

На правах рукопису

М'ЯГКОТА ОЛЕСЯ СТЕПАНІВНА

УДК 66.095.26; 544.77.051.62; 544.6.018.47-036.5

**Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з трет-
бутилпероксиаралкільними фрагментами та інтерполіелектролітних
комплексів на їх основі**

02.00.06 – *хімія високомолекулярних сполук*

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник –
доктор хімічних наук,
провідний науковий співробітник
Заїченко О.С.

*Ідентичність всіх примірників дисертації
ЗАСВІДЧУЮ:*

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*



/О.Г. Будішевська/

Львів – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	12
1.1. Методи контрольованого синтезу кополімерів	12
1.2. Загальна характеристика методів контрольованої радикальної полімеризації	14
1.3. Редокс системи ініціювання	20
1.3.1. Редокс системи ініціювання на основі Ce(IV)	21
1.3.2. Синтез блок кополімерів методом редокс ініціювання радикальної полімеризації	23
1.4. Сучасні підходи до створення систем доставки лікарських препаратів	26
РОЗДІЛ 2	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	34
2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика	34
2.2. Методики здійснення синтезів та експериментів	38
2.2.1. Синтез пероксидвмісних олігомерів з використанням окисно-відновних ініціюючих систем	39
2.2.1.1. Синтез олігопероксидів у водному середовищі	39
2.2.1.2. Синтез олігопероксидів в органічному середовищі	39
2.2.2. Синтез блок-кополімерів з використанням пероксидвмісних макроініціаторів	40
2.2.2.1. Синтез блок-кополімерів методом розчинної полімеризації	40
2.2.2.2. Синтез полістирольних дисперсій методом емульсійної полімеризації	40
2.2.3. Отримання інтерполіелектролітних комплексів	41
2.2.3.1. Отримання поліплексів катіон активних полімерів і похідних нуклеїнових кислот	41

	3
2.2.3.2. Отримання комплексів олігомерів і альгінату Na/цистеїну	41
2.2.4. Синтез водних систем доставки лікарських препаратів	41
2.2.4.1. Синтез водних систем доставки Доксوروبіцину	41
2.2.4.2. Синтез водних систем доставки лікарських препаратів з L- α -фосфатидилхоліном	42
2.2.5. Солюбілізація Судану (III)	42
2.3. Методики кінетичних досліджень	42
2.3.1. Дослідження кінетики полімеризації	42
2.3.2. Дослідження кінетики розкладу пероксидної групи МП	44
2.4. Методики аналізів	44
2.4.1. Визначення складу кополімерів	44
2.4.1.1. Визначення вмісту МП-ланок	44
2.4.1.2. Визначення вмісту ланок ДМАЕМ	45
2.4.1.3. Визначення вмісту ланок NIPAM	45
2.4.2. Визначення молекулярних мас олігомерів	45
2.4.3. Вимірювання поверхневого натягу	46
2.4.4. УФ, ІЧ, ЯМР спектроскопія	46
2.4.5. Визначення розміру частинок методом ДСР	46
2.4.6. Визначення приведеної в'язкості розчинів полімерів	47
2.4.7. Визначення розміру латексних частинок при вододисперсійній полімеризації	47
2.4.8. Визначення термочутливості розчинів полімерів	47
2.4.9. Дослідження утворення інтерполіелектролітних комплексів	48
2.4.10. Дослідження трансфекції клітин комплексом ДНК/олігомери	48
2.4.11. Дослідження впливу комплексів асОДН з поліДМАЕМ на організм щурів	49
2.4.12. Визначення цитотоксичної дії досліджуваних речовин	49

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛГОПЕРОКСИДІВ БЛОЧНОЇ ТА ГЕТЕРОТЕЛЕХЕЛАТНОЇ БУДОВИ З ПРИРОДНИМИ ТА СИНТЕТИЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

3.1. Синтез та дослідження блоколігомерів з пероксидними та функціональними синтетичними кінцевими фрагментами	51
3.1.1. Синтез та дослідження олігомерів з кінцевими фрагментами дитретбутиларилалкіл пероксиду та аліфатичних одноатомних спиртів	51
3.1.2. Синтез та дослідження олігомерів з кінцевими фрагментами дитретбутиларилалкіл пероксиду та ПЕГ/мПЕГ	56
3.1.3. Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої системами ПЕГ/мПЕГ – Ce^{4+} у воді	75
3.2. Синтез та дослідження гетеротелехелатних олігомерів з пероксидними фрагментами та функціональними кінцевими фрагментами природного походження	85
3.2.1. Кінетичні дослідження полімеризації, ініційованої системами на основі Ce^{4+} - сахариди	86
3.2.2. Кінетичні дослідження полімеризації, ініційованої системами на основі Ce^{4+} - холестерол	93
3.2.3. Структурні характеристики олігомерів НВП з фрагментами природного походження (холестерол, моно-, ди- та полісахариди)	95
3.3. Кінетична схема та механізм полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами $\text{Ф-ОН} \dots \text{Ce}^{4+}$ в присутності МП	100
3.4. Синтез та властивості моно-, ди- та поліпероксидів аліфатичних спиртів, поліетиленгліколів та сахаридів	105
3.5. Колоїдно-хімічні та реологічні характеристики олігомерів з кінцевими пероксидними та синтетичними фрагментами	111
3.6. Радикальні реакції функціональних макроініціаторів гетеротелехелатної та блочної будови з пероксидними фрагментами МП	124
3.6.1. Дослідження розкладу кінцевих пероксидних груп МП гібридних поверхнево-активних олігомерів блочної та розгалуженої будови	125
3.6.2. Синтез функціональних мікрочастинок блок-кополімерів стиролу у водних дисперсіях	127

3.6.3. Дослідження розчинної полімеризації, ініційованої ПЕГ- вмісними блок-кополімерами з кінцевими пероксидними фрагментами МП у ДМФА	133
РОЗДІЛ 4	
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ З НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ ТА ПОЛІМЕРНИМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ	146
4.1 Міжмолекулярні комплекси біологічно активних сполук із полімерними носіями, що містять катіоноактивні ланцюги	146
4.1.1. Інтерполіелектролітні комплекси альгінату Na з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами	146
4.1.2. Інтерполіелектролітні комплекси нуклеїнових кислот з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами	150
4.1.3. Міжмолекулярні комплекси цистеїну з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами	154
РОЗДІЛ 5	
ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	161
5.1. Особливості транспорту нуклеїнових кислот, зв'язаних із полімерним носієм, у клітину	161
5.1.1. Трансфекція клітин лінії MCF-7 плазмідною ДНК у комплексі з катіоноактивними полімерами	161
5.1.2. Трансфекція клітин лінії U87MG комплексом асОДН з мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП] ₂	162
5.1.3. Дослідження впливу комплексів асОДН з мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП] ₂ на організм щурів	163
5.2. Дослідження цитотоксичної дії in vitro систем доставки доксорубіцину з полімерними носіями мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП	164
ВИСНОВКИ	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	167
ДОДАТКИ	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АК	акрилова кислота
БА	бутилакрилат
БМА	бутилметакрилат
ВА	вінілацетат
ВВП	N-вінілпіролідон
Гл	Глюкоза
ДМАЕМ	N,N-диметиламіноетилметакрилат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
Докс	доксорубіцин гідрохлорид
ДСР	динамічне світлорозсіювання
НІПАМ	N-ізопропілакриламід
ІЧ	інфрачервоний
ККМ	критична концентрація міцелоутворення
ЛМА	лаурилметакрилат
Мак	метакрилова кислота
МАНГ	малеїновий ангідрид
ММА	метилметакрилат
МП	монопероксин
МПС	міцелоподібні структури
мПЕГ	монометилловий етер поліетиленгліколю
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПМЧ	полімер-мономерні частинки
СЕМ	скануюча електронна мікроскопія
Ст	стирол
ТЕМ	трансмісійна електронна мікроскопія
УФ	ультрафіолетова
ФЛ	L- α -фосфатидилхолін
ФП-ІЧ	інфрачервоні спектри з Фур'є перетворенням
Хл	холестерол
цДк	циклодекстрин
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
M_n	середньочисельна молекулярна маса
M_w	середньомасова молекулярна маса

ВСТУП

Актуальність теми. На даний час основні дослідження в полімерній хімії зосереджені у напрямках цільового синтезу функціональних поверхнево-активних полімерів (ФПАП) з бажаними архітектурою та мікроструктурою, молекулярно-масовими, хімічними та колоїдно-хімічними характеристиками, а також супермолекулярних ансамблів (міцел, міжмолекулярних комплексів тощо), які вони утворюють в середовищах різної полярності і густини. Їх використання як темплатів при нуклеації солей, оксидів та металів забезпечує отримання люмінесцентних та магнітних наночастинок з контрольованими розміром, розподілом за розміром та функціональністю оболонки. Використання ФПАП як носіїв для цільової доставки ліків, які солюбілізовані у міцелах або ковалентне приєднані до структури полімерів, нуклеїнових кислот, що утворюють міжмолекулярні, в тому числі, поліелектролітні комплекси з ними за рахунок водневих зв'язків або електростатичних взаємодій, сприяє значному підвищенню їх терапевтичної ефективності та зниженню шкідливих побічних наслідків. Серед таких ФПАП особливо перспективними є реакційні олігомери та полімери блочної та розгалуженої будови, які поєднують в структурі поліелектролітні та неіонні ланцюги природного та синтетичного походження. Тому, розробка нових функціональних полімерів блочної та розгалуженої будови з бічними та кінцевими пероксидними фрагментами та ланцюгами природного та синтетичного походження та шляхів їх синтезу є важливою та актуальною задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”, а дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи ДБ/МТН “Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для конструювання магніто-, термочутливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів” (№ держреєстрації 0113U001352) та за підтримки гранту президента № Ф56/57-2014 від 22.12.2014р. “Нові люмінесцентні та сцинтиляційні полімер-мінеральні

наночастинки на основі солей рідкісноземельних елементів для маркування патологічних клітин та детекції випромінювання” (№ держреєстрації 0715U001233).

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи є розробка синтезу та дослідження властивостей ФПАП телехелатної та блочної будови з кінцевими пероксидними та іншими фрагментами природного і синтетичного походження, а також інтерполіелектролітних комплексів на їх основі.

Для досягнення мети необхідно виконати наступні завдання:

- Встановити основні закономірності синтезу та фактори що впливають на вихід, молекулярно-масові та структурні характеристики функціональних полімерів з кінцевими *трет*-бутилпероксиаралкільними групами та фрагментами аліфатичних спиртів або ланцюгами поліетиленгліколів.
- Встановити основні закономірності синтезу та фактори що впливають на вихід, молекулярно-масові та структурні характеристики функціональних полімерів з кінцевими *трет*-бутилпероксиаралкільними групами та фрагментами природного походження, а саме моно-, ди- та полісахариди, а також холестеролу.
- Вивчити кінетичні закономірності розкладу кінцевих пероксидних груп у складі моно-, ди- та поліпероксидів та ініційованої ними полімеризації; дослідити будову та колоїдно-хімічні властивості кополімерів блочної будови.
- Дослідити утворення та властивості міжмолекулярних, в тому числі інтерполіелектролітних, комплексів аніон- та катіон-активних полімерів із сполуками природного походження (цистеїн, альгінат Na, нуклеїнові кислоти).
- Визначити напрямки практичного використання полімерів як нанореакторів для отримання та функціоналізації мінеральних люмінесцентних наночастинок та полістирольних латексів, дослідити біологічну активність комплексів полімерів з нуклеїновими кислотами та протипухлинним препаратом Доксорубіцином (Докс).

Об’єкти дослідження. Синтез полімерів з *трет*-бутилпероксиаралкільними фрагментами, реакції ініціювання радикальної полімеризації окисно-відновними системами (ОВС) ОН-вмісні відновники - $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ в присутності

пероксидовмісного передавача ланцюга, реакції полімеризації, ініційованої низькомолекулярними та полімерними пероксидами, колоїдно-хімічні властивості полімерів та формування ними інтерполіелектролітних комплексів з біологічно активними речовинами.

Предмет дослідження. Закономірності реакцій ініціювання ОВС ОН-вмісні відновники - $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, встановлення залежностей між будовою гідроксидвмісних сполук та кінетичними закономірностями ініціювання та полімеризації, ініційованої ОВС, в присутності пероксидного передавача ланцюга, закономірності реакцій полімеризації, ініційованої синтезованими низькомолекулярними та полімерними пероксидами, закономірності утворення поліелектролітних комплексів з речовинами природного походження.

Методи дослідження. Кінетику полімеризації досліджено дилатометричним та гравіметричним методами. Молекулярно-масові характеристики полімерів визначено гель-проникною хроматографією. Структуру функціональних полімерів підтверджено ІЧ- та ЯМР- спектроскопією. Склад полімерів встановлено елементним аналізом та визначенням продуктів термічного розкладу газорідною хроматографією. Розмір міцелоподібних структур (МПС) визначали методами динамічного світлорозсіювання (ДСР) та ТЕМ мікроскопії. Утворення інтерполіелектролітних комплексів досліджували турбідиметричним та електрофоретичним методами. Ефективність полімерних носіїв в *in vitro* дослідженнях визначали за допомогою МТТ-тесту та Вестерн-блот аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше синтезовано нові низькомолекулярні та полімерні пероксиди сахаридів, ліпідоподібних речовин, поліетиленгліколів та спиртів з одним, двома та більшим вмістом пероксидних фрагментів. Запропоновано механізм їх утворення в низькотемпературних окисно-відновних системах, що містять передавач ланцюгів 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП), в результаті реакцій передачі та рекомбінації радикалів.

Вперше низькотемпературною окисно-відновною полімеризацією в присутності пероксидного телогену МП синтезовано нові пероксидовмісні

гетеротелехелатні та блок-кополімери, які поєднують поліелектролітні та нейонні ланцюги природного та синтетичного походження.

Встановлено, що швидкість полімеризації, вихід та молекулярно-масові характеристики нових функціональних полімерів визначаються перш за все відносною активністю радикалів, які утворюють відновники в результаті взаємодії з катіоном Ce^{4+} , та полімерних радикалів, що ростуть, в реакціях ініціювання, квадратичного та лінійного обривів.

Визначено кінетичні та термодинамічні параметри утворення вільних радикалів олігомерами з кінцевим фрагментом α -аралкілпероксиду та ініціювання ними радикальної полімеризації в розчинах і водних дисперсіях.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментальні результати досліджень стали підґрунтям для прогнозованого синтезу нових полімерних носіїв біологічно активних сполук і нуклеїнових кислот, ефективність дії яких підвищена за рахунок введення в їх структуру фрагментів природного або синтетичного походження, здатних до специфічної взаємодії з клітинами та тканинами. Показано, що системи доставки Докс на основі полімерних носіїв є малотоксичними, забезпечують пришвидшення доставки ліків в ракові клітини та зниження необхідної терапевтичної дози. Результати випробовувань також свідчать про можливість використання нових олігоелектролітів і їх поліплексів з нуклеїновими кислотами для зниження рівня експресії пріонів, що є перспективним напрямом профілактики і лікування хвороб, спричинених пріонною інфекцією. Встановлено, що МПС, утворювані ФПАП, можуть бути використані як нанореактори для темплатного синтезу та функціоналізації неорганічних та полімерних наночастинок та їх стабільних дисперсій.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз джерел літератури з наукової проблеми, підготовка і здійснення експериментів та оброблення експериментальних даних виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – д.х.н, п.н.с. О.С. Заїченком та к.х.н, с.н.с. Н.Є. Мітіною. Дослідження можливостей практичного застосування

отриманих полімерів для доставки ліків та трансфекції ДНК вивчалось сумісно з працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом проф., д-ра. біол. наук, чл.-кор. НАН України Р.С. Стойки, Інституту біології тварини НААН під керівництвом проф., д-ра вет. наук, проф., академіка НААН В.В. Влізла, Інституту молекулярної біології та генетики НАН України під керівництвом проф., д.б.н., чл.-кор. В.А. Кавсана.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на таких конференціях: VI міжнародна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2012), 8th International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation (Germany, Halle, 2012), III международная научная конференция «Наноструктурные материалы-2012: Беларусь-Россия-Украина» НАНО-2012 (Россия, Санкт-Петербург, 2012), П'ята всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2013" (Україна, Харків 2013), XIV всеукраїнська конференції з міжнародною участю студентів і аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Україна, Київ, 2013), IX міжнародна науково-технічна конференція БФФХ (Україна, Севастополь, 2013), Materials Today Virtual Conference: Biomaterials (Poster ref: MT13110139, 2013), Шоста всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання-2014" (Україна, Харків, 2014), VI всероссийская Каргинская конференция «Полимеры - 2014» (Россия, Москва, 2014), VII міжнародна науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2014), Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії і хімічної технології» (Україна, Київ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукові праці - 10 статей, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, в тому числі одна у виданні України, яке включене до міжнародних наукометричних баз, 3 статті в інших виданнях та 11 тез доповідей на наукових конференціях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках, містить 36 таблиць і 113 рисунків. Робота складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (126 найменувань) і додатків.

РОЗДІЛ 1

(Огляд літератури)

1.1. Методи контрольованого синтезу кополімерів

Полімери є найбільш різноманітним класом матеріалів, що широко використовуються практично в усіх сферах діяльності людини, починаючи від найпростіших побутових потреб і закінчуючи новітніми розробками в галузях біотехнології, медицини чи космічної інженерії. Широкий спектр застосування та універсальні властивості полімерів забезпечуються різноманітною структурою та молекулярною масою макромолекулярних ланцюгів, будовою їх елементарних ланок та можливістю поєднувати в одному полімерному ланцюзі два чи більше типи мономерів різної природи.

Такі полімери, що містять мономерні ланки різної будови, називають кополімерами. Послідовність чергування мономерів також може бути різною, що визначає тип кополімеру. В разі випадкового розподілу мономерів різного типу вздовж полімерного ланцюга, такий кополімер є статистичним. В блок кополімерах мономерні ланки розташовані таким чином, що один блок полімерного ланцюга складається лише з мономерів одного типу, а інший – лише з ланок іншого. Кополімери також можуть мати і більш складну розгалужену, зіркоподібну, гребенеподібну чи дендримерну будову макромолекулярних ланцюгів. Інтерес до кополімерів різної структури пов'язаний з їхніми унікальними властивостями в розчинах та у твердому стані. В першу чергу поява таких властивостей зумовлена поєднанням в структурі полімерів мономерних ланок різної природи, що надає їм амфіфільного характеру. Такі полімери здатні утворювати структури різної форми та розмірів залежно від архітектури їх ланцюгів.

Можливість конструювання полімерних ланцюгів заданої будови, молекулярної маси, мономерного складу та послідовністю чергування елементарних ланок різної природи є визначальним фактором у виборі методу синтезу полімерів.

Вперше для синтезу кополімерів блочної структури було використано метод живої аніонної полімеризації [1]. Кополімери таким методом отримують шляхом

додавання нових порцій мономерів різного типу, після вичерпання попередніх в реакційному середовищі. Змінюючи кількість доданих полімерів, можна контролювати не лише загальну молекулярну масу полімеру, а і довжину окремих його блоків. Механізм цього процесу передбачає одночасний початок росту всіх полімерних ланцюгів та відсутність реакції їх обриву чи передачі. Оскільки тривалість росту всіх ланцюгів однакова, отримані полімери характеризувалися вузьким молекулярно - масовим розподілом. Однак недоліком такого методу є надзвичайна чутливість реакційного центру полімеризації до найменших забруднень і домішок реагентів.

Згодом для синтезу блок кополімерів використовували методи живої катіонної полімеризації, полімеризації з розкриттям циклу та інші, що також давали можливість отримувати полімери з контрольованою структурою, але для цих методів властиві такі ж недоліки, як і для живої аніонної полімеризації.

1.2. Загальна характеристика методів контрольованої радикальної полімеризації

Нові можливості в отриманні полімерів з заданою функціональністю, ступенем полімеризації, молекулярно-масовим розподілом та іншими характеристиками з'явилися після розробки методів контрольованої радикальної полімеризації (КРП).

Основним недоліком процесу радикальної полімеризації є те, що ріст радикалів важко контролювати через реакції спонтанного обриву, уникнути яких неможливо. Механізм контрольованої радикальної полімеризації дозволяє звести до мінімуму імовірність таких процесів. В загальному КРП можна описати як таку, що можна зупинити та повторно ініціювати під впливом зовнішніх чинників.

Для методів КРП, на відміну від звичайної радикальної полімеризації, характерними є практично миттєвий процес ініціювання в присутності каталізаторів та збільшення тривалості життя утворених полімерних радикалів [2]. Для досягнення останнього, в систему додатково вводяться речовини, які миттєво взаємодіють з активними радикалами, що утворюються в процесі ініціювання полімеризації, стабілізуючи їх при цьому. Такі стабільні фрагменти здатні до

повторної активації з подальшим продовження довжини ланцюга, функціоналізації та інших реакцій. Тому контрольовану радикальну полімеризацію ще називають «живою».

Залежно від механізму стабілізації радикалів та будови стабілізаторів розрізняють кілька методів контрольованої радикальної полімеризації, найбільш поширеними з яких є нітроксид-індукована полімеризація (nitroxide-mediated polymerization, НМП), радикальна полімеризація з передачею атома (atom transfer radical polymerization, АТРП) та радикальна полімеризація в результаті передачі ланцюга з приєднанням та фрагментацією (reversible addition/fragmentation chain transfer polymerization, РАФТ).

В процесі полімеризації, загальна схема якої представлена на рис. 1.1 [3], відбувається встановлення динамічної рівноваги між утворенням стабільних фрагментів R_n-X , концентрація яких в системі є переважаючою, та активних радикалів, що ростуть, частка яких становить 1-10%. Таким чином, імовірність реакцій спонтанного росту та обриву полімерних ланцюгів за участю активних радикалів є незначною.

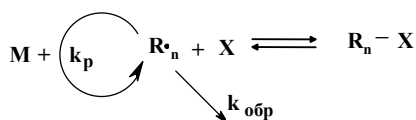


Рис. 1.1. Загальна схема процесу контрольованої радикальної полімеризації

Швидкість повторної активації та дезактивації є однаковими для всіх полімерних фрагментів, які містяться в системі, тому утворені полімери характеризуються однаковою довжиною та структурою.

У випадку нітроксид-індукованої полімеризації (НМП) роль регуляторів росту полімерних ланцюгів виконують нітроксид-радикали, в результаті чого утворюються стабільні макромолекулярні алкоксиаміни (рис. 1.2) [4].

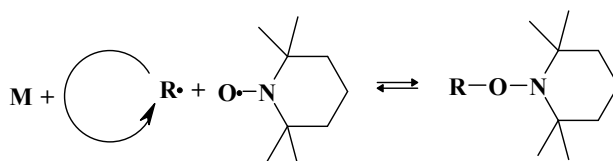


Рис. 1.2. Механізм реакції оборотної дезактивації полімерних радикалів нітроксид-радикалами

C-O зв'язок алкоксиаміну при підвищених температурах здатний до гемолітичного розщеплення, що супроводжується вивільненням нітроксид-радикалу і реакційноздатного полімерного радикалу, що продовжує ріст доки знову не рекомбінує з нітроксидом. Оборотної характер такої взаємодії дозволяє регулювати кількість полімерних радикалів в системі, і тим самим забезпечує контрольованість радикальної полімеризації [5]. Важливим є те, що нітроксид-радикали самі по собі не здатні ініціювати радикальну полімеризацію.

Вперше для НМП в якості стабільного нітроксид-радикалу був використаний 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил (ТЕМПО) [6, 7]. На сьогоднішній день в НМП використовують 5-[8, 9], 6- [10], 7- [11, 12] та 8-членні [12] циклічні нітроксиди, гетероциклічні нітроксиди [13], ароматичні нітроксиди [8, 14], ациклічні нітроксиди [15, 16] та гетероатомні ациклічні нітроксиди [17]. Недоліком такого методу полімеризації є те, що він може бути застосований до обмеженої кількості мономерів, серед яких основними є стирол та його похідні.

Більш перспективною в даному плані є полімеризація зі зворотнім приєднанням та відщепленням ланцюга (РАФТ), що використовується для отримання поліметакрилатів [18], поліметакриламідів [19], поліакрилонітрилів [20], полімеризації стиролу та його похідних [21], дієнових та вінільних мономерів [22, 23].

Забезпечення контрольованої радикальної полімеризації здійснюється за рахунок введення в систему дитіо-сполук, таких як дитіоестери, дитіокарбамати, дитіокарбонати, ксантани та ін. Ріст полімерного ланцюга відбувається до моменту взаємодії полімерного радикалу R_n^{\bullet} з РАФТ-агентом з утворенням проміжного радикального адукту (рис. 1.3) [24]. В свою чергу, він може або вступати в зворотню реакцію з утворенням полімерного радикалу R_n^{\bullet} та вихідного РАФТ-агента, або відщеплювати замісник при іншій тіогрупі з утворенням радикалу R^{\bullet} та нового РАФТ-агента з полімерним замісником R_n . Така стадія є зворотною і утворений проміжний радикал може по черзі відщеплювати замісники при тіогрупах. Радикал, що утворює замісник при відщепленні, взаємодіє з мономерами і ініціює ріст полімерного ланцюга. Таким чином встановлюється рівновага, коли радикали, які

містяться в усій системі, по чергово взаємодіють з РАФТ-агентами. При цьому імовірність приєднання та відщеплення ланцюгів з різною довжиною різна. Коротші замісники будуть швидше відщеплюватися та ініціювати ріст радикалів, що забезпечить поступове вирівнювання довжини утворених полімерів.

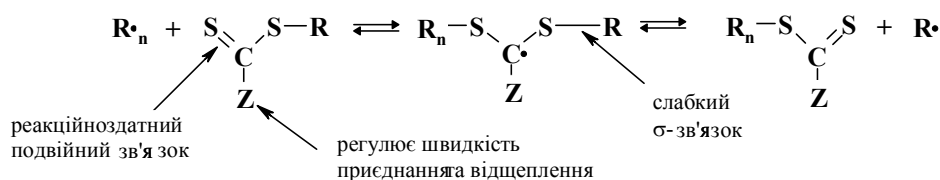


Рис. 1.3. Механізм взаємодії полімерного радикалу з тіокарбонілтіо-сполуками в РАФТ полімеризації

Вибір РАФТ-агента для конкретних заданих мономерів та за вибраних умов полімеризації є визначальним для отримання полімерів з вузьким розподілом молекулярних мас. Ефективність РАФТ-агента визначається його замісниками R та Z. Замісник R повинен відщеплюватися за гомолітичним механізмом та утворювати радикал R•, що забезпечував би ефективне реініціювання полімеризації. Група Z регулює швидкість приєднання та відщеплення ланцюгів за рахунок стеричного фактору. Основним параметром для вибору ініціатора є активність мономерів та відповідно швидкості їх полімеризації за даних умов.

Радикальна полімеризація з переносом атома (АТРП) є каталітичним процесом; як каталізатори використовують мателокомплекси перехідних металів, що можуть мати два ступені окиснення. Ініціаторами АТРП зазвичай виступають алкілгалогеніди RX, де X – Cl, Br. Металокомплекс Me^z/L, де L – ліганд, а z – нижчий ступінь окиснення металу, взаємодіє з ініціатором АТРП з утворенням радикалу R• та металокомплексу X-Me^{z+1}/L з вищим ступенем окиснення металу та координуваним іоном галогену (рис. 1.4) [25]. В результаті реакції деактивації утворюється полімер з кінцевим атомом галогену, що може повторно ініціювати полімеризацію при взаємодії з металокомплексом Me^z/L.

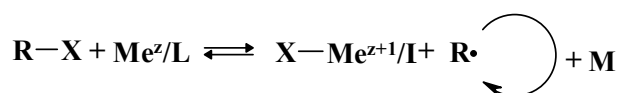


Рис. 1.4. Механізм процесу активації в АТРП

Багато металокомплексів були успішно використані як каталізатори АТРП, однак найчастіше для таких цілей використовуються комплекси міді зі ступенями окиснення Cu^+ та Cu^{2+} та нітрогенвмісні ліганди.

Одним з недоліків АТРП є використання великих кількостей каталізатора. Тому отримані кополімери потребують ретельної очистки для видалення його залишків. Для того, щоб зменшити кількість каталізатора, в реакційну систему додатково вводять відновники, наприклад етилгексаноат Pb(II) , аскорбінову кислоту, гідразин чи Cu^0 , що забезпечує регенерацію комплексу з нижчим ступенем окиснення металу. Це дозволяє знизити кількість каталізатора в системі більш як в 1000 разів. Метод АТРП використовується для полімеризації вінільних мономерів [26], стиrolу [27], метакрилатів [28], акрилонітрилів [29].

Відомо, що властивості полімерів можуть сильно відрізнятися залежно від структури, порядку чергування мономерних ланок, наявності чи розташування функціональних груп. Методи контрольованої радикальної полімеризації, крім регулювання молекулярно-масових характеристик, дають можливість отримувати кополімери різної структури. Це можуть бути лінійні (градієнтні, статистичні та блок-) кополімери, зіркоподібні полімери, гребенеподібні кополімери з заданою густиною та довжиною прищеплених ланцюгів. Крім того, в структуру полімерів можна включати біологічно-активні сполуки, сполуки природного походження, а також неорганічні речовини для синтезу нанокомпозитних матеріалів та модифікації поверхонь [24].

За допомогою методів КРП блок кополімери можуть бути отримані кількома способами – шляхом почергового додавання нових порцій мономеру в реакційне середовище та з використанням дифункціональних ініціаторів.

У першому випадку характеристики утворених полімерів залежать від порядку додавання мономерів різного типу та умов полімеризації. Зазвичай в першу чергу отримують блок більш активного мономеру, а наступні - в порядку зменшення їх активності [30]. Для підвищення ефективності утворення блоків, умови полімеризації можуть змінюватися залежно від природи нового мономеру, що додається в реакційне середовище. Крім того, оскільки після повного вичерпування

мономеру, утворюються неактивні «мертві» полімерні ланцюги, нездатні до ініціювання полімеризації наступного блоку, для даного методу важливим є також правильно визначити момент подавання наступного мономеру.

Інша методика отримання блоків полягає у використанні дифункціональних ініціаторів. На першій стадії полімеризації такий ініціатор використовується для отримання полімерного бірадикалу, тобто преполімеру з двома кінцевими радикальними центрами. На другій стадії відбувається полімеризація по обох кінцях отриманого макроініціатора, який в свою чергу фактично формує центральний блок полімеру [31, 32]. Використання таких сполук дозволяє отримувати симетричні блок кополімери.

Отримати блок кополімери можна також використовуючи полімерні прекурсори з кінцевою функціональною групою, здатною ініціювати полімеризацію наступного блоку [33, 34]. Такий спосіб отримання блоккополімерів дозволяє розділити процеси синтезу кожного блоку і є можливим лише з використанням методів КРП. Якщо після отримання кожного наступного блоку, функціоналізувати його по кінцевому фрагменту, можна отримувати полімери з бажаною кількістю блоків і загальною довжиною ланцюгів.

Ступінь полідисперсності блок кополімерів, отриманих методами КРП, зазвичай дещо вищий, ніж для живої аніонної чи катіонної полімеризації, однак перевага цих методів полягає в можливості отримання полімерів з різними функціональними групами, що має велике значення для їх застосування.

Ще однією перевагою методів КРП є можливість їх використання для синтезу статистичних кополімерів. Така властивість цих методів забезпечується тим, що ініціювання полімеризації відбувається практично одночасно для всіх ланцюгів. Швидкість росту їх також однакова. Як наслідок, полімерні ланцюги формуються при однокових концентраціях та співвідношенні мономерів. Таким чином, статистичні кополімери, отримані методами КРП, мають приблизно однаковий склад та вузький молекулярно - масовий розподіл [24].

Ще одним зручним методом синтезу блок кополімерів є використання редокс систем для ініціювання радикальної полімеризації, в яких одним з компонентів є

полімерна сполука. Якщо такий полімер містить кінцеві функціональні групи, що можуть бути використані як відновники в окисно-відновній реакції, то в результаті полімеризації він ввійде в структуру отриманого ланцюга в якості кінцевого фрагменту [35].

1.3. Редокс системи ініціювання

Основою редокс ініціювання полімеризації є утворення вільних радикалів при багатьох окисно-відновних реакціях. Редокс системи ініціювання володіють певними перевагами порівняно зі звичайними термічними ініціаторами. Так, енергія активації процесу утворення вільних радикалів за допомогою редокс систем є значно нижчою (приблизно в 2-3 рази) ніж при використанні термічних ініціаторів. Це дає змогу проводити полімеризацію в значно м'якших умовах, температурний діапазон редокс полімеризації зазвичай становить 0-50°C, або навіть нижче [36]. Зниження температури полімеризації дозволяє отримувати полімери з високим виходом та молекулярною масою за рахунок зниження імовірності протікання реакцій передачі та розгалуження полімерних ланцюгів. Крім того, процес полімеризації характеризується коротким, в деяких випадках практично незначним індукційним періодом.

В якості окисників для редокс систем часто використовують органічні та неорганічні пероксисполуки. Відновниками для них можуть бути перехідні метали з нижчими ступенями окиснення або будь-які інші сполуки, що легко окиснюються. Наприклад, редокс система $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{Fe}^{2+}$ була використана для ініціювання прищепленої полімеризації метилметакрилату у воді при 30°C [37]. Механізм ініціювання включає перехід одного електрона від іона Fe^{2+} до пероксидної групи з утворенням одного радикалу OH^\cdot та одного аніону OH^- за схемою:



Утворений радикал OH^\cdot може обриватися іонами Fe^{2+} або ініціювати радикальну полімеризацію в присутності ненасичених мономерів. Аналогічно, замість H_2O_2 можуть використовуватися інші органічні алкіл- та арил-пероксида, а

замість Fe^{2+} - іони Cr^{2+} , V^{3+} , Ti^{3+} , Co^{2+} , Cu^+ та ін. Зокрема, в [38] використовували редокс систему бензоїл пероксид – V^{3+} для полімеризації акриламід у диметилформаміді при 40-45°C. Так само в якості відновників можуть використовуватися органічні сполуки з відповідними властивостями [39, 40, 41]. Ініціювання радикальної полімеризації проходило в усіх випадках при 25-60°C у воді та органічних розчинниках, утворення вільних радикалів відбувалося через стадію формування проміжного комплексу між молекулами окисника і відновника.

Крім пероксидів, в якості окисників для редокс систем ініціювання можуть бути використані різного роду сірковмісні сполуки, як дисульфідиди чи персульфати [42].

Багато органічних відновників – спиртів, тіолів, альдегідів, кетонів, кислот чи амінів – в поєднанні з іонами перехідних металів з вищим ступенем окиснення також можуть ініціювати радикальну полімеризацію шляхом одноелектронного переносу. Для цього найчастіше використовують сполуки Mn(III) , Ce(IV) , V(V) , Co(III) , Cr(VI) та Fe(III) [36].

1.3.1. Редокс системи ініціювання на основі Ce(IV)

Кінетичні дослідження полімеризації акриламід у ініційованій редокс системою Ce^{4+} - 2-хлоретанол [43] показали, що швидкість полімеризації є пропорційною до концентрації використаного відновника в першому порядку та до квадрату концентрації мономеру, а також не залежить або є обернено пропорційною до концентрації Ce^{4+} при низьких та високих її значеннях відповідно. Швидкість з якою витрачалися іони Ce^{4+} не залежала від концентрації акриламід та була прямопропорційною до концентрації хлоретанолу та Ce^{4+} . Молекулярна маса отриманих полімерів зменшувалася зі зростанням концентрації Ce^{4+} та зростала при підвищенні концентрації мономеру.

Такі ж кінетичні закономірності були отримані і для інших ініціюючих систем на основі сполук Ce(IV) та різних органічних відновників, таких як пропан- та бутандіолу [44, 45], ізобутанолу [46], бензилового спирту [47], малонової кислоти [48] та інших. Редокс системи на основі Ce(IV) використовували також для введення в структуру полімерів функціональних фрагментів природного походження.

Зокрема, в роботі [49] було описано спосіб отримання поліакриорнікрилу з прищепленими фрагментами глюкози.

На основі отриманих в описаних дослідженнях експериментальних даних, було запропоновано загальну кінетичну схему для радикальної полімеризації, ініційованої редокс системами Ce(IV) – Red:

1. а) Взаємодія іону Ce^{4+} з молекулою відновника Red:



де Red^{\bullet} - вільний радикал, що утворюється в результаті окисно-відновної реакції;

б) Взаємодія Red^{\bullet} з іоном Ce^{4+} з утворенням окисненого продукту S:



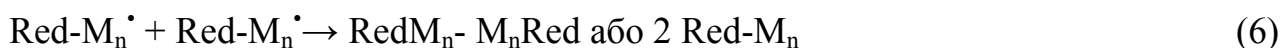
2. Ініціювання полімеризації в присутності мономерів M:



3. Ріст полімерного ланцюга:



4. а) Квадратичний обрив при взаємодії двох радикалів внаслідок рекомбінації або диспропорціонування:



б) Лінійний обрив при взаємодії з іоном Ce^{4+} :



Згідно з запропонованою схемою, ініціювання полімеризації відбувається за участі радикалів, утворених молекулами відновників при взаємодії з іонами Ce^{4+} , а обрив полімерних радикалів, що ростуть, може відбуватися або за квадратичним механізмом, або внаслідок їх взаємодії з іонами Ce^{4+} .

В ролі окисників для редокс систем ініціювання відомим є використання таких сполук - Ce(IV) амоній нітрату $[Ce(NH_4)_2](NO_3)_6$, Ce(IV) амоній сульфату $[Ce(NH_4)_4](SO_4)_4$, Ce(IV) сульфату $Ce(SO_4)_2$ та Ce(IV) перхлорату $Ce(ClO_4)_4$. Було також встановлено, що швидкість полімеризації, ініційованої системами на основі Ce(IV) залежить від сили цих окисників, тобто їх електродного потенціалу [36].

Якщо замість низькомолекулярних сполук, як відновників редокс систем, для ініціювання полімеризації використовувати полімери, що містять спиртові,

кислотні, альдегідні, аміно-, кето- чи тіольні групи, то в результаті можна отримати блок кополімери з кінцевими блоками заданої будови та довжини.

1.3.2. Синтез блок кополімерів методом редокс ініціювання радикальної полімеризації

Перший полімер, який використали як відновник в редокс ініціюванні, і який, мабуть, досі найчастіше використовується в таких цілях, є поліетиленгліколь (ПЕГ). Перш за все це пов'язано з перевагами введення ПЕГ в структуру полімерів, що будуть описані нижче.

В роботі [50] описано синтез триблок-кополімеру, що був отриманий при полімеризації акрилонітрилу, ініційованої редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ з двома кінцевими гідроксидними групами. Полімеризація проходила у водному розчині при 50°C без доступу світла. Швидкість полімеризації, як і у випадку низькомолекулярних відновників, залежала від квадрату концентрації мономеру, від концентрації ПЕГ в першому порядку та не залежала від концентрації Ce^{4+} . Полімеризація проходила без індукційного періоду.

В загальному полімеризація відбувається згідно кінетичної схеми, запропонованої раніше та описаної рівняннями 2-7. Отримані полімери характеризувалися вузьким розподілом за розмірами. Утворення триблоку було підтверджено методами ЯМР-спектроскопії та термогравіметрії, а також методом електрон-спінової мітки, результати якого покази утворення бірадикалу ПЕГ.

Такі ж кінетичні залежності були отримані і при полімеризації метилметакрилату, ініційованою редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ [51]. Крім впливу концентрацій мономеру та компонентів редокс системи, було також досліджено залежність швидкості полімеризації та молекулярної маси отриманих блок кополімерів від температури полімеризації. Показано, що при підвищенні температури від 30 до 50°C , швидкість полімеризації зростає від $4,4 \cdot 10^5$ до $6,5 \cdot 10^5$ моль/(л·с), однак молекулярна маса при цьому зменшується від 44 до 38 кДа, що пояснювалося зростанням імовірності реакції обриву полімерних радикалів.

Методом радикальної полімеризації, ініційованої редокс системою Ce^{4+} - ПЕГ, було отримано [52] блок кополімери ПЕГ та поліізопропілакриламиду, що проявляли

термочутливі властивості та характеризувалися низьким значенням коефіцієнту полідисперсності та утворювали міцело подібні структури сферичної форми у водних розчинах.

Редокс систему Ce^{4+} - ПЕГ використовували також для ініціювання та дослідження кінетики полімеризації вінілацетату, акриламід, акрилонітрилу та акрилової кислоти [53]. Отримані результати підтверджують запропоновану схему полімеризації. Було також показано, що характер обриву полімерних радикалів залежав як від концентрації Ce^{4+} в системі, так і від природи мономерів.

В основному, для проведення радикальної полімеризації, ініційованої редокс системами на основі перехідних металів, використовують водне середовище. Прикладом полімеризації в органічному розчиннику є описаний в [54] синтез блоккополімеру ПЕГ та метилметакрилату в діоксані. Полімеризацію проводили при температурі 60°C без доступу світла та кисню повітря. Структуру отриманого полімеру було підтверджено методами ІЧ-спектроскопії, а результати гел-проникної хроматографії показали утворення продукту з вузьким молекулярно-масовим розподілом.

Як відновники в редокс ситемах на основі Ce^{4+} замість ПЕГ також використовують кополімер поліетилен- та поліпропілен оксидів [55], що мають торгову назву Плюронік (Pluronic). Як і ПЕГ, він містить кінцеву гідроксильну групу і в результаті взаємодії з іонами Ce^{4+} утворює високомолекулярні радикали на атомі вуглецю, з'єднаному з гідроксильною групою.

Таку редокс систему використовували зокрема для синтезу блок кополімерів плуроніка і полідиметиламіноетил метакрилату, які в подальшому використовували для зв'язування та доставки ДНК [56]. Синтез здійснювали у водному середовищі при температурі 55°C . Отримані полімери мали поверхнево-активні властивості в розчинах кислим значенням рН, розрахована молекулярна маса їх становила близько 8 кДа. Кінетичні залежності, визначені з експериментальних результатів, співпадали з вже отриманими для системи Ce^{4+} - ПЕГ.

В [57] ініціювали полімеризацію стиролу в метанолі за допомогою редокс системи Ce^{4+} - полібутадієн, що містив кінцеву гідроксильну групу. Як і у випадку з

ПЕГ, полімеризація відбувалася за відсутності індукційного періоду. Збільшення концентрації стиролу спочатку призводило до різкого зростання швидкості полімеризації, однак після досягнення певного критичного значення – навпаки, до її зниження. Така поведінка системи очевидно була пов'язана з обмеженою розчинністю полібутадієну в метанолі, який однак розчиняється в стиролі. Відповідно зростання концентрації останнього спочатку призводила до збільшення кількості розчиненого полібутадієну, а потім після повного його розчинення - фактично до розведення розчину та сповільнення полімеризації. Залежність швидкості полімеризації зі зміною концентрації полібутадієну не спостерігалось, що теж, очевидно, пов'язано з обмеженою його розчинністю. Структуру отриманих полімерів було підтверджено методами ІЧ- та ЯМР-спектроскопії.

Макроініціатори на основі біодеградабельних мономерів – політетрагідрофурандіол та полікапролактондіол використовували разом з Ce(IV) амоній нітратом для ініціювання полімеризації метилметакрилату. В результаті полімеризації отримували триблок кополімери з фрагментом макроініціатора посередині та двома блоками поліметилметакрилату. В роботі [58] показано можливість прищеплення ланцюгів вінілацетату до поверхні целюлози. Максимальної ефективності модифікації досягали шляхом підбору оптимальної температури, часу полімеризації концентрації мономеру та ініціюючої системи. Запропонований метод можна використовувати для виготовлення сполучних волокон з покращеними, порівняно з немодифікованими, механічними властивостями. Систему Ce(IV) - целюлоза використовували також для ініціювання метилметакрилату [59] в полярних органічних розчинниках. Було показано, що утворення полімерного радикалу відбувається з розщепленням O - H зв'язку та розкриттям циклу. Було показано, що кількість прищеплених ланцюгів поліметилметакрилату залежить від умов полімеризації.

Таким чином, ініціювання радикальної полімеризації за допомогою редокс систем дає змогу вводити в структуру полімерів практично будь-які фрагменти чи блоки, що містять функціональні групи, здатні до відновлення сполук Ce(IV) , та сприяють підвищенню біосумісності чи біодеградабельності отриманих полімерів. А

залежно від кількості таких груп, що містить молекула відновника в редокс системі, можна отримувати ди-, триблокполімери або розгалужені чи гребенеподібні полімери.

1.4. Сучасні підходи до створення систем доставки лікарських препаратів

Розробка новітніх полімерних носіїв лікарських препаратів зумовлена необхідністю підвищення їх ефективності при введенні в організм шляхом впровадження нових терапевтичних підходів. Величезна увага, що сьогодні привертається до питання створення полімерних систем доставки лікарських препаратів, викликана наявністю низки проблем, пов'язаних з традиційними методами їх прийому. В момент потрапляння в організм, дія ліків дещо ускладнюється внаслідок миттєвого їх виведення під впливом ниркової функції та метаболізму, і лише обмежена частина дози досягає органу – мішені. Накопичення ж решти препарату в організмі, може мати токсичний вплив на різні тканини організму та призвести до небажаних побічних ефектів [60]. Створення систем доставки ґрунтується на використанні певних характерних особливостей уражених органів чи тканин, що забезпечують підвищення рівня їх специфічної взаємодії з лікарськими сполуками при потраплянні останніх в організм. Такими особливостями є наявність специфічних ферментів чи рецепторів, різниця значень рН та температури в патологічних та здорових клітинах чи у випадку запальних процесів.

Створення систем доставки на основі термочутливих полімерів дає можливість використовувати температурний градієнт для підвищення ефективності лікарських препаратів. В розчинах таких полімерів при певній температурі, яку називають нижньою критичною температурою розчинності (НКТР), відбувається зворотній фазовий перехід, пов'язаний зі зміною конформації полімерного ланцюга. При температурі, вищій за значення НКТР відбувається агрегація полімеру [61].

Найбільш поширеним термочутливим полімером для біомедичних застосувань є полі(N-ізопропілакриламід) [62], в основному за рахунок наявності НКТР в області, близькій до фізіологічних значень. Блок кополімери, що містять поліNІПАМ і інший гідрофобний фрагмент, можуть утворювати міцелярні

структури з термочутливими властивостями. Зокрема, авторами [63] було синтезовано лінійні блок кополімери полібутилметакрилату та полістиролу – полі(НІПАМ)-блок-полі(БМА) та полі(НІПАМ)-блок-полі(Ст), які утворювали міцелярні структури у водних розчинах. Отримані міцели використовували для дослідження ефективності доставки гідрофобного протиракового препарату адриаміцину. Було показано здатність таких систем до зворотної агрегації при нагріванні та подальшому охолодженні. Системи на основі цих полімерів показали різке зростання швидкості вивільнення адриаміцину при нагріванні вище НКТР (32,5°C).

Незважаючи на можливість підвищення НКТР шляхом зміни гідрофільно-гідрофобного балансу полімерного ланцюга, температурна чутливість, все ж, залишається дуже непрактичною для контролю доставки в нормальних фізіологічних умовах [64]. Більш перспективнішим є використання рН чутливих полімерів для створення зовнішньої гідрофільної оболонки систем доставки, що зумовлено різницею в кислотності нормального та патологічного середовища.

Сучасні підходи щодо розробки таких систем як правило пов'язані з включенням в структуру кополімерів ланцюгів, що містять слабкі кислотні або основні групи. Наприклад, синтезований [65] блок кополімер поліетиленоксиду і полівінілпіролідону ПЕО-блок-полі(НВП) утворює міцелярні структури в водному розчині при підвищенні рН від слабокислого до нейтрального та лужного. В патологічних клітинах значення рН середовища є дещо нижчим. В цих умовах полімерний ланцюг стане повністю гідрофільним і буде відбуватися руйнування міцел і, відповідно, вивільнення лікарського препарату, солубілізованого в міцелах.

В роботі [66] було синтезовано ряд кополімерів, що містили третинні аміногрупи, а саме полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДЕАЕМ), (ДЕАЕМ – диетиламіноетилметакрилат), ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ) та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДЕАЕМ). Ці полімери утворювали міцелоподібні структури при зміні рН водного середовища за рахунок наявності аміногруп в їх структурі. Міцелоутворення відбувалося в діапазоні рН=6–7, залежно від pK_a та гідрофобності полімерних основ.

Для фармацевтичних та біомедичних застосувань важливою вимогою, яка ставиться до полімерних систем доставки ліків, є їх біосумісність та низька токсичність. З огляду на це, більшість амфифільних міцел містять або поліестери або похідні поліамінокислот в якості гідрофобних сегментів.

Полілактонна кислота (поліЛК), полігліколева кислота (поліГК), полікапролактон (поліКЛ) та їх кополімери є типовими гідрофобними біосумісними поліестерами, що здатні до ферментативного розкладу, володіють низькою імуногенністю та хорошими механічними властивостями [67]. Для створення міцелярних систем доставки, використовують їх блок кополімери з поліметакрилатами, поліетиленгліколем (ПЕГ) та поліпропіленоксидом (ПЕО), поліпептидами, полісахаридами, поліуретанами та іншими гідрофільними фрагментами. Велика різноманітність самоорганізованих амфифільних поліестервмісних кополімерів була вивчена в якості ефективних систем доставки інкапсульованих біологічно активних сполук.

Зокрема, на основі блок кополімеру полілактонної кислоти і полідиметиламіноетилметакрилату (поліЛК-блок-поліДМАЕМ) було створено рН-чутливу систему доставки гідрофобного препарату дипіридамолу, що використовується для лікування та профілактики тромбозів [68].

Крім того, відомо, що кополімери ДМАЕМу часто використовуються для доставки ДНК. В роботі [69] отримували кополімер ПЕГ-блок-поліКЛ-блок-поліДМАЕМ, які утворювали міцелярні структури з гідрофобним поліестерним ядром, оточеним гідрофільною катіоноактивною оболонкою поліДМАЕМу. Зв'язування ДНК відбувалося за рахунок іонної взаємодії оболонки з аніоноактивними фосфатними групами ДНК.

Синтезовані в роботі [70] блок кополімери поліКЛ і полі(N-ізопропілакриламід) (поліКЛ-блок-поліNІПАМ) утворювали термо- та рН-чутливі міцели, розміром 100-200 нм, які здатні доставляти гідрофобний протираковий препарат паклітаксель. Ефективність завантаження препарату досягала 30%. При температурі тіла і в слабкокислому середовищі (рН=6) відбувалася агрегація частинок, а в патологічних пухлинних тканинах, для яких характерна підвищена

температура і нижче рН середовища, спостерігалось пришвидшення вивільнення препарату.

Подібний ефект спостерігався і у випадку блок-кополімерів ПЕГ-блок-полі(ЛК-ко-ДГП), де ДГП – дигідроксиметилпропілен карбонат, які використовували для доставки доксорубіцину [71]. Додатково для модифікації отриманих кон'югатів використовували фолієву кислоту. Утворені системи проявляли рН-чутливу поведінку і збільшували швидкість вивільнення доксорубіцину в слабкокислому середовищі. При нижчих значеннях рН швидкість вивільнення зростала за рахунок послаблення карбамідних та гідразинових зв'язків, по яких відбувалося ковалентне зв'язування препарату.

Блок полімери, що містять похідні амінокислот, також активно вивчаються з точки зору доставки лікарських препаратів [72]. Вони характеризуються поєднанням високої біосумісності, відсутністю токсичного впливу на організм та доступності з універсальним набором функціональних груп, які можуть міститися в їх структурі. Це можуть бути гідроксильні, карбоксильні, аміно- та тіольні групи, за рахунок яких можна змінювати хімічні властивості ядра і тим самим забезпечувати зв'язування лікарських препаратів різної природи. Найбільш поширеними амінокислотами, які використовуються для синтезу міцелярних систем доставки є аспарагінова та глютамінова кислоти, лізин та гістадин. В якості гідрофільного фрагменту для таких полімерів в основному використовують ПЕГ [73].

В роботі [74] описано отримання блок кополімеру ПЕГ і поліаспарагінової кислоти з прищепленими бічними ланками октадецилу. Здатність синтезованих полімерів солюбілізувати гідрофобні лікарських препарати була досліджена на модельних сполуках метотрексаті (MTX), карофілені та подофілотоксині (Podo). Міцелярні системи були стабільними при рН=7,4, забезпечували збільшення часу циркуляції препарату в кровоносній системі приблизно в 2,5 раз порівняно з прямою ін'єкцією.

Автори [75] досліджували ефективність систем на основі лінійних та розгалужених кополімерів поліетиленгліколю і поліглютамінової кислоти для доставки доксорубіцину. В обох випадках кополімери утворювали самоорганізовані

міцелярні структури в водному середовищі. У випадку розгалужених кополімерів, рівень зв'язування препарату був значно вищим за рахунок додаткових гідрофобних ланцюгів, а розмір утворених міцел був меншим, порівняно з лінійними аналогами. Дослідження протиракової активності, які проводили на клітинах HeLa, показали, що системи на основі розгалужених кополімерів проявили вищу цитотоксичну дію, краще поглиналися раковими клітинами та швидше вивільняли лікарський препарат в кислому середовищі.

Розробка сучасних систем доставки на основі полімерних носіїв спрямована на підвищення їх ефективності шляхом впровадження нових терапевтичних підходів. Одним з таких методів є введення в структуру полімерів низькомолекулярних сполук, що здатні до специфічної взаємодії з мембранами клітин та полегшують проникнення лікарських сполук крізь них.

В роботах [76, 77, 78] було показано ефективність полімерних носіїв, що містили в своїй структурі фрагменти холестеролу, для доставки протиракових препаратів та РНК. Цитотоксичність таких полімерних комплексів з лікарським речовинами відносно ракових клітин, порівняно чистим препаратом, була значно вищою. Насправді, введення в структуру полімерів фрагментів холестеролу є досить поширеним підходом для синтезу систем доставки лікарських препаратів. Однією з причин високої ефективності холестерол-вмісних полімерних носіїв є його здатність підвищувати ліпофільність терапевтичних сполук і цим самим полегшувати їх здатність проникати через мембрану фізіологічних тканин. Однак основна причина полягає в різниці поглинання холестеролу між патологічними і здоровими клітинами [79]. Іншими словами, за рахунок швидких темпів росту ракових клітин, вони потребують більшої кількості поживних речовин. Таким чином в патологічних тканинах завжди спостерігається понижений вміст холестеролу і підвищений рівень його поглинання.

Також, загальновідомим є той факт, що в живих організмах функціонує багато систем розпізнавання, що є селективними щодо кінцевих фрагментів сахаридів в молекулах глікопротеїнів [80]. Тому актуальним є синтез полімерів, що містять фрагменти моно-, ди- та полісахаридів, та розробка систем доставки на їх основі.

Підвищення ефективності терапевтичної дії лікарських препаратів відбувається за рахунок підвищення рівня проникнення таких полімерів всередину клітин внаслідок специфічності механізму розпізнавання захисних систем організму. Крім того, сахариди практично не мають токсичного впливу на організм і легко піддаються ферментативному розщепленню, що забезпечує існування механізму виведення їх з організму [81].

Фрагменти сахаридів можуть бути введені в структуру полімерів як бічні групи мономерних ланок, з'єднані ковалентними чи іонними зв'язками [80, 82, 83], або включені в основний полімерний ланцюг [84, 85, 86]. В першому випадку використовують в основному фрагменти моно- (глюкоза, фруктоза) та дисахаридів (галактоза, маноза), в другому - навпаки, полісахариди (декстран, циклодекстрин, хітозан, ксантан, пуллулан та ін.).

Досить детально були вивчені міцелярні системи на основі пуллулану та холестеролу [87, 88]. Висока стабільність утворених міцелярних структур забезпечувала можливість їх використання як ефективних систем доставки протеїнів, захищаючи їх від температурної денатурації та ферментативної деструкції [89]. Ці системи також були використані для доставки вакцин [90] та протипухлинних препаратів [91].

Кополімери декстрану та ПЕГ з прищепленими гідрофобними фрагментами гексадецилу [92] суттєво підвищували проникнення іммобілізованого імуносупресора СуА в клітини Сасо-2, особливо якщо такі системи додатково містили вітамін В12 [93].

Наночастинки полі-L-лізину з прищепленими фрагментами глюкози та декстрину [94] використовували для зв'язування та доставки ДНК у клітини ссавців. Результати *in vitro* та *in vivo* аналізів показали підвищення ефективності носіїв з фрагментами сахаридів, порівняно з немодифікованим полі-L-лізином.

Цікавими з точки зору іммобілізації біологічно-активних сполук є системи на основі полімерів, що містять фрагмент циклодекстрину. Сама його молекула являє собою циклічну сполуку, яка складається з 6, 7 або 8 залишків D-глюкози, з'єднаних по 1,4- α -зв'язках. Гідроксильні групи циклодекстрину утворюють зовнішню

гідрофільну оболонку, тоді як внутрішня порожнина молекули має гідрофобну природу. За рахунок особливостей своєї структури, циклодекстрин може утворювати комплекси з багатьма органічними сполуками за принципом гість-господар [95, 96, 97]. Наприклад, у роботі [85] методом РАФТ полімеризації були отримані лінійні полімери полі-N-ізопропілакриламідів з кінцевим фрагментом циклодекстрину, які використовували для отримання термочутливих міцелярних систем доставки. Було також показано [86], що використання полімерних носіїв полі-N-вінілпіролідону з прищепленим фрагментом циклодекстрину з іммобілізованим доксорубіцином підвищує протипухлинну активність чистого препарату. Дослідження проводили на клітинах MCF-7 (аденокарциноми молочної залози), U2-OS (остеосаркома) і HepG2 (карцинома печінки).

Таким чином, з метою підвищення ефективності дії лікарських препаратів, зменшення їх токсичного впливу на організм та уникнення небажаних побічних наслідків їх прийому, створюються спеціальні системи їх цільової доставки в уражені органи та тканини. Основою таких систем доставки є полімери різноманітної будови з певним набором характеристик, серед яких важливу роль відіграє не лише їх транспортні функції, але і забезпечення проникнення крізь захисні клітинні мембрани, біосумісність та ін. Для конструювання таких носіїв було розроблено багато підходів, серед яких перспективними є введення в структуру полімерів природних та синтетичних функціональних фрагментів як полімерної, так і низькомолекулярної природи. Таким фрагментами, на нашу думку, можуть бути блоки ПЕГ, фрагменти сахаридів або гідрофобні фрагменти типу холестеролу. Можливостям отримання полімерів такої будови і присвячена дана робота.

РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика

Реагенти, які використані в процесах полімеризації:

Компоненти ініціюючої системи:

$[(NH_4)_2Ce](NO_3)_6$ (діамоній церій(IV) нітрат) (Sigma-Aldrich) - використовували без додаткової очистки: ($M_w=548$ г/моль)

аліфатичні одноатомні спирти (Fluka) - використовували без додаткової очистки: *1-пропанол* ($M_w=60$ г/моль - $d_4^{20}=804$ кг/м³; $n_d^{20}=1,384$), *1-гексанол* ($M_w=102$ г/моль - $d_4^{20}=814$ кг/м³; $n_d^{20}=1,418$), *1-октанол* ($M_w=130$ г/моль - $d_4^{20}=827$ кг/м³; $n_d^{20}=1,429$), суміш спиртів C₁₂₋₁₄ ($M_w=130$ г/моль $d_4^{20}=835$ кг/м³; $n_d^{20}=1,441$)

метиловий етер поліетиленгліколю (мПЕГ) (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки: ($M_n=550$ г/моль - $d_4^{20}=1089$ кг/м³; $n_d^{20}=1,455$), ($M_n=750$ г/моль - $d_4^{20}=1094$ кг/м³; $n_d^{20}=1,459$), ($M_n=750$ г/моль - $d_4^{20}=1094$ кг/м³; $n_d^{20}=1,459$), ($M_n=2000$ г/моль - $d_4^{20}=1097$ кг/м³; n_d^{20} -), ($M_n=5000$ г/моль - $d_4^{20}=1099$ кг/м³; n_d^{20} -).

поліетиленгліколь (ПЕГ) (Fluka) використовували без додаткової очистки: ($M_n=300$ г/моль - $d_4^{20}=1125$ кг/м³; $n_d^{20}=1,463$), ($M_n=400$ г/моль - $d_4^{20}=1126$ кг/м³; $n_d^{20}=1,467$), ($M_n=600$ г/моль - $d_4^{20}=1130$ кг/м³; $n_d^{20}=1,469$), ($M_n=1200$ г/моль - $d_4^{20}=1135$ кг/м³; n_d^{20} -).

D(+)-глюкоза (Гл) (Acros) – 97%, використовували без додаткової очистки; ($M_w=180$ г/моль, $T_{пл}=423-425$ К)

маноза (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки; ($M_w=180$ г/моль, $T_{пл}=406-413$ К)

галактоза (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки; ($M_w=180$ г/моль, $T_{пл}=441-443$ К)

сахароза (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки; ($M_w=342$ г/моль, $T_{пл}=458-460$ К)

лактоза (Sigma-Aldrich) використовували без додаткової очистки; ($M_w=342$ г/моль, $T_{пл}=476$ К)

β-циклодекстрин (цДк) (Sigma-Aldrich) (Sigma-Aldrich) – вміст основної речовини 99 %, використовували без додаткової очистки; ($M_w=1135$ г/моль, $T_{пл}=563-573$ К)

холестерол (Хл) – вміст основної речовини 97 %, використовували без додаткової очистки; ($M_w=387$ г/моль, $T_{пл}=419-421$ К)

Мономери:

акрилова кислота (АК) – (Merck), 99 % – очищали перегонкою у вакуумі; $d_4^{20}=1051$ кг/м³; $n_d^{20}=1,420$.

бутилакрилат (БА) (Sigma-Aldrich), 98% – очищали перегонкою у вакуумі; $d_4^{20}=894$ кг/м³; $n_d^{20}=1,418$.

бутилметакрилат (БМА) (Sigma-Aldrich), 98% – очищали перегонкою у вакуумі; $d_4^{20}=894$ кг/м³; $n_d^{20}=1,423$.

вінілацетат (Aldrich), 99% – очищали перегонкою; $d_4^{20}=934$ кг/м³; $n_d^{20}=1,395$.

N-вініл-2-піролідон (NВП) (Merck) – очищали перегонкою у вакуумі; $d_4^{20}=1043$ кг/м³; $n_d^{20}=1,512$.

N,N-диметиламіноетилметакрилат (ДМАЕМ) (Fluka), 98% – використовували без додаткової очистки; $d_4^{20}=933$ кг/м³; $n_d^{20}=1,439$.

N-ізопропілакриламід (NІПАМ) (Sigma-Aldrich), 97% – використовували без додаткової очистки; $T_{пл}=333-336$ К, $d_4^{20}=1100$ кг/м³.

лаурилметакрилат (ЛМА) (Fluka), 95% – використовували без додаткової очистки; $d_4^{20}=873$ кг/м³; $n_d^{20}=1,445$.

малеїновий ангідрид (МАНГ) (Fluka) – очищали сублімацією у вакуумі. ($M_w=98$ г/моль, $T_{пл} = 325$ К (літ. 325,9 К[98])

метакрилова кислота (МАк) (Sigma-Aldrich), 99% – використовували без додаткової очистки; $d_4^{20}=1015$ кг/м³; $n_d^{20}=1,431$.

метилметакрилат (ММА) (Sigma-Aldrich), 98% – використовували без додаткової очистки; $d_4^{20}=936$ кг/м³; $n_d^{20}=1,414$.

стирол (Ст) (Merck) – очищали перегонкою у вакуумі; $d_4^{20}=906$ кг/м³; $n_d^{20}=1,547$.

1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП) (рис. 2.1) синтезували за методикою [99], сушили над сульфатом магнію, після очистки вакуумною дистиляцією продукт мав такі константи: $d_4^{20}=0,867$ (літ. 0,8670); $n_d^{20}=1,448$ (літ. 1,448).

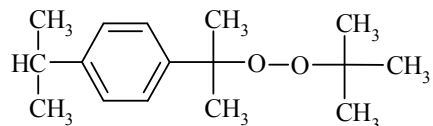


Рис. 2.1. Будова 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензену (монопероксину, МП)

Розчинники використовували кваліфікації “ХЧ” або “ОСЧ”, додатково очищали вакуумною дистиляцією.

ацетон $d_4^{20}=792$ кг/м³; $n_d^{20}=1,359$.

гексан $d_4^{20}=660$ кг/м³; $n_d^{20}=1,375$.

диметилсульфоксид (ДМСО) $d_4^{25}=1100$ кг/м³; $n_d^{20}=1,479$.

диметилформамід (ДМФА) $d^{20}=945$ кг/м³; $n_d^{20}=1,429-1,432$.

1,4-діоксан $d_4^{20}=1034$ кг/м³; $n_d^{20}=1,422$.

етанол $d_4^{20}=789$ кг/м³; $n_d^{20}=1,360$.

етилацетат $d_4^{20}=901$ кг/м³; $n_d^{20}=1,372$.

2-пропанол $d_4^{20}=785$ кг/м³; $n_d^{20}=1,377$.

толуен $d_4^{20}=911$ кг/м³; $n_d^{20}=1,419$.

хлороформ $d_4^{20}=1492$ кг/м³; $n_d^{20}=1,445$.

Біологічно активні речовини, які використовували для одержання водних препаратів:

(8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезоксид- α -L-ліксогексопіранозил)окси-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендіон (Доксорубіцин, Докс) (рис. 2.2), один з антрациклінових антибіотиків, цитостатичний препарат. Володіє протипухлинною активністю, застосовується у хімотерапії раку. Розчинний у водних розчинах кислот, ацетоні, бутанолі, хлороформі [100]. Комерційно доступний у вигляді доксорубіцину гідрохлориду (Київмедпрепарат).

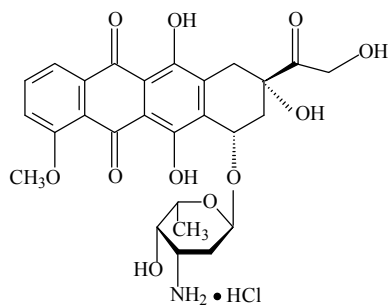
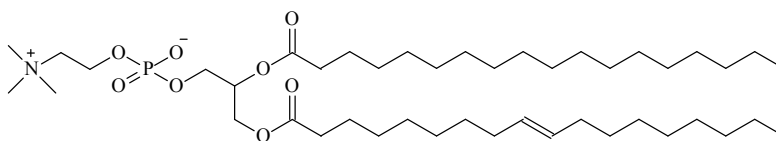


Рис. 2.2. Будова доксорубіцину

L- α -фосфатидилхолін (*ФХ*) (рис. 2.3) – відноситься до фосфоліпідів, які містять холін. Фосфатидилхоліни є основними компонентами біологічних мембран.

Рис. 2.3. Будова *L*- α -фосфатидилхоліну

Нуклеїнові кислоти, які використовували у процесах зв'язування та трансфекції клітин:

Антисенс-олігодезоксинуклеотид (асОДН) – одноланцюгова нуклеїнова кислота, комплементарна до певних ділянок матричної рибонуклеїнової кислоти (м-РНК) пріона. Використовувалися асОДН з молекулярною масою 5800 кДа, що містять у своїй ланцюзі 19 нуклеотидів наступних послідовностей (А – аденін, С – цитозин, G – гуанін, Т – тимін):

5'TETGCTGCTCTGACAACGC-3'

Виробник: Alpha-DNA (Канада)

Плазмідна дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК). Використовувалась ДНК типу рEGFP-c1, яка містить ген GFP під конститутивним промотором. Виробник: Alpha-DNA (Канада)

Коротка інтерферуюча РНК (кіРНК). В роботі використовували 25-членний морфоліновий аналог антисенсного олігонуклеотида до мРНК СНІЗL1 (нуклеотидна послідовність NM_001276.2 у базі даних GenBank) такої послідовності: 5'-GTTTGAGACGCCTTCACACCCATTC-3'

Біологічно-активні речовини, які використовували у процесах комплексоутворення:

Альгінат Na - аніонний поліелектроліт, лінійний блок-кополімер (1,4) D-мануронової і 1-L-гулууронової кислот.

Гідрохлорид цистеїну - аніонний поліелектроліт, сірковмісна амінокислота.

Інші речовини:

Судан (III) (рис. 2.4)- барвник оранжевого кольору, нерозчинний у воді.

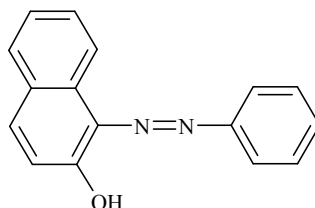


Рис. 2.4. Будова Судану(III)

Розчин натрію хлориду 0,9% (Новофарм-Біосинтез) - розчин для внутрішньовенного введення.

2.2. Методики здійснення синтезів і експериментів

2.2.1. Синтез пероксидвмісних олігомерів з використанням окисно-відновних ініціюючих систем

Синтез блок-кополімерів з кінцевою пероксидвмісною ланкою здійснювався радикальною полімеризацією вінілових та акрилових мономерів у водному середовищі та в диметилформаміді (ДМФА). Як ініціатор використовували редокс системи Ce^{4+} - аліфатичні спирти, Ce^{4+} - ПЕГ, Ce^{4+} - мПЕГ, Ce^{4+} - глюкоза, Ce^{4+} - маноза, Ce^{4+} - галактоза, Ce^{4+} - сахароза, Ce^{4+} - лактоза, Ce^{4+} - холестерол, Ce^{4+} - циклодекстрин.

2.2.1.1. Синтез олігопероксидів у водному середовищі

Синтез проводили в розбірних дилатометрах об'ємом 15 з ціною поділки 0,05 мл при постійному перемішуванні без доступу світла при різних температурах. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Спочатку готували водний розчин мономеру і відновника, потім додавали

МП. Окремо розчиняли комплексну сполуку Ce(IV). Після повного розчинення останньої, їх змішували і продували аргоном. рН середовища регулювали р-ном конц. HCl. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження конверсії мономеру після охолодження дилатометра і вивантаження реакційної маси (див. п. 2.3.1). Одержані олігомери виділяли трикратним переосадженням в гексан або багаторазовим промиванням етанолом та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси. Після цього визначали вихід олігомеру.

2.2.1.2. Синтез олігопероксидів в органічному середовищі

Синтез олігомерів здійснювали в суцільнопаяних каліброваних дилатометрах об'ємом 15 з ціною поділки 0,05 мл в ДМФА. Дилатометри перед та після завантаження реагентів охолоджували, вакуумували, заповнювали аргоном та запаювали. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Спочатку готували розчин мономеру, МП і відновника, окремо розчиняли комплексну сполуку Ce(IV). Після повного розчинення останньої, їх змішували і продували аргоном. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження конверсії мономеру після охолодження дилатометра і вивантаження реакційної маси (див. п. 2.3.1). Одержані олігомери виділяли трикратним переосадженням в гексан та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси. Після цього визначали вихід олігомеру.

2.2.2. Синтез блок кополімерів з використанням пероксидвмісних макроініціаторів

В якості макроініціаторів використовували одержані (п. 2.2.1) олігомери з кінцевим фрагментом монопероксину, що містить в своїй структурі пероксидну групу, здатну ініціювати радикальну полімеризації при підвищених температурах.

2.2.2.1. Синтез блок кополімерів методом розчинної полімеризації

Полімеризацію здійснювали в суцільнопоаяних каліброваних дилатометрах об'ємом 15 з ціною поділки 0,05 мл при температурі 80-90°C в ДМФА або воді. Дилатометри перед та після завантаження реагентів охолоджували, вакуумували, заповнювали аргоном та запаювали. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Для перевірки точності показів дилатометра додатково були проведені гравіметричні дослідження конверсії мономеру після охолодження дилатометра і вивантаження реакційної маси (див. п. 2.3.1). Одержані кополімери виділяли трикратним переосадженням в гексан та сушили при кімнатній температурі, потім під вакуумом до постійної маси.

2.2.2.2. Синтез полістирольних дисперсій методом емульсійної полімеризації

Полімерні частинки отримували методом вододисперсійної (емульсійної) полімеризації. Емульсійну полімеризацію проводили в термостатованому реакторі з мішалкою та зворотнім холодильником. Для емульсійної полімеризації використовували дистильовану воду, з якої безпосередньо перед синтезом видаляли кисень кип'ятінням протягом 15 хвилин, після чого здійснювали продувку аргоном. В водній фазі розчиняли ініціатор-стабілізатор – *ПЕГ-вмісний блок-кополімер з кінцевою пероксидною групою*. Після повного розчинення олігопероксидного ініціатора у воді до водної фази додавали мономери і перемішували. Зміну ступеня перетворення мономерів в процесі полімеризації контролювали гравіметричним методом. Від залишкових мономерів позбавлялися вакуумуванням отриманих дисперсій при 323К.

2.2.3. Отримання інтерполіелектролітних комплексів

2.2.3.1. Отримання поліплексів катіон активних полімерів і похідних нуклеїнових кислот

Для зв'язування з плазмідною ДНК/асОДН/кіРНК розчин досліджуваного олігомеру прикапували до розчину відповідної нуклеїнової кислоти у воді

(концентрація 1 мкг/мл), доводили рН кінцевого розчину до значення 7,0-7,5 та інкубували 30 хв. при кімнатній температурі.

2.2.3.2. Отримання комплексів олігомерів і альгінату Na/цистеїну

Комплекси були отримані з водних розчинів вихідних речовин в результаті поступового прикапування альгінату Na до розчину олігомеру при постійному перемішуванні при температурі 20°C. При розрахунку мольного складу комплексу і молярної концентрації використовувалася молекулярна маса їх мономерних ланок, враховуючи, те, що кожна така ланка містить аміно- і карбоксильну групи, яка беруть участь в реакції комплексоутворення.

2.2.4. Синтез водних систем доставки лікарських препаратів

2.2.4.1. Синтез водних систем доставки Доксорубіцину

Наважки кополімеру та лікарської речовини окремо розчиняли у ДМСО. Розчини полімеру та препарату змішували та додавали по краплинах при перемішуванні до фізіологічного розчину. Отриманий розчин піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд. Масове співвідношення лікарської речовини до полімеру становило 1:30 для Доксорубіцину.

2.2.4.2. Синтез водних систем доставки лікарських препаратів з L-α-фосфатидилхоліном

Наважку кополімеру розчиняли у ДМСО. Наважку ФЛ розчиняли у хлороформі, після чого хлороформ випаровували для одержання тонкої плівки ФХ. Розчин полімеру в ДМСО перемішували у ємності з плівкою ФЛ протягом 20 хвилин. Наважку лікарської речовини розчиняли у ДМСО та змішували цей розчин із розчином полімеру та ФЛ в ДМСО. Отриманий розчин додавали по краплинах при перемішуванні до фізіологічного розчину, після чого піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд. Масове співвідношення лікарської речовини до ФЛ становило 1:1.

2.2.5. Солюбілізація Судану (III)

Здатність розчинів досліджуваних поверхнево-активних олігомерів солюбілізувати нерозчинні у воді сполуки перевіряли на прикладі гідрофобного барвника Судану(III) (рис. 2.4 за методикою [101]). Вивчення процесу розчинення барвника проводили наступним чином. Готували водні розчини олігомерів з концентраціями в інтервалі від $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл до $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл. У кожен розчин додавали наважку барвника з постійною масою. Розчини поміщали у реактор із мішалкою і витримували протягом 1 години при постійному перемішуванні водного та органічного шарів при кімнатній температурі. На фотоелектроколориметрі марки ЛМП-72М вимірювали оптичну густину (D) попередньо відфільтрованих систем. Калібрування приладу проводили по розчинах олігомерів відповідної концентрації.

2.3. Методики кінетичних досліджень

2.3.1. Дослідження кінетики полімеризації

Конверсію мономерів за показами дилатометра визначали з використанням формули [102]:

$$S = \frac{\Delta V}{V \cdot k} \cdot 100\% \quad (2.1),$$

де V – початковий об'єм мономерів при даній температурі, мл;

ΔV – зміна об'єму за даний час, мл;

k – середній коефіцієнт контракції для даних мономерів при даній температурі [103].

Швидкість полімеризації W_p (%/с) визначали за тангенсом кута нахилу дотичної до кривої залежності конверсії від часу на стаціонарній ділянці [102]. Похибка визначення швидкості полімеризації в паралельних дослідах становила 5-7 %.

Швидкість полімеризації (моль/л·с) розраховували за формулою:

$$W = \frac{W_p \cdot [M]}{100} \quad (2.2),$$

де W_p – швидкість полімеризації, %/с;

$[M]$ – концентрація мономеру, моль/л.

Для контролю результатів дилатометричних досліджень використовували гравіметричний метод [102]. Пробу реакційної суміші вносили в попередньо зважений бюкс, зважували з точністю 0,0002г і сушили під вакуумом до постійної ваги. Конверсію мономеру розраховували за формулою:

$$S = (M_{\text{П}}/M_{\text{М}}) \cdot 100\% \quad (2.3),$$

де $M_{\text{П}}$ - маса полімеру, визначеного гравіметрично, г;

$M_{\text{М}}$ - маса мономерів у вихідній суміші, перерахована на масу наважки, г.

Порядок реакції за реагентами визначали з логарифмічних залежностей швидкості полімеризації від концентрації реагентів в початковий момент часу.

Ефективну константу швидкості полімеризації визначали з рівняння [102]:

$$W = k_{\text{ef}} \cdot [I]^n \cdot [M]^m \quad (2.4),$$

де W – швидкість полімеризації, моль/(л·с);

$[I]$ – концентрація ініціатора, моль/л;

$[M]$ – концентрація мономеру, моль/л;

n, m – порядок реакції за ініціатором та мономером відповідно.

2.3.2. Дослідження кінетики розкладу пероксидної групи МП

Для дослідження кінетики розкладу пероксидної групи МП в коолігомерах у воді зразок завантажували в ампулу з визначеною масою та зважували, додавали воду, зважували, додавали толуол і повторно зважували. Ампулу заморожували до температури 258 К та приєднували до вакуум-насосу, відкачували повітря і заповнювали аргоном.

Вміст продуктів розкладу контролювали методом газорідинної хроматографії, на хроматографі "Селмі Хром-1" використовуючи як внутрішній стандарт хлороформ.

Для розрахунку витрати пероксидних груп у водній фазі необхідно було визначити концентрацію продуктів розкладу у водній фазі. Для цього врахували коефіцієнти перерозподілу ацетону і *трет*-бутанолу – основних продуктів розкладу пероксидних груп – між водною і толуольною фазами [104].

Ефективну константу швидкості процесу визначали шляхом лінеаризації експериментальних даних в координатах рівняння [105]:

$$\ln ([C_{\text{МП}}]_0/[C_{\text{МП}}]) = k_{\text{еф}} \cdot \tau \quad (2.5)$$

Константу швидкості розкладу фрагменту МП визначали графічно, як тангенс кута нахилу прямої в координатах $\ln ([\text{МП}_0]/[\text{МП}_\tau]) - \tau$.

Порядок реакції розкладу фрагменту МП в ТОП визначали, як тангенс кута нахилу прямої в координатах $\ln W - \ln C$.

2.4. Методики аналізів

2.4.1. Визначення складу кополімерів

2.4.1.1 Визначення вмісту МП-ланок

Вміст фрагменту МП в кополімерах визначали методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу кополімерів в ізокінетичній точці (473 К) за відомою методикою [106]. Для визначення вмісту МП, зразки завантажували в ампули, додавали толуол та інол, опісля охолоджували і кількаразово відкачували повітря і заповнювали ампули аргоном. Запаяні ампули витримували 10-15 хв. у термостаті при температурі ізокінетичної точки. Методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу за методикою [107], у якій використовуються значення площі піків ацетону і *трет*-бутанолу, визначали вміст пероксидних фрагментів в кополімері.

2.4.1.2. Визначення вмісту ланок ДМАЕМ

Вміст ланок ДМАЕМ визначали за даними елементного аналізу на Нітроген [102]. Якщо за даним и аналізу вміст N складає a мас. %, тоді вміст ДМАЕМ буде рівним (A , % мас.):

$$A = \frac{a \cdot m_1}{14} \quad (2.6),$$

де m_1 – молекулярна маса ДМАЕМ

2.4.1.3. Визначення вмісту ланок НІПАМ

Склад потрійного кополімеру за N визначали за відомою методикою [93]. Якщо за результатами елементного аналізу вміст N у кополімері становить A, %мас. Тоді склад у кополімері мономерів $M_1 - X$ та $M_2 - Y$ (% мас.) можна знайти з рівнянь:

$$\begin{cases} C = \frac{a_1 X + a_2 (100 - X)}{100} \\ C = \frac{a_2 Y + a_1 (100 - Y)}{100} \end{cases} \quad (2.7),$$

де a_1, a_2 – вміст вуглецю у мономерах M_1 та M_2 , % мас.

2.4.2. Визначення молекулярних мас олігомерів

Молекулярну масу зразків олігомерів визначали методом гелпроникної хроматографії [108] з використанням Polymer Standard Service system (PSS, Майнц, Німеччина, MDS RI detector) з 50мм предколонкою (GRAM) та двома 300мм колонками (GRAM, розмір частинок 10 мкм) у розчині в ДМФ, який містив 1 г/л LiBr. Температура колонок 313К швидкість носія-розчинника – 1 мл/хв. Кожний зразок перед вимірюванням фільтрували через ПТФЕ фільтр (Roth, Карлсруе, Німеччина). Прилад калібрували, застосовуючи як стандарт поліетиленгліколь (PSS, Майнц, Німеччина) з молекулярною масою від 982 г/моль до 222 кг/моль. Дані обробляли з використанням програмного забезпечення WinGPC.

2.4.3. Вимірювання поверхневого натягу

Поверхневий натяг вимірювали методом, що базується на визначенні максимального тиску в бульбашці на приладі ППНЛ-1 [109, 110]. Готували водні розчини полімерів концентрацій від $5 \cdot 10^{-2}$ г/мл до $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл та витримували їх 24 години при кімнатній температурі. Максимальний тиск у бульбашці визначали в часовій точці 5 ± 1 с від утворення бульбашки. При такому часі формування бульбашки значення поверхневого натягу можна вважати статичним [111].

2.4.4. УФ, ІЧ, ЯМР спектроскопія

Спектри водних систем ініціювання радикальної полімеризації в присутності мономерів різної природи в ультрафіолетовій та видимій областях записували на приладі Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific, USA).

Інфрачервоні спектри синтезованих полімерів записували на приладі Specord – M80 у таблетці KBr, вазеліновій олії (нуйолі) або в плівках з розчину у ацетоні за відомою методикою [112].

ФП-ІЧ-спетри полімерів знімали на приладі “Tensor-27” (Bruker) з приставкою дифузного відбиття Specac “Selector” в діапазоні 500-4000см⁻¹.

ЯМР-спектри записували на спектрометрі ядерного магнітного резонансу ¹H та ¹³C Varian-VXR-300 з робочою частотою 299,943 МГц в розчинах ізотопно мічених розчинників.

2.4.5. Визначення розміру частинок методом ДСР

Розмір частинок полімерів вимірювали методом динамічного світлорозсіювання, використовуючи прилад Zetasizer Nano (Malvern) та технологію неінвазивного зворотного розсіювання при температурі 25 °С. Концентрація зразків становила 2,5%. Перед вимірюванням розчини полімерів пропускали через фільтри з міліпорами (Puradisk), розміром 0,2 або 1,2 мкм, залежно від типу полімеру.

2.4.6. Визначення приведеної в'язкості розчинів полімерів

Приведену в'язкість визначали віскозиметричним методом за допомогою віскозиметра Бішофа у воді або органічному розчиннику за відомою методикою [102] і розраховували за формулою:

$$\eta_{\text{пр}} = t_1 - t_0 / (t_1 \cdot c), \quad (2.8)$$

де t_1 та t_0 - час витікання розчину олігомеру та розчинника, відповідно, с;

c - концентрація розчину олігомери, г/100 мл розчинника

2.4.7. Визначення розміру латексних частинок при вододисперсійній полімеризації

Розмір латексних частинок при емульсійній полімеризації визначали методом світлорозсіювання [113] в плоскопаралельній кюветі при довжинах хвиль світла від 420 до 620 нм з допомогою фотоколориметра ЛМФ-72М. Для цього вимірювали оптичну густину дисперсії при довжинах хвиль $\lambda_1=420$ та $\lambda_2=620$ нм. Якщо оптична густина дисперсії виходила за межі 0,2–0,8 її розводили до потрібної концентрації. Розрахунок проводили за формулою:

$$\tau = \frac{2,303 \cdot D}{l}, \quad (2.9)$$

де τ – мутність системи, l – товщина кювети, D – оптична густина.

Величину Z , згідно з методикою Шифріна-Слоніма [114], розраховували за формулою:

$$Z = \frac{\lg \tau_1 - \lg \tau_2}{\lg \lambda_2 - \lg \lambda_1} \quad (2.10)$$

За залежністю X від Z описаною в цій роботі знаходили величину X яка дає пряму залежність від радіусу частинок згідно формули:

$$X = \frac{8\pi \cdot r}{\lambda_{cp}} \quad (2.11)$$

де r – розмір частинок, $\lambda_{cp}=(\lambda_2 - \lambda_1)/2$

2.4.8. Визначення термочутливості розчинів полімерів

Для визначення термочутливості розчинів полімерів був використаний турбідиметр TURBIQUANT 1500T. Зразок полімеру розчиняли у відповідному розчиннику (воді), концентрація полімеру в розчині становила 0,5 %, об'єм розчину 15 мл. Після розчинення полімеру вимірювали початкову мутність розчину. Далі поступово нагрівали досліджуваній розчин в термостаті з інтервалом 1°C (точність $\pm 0,1^\circ\text{C}$). Після кожного нагрівання вимірювали мутність отриманого розчину.

2.4.9. Трансмисійна електронна мікроскопія (ТЕМ)

ТЕМ зображення МПС у водних системах доставки одержано на електронному мікроскопі JEM-200A фірми “JEOL”, при прискорювальній напрузі 200 кВ. Зразки готувалися за відомою методикою [115] напилювання

досліджуваного розчину на підкладку за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-1А, що дозволяє одержати рівномірне покриття підкладки. Як підкладку використовували тонку аморфну вуглецеву плівку, нанесену на мідну сітку.

Параметри диспергатора: Тип УЗДН-1. Потужність 50 Вт. Частота 35 кГц. Зйомка досліджуваних підкладок в електронному мікроскопі здійснювалася на фотоплівку фірми „AGFA”. Розмір негативу становив 70x55 мм.

2.4.10. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ)

Дослідження водних систем доставки осаджених на поліровану кремнієву підкладку проводили на скануючому електронному мікроскопі Tescan Mira 3 LMU. Зазвичай при дослідженні таких зразків методами СЕМ. Для запобігання локальному накопиченню заряду в області, що досліджується, поверхня зразку покривається тонким шаром (15-20 нм) струмопровідного матеріалу (Au, Pt, C). Проте в даному експерименті були використані режими з низькою прискорюючою напругою. Це дозволило знизити рівень локального накопичення заряду поверхньою та отримати достатню просторову роздільну здатність для спостереження препарату. Відмова від додаткових етапів пробопідготовки (напилення струмопровідної плівки) дозволила запобігти появі суттєвих спотворень поверхні досліджуваних об'єктів.

2.4.11. Дослідження утворення інтерполіелектролітних комплексів

Отримані (п. 2.2.3.1) водні системи полімер/ДНК (асОДН) закапували в лунки попередньо приготованого 1 %-го агарозного гелю. Гель готувався з використанням бромистого етидію (барвник, який інтеркалюється між нуклеотидами ДНК (асОДН) не пошкоджуючи її структуру і на УФ-променях флуорисціює). Фотографії робляться під транслюмінатором, який випромінює ультрафіолетові промені, завдяки яким можна побачити ДНК (асОДН) з інтеркальованим бромистим етидієм. Бенди на фотознімку показують швидкість руху ДНК (асОДН) з досліджуваним олігомером. Чим вище знаходиться бенд, тим гірше досліджуваний олігомер зв'язується з ДНК (асОДН).

Утворення комплексів полімер/цистеїн (альгінат Na) досліджували за допомогою турбідиметричного і кондуктометричного титрування розчину досліджуваного полімеру розчином цистеїну (альгінату Na) за допомогою цифрового турбідиметра Turbiquant 1500 Т фірми Merck і кондуктометра CON 2700 фірми EUTECH Ins відповідно при температурі 20°C.

2.4.12. Дослідження трансфекції клітин комплексом ДНК/олігомер

1 мкг плазмідної ДНК (pCDNA3 що містить ген GFP під конститутивним промотором) додавали до 20 мкл DMEM без сироватки, до суміші додавали 1 мкл водного забуференого (рН 7,2) 1%-го розчину полімеру. Суміш легко перемішували та інкубували 30 хв. при 310 К. Після інкубації суміш вносили в культуральне середовище, в якому культивували клітин лінії MCF-7. Клітини інкубували з олігомером та ДНК за звичайних культуральних умов (310 К, 5% CO₂) протягом 6 год., після чого культуральне середовище змінювали на звичайне і культивували протягом 20 год. Трансфектовані клітини ідентифікували за допомогою флуоресцентного мікроскопа за свіченням білка GFP, який синтезувався в трансфектованих клітинах.

2.4.13. Дослідження впливу комплексів асОДН з поліДМАЕМ на організм щурів

Для з'ясування впливу комплексів асОДН з полімерами було сформовано групи статевозрілих щурах *Rattus norvegicus* var. Alba, лінії Wistar, вагою 200–250 г: контрольна та три дослідні, по 3 тварини кожна. Тваринам кожної дослідної групи у хвостову вену, одноразово, вводили розчин комплексу асОДН з полімером у дозі 2 мг/кг маси тіла. Через 1, 2 та 7 діб від початку експерименту тварин декапітували і вивчали: вміст фізіологічного пріона у мозку щурів (Вестрн-блот); у крові: кількість еритроцитів (10¹²/л), концентрацію гемоглобіну (мг/мл) і креатиніну (мкМ/л), активність креатинкінази (О/л), АЛТ (О/л), АСТ (О/л), СОД (МО/мг гемоглобіну), ГПО (мкмоль/хв·мг гемоглобіну), КАТ (мкмоль/хв·мг гемоглобіну), концентрацію ТБК-активних продуктів (нмоль/мл), дієнових конь'югатів (нмоль/мл), гідроперекисів ліпідів (Од.₄₈₀/мл).

2.4.14. Визначення цитотоксичної дії досліджуваних речовин

Клітини лінії L929 висівали у 24-лункові пластикові планшети в середовищі ДМЕМ за присутності 10% сироватки ембріонів великої рогатої худоби. Через 24 год додавали досліджувану речовину в різних концентраціях. Клітини ліній L1210 і Jurkat висівали у 96- або 24-лункові планшети. Досліджувану речовину в різних концентраціях додавали відразу після висівання клітин. Підрахунок кількості клітин здійснювали через певні проміжки часу в гемоцитометричній камері Горяєва.

Ефективність досліджуваних речовин визначали за відносним приростом клітин відносно початкової кількості клітин у середовищі. Для підрахунку клітин використовували 0,1% стоковий розчин трипанового синього. При кінцевій концентрації 0,01% трипанового синього у суспензії клітин слід зачекати 1-2 хвилини перед початком підрахунку клітин.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ОЛГОПЕРОКСИДІВ БЛОЧНОЇ ТА ГЕТЕРОТЕЛЕХЕЛАТНОЇ БУДОВИ З ПРИРОДНИМИ ТА СИНТЕТИЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Як показано в першому розділі, основною перевагою застосування окисно-відновних ініціюючих систем порівняно з традиційними ініціаторами, які утворюють вільні радикали при підвищеній температурі, є низька енергія активації генерування радикалів, що обумовлює ініціювання та перебіг полімеризації при кімнатних або навіть нижчих температурах.

Використання для ініціювання полімеризації систем на основі комплексних сполук Ce(IV) та сполук природного та синтетичного походження, які виконують роль окисника та відновників, відповідно в окисно-відновному процесі, забезпечує входження у структуру полімерів функціональних низькомолекулярних фрагментів або полімерних ланцюгів. Кінетичні закономірності полімеризації мономерів різної природи в водному середовищі детально описані в багатьох літературних джерелах. Набагато менше описані подібні полімеризаційні процеси в органічних розчинниках.

В даному розділі приводяться результати досліджень властивостей радикальної полімеризації вінільних мономерів, ініційованої окисно-відновними системами на основі комплексних сполук Ce(IV) в ДМФА та у водних розчинах в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга МП, який, як показано раніше [116], забезпечує входження кінцевого пероксидовмісного фрагменту у структуру полімерів. До цієї роботи гетеротелехелатні олігомери і блок-кополімери з кінцевим пероксидним фрагментом таким способом не отримували та кінетичні особливості полімеризації, ініційованої Ce(IV) - Red системами в присутності пероксидовмісного телогену, та структурні і молекулярно-масові характеристики олігомерів не досліджували.

3.1. Синтез та дослідження блок-колігомерів з пероксидними та функціональними синтетичними кінцевими фрагментами

3.1.1. Синтез та дослідження олігомерів з кінцевими фрагментами дитретбутиларилалкіл пероксиду та аліфатичних одноатомних спиртів

Поєднання в структурі гетеротелехелатних та блок-кополімерів гідрофобних кінцевих фрагментів і блоків та гідрофільних функціональних полімерних ланцюгів різної довжини забезпечує контроль їх колоїдно-хімічних, хімічних та біологічних властивостей. Зручним методом отримання та контролю властивостей таких водорозчинних полімерів є полімеризація водорозчинних полярних мономерів, ініційована аліфатичними моноатомними спиртами різної довжини. В цьому підрозділі представлено результати дослідження кінетичних закономірностей полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами, що містять комплексні солі Ce(IV) та аліфатичних одноатомних спиртів різної довжини в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга МП.

Як видно із експериментальних кінетичних кривих (рис. 3.1), швидкість полімеризації N-вінілпіролідону (NBП) має симбатну залежність від концентрації ініціюючої системи для всіх досліджених спиртів при постійному співвідношенні Ce^{4+} : спирт. Причому, в дослідженому діапазоні концентрацій ініціюючої системи швидкість полімеризації зростає зі зменшенням довжини ланцюга спирту, що, очевидно, пояснюється збільшенням в цьому ряду активності спиртів та кількості утворених ними радикалів в результаті взаємодії з катіонами Ce^{4+} . Це обумовлює збільшення швидкості ініціювання і відповідне зростання загальної швидкості полімеризації.

В той же час, як видно із табл.3.1, величини констант швидкостей полімеризації навпаки зростають із збільшенням довжини аліфатичного спирту – відновника в окисно-відновній реакції з комплексною сіллю Ce(IV) , що, на нашу думку, пояснюється різною активністю утворених радикалів в реакції обриву ланцюгів та, внаслідок цього, їх різним внеском в елементарні стадії полімеризації. Це, як видно, обумовлює різницю механізмів обриву ланцюгів, що ростуть, та

відповідно співвідношень констант швидкостей елементарних реакцій ініціювання та обриву радикалів в реакційній системі.

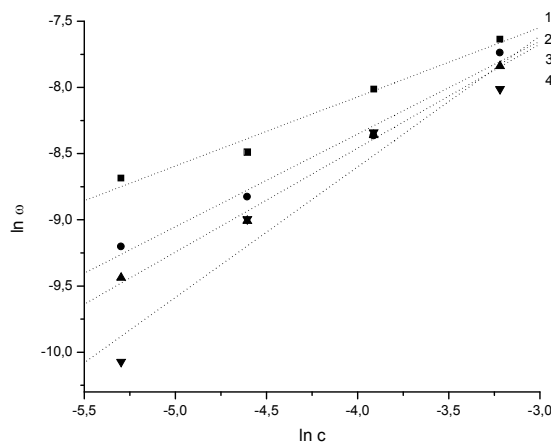


Рис. 3.1. Залежність швидкості полімеризації НПІ від концентрації ініціюючої системи для RedOx систем на основі $Ce(IV)$ та спиртів різної молекулярної маси: 1-пропіловий спирт, 2 - гексиловий спирт, 3 - октиловий спирт, 4 - суміш одноатомних спиртів C_{12-14} ($[NPI]=0,9$ моль/л, $[Ce^{4+}]=[Red]$, $[MII]=10\%$ мон, $T=298$ K)

Таблиця 3.1.

Значення констант швидкості і порядків по ініціатору при полімеризації НПІ, ініційованої системою $Ce(IV)$ – спирти, ($[NPI]=0,9$ моль/л, $[Ce^{4+}]=[Red]$, $[MII]=10\%$ мон, $T=298$ K)

Спирт	Константа швидкості полімеризації, $K \cdot 10^3$, л/(моль \cdot с)	Порядок по ініціатору, а
пропіловий	2,7	0,55
гексиловий	3,9	0,70
октиловий	4,9	0,80
суміш спиртів C_{12-14}	9,4	1,0

На користь цього свідчать розраховані із кінетичних досліджень значення порядків за концентрацією ініціатора при полімеризації, ініційованій системами, в яких як відновники використовувалися аліфатичні спирти (табл. 3.1). Зміна їх значень у дослідженому ряду спиртів підтверджує змішаний механізм обриву полімерних ланцюгів та різницю участі радикалів, утворюваних спиртами різної довжини, в реакціях відриву рухливого атому Гідрогену від молекули МП, реакціях первинного ініціювання та механізмів обриву кінетичних ланцюгів в результаті рекомбінації радикалів або передачі на МП. Видно (табл. 3.1), що із зростанням довжини спирту частка квадратичного обриву кінетичних ланцюгів зменшується,

константа швидкості полімеризації збільшується, що, очевидно, обумовлене зменшенням в цьому ряду кількості утворених радикалів та їх активності і, внаслідок цього, відбувається зменшення швидкості ініціювання в результаті взаємодії з мономерами та утворення меншої кількості полімерних радикалів. Це спричиняє зменшення імовірності їх квадратичного обриву в результаті взаємодії двох радикалів, що ростуть та обумовлює зростання швидкостей реакцій передачі та обриву полімерних радикалів в результаті взаємодії з молекулами МП. Накопичення в системі утворених з МП радикалів спричиняє зростання швидкості лінійного обриву внаслідок їх взаємодії з полімерними радикалами. Відомо, що швидкість полімеризації визначається концентрацією в системі полімерних радикалів. Оскільки в результаті лінійного обриву обривається лише один полімерний радикал, на відміну від квадратичного обриву, при якому гинуть два радикали, то, очевидно, що при зміні механізму обриву, в результаті якого гинуть полімерні радикали, навіть незважаючи на збільшення швидкості обриву, кількість полімерних радикалів, а, відповідно, і сумарна швидкість полімеризації зменшуються повільніше ніж збільшується швидкість обриву ланцюгів із зростанням довжини аліфатичного спирту – відновника у ініціюючій системі. Як видно із кінетичного рівняння швидкості полімеризації

$$W = K_{ef}[M][I]^n$$

або після перетворення

$$\lg K_{ef} = \lg W - \lg[M] - n \lg[I],$$

це спричиняє зростання ефективної константи швидкості полімеризації при одночасному зменшенні самої швидкості в цьому ряду.

При полімеризації, ініційованій системою, що містить суміш спиртів C_{12-14} , переважаючим є лінійний механізм обриву полімерних ланцюгів в результаті передачі на МП, про що свідчить перший порядок, який є властивим для полімеризації в присутності передавача ланцюга [115].

Важливим наслідком реакцій обриву радикалів, утворених спиртами в системах з комплексами $Ce(IV)$, та полімерних радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії з радикалами, утвореними із МП, є утворення пероксидовмісних

продуктів із фрагментів спирту та МП (див. розділ 3.4) при полімеризації та, навіть, у відсутності мономерів.

Видно (табл. 3.2, рис. 3.2), що в межах досліджених співвідношень компонентів окисно-відновної ініціюючої системи значення порядків у рівнянні швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора в вихідній реакційній системі практично не міняються.

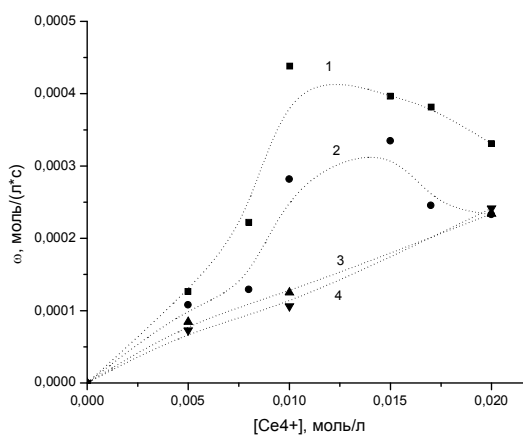


Рис. 3.2. Залежність швидкості полімеризації НВП від співвідношення компонентів ініціюючої системи: 1 – пропіловий, 2 – гексилловий, 3 – октиловий, 4 – суміш спиртів C₁₂₋₁₄ ($[NVP]=0,9$ моль/л, $[Red]=0,02$ моль/л, $[MP]=10\%$ мон., $T=298$ K)

Максимальна швидкість полімеризації за участю спиртів з більшою довжиною досягається при еквімолярному співвідношенні компонентів ініціюючої системи, а спиртів з меншою довжиною - при суттєвому меншому вмісті солі Ce(IV). Це підтверджує їх більшу здатність до комплексоутворення з катіонами Ce⁴⁺ та, очевидно, більше координаційне число, в результаті чого в проміжний активований комплекс можуть входити декілька молекул коротших спиртів у порівнянні із довгими спиртами. Зменшення констант швидкостей полімеризації із збільшенням вмісту комплексної солі Ce(IV) в окисно-відновній системі, очевидно, обумовлене участю катіонів Ce⁴⁺ в реакціях обриву ланцюгів, що ростуть, як показано у дослідженнях у роботі [36].

Таблиця 3.2.

Кінетичні характеристики полімеризації NBП, ініційованої системою спирт – Ce(IV) ($[NBП]=0,9$ моль/л, $[Red]=0,02$ моль/л, $[МП]=10\%$ мон, $T=298$ К)

Red-Ox система	Ce ⁴⁺ - пропіловий спирт (0,5:1)	Ce ⁴⁺ - пропіловий спирт (1:1)	Ce ⁴⁺ - гексиловий спирт (0,75:1)	Ce ⁴⁺ - гексиловий спирт (1:1)
Порядок по ініціатору, а	0,55	0,58	0,75	0,70
Константа швидкості полімеризації, $K \cdot 10^3$, л/(моль·с)	3,73	2,70	5,23	3,90

Структури олігомерів alc-оліго(NBП)-МП, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої системами Ce(IV) та аліфатичних спиртів (alc-OH) різної довжини як відновників в присутності монопероксину досліджували методами елементного, функціонального та спектроскопічного аналізу. ІЧ-спектри полімерів (рис. 3.3) підтверджують входження спиртових фрагментів в структури полімерних ланцюгів наявністю сигналів валентних (асиметричних та симетричних) та маятникових коливань метиленових груп аліфатичних ланцюгів в області $2960/2885$ cm^{-1} та 750 cm^{-1} . Валентні коливання гідроксильної спиртової групи проявляються при 1200 cm^{-1} .

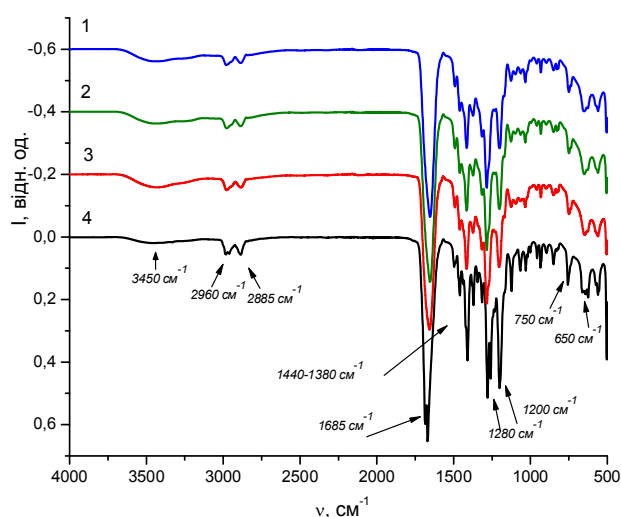


Рис. 3.3. ІЧ-спектри alc-поліNBП-МП, отриманого в результаті полімеризації, ініційованої редокс системами на основі Ce(IV) та аліфатичних спиртів різної молекулярної маси: 1 - прополового, 2 - гексилового, 3 - октилового, 4 - суміші спиртів C₁₂₋₁₄ ($[NBП]=0,9$ моль/л, $[Red]=[Ce^{4+}]=0,02$ моль/л, $[МП]=10\%$ мон, $T=298$ К)

Крім сигналів, що відповідають фрагментам спиртів, спектри містять смуги, характерні для полі(НВП) - смугу поглинання при 1685 см⁻¹, що відповідає валентним коливанням С=О групи, набір сигналів в області 1440-1380, характерних для деформаційних коливань С-Н груп та валентних коливань по С- N зв'язку піролідонного циклу при 1280 см⁻¹.

Значення середньочисельних молекулярних мас отриманих в результаті ініціювання спиртами продуктів полімеризації НВП свідчать про їх олігомерну природу і практично не залежать від довжини спирту-відновника. А збільшення вмісту олігомерів, що містять кінцевий пероксидний фрагмент МП, із збільшенням довжини спирту погоджується з кінетичними даними, які свідчать про зменшення при цьому внеску квадратичного обриву ланцюгів та зростання частки обриву в результаті передачі на молекули МП.

Таблиця 3.3

Характеристики алс-полі(НВП)-МП, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої системами Се(IV) та аліфатичних спиртів різної довжини ($[NVP]=0,9$ моль/л, $[спирт]=[Ce^{4+}]=0,02$ моль/л, $[МП]=10\%_{моль}$, $T=298 K$)

Спирт	Мг, г/моль	МП, % мольн.	f
пропанол	1915	0,24	0,04
гексанол	2030	0,36	0,07
октанол	1945	0,38	0,07
суміш спиртів C ₁₂₋₁₄	2105	0,81	0,15

f – функціональність за МП (усереднена кількість фрагментів МП на одну молекулу олігомеру); M_r – середньомасова молекулярна маса, визначена за результатами елементного аналізу на N

3.1.2. Синтез та дослідження олігомерів з кінцевими фрагментами дитретбутиларилалкіл пероксиду та ПЕГ/мПЕГ в ДМФА

Значення порядків швидкостей при полімеризації, ініційованій окисно-відновними системами мПЕГ – комплекси Се(IV), за концентрацією ініціатора (табл. 1, додаток А) близькі до 1, що свідчить про переважно лінійний обрив полімерних радикалів, що ростуть.

Відхилення значень порядків від 1 може бути пояснене участю полімерних радикалів, що ростуть, у квадратичному обриві, коли їх вміст перевищує вміст радикалів, утворених з МП, що, на нашу думку, обумовлене різним співвідношенням реакцій первинного ініціювання та передачі на молекули МП

внаслідок різної активності та кількості утворюваних мПЕГ радикалів. Причому, внесок квадратичного обриву у загальну швидкість обриву кінетичних та матеріальних ланцюгів визначається природою мономерів. Видно, що навіть при невисокому вмісті передавача ланцюга при полімеризації мономерів, які утворюють активні радикали (ВА, МАНГ), спостерігається виключно перший порядок швидкості за концентрацією ініціатора.

Із рис. 3.4 та табл. 3.5 видно, що швидкість полімеризації при постійному вмісті ПЕГ збільшується із збільшенням концентрації катіонів Ce^{4+} і максимальна швидкість спостерігається при еквімолярному співвідношенні катіонів Ce^{4+} та гідроксильних груп в молекулах поліетиленгліколів.

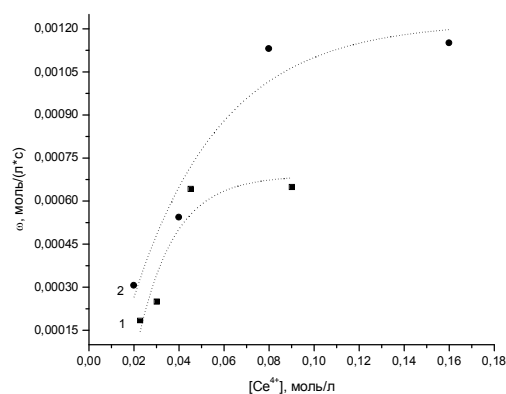


Рис.3.4. Залежність швидкості полімеризації НВП від $[\text{Ce}^{4+}]$ для різних відновників: 1 – мПЕГ ($M_r=550$ г/моль), 2 – ПЕГ ($M_r=600$ г/моль); ($[\text{НВП}]=0,9$ моль/л, $[\text{мПЕГ}]=4,50 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{ПЕГ}]=4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298\text{K}$)

Таблиця 3.4

Залежність швидкості полімеризації від концентрації Ce^{4+} при постійній концентрації Red ($[\text{НВП}]=0,9$ моль/л, $[\text{мПЕГ}]=4,50 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{ПЕГ}]=4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298\text{K}$)

Red	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}]/[\text{Ce}^{4+}]$	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)
мПЕГ	9,00	2	6,50
	4,50	1	6,42
	3,00	0,67	2,50
	2,25	0,5	1,84
ПЕГ	16,0	4	11,5
	8,00	2	11,3
	4,00	1	5,43
	2,00	0,5	3,06

Очевидно, що це обумовлено їх координуючою здатністю, яка не залежить від довжини ланцюга ПЕГ, та координуюче число утворюваного проміжного активованого комплексу відповідає еквімолярному співвідношенню гідроксильних груп та катіонів Ce^{4+} , яке для мольних концентрацій Ce^{4+} та мПЕГ складає 1, а для ПЕГ, що містить два кінцеві гідроксили, відповідно 2. Це, на нашу думку, свідчить про імовірність ініціювання полімеризації по обох гідроксильних групах ПЕГу. Швидкості полімеризації, ініційованої системами Ce^{4+} -ПЕГ і Ce^{4+} -мПЕГ, є приблизно співрозмірними при однаковій концентрації Ce^{4+} та еквімолярному співвідношенню іонів Ce^{4+} до ОН-груп. Ці кінетичні результати підтверджують припущення про участь обох кінцевих гідроксилів молекули ПЕГу в утворенні вільних радикалів та можливість росту ланцюгів по обох кінцевих радикальних центрах. Очевидно, що швидкості їх утворення та активності утворюваних радикалів є також близькими.

Швидкість полімеризації при надлишковому вмісті ПЕГ в системі зменшується порівняно з еквімолярним співвідношенням Ce^{4+} :ПЕГ (рис. 3.5), що, очевидно, спричинено зниженням ефективності ініціювання полімеризації внаслідок неефективної витрати утворюваних вільних радикалів при збільшенні їх кількості або/та участі молекул ПЕГ в реакціях обриву полімерних радикалів.

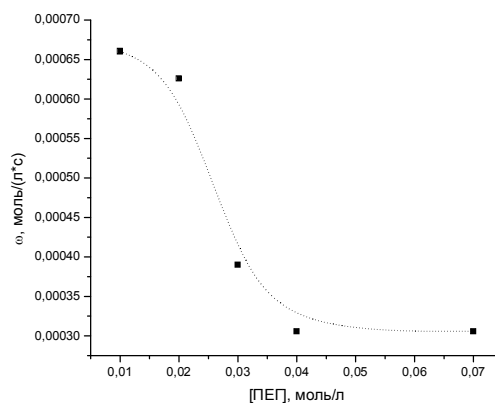


Рис.3.5. Залежність швидкості полімеризації від [ПЕГ] при постійному вмісті Ce^{4+} ($[\text{Ce}^{4+}] = 0,02$ моль/л, $[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%_{\text{моль}}$, $T = 298$ K)

При оптимальному співвідношенні компонентів ініціюючої окисно-відновної системи швидкості полімеризації зростають із збільшенням концентрацій систем

Ce^{4+} - ПЕГ і Ce^{4+} - мПЕГ в дослідженому діапазоні (рис.3.6, табл. 3.5). Це пояснюється, очевидно, перевищенням швидкості ініціювання над швидкістю реакції обриву полімерних радикалів на МП.

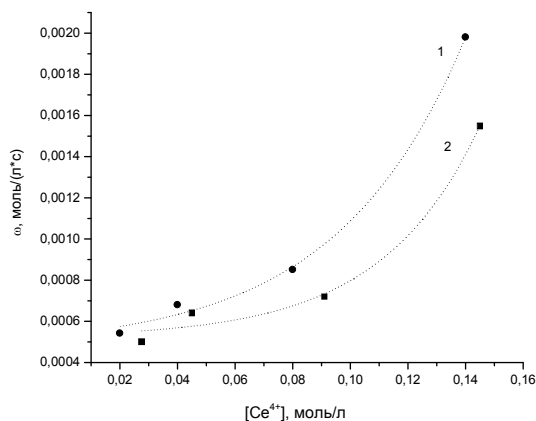


Рис.3.6. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціюючої системи при постійному співвідношенні її компонентів (1 – $[Ce^{4+}]/[ПЕГ]=2$, 2 – $[Ce^{4+}]/[мПЕГ]=1$, $[NBП]=0,9$ моль/л, $[МП]=10\%_{мон}$, $T=298$ К)

Таблиця 3.5

Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації ініціюючої системи при постійному співвідношенні її компонентів ($[Ce^{4+}]/[мПЕГ]=1$, $[Ce^{4+}]/[ПЕГ]=1$, $[NBП]=0,9$ моль/л, $[МП]=10\%_{мон}$, $T=298$ К)

Ініціююча система	$[Ce^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[Red] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	$K \cdot 10^3$, л/(моль·с)	Порядок по ініціатору
Ce^{4+} -мПЕГ	2,75	2,75	5,01	5,80	0,69
	4,50	4,50	6,42		
	9,10	9,10	7,20		
	14,50	14,50	15,5		
Ce^{4+} -ПЕГ	2,00	1,00	5,42	5,31	0,62
	4,00	2,00	6,80		
	8,00	4,00	8,51		
	14,00	7,00	19,8		

Із кінетичних результатів досліджень низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами в присутності передавача ланцюга МП, видно, що активність та кількість утворених відновниками радикалів визначає співвідношення їх внесків в елементарні стадії ініціювання, росту та обриву кінетичних і матеріальних ланцюгів за двома механізмами, квадратичним і лінійним, одночасно. Утворення більшої кількості активних радикалів

дослідженими ініціюючими системами, обумовлює збільшення ефективності ініціювання, зростання вмісту полімерних радикалів та радикалів, що утворюються із молекул МП, і, як результат, приводить до збільшення швидкості полімеризації та одночасно збільшення їх участі в реакціях обриву.

Порядки швидкості полімеризації НВП, як і стиролу (табл. 1, додаток А), в присутності 10% МП за концентрацією мономерів, свідчать (табл. 3.5) про змішаний механізм обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, в результаті їх взаємодії і лінійного обриву полімерного радикалу внаслідок передачі на МП. Внесок квадратичного обриву є вагомим, що пояснюється відносно високою активністю та кількістю радикалів, утворених ПЕГ та мПЕГ, в реакції первинного ініціювання в результаті взаємодії з мономером та подальшою участю утворених полімерних радикалів в елементарних стадіях росту та квадратичного обриву ланцюгів в результаті взаємодії між собою при недостатній концентрації пероксидовмісного передавача.

Відомо [53], що активність радикалів, утворюваних ПЕГ при ініціюванні дослідженими окисно-відновними системами, залежить від довжини ланцюга. Як видно із табл. 3.6, константи швидкостей полімеризації НВП, ініційованої мПЕГ – Се(IV) в присутності передавача ланцюга МП, збільшуються із зростанням довжини мПЕГ - відновника в системі.

Таблиця 3.6

Вплив довжини мПЕГ - відновника на кінетику полімеризації, ініційованою Ce^{4+} - мПЕГ; ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}]$, $[\text{НВП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%_{\text{омон}}$, $T = 298$ К)

Молекулярна маса мПЕГ, г/моль	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	Константа швидкості полімеризації $K \cdot 10^3$, л/(моль·с)	Порядок по ініціатору
550	2,73	5,01	5,80	0,7
	4,55	6,42		
	9,09	7,20		
	14,5	15,5		
2000	0,50	1,30	8,23	0,8
	1,00	1,92		
	2,50	2,50		
	5,00	10,0		
5000	0,20	1,50	30,2	0,85
	0,40	2,34		
	1,00	7,50		
	2,00	9,20		

Це підтверджує зростання внеску радикалів мПЕГ із збільшенням їх довжини у елементарні реакції ініціювання та передачі ланцюга на МП, що обумовлює накопичення в реакційній системі полімерних радикалів мПЕГ-блок-оліго(НВП)^{*} та збільшення вмісту утворених в результаті передачі на монопероксин радикалів МП^{*}. Однак, в ряду, в якому збільшується довжина мПЕГ, незважаючи на наявність високої концентрації активних радикалів, що ростуть, порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора збільшується також. Зменшення частки квадратичного обриву обумовлене, очевидно, зменшенням рухливості полімерних радикалів з ростом довжини жорсткого блоку мПЕГ в їх структурі. При цьому зростає імовірність їх обриву в результаті взаємодії з дифузійно рухливим радикалом МП^{*}. Однак, як видно, внесок обриву радикалів, що ростуть, в результаті взаємодії між собою є достатньо помітним.

Результатом утворення меншої кількості менш активних радикалів є зменшення ефективності ініціювання, утворення меншої кількості полімерних радикалів та зменшення їх участі у квадратичному обриві ланцюгів у порівнянні з лінійним на МП. Але оскільки при такому механізмі обриву зникають не два полімерні радикали, що ростуть, а лише один, швидкість полімеризації, незважаючи на зниження швидкості ініціювання, є порівняно високою і приводить до збільшення виходу полімерів, що містять кінцевий пероксидний фрагмент МП.

На користь цього свідчать кінетичні залежності полімеризації та виходу цільового пероксидовмісного мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП від температури полімеризації, ініційованої окисно-відновною системою мПЕГ – комплексна сіль Се(IV).

Видно (рис. 3.7), що швидкість полімеризації при збільшенні температури зростає, а порядок швидкості за концентрацією ініціюючої системи суттєво зменшується, що свідчить про зростання внеску квадратичного обриву полімерних ланцюгів. Це погоджується із вище запропонованим поясненням впливу кількості та активності первинних радикалів, утворюваних в результаті ініціювання окисно-відновною системою.

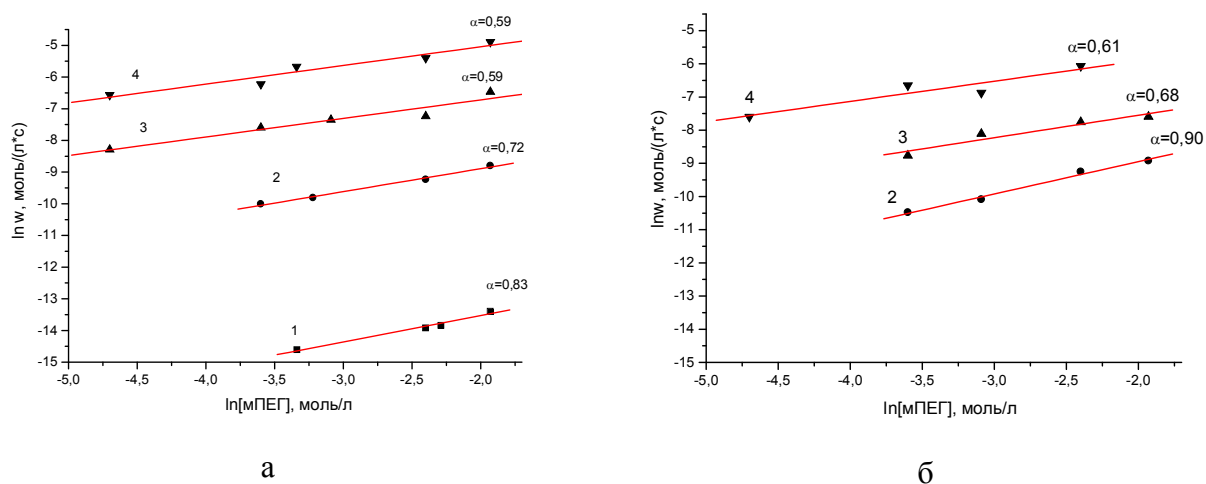


Рис.3.7. Залежність швидкості полімеризації NBП (а) та СТ (б), ініційованої системою мПЕГ - Ce^{4+} , при різній температурі: 1 – 279К, 2 – 289К, 3 – 298К, 4 – 308К ($[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$, $[МП]=10\%_{мон}$)

При меншій температурі утворюється менша кількість радикалів мПЕГ $^{\bullet}$ і їх активність в реакції ініціювання є меншою, що обумовлює зменшення ефективності ініціювання, концентрації полімерних радикалів, що ростуть, та, відповідно, зменшує частку їх квадратичного обриву, але збільшує їх участь в реакції передачі на МП та обрив полімерних радикалів в результаті рекомбінації з радикалами МП. Порядки швидкості полімеризації при цьому наближаються до одиниці. Важливим наслідком цього є збільшення вмісту полімерів з кінцевими пероксидними фрагментами МП (табл. 3.7).

Енергія активації полімеризації NBП та СТ, ініційованої системою мПЕГ - $Ce(IV)$, становить 24 кДж/моль (рис. 3.8), що відповідає відомим даним [117] про полімеризацію, ініційовану низькотемпературними окисно-відновними системами.

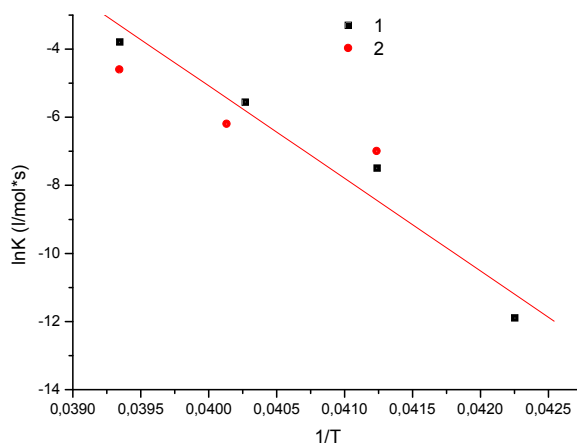


Рис. 3.8. Залежність константи швидкості полімеризації NBП (1) та СТ(2) від температури в Арреніусових координатах.

Таблиця 3.7

Характеристика мПЕГ-блок-оліго(NBП)-МП та ПЕГ-блок-оліго(СТ)-МП, отриманих при різних температурах ($[mПЕГ]:[Ce^{4+}] = 1, [МП] = 10\%_{мон}$)

Мономер	$[mПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	T, К	Швидкість полімеризації, моль/л·с $\cdot 10^4$	M _r , г/моль	Вміст МП-ланок, % мас.	f
NBП	2,7	289	0,45	2300	0,88	0,08
	4,0		0,55	2200	0,74	0,07
	9,1		0,98	1500	0,55	0,03
	14,5		1,50			
	0,91	298	2,51	1910	0,25	0,02
	2,73		5,00	1550	0,71	0,04
	4,50		6,40	1510	0,53	0,03
	9,10		7,17	1508	0,51	0,03
	0,91	308	14,2	1400	0,28	0,02
	2,73		19,9	1250	0,64	0,03
	3,55		34,5	1250	0,55	0,02
	9,10		45,2	1200	0,50	0,02
Стирол	2,73	289	0,28	2300		
	4,55		0,42	2200	0,64	0,06
	9,1		0,96	2000	0,68	0,06
	14,5		1,34	2050	0,46	0,04
	2,73	298	1,55	1910	0,25	0,02
	4,55		3,01	1550	0,31	0,02
	9,1		4,26	1510	0,53	0,03
	14,5		5,00	1508	0,51	0,03
	0,91	308	5,00	1100	0,66	0,03
	2,73		12,9	1000	0,85	0,03
	4,55		10,5	950	0,47	0,02
	9,10		23,1			

Фотоколориметричні дослідження кінетики зміни концентрації катіонів Ce^{4+} при взаємодії з аліфатичними моноатомними спиртами та мПЕГ різної довжини підтверджують зростання швидкості утворення первинних радикалів із зменшенням довжини спиртів та збільшенням довжини ланцюгів мПЕГ. Видно, що швидкість утворення радикалів із молекул мПЕГ зі збільшенням їх довжини зростає, про що свідчить пропорційне зменшення інтенсивності абсорбції розчинів Ce^{4+} (рис. 3.9, табл. 3.8), а швидкість утворення радикалів із молекул спиртів навпаки зростає із зменшенням їх довжини (рис. 3.10, табл. 3.8).

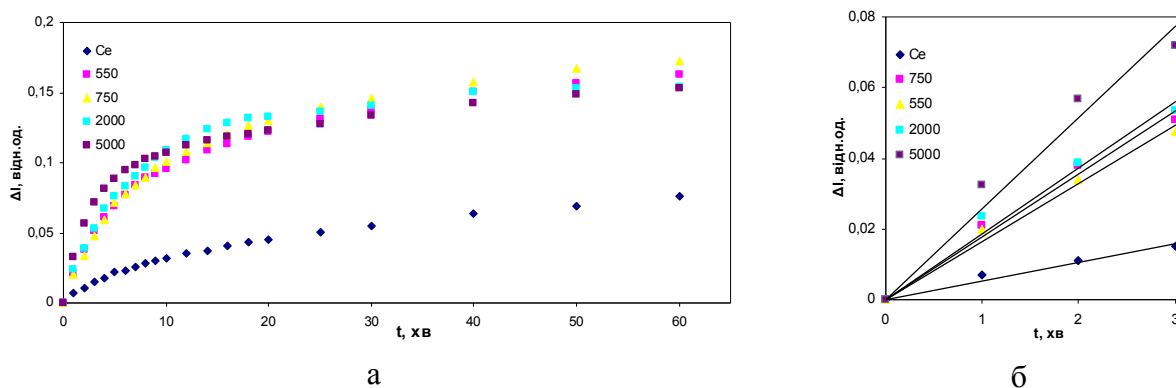


Рис. 3.9. Зміна інтенсивності адсорбції чистого водного розчину Ce^{4+} та в присутності мПЕГ різної молекулярної маси на всьому досліджуваному часовому діапазоні (а) та на початковій прямолінійній ділянці (б) ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}] = 0,02$ моль/л, $T = 298$ K)

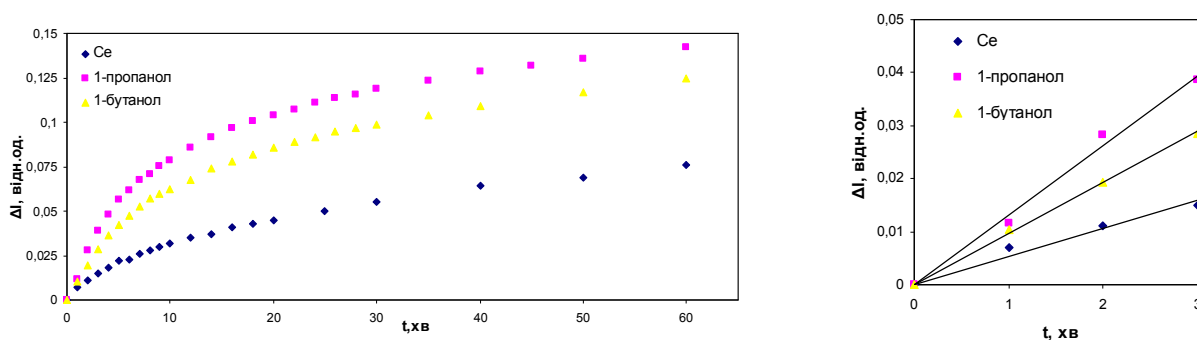


Рис. 3.10. Зміна інтенсивності адсорбції чистого водного розчину Ce^{4+} та в присутності аліфатичних моно атомних спиртів різної молекулярної маси на всьому досліджуваному часовому діапазоні (а) та на початковій прямолінійній ділянці (б) ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{спирт}] = 0,02$ моль/л, $T = 298$ K)

Таблиця 3.8

Швидкість утворення первинних радикалів в результаті RedOx взаємодії з катіонами Ce^{4+} для відновників різної довжини ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{Red}] = 0,02$ моль/л, $T = 298$ K)

Відновник	Мг відновника, г/моль	Швидкість утворення радикалів $w \cdot 10^5$, моль/л·с	Коеф. кореляції
мПЕГ	550	2,67	0,966
	750	2,88	0,969
	2000	3,36	0,985
	5000	4,74	0,986
аліфатичний спирт	60		0,993
	(1-пропанол)	0,54	
	74		0,999
	(1-бутанол)	0,38	

Якщо вважати, що зміні концентрації катіонів Ce^{4+} відповідає зміна концентрації радикалів, утворених в результаті окисно-відновної взаємодії з мПЕГ, яка визначає швидкість ініціювання, то видно (рис.3.11), що швидкість утворення радикалів описується пропорційною залежністю від довжини ланцюга мПЕГ.

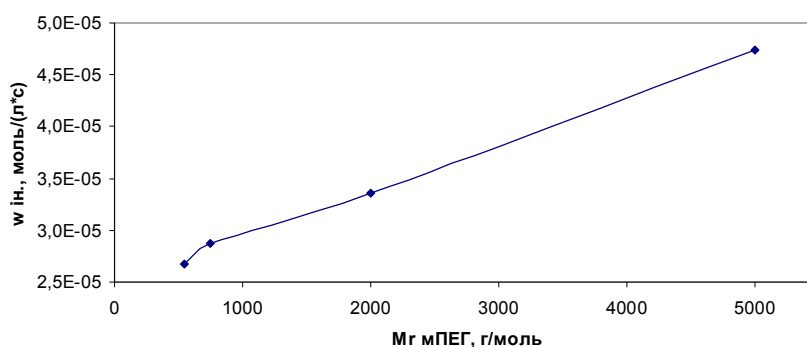


Рис. 3.11. Залежність швидкості утворення первинних радикалів від молекулярної маси мПЕГ ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{мПЕГ}] = 0,02$ моль/л, $T = 298$ K)

Залежність швидкості полімеризації НВП, ініційованої системами Ce^{4+} – ПЕГ (мПЕГ), від концентрації МП в реакційній суміші, відповідає встановленому раніше [106] слабоінгібуючому впливу пероксидовмісного телогену (рис.3.12, табл. 3.9). Причому, видно, що при малих швидкостях реакцій ініціювання та передачі утворених полімерних радикалів на МП, внаслідок зменшення концентрації окисно-відновної ініціюючої системи, спостерігається суттєве зниження сумарної

швидкості полімеризації та зменшення слабоінгібуючого впливу пероксидовмісного передавача ланцюга.

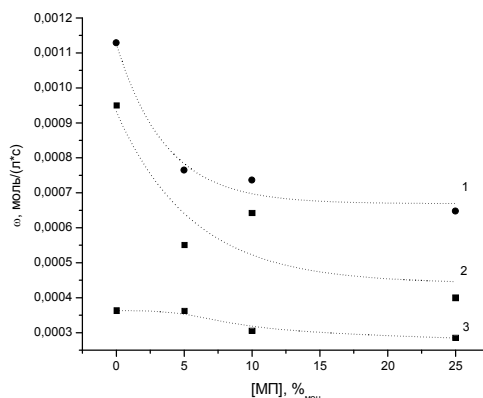


Рис. 3.12. Залежність швидкості полімеризації від концентрації МП: 1 – Ce^{4+} -ПЕГ₆₀₀ ($[\text{Ce}^{4+}] = 4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{ПЕГ}_{600}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 2 – Ce^{4+} -мПЕГ₅₅₀ ($[\text{Ce}^{4+}] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{мПЕГ}_{550}] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 3 – Ce^{4+} -ПЕГ₆₀₀ ($[\text{Ce}^{4+}] = 2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{ПЕГ}_{600}] = 4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л) ($[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, $T = 298\text{K}$)

Таблиця 3.9

Залежність швидкості полімеризації від концентрації МП ($[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, $M_r(\text{мПЕГ}) = 550$ г/моль, $M_r(\text{ПЕГ}) = 600$ г/моль, $T = 298\text{K}$)

Ініціююча система	[МП], % _{МОН}	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Ce}^{4+}]/[\text{Red}]$	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)
Ce^{4+} -мПЕГ	0	2,73	2,73	1	9,50
	5				6,42
	10				5,50
	25				4,00
Ce^{4+} -ПЕГ	0	4,00	2,00	2	11,3
	5				7,64
	10				7,36
	25				6,47
Ce^{4+} -ПЕГ	0	2,00	4,00	0,5	3,63
	5				3,62
	10				3,05
	25				2,85

Інгібуючий вплив на швидкість полімеризації NBП є більш помітним при збільшенні концентрації пероксидовмісного передавача, але в діапазоні невисоких концентрацій ініціюючої системи (рис. 3.13). Збільшення концентрації компонентів ініціюючої окисно-відновної системи в дослідженому діапазоні навіть при ефективному перебігу реакції передачі ланцюга, про що свідчить порядок за концентрацією ініціатора, близький до одиниці, приводить до збільшення швидкості

полімеризації, очевидно, внаслідок перевищення константи швидкості реакції ініціювання над константою швидкості передачі на МП.

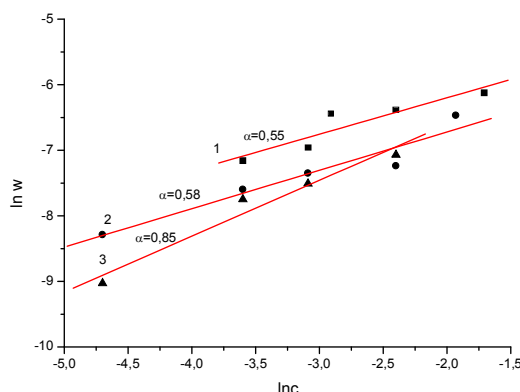


Рис. 3.13. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації ініціюючої системи при різному співвідношенні NBП:МП (%_{мол}): 1 – 100:0; 2 – 90:10; 3 – 75:25 (ДМФА, 298К, [мПЕГ]:[Ce⁴⁺]=1:1, мПЕГ=550 г/моль)

Результати досліджень полімеризації, ініційованої системою Ce⁴⁺ - мПЕГ (табл. 1, додаток А), свідчать про залежність кінетичних характеристик процесу від природи мономерів. Видно, що швидкість полімеризації, ініційованої системами Ce⁴⁺ – мПЕГ, визначається полярністю замісника при подвійному зв'язку мономерів, що погоджується з результатами досліджень полімеризації, ініційованої системою Mn³⁺ – н-гексантиол [118]. Полімеризація стиролу та вінілацетату відбувається повільно, на відміну від полімеризації NBП, метилметакрилату (ММА) та акрилонітрилу. При додаванні до вінілацетату малеїнового ангідриду спостерігається помітне зростання швидкості полімеризації.

Причому, швидкість полімеризації, ініційованої окисно-відновною системою Ce⁴⁺-мПЕГ, зростає в ряду БМА<ЛМА<ММА<БА<МАк, в якому збільшується здатність мономерів до утворення координаційних комплексів з компонентами ініціюючої системи (табл. 3.10).

Порівняння швидкості полімеризації акрилатних мономерів з різною природою замісників при подвійному зв'язку ($[мон]=1,0$ моль/л; $[Ce^{4+}]=[мПЕГ_{550}]=0,05$ моль/л, $T=298$ K)

Мономер	$w \cdot 10^5$, моль/(л·с)	Q	e
БМА	4,1	0,72	-0,23
ЛМА	4,4	0,99	-0,07
ММА	14,1	0,74	0,40
БА	21,5	0,65	1,06
МАк	52,9	2,34	0,50

Із спектрів поглинання реакційних систем з мономерами різної природи, в структурі яких є замісники із різною здатністю до утворення координаційних комплексів з компонентами ініціюючої системи мПЕГ - Ce^{4+} , видно (рис. 3.14) суттєві зміни в поглинаннях для систем, що містять ММА та НВП, на відміну від реакційної системи із стиролом. В УФ- спектрах розчинів, що містять, крім мПЕГ та комплексної солі $Ce(IV)$, ММА та НВП, спостерігаються сильні зсуви (до 10 нм) в короткохвильову область та помітне зростання інтенсивності смуг поглинання, які відносяться до естерного та амідного карбонілів ММА та НВП, відповідно. Спектри розчинів при введенні Ce^{4+} для реакційної системи зі Ст лишаються практично незмінними, що погоджується з низькою швидкістю його полімеризації, на відміну від полімеризації мономерів, що утворюють проміжні активовані комплекси мПЕГ... Ce^{4+} ...мономер.

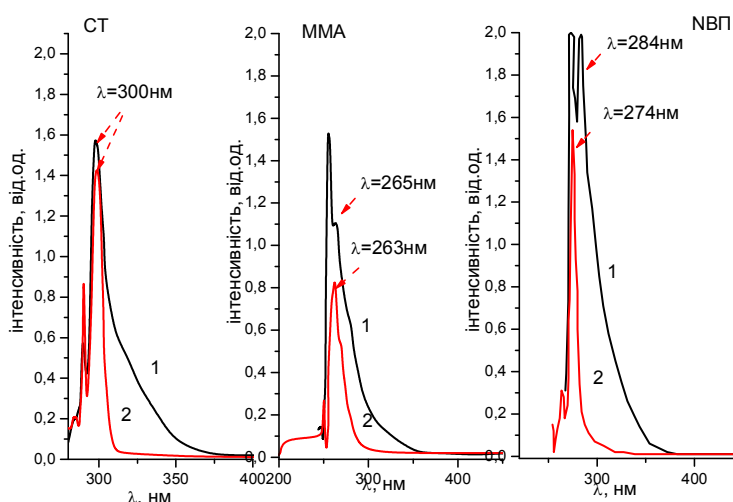


Рис. 3.14. УФ - спектри розчинів реакційних систем мПЕГ- Ce^{4+} з мономерами різної природи (1) та цих же систем без додавання Ce^{4+} (2) ($[Ce^{4+}]=[мПЕГ]=0,035$ моль/л, $[мон]=0,15$ моль/л, ДМФА, 298 K)

Видно, що для мономерів різної природи, швидкості полімеризації визначаються в основному їх здатністю до координації з компонентами окисно-відновної системи з утворенням активованого проміжного комплексу, за участю якого відбуваються елементарні стадії ініціювання, росту та обриву радикалів, що ростуть.

Про входження фрагментів відновника ініціюючої системи в структуру полімерів свідчить наявність сигналів на FTIR-спектрах полімерів (рис. 3.15) при 1100 см^{-1} , що відповідає коливанням С–О етерних груп ПЕГ (мПЕГ) та сигнал його спиртової групи –ОН при 1200 см^{-1} . Спектри зразків містять також смуги поглинання при 2950 см^{-1} та 2890 см^{-1} , характерні для валентних (асиметричних та симетричних), а також ножничних (1420 см^{-1}) та маятникових (850 см^{-1}) коливань метиленових груп основного полімерного ланцюга.

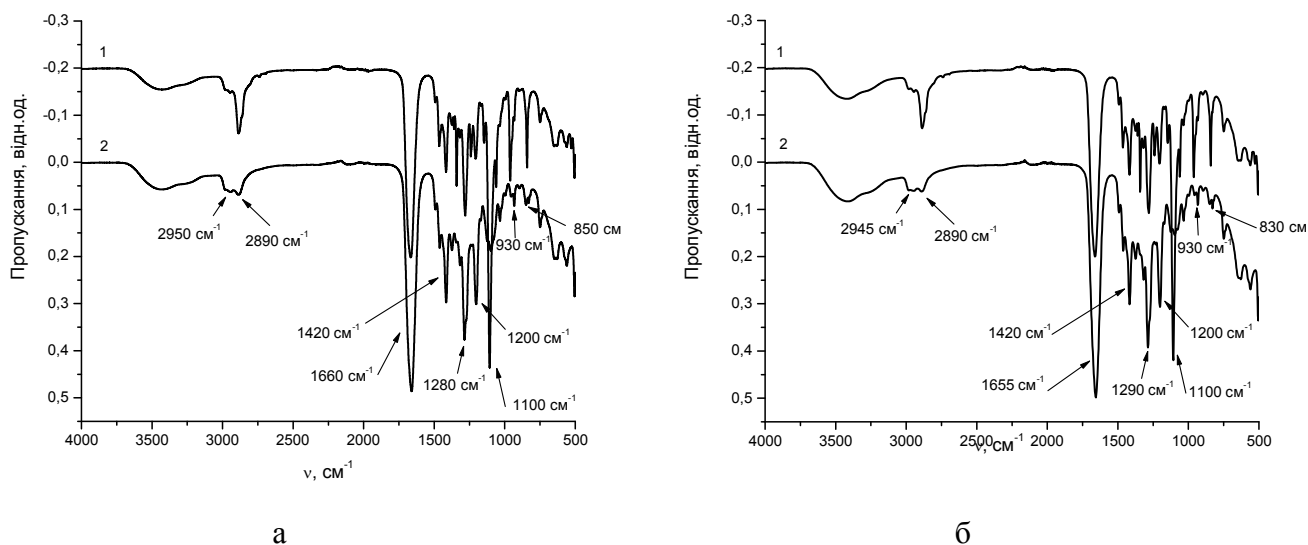
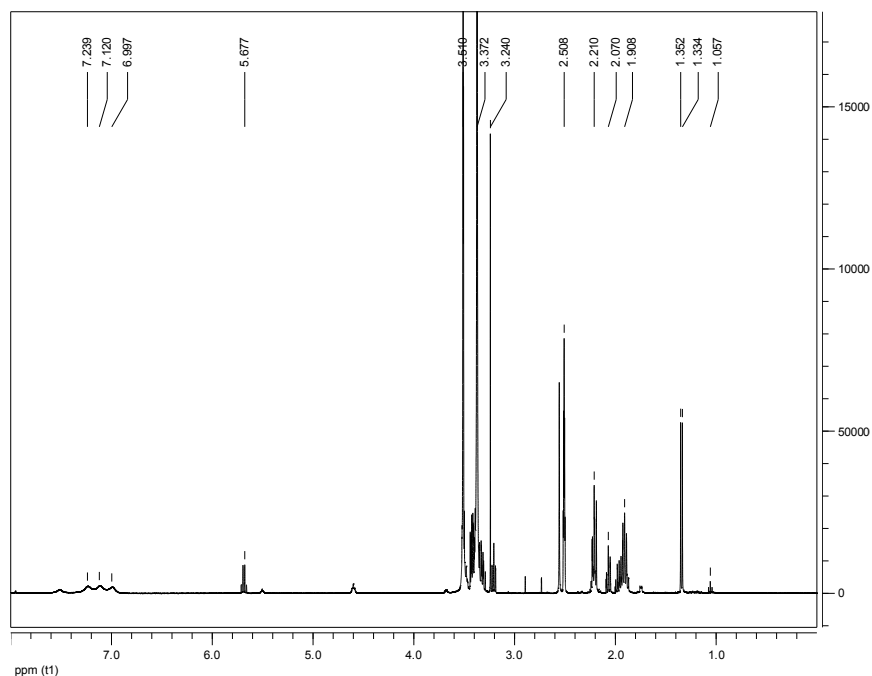


Рис. 3.15. ФП ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (а) та ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (б), з фрагментами мПЕГ (ПЕГ) різної молекулярної маси: а) 1 - $M_n(\text{мПЕГ})=5000\text{ г/моль}$, 2 - $M_n(\text{мПЕГ})=550\text{ г/моль}$; б) 1 - $M_n(\text{ПЕГ})=1200\text{ г/моль}$, 2 - $M_n(\text{ПЕГ})=300\text{ г/моль}$

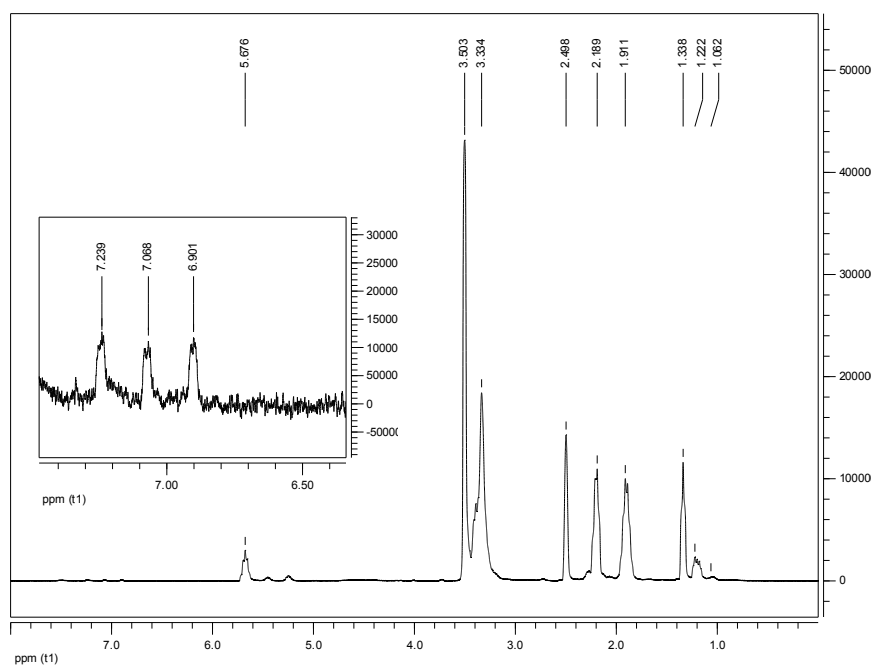
Інтенсивний пік при 1660 см^{-1} відповідає валентним коливанням С=О - групи піролідонового циклу блоку поліНВП. Сигнали при 1280 см^{-1} та 1420 см^{-1} також характерні для піролідонового кільця та відповідають коливанням по С–N та С–Н зв'язках.

Різниця інтенсивності описаних сигналів пов'язана з різною молекулярною масою фрагментів мПЕГ та ПЕГ в досліджуваних полімерах.

Структуру отриманих полімерів також підтверджували ^1H ЯМР спектроскопією (рис. 3.16).



а



б

Рис. 3.16. ^1H ЯМР-спектр блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (34,4:64,85:0,75) (а) та ПЕГ[-блок-оліго(НВП)-МП] $_2$ (23,1:76,4:0,5) (б)

Входження фрагментів монопероксину в структуру мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (рис. 3.16, а) підтверджується наявністю наступних сигналів:

1) складний набір сигналів протонів бензенового ядра з хімсусами 6,9-7,25 м.ч., які відповідають протонам 1,4-заміщеного бензенового ядра;

2) синглет з хімсусом 1,35 м.ч., який відповідає протонам гем-диметильних груп $\text{PhCMe}_2\text{OOMe}_3$ пероксиізопропільного замісника бензенового ядра;

3) вузький синглет з хімсусом 1,33 м.ч., який відповідає сигналам протонів *трет*-бутилпероксигрупи $\text{Me}_3\text{COOCMe}_2\text{Ph}$.

Сигнали при 3,37 м.ч. та 3,24 м.ч. відповідають протонам метиленових груп ланцюга мПЕГ та його кінцевій метильній групі, відповідно. Ланки НВП можна ідентифікувати за сигналами протонів метиленових (1,9 м.ч.) та метинових (5,68 м.ч.) груп основного полімерного ланцюга та сигналів протонів піролідонного циклу - метиленових груп $-\text{CH}_2-\text{N}-$ з хімічним зсувом 3,51 м.ч., протонів $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ і $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ груп при 2,21 - 2,07 м.ч.

Спектр коолігомеру ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (рис. 3.16, б) містить практично ті самі сигнали, крім сигналу протонів кінцевої метильної групи мПЕГ, яка відсутня в структурі ПЕГ.

Визначені з отриманих ЯМР-спектрів молекулярні маси полімерів по сигналах протонів метиленових груп мПЕГ та ПЕГ і протонів піролідонного циклу становлять 1550 та 1995 г/моль. Ці дані практично співпадають з результатами гель-проникної хроматографії, наведеними в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Характеристика вихідних мономерних сумішей та блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП та ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП

Відновник	[МП] [*] в мон. суміші, % _{мольн}	M _n , г/моль	M _w , г/моль	D	Вміст МП в полімері, % _{мольн}	f
мПЕГ (M _n =550 г/моль)	0	1400	1900	1,36	-	-
	5	1250	1760	1,40	0,24	0,03
	10	1250	1600	1,28	0,45	0,05
	25	1250	1550	1,25	0,75	0,07
ПЕГ (M _n =600 г/моль)	0	1300	2600	2,0	-	-
	5	1400	2600	1,85	0,28	0,05
	10	1280	2340	1,82	0,41	0,07
	25	1300	2330	1,79	0,54	0,09

*відносно вмісту НВП

Як видно з рис. 3.17, полімери з фрагментами мПЕГ та ПЕГ відрізняються не лише значеннями молекулярних мас, але і виглядом їх кривих розподілу та значенням коефіцієнта полідисперсності. У випадку ПЕГ можна говорити про бімодальність кривої розподілу молекулярної маси полімерів, що швидше за все пов'язано з наявністю двох гідроксильних груп в молекулі відновника ініціюючої редокс системи, здатних ініціювати радикальну полімеризацію.

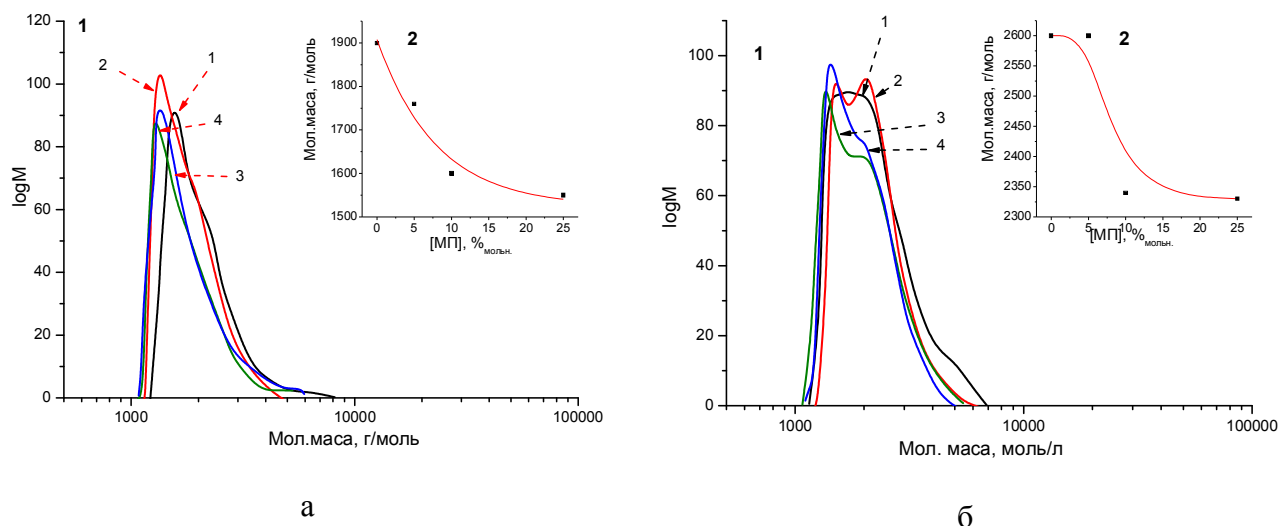


Рис. 3.17. Криві молекулярно-масового розподілу полімерів мПЕГ-блок-оліго(NBP)-МП (а, 1) та ПЕГ-блок-оліго(NBP)-МП (б, 2), отриманих при різній концентрації МП в вихідній мономерній суміші, та залежність середньочисельної молекулярної маси від вмісту МП в мономерній суміші (а, 2; б, 2): 1 - [МП]=0%_{мольн.}, 2 - [МП]=5%_{мольн.}, 3 - [МП]=10%_{мольн.}, 4 - [МП]=25%_{мольн.} ($[NBP]=0,9$ моль/л, $Mn(mPEG)=550$ г/моль, $Mn(PEG)=600$ г/моль, $T=298$ К)

Склад полімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП також підтверджували спектроскопічним та функціональним аналізом (рис. 3.18, табл. 3.12). Про присутність блоків мПЕГ та ПЕГ у кополімерах свідчать наявність інтенсивних сигналів в області $1150 - 1000$ cm^{-1} , що є характерними для етерних $-C-O-C-$ груп. Ланкам ДМАЕМу у спектрах відповідають смуги валентних коливань $C=O$ - та $-C-O-C-$ груп в області 1725 cm^{-1} та 1230 cm^{-1} відповідно, сигнал при 1470 cm^{-1} , де проявляються асиметричні деформаційні коливання бічної $-CH_3$ групи основного ланцюга та сигнал валентних коливань $-C-N-$ групи при 875 cm^{-1} .

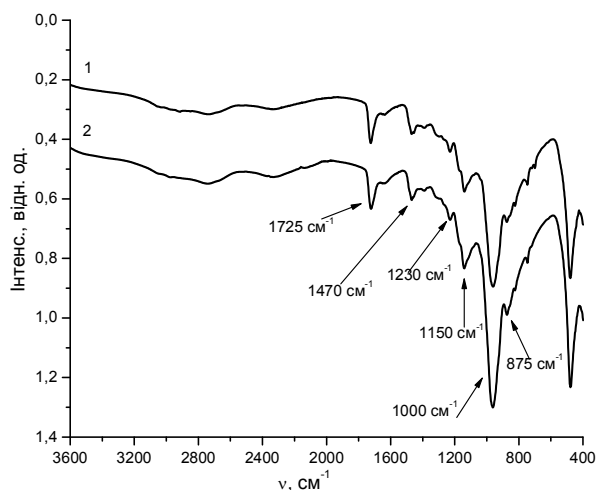


Рис. 3.18. ФП ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (1) та ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (2)

Таблиця 3.12

Характеристика вихідних мономерних сумішей та блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманих в ДМФА

Вміст МП* в мон. суміші, % _{мольн}	Mr, г/моль	Вміст МП в полімері, % _{мольн}	Функціональність по МП, f
10	5750	0,2	0,07
20	5700	0,27	0,09
30	4700	0,36	0,1
40	4550	0,42	0,12

*відносно вмісту ДМАЕМу

Як було показано раніше [115], в результаті співполімеризації ВА і МА утворюються кополімери з будовою, близькою до альтернантної з послідовним чергуванням мономерних ланок ВА і МА.

На FTIR-спектрі (рис. 3.19) полімерів присутні сигнали при 1100 та 1050 cm^{-1} , що відповідають коливанням етерних С–О груп та підтверджують входження ПЕГ в структуру полімеру. Коливанням С–О зв'язків карбоксильних груп малеїнового ангідриду та вінілацетату відповідають сигнали в області 1560 та 1300 cm^{-1} . Смуги поглинання при 3180/3060 cm^{-1} , 1425 cm^{-1} та 840 cm^{-1} викликані валентними асиметричними/симетричними, ножичними та маятниковими коливаннями С–Н груп основного полімерного ланцюга, відповідно.

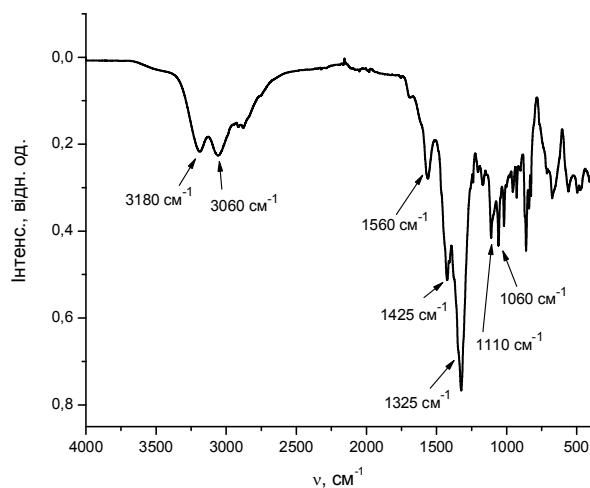


Рис. 3.19. FTIR-спектр блок кополімеру мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП

Про наявність кінцевого МП фрагменту у копомерах мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП свідчить присутній у їх ^1H ЯМР спектрах (рис. 3.20) набір сигналів протонів бензольного ядра з хімізсувами 7,0-7,3 м.ч. Сигнали в області 3,50 м.ч. та 3,42 м.ч. відповідають протонам метиленових груп основного ланцюга ПЕГ та його кінцевої метильної групи. Присутність ланок вінілацетату підтверджується наявністю сигналів з хімічним зсувом 6,18, що належить протонам біля ацетоксигрупи $-\text{CH}-\text{OAc}$ в основному полімерному ланцюзі, та вузького синглетного сигналу з хімізсувом 2,72 м.ч., що належить протонам ацетильної групи.

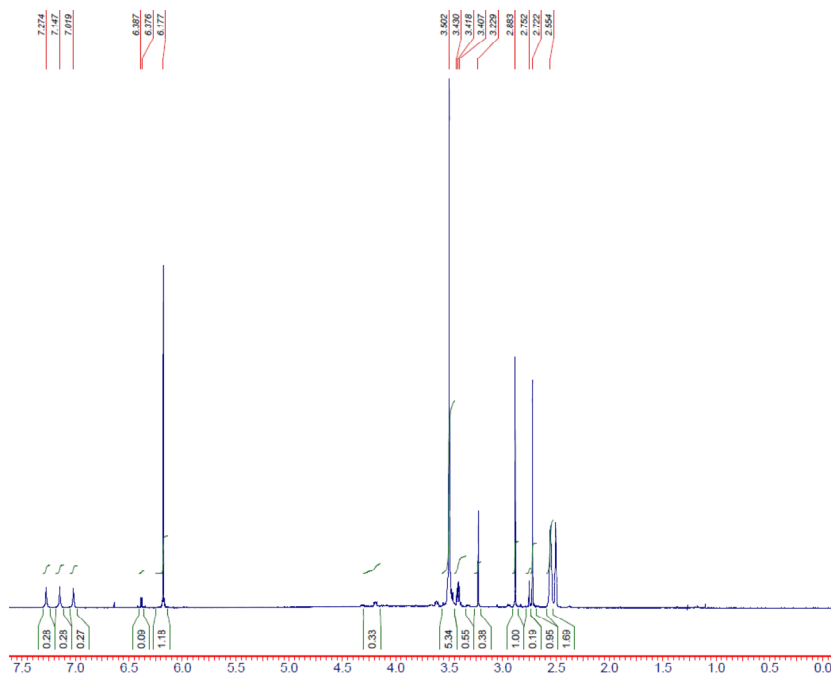


Рис. 3.20. ^1H ЯМР-спектр блок кополімеру мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП

Вміст пероксидних МП фрагментів в полімерах збільшувався зі збільшенням його концентрації в вихідній мономерній суміші. Результати, отримані методом газорідинної хроматографії наведені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Характеристика вихідних мономерних сумішей та блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ВА-ко-МАНГ)-МП, отриманих в ДМФА

Вміст МП* в мон. суміші, % _{мольн}	Вміст МП в полімері, % _{мольн}	Функціональність по МП, f
10	0,96	0,12
20	1,04	0,125
30	1,17	0,14
40	1,46	0,18

*відносно вмісту мономерів

3.1.3. Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої системами ПЕГ/мПЕГ – Se^{4+} у воді

Полімеризація у воді водорозчинних та нерозчинних у воді мономерів в присутності малополярного МП, який у воді утворює колоїдні системи різного ступеню дисперсності, визначає топомічні особливості гетерогенної полімеризації та обумовлює можливість контролю кінетичних параметрів синтезу, молекулярно-масових та структурних характеристик отримуваних блок-кополімерів. Важливим є також те, що, на відміну від ДМФА, при полімеризації не відбувається передача ланцюгів на молекули води. При збереженні основних закономірностей полімеризації, ініційованої дослідженими окисно-відновними системами в присутності МП у ДМФА, полімеризація у водних розчинах має особливості, обумовлені різною розчинністю мономерів та МП у воді, впливом рН середовища на реакційну здатність ініціюючої системи, поверхневою активністю та утворенням надмолекулярних міцелоподібних структур молекулами ПЕГ і т.п.

З залежностей конверсії ДМАЕМу від концентрації МП (рис. 3.21) видно, що його полімеризація у воді, ініційована системою Se^{4+} - мПЕГ, підпорядковується закономірностям слабоінгібованої полімеризації. Збільшення концентрації МП в реакційній системі призводить до зменшення швидкості полімеризації та виходу блок-кополімерів. Однак, швидкість полімеризації та ступень перетворення мономеру у воді є суттєво вищими ніж у органічному розчиннику. Це пояснюється

як збільшенням активності ініціюючої системи у полярному водному середовищі так і топохімічними особливостями процесу полімеризації, які визначають локалізацію місць утворення вільних радикалів, первинного ініціювання, росту та обриву полімерних ланцюгів.

Відомо [119], що ініціювання радикальної полімеризації окисно-відновними системами, що містять координаційні комплекси Ce^{4+} , відбувається через стадію утворення проміжного комплексу, чому сприяє підвищення кислотності середовища та обумовлює його активацію в утворенні вільних радикалів. Це, на нашу думку, є основним поясненням зростання швидкості полімеризації зі зниженням рН. Однак, не можна також виключати і вплив топохімічного фактора на кінетичні параметри полімеризації ДМАЕМу у воді. Оскільки ДМАЕМ є менш розчинним в водно-лужному середовищі, його вміст в органічній фазі, збагаченій нерозчинним у воді МП, при $\text{pH} > 7$ суттєво збільшується, що спричиняє збільшення залежності швидкості та виходу від концентрації МП в реакційній суміші в результаті прояву його слабоінгібуючої дії (рис. 3.21).

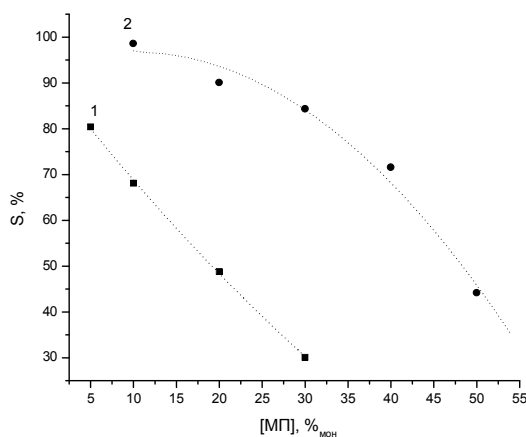


Рис.3.21. Залежність конверсії ДМАЕМу при полімеризації, ініційованій редокс системою Ce^{4+} - мПЕГ від концентрації МП в вихідній мономерній суміші при $\text{pH}=10$ (1) та $\text{pH}=7$ (2) ($[\text{Ce}^{4+}] = 0,076$ моль/л, $[\text{мПЕГ}] = 0,08$ моль/л, $M_r(\text{мПЕГ}) = 550$ г/моль, $T = 298$ К, H_2O)

На рис. 3.22 наведений ЯМР – спектр мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманого в результаті полімеризації, ініційованій редокс системою Ce^{4+} - мПЕГ у воді.

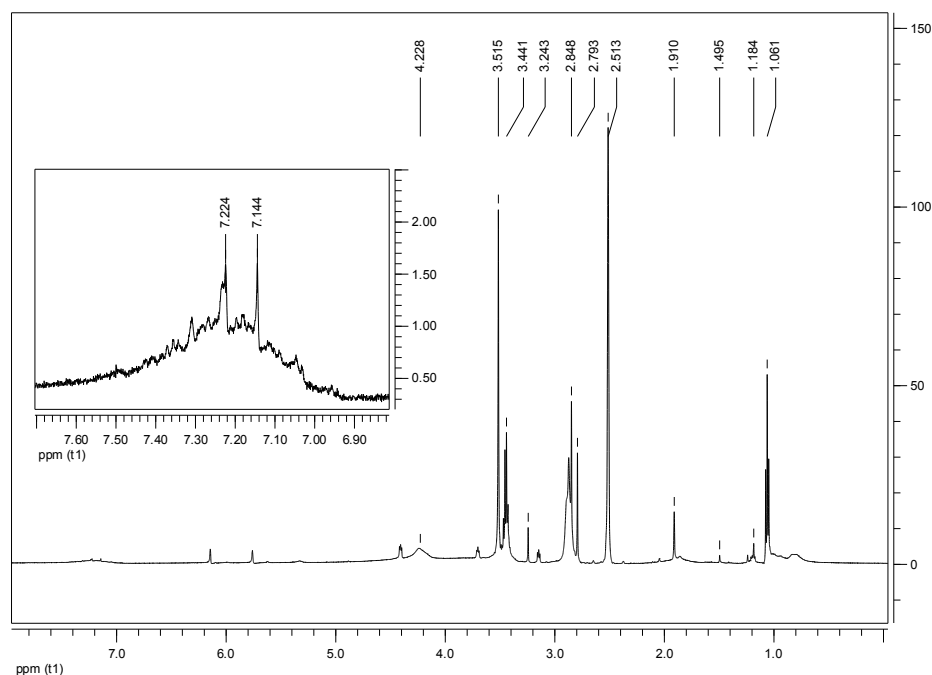


Рис. 3.22. ЯМР-спектр блок кополімеру мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманого в середовищі H_2O , $\text{pH}=10$

Входження мПЕГ в структуру полімеру підтверджується сигналами хімічного зсуву при 3,51 та 3,44 м.ч ^1H ЯМР-спектрів, що відповідають протонам CH_2 – груп основного ланцюга, а також сигналом при 3,24 м.ч. кінцевої CH_3 – групи мПЕГ. Ланки ДМАЕМу в полімері можна ідентифікувати за наступними сигналами: протони метильних груп $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ проявляються у вигляді інтенсивного піку при 2,79 м.ч., пік в області 4,23 м.ч. відповідає метиленовим групам $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, сигнали протонів бічної метильної групи $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-$ проявляються в області 1,18 м.ч., а протони метиленової групи основного ланцюга - при 1,91 м.ч. Наявність кінцевої пероксиддвмісної групи в структурі полімеру підтверджується присутністю в спектрі сигналів протонів бензольного кільця (7,22 та 7,14 м.ч.), трет-бутильної $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ (1,1 м.ч.) та гем-диметильної $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ (1,50 м.ч.) груп фрагменту МП.

Блок - кополімери, отримані у воді, є олігомерами і характеризуються молекулярними масами в діапазоні 5000 - 13000 г/моль залежно від вмісту МП при полімеризації у воднолужному середовищі, але їх молекулярні маси практично не залежать від концентрації МП при полімеризації в нейтральному середовищі (табл. 13.14). Із табл. 13.14 видно, що при збільшенні концентрації МП в вихідній

мономерній суміші при полімеризації у воднолужному середовищі вміст олігомерів з кінцевими пероксидними фрагментами зростає. В той час як вміст пероксидовмісних олігомерів, отриманих при нейтральному значенні рН, не залежить від концентрації МП в системі.

Таблиця 3.14

Характеристика вихідних мономерних сумішей та блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отриманих у воді

Вміст МП* в мон. суміші, % _{мольн}	рН	M _w , г/моль	Вміст МП в полімері, % _{мольн}	Функціональність по МП, f
5	10	13300	0,24	0,19
10	10	11200	0,30	0,20
20	10	9400	0,36	0,26
30	10	5300	0,58	0,30
10	7	14600	0,17	0,15
20	7	13600	0,21	0,18
30	7	13900	0,14	0,12
40	7	14000	0,17	0,14

*відносно вмісту ДМАЕМу

Олігомери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, синтезовані полімеризацією у ДМФА, складаються з меншої кількості цільових пероксидовмісних продуктів та мають менші молекулярні маси (табл. 3.12), що, очевидно, обумовлене збільшенням імовірності обриву полімерних радикалів на молекулах ДМФА порівняно з полімеризацією у воді та топохімічними розбіжностями полімеризації, ініційованої досліджуваними системами у воді і ДМФА.

Із залежностей швидкості полімеризації мономерів різної полярності, ініційованої системою мПЕГ – Ce^{4+} у воді (рис. 3.23), від концентрації ініціюючої системи видно, що швидкості полімеризації суттєво вищі за швидкості полімеризації у ДМФА та пропорційно зростають із збільшенням молекулярної маси мПЕГ, як компонента окисно-відновної ініціюючої системи. Це, очевидно, обумовлене не лише збільшенням при цьому концентрації первинних радикалів, але й зростанням дисперсності колоїдної системи та збільшенням кількості гетерофазних міцелоподібних структур, які утворюють у розчині молекули мПЕГ, що приводить до збільшення швидкості полімеризації. Збільшення швидкості полімеризації при зменшенні полярності мономерів пояснюється переходом від

розчинної полімеризації водорозчинного вінілпіролідону до гетерогенної полімеризації ВА та Ст і утворенням ними емульсій, стабілізованих ПЕГ. Збільшення порядків за концентрацією ініціатора в ряду $NBП < ВА < Ст$ при зменшенні їх розчинності у воді підтверджує локалізацію елементарних стадій ініціювання, росту та передачі ланцюгів на МП в гідрофобних зонах міцелоподібних структур, збагачених водонерозчинним телогеном. Підтвердженням та важливим наслідком цього є зростання селективності утворення та виходу блок-кополімерів з кінцевими ланками МП (табл. 3.15).

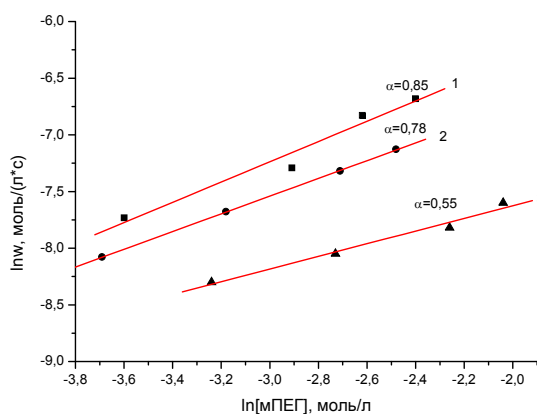


Рис.3.23. Залежність швидкості полімеризації СТ (1), ВА (2) та NBП (3) у воді від концентрації ініціуючої системи ($298K, [MПЕГ_{550}]:[Ce^{4+}]=1$)

Слід очікувати, що знаходження мПЕГ та МП внаслідок різної розчинності в основному у різних фазах зменшує витрату МП на взаємодію з радикалами ПЕГ^{*} з утворенням відповідного пероксиду, що є також можливою причиною збільшення функціональності блок – кополімерів за вмістом кінцевих пероксидних фрагментів на відміну від полімерів, отримуваних в ДМФА (табл. 3.11 – 3.15).

Порівняння швидкостей полімеризації, ініційованої молекулами мПЕГ, підтверджує збільшення їх реакційної активності в утворенні вільних радикалів у окисно-відновних системах із зростанням їх довжини (рис. 3.24, табл. 3.16).

Таблиця 3.15

Характеристика блок кополімерів мПЕГ₅₅₀ з різними мономерами (H_2O , 298 K, $[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$)

Мономер	$[mПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	Швидкість полімеризації $w \cdot 10^4$, моль/л·с	Mr, г/моль	Вміст МП-ланок, % мас.	Функціональність по МП, f
Стирол	2,73	4,40	3600	2,95	0,43
	5,46	6,80	2200	3,10	0,27
	7,27	10,8	2000	3,19	0,26
	9,10	12,5	2000	3,35	0,27
ВА	2,50	3,11	2800	2,2	0,24
	4,17	4,63	2000		
	6,64	6,65	1700	2,0	0,14
	8,50	7,99	1300	2,4	0,13
NBП	3,90	2,49	4100	1,32	0,22
	6,50	3,20	3500		
	10,4	4,00	2800	1,75	0,20
	13,0	5,00	2700	1,88	0,20

Таблиця 3.16

Характеристика полімеризації, ініційованої системою мПЕГ- Ce^{4+} з різною молекулярною масою (H_2O , 298 K, $[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$)

Мономер	Mr мПЕГ, г/моль	$[mПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/л·с	$K \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок за ініціатором	Mr, г/моль	Вміст ланок МП, % мас	f
Ст	550	2,73	4,40	0,78	0,85	3600	2,95	0,43
		5,46	6,80			2200	3,10	0,27
		7,27	10,8			2000	3,19	0,26
		9,10	12,5			2000	3,35	0,27
	5000	0,3	5,95	26,4	1,0	7500	3,8	1,14
		0,6	6,90					
		0,8	17,6			6500	4,1	1,06
		1,0	20,7			6300	4,2	1,06
NBП	550	3,90	2,49	0,15	0,55	4100	1,32	0,22
		6,50	3,20			3500	1,25	0,18
		10,4	4,00			2800	1,75	0,20
		13,0	5,00			2700	1,88	0,20
	5000	0,43	3,90	1,80	0,72	8500	1,30	0,45
		0,72	4,50					
		1,14	7,62			6700	1,55	0,42
		1,40	9,00			6100		

Очевидно, збільшення довжини мПЕГ приводить до утворення більшої кількості гетерофазних структур, які є місцями, в яких відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації. Це обумовлює збільшення швидкості полімеризації та є особливо характерним для полімеризації водонерозчинного Ст,

який знаходиться в гідрофобних зонах структур, що утворюють молекули ПЕГу (табл. 3.16). Порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатору свідчить про переважно лінійний обрив в результаті передачі полімерних ланцюгів, частка якого зростає із збільшенням довжини ланцюга мПЕГ внаслідок збільшення кількості гідрофобних зон, в яких локалізовані в основному мономери та передавач ланцюга та відбуваються елементарні стадії полімеризації, що спричиняє збільшення виходу блок-кополімерів із кінцевими пероксидними фрагментами МП.

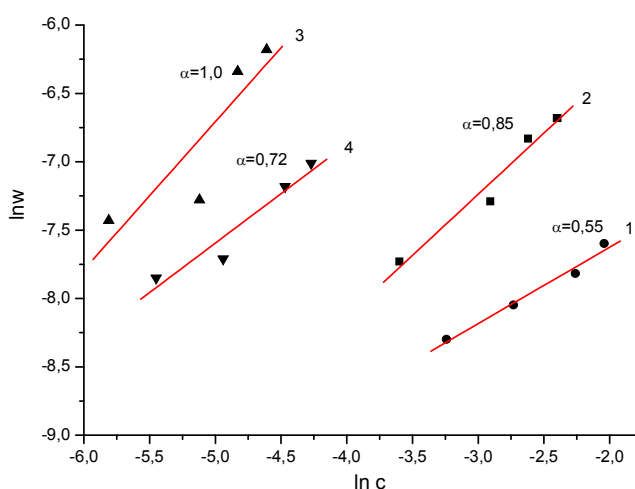


Рис. 3.25. Залежність швидкості полімеризації СТ (2, 3) та НВП (1, 4) від концентрації ініціуючої системи, мПЕГ – Ce^{4+} : 1, 2 – мПЕГ₅₅₀; 3, 4 – мПЕГ₅₀₀₀ Г/МОЛЬ (H_2O , 298 K, $[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$)

Середньочисельна функціональність блок-кополімерів мПЕГ-полі(НВП)-МП за вмістом кінцевого фрагменту МП мало залежить від довжини блоку ПЕГу, який використовували як компонент окисно-відновної ініціуючої системи при полімеризації водорозчинного мономеру. Це, на нашу думку, пояснюється знаходженням водорозчинного НВП і нерозчинного у воді МП у різних фазах, причому, утворення гідрофобних міцелоподібних зон молекулами ПЕГ, в яких в основному знаходиться МП, частково ізолює його від зони реакції росту та передачі ланцюга радикалом полі(НВП) \cdot . На користь цього пояснення свідчать результати дослідження синтезу блок-кополімерів з кінцевим фрагментом МП полімеризацією в присутності емульгатора Е-30 (табл. 3.17). Солюбілізація МП в міцелах, утворених Е30, також ізолює його від водорозчинного мономеру та обумовлює помітне

зменшення вмісту блок-кополімерів, що містять кінцеві фрагменти МП. Відомо [120], що швидкість дисперсійної полімеризації визначається кількістю утворених міцелярних структур, в яких відбуваються елементарні стадії полімеризації. Прискорення полімеризації НВП та Ст в дисперсіях, що містять Е-30 та мПЕГ₅₅₀, у порівнянні з дисперсіями, що містять лише мПЕГ, свідчить про помітне зростання кількості міцелярних та міцелоподібних структур, які утворюють молекули Е-30 та мПЕГ і в яких відбувається перебіг полімеризації. Причому, при додаванні Е-30 швидкість полімеризації в дисперсії з мПЕГ меншої довжини зростає суттєво більше ніж в дисперсії, яка містить високомолекулярний мПЕГ₅₀₀₀ (рис. 3.26). Це пояснюється, на нашу думку, тим, що в дисперсії, яка містить мПЕГ більшої довжини, кількість утворених ним гідрофобних структур, в яких локалізовані елементарні реакції полімеризації, є визначальною і внесок міцел, утворених Е-30, на відміну від системи, яка містить мПЕГ₅₅₀, є знехтуваною для утворення загальної кількості міцелоподібних структур. На користь утворення молекулами мПЕГ₅₀₀₀ визначальної кількості мікрогетерогенних структур, в яких відбувається полімеризація, свідчить вища швидкість полімеризації стиролу, ніж НВП, в дисперсіях з ним, а також практична незалежність швидкостей полімеризації стиролу, на відміну від НВП, в системах з мПЕГ₅₀₀₀ та системах, які містять одночасно мПЕГ₅₀₀₀ і Е-30.

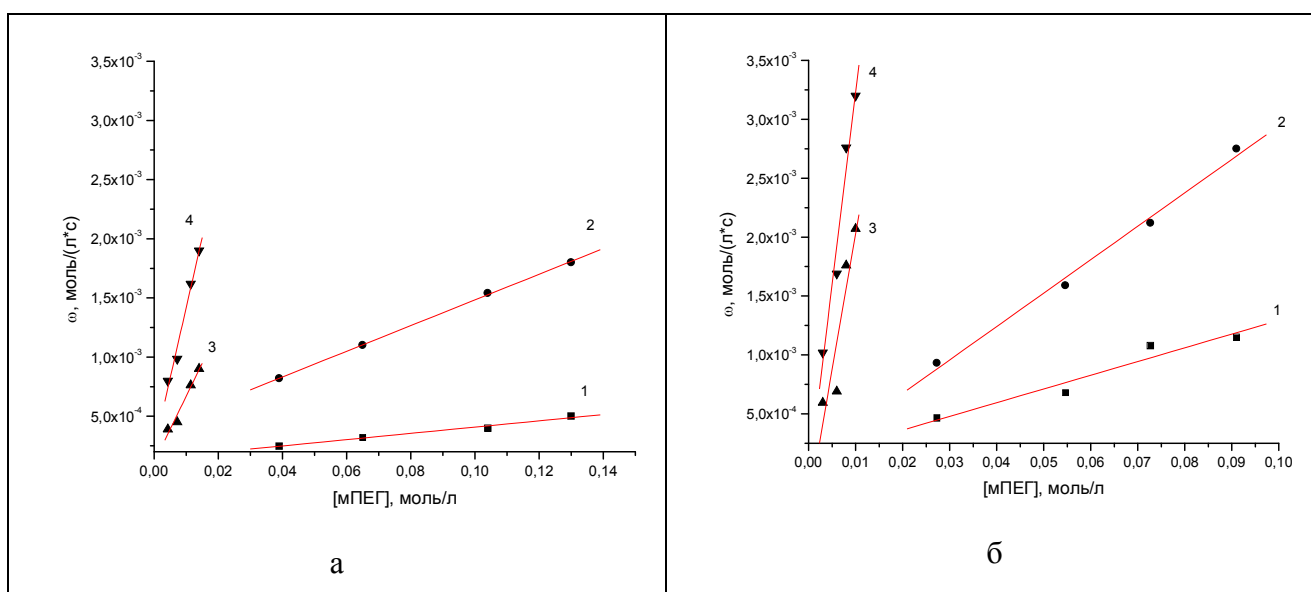


Рис. 3.26. Залежність швидкості полімеризації НВП (а) та Ст (б) від концентрації ініціюючої системи $[mPEG] - [Ce^{4+}]$ без Е-30 (1, 3) та в присутності 1% Е-30 (2, 4). 1, 2 – мПЕГ₅₅₀; 3, 4 – мПЕГ₅₀₀₀ (H_2O , 298 K, $[mPEG]:[Ce^{4+}]=1$)

Таблиця 3.17

Характеристика полімеризації, ініційованої системами, що містять мПЕГ різної довжини та E-30 (H_2O , 298 K, $[mПЕГ]:[Ce^{4+}]=1$, $[E-30]=1\%$ на H_2O)

Мономер	Mr мПЕГ, г/моль	$[mПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/л·с	$K \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок реакції за ініціатором	Вміст МП-ланок, % мас
Ст	550	2,73	9,32	2,02	0,88	2,00
		5,46	15,9			
		7,27	21,2			
		9,10	27,5			3,00
	5000	0,3	10,2	28,1	0,98	3,55
		0,6	16,9			3,78
		0,8	27,6			
		1,0	32,0			4,30
NBП	550	3,90	8,2	0,69	0,66	0,23
		6,50	11,0			
		10,4	15,4			0,49
		13,0	18,0			0,58
	5000	0,43	8,0	4,5	0,75	0,85
		0,72	9,85			0,95
		1,14	16,2			
		1,40	19,0			1,05

Структуру полімерів мПЕГ-блок-оліго(NBП)-МП підтверджували 1H ЯМР спектроскопією (рис. 3.27). Сигнал при 3,37 м.ч. відповідає протонам метиленових груп ланцюга мПЕГ. Ланки NBП можна ідентифікувати за набором сигналів протонів піролідонного циклу - метиленових груп $-CH_2-N-$, $-CH_2-C(O)$ і $-CH_2-CH_2-C(O)$ з хімічним зсувом в області 3,50 м.ч., 2,43 м.ч. та 2,05 м.ч., відповідно. Сигнали протонів метинових груп основного полімерного ланцюга проявляються при 5,82 м.ч. груп, тоді як сигнали протонів метиленових проявляються в тій самій області, що і протони групи $-CH_2-CH_2-C(O)$ піролідонного циклу. Для фрагментів МП характерними є набір сигналів з хім. зсувами 6,9 – 7,30 м.ч., що відносяться до протонів бензенового ядра, та сигнали протонів *трет*-бутильної та гемдиметильної груп при 1,43 м.ч. та 1,45 м.ч.

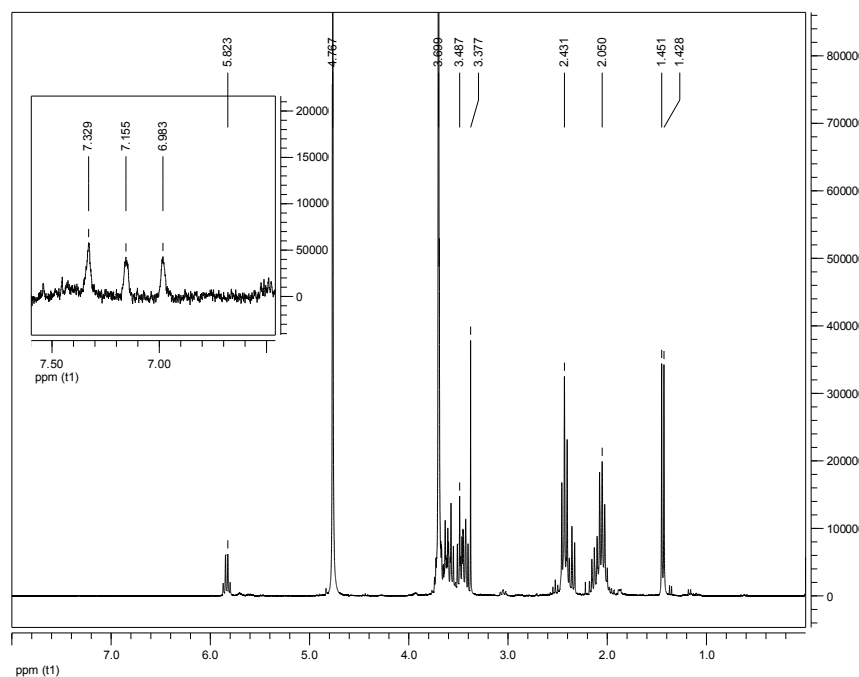


Рис. 3.27. ^1H ЯМР-спектр кополімеру мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП, отриманого у воді

Можливість регулювання ефективності, швидкості ініціювання і співвідношення між двома механізмами обриву ланцюгів, що ростуть, є важливим і зручним інструментом контролю не лише швидкості полімеризації, але й довжини і молекулярно-масового розподілу полімерів та селективності і виходу цільового продукту, який містить кінцевий фрагмент *трет*-бутиларилалкіл пероксиду.

3.2. Синтез та дослідження гетеротелелхелатних олігомерів з пероксидними фрагментами та функціональними кінцевими фрагментами природного походження

3.2.1. Кінетичні дослідження полімеризації, ініційованої системами на основі Ce^{4+} - сахариди

Із результатів дослідження кінетики полімеризації НВП, ініційованої окисно-відновними системами на основі Ce^{4+} і глюкози як відновника, в присутності пероксидовмісного телогену МП, видно (рис. 3.28), що максимальна швидкість досягається при співвідношенні компонентів ініціюючої системи $\text{Ce}^{4+}/\text{Гл}$ 2:1. Подальше збільшення вмісту Ce^{4+} приводить до помітного зниження швидкості полімеризації, очевидно, внаслідок підвищення швидкості ініціювання та утворення

великої кількості полімерних радикалів та їх витрати на квадратичний обрив, ефективна константа швидкості якого зростає. На користь свідчать значення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціюючих систем на основі всіх досліджених моносахаридів (табл. 3.18). Про неефективну витрату полімерних радикалів свідчать також залежності швидкостей полімеризації НВП від концентрацій ініціюючих систем, що містять ди- та полісахариди (рис.3.30, 3.31). Із кінетичної залежності швидкості полімеризації від співвідношення компонентів ініціюючої системи $\text{Ce}^{4+}/\text{цДк}$ видно (рис. 3.28), що, як і при використанні як відновника глюкози, спостерігається екстремальна залежність швидкості полімеризації від концентрації Ce^{4+} з максимумом при мольному співвідношенні $\text{Ce}^{4+}/\text{цДк}$ 3:1.

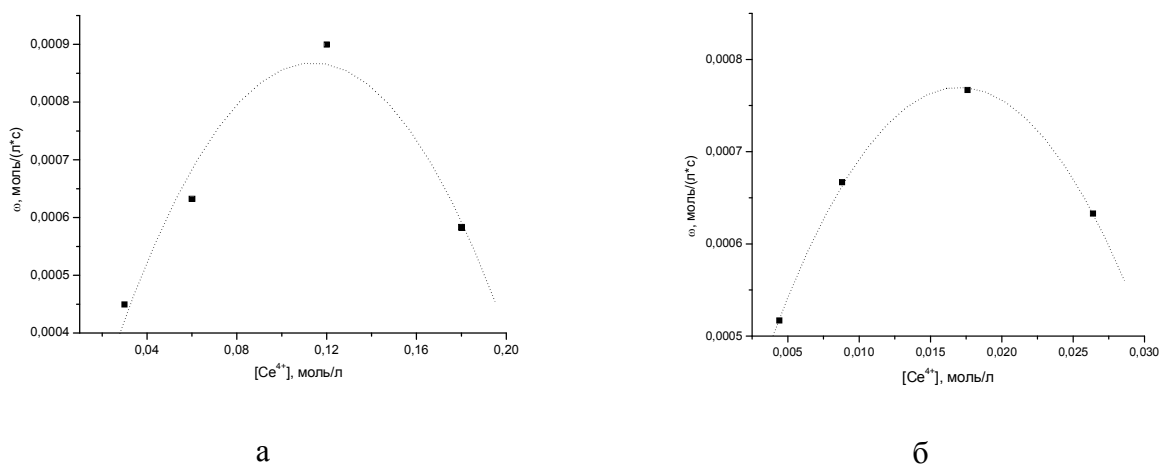


Рис. 3.28. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації Ce^{4+} при постійному вмісті відновника для ініціюючих систем Ce^{4+} - глюкоза (а, $[\text{Гл}] = 0,06$ моль/л) та Ce^{4+} - цДк (б, $[\text{цДк}] = 0,009$ моль/л); ($[\text{НВП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%$, $T = 298$ К)

Видно, що із збільшенням концентрації комплексної солі Се, швидкість полімеризації виходить на плато або її залежність має максимум при певній постійній концентрації катіонів (табл. 3.18).

Такий характер залежності пояснюється збільшенням швидкості переважно квадратичного обриву полімерних радикалів, що ростуть, утворюваними відновниками, при зростанні їх концентрації в системі, та, в меншій мірі, внаслідок лінійного обриву за участю МП або катіонів Ce^{4+} .

Таблиця 3.18

Кінетичні характеристики полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - сахариди при постійному співвідношенні компонентів ($[\text{Ce}^{4+}]:[\text{Red}]=2$, $[\text{NBП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ K)

Ініціююча система	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, с ⁻¹	Порядок по ініціатору
Ce^{4+} - глюкоза	0,11	0,06	0,88	15	6,75	0,61
	0,56	0,28	1,62	37		
	1,11	0,56	3,0	44		
	2,78	1,39	4,83	48		
	5,56	2,78	8,33	42		
	11,1	5,56	10,0	44		
	27,8	14,0	15,3	38		
	44,0	22,0	8,83	5		
Ce^{4+} - галактоза	0,56	0,28	4,17	22	9,06	0,58
	1,11	0,56	4,7	25		
	2,78	1,39	7,17	40		
	5,56	2,78	12,0	50		
Ce^{4+} - маноза	0,11	0,06	0,90	21	11,6	0,63
	0,56	0,28	5,5	46		
	1,11	0,56	5,67	47		
	2,78	1,39	7,17	59		
	5,56	2,78	13,0	53		
	11,1	5,56	15,2	61		
	22,2	11,1	25,3	63		

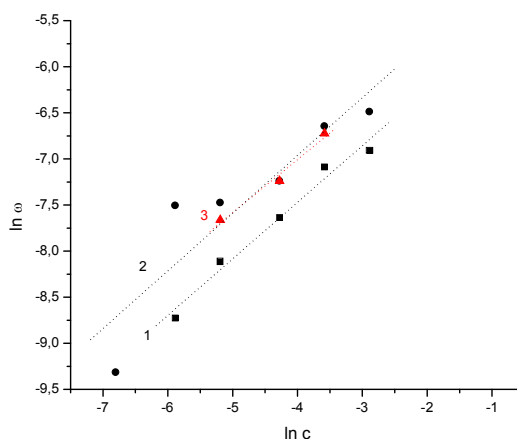


Рис.3.29. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації ініціуючої системи $\text{Ce}(\text{IV})$ - моносахариди: 1 - Ce^{4+} - глюкоза, 2 - Ce^{4+} - маноза, 3 - Ce^{4+} - галактоза ($[\text{Ce}^{4+}]/[\text{моносахарид}]=2$, $[\text{NBП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ K)

Як видно з таблиці 3.18, порядки за концентрацією ініціатора для всіх трьох моносахаридів є практично однаковими та вказують, як і з іншими відновниками, про змішаний, переважно квадратичний, механізм обриву полімерних радикалів.

Значення ж константи швидкості полімеризації для використаних систем збільшуються у ряду глюкоза - галактоза - маноза, що, очевидно, пов'язано з стереохімічними особливостями їх молекул та, відповідно, енергією розкриття циклу, як показано у [121], що відбувається при взаємодії з катіонами Ce^{4+} .

Залежності швидкостей полімеризації НВП, ініційованої системами Ce^{4+} - дисахариди, від концентрації ініціюючої системи (рис. 3.30) є аналогічними до залежності швидкостей полімеризації, ініційованої Ce^{4+} - глюкоза. При використанні як відновника сахарози, швидкості полімеризації є співрозмірними до досліджених в цих умовах швидкостей полімеризації з моносахаридами. Менша швидкість полімеризації, ініційованої системою, що містить лактозу, пояснюється, на нашу думку, відмінностями просторового розташування гідроксильних груп у її молекулі, що спричиняє утруднення комплексоутворення та меншу швидкість ініціювання.

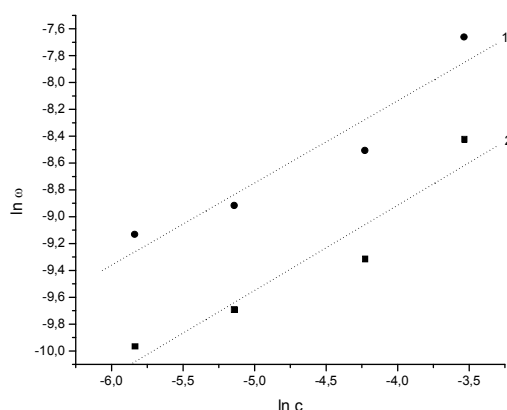


Рис. 3.30. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ініціюючої системи на основі $\text{Ce}(\text{IV})$ та дисахаридів: 1 - Ce^{4+} - сахароза, 2 - Ce^{4+} - лактоза ($[\text{Ce}^{4+}]/[\text{дисахарид}]=2$, $[\text{НВП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%$ мон, $T=298$ К)

Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - цДк також має екстремальний характер (рис. 3.31), як і для описаних вище систем на основі моносахаридів та дисахаридів. В табл. 3.19 наведені кінетичні параметри полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - цДк.

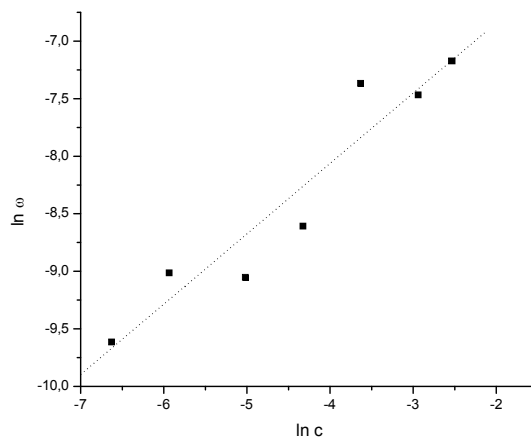


Рис. 3.31. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ініціюючої системи при постійному співвідношенні Ce^{4+} - цДк ($[\text{Ce}^{4+}]/[\text{цДк}] = 3$), ($[\text{НВП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%$, $T = 298 \text{ K}$)

Таблиця 3.19

Кінетичні характеристики полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - цДк при постійному співвідношенні ($[\text{Ce}^{4+}]:[\text{цДк}] = 3$, $[\text{НВП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%$ мон, $T = 298 \text{ K}$)

$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}] \cdot 10^3$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, с^{-1}	Порядок по ініціатору
0,13	0,44	0,67	9	3,63	0,61
0,26	0,88	1,22	16		
0,66	2,2	1,17	29		
1,32	4,41 ³	1,83	30		
2,64	8,8	6,33	24		
5,28	17,6	5,72	22		
7,92	26,4	7,67	29		
10,6	35,2	5,33	17		

Значення константи швидкості, як і у випадку дисахаридів, є меншим, ніж для систем, що містять як відновники моносахариди, що, очевидно, пов'язане зі зниженням активності радикалів, які утворюють молекули ди- та полісахариди.

Значення порядків швидкостей полімеризації за концентрацією всіх досліджених сахаридів - ініціаторів є близькими та свідчать про переважно квадратичний обрив ланцюгів, що ростуть (табл. 3.20)

Концентрація ініціюючої системи Ce^{4+} - цДк, при якій спостерігається максимальне значення швидкості полімеризації, є значно нижчою, порівняно з залежністю швидкості полімеризації від концентрації глюкози, що пояснюється, очевидно, наявністю в циклічній молекулі цДк більшої кількості

радикалоутворюючих гідроксильних груп, що обумовлює утворення більшої кількості первинних та полімерних розгалужених радикалів, імовірність обриву яких при зростанні концентрації цДк є набагато вищою.

Таблиця 3.20

Залежність параметрів радикальної полімеризації від концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - дисахариди при постійному співвідношенні її компонентів ($[Ce^{4+}]:[Red]=2$, $[NBП]=0,9$ моль/л, $[МП]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ К)

Ініціююча система	$[Ce^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[Red] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, с ⁻¹	Порядок по ініціатору
Ce^{4+} - сахароза	0,29	0,15	1,08	15	3,40	0,61
	0,59	0,30	1,34	37		
	1,46	0,73	2,02	44		
	2,92	1,46	4,7	48		
Ce^{4+} - лактоза	0,29	0,15	0,47	21	1,71	0,64
	0,59	0,30	0,62	46		
	1,46	0,73	0,90	47		
	2,92	1,46	2,2	59		

Відхилення порядку за ініціатором від одиниці, очевидно, як показано у підрозділах 3.1.1 і 3.1.2, пояснюється високою швидкістю ініціювання первинними радикалами та утворенням великої кількості полімерних радикалів, які витрачаються на квадратичний обрив, і частково витратою МП у реакціях з первинними радикалами, що утворюються молекулами відновників, внаслідок чого зростає внесок квадратичного обриву полімерних радикалів. На користь цього свідчить те, що збільшення вмісту МП в мономерній суміші сприяє зростанню внеску лінійного обриву і, як наслідок, порядку по ініціатору (рис. 3.32, табл. 3.21).

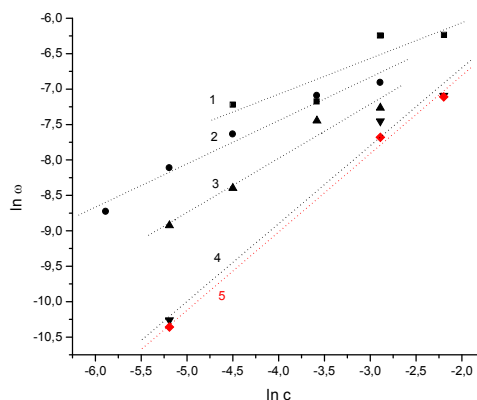


Рис. 3.32. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ініціюючої системи $Ce(IV)$ - глюкоза при різному вмісті МП в системі: 1 - $0\%_{\text{мон}}$, 2 - $10\%_{\text{мон}}$, 3 - $15\%_{\text{мон}}$, 4 - $25\%_{\text{мон}}$, 5 - $35\%_{\text{мон}}$. ($[Ce^{4+}]/[глюкоза]=2$, $[NBП]=0,9$ моль/л, $T=298$ К)

Таблиця 3.21

Кінетичні характеристики полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - глюкоза при різному вмісті МП в системі ($[Ce^{4+}]:[глюкоза]=2$, $[NBП]=0,9$ моль/л, $T=298$ К)

Вміст МП, % мон.	$[Ce^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[Red] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, с ⁻¹	Порядок по ініціатору
0	1,11	0,56	7,33	24	6,37	0,50
	2,78	1,39	7,67	31		
	5,56	2,78	19,5	48		
	11,1	5,56	19,7	79		
10	0,56	0,28	1,62	37	6,75	0,61
	1,11	0,56	3,0	44		
	2,78	1,39	4,83	48		
	5,56	2,78	8,33	42		
	11,1	5,56	10,0	44		
15	0,56	0,28	1,33	22	7,30	0,76
	1,11	0,56	2,25	25		
	2,78	1,39	5,83	29		
	5,56	2,78	7,0	40		
25	0,56	0,28	0,35	9	11,1	1
	1,11	0,56	0,55	13		
	2,78	1,39	3,33	35		
	5,56	2,78	5,8	45		
	11,1	5,56	8,33	34		
35	0,56	0,28	0,32	4	1	1
	1,11	0,56	0,15	13		
	2,78	1,39	0,35	19		
	5,56	2,78	4,62	30		
	11,1	5,56	8,17	46		

При збільшенні концентрації МП, окрім зниження швидкості полімеризації та зростання порядку швидкості за концентрацією ініціатору внаслідок слабоінгібуєчого впливу, спостерігається збільшення константи швидкості полімеризації. Зростання константи швидкості, очевидно, пов'язане, як припущено вище при полімеризації, ініційованій системами, що містять аліфатичні спирти або ПЕГ, зі зменшенням внеску квадратичного і збільшенням лінійного обриву, а отже і зростанням кількості активних радикалів в системі, оскільки за лінійним механізмом гине один полімерний радикал, а не два, як в результаті квадратичного обриву. Це обумовлює збільшення ефективності ініціювання полімеризації, про що свідчить зростання величини ефективною константи швидкості полімеризації.

Залежності швидкостей полімеризації NBП, ініційованої окисно-відновними системами Ce^{4+} - Гл та Ce^{4+} - цДк, від концентрації МП (рис. 3.33) у мономерній

суміші узгоджуються зі встановленими раніше закономірностями слабоінгібованої полімеризації з іншими відновниками.

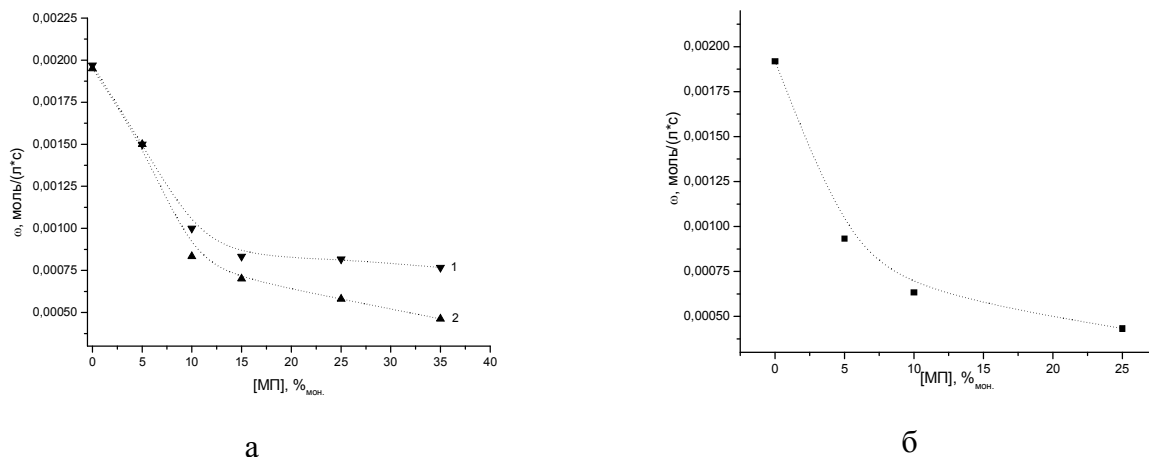


Рис. 3.33. Залежності швидкостей полімеризації NBП, ініційованої системами Ce^{4+} - Гл (а) та Ce^{4+} - цДк (б), від концентрації МП: а) 1 - $[Ce^{4+}] = 5,56 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 2 - $[Ce^{4+}] = 1,11 \cdot 10^{-1}$ моль/л, $[Ce^{4+}]/[Гл] = 2$, б) $[Ce^{4+}] = 7,92 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[Ce^{4+}]/[цДк] = 3$; $[NBП] = 0,9$ моль/л, $T = 298$ К

Із кінетичних залежностей (рис. 3.34, табл. 3.22) швидкості полімеризації, ініційованої окисно-відновною системою Ce^{4+} - Гл, видно, що з ростом температури зменшується порядок швидкості за концентрацією ініціатора як і при полімеризації, ініційованій Ce^{4+} - мПЕГ, що, на нашу думку, пов'язано зі зростанням кількості утворюваних первинних та полімерних радикалів і, внаслідок цього, збільшенням внеску їх зникнення за механізмом квадратичного обриву.

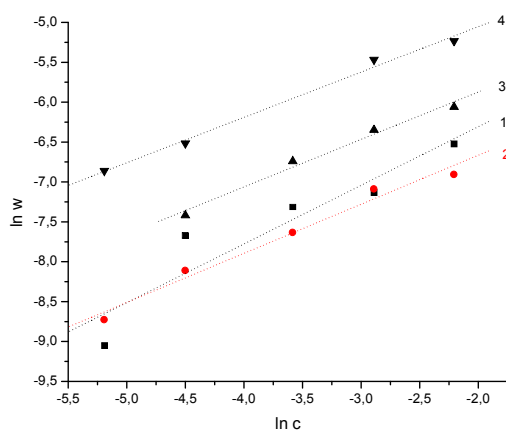


Рис. 3.34. Залежність швидкості полімеризації від концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - Гл при різних температурах: 1 - 17 °C, 2 - 25 °C, 3 - 35 °C, 4 - 45 °C $([Ce^{4+}]/[Глк] = 2, [NBП] = 0,9$ моль/л, $[МП] = 10\%$ мон, ДМФА)

Таблиця 3.22

Залежність кінетичних параметрів полімеризації від концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - Гл та температури ($[\text{Ce}^{4+}]:[\text{Гл}]=2$, $[\text{NBП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%$)

Температура, °С	$[\text{Ce}^{4+}] \cdot 10^2$, моль/л	$[\text{Red}] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S, %	$K \cdot 10^3$, с ⁻¹	Порядок по ініціатору
17	0,56	0,28	1,17	22	7,94	0,74
	1,11	0,56	4,67	27		
	2,78	1,39	6,67	37		
	5,56	2,78	8,00	42		
	11,1	5,56	14,7	51		
25	0,56	0,28	1,62	37	6,75	0,61
	1,11	0,56	3,0	44		
	2,78	1,39	4,83	48		
	5,56	2,78	8,33	42		
	11,1	5,56	10,0	44		
35	0,56	0,28	2,57	26	9,25	0,59
	1,11	0,56	6,0	31		
	2,78	1,39	11,8	34		
	5,56	2,78	17,5	41		
	11,1	5,56	23,3	51		
45	0,56	0,28	10,5	16	19,9	0,57
	1,11	0,56	14,8	26		
	2,78	1,39	35,5	38		
	5,56	2,78	42,3	50		
	11,1	5,56	53,3	65		

Із значень констант швидкостей полімеризації при різних температурах за рівнянням Арреніуса визначена енергія активації полімеризації НВП, ініційованої системою Ce^{4+} - Гл, що становить 43,9 кДж/моль, що підтверджує перебіг окисно-відновного ініціювання через утворення проміжного активованого комплексу $\text{Ф-ОН} \dots \text{Ce}^{4+}$ в розчині.

3.2.2. Кінетичні дослідження полімеризації, ініційованої системами на основі Ce^{4+} - холестерол

При збільшенні концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - Хл спостерігається зростання швидкості полімеризації (рис. 3.35), як і при ініціюванні системами, що містять аліфатичні спирти та ПЕГ (мПЕГ) різної довжини. Концентраційний діапазон досліджень ініціюючих систем з Хл як відновником був обмеженим внаслідок його низької розчинності в ДМФА в умовах полімеризації. Експериментально визначений порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціюючої системи (рис. 3.35) становить 0,67, що свідчить, як і у випадку більшості

досліджених систем ініціювання при 10% вмісту пероксидного передавача ланцюга, про змішаний механізм обриву полімерних радикалів. Причому, видно, що внесок квадратичного обриву є достатньо вагомим. Як і при ініціюванні системами, що містили спирти та ПЕГ, це пояснюється, очевидно утворенням Хл при взаємодії із Ce^{4+} високої кількості активних первинних радикалів та високою швидкістю ініціювання, наслідком чого є наявність в реакційній системі високої концентрації полімерних радикалів при недостатньому вмісті передавача ланцюга МП. В результаті збільшується імовірність гибелі радикалів за механізмом квадратичного обриву.

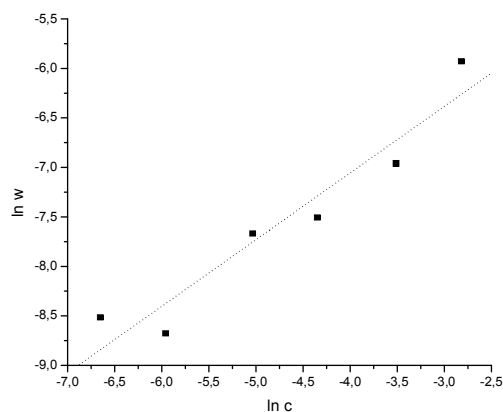


Рис. 3.35. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації ініціюючої системи Ce^{4+} - Хл ($[\text{Ce}^{4+}]/[\text{Хл}]=1$, $[\text{НВП}]=0,9$ моль/л, $[\text{МП}]=10\%_{\text{мон}}$, $T=298$ К)

На користь пояснення кінетичних особливостей активністю утворюваних Хл первинних радикалів свідчать порівняно високі значення швидкостей полімеризації, констант швидкостей полімеризації (табл. 3.22) та висока антибатна залежність швидкості полімеризації від концентрації МП (Рис. 3.36). Для ініціюючої окисно-відновної системи, що містить холестерол, вплив телогену на швидкість полімеризації є значно сильнішим, ніж для описаних вище систем з сахарами чи ПЕГ.

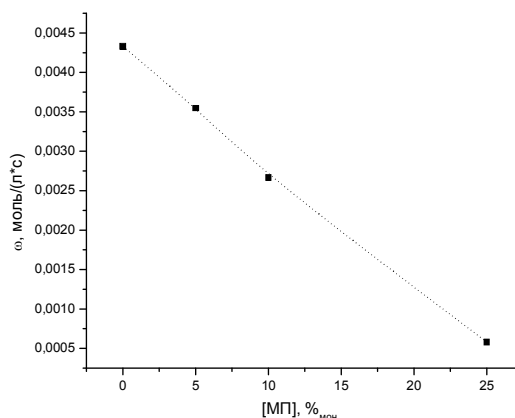


Рис. 3.36. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації МП для системи Ce^{4+} - Хл ($[\text{Ce}^{4+}] = [\text{Хл}] = 5,56 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, 298 К)

Із залежності швидкості полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - Хл, від концентрації комплексної солі Церію (рис. 3.37) видно, на відміну від ініціюючих систем, які містять сахариди, швидкість полімеризації, ініційованої гідроксильною групою Хл в окисно-відновній системі з Ce^{4+} , зростає із збільшенням концентрації Ce^{4+} у всьому дослідженому діапазоні концентрацій. Такий ефект може бути зумовлений також високою активністю утворюваних первинних радикалів та високою швидкістю їх утворення та ініціювання і, незважаючи на те, що при збільшенні вмісту катіонів Церію зростає і швидкість обриву радикалів на них, співвідношення констант швидкостей K_i/K_0 є більшим за одиницю.

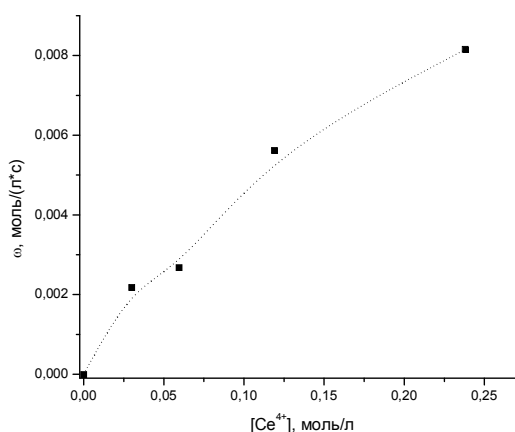


Рис. 3.37. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації Ce^{4+} при постійному вмісті відновника для ініціюючої системи Ce^{4+} - Хл ($[\text{Хл}] = 5,96 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[\text{NBП}] = 0,9$ моль/л, $[\text{МП}] = 10\%$, $T = 298$ К)

3.2.3. Структурні характеристики олігомерів NBП з фрагментами природного походження (холестерол, моно-, ди- та полісахариди)

Структуру пероксидовмісних олігомерів NBП, отриманих при полімеризації, ініційованій системами Ce^{4+} - Гл, Ce^{4+} - Хл та Ce^{4+} - цДк, підтверджено методом ^1H ЯМР спектроскопії.

На наявність у полімері Гл-блок-оліго(NBП)-МП ланок NBП вказують розщеплені сигнали метиленових груп піроліденового циклу з хім. зсувами 1,78-1,93 м.ч. та 2,12-2,18 м.ч., що відповідають протонам $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ груп (рис. 3.38). Сигнали протонів метиленових та метинових груп основного полімерного ланцюга проявляються в області 1,98 – 2,01 м.ч. та у вигляді набору слабких піків при 4,21 – 4,86 м.ч. Ще одна метиленова група піроліденового циклу $\text{N-CH}_2\text{-}$ проявляється у області 3,22–3,39 м.ч., однак у цій же області частково проявляються протони глікозидного фрагменту, тож ідентифікувати її однозначно є складно.

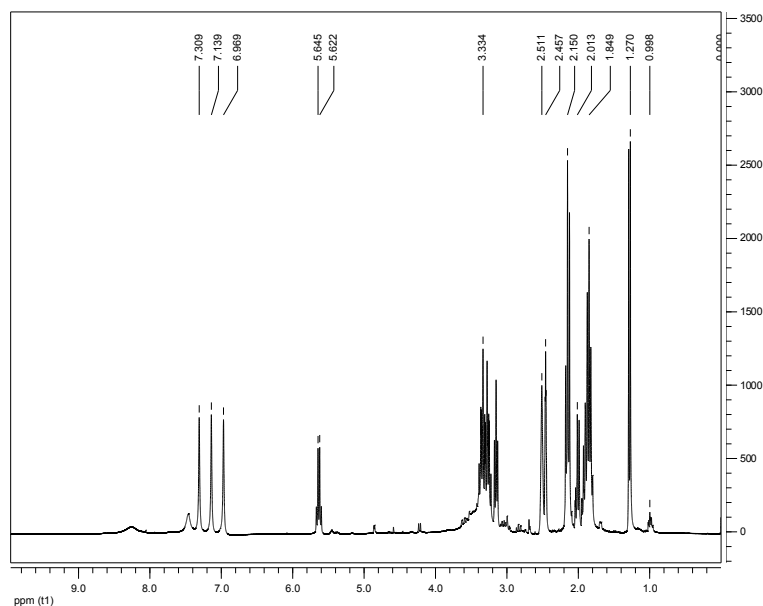


Рис. 3.38. ^1H ЯМР- спектр Гл-блок-оліго(NBП)-МП

Сигнали інших протонів глікозидного фрагменту також проявляються у області 2,99 -3,17 м.ч.. Про присутність кінцевого фрагменту 1-ізопропіл-4-[1-трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензину у олігомері свідчить наявність складного набору сигналів протонів бензенового ядра з хім.зсувами 6,97-7,31 м.ч. Сигнал у області 1,27 м.ч, належить протонам третбутилперокси групи $\text{Me}_3\text{COOCMe}_2\text{Ph}$.

ЯМР- спектри олігомерів NBП з кінцевими фрагментами лактози, сахарози та циклодекстрину та пероксидними фрагментами МП містять сигнали протонів бензольного кільця та метильних груп ланки МП, а також піки, що відповідають протонам ланок NBП та фрагментам сахаридів (рис. 3.39).

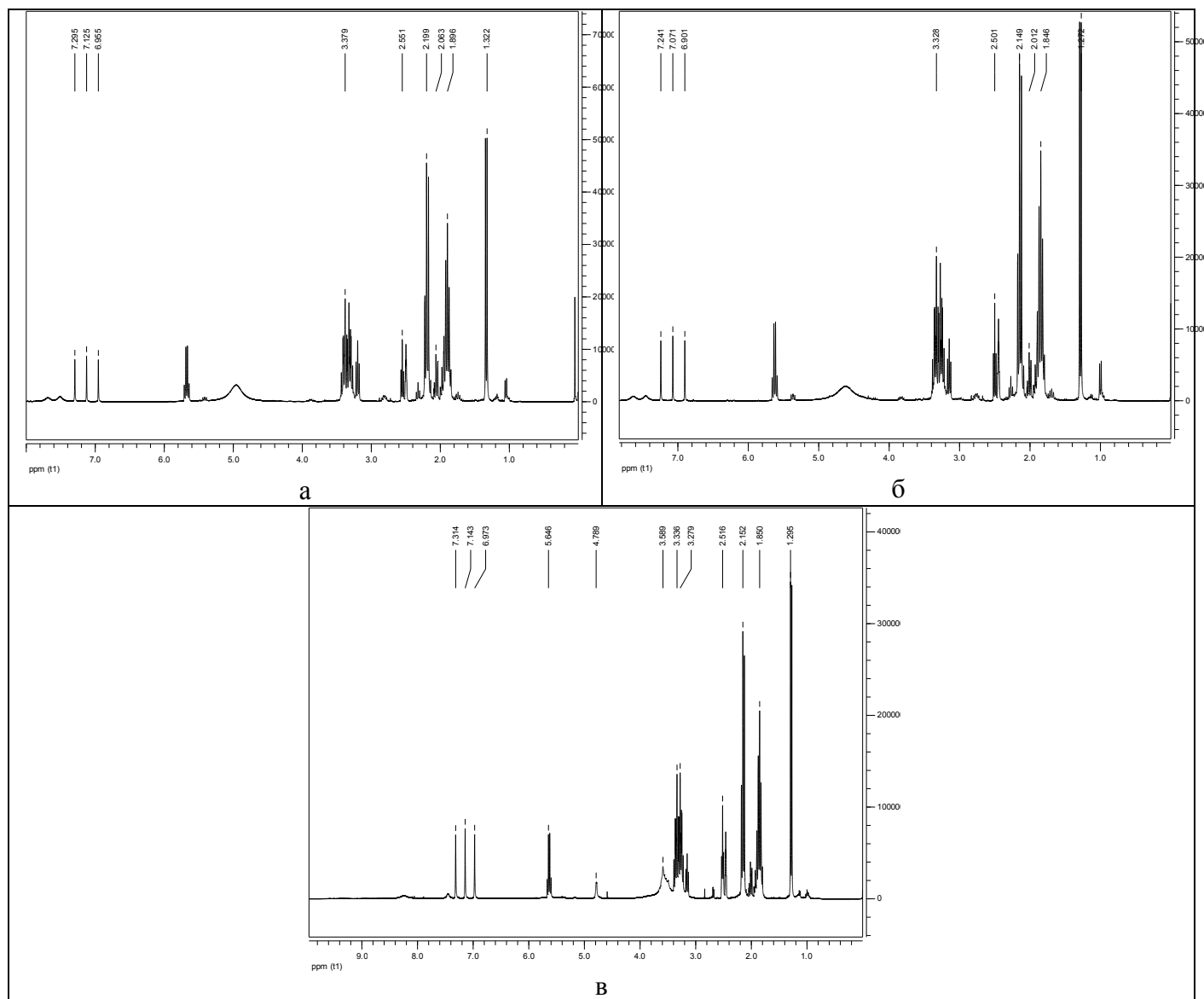


Рис. 3.39. ¹H ЯМР- спектри олігопероксидів лактоза-блок-оліго(NBП)-МП (а), сахароза-блок-оліго(NBП)-МП (б) та цДк-блок-оліго(NBП)-МП (в)

У ¹³C ЯМР спектрах олігопероксидів з фрагментами глюкози (рис. 3.40, а) та циклодекстрину (рис. 3.40, б) наявними є сигнали атомів Карбону основного полімерного ланцюга з хім. зсувом 34 м.ч. ($\text{CH}_2\text{-CH(N)}$) і 56 м.ч. ($\text{CH}_2\text{-CH(N)}$). Атоми Карбону піролідонного циклу проявляються у вигляді наступних сигналів – 177 – 174 м.ч. (C=O), 44 м.ч. ($\text{CH}_2\text{-N}$), 31 м.ч. ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$) і 18 м.ч. ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$). Для фрагментів глюкози характерним є набір мало інтенсивних сигналів в

області 61 – 75 м.ч. Сигнали з хім. зсувом 92 м.ч. та 97 м.ч. належать атомам Карбону бензольного кільця фрагменту МП. *Трет*бутильні та гем-диметильні групи МП проявляються у вигляді сигналів з хім. зсувами 16 м.ч. і 20 м.ч.

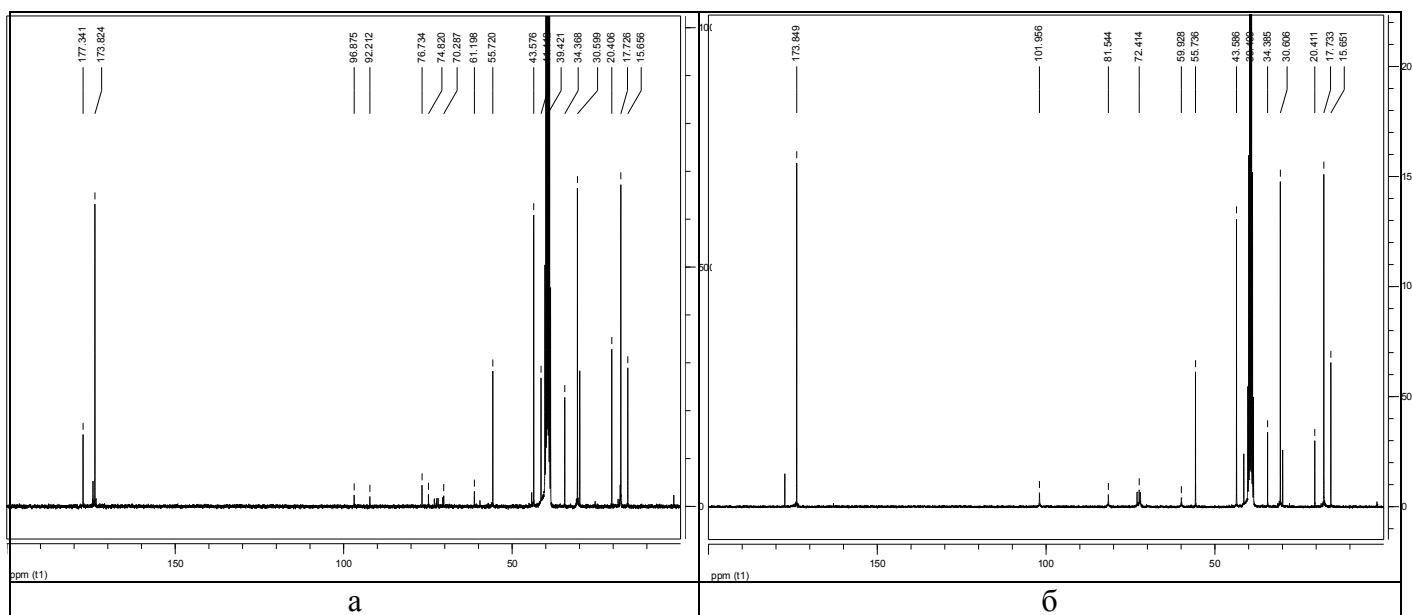


Рис. 3.40. ^{13}C ЯМР-спектри олігомерів Гл-блок-оліго(NBP)-МП (а) та цДк-блок-оліго(NBP)-МП (б)

Про наявність у полімері Хл-блок-оліго(NBP)-МП ланок NBP, як і в попередніх випадках, вказують сигнали в його ^1H ЯМР спектрі (рис. 3.41, а) у області 1,9 м.ч. та 2,195 м.ч., що відповідають метиленовим групам $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$ - піроліденового циклу. Інша метиленова група піроліденового циклу, що є суміжною з Нітрогеном проявляється у області сигналів з хім. зсувами 3,31 - 3,38 м.ч., де одночасно проявляються протони фрагменту холестеролу. Сигнали з хім. зсувом 4,1 м.ч. та 2,05 м.ч. відповідають протонам метинової та метиленової груп основного ланцюга. Сигнали інших протонів фрагменту холестеролу також проявляються у області 3,195 м.ч. В області 5,42 м.ч. проявляється протон коло подвійного зв'язку у фрагменті холестеролу. Про присутність кінцевого фрагменту МП у олігомері свідчить наявність складного набору сигналів протонів 1,4-заміщеного бензинового ядра з хімзсувами 6,95-7,29 м.ч. Сигнали з хім. зсувами 1,32 м.ч. та 1,04 м.ч. належать протонам *трет*-бутильної $\text{Me}_3\text{COOCMe}_2\text{Ph}$ та гем-диметильної $\text{Me}_3\text{COOCMe}_2\text{Ph}$ груп. У ^{13}C ЯМР спектрі Хл-оліго(NBP)-МП (рис. 3.41, б) атоми Карбону основного полімерного ланцюга проявляються у вигляді

сигналу з хім. зсувом 56 м.ч. Атоми Карбону піролідонного циклу проявляються у вигляді наступних сигналів – 177 – 174 м.ч. (C=O), 44 м.ч. (CH₂-N), 31 м.ч. (CH₂-CH₂-C=O) і 18 м.ч. (CH₂-CH₂-C=O).

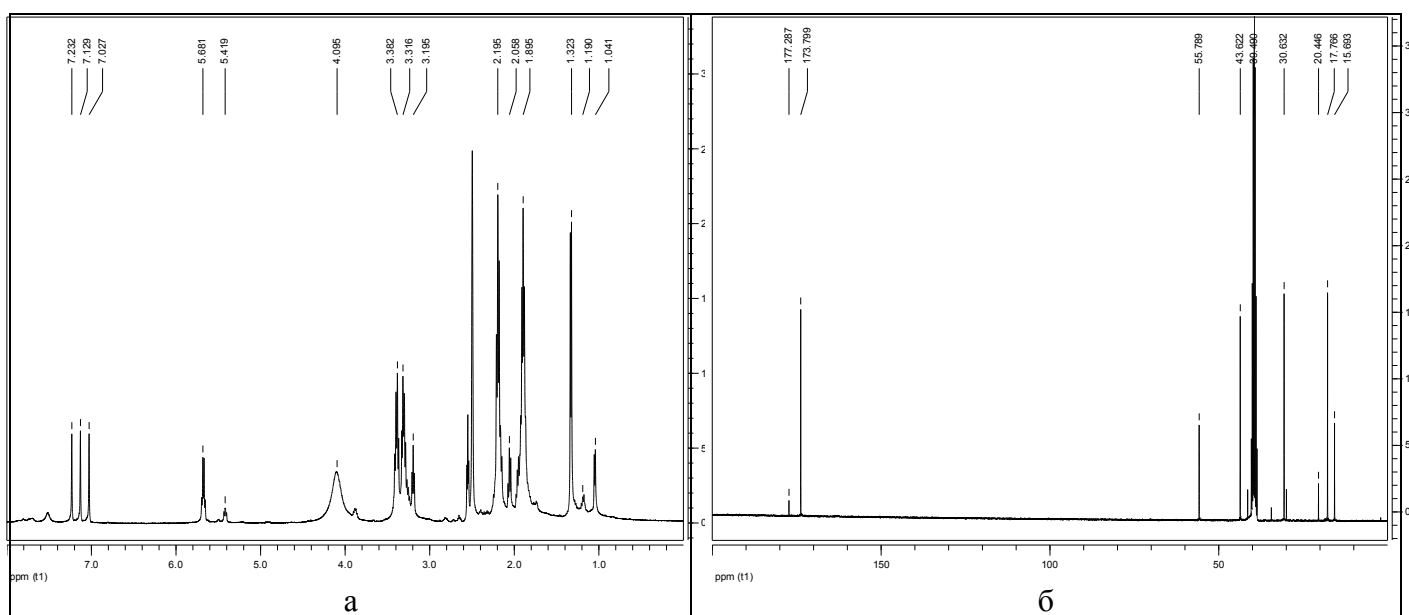


Рис. 3.41. ¹H (а) та ¹³C (б) ЯМР-спектри Хл-блок-оліго(НВП)-МП

Визначені методом газорідинної та гель-проникної хроматографії відповідно вміст пероксидних фрагментів та характеристики молекулярно-масового розподілу полімерів Гл-блок-оліго(НВП)-МП та цДк-блок-оліго(НВП)-МП свідчать про утворення олігомерних продуктів, молекулярна маса та індекс полідисперсності яких зменшується зі збільшенням вмісту МП в системі, а вміст пероксидовмісних олігомерів в системі збільшується, що підтверджується також виглядом кривих молекулярно-масового розподілу Гл-блок-оліго(НВП)-МП з різним вмістом кінцевих пероксидних фрагментів (рис. 3.42).

Таблиця 3.23

Молекулярно-масові характеристики олігомерів Гл-блок-оліго(НВП)-МП, отриманих при різному вмісті МП в вихідних мономерних сумішах

[МП] [*] в мон. суміші, % _{мон}	M _n , г/моль	M _w , г/моль	k _{пд}	Вміст МП в полімері, % _{мольн.}	f
0	-	-	-	-	-
5	1730	2060	1,19	0,07	0,012
10	1715	1980	1,15	0,085	0,015
25	-	-	-	-	-

Молекулярно-масові характеристики олігомерів цДк-блок-оліго(NBP)-МП, отриманих при різному вмісті МП в вихідних мономерних сумішах

[МП] [*] в мон. суміші, % _{мон}	M _n , г/моль	M _w , г/моль	k _{пл}	Вміст МП в полімері, % _{мольн.}	f
0	1900	2090	1,10	-	-
5	1920	1990	1,04	0,52	0,05
10	1900	1970	1,03	1,79	0,15
25	1490	1500	1,01	7,97	0,31

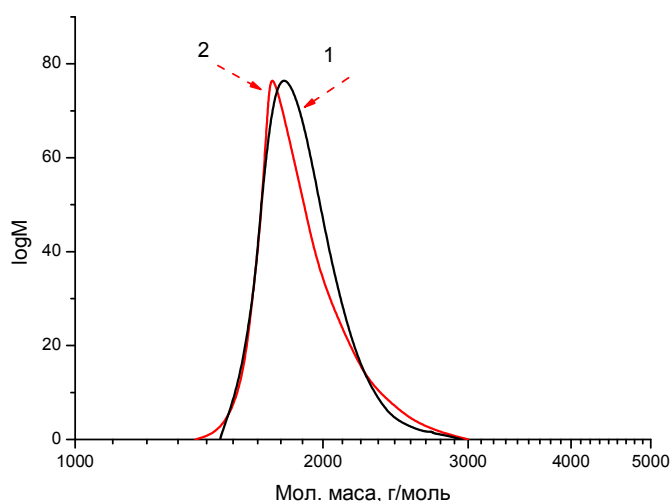


Рис. 3.42. Криві MMR олігомерів Гл-блок-оліго(NBP)-МП, отриманих при різній концентрації МП в вихідній мономерній суміші: 1 - [МП]=5%_{мон}, 2 - [МП]=10%_{мон} ([NBP]=0,9 моль/л, T=298 K)

3.3. Кінетична схема та механізм полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами Ф-ОН ...Ce⁴⁺ в присутності МП

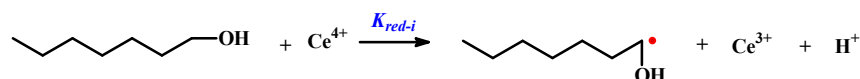
В попередніх підрозділах показано, що кількість та реакційна здатність утворених радикалів та, відповідно, співвідношення їх участі в елементарних стадіях ініціювання, передачі та обриву ланцюгів за різними механізмами визначаються природою відновника, концентраціями ініціюючих систем та пероксидовмісного передавача ланцюга МП. Виходячи з цих міркувань, нижче представлений аналіз імовірних реакцій, в яких виникають та гинуть вільні радикали, в реакційних системах, що містять функціональний відновник (Ф-ОН), комплексну сіль Ce(IV), мономер та передавач ланцюга МП. Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами, що містять комплексну

сіль Ce(IV), синтетичні або природні відновники, пероксидний передавач ланцюга МП та мономери, і аналіз функціонального складу отриманих продуктів полімеризації дозволяють запропонувати механізм утворення олігопероксидів телехелатної та блочної будови, який полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу та вихід і будову цільового пероксидвмісного полімеру (рис. 3.43).

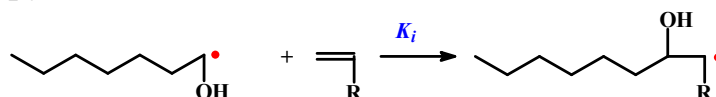
Імовірні реакції відповідно до елементарних стадій полімеризації:

I) Ініціювання, а саме:

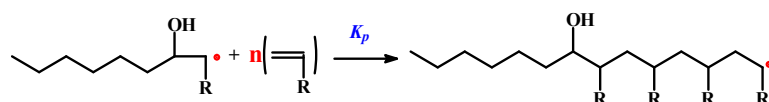
I.1) утворення вільних радикалів в результаті окисно-відновної взаємодії церій-іона з відновником



I.2) Ініціювання полімеризації в результаті взаємодії утвореного радикалу з молекулою мономеру

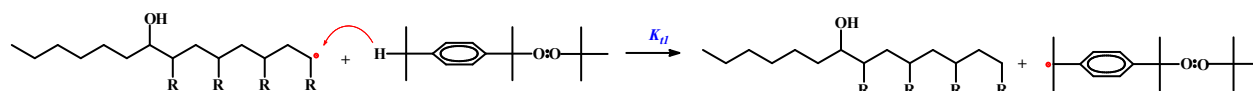


II.1) ріст полімерного ланцюга

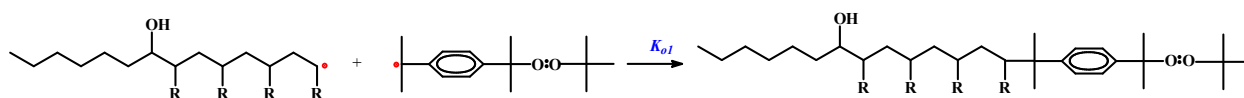


III) гибель полімерних радикалів та радикалів, утворених відновником, внаслідок імовірних реакцій:

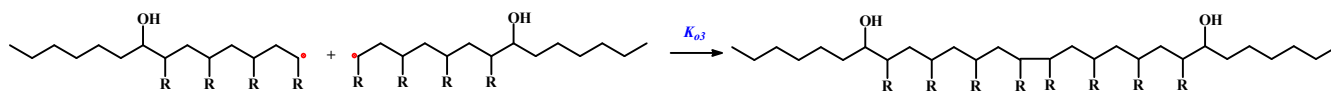
III.1) реакція передачі полімерного радикалу на МП (лінійний обрив)



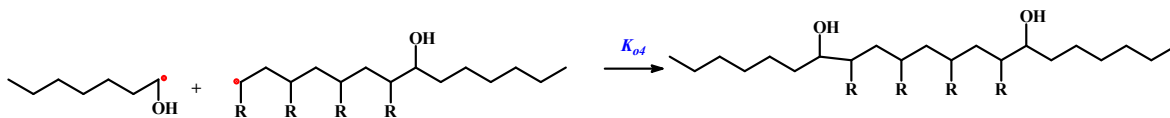
III.2) рекомбінація полімерних радикалів з радикалами, утвореними МП



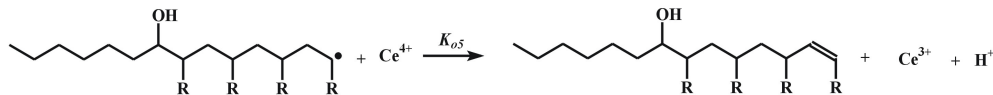
III.3) квадратичний обрив полімерних радикалів K_{oz}



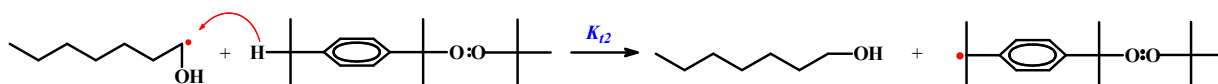
III.4) взаємодія полімерних радикалів із радикалами, утвореними відновником



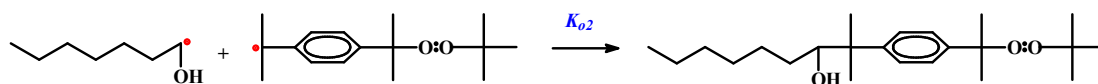
III.5) обрив полімерних радикалів в результаті передачі на Ce^{4+} :



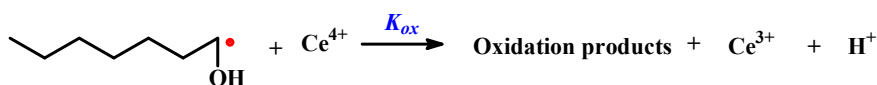
III.6) взаємодія радикалів, утворених відновником, з МП



III.7) взаємодія радикалів, утворених відновником, з радикалами МП K_{02}



III.8) Реакція радикалів, утворених відновником, з Ce^{4+} , з утворенням продукту окислення



III.9) Реакція рекомбінації двох радикалів відновника

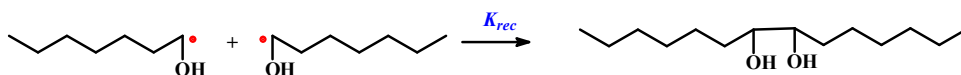


Рис. 3.43. Кінетична схема полімеризації, ініційованої редокс системою $Ce(IV)$ -

Red, де Red – функціональні гідроксилвмісні сполуки ,

де K_{red-i} - константа швидкості утворення вільних радикалів в окисно-відновних системах; K_i - константа швидкості ініціювання; K_p - константа швидкості росту полімерного ланцюга; K_{tl} – константа швидкості лінійного обриву полімерного радикалу в результаті передачі ланцюга на МП; K_{t2} - константи швидкості передачі на МП радикалом, утвореним відновником; K_{01} – константа швидкості реакції рекомбінації полімерного радикалу та радикалу монопероксину; K_{02} – константа швидкості реакції рекомбінації радикалу відновника та радикалу монопероксину; K_{03} – константа швидкості квадратичного обриву полімерних радикалів, K_{04} - константа швидкості реакції рекомбінації радикалу відновника та полімерного радикалу; K_{05} - константа швидкості реакції обриву полімерного радикалу на Ce^{4+} ; K_{ox} – константа швидкості реакції взаємодії радикалів відновника з Ce^{4+} ; K_{rec} - константа швидкості реакції рекомбінації двох радикалів відновника.

1. Утворення радикалів в результаті взаємодії молекул $\Phi-OH$ (Red) з іоном Ce^{4+} :



Аналіз експериментальних кінетичних досліджень та структури отриманих продуктів полімеризації показав, що активність та кількість отримуваних радикалів збільшується із зменшенням довжини ланцюга аліфатичного спирту та збільшенням довжини ПЕГ, що є відновниками у системі. Кількість та активність первинних радикалів визначає імовірність перебігу реакцій, в яких вони можуть перетворюватися в інші радикали або гинути.

2. Реакції, в які можуть вступати радикали Red[•]:



Очевидно, що швидкість реакції первинного ініціювання (I.2), тобто взаємодії радикалів, утворених молекулами відновника, з мономерами залежить від константи швидкості їх утворення, яка визначає їх кількість, активності радикалів та від природи мономерів. Достатньо високу імовірність слід очікувати від перебігу реакції радикалів з МП (III.6) та їх гибелі внаслідок відриву атому Гідрогену, результатом чого є утворення малоактивних радикалів МП[•]. Зрозуміло, що імовірність реакції III.6 визначається кількістю та активністю радикалів відновника та вмістом МП. Експериментально підтверджено перебіг реакції рекомбінації радикалів, утворених з відновника, з радикалами МП[•] (III.7), що приводить до утворення певної кількості низькомолекулярних та олігомерних моно-, ди- та поліпероксидів, навіть у відсутності мономерів. Імовірність такої реакції також перш за все залежить від активності і кількості утворених відновником радикалів та вмісту в системі передавача ланцюга МП. В літературі [117] вказують на імовірність перебігу реакції III.8 взаємодії радикалів, утворених відновником, з катіонами Церію, результатом чого є утворення продуктів окиснення, скоріше за все альдегіду. Однак, нами в реакційній суміші таких продуктів не виявлено, що, на нашу думку, свідчить про малий внесок такої реакції в сумарний процес. Для активних радикалів,

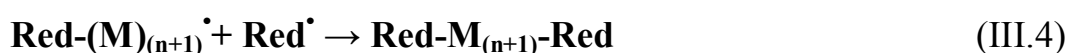
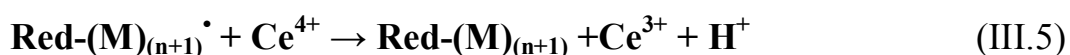
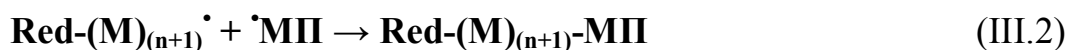
утворених відновниками, в певних умовах не можна виключати можливість «ефекту клітки» (III.9), що спричиняє зменшення їх вмісту в результаті взаємодії між собою. Очевидно, що «ефект клітки» є більш імовірним для дифузійно рухливих низькомолекулярних радикалів і в меншій мірі для радикалів, утворених молекулами ПЕГ та мПЕГ. Однак, при утворенні відновником великої кількості радикалів та їх високій активності, найбільш імовірною є їх взаємодія з молекулами мономеру, тобто реакція первинного ініціювання та, відповідно, росту ланцюга, та, в меншій мірі, з передавачем ланцюга МП, яка збільшує вміст в системі радикалів, утворених з МП.

3. Реакції, в які може вступати первинний радикал Red-M:



Очевидно, що в реакційній системі при високій концентрації мономеру, первинні радикалі в основному витрачаються на зародження та ріст полімерних ланцюгів (II).

4. Реакції обриву полімерних радикалів Red-(M)_(n+1):



Кінетичні дослідження, структурні і молекулярно-масові характеристики продуктів, отриманих в результаті полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами Ce^{4+} Ф-ОН, свідчать про імовірність гибелі полімерних радикалів за механізмами, квадратичного та лінійного обривів. Імовірність та внесок кожного з них визначається концентрацією та активністю радикалів відновника і, відповідно, концентрацією полімерних радикалів, концентрацією передавача ланцюга МП та умовами полімеризації - перш за все, температурою і топохімією. Результати досліджень, описані в попередніх підрозділах, свідчать, що такі загальні закономірності є властивими для всіх досліджених систем, незалежно від природи відновника в окисно-відновній ініціюючій системі.

Аналіз кінетичних досліджень та продуктів полімеризації свідчить про найбільшу імовірність перебігу реакцій III.1, III.2 і III.3. Продуктів, які мали би утворюватися за реакціями III.4 та III.5, не виявлено. Очевидно, частка цих реакцій в сумарний процес полімеризації є не високим внаслідок малої концентрації компонентів окисно-відновної ініціюючої системи.

Залежно від активності та кількості радикалів, що утворюються, імовірність їх обриву внаслідок взаємодії між собою або/та з молекулами МП буде різною. Зростання активності радикалу супроводжується збільшенням внеску таких взаємодій у загальну кінетичну схему процесу, що спричиняє вплив на механізм обриву полімерних радикалів та, відповідно, на значення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатору у рівнянні швидкості полімеризації.

Певні кінетичні відмінності, обумовлені активністю, рухливістю та кількістю утворених різними відновниками радикалів детально проаналізовані у відповідних підрозділах. Так, незважаючи на підвищення активності радикалів, утворених мПЕГ із ростом їх довжини, внесок квадратичного обриву в загальну гибель радикалів, що ростуть, зменшується внаслідок зменшення при цьому рухливості радикалів блок-кополімерної будови мПЕГ-блок-оліго(NBP)_n[•]. В той же час зростання активності та кількості рухливих низькомолекулярних радикалів, утворених аліфатичними спиртами в окисно-відновних системах при зменшенні їх довжини, приводить до збільшення швидкості ініціювання та швидкості квадратичного обриву.

3.4. Синтез та властивості моно-, ди- та поліпероксидів аліфатичних спиртів, поліетиленгліколів та сахаридів

На користь перебігу реакцій, наведених у схемі (підрозділ 3.1.6), свідчить утворення в результаті взаємодії радикалів Ф-ОН[•] з МП[•] низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів навіть за відсутності мономерів в досліджених окисно-відновних системах. Із даних досліджень сполук, отриманих в результаті взаємодії радикалів, утворених з молекул відновників, та радикалів МП[•], видно (табл. 3.25), що вміст пероксидних фрагментів МП та вихід низькомолекулярних та полімерних моно-, ди- та поліпероксидів визначається

природою відновника та активністю радикалів, які він утворює. Зростання активності радикалу супроводжується збільшенням вмісту пероксидних фрагментів в структурі отриманих речовин.

Утворення пероксидовмісних сполук можна описати наступною схемою:

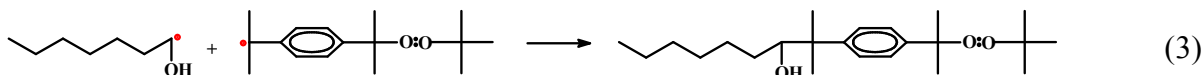
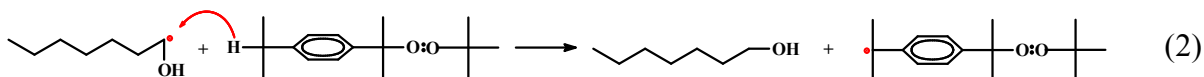
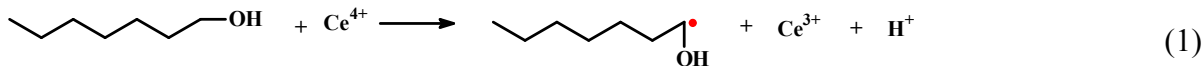


Рис. 3.44. Схема утворення моно-, ди- та поліпероксидів спиртів, ПЕГ, сахаридів в результаті реакцій передачі/обриву радикалів на МП

Видно, що в результаті перебігу реакцій утворення відновниками вільних радикалів, їх взаємодії з МП з утворенням радикалів МП[•] та подальшою рекомбінацією радикалів відновника з ними приводить до утворення пероксидовмісних сполук, які поєднують в молекулах фрагменти (ланцюги) відновника і фрагмент МП.

В табл. 3.25 наведені результати аналізу продуктів розпаду виділених пероксидовмісних сполук Red-МП газо-рідинною хроматографією. Із табл. 3.25 видно, що відносний вміст пероксидного фрагменту МП визначається активністю радикалів, утворюваних відновниками ПЕГ та збільшується із збільшенням довжини їх ланцюга. Виходячи із дослідження властивостей та складу отриманих пероксидів їх можна представити загальними структурами (рис. 3.45).

Утворення пероксидів в результаті окисно-відновної реакції в присутності МП підтверджено ІЧ-спектроскопією. Із рис. 3.46 (а) видно, що спектр містить сигнали, що відповідають валентним (асиметричним/симетричним) та ножичним коливанням С-Н метиленових груп в вуглеводневому ланцюзі ($2920 \text{ cm}^{-1}/2850 \text{ cm}^{-1}$ та 1465 cm^{-1}), валентним коливанням первинної гідроксильної групи спиртів (1050 cm^{-1}) та маятниковим коливанням кінцевої $-\text{CH}_3$ групи аліфатичних ланцюгів (720 cm^{-1}).

Таблица 3.25

Характеристики функціональних пероксидів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву, ініційованих окисно-відновними системами Ce^{4+} - Ф-ОН в присутності монопероксину МП ($[\text{Ce}^{4+}] = 0,01$ моль/л, $[\text{МП}] = 0,009$ моль/л, $T = 298$ К)

Адукт	f	% МР _{мольн}
мПЕГ ₅₀₀₀ -МП	0,45	30,6
мПЕГ ₂₀₀₀ -МП	0,09	7,6
мПЕГ ₅₅₀ -МП	0,01	0,8
ПЕГ ₁₂₀₀ -МП	0,16	11,8
ПЕГ ₆₀₀ -МП	0,05	3,3
ПЕГ ₃₀₀ -МП	0,04	2,2
C ₁₂₋₁₄ -МП	0,25	11,6

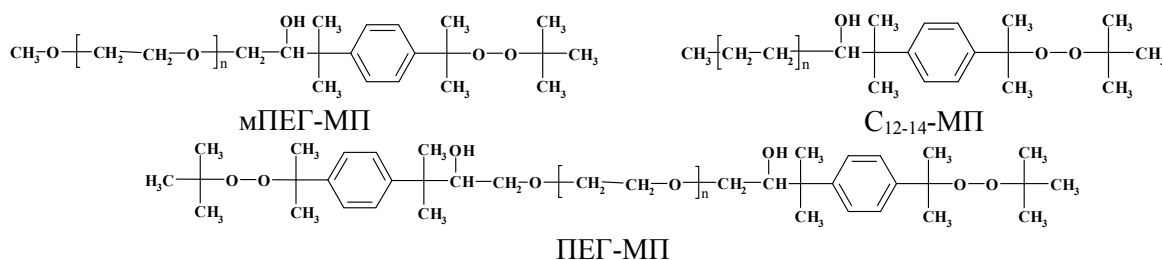


Рис. 3.45. Загальні структури функціональних пероксидів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву в присутності окисно-відновних систем Ce^{4+} - Ф-ОН та монопероксину.

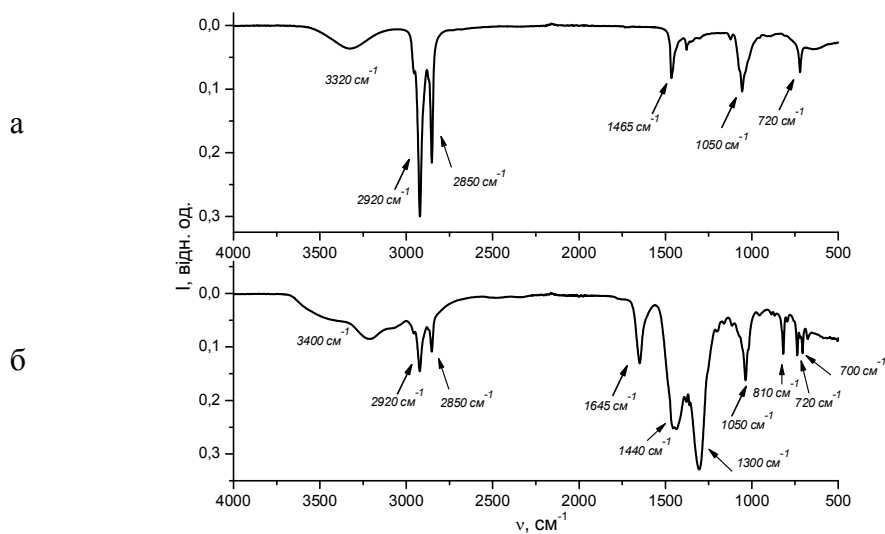


Рис. 3.46. ФП-ІЧ - спектри суміші спиртів C₁₂₋₁₄ (а) та продуктів їх взаємодії з МП (б)

Спектр пероксидної сполуки (рис. 3.3, б) додатково містить сигнали, що відповідають симетричним деформаційним коливанням *трет*-бутильної (1440 cm^{-1}) та гемдиметильної групи (1300 cm^{-1}), а також деформаційним коливанням С-Н груп дизаміщених похідних бензолу (810 cm^{-1} та 700 cm^{-1}) та коливанням ароматичного

кіляця (1645 см^{-1}), що підтверджують взаємодію первинних радикалів з молекулами монопероксину відповідно до схеми (рис. 3.44).

Структуру продуктів рекомбінації радикалів, утворених мПЕГ та ПЕГ, і радикалу МП також підтверджували ІЧ-спектрами (рис. 3.47).

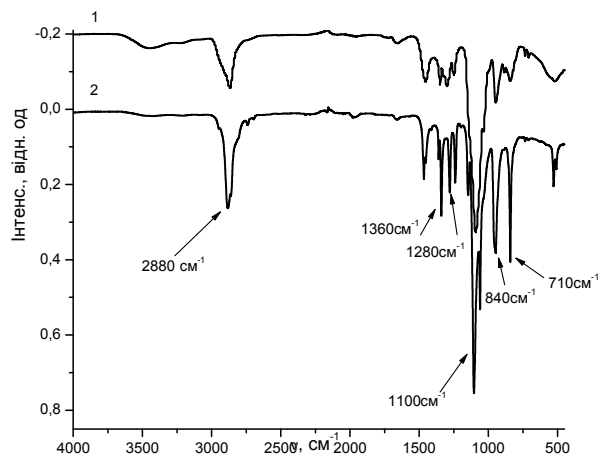


Рис. 3.47. ІЧ-спектри олігопероксидів ПЕГ₆₀₀-МП (1) та мПЕГ₂₀₀₀-МП (2)

Обидва спектри містять смуги поглинання, характерні ланцюгам ПЕГ та мПЕГ, а саме, вузькі інтенсивні піки в області 2900 см^{-1} та 1100 см^{-1} , що відповідають асиметричним валентним коливанням CH_2 - та $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ груп полімерного ланцюга відповідно. Крім того, спектри адуктів містять набір сигналів в області 1360 см^{-1} та 1280 см^{-1} , що відповідають симетричним деформаційним коливанням *tert*-бутильної та гемдиметильної груп. Сигнали при 840 см^{-1} та 710 см^{-1} відповідають деформаційним коливанням $\text{C}-\text{H}$ груп дизаміщених похідних бензолу що містяться в структурі монопероксину.

Характеристики пероксидів, які містять фрагменти сахаридів, синтезовані в результаті взаємодії радикалів, утворюваних ними як відновниками в окисно-відновних системах в присутності МП, представлені у табл. 3.26.

Виходячи із будови вихідних сахаридів – відновників та вмісту в них пероксидних фрагментів МП, яких на молекулу припадає більш ніж один, можна представити отримані речовини загальними формулами (рис. 3.48). Однак, очевидно утворення радикалів сахарами відбувається із розкриттям циклів і в структурі пероксидних сполук їх фрагменти циклів не утворюють.

Таблиця 3.26

Характеристики функціональних пероксидовмісних сахаридів, отриманих в результаті реакцій передачі/обриву, ініційованих окисно-відновними системами Ce^{4+} - Ф-ОН в присутності монопероксину МП ($[\text{Ce}^{4+}] = 0,01$ моль/л, $[\text{МП}] = 0,009$ моль/л, $T = 298 \text{ K}$)

Адукт	f	% МР мольн
циклодекстрин-МП	0,06	5,0
глюкоза-МП	0,06	2,7

Наявність реакційноздатних пероксидних груп в структурах синтезованих поліпероксидів обумовлює можливість їх використання як функціональних ініціаторів радикальної полімеризації. На рис. 3.49 та в табл. 3.27 наведені кінетичні криві полімеризації, ініційованої мПЕГ₅₅₀-МП та ПЕГ₆₀₀-МП в органічному (а) та водному (б) середовищах. Видно, що в результаті полімеризації, яка відбувається до високих ступенів перетворення мономерів, утворюються гібридні полімери, що поєднують в молекулах блоки поліетиленгліколів та блоки полі(НІПАМ) або НВІ.

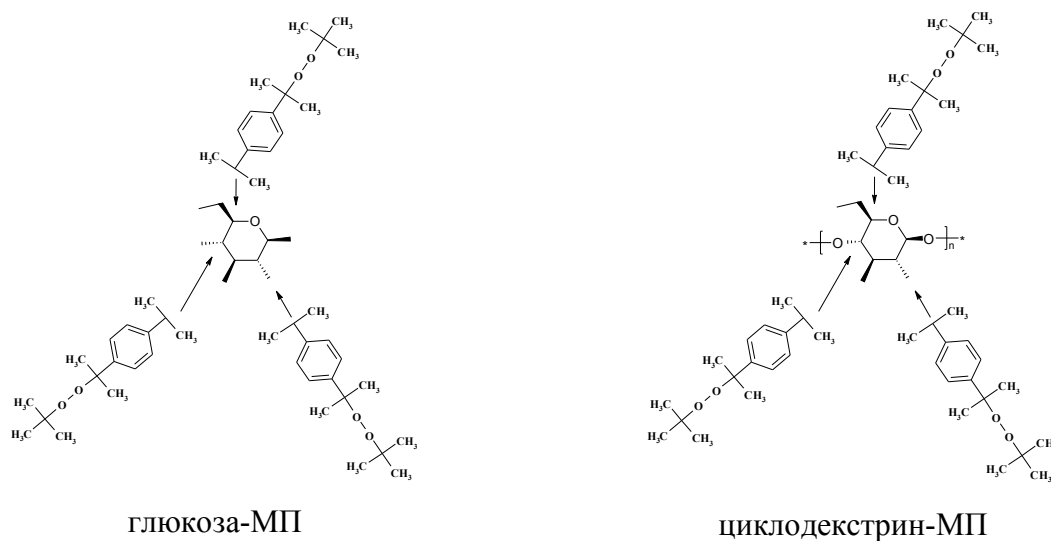


Рис. 3.48. Загальні формули пероксидів, утворених в результаті взаємодії моно-(глюкози) та полісахариду (циклодекстрину) з монопероксином

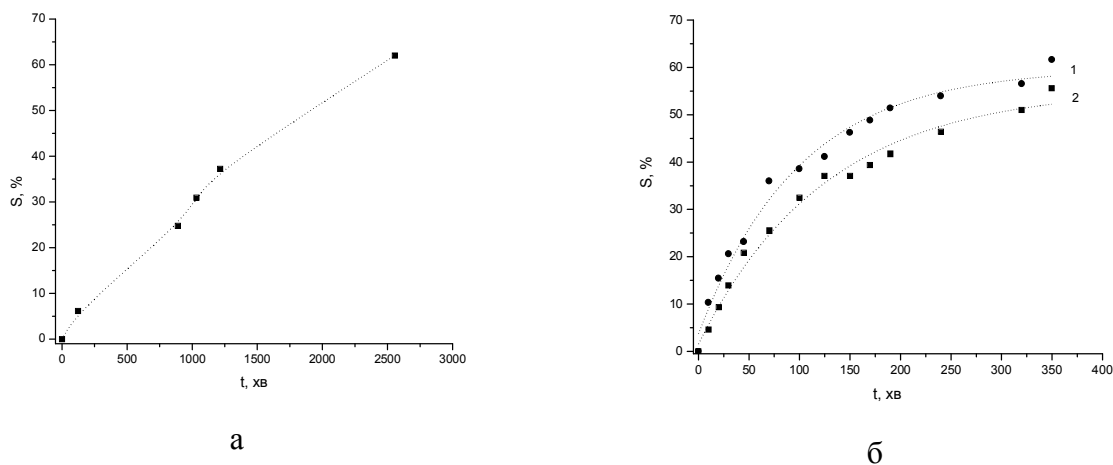


Рис. 3.49. Кінетичні криві полімеризації НПАМу (а) та NBП (б), ініційованої ПЕГ (мПЕГ)- вмісними пероксидами: а - $[NIPAM]=2,7$ моль/л, $[МП]=4,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, ініціатор - мПЕГ₅₅₀-МП, $T=353$ К, ДМФА; б - $[NBП]=1,5$ моль/л, $T=363$ К, H_2O , ініціатори - мПЕГ₅₅₀-МП (1, $[МП]=6,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л), ПЕГ₆₀₀-МП (2, $[МП]=9,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Таблиця 3.27

Параметри радикальної полімеризації, ініційованої ПЕГ (мПЕГ)- вмісними пероксидами

Ініціатор	$[МП] \cdot 10^4$, моль/л	Мономер	Розчинник	T, К	S, %	Швидкість полімеризації $w \cdot 10^4$, моль/(л·с)
мПЕГ ₅₅₀ -МП	4,5	НПАМ	ДМФА	353	62	0,4
мПЕГ ₅₅₀ -МП	6,5	NBП	H ₂ O	363	56	6,6
ПЕГ ₆₀₀ -МП	9,5	NBП	H ₂ O	363	62	10,5

Синтезовані та досліджені вперше нові функціональні пероксиди є водо-та/або олієрозчинними поверхнево-активними сполуками, а наявність в їх молекулах радикалоутворюючих пероксидних груп обумовлює можливість їх використання як ініціаторів радикальної полімеризації, що забезпечує отримання функціональних полімерів, які містять фрагменти та блоки поліетиленгліколів, сахаридів, та холестеролу, методами розчинної та дисперсійної полімеризації функціональних мономерів різної природи.

3.5. Колоїдно-хімічні та реологічні характеристики олігомерів з кінцевими пероксидними та синтетичними фрагментами

Наявність в молекулах нових кополімерів гетеротелехелатної, блочної та розгалуженої будови гідрофільних та гідрофобних фрагментів та блоків обумовлює їх розчинність у полярних органічних розчинниках та водних розчинах у широкому діапазоні значень рН, а також контрольовану поверхневу активність та здатність

утворювати при досягненні певної критичної концентрації міцелоподібні структури заданих розмірів та будови.

Із ізотерм поверхневого натягу гетеротелехелатних олігомерів алс-блок-оліго(НВП)-МП з кінцевими фрагментами спиртів різної довжини (рис. 3.50, а) видно, що зі зростанням довжини спиртів, тобто, гідрофобної складової олігомерів, зростає поверхнева активність та з'являються характерні перегини в точці ККМ на ізотермах поверхневого натягу у випадку октилового спирту та суміші спиртів C_{12-14} , які свідчать про утворення міцелоподібних структур з ядром з гідрофобних фрагментів у розчині.

Збільшення концентрації ініціюючої системи, як видно із ізотерм поверхневого натягу полімерів з фрагментами спиртів C_{12-14} , отриманих при різній концентрації ініціюючої системи (рис. 3.50, б), супроводжується зменшенням довжини гідрофільних ланцюгів оліго(НВП). При цьому довжина гідрофобного фрагменту спирту залишається незмінною, а його внесок в гідрофільно-гідрофобний баланс (ГГБ) зростає, що і пояснює зростання поверхневої активності олігомерів.

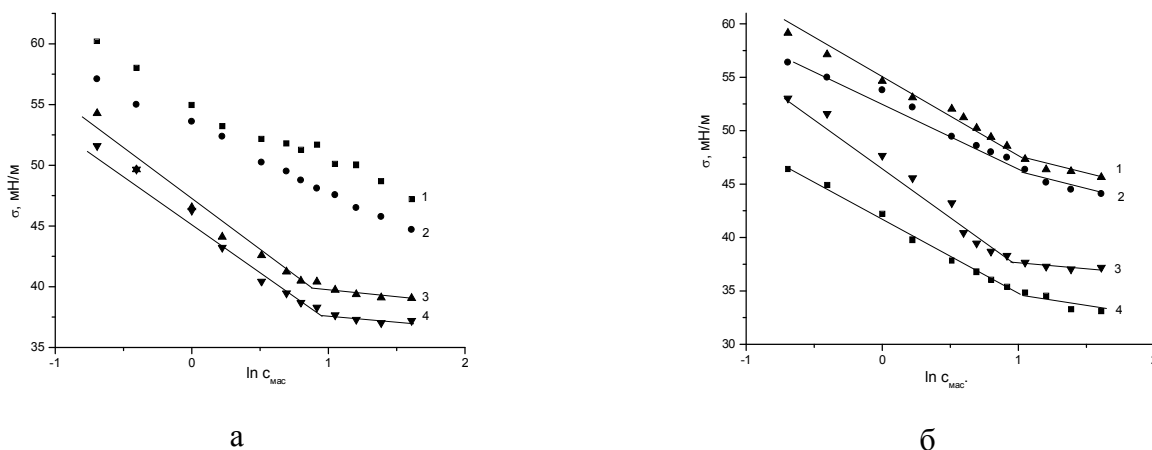


Рис. 3.50. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів алс-блок-оліго(НВП)-МП: а) - з кінцевими фрагментами різних спиртів: 1 - пропілового, 2 - гексилового, 3 - октилового, 4 - суміші спиртів C_{12-14} ($[NВП]=0,9$ моль/л, $[Red]=[Ce^{4+}]=0,02$ моль/л, $[МП]=10\%_{мон}$, 298K); б) - отриманих в результаті полімеризації, ініційованої різними концентраціями системи $Ce(IV)$ - суміш спиртів C_{12-14} : 1 - 0,005 моль/л, 2 - 0,01 моль/л, 3 - 0,02 моль/л, 4 - 0,04 моль/л ($[NВП]=0,9$ моль/л, $[Red]=[Ce^{4+}]$, $[МП]=10\%_{мон}$, 298 K)

Результати вимірювань гідродинамічних розмірів МПС, утворених олігомерами в водних розчинах, свідчать про зменшення їх розмірів, зі збільшенням

довжини кінцевих гідрофобних спиртових фрагментів (рис. 3.51, а), що свідчить про зростання їх поверхневої активності та здатності до самоорганізації внаслідок гідрофобної взаємодії кінцевих спиртових фрагментів. Це обумовлює ущільнення їх гідрофобного ядра та зменшення розмірів МПС.

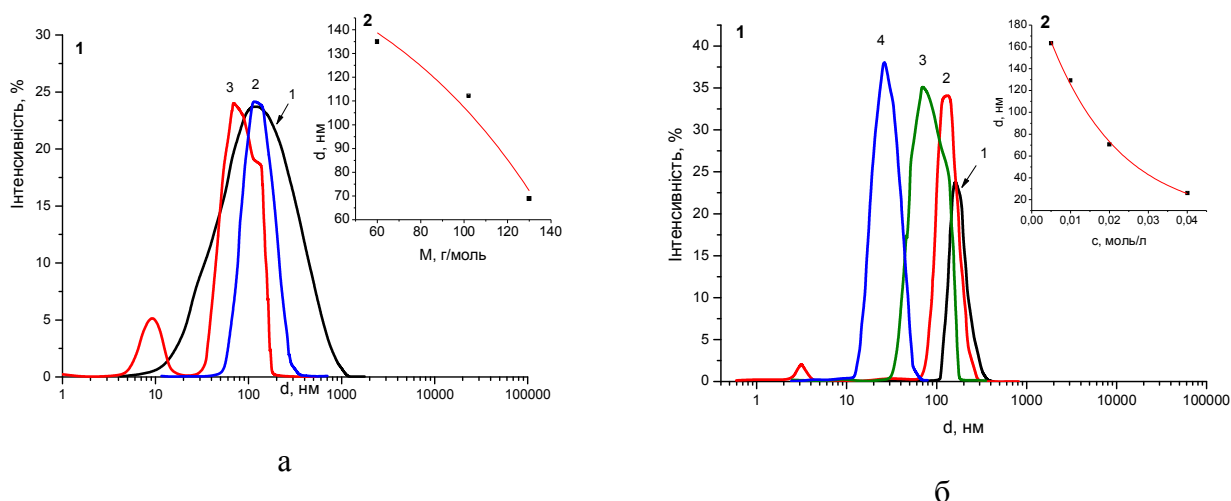


Рис. 3.51. Гідродинамічні діаметри міцелярних структур, які утворюють в розчині блок олігомери alc-блок-оліго(NВП)-МП з фрагментами спиртів різної довжини (а, 1), отриманих при різній концентрації ініціюючої системи (б, 1) та залежність середнього діаметру міцелярних структур від молекулярної маси спирту (а, 2) та його концентрації (б, 2): а) 1 - пропіловий спирт, 2 - гексиловий спирт, 3 - октиловий спирт ($[Ce^{4+}] = [alc] = 0,01$ моль/л, ДМФА, 298 К); б) 1 – 0,005 моль/л, 2 - 0,01 моль/л, 3 - 0,02 моль/л, 4 - 0,04 моль/л (ініціююча система Ce^{4+} - суміші спиртів C_{12-14} , $[Ce^{4+}] = [alc]$, ДМФА, 298 К)

Зменшення розмірів МПС зі зростанням концентрації ініціюючої системи також свідчить про підвищення поверхневої активності та схильності до самоорганізації олігомерних молекул внаслідок зростання внеску гідрофобного спиртового фрагменту в ГГБ та формування гідрофобного ядра МПС в розчині в результаті самоорганізації олігомерних молекул (рис. 3.51, б). Очевидно, що зменшення довжини олігомерної молекули також обумовлює зростання поверхневої активності гетеротелехелатного олігомеру та сприяє утворенню МПС.

Неіонні олігопероксиди мПЕГ-блок-полі(NВП)-МП та ПЕГ-блок-полі(NВП)-МП є добре розчинними в полярних органічних розчинниках та у воді в широкому діапазоні значень рН. Видно (рис. 3.52), що вони також утворюють в розчині при досягненні певної критичної концентрації міцелоподібні гідрофобні зони.

Поверхнева активність та вигляд ізотерм поверхневого натягу отриманих в однакових умовах мПЕГ- та ПЕГ-вмісних зразків дещо відрізняється між собою, що, імовірно, свідчить про утворення різних конформаційних станів у розчині.

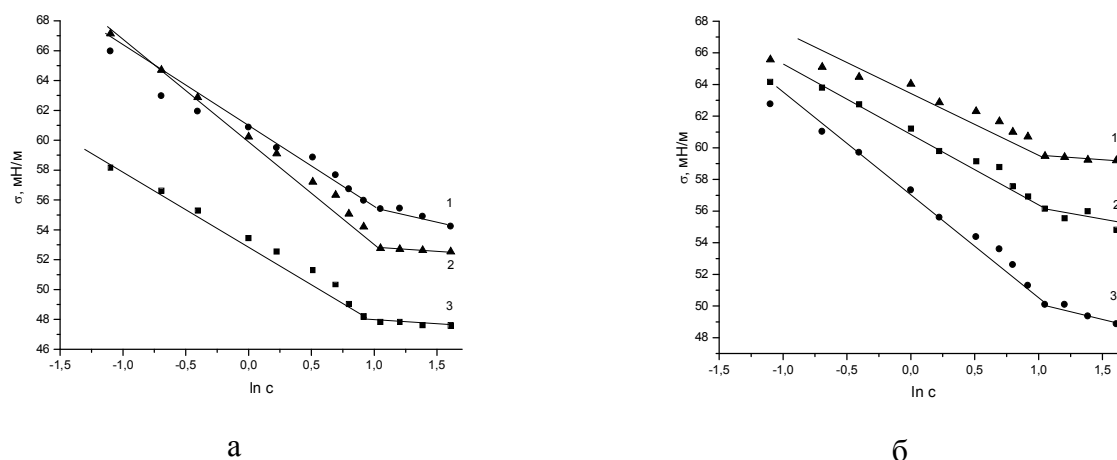


Рис. 3.52. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів коолігомерів мПЕГ-блок-оліго(NBPI)-МП (а) та ПЕГ-блок-оліго(NBPI)-МП (б) з різною молекулярною масою M_w та функціональністю по МП: а) 1 – $M_w=1760$ г/моль, $f=0,03$; 2 – $M_w=1600$ г/моль, $f=0,05$; 3 – $M_w=1550$ г/моль, $f=0,07$; б) 1 – $M_w=2600$ г/моль, $f=0,05$; 2 – $M_w=2340$ г/моль, $f=0,07$; 3 – $M_w=2330$ г/моль, $f=0,09$.

Утворення міцелоподібних структур було також підтверджено отриманими ДСР-вимірюваннями розчинів полімерів в точці ККМ (рис. 3.53). З отриманих залежностей видно, що при збільшенні кількості гідрофобного фрагменту МП, спостерігається тенденція до зменшення розмірів міцелярних структур і їх полідисперсності, очевидно, пов'язано зі збільшенням компактності упакування полімерних ланцюгів. Крім того, розміри структур, що утворюють мПЕГ-вмісні олігомери в розчинах є дещо нижчими порівняно з МПС олігомерів з фрагментами ПЕГ, що може бути зумовлене утворенням ди- та триблок кополімерів відповідно.

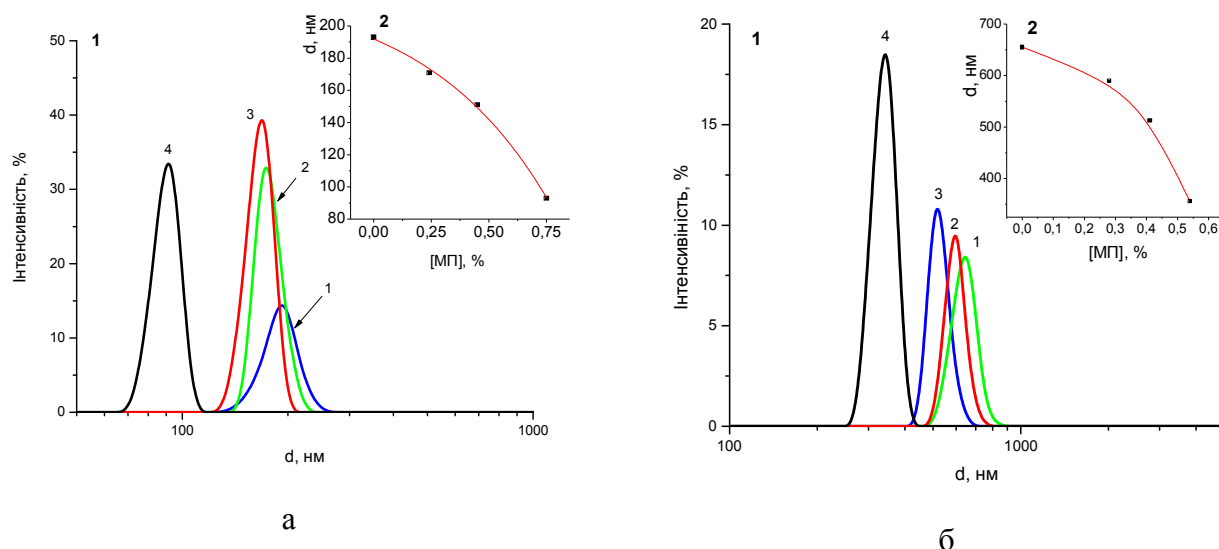


Рис. 3.53. Гідродинамічні діаметри міцелярних структур, які утворюють в розчині блок коолігомери мПЕГ-блок-оліго(NBPI)-МП (а, 1) та ПЕГ-блок-оліго(NBPI)-МП (б, 1) з різною молекулярною масою M_w і функціональністю по МП та залежність середнього діаметру міцелярних структур від вмісту кінцевих пероксидних фрагментів в кополімерах (а, 2; б, 2): а) 1 – $M_w=1900$ г/моль, $f=0,03$; 2 – $M_w=1760$ г/моль, $f=0,05$; 3 – $M_w=1600$ г/моль, $f=0,07$; 4 – $M_w=1550$ г/моль, $f=0,09$; б) 1 – $M_w=2600$ г/моль, $f=0,05$; 2 – $M_w=2600$ г/моль, $f=0,07$; 3 – $M_w=2340$ г/моль, $f=0,09$; 4 – $M_w=2330$ г/моль, $f=0,09$.

Для коолігомерів мПЕГ-блок-полі(NBPI)-МП також було визначено залежність розмірів міцелярних структур від молекулярної маси фрагментів мПЕГ, що використовувалися при ініціюванні полімеризації (рис. 3.54). При збільшенні молекулярної маси мПЕГ від 550 до 5000 г/моль, спостерігається помітне зростання розмірів міцелярних структур.

Кополімери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та МП-оліго(ДМАЕМ)-блок-ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП ди- та триблочної будови, відповідно, містять амфіфільні блоки ПЕГ та гідрофільні блоки оліго(ДМАЕМ) і гідрофобні кінцеві фрагменти МП. Амфіфільна природа блок-кополімерів обумовлює їх поверхневу активність та здатність утворювати МПС при досягненні критичної концентрації міцелоутворення.

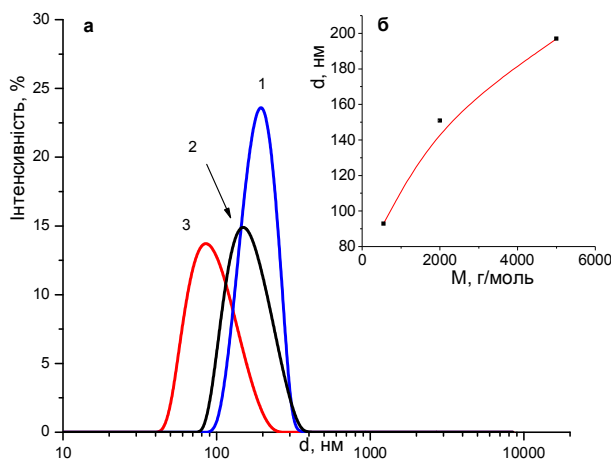


Рис. 3.54. Гідродинамічні діаметри міцелярних структур, які утворюють в розчині блок коолігомери мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП з різною молекулярною масою мПЕГ фрагментів, та залежність середнього діаметру міцелярних структур від молекулярної маси мПЕГ (б): 1 – 5000 г/моль, 2 – 2000 г/моль, 3 – 550 г/моль.

Як показано у підрозділі 3.1.2 та 3.1.3, довжини ланцюгів з ланок ДМАЕМ в молекулах блок-кополімерів та відносний вміст кінцевих гідрофобних фрагментів МП в них визначаються топомією їх отримання та залежать від рН середовища. Це пояснює відмінності ізотерм поверхневого натягу блок-кополімерів, отриманих при різному значенні рН (рис. 3.55).

На ізотермах поверхневого натягу розчинів олігомерів з різним відносним вмістом кінцевих МП фрагментів присутні характерні для поверхнево-активних сполук злами, що відповідають ККМ. Збільшення відносного вмісту гідрофобного пероксидного фрагменту та зменшення довжини ланцюгів з ланок ДМАЕМ підвищує поверхневу активність полімерів, отриманих у водно-лужному середовищі та сприяє утворенню МПС, про що свідчать менші значення критичних концентрацій, при яких МПС утворюються. В той час як полідисперсні олігомери із довгими блоками з ланок ДМАЕМ та меншим відносним вмістом гідрофобних фрагментів МП, синтезовані у нейтральному середовищі, характеризуються меншою поверхневою активністю і утворюють МПС при більших концентраціях в розчині (3.55, б).

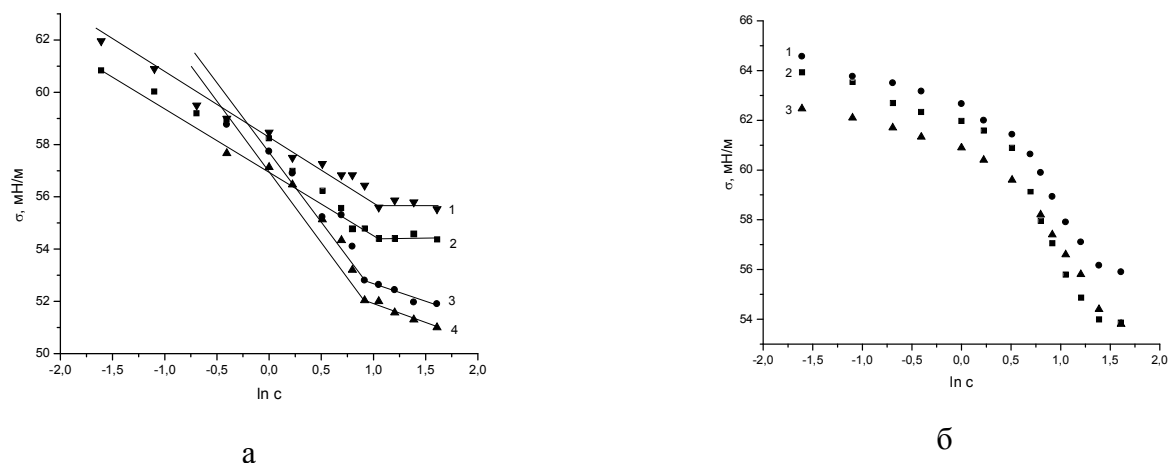


Рис. 3.55 Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полімерів з різною молекулярною масою і функціональністю по МП, синтезованих при рН=10 (а) та рН=7 (б): а) 1 – $M_w=13300$ г/моль, $f=0,19$; 2 – $M_w=11200$ г/моль, $f=0,20$; 3 – $M_w=9400$ г/моль, $f=0,26$; 4 – $M_w=5300$ г/моль, $f=0,30$; б) 1 – $M_w=13900$ г/моль, $f=0,12$; 2 – $M_w=14000$ г/моль, $f=0,14$; 3 – $M_w=13600$ г/моль, $f=0,18$

Дослідження ДСР розчинів полімерів в точці ККМ підтверджує утворення ними міцелоподібних структур (рис. 3.56), розміри та розподіли за розміром яких також визначаються довжиною ланцюгів з ланок ДМАЕМ та відносним вмістом гідрофобних фрагментів МП.

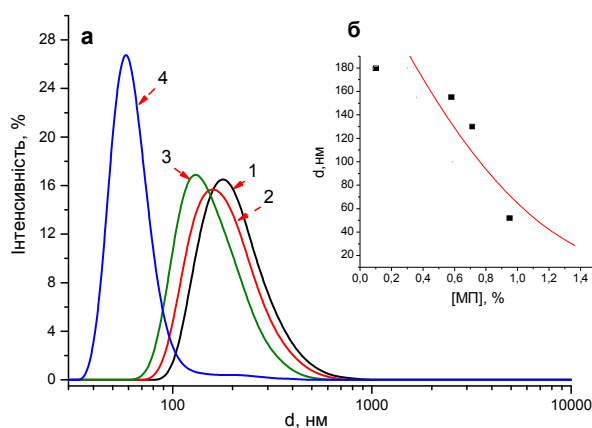


Рис. 3.56. Гідродинамічні діаметри міцелярних структур, які утворюють в розчині блок олігомери мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отримані при рН=10, з різною молекулярною масою та функціональністю по МП: 1 – $M_r=13300$ г/моль, $f=0,19$; 2 – $M_r=11200$ г/моль, $f=0,20$; 3 – $M_r=9400$ г/моль, $f=0,26$; 4 – $M_r=5300$ г/моль, $f=0,30$ (а) та залежність середнього діаметру міцелярних структур від вмісту кінцевого пероксидного фрагменту в кополімері (б) ($[полімеру]=2,5\%$, $M_n(мПЕГ)=550$ г/моль, $T=298$ К)

Як видно з ДСР залежностей, збільшення вмісту МП та зменшення молекулярної маси блоків оліго(ДМАЕМ) в молекулах блок-кополімерів, синтезованих у водно-лужному середовищі, забезпечує утворення структур з меншим розміром та вузьким розподілом за розмірами. Ці результати підтверджують також дані, отримані з ТЕМ-фотографій розчинів полімерів в точці ККМ (рис. 3.57). Збільшення вмісту кінцевих фрагментів МП забезпечує зменшення розмірів та полідисперсності МПС, які утворюють полімерні ланцюги в розчині.

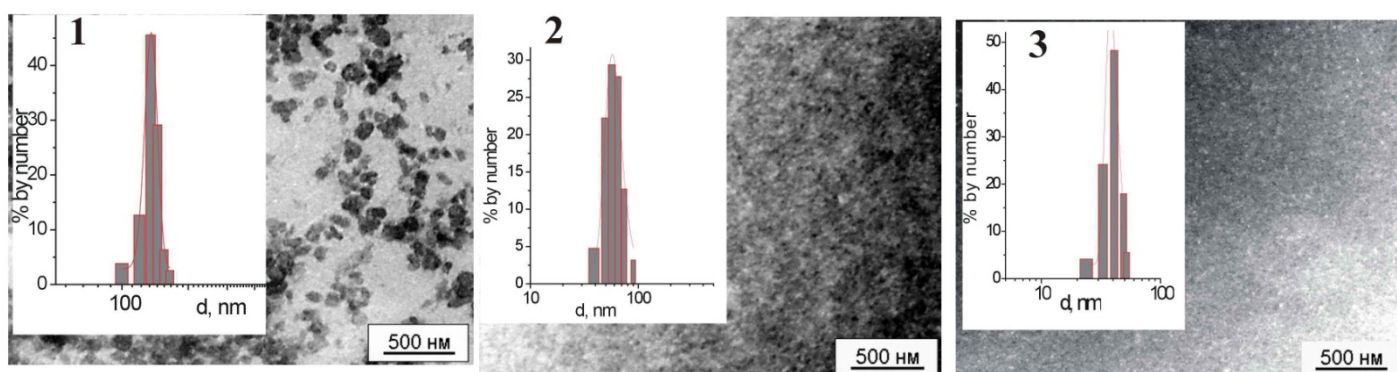


Рис. 3.57. ТЕМ зображення міцелярних структур, які утворюють в розчині мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП з різним вмістом кінцевих фрагментів МП в олігомерах ([МП]: 1 – 0,58%; 2 – 0,71%; 3 – 0,95%) (на виносках - гістограми розподілу за розміром міцелярних структур)

Розчини блок-кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, синтезованих при $pH=10$, підпорядковуються відомим реологічним залежностям, властивим неіонним полімерам, в'язкість яких при розведенні зменшується (рис. 3.58). В'язкість ж розчинів полімерів, отриманих при $pH=7$, при розведенні починає різко зростати, що пояснюється, очевидно, поліелектролітним ефектом, обумовленим наявністю позитивного заряду на атомах Нітрогену ланок ДМАЕМ внаслідок кватернізації молекулами HCl (див. експ.). Лише при додаванні до розчину блок-кополімеру низькомолекулярного електроліту KCl , який пригнічує поліелектролітний ефект внаслідок надлишку протиіонів біля атомів Нітрогену, в'язкість розчину при зменшенні концентрації олігомеру знижується.

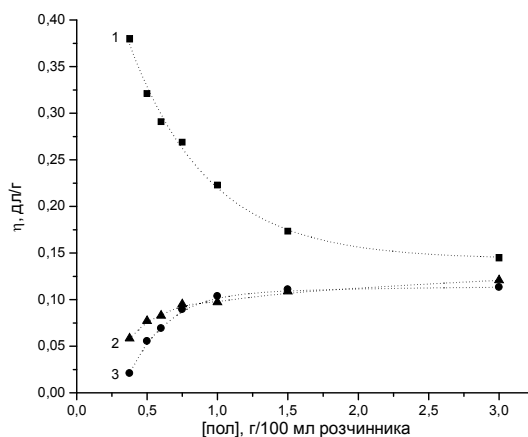


Рис. 3.58. Приведена в'язкість $\eta_{пр}$ розчинів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, синтезованих при рН=7 (1, 3) та рН=10 (2),: 1,2 - ДМФА, 3 - 1% водний р-н КСІ.

Результати вимірювання приведеної в'язкості розчинів полімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, отриманих у ДМФА, показують, що вони також проявляють поліелектролітні властивості (рис. 3.59).

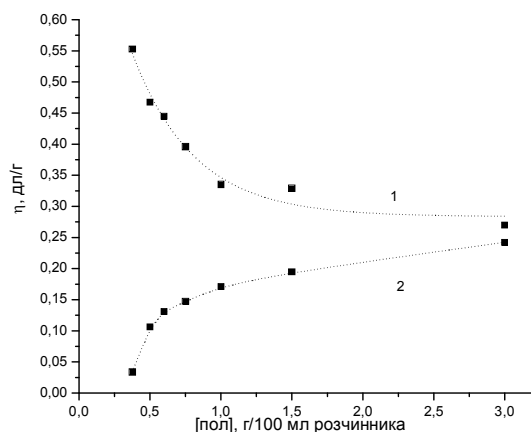


Рис. 3.59. Приведена в'язкість $\eta_{пр}$ розчинів ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП в ДМФА (1) та в 1% водному розчині КСІ (2)

Видно, що додавання КСІ до розчину полімеру пригнічує появу поліелектролітного ефекту і розведення розчину супроводжується зниженням значення приведеної в'язкості.

Варто зазначити, що поліелектролітні властивості досліджуваних полімерів залежать не лише від властивостей блоку поліДМАЕМу, адже ПЕГ сам по собі іонізуватися в результаті взаємодії з водою та утворює слабкі кислоти розчини у воді

[122]. Було показано, що при додаванні мономерного ДМАЕМу до розчину мПЕГу, відбувається різке зростання в'язкості системи, що свідчить про утворення міжмолекулярної електростатичної взаємодії між аміногрупами ДМАЕМу та ланцюгом мПЕГу (рис. 3.60). Імовірно, така ж взаємодія буде відбуватися між мПЕГу та блоком поліДМАЕМу при розчиненні кополімеру, що також буде визначати в'язкість системи.

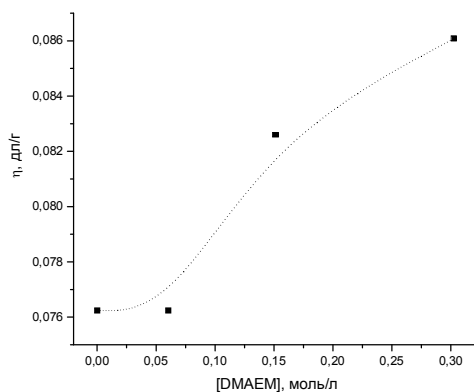


Рис. 3.60. Зміна приведеної в'язкості водного р-ну мПЕГ при додаванні мономерного ДМАЕМу ($[\text{мПЕГ}] = 0,18$ моль/л, $M_r(\text{мПЕГ}) = 550$ г/моль, $T = 298$ К)

Із кватернізацією аміногруп ланок ДМАЕМу також, очевидно, пов'язані відмінності в формуванні МПС, про що свідчить вигляд ізотерм поверхневого натягу блок-кополімерів (рис. 3.55). Видно, що незважаючи на поверхневу активність блок-кополімерів, на ізотермах відсутні чіткі перегини, що характеризують утворення гідрофобних зон МПС. Це, на нашу думку, обумовлене розгортанням та відштовхуванням блоків оліго(ДМАЕМ) внаслідок наявності в них однойменно заряджених ланок, що утруднює їх самоорганізацію.

Цікавою є наявність прямолінійної ділянки на залежності приведеної в'язкості розчину блок-кополімеру в широкому діапазоні його концентрацій. На нашу думку, це пояснюється наявністю в структурі кополімеру блоку мПЕГ, жорстка конформація якого не залежить ні від концентрації ні від полярності розчину.

Блок-кополімери подібної структури мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, отримані полімеризацією у ДМФА, є поверхнево-активними речовинами та утворюють в розчині МПС. Причому, їм властиві значно нижчі значення поверхневого натягу в точці ККМ у порівнянні з полімерами, синтезованими у

водних розчинах, що видно з їхніх ізотерм поверхневого натягу (рис. 3.61). Якщо для розчинів полімерів, отриманих у водному середовищі, значення σ в точці ККМ знаходяться в межах 51-56 мН/м, залежно від вмісту МП, то величина поверхневого натягу полімерів, отриманих в ДМФА, є 40 мН/м і менше.

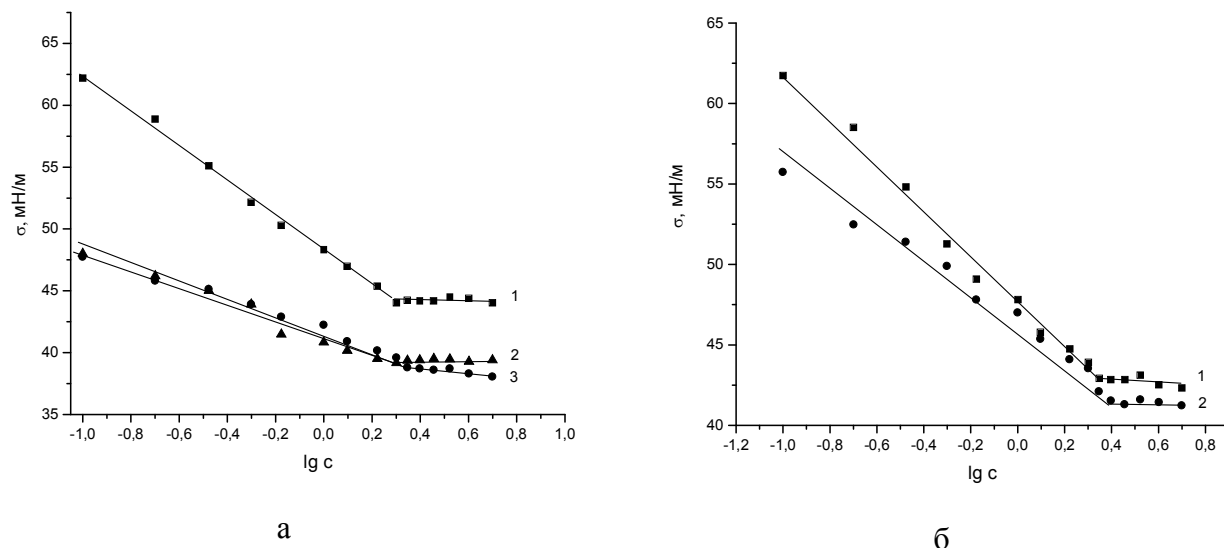


Рис. 3.61. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (а) та ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (б) з різною функціональністю по МП, отриманих в ДМФА: 1 – 0,09; 2 – 0,10; 3 – 0,12.

Зростання поверхневої активності блок-кополімерів, отриманих в ДМФА, очевидно, пояснюється зменшенням їх молекулярної маси при незмінній довжині блоку мПЕГ в молекулі, який, на нашу думку, визначає збільшення гідрофобного внеску у ГГБ молекули та збільшення її поверхневої активності, навіть при меншому вмісті молекул з гідрофобним кінцевим фрагментом МП в полімерах, отриманих в ДМФА.

Про визначальний внесок блоку мПЕГ у колоїдно-хімічні властивості блок-кополімерів свідчать результати досліджень розмірів МПС, що утворюють водні розчини мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП в точці ККМ (рис. 3.61). Блок-кополімери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, отримані у водному та органічному середовищах, хоча їх молекулярні маси суттєво відрізняються, утворюють МПС практично одного розміру (рис. 3.56, 3.62). Це пов'язано з тим, що розміри МПС полімерів з мПЕГ та гнучким ланцюгом поліДМАЕМу визначаються розміром саме жорсткого ланцюга мПЕГу фіксованої довжини.

В той же час, у гомологічному ряду полімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, отриманих в ДМФА, при збільшенні концентрації передавача ланцюга МП, що спричиняє одночасно зменшення довжини ланцюга оліго(ДМАЕМ) та збільшення виходу полімерів з кінцевими гідрофобними фрагментами МП, спостерігається зростання поверхневої активності полімерів, зменшення розмірів та звуження розподілу за розмірами МПС, утворюваних ними в розчині (рис. 3.61). Полімери, отримані полімеризацією в аналогічних умовах, але без МП як передавача ланцюга, мають більшу молекулярну масу та поширений молекулярно-масовий розподіл, не містять кінцевий гідрофобний фрагмент МП і утворюють, як наслідок, МПС більшого розміру з широким розподілом за розмірами.

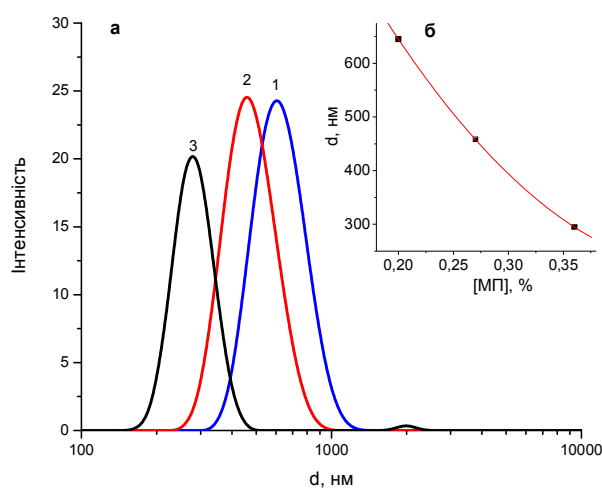


Рис. 3.62. Гідродинамічні діаметри МПС, утворених у водних розчинах блок коолігомерами мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП з різною молекулярною масою та функціональністю по МП: 1 – $M_r=5700$ г/моль, $f=0,09$; 2 – $M_r=4700$ г/моль, $f=0,1$; 3 – $M_r=4550$ г/моль, $f=0,12$ ($[полімеру]=2,5\%$, $M_r(мПЕГ)=550$ г/моль, $T=298$ К, H_2O)

Дослідження залежності поверхневого натягу водних розчинів аніонних олігоелектролітів мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП від концентрації (рис. 3.63) свідчать про їх підвищену поверхневу активність, а наявність зламу на ізотермі поверхневого натягу при досягненні ККМ – про утворення ними в розчині міцелоподібних структур. Ізотерми поверхневого натягу свідчать про визначальний вплив МП в реакційній системі при синтезі блок-кополімерів на їх колоїдно-хімічні властивості. Із збільшенням концентрації передавача ланцюга в системі внаслідок

зменшення довжини блока оліго(ВА-ко-МАНГ) та збільшення відносного вмісту гідрофобних кінцевих фрагментів МП суттєво зростає поверхнева активність кополімерів та відповідно їх здатність до утворення МПС в розчині.

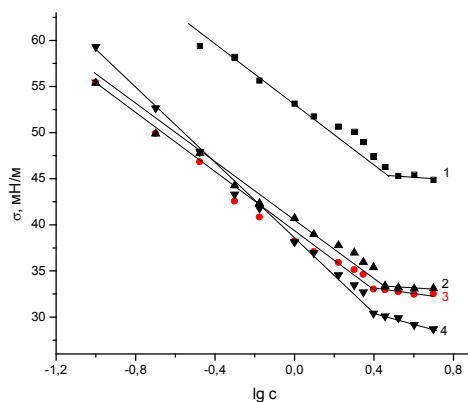


Рис. 3.63. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП з різним вмістом МП: 1 – 1,10 %, 2 – 1,20%, 3 – 1,35%, 4 – 1,70%

Гідродинамічні діаметри МПС, утворених олігоелектролітами з блоками оліго(ВА-ко-МАНГ) у лужних розчинах, суттєво більші ніж МПС блок-кополімерів з блоком оліго(ДМАЕМ) (рис. 3.64).

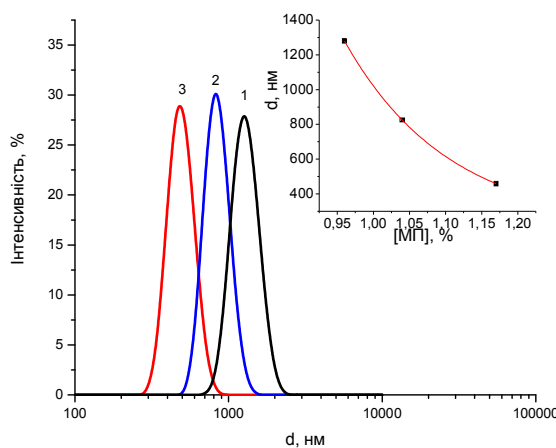


Рис. 3.64. Гідродинамічні діаметри МПС, утворених у водних розчинах блок коолігомерами мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП з різним вмістом МП, отриманих в ДМФА: 1 - 0,96%, 2 - 1,04%, 3 - 1,17% ($[полімеру]=2,5\%$, $M_r(мПЕГ)=550$ г/моль, $T=298$ K)

Це, на нашу думку, пояснюється як розгортанням блоків оліго(ВА-ко-МАНГ) в результаті іонізації карбоксильних груп, регулярно розташованих вздовж ланцюга,

так і відштовхуванням однойменно заряджених молекул. Це спричиняє утруднення для їхньої самоорганізації у водно лужному розчині з утворенням МПС.

Утворення аніонними блок-олігомерами гідрофобних зон МПС в розчині при досягненні певної критичної концентрації підтверджується дослідженнями солюбілізації Судану (III) (рис. 3.65). Стрибок на кривій залежності оптичної густини при досягненні критичної концентрації блок-коолігомеру в розчині свідчить про солюбілізацію барвника в гідрофобних зонах МПС, утворюваних полімером.

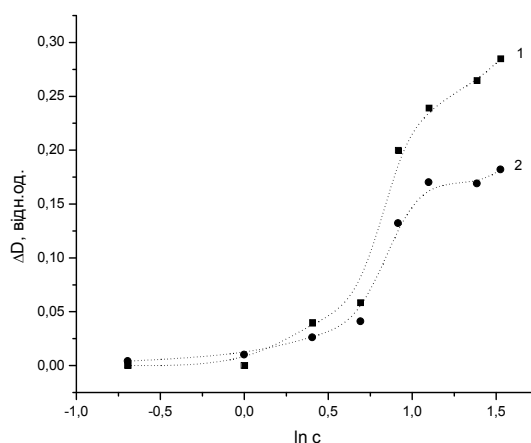


Рис. 3.65. Зміна оптичної густини розчинів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)- (2) при солюбілізації Судану III ($T=298$ К)

Аніонні блок-кополімери мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП у водно лужних розчинах проявляють поліелектролітні властивості, про що свідчить вимірювання приведеної в'язкості розчинів цих полімерів (рис. 3.66).

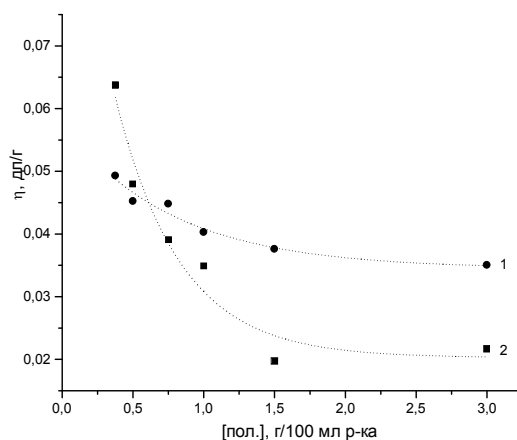


Рис. 3.66. Залежності приведеної в'язкості $\eta_{пр}$ розчинів мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП в ацетоні (1) та в H_2O (2)

Кінетичні, структурні та колоїдно-хімічні дослідження, представлені у підрозділах, свідчать про синтез функціональних поверхнево-активних полімерів гетеротелехелатної, блочної та розгалуженої будови, які поєднують в молекулах фрагменти та блоки природного та синтетичного походження та містять контрольовану кількість пероксидних фрагментів. Наявність пероксидних центрів генерування вільних радикалів у прекурсорах - макроініціаторах обумовлює можливість конструювання функціональних полімерних наноматеріалів із заданими колоїдно-хімічними, реологічними, фізичними та хімічними властивостями радикальною полімеризацією функціональних мономерів, ініційованою ними в середовищах різної полярності. Дослідженню реакцій розкладу, ініціювання та полімеризації з метою отримання нових гібридних кополімерів присвячений наступний підрозділ.

3.6. Радикальні реакції функціональних макроініціаторів гетеротелехелатної та блочної будови з пероксидними фрагментами МП

У даному підрозділі досліджено кінетичні особливості розкладу поверхнево-активних полімерів з пероксидними фрагментами МП, які супроводжуються утворенням функціональних полімерних радикалів, та полімеризації, ініційованої ними в середовищах різної полярності, а також результати досліджень структурних, молекулярно-масових та колоїдно-хімічних властивостей нових гібридних блок-кополімерів.

3.6.1. Дослідження розкладу кінцевих пероксидних груп МП гібридних поверхнево-активних олігомерів блочної та розгалуженої будови

Нові гібридні блок-кополімери, які містять поліетиленгліколеві блоки та блоки олігоелектролітів з кінцевими третбутиларилалкіл пероксидними фрагментами МП, є водо- та органорозчинними поверхнево-активними речовинами, здатними до утворення вільних радикалів та ініціювання полімеризації у водних та органічних середовищах.

Лінійний характер напівлогарифмічних анаморфоз кінетичних кривих термічного розкладу пероксидних груп блок-кополімерів з блоками ПЕГ та оліго(ДМАЕМ), а також незалежність величини константи швидкості розкладу МП

від їх концентрації (в діапазоні 0,013-0,039) в розчині (рис. 3.67, а; табл. 3.28) свідчать про підпорядкування процесу кінетичному рівнянню першого порядку. Порядок реакції розкладу МП за їх концентрацією в розчині близький до одиниці (рис. 3.67, б). Закономірності розкладу фрагментів МП в олігомерах є практично незмінними у широкому діапазоні температур. Видно, що досліджувані олігопероксиди є високотемпературними джерелами вільних радикалів, один з яких олігомер можливої будови *МП-оліго(ДМАЕМ)-блок-ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП*.

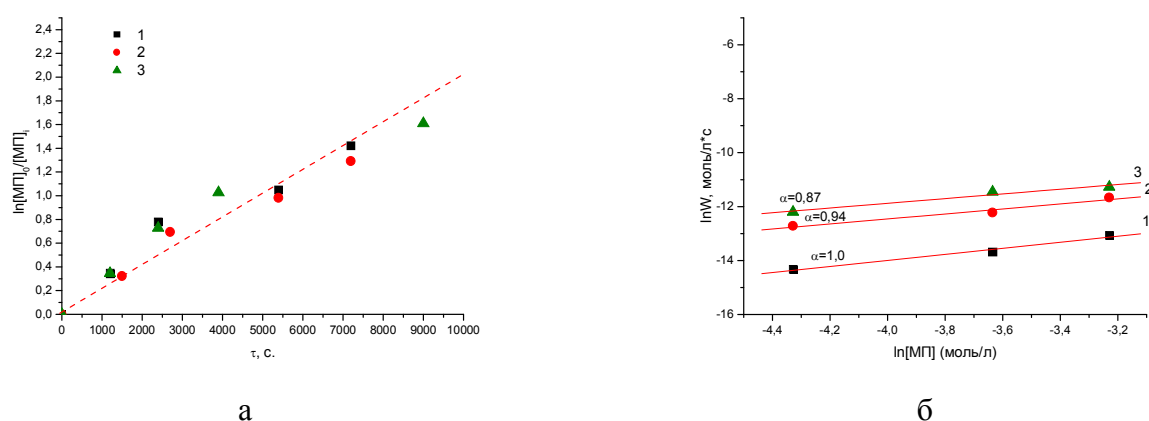


Рис. 3.67. Напівлогарифмічні анаморфози кінетичних кривих розкладу кінцевого пероксидного фрагменту блок кополімеру ПЕГ[-поліДМАЕМ-МП]₂ у Н₂О при 408 К, [МП] (ммоль/л): 1 – 0,013; 2 – 0,026; 3 – 0,039 (а) та залежність швидкості реакції розкладу фрагменту МП від його концентрації в розчині (в логарифмічних координатах): 1 – 393К; 2 – 408К; 3 – 498К.

Таблиця 3.28

Константи швидкості дисоціації та періоди напіврозпаду МП фрагментів ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП

Температура, К	[МП] ₀ , моль/л	$k \cdot 10^4, c^{-1}$	$k_{\text{ср}} \cdot 10^4, c^{-1}$	$\tau_{1/2} \cdot 10^{-3}, c$
393	0,013	0,33	0,33	20,8
	0,026	0,32		
	0,039	0,35		
408	0,013	1,80	1,76	3,95
	0,026	1,75		
	0,039	1,72		
428	0,013	7,40	7,37	0,94
	0,026	7,50		
	0,039	7,22		
440	0,013	17,6	17,3	0,40
	0,026	16,9		

Незалежність констант швидкостей термічного розкладу кінцевих пероксидних фрагментів МП, від їх початкової концентрації в водному розчині свідчить про дисоціацію пероксидних зв'язків МП, а експериментально визначені константи швидкостей (табл. 3.28) є константами швидкості гомолітичної дисоціації пероксидних зв'язків в молекулах блок-кополімерів.

Величини констант гомолітичної дисоціації пероксидних груп МП є близькими до визначених нами і розраховані за цими даними термодинамічні параметри термічного розкладу фрагментів МП в досліджених кополімерах та статистичних кополімерах ДМАЕМ, які були описані в роботі [115] практично однакові (табл. 3.29). Ці величини підтверджують, що входження фрагментів МП у полімерні ланцюги приводить до зниження енергії активації розкладу внаслідок часткової втрати кінетичних ступенів свободи в результаті жорсткої конформації, утворюваної полімерними ланцюгами у розчині.

Таблиця 3.29

Характеристики реакції дисоціації пероксидного зв'язку кополімерів з кінцевим фрагментом МП (вода)

Олігомер	E_a , кДж/моль	$\lg A$	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль.К)	ΔG^\ddagger , кДж/моль
ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП	120,0±8,5	11,3	116,5	-9,6	120,0
оліго(ДМАЕМ-ко-БА)-МП*	116,1±7,0	11,2	114,9	-8,6	118,3

* Данні із роботи [106]

Після досягнення критичної концентрації утворення гідрофобних зон МПС молекулами МП - оліго(ДМАЕМ) – блок – ПЕГ – блок - оліго(ДМАЕМ) - МП у водному розчині спостерігається (рис. 3.68) залежність константи швидкості розкладу пероксидних фрагментів МП від їх концентрації. Це, очевидно, як і у роботі [106], пояснюється локалізацією та розкладом гідрофобних пероксидних фрагментів МП у МПС, що сприяє їх індукованому розкладу.

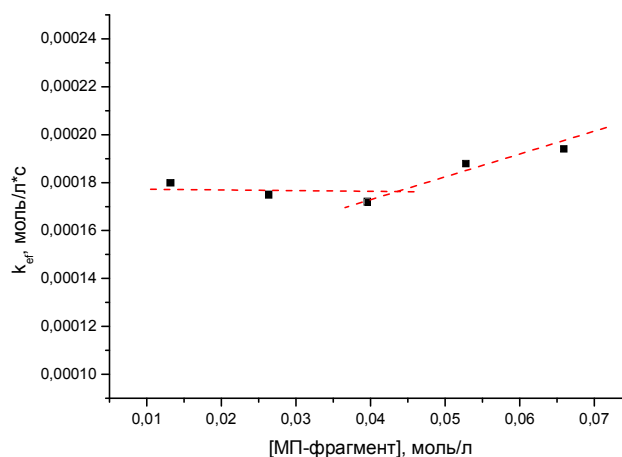


Рис. 3.68. Залежність константи розпаду пероксидних фрагментів в блок-кополімері ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП від їх концентрації в розчині ($T=408\text{ K}$, H_2O)

Газохроматографічні дослідження кінцевих продуктів розкладу пероксидних фрагментів МП в молекулах гетеротелехелатних та блок-кополімерів підтверджують наявність серед них *трет*бутилового спирту і ацетону, які виникають в результаті перетворення вільних радикалів, що утворюються при термічній дисоціації та/або індукованому розкладі пероксидних груп МП.

Таким чином, досліджені поверхнево-активні гетеротелехелатні, блок- та розгалужені полімери є перспективними макроініціаторами радикальної полімеризації, в тому числі, вододисперсійної, для цільового отримання нових поліфункціональних нано- і мікроматеріалів для різних потреб біології, фізики та медицини.

3.6.2. Синтез функціональних наночастинок блок-кополімерів стиролу у водних дисперсіях

Проблеми емульсійної полімеризації, як одного з основних промислових методів отримання полімерів, а також функціональних полімерних наноструктур постійно привертають увагу дослідників. Це пов'язано з необхідністю вдосконалення процесів синтезу полімерів і латексів, контролю їх розміру та будови для підвищення їх якості та створення матеріалів на їх основі з заданим комплексом властивостей. В кінці 20-го сторіччя виникли нові завдання з розробки полімерних дисперсій, які б відповідали специфічним вимогам не тільки до розміру та розподілу

частинок за розміром, але також до будови їх ядра і властивостей поверхневого шару, товщини, функціональності, реакційної здатності і стабільності поверхневої структури. Ці вимоги були сформульовані у зв'язку з появою нових можливостей використання полімерних дисперсій для медичного, біологічного і біотехнологічного застосування. Потреби в таких полімерних дисперсіях не є великотоннажними, але їх розробка та отримання вкрай важливі для розвитку нової техніки.

Нові блок-кополімери ПЕГ або мПЕГ та блоків оліго(ДМАЕМ) або оліго(НВП), які містять кінцеві пероксидні фрагменти МП, є водорозчинними поверхнево-активними речовинами, утворюють у водному розчині міцелоподібні структури та утворюють вільні, в тому числі, олігомери, радикали.

Із кінетичних кривих (рис. 3.69) вододисперсійної полімеризації стиролу, ініційованої ПЕГ-вмісними олігоелектролітами катіонної МП-оліго(ДМАЕМ)-блок-ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (ПДМ), аніонної МП-оліго(ВА-ко-МАНГ)-блок-ПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП (ПВММ) та неіонної мПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (мПВМ) природи, видно, що полімеризація, ініційована катіонним ПДМ, характеризується меншою швидкістю та нижчим ступенем перетворення мономеру, ніж полімеризація, ініційована аніонним ПВММ або неіонним мПВМ, і не забезпечує утворення стабільної водної дисперсії поліСт.

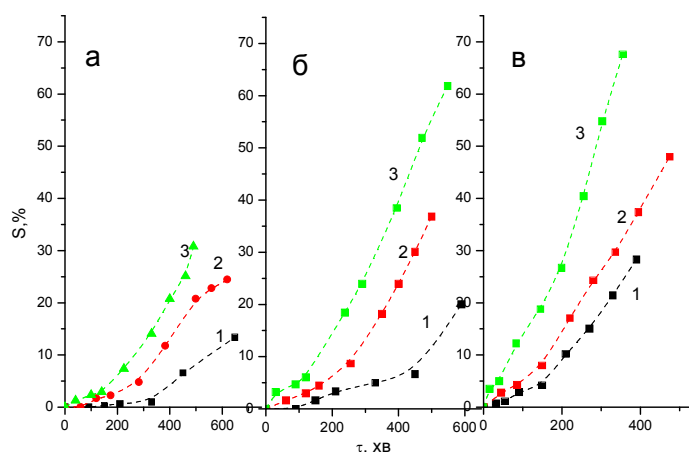


Рис. 3.69. Залежність ступеня перетворення Ст під час вододисперсійної полімеризації, ініційованої ПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (а), ПЕГ-блок-полі(ВА-МАНГ)-МП (б), мПЕГ-блок-полі(НВП)-МП (в) (мономер: $H_2O=1:5$, 355 K , $pH=5,0$ (а), $9,0$ (б), $7,0$ (в)). [макроініц.], %: 1 – 3%; 2 – 6%, 3 – 9%.

Це, на нашу думку, пояснюється, невисокою поверхневою активністю такого макроініціатора, який не забезпечує утворення достатньої кількості МПС та ПМЧ, що, як відомо, визначає швидкість вододисперсійної полімеризації. Використання поверхнево-активнішого ПВММ як макроініціатора приводить до помітного зростання швидкості полімеризації та виходу полімеру, але утворюються мало стабільні дисперсії полістирольних мікрочастинок (табл. 3.30). Відносно стабільні та унімодальні водні дисперсії полістирольних мікрочастинок утворюються в результаті дисперсійної полімеризації, ініційованої неіонним блок-кополімером мПВМ (рис. 3.70).

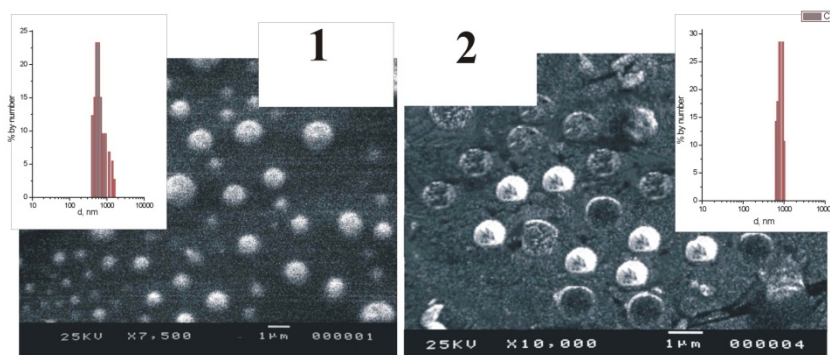


Рис. 3.70. СЕМ зображення полістирольних частинок, отриманих при ініціюванні ПВММ (1) та мПВМ (2)

Утворюються достатньо великі частинки (біля 1 мкм), але треба відмітити, що при використанні мПВМ, як емульгатора ініціатору частинки утворюються більш унімодальні. Це можна пояснити кращою стабілізуючою здатністю цього сурфактанту, а великий розмір частинок визначається великим розміром міцелярних структур, що утворюють макромолекули цього полімеру в розчині.

На нашу думку, низькі швидкість полімеризації, розмір частинок та стабільність утворених дисперсій при використанні як макроініціаторів катіонних та аніонних блок-кополімерів пояснюється не лише їх відносно низькими поверхневою активністю та швидкістю ініціювання в дослідженому діапазоні концентрацій, які визначають кількість і стабільність утворених МПС та ПМЧ, але й і будовою блок-кополімерів, які містять жорсткі ПЕГ блоки та гідрофобні пероксидні фрагменти МП з обох кінців. Це обумовлює особливості утворення, розмір та

будови МПС і, як наслідок, особливості топохімії полімеризації, розмір, форму частинок та їх будову. Раніше встановлено [115], що термічний розклад кінцевих пероксидних фрагментів функціональних поверхнево-активних олігомерів відбувається в локальних гідрофобних міцелоподібних зонах. Це спричиняє так званий «ефект клітки» та обумовлює низьку ефективність ініціювання. Більша поверхнева активність неіонного блок-кополімеру сприяє утворенню в дисперсійній системі більшої кількості менших за розміром МПС та ПМЧ, що приводить до збільшення швидкості вододисперсійної полімеризації та стабільності дисперсії.

Таблиця 3.30

Характеристики вододисперсійної полімеризації стиролу, ініційованої різними макроініціаторами

Тип макроініціатора	[макроініц.] на H ₂ O-фазу, %	[МП] на мономер, ·10 ² , моль/л	Швидкість полімеризації, ω·10 ⁴ , моль/(л·с)	Константа шв. пол., k·10 ³ , л/моль·с	Порядок реакції за ініц.	Розмір частинок, мкм
ПДМ	3	0,59	0,614	1,66	0,63	-
	6	1,18	1,08			-
	9	1,77	1,20			-
ПВММ	3	0,41	0,95	7,24	0,80	-
	6	0,83	1,57			1,2
	9	1,25	2,32			0,77
мПВМ	3	0,563	1,08	6,31	0,78	0,81
	6	1,11	1,84			0,72
	9	1,66	2,56			0,65

Порядки швидкості реакції полімеризації за концентраціями макроініціаторів, очевидно, є сумарними за ініціатором і емульгатором (табл. 3.30). Менший порядок швидкості полімеризації за концентрацією катіонного макроініціатора серед досліджених блок-кополімерів пояснюється тим, що внесок ПДМ як емульгатора у швидкість полімеризації є малим.

Із кінетичних характеристик (рис. 3.70, табл. 3.31) видно, що дисперсійна полімеризація стиролу у водно-спиртовому розчині відбувається з більшою швидкістю, а порядок швидкості за концентрацією макроініціатора зростає.

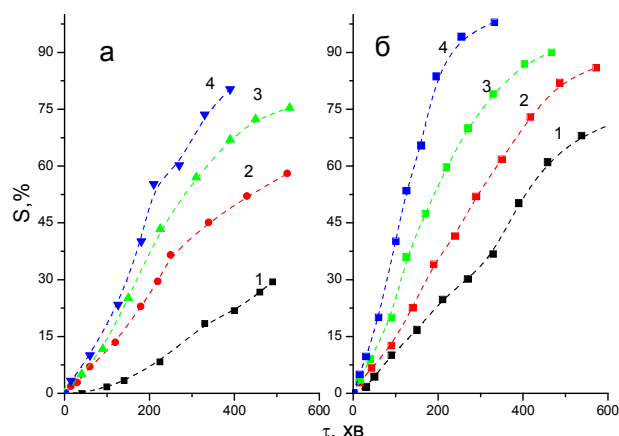


Рис. 3.71. Залежність ступеня перетворення S_t від часу вододисперсійної полімеризації, ініційованої ПДМ (а), мПДМ (б) в присутності ізопропілового спирту (20% на H_2O -фазу). $St:H_2O=1:5$, 353 K , $pH=6,0$. [макроініц.] у водній фазі, : 1 – 3%; 2 – 6%, 3 – 9%, 4 – 12%.

При введенні в систему спирту порядок швидкості реакції полімеризації за пегельованими блок кополімерами зростає майже до одиниці, що, очевидно, свідчить про збільшення внеску блок-кополімерів в процес емульсійної полімеризації як емульгаторів.

Таблиця 3.31

Характеристики вододисперсійної полімеризації стиролу, ініційованої різними олігопероксидами (353 K , $St:H_2O$ -фаза=1:5, суміш H_2O :ізопропіловий спирт 4:1)

Тип макроініціатора	[макроініц.] на H_2O -фазу, %	[МП] на мономер, $\cdot 10^2$, моль/л	Швидкість полімеризації, $\omega \cdot 10^4$, моль/(л·с)	Констант а шв. пол., $k \cdot 10^3$, л/моль·с	Порядок реакції за ініц.	Розмір частинок, мкм
ПДМ	3	0,59	1,19	10,0	0,85	0,89
	6	1,18	2,79			0,60
	9	1,77	2,77			0,46
	12	2,36	4,17			0,42
мПДМ	3	0,563	1,83	18,0	0,87	0,68
	6	1.11	3,14			0,59
	9	1.66	3,99			0,40
	12	2,22	6,65			0,35

Наявність набору структурно зв'язаних функціональних полімерних блоків підтверджено методами функціонального аналізу та дослідженнями ІЧ-спектрів (рис. 3.72) і молекулярно-масових характеристик кополімерів.

Таким чином, в результаті дисперсійної полімеризації, ініційованої блок-кополімерами з пероксидними фрагментами МП, утворюються полімерні мікрочастинки, що являють собою кополімери складної структури з блоками полістиролу та функціональними блоками молекули макроініціатора.

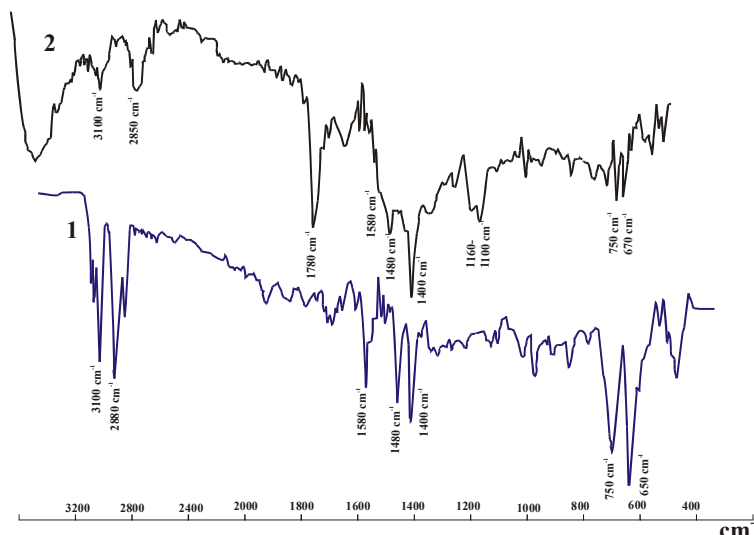


Рис. 3.72. ІЧ спектри полістиролу, отриманого при ініціюванні персульфату амонію (1) та кополімеру мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(СТ) (2), отриманого методом вододисперсійної полімеризації стирола ініційованої макроініціатором мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП

ІЧ спектри отриманого продукту (рис. 3.71) підтверджують структуру блок-кополімеру. У спектрі є смуги, що відповідають коливанням полістирольних фрагментів:

- коливання ароматичного кільця - 1580 cm^{-1}
- неплоскі деформаційні коливання С-Н у моно заміщених похідних бензолу - 750 cm^{-1} .

Також в спектрі спостерігаються смуги, які можна віднести до коливань функційних фрагментів полімерного макроініціатора:

- валентні коливання карбонільного фрагменту мета крилату (ДМАЕМ) – 1780 cm^{-1}
- асиметричні валентні коливання фрагменту –С-О-С- поліетиленгліколу в області $1160\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$.

Також в спектрі полістиролу та блок кополімеру спостерігаються спільні смуги в області $3100\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$, які відносяться до валентних коливань CH_2 - та CH -

фрагментів, а також в області 1480 см^{-1} та 1400 см^{-1} та $650\text{-}670\text{ см}^{-1}$, які відносяться до плоских деформаційних коливань С-Н полімерного ланцюга.

3.6.3. Дослідження розчинної полімеризації, ініційованої ПЕГ- вмісними блок-кополімерами з кінцевими пероксидними фрагментами МП у ДМФА

Полімеризація водорозчинних мономерів, ініційована блок-кополімерами з блоками мПЕГ або ПЕГ, які містять кінцеві пероксидні фрагменти МП, у воді має характерні особливості, які відрізняють її від дисперсійної полімеризації нерозчинного у воді стиrolу. Із кінетичних досліджень полімеризації АК, ініційованої макроініціаторами на основі блок-кополімерів ПЕГ різної природи, видно (рис. 3.73, табл. 3.32), що швидкості полімеризації визначаються лише концентрацією ініціюючих кінцевих пероксидних фрагментів.

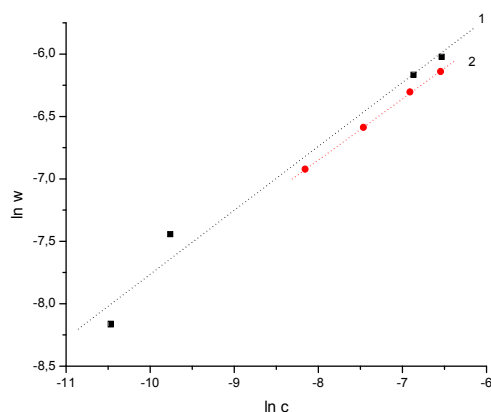


Рис. 3.73. Залежність швидкості полімеризації акрилової кислоти від концентрації пероксидних груп при ініціюванні олігопероксидами мПЕГ-оліго(НВП)-МП (1) та МП-блок-оліго(НВП)-ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (2) ($[акр. к-та]=1,0$ моль/л, $T=363$ К, H_2O)

Таблиця 3.32

Залежність параметрів радикальної полімеризації акрилової кислоти від типу олігопероксидного макроініціатора ($[акр. к-та]=1,0$ моль/л, $T=363$ К, H_2O)

Ініціатор	$[МП] \cdot 10^4$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	$K \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок по ініціатору
мПЕГ-оліго(НВП)-МП	0,3	2,85	7,13	0,51
	0,6	5,86		
	10,4	21,0		
	14,5	24,3		
ПЕГ-оліго(НВП)-МП	2,88	9,84	5,31	0,49
	5,76	13,8		
	10,0	18,3		
	14,4	21,5		

Порядки за концентрацією ініціатору при полімеризації акрилової кислоти у воді, на відміну від полімеризації стиролу, свідчать про квадратичний обрив полімерних радикалів. На нашу думку, розбіжності кінетичних характеристик полімеризації розчинних та нерозчинних у воді мономерів пояснюються різницею топомімії перебігу елементарних стадій їх полімеризації, ініційованої однаковими пероксидовмісними блок – кополімерними макроініціаторами. Хоча макроініціатори утворюють у водних розчинах МПС, ініціювання в результаті термічного розкладу гідрофобних пероксидних фрагментів МП відбувається на межі фаз МПС/ водний розчин. При полімеризації стиролу гідрофобний полістирольний радикал утворює ПМЧ, набряклу у мономері, і елементарні стадії росту та обриву відбуваються в частинках і підпорядковуються основним закономірностям вододисперсійної полімеризації. При полімеризації водорозчинної акрилової кислоти ланцюги поліакрилової кислоти, прищеплені до молекул макроініціатора покращують його розчинність у воді і елементарні стадії росту та обриву ланцюгів відбуваються в розчині і підпорядковуються закономірностям розчинної полімеризації. В результаті полімеризації АК утворюються в'язкі розчини нових блок-кополімерів у воді.

Із кінетичних кривих полімеризації ДМАЕМ, ініційованої олігопероксидами різного складу в середовищі ДМФА, видно (рис. 3.74), що швидкість полімеризації практично не залежить від природи макроініціатора і визначається лише концентрацією пероксидних фрагментів МП, і пропорційно зростає при збільшенні їх концентрації в розчині.

Константи швидкості полімеризації та порядки за ініціатором (табл. 3.33) для обох типів макроініціаторів також є близькими. Значення порядків за ініціатором вказують на лінійний механізм обриву полімерних радикалів. Це, очевидно, пояснюється погіршенням розчинності блок-кополімеру внаслідок прищеплення ланцюга полі(ДМАЕМ) та ефекту оклюзії, що обумовлює утруднення квадратичного обриву в результаті взаємодії макрорадикалів.

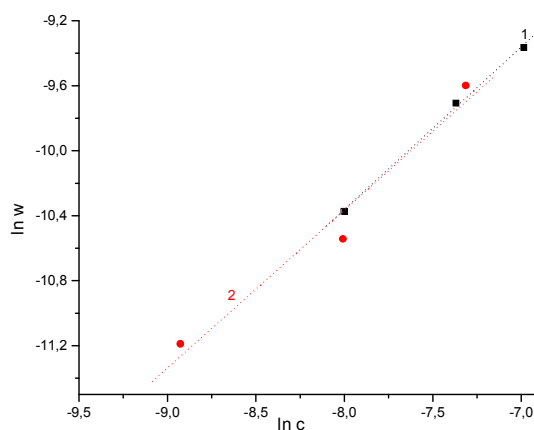


Рис. 3.74. Залежності швидкостей полімеризації ДМАЕМ, ініційованої мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та МП-оліго(НВП)-блок-ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП (2) від концентрації МП фрагментів ($[ДМАЕМ]=2$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

Таблиця 3.33

Кінетичні характеристики полімеризації ДМАЕМ, ініційованої блок-кополімерами з кінцевими фрагментами МП ($[ДМАЕМ]=2$ моль/л, 353К, ДМФА)

Ініціатор	$[МП] \cdot 10^4$, моль/л	$w \cdot 10^5$, моль/(л·с)	$K \cdot 10^2$, л/моль·с	Порядок по ініціатору
мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП	3,35	3,13	9,45	1
	6,30	6,09		
	9,25	8,57		
МП-оліго(НВП)-блок-ПЕГ-блок-оліго(НВП)-МП	1,33	1,38	7,42	0,97
	3,33	2,63		
	6,67	6,77		

Структуру отриманих в результаті радикальної полімеризації, ініційованої олігопероксидами, блок кополімерів підтверджували ^1H ЯМР спектроскопією. На рис. 3.75 наведений ^1H ЯМР-спектр полімеру полі(ДМАЕМ)-блок-оліго(НВП)-блок-ПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ).

Спектр містить сигнали, що відповідають протонам метиленових груп блоку ПЕГ (3,62 м.ч.), протонам метиленових груп піролідонового циклу ланок НВП - $-\text{CH}_2-\text{N}-$ з хімічним зсувом 3,50 м.ч. та $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ і $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ груп в області 2,20 - 1,90 м.ч. Прищеплення блоку ДМАЕМу підтверджується сигналами протонів метильних груп $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ з хім. зсувом 2,75 м.ч., метиленових груп $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ та $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ при 4,12 м.ч. та 2,57 м.ч. відповідно, а також піком з хім. зсувом 1,16 м.ч., що відповідає бічній метильній групі $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-$.

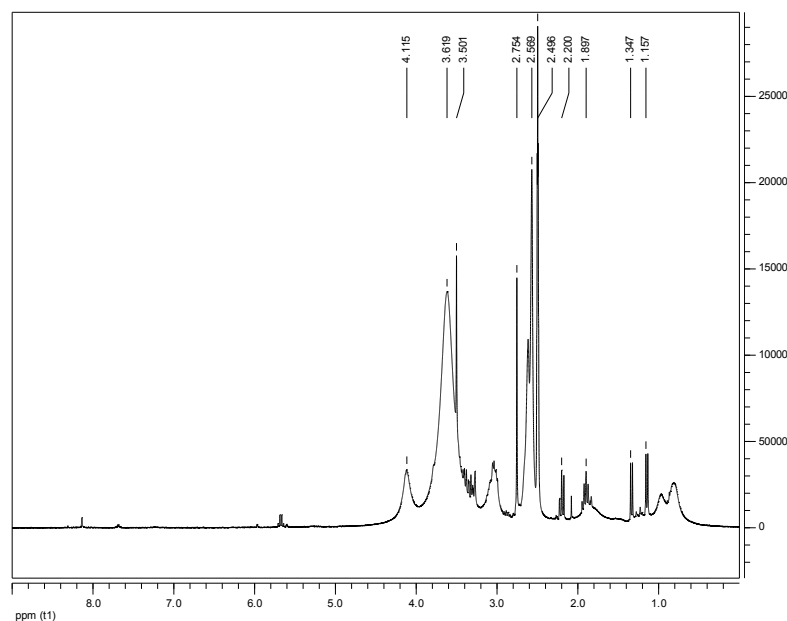


Рис. 3.75. ^1H ЯМР-спектр полімеру ПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) (мольне співвідношення ланок 0,9:13,8:85,3; $M_n=10200$ г/моль, $M_w=17600$ г/моль, $D=1,73$)

Швидкості полімеризації N-ізопропілакриламід (НІПАМ), ініційованої олігоелектролітами катіонного мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та аніонного мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП типів, помітно відрізняються, хоча константи швидкостей полімеризації є близькими (рис. 3.76). Причиною зменшення швидкості полімеризації, ініційованої макроініціатором - олігоелектролітом аніонного типу, на нашу думку, може бути часткова іммобілізація мономеру на ланцюгах макроініціатора за участю його карбоксильних груп, що зменшує концентрацію мономеру в розчині і, відповідно до рівняння швидкості полімеризації $W = K_{ef}[M][I]^n$, обумовлює зменшення швидкості. На користь припущення іммобілізації мономера і, можливо частково радикалів, що ростуть, на ланцюзі макроініціатора свідчать збільшення ефективної константи швидкості полімеризації та порядку швидкості за його концентрацією, який показує зростання тенденції до лінійного обриву полімерних радикалів. Хоча необхідно зазначити, що в основному гибель полімерних радикалів при полімеризації НІПАМ відбувається в результаті квадратичного обриву.

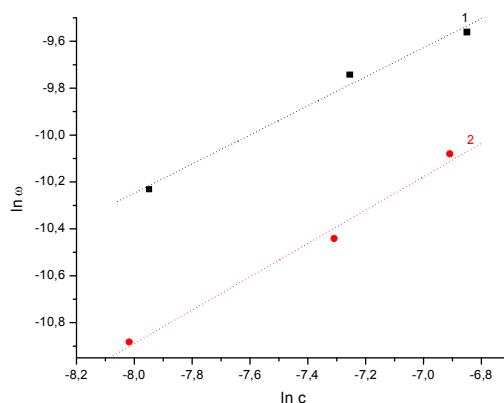


Рис. 3.76. Залежності швидкості полімеризації N-ізопропілакриламід (НІПАМ), ініційованої мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП (2), від концентрації фрагментів МП ($[NIPAM]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

Таблиця 3.34

Залежність параметрів радикальної полімеризації НІПАМу від типу олігопероксидного макроініціатора ($[NIPAM]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

Ініціатор	$[MP] \cdot 10^4$, моль/л	$w \cdot 10^5$, моль/(л·с)	$K \cdot 10^3$, л/моль·с	Порядок по ініціатору
мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП	3,53	3,60	5,05	0,62
	7,07	5,87		
	10,6	7,04		
мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП	3,33	1,88	5,55	0,71
	6,67	2,92		
	10,0	4,18		

На рис. 3.77 наведені ІЧ-спектри отриманих блок королімерів. Як і вихідні диблоки з ланками ДМАЕМу, спектри мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) містять сигнали при 1150 та 1100 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням етерних С–О–С груп мПЕГ. Утворення триблок кополімеру підтверджується появою на спектрах зразків характеристичних смуг при 1650 та 1540 cm^{-1} , викликаних коливанням С=О та N–H груп НІПАМ. Сигнали ланок ДМАЕМу перекриваються більш інтенсивними піками.

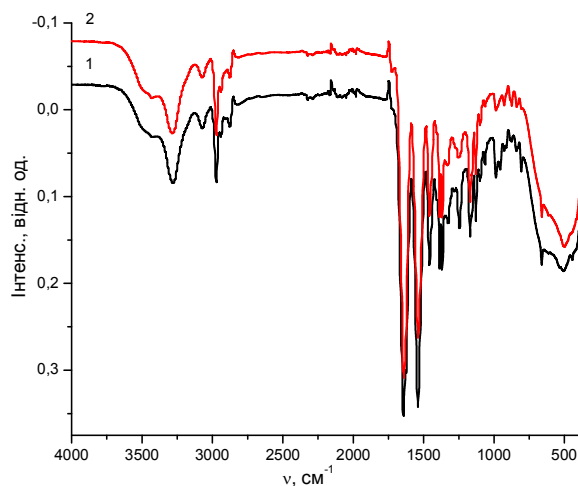
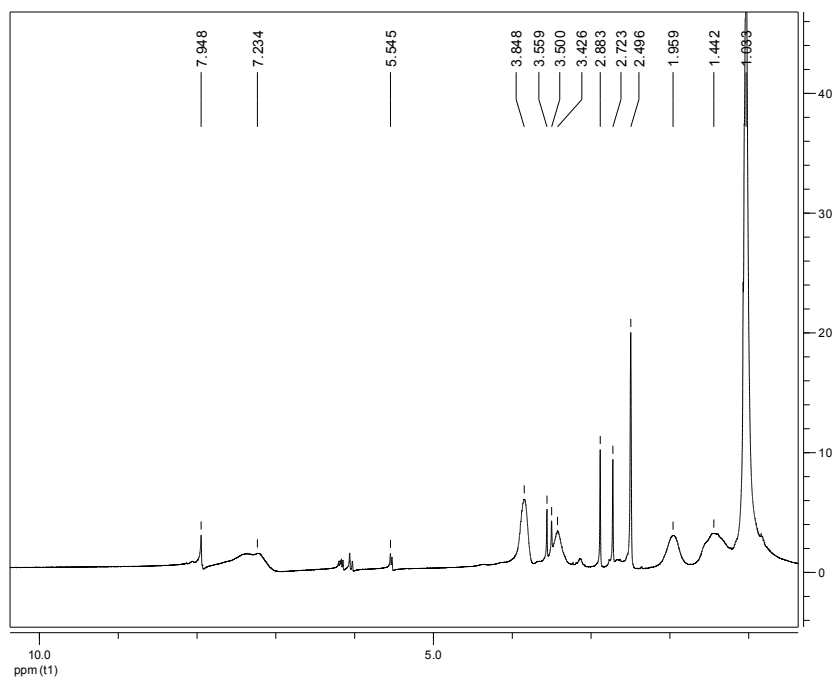


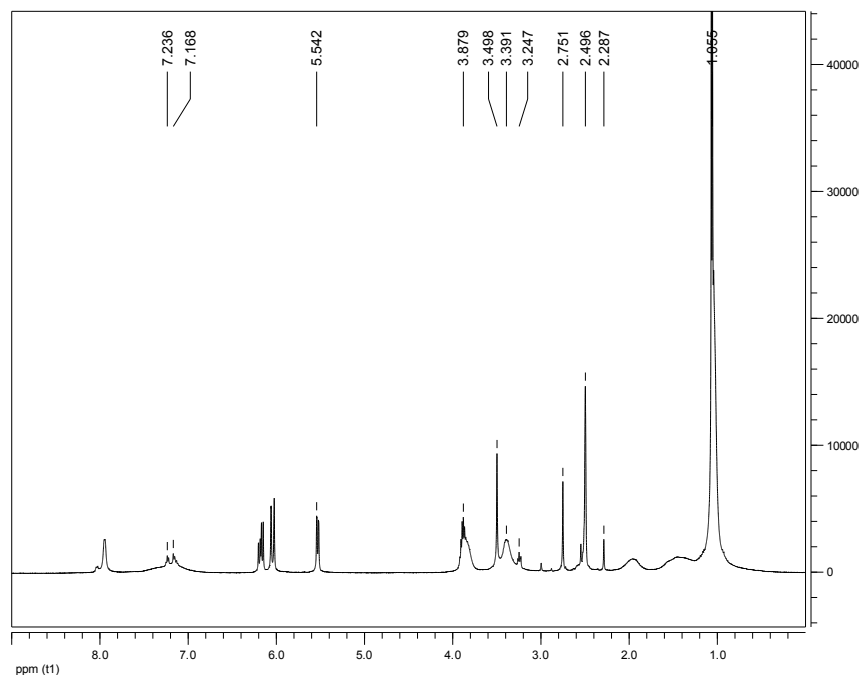
Рис. 3.77. ФП-ІЧ-спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ), отриманих при різній концентрації пероксидних фрагментів в олігопероксиді: 1 – $[MP]=3,53 \cdot 10^{-4}$, моль/л; 2 – $[MP]=7,07 \cdot 10^{-4}$, моль/л

На рис. 3.78 наведені 1H ЯМР спектри блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) та мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-блок-полі(НІПАМ). НІПАМ-ланки у полімерах можна ідентифікувати за такими сигналами: сигнал у області 1,03-1,05 м.ч. відповідає протонам метильних груп ізопропільної групи та сигнал протонів метинової групи $(CH_3)_2CH-NH-$ з хімічним зсувом 3,84 м.ч.; пік з хімічним зсувом 5,54 м.ч. відповідає протону амідної групи. Наявність ПЕГ в структурі полімеру підтверджується сигналами з хімічними зсувами при 3,42-3,56 м.ч 1H ЯМР-спектрів, що відповідає протонам CH_2 – груп основного ланцюга. Сигнали в області 2,73 м.ч. та 2,88 м.ч. (рис. 3.76, а) відповідають метильним $-CH_2-N-(CH_3)_2$ та метиленовим групам $-CH_2-N-(CH_3)_2$ ланок ДМАЕМу відповідно. Наявність кінцевої пероксидвмісної групи в структурі полімеру підтверджується присутністю в спектрі сигналів протонів бензольного кільця (7,234 м.ч.) та гем-диметильних груп (1,44 м.ч.).

Присутність ланок вінілацетату (рис. 3.78, б) підтверджує наявність вузького синглетного сигналу з хім. зсувом 2,28 м.ч., що належить протонам ацетильної групи. Протони МА слабо проявляються в магнітному полі. Сигнали протонів ланок НІПАМ та мПЕГ проявляються в тих самих областях, як і у випадку мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (рис. 3.78, б).



а



б

Рис. 3.78. ^1H ЯМР-спектри полімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (мольне співвідношення ланок 0,25:6,2:93,55) (а) та мПЕГ-блок-оліго(ВА-МА)-блок-полі(НІПАМ) (мольне співвідношення ланок 1,1:26,8:72,1)

Інтенсивність сигналів протонів ланок НІПАМу свідчать про те, що в результаті полімеризації утворюється блок поліНІПАМ значно більшої довжини, порівняно з молекулярними масами вихідних олігопероксидів. Ці припущення підтверджуються результатами елементного аналізу. Збільшення концентрації

пероксидних фрагментів в системі, а отже і активних центрів полімеризації, супроводжується зниженням молекулярної маси отриманих полімерів (табл. 3.35).

Таблиця 3.35

Структурні характеристики полімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) ($[NIPAM]=2,7$ моль/л, $T=353$ К, ДМФА)

[МП]·10 ⁴ , моль/л	Вміст полімерних блоків, % _{мольн}			M _w ·10 ⁻³ , г/моль	S, %
	мПЕГ	ДМАЕМ	НІПАМ		
3,53	0,20	4,95	94,85	62	61
7,07	0,25	6,2	93,25	50	79
10,6	0,30	8,45	91,25	37	84

Як показано на рис. 3.79, зі збільшення концентрації пероксидних фрагментів макроініціатора призводила до зростання конверсії НІПАМ та до зниження в'язкості розчинів полімеру, що пов'язано зі зменшенням їх молекулярної маси.

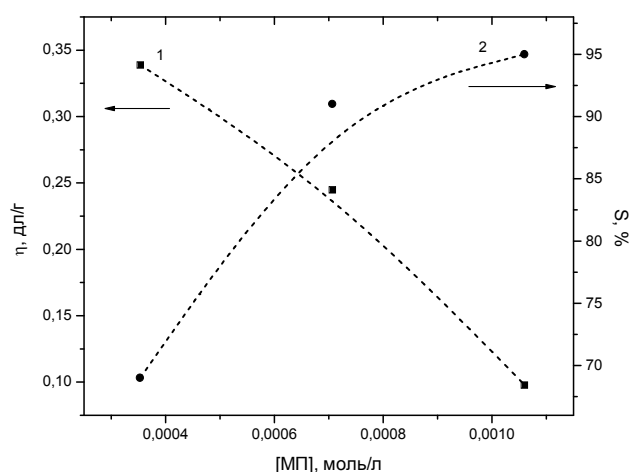


Рис. 3.79. Залежність в'язкості мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) (1) і конверсії НІПАМ (2) від концентрації пероксидних фрагментів макроініціаторів

Результати досліджень полімеризації, ініційованої гетеротелехелатними, блочними та розгалуженими пероксидовмісними кополімерами з фрагментами природного походження (рис. 3.80, табл. 3.36), свідчать про перебіг полімеризації та утворення гібридних кополімерів складної структури, які поєднують в молекулах, крім сахаридних або ліпидних природних фрагментів, блоки полімерів неіонної та поліелектролітної природи.

Кінетичні характеристики полімеризації, ініційованої гібридними макроініціаторами з фрагментами природного походження та пероксидними групами МП

($[i_{ніц.}] = 10\%_{монь}$, $[M] = 2,7$ моль/л, $T = 363$ К, ДМФА)

Ініціатор	Мономерна суміш	Конверсія, %	Швидкість полімеризації $w \cdot 10^4$, моль/(л·с)
Гл-блок-оліго(NВП)-МП	ВА:МАНГ (50:50)	17	1,16
	ДМАЕМ	56	2,85
цДк-блок-оліго(NВП)-МП	ДМАЕМ	50	1,45
Хл-блок-оліго(NВП)-МП	ДМАЕМ	62	1,48

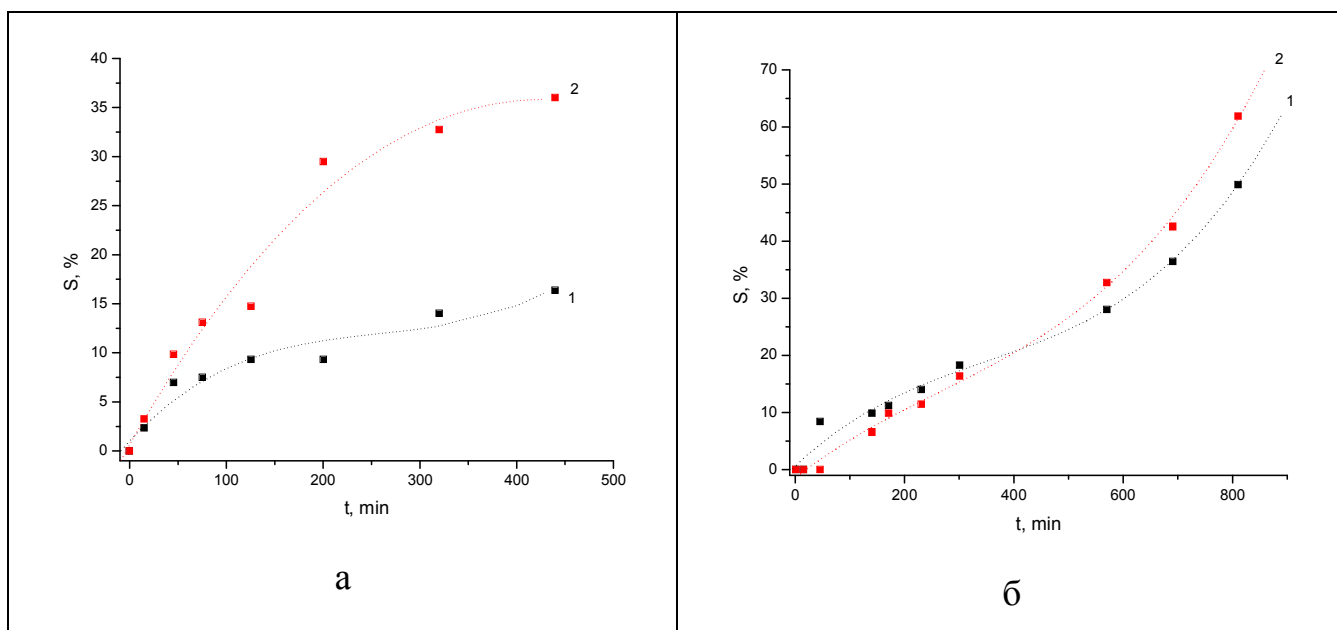


Рис. 3.80 Кінетичні криві радикальної полімеризації, ініційованої олігопероксидами з фрагментами природного походження: а) макроініціатор - Гл-блок-оліго(NВП)-МП (1 - ДМАЕМ, 2 - ВА, МАНГ); б) 1 - цДк-блок-оліго(NВП)-МП, 2 - Хл-блок-оліго(NВП)-МП (ДМАЕМ) ($[i_{ніц.}] = 10\%_{монь}$, $[мон] = 2,7$ моль/л, $T = 363$ К, ДМФА)

Підвищення поверхневої активності утворених триблок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), порівняно з вихідними олігопероксидами - макроініціаторами підтверджує утворення нових гібридних кополімерів в результаті структурного входження блоку полі(ДМАЕМ). (рис. 3.81)

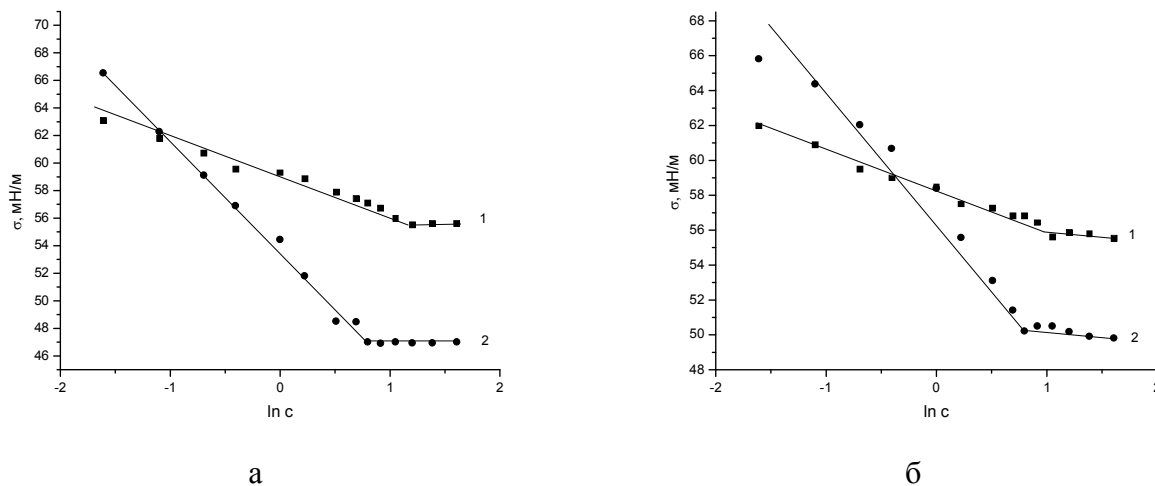


Рис. 3.81. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів вихідних диблок олігопероксидів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та отриманих на їх основі триблоків мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ) (2): а) 1 - $M_w=11200$ г/моль, $f=0,21$; 2 - $[MP]=6,3 \cdot 10^4$, моль/л; б) 1 - $M_w=13570$ г/моль, $f=0,18$; 2 - $[MP]=4,0 \cdot 10^4$, моль/л

Також, порівняно з вихідними олігопероксидами, полімери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), за рахунок збільшення довжини полімерного ланцюга, утворюють міцелоподібні структури значно більшого розміру (рис. 3.82).

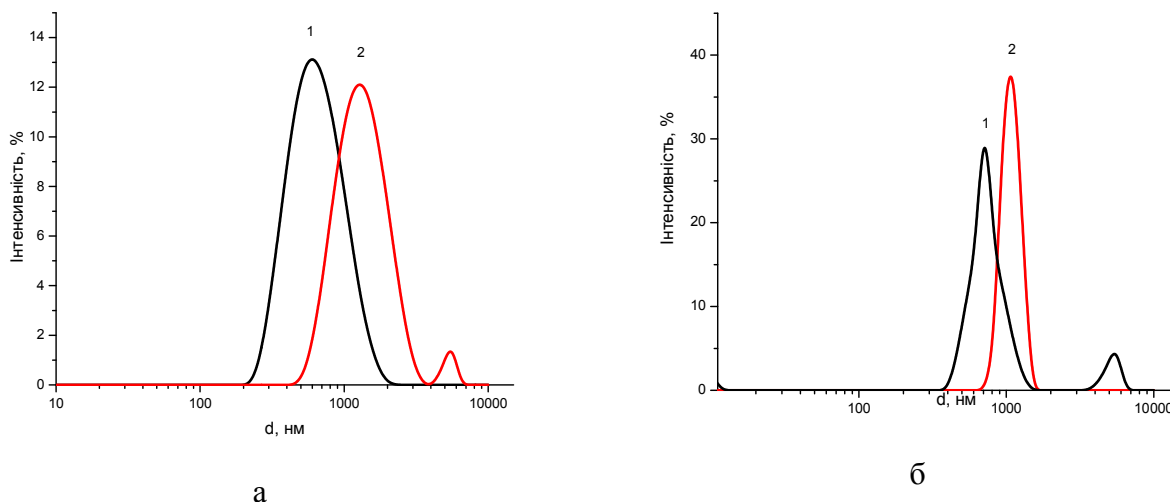


Рис. 3.82. ДСР зображення 2,5% водних розчинів вихідних диблок олігопероксидів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та отриманих на їх основі триблоків мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ) (2): а) 1 - $M_w=10900$ г/моль, $f=0,11$; 2 - $[MP]=9,25 \cdot 10^4$, моль/л; б) 1 - $M_w=13570$ г/моль, $f=0,18$; 2 - $[MP]=4,0 \cdot 10^4$, моль/л

Блок кополімери з прищепленими ланцюгами НПМ, як і вихідні макроініціатори блочної будови, понижують поверхневий натяг водних розчинів і утворюють міцелоподібні структури при досягненні критичної концентрації

міцелоутворення (ККМ). Поверхнева активність отриманих полімерів знижується зі зменшенням довжини прищепленого ланцюга (рис. 3.83). Імовірно, наявність довших ланцюгів NIPAM зменшує розчинність полімеру в водному середовищі, а утворення міцелоподібних структур відбувається з більшим вирахом ентропії внаслідок сегрегації гідрофобних фрагментів.

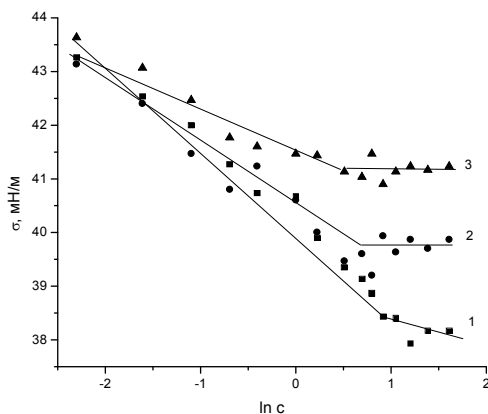


Рис. 3.83. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(NIPAM) різної молекулярної маси $M_w \cdot 10^3$ моль/л: 1 – 62; 2 – 50; 3 – 37

Це припущення підтверджується результатами дослідження ДСР, яке показало зменшення розміру та полідисперсності утворюваних структур при збільшенні довжини прищеплених блоків внаслідок ущільнення в результаті взаємодії гідрофобних фрагментів (рис. 3.84).

Із залежностей світлопропускання розчинами кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(NIPAM) у воді від температури (рис. 3.85) видно, що при досягненні нижнього критичного значення (НКТР) спостерігається стрибок величини світлопропускання, який свідчить про властиву цим кополімерам термочутливість, пов'язану з погіршенням їх розчинності та агрегування в результаті конформаційного переходу при цьому значенні НКТР.

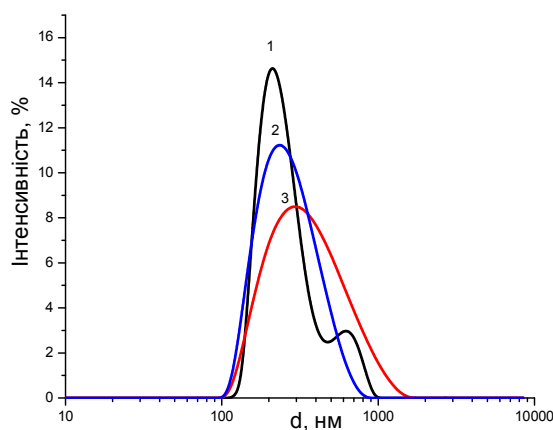


Рис. 3.84. ДСР зображення 2,5% водних розчинів блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) різної молекулярної маси $M_w \cdot 10^3$ г/моль: 1 – 62; 2 – 50; 3 – 37

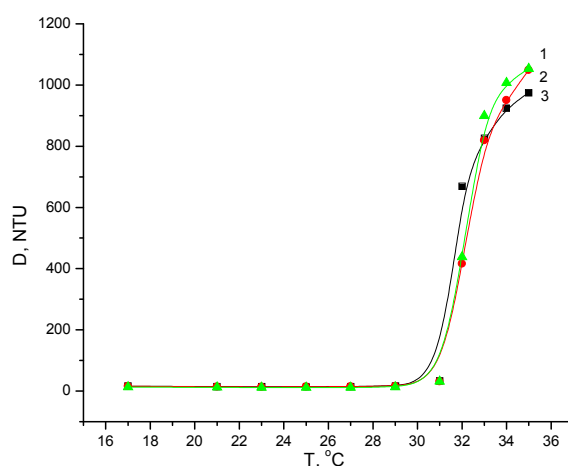


Рис. 3.85. Залежність мутності водних розчинів блок кополімерів мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) різної молекулярної маси від температури, $M_w \cdot 10^3$ г/моль: 1 – 62; 2 – 50; 3 – 37

Причому, суттєвої різниці між температурними переходами для блок-кополімерів різної молекулярної маси не спостерігається і в усіх випадках НКТР дорівнює приблизно 32-33°C, як і для полі(НІПАМ). Це свідчить, на нашу думку, про те, що зміна конформації є властивою лише для блоку полі(НІПАМ), а значення НКТР блок-кополімеру не залежить від його довжини.

При температурі 33°C відбувається дестабілізація водної дисперсії, яку утворює полімер, що супроводжується суттєвою зміною розмірів міцелоподібних структур. Із залежності розміру МПС, утворюваних мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) у водному розчині від температури, видно (рис. 3.86), що при

підвищенні температури розмір МПС збільшується, причому, спостерігається розширення та неоднорідність їх розподілу за розміром, що підтверджує їх агрегування.

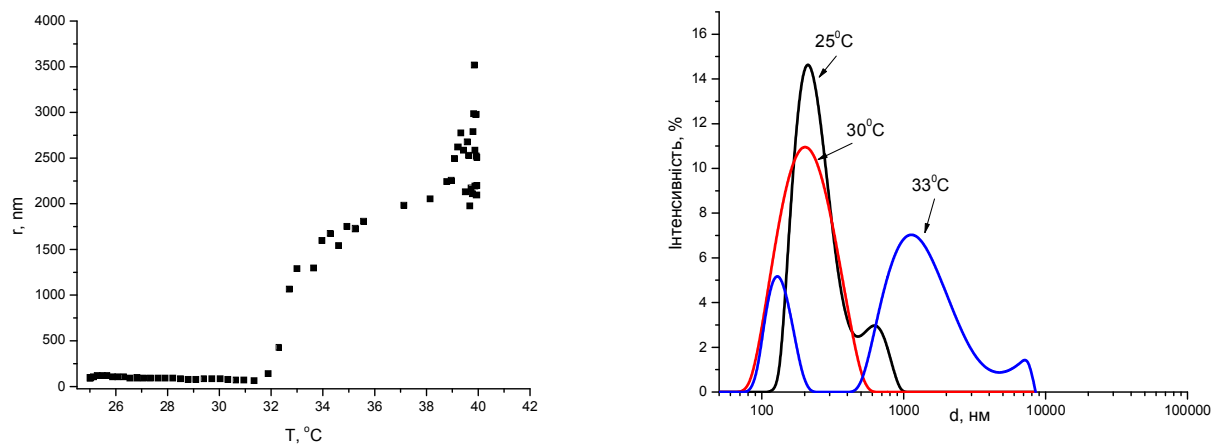


Рис. 3.86. Гідродинамічні радіуси МПС, утворених у водних розчинах блок кополімерами мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НІПАМ) при підвищенні температури

Представлені у цьому розділі комплексні дослідження полімеризації, ініційованої низькотемпературними окисно-відновними системами на основі комплексних солей Церію та відновників синтетичного та природного походження, показали можливості керованого синтезу полімерів гетеротелехелатної та блочної будови, які містять пероксидні фрагменти. Показано, що вони є макроініціаторами полімеризації, яка забезпечує утворення поверхнево-активних гібридних кополімерів блочної та розгалуженої будови, які поєднують в молекулах блоки та фрагменти поліетиленгліколів, сахаридів і ліпідів, та блоки синтетичних полімерів поліелектролітної та неіонної природи. Це обумовлює підвищений інтерес до них як потенційних носіїв лікарських сполук та нуклеїнових кислот, які можуть утворювати з ними міжмолекулярні, в тому числі, інтерполіелектролітні комплекси.

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ З НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ ТА ПОЛІМЕРНИМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ

Поєднання у структурі отриманих блок-кополімерів функціональних фрагментів та полімерних блоків природного та синтетичного походження, включаючи поліелектролітні ланцюги катіонного або аніонного типів, обумовлює можливість отримання їх міжмолекулярних комплексів з низькомолекулярними, олігомерними і високомолекулярними сполуками за рахунок утворення водневих, гідрофобних або сольових зв'язків або їх комбінації. Особливо цікавими з точки зору біомедичного використання є дослідження утворення та властивостей комплексів з фізіологічно активними речовинами, ліками, амінокислотами, олігонуклеотидами, білками та плазмідними ДНК.

Даний розділ присвячено дослідженню процесів іммобілізації фізіологічно активних олігомерних та полімерних природних субстанцій (плазмідної ДНК, *CH3L1*-специфічних коротких інтерферуючих РНК (кіРНК) та одно ланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН)) та протипухлинного антибіотика доксорубіцину та одержанню водних препаратів на їхній основі.

Вибір блок-кополімерного носія залежить від структури та функціональності фізіологічно активної сполуки.

4.1 Міжмолекулярні комплекси біологічно активних сполук із полімерними носіями, що містять катіоноактивні ланцюги

4.1.1. Інтерполіелектролітні комплекси альгілату Na з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами

Із кривих турбидиметричного титрування розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв різної концентрації розчином альгілату Na видно (рис. 4.1), що залежно від співвідношення аміно- та карбоксильних груп катіоноактивного олігоелектроліту та полісахариду, відповідно, спостерігаються екстремуми на кривих мутності системи. Наявність екстремальної залежності мутності пояснюється утворенням міжмолекулярних комплексів сольового типу за рахунок взаємодії аміногруп Гл-

оліго(ДМАЕМ)-МП-кв і карбоксилатних груп альгінату Na, які при певному, близькому до стехіометричного, співвідношенні кватернізованих аміногруп до карбоксилатних груп альгінату втрачають розчинність та утворюють частинки, стабілізовані у розчині залишковими $-C(O)O^-$ групами альгінату Na.

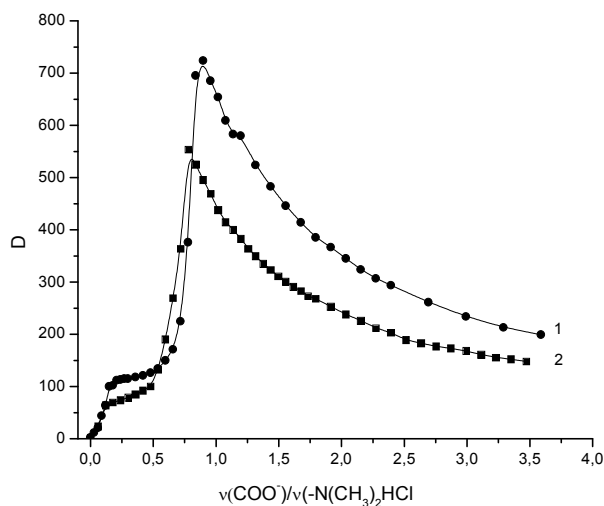


Рис. 4.1. Криві турбідиметричного титрування розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв різної концентрації (1 - $4,2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; 2 - $2,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) розчином альгінату Na ($c=2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л)

При подальшому додаванні розчину альгінату кількість вільних карбоксилатних груп збільшується і комплекс стабілізується в водному середовищі за рахунок надлишку альгінату, хоча частково випадає осад частинок, утворених комплексами стехіометричного складу. Це, а також розведення розчину пояснюють збільшення світло пропускання системи. Зрозуміло, що, оскільки молекулярна маса полісахариду більша від молекулярної маси катіоноактивного поліелектроліту та вміст карбоксилатних груп перевищує вміст аміногруп, стехіометричне співвідношення між функціональними групами, що приймають участь в утворенні зв'язків, досягається при взаємодії декількох молекул поліелектроліту з одною молекулою полісахариду.

Із турбідиметричних кривих видно, що точка еквівалентного складу комплексів залежить від концентрації Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв у вихідному розчині. У випадку більш концентрованого вихідного розчину вона досягається при значенні $v(COO^-)/v(-N(CH_3)_2 \cdot HCl)$, рівному 0,9, а у випадку менш концентрованого –

0,8. Причому, видно (рис. 4.1), що при більшому вмісті в розчині молекул поліелектроліту збільшується кількість утворених в системі комплексів та відповідно мутність розчину. Максимальне значення мутності розчину відповідає утворенню максимальної кількості стехіометричних нерозчинних у воді міжмолекулярних комплексів. Мутність системи лишається помітно високою навіть після стабілізації частинок комплексів надлишком альгінату, що підтверджує утворення водних систем, що містять високодисперсні частинки комплексів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв...альгінат.

На користь утворення поліелектролітних комплексів сольового типу свідчить дослідження залежності в'язкості розчинів від співвідношення компонентів.

Відомо [123], що альгінат Na утворює розчини, що характеризуються високою в'язкістю, обумовленою сильною міжмолекулярною взаємодією гідроксильних і карбоксильних груп мономерних фрагментів маннууронової і гіалууронової кислот, що входять до складу полісахариду. Однак, з отриманих залежностей (рис. 4.2) видно, що збільшення вмісту альгінату Na, призводить не до підвищення в'язкості системи, а навпаки до її зниження. Очевидно, що утворення комплексів, в яких задіяні карбоксильні групи елементарних ланок полісахариду, супроводжується послабленням міжмолекулярних водневих зв'язків між їх молекулами, що спричиняє зниження в'язкості. Мінімальне значення в'язкості відповідає, на нашу думку, утворенню максимальної кількості при даному співвідношенні реагентів частинок із комплексів, близьких за складом до стехіометричного. Зростання в'язкості після додавання надлишкової кількості альгінату погоджується з висловленим вище припущенням про стабілізацію частинок молекулами альгінату, в яких залишаються вільні від взаємодії з аміногрупами поліелектроліту карбоксильні групи. Це обумовлює взаємодію між частинками та вільними молекулами альгінату в розчині внаслідок утворення водневих зв'язків і в'язкість системи знову починає зростати.

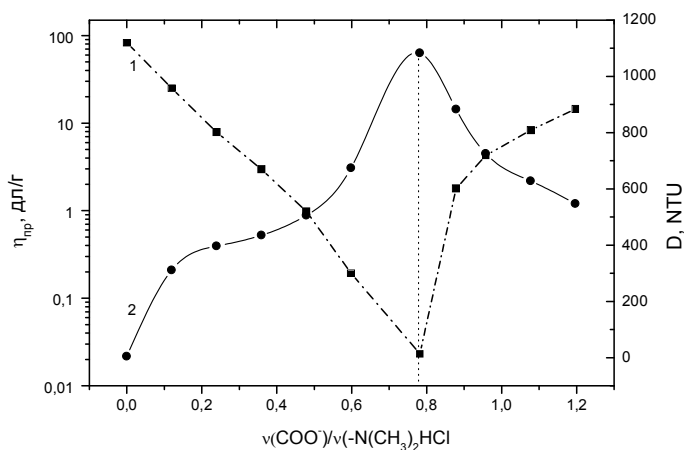


Рис. 4.2. Залежність приведеної в'язкості (1) і мутності (2) системи, що містить комплекс альгінат Na - Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв від мольного співвідношення компонентів в них

На користь цього свідчить (рис. 4.2) те, що екстремуми на залежностях приведеної в'язкості і мутності системи альгінат Na - Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв спостерігаються при практично одному значенні співвідношення компонентів комплексу, якому відповідає точка його еквімолярного складу.

Результати вимірювання гідродинамічних радіусів утворених комплексів показують, що вони залежать від мольного складу комплексів і концентрації вихідних розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв, та визначаються переважно вмістом альгінату. Альгінат, як відомо, має суттєво більшу молекулярну масу та вміст полярних карбоксильних та гідроксильних груп, які обумовлюють здатність його молекул в розчині до агрегації та утворення рихлих клубків. Видно, що при мольному співвідношенні альгінату Na і Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв близькому до 0,8 або 0,9, залежно від концентрації вихідного розчину катіоноактивного поліелектроліту, спостерігається значне зростання розмірів частинок комплексу. Причому, як видно, стрибок розмірів спостерігається при наближенні до еквімолярного співвідношення аміногруп синтетичного полімеру та карбоксильних груп полісахариду, а до того у відносно широкому діапазоні співвідношень та концентрацій поліелектролітів розмір комплексів є незмінним та визначається розмірами клубків, які утворюють молекули поліелектроліту. В обох випадках вони становлять близько 150 нм. Однак, при стехіометричному співвідношенні альгінату

Na і Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв, розміри частинок відрізняються вже на 200 нм залежно від концентрації Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв.

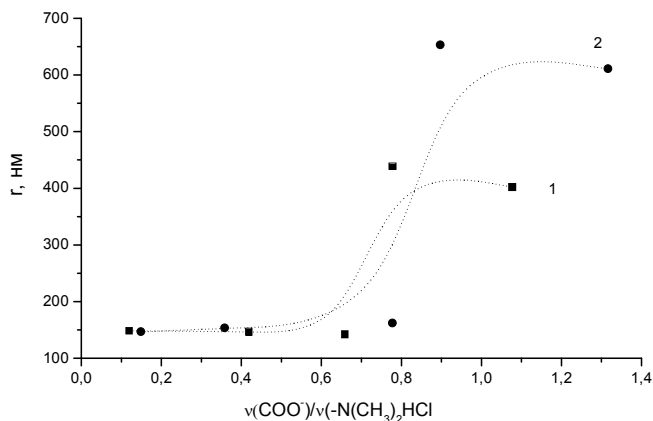


Рис. 4.3. Залежність розмірів частинок комплексів альгінат Na - Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв від мольного співвідношення їх компонентів, отриманих з вихідного розчину Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП-кв різної концентрації (1 - $2,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; 2 - $4,2 \cdot 10^{-3}$ моль/л)

На нашу думку, значне зростання розмірів зі збільшенням вмісту альгінату Na пояснюється утворенням комплексів сольового типу, що спричиняє розгортання молекул обох поліелектролітів внаслідок набуття ними однойменно заряджених функціональних груп, розташованих вздовж ланцюгів, та в подальшому після утворення комплексів та зменшення зарядів на агрегацію полімерних комплексів і утворення мікрочастинок.

4.1.2. Інтерполіелектролітні комплекси нуклеїнових кислот з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами

Утворення комплексів, так званих поліплексів, катіоноактивних полімерів з молекулами від'ємно заряджених нуклеїнових кислот є одним з найпоширеніших методів їх захисту від пошкодження ензимами, запобіганню імунній відповіді та цільової доставки в організм за допомогою невірусних векторів. Найчастіше для таких цілей використовують полімери, що містять первинні, вторинні або третинні аміногрупи, які власне і створюють позитивний заряд вздовж полімерних ланцюгів, за рахунок яких відбувається утворення комплексів сольового типу. Таким чином, синтезовані нами полімери, що містять блоки ДМАЕМ та фрагменти відновників, є потенційними носіями похідних амінокислот.

В даному підрозділі описано дослідження ефективності утворення та властивості інтерполіелектролітних комплексів плазмідної ДНК, *CHI3L1*-специфічних коротких інтерферуючих РНК (кіРНК) та одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН) з новими гетеротелехелатними олігоелектролітами та блок-кополімерами з катіоноактивними полімерними блоками.

Результати дослідження електрофоретичної рухливості плазмідної ДНК в гелі агарози, наведені на рис. 4.4, демонструють наявність на електрофореграмі двох типів смуг ДНК, одна з яких майже не мігрує під час електрофорезу, що вказує на утворення стабільного міжмолекулярного комплексу носіїв із плазмідною ДНК. Затримка електрофоретичної рухливості плазмідної ДНК свідчить також про зменшення сумарного негативного заряду, тоді як поява дифузної плями на електрофореграмі вказує на фрагментацію плазмідної ДНК. Очевидно, утворення стабільного комплексу ДНК з полімерним носієм та зменшення негативного заряду ДНК в результаті цього призводить до затримки її міграції в електричному полі. У той же час дві смуги другого типу належать вільній плазмідній ДНК (релаксована і суперспіралізована форми), що не увійшла до комплексу з олігомером і тому добре мігрує під час електрофорезу.

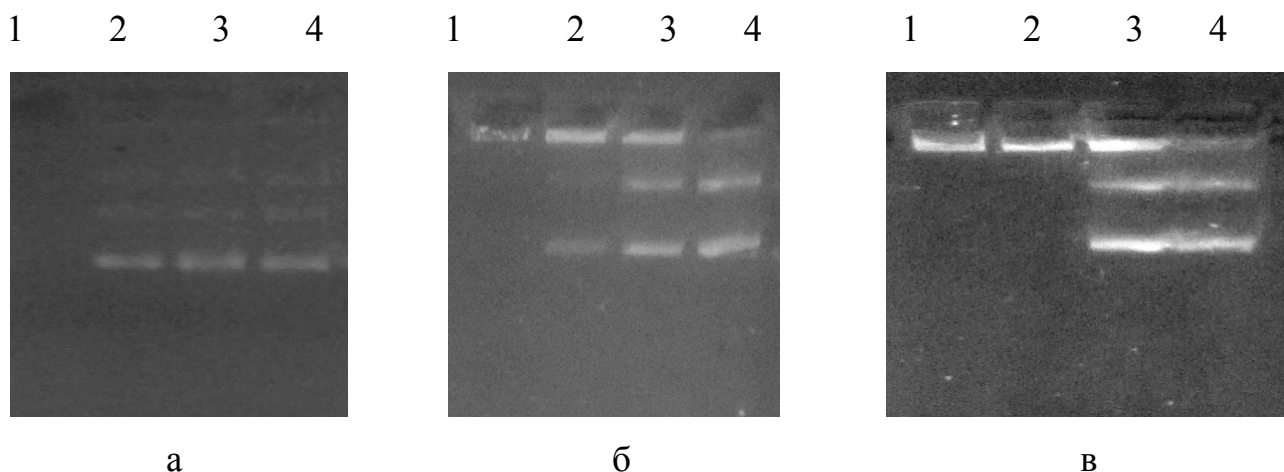


Рис. 4.4. Електрофореграми зразків плазмідної ДНК рEGFP-c1 та її комплексів із олігомерами мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (а), ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂ (б) та Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП (в); для (а) і (б) – доріжка 1 – 0,1% р-н полімеру, 2 – 0,03 %, 3 – 0,01 %, 4 – вільна плазмідна ДНК, для (в) – доріжка 1 – 1% р-н полімеру, 2 – 0,1 %, 3 – 0,01 %, 4 – вільна плазмідна ДНК

Однак, вже при концентрації розчинів полімерів 0,1% спостерігається практична відсутність вільної плазмідної ДНК в розчині та відбувається утворення максимально можливої кількості інтерполіелектролітних комплексів олігомер/ДНК. При нижчих концентраціях досліджених поліелектролітів в розчині лишається також вільна плазмідна ДНК.

Максимальний вихід утворених комплексів плазмідної ДНК з блок-кополімерами мПЕГ-блок-оліго(NBП)-блок-оліго(ДМАЕМ), які мають суттєво більшу молекулярну масу, спостерігається при меншій концентрації полімерного носія. Електрофореграма відповідних комплексів (рис. 4.5) свідчить про те, що повне зв'язування ДНК з блок-кополімером відбувається при концентрації 0,03%, тоді як в попередньому випадку, максимальний вміст комплексів спостерігається лише при концентрації 0,1% р-ну полімерів.

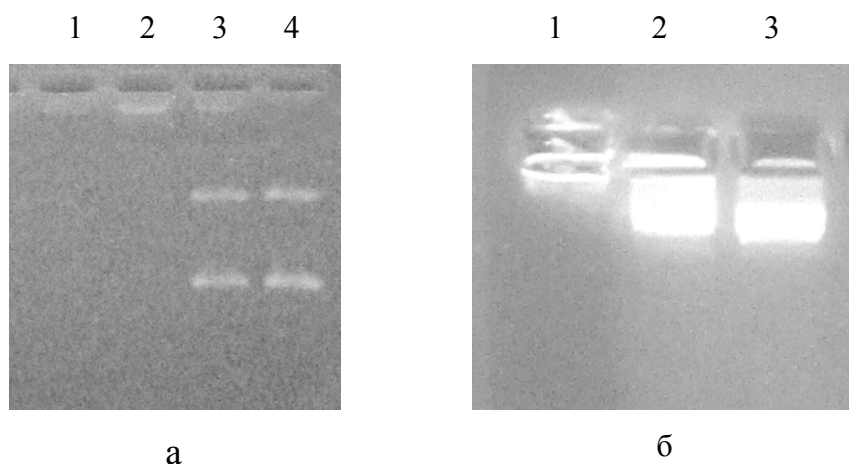


Рис. 4.5. Електрофореграма зразків ДНК плазмиди pGLG578 та її комплексів із носієм мПЕГ-блок-оліго(NBП)-блок-оліго(ДМАЕМ) (а) та ПЕГ[-блок-оліго(NBП)-блок-оліго(ДМАЕМ)]₂ (б); доріжка 1 - 0,1% полімеру, 2 – 0,03%, 3 – 0,01%, 4 – вільна плазмідна ДНК.

Як видно із електрофореграми (рис. 4.6), повне зв'язування одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН) відбувається в 0,1% розчинах мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂ та в 0,03% розчині мПЕГ-блок-оліго(NBП)-блок-оліго(ДМАЕМ) відповідно до довжини блок-кополімерних носіїв.

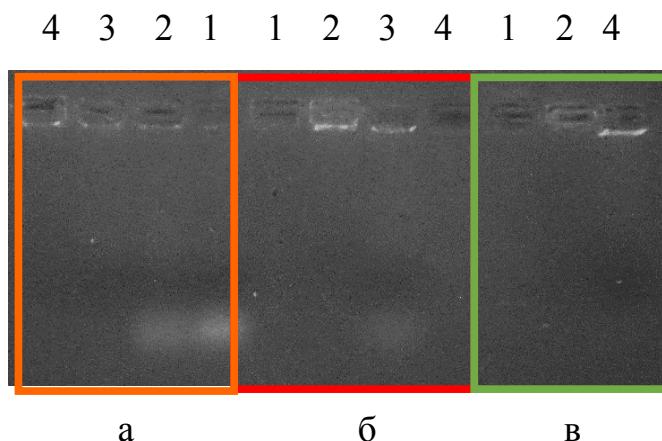


Рис. 4.6. Електрофореграма зразків асОДН та його комплексів із полімерними носіями мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (а), ПЕГ[-блок-полі(ДМАЕМ)-МП]₂ (б) та мПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) (в); доріжка **1** - 0,1% полімеру, **2** – 0,03%, **3** – 0,01%, **4** – вільний олігонуклеотид.

Утворення комплексів сольового типу між третинними аміногрупами полімерних носіїв та фосфатними групами асОДН підтверджується даними турбідиметричного титрування розчину олігонуклеотиду розчином мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП (рис. 4.7).

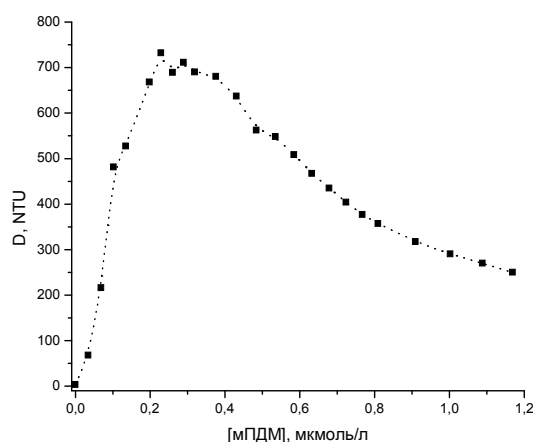


Рис. 4.7. Диференційна турбідиметрична крива титрування розчину асОДН розчином мПДМ (пік на графіку відповідає концентрації мПДМ, за якої утворюються гідрофобізовані поліплекси)

Збільшення мутності розчину асОДН при додаванні розчину катіоноактивного олігоелектроліту свідчить про утворення міцних сольових комплексів між цими сполуками та погіршення внаслідок цього розчинності обох компонентів комплексу. Максимум на турбідиметричній кривій спостерігається при мольному співвідношенні мПДМ та асОДН рівному близько 2,5:1.

4.1.3. Міжмолекулярні комплекси цистеїну з катіоноактивними гетеротелехелатними олігоелектролітами

Серед лікарських сполук важливе місце належить білкам, зокрема пріонам, ензимам, які широко застосовуються для лікування спадкових та набутих захворювань, таких, як коров'ячий сказ, хвороба Альцгеймера або злоякісних пухлин. Використання полімерних носіїв для іммобілізації протеїнів має важливе значення перш за все з точки зору адресної доставки, захисту їх від пошкодження ферментами при транспортуванні в кров'яному руслі та від імунної відповіді організму на чужорідний білок. Як модельну сполуку для іммобілізації катіоноактивним кополімером досліджували сірковмісну амінокислоту цистеїн, що входить до складу білків і пептидів. Крім того, цистеїн цікавий як природна сполука, яку досліджують як кардіоваскулярний препарат для доставки NO до серцевого м'язу та його пролонгованої дії [124]. Утворення його комплексів з полімерними носіями є також важливим для запобігання окисненню NO при транспортуванні.

Дослідженню утворення та властивостей між молекулярних комплексів цистеїну з новими катіоноактивними аміновмісними полімерними носіями кардіоваскулярних препаратів контрольованої та пролонгованої дії присвячено даний підрозділ.

Із кривих турбідиметричного титрування розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП різної концентрації розчином гідрохлориду цистеїну (рис. 4.8) видно, що при поступовому додаванні розчину цистеїну до розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП зростає мутність систем, що свідчить про утворення та нуклеацію нової фази частинок з нерозчинних у воді міжмолекулярних комплексів цистеїн – Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП. Зрозуміло, що кількість утворених комплексів та значення мутності, що їх характеризує, залежать від концентрації реагуючих речовин. Видно, що при додаванні розчину цистеїну до розчину Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП більшої концентрації, зростання мутності спостерігається при мольному співвідношенні цистеїн/ДМАЕМ, близькому до величини 0,4-0,45. Очевидно, в цій області фактично починають утворюватися нерозчинні міжмолекулярні комплекси. В той час як помутніння розчину, що характеризує кількість утворених частинок з нерозчинних комплексів у

розведеному розчині катіоноактивного поліелектроліту, стає помітним при додаванні більшої кількості розчину цистеїну при співвідношенні цистеїн/ДМАЕМ приблизно 0,8. Це, а також помітно більше світлопропускання розчину, що містить утворені міжмолекулярні комплекси свідчать про меншу їх кількість, хоча не можна виключати, що утворення комплексів у розчині полімеру меншої концентрації обумовлює утворення частинок з них меншого розміру.

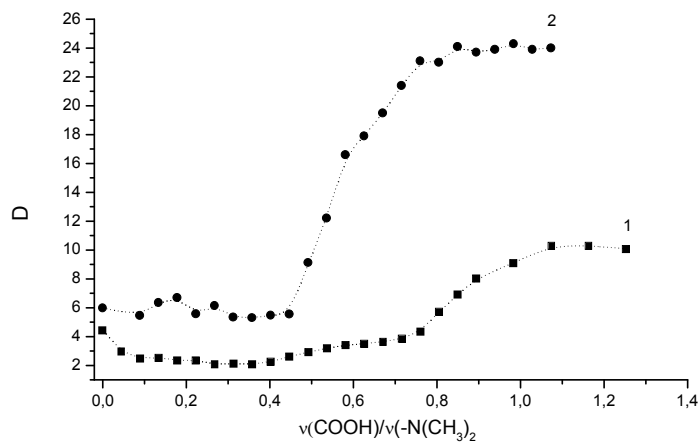


Рис. 4.8. Залежність мутності систем цистеїн – Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП при різному мольному співвідношенні компонентів та різній початковій концентрації Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП у вихідному розчині: 1 - $3,185 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 2 - $6,37 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Кондуктометричні дослідження показують, що Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП є слабким поліелектролітом, а його розчин має низьку провідність - розчин Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП ($0,01$ моль/л) має питому провідність $15,46$ $\mu\text{См}/\text{см}$, гідрохлорид цистеїну, навпаки, є порівняно сильним електролітом і питома провідність його розчину такої ж концентрації складає $3,3$ $\text{мСм}/\text{см}$. На рис. 4.9 зображені кондуктометричні криві, отриманні при поступовому розведенні розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП і гідрохлориду цистеїну дистильованою водою і криві, отримані при додаванні розчину гідрохлориду цистеїну до розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП з різною початковою концентрацією.

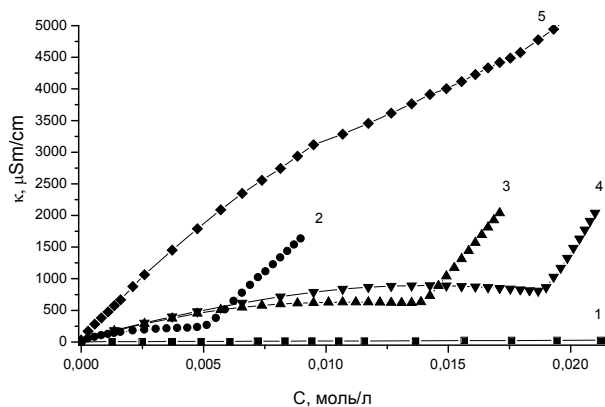


Рис. 4.9. Залежності питомої електропровідності розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) і гідрохлориду цистеїну (5) від їх концентрації і питомої електропровідності розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП різної початкової концентрації (2 – $6,37 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 3 – $3,185 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 4 – $6,37 \cdot 10^{-2}$ моль/л) від концентрації гідрохлориду цистеїну.

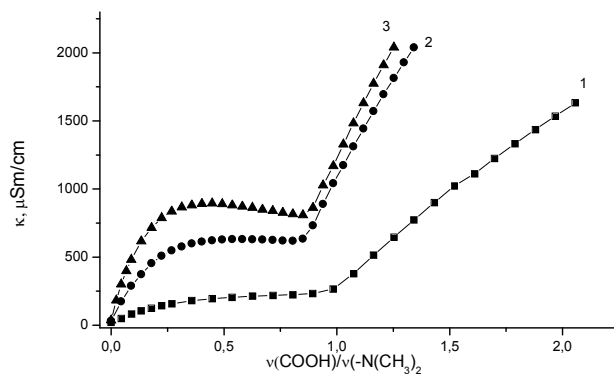


Рис. 4.10. Залежність питомої електропровідності водних розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)- (1 – $6,37 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 2 – $3,185 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 3 – $6,37 \cdot 10^{-2}$ моль/л) і гідрохлориду цистеїну ($c=2,85 \cdot 10^{-2}$ моль/л) від їхнього співвідношення.

Видно (Рис. 4.9), що при додаванні до розчину катіоноактивного полімеру розчину цистеїну в результаті утворення комплексів провідність розчину зростає до величини, проміжної для розчинів вихідного полімерного носія та цистеїну залежно від їх концентрацій. На нашу думку, переконливим свідченням утворення комплексів є зростання провідності до постійної величини, яка відповідає максимально можливому при даній концентрації полімеру вмісту іммобілізованих на полімерному ланцюзі молекул гідрохлориду цистеїну. Як видно із схеми (Рис.), комплекс, який, на нашу думку, утворюється при взаємодії катіоноактивного полімеру та цистеїну, оточений рухливими йонами Cl^- , кількість яких визначає провідність розчину. При надлишку молекул цистеїну над кількістю, необхідною для утворення стехіометричного комплексу, залежність провідності від концентрації цистеїну має різкий перегин, після якого провідність розчину визначається концентрацією вільного цистеїну і починає стрімко зростати (рис. 4.10). Імовірно, співвідношення компонентів 0,85-0,9 відповідає стехіометричному складу

комплексу. Причому перегин спостерігається при однаковому співвідношенні реагентів для розчинів різної концентрації.

Кондуктометричні дослідження добре узгоджуються з даними, отриманими при вимірюванні приведеної в'язкості розчинів досліджуваного комплексу при різному співвідношенні цистеїну і Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП у комплексі. В'язкість початкового розчину, що містить лише Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП, починає зростати після додавання розчину цистеїну такої ж концентрації, причому в'язкість розчину цистеїну характеризується меншою в'язкістю, ніж розчин Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП (рис. 4.11). Імовірно, це зумовлено поліелектролітним ефектом та в результаті розгортання ланцюга Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП внаслідок появи заряду на полімерному ланцюзі в процесі комплексоутворення. В результаті утворення комплексів сольового типу при взаємодії молекул цистеїну з третинними аміногрупами полімерного ланцюга відбувається розгортання молекул катіонного поліелектроліту, що спричиняє збільшення в'язкості розчинів до досягнення певного мольного співвідношення компонентів комплексу.

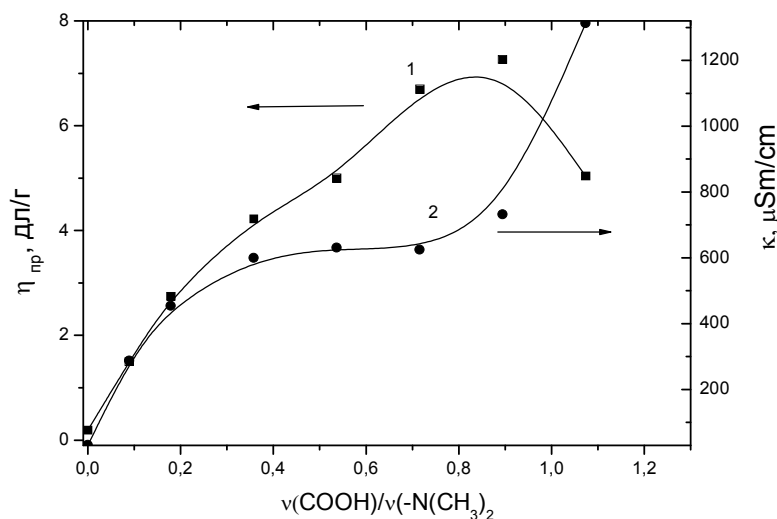


Рис. 4.11. Залежність приведеної в'язкості (1) і провідності (2) розчину комплексу від мольного співвідношення гідрохлориду цистеїну та Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП

Із співставлення кривих кондуктометричного титрування і кривої залежності приведеної в'язкості розчину від співвідношення цистеїну і Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП у комплексі видно (рис. 4.11), що в'язкість розчину починає зменшуватися при

такому ж співвідношенні компонентів комплексу, при якому починається різке зростання провідності. Максимум на залежності приведеної в'язкості від кількості доданого цистеїну відповідає утворенню стехіометричного міжмолекулярного комплексу і додавання надлишку цистеїну спричиняє згортання полімерного ланцюга внаслідок пригнічення поліелектролітного ефекту. На користь цього свідчить те, що співвідношення цистеїну і Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП у розчині, після якого починає зменшуватися в'язкість цього розчину, відповідає стехіометричному складу досліджуваного комплексу і співпадає з величиною, отриманою з кондуктометричним досліджень.

Як і у випадку кондуктометричного титрування, воно (v цистеїну/ v ДМАЕМ) становить приблизно 0,9.

Такий молярний склад стехіометричного комплексу свідчить про те, що з 10 аміновмісними ланками Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП зв'язується 9 молекул цистеїну. А на одну полімерну молекулу Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП ($M \approx 1700$ г/моль) «сідає» близько 10 молекул цистеїну.

Із результатів дослідження розмірів утворюваних комплексів видно (рис. 4.12), що розмір утворюваних комплексів залежить від кількості розчину цистеїну, доданого до розчину полімеру, тобто від кількості молекул цистеїну іммобілізованих на ланцюзі (Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП).

Збільшення гідродинамічних радіусів комплексів зі збільшенням вмісту цистеїну може бути зумовлене, очевидно, як припущено вище, розгортанням молекул катіоноактивного поліелектроліту внаслідок поліелектролітного ефекту та можливою агрегацією полімерних комплексів. На користь першого припущення свідчить те, що після утворення максимально можливого для даної довжини поліелектроліту комплексу з цистеїном додавання його надлишку на розміри частинок практично не впливає.

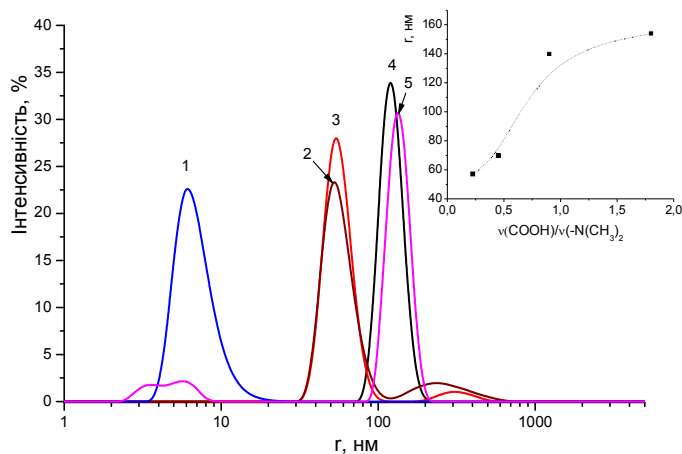


Рис. 4.12. Гідродинамічні радіуси частинок полімеру Гл-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1) та його комплексів з цистеїном при різному мольному співвідношенні $v(-\text{N}(\text{CH}_3)_2)/v(-\text{COOH})$ (а): 2 - 0,225:1, 3 - 0,45:1, 4 - 0,9:1, 5 - 1,8:1 та залежність гідродинамічних радіусів від мольного співвідношення $v(-\text{N}(\text{CH}_3)_2)/v(-\text{COOH})$ (б)

Цистеїн не є поверхнево-активною речовиною та поверхневий натяг його 0,01 моль/л розчину становить 70,83 мН/м, тоді як розчин Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП такої ж концентрації має поверхневий натяг 42,46 мН/м, що свідчить про його поверхневу активність. Із ізотерм поверхневого натягу розчинів цистеїну, Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП і їх міжмолекулярних комплексів з мольним співвідношенням компонентів (v цистеїну/ v ДМАЕМ) 0,89 і 0,45 видно (рис. 4.13), що залежність поверхневої активності комплексу від його концентрації у розчині має практично лінійний характер. В дослідженому діапазоні концентрацій відсутні точки перегину, наявність яких є характерною для утворення міцелоподібних гідрофобних структур в розчині. Ізотерма поверхневого натягу розчину Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП в цьому концентраційному діапазоні має класичний для поверхнево-активних полімерів вигляд, а поверхневий натяг розчину цистеїну практично не змінюється з концентрацією.

Зростання поверхневої активності розчинів міжмолекулярних комплексів із збільшенням вмісту цистеїну (рис. 4.14) в них свідчить про їх відносну стабільність у розчині та наявність у комплексів поверхневої активності, величина якої визначається вмістом іммобілізованих молекул цистеїну.

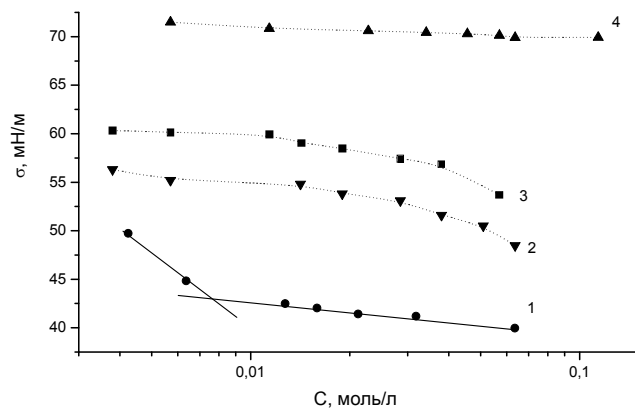


Рис. 4.13. Ізотерми поверхневого натягу σ розчинів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП (1), гідрохлориду цистеїну (4) та їх комплексів (2 -v цистеїну / v ДМАЕМу = 0,45, 3 - v цистеїну / v ДМАЕМу = 0,89).

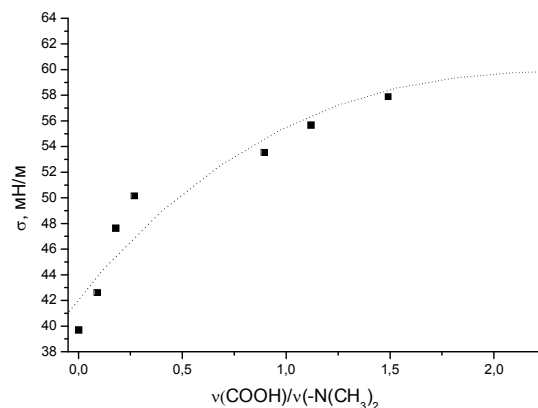


Рис. 4.14. Залежність поверхневої активності розчину комплексу Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП та гідрохлориду цистеїну від мольного співвідношення його компонентів

Видно, що збільшення вмісту молекул цистеїну спричиняє збільшення гідрофільної складової комплексу з Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП, яке приводить до зменшення поверхневої активності комплексу практично до величини, що відповідає утворенню комплексу з максимально можливим вмістом іммобілізованих молекул цистеїну. Очевидно, не можна виключати пояснення зменшення поверхневої активності комплексів при збільшенні вмісту молекул цистеїну розгортанням молекул полімеру та збільшенням їх розміру у розчині, що спричиняє зменшення їх кількості на межі розділу фаз розчин/повітря.

Ці дослідження також свідчать про утворення стабільних в розчині міжмолекулярних комплексів Гл-оліго(ДМАЕМ)-МП - цистеїн в результаті їх взаємодії.

Таким чином, нові поверхнево-активні катіонні та аніонні поліелектроліти гетеротелехелатної та блочної будови утворюють стабільні у водних розчинах міжмолекулярні, в тому числі, інтерполіелектролітні, комплекси з полісахаридами, нуклеїновими кислотами, антибіотиками та амінокислотами, що обумовлює можливість їх використання як функціональних носіїв лікарських сполук та ДНК для потреб медицини, біології та біотехнології.

РОЗДІЛ 5

ШЛЯХИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Як показано раніше, отримані олігоелектроліти є водорозчинними поверхнево-активними сполуками, які при певних концентраціях утворюють міцелоподібні структури. Це зумовлює можливість їхнього використання для іммобілізації нерозчинних у воді фізіологічно активних сполук за допомогою їх солюбілізації у гідрофобних зонах, що утворюються олігомерними ПАР у водних розчинах. Окрім того, наявність у їхній структурі іоногенних функціональних груп різного типу передбачає можливість іммобілізації протилежно заряджених високо- та низькомолекулярних сполук, у тому числі похідних амінокислот, внаслідок формування міжмолекулярних комплексів сольового типу, а також з утворенням нових хімічних зв'язків.

Ми дослідили процеси іммобілізації синтезованими олігоелектролітними сполуками фізіологічно активних субстанцій (плазмідної ДНК, коротких інтерферуючих РНК (кіРНК), специфічних до мРНК білка *CHI3L1*, одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН), специфічного до мРНК білка пріону, а також протипухлинного антибіотика доксорубіцину) та одержанню водних препаратів комплексів на їхній основі. Вибір олігоелектроліту-носія проводили залежно від структури та функціональності фізіологічно активної сполуки.

5.1. Особливості транспорту нуклеїнових кислот, зв'язаних із полімерним носієм, у клітину

5.1.1. Трансфекція клітин лінії MCF-7 плазмідною ДНК у комплексі з катіонактивними полімерами.

Дію одержаних комплексів катіонактивних полімерів з плазмідною ДНК (див. п. 4.1) досліджували у трансфекції клітин аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7. Результати дослідження показали, що ефективність трансфекції клітин даної лінії становить 3,2% (відсоток клітин, що поглинули екзогенну ДНК від загальної кількості клітин) для зразка мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та 0,6% для МП-блок-оліго(ДМАЕМ)-ПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП.

Можна припустити, що відносно невисока ефективність трансфекції якимсь чином пов'язана з невеликою молекулярною масою досліджуваних полімерів. На користь такого припущення вказують результати, отримані при дослідженні трансфекції клітин комплексами плазмідної ДНК та блок ко-полімерами мПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) (мПВД) та полі(ДМАЕМ)-блок-оліго(НВП)-ПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-оліго(ДМАЕМ) (ПВД), що характеризуються значно більшою молекулярною масою. Ефективність трансфекції тут становить 24% для мПВД і 15% для ПВД. (рис. 5.1).

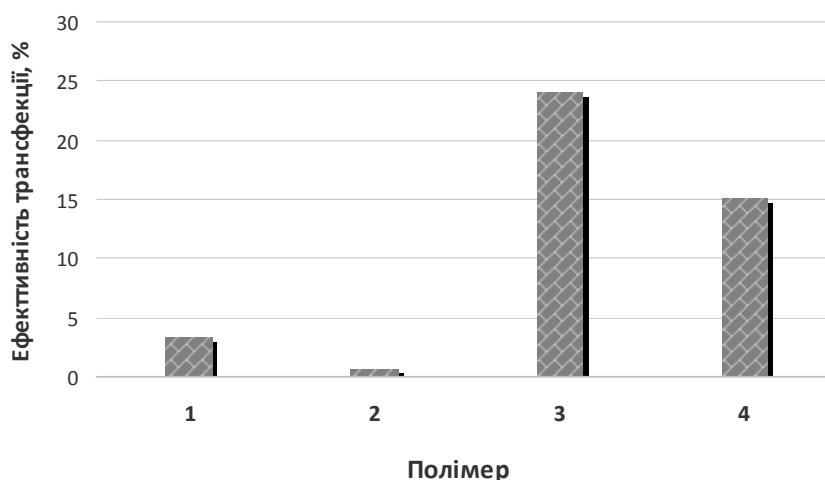


Рис. 5.1. Показник ефективності трансфекції клітин лінії MCF-7 комплексами плазмідної ДНК з полімерними носіями мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП (1), ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂ (2), мПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) (3) та ПЕГ[-блок-оліго(НВП)-блок-оліго(ДМАЕМ)]₂ (4).

Для полімерів, що містять блок мПЕГ, та їх ПЕГ-вмісних аналогів спостерігали досить суттєву різницю між ефективностями трансфекції клітин лінії MCF-7, що може бути пов'язане з відмінностями конформації полімерних ланцюгів, а саме ди- та три-блоків мПДМ та ПДМ і три- і пента-блоків мПДВ та ПДВ.

5.1.2. Трансфекція клітин лінії U87MG комплексом асОДН з мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂

Ген білка *CH3L1* є одним із найбільш експресованих у гліобластомі. Він кодує хітиназа-3-подібний білок (CH3L1), який відіграє важливу роль у регуляції проліферації пухлинних клітин. Тому розробка системи для спрямованого інгібування продукції білка CH3L1 у пухлинних клітинах може бути необхідним

етапом у терапії гліобластом, що характеризуються надекспресією гена *CH3L1*. Експеримент з інгібування продукції *CH3L1* у клітинах людської гліоми U87MG нанокон'югатами кіРНК із синтетичними полімерами мПДМ та ПДМ виявив значне зниження рівня *CH3L1* у клітинах, оброблених такими нанокон'югатами у концентрації 100 пмоль/мл (рис. 5.2).

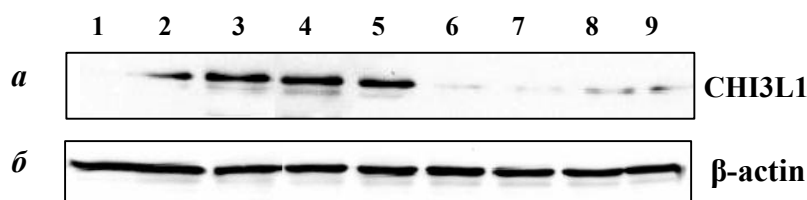


Рис. 5.2 Вестерн-блот аналіз білкових лізатів клітин U87MG з антитілами до *CH3L1* і антитілами до β -актину через 48 годин після трансфекції: 1 – кіРНК; 2, 3 – нетрансфіковані клітини; 4 – полімер ПДМ; 5 – полімер мПДМ; 6, 7 – нанокон'югат кіРНК+ ПДМ; 8, 9 – нанокон'югат кіРНК+ мПДМ

5.1.3. Дослідження впливу комплексів асОДН з мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂ на організм щурів

Вивчення токсичності полімерних носіїв, яке було проведене з використанням сперміїв бугаїв, показало зниження цитотоксичних властивостей ПЕГ- та мПЕГ-вмісних зразків порівняно з їх аналогами без поліетиленгліколевих фрагментів, що свідчить про низьку здатність впливати на обмінні процеси клітин. Вживання статевих клітин становило 120 та 96 год при використанні зразків мПДМ та ПДМ, порівняно з 72 год, що спостерігалось для зразка оліго(ДМАЕМ)-МП [106].

Після введення комплексів асОДН з полімерами в організм щурів встановлено, що через 1 добу вміст пріона у мозку знижувався. Це свідчить про здатність полімерів транспортувати асОДН та можливість проникати через гематоенцефалітичний бар'єр. Виявлені зміни характеризувалися зменшенням інтенсивності смуги фізіологічного пріону після фіксації результату на фоточутливій плівці (метод Вестерн-блот аналізу) (рис. 5.3). Через дві доби інтенсивність зафарбування зростала і досягала максимальної інтенсивності через 7 діб, що відповідало рівню в інтактних тварин. Найвищий рівень впливу на вміст фізіологічного пріона проявляв комплекс асОДН з мПДМ.

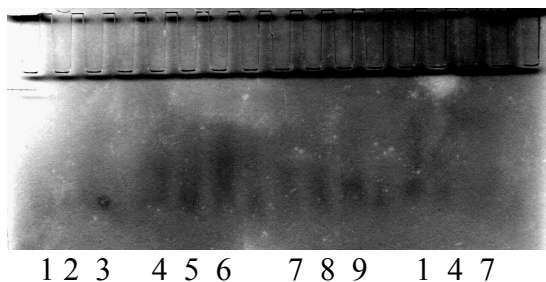


Рис. 5.3. Вміст пріона в мозку щурів після введення комплексів асОДН з мПДМ через різний час: 1, 2, 3 – одна доба; 4, 5, 6 – дві доби; 7, 8, 9 – сім діб

Результати загального аналізу крові щурів свідчать про наступні наслідки введення комплексів асОДН з мПДМ та ПДМ:

1. стимулювання гемопоезу, що супроводжується підвищенням кількості еритроцитів у крові тварин, причому максимальна кількість еритроцитів виявлена на 7-му добу експерименту.
2. вплив на видільну функцію нирок і метаболічну активність гепатоцитів та цілісність їх мембран.
3. активування ензиматичної ланки антиоксидантного захисту крові щурів (на 2-гу добу експерименту).
4. зниження вмісту кінцевих і нагромадження недоокиснених продуктів окиснення ненасичених жирних кислот і ліпідів.

5.2. Дослідження цитотоксичної дії *in vitro* систем доставки доксорубіцину з полімерними носіями мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП

Для дослідження протипухлинної дії комплексу полімеру мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП з протипухлинним препаратом Докс використовували Т-клітини лінії Jurkat (Т-лейкоз людини). Різниця у дії зв'язаного та вільного Докс на виживання клітин була вираженою через 48 год інкубації. На рис. 5.4 показано динаміку кількості Т-клітин лінії Jurkat за дії Докс, зв'язаного з носієм мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП із ФХ та без нього, а також вільного Докс. Цю динаміку представлено у порівнянні з контролем (приріст клітин у культуральному середовищі без додавання препаратів, що було прийнято за 100%).

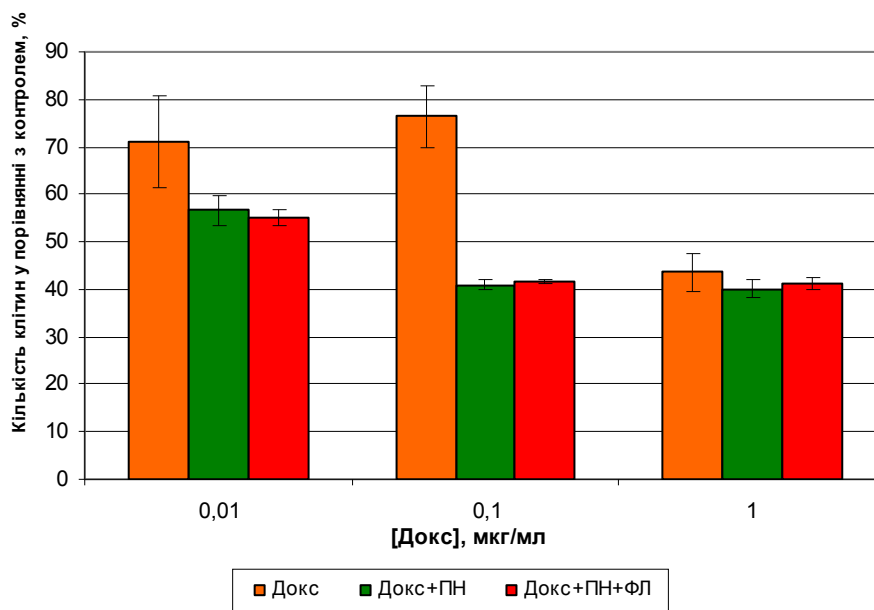


Рис. 5.4. Динаміка кількості клітин лінії Jurkat Т-лейкозу людини за присутності в культуральному середовищі Докс, зв'язаного з мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП без ФХ (ПН-Докс) і з ним (ПН-ФХ-Докс)

Як видно з результатів, наведених на рис. 5.4, максимальна ефективність дії полімерних носіїв мПЕГ-блок-оліго(ВА-МАНГ)-МП зі зв'язаним Докс, порівняно з вільним препаратом спостерігається за його концентрації 0,1 мкг/мл. Вплив на кількість клітин препарату з носієм за такої його концентрації був таким самим, як у разі дії вільного доксорубіцину у концентрації, на порядок більшій. Це свідчить про набагато вищу ефективність дії протипухлинного препарату доксорубіцину в терапевтичній системі доставки з синтезованим носієм, ніж у вільній формі. Отже, такі носії протипухлинних препаратів дозволяють застосовувати низькі дози ліків із збереженням їх протипухлинного ефекту.

5.3. Отримання функціональних мінеральних люмінесцентних наночастинок методом темплатного синтезу

Нанорозмірні частинки LaPO_4 , доповані катіонами Eu^{3+} , отримували методом гомогенної нуклеації в присутності міцелотворюючих поверхнево-активних олігопероксидів ПЕГ[-блок-оліго-(NBП)-МП]₂ з різною молекулярною масою ПЕГ як темплатів і модифікаторів поверхні одночасно. Частинки отримують за реакцією сольового обміну:



Результати елементного аналізу свідчать про те, що вміст полімерної оболонки становить близько 10%, незалежно від $M_r(\text{ПЕГ})$. Спектр люмінесценції (рис. 5.5) виявляє свічення європію, причому наявність полімерної оболонки не викликає суттєвого зниження інтенсивності люмінесценції. Порівнюючи структуру спектра зі спектрами зразків із відомими розмірами (рис. 5.6), можна констатувати, що в даних зразках переважає фаза з гексагональною структурою. Розміри наночастинок за виглядом спектрів становлять 8 - 20 нм.

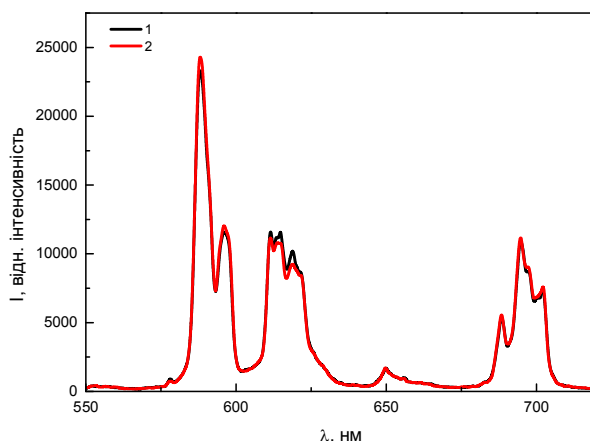


Рис. 5.5. Спектр люмінесценції наночастинок $\text{LaPO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$, отриманих в присутності полімерів ПЕГ[-блок-оліго-(NBП)-МП]₂ з різною молекулярною масою ПЕГ: 1 – $M_r(\text{ПЕГ})=300$ г/моль, 2 – $M_r(\text{ПЕГ})=1200$ г/моль

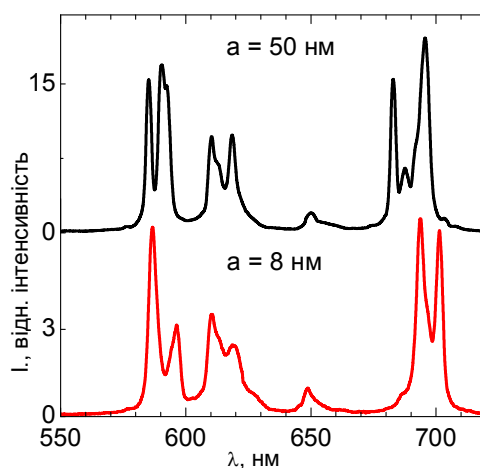


Рис. 5.6. Порівняння спектрів люмінесценції отриманих наночастинок $\text{LaPO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ та аналогічних частинок з відомими розмірами.

Спектри збудження отриманих зразків представлені на рис. 5.7. Поглинання полімерною оболонкою збуджуючого ультрафіолетового випромінювання дещо

зростає з ростом молекулярної маси ПЕГ, що входить до складу полімерної оболонки ПЕГ[-блок-оліго-(NBП)-МП]₂, про що свідчать відмінності спектрів збудження в області 225 нм. Однак загалом структура спектрів є практично однаковою.

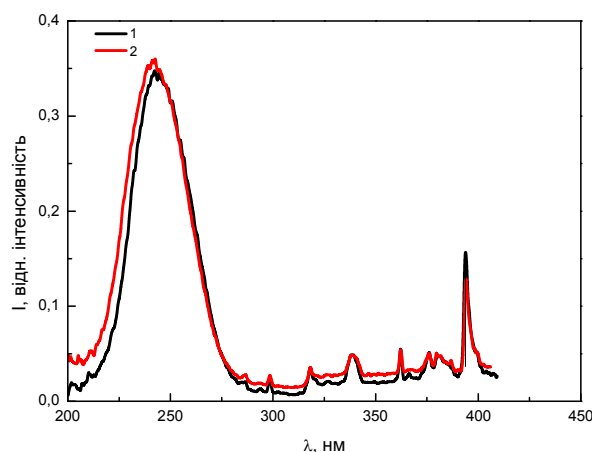


Рис. 5.7. Спектр збудження наночастинок $\text{LaPO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$, отриманих в присутності полімерів ПЕГ[-блок-оліго-(NBП)-МП]₂ з різною молекулярною масою ПЕГ: 1 – Mг (ПЕГ)=300 г/моль, 2 – Mг (ПЕГ)=1200 г/моль

Таким чином, темплатний метод синтезу мінеральних наночастинок в присутності ПЕГ[-блок-оліго-(NBП)-МП]₂ забезпечує контроль не лише їхнього розміру та звуження розподілу наночастинок за розміром, але й одночасно сорбцію молекул олігомерів на свіжоутвореній поверхні зародків наночастинок, яка обмежує їхнє подальше зростання і забезпечує цільову функціоналізацію, при цьому практично не екрануючи їх власну люмінесценцію.

ВИСНОВКИ

Вперше радикальною полімеризацією, ініційованою окисно-відновними системами гідроксилвмісні сполуки - солі Ce^{4+} у присутності пероксидовмісного передавача ланцюга, синтезовано та досліджено структурні, колоїдно-хімічні та хімічні властивості поверхнево-активних полімерів з кінцевими третбутилпероксиаралкільними групами та функціональними фрагментами і блоками синтетичного і природного походження та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі. Отримані в роботі результати дають підставу зробити наступні висновки:

1. Встановлено, що кінетичні закономірності полімеризації, а саме співвідношення швидкостей ініціювання, квадратичного та лінійного обривів, визначаються природою відновника та активністю радикалів, утворюваних ним, вмістом пероксидного передавача ланцюга, температурою та топохімією процесу полімеризації, які впливають на селективність, вихід та структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних олігопероксидів.
2. Вперше синтезовано нові функціональні низькомолекулярні та полімерні моно-, ди- та поліпероксиди з фрагментами та блоками поліетиленгліколів, аліфатичних спиртів, сахаридів методом окисно-відновної реакції утворення, передачі та рекомбінації радикалів в системі відновник - Ce^{4+} - пероксидний передавач ланцюга.
3. Вперше встановлено, що природа та будова нових поверхнево-активних блок-кополімерів, які містять жорсткий блок поліетиленгліколю і гнучкі блоки карболанцюгових полімерів, визначають розмір та форму міцелоподібних структур, утворюваних ними в розчині, та обумовлює специфічні реологічні характеристики блок-кополімерів в області малих концентрацій.
4. Показано, що термічний розклад третбутилпероксиаралкільних фрагментів гетеротелехелатних полімерів та блок-кополімерів характеризується меншими значеннями енергії та ентропії активації у порівнянні з вихідним МП та у воді спостерігається, поряд з гомолітичною дисоціацією пероксидних зв'язків, їх

індукований розклад, обумовлений локалізацією гідрофобних пероксидних фрагментів в МПС.

5. Встановлено, що вільні радикали, генеровані кінцевими пероксидними фрагментами, ініціюють дисперсійну та розчинну полімеризацію, в результаті чого утворюються нові блок-кополімери, які поєднують в молекулах два, три і більше функціональних блоків неіонної та поліелектролітної природи, а поверхнева активність макроініціаторів та топохімія елементарних стадій дисперсійної полімеризації визначають її кінетичні параметри та колоїдно-хімічні властивості утворюваних дисперсій мікрочастинок з полістирольним ядром та функціональною оболонкою.
6. Показано, що нові блок-кополімери утворюють міжмолекулярні комплекси з біологічно-активними речовинами, стабільність, колоїдно-хімічні властивості та вміст іммобілізованих речовин в яких визначаються природою та довжиною поліелектролітного блоку полімеру, що обумовлює їх цільову доставку в клітини, захист від пошкодження ензимами при транспортуванні та високу ефективність при терапії пухлинних захворювань та трансфекції нуклеїнових кислот.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Baskaran D. Anionic Vinyl Polymerization / D. Baskaran, A. Meuller // *Controlled and Living Polymerizations*. – Weinheim: Wiley-VCH, 2009. – p. 1-56.
- 2 Matyjaszewski K. Controlled radical polymerization / K. Matyjaszewski. // *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. – 1996. – Vol. 1. – №6. – p. 769–776.
- 3 Braunecker W. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives / W. Braunecker, K. Matyjaszewski. // *Progress in Polymer Science*. – 2007. – Vol. 32. – p. 93–146.
- 4 Lee N. Block Copolymer Synthesis Using a Commercially Available Nitroxide-mediated Radical Polymerization (NMP) Initiator / N. Lee, K. Wooley // *Controlled Radical Polymerization Guide*. –Sigma-Aldrich. – 2012. – p. 31–34.
- 5 Nicolas J. Nitroxide-mediated polymerization / J. Nicolas, Y. Guillaneuf, C. Lefay // *Progress in Polymer Science*. – 2013. – Vol. 38. – № 1. – p. 63– 235.
- 6 Yoshida E. Controlled Photoradical Polymerization Mediated by 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl / Eri Yoshida. // *Polymers*. – 2012. – Vol. 4. – p. 1125–1156.
- 7 Moad G. Selectivity of the reaction of free radicals with styrene / G. Moad, E. Rizzardo, D. Solomon. // *Macromolecules*. – 1982. – Vol. 15. – № 3. – p. 909–914.
- 8 Benoit D. Development of a universal alkoxyamine for “Living” free radical polymerizations // D. Benoit, V. Chaplinski, R. Braslau, C. Hawker // *Journal of the American Chemical Society*. – 1999. – Vol.121. – p.3901-3920.
- 9 Moad G. Alkoxyamine-initiated living radical polymerization: factors affecting alkoxyamine homolysis rates / G. Moad, E. Rizzardo // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28. – p. 8722–8728.
- 10 Huang W. Synthesis of water-soluble nitroxides and their use as mediators in aqueous-phase controlled radical polymerization / W. Huang, B. Charleux, R. Chiarelli, L. Marx // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2002. – Vol. 203. – p. 1715–1723.

-
- 11 Wetter C. Steric and electronic effects in cyclic alkoxyamines—synthesis and applications as regulators for controlled/living radical polymerization/ C. Wetter, J. Gierlich, C. Knoop, C. Muller // *Chemistry: A European Journal*. – 2004. – Vol. 10. – p.1156–1166.
 - 12 Schulte T. New seven- and eight-membered cyclic alkoxyamines for the living free radical polymerization / T. Schulte, A. Studer // *Macromolecules*. – 2003. – Vol.36. – p.3078–3084.
 - 13 Olive G. Control of the radical polymerization by 2,2,15,15-tetramethyl-1-aza-4,7,10,13-tetraoxacyclopentadecan-1-oxyl and its sodium salt / G. Olive, X. Rozanska, W. Smulders, A. Jacques // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2002. – Vol. 203. – p. 1790–1796.
 - 14 Grubbs R. One-step synthesis of alkoxyamines for nitroxide-mediated radical polymerization / R. Grubbs, J. Wegrzyn, Q. Xia // *Chemical Communications*. – 2005. – Vol. 1. – p. 80–82.
 - 15 Catala J.-M. Living radical polymerization: kinetic results / J.-M. Catala, F. Bubel, S. Hammouch // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28. – P. 8441–8443.
 - 16 Moad G. Controlled-growth freeradical polymerization of methacrylate esters: reversible chain transfer versus reversible termination / G. Moad, A. Anderson, F. Ercole, H. Johnson // *ACS Symposium Series*. – 1998. – Vol. 685. – P. 332–360.
 - 17 Drockenmuller E. Living/controlled radical polymerization of ethyl and n-butyl acrylates at 90°C mediated by beta-sulfinyl nitroxides: influence of the persistent radical stereochemistry / E. Drockenmuller, J. Lamps, J. Catala // *Macromolecules*. – 2004. – Vol. 37. – p. 2076–2083.
 - 18 Chiefari J. Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process / J. Chiefari, Y. Chong, F. Ercole, J. Krstina // *Macromolecules*. – 1998. – Vol. 31. – p. 5559–5562.
 - 19 Direct, controlled synthesis of the nonimmunogenic, hydrophilic polymer, poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide) via RAFT in aqueous media / C. Scales, Y. Vasilieva, A. Convertine // *Biomacromolecules*. – 2005. – Vol. 6. – p. 1846–1850.

-
- 20 Tang C. RAFT Polymerization of acrylonitrile and preparation of block copolymers using 2-cyanoethyl dithiobenzoate as the transfer agent / C. Tang, T. Kowalewski, K. Matyjaszewski. // *Macromolecules*. – 2003. – Vol. 36. – p. 8587–8589.
 - 21 Prescott S. Successful use of RAFT techniques in seeded emulsion polymerization of styrene: Living character, RAFT agent transport, and rate of polymerization / S. Prescott, M. Ballard, E. Rizzardo et.al. // *Macromolecules*. – 2002. – Vol. 35. – p. 5417–5425.
 - 22 Stenzel M. Xanthate mediated living polymerization of vinyl acetate: a systematic variation in MADIX/RAFT agent structure / M. Stenzel, L. Cummins, G. Roberts et. al. // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2003. – Vol. 204. – p. 1160–1168.
 - 23 Stenzel M. Poly(vinyl alcohol) star polymers prepared via MADIX/RAFT polymerisation / M. Stenzel, T. Davis, C. Barner-Kowollik // *Chemical Communication*. – 2004. – p. 1546–1547.
 - 24 Davis K. Statistical, gradient, block, and graft copolymers by controlled/living radical polymerizations / K. Davis, K. Matyjaszewski. // *Advanced in polymer science*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1–13.
 - 25 Golas P. Click Chemistry and ATRP: A Beneficial Union for the Preparation of Functional Materials / P. Golas, K. Matyjaszewski. // *QSAR & Combinatorial Science*. – 2007. – Vol. 26. – №11. – p. 1116–1134.
 - 26 Clercq B. Atom transfer radical polymerization of vinyl monomers mediated by schiff base ruthenium-alkylidene catalysts and the adventitious effect of water in polymerizations with the analogous cationic complexes / B. Clercq, F. Verpoort. // *Macromolecules*. – 2002. – Vol. 35. – № 24. – P. 8943–8947.
 - 27 Percec V. “Living” radical polymerization of styrene initiated by arenesulfonyl chlorides and $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})_n\text{Cl}$ / V. Percec, B. Barboiu. // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28. – №23. – P. 7970–7972.
 - 28 Shinoda H. Structural control of poly(methyl methacrylate)-g-poly(lactic acid) graft copolymers by atom transfer radical polymerization (ATRP) / H. Shinoda, K. Matyjaszewski. // *Macromolecules*. – 2001. – Vol. 34. – № 18. – P. 6243–6248.

-
- 29 Matyjashewski K. An investigation into the CuX/2,2'-Bipyridine (X = Br or Cl) mediated atom transfer radical polymerization of acrylonitrile / K. Matyjashewski, S. Jo, H. Paik, D. Shipp. // *Macromolecules*. – 1999. – Vol. 32. – № 20. – P. 6431–6438.
 - 30 Hawker C. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations / C. Hawker, A. Bosman, E. Harth. // *Chemical Reviews*. – 2001. – Vol. 101. – №12. – P. 3661–3688.
 - 31 Gao B. Synthesis of triblock and random copolymers of 4-acetoxystyrene and styrene by living atom transfer radical polymerization / B. Gao, X. Chen, B. Ivan et al. // *Polymer Bulletin*. – 1997. – Vol. 39. – P. 559–565.
 - 32 Jankova K. Synthesis of poly(styrene-*b*-isobutylene-*b*-styrene) triblock copolymer by ATRP / K. Jankova, J. Kops, X. Chen et. al. // *Polymer Bulletin*. – 1998. – Vol. 41. – P. 639–644.
 - 33 Yan J. Association and Aggregation Behavior of Poly(ethylene oxide)-*b*-Poly (N-isopropylacrylamide) in Aqueous Solution / J. Yan, W. Ji, E. Chen et al. // *Macromolecules*. – 2008. – Vo. 41. – p. 4908–4913.
 - 34 Tang X. AB₂-Type Amphiphilic Block Copolymers Composed of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) via Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization: Synthesis and Characterization / X. Tang, X. Liang, Q. Yang et al. // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2009. – Vol. 47. – p. 4420–4427.
 - 35 Ozturk. T. Synthesis of Block Copolymers via Redox Polymerization Process: A Critical Review / T. Ozturk, I. Cakmak // *Iranian Polymer Journal*. – 2007. – Vol.16. – № 8. – p. 561-581.
 - 36 Sarac A. Redox polymerization / A. Sarac // *Progress in Polymer Science*. – 1999. – Vol. 24. – p. 1149–1204.
 - 37 Nam C. Graft copolymerization of methyl methacrylate onto lignosulfonate by H₂O₂-Fe(II) redox system. I. Preparation and characterization of the graft copolymer / C. Nam, T. Koshijima, E. Muraki, T. Maku // *Journal of Polymer Science: Part A-1*. – 1971. – Vol. 9. – p.855-866.

-
- 38 Varaprasad D. Redox polymerization of acrylamide initiated by the system trisacetylacetonato Vanadium(III) – benzoyl peroxide in dimethylformamide / D. Varaprasad, V. Mahadevan // *Journal of Macromol. Science.* – 1983. – Vol.19. – № 1. – p.77-84.
- 39 O’Driscoll K.F. Polymerization with redox initiators. Substituent Effects in the Initiator System Diethylaniline-Benzoyl Peroxide / K. F. O’Driscoll, N. Richezza // *Polymer Science.* – 1960. – Vol. 211. – p. 189-194.
- 40 Ghosh P. Polymerization of methylmethacrylate with cetyl benzyl dimethyl ammonium chloride and benzoyl peroxide as redox initiator system / P. Ghosh, S. N. Maity // *Europ. Polymer Journal.* – 1980. – Vol.16. – p. 1115-1119.
- 41 Kitagawa M. Polymerization of vinyl sugar ester using ascorbic acid and hydrogen peroxide as a redox reagent / M. Kitagawa, Y. Tokiwa // *Carbohydrate Polymers.* – 2006. – Vol.64. – p. 218–223.
- 42 Surdhar P. Redox potentials of some Sulfur-containing radicals / P. Surdhar, D. Armstrong // *Journal of Physical Chemistry.* – 1986. – Vol. 90. – p. 5915-5917.
- 43 Gupta K. Cerium (IV)-2-chloroethanol redox-pair initiated polymerization of acrylamide in aqueous medium / K. Gupta, K. Behari // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry.* – 1986. – Vol.24. - № 4. – p. 767–775.
- 44 Mohanty N. Vinyl polymerization of acrylonitrile by the cerium(IV)-propane-1,2-diol system / N. Mohanty, B. Pradhan, M. Mohanta // *European Polymer Journal.* – 1979. – Vol.15. – № 8. – p. 743-746.
- 45 Mohanty N. Kinetics of vinyl polymerization. 1. Ceric ion induced polymerization of acrylonitrile in the presence of butane-1,4-diol / N. Mohanty, B. Pradhan, M. Mohanta // *Journal of Macromolecular Science: Part A.* – 1983. – Vol. 19. – № 2. – p. 283-297.
- 46 Fernandez M. Polymerization of methyl methacrylate initiated by the redox system Ce(IV)/isobutyl alcohol / M. Fernandez, A. Pelayo, T. Otero, G. Guzman // *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition.* – 1985. – Vol. 23 – № 2. – p.79-83.

-
- 47 Ozeroglu C. The polymerization of acrylamide initiated with Ce(IV) and KMnO_4 redox systems in the presence of glycine / C.Ozeroglu, O. Guney, A. Sarac, M. Mustafaev // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1996. – Vol.60. – № 5. – p. 759–765.
- 48 Subramanian S. Vinyl polymerization initiated by ceric ion reducing agent systems in sulfuric acid medium / S. Subramanian, M. Santappa // *Journal of Polymer Science: Part A*. – 1968. – Vol.6. – № 3. – p. 493-504.
- 49 Padhi N. Vinyl polymerization of acrylonitrile by the Ce(IV)-glucose redox system / N. Padhi, B. Singh. // *Colloid and Polymer Science*. – 1983. – Vol. 261. – p. 390–393.
- 50 Nacarajan S. Redox polymerization process: an efficient tool for the synthesis of block copolymers / S. Nacarajan, K. Srinivasan // *Journal of Polymer Science: Part A Polymer Chemistry*. – 1995. - Vol. 33. – p. 2925-2933.
- 51 Nacarajan S. Kinetic and mechanistic studies on the block copolymerization of methyl methacrylate initiated by Ce^{4+} -poly(ethylene glycol) redox system / S. Nacarajan, S. Kumari, K. Srinivasan // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1997. – Vol. 63. – p. 565–571.
- 52 Motokawa R. Thermosensitive diblock copolymer of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(ethylene glycol) in water: polymer preparation and solution behavior / R. Motokawa, K. Morishita, S. Koizumi, T. Nakahira, M Annaka // *Macromolecules*. – 2005. – Vol. 38. – p. 5748-5760.
- 53 Atici O. Synthesis of block copolymers via redox polymerization / O. Atici, A. Akar, Y. Ayar, O. Mecit // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1999. – Vol. 71. – p. 1385–1395.
- 54 Gomes A. Block copolymerization. I. Synthesis of block copolymers of poly(ethylene oxide-b-methyl methacrylate) by the Ceric ion method using 1,4-dioxane as solvent / A. Gomes, F. Coutinho // *Journal of Polymer Science: Part C: Polymer Letters*. – 1987. - Vol. 25. – p. 237-241.

-
- 55 Coutinho F. The emulsion polymerization of methyl methacrylate initiated by Ce(IV)/dodecyl poly(ethylene oxide) redox system / F. Coutinho, C. Furtado // *European Polymer Journal*. – 1992. – Vol. 28. – № 9. – p. 1111-1114.
- 56 Deshmukh S. Synthesis and properties of novel cationic, temperature-sensitive block-copolymers [Электронный ресурс] / S. Deshmukh, L. Bromberg, T. Hatton // *Dspace@MIT*. – 2003. – Режим доступа до ресурсу: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/3952/MEBCS027.pdf?sequence=2>.
- 57 Bajpai A. Redox initiation of copolymerization of styrene with hydroxyl terminated polybutadiene using Ce(IV) as an oxidant / A. Bajpai, J. Simon // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2002. – Vol. 85. – p. 244–256.
- 58 Borbely E. Grafting of industrial cellulose pulp with vinyl acetate monomer by Ceric ion redox system as initiator / E. Borbely, J. Erdelyi // *Journal of Applied Science*. – 2004. – p. 86–95.
- 59 Tosh B. Graft Copolymerization of methyl methacrylate onto cellulose in homogeneous medium – effect of solvent and initiator/ B. Tosh, C. Routray // *International Journal of Chemical, Nuclear, Metallurgical and Materials Engineering* – 2013. – Vol.7. – № 1. – p. 89–96.
- 60 Osada K. Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)–poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery / K. Osada, R. Christie, K. Kataoka. // *Journal of The Royal Society Interfac.* – 2009. – №6. – p. 325–S339.
- 61 Gandhi A. Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications / A. Gandhi, A. Paul, S. Sen. // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 10. – p. 99–107.
- 62 Aseyev V. Non-ionic Thermoresponsive Polymers in Water / V. Aseyev, H. Tenhu, F. Winnik. // *Advance in Polymer Science*. – 2011. – Vol. 242. – p. 29–89.
- 63 Chung J. E. Inner core segment design for drug delivery control of thermo-responsive polymeric micelles / J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Okano // *Journal of Controlled Release*. – 2000. – Vol. 65. – p. 93–103.

-
- 64 Gillies E. R. Development of acid-sensitive copolymer micelles for drug delivery / E. R. Gillies, J. M. J. Frechet // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – Vol. 76 (7–8). – P. 1295–1307.
- 65 Martin T. J. PH-dependent micellization of poly(2-vinylpyridine)-block-poly(ethyleneoxide) / T. J. Martin, K. Prochazka, P. Munk // *Macromolecules.* – 1996. – Vol. 29. – P. 6071-6073.
- 66 Lee A. S. Structure of pH-dependent block copolymer micelles: charge and ionic strength dependence / A. S. Lee, V. Butun, M. Vamvakaki [et al.] // *Macromolecules.* – 2002. – Vol.35. – P.8540-8551.
- 67 Gaucher G. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery / G. Gaucher, M. Dufresne, V. Sante et al. // *Journal of Controlled Release.* – 2005. – Vol. 109. – p. 169–188.
- 68 Karanikolopoulos N. Poly(D, L - lactide)- block -poly(N, N-dimethyl amino - 2 - ethyl methacrylate): Synthesis, characterization, micellization behaviour in aqueous solutions, and encapsulation of the hydrophobic drug Dipiridamole / N. Karanikolopoulos, M. Zamurovic, M. Pitsikalis // *Biomolecule.* – 2010. – Vol. 11. – P. 430-438.
- 69 Yue X. Amphiphilic methoxy poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) cationic copolymer nanoparticles as a vector for gene and drug delivery/ X. Yue, Y. Qiao, N. Qiao [et al.] // *Biomacromolecule.* – 2010. – Vol. 11. – P. 2306-2312.
- 70 Zhang L. Thermo and pH dual-responsive nanoparticles for anti-cancer drug delivery / L. Zhang, R. Guo, M. Yang[et al.] // *Advanced Materials.* – 2007. – Vol. 19. – P. 2988-2992.
- 71 Hu X. Biodegradable block copolymer – Doxorubicin conjugates via different linkages: preparation, characterization. and in vitro evaluation / X. Hu, Sh. Liu, Y. Huang [et al.] // *Biomacromolecules.* – 2010. – Vol. 11. – P. 2094-2102.

-
- 72 Lalatsa A. Amphiphilic poly(l-amino acids) — New materials for drug delivery / A. Lalatsa, A. Schätzlein, M. Mazza [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – №161. – C. 523–536.
- 73 Lavasanifar A. Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery / A. Lavasanifar, J. Samuel, G. S. Kwon // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. 169–190.
- 74 Jiang T. Poly(aspartic-acid) derivatives as polymeric micelle drug delivery systems / T. Jiang, Z. Wang, Ch. Chen [et al.] // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2006. – Vol. 101(5). – P. 2871–2878.
- 75 Sui B. Self-assembled micelles composed of Doxorubicin conjugated Y-shaped PEG-poly(glutamic acid) copolymers via hydrazone linkers / B. Sui, H. Xu, J. Jin [et al.] // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – p. 11915-11932.
- 76 Sevimli S. The endocytic pathway and therapeutic efficiency of doxorubicin conjugated cholesterol-derived polymers / S. Sevimli, S. Sagnella, A. Macmillan та ін. // *The Royal Society of Chemistry*. – 2015. – №3. – p. 323–335.
- 77 Rasmussen K. Cholesterol Modification of (Bio)Polymers Using UV-Vis Traceable Chemistry in Aqueous Solutions / K. Rasmussen, A. Smith, P. Ruiz-Sanchis та ін. // *Macromolecular Bioscience*. – 2014. – №14. – p. 33–44.
- 78 Sevimli S. Synthesis, self-assembly and stimuli responsive properties of cholesterol conjugated polymers / S. Sevimli, S. Sagnella, M. Kavallaris та ін. // *Polymer Chemistry*. – 2012. – №3. – p. 2057–2069.
- 79 Radwan A. Targeting cancer using cholesterol conjugates / A. Radwan, F. Alanazi. // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2014. – Vol. 22. – p. 3–16.
- 80 Rathi R. N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide copolymers containing pendant saccharide moieties: synthesis and bioadhesive properties / R. Rathi, P. Kopeckova, B. Rihova, J. Kopecek. // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 1991. – Vol. 29. – № 13. – p. 1895–1902.
- 81 Zhang N. Polysaccharide-Based Micelles for Drug Delivery / N. Zhang, P. Wardwell, R. Bader. // *Pharmaceutics*. – 2013. – №5. – p. 329–352.

-
- 82 Al-Bagoury M. Synthesis of well-designed polymers carrying saccharide moieties via RAFT miniemulsion polymerization / M. Al-Bagoury, K. Buchholz, E. Yaacoub. // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2007. – №18. – p. 313–322.
- 83 Ladmira V. Synthesis of Neoglycopolymers by a Combination of “Click Chemistry” and Living Radical Polymerization / V. Ladmira, G. Mantovani, G. Clarkson та ін. // *Journal of American Chemistry Society*. – 2006. – Vol. 128. – p. 4823–4830.
- 84 Felt O. Chitosan: A Unique Polysaccharide for Drug Delivery / O. Felt, P. Buri, R. Gurny. // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1998. – Vol. 24. – №11. – p. 979–993.
- 85 Chen W. Synthesis and Self-Assembly of β -Cyclodextrin Terminated DMA/NIPAM Diblock Copolymers / W. Chen, H. Chen, Z. Lei та ін. // *International Journal of Polymeric Materials*. – 2013. – №62. – p. 157–163.
- 86 Vishwakarma N. Tadpole-shaped β -cyclodextrin-tagged poly(N-vinylpyrrolidone): synthesis, characterization and studies of its complexation with phenolphthalein and anti tumor activities / N. Vishwakarma, V. Patel, S. Hira та ін. // *The Royal Society of Chemistry*. – 2015. – Vol. 5. – p. 15547–15558.
- 87 Morimoto N. Nanogel engineered designs for polymeric drug delivery / N. Morimoto, S. Nomura, N. Miyazawa, K. Akiyoshi. // *Polymeric Drug Delivery*. – 2006. – Vol. 6. – p. 88–101.
- 88 Akiyoshi K. Self-aggregates of hydrophobic polysaccharide derivatives / K. Akiyoshi, S. Yamaguchi, J. Sunamoto. // *Chemical Letters*. – 1991. – Vol. 20. – № 7. – p.1263–1266.
- 89 Akiyoshi K. Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: Complexation and stabilization of insulin / K. Akiyoshi, S. Kobayashi, S. Shichibe та ін. // *Journal of controlled release*. – 1998. – Vol. 54. – № 3. – p. 313–320.
- 90 Kageyama S. Humoral immune responses in patients vaccinated with 1–146 HER2 protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel. / S. Kageyama, S. Kitano, M. Hirayama та ін. // *Cancer Science*. – 2008. – Vol. 99. – № 3. – p. 601–607.

-
- 91 Satoh K. Nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of anticancer drugs / K. Satoh, F. Chen, A. Aoyama та ін. // EJC Supplements. – 2008. – Vol. 6. – № 9. – p. 139.
- 92 Francis M. Engineering polysaccharide-based polymeric micelles to enhance permeability of cyclosporin a across Caco-2 cells / M. Francis, M. Cristea, Y. Yang, F. Winnik. // Pharmaceutical Results. – 2005. – Vol. 22. – № 2. – p. 209–219.
- 93 Francis M. Exploiting the vitamin B-12 pathway to enhance oral drug delivery via polymeric micelles / M. Francis, M. Cristea, F. Winnik. // Biomacromolecules. – 2005. – Vol. 6. – № 5. – p. 2462–2467.
- 94 Maruyama A. Nanoparticle DNA Carrier with Poly(L-lysine) Grafted Polysaccharide Copolymer and Poly(D,L-lactic acid) / A. Maruyama, T. Ishihara, J. Kim та ін. // Bioconjugate Chemistry. – 1997. – Vol. 8. – p. 735–742.
- 95 Rekharsky M. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins / M. Rekharsky, Y. Inoue. // Chemical Reviews. – 1998. – Vol. 98 – № 5. – p. 1875–1918.
- 96 Carrazana J. Complexation of Adamantyl Compounds by β -Cyclodextrin and Monoaminoderivatives / J. Carrazana, A. Jover, F. Meijide та ін. // Physical Chemistry B. – 2005. – Vol. 109 – № 19. – p. 9719–9726.
- 97 Harries D. Solutes Probe Hydration in Specific Association of Cyclodextrin and Adamantane / D. Harries, D. Rau, V. Parsegian. // Journal of American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127 – № 7. – p. 2184–2190.
- 98 Молдавский Б. Л. Малеиновый ангидрид и малеиновая кислота / Б. Л. Молдавский, Ю. Д. Керсон. – Москва: Химия, 1976. – 88 с.
- 99 Гевусь О. И. Синтез и свойства функциональных аралкильных пероксидов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Гевусь Орест Иванович. – Львів, 1987. – 162 с.
- 100 Galicia J.A. Designing magnetic composite materials using aqueous magnetic fluids / J.A.Galicia, O. Sandre, F. Cousin [et al] // J. Phys. Condens. Matter. – 2003. – Vol. 15. – P. 1379–1402.
- 101 Вережников В.Н. Практикум по коллоидной химии поверхностно-активных веществ / В.Н.Вережников – Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та, 1984 – 223с.

-
- 102 Торопцева А. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А. М. Торопцева, К. В. Белгородская, В. М. Бондаренко В.М. – Л.: Химия, 1972. – 416 с.
- 103 Багдасарьян Х. С. Теория радикальной полимеризации / Х. С. Багдасарьян. – М.: Наука, 1966. – 300 с.
- 104 Лобаз В. Р. Синтез і реакції полімер-мінеральних магнітних частинок Fe_3O_4 та Ni з олігопероксидною оболонкою: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Лобаз Володимир Романович. – Львів, 2006. – 129 с.
- 105 Laidler K. J. Chemical Kinetics / K. J. Laidler. – N-York: McGraw-Hill Inc., 1965. – 566 p.
- 106 Nozaki K. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvents / K. Nozaki, P. D. Bartlett // J. Am. Chem. Soc. – 1946. – Vol. 68. – P. 1686–1692.
- 107 Практикум по химии и физике полимеров [Н. И. Аввакумова, Л. А. Бударина, С. М. Дивгун и др.]; под ред. В. Ф. Куренкова. – М. : Химия, 1990. – 304 с.
- 108 Рабек Я. Экспериментальные методы в химии полимеров. Часть 1, 2 / Я. Рабек. – М.: Мир, 1983. – 862с.
- 109 Пугачевич П.П. Поверхностные явления в полимерах / П.П. Пугачевич, Э.М. Бегляров, И.А. Павычин. – М.: Химия, 1982. – 200 с.
- 110 Drops and Bubbles in Interfacial Research (Studies in Interface Science) / [D. Mobius (Editor), R. Miller (Editor)]. - Elsevier Science, 1997. - 728 p.
- 111 Рябцева А. О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевыми та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Рябцева Анна Олександрівна. – Львів, 2013. – 170 с.
- 112 Козицина Л. А. Использование УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Козицина, Н. Б. Куплецкая. – М.: Высшая Школа, 1971. – 264 с.
- 113 Щукин Е. Д. Коллоидная химия / Е. Д. Щукин, Е. А. Перцов. – М.: Изд. Московского Ун-та, 1982. – 352 с.

-
- 114 Шифрин К. С. Рассеяние света в мутной среде / К. С. Шифрин. – М. : Госиздат. технико-теоретической лит., 1951. – 288 с.
- 115 Шиммель М. Методика электронной микроскопии / М. Шиммель. – М. : Мир, 1972. – 300 с.
- 116 Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α -аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Скорохода Тарас Володимирович. – Львів, 2009. – 179 с.
- 117 Nagarajan S. Block copolymerization initiated by Ce(IV)-poly(ethylene glycol) redox system – kinetics and characterization / S. Nagarajan, K. Srinivasan // European Polymer Journal. – 1994. – Vol. 30 – №1. – С. 113–119.
- 118 Saha S. K. Redox polymerization initiated by Mn^{3+} ions in nonaqueous medium / S. K. Saha, N. K. Chakrabarty, A. K. Chaudhuri // Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition. – 1983. – Vol. 21 – № 12. – P. 963-967.
- 119 Nacarajan S. Efficiency of Ceric ions of oxidation and polymerization—A Review / S. Nacarajan, K. S. V. Srinivasan // Journal of Polymer Science: Part C: Polymer Reviews. – 1998. – Vol. 38. – №1. – p.53-76.
- 120 Thickett S. Emulsion polymerization: State of the art in kinetics and mechanisms / S. Thickett, R. Gilbert. // Polymer. – 2007. – №48. – С. 6965–6991.
- 121 Tosh B. Homogenous grafting of PMMA onto cellulose in presence of Ce^{4+} as initiator / B. Tosh, C. Routray // Indian Journal of Chemical Technology. – 2011. – Vol.18. – p.234-243.
- 122 Рябцева А. О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевыми та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів: дис. ... канд. хім. наук : 02.00.06 / Рябцева Анна Олександрівна. – Львів, 2013. – 164 с.
- 123 Masuelli M. Review of the characterization of sodium alginate by intrinsic viscosity measurements. Comparative analysis between conventional and single point methods / M. Masuelli, C. Illanes. // International Journal of BioMaterials Science and Engineering. – 2014. – №1. – Vol.1 – p. 1–11.

-
- 124 Alencar J. L. Role of S-Nitrosation of Cysteine Residues in Long-Lasting Inhibitory Effect of Nitric Oxide on Arterial Tone / J. L. Alencar, I. Lobysheva, M. Geffard, M. Sarr // *Molecular Pharmacology*. – 2003. – Vol. 63. – № 5. – p. 1148 - 1158.

Таблиця 1

Кінетичні характеристики полімеризації ($[mon.] = 0,9$ моль/л, ініційованої системами Ce^{4+} -МПЕГ550 г/моль ($[Ce^{4+}] = [МПЕГ]$, $[МП] = 10\%_{мон}$, $T = 298 K$)

Мономер	$[Ініц.] \cdot 10^2$, моль/л	$w \cdot 10^4$, моль/(л·с)	S , %	$K \cdot 10^3$, л/(моль·с)	Порядок по ініціатору
стирол	2,73	1,55	18	2,24	0,7
	4,55	3,01	30		
	9,09	5,02	42		
	14,50	4,88	60		
N-вінілпіро- лідон (NBP)	2,73	5,01	40	5,8	0,7
	4,55	6,42	55		
	9,09	7,20	70		
	14,50	15,5	80		
вінілацетат (ВА)	2,73	0,12	2	1,5	1
	5,45	0,20	5		
	9,09	0,30			
	14,50	1,00	57		
вінілацетат : малеїновий анг.(ВА:МА)	2,73	1,04	15	4,52	1
	5,45	2,26	30		
	10,00	4,01	38		
акрилова кислота (АК)	2,73	2,37	24	8,57	1
	4,55	3,74	30		
	9,09	7,87	56		

$\%_{мон}$ – мольний відсоток відносно сумарної концентрації мономерів