

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

УДК 541.64:539.199

### ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИ(2-ЭТИЛ-2-ОКСАЗИНЫ) С КАЛИКСАРЕНОВЫМ ЯДРОМ

© 2019 г. М. П. Курлыкин<sup>1</sup>, М. М. Дудкина<sup>1</sup>, А. В. Теньковцев<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук  
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31, Россия

\*e-mail: avt@hq.macro.ru

Поступила в редакцию 08.05.2018 г.

После доработки 18.06.2018 г.

Принята в печать 11.07.2018 г.

Методом катионной полимеризации получены новые звездообразные полимеры с центральным ядром каликсаренового типа и олиго(2-этил-2-оксазиновыми) лучами. Кинетические закономерности свидетельствуют о медленном иницировании полимеризации с последующим быстрым ростом цепи. Продемонстрировано наличие у водных растворов синтезированных полимеров нижней критической температуры растворения и ее зависимость от строения ядра. Показано, что полимер с тиакаликсареновым ядром способен стабилизировать наночастицы золота.

DOI: 10.1134/S2308113918060098

#### ВВЕДЕНИЕ

Термочувствительные полимеры, в частности биосовместимые поли-2-алкил-2-оксазолины (поли-N-ацил-1,2-этиленимины), привлекают все возрастающее внимание исследователей, что объясняется возможностью их использования для создания систем доставки биологически активных веществ к пораженным органам и тканям. К настоящему времени получено большое число полимеров этого типа, в том числе блок и градиентные сополимеры, привитые и звездообразные макромолекулы. Вместе с тем, введение в структуру полимера фрагментов, готовых к эффективному связыванию неорганических ионов и органических соединений, например каликсаренов, представляет собой эффективную стратегию конструирования супрамолекулярных коллоидных структур, позволяя тем самым моделировать процессы, протекающие в живой природе [1]. Поли-2-алкил-2-оксазины (поли-N-ацил-1,3-пропиленимины), являющиеся гомологами полиоксазолинов, изучены значительно меньше, несмотря на то что в отличие от ядовитого линейного полиэтиленимины, линейные олиго-1,3-пропиленимины (спермин, спермидин) можно назвать биосовместимыми соединениями, которые участвуют в процессах клеточного метаболизма. Так, поли-2-алкил-2-оксазины могут быть получены методом катионной полимеризации с раскрытием цикла аналогично реакции синтеза поли-2-алкил-2-оксазолинов [2–7]. Также показано, что поли-2-этил- и поли-2-пропил-оксазины являются водорастворимыми термочувствительными полимерами. В водных растворах ниже НКТР амидные группы этих полимеров плотно гидратированы, что приводит к гидрофилизации макро-

молекулы. Выше НКТР степень гидратации уменьшается и наблюдается образование внутримолекулярных водородных связей между амидными фрагментами. В результате перехода в глобулярную форму, макромолекула становится гидрофобной, и полимер теряет способность растворяться в воде. Ранее [7–10] был синтезирован и изучен ряд звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с центральным каликсареновым ядром. В продолжение этого, в настоящей работе описан синтез аналогичных структур с поли-2-этил-2-оксазиновыми лучами и приведены данные предварительных исследований их свойств в водных растворах.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза полимеров использовали 2-этил-2-оксазин [11], а также полифункциональные инициаторы – 11-бромундеканаты каликс[4]-(I), каликс[8]-(II) и тиакаликс[4]аренов (III), полученные по известным методикам [12, 13].

Спектры ЯМР снимали на спектрометре “Bruker” AC400 (400 МГц) в виде растворов в хлороформе. Диализ осуществляли с применением диализных мешков (“CellaSep”, “Orange Scientific”) с MWCO 3500 D. Хроматографический анализ проводили на хроматографе “Shimadzu LC-20AD” с колонкой TSKgel G5000HHR (5 мкм, 7.8 × 300 мм, “TosohBioscience”) с использованием детектора по светорассеянию и УФ-детектора. В качестве подвижной фазы применяли раствор LiBr (0.1 моль/л) в ДМФА при 60°C. Растворители абсолютировали по стандартным методикам. УФ-спектры полимеров снимали на спектрофотометре СФ-258 (“Photonics”, Россия). Температуру помутнения водных растворов полимеров определяли из тем-

пературной зависимости пропускания при  $\lambda = 500$  нм при скорости нагревания 0.5 град/мин. В качестве значения температуры помутнения принимали температуру, при которой прозрачность раствора уменьшалась на 50%. Гидродинамический радиус наночастиц золота определяли методом динамического светорассеяния с использованием анализатора "Malvern Zetasizer Nano ZS".

*Полимеризация 2-этил-2-оксазина при использовании 11-бромундеканатов трет-бутилкаликсаренов в качестве инициаторов*

Ампулу, содержащую заданное количество инициатора (~200 мг, что составляло ~0.06 ммоль инициатора на основе каликс[8]арена или ~0.12 ммоль инициаторов на основе каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена), соответствующее количество 2-этил-2-оксазина (соотношение инициатор : мономер = 1 : 30 по функциональным группам) и 3 мл тетрагидрофурана, замораживали до  $-196^{\circ}\text{C}$ , воздух удаляли в вакууме 0.1 мм рт.ст., после чего смесь размораживали в атмосфере аргона. Цикл повторяли трижды, затем ампулу запаивали и нагревали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 120 ч. Далее ампулу вскрывали, добавляли 50%-ный водный этанол (1 мл) и выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме 0.1 мм рт.ст. при комнатной температуре. Полученный продукт растворяли в воде, подвергали диализу относительно воды в течение 24 ч и лиофильно сушили.

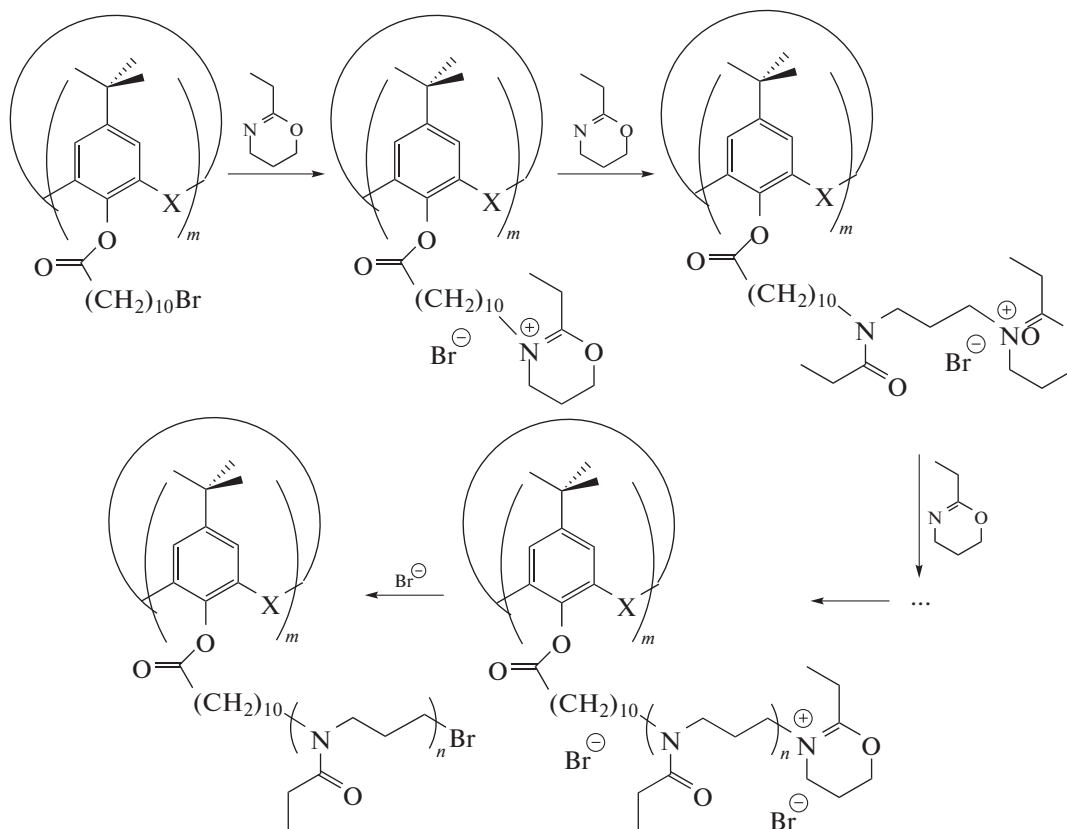
Соединение IV. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$ , м.д.): 1.11 (шс,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (шс,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.77 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.3 (м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.28 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.69 (шс,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 7.14 (шс,  $\text{Ar-H}$ ).

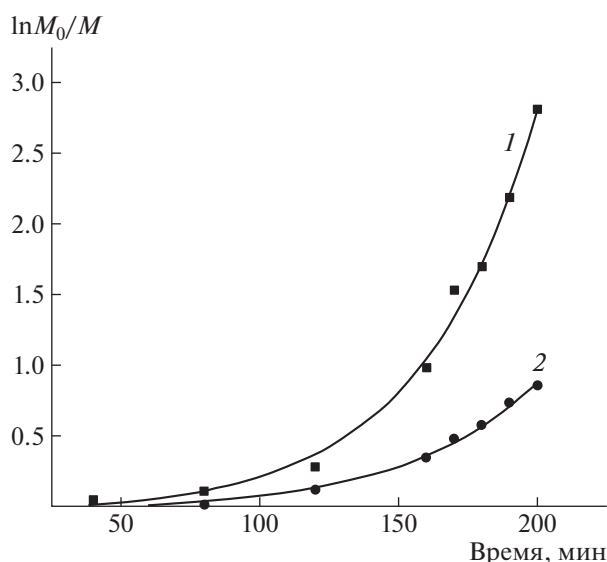
Соединение V. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$ , м.д.): 1.11 (шс,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (шс,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.79 (т,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.27 (т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.14 (шс,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.88 (шс,  $\text{Ar-H}$ ).

Соединение VI. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$ , м.д.): 1.08 (шс,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (шс,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.76 (шс,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.27 (т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.27 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.15 (шс,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано ранее [14], эффективное иницирование полимеризации 2-алкил-2-оксазинов на полифункциональных инициаторах каликсаренового типа возможно только при наличии спейсера между макроциклом и иницирующей группой из-за наличия стерических препятствий, которые создает макроцикл. Можно полагать, что в случае полимеризации 2-этил-2-оксазина, влияние строения инициатора на процесс полимеризации будет аналогичным. В связи с этим, в качестве инициаторов были выбраны окта(11-бромундеканаты) окта-пара-трет-бутилкаликс[8]арена, тетра-пара-трет-бутилкаликс[4]арена и тетра-пара-трет-бутилтиакаликс[4]арена:





**Рис. 1.** Временная зависимость логарифма обратной конверсии 2-этил-2-оксазолина (1) и 2-этил-2-оксазина (2). Инициатор V, растворитель тетрагидрофур,  $T = 80^\circ\text{C}$ , соотношение инициатор : мономер = 1 : 30.

где I, IV X = CH<sub>2</sub>,  $m = 4$ ; II, V X = CH<sub>2</sub>,  $m = 8$ ; III, VI X = S,  $m = 4$ .

В качестве примера на рис. 1 представлена временная зависимость логарифма обратной конверсии 2-этил-2-оксазина при использовании в качестве инициатора V и для сравнения приведены кинетические данные для полимеризации 2-этил-2-оксазолина на том же инициаторе. В обоих случаях наблюдается замедленное иницирование, что характерно для катионной полимеризации циклических иминов на алифатических галогенидах в отсутствие необратимого обрыва.

Анализ кинетических закономерностей позволяет оценить константы скорости роста цепи [15]: для соединений IV, V и VI они составили  $1.1 \times 10^{-4}$ ,  $2.14 \times 10^{-4}$  и  $1.0 \times 10^{-4}$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> соответственно. По сравнению с константами скорости роста цепи, при полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов

**Таблица 1.** Молекулярно-массовые характеристики звездообразных поли-2-этил-2-оксазинов

Полимер	$M_n \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	$\bar{D}$
IV	9.7	14.0	1.48
V	18.2	23.7	1.35
VI	10.5	14.8	1.41

Примечание. Молекулярные характеристики определены с использованием детектора по светорассеянию.

на тех же инициаторах, полученные значения примерно в 3 раза ниже (константа скорости роста цепи при полимеризации 2-этил-2-оксазолина при использовании соединения V в качестве инициатора составила  $7.2 \times 10^{-4}$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>), что можно объяснить уменьшением напряженности цикла и стерическими затруднениями, возникающими вследствие не плоского строения шестичленного кольца. Молекулярно-массовые характеристики полимеров приведены в таблице 1.

Обращает на себя внимание несоответствие исходного соотношения инициатор : мономер и длины лучей полученного звездообразного полимера. С учетом практически полной конверсии мономера (отсутствие в спектре ЯМР реакционной смеси сигналов при 3.98, 3.20 и 1.68 мд, соответствующих 2-этил-2-оксазину) при соотношении инициатор : мономер = 30 следовало бы ожидать длину боковых цепей на уровне 20–30 мономерных звеньев, в то время как наблюдаемая величина составляет 16–20. Наиболее вероятной причиной расхождения между ожидаемой и полученной длиной привитых цепей является передача цепи на мономер, что подтверждает значительный для катионной полимеризации циклических иминов коэффициент полидисперсности, а также несимметричный вид хроматограмм (рис. 2).

На это же указывает полимодальный в области малых масс характер хроматограммы реакционной смеси. Отсутствие поглощения низкомолекулярных фракций при  $\lambda = 280$  нм (УФ-детектор), т.е. на длине волны, присущей для каликсаренового фрагмента, позволяет сделать вывод о наличии в продуктах реакции как звездообразных, так и линейных полиоксазинов. Наиболее вероятной причиной образования последних является передача цепи на мономер.

Полученные результаты согласуются с известными данными [3] о существенно меньшей активности оксазинов по сравнению с оксазолинами в реакции катионной полимеризации с раскрытием цикла и наличием обрыва передачей цепи на мономер.

Относительно широкое ММР полученных полимеров указывает также на преимущественное протекание процесса по механизму обрыв–реиницирование, предполагающего обрыв на противоионе с последующим замедленным иницированием, а не по механизму “живых цепей”.

Термочувствительность полученных звездообразных полимеров была исследована методом нефелометрии. При этом определялась температурная зависимость оптической плотности водных растворов полимеров различной концентрации при  $\lambda = 625$  нм.

Все синтезированные звездообразные полиоксазины обладают способностью образовывать водные мицеллярные растворы. Как видно на

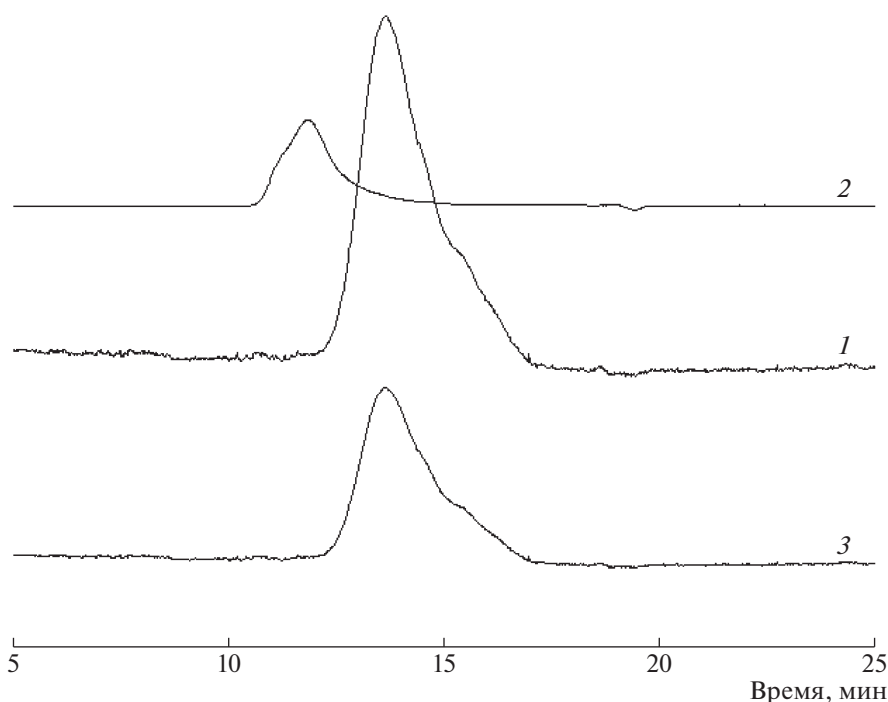


Рис. 2. Хроматограмма звездообразных полимеров IV–VI (1–3).

рис. 3, полимеры IV–VI претерпевают переход клубок–глобула, причем, принимая во внимание практически идентичный баланс гидрофильных и гидрофобных групп, температура указанного перехода существенно зависит от химического строения ядра.

Сравнение температуры фазовых переходов водных растворов изомерных соединений V и по-

лимера, полученного с использованием в качестве инициатора II, а в качестве мономера – 2-изопропил-2-оксазолина [16], показывает, что полимер с оксазолиновыми лучами имеет температуру помутнения 35°C 1% раствора, в то время как в случае V – 52°C, что позволяет сделать вывод о более сильном влиянии строения боковой, а не основной цепи на растворимость полиалкилениминов.

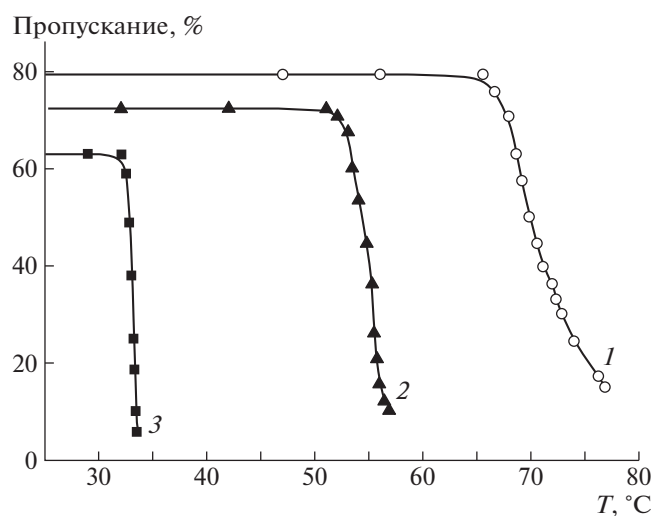


Рис. 3. Температурная зависимость пропускания света ( $\lambda = 625$  нм) 1% водных растворов звездообразных полиоксазинов IV–VI (1–3).

Важно, что в отличие от структурно-аналогичных звездообразных полимеров с 2-алкил-2-оксазолиновыми лучами, необратимо кристаллизующихся при нагревании в водных растворах выше НКТР [17], полимеры с 2-этил-2-оксазиновыми фрагментами не демонстрируют подобного поведения, делая их более удобными объектами для использования в биомедицинских приложениях.

Из всех полученных звездообразных полимеров наибольший интерес представляет производное тиакаликсарена VI, с биосовместимыми олиго-1.3-пропилениминовыми лучами, поскольку температура его перехода близка к физиологической, в то время как тиакаликсарены могут быть использованы, например, для стабилизации физиологически активных наночастиц серебра и золота [18]. Было установлено, что облучение смеси водного раствора полимера и  $\text{HAuCl}_4$  ультрафиолетовым светом ( $\lambda = 254$  нм) приводит к образованию дисперсии наночастиц золота, на что указывает появление в УФ-спектре характерной полосы

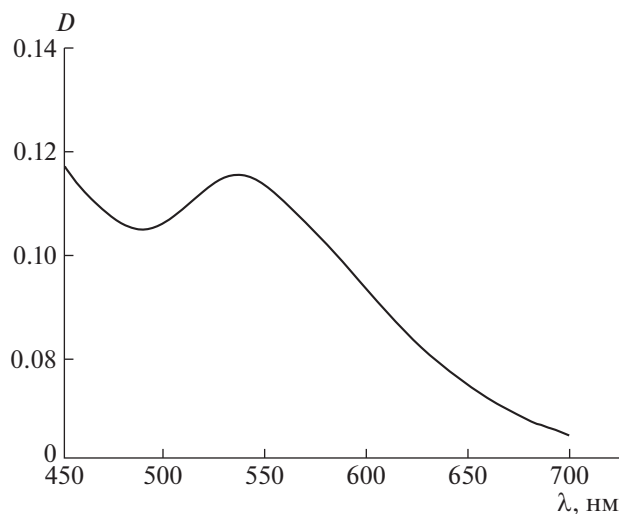


Рис. 4. Длинноволновая часть спектра поглощения водной дисперсии наночастиц золота, стабилизированных инициатором VI.

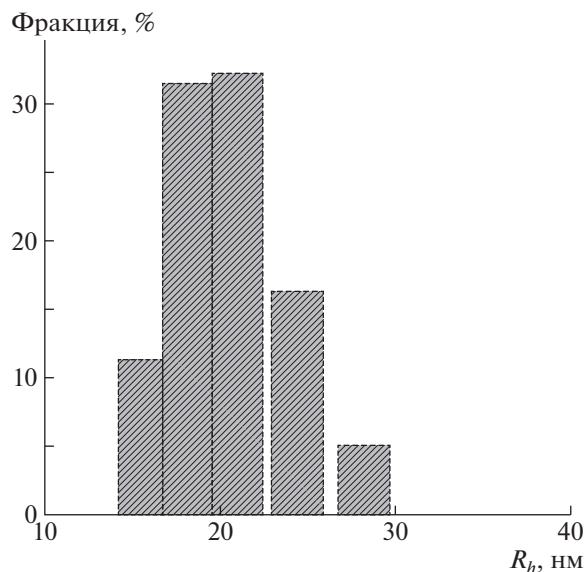
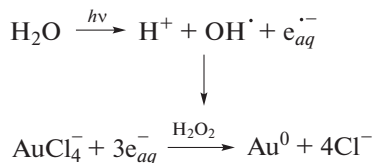


Рис. 5. Распределение наночастиц золота, стабилизированных инициатором VI, по размерам.

поглощения плазмонного резонанса наночастиц (рис. 4).

Учитывая тот факт, что в отсутствие облучения наночастицы не образуются, наиболее вероятным механизмом образования  $\text{Au}^0$  представляется фотовосстановление ионов золота водой [19]:



При облучении водных растворов смесей  $\text{HAuCl}_4$  с инициатором IV или V, образование наночастиц не наблюдается, что указывает на сенсбилизацию процесса восстановления тиокаликсарена сульфидными группами. Последнее, вероятно, связано с промежуточным образованием комплексов тиокаликсарен– $\text{AuCl}_4^-$ , возникающим вследствие донорно-акцепторных взаимодействий атомов серы и золота.

Дисперсии наночастиц золота имеют типичное (рис. 5) для такого рода объектов [20] распределение по размерам, на которое можно влиять изменением условий фотоллиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием в качестве инициаторов 11-бромундеканатов—каликс[4]-, каликс[8]- и тиокаликс[4]аренов получены новые звездообразные поли-2-этилоксазины. Определены кинетические параметры полимеризации и установлено, что в выбранных условиях процесс протекает в отсутствие необратимого обрыва цепи. Показано,

что в водных растворах полимеры претерпевают переход клубок—глобула, причем температура помутнения существенно зависит от химического строения ядра. В частности, полимер на основе тиокаликсарена эффективно стабилизирует наночастицы золота, полученные фотоллизом водного раствора золотохлористоводородной кислоты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chunlai Tu, Lijuan Zhu, Pingping Li, Yan Chen, Yue Su, Deyue Yan, Xinyuan Zhu, Guoyu Zhou // Chem. Commun. 2011. V. 47. № 21. P. 6063.
2. Bloksma M.M., Schubert U.S., Hoogenboom R. // Polym. Prepr. 2012. V. 53. № 1. P. 352.
3. Bloksma M.M., Paulus R.M., van Kuringen H.P.C., van der Woerd F., Lambertmont-Thijs H.M.L., Schubert U.S., Hoogenboom R. // Macromol. Rapid Commun. 2012. V. 33. № 1. P. 92.
4. Kobayashi S., Igarashi T., Moriuchi Y., Saegusa T. // Macromolecules. 1986. V. 19. № 3. P. 535.
5. Levy A.J., Litt M.H. // J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed. 1967. V. 5. № 9. P. 881.
6. Luebtow M.M., Hahn L., Haider M.S., Luxenhofer R. // J. Am. Chem. Soc. 2017. V. 139 № 32. P. 10980.
7. Amirova A.I., Dudkina M.M., Tenkovtsev A.V., Filipov A.P. // Colloid Polym. Sci. 2015. V. 293. № 1. P. 239.
8. Amirova A., Golub O., Kirila T., Razina A., Tenkovtsev A., Filipov A.P. // Colloid Polym. Sci. 2017. V. 295. № 1. P. 117.
9. Nekrasova T.N., Anan'eva T.D., Pautov V.D., Razina A.B., Kurlykin M.P., Ten'kovtsev A.V. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 3. P. 324.

10. Nekrasova T.N., Pautov V.D., Anan'eva T.D., Imanbaev R.T., Smyslov R.Yu., Ten'kovtsev A.V. // *Polymer Science A*. 2015. V. 57. № 1. P. 6.
11. de Jongh P.A.J.M., Mortiboy A., Sulley G.S. // *ACS Macro Lett*. 2016. V. 5. № 3. P. 321.
12. Kurlykin M.P., Bursian A.E., Dudkina M.M., Ten'kovtsev A.V. // *Fiber Chem*. 2015. V. 47. № 4. P. 291.
13. Amirova A.I., Golub O.V., Kirila T.U., Razina A.B., Tenkovtsev A.V., Filippov A.P. // *Soft Mater*. 2016. V. 14. № 1. P. 15.
14. Ten'kovtsev A.V., Trofimov A.E., Shcherbinskaya L.I. // *Polymer Science B*. 2012. V. 54. № 3–4. P. 142.
15. Kurlykin M.P., Razina A.B., Ten'kovtsev A.V. // *Polymer Science B*. 2015. V. 57. № 5. P. 395.
16. Amirova A.I., Golub O.V., Kirila T.U., Tenkovtsev A.V., Filippov A.P. // *Colloid Polym. Sci*. 2016. V. 294. № 6. P. 947.
17. Demirel A., Meyer M., Schlaad H. // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2007. V. 46. № 45. P. 8622.
18. Zong-Jie Guan, Jiu-Lian Zeng, Zi-Ang Nan, Xian-Kai Wan, Yu-Mei Lin, Quan-Ming Wang // *Sci. Adv*. 2016. V. 2. e1600323. doi 10.1126/sciadv.1600323
19. Meader V.K., John M.G., Rodrigues C.J., Tibbetts K.M. // *J. Phys. Chem. A*. 2017. V. 121. № 36. P. 6742.
20. Chunlai Tu, Guolin Li, Yunfeng Shi, Xin Yu, Yi Jiang, Qi Zhu, Jiamiao Liang, Yuan Gao, Deyue Yan, Jian Sunb, Xinyuan Zhu // *Chem. Commun*. 2009. V. 45. P. 3211.