



Высокомолекулярные СОЕДИНЕНИЯ

Серия Б

Химия полимеров

Журнал теоретической и экспериментальной
химии и физики высокомолекулярных соединений



НАУКА

— 1727 —



Российская академия наук

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (Серия Б)

Том 66 № 4 2024 Июль—Август

Основан в январе 1959 г.

Выходит 6 раз в год

ISSN: 2308-1139

*Журнал издается под руководством
Отделения химии и наук о материалах РАН*

Главный редактор

А.А. Ярославов

Международный консультативный совет:

M. Antonietti (Potsdam, Germany), M. Ballauff (Berlin, Germany),
A.A. Berlin (Moscow, Russia), V.M. Buznik (Moscow, Russia), J. Genzer (Raleigh, USA),
A. Grosberg (New York, USA), A.V. Kabanov (Omaha, USA),
P.G. Khalatur (Ulm, Germany/Moscow, Russia), V.G. Kulichikhin (Moscow, Russia),
A.M. Muzafarov (Moscow, Russia), I.A. Novakov (Volgograd, Russia),
A.N. Semenov (Strasbourg, France), S.S. Sheiko (Chapel Hill, USA),
S. Slomkowski (Lodz, Poland), Y.S. Vygodskii (Moscow, Russia),
V.P. Zubov (Moscow, Russia)

Редакционная коллегия:

А.Ю. Бобровский, Э.Р. Бадамшина, В.В. Василевская, Д.Ф. Гришин,
С.А. Дубровский, Я.В. Кудрявцев (зам. главного редактора), С.В. Люлин,
А.Л. Максимов, Ю. Мэнь, А.Н. Озерин, П.М. Пахомов, А.А. Полоцкий,
С.А. Пономаренко, В.Г. Сергеев, И.Л. Федюшкин, О.Е. Филиппова, А.Р. Хохлов,
Е.В. Черникова (отв. секретарь), С. Чжу, Ю.А. Щипунов, А.В. Якиманский

Зав. редакцией Е.Г. Горшенина

Адрес редакции: 119991 Москва, Ленинский пр., 29
ИНХС РАН, тел. 8(495)952-50-68, E-mail: vms@ips.ac.ru

Москва

ФГБУ «Издательство «Наука»

© Российская академия наук, 2024

© Редакция журнала “Высокомолекулярные
соединения” (составитель), 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Том 66, номер 4, серия Б, 2024

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТЫ

Особенности взаимодействия полиакриловой кислоты и разветвленного полиэтиленimina в водных растворах

В. С. Виноградов, А. С. Озерин, Ф. С. Радченко, И. А. Новаков 213

МЕДИЦИНСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Сополимеры акриламидов и акриловой кислоты с противовирусной активностью

Е. Ф. Панарин, О. Н. Журавская, А. В. Ситко, Е. Н. Власова, А. А. Штро 218

Сравнение эффективности нанореакторов для пероксиоксалатной хемилюминесцентной реакции в водной среде

Е. О. Фомин, Е. А. Якимова, Н. П. Якимов, И. Д. Гроздова, Н. С. Мелик-Нубаров 223

Синтез альтернантных полимерных щеток с боковыми поли-2-алкил-2-оксазолиновыми цепями для биомедицинских применений

А. Н. Блохин, Т. Ю. Кирилэ, А. Б. Разина, А. П. Филиппов, А. В. Теньковцев 236

ДЕСТРУКЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

Роль аммиака в деструкции полипропиленкарбоната в условиях ускоренного компостирования

Е. В. Черникова, Е. С. Трофимчук, В. В. Миронов, К. В. Ефремова, А. В. Плуталова, Е. А. Лысенко, А. Ф. Асаченко, С. А. Ржевский, М. А. Топчий, И. П. Белецкая 246

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И РАЗВЕТВЛЕННОГО ПОЛИЭТИЛЕНИМИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2024 г. В. С. Виноградов^а, А. С. Озерин^{а, *}, Ф. С. Радченко^а, И. А. Новаков^а

^а Волгоградский государственный технический университет

40005 Волгоград, пр. им. В.И. Ленина, 28

*e-mail: asozerin@vstu.ru

Поступила в редакцию 29.05.2024 г.

После доработки 29.10.2024 г.

Принята в печать 12.11.2024 г.

Изучены особенности образования интерполиэлектrolитных комплексов между макромолекулами полиакриловой кислоты и разветвленного полиэтиленимина в водном растворе. Установлено, что pH среды оказывает существенное влияние как на растворимость стехиометричного интерполиэлектrolитного комплекса, так и на возможность образования растворимого нестехиометричного комплекса. Показано, что растворимость стехиометричного комплекса и возможность образования растворимого нестехиометричного комплекса зависят от степени ионизации свободных не связанных в комплекс карбоксильных групп полиакриловой кислоты.

DOI: 10.31857/S2308113924040015, EDN: MNLSXI

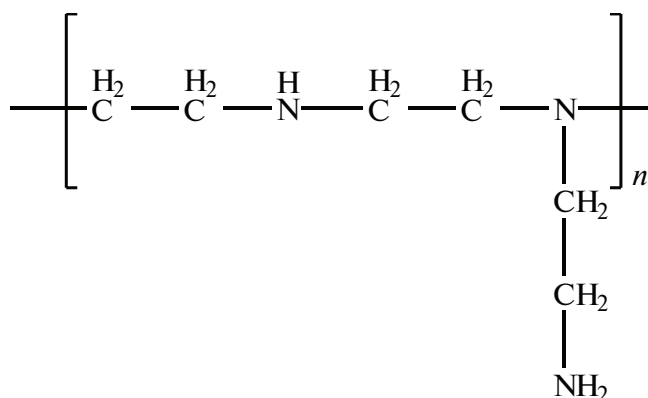
Исследованию закономерностей образования интерполиэлектrolитных полимерных комплексов (ИПЭК), представляющих собой продукты электростатических взаимодействий между противоположно заряженными функциональными группами поликатионов и полианионов, посвящено большое количество работ [1–11]. Наиболее известными на сегодняшний день являются комплексы полиэлектролитов, у которых заряженные функциональные группы расположены либо в основной, либо в боковых цепях. В последнее время появились работы прикладного характера, в которых были использованы ИПЭК на основе разветвленного полиэтиленимина и полиакриловой кислоты [12–17], однако в них не установлены закономерности образования самих ИПЭК. Таким образом, изучение закономерностей образования ИПЭК, где хотя бы один из компонентов выступает полиэлектролитом с заряженными функциональными группами в основной и в боковых цепях, в частности разветвленный полиэтиленимин, позволит расширить возможности практического применения ИПЭК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящей работе задействовали разветвленный ПЭИ молекулярной массы 2.5×10^4 и полиакриловую кислоту (ПАК) молекулярной массы 2.4×10^5 фирмы “Aldrich Chemical Co”, HCl 0.1 моль/л стандарт-титр и NaOH квалифи-

кации ч.д.а. Общества с ограниченной ответственностью “Экрос-Аналитика”.

Ранее [18] методом ядерного магнитного резонанса изучали составы некоторых коммерческих разветвленных ПЭИ, в их число входил и используемый в данной работе. Согласно проведенному исследованию, количество первичных, вторичных и третичных аминных групп примерно одинаково, что позволяет представить элементарное звено разветвленного ПЭИ в следующем виде:



В качестве растворителя для приготовления растворов применяли дистиллированную воду, полученную перегонкой при нормальных условиях с последующим пропусканием через установку, чтобы добиться особо чистой воды типа “Водолей” (ООО “НПП Химэлектроника”).

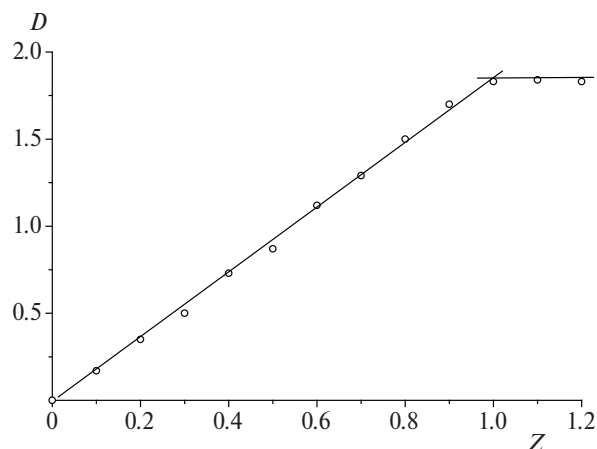


Рис. 1. Зависимость оптической плотности водных растворов смеси полиакриловой кислоты и полиэтиленimina от соотношения реагентов $Z = [\text{ПЭИ}] / [\text{ПАК}]$.

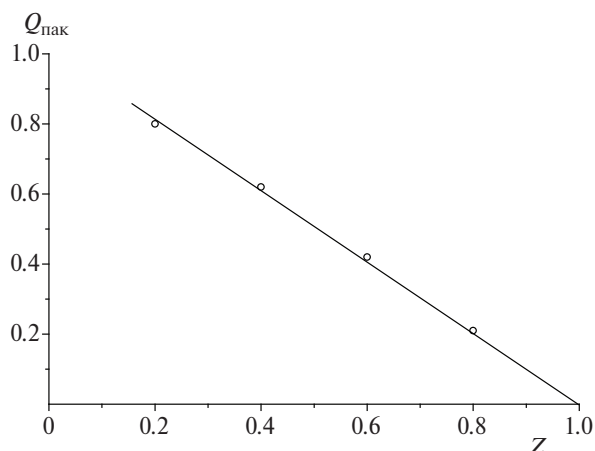


Рис. 2. Зависимость доли полиакриловой кислоты в супернатанте $Q_{\text{ПАК}}$ от состава смеси Z .

Турбидиметрическое титрование при длине волны 540 нм водных растворов смесей полимеров осуществляли с помощью спектрофотометра “Cary 60 UV-Vis” (“Agilent Technologies, Inc.”) и кварцевой кюветы с толщиной поглощающего слоя 1.0 см.

Метрическое титрование pH проводили с использованием метра pH 300 (“HANNA Instruments”, США) со стеклянным электродом “HI 1131” и перемешивающим магнитным устройством.

Центрифугирование осадков осуществляли с помощью лабораторной универсальной центрифуги “Hermle Z200” (Германия) 6000 об/мин с угловым ротором для пробирок 50 мл.

Размер частиц определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размера частиц и зета-потенциала “Photocor Compact-Z” (Россия) с диапазоном измерения от 0.5 нм до 10 мкм коэффициентом диффузии 10^{-5} – 10^{-10} см²/с. Измерения вели при угле рассеивания 90° и термостатировании образцов до 23 °С. Обработку данных проводили с помощью программного пакета “Photocor”.

Исходные водные растворы полиакриловой кислоты и полиэтиленimina концентрацией 0.1 моль/л готовили растворением исходных полимеров в воде с pH 7.0. Значения pH полученных растворов полиэтиленimina и полиакриловой кислоты составляли 10.5 и 3.6 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе работы было обнаружено, что при титровании водного раствора ПАК раствором разветвленного ПЭИ со степенями полимериза-

ции 3.33×10^3 , 1.93×10^2 и pH 3.6, 10.5 соответственно добавление незначительного количества разветвленного ПЭИ приводит к появлению опалесценции раствора. Зависимость оптической плотности раствора смеси от мольного соотношения функциональных групп полиэлектролитов: $Z = [\text{N}] / [\text{COOH}]$, где $[\text{N}]$ для разветвленного ПЭИ равно сумме концентрации первичных, вторичных и третичных аминных групп показана на рис. 1.

Увеличение содержания разветвленного ПЭИ в растворе смеси до мольного соотношения функциональных групп полиэлектролитов $Z = 1$ сопровождается линейным возрастанием оптической плотности, что может свидетельствовать о накоплении в растворе нерастворимого интерполиэлектролитного комплекса постоянного состава Φ . Под составом нерастворимого ИПЭК следует понимать мольное соотношение функциональных групп полиэлектролитов в комплексе: $\Phi = [\text{N}] / [\text{COOH}]$.

Для определения состава нерастворимого ИПЭК были приготовлены смеси ПАК с разветвленным ПЭИ, в которых концентрация ПАК была постоянной (0.005 моль/л), а концентрация разветвленного ПЭИ изменялась таким образом, чтобы получить смеси с $Z = 0.2, 0.4, 0.6$ и 0.8 .

Далее смеси подвергались центрифугированию с целью отделения осадков, а надосадочные жидкости были исследованы методом потенциометрического титрования на оставшуюся в растворе ПАК.

На рис. 2 представлена зависимость доли ПАК, остающейся в супернатанте $Q_{\text{ПАК}}$ от состава смеси Z . Полученная зависимость линейна, что свидетельствует о накоплении в осадке комплекса постоянного состава.

Точка пересечения прямой зависимости с осью абсцисс соответствует такому составу смеси, при котором разветвленный ПЭИ и ПАК связываются количественно и состав смеси Z совпадает с составом нерастворимого ИПЭК – ϕ . В данном случае – $Z = \phi = 1$.

Таким образом, в процессе смешения исходных водных растворов ПАК и разветвленного ПЭИ в интервале $0 < Z \leq 1$ образуется стехиометричный нерастворимый ИПЭК, т.е. получить растворимый нестехиометричный ИПЭК при любом соотношении полиэлектролитов не представляется возможным. Этот результат отличен от результатов работ [19, 20], в которых растворимые ИПЭК на основе линейного ПЭИ и ПАК получали в относительно широком интервале мольных соотношений компонентов.

Влияние pH среды на растворимость и устойчивость стехиометричного ИПЭК было исследовано по изменению фазового состояния раствора, содержащего стехиометричный ИПЭК в процессе поочередного титрования водными растворами HCl и NaOH:

Раствор	Осадок	Зона растворения осадка	Раствор
pH	2.4	5.9	7.5

Полученные результаты демонстрируют, что растворение осадка стехиометричного ИПЭК происходит как в кислой, так и в щелочной среде pH: в кислой – резко в очень узком интервале, а в щелочной – в широком интервале изменения pH среды.

Гомогенные растворы смесей ПАК и разветвленного ПЭИ стехиометричного состава с pH равными 2 и 8, а также индивидуальные растворы ПАК и разветвленного ПЭИ по отдельности с аналогичными значениями pH были изучены методом динамического светорассеяния (табл. 1).

Таблица 1. Зависимость гидродинамического радиуса макромолекул ПЭИ, ПАК и их смеси с $Z = 1$ от pH среды

pH	$R_{e\text{ПЭИ}}$, нм	$R_{e\text{ПАК}}$, нм	$R_{e\text{смесь}}$, нм
2	28	27	28
8	30	68	43

Автокорреляционные функции для всех исследуемых растворов мономодальны, что свидетель-

ствует о наличии в каждом из них макромолекулярных клубков близкого размера.

В кислой среде во всех трех растворах обнаружены макромолекулярные клубки практически одинакового размера, что не позволяет однозначно свидетельствовать о том, находится ли в растворе смеси полиэлектролитов растворимый ИПЭК стехиометрического состава или два полиэлектролита не связанные друг с другом в комплекс.

В щелочной среде в растворе смеси полиэлектролитов наблюдаются объекты, гидродинамические радиусы которых сильно отличаются от аналогичных величин для индивидуальных растворов разветвленного ПЭИ и ПАК. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что при pH 8 в растворе наблюдается растворимый стехиометричный ИПЭК.

Следует особо отметить, что образование растворимого стехиометричного ИПЭК происходит при значении pH ~7.5, которое, по мнению авторов работы [19], соответствует близкой к единице степени завершенности реакции между противоположно заряженными функциональными группами линейного ПЭИ и ПАК в частицах ИПЭК. В случае линейного ПЭИ должно происходить формирование нерастворимого стехиометричного ИПЭК.

Образование растворимого стехиометричного ИПЭК при использовании разветвленного ПЭИ можно объяснить следующим.

В работе [21] были смоделированы процессы протонирования линейных гребенчатых и сверхразветвленных полиэлектролитов. Если спроецировать результаты моделирования на использованный в работе разветвленный ПЭИ, то можно полагать, что сначала будут протонироваться первичные аминогруппы, находящиеся в боковых ответвлениях, затем вторичные аминогруппы в основной цепи и только потом третичные аминогруппы основной цепи.

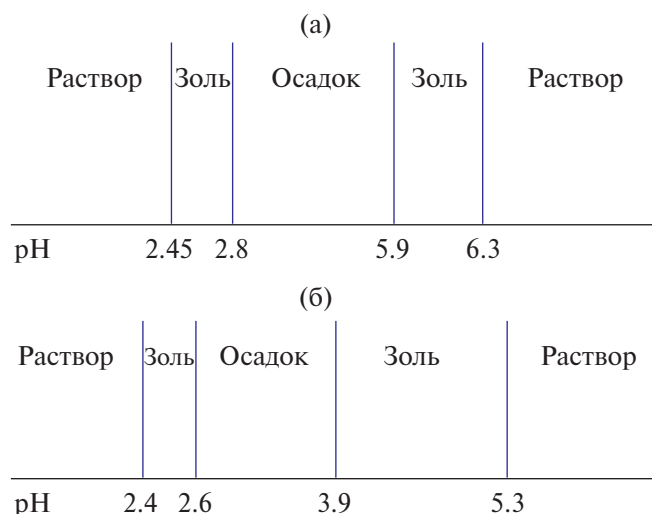
Так, установлено [22], что при титровании водного раствора разветвленного ПЭИ протонирование первичных и вторичных аминогрупп происходит одновременно, т.е. константы их диссоциации имеют близкие значения.

Проведенное титрование используемого в работе разветвленного ПЭИ раствором HCl показало, что в ходе эксперимента протонируется около 2/3 аминогрупп разветвленного ПЭИ, что как раз соответствует суммарному количеству первичных и вторичных аминогрупп.

Таким образом, в частицах стехиометричного ИПЭК не все аминогруппы разветвленного ПЭИ и ПАК образуют солевые связи. Не связанные в ИПЭК звенья ПАК при добавлении щелочи

образуют свободные солевые группы, в результате чего улучшается сродство частиц стехиометричного ИПЭК к растворителю, и он становится растворимым.

Для изучения влияния pH среды на растворимость и устойчивость ИПЭК, полученного при смешении нестехиометричного количества ПАК и разветвленного ПЭИ, было приготовлено два раствора смесей полиэлектролитов с одинаковым $Z = 0.25$, но разными величинами pH среды равными 3.6 (а) и 10.5 (б), что соответствует pH исходных растворов ПАК и ПЭИ. Отметим, что оба раствора смесей оказались прозрачными. Далее растворы подвергались титрованию (раствор с pH 3.6 титровали NaOH, а раствор с pH 10.5 титровали HCl концентрацией 0.1 н), в ходе которого было зафиксировано изменение фазового состояния раствора смеси:



Полученные результаты показывают, что образование нерастворимого ИПЭК наблюдается в широком интервале pH среды. Причем если в кислой среде образование золя и осадка происходит примерно при одинаковых pH, не зависимо от того в кислой или щелочной среде протекает титрование, то в щелочной области значения pH, соответствующие образованию и исчезновению золя и осадка, существенно различаются.

При проведении титрования из каждого раствора смесей были отобраны алиquotы гомогенных растворов при pH 2 и 7, а также алиquotы надосадочных жидкостей при pH 3.5. Надосадочные жидкости подвергались дополнительному центрифугированию и фильтрации через мембранный фильтр с размером пор 450 нм для наиболее полного удаления частиц нерастворимого ИПЭК. Полученные растворы, а также индивидуальные растворы ПАК и разветвленного ПЭИ при аналогичных pH были исследованы методом динамического светорассеяния (табл. 2). Уста-

новлено, что автокорреляционные функции для всех исследуемых растворов мономодальны, что свидетельствует о наличии в каждом из растворов макромолекулярных клубков одного размера.

Таблица 2. Величина гидродинамического радиуса макромолекул разветвленного ПЭИ, ПАК, а также их гомогенных смесей и супернатантов при разных значениях pH среды

pH	Re _{ПЭИ} , нм	Re _{ПАК} , нм	Re _{смеси} , нм
2.0	28	27	28
3.5	29	28	29
7.0	31	68	52

При значении pH 2.0 макромолекулярные клубки разветвленного ПЭИ, ПАК и раствора их смеси имеют близкие гидродинамические радиусы, что не позволяет определить образование растворимого нестехиометричного ИПЭК этим методом.

В случае показателя pH 3.5 гидродинамический радиус макромолекул в супернатанте совпадает с размерами макромолекул ПАК. Однако следует отметить, что величина гидродинамического радиуса макромолекул разветвленного ПЭИ отличается незначительно от аналогичных значений при pH 2.0.

Гидродинамический радиус частиц раствора нестехиометричной смеси при pH 7 существенно отличается от чистых растворов разветвленного ПЭИ и ПАК. При этом учитывая то, что в растворе присутствуют частицы только одного размера, можно сделать вывод об образовании растворимого нестехиометричного ИПЭК с равномерным распределением макромолекул разветвленного ПЭИ по макромолекулам ПАК.

Предварительно отфильтрованные от частиц нерастворимого ИПЭК алиquotы растворов супернатантов, полученных при pH 3.5, были изучены методом потенциометрического титрования. Полученные зависимости соответствуют кривым титрования чистого раствора ПАК, рассчитанная из них концентрация ПАК составляет 3/4 от исходной концентрации ПАК, используемой для приготовления нестехиометричного ИПЭК. Возможно предположить, что в осадке находится стехиометрический ИПЭК, а в супернатанте избыток свободной ПАК.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в случае разветвленного ПЭИ и ПАК на возможность образования растворимого стехиометричного ИПЭК существенное влияние оказывает не только ионная сила раствора, значения степеней полимеризации полиэлектролитов и их соотношение в смеси, но и pH среды. В щелоч-

ной, нейтральной и очень слабокислой области рН образуются растворимые нестехиометричные ИПЭК. При дальнейшем понижении рН растворимость нестехиометричного ИПЭК уменьшается подобно, как это происходит при увеличении ионной силы растворов нестехиометричных ИПЭК [19, 20]. И наконец, при определенном значении рН растворимость становится критической и происходит перераспределение макромолекул разветвленного ПЭИ по макромолекулам ПАК, в результате чего образуется нерастворимый стехиометричный ИПЭК, а в растворе остается свободная избыточная ПАК.

Установленные закономерности комплексообразования исследованных слабых противоположно заряженных полиэлектролитов могут быть применены при разработке реагентов, используемых в качестве структурообразователей почв [23] для предотвращения их водной и ветровой эрозии с одновременным повышением плодородия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FZUS-2023-0003 на основании соглашения № 075-03-2023-055 от 13.01.2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зезин А.Б., Луценко В.В., Изумрудов В.А., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. Б. 1974. Т. 16. № 3. С. 600.
2. Изумрудов В.А. Зезин А.Б. // Высокомолек. соед. А. 1976. Т. 18. № 11. С. 2488.
3. Изумрудов В.А., Касаикин В.А., Ермакова Л.Н., Зезин А.Б. // Высокомолек. соед. А. 1978. Т. 20. № 2. С. 400.
4. Харенко О.А., Изумрудов В.А., Харенко А.В., Касаикин В.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1979. Т. 21. № 12. С. 2726.
5. Кабанов В.А., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. Б. 1979. Т. 21. № 2. С. 243.
6. Tsuchida E., Abe K. // Adv. Polym. Sci. 1982. V. 45. P. 1.
7. Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Успехи химии. 1982. Т. 51. Вып. 9. С. 1447.
8. Papisov I.M., Litmanovich A.A. // Adv. Polym. Sci. 1989. V. 90. P. 140.
9. Thunemann A.F., Muller M., Dautzenberg H., Joanny J.-F., Lowen H. // Adv. Polym. Sci. 2004. V. 166. P. 113.
10. Kabanov V.A. // Russ. Chem. Rev. 2005. V. 74 № 1. P. 3.
11. Oskolkov N.N., Potemkin I.I. // Macromolecules. 2007. V. 40. № 23. P. 8423.
12. Müller M., Keßler B., Fröhlich J., Poeschla S., Torgler B. // Polymers. 2011. V. 3. P. 762.
13. Demadis K.D., Paspalaki M., Theodorou J. // Ind. Eng. Chem. Res. 2011. V. 50. P. 5873.
14. Giron-Gonzalez M.D., Salto-Gonzalez R., Lopez-Jaramillo F.J., Salinas-Castillo A., Mariano A.B.J., Fernando O. // Bioconjugate Chem. 2016. V. 27. P. 549.
15. Morozov A.S., Bessonov I.V., Davankov V.A. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2019. V. 93. № 7. P. 1382.
16. Malanina A.N., Kuzin Yu.I., Ivanov A.N., Ziyatdinova G.K., Shurpik D.N., Stoikov I.I., Evtugyn G.A. // J. Anal. Chem. 2022. V. 77. P. 185.
17. Solier Y.N., Mocchiutti P., Inalbon M.C., Zanuttini M.A. // Macromol. Mater. Eng. 2022. V. 307. Is. 10. № 202200108.
18. Harpe A., Petersen H., Li Y., Kissel Th. // J. Controll. Release. 2000. V. 69. P. 309.
19. Кабанов В.А., Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Изумрудов В.А., Рыжиков С.В. // Докл. АН СССР. Сер. Физическая химия. 1982. Т. 262. № 6. С. 1419.
20. Кабанов В.А., Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Рыжиков С.В. // Докл. АН СССР. Сер. Физическая химия. 1982. Т. 267. № 4. С. 862.
21. Koper G.J.M., Borkovec M. // Polymer. 2010. V. 51. P. 5649.
22. Choosakoonkriang S., Lobo B.A., Koe G.S., Koe J.G., Middaugh C.R. // J. Pharmac. Sci. 2003. V. 92. № 8. P. 1710.
23. Smagin A., Panova I., Ilyasov L., Ogawa K., Adachi Y., Yaroslavov A. // J. Appl. Polym. Sci. 2021. V. 138. P. 50754.

СОПОЛИМЕРЫ АКРИЛАМИДОВ И АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© 2024 г. Е. Ф. Панарин^а*, О. Н. Журавская^а, А. В. Ситко^а,
Е. Н. Власова^а, А. А. Штро^б

^аФилиал федерального государственного бюджетного учреждения "Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова" Национального исследовательского центра "Курчатовский институт" -
Институт высокомолекулярных соединений.

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

^бНаучно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева

197376 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17

*e-mail: efra99@mail.ru

Поступила в редакцию 17.06.2024 г.

После доработки 09.10.2024 г.

Принята в печать 23.10.2024 г.

Реакциями в цепях полиакрилового ангидрида с ароматическими аминами впервые синтезированы карбоксильные полиэлектролиты – водорастворимые сополимеры акриловой кислоты с N-замещенными акриламидами. Установлена структура сополимеров и состав, определены их молекулярно-массовые характеристики. Показана возможность получения чередующихся сополимеров акриловой кислоты. Синтезированы сополимеры разного состава, обладающие низкой цитотоксичностью и активностью в отношении вируса простого герпеса.

DOI: 10.31857/S2308113924040028, EDN: MNIMEE

Несмотря на значительные достижения в области вакцинотерапии, вирусные инфекции по-прежнему остаются важной проблемой здравоохранения. Появление устойчивых к вакцинам вирусов происходит очень быстро. Кроме того, хранение вакцин и их транспортировка требуют соблюдения строгого температурного режима. В условиях сезонных респираторных инфекций и с появлением в мире опасных патогенных вирусов, таких как Ebola, Zika, SARS, HIV и других, против которых вакцины отсутствуют, особенно актуальна потребность в поиске и разработке новых противовирусных средств широкого спектра действия, нейтрализующих вирусы или блокирующих их проникновение в клетку. Среди перспективного класса противовирусных веществ особый интерес представляют высокомолекулярные соединения – водорастворимые синтетические и природные анионные полиэлектролиты.

Впервые противовирусная активность была обнаружена в середине прошлого столетия у полиакриловой и полиметакриловой кислоты [1]. Их активность обусловлена способностью блокировать взаимодействия вирусов с клетками "хозяй-

на", а также индуцировать выработку организмом специфического противовирусного белка – интерферона, который вырабатывается зараженной клеткой для предупреждения соседних клеток [2]. Эпидемия ВИЧ, начавшаяся в 80-х годах XX века, стимулировала исследования по поиску полимеров с противовирусной активностью. Высокую активность продемонстрировали многие полианионные полиэлектролиты синтетические и природные, содержащие ионогенные, фосфатные, фосфонатные, карбоксильные и сульфо-группы [3, 4]. В современных условиях с появлением новых мутантных штаммов коронавируса и волнами сезонных респираторных инфекций целесообразно вести активный поиск макромолекул различного химического строения, обладающих противовирусной активностью, и установления взаимосвязи их строения с биологической активностью.

Целью настоящей работы являлся синтез анионных полиэлектролитов: сополимеров акриламидов различного строения с акриловой кислотой реакциями в цепях полиакрилового ангидрида, установления влияния их химического строения акриламидного звена на противовирусную активность и цитотоксичность.

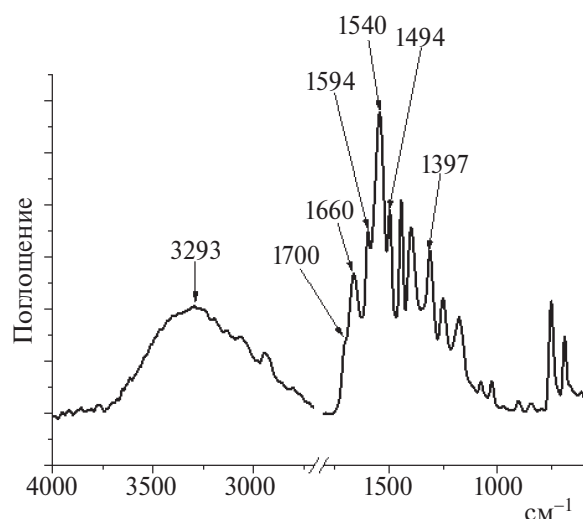


Рис. 1. ИК-спектр сополимера натриевой соли акриловой кислоты с акрилоиланилидом

$[\eta] = 1.05 \times 10^{-3} \text{ М}^{0.54}$ [7]; молекулярная масса находилась в интервале $(75\text{--}81) \times 10^3$.

Для идентификации полученных ПАА и ПАК записывали ИК-спектры на приборе “Shimadzu”, “Traffinity-1S” в таблетках КВг. В спектрах ПАА наблюдали две полосы поглощения карбонильных групп $1750\text{--}1800 \text{ см}^{-1}$, а также полосы валентных колебаний C--O--C при 1040 см^{-1} . После гидролиза ПАА в ИК-спектрах ПАК прослеживается исчезновение двух ангидридных полос в области $1750\text{--}1800 \text{ см}^{-1}$ и появление одной карбонильной группы --CO в области 1700 см^{-1} и --COOH в области $1420\text{--}1300 \text{ см}^{-1}$.

Состав сополимеров определяли по данным элементного анализа на азот и методом УФ-спектроскопии. Спектры регистрировали на спектрофотометре “СФ-256 УВИ” (Общество с ограниченной ответственностью “ЛОМО Фотоника”, Россия): $\lambda_{\text{max}} = 215$ (I), 236 (II), 284 (III), 286 (IV) и 243 нм (V). Строение сополимеров подтверждено данными ИК-спектроскопии (рис. 1; табл. 1) и спектрами ЯМР ^1H .

ИК-спектры регистрировали на ИК-фурье-спектрометре “Vertex 70” фирмы “Bruker” при разрешении 4 см^{-1} , число сканов 60. При регистрации спектров использовали микроприставку однократного НПВО “Pike” с рабочим элементом, изготовленным из ZnSe . При регистрации спектров однократного НПВО вводили поправку, учитывающую глубину проникновения луча в образец в зависимости от частоты.

Исследование противовирусной активности синтезированных сополимеров в отношении вируса простого герпеса первого типа и цитотоксичности осуществляли на культуре клеток Vero в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России с использованием стандартных методов [8, 9]. Вирус простого герпеса получали из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций (накоплен на культуре клеток Vero), далее из вирусосодержащей культуральной жидкости готовили серию аликвот. Полученные аликвоты хранили при температуре -80°C .

В работе использовали клеточную культуру Vero (почечный эпителий зеленой мармашки), полученную из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций. Для оценки противовирусной активности в отношении простого герпеса первого типа готовили серию 3-кратных разведений веществ, начиная от 2 ЦТД₅₀ (50%-ная цитотоксичная доза, доза препарата, вызывающая гибель половины клеток) на поддерживающей среде “Альфа-МЕМ”, содержащую 20 мкг/мл ципрофлоксацина и 2% фетальной бычьей сыворотки (“Биолот”, Россия). Эти растворы вносили в культуру клеток Vero по 100 мкл на лунку 96-луночного планшета в двукратной концентрации и сразу же добавляли по 100 мкл вируса с концентрацией вирусных частиц в аликвоте не менее 10^6 в серии из семи 10-кратных разведений ($10^{-1}\text{--}10^{-7}$) и инкубировали в течение 1 ч при $T = 37^\circ\text{C}$ и 5% CO_2 . Далее клетки отмывали от вируса поддерживаю-

Таблица 1. Основные характеристические ИК-спектральные полосы синтезированных сополимеров

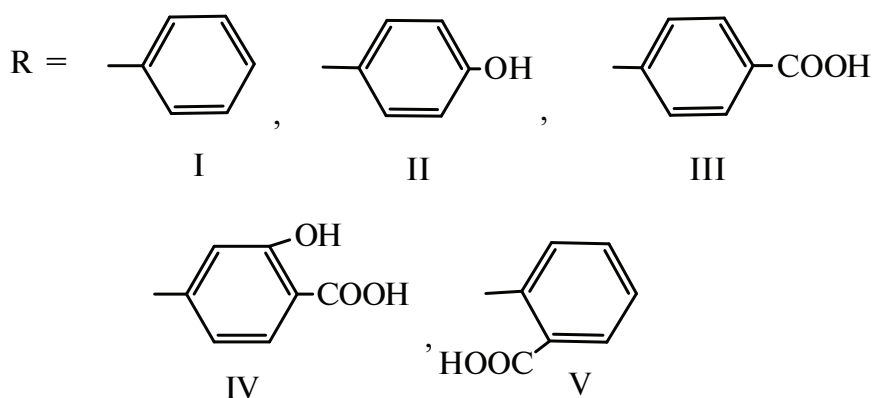
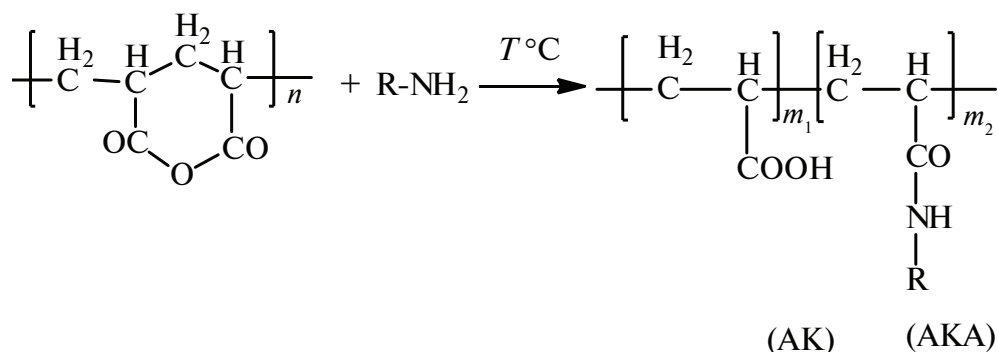
R	NH валентные колебания (см^{-1})	$\text{--CH}_2\text{--}$ (см^{-1})	COOH (см^{-1})	C=O , амид I (см^{-1})	Колебания ароматического скелета (см^{-1})	COO^- , асимм./симм. (см^{-1})
I	3293	2920–2850	1700	1660	1594, 1494	1540/1397
II	3280	2920–2850	–	1645	1606, 151	1544/1410
III	3294	2920–2850	1700 плечо	1673	1599, 1447	1526/1384
IV	3289	2920–2850	1698	1670	1598, 1501	1544/1305
V	3300	2920–2850	1701, 1683	1657	1587, 1508	1510/1387

щей средой и снова вносили в лунки по 100 мкл разведений тестируемого средства, после чего во все лунки вносили по 100 мкл поддерживающей среды. Планшеты инкубировали в течение 3-х суток при $T = 37^\circ\text{C}$ и 5% CO_2 в CO_2 -инкубаторе, а затем оценивали выживаемость клеток с помощью микротетразолиевого теста (МТТ-тест). Титр вируса во всех случаях рассчитывали по методу Рида и Менча [8] и выражали в 50%-ных тканевых инфекционных дозах

(ТИД₅₀). На основании полученных данных рассчитывали 50%-ную ингибирующую концентрацию (ЭД₅₀).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ниже показан синтез сополимеров акриловой кислоты (АК) с N-акрилоильными производными ароматических аминов и аминокислот (АКА):



В ИК-спектре (рис. 1) сополимера натриевой соли акриловой кислоты с акрилоиланилидом присутствует широкая полоса $3500\text{--}2500\text{ см}^{-1}$ — колебания связи —OH , на фоне которой заметна полоса 3293 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям группы —NH вторичного амида, $2945\text{--}2939\text{ см}^{-1}$ — колебания группы —CH_2 полимерной цепи, 1660 см^{-1} — полоса поглощения C=O амидной группы (амид 1), 1594 и 1494 см^{-1} — плоскостные колебания C=C ароматического скелета. Полосы 1540 и 1397 см^{-1} относятся соответственно к антисимметричным и симметричным колебаниям ионизованной карбоксильной группы COO^- . Полоса деформационных колебаний группы —NH вторичного амида (амид 2) должна находиться в интервале $1570\text{--}1515\text{ см}^{-1}$ и не может быть выделена на фоне интенсивной полосы 1540 см^{-1} . Плечо в области 1700 см^{-1}

свидетельствует о неполной ионизации полиакриловой кислоты. Другие сополимеры имеют аналогичные спектральные характеристики (табл. 1).

Спектры ЯМР ^1H были зарегистрированы на спектрометре “Bruker Avance-400” (Германия) с рабочей частотой 400 МГц относительно сигналов растворителя D_2O (4.78 м.д.), которые подтверждают строение и состав полученных сополимеров. На примере спектра (рис. 2) сополимера натриевой соли акриловой кислоты с акрилоиламинобензоатом натрия протоны ароматического кольца обнаруживаются по группе сигналов в интервале $\delta = 7.0\text{--}7.5\text{ м.д.}$, сигнал продукта разложения ДМФА $\delta = 2.6\text{ м.д.}$, сигналы CH — основной цепи $\delta = 1.8\text{--}2.8\text{ м.д.}$, сигналы CH_2 — основной цепи в области $1.2\text{--}1.8\text{ м.д.}$

Таблица 2. Условия ацилирования ароматических аминов и аминокислот ПАА, растворитель ДМФА. Состав и характеристики синтезированных сополимеров (M₁ – АК) и (M₂ – АКА)

R	Мол. соотношение ПАА : : R-NH ₂	[η] ²⁵ °C в 2 N NaOH, дл/г	УФ-спек- троскопия, λ _{max}	ЯМР ¹ H	Противовирусная активность против герпеса первого типа	
			M ₁ / M ₂ , мол.%	M ₁ / M ₂ , мол.%	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ , мкг/мл
Анилин (I)	1 : 3	0.22	57 / 43	59 / 41	>50	47.38
<i>n</i> -аминофенол (II)	1 : 3	0.29	43 / 57	55 / 45	>50	4.5
<i>n</i> -АБК (III)	1 : 3	0.41	61 / 39	60 / 40	>50	1.4
<i>n</i> -АСК (IV)	1 : 3	0.45	78 / 22	77 / 23	>50	<0.6
<i>o</i> -аминобензойная кислота (V)	1 : 3	0.44	86 / 14	77 / 23	>50	<0.6
ПАК	–	(75–81) × 10 ³	– / –	– / –	>50	>50

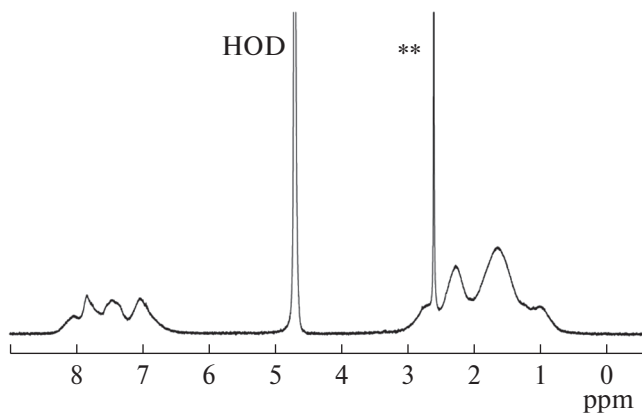


Рис. 2. Спектр ЯМР ¹H сополимера натриевой соли акриловой кислоты с акрилоиламинобензоатом натрия.

Из данных (табл. 2) видно, что впервые синтезированные сополимеры акриламидов с акриловой кислотой проявляют высокую противовирусную активность по сравнению с полиакриловой кислотой. Модификация ПАК с введением в ее структуру ароматических фрагментов приводит к резкому повышению противовирусной активности, указывая тем самым на существенную роль гидрофобных факторов при взаимодействии сополимеров с клетками и вирионами (вирусными частицами).

Таким образом, наиболее высокую активность показали сополимеры акриловой кислоты с акрилоил-*n*-аминобензойной кислотой, акрилоил-*n*-аминосалициловой кислотой, акрилоил-*n*-аминофенолом, акрилоил-*o*-аминобензойной кислотой. Эти сополимеры перспективны для дальнейшего изучения.

Авторы выражают благодарность Д.Н. Разгуляевой, А.М. Клабукову, А.В. Галочкиной, А.В. Гаршининой, принимавших участие в оценке противовирусной активности образцов.

Работа выполнена в рамках Госзадания “Полимеры для биомедицины” (регистр.

№ 124013000730-3); а также за счет средств Государственного Задания Министерства Здравоохранения РФ “Молекулярно-биологические подходы к разработке нового лекарственного средства для терапии заболеваний, вызванных штаммами вируса простого герпеса, резистентными к существующим этиотропным препаратам, TVKQ-2024-0004”.

Настоящая статья не содержит описания исследований с использованием в качестве объектов животных и людей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Somer P.D., Clercq E.D., Billiau A., Schonne E., Claesen M.* // J. Virol. 1968. V. 2. № 9. P. 878.
2. *Merigan T.C., Finkelstein M.S.* // Virology. 1968. V. 35. № 3. P. 363.
3. *Anderson R.A., Feathergill K., Diao X., Cooper M., Kirkpatrick R., Spear P., Waller D.P., Chany C., Doncel G.F., Lourens B., Zaneveld L.J.* // J. Andrology. 2000. V. 21. № 6. P. 862.
4. *Schandock F., Riber C.F., Röcker A., Müller J.A., Harms M., Gajda P., Zuwala K., Andersen A.H.F., Lovschall K.B., Tolstrup M., Keppel F., Münch J., Zelikin A.N.* // Adv. Healthc. Mater. 2017. V. 6. № 23. P. 1700748.
5. Кейл Б. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966.
6. Барабашина Р.А., Слепцова О.М. А. с. 888793/23-4 СССР // Б.И. 1965. Бюлл. №13. SU 172313 A1.
7. *Ryuichi S.* // J. Chem. Soc. Japan. Pure Chem. Sec. 1962. V. 83. № 4. P. 386.
8. *Reed L.J., Muench H.* // J. Am. Epidemiology. 1938. V. 27. P. 493.
9. Разгуляева Д.Н., Клабуков А.М., Галочкина А.В., Гаршинина А.В., Журавская О.Н., Гаврилова И.И., Манахов В.А., Нестерова Н.А., Штро А.А., Панарин Е.Ф. // Антибиотики и химиотерапия. 2023. Т. 68. № 9–10. С. 34.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАНОРЕАКТОРОВ ДЛЯ ПЕРОКСИОКСАЛАТНОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ РЕАКЦИИ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

©2024 г. Е. О. Фомин^а, Е. А. Якимова^а, Н. П. Якимов^а, И. Д. Гроздова^а,
Н. С. Мелик-Нубаров^{а, *}

^а Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы

*e-mail: meliknubarovns@gmail.com

Поступила в редакцию

После доработки

Принята к публикации

Пероксиоксалатная хемилюминесцентная реакция способна эффективно возбуждать фотосенсибилизаторы, применяющиеся в тераностике для идентификации и обнаружения раковых клеток, за счет активной генерации пероксида водорода в них. Однако субстраты пероксиоксалатной реакции, представляющие собой ароматические оксалаты, легко гидролизуются в водной среде. Солюбилизация в нанореакторы с гидрофобным ядром позволяет существенно повысить их стабильность. В настоящей работе мы впервые сравнили эффективность пероксиоксалатной реакции в эмульсионных и мицеллярных нанореакторах. Для этого использовали два оксалата: высокоактивный *бис*-(2,4,5-трихлор-6-(фенилоксикарбонил)фенил) оксалат и почти в 15 раз менее активный оксалат на основе природной аминокислоты L-тирозина (БТЭЭ-оксалат). Исследуемые оксалаты существенно различались в pK_a уходящей группы, цитотоксичности и гидрофобности. Включение оксалатов в эмульсионные нанореакторы в обоих случаях увеличило их стабильность примерно на два порядка по сравнению с гомогенным раствором ТГФ/вода (4 : 1). Однако эмульсии со временем расслаивались вследствие оствальдовского созревания. В отличие от эмульсий мицеллы блок-сополимера лактида и этиленгликоля проявляли прекрасную коллоидную стабильность и обеспечивали низкую скорость гидролиза обоих оксалатов. Активность оксалата на основе природной аминокислоты L-тирозина, солюбилизованного в мицеллы, превысила активность *бис*-(2,4,5-трихлор-6-(фенилоксикарбонил)фенил) оксалата, что указывает на избирательность влияния нанореакторов с твердым ядром на эффективность пероксиоксалатной хемилюминесцентной реакции.

DOI: 10.31857/S2308113924040036, EDN: MNDUHU

ВВЕДЕНИЕ

Фотохимические методы и в частности фотодинамическая терапия активно используются для лечения широкого круга онкологических заболеваний и гнойных ран. Однако их применение для терапии глубокозалегающих опухолей ограничено низкой прозрачностью тканей организма [1]. Эти ограничения можно преодолеть, заменив энергию источника света химической энергией хемилюминесцентных реакций, таких как окисление люминола пероксидом водорода в присутствии ионов Fe^{2+} [2] или окисление люциферина кислородом, катализируемое люциферазой [3].

Наиболее перспективными являются системы на основе пероксиоксалатной хемилюминесцентной реакции (ПО-реакции). Эта реакция была открыта в середине 1960-х годов [4], и к настоя-

щему времени ее механизм подробно исследован [5, 6]. ПО-реакция заключается во взаимодействии ароматических эфиров щавелевой кислоты с пероксидом водорода в присутствии флуорофора, который выступает в качестве активатора, возбуждаясь за счет энергии химической реакции (Схема 1). Если активатор при возбуждении способен переходить в долгоживущее триплетное состояние, то в ходе ПО-реакции образуется синглетный кислород, обладающий высокой токсичностью по отношению к клеткам [7, 8]. Этот подход можно назвать хемоиндуцированной фотодинамической терапией. Поскольку соотношение количества света и выход синглетного кислорода, определяющего терапевтический эффект, определяется природой активатора, хемилюминесценция, излучаемая в ходе реакции, может быть использована для оценки ее эффективности.

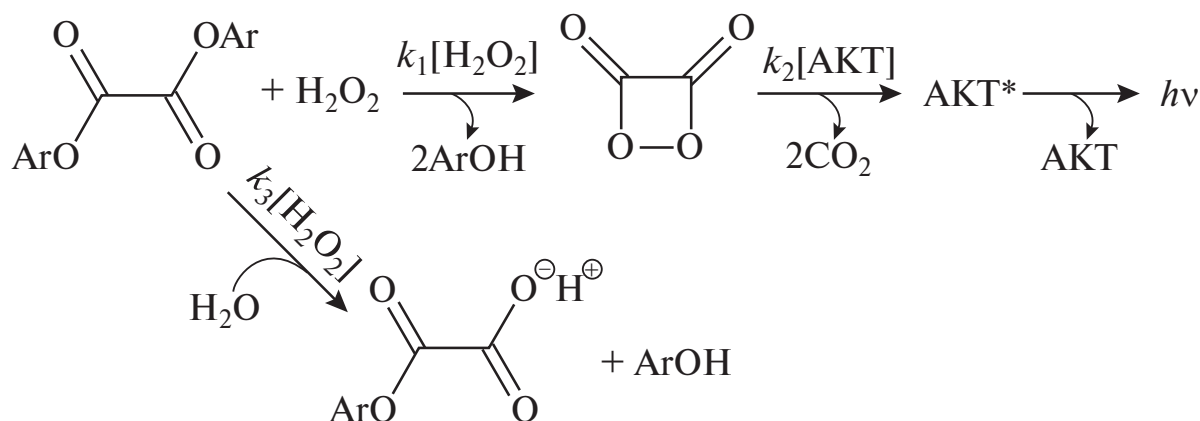


Схема 1

Использование ПО-реакции в хемоиндуцированной фотодинамической терапии затруднено низкой стабильностью ароматических оксалатов в водной среде, вызванной взаимным электроноакцепторным действием двух карбонильных групп ($pK_a(1) = 1.28$ [9]) и фенольных заместителей. При введении электроноакцепторных групп в ароматическое кольцо этот эффект еще больше усиливается, и гидролиз оксалатов протекает в течение десятков секунд, что существенно ограничивает их использование в водных растворах.

Отсюда вытекает необходимость включения оксалата и активатора в гидрофобное ядро нанореакторов, защищающих оксалат от воды. В литературе описано множество различных нанореакторов, обеспечивающих стабилизацию оксалатов и высокую чувствительность системы к пероксиду водорода. Для проведения ПО-реакции в водной среде было предложено использовать твердые наночастицы оксалата и активатора, стабилизированные поливиниловым спиртом [10] или плюронином F127 [11, 12], эмульсии масел [13, 14], диметилфталата [8], мицеллы блок-сополимеров капролактона и этиленгликоля [15], а также липосомы [16]. Некоторые системы, например липосомы [16] или червеобразные мицеллы [17], не устойчивы и не подходят для большинства оксалатов из-за высокой гидратированности бислов. Несмотря на широкое разнообразие предложенных нанореакторов, особенности кинетики ПО-реакции и ее эффективность в различных типах нанореакторов до сих пор систематически не изучались. Ранее мы показали, что солюбилизация оксалатов в мицеллах плюронинов повышает их стабильность в водной среде и эффективность хемолуминесценции, что указывает на изменение кинетики ПО-реакции [18]. Этот эффект может зависеть от pK_a уходящей фенольной группы оксалата, что было продемонстрировано для ПО-реакции в гомогенном растворе [19].

В данной работе мы сравнили влияние эмульсий диметилфталата, стабилизированных

плюронином L64, и мицелл сополимеров монометокси-полиэтиленгликоля (мПЭГ) и полилактида (мПЭГ-блок-полилактид) на эффективность ПО-реакции с участием двух оксалатов. Гидрофобные ядра этих нанореакторов образованы сложными эфирами, однако они существенно различаются по фазовому состоянию. Используемые в работе оксалаты в свою очередь существенно различаются по структуре: оксалат на основе природной аминокислоты L-тирозина (БТЭЭ-оксалат) не содержит электроноакцепторных групп, а высокоактивный *бис*-(2,4,5-трихлор-6-(пентилоксикарбонил) фенил) оксалат (СРРО), содержит сильные электроноакцепторные заместители в фенольных фрагментах. Поэтому pK_a уходящей фенольной группы СРРО в 5 раз меньше, чем у БТЭЭ-оксалата. Солюбилизация СРРО и БТЭЭ-оксалата в эмульсиях диметилфталата или мицеллах мПЭГ-блок-полилактида улучшало их стабильность на несколько порядков. В эмульсиях БТЭЭ-оксалат проявлял в 10 раз меньшую активность, чем СРРО, как и в гомогенном растворе ТГФ/вода. В то же время солюбилизация в мицеллах мПЭГ-блок-полилактида существенно увеличивала эффективность БТЭЭ-оксалата, а эффективность более активного СРРО оставалось практически неизменной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Монометокси-полиэтиленгликоль (5×10^3), *бис*-(2,4,5-трихлор-6-(пентилоксикарбонил) фенил) оксалат N-бензоил-L-тирозин этиловый эфир (БТЭЭ) фирмы "Sigma-Aldrich" (США), октаноат олова (II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) и пероксид водорода (АВСР, Германия) применяли без дополнительной очистки. Октаноат олова (II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) использовали в инертной атмосфере. L-лактид и D,L-лактид ("Sigma-Aldrich", США) очищали сублимацией в вакууме. Оксалилхлорид (АВСР, Германия) перегоняли и хранили в ампулах, запаянных в инертной атмосфере. Диметилфталат

(“Scharlab”, Испания) очищали перегонкой в вакууме и хранили в инертной атмосфере. Все растворители осушали согласно стандартным методикам непосредственно перед использованием.

мПЭГ-блок-полилактид синтезировали согласно модифицированной методике, описанной ранее [20]. В отожженную круглодонную колбу Шленка (50 мл) с мешалкой помещали мПЭГ (2 г) и необходимое количество лактида и подключали к вакуумной установке. Смесь нагревали до 130 °С при постоянном перемешивании и вакуумировали в течение 10–15 с, после чего заполняли аргоном. После трех циклов вакуумирования-заполнения аргоном в колбу добавляли рассчитанное количество 1 моль/л раствора Sn(Oct)₂ в ТГФ (0.2 экв. к концевым группам мПЭГ). Сразу после этого проводили три цикла вакуумирования-заполнения аргоном для удаления следов ТГФ и создания инертной атмосферы. Реакцию вели в течение 12 ч при 130 °С. После окончания реакции охлажденную смесь растворяли в минимальном количестве ТГФ и осаждали 10-кратным избытком эфира для выделения полимера. Осадок собирали с помощью центрифугирования (800 × g, 10 мин). Процедуру повторяли трижды, после чего полимер сушили на воздухе.

БТЭЭ-оксалат синтезировали по ранее описанной методике [21].

Эффективность ПО-реакции в нанореакторах оценивали по интегральной интенсивности испущенного света, который регистрировали, используя флуориметр (“Hitachi HR-3010”, Япония). Реакцию проводили в кварцевой кювете шириной 1 см. Каждый образец содержал 1×10^{-6} моль оксалата (БТЭЭ-оксалат или СРРО) и 0.4×10^{-6} моль перилена, солюбилизированных в нанореакторах одного из двух исследуемых типов. Реакцию проводили в фосфатном буферном растворе (PBS — 0.137 моль/л NaCl, 2.7×10^{-3} моль/л KCl, 0.01 моль/л Na₂HPO₄, 1.8×10^{-3} моль/л KH₂PO₄, pH 7.4) при 37 °С. ПО-реакцию инициировали введением 1 мл PBS, содержащего 8×10^{-3} моль/л H₂O₂, конечная концентрация пероксида водорода в системе составляла 4×10^{-3} моль/л. Хемилюминесцентный сигнал регистрировали, используя спектрофлуориметр “Hitachi HR-3010” с фотоумножителем R928 (“Hamamatsu Photonics”, Япония). Для определения интегральной интенсивности полученную кривую интегрировали от момента начала реакции до времени, соответствующего снижению сигнала до 10% от максимального значения.

Эффективность ПО-реакции в гомогенном растворе ТГФ/вода определяли также по интегральной интенсивности излученного света как

было указано выше. Раствор оксалата и перилена в 1.6 мл ТГФ помещали в кювету при 37 °С. Реакцию инициировали добавлением раствора NaHCO₃ 0.4 мл 3×10^{-2} моль/л, pH 7.5, содержащего 2×10^{-2} моль/л H₂O₂. Конечные концентрации для перилена, оксалата и пероксида водорода составляли 10^{-4} , 4.5×10^{-5} и 4×10^{-3} моль/л соответственно. Поскольку эффективность ПО-реакции линейно зависит от концентрации оксалата, результаты, полученные для разных систем, были пересчитаны на концентрацию субстрата.

Эмульсии диметилфталата, стабилизированные плуроником L64, были получены по ранее описанной методике [8]. Для этого освобожденный от гидратной воды плуроник L64 (2 мг), 0.01 мл 0.1 моль/л раствора БТЭЭ-оксалата или СРРО в ТГФ, 0.04 мл 0.01 моль/л раствора перилена в ТГФ, 0.01 мл диметилфталата и 0.5 мл PBS помещали в кювету и тщательно перемешивали для получения эмульсии. ПО-реакцию инициировали добавлением водной фазы, содержащей 0.08 мл раствора (0.1 моль/л) пероксида водорода и 1.5 мл PBS.

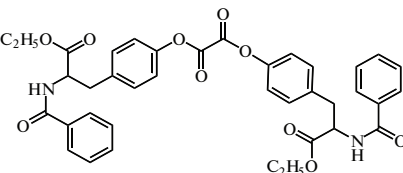
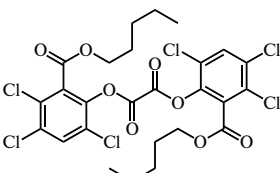
Для формирования мицеллярных нанореакторов к 15 мг необходимого блок-сополимера мПЭГ-блок-полилактида, растворенного в 0.08 мл ТГФ, добавляли 0.046 мл 0.020 моль/л раствора оксалата в ТГФ и 0.020 мл 0.01 моль/л раствора перилена в ТГФ, после чего тщательно перемешивали в течение 5 мин. К полученному раствору при перемешивании добавляли 1 мл PBS и переносили в кювету. ПО-реакцию инициировали добавлением 1 мл PBS, содержащего 8×10^{-4} моль/л пероксида водорода.

Для изучения влияния инкубации на эффективность ПО-реакции эмульсия и мицеллы были получены как описано выше, однако объем добавленного буферного раствора к ним был в два раза выше. Реакционную смесь помещали в сухой термостат (37 °С) на заданный промежуток времени. Затем смесь переносили в кювету и инициировали ПО-реакцию, добавляя 0.08 мл 0.1 моль/л раствора пероксида водорода.

Наблюдаемые константы скорости гидролиза и спада хемилюминесцентного сигнала ПО-реакции получали с помощью нелинейной регрессии (экспоненциальная функция), используя программное обеспечение Origin 8.5.

Скорость гидролиза оксалата в водных дисперсиях нанореакторов и в гомогенном водно-органическом растворе определяли напрямую с помощью потенциометрического титрования раствором щелочи, используя автотитратор ТТТ60, оснащенный РНМ60 pH-метром с комбинированным электродом и автобюреткой АВU80 (“Radiometer”, Копенгаген). 4 мл 0.15 моль/л раствора KCl помещали в ячейку, pH поддерживали

Таблица 1. Структура и некоторые свойства исследуемых оксалатов

Структурная формула	pK_a фенольной группы	Цитотоксичность $IC_{50} \times 10^{-6}$, моль/л [21]	$\log P$ октанол/вода оксалатов
 БТЭЭ-оксалат	10.0*	0.152 ± 0.032	$5.7 \pm 0.82^{**}$
 CPPO	4.5**	0.055 ± 0.005	$10.4 \pm 0.82^{**}$

* Экспериментальные значения.

** Значения, рассчитанные с помощью программного обеспечения ACD Labs.

на необходимом уровне (обычно 7.5) и фиксировали скорость добавления 0.01 моль/л NaOH для поддержания постоянного pH в течение заданного промежутка времени при 37 °С. В отсутствие реакции, сопровождающейся образованием кислоты, полученная кривая отражала фоновый процесс поглощения диоксида углерода из атмосферы. Далее в ячейку автотитратора вводили свежеприготовленные при 37 °С дисперсии нанореакторов и регистрировали кинетику расходования щелочи, добавляемой для поддержания необходимого значения pH.

Корректность измерения констант скорости гидролиза, полученных для дисперсий нанореакторов, проверяли в гомогенном водно-органическом растворе (вода/диметилфталат = 3 по объему) путем определения общего количества щелочи, израсходованной на титрование оксалата. Зависимость кинетики гидролиза от pH раствора изучали в той же системе (Дополнительные материалы, рис. S2).

Размер коллоидных частиц измеряли методом динамического светорассеяния, используя гониометр рассеянного лазерного света "PhotoCor" ("PhotoCor Corp.", США), оснащенный He-Ne-лазером ($\lambda = 633$ нм, 15 мВт). Автокорреляционную функцию флуктуации интенсивности рассеянного света измеряли, используя 288-канальный FotoCor-SP коррелятор с логарифмической шкалой времени от 2.5×10^{-8} до 6800 с. Сбор данных проводили в течение 5–20 мин в зависимости от интенсивности рассеянного света. Полученные автокорреляционные функции анализировали с помощью метода регу-

ляризации, используя программу DynaLS ("PhotoCor Corp.", США) для получения распределения рассеивающих частиц по коэффициентам диффузий. Значения гидродинамического радиуса рассчитывали из коэффициентов диффузии, используя уравнение Стокса в приближении сферических частиц. Все измерения проводили при постоянной температуре 37 °С.

Спектры ЯМР 1H записывали на спектрометре "Bruker DRX500" (США) с рабочей частотой 600.13 МГц. Химический сдвиг частоты калибровали по сигналу остаточных протонов растворителя. Для регистрации спектров исследуемые образцы растворяли в $CDCl_3$ при концентрации 60 мг/мл и помещали в стандартные ампулы. Спектры регистрировали при комнатной температуре.

Молекулярную массу и полидисперсность $\bar{M}$ полученных полимеров определяли с помощью гел-проникающей хроматографии на хроматографе "Altex", с рефрактометрическим детектором ("Knauer", Германия) и колонкой Waters HR-4 при скорости элюента 1 мл/мин, используя ТГФ в качестве растворителя. Для анализа брали растворы полимеров в ТГФ с концентрацией 10 мг/мл. В каждом эксперименте строили калибровочную зависимость времени удерживания стандартных образцов полиэтиленгликоля от логарифма их молекулярных масс. Калибровочная зависимость описывалась полиномом третьей степени и использовалась для расчета моментов распределения синтезированных блок-сополимеров.

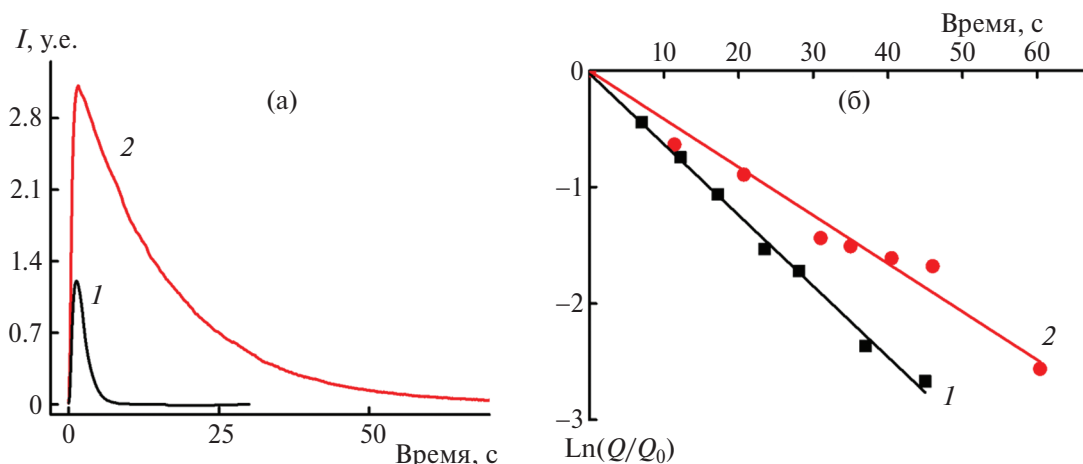


Рис. 1. Кинетика ПО-реакции (а) и гидролиза (б) БТЭЭ-оксалата (1) и СРРО (2) в системе ТГФ/вода при концентрации оксалатов 4.5×10^{-3} моль/л, перилена 1×10^{-4} моль/л, H_2O_2 4×10^{-4} моль/л; $T = 37^\circ\text{C}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гомогенные водно-органические растворы оксалатов (система сравнения)

Поскольку химическая структура оксалатов сильно влияет на эффективность ПО-реакции [19, 26], в данной работе мы использовали два оксалата, сильно различающиеся по гидрофобности и pK_a фенольной группы (табл. 1). Один из них, БТЭЭ-оксалат, является производным природной аминокислоты L-тирозина и проявляет значительно более низкую цитотоксичность (высокое значение IC_{50}) чем второй, СРРО [21].

Активность оксалатов в ПО-реакции и реакции гидролиза, как и их кинетические характеристики, может быть количественно оценена в простой и надежной системе сравнения — гомогенном растворе ТГФ/вода. В данном случае система сравнения служит реперной точкой для исследования влияния нанореакторов на протекание ПО-реакции. При этом СРРО и БТЭЭ-оксалат образуют истинные растворы в смеси ТГФ/вода. Интегральная интенсивность хемилюминесценции ПО-реакции (эффективность реакции) и время затухания хемилюминесцентного

сигнала в случае СРРО были примерно на порядок выше, чем для БТЭЭ-оксалата в той же концентрации (рис. 1а). В 15 раз более высокая эффективность СРРО, определенная в настоящей работе, полностью согласуется с данными, полученными в предыдущих работах [19, 22]. Данный эффект, очевидно, связан с наличием электроноакцепторных заместителей (три атома хлора и карбоксипентильная группа) в фенольном кольце СРРО. Вероятно, эти заместители способствуют образованию промежуточного продукта 1,2-диоксетандиона, в то время как менее активные оксалаты образуют монозамещенный интермедиат, который легко переходит в неактивные формы, не способные окислять активатор по механизму CIEEL [23, 24].

Кинетику ПО-реакции часто описывают сложными схемами [24, 25], которые учитывают множество промежуточных продуктов, способных окислять активатор по CIEEL-механизму. Поскольку в данном случае нас интересует стадия циклизации и параллельная ей стадия гидролиза, здесь мы ограничимся простейшей кинетической схемой для описания кинетики ПО-реакции в системе сравнения (Схема 1). Кинетика испускания света согласно этой схеме описывается следующим уравнением:

$$I = \frac{\Phi \cdot k_1 \cdot k_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}_2]_0 \cdot [\text{Ox}]_0 \cdot [A]}{k_2 \cdot [A] \cdot \phi \cdot (k_1 \cdot [\text{H}_2\text{O}_2]_0 + k_3 \cdot [\text{H}_2\text{O}])} \cdot \left[e^{-(k_1 \cdot [\text{H}_2\text{O}_2]_0 + k_3 \cdot [\text{H}_2\text{O}]) \cdot t} - e^{-\frac{k_2 \cdot [A]}{\phi} \cdot t} \right], \quad (1)$$

где концентрация оксалата определена как $[\text{Ox}]_0$, пероксида водорода $[\text{H}_2\text{O}_2]_0$, активатора $[A]$ и локальная концентрация воды $[\text{H}_2\text{O}]$; k_1 — константа скорости циклизации, приводящая к образованию 1,2-диоксетандиона, k_2 — константа скорости

разложения 1,2-диоксетандиона с образованием активатора в возбужденном состоянии, k_3 — константа скорости гидролиза оксалата; ϕ — квантовый выход люминесценции активатора, Φ — квантовый выход образования 1,2-диоксетандиона.

В приведенном уравнении первая экспонента с положительным предэкспоненциальным множителем соответствует убывающей ветви кинетической кривой на рис. 1а и отражает суперпозицию стадий циклизации и гидролиза, в то время как вторая экспонента с отрицательным предэкспоненциальным множителем соответствует возрастающей ветви и связана со стадией обратимого электронного обмена по механизму CIEEL [25]. Максимум интенсивности в большей степени определяется произведением концентрации реагентов, входящим в предэкспоненциальный множитель, а также квантового выхода реакции ϕ .

Снижение хемилюминесцентного сигнала в случае СРРО описывалось кинетикой псевдо-первого порядка с наблюдаемой константой $0.067 \pm 0.002 \text{ с}^{-1}$ ($k_d = k_1 \times [\text{H}_2\text{O}_2] + k_3 \times [\text{H}_2\text{O}]$). В случае БТЭЭ-оксалата константа была в 13 раз выше — $0.85 \pm 0.06 \text{ с}^{-1}$. Эти результаты хорошо согласуются с работой [26], в которой было продемонстрировано влияние стерического фактора на активность оксалатов. Несмотря на различия в pK_a уходящих групп — тирозина, в случае БТЭЭ-оксалата, и 2,4,5-трихлор-6-(пентилкарбокси)фенола — в случае СРРО (табл. 1), наличие заместителей в *орто*-положении фенола в случае СРРО значительно затрудняет его участие в реакциях нуклеофильного замещения, что проявляется в снижении наблюдаемой константы.

Гидролиз оксалатов исследовали путем регистрации кинетических кривых ПО-реакции после инкубирования оксалата и перилена в смеси ТГФ/вода. Снижение концентрации оксалата в растворе также подчинялось кинетике псевдопервого порядка (Схема 1). В уравнении (1) только преэкспоненциальный множитель содержит концентрацию оксалата $[\text{Ox}]_0$, поэтому данный параметр определяет максимальную интенсивность и интегральную эффективность ПО-реакции, не влияя на наблюдаемую константу скорости.

Действительно, максимум интенсивности уменьшался экспоненциально, в то время как наблюдаемая константа скорости не изменялась после предварительной инкубации в системе ТГФ/вода (Дополнительные материалы, рис. S3). Снижение интегральной интенсивности отлично описывалось уравнением первого порядка (рис. 1б). Наблюдаемая константа скорости гидролиза для СРРО составила $0.041 \pm 0.003 \text{ с}^{-1}$, в то время как для БТЭЭ-оксалата $0.062 \pm 0.002 \text{ с}^{-1}$. Эти значения позволяют количественно оценить стабильность СРРО и БТЭЭ-оксалата в рассматриваемой системе. Подобное различие в скорости гидролиза сообщалось ранее для *бис*-(4-нитрофенилоксалата) и *бис*-(2,4-динитрофенилоксалата), как и для других сложных эфиров [28].

Мы также оценили константу скорости циклизации $k_1 \times [\text{H}_2\text{O}_2]$, вычитая наблюдаемую константу гидролиза из константы спада хемилюминесцентного сигнала. Оказалось, что константа циклизации для СРРО составила $0.024 \pm 0.005 \text{ с}^{-1}$, тогда как для БТЭЭ-оксалата она была примерно в 30 раз выше, $0.78 \pm 0.06 \text{ с}^{-1}$.

Таким образом, СРРО характеризовался не-много большей стабильностью по отношению к гидролизу и обладал в 15 раз большей эффективностью по сравнению с БТЭЭ-оксалатом в гомогенной системе ТГФ/вода. Эти свойства делают СРРО наиболее подходящим для использования в гомогенной системе, для которых он и был создан [29].

Эмульсионные нанореакторы на основе диметилфталата и плюроники L64

Диметилфталат является одним из лучших растворителей для различных оксалатов [30]. Его эмульсии в воде, стабилизированные плюрони-ком L64, обладают рядом полезных свойств для использования в качестве нанореакторов для полимерных оксалатов [8]. Потенциал применения эмульсии диметилфталата для стабилизации низкомолекулярных оксалатов — БТЭЭ-оксалата и СРРО был изучен в данной работе.

При солюбилизации оксалатов в эмульсии диметилфталат/плюроник L64 в обоих случаях эффективность ПО-реакции возрастала в 3–4 раза. При этом эффективность СРРО была все еще выше, чем БТЭЭ-оксалата (рис. 2а). Однако различие между эффективностями была меньше (10 раз), чем в гомогенной системе ТГФ/вода (15 раз). Спад хемилюминесцентного сигнала существенно замедлился для обоих оксалатов. Наблюдалось замедление в 30 и 1900 раз для СРРО и БТЭЭ-оксалата соответственно по сравнению с гомогенным раствором ТГФ/вода. Таким образом, константа затухания сигнала хемилюминесценции в эмульсионных нанореакторах составила $(0.45 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ для БТЭЭ-оксалата, что более чем на порядок меньше по сравнению с СРРО $(0.19 \pm 0.03) \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$.

Обе кинетические кривые (рис. 2а), соответствующие БТЭЭ-оксалату и СРРО, имели скачкообразный рост интенсивности, за которым следовало плавное повышение вплоть до максимума. Быстрая часть кривой предположительно соответствует фракции оксалата, которая по какой-то причине не была солюбилизирована или осталась на поверхности эмульсионных капель. Стоит отметить, что максимальная интенсивность испускаемого света в гомогенном растворе достигалась за 1–2 с для обоих оксалатов, в то время как в эмульсии диметилфталат/L64 это время составило

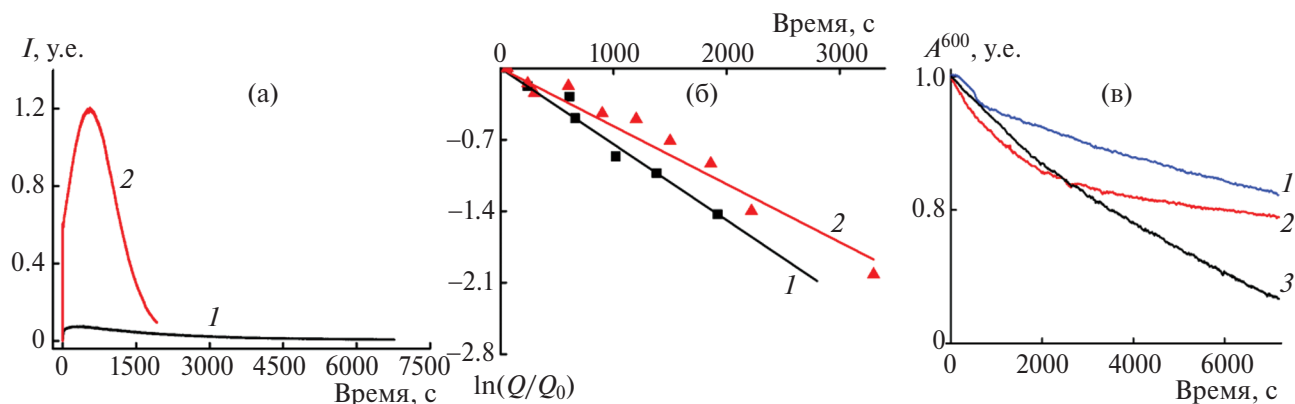


Рис. 2. Кинетика испускания хемилюминесценции в ходе ПО-реакции (а) и гидролиза (б) БТЭЭ-оксалата (1) и СРРО (2) в эмульсии диметилфталат/плюроник L64, содержащей 5 мг/мл диметилфталата, 1,25 мг/мл плюроника L64, 4.5×10^{-3} моль/л одного из оксалатов, 1×10^{-4} моль/л перилена и 4×10^{-4} моль/л H_2O_2 , PBS, 37 °C; в – изменение мутности при 600 нм чистой эмульсии (1), эмульсии с 1×10^{-4} моль/л перилена и 4.5×10^{-4} моль/л СРРО (2), и с 4.5×10^{-4} моль/л БТЭЭ-оксалата (3).

600 и 300 с для СРРО и БТЭЭ-оксалата соответственно (ср. рис. 1а и 2а). Это наблюдение указывает на существенное замедление стадии СIEEL (Схема 1), характеризующейся константой скорости $k_2 \times [A]$.

Причины замедления стадии химического возбуждения до конца не ясны. Снижение локальной концентрации активатора в эмульсии по сравнению с гомогенным раствором ТГФ/вода маловероятно, поскольку перилен гораздо лучше растворяется в гидрофобном диметилфталате, чем в воде. Однако известно, что скорость СIEEL существенно зависит от полярности среды [31]. В связи с этим уменьшение диэлектрической проницаемости окружения 1,2-диоксентандиона, по-видимому, может являться причиной медленного достижения максимума интенсивности хемилюминесценции в эмульсионных нанореакторах.

Наблюдаемые константы скорости снижения эффективности хемилюминесценции составили $(0.57 \pm 0.06) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ для СРРО и $(0.74 \pm 0.08) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ для БТЭЭ-оксалата (рис. 2б), что соответствует замедлению гидролиза оксалатов на два порядка при их солюбилизации в эмульсии. Однако при таких значениях констант гидролиза скорость затухания хемилюминесценции, являющаяся суммой скоростей гидролиза и циклизации, окажется больше, чем скорость гидролиза. Мы предположили, что это может быть вызвано разрушением эмульсии, вызванным оствальдовским старением. Действительно, мутность эмульсий, измеренная при 600 нм, уменьшалась со временем из-за увеличения размера частиц и их осаждения (рис. 2в). Данный процесс укорялся при солюбилизации оксалатов. Это означает, что низкомолекулярные оксалаты дестабилизируют эмульсию, ускоряя ее старение. В случае

БТЭЭ-оксалата дестабилизация была более выраженной, в результате чего наблюдаемая константа скорости гидролиза была выше. Поскольку именно оксалат дестабилизирует систему, протекание ПО-реакции должно способствовать некоторой стабилизации системы за счет расходования оксалата, что приводит к более низкой кажущейся константе скорости затухания хемилюминесценции. Уменьшение интегральной эффективности во время инкубации, судя по всему, было вызвано в основном созревaniem эмульсии, в то время как истинные константы скорости гидролиза для обоих оксалатов, по-видимому, значительно ниже.

Таким образом, эмульсия диметилфталата, стабилизированная плюронином L64, существенно увеличивает стабильность оксалатов по отношению к гидролизу. Однако из-за плохой коллоидной стабильности эта система не может быть использована для хемоиндуцированной фотодинамической терапии.

Мицеллярные нанореакторы на основе блок-сополимера мПЭГ–полилактид

Синтез и мицеллообразование сополимеров мПЭГ-блок-полилактид. Мы предположили, что мицеллы с ядром на основе сложных полиэфиров могли бы стать эффективными нанореакторами для ПО-реакции, так как большинство ароматических оксалатов хорошо растворяются в сложных эфирах. Поэтому мы синтезировали две серии блок-сополимеров лактида и этиленгликоля, различающиеся оптической чистотой блоков полилактида, формирующих гидрофобное ядро нанореактора. Степень полимеризации лактида варьировалась в пределах от 5 до 80 повторяющихся звеньев, массовая доля лактидного блока в сополимере изменялась при этом от 0.15 до 0.65

Таблица 2. Молекулярно-массовые характеристики синтезированных блок-сополимеров мПЭГ87–блок–поли-лактид, мПЭГ87 ($M_n = 3.8 \times 10^3$, $\bar{D} = 1.24$).

Полилактидный блок	Массовая доля лактидного блока ω	$M_n \times 10^{-3}$ (ЯМР/ ГПХ)	$\bar{D}$
мПЭГ87–блок–поли-L-лактид			
L-лактид14	0.23	4.9/4.8	1.62
L-лактид36	0.41	6.5/6.4	1.72
L-лактид51	0.55	8.4/7.5	1.83
L-лактид61	0.64	10.7/8.2	1.77
мПЭГ87–блок–поли-D,L-лактид			
D,L-лактид5	0.14	4.2/ 4.2	1.42
D,L-лактид18	0.29	4.8/5.1	1.40
D,L-лактид28	0.42	5.5/5.9	1.73
D,L-лактид80	0.65	8.1/9.6	1.60

(табл. 2). Сополимеры были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и гель-проникающей хроматографии. Дисперсность $\bar{D}$ полученных сополимеров варьировала от 1.4 до 1.8.

Степень полимеризации блока поли-L-лактида изменялась от 14 до 61, а сополимеры D,L-лактида содержали от 5 до 80 звеньев гидрофобного блока. Варьирование длины гидрофобного блока сополимеров позволило оценить его влияние на стабилизацию оксалатов и на протекание ПО-реакции в водном растворе.

Поскольку полилактид совершенно не растворим в воде, сополимеры мПЭГ–блок–поли-L-лактид формируют мицеллы в водных растворах [32, 33]. Результаты динамического светорассеяния показали, что водные дисперсии всех сополимеров содержат два типа частиц с разными коэффициентами диффузии (рис. 3а). “Быстрые” агрегаты составляли основную долю частиц. Их коэффициент диффузии соответствовал мицеллам с радиусом 30–50 нм. “Медленная” фракция с размером около 150–300 нм давала всего несколько процентов от общей интенсивности рассеяния.

Учитывая нелинейную зависимость интенсивности рассеивания от размера частиц, определенных с помощью светорассеяния, распределение было пересчитано с учетом объема рассеивающих частиц (рис. 3б). В этом случае наблюдался только один пик, средний размер которого немного увеличивался с ростом степени полимеризации полилактидного блока (рис. 3в).

Образование крупных частиц в водных дисперсиях сополимеров мПЭГ–блок–поли-L-лактид ранее уже наблюдалось [34]. Фракция частиц с размером от 150 до 300 нм представляет собой мицеллярные агрегаты, а не индивидуальные мицеллы. Причем объем этих агрегатов не составляет существенную долю от объема всех частиц. Таким

образом, кажется маловероятными, что мицеллярные агрегаты влияют на свойства дисперсии.

Средний гидродинамический диаметр основной фракции мицелл сополимеров мПЭГ–блок–поли-L-лактид увеличивается параллельно с ростом массовой доли полилактидного блока ω с 30 нм при $\omega = 22\%$ до 40 нм при $\omega = 65\%$. Эти изменения пропорциональны кубическому корню массы полилактидного блока (рис. 3в), что согласуется с ранее опубликованными данными [32, 35–37]. Рацемический мПЭГ–блок–поли-D,L-лактид демонстрировал немного другую картину. Размер мицелл сополимеров мПЭГ–блок–поли-D,L-лактид изменялся с увеличением степени полимеризации гидрофобного блока с 5 до 28 (30 нм), но резко возрастал (примерно в 1.7 раз) при переходе к полимеру, содержащему 65 мас. % гидрофобного блока (около 80 повторяющихся звеньев). Этот результат также согласуется с ранее опубликованными работами [32–37].

Влияние мицеллярных нанореакторов на кинетику ПО-реакции и стабильность оксалатов по отношению к гидролизу. Для солюбилизации обоих оксалатов в мицеллах сополимеров мПЭГ–блок–поли-L-лактид использовали метод нанопреципитации как описано в Экспериментальной части. При этом кинетика ПО-реакции двух оксалатов в мицеллах лактида и этиленоксида существенно отличалась (рис. 4а). Константа спада для СРРО составляла $(0.11 \pm 0.01) \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$, а максимум интенсивности хемилюминесценции был в 60 раз ниже, чем в гомогенном растворе ТГФ/вода. В результате чего интегральная интенсивность ПО-реакции оставалась практически неизменной при включении СРРО в мицеллярные нанореакторы.

Кинетическая кривая ПО-реакции для БТЭЭ-оксалата в мицеллах сополимера мПЭГ–блок–поли-L-лактид61 в свою очередь имела два

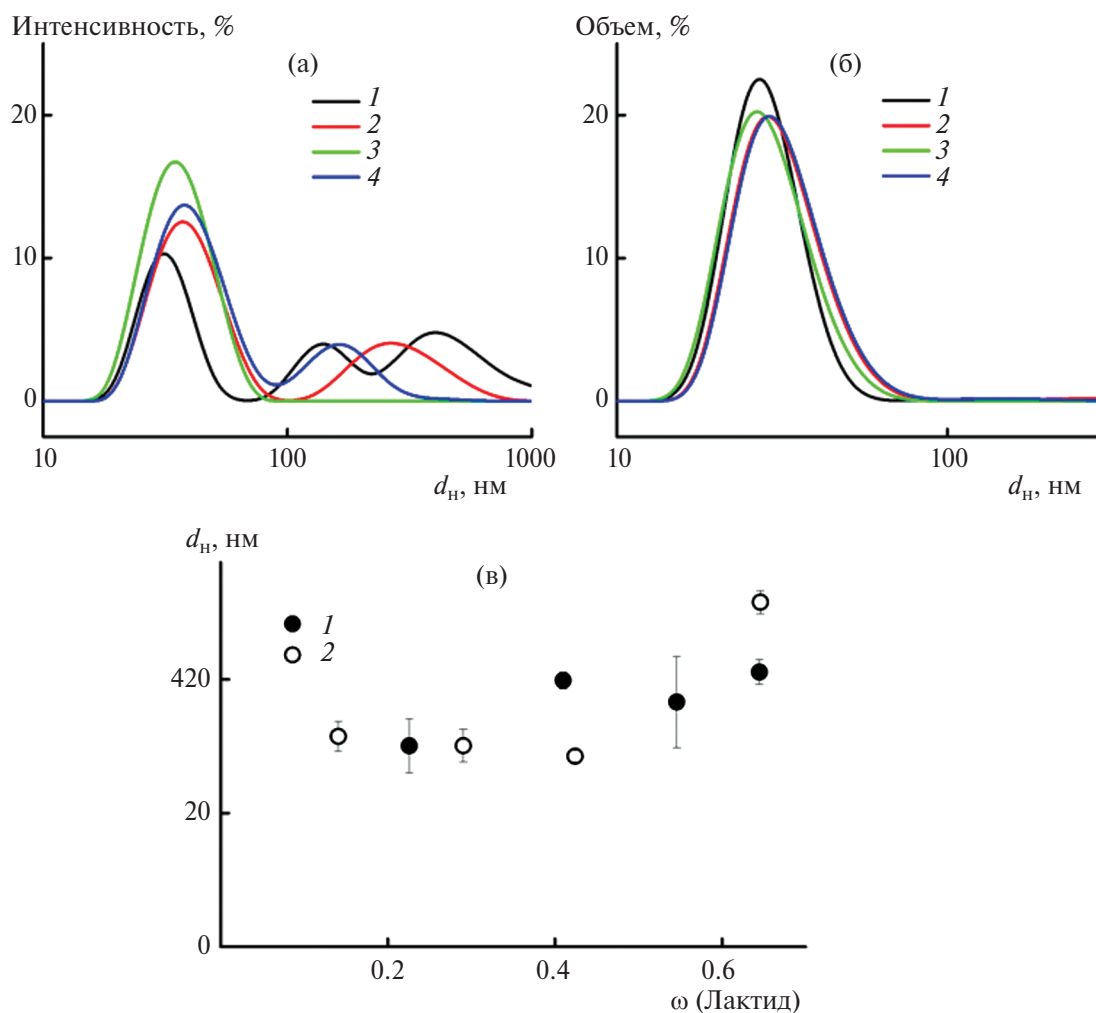


Рис. 3. Анализ мицелл сополимеров мПЭГ-блок-полилактид методом динамического светорассеяния. Распределение мПЭГ-блок-поли-L-лактид14 (1), мПЭГ-блок-поли-L-лактид36 (2), мПЭГ-блок-поли-L-лактид51 (3) и мПЭГ-блок-поли-L-лактид61 (4) по интенсивности (а) и по объему (б); в – изменения в значении гидродинамического радиуса мицелл мПЭГ-блок-поли-L-лактид (1) и мПЭГ-блок-поли-D,L-лактид (2).

максимума (или максимум и плечо) хемилюминесценции (рис. 4а, кривая 1), причем они оба были выше кинетической кривой СРРО (рис. 4а, кривая 2). Максимум интенсивности уменьшился примерно на порядок, принимая во внимание разницу в концентрации оксалатов, в то время как время протекания ПО-реакции увеличилось в 300 раз (константа скорости уменьшилась с $0.86 \pm 0.06 \text{ с}^{-1}$ в системе ТГФ/вода до $(27 \pm 4) \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ в мицеллах). В результате интегральная интенсивность хемилюминесценции БТЭЭ-оксалата в мицеллах сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактид61 была примерно в 20 раз выше, чем в системе сравнения (рис. 1а, кривая 1; рис. 4а, кривая 1). Таким образом, помещение БТЭЭ-оксалата в мицеллы с ядром из полилактида приводит к значительно более выраженному увеличению эффективности ПО-реакции, чем в случае эмульсий диметилфталата.

Кинетика гидролиза в мицеллярных нанореакторах на основе мПЭГ-блок-поли-L-лактид. На рис. 4б приведены кинетики гидролиза БТЭЭ-оксалата (кривая 1) и СРРО (кривая 2) в мицеллах сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактид61. При инкубации мицеллярных нанореакторов в водной среде “высокоактивная” фракция БТЭЭ-оксалата расходовалась быстрее, при этом кинетика испускания света в ходе ПО-реакции описывалась простейшей моделью с единственной разностью экспонент.

Линеаризация кинетики гидролиза БТЭЭ-оксалата демонстрирует наличие двух фракций солюбилизированного оксалата, характеризующихся разной стабильностью по отношению к воде. Гидролиз менее стабильной фракции (рис. 4б, кривая 1) протекал с константой скорости $(0.8 \pm 0.1) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, в то время как константа скорости гидролиза более стабильной фракции была пример-

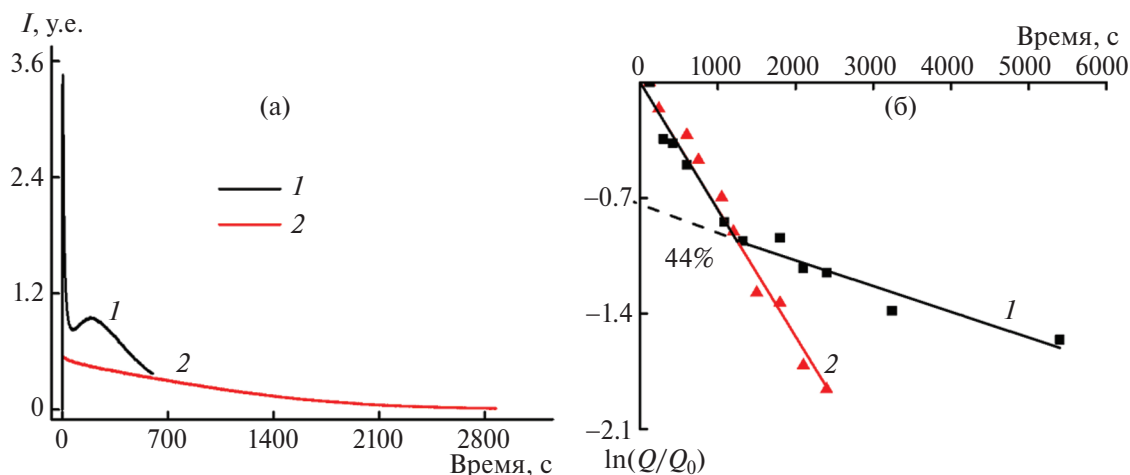


Рис. 4. Кинетика испускания хемилюминесценции в течение ПО-реакции (а) и гидролиза (б) для БТЭЭ-оксалата (1) и СРРО (2) в мицеллах сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактидб1 при концентрации полимера 7.5 мг/мл, 4.5×10^{-4} моль/л каждого оксалата, 1×10^{-4} моль/л перилена и 4×10^{-4} моль/л H_2O_2 , PBS, 37 °С.

но в 5 раз меньше – $(0.16 \pm 0.07) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$. Причем доля более стабильной фракции составляла порядка 0.44. Таким образом, солюбилизация БТЭЭ-оксалата приводит к более сложной кинетике и примерно в 400 раз повышает его стабильность по отношению к гидролизу (в случае стабильной фракции).

Солюбилизация СРРО в мицеллах сополимера мПЭГ-блок-поли-L-лактидб1 также приводит к образованию двух форм, различающихся по скорости реакции с пероксидом водорода. При этом активная фракция не оказывает никакого влияния на кинетику гидролиза, которая соответствовала первому порядку и характеризовалась константой скорости $(0.77 \pm 0.05) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ (рис. 4б, кривая 2).

Скорость гидролиза оксалата была определена в независимых экспериментах с помощью потенциометрического титрования по скорости образования кислоты при поддержании постоянного значения pH 7.5. Нагруженные оксалатом мицеллы помещали в ячейку и регистрировали изменение во времени количества щелочи, требуемой для нейтрализации образующейся при реакции кислоты. Количество затраченной щелочи использовали для расчета доли гидролизованного оксалата (рис. 5, кривая 1, левая ось ординат). Вычитая полученное значение из единицы, была определена доля непрореагировавшего оксалата (рис. 5, кривая 2, правая ось ординат). Кинетика гидролиза БТЭЭ-оксалата (рис. 5а) и СРРО (рис. 5б) хорошо согласуется с данными о снижении интегральной интенсивности хемилюминесценции, показанной на рис. 4б (рис 5, светлые точки). Более того, присутствие двух фракций солюбилизованного БТЭЭ-оксалата с разной стабильностью по отношению к гидролизу проявля-

ется и в кинетике гидролиза, полученной с помощью потенциометрического титрования. Кривая 2 на рис. 5а описывается биэкспоненциальной функцией с соотношением экспонент примерно 1 к 1, что согласуется с данными, полученными при измерении остаточной интегральной интенсивности хемилюминесценции.

Влияние степени полимеризации лактидного блока. Варьирование степени полимеризации лактидного блока сильно влияло на интенсивность хемилюминесценции БТЭЭ-оксалата в мицеллярных нанореакторах (рис. 6). Увеличение степени полимеризации блока молочной кислоты в серии сополимеров при их постоянной молярной концентрации 0.75×10^{-3} моль/л приводило к постепенному росту интегральной интенсивности хемилюминесценции в мицеллярных системах с БТЭЭ-оксалатом. Вероятно, это указывает на увеличение эффективности солюбилизации субстрата в полимерных мицеллах с увеличением длины гидрофобного блока. Интересно, что сополимеры рацемической смеси лактидов при схожих степенях полимеризации демонстрировали немного меньшее сродство к БТЭЭ-оксалату (рис. 6, кривая 2). Учитывая склонность мПЭГ-блок-поли-L-лактида к кристаллизации даже в форме мицелл [32, 37], можно предположить, что более упорядоченное ядро мицелл сополимеров оптически чистого мПЭГ-блок-поли-L-лактида обеспечивает более эффективное включение оксалата.

Рост эффективности ПО-реакции с увеличением объема гидрофобной фазы в растворе блок-сополимера позволяет предположить, что солюбилизация оксалата в мицеллах увеличивается с ростом гидрофобного блока. Анализ размеров самого короткого блок-сополимера мПЭГ87-блок-поли-L-лактид14 ($\omega = 0.23$, раз-

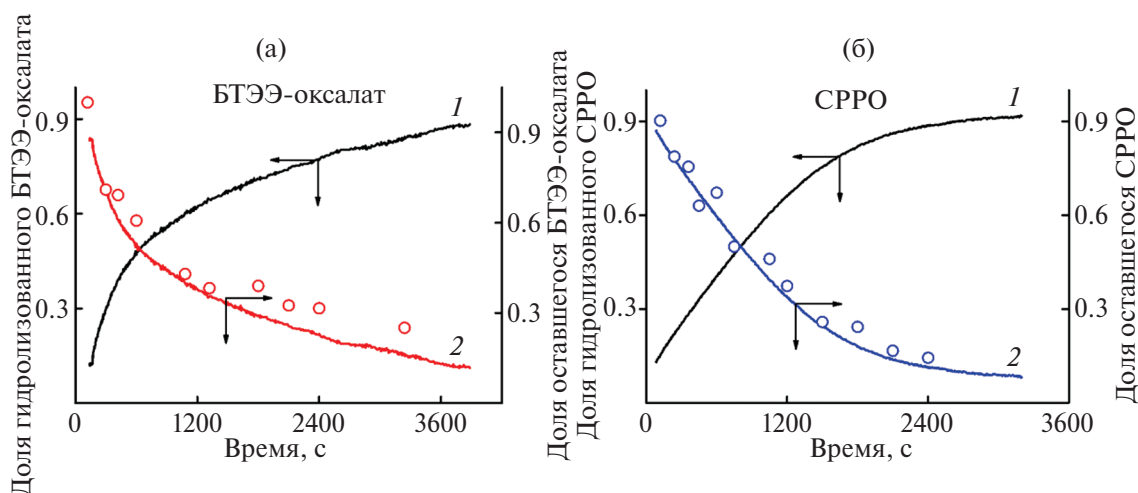


Рис. 5. Кинетика гидролиза БТЭЭ-оксалата (а) и CPPO (б), измеренная с помощью потенциометрического титрования (1) в условиях, приведенных в подписи к рис. 4. На левых осях указаны доли гидролизованного оксалата, рассчитанные из количества добавленного NaOH нормированного на количество оксалата в образце, на правых осях – количество оставшегося оксалата. Светлые точки соответствуют данным рис. 4, полученным из интегральной интенсивности ПО-реакции.

мер незаполненных мицелл порядка 30 нм) с помощью динамического светорассеяния позволил установить, что после включения БТЭЭ-оксалата и перилена образуется два типа частиц со средним гидродинамическим диаметром порядка 30 и 400 нм. Мы предположили, что 400 нм частицы представляют собой агрегаты выпавшего в осадок БТЭЭ-оксалата. Это означает неполную солюбилизацию субстрата в мицеллах мПЭГ87-блок-поли-L-лактид14. Напротив, размер мицелл мПЭГ87-блок-поли-L-лактид61 с большим гидрофобным блоком не изменялся после включения в них тех же количеств субстратов. Это указывает на полное включение субстратов в мицеллы с сополимеров с достаточно большим гидрофобным блоком. Это является причиной существенно более высокого сигнала интенсивности ПО-реакции в мицеллах мПЭГ87-блок-поли-L-лактид61 ($\omega = 0.64$), по сравнению с менее гидрофобным мПЭГ87-блок-поли-L-лактид14.

Таким образом, включение оксалатов и активатора в эмульсии и мицеллярные нанореакторы замедляет гидролиз оксалатов и стадию циклизации в ПО-реакции (рис. 7а). Это может быть следствием как уменьшения локальной концентрации пероксида водорода и воды, так и константы гидролиза из-за дестабилизации переходного состояния в неполярном окружении [38].

В то же время соотношение хемилюминесцентной эффективности высокоактивного (CPPO) и низкоактивного (БТЭЭ-оксалат) оксалата, которое для гомогенной системы ТГФ/вода равно 15, уменьшается до 10 в эмульсионных нанореакторах с жидким гидрофобным ядром (рис.

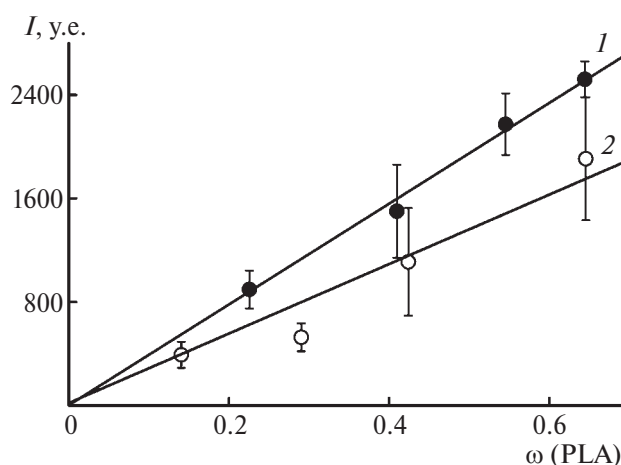


Рис. 6. Зависимость интегральной интенсивности ПО-реакции в мицеллах сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактид (1) и мПЭГ-блок-поли-D,L-лактид (2) от массовой доли ω полилактидного блока. Концентрация БТЭЭ-оксалата 4.5×10^{-4} моль/л, перилена 1×10^{-4} моль/л.

7б). Солюбилизация этих оксалатов в мицеллярных нанореакторах мПЭГ-блок-поли-L-лактид с псевдотвердым гидрофобным ядром приводило к резкому уменьшению этого соотношения, причем эффективность хемилюминесценции обоих оксалатов становилась практически идентичной. Такой эффект нельзя объяснить изменением скоростей гидролиза или циклизации. Поэтому, мы предположили, что твердый нанореактор влияет на эффективность образования 1,2-диоксетандиона (Φ в равенстве (1)) в ходе реакции циклизации. Оксалаты, содержащие фенолы с электроноакцепторными заместителями, которые являются

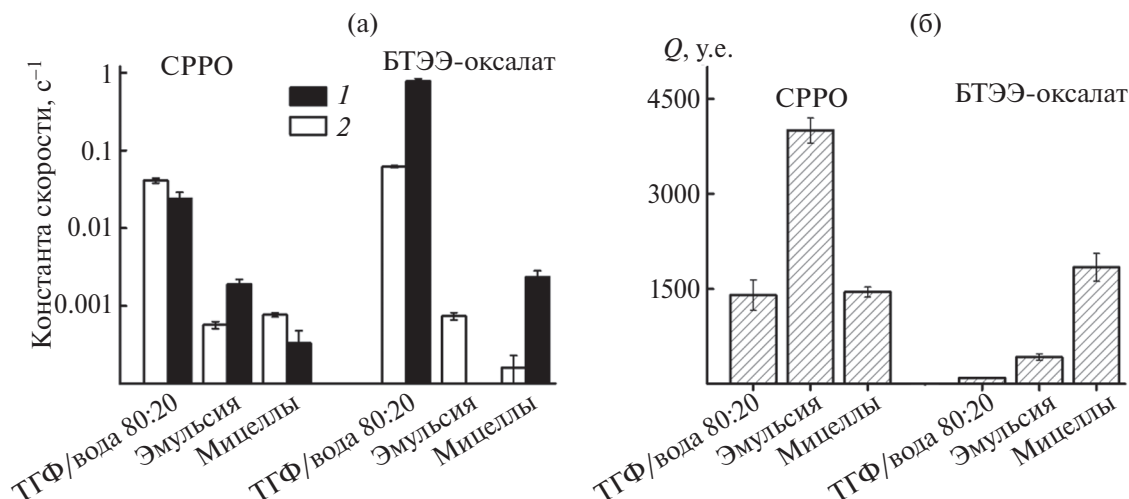


Рис. 7. а – Сравнение наблюдаемых констант циклизации $k_1 \times [H_2O_2]$ (1) и наблюдаемых констант гидролиза $k_3 \times [H_2O]$ (2) для CPPO (слева) и БТЭЭ-оксалата (справа) в трех изученных системах; б – сравнение интегральных интенсивностей хемилюминесценции, приведенных к одинаковой концентрации оксалата в исследуемых системах. Все данные представлены как среднее значение по крайней мере 3–5 независимых экспериментов, а указанные доверительные интервалы соответствуют стандартному отклонению по всей выборке.

хорошей уходящей группой (например, CPPO), легко образуют диоксетановый цикл по согласованному механизму, предложенному в работе [39]. Напротив, малоактивные оксалаты склонны к образованию вместо 1,2-диоксетандиона частично замещенных 2-диоксанонов, которые не могут эффективно возбуждать активатор. Мы предполагаем, что твердое гидрофобное ядро мицелл сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактид способствует образованию 1,2-диоксетандиона в случае низкоактивных оксалатов.

Увеличение эффективности стадии химического возбуждения активатора ПО-реакции в неполярной среде по сравнению с водными растворами хорошо известно, хотя его причины до конца не понятны [40]. В настоящей работе впервые раскрывается роль природы оксалата в увеличении эффективности хемилюминесценции за счет изменения полярности его окружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение малоактивного БТЭЭ-оксалата на основе L-тирозина и высокоактивного CPPO в гидрофобное ядро эмульсии диметилфталата, стабилизированного плуроником L64 и мицеллы сополимера мПЭГ87-блок-поли-L-лактид61 замедляет скорость гидролиза примерно на два порядка по сравнению с гомогенным раствором ТГФ/вода (4 : 1). Константа скорости реакции с пероксидом водорода также уменьшилась на один-два порядка.

Соотношение интегральных интенсивностей хемилюминесценции обоих оксалатов, разли-

чающихся по активности, немного снижалось в эмульсионных нанореакторах, и резко уменьшалось при переходе к мицеллярным нанореакторам, содержащим полукристаллический или стеклообразный полимеры при физиологической температуре. Оказалось, что мицеллы блок-сополимера L-лактида и ПЭГ повышают эффективность малоактивного оксалата по сравнению с высокоактивным. Этот эффект вряд ли может быть объяснен изменением констант скорости гидролиза или циклизации и, очевидно, связан с изменением эффективности образования высокоэнергетического интермедиата 1,2-диоксетандиона в случае менее активного БТЭЭ-оксалата. Эффективность хемилюминесценции БТЭЭ-оксалата в мицеллах увеличивалась с повышением степени полимеризации гидрофобного блока лактида. При этом БТЭЭ-оксалат, солюбилизированный в мицеллах сополимеров мПЭГ-блок-поли-L-лактид, проявляет более высокую активность в ПО-реакции, чем при включении в мицеллы мПЭГ-блок-поли-D,L-лактид с такой же массой гидрофобного блока.

Авторы выражают благодарность Е.М.Будыниной (МГУ) за помощь в анализе образцов методом ЯМР-спектроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 23-23-00119).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J.F. Algorri, M. Ochoa, P. Roldán-Varona, L. Rodríguez-Cobo, and J.M. López-Higuera, *Cancers* **13**, 3484 (2021).

2. *R. Laptev, M. Nisnevitch, G. Siboni, Z. Malik, and M.A. Firer*, Br. J. Cancer **95**, 189 (2006).
3. *J. Ng, N. Henriquez, A. MacRobert, N. Kitchen, N. Williams, and S. Bown*, Photodiagnosis Photodyn. Ther. **38**, 102856 (2022).
4. *E.A. Chandross*, Tetrahedron Lett. **4**, 761 (1963).
5. *A. Boaro and F.H. Bartoloni*, Photochem. Photobiol. **92**, 546 (2016).
6. *M. Vacher, I.F. Galván, B.-W. Ding, S. Schramm, R. Berraud-Pache, P. Naumov, N. Ferré, Y.-J. Liu, I. Navizet, D. Roca-Sanjuán, W.J. Baader, and R. Lindh*, Chem. Rev. **118**, 6927 (2018).
7. *M.J. Phillip and P.P. Maximuke*, Oncology **46**, 266 (1989).
8. *A.V. Romanyuk, I.D. Grozdova, A.A. Ezhov, and N.S. Melik-Nubarov*, Sci. Rep. **7**, 3410 (2017).
9. *L.S. Darken*, J. Am. Chem. Soc. **63**, 1007 (1941).
10. *D. Lee, S. Khaja, J.C. Velasquez-Castano, M. Dasari, C. Sun, J. Petros, W.R. Taylor, and N. Murthy*, Nat. Mater. **6**, 765 (2007).
11. *X. Zhen, C. Zhang, C. Xie, Q. Miao, K.L. Lim, and K. Pu*, ACS Nano **10**, 6400 (2016).
12. *Y.-D.D. Lee, C.-K.K. Lim, A. Singh, J. Koh, J. Kim, I.C. Kwon, and S. Kim*, ACS Nano **6**, 6759 (2012).
13. *M. Wu, M. Cui, A. Jiang, R. Sun, M. Liu, X. Pang, H. Wang, B. Song, and Y. He*, Angew. Chem. Int. Ed. Eng. **62**, e202303997 (2023).
14. *D. Mao, W. Wu, S. Ji, C. Chen, F. Hu, D. Kong, D. Ding, and B. Liu*, Chem **3**, 991 (2017).
15. *M. Dasari, D. Lee, V.R. Erigala, and N. Murthy*, J. Biomed. Mater. Res., Part A **89**, 561 (2009). <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32430>
16. *S.S. Mohammadi, Z. Vaezi, B. Shojaedin-Givi, and H. Naderi-Manesh*, Anal. Chim. Acta **1059**, 113 (2019).
17. *M. Xie, Z. Zhang, W. Guan, W. Zhou, and C. Lu*, Anal. Chem. **91**, 2652 (2019).
18. *A.V. Romanyuk and N.S. Melik-Nubarov*, Polym. Sci., Ser. B **57**, 369 (2015). <https://doi.org/10.1134/S1560090415040089>
19. *M.M. Rauhut, L.J. Bollyky, B.G. Roberts, M. Loy, R.H. Whitman, A.V. Iannotta, A.M. Semsel, and R.A. Clarke*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6515 (1967).
20. *P. Ferruti, M. Penco, P. D'Addato, E. Ranucci, and R. Deghenghi*, Biomaterials **16**, 1423 (1995).
21. *E.A. Dets, N.P. Iakimov, I.D. Grozdova, and N.S. Melik-Nubarov*, Mendelev Commun. **33**, 793 (2023).
22. *C.D. Dowd and D.B. Paulm*, Aust. J. Chem. **37**, 73 (1984).
23. *F.J. Alvarez, N.J. Parekh, B. Matuszewski, R.S. Givens, T. Higuchi, and R.L. Schowen*, J. Am. Chem. Soc. **108**, 6437 (1986).
24. *S.M. da Silva, A.P. Lang, A.P.F. dos Santos, M.C. Cabello, L.F.M.L. Ciscato, F.H. Bartoloni, E.L. Bastos, and W.J. Baader*, J. Org. Chem. **86**, 11434 (2021).
25. *A.G. Hadd, A. Seeber, and J. W. Birks*, J. Org. Chem. **65**, 2675 (2000).
26. *T. Maruyama, S. Narita, and J. Motoyoshiya*, J. Photochem. Photobiol., A **252**, 222 (2013).
27. *J.P. Guthrie*, Canad. J. Chem. **56**, 2354 (1978).
28. *H. Neuvonen*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1995**, 945 (1995).
29. *M.M. Rauhut*, US Patent No. 3749679 (1971).
30. *M.M. Rauhut*, Acc. Chem. Res. **2**, 80 (1969).
31. *M. Khalid, S.P. Souza, M.C. Cabello, F.H. Bartoloni, L.F.M.L. Ciscato, E.L. Bastos, O.A.A. El Seoud, and W.J. Baader*, J. Photochem. Photobiol., A **433**, 114161 (2022).
32. *T. Riley, C.R. Heald, S. Stolnik, M.C. Garnett, L. Illum, S.S. Davis, S.M. King, R.K. Heenan, S.C. Purkiss, R.J. Barlow, P.R. Gellert, and C. Washington*, Langmuir **19**, 8428 (2003).
33. *S.A. Hagan, A.G. A. Coombes, M.C. Garnett, S.E. Dunn, M.C. Davies, L. Illum, S.S. Davis, S.E. Harding, S. Purkiss, and P.R. Gellert*, Langmuir **12**, 2153 (1996).
34. *E.V. Razuvaeva, A.I. Kulebyakina, D.R. Streltsov, A.V. Bakirov, R.A. Kamyshinsky, N.M. Kuznetsov, S.N. Chvalun, and E.V. Shtykova*, Langmuir **34**, 15470 (2018).
35. *T. Riley, T. Govender, S. Stolnik, C.D. Xiong, M.C. Garnett, L. Illum, and S.S. Davis*, Colloids Surf., B **16**, 147 (1999).
36. *T. Riley, S. Stolnik, C.R. Heald, C.D. Xiong, M.C. Garnett, L. Illum, S.S. Davis, S.C. Purkiss, R.J. Barlow, and P.R. Gellert*, Langmuir **17**, 3168 (2001).
37. *S.S. Venkatraman, P. Jie, F. Min, B.Y.C. Freddy, and G. Leong-Huat*, Int. J. Pharm. **298**, 219 (2005).
38. *M.L. Bender and W.A. Glasson*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 1590 (1959).
39. *F.A. Augusto, G.A. de Souza, S.P. de Souza Junior, M. Khalid, and W.J. Baader*, Photochem. Photobiol. **89**, 1299 (2013).
40. *F.H. Bartoloni, A.P. E. Pagano, F.A. Augusto, and W.J. Baader*, Luminescence **29**, 62 (2014).

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 $(4.3–4.7) \times 10^3$ 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 $(15–52) \times 10^3$ 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 аргонном. 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

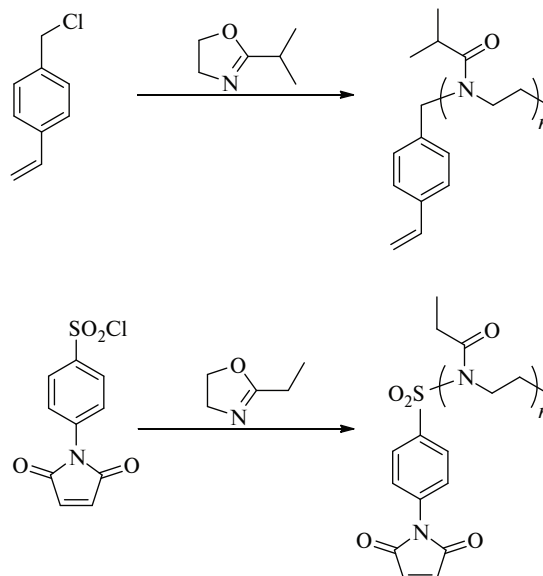
Навески макромономеров 0.5 г поли(2-этил-2-оксазолин)а и 0.5 г поли(2-изопропил-2-оксазолин)а растворяли в 20 мл воды, затем к раствору последовательно прибавляли раствор 10 мг персульфата калия в 2 мл воды, раствор 1 мг сульфата железа(II) в 1 мл воды, 0.1 мл водного раствора гидросульфита натрия массовой концентрацией 35%. Колбу продували сухим дезоксигенированным аргонном. 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 макромономеры с винилбензильной и N-(4-сульфонилфенил)малеимидной концевыми группами:



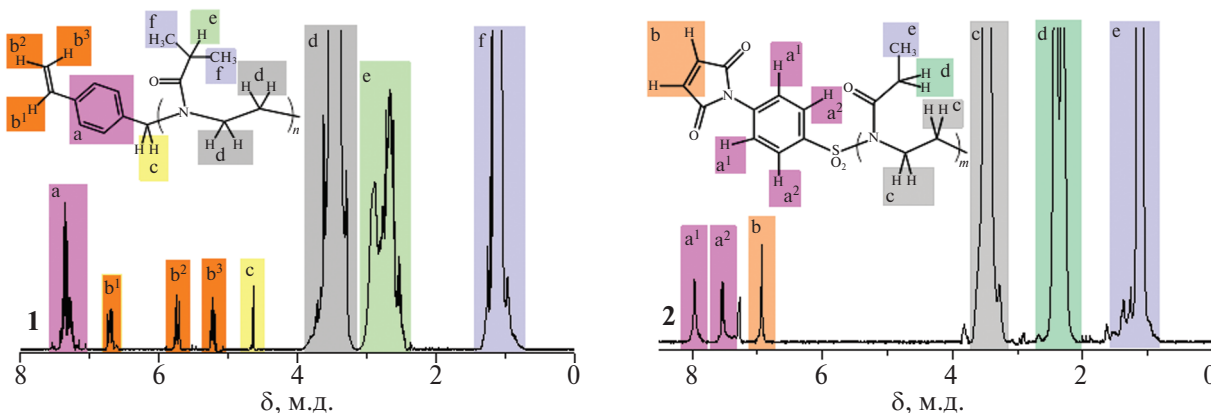
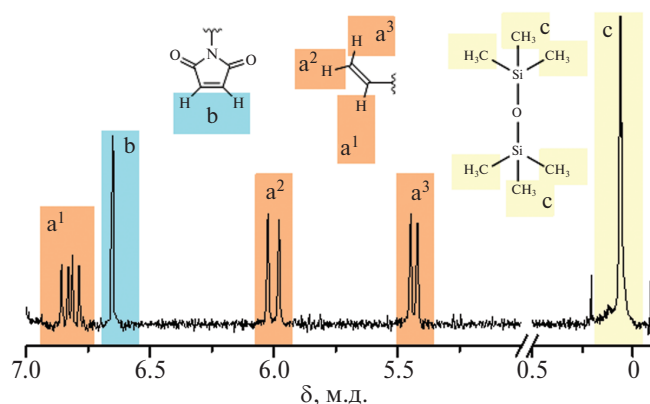
Макромомеры были получены методом катионной полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов с раскрытием цикла в присутствии соответствующих функциональных инициаторов — 4-винилбензилхлорида и N-(4-хлорсульфонилфенил)-малеимида. Теоретическая степень полимеризации макромономеров составляла $DP_n^{теор} = 50$. Полимеризация 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-

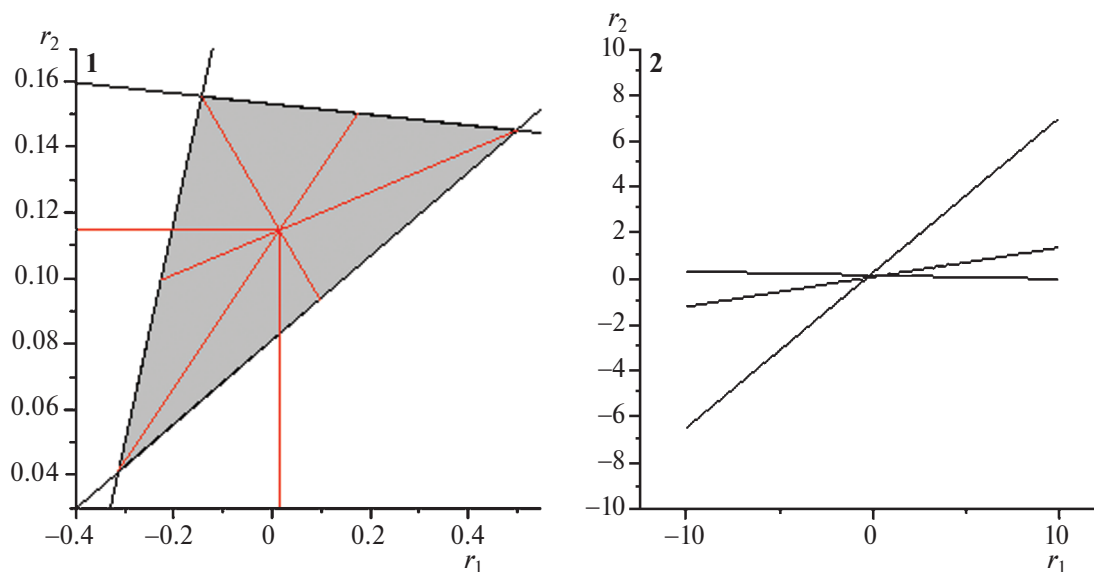


Рис. 3. Графики Майо–Льюиса, полученные для сополимеризации макромономеров ММ-1 и ММ-2. Треугольный диапазон вероятных значений r_1 и r_2 (1). Полноразмерный график с пересечением трех линейных зависимостей (2).

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)сукцинимидов, 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

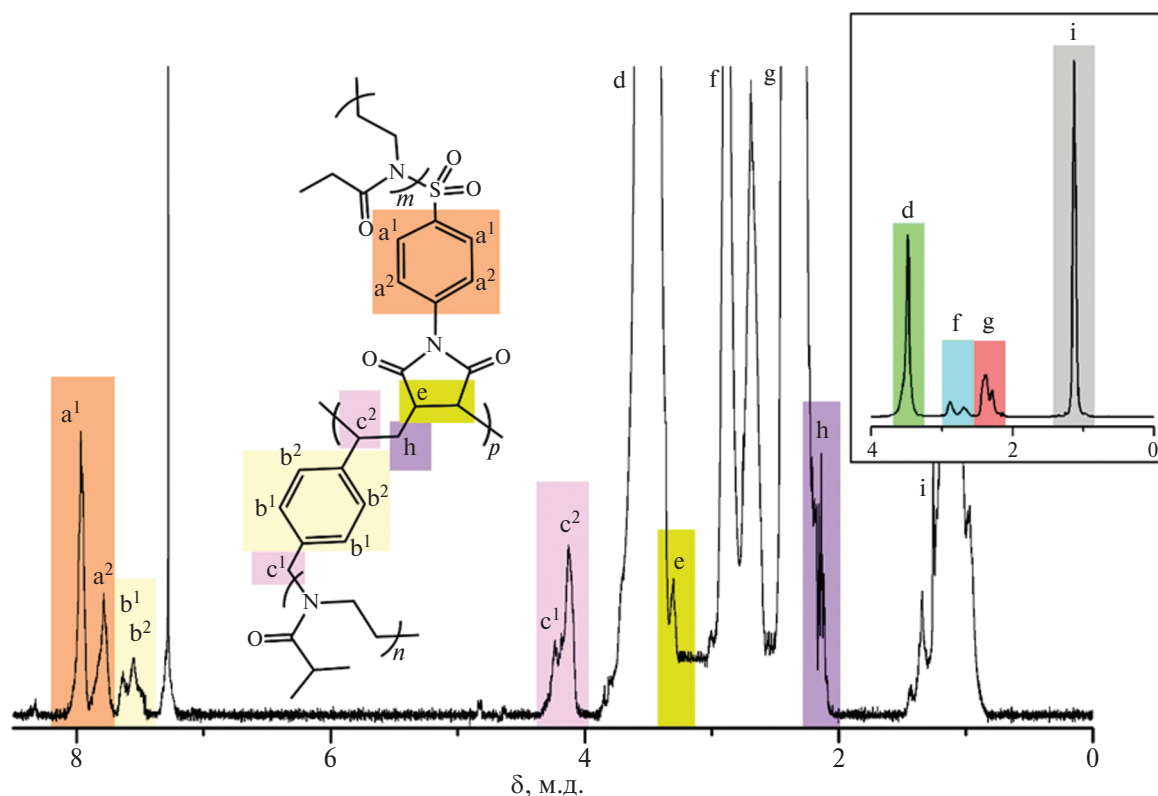


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H образца привитого сополимера.

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

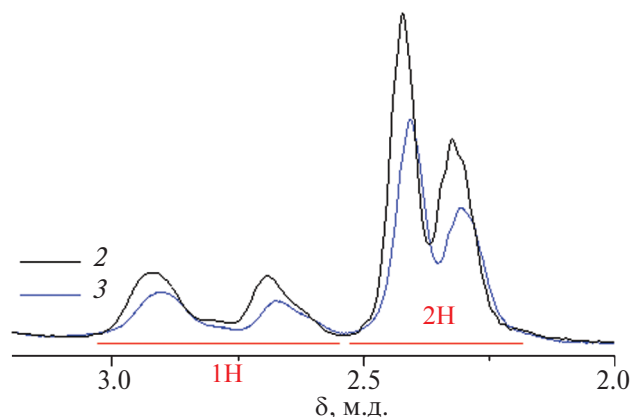


Рис. 5. Фрагмент спектров ЯМР ^1H образцов 2 и 3, полученных в водных растворах.

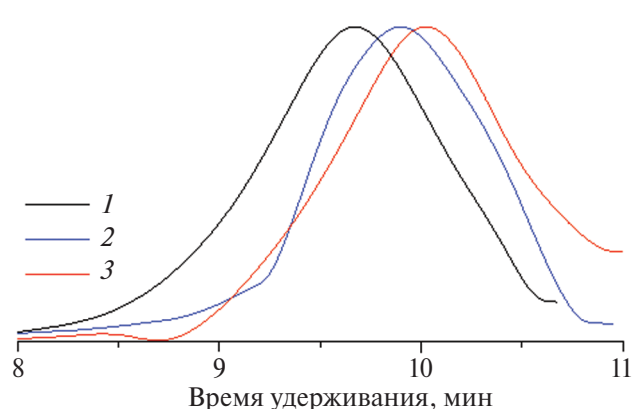


Рис. 6. Хроматограммы образцов полимерных щеток 1–3.

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

Образец	$M_w \times 10^{-3}$, г/моль	R_h , нм	$A_2 \times 10^4$, $\text{см}^3 \text{ моль}^{-2}$	$\bar{D}$ (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.

макромономеров 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 макромономеров 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 макромономеров 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., Miku sheva 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.

ДЕСТРУКЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК 541.64:546.171.1

РОЛЬ АММИАКА В ДЕСТРУКЦИИ ПОЛИПРОПИЛЕНКАРБОНАТА В УСЛОВИЯХ УСКОРЕННОГО КОМПОСТИРОВАНИЯ

©2024 г. Е. В. Черникова^{a, b, *}, Е. С. Трофимчук^a, В. В. Миронов^c, К. В. Ефремова^c,
А. В. Плуталова^a, Е. А. Лысенко^a, А. Ф. Асаченко^{a, b}, С. А. Ржевский^b,
М. А. Топчий^b, И. П. Белецкая^a

^a *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3*

^b *Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский пр., 29*

^c *Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского, Федеральный исследовательский центр
“Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук
119071 Москва, пр. 60 лет Октября, 7, к. 2*

* e-mail: chernikova_elena@mail.ru

Поступила в редакцию 19.11.2024 г.

После доработки 29.11.2024 г.

Принята к публикации 06.12.2024 г.

Сополимеризацией рацемического пропиленоксида и диоксида углерода под действием саленового комплекса кобальта и хлорида *бис*-(трифенилфосфин)иминия) синтезирован атактический поликарбонат с содержанием карбонатных звеньев выше 99%. Изучена его биодеструкция в условиях ускоренного компостирования. Показано, что аммиак является основным абиотическим деградантом при компостировании полипропиленкарбоната. При этом деструкция полимера протекает с невысокой скоростью, сопровождается постепенным уменьшением его молекулярной массы и приводит к образованию пропиленгликоля.

DOI: 10.31857/S2308113924040059, EDN: MNCUZU

ВВЕДЕНИЕ

Экспоненциальный рост производства и потребления синтетических полимерных материалов приводит к экспоненциальному накоплению полимерных отходов [1]. Не будучи биоразлагаемыми, большинство синтетических полимеров медленно деструктирует под воздействием воды, кислорода воздуха, температуры и света, при этом период полного разложения составляет от десятков до сотен лет [2]. Накопление неразложившихся полимерных отходов и полуразложившихся полимеров в виде микропластика является серьезнейшей угрозой для экологии планеты и здоровья человека [3, 4].

Основная доля потребления полимерных материалов (порядка 40%) приходится на “короткоживущие” упаковочные и пленочные материалы, при этом ведущее место среди полимеров с коротким циклом использования принадлежит полиэтилену низкой плотности (ПЭНП) [1, 5]. Для упаковочных/пленочных полимеров кардинальным решением проблемы полимерного загрязнения

является замена их на биodeградируемые аналоги, близкие к ним по механическим и потребительским свойствам [5–7].

В настоящее время наиболее перспективный кандидат для замены ПЭНП – полипропиленкарбонат (ППК) [8–13], впервые синтезированный S.Inoue в 1969 г. [14]. ППК близок по механическим свойствам к ПЭНП: полимеры имеют сопоставимые модули Юнга, пределы прочности на растяжение и величины удлинения при разрыве [9, 11, 13]. В отличие от кристаллического ПЭНП поликарбонат обычно атактический и является аморфным полимером с температурой стеклования не более 40 °С. Он существенно проигрывает ПЭНП по теплостойкости, термостойкости и стоимости производства [8–11, 13]. Эти факторы заметно ограничивают применение ППК как заменителя ПЭНП.

Вместе с тем ППК имеет ряд преимуществ перед ПЭНП. У поликарбоната существенно выше барьерные свойства по отношению к кислороду [8, 10, 12]. Кроме того, при производстве ППК

утилизируется диоксид углерода (43% по весу от массы производимого полимера), и экономятся ценные нефтересурсы. Именно поэтому ППК все чаще используется для производства пищевой и мульчирующей пленки [10, 13], а его мировое производство уже превысило 150 тысяч тонн в год и продолжает монотонно расти со скоростью порядка 6% в год [15, 16].

Однако основное преимущество ППК над ПЭПН — его биodeградируемость, обусловленная сочетанием карбонатной группы и гибкого алифатического фрагмента в структуре основной цепи. Биodeградируемость ППК была продемонстрирована в ряде работ и в настоящее время является общепризнанным фактом [8–10, 12, 13, 17, 18]. Конечные продукты биodeградации ППК — H_2O и CO_2 , что полностью соответствует требованиям “зеленой” химии. С точки зрения академической науки ключевым вопросом при изучении биodeградируемости ППК являются понимание механизма этого процесса и обеспечение контроля над его скоростью в различных средах: почве, компосте, мусорном полигоне, морской воде и живых организмах.

Накопленный к настоящему времени экспериментальный материал свидетельствует об очень разной скорости деградации ППК в различных природных и модельных средах. В стерилизованных (прокаленных) увлажненных почвах [19], а также в воде и водно-органических растворах в области нейтральных, слабокислых или слабощелочных pH при умеренных температурах (20–40 °C) деградация ППК практически не происходит на протяжении всего периода наблюдений (от 1 до 8 месяцев) [20, 21]. В ряде случаев зафиксировано отсутствие биodeградации ППК в живых организмах *in vivo* [22]. Крайне медленная деградация ППК наблюдается в нестерилизованных (не подвергнутых термической обработке) почвах [19, 23, 24], в фосфатно-буферном растворе [24], в морской воде [25], а также в модельных водных растворах, содержащих различные группы ферментов [26, 27]. Так, при анализе ППК, помещенного в нестерилизованную почву, одни авторы наблюдали убыль массы пленки полимера в 8% за шесть месяцев эксперимента [19], другие — 10% за 24 месяца [24].

Наиболее быстрая деградация ППК происходила в компостных системах, содержащих пищевые отходы [8, 28, 29]. Однако и в этом случае скорость биodeградации сильно различалась. В работе [28] пленки ППК практически полностью биodeградировали за 90 дней, в работе [8] степень деградации за 95 дней оценивалась в 63%, а в недавно опубликованной работе [29] продолжительность этого процесса оценивается примерно в 1 год (экстраполированное значение).

Возможными причинами такого разброса данных могут быть отличия в молекулярных и химических характеристиках образцов ППК, использованных в экспериментах. К ним относятся молекулярная масса, ширина ММР, соотношение сложноэфирных и карбонатных групп в составе макромолекул, степень очистки полимера от остатков катализатора [18]. Установлено, что скорость биodeградации растет с уменьшением средней молекулярной массы полимера [30].

Другой возможной причиной является различное сочетание биологических и абиотических факторов, вызывающих биodeградацию в исследованных средах. Биodeградация представляет собой комплексный химико-биологический процесс, в котором тесно переплетено множество факторов, способных вызвать деградацию ППК [31]. К абиотическим факторам относятся прежде всего температура, pH и содержание воды. К биологическим факторам следует отнести воздействие внешних ферментов, выделяемых микроорганизмами, а также прямое поглощения клетками микроорганизмов фрагментов макромолекул с целью их переваривания. Оба типа деструкции (химическая и биологическая) могут действовать синергетически, а их относительный вклад может меняться во времени. Необходимо отметить, что из-за сложности процесса, несмотря на обширный экспериментальный материал, в настоящее время в литературе отсутствует однозначное понимание механизма процесса биodeструкции ППК в различных средах.

Мы считаем, что задача установления механизма биodeградации ППК и связанная с ней задача регулирования скорости процесса в различных средах должны осуществляться при одновременном мониторинге параметров среды (температуры, pH, количественного и качественного состава выделяющихся низкомолекулярных продуктов) и скорости изменения молекулярных и физико-химических параметров деградируемых полимеров (молекулярной массы, дисперсности, морфологии, тепло- и термостойкости и т.д.). Именно по корреляции таких изменений, дополняя их модельными экспериментами, можно понять детали механизма деструкции ППК и выявить факторы, определяющие скорость деструкции. Для этого естественно использовать детально охарактеризованный полимер.

Описанный выше подход был ранее развит нами и успешно применен для исследования биodeградации полилактида при стандартном компостировании и ускоренном компостировании с затравкой из уже созревшего компоста (инокулят) [32]. Было показано, что в обоих случаях действуют разные механизмы биodeградации. При стандартном компостировании вначале преобладают абиотические факторы (гидролиз водой), после

чего наступает стадия микробиологического разложения полимера. Оба механизма действуют с умеренной скоростью. В случае ускоренного компостирования преобладает абиотический гидролизный механизм, который в условиях повышенной температуры, влажности и pH, приводит к заметному ускорению реакции разложения полимера.

В представленной статье разработанный нами подход был впервые применен для исследования биодеструкции ППК в условиях ускоренного компостирования с целью выяснения механизма этого процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества

Дихлорметан и диэтиловый эфир (“Компонент-реактив”, Россия) высушивали и дегазировали, пропуская через колонку с активированным оксидом алюминия и продувая сухим азотом. ТГФ (ч.д.а., “Компонент-реактив”, Россия) перегоняли над КОН. Рацемический 1,2-диаминоциклогексан (“Sigma-Aldrich”, 99%) и 3,5-ди-*трет*-бутилсалициловый альдегид (“Sigma-Aldrich”, 99%) применяли без дополнительной очистки. Для синтеза использовали диоксид углерода высокой чистоты (99.995%). Рацемический пропиленоксид (“Sigma-Aldrich”, для синтеза) высушивали над гидридом кальция, перегоняли в атмосфере аргона и переносили в вialу для проведения полимеризации под вакуумом. Все реакции, чувствительные к воздействию воздуха или воды, проводили в боксе в атмосфере сухого азота.

Катализатор (*rac*)-(salcy)CoOBzF₅ (salcy = N, N'-*bis*-(3,5-ди-*трет*-бутилсалициден)-1,2-диаминоциклогексан) и сокатализатор хлорид *bis*-(трифенилфосфин)иминия [PPN]Cl синтезировали по методикам, описанным в работе [33].

Синтез полимера

Смесь катализатора (*rac*)-(salcy)CoOBzF₅ (0.014 ммоль) и сокатализатора [PPN]Cl (0.014 ммоль) растворяли в рацемическом пропиленоксиде (6 мл, 85.7 ммоль) в вiale объемом 10 мл, снабженной магнитной мешалкой. Мольное отношение компонентов мономер : катализатор : сокатализатор составляло 6000 : 1 : 1. Смесь перемешивали до образования гомогенного раствора красно-коричневого цвета, после чего вialу помещали в предварительно высушенный автоклав объемом 100 мл и нагнетали CO₂ до давления 2.5 МПа. Полимеризацию проводили при постоянном перемешивании при комнатной

температуре. Через 64 ч реакцию останавливали, реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂/MeOH (10 : 1 по объему), полимер осаждали в диэтиловый эфир, отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы.

Подготовка образца и проведение компостирования

Пленку полипропиленкарбоната толщиной 100 мкм получали горячим прессованием на термопрессе индивидуальной конструкции при 130 °C и давлении 18 МПа в течение 10 мин с последующим охлаждением потоком воздуха с температурой 20 °C.

Компостирование образцов ППК в составе пищевых отходов проводили 28 дней в пилотной тестовой системе в соответствии с ISO 16929:2021, как описано в работе [34]. Пищевые отходы состояли из просроченных продуктов типичного состава, полученных на полномасштабном комплексе по переработке отходов (Московская область, координаты: 55°32'26"N, 38°4'46"E). Исследуемый компост содержал 28 мас.% инокулята. В качестве инокулята использовался зрелый компост, полученный путем компостирования твердых бытовых отходов в течение не менее 98 суток. Пленки ППК толщиной 100 мкм размером ~25 × 75 мм помещали в открытопористые губки из пенополиуретана (рис. 1а) и смешивали с пищевыми отходами (рис. 1б).

Для эксперимента одновременно использовали две реакционные емкости объемом 10 дм³ каждая (два параллельных опыта), в которых полностью воспроизводились условия спонтанного изменения температуры при контроле режима аэрации и компенсации тепловых потерь. В данном эксперименте на 7 и 14 сутки проводили дополнительное увлажнение субстрата для поддержания относительной влажности на уровне 35–45%.

В процессе компостирования следили за динамикой изменения физико-химических параметров субстрата: температурой, влажностью *W*, pH, содержанием аммонийного азота (N–NH₄). Для измерения pH и N–NH₄ готовили суспензию 10 г субстрата в 300 мл дистиллированной воды. Содержание N–NH₄ определяли на спектрофотометре “Альгаир КФК-300УФ” (“Таглер”, Россия) с реактивом Несслера. Значения pH определяли на pH-метре 780 pH Meter (“Metrohm AG”, Швейцария). Содержание CO₂, NH₃ и H₂S в газовом выбросе определяли на газоанализаторе МАГ-6 С-1 (“Эксис”, Россия). Конденсированную жидкость (конденсат) из газового выброса накапливали в колбах и периодически в ней анализировали pH и содержание N–NH₄. Летучие органические соединения определяли методом газовой хроматографии на хроматографе “Хроматэк-Кристалл 5000”



Рис. 1. Образцы ППК в пористых губках (а) и в составе компостной смеси из пищевых отходов (б) в эксперименте по исследованию биodeградации в реакционных емкостях. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

(“Хроматек”, Россия), оснащенном ПИД-детектором. Перед исследованиями пробы собранного конденсата предварительно центрифугировали на микроцентрифуге “Mini-15K” (“Allsheng”, Китай) и подкисляли муравьиной кислотой.

Методы исследования

Молекулярно-массовые характеристики полимера изучали методом ГПХ в ТГФ при 40 °С и скорости потока 1.0 мл/мин с использованием хроматографа “1260 Infinity II GPC/SEC Multidetector System” (“Agilent”, США), оборудованного двумя колонками PLgel 5 μ m MIXED B. Молекулярную массу рассчитывали по калибровке по узкодисперсным стандартам ПММА в интервале ММ от 800 до 2×10^6 . Спектры ЯМР регистрировали на приборе “Bruker Avance III HD” (“Bruker”, США, 400 MHz ^1H , 101 MHz ^{13}C) в CDCl_3 . ТГА осуществляли на приборе “TG50 Mettler Toledo” (“Mettler Toledo”, США) с микровесами М3 в токе воздуха (скорость потока 200 мл/мин) со скоростью нагревания 10 град/мин. Анализ полимера методом ДСК проводили с помощью калориметра “Netzsch DSC 204” (“Netzsch”, Германия) в атмосфере сухого аргона при скорости потока 100 мл/мин со скоростью нагревания 10 град/мин. Для изучения морфологии образцов ППК методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) их прикрепляли к микроскопическому столику при помощи двустороннего углеродного скотча и напыляли слоем золота толщиной 25 нм на установке IB-3 (“Eiko”, Япония). Просмотр образцов проводили в Центре коллективного пользования “Коллекция UNIQEM” Федерального исследовательского центра Биотехнологии Российской академии наук на микроскопе “Jeol JSM-IT200” (“JEOL”, Япония) при ускоряющем напряжении 10 кВ.

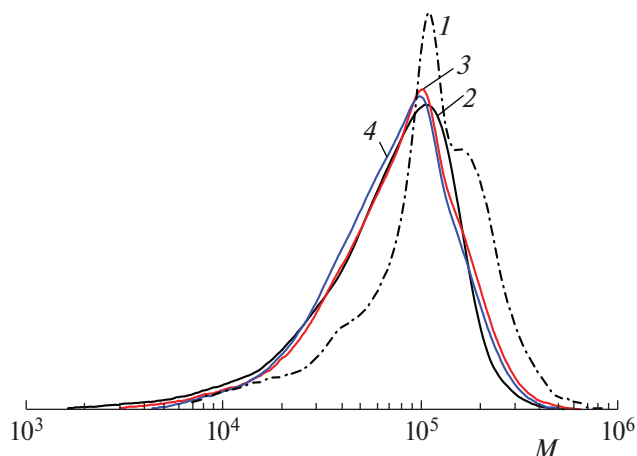


Рис. 2. Кривые ММР полипропиленкарбоната: 1 – исходный (П1); 2 – подвергнутый прессованию при 130 °С (П2); 3, 4 – П2 после компостирования в течение 7 (3) и 28 дней (4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика полипропиленкарбоната

Саленовые комплексы кобальта показали себя эффективными катализаторами в синтезе полипропиленкарбоната [33]. В настоящей работе для синтеза ППК путем сополимеризации рацемического пропиленоксида и CO_2 был использован рацемический комплекс $(\text{salcy})\text{CoOBzF}_5$ в качестве катализатора и $[\text{PPN}]\text{Cl}$ в качестве сокатализатора. ППК, выделенный на предельных конверсиях пропиленоксида, характеризуется дисперсностью по ММ, близкой к двум (рис. 2, кривая 1; табл. 1, образец П1).

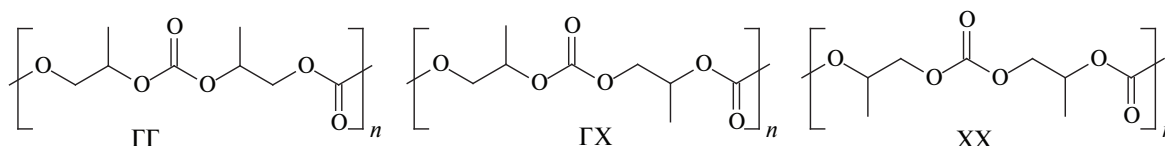
Согласно данным спектроскопии ЯМР (рис. 3а), ППК содержит исключительно карбонатные

Таблица 1. Характеристики ППК до (П1) и после прессования при 130 °С (П2)

Образец	$M_n \times 10^{-3}$	$M_{\text{пик}} \times 10^{-3}$	$\bar{D}$	$T_g, ^\circ\text{C}$	$T_d, ^\circ\text{C}$	Процент карбонатных звеньев
П1	71.4	109.9	1.86	37.0	201.7	>99
П2	41.8	105.7	2.10	29.4	213.2	>99

звенья; на это указывают сигналы при 4.98, 4.27–4.10 и 1.31 м.д. в спектре ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^{13}C (рис. 3б) проявляются сигналы звеньев,

соединенных голова–голова (~153.8–153.9 м.д.), голова–хвост (~154.2–154.3 м.д.) и хвост–хвост (~154.8 м.д.):



Мольное отношение соединений голова–голова, хвост–хвост и голова–хвост составляет 1.0 : 1.1 : 7.5 соответственно. Сигналы триад [gr], [mr], [gm] и [mm] наблюдаются при 154.35, 154.31, 154.29 и 154.25 м.д. На рис. 3б видно, что триадное распределение звеньев близкое, т.е. ППК является атактическим полимером и характеризуется температурой стеклования T_g , равной 37.0 °С.

Для исследования деструкции ППК из него была получена пленка безрастворным методом, чтобы исключить влияние остаточного растворителя на деструкцию полимера. Горячее прессование ППК при 130 °С в течение 10 мин привело к формированию прозрачной пленки. Анализ химического строения и молекулярно-массовых характеристик пленки (рис. 2 и 3; табл. 1, образец П2) показал, что содержание карбонатных звеньев не изменилось, а ММР стало шире за счет появления протяженного олигомерного плеча, при этом наиболее вероятная ММ пика ($M_{\text{пик}}$) практически не изменилась. Температура стеклования образца П2 понизилась на ~8 °С. Это понижение мы связываем с частичной деполимеризацией ППК при горячем прессовании [35], которая приводит к выделению ~5–6% циклического пропиленкарбоната, пластифицирующего полимер. Последнее заключение подтверждается данными спектроскопии ЯМР.

Деструкция полипропиленкарбоната в условиях ускоренного компостирования

Известно [36], что процесс компостирования проходит несколько стадий. На начальном этапе (мезофильная фаза) наблюдается повышение температуры до 45 °С и понижение pH субстрата из-за накопления органических кислот – продуктов деятельности молочнокислых микроорганизмов. В результате активного роста микро-

организмов и их метаболизма процесс переходит в термофильную фазу, сопровождающуюся повышением температуры до 65°–75 °С и увеличением pH среды вследствие выделения аммиака. Именно на этой стадии, как правило, протекают основные абиотические и биотические процессы разложения полимерных отходов. По мере истощения пищевых ресурсов активность микроорганизмов начинает падать. Это приводит к понижению температуры до ~45 °С (фаза созревания), после чего формируется комплекс гуминовых кислот. Изменение описанных выше параметров в ходе ускоренного компостирования ППК в течение 28 дней приведено на рис. 4.

Видно, что мезофильная фаза длится примерно 1 сутки (рис. 4а). Уже через два дня температура в системе составляла около 60 °С, что свидетельствует о быстром переходе процесса компостирования в термофильную фазу. Важно отметить, что такая высокая температура (60°–75 °С) сохранялась на протяжении всего процесса деструкции ППК. При этом относительная влажность в течение первой недели уменьшалась с 50 до 40% и далее поддерживалась на уровне не менее 35% (рис. 4г). Это позволило обеспечить достаточно высокую активность микроорганизмов в субстрате, на что указывает уровень выделения CO_2 в среднем на уровне 20 г сут⁻¹ кг_{ОВ}⁻¹ (ОВ – органическое вещество) (рис. 4б). Наиболее высокий уровень выделения углекислого газа составил около 40 г сут⁻¹ кг_{ОВ}⁻¹ и наблюдался на восемнадцатые сутки процесса. Значение pH в субстрате определяется отношением количеств органических кислот (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая и другие), образующихся в основном в результате молочнокислого брожения углеводов, и аммиака, выделяющегося в процессе разложения белков. Во время всего срока компостирования pH субстрата изменялся в диапазоне 5.0–6.5 (рис. 4е), что хорошо коррелирует с содержанием

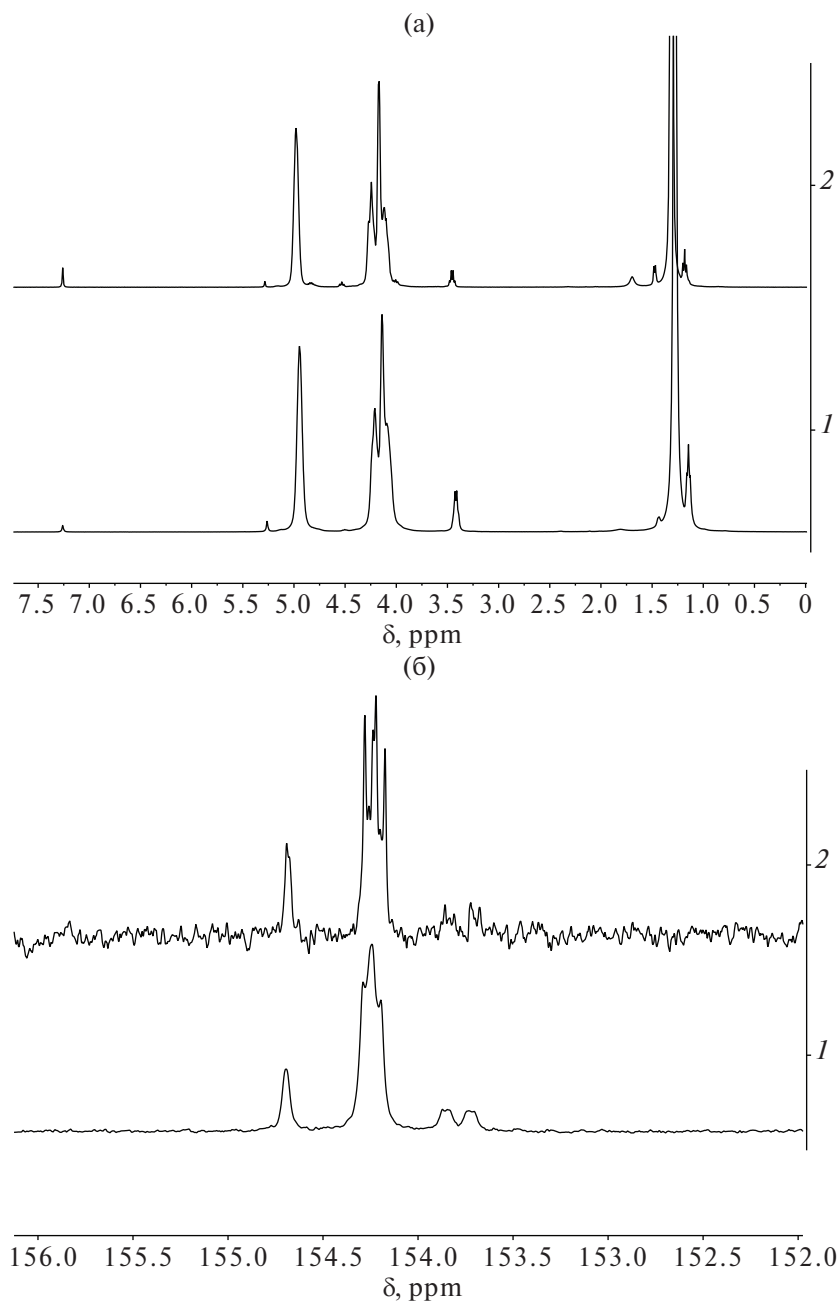


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (а) и ЯМР ^{13}C (б) ППК в CDCl_3 ; 1 – П1, 2 – П2.

аммонийного азота (рис. 4д). Важно отметить, что образующиеся органические кислоты и аммиак в виде аммонийных соединений также обнаруживаются в конденсате, который собирался в процессе аэрации субстрата и испарения воды после прохождения “отработанного” воздуха через установленные на выходе из установки стеклянные колбы. Это указывает на то, что летучие вещества также могли поглощаться полимером непосредственно из газовой фазы при компостировании и влиять на процесс деструкции полимера. Кроме того, в качестве летучего соединения

в процессе компостирования в первые две недели происходило образование сероводорода в заметном количестве $2\text{--}3 \text{ м г сут}^{-1} \text{ кг}_{\text{ОВ}}^{-1}$.

Предположение о том, что летучие вещества могут поглощаться полимером, подтверждается анализом продуктов деструкции методом спектроскопии ЯМР ^1H (рис. 5). Наряду с сигналами, отвечающими протонам ППК, в спектре появляются слабые сигналы в области 0.8–1.4, 2.0–2.4, 3.4–3.8 и 7.0–7.5 м.д., которые могут отвечать летучим органическим кислотам и аммонийным соединениям. Интенсивность этих сигналов

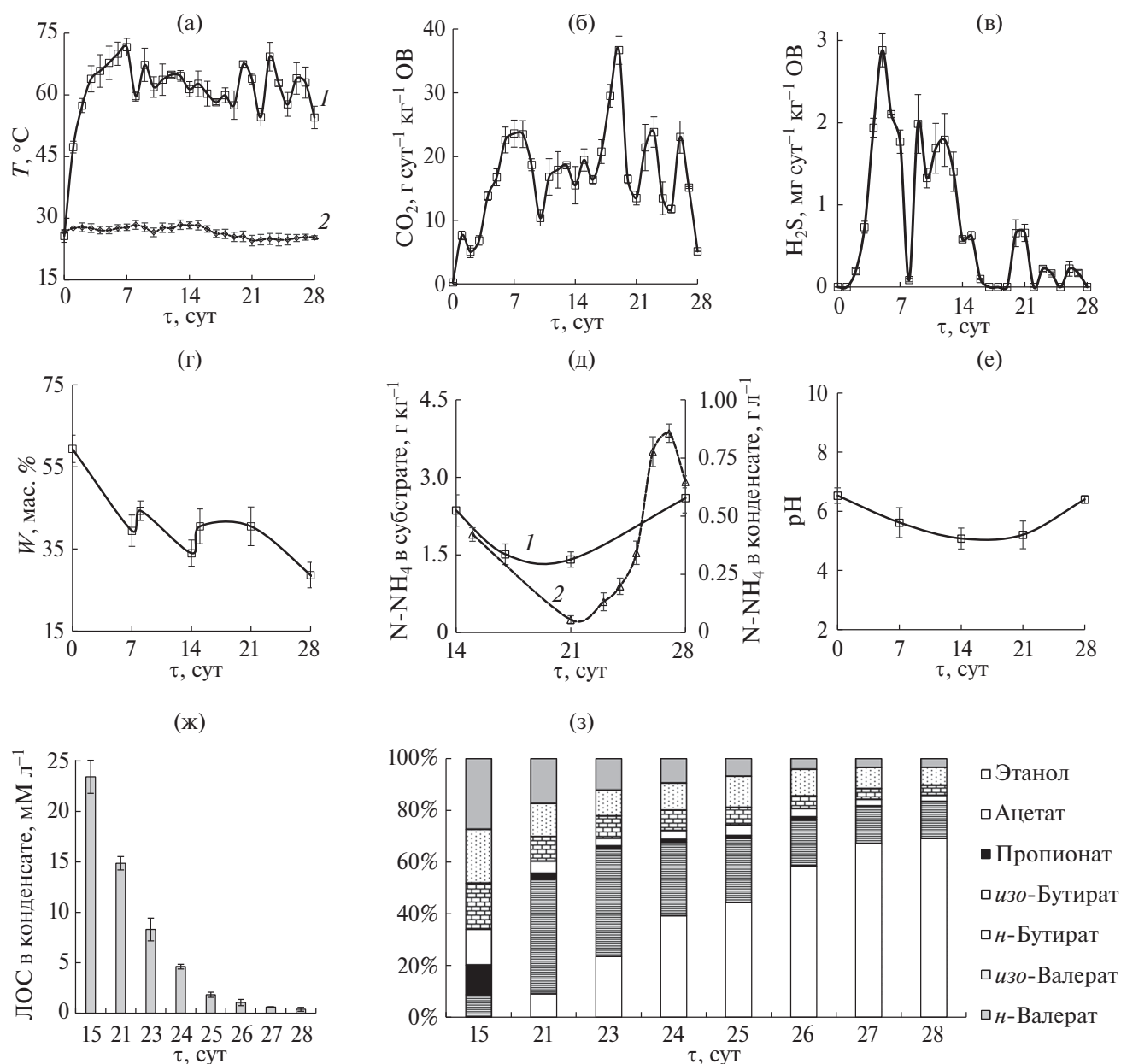


Рис. 4. Динамика изменения параметров компостирования в эксперименте по исследованию биodeградации ППК в составе пищевых отходов: температуры внутри камеры (1) и окружающей среды (2) (а), CO₂ (б), H₂S (в), массовой доли влаги в субстрате (г), содержания N-NH₄ в субстрате (1) и конденсате (2) (д); pH субстрата (е), содержания (ж) и состава летучих органических соединений (ЛОС) в конденсате (з).

увеличивается с ростом продолжительности компостирования. При этом малоинтенсивные сигналы (4.80–4.89, 4.52–4.56 и 4.03–3.99 м.д.), отвечающие циклическому карбонату и наблюдавшиеся при анализе пленки, полученной прессованием при 130 °С, отсутствуют. Следовательно, циклический карбонат, обладающий достаточной подвижностью, вымывается из полимера в процессе компостирования.

Таким образом, в процессе компостирования на протяжении всего эксперимента ППК находился во влажной среде при температуре выше

температуры стеклования в атмосфере реакционно-активных газообразных продуктов, образующихся при разложении пищевых отходов, а также в присутствии активно развивающегося разнообразного микробного сообщества. Все эти факторы могут влиять на процесс деструкции полимера. На рис. 6 представлены фотографии образца ППК до и после компостирования в течение разного времени.

В условиях эксперимента в течение первой недели исходная прозрачная пленка ППК собирается в капли белого цвета. Исследование образцов

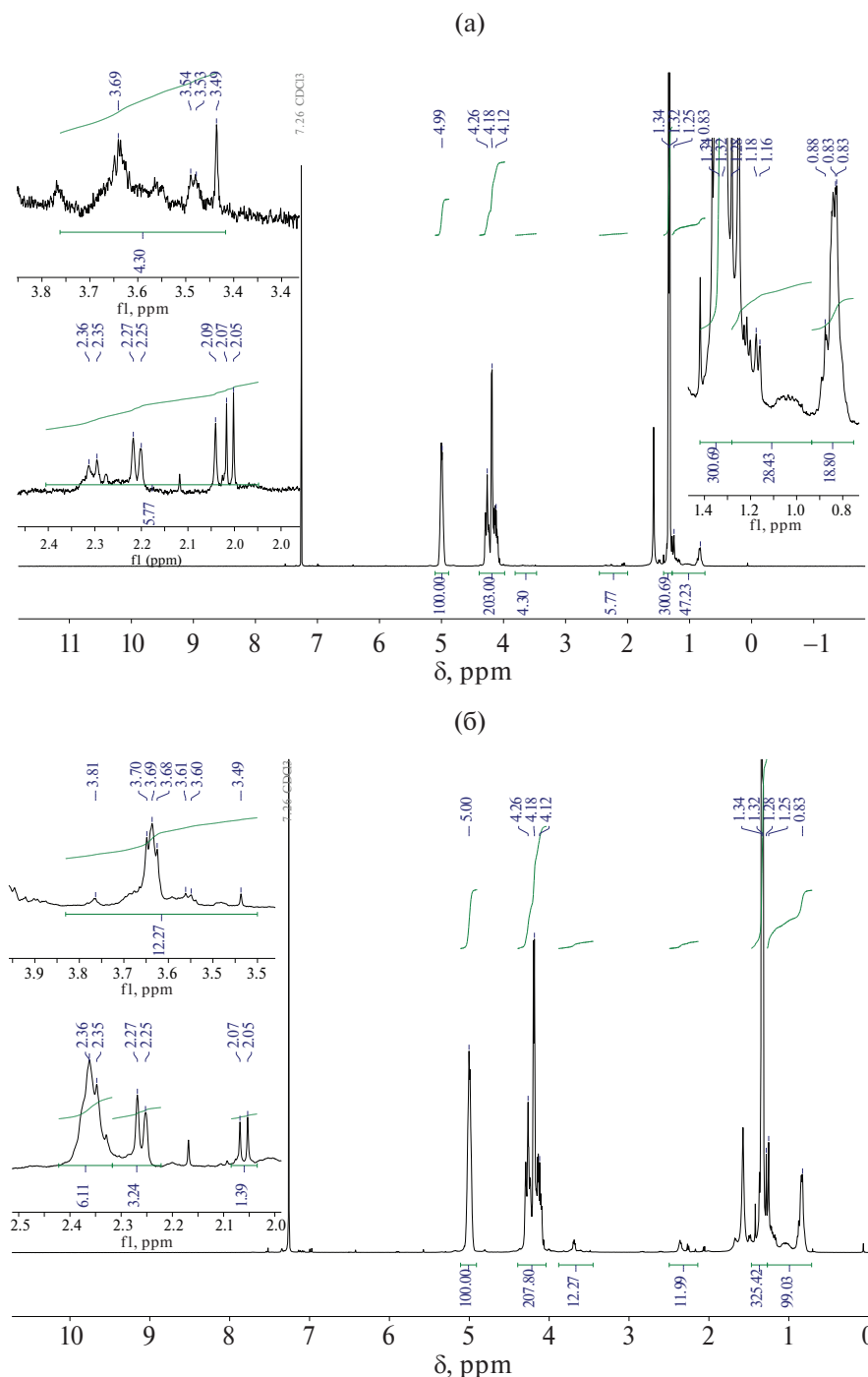


Рис. 5. Спектры ЯМР ^1H полипропиленкарбоната в CDCl_3 после компостирования в течение 7 (а) и 28 дней (б).

ППК после компостирования методом электронной микроскопии (рис. 7) показывает, что на поверхности полимера образуется большое количество каверн размером 0.5–20 мкм уже после семи суток компостирования. Логично предположить, что действие достаточно высокой температуры (выше T_c на 30°–45 °С) и гидрофильной окружающей среды, неблагоприятной для гидрофобного полимера, вынуждает полимерный образец

уменьшить свою поверхность – собраться в капли. Также подобные условия могут способствовать протеканию процессов гидролитической деструкции ППК и образованию пор. Через 28 дней на поверхности ППК помимо пор можно было обнаружить микроорганизмы сферической и палочкообразной формы. По-видимому, процесс деструкции ППК на начальных этапах протекает без участия микроорганизмов, под действием

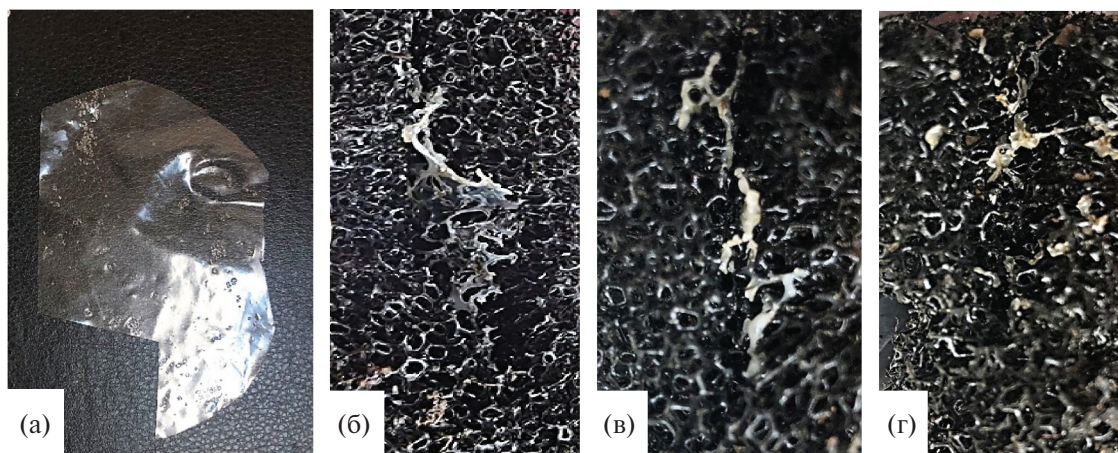


Рис. 6. Фотографии образца ППК до (а) и после компостирования в течение 7 (б), 15 (в) и 28 суток (г).

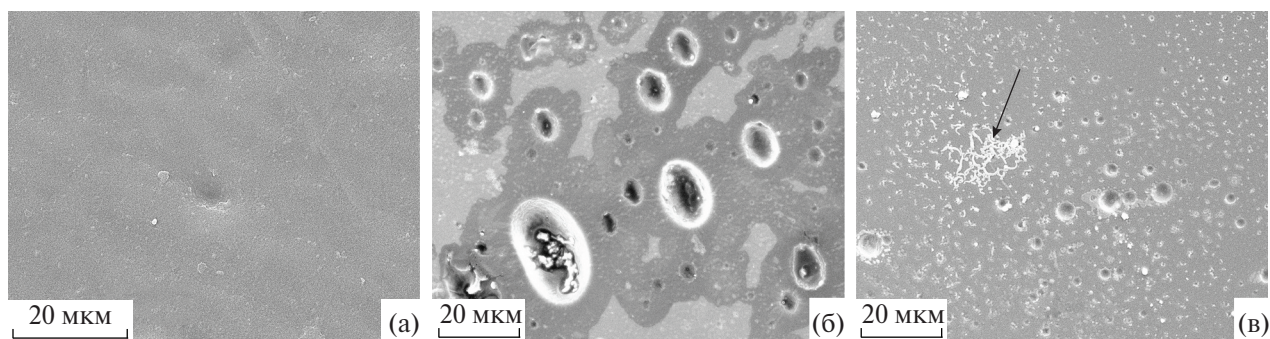


Рис. 7. СЭМ микрофотографии поверхностей образцов ППК до (а) и после компостирования в течение 7 (б) и 28 суток (в). Стрелкой отмечено скопление микроорганизмов.

воды и летучих продуктов, образующихся при компостировании. А затем, когда поверхность полимера становится более гидрофильной, к процессу разложения полимера присоединяются микроорганизмы.

Для установления характера протекания процесса деструкции образцы ППК после компостирования были исследованы методом ГПХ (рис. 1, кривые 3 и 4). Наблюдается уменьшение доли олигомерной фракции в полимере, что приводит к слабому повышению M_n (до 52×10^3) и сужению ММР (до 1.74). Возможно, повышенная температура способствует миграции олигомеров на поверхность образца, где протекает их деструкция. При этом деструкция самих образцов ППК протекает преимущественно в результате поверхностной эрозии. В данном случае скорость химической реакции на поверхности существенно выше (по крайней мере на порядок), чем в объеме полимера. В связи с этим в случае поверхностной эрозии за процессом деструкции, как правило, следят по потере массы образцом, а его молекулярная масса не изменяется. К сожалению, в эксперименте по компостированию следить за массой полимерного образца оказалось затруднительно.

Расходование олигомерной фракции, сопровождающееся уменьшением концентрации концевых гидроксильных групп, инициирующей деполимеризацию ППК, и вымывание из объема полимера циклического карбоната в процессе компостирования, т.е. в условиях повышенной температуры, влажности и химически активной газовой среды, приводят к увеличению температуры стеклования ППК (с 29° до 33°C) и росту его термостабильности (рис. 8).

Влияние роли абиотических факторов на деструкцию полипропиленкарбоната

Для выявления роли абиотических факторов (температуры, влажной среды и действия аммиака) на деструкцию ППК были проведены модельные эксперименты: 1) нагревание исходной пленки ППК в воде при 65°C в течение 7 дней; 2) выдерживание пленки ППК в парах аммиака (эксикатор, 10%-ный водный раствор аммиака) при комнатной температуре в течение 7 дней. Обнаружено, что обработка горячей водой не привела к изменению каких-либо характеристик ППК. Не произошло заметных изменений массы полимера,

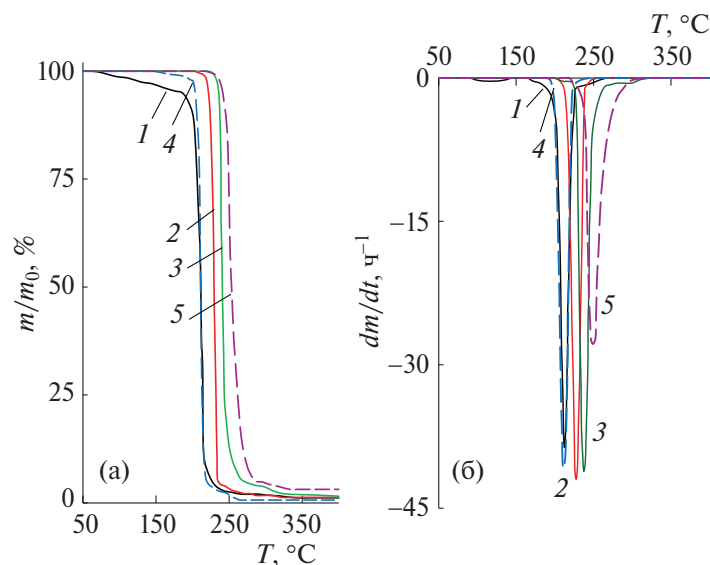


Рис. 8. Интегральные (а) и дифференциальные (б) кривые ТГА образцов ППК до (1) и после компостирования в течение 7 (2) и 28 суток (3), а также после выдерживания ППК в течение 7 дней в воде при 65 °С (4) или над 10%-ным раствором аммиака при комнатной температуре (5).

его молекулярно-массовых характеристик (рис. 9, кривая 2) и состава, а также термических свойств (рис. 8, кривая 4). Исследование морфологии образца методом СЭМ (рис. 10а) показало, что поверхность образца после нагревания в воде шероховатая, но образования пор не наблюдается.

Действие аммиака оказалось более выраженным. Через 7 дней пленочный образец стал белым, а его масса увеличилась на 18%. После промывания пленки в деионизированной воде и высушивания оказалось, что масса пленки уменьшилась на 8 мас.%. При этом данные метода ГПХ показали, что молекулярно-массовые характеристики полимера практически не изменились. На микрофотографии СЭМ (рис. 10) поверхности образца ППК видны поры размером 0.5–10 мкм различной формы. Эти факты подтверждают предположение о том, что под действием аммиака во влажной среде могут протекать процессы поверхностной эрозии ППК даже при комнатной температуре.

В результате исследований термических свойств методом ТГА (рис. 8, кривая 5) обнаружено, что после обработки аммиаком у ППК также смещаются температуры начала потери и максимальной скорости потери массы в сторону увеличения примерно на 40 °С. Полученные результаты показывают, что действие паров аммиака во влажной среде вызывают схожие изменения, что и процесс компостирования. Можно предположить, что именно аммиак является основным абиотическим деградантом при компостировании ППК. Поэтому мы продолжили изучение влияния роли аммиака в деградации полимера.

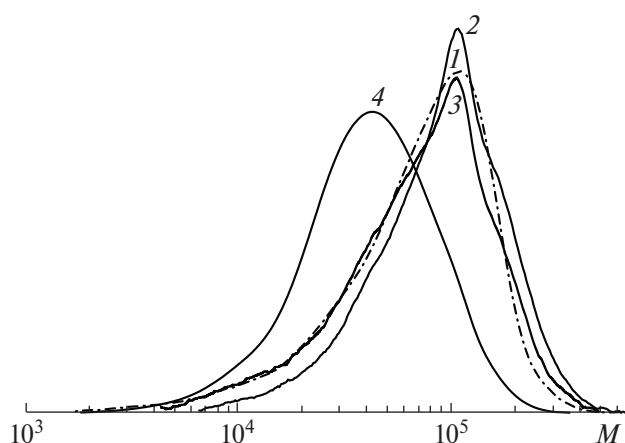


Рис. 9. Кривые ММР пленки ППК до (1) и после обработки водой при 65 °С (2) и аммиаком в течение 7 дней при 25 °С (3) и 12 ч при 100 °С (4).

Как было показано выше, в условиях компостирования полимер подвергается длительному нагреванию в интервале температур 60°–75 °С. В первом эксперименте 84.4 мг пленки ППК кипятили 24 ч с воздушным холодильником в 4 мл водного аммиака, затем при пониженном давлении отгоняли раствор и анализировали пленку полимера методом ЯМР- спектроскопии. Оказалось, что химический состав сополимера не изменился, однако по данным ГПХ, средние ММ полимера существенно уменьшились, а ММР стало уже (рис. 9, кривая 4); $M_n = 29 \times 10^3$ и $D = 1.72$. Очевидно, что деградация ППК под действием водного раствора аммиака ускоряется при нагревании.

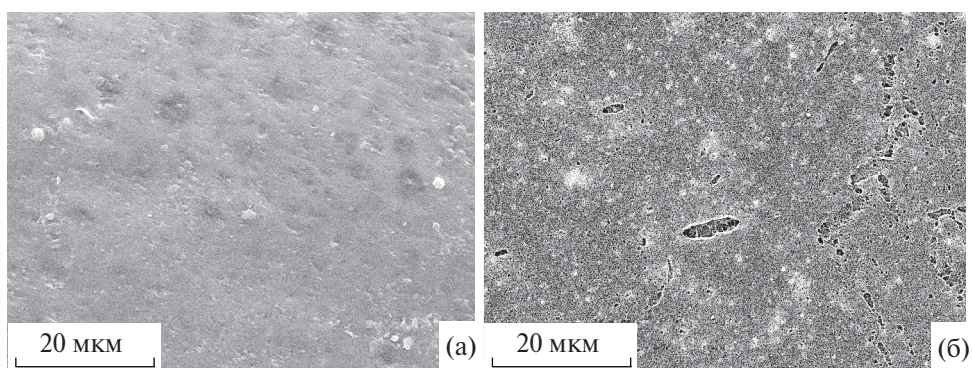


Рис. 10. СЭМ микрофотографии поверхности образца ППК после выдерживания в течение 7 дней в воде при 65 °С (а) или над 10%-ным раствором аммиака при комнатной температуре (б).

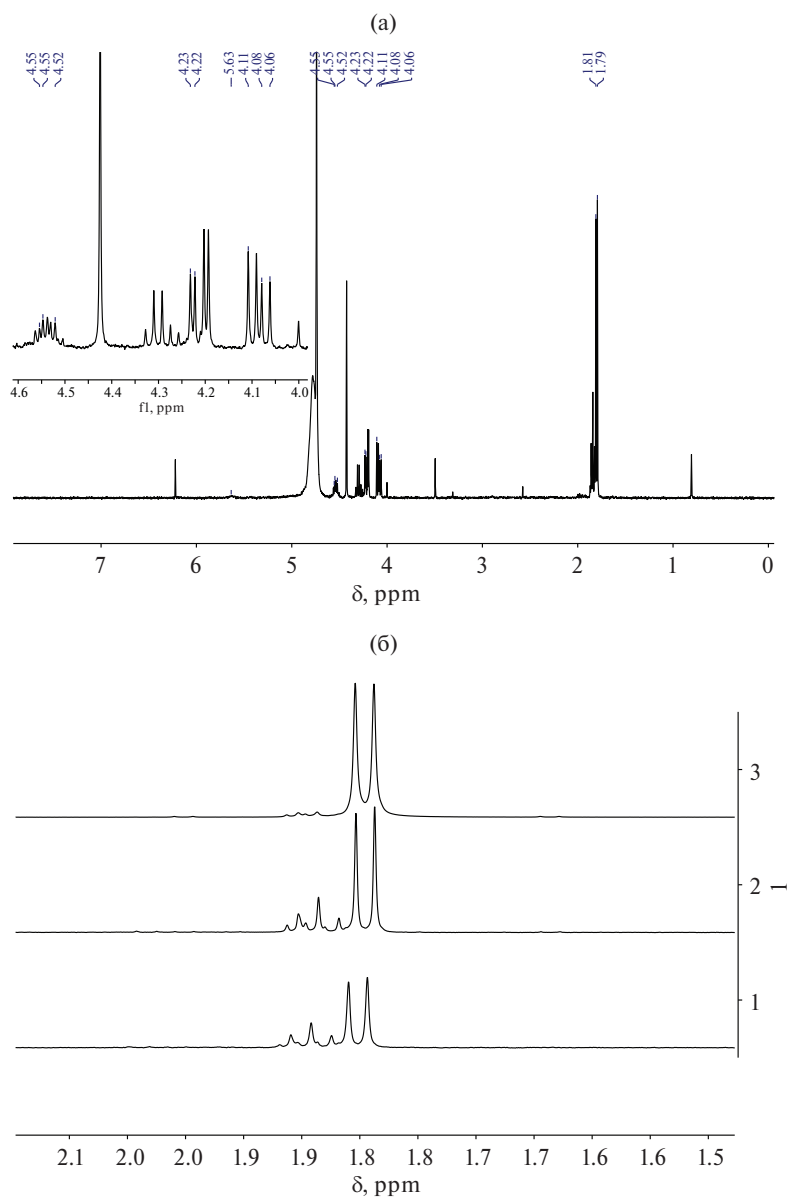


Рис. 11. Спектр ЯМР ^1H раствора в условиях эксперимента с подавлением сигнала H_2O : а – нагревание при 70 °С в течение 5 ч; б – сравнение сигналов в области 1.5–2.2 м.д. после нагревания при 70 °С в течение 5 ч (1), 20 ч (2), и дополнительного нагревания при 100 °С в течение 12 ч (3).

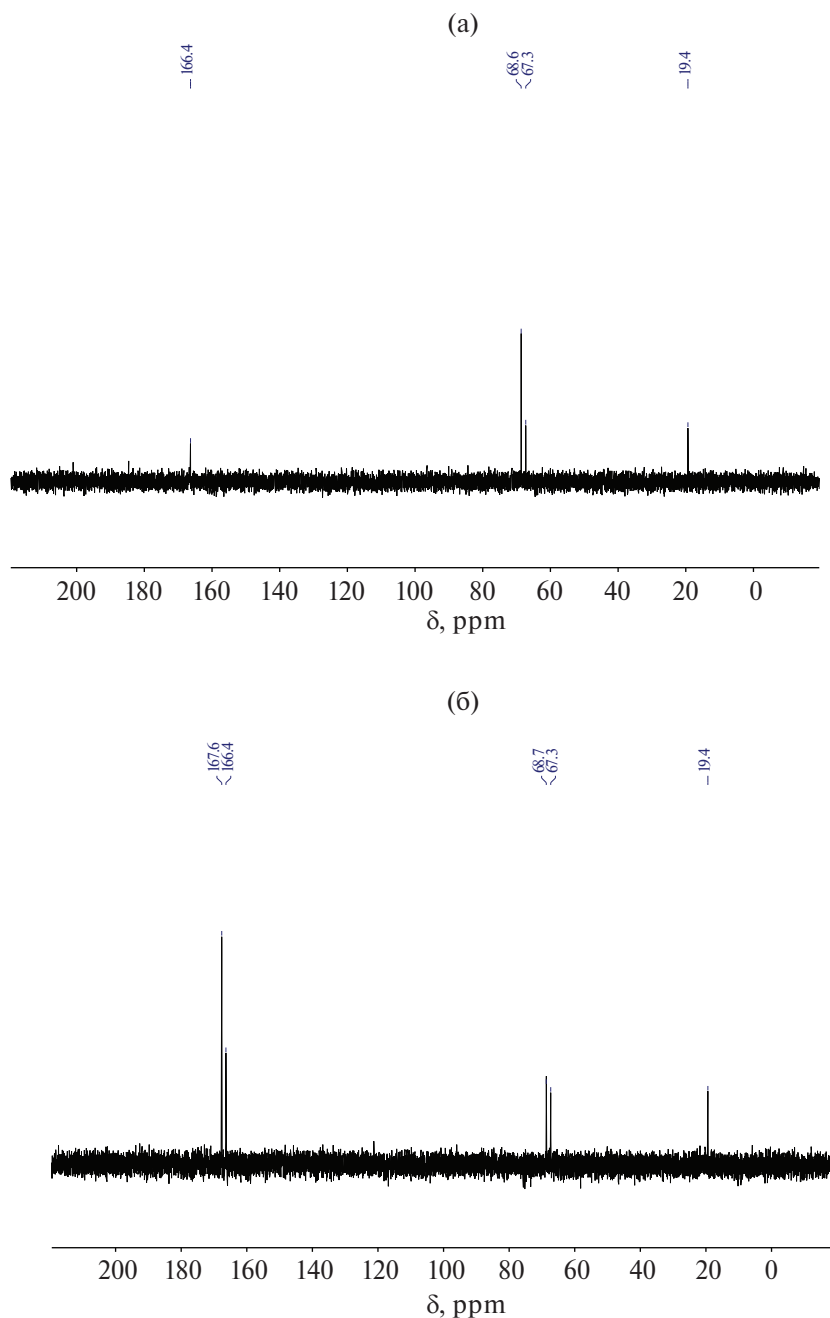


Рис. 12. Спектр ЯМР ^1H в D_2O продукта нагревания ППК в водном растворе аммиака при 70°C в течение 5 ч в отсутствие (а) и присутствии (б) добавки карбоната аммония.

Во втором эксперименте с целью идентификации возможных низкомолекулярных продуктов деградации, 50 мг (4.9×10^{-4} основ-моль) полимера нагревали при 70°C с раствором аммиака, приготовленным из 1.9 г (4.7×10^{-2} моль) NaOH и 2.67 г (5.0×10^{-2} моль) NH_4Cl в 4 мл D_2O , в стеклянном автоклаве при перемешивании в течение разного времени и раствор анализировали методом ЯМР-спектроскопии (рис. 11). Поскольку полимер в воде не растворим, наблюдаемые в растворе сигналы отвечают только продуктам

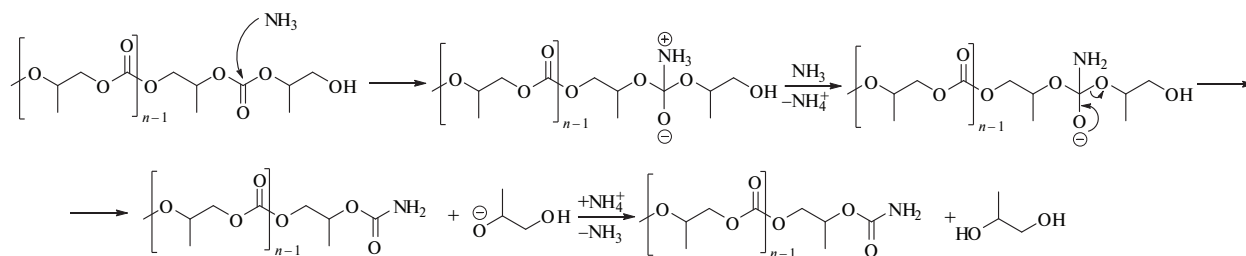
деградации полимера. Уже через 5 ч в спектре появляются сигналы пропиленгликоля (рис. 11а): $\delta = 4.58\text{--}4.51$ (м, 1H), 4.21 (дд, $J = 11.6, 3.9$ Гц, 1H), 4.08 (дд, $J = 11.5, 7.0$ Гц, 1H) и 1.80 м.д. (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), а также сигналы полупродуктов деградации: $\delta = 4.30$ (кв, $J = 7.1$ Гц, 1H) и 1.87–1.82 м.д. (м, 3H). Существенно, что следы циклического карбоната в спектре отсутствуют. Через 20 ч качественный вид спектра не изменился, но доля пропиленгликоля выросла. После дополнительного нагревания полимера при

100 °С в течение 12 ч основным продуктом де-струкции остался пропиленгликоль (рис. 11б).

Поскольку при деструкции ППК образуется пропиленгликоль, естественно, что при этом должен выделяться и CO_2 . В условиях эксперимента можно ожидать образования продуктов взаимодействия водного раствора NH_3 и CO_2 , например карбоната, гидрокарбоната или карбамата аммония, а также мочевины. Анализ спектра ЯМР ^{13}C продукта нагревания ППК при 70 °С в аммиачном растворе в D_2O показал наличие сигналов в области 166.4, 68.6, 67.3 и 19.4 м.д. (рис. 12а). Для упрощения идентификации вещества к данному раствору был добавлен карбонат аммония, что привело к появлению в спектре дополнительного сигнала при 167.6 м.д. (рис. 12б). Следует заметить, что ионы гидрокарбоната и карбоната неотличимы в ЯМР из-за быстрого обмена протонами (в шкале времени ЯМР) [37]. Их точная идентификация по химическим сдвигам в спектрах ЯМР в водных растворах затруднена, так как химические сдвиги соединений могут заметно изменяться при варьировании температуры, ионной силы раствора или pH. Однако можно различить химические сдвиги ги-

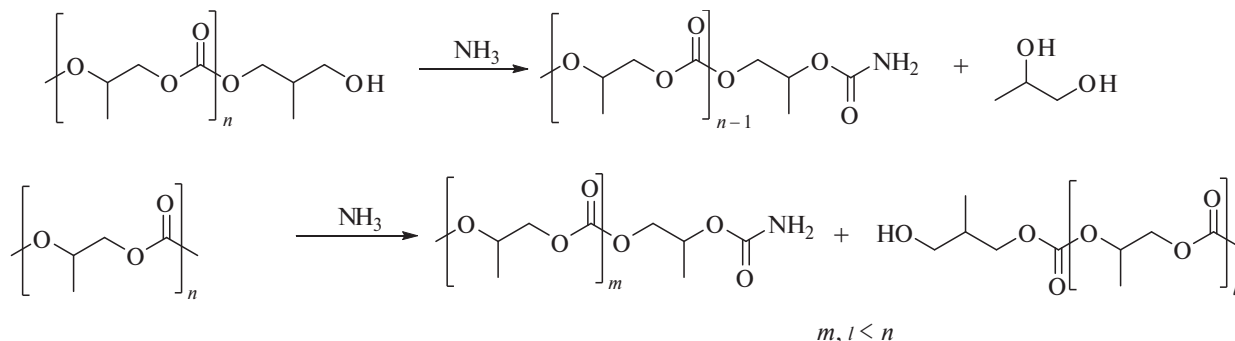
дрокарбоната и карбамата аммония, поскольку сигнал карбонильной группы карбамата аммония в спектре ЯМР ^{13}C будет смещен в область сильного поля относительно сигнала карбонильной группы гидрокарбоната. Следовательно, спектр ЯМР, приведенный на рис. 12а, вероятнее всего, соответствует карбамату аммония, а добавление к нему карбоната аммония привело к появлению второго сигнала от карбонатного иона (рис. 12б) [38]. Отсутствие мочевины в продукте деструкции было доказано аналогичным образом, путем добавления к исследуемому раствору мочевины и сравнению сигналов в полученных спектрах.

Проведенные эксперименты позволяют предложить возможный механизм аммонолиза ППК. Атака молекулы аммиака по карбонильной группе полимера приводит к образованию тетраэдрического интермедиата — гемеаминаля. Отщепление протона от гидроксильной группы гемеаминаля приводит к последующему отщеплению алкоголята, который протонируется аммониевой солью и образует пропиленгликоль.



Аммонолизу может подвергаться как концевая карбонатная группа, так и карбонатная группа, расположенная внутри цепи. Во втором случае

образуются два полипропиленкарбонатных фрагмента с молярной массой меньшей, чем у исходного полимера:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые было показано, что в условиях ускоренного компостирования

деструкция атактического аморфного ППК протекает с низкой скоростью. На начальной стадии она сопровождается уменьшением доли олигомерных фракций в полимере и ростом

термостойкости полимера. Анализ состояния компоста показал, что процесс компостирования быстро переходит в термофильную фазу и сопровождается выделением заметного количества органических кислот и аммиака. Таким образом, в процессе компостирования на протяжении всего эксперимента ППК находится во влажной среде при температуре выше температуры стеклования, в атмосфере реакционно-активных газообразных продуктов, образующихся при разложении пищевых отходов, а также в присутствии активно развивающегося разнообразного микробного сообщества. В результате через 28 дней на поверхности пленки ППК в результате поверхностной эрозии образуется большое количество пор и появляются микроорганизмы. Предварительные опыты показали, что ППК устойчив к кислотному гидролизу и легко разрушается в условиях щелочного гидролиза. Более детальные модельные эксперименты, приведенные в работе, позволили сделать вывод о том, что именно аммиак вызывает разрушение ППК и эрозию поверхности пленки полимера. Основными продуктами аммонолиза полимера являются пропиленгликоль и карбамат аммония. Очевидно, что в условиях реального компостирования концентрация аммиака существенно ниже и, как следствие, аммонолиз протекает с низкой скоростью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития МГУ, проект № 23-Ш07-02, и с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pilapitiya P.G.C.N.T., Ratnayake A.S.* // Cleaner Mater. 2024. V. 11. № 100220.
2. *Chamas A., Moon H., Zheng J., Qiu Y., Tabassum T., Jang J.H., Abu-Omar M., Scott S.L., Suh S.* // ACS Sust. Chem. Eng. 2020. V. 8. № 9. P. 3494.
3. *Dey S., Veerendra G.T.N., Babu P.S.S.A., Manoj A.V.P., Nagarjuna K.* // Biomed. Mater. Devices. 2024. V. 2. P. 70.
4. *Li Y., Tao L., Wang Q., Wang F., Li G., Song M.* // Env. Health. 2023. V. 1. № 4. P. 249.
5. *Hussain M.A., Mishra S., Agrawal Y., Rathore Y. D., Chokshi N.P.* // Interactions. 2024. V. 245. № 126.
6. *Harkal V.A., Deshmukh S. P.* // GSC Bio. Pharm. Sci. 2023. V. 25. № 2. P. 107.
7. *Shen M., Song B., Zeng G., Zhang Y., Huang W., Wen X., Tang W.* // Env. Pollution, 2020. V. 263. Pt A. № 114469.
8. *Qin Y., Wang X.* // Biotech. J. 2010. V. 5, P. 1164.
9. *G Luinstra.A., Borchardt E.* // Adv. Polym. Sci. 2012. V. 245. P. 29.
10. *Qin Y., Wang X.* // In Green Chemistry and Chemical Engineering/Ed. by B.Han, T.Wu. New York: Springer, 2019. P. 323.
11. *Kernbichl S., Rieger B.* // In Engineering Solutions for CO₂ Conversion/Ed. by T.R.Reina, H.Arellano-Garcia, J.A.Odriozola. Weinheim: Wiley-VCH, 2021. Ch. 16. P. 385.
12. *Li X., Meng L., Zhang Y., Qin Z., Meng L., Li C., Liu M.* // Polymers. 2022. V. 14. Art. 2159.
13. *Chernikova E.V., Beletskaya I.P.* // Russ. Chem. Rev. 2024. V. 93. № 2. RCR5112.
14. *Inoue S., Koinuma H., Tsuruta T.* // Makromol. Chem. 1969. V. 130. № 1. P. 210.
15. *Demirel Y.* // J. Chem. Eng. Proc. Technol. 2015. V. 6 (3). Art. 1000236.
16. Global Polypropylene Carbonate (PPC) Market Insights, Forecast to 2030, 2024; <https://reports.valuates.com/market-reports/QYRE-Auto-28M476/global-polypropylene-carbonate-ppc>
17. *Bora D., Dutta H., Saha B., Reddy Y.A.K., Patel R., Verma S.Kr., Sellamuthu P.S., Sadiku R., Jayaramudu J.* // Mater. Today Commun. 2023. V. 37. Art.107304.
18. *Muthuraj R., Mekonnen T.* // Macromol. Mater. Eng. 2018. Art.1800366.
19. *Bahramian B., A. Fathi, Dehghani F.* // Polym. Degrad. Stab. 2016. V. 133. P. 174.
20. *Varghese J.K., Na S.J., Park J.H., Woo D., Yang I., Lee B.Y.* // Polym. Degrad. Stab. 2010. V. 95. № 6. P. 1039.
21. *Jung J.H., Ree M., Kim H.* // Catalysis Today. 2006. V. 115. № 1–4. P. 283.
22. *Kawaguchi T., Nakano M., Juni K., Inoue S., Yosida Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. № 4. P. 1400.
23. *Du L. C., Meng Y. Z., Wang S. J., Tjong S.C.* // J. Appl. Polym. Sci. 2004. V. 92. № 3. P. 1840.
24. *Szymanek I., Cvek M., Rogacz D., Żarski A., Lewicka K., Sedlarik V., Rychter P.* // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. № 653.
25. *Tran T.N., Mai B.T., Setti C., Athanassiou A.* // ACS Appl. Mater. Interf. 2020. V. 12. № 41. P. 46667.
26. *Hwang Y., Ree M., Kim H.* // Catalysis Today. 2006. V. 115. № 1–4. P. 288.
27. *M Beck-Broichsitter.* // Polym. Degrad. Stab. 2020. V. 177. Art. 109186.
28. *Luinstra G.A.* // Polym. Rev., 2008. V. 48. P. 192.
29. *Yang H.-S., Cho W. Y., Seo Y. H., Chae J.-H., Lee P. C., Lee B. Y., Lee I.-H.* // J. Polym. Sci. 2024, 1. <https://doi.org/10.1002/pol.20240529>

30. Wang L., Li Y., Yang J., Wu Q., Liang S., Liu Z. // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. Art. 2938.
31. Artham T., Doble M. // Macromol. Biosci. 2008. V. 8. P. 14.
32. Trofimchuk E., Ostrikova V., Ivanova O., Moskvina M., Plutalova A., Grokhovskaya T., A Shchelushkina., Efimov A., Chernikova E., Zhang S., Mironov V. // Polymers, 2023. V. 15. Art. 4017.
33. Rzhavskiy S.A., Shurupova O.V., Asachenko A.F., Plutalova A.V., Chernikova E.V., Beletskaya I.P. // Int. J. Mol. Sci. 2024, V. 25. Art. 10946.
34. V. Mironov, E. Trofimchuk, A. Plutalova // Bioresource Techn. 2024. V. 410. Art.131288.
35. Rzhavskiy S.A., Shurupova O.V., Asachenko A.F., Belov N.M., Plutalova A.V., Trofimchuk E.S., Toms R.V., Chernikova E.V., Beletskaya I.P. // Mendeleev Commun. 2024. V. 34. № 6. P. 878.
36. Mironov V.V., Trofimchuk E.S., Zagustina N.A. , Ivanova O.A., Vanteeva A.V., Bochkova E.A., Ostrikova V.V., Zhang S. // Appl. Biochem. Microbiol. 2022. V. 58. P. 665.
37. Driver J.G., Owen R.E., Makanyire T., Lake J.A., McGregor J., Styring P. // Front. Energy Res. 2019. V. 7. № 88.
38. Mani F., Peruzzini M., Stoppioni P. // Green Chem. 2006. V. 8. P. 995.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77 - 83165 от 26 апреля 2022 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Подписано к печати	г.	Формат	60 × 88 ¹ / ₈	Усл. печ. л.	Уч.-изд. л.
Тираж	экз.	Зак. 3	Цена свободная		

Учредители: Российская академия наук,
Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

Издатель: Российская академия наук, 119991 Москва, Ленинский просп., 14
Исполнитель по контракту № 4У-ЕП-039-24 ФГБУ «Издательство «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6, стр. 1
Отпечатано в ФГБУ «Издательство «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6, стр. 1

16+

Журналы РАН, выходящие в свет на русском языке

Автоматика и телемеханика	Лёд и Снег
Агрохимия	Лесоведение
Азия и Африка сегодня	Литология и полезные ископаемые
Акустический журнал	Мембраны и мембранные технологии
Астрономический вестник. Исследования Солнечной системы	Металлы
Астрономический журнал	Микология и фитопатология
Биологические мембраны	Микробиология
Биология внутренних вод	Микроэлектроника
Биология моря	Молекулярная биология
Биоорганическая химия	Нейрохимия
Биофизика	Неорганические материалы
Биохимия	Нефтехимия
Ботанический журнал	Новая и новейшая история
Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук	Общественные науки и современность
Вестник древней истории	Общество и экономика
Вестник Российской академии наук	Океанология
Вестник российской сельскохозяйственной науки	Онтогенез
Водные ресурсы	Палеонтологический журнал
Вопросы истории естествознания и техники	Паразитология
Вопросы ихтиологии	Петрология
Вопросы языкознания	Письма в Астрономический журнал
Вулканология и сейсмология	Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики
Высокомолекулярные соединения. Серия А	Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования
Высокомолекулярные соединения. Серия Б	Почвоведение
Высокомолекулярные соединения. Серия С	Приборы и техника эксперимента
Генетика	Прикладная биохимия и микробиология
Геология рудных месторождений	Прикладная математика и механика
Геомагнетизм и аэрономия	Проблемы Дальнего Востока
Геоморфология и палеогеография	Проблемы машиностроения и надежности машин
Геотектоника	Проблемы передачи информации
Геохимия	Программирование
Геоэкология. Инженерная геология. Гидрогеология. Геокриология	Психологический журнал
Государство и право	Радиационная биология. Радиоэкология
Дефектоскопия	Радиотехника и электроника
Дифференциальные уравнения	Радиохимия
Доклады Российской академии наук. Математика, информатика, процессы управления	Расплавы
Доклады Российской академии наук. Науки о жизни	Растительные ресурсы
Доклады Российской академии наук. Науки о Земле	Российская археология
Доклады Российской академии наук. Физика, технические науки	Российская история
Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах	Российская сельскохозяйственная наука
Журнал аналитической химии	Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова
Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова	Русская литература
Журнал вычислительной математики и математической физики	Русская речь
Журнал неорганической химии	Сенсорные системы
Журнал общей биологии	Славяноведение
Журнал общей химии	Современная Европа
Журнал органической химии	Социологические исследования
Журнал прикладной химии	Стратиграфия. Геологическая корреляция
Журнал физической химии	США & Канада: экономика, политика, культура
Журнал эволюционной биохимии и физиологии	Теоретические основы химической технологии
Журнал экспериментальной и теоретической физики	Теплофизика высоких температур
Записки Российского минералогического общества	Успехи современной биологии
Зоологический журнал	Успехи физиологических наук
Известия Российской академии наук. Механика жидкости и газа	Физика Земли
Известия Российской академии наук. Механика твердого тела	Физика и химия стекла
Известия Российской академии наук. Серия биологическая	Физика металлов и металловедение
Известия Российской академии наук. Серия географическая	Физика плазмы
Известия Российской академии наук. Серия литературы и языка	Физикохимия поверхности и защита материалов
Известия Российской академии наук. Серия физическая	Физиология растений
Известия Российской академии наук. Теория и системы управления	Физиология человека
Известия Российской академии наук. Физика атмосферы и океана	Химическая физика
Известия Российской академии наук. Энергетика	Химия высоких энергий
Известия Русского географического общества	Химия твердого топлива
Исследование Земли из Космоса	Цитология
Кинетика и катализ	Человек
Коллоидный журнал	Экология
Координационная химия	Экономика и математические методы
Космические исследования	Электрохимия
Кристаллография	Энтомологическое обозрение
Латинская Америка	Этнографическое обозрение
	Ядерная физика