УДК 66.095.26-922.2

О.С. М'ягкота, А.О. Рябцева, Н.Є. Мітіна, О.І. Гевусь, Л.В. Долинська, О.С. Заіченко
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра органічної хімії

ВИКОРИСТАННЯ RED-OX СИСТЕМ НА ОСНОВІ CE^{4+} ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПЕРОКСИДВМІСНИХ ПОЛІМЕРІВ

© М'ягкота О.С., Рябцева А.О., Мітіна Н.Є., Гевусь О.І., Долинська Л.В., Заіченко О.С., 2014

Гетеротелехелатні олігомери та блок-кополімери з кінцевими пероксидним, глюкозним та іншими функціональними фрагментами були синтезовані полімеризацією, ініційованою RedOx системою –OH вмісні речовини та сіль Ce^{4+} в присутності пероксидовмісного агента передачі ланцюга. Були досліджені структурні та колоїдно-хімічні властивості олігопероксидів.

Ключові слова: Red-Ox ініціювання, сіль Ce^{4+}, радикальна полімеризація, пероксидний телоген, гетеротелехелатні та блочні кополімери.

The heterotelechelic oligomers and block-copolymers with ultimate peroxide, glucose and other functional fragments were synthesized by polymerization, initiated by RedOx system – OH agents and Ce^{4+} salt in the presence of peroxide chain transfer agent. The structural and colloidal-chemical properties of oligoperoxides were studied.

Key words: Red-Ox initiation, Ce^{4+} salt, radical polymerization, peroxide telogen, heterotelechelic and block copolymers.

Вступ. Завдяки низькій імуногенності та здатності зв'язувати негативно заряджені нуклеїнові кислоти, утворюючи в результаті електростатичної взаємодії нанорозмірні міжмолекулярні комплекси, полікатіонні носії набули використання для генної інженерії та терапії. Одними з найефективніших полікатіонів є поліетиленіміни, полідиметиламіноетилметакрилати (поліДМАЕМ), полілізини, поліамідоаміни [1].

На особливу увагу заслуговують катіонні полімери з фрагментами природних моносахаридів та полісахаридів (хітозану, глюкози, галактози, декстрину та декстрину) та поліетиленгліколю (ПЕГ) з причини їх біодеградабельності та здатності взаємодіяти з клітинними мембранами [2].

Наявність в їх молекулах реакційних гідроксильних груп зумовлює можливість їх введення у структуру полімерів як кінцевих фрагментів або блоків внаслідок використання як компонентів окисно-відновних систем із солями Ce4+ для ініціювання полімеризації [3].

Мета роботи – дослідити синтез, будову і колоїдно-хімічні характеристики нового ряду полікатіонних пероксидовмісних полімерів з основними ланцюгами з ланок ДМАЕМу та кінцевими пероксидним та іншими функціональними фрагментами або блоками.

Експериментальна частина. Матеріали. Монометиловий етер ПЕГ (мПЕГ), молекулярна маса 550 г/моль, ПЕГ (диПЕГ), молекулярна маса 600 г/моль, пентаеритрит (ПЕ), D(+)-глюкоза (Глю) марки Acros, 2-(диметиламіно)етил метакрилат (ДМАЕМ, 98 %), церій аміно (IV) nitrate (98 %) марки Aldrich Chemical Co та розчинники диметилформамід (DMF), ацетон марки СФЕРА СІМ використовували без додаткового очищення.

1-ізопропіл-3(4)-[1-(трет бутил перокси)-1-метилетил]бензол (МП, рис. 1) був синтезований з третбутил пероксиду і 2-(4-ізопропілфеніл)-2-пропанол у розчині оцтової кислоти як описувалося раніше [4].

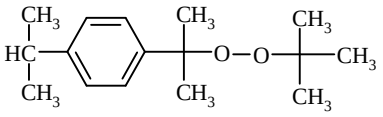


Рис. 1. Структура МП

Методи. Синтез полімерів. Синтез полімерів з кінцевим пероксидовмісним фрагментом МП здійснювали радикальною полімеризацію ДМАЕМу в середовищі ДМФА у двогорлих реакторах під час постійного перемішування без доступу світла за температури 298 або 313 К. Як ініціатор використовували Red-Ox системи Ce^{4+} - мПЕГ, Ce^{4+} - диПЕГ, Ce^{4+} - ПЕ, Ce^{4+} - Глюкоза. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостата з точністю ± 0,1 °С. Спочатку готували розчин мономеру (0,45 моль/л), МП і відновника, окремо розчиняли комплекс Ce^{4+}. Після повного розчинення їх змішували і продували аргоном. Вплив концентрації МП досліджували у межах 10–40 мольн.%, концентрацію ініціюючої системи – 0,075–0,025 моль/л, час полімеризації – 6 год. Кополімери очищали багаторазовим промиванням етанолом та сушили за кімнатної температур, потім під вакуумом до постійної маси. Після цього визначали вихід полімеру.

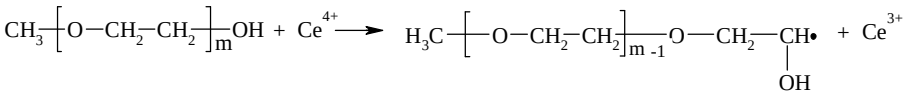
Характеристика полімерів. Поверхневий натяг розчинів полімерів вивчали на пристрої PPNL-1 (Україна) методом максимального тиску бульбашки [5]. ІЧ-спектри полімерів були записані на Specord-M80 у таблетках KBr, вазеліновому маслі або в полімерних плівках, отриманих з розчинів у тетрагідрофурані.

Результати та їх обговорення. Раніше [6] ми запропонували схему полімеризації за участю пероксидовмісного передавача ланцюга МП, результатом якої є утворення телехелатного полімеру з кінцевим пероксидовмісним фрагментом. Характерною особливістю низькотемпературної полімеризації, ініційованої Red-Ox на основі –OH вмісних речовин та солі Ce^{4+} є не лише зниження температури, що запобігає участі МП та його фрагментів в полімері у побічних реакціях розкладу, але й у отриманні гетеротелехелатних полімерів, які, крім пероксидного фрагмента МП, містять фрагменти природних або синтетичних компонентів ініціюючої системи відповідно до схеми рис. 2. Залежно від природи ініціюючої Red-Ox системи на першій стадії полімеризації будуть утворюватися вільні радикали різної будови:

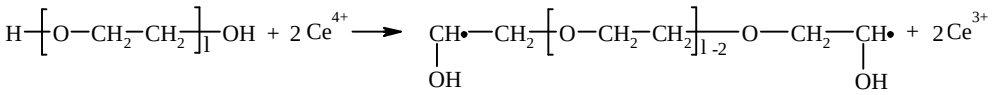
1. Утворення вільних радикалів $Red^{\bullet}$ в результаті окисно-відновної реакції:

$$Red + Ce^{4+} \longrightarrow Red^{\bullet} + Ce^{3+}$$

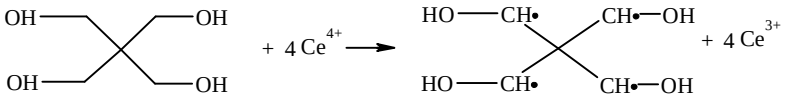
- Ce^{4+} - мПЕГ:



- Ce^{4+} - диПЕГ:



- Ce^{4+} - ПЕ:



- Ce^{4+} - Глюкоза:

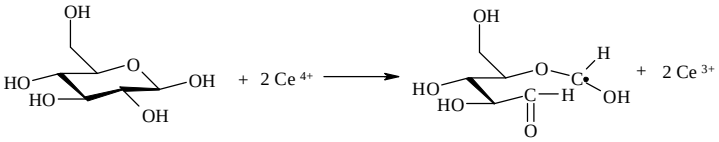
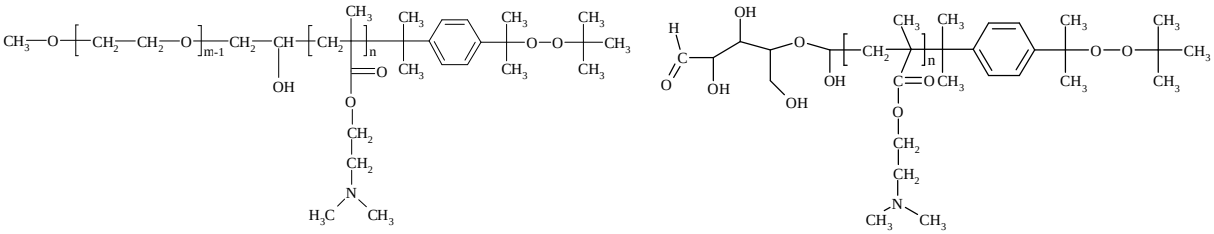
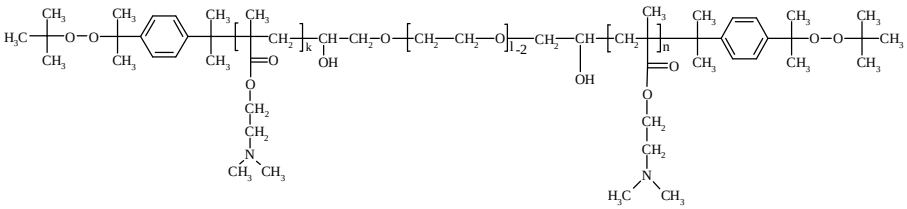


Рис. 2. Загальна схема утворення радикалів у системах –ОН вмісні сполуки … сіль Ce^{4+}

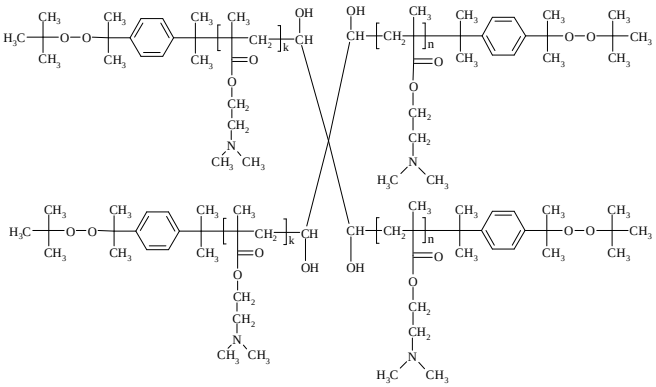
Відповідно до схеми, в результаті полімеризації утворюються гетеротелехелатні або блок-кополімери, які складаються з одного або кількох блоків полі(ДМАЕМ), кінцевого пероксидвмісного фрагмента, а також фрагмента ініціатора, що входить до структури як кінцева група або полімерний блок (рис. 3).



а б



в

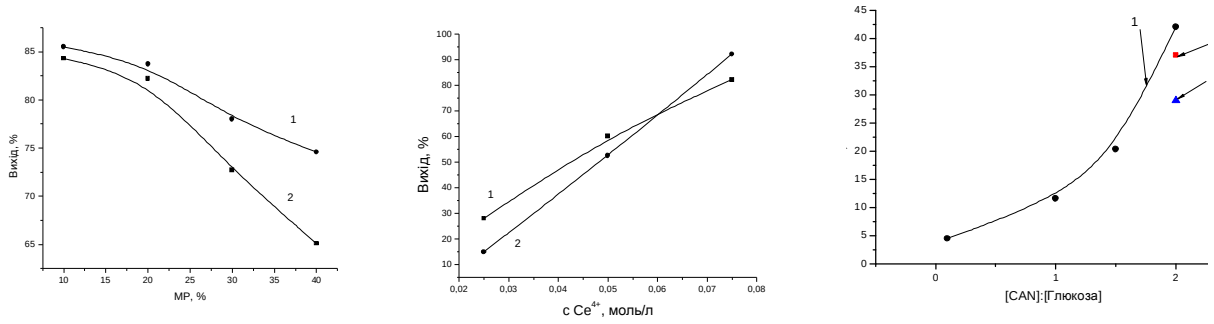


г

Рис. 3. Загальні структури олігомерних пероксидів:
а – мПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП; б – Глю-полі(ДМАЕМ)-МП;
в – диПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП; г – ПЕ-полі(ДМАЕМ)-МП

На користь запропонованої кінетичної схеми та утворення гетеротелехелатних полімерів та блок-кополімерів передбачуваних у схемі структур свідчать кінетичні дослідження та результати функціонального, елементного аналізу полімерів та їх ПМР- і ІЧ-спектри.

Результати кінетичних досліджень синтезу гетеротелехелевих та блок-кополімерів з кінцевими фрагментами МП від концентрації ініціюючої системи і пероксидовмісного телогену у мономерних сумішах (рис. 2) показують підпорядкування усіх досліджених систем основним закономірностям слабоінгібованої радикальної полімеризації, в результаті якої швидкість, вихід цільового полімеру та його молекулярна маса зменшуються із збільшенням концентрації передавача ланцюга. Бачимо також (рис. 2, в), що конверсія мономерів зростає за збільшення концентрації Ce^{4+} під час полімеризації, ініційованої системою Ce^{4+} - Глюкоза.



а б в

Рис. 2. Вплив концентрації МП (а, 1 – мПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП; 2 – ПЕ-полі(ДМАЕМ)-МП) та ініціюючої системи (б, 1–диПЕГ-Ce^{4+}, 2–мПЕГ-Ce^{4+}) у початкових мономерних сумішах на вихід отриманих полімерів; (в) вплив співвідношення компонентів ініціюючої системи на конверсію мономерів: точка 1- t=40 °С, [моном.]:[Red-Ox]=7,5; точка 2 – t=40 °С, [моном.]:[Red-Ox]=3,4; точка 3 - t=25 °С, [моном.]:[Red-Ox]=7,5

Структуру отриманих полімерів підтверджує аналіз ІЧ-спектрів (рис. 4). Смуги поглинання в області 3400–2950 $см^{-1}$ відповідають С-Н коливанням вуглеводневого скелета, 2750–2820 $см^{-1}$ – $N-CH_3$ коливанням третинних амінів, а вузькі інтенсивні синглети за 1728 і 1152 $см^{-1}$ – коливанням С=О і С-О групам ДМАЕМу. Сигнал в області 1150 $см^{-1}$ також належить до коливань простих ефірних зв'язків ПЕГ. Входження до структури полімеру використаних для ініціювання полімеризації відновників свідчить про присутність на спектрах усіх зразків інтенсивних сигналів в області 1000 $см^{-1}$, що відповідають коливанням гідроксильних груп, а наявність пероксидовмісних кінцевих фрагментів підтверджується набором таких сигналів – коливанням $C-(CH_3)_3$ третбутильних груп за 1360, 1380 і 880 $см^{-1}$, а також смуг поглинання від коливань бензольного кільця – за 1600, 1500 і 1460 $см^{-1}$.

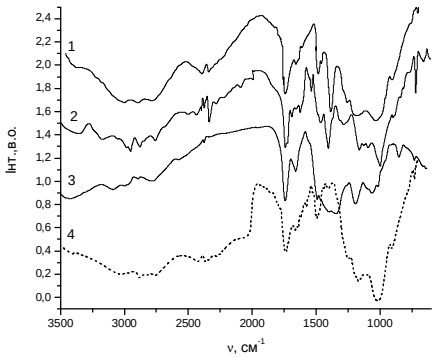


Рис. 4. ІЧ-спектри: 1 – ПЕ-полі(ДМАЕМ)-МП; 2 – диПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП; 3 – Глю-полі(ДМАЕМ)-МП; 4 – мПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП

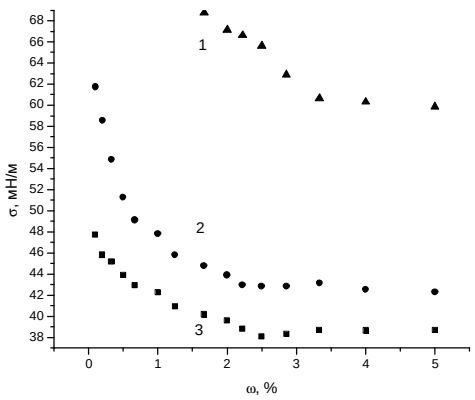


Рис. 5. Ізотерми поверхневого натягу: 1 – ПЕ-полі(ДМАЕМ)-МП; 2 – диПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП; 3 –мПЕГ-полі(ДМАЕМ)-МП

Отримані полімери є водорозчинними у широкому діапазоні pH поверхнево-активними сполуками, ізотерми поверхневого натягу яких мають характерний злам у точці ККМ (рис. 5). Про наявність кінцевого пероксидовмісного фрагмента МП в молекулах нових полімерів, які утворюють вільні радикали за термолізу, свідчить аналіз результатів диференційної скануючої колориметрії, газохроматографічний аналіз продуктів термічного розкладу та ініціювання такими поліпероксидами радикальної полімеризації, що забезпечує прищеплення нових функціональних полімерних блоків.

Висновки. Низькотемпературною полімеризацією, ініційованою Red-Ox системами сіль Ce^{4+} і природні або синтетичні відновники з гідроксильними групами синтезовано нові гетеротелехелатні та блок-кополімери на основі диметиламіноетилметакрилату з кінцевими пероксидовмісним та іншими функціональними фрагментами. Структуру полімерів було підтверджено хімічними та фізико-хімічними методами. Встановлено, що полімери є водорозчинними поверхнево-активними олігопероксидами, ініціюють радикальну полімеризацію та є перспективними носіями нуклеїнових кислот для генної інженерії та терапії.

1. Jiang X. Degradable-brushed pHEMA-pDMAEMA synthesized via ATRP and click chemistry for gene delivery / Jiang X., Lok M. C., and Hennink W. E.// Bioconjugate Chem., 2007. – 18. – 2077–2084. 2. Yudovin-Farber I. Cationic polysaccharides for gene delivery/ Yudovin-Farber, I and Domb. A. J.// Mater. Sci. Eng. – 2007. – 27. – P. 595–598. 3. Brij Raj Sharma. Ceric Ammonium Nitrate-Initiated Graft Copolymerization of Acrylamide / Brij Raj Sharma, Vineet Kumar, P. L. Soni // Journal of Applied Polymer Science. – 2002. – Vol. 86. – P. 3250–3255. 4. Dikyy M. A. Synthesis and some rections of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene/ M. A. Dikyy, et al. // Russ. J. Org. Chem. – 1981. – 17. – P. 353. 5. Fainermanand V.B. Bubble and Drop Interfaces in Progress in Colloid and Interface Science, edited by R. Miller and L. Liggieri / V.B. Fainermanand, R. Mille // Volume 2 Brill, Leiden. – 2009. 6. Olesia Miagkota. Novel peroxide containing PEGylated polyampholytic block copolymers / Olesia Miagkota, Natalia Mitina et al. // Journal of Chemistry and Chemical technology. – 2014. – Vol.8, No.1. – P. 61–66.