концентрацией 2 мг/мл, фильтрованные через гидрофобные шприце-

вые фильтры PFTE (“Thermo Scientific”, США) с порами 0.45 мкм. Молекулярно-массовые характеристики определяли на основе кубической калибровочной зависимости, полученной с использованием набора стандартных образцов полиэтиленоксида с массами в диапазоне 400–6000 (“PSS”, США).

Молекулярно-массовые характеристики полимерных щеток устанавливали методами статического и динамического светорассеяния на установке “Photocor Complex” (“Photocor Instruments Inc.”, Россия). Источником света служил диодный лазер “Photocor-DL” с длиной волны $\lambda = 658.7$ нм. Корреляционную функцию получали на корреляторе “Photocor-PC2” с 288 каналами и обрабатывали с помощью программного обеспечения “DynaLS”. Молекулярно-массовые характеристики определяли в растворах хлороформа, так как ассоциативные явления в нем отсутствовали. Значения абсолютных молекулярных масс M_w находили методом статического рассеяния света. Асимметрия рассеяния света отсутствовала, поэтому M_w устанавливали, используя подход Дебая. Гидродинамические радиусы макромолекул R_h получали методом динамического рассеяния света. Процессы самоорганизации изучали на установке “Photocor Complex” (“Photocor Instruments Inc.”, Россия) методами статического, динамического рассеяния света и турбидиметрии. Методика эксперимента подробно описана в работе [14]. Также исследовали водные растворы при фиксированной концентрации $C = 0.005$ г/см³.

Синтез макромономера поли-2-этил-2-оксазолина (ММ-1)

N-(4-хлорсульфонилфенил)малеимид 0.50 г (0.0018 моля), 2-этил-2-оксазолин 5.47 г (0.055 моля) и ацетонитрил 5.5 г (0.14 моля) помещали в ампулу, которую затем продували от воздуха и остаточной влаги сухим аргоном и запаивали. Реакционную смесь выдерживали при 100 °С в течение 6 ч в микроволновом химическом реакторе “WBFY-201” (“Guangzhou Fan Bo Lun Import And Export Trade Co., Ltd.”, Китай). После окончания процесса полимеризации растворитель удаляли, продукт очищали двукратным осаждением из хлороформа в петролейный эфир и сушили в вакууме. Выход продукта составил 4.9 г (89%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц; CDCl_3 ; 20 °С; δ , м.д.): 7.96 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 6.93 (t, 2H), 3.46 (br, 176H), 2.56–2.10 (br, 44H), 1.12 (br, 264H).

Синтез макромономера поли-2-изопропил-2-оксазолина (ММ-2)

4-Винилбензилхлорид 0.24 г (0.0016 моля), иодид натрия 0.47 г (0.0028 моля), 2-изопропил-

Таблица 1. Параметры загрузки для реакционных смесей (концентрация инициатора $C_{\text{иниц}} = 6.41 \times 10^{-4}$, моль/л)

Навески макромономеров, г		Мол. соотношение ММ-1 : ММ-2 (F_1/F_2)
$m_{\text{ММ-1}}$	$m_{\text{ММ-2}}$	
0.1602	0.0395	3.81
0.1011	0.1009	0.94
0.0403	0.1601	0.24

2-оксазолин 5.29 г (0.047 моля) и нитрометан 5.34 г (0.088 моля) помещали в ампулу, которую продували от воздуха и остаточной влаги сухим аргонном и запаивали. Реакционную смесь выдерживали при 100 °С в течение 8 ч в микроволновом химическом реакторе “WBFY-201”. После окончания полимеризации растворитель удаляли, продукт растворяли в дихлорметане, фильтровали от неорганического осадка, после чего промывали насыщенным водным раствором карбоната калия и дистиллированной водой, сушили над прокаленным сульфатом магния. Продукт осаждали в холодном диэтиловом эфире и сушили в вакууме. Выход продукта составил 4.4 г (83%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц; CDCl_3 ; 20 °С; δ , м.д.): 7.35 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.46 (br, 172H), 3.07–2.40 (br, 86H), 1.12 (br, 129H).

Сополимеризация макромономеров в неводной среде

Навески макромономеров 0.5 г поли(2-этил-2-оксазолин)а и 0.5 г поли(2-изопропил-2-оксазолин)а растворяли в 10 мл хлорбензола, после чего добавляли к реакционной смеси раствор 0.5 мг динитрила азобисизомасляной кислоты в 1 мл хлорбензола. Колбу продували сухим дезоксигенированным аргонном, а затем герметично закрывали. Полимеризацию проводили при 70 °С в течение 24 ч. Полученную реакционную смесь осаждали в петролейном эфире. Продукт растворяли в этаноле и очищали диализом в воде с использованием диализных мешков с MCWO 7×10^3 (“M-CEI”, Франция), затем лиофилизировали. Выход продукта составил 0.65 г (65%).

Определение относительной активности макромономеров

Относительную активность макромономеров при их сополимеризации в среде хлорбензола при температуре 70 °С и иницировании динитрилом азобисизомасляной кислоты определяли в соответствии с графическим методом Майо–Льюиса. Готовили реакционные смеси с различным мольным соотношением макромономеров (табл. 1).

Рассчитанное количество макромономеров растворяли в 0.8 мл хлорбензола. Добавляли 0.1 мл раствора динитрила азобисизомасляной кислоты в хлорбензоле концентрацией 1 мг/мл и 0.05 мл раствора гексаметилдисилоксана концентрацией 50 мг/мл в хлорбензоле в качестве внутреннего стандарта. Образцы исходных смесей отбирали для исследования методом спектроскопии ЯМР ^1H , после чего реакционные смеси продували сухим дезоксигенированным аргонном. Полимеризацию вели при 70 °С в течение 1 ч, затем отбирали образцы реакционных смесей объемом ~0.1 мл для анализа методом спектроскопии ЯМР ^1H .

Относительную активность макромономеров с малеимидными ($r_1 = k_{11}/k_{12}$) и стирольными ($r_2 = k_{22}/k_{21}$) концевыми группами рассчитывали в соответствии с уравнением Майо–Льюиса:

$$r_2 = \frac{f_1}{f_2} \left[\frac{F_2}{F_1} \left(1 + \frac{f_1 r_1}{f_2} \right) - 1 \right], \quad (1)$$

где F_1 и F_2 – мольные доли макромономеров малеимида и стирола соответственно в исходных реакционных смесях, f_1 и f_2 – мольные доли макромономеров ММ-1 и ММ-2 соответственно в полученном сополимере, r_1 и r_2 – относительная активность макромономеров ММ-1 и ММ-2.

Мольные доли макромономеров f_1 и f_2 в полученном сополимере определяли на основе интегральных интенсивностей сигналов фрагментов малеимида (6.97 м.д.) и винилбензила (5.49 м.д.), а также сигналов гексаметилдисилоксана (0.14 м.д.) в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ^1H исходных и конечных образцов реакционных смесей.

Для каждого состава мономера F_1/F_2 построили линейную зависимость с использованием произвольных значений r_1 . Пересечение линий дало область значений для относительной активности r_1 и r_2 . Для усредненных значений r_1 и r_2 взяли координаты центра тяжести полученного треугольника, а в качестве погрешностей – наибольшие отклонения от средних значений r_1 и r_2 в области допустимых значений.

Сополимеризация макромономеров в водной среде при пониженной температуре

Для приготовления растворов дистиллированную воду предварительно дегазировали при помощи вакуумного дегазатора “Modulmex V5-LE” (Россия). Навески макромономеров 0.5 г поли(2-этил-2-оксазолин)а и 0.5 г поли(2-изопропил-2-оксазолин)а растворяли в 15 мл воды, затем к раствору

последовательно прибавляли раствор 10 мг персульфата калия в 2 мл воды, раствор 1 мг сульфата железа(II) в 1 мл воды и 0.1 мл водного раствора гидросульфита натрия массовой концентрацией 35%. Колбу продували сухим дезоксигенированным аргоном. Смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 3 °С. Полученный раствор диализовали относительно воды, затем лиофилизировали. Выход продукта составил 0.54 г (54%).

Сополимеризация макромономеров в водной среде при повышенной температуре

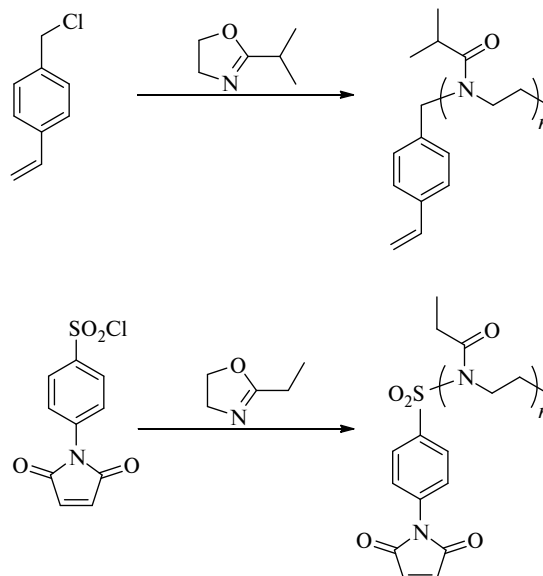
Навески макромономеров 0.5 г поли(2-этил-2-оксазолин)а и 0.5 г поли(2-изопропил-2-оксазолин)а растворяли в 20 мл воды, затем к раствору последовательно прибавляли раствор 10 мг персульфата калия в 2 мл воды, раствор 1 мг сульфата железа(II) в 1 мл воды, 0.1 мл водного раствора гидросульфита натрия массовой концентрацией 35%. Колбу продували сухим дезоксигенированным аргоном. Смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 75 °С. Полученный раствор фильтровали, диализовали относительно воды, затем лиофилизировали. Выход продукта составил 0.51 г (51%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез полиоксазолиновых макромономеров

Использование подхода “прививка через” для синтеза привитых сополимеров предполагает предварительное получение макромономеров с полимеризуемыми концевыми группами. В литературе имеются сведения о синтезе различных макромономеров на основе 2-алкил-2-оксазолинов, содержащих в качестве концевых групп остатки (мет)акрилата, стирола, диенов, циклических алкенов, а также норборнена и пиррола [15, 16]. При этом, несмотря на достаточно интенсивные исследования, о синтезе полимерных щеток с регулярным чередованием термочувствительных полиоксазолинов различной химической структуры не сообщалось, хотя использование таких полимеров в биомедицинских приложениях, учитывая возможность внешнего влияния на конформацию основной цепи, нижнюю критическую температуру растворения, представляется перспективным.

С целью получения альтернантных полимерных щеток с чередованием боковых цепей гидрофильного поли-2-этил-2-оксазолина и гидрофобного поли-изопропил-2-оксазолина были синтезированы макромомеры с винилбензильной и N-(4-сульфонилфенил)малеимидной концевыми группами:



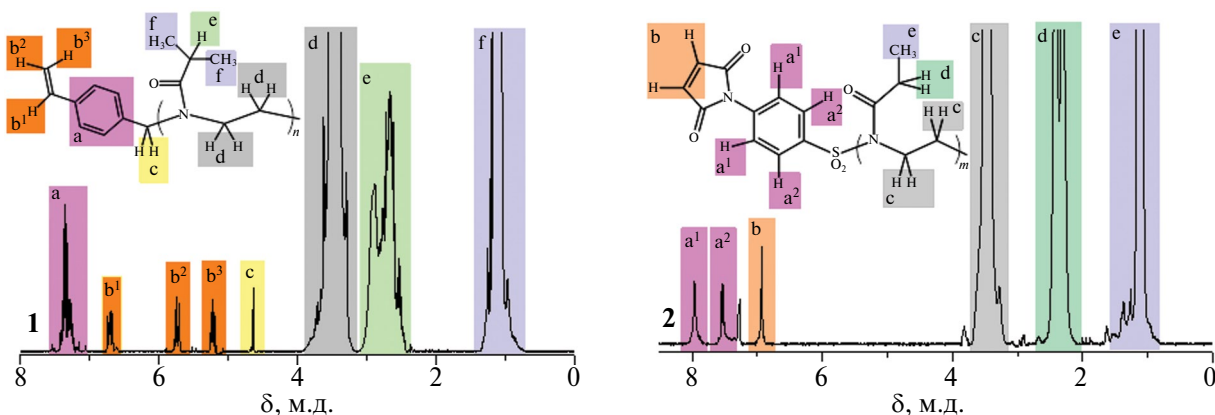
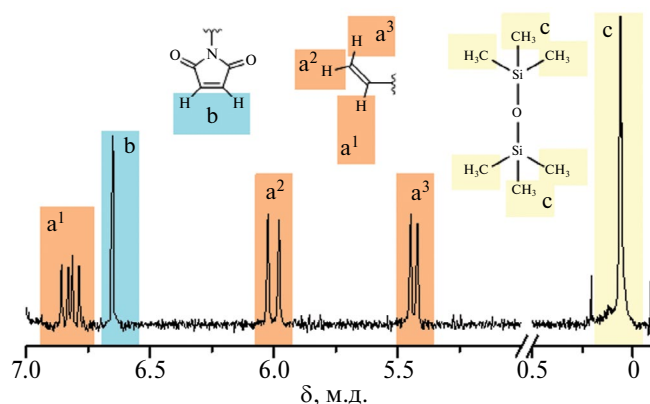
Макромомеры были получены методом катионной полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов с раскрытием цикла в присутствии соответствующих функциональных инициаторов — 4-винилбензилхлорида и N-(4-хлорсульфонилфенил)-малеимида. Теоретическая степень полимеризации макромономеров составляла $DP_n^{теор} = 50$. Полимеризация проводилась в среде ацетонитрила при температуре 100 °С в условиях микроволнового индуцирования. Ранее неоднократно обсуждалось существенное увеличение скорости и эффективности протекания полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов под действием микроволнового излучения [17]. В настоящей работе оптимальные времена полимеризации макромономеров были рассчитаны на основе литературных данных, с использованием ряда источников, где механизм и кинетика полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов в подобных условиях были достаточно подробно изучены [18–20]. В предварительных испытаниях при отборе проб реакционных смесей и анализе их методом спектроскопии ЯМР 1H была подтверждена полная конверсия мономеров в реакционных смесях при выбранных временах полимеризации.

Полученные хроматограммы образцов макромономеров свидетельствуют об их мономодальном распределении молекулярных масс с низкими значениями показателей полидисперсности в диапазоне $D = 1.28–1.30$ (табл. 2).

Методом протонной спектроскопии ЯМР подтверждено наличие полимеризуемых концевых групп в составе макромономеров, а также проведена оценка средней степени полимеризации DP_n (рис. 1).

Таблица 2. Молекулярно-массовые и структурные характеристики макромономеров

Образец	Концевая группа	DP_n (ЯМР)	M_n (ГПХ), г/моль	$\bar{D}$ (ГПХ)
ММ-1	N-(4-сульфонилфенил)малеимид	43	4300	1.28
ММ-2	4-винилбензил	44	4700	1.30

Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H макромономера поли-2-изопропил-2-оксазолина (1) и макромономера поли-2-этил-2-оксазолина (2). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H исходной полимеризационной смеси макромономеров ММ-1 и ММ-2 в хлорбензоле с мономерным составом $F_1/F_2 = 0.94$. Показаны сигналы винильных фрагментов CH (a^1), CH_2 (a^2 , a^3), малеимидных фрагментов CH (b) и гексаметилдисилоксана CH_3 (c).

Определение значений относительной активности макромономеров

Возможность синтеза регулярных полимерных щеток с чередующимися боковыми цепями поли(2-алкил-2-оксазолина) обусловлена механизмом сополимеризации соответствующих низкомолекулярных мономеров: стирола и малеимида. Хорошо известно, что N-замещенный малеимид и стирол представляют собой мономерные пары с сильной тенденцией к чередованию радикальной сополимеризации [21]. Регулярное чередование звеньев стирола и малеимида обосновано влиянием стерических и донорно-акцепторных эффектов функциональных групп, имеющих

противоположные сопряжения с двойными связями. Малеимид является электрон-дефицитным мономером. Двойные связи мономеров малеинового ангидрида и малеимида характеризуются заметными стерическими затруднениями, которые препятствуют их гомополимеризации, однако они хорошо сополимеризуются с виниловыми мономерами [22, 23]. В ряде работ сообщалось о синтезе гомополимеров различных производных малеимида с использованием радикального иницирования, которые, однако, имели относительно низкую молекулярную массу [24].

Для подтверждения предположения об образовании чередующейся структуры привитых сополимеров при радикальной сополимеризации макромономеров со стирольными и малеимидными концевыми группами был изучен состав сополимеров при трех различных начальных соотношениях концентрации макромономеров $F_1/F_2 = 3.81$, 0.94, 0.24. Полимеризация проводилась при низких значениях конверсии, поэтому концентрацию мономеров можно было считать постоянной, и относительная активность макромономеров r_1 и r_2 была рассчитана с помощью графического метода Майо–Льюиса [25].

Состав сополимера анализировался методом спектроскопии ЯМР ^1H . На рис. 2 представлен спектр ЯМР ^1H исходной полимеризационной смеси макромономеров ММ-1 и ММ-2 в хлорбензоле с мономерным составом $F_1/F_2 = 0.94$. Отдельно стоящие сигналы малеимидных протонов CH (6.64 м.д. — сигнал “b”) и винильных протонов CH , CH_2 (6.82 + 6.0 + 5.43 м.д. — сигналы “a¹”, “a²”, “a³”) позволяют оценить степень конвер-

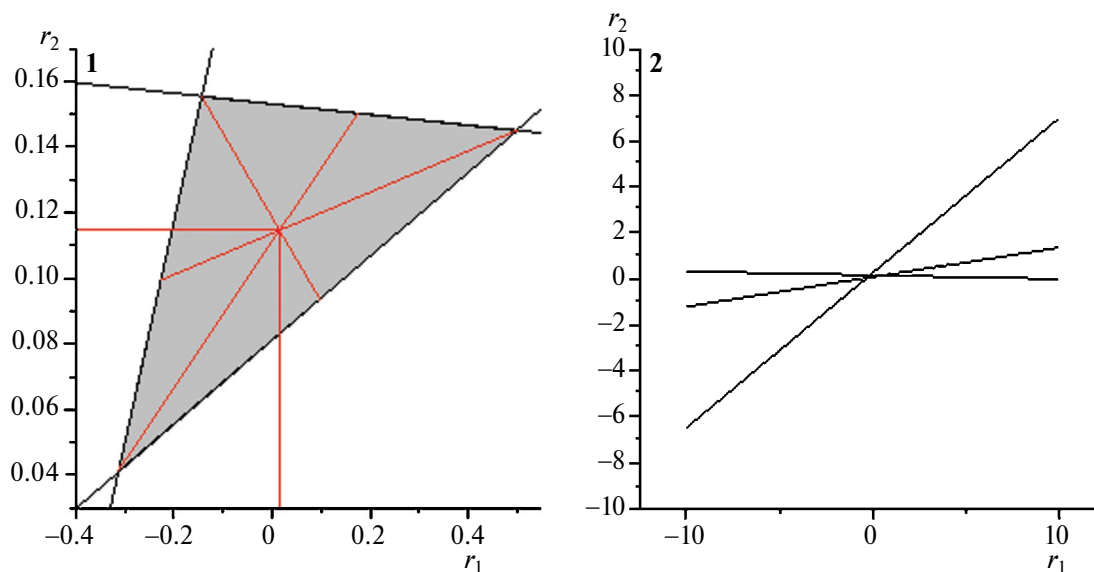


Рис. 3. Графики Майо–Льюиса, полученные для сополимеризации макромономеров ММ-1 и ММ-2. Треугольный диапазон вероятных значений r_1 и r_2 (1). Полноразмерный график с пересечением трех линейных зависимостей (2).

сии соответствующих макромономеров и состав полученного сополимера. В качестве внутреннего стандарта для количественных измерений в реакционную смесь был добавлен гексаметилдисиоксан, который характеризуется интенсивным синглетным сигналом протонов групп CH_3 (0.06 м.д. – сигнал “с”).

В соответствии с уравнением Майо–Льюиса на основе полученных значений параметров f_1/f_2 и случайно выбранных значений r_1 были построены линейные зависимости (рис. 3). Известно, что значения относительной активности мономеров однозначно определяются точкой пересечения полученных линейных зависимостей. Однако в реальном случае наблюдается небольшое расхождение, которое формирует диапазон значений r_1 и r_2 . В этом случае наиболее вероятные значения относительной активности устанавливаются как центр тяжести образуемой треугольной области. Таким образом, значения относительной активности исследуемых макромономеров составляют $r_1 = 0.015 \pm 0.475$ и $r_2 = 0.115 \pm 0.074$. Рассчитанные значения r_1 и r_2 близки к литературным значениям соответствующих низкомолекулярных мономеров и подтверждают, что сополимеризация макромономеров ММ-1 и ММ-2 приведет к образованию преимущественно альтернантного сополимера.

Сополимеризация макромономеров в неводной среде

Сополимеризация макромономеров проводилась в хлорбензоле при температуре 70 °С с использованием динитрила азоизомасляной кислоты в качестве инициатора. Выбор растворителя был

обусловлен необходимостью минимизации передачи цепи в растворитель и хорошей растворимостью полиоксазолинов в хлорбензоле. Концентрация инициатора составляла 0.5×10^{-3} моль/л, что соответствовало исходному соотношению мономера к инициатору $[\text{M}]_0 : [\text{I}]_0 = 200 : 1$.

Структура полученного в неводной среде образца **1** привитого сополимера подтверждена методом спектроскопии ЯМР ^1H (рис. 4). В спектре обнаружены высокоинтенсивные сигналы полиоксазолиновых цепей: метиленовые группы полиэтиленimina (3.74–3.36 м.д. – сигнал “d”), метиновые группы изопропилового заместителя (2.96–2.60 м.д. – сигнал “f”), метиленовые группы этилового заместителя (2.46–2.17 м.д. – сигнал “g”) и метильные группы алкильных заместителей (1.27–0.91 м.д. – сигнал “i”). С использованием соотношения интенсивностей сигналов макромономерных звеньев ММ-1 и ММ-2 определен состав сополимера. Показано, что молярные доли f_2/f_1 боковых полимерных цепей ММ-1 и ММ-2 соответственно близки к эквивалентным с незначительным избытком поли-2-изопропил-2-оксазолина: $f_2/f_1 = 1.12$. В спектре также обнаружены уширенные сигналы ароматических фрагментов. Сигналы “a¹” 7.98 м.д. и “a²” 7.80 м.д. соответствуют химическим сдвигам ароматических протонов N-(4-сульфонилфенил)сукцинимид, а сигналы “b¹” и “b²” 7.69–7.45 м.д. соответствуют химическим сдвигам бензильных протонов. Сигналы “c¹” 4.23 м.д. и “c²” 4.12 м.д. характерны для протонов метиленовых и метиновых групп в α -положении к бензольному кольцу макромономера ММ-2. Сигнал “e” 3.31 м.д. относится к протонам сукцинимидного фрагмента в основной цепи

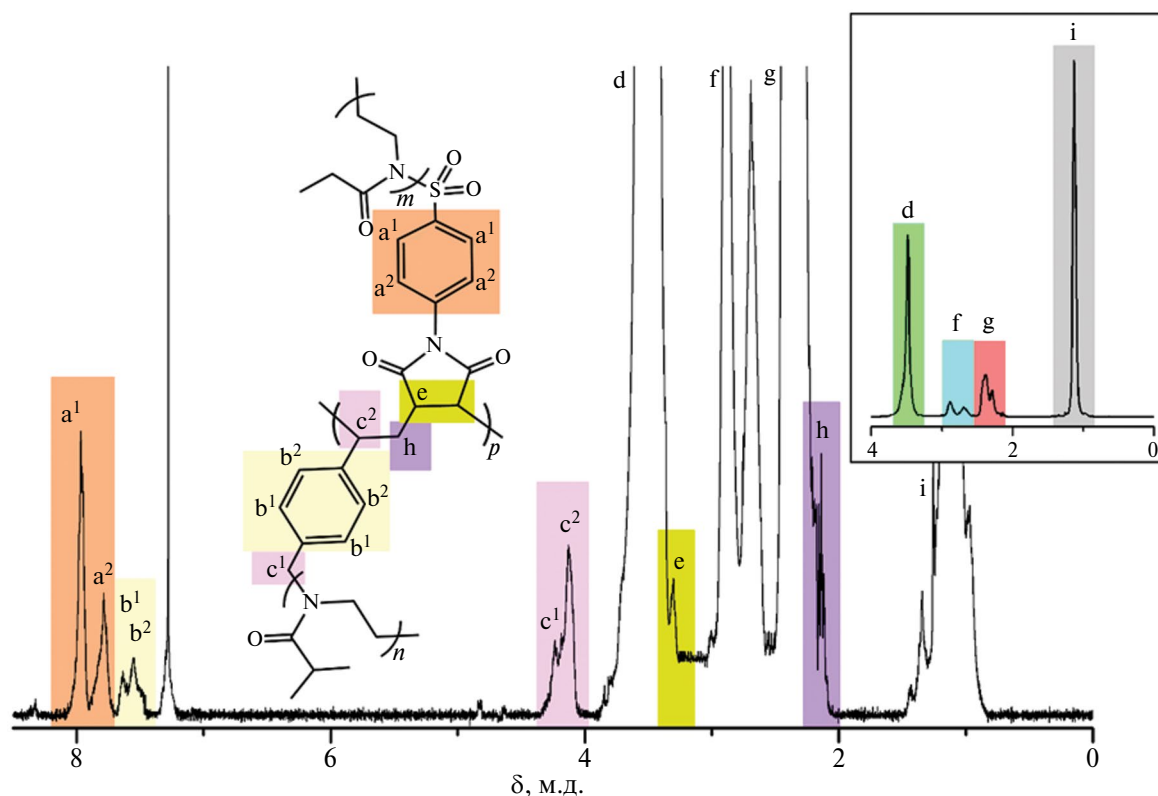


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H образца привитого сополимера.

полимера. Сигнал “h” 2.13 м.д. соответствует химическому сдвигу метиленовых протонов основной цепи. Полученный спектр ЯМР ^1H образца 1 позволяет сделать вывод об успешном формировании привитого сополимера с углеводородной основной цепью и высокой степенью прививки боковых полиоксазолиновых цепей.

Сополимеризация макромономеров в водной среде

Рассмотрена возможность синтеза полимерных щеток в водной среде, поскольку полиоксазолиновые макромомеры обладают достаточной для проведения такого синтеза водорастворимостью. Сополимеризация макромономеров в водном растворе проводилась в условиях окислительно-восстановительного инициирования в присутствии персульфата калия, сульфата железа(II) и гидросульфита натрия при двух температурных режимах: в условиях повышенной температуры (образец 2), а также при охлаждении (образец 3). Иницирующая система взята на основе опыта предыдущих исследований, в которых было показано, что в выбранных условиях происходит полимеризация макромономеров поли-2-алкил-2-оксазолинов с образованием привитого сополимера [26]. Скорость образования радикалов в выбранной системе достаточна для

проведения полимеризации при значениях температуры близких к комнатным, а также при охлаждении.

Кроме того, в работе был рассмотрен и альтернативный вариант проведения сополимеризации термочувствительных полиоксазолиновых макромономеров при нагревании выше их нижних критических значений температуры растворимости [27]. Можно полагать, что образующиеся в процессе сополимеризации макромономеров термочувствительные олигомеры при повышенных значениях температуры будут претерпевать фазовый переход и агрегировать в виде набухших клубков, что уменьшит вероятность квадратичного обрыва цепи и приведет к полимерам с большей, чем при полимеризации в растворе, молекулярной массе. Для гидрофильного макромономера ММ-1, полученного на основе поли-2-этил-2-оксазолина, точка помутнения в водном растворе массовой концентрацией 2% составила 65 °С, а для гидрофобного макромономера ММ-2, полученного на основе поли-2-изопропил-2-оксазолина, точка помутнения составила 46 °С.

Сополимеризация макромономеров, соответственно, проводилась при температуре 75 °С, что выше значений температуры фазового перехода обоих макромономеров, в инертной атмосфере. Суммарная массовая концентрация

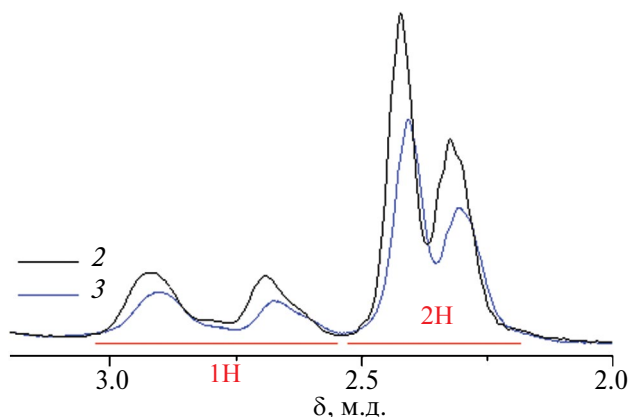


Рис. 5. Фрагмент спектров ЯМР ^1H образцов 2 и 3, полученных в водных растворах.

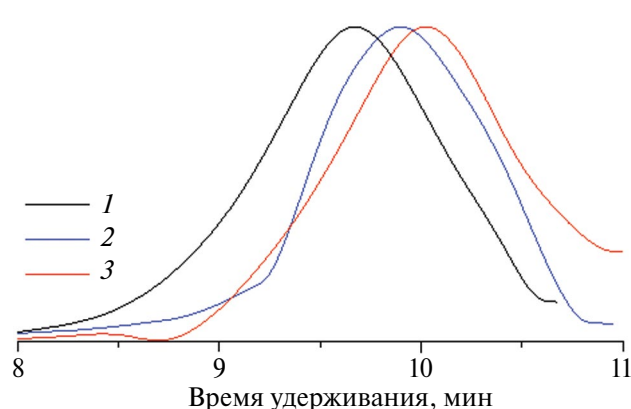


Рис. 6. Хроматограммы образцов полимерных щеток 1–3.

Таблица 3. Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики образцов полимерных щеток

Образец	$M_w \times 10^{-3}$, г/моль	R_h , нм	$A_2 \times 10^4$, см ³ моль ⁻²	$\bar{D}$ (ГПХ)	f_1/f_2 (ЯМР ^1H)
1	51.7	3.6	1.1	1.66	1.12
2	14.6	3.2	4.7	1.54	1.08
3	32.0	3.5	1.0	1.32	1.06

Примечание. R_h – гидродинамический радиус, A_2 – второй вириальный коэффициент, f_1/f_2 – мономерный состав сополимера.

макрономеров в растворе составляла 4.14%. После завершения процесса сополимеризации раствор охлаждался и подвергался фильтрации от нерастворимых продуктов, затем образец сополимера 2 был очищен диализом от низкомолекулярных продуктов и олигомеров. Известно, что при длительном выдерживании водных растворов поли-2-алкил-2-оксазолинов в условиях повышенной температуры протекают процессы кристаллизации последних, связанные с дегидратацией полиоксазолиновых цепей [28]. Предположительно, некоторая доля макрономеров выкристаллизовалась из раствора в процессе полимеризации, что привело к снижению выхода продукта. Однако анализ образца 2 методом спектроскопии ЯМР ^1H показал, что синтезированный сополимер содержит эквивалентное количество звеньев ММ-1 и ММ-2: $f_2/f_1 = 1.08$ (рис. 5).

Понижение температуры синтеза, в свою очередь, может привести к повышению контроля над процессом и получению образцов с более узким молекулярно-массовым распределением. В связи с этим образец сополимера 3 был получен полимеризацией в водной среде при температуре 3 °С в условиях окислительно-восстановительного иницирования. Суммарная массовая концентрация макрономеров в растворе составляла 5.22%. Образец 3 также имел эквивалентное количество мономерных звеньев ММ-1 и ММ-2: $f_2/f_1 = 1.06$.

Молекулярно-массовые и характеристики и ассоциация в водных растворах

Методом гель-проникающей хроматографии показано, что синтезированные образцы полимерных щеток являются мономодальными, что иллюстрируют приведенные на рис. 6 хроматограммы.

Также не обнаружено высокомолекулярных побочных продуктов, наличие которых могло бы свидетельствовать о реакциях рекомбинации макрорадикалов. Результаты, полученные методом гель-проникающей хроматографии, хорошо согласуются с исследованиями динамического рассеяния света в растворах хлороформа, которые показали мономодальное распределение интенсивности светорассеяния вдоль гидродинамических радиусов. Индексы полидисперсности $\bar{D} = M_w/M_n$ образцов находятся в диапазоне 1.3–1.7 (табл. 3), что соответствует обрыву основных цепей преимущественно по механизму диспропорционирования. Наиболее узкое молекулярно-массовое распределение наблюдалось у образца 3, синтезированного в водной среде при охлаждении.

Как видно из табл. 3, наибольшей молекулярной массы удалось достичь при проведении синтеза в среде хлорбензола. При сравнении молекулярных масс полимерных щеток, синтезированных в водных средах, заметно, что увеличение температуры синтеза приводит к снижению M_w .

Вероятно, это связано с тем, что значения температуры дегидратации мономерных звеньев 2-изопропил-2-оксазолина значительно ниже значений температуры проведения реакции.

Известно, что водные растворы линейного поли-2-изопропил-2-оксазолина претерпевают фазовый переход при температуре от 45° до 63 °С в зависимости от молекулярной массы [29]. Обычно при этом образуются плотные надмолекулярные структуры и выпадает осадок полимера. Можно предположить, что такое поведение препятствует получению высокомолекулярных образцов. В пользу данного предположения свидетельствует изучение термочувствительности водных растворов синтезированных образцов. Процессы самоорганизации сравниваемых полимерных щеток подобны тем процессам, которые наблюдаются для звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов [30]. Температура начала фазового разделения для образцов 2 и 3 составила 39° и 33 °С соответственно. Данное различие связано со значительным снижением молекулярной массы при переходе от образца 3 к образцу 2. При этом методом динамического рассеяния света для обоих образцов полимерных щеток в водных растворах при комнатной температуре зафиксировано два типа частиц: индивидуальные макромолекулы с гидродинамическими радиусами R_h и большие агрегаты с радиусом R_s . Однако размер больших агрегатов в растворах образца 2 выше, чем в случае образца 3. Это объясняется дегидратацией мономерных звеньев поли-2-изопропил-2-оксазолина в процессе получения образца 2, и, как описано выше, формирование таких агрегатов препятствует получению образцов с более высокой молекулярной массой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность синтеза амфифильных полимерных щеток с чередующимися боковыми полиоксазолиновыми цепями в водных растворах в условиях окислительно-восстановительного инициирования радикальной полимеризации. В качестве макромономеров для радикальной сополимеризации были успешно применены линейные поли-2-алкил-2-оксазолины различной структуры с массами полимеризуемыми концевыми группами типа винилбензола и N-замещенного малеимида. Установлено, что синтезируемые альтернантные полимерные щетки имеют эквивалентное содержание боковых полимерных цепей гидрофильного поли-2-этил-2-оксазолина и гидрофобного поли-2-изопропил-2-оксазолина. Также изучено влияние температуры синтеза на молекулярно-массовые характеристики полимерных щеток. Так, наиболее предпочтительным является проведение

синтеза в водной среде при охлаждении, поскольку при температуре около 3 °С и прочих равных условиях может быть получен сополимер с узким молекулярно-массовым распределением и наибольшей молекулярной массой.

Исследованные полимерные щетки имеют температуру фазового разделения в водных растворах вблизи физиологической температуры тела человека, что позволяет рассматривать возможным их использование для различных биомедицинских целей. При этом возможность проведения синтеза в водной среде может значительно упростить процесс получения подобных полимеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-23-00079.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов И.В., Мелешко Т.К., Кашина А.В., Якуманский А.В. // Успехи химии. 2019. Т. 88. № 12. С. 1248.
2. Pietrasik J., Sumerlin B.S., Lee R.Y., Matyjaszewski K. // Macromol. Chem. Phys. 2007. V. 208. P. 30.
3. Nese A., Lebedeva N.V., Sherwood G., Averick S., Li Y., Gao H., Peteanu L., Sheiko S.S., Matyjaszewski K. // Macromolecules. 2011. V. 44. P. 5905.
4. Chen T., Yang H., Wu X., Yu D., Ma A., He X., Sun K., Wang J. // Langmuir. 2019. V. 35. P. 3031.
5. Cheng G., Böker A., Zhang M., Krausch G., Müller A.H.E. // Macromolecules. 2001. V. 34. P. 6883.
6. Pyun J., Kowalewski T., Matyjaszewski K. // Macromol. Rapid Comm. 2003. V. 24. P. 1043.
7. Ilgach D.M., Meleshko T.K., Yakimansky A.V. // Polymer Science C. 2015. V. 57. № 1. P. 3.
8. Барабанова А.И., Громов В.Ф., Бунэ Е.В., Богачев Ю.С., Козлова Н.В., Телешов Э.Н. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 6. С. 901.
9. Nekrasova T.N., Kirila T.Yu., Kurlykin M.P., Ten'kovtsev A.V., Filippov A.P. // Polymer Science B. 2021. V. 63. № 2. P. 116.
10. Gubarev A.S., Lezov A.A., Podsevalnikova A.N., Mikušheva N.G., Fetin P.A., Zorin I.M., Aseyev V.O., Sedlacek O., Hoogenboom R., Tsvetkov N.V. // Polymers. 2023. V. 15. P. 623.
11. Rodchenko S., Amirova A., Milenin S., Ryzhkov A., Talalaeva E., Kalinina A., Kurlykin M., Tenkovtsev A., Filippov A. // Eur. Polym. J. 2020. V. 140. P. 110035.
12. Witte H., Seeliger W. // Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1974. P. 996.

13. *Cremlyn R., Nunes R.* // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1987. V. 31. P. 245.
14. *Amirova A.I., Dudkina M.M., Tenkovtsev A.V., Filipov A.P.* // Colloid Polym. Sci. 2015. V. 293. P. 239.
15. *Shimano Y., Sato K., Kobayashi S.* // Polym. J. 1999. V. 31. № 3. P. 219.
16. *Weber C., Babiuch K.P., Rogers S., Perevyazko I., Hoogenboom R., Schubert U.S.* // Polym. Chem. 2012. V. 3. № 10. P. 2976.
17. *Luef K.P., Hoogenboom R., Schubert U.S., Wiesbrock F.* // Adv. Polym. Sci. 2015. V. 274. P. 183.
18. *Hoogenboom R., Fijten M.W.M., Schubert U.S.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2004. V. 42. P. 1830.
19. *Hoogenboom R., Fijten M.W.M., Thijs H.M.L., van Lankvelt B.M., Schubert U.S.* // Design. Monomers Polym. 2005. V. 8. P. 659.
20. *Wiesbrock F., Hoogenboom R., Leenen M.A.M., Meier M.A.R., Schubert U.S.* // Macromolecules. 2005. V. 38. P. 5025.
21. *Bag S., Ghosh S., Paul S., Khan M.E.H., De P.* // Macromol. Rapid Commun. 2021. V. 42. P. 2100501.
22. *Nakayama Y., Smets G.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 1967. V. 5. P. 1619.
23. *Liu Q., Lv X., Li N., Pan X., Zhu J., Zhu X.* // Polymer. 2018. V. 10. P. 321.
24. *Hill D.J.T., Shao L.Y., Pomery P.J., Whittaker A.K.* // Polymer. 2001. V. 42. P. 4791.
25. *Mayo F.R., Lewis F.M.* // J. Am. Chem. Soc. 1944. V. 66. № 9. P. 1594.
26. *Blokhin A.N., Kurlykin M.P., Razina A.B., Dudkina M.M., Ten'kovtsev A.V.* // Polymer Science B. 2018. V. 60. № 4. P. 421.
27. *Weller D., McDaniel J.R., Fischer K., Chilkoti A., Schmidt M.* // Macromolecules. 2013. V. 46. P. 4966.
28. *Oleszko N., Utrata-Wesołek A., Wałach W., Libera M., Hercog A., Szeluga U., Domański M., Trzebicka B., Dworak A.* // Macromolecules. 2015. V. 48. № 6. P. 1852.
29. *Diab C., Akiyama Y., Kataoka K., Winnik F.M.* // Macromolecules. 2004. V. 37. № 7. P. 2556.
30. *Kirila T.Yu., Razina A.B., Ten'kovtsev A.V., Filipov A.P.* // Polymer Science C. 2022. V. 64. № 2. P. 211.