

УДК 541.64:539.199

САМООРГАНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЩЕТОК НА ОСНОВЕ ПОЛИФЛУОРЕНА С БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ ПОЛИМЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ЭТАНОЛЕ И ВОДЕ

© 2022 г. М. А. Симонова^{а,*}, Д. М. Ильгач^а, К. И. Каскевич^а, М. И. Непомнящая^а,
Л. С. Литвинова^а, А. П. Филиппов^а, А. В. Якиманский^а

^а Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31, Россия

* e-mail: mariasimonova1983@mail.ru

Поступила в редакцию 16.04.2022 г.

После доработки 13.05.2022 г.

Принята к публикации 07.07.2022 г.

Методом радикальной полимеризации с переносом атома синтезированы привитые сополимеры, основной цепью которых служил полифлуорен, а боковыми цепями поли-*трет*-бутилметакрилат и полиметакриловая кислота. Поведение синтезированных щеток в растворах в хлороформе, этаноле и в воде изучено методами молекулярной гидродинамики и оптики. Привитые сополимеры характеризуются высокой плотностью прививки. Щетки с боковыми цепями полиметакриловой кислоты образуют унимолекулярные мицеллы, способные инкапсулировать куркумин в водных растворах. Плотность прививки боковых цепей влияет на свойства комплексов щеток с куркумином.

DOI: 10.31857/S2308114722700145

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы синтеза позволяют получать привитые сополимеры с заданной молекулярной архитектурой и молекулярной массой. Отдельный интерес представляют амфифильные полимерные щетки, основная и боковые цепи которых сильно различаются по сродству к растворителю [1–8]. При получении таких щеток можно в широких пределах варьировать химическое строение компонентов, а также структурные параметры, такие как длина основной и боковых цепей, плотность прививки последних, что является объектом пристального внимания ученых как при отработке методов синтеза, так и при исследовании образующихся в растворе моно- и надмолекулярных структур.

Ранее были получены и исследованы полимерные щетки с основной полиимидной цепью и боковыми цепями полиметилметакрилата [9–11] и полиметакриловой кислоты (ПМАК) [4, 12]. Показано, что амфифильные полимерные щетки с боковыми цепями ПМАК могут использоваться в медицине, поскольку, например, способны образовывать мицеллы с инкапсулированным люминофором для фотодинамической терапии рака [12].

Особое внимание привлекают полимерные щетки с основной сопряженной цепью, которая обладает таким полезным свойством, как люми-

несценция. В таких щетках в качестве основной цепи используются полипарафенилен, политиофен и полифлуорен (ПФ) [13, 14]. Последний характеризуется синей люминесценцией с высокими значениями квантового выхода. С помощью коммерчески доступных люминофоров можно управлять флуоресценцией, вводя их в состав полифлуореновой цепи [15–17]. Легкость модифицирования положения С9 флуорена позволяет получать мономеры для дальнейшего синтеза молекулярных щеток. Материалы на основе люминесцирующих полимерных щеток находят применение в разных областях, например, в качестве сенсоров и покрытий для электролюминесценции [18–23].

Активное исследование полифлуореновых щеток связано с их перспективами в медицине и биотехнологии, в частности для направленной доставки лекарств и диагностики различных заболеваний [24–31]. Однако для применения в биомедицине требуется хорошая растворимость в воде, что достигается путем синтеза амфифильных полимерных щеток с гидрофильными боковыми цепями. Кроме того, растворимость в воде может быть обеспечена созданием надмолекулярных структур, таких как мицеллы, везикулы, полимерные наночастицы и т.п. [32–34]. Известно, что на конформацию молекулярных щеток в растворе влияет плотность прививки боковых цепей,

их длина, природа и селективность растворителя. Благодаря высокой плотности прививки боковых цепей щетки склонны в селективных растворителях к образованию мономолекулярных мицелл (конформационным перестройкам на молекулярном уровне), а не больших агрегатов — надмолекулярных структур [35–37]. Способность молекулярных щеток к мицеллообразованию позволяет получать на их основе наноконтейнеры для инкапсулирования гидрофобных лекарств [12, 25, 27, 38, 39].

Для полимерных щеток, плохо растворяющихся в воде, существует метод получения мицелл, заключающийся в том, чтобы растворить полимер в хорошем растворителе и добавить раствор к деионизованной воде. Например, в работе [30], полимерную щетку растворяли в ТГФ, выливали раствор в воду и выдерживали на воздухе для избавления от органического растворителя.

В работе [25] были получены щетки с основной цепью поли(флуорен-*альт*-(4,7-*бис*-(гексилтиен)-2,1,3-бензотиадиазол))а и боковыми цепями поликапролактон-*блок*-полиолиго(этиленгликоль)метакрилат метиловый эфир. Они обладали флуоресценцией в ближней инфракрасной области и могли образовывать мицеллы с инкапсулированным внутрь доксорубицином. Такое сочетание свойств дало возможность создать материалы, потенциально применимые в тераностике. Размер и морфологию унимолекулярных мицелл изменяли путем варьирования длины боковых цепей. Присутствие в полимерной щетке гидрофобного блока позволяло увеличить фотостабильность в водной среде и обеспечить более эффективную загрузку лекарства.

Используется также стратегия тандемной доставки малых интерферирующих РНК и апконверсионных наночастиц фотодинамической терапии с помощью нанокомпозитов [40]. Данные наночастицы были стабилизированы оболочкой из полимерной щетки с цвиттер-ионными боковыми цепями кватернизованного поли-диметиламиноэтилметакрилата. В работе [27] также были получены нанокомпозиты для тандемной доставки лекарств фотодинамической терапии, которые состояли из рН-чувствительной оболочки, пролекарства, светочувствительного агента и полифлуореновой молекулярной щетки с кватернизованными пропансульфатом боковыми цепями полидиметиламиноэтилметакрилата, придающими композиту растворимость в воде за счет образования цвиттер-ионного сопряженного полиэлектролита.

В зависимости от типа доставляемого вещества могут быть применены различные методы его инкапсулирования в полимерные системы, например наноосаждение, эмульсионная диффузия, распылительная сушка, ионное гелеобразо-

вание и другие [41]. Для доставки доксорубицина использовали метод рН градиента [42], при инкапсулировании галоперидола в сополимер — метод эмульгирования путем обработки ультразвуком для выпаривания растворителя [43].

Солюбилизирующую способность полимерных систем можно оценить с помощью модельного вещества куркумина [44]. Несмотря на фармакологическую активность потенциального лекарства, куркумин имеет ряд недостатков: нерастворимость в воде, низкая биодоступность и быстрый метаболизм. Для преодоления этих недостатков куркумин инкапсулируют в полимерные мицеллы [45, 46]. В работе [47] методом мембранной гидратации были получены мицеллы из термочувствительных щеткоподобных триблок-сополимеров с инкапсулированным куркумином. Мицеллы получали также путем растворения амфифильного блок-сополимера и куркумина в ДМФА [48]. К раствору в ДМФА медленно добавляли деионизованную воду при непрерывном перемешивании, после чего подвергали диализу. С помощью амфифильного *n*-сульфонато-каликс [4]арен-О-гексилового эфира была увеличена растворимость и уменьшена скорость деградации куркумина в воде [49]. Изучена загрузка куркумина в производное карбоксиметилхитозана [50]. Наночастицы получали путем ионотропного гелеобразования. При перемешивании растворяли карбоксиметилхитозан в деионизованной воде, в раствор по каплям вводили раствор куркумина в этаноле, после чего добавляли трифосфат натрия и перемешивали, что приводило к образованию наночастиц. Для солюбилизации куркумина также могут быть использованы полимерные щетки. Нагруженные наноконтейнеры на основе поликапролактон-*прив*-олигокаррагинана получают испарением ацетона [51]. Методом динамического рассеяния света зафиксировано небольшое уменьшение размера наночастиц по сравнению с пустыми мицеллами, обусловленное, вероятно, высоким сродством гидрофобного ядра полимерной щетки и гидрофобного лекарства. Сравнение спектров флуоресценции свободного куркумина и нагруженных им мицелл показало, что происходит смещение максимума эмиссии с 558 до 517 нм.

В нашей предыдущей работе [52] были исследованы полифлуореновые полимерные щетки с боковыми цепями ПМАК, обладающие сравнительно высокой степенью функционализации — 75%. Щетки были получены радикальной полимеризацией с переносом атома (ATRP) и полимеризацией с активатором, генерируемым переносом электрона, (AGET ATRP) *трет*-бутилметакрилата на полифлуореновом многофункциональном макроинициаторе с последующим протонолизом *трет*-бутильных групп. Показано, что благодаря своей амфифильной природе щетки могут формировать мицеллы, состоящие из 2 или 10 макро-

молекул, которые сохраняются и при инъектировании в воду.

Цель настоящей работы – синтез амфифильных полифлуореновых щеток с плотностью прививки боковых цепей, приближающейся к 100%, а также сопоставление характеристик мицелл на основе щеток с разной степенью прививки боковых цепей в разных растворителях (спирт, вода) и мицелл с включенным куркумином.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В работе использовали 2-бромизобутироил бромид (98%, “Acros Organics”), KI (99%, “Acros Organics”), CuCl₂ (99%, “Acros Organics”), 4,4'-динонил-2,2'-бипиридил (**dNbp**, 97%, “Sigma-Aldrich”), 2-этилгексаноат олова (II) (Sn(EH)₂, 95%, “Alfa-Aesar”), куркумин (98%, “Sigma-Aldrich”). Анизол (99%, “Sigma-Aldrich”) перегоняли над натрием дважды. Тетрагидрофуран (99%, “Вектон”) перегоняли над гидридом кальция, *трет*-бутил метакрилат (**ТБМА**, 98%, “Sigma-Aldrich”) – под вакуумом. Метанол (98%, “Вектон”), триэтиламин (99%, “Sigma-Aldrich”), хлористый метилен (98%, “Вектон”), трифторуксусную кислоту (99%, “Sigma-Aldrich”) применяли без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР записывали на приборе “Bruker AVANCE-400 SB” (400 МГц), спектры поглощения в видимой УФ-области – на спектрофотометре “Shimadzu UV-1900”, спектры фотолюминесценции – на спектрофлуориметре “Shimadzu RF-6000”. Кинетику реакции изучали с помощью газового хроматографа “Shimadzu GC-2010Plus”. ИК-фурье-спектры регистрировали на приборе “Shimadzu IRAffinity-1S” с приставкой “Quest single ATR” (Specac), диапазон частот 7800–400 см⁻¹.

Средневесовую молекулярную массу M_w и полидисперсность D полимеров определяли методом ГПХ на жидкостном хроматографе “Agilent Technologies 1260 Infinity” (Мультидетекторная система GPC/SEC Agilent 1260 Infinity), оснащенный тремя детекторами: рефрактометрическим (DRI, длина волны лазера 660 нм), вискозиметрическим (VS) и светорассеивающим (LS, углы рэлеевского рассеяния 15° и 90°; длина волны/мощность лазера: 660 нм/50 МВт). Установка включала набор хроматографических колонок, соединенных последовательно: предколонку PLgel 5 мкм Guard размером 50 × 7.5 мм и две колонки Agilent Technologies PLgel 5 мкм MIXED-C размером 300 × 7.5 мм. Температура детекторов и колонок составляла 40°C. Подвижной фазой служил ТГФ, перегнанный над КОН и стабилизированный 2,6-ди-*трет*-бутилгидрокситолуолом (0.02%); скорость элюирования 1.0 мл/мин. Концентрация

введенного образца не превышала 2 мг/мл. Объем образца был равен 100 мкл.

Синтез макроинициатора (МИ-2)

В 24 мл сухого ТГФ растворяли 0.470 г поли[(9,9'-*бис*-(3-гидроксипропил)-флуорен)-*альт*-(9,9'-диоктилфлуорена)] (ранее получен по методике [52]), затем добавляли 1.41 мл (10.1 ммоль) триэтиламина и 20 мг иодида калия. Реакционную массу перемешивали в атмосфере аргона, охлаждая на ледяной бане. Далее прибавляли по каплям 0.94 мл (7.6 ммоль) 2-бромизобутирил бромида, после чего реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. После окончания реакции смесь фильтровали от соли, отгоняли растворитель и высаждали в метиловый спирт. Для пересадки полимера его растворяли в 3–4 мл ТГФ и медленно прикапывали раствор в 50 мл метанола, активно перемешивая. Осажденный продукт снова фильтровали на фильтре Шотта, промывая метанолом, а затем сушили в вакууме при 50°C. Полимер был охарактеризован методом ГПХ в ТГФ ($M_n = 21030$, $D = 1.5$) и тройным ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ) 8.13–7.51 (уш., 12H, Ar H), 4.04 (уш., $J = 5.9$ Гц, 4H, 2CH₂), 2.43–2.03 (уш., 8H, 4CH₂), 1.88 (с, 12H, 4CH₃), 1.31–1.01 (м, 28H, 14CH₂), 0.96–0.71 (м, 6H, 2CH₃).

Было найдено, что добавление небольшого количества иодида калия при получении мультицентрового макроинициатора приводит к увеличению степени функционализации с 75% (макроинициатор МИ-1 [52]) до 92% (МИ-2, настоящая работа). Степень функционализации макроинициатора – мольную долю прореагировавших гидроксильных групп определяли методом ЯМР ¹H, измеряя соотношения интегральных интенсивностей ароматических протонов и протонов бромэфирных групп (рис. 1). Добавление KI, вероятно, приводит к галогенообмену, и равновесие смещается в сторону образования продукта реакции, так как I⁻ является лучшей уходящей группой, чем Br⁻. В табл. 1 представлены характеристики полученного ранее и нового мультицентровых макроинициаторов – МИ-1 и МИ-2 соответственно.

Синтез щеток полифлуорен–прив–поли-*трет*-бутилметакрилат (ПФ–ПБМА) по механизму ATRP AGET

В колбу Шленка вводили МИ-2 (30 мг, 0.029 ммоль), CuCl₂ (7.9 мг, 0.059 ммоль), **dNbp** (50.2 мг, 0.123 ммоль). Колбу закрывали септой, вакуумировали и трижды заполняли аргоном. Через септу добавляли 7.6 мл (80 об. %) анизол. После растворения компонентов добавляли 1.9 мл

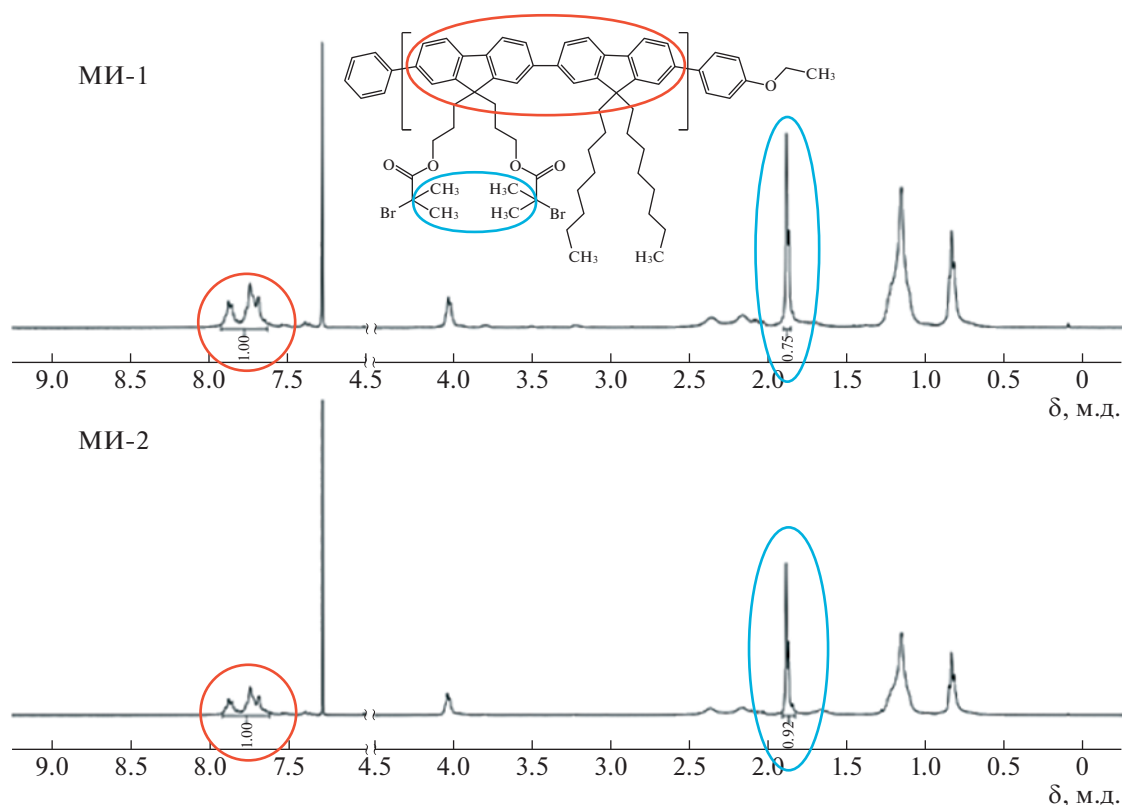


Рис. 1. К определению степени функционализации методом ЯМР ^1H для МИ-1 [52] и МИ-2. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

(0.0117 моля) ТБМА. Затем в реакционную смесь через септу вводили 0.5 мл раствора $\text{Sn}(\text{EH})_2$ (48 мг, 0.118 ммоль в 1 мл анизол). Реакцию проводили при непрерывном перемешивании при 80°C . Анизол, ТБМА и раствор $\text{Sn}(\text{EH})_2$ продували аргоном в течение 30 мин перед добавлением в систему.

По окончании реакции реакционную массу охлаждали и разбавляли ТГФ до образования раствора зеленого цвета. Раствор пропускали через колонку с нейтрально активированной окисью алюминия, промывая ТГФ. Далее отгоняли растворитель и продукт высаживали в систему MeOH –вода (10 : 1). Выпавший полимер выделяли на фильтре Шотта, промывали 3 раза смесью MeOH –вода, затем пересаждали. Для этого раство-

ряли порошок полимера в 7–10 мл ТГФ и медленно прикапывали раствор в 100 мл смеси MeOH –вода, активно перемешивая. Осажденный продукт снова фильтровали на фильтре Шотта, промывая той же смесью осадителя, а затем сушили в вакууме при 50°C .

Для определения конверсии мономера из реакционной смеси отбирали аликвоты (10 мкл), разбавляли их ТГФ (200 мкл) и анализировали с помощью газовой хроматографии. Внутренним стандартом служил анизол.

На рис. 2 видно, что анаморфоза кинетической кривой первого порядка линейна, и имеется индукционный период, равный 14 мин, который, вероятно, соответствует времени восстановления комплекса $\text{Cu}(\text{II})$ в $\text{Cu}(\text{I})$.

Таблица 1. Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики макроинициаторов

Образец	$M_w \times 10^{-3}$	R_{h-D} , нм	A_2 , $\text{см}^3 \cdot \text{моль}/\Gamma^2$	dn/dc , $\text{см}^3/\Gamma$	Степень функционали- зации	M_w/M_n
МИ-1	(2 моды)	10/110	—	0.1988	0.75	1.5
МИ-2	70	10	3.04×10^{-4}	0.1967	0.92	1.5

Примечание. M_w – данные статического рассеяния света, M_w/M_n – данные ГПХ.

Получение щеток полифлуорен–прив–полиметакриловая кислота (ПФ-ПМАК)

В колбе растворяли 0.1 г ПФ-ПБМА в 2.5 мл хлористого метилена и добавляли 0.8 г трифторуксусной кислоты. Реакцию проводили в колбе с магнитной мешалкой при комнатной температуре и оставляли на ночь. После реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный порошок сушили под вакуумом при 50°C.

Получение наночастиц

Для получения наночастиц образец ПФ-ПБМА (8 мг) растворяли в этаноле (0.4 мл). Затем раствор (0.1 мл) инжестировали в деионизованную воду (2.5 мл) при обработке ультразвуком (частота 35 кГц) в течение 1 мин.

Инкапсулирование куркумина в щетке ПФ-ПМАК

Перед получением наноконтейнеров с куркумином раствор ПФ-ПМАК подвергали диализу, воду меняли 3 раза каждый час и оставляли на ночь. Далее раствор лиофилизировали. Приготовленный порошок ПФ-ПМАК и куркумин растворяли по отдельности в этиловом спирте, смешивали в различных соотношениях, разбавляли спиртом до необходимого объема. Полученный раствор инжестировали в деионизованную воду под действием ультразвука (частота 35 кГц) в течение 1 мин.

Определение молекулярно-массовых и гидродинамических характеристик щеток ПФ-ПБМА

Молекулярную массу и гидродинамический радиус R_{h-D} макромолекул ПФ-ПБМА – молекулярных щеток с боковыми цепями ПБМА определяли методами статического и динамического рассеяния света в разбавленных растворах в хлороформе ($\rho = 1.486 \text{ г/см}^3$, $\eta_0 = 0.57 \text{ сП}$ и $n_0 = 1.443$). Светорассеяние изучали на установке “Photocor Complex” (“Photocor Instruments Inc.”, Россия), источником света служил диодный лазер Photocor-DL (мощность от 5 до 30 мВт, длина волны $\lambda = 659.1 \text{ нм}$). Калибровку прибора проводили по бензолу ($R_V = 2.32 \times 10^{-5} \text{ см}^{-1}$). Корреляционную функцию интенсивности рассеянного света получали на корреляторе “Photocor-PC2” с числом каналов 288 и обрабатывали с помощью программного обеспечения Dynal S. Опыты проводили при 21.0°C. По данным динамического светорассеяния в исследованной области концентраций раствора с распределение рассеивающих частиц по размеру является унимодальным. Гидродинамический радиус R_{h-D} не зависит от c . Гидродинамические радиусы макромолекул, найден-

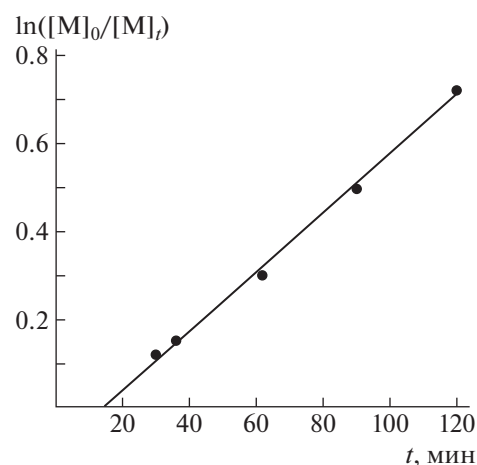


Рис. 2. Зависимость от времени логарифма обратной конверсии для полимеризации трет-бутилметакрилата.

ные при разных концентрациях, усредняли; среднее по концентрациям значение R_{h-D} приведено в табл. 1.

Инкремент показателя преломления dn/dc в хлороформе измеряли на рефрактометре “Refractometer RA-620” (КЕМ, Япония). При исследовании растворов наблюдалась асимметрия светорассеяния, поэтому M_w полимера определяли по методу Зимма [53–57]. Полученные величины второго вириального коэффициента показывают, что хлороформ является термодинамически хорошим растворителем. Характеристическую вязкость измеряли в вискозиметре Оствальда.

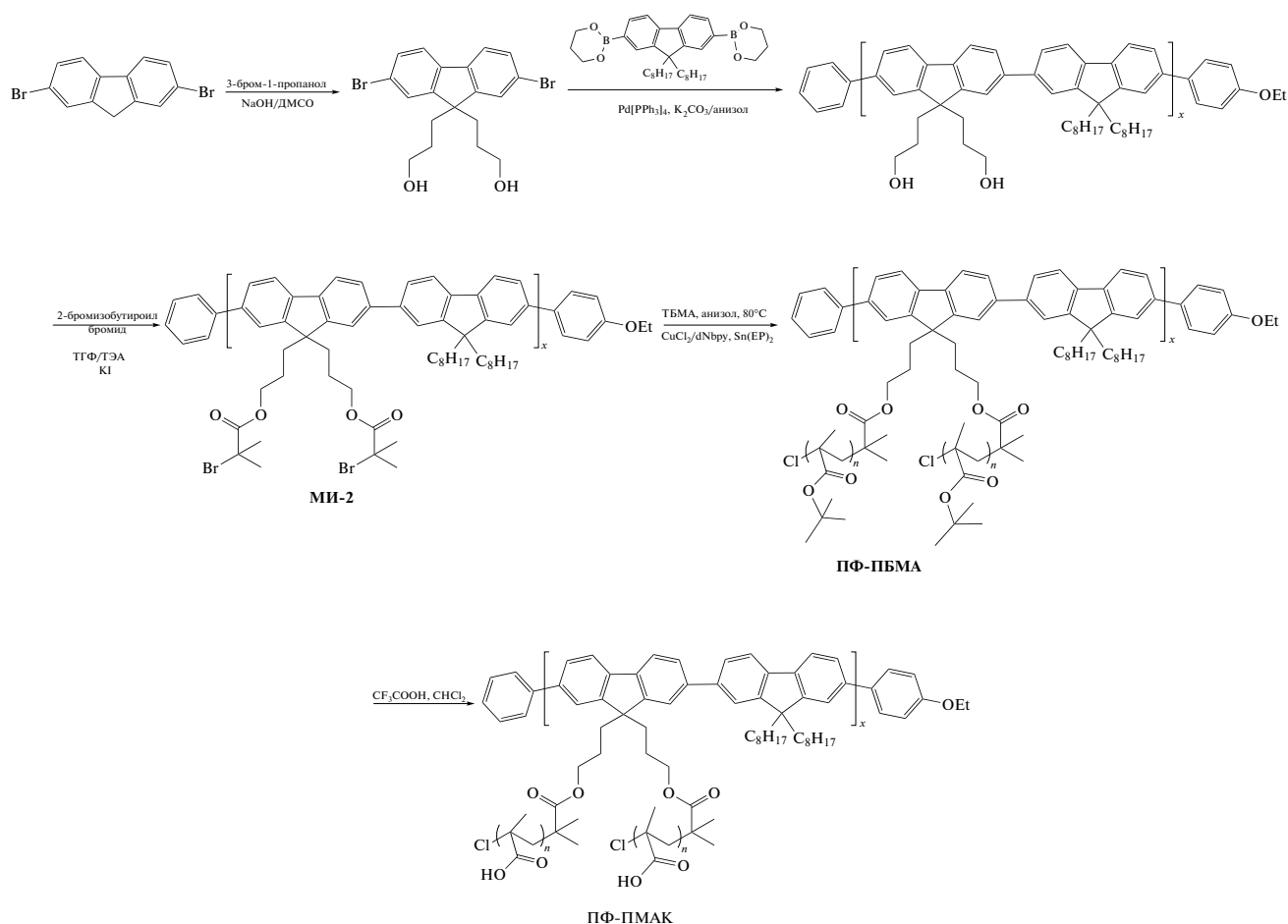
Исследование мицеллообразования в растворах ПФ-ПМАК в этаноле

Поведение растворов ПФ-ПМАК в этаноле исследовали методами светорассеяния и вискозиметрии на описанной выше установке “Photocor Complex”. Растворы фильтровали через фильтры Chromafil Xtra PA с диаметром пор 0.45 мкм. Процедура измерений подробно описана в работах [23, 24]. Чтобы доказать диффузионный характер мод, для растворов ПФ-ПМАК в этаноле также исследовали угловые зависимости I и R_h в интервале углов рассеяния света 40°–140°. Результаты обрабатывали по методу Зимма. Отметим, что этанол для щеток с боковыми цепями ПМАК являлся термодинамически плохим растворителем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез полимерных щеток

Амфифильные полимерные щетки полифлуорен–прив–полиметакриловая кислота были получены в несколько стадий [52]:



Сначала был синтезирован полифлуорен с боковыми гидроксильными группами, который затем модифицирован 2-бромизобутироил бромидом для введения иницирующих ATRP-групп. Далее были синтезированы полимерные щетки с боковыми цепями поли-*трет*-бутилметакрилата путем ATRP AGET *трет*-бутилметакрилата на полифлуореновом макроинициаторе в анизоле при 80°C. Амфифильные полимерные щетки были получены путем снятия защиты карбоксильных групп кислотой в мягких условиях.

Полимерные щетки с полифлуореновой основной цепью и боковыми цепями поли-*трет*-бутилметакрилата были синтезированы методом контролируемой радикальной полимеризации по механизму ATRP AGET. В качестве восстановителя в системе использовали Sn(EN)₂. Было приготовлено два образца (ПФ-ПБМА-1 и ПФ-ПБМА-2) с соотношением МИ-2 : мономер 1 : 200. Образцы ПФ-ПБМА-1 и ПФ-ПБМА-2 различались конверсией мономера, она составляла 29 и 50% соответственно.

Снятие *трет*-бутильной защиты с боковых цепей щеток ПФ-ПБМА контролировали методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. На рис. 3 вид-

но, что после протонолиза не наблюдаются сигналы *трет*-бутильных групп.

Характеристики макроинициатора и ПФ-ПБМА в хлороформе

Молекулярную массу макроинициатора МИ-2 определяли в двух растворителях: ТГФ (ГПХ с тройным детектированием) и хлороформе (методом статического рассеяния света). Хроматограмма в ТГФ является унимодальной, степень полидисперсности низкой, $M_w = 7 \times 10^4$. Соответственно степень полимеризации макроинициатора $N_{\text{МИ}} = 38$, а контурная длина его цепей $L_{\text{МИ}} = 57$ нм, принимая во внимание, что длина макромономера макроинициатора составляет 1.5 нм. Так как степень функционализации $\zeta^* = 0.92$, каждая молекула полифлуорена содержит в среднем 70 функциональных групп. Отметим, что растворы макроинициатора в хлороформе были молекулярно-дисперсными, что, видимо, связано с высокой степенью функционализации полимера.

Растворы образцов ПФ-ПБМА в хлороформе также были молекулярно-дисперсными. Это позволило оценить их молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики (табл. 2). Для

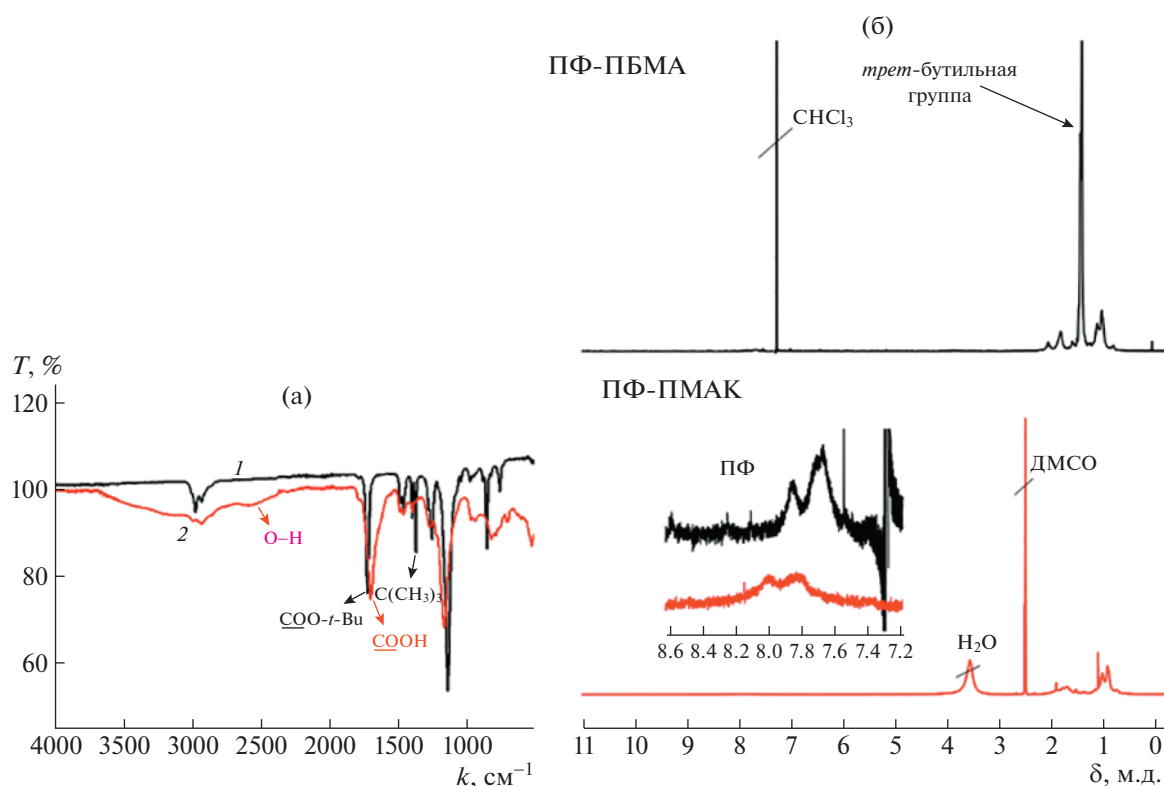


Рис. 3. ИК-спектры (а) и спектры ЯМР ^1H (б) для щеток ПФ-ПБМА-3 (1) и ПФ-ПМАК-3 (2). Пояснения в тексте.

определения ММ использовали метод Зимма (рис. 4). Отметим, что фактор формы – отношение среднеквадратичного радиуса инерции R_g к гидродинамическому размеру R_{h-D} – соответствует теоретическим значениям для линейной макромолекулы в хорошем растворителе.

Используя данные табл. 1 и учитывая, что степень полимеризации привитых цепей составляет 58 и 100 для ПФ-ПБМА-1 и ПФ-ПБМА-2 соответственно, можно рассчитать максимально возможную молекулярную массу M^{cal} полученных щеток. Действительно,

$$M^{cal} = N_{\text{МИ}} \times z \times M_{s.ch.} + M_{\text{МИ}}, \quad (1)$$

где $M_{s.ch.}$ и $M_{\text{МИ}}$ – молекулярные массы боковых цепей и макроинициатора соответственно, z – степень функционализации макроинициатора.

Вычисления по формуле (1) приводят к значениям M^{cal} , которые практически не отличаются от экспериментальных M_w (табл. 2). Следовательно, боковая цепь “присоединяется” практически к каждой функциональной группе основной цепи, и относительная плотность прививки боковых цепей в обоих образцах приближается к $z = 1$. Учитывая полученное значение z и степень функционализации макроинициатора, можно заключить, что щетки ПФ-ПБМА содержат $f_{s.ch.} = 70$ боковых цепей.

Средняя линейная плотность прививки ΔL боковых цепей равна отношению длины основной цепи $L_{\text{МИ}}$ к числу привитых цепей $f_{s.ch.}$, и для обеих щеток $\Delta L = 57/70 = 0.8$ нм. Параметр $L_{s.ch.}/\Delta L$, где $L_{s.ch.}$ – длина привитых цепей, характеризует стерические взаимодействия боковых цепей: чем

Таблица 2. Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики ПФ-ПБМА в хлороформе и ПФ-ПМАК в этаноле

Образец	$M_w \times 10^{-3}$	$M^{cal} \times 10^{-3}$	$[\eta]$, см ³ /г	R_g , нм	R_{h-D} , нм	R_g/R_h
ПФ-ПБМА -1	1280	1300	33	70	35	2.0
ПФ-ПБМА -2	2100	2040	43	104	50	2.1
ПФ-ПМАК-1	850	790	36	–	30	–
ПФ-ПМАК-2	1200	1270	48	91	39	2.3

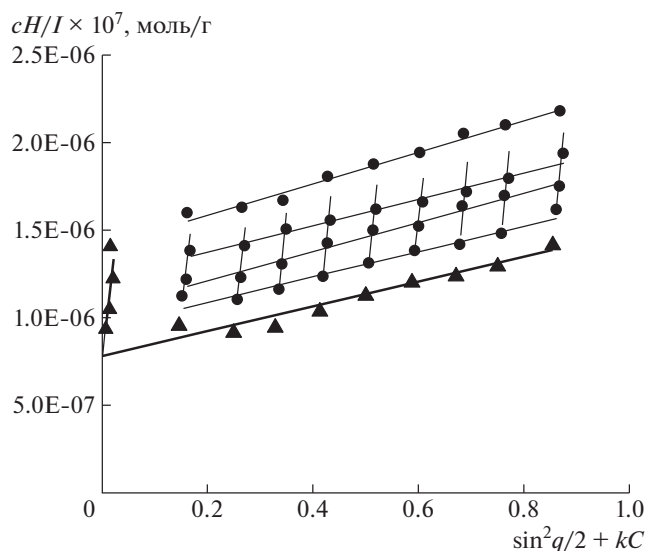


Рис. 4. Построение Зимма для растворов ПФ-ПБМА-1 в хлороформе.

больше $L_{s, ch}/\Delta L$, тем сильнее эти взаимодействия. Отношение $L_{s, ch}/\Delta L$ равно 18 и 30 для ПФ-ПБМА-1 и ПФ-ПБМА-2 соответственно. Отсюда следует, что рассматриваемые привитые сополимеры являются очень плотными молекулярными щетками с сильным взаимодействием боковых цепей, что определяет поведение образцов ПФ-ПМАК в этаноле и в водных растворах.

Характеристики ПФ-ПМАК в растворах в этаноле

Для ПФ-ПМАК-1 и ПФ-ПМАК-2, полученных из щеток ПФ-ПБМА-1 и ПФ-ПБМА-2, распределение интенсивности I по гидродинамическим радиусам R_h рассеивающих объектов в растворе в этаноле является унимодальным. Молекулярные массы щеток ПФ-ПМАК заметно меньше, чем ММ образцов ПФ-ПБМА. Это различие обусловлено изменением молекулярной массы мономерного звена при переходе от ПФ-ПБМА к ПФ-ПМАК. Действительно, вычисленные с учетом различия в ММ мономерных звеньев молекулярные массы образцов ПФ-ПМАК (M^{cal}) с хорошей точностью совпадают со значениями M_w , определенными для данных полимеров в этаноле. Иными словами, в растворах ПФ-ПМАК в этаноле рассеивающими объектами являются макромолекулы. Учитывая, что основная цепь ПФ не растворяется в этаноле, можно предположить, что макромолекулы ПФ-ПМАК в нем напоминают по форме цилиндрические унимолекулярные мицеллы, в которых основная цепь экранируется от растворителя плотной короной из боковых цепей ПМАК.

Качественно в пользу такого заключения свидетельствует изменение гидродинамического радиуса и радиуса инерции при переходе от ПФ-ПБМА-2 к ПФ-ПМАК-2 (К сожалению, для образца ПФ-ПМАК-1 величину R_g надежно определить не удалось). Как видно из табл. 2, значения R_g и R_{h-D} для ПФ-ПМАК-2 меньше, чем для ПФ-ПБМА-2, что свидетельствует о небольшом изменении размеров макромолекул ПФ-ПМАК-2 в этаноле по сравнению с размерами молекул ПФ-ПБМА-2. Кроме того, параметр формы R_g/R_{h-D} несколько увеличивается при переходе от ПФ-ПБМА-2 к ПФ-ПМАК-2, что указывает на вытянутую форму макромолекул последнего. Другими словами, можно предположить, что цепи ПМАК-2 более “поджаты” по сравнению с цепями ПБМА в молекулах ПФ-ПБМА-2, т.е. диаметр молекул ПФ-ПБМА-2 больше диаметра молекул ПФ-ПМАК-2. Для обеих серий образцов характеристическая вязкость $[\eta]$ для ПФ-ПМАК несколько больше, чем для ПФ-ПБМА, что может быть связано с уменьшением толщины макромолекул при переходе от ПФ-ПБМА к ПФ-ПМАК.

В работе [52] были исследованы сополимеры ПФ-ПМАК, полученные на макроинициаторе со степенью функционализации 0.75. Соответственно плотность прививки боковых цепей в щетках была гораздо ниже, чем у исследованных в данной работе образцов ПФ-ПМАК, и отношение $L_{s, ch}/\Delta L$ было меньше 18. Это приводило к тому, что в случае сополимеров с низкой плотностью прививки в растворах в этаноле формировались палочкообразные надмолекулярные структуры, состоящие из 2–10 макромолекул ПФ-ПМАК [52]. Иными словами, плотность прививки сильно влияет на поведение щеток ПФ-ПМАК в этаноле: в растворах очень плотных щеток формируются унимолекулярные мицеллы, а снижение плотности прививки приводит к агрегации.

Люминесцентные свойства мицелл

Несомненным достоинством исследуемых мицелл являются их люминесцентные свойства. Были изучены спектры поглощения (рис. 5а) и люминесценции в растворах (рис. 5б) с разным соотношением полимерная щетка : куркумин. Из спектров видно, что при образовании мицелл с куркумином происходит резкое тушение люминесценции, что свидетельствует о специфическом взаимодействии амфифильных полимерных щеток с куркумином. Кроме того, заметен перенос энергии люминесценции с амфифильных полимерных щеток (синяя область) на куркумин (зеленая область). Причем чем выше концентрация куркумина в мицеллах, тем перенос значительней. Таким образом, образование мицелл с

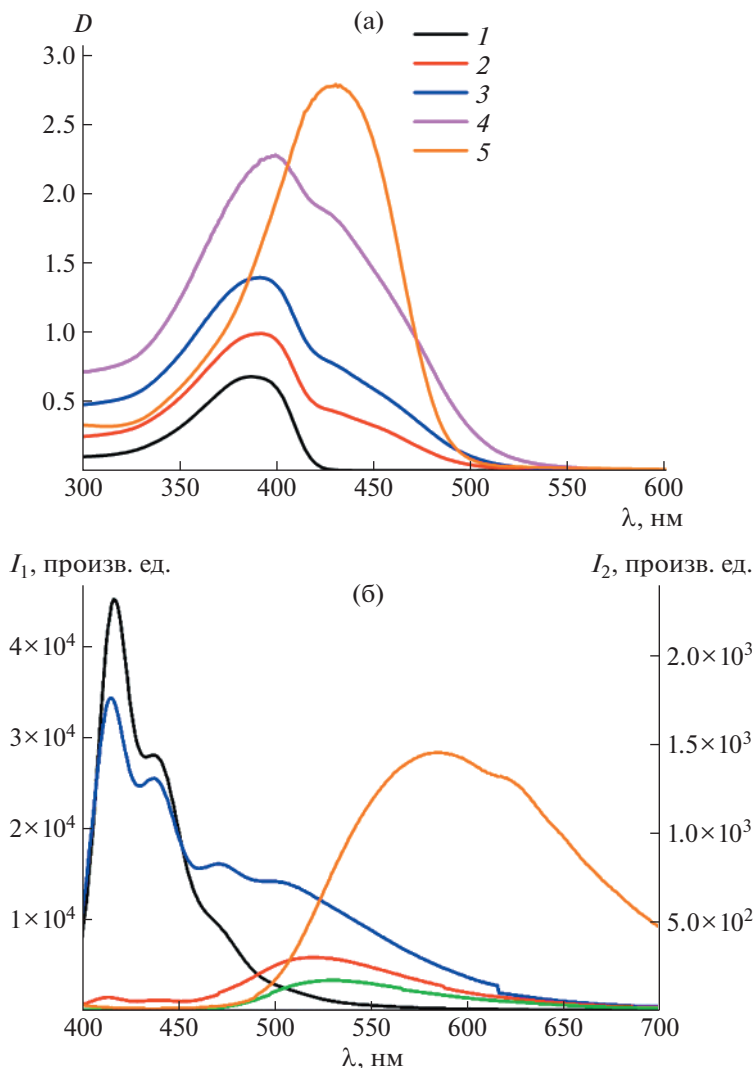


Рис. 5. Спектры поглощения (а) и спектры флуоресценции (б) куркумина, “пустых” и “нагруженных” куркумином мицелл амфифильных полимерных щеток. 1 – ПФ-ПМАК, 2 – ПФ-ПМАК + куркумин-1, 3 – ПФ-ПМАК + куркумин-2, 4 – ПФ-ПМАК + куркумин-3, 5 – куркумин; I_1 – интенсивность люминесценции мицелл ПФ-ПМАК, I_2 – интенсивность люминесценции композитов и куркумина.

куркумином подтверждено методом люминесценции.

Поведение ПФ-ПМАК и комплексов ПФ-ПМАК с куркумином в водной среде

Гидродинамический размер частиц в водном растворе ПФ-ПМАК-2 совпадает с радиусом R_{h-D} рассеивающих объектов в растворах этого сополимера в этаноле (табл. 3). Соответственно можно предположить, что при переходе из этанола в водную среду конформация ПФ-ПМАК-2 сохраняется, т.е. водные растворы ПФ-ПМАК-2 также молекулярно-дисперсны, а форма молекул ПФ-ПМАК-2 приближается к форме палочкообразной мицеллы типа ядро–оболочка.

Иная ситуация наблюдается для образца с низкой плотностью прививки ПФ-ПМАК-3, исследованного в работе [52] ($M_w = 3.75 \times 10^5$, $R_{h-D} = 17$ нм в хлороформе). Гидродинамический радиус R_{h-D} частиц ПФ-ПМАК-3 в этаноле был вследствие агрегации на 20% больше, чем R_{h-D} , определенный в хлороформе, а ММ агрегатов составляла 7×10^5 (средняя степень агрегации равна 2) [52]. В водной среде размер частиц ПФ-ПМАК-3 увеличивается еще на 20% (табл. 3), т.е. степень агрегации возрастает. Таким образом, сопоставление данных для ПФ-ПМАК-2 и ПФ-ПМАК-3 показывает, что плотность прививки боковых цепей влияет на поведение ПФ-ПМАК в воде. В табл. 3 и на рис. 6 также представлены размеры “пустых” и “нагруженных” мицелл в водно-спиртовых рас-

Таблица 3. Гидродинамические размеры растворенных комплексов с куркумином

Образец	$C_{\text{ПФ-ПМАК}}$, г/дл	$C_{\text{куркумин}}$, г/дл	R_{h-D} , нм	Массовое соотношение куркумин : полимер
ПФ-ПМАК-2	0.019	0	39	—
	0.019	0.0013	55	0.060
	0.019	0.0025	50	0.130
	0.019	0.0038	50	0.200
ПФ-ПМАК-3	0.022	0.0021	52	0.097
	0.019	0.0022	71	0.110
	0.017	0.0023	71	0.136
	0.016	0.0024	71	0.155
	0.014	0.0025	78	0.174
	0.013	0.0026	96	0.193
	—	0	24	—

творях с соответствующими концентрациями ПФ-ПМАК и куркумина.

Влияние плотности прививки проявляется и при добавлении куркумина в водные растворы образцов ПФ-ПМАК-2 и ПФ-ПМАК-3. В случае ПФ-ПМАК-2 при добавлении куркумина увеличивается гидродинамический размер R_{h-D} рассеивающих объектов (табл. 3). Следовательно, куркумин снижает растворимость ПФ-ПМАК-2 и приводит к агрегации цепей. При этом значение R_{h-D} не зависит от массовой доли куркумина в растворе, т.е. в исследованном интервале содержания куркумина степень агрегации в растворах ПФ-ПМАК-2 не изменяется, чему, вероятно, способствует плотная оболочка из боковых цепей полиметакриловой кислоты.

При добавлении небольшого количества куркумина в раствор ПФ-ПМАК-3 гидродинамический радиус увеличивается в два раза, т.е. гораздо сильнее, чем в случае ПФ-ПМАК-2. Кроме того, увеличение относительного содержания куркумина сопровождается быстрым возрастанием

размеров агрегатов, что также отличает поведение более редкой щетки ПФ-ПМАК-3 от очень плотной щетки ПФ-ПМАК-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом контролируемой радикальной полимеризации синтезирована серия амфифильных молекулярных щеток с полифлуореновой основной цепью и боковыми цепями ПБМА и ПМАК с высокой плотностью прививки. Как растворы ПФ-ПБМА в хлороформе, так и растворы ПФ-ПМАК в этаноле являются монодисперсными по данным динамического светорассеяния. В этаноле макромолекулы ПФ-ПМАК по форме близки к унимолекулярным мицеллам, в которых нерастворимая основная цепь экранируется от растворителя плотной оболочкой из боковых цепей ПМАК. Снижение плотности прививки боковых цепей приводит к агрегации макромолекул ПФ-ПМАК в этаноле.

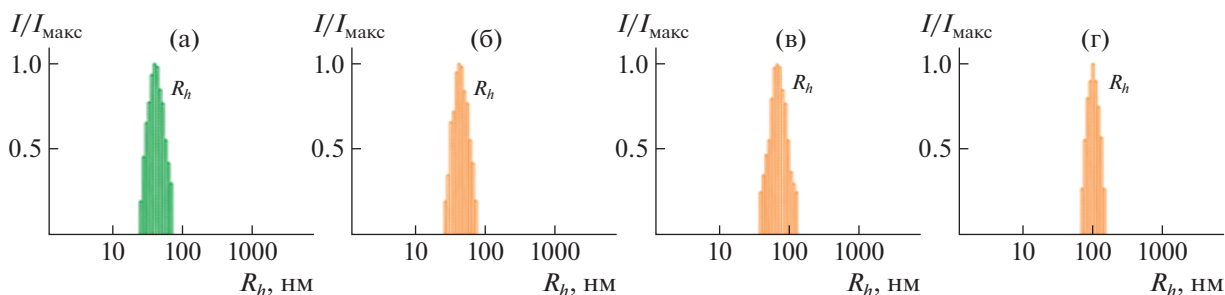


Рис. 6. Распределение по гидродинамическим размерам “пустых” (а) и “нагруженных” куркумином (б–г) мицелл амфифильных полимерных щеток ПФ-ПМАК-3 в водных растворах. $I_{\text{макс}}$ — максимальная интенсивность рассеянного света при данной концентрации. Содержание куркумина 0.0021 (б), 0.00250 (в) и 0.0026 г/дл (г).

В водных растворах даже плотных щеток ПФ-ПМАК наблюдается агрегация макромолекул. Характер поведения щеток ПФ-ПМАК в водных растворах при добавлении куркумина зависит от плотности прививки боковых цепей. Размер агрегатов в растворах комплексов куркумин—плотная щетка не зависит от содержания куркумина, а в случае менее плотных щеток степень агрегации увеличивается при повышении относительного содержания куркумина.

Работа выполнена при финансовой поддержке мегагранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госконтракт № 14.W03.31.0022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cheng G., Böker A., Zhang M., Krausch G., Müller A.H.E. // *Macromolecules*. 2001. V. 34. № 20. P. 6883.
2. Lu X., Wei A., Fan Q., Wang L., Chen P., Dong X., Huang W. // *Mater. Res. Bull.* 2012. V. 47. № 12. P. 4335.
3. Zhou L., Geng J., Wang G., Liu J., Liu B. // *Polym. Chem.* 2013. V. 4. № 20. P. 5243.
4. Meleshko T.K., Ivanov I.V., Kashina A.V., Bogorad N.N., Simonova M.A., Zakharova N.V., Filippov A.P., Yakimansky A.V. // *Polymer Science B*. 2018. V. 60. № 1. P. 35.
5. Borodinov N., Gil D., Savchak M., Gross C.E., Yadvalli N.S., Ma R., Tsukruk V.V., Minko S., Vertegel A., Luzinov I. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 16. P. 13941.
6. Ivanov I.V., Meleshko T.K., Kashina A.V., Yakimansky A.V. // *Russ. Chem. Rev.* 2019. V. 88. № 12. P. 1248.
7. Lian X., Wu D., Song X., Zhao H. // *Macromolecules*. 2010. V. 43. № 18. P. 7434.
8. Teulère C., Ben-Osman C., Barry C., Nicolaj R. // *Eur. Polym. J.* 2020. V. 141. P. 110080.
9. Filippov A.P., Belyaeva E.V., Krasova A.S., Simonova M.A., Meleshko T.K., Ilgach D.M., Bogorad N.N., Yakimansky A.V., Larin S.V., Darinskii A.A. // *Polymer Science A*. 2014. V. 56. № 4. P. 393.
10. Filippov A.P., Belyaeva E.V., Krasova A.S., Simonova M.A., Tarabukina E.B., Meleshko T.K., Ilgach D.M., Bogorad N.N., Yakimansky A.V. // *Polymer Science. A*. 2014. V. 56. № 1. P. 1.
11. Tarabukina E., Amirova A., Belyaeva E., Krasova A., Simonova M., Filippov A., Meleshko T., Ilgach D., Bogorad N., Yakimansky A. // *J. Macromol. Sci. B*. 2013. V. 52. № 11. P. 1545.
12. Yakimansky A.V., Meleshko T.K., Ilgach D.M., Bauman M.A., Anan'Eva T.D., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Balalaeva I.V., Douglas W.E. // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2013. V. 51. № 20. P. 4267.
13. Grimsdale A.C., Chan K.L., Martin R.E., Jokisz P.G., Holmes A.B. // *Chem. Rev.* 2009. V. 109. № 3. P. 897.
14. Zhu C., Liu L., Yang Q., Lv F., Wang S. // *Chem. Rev.* 2012. V. 112. № 8. P. 4687.
15. Nosova G.I., Ilgach D.M., Berezin I.A., Zhukova E.V., Kopylova T.N., Nikonova E.N., Gadirov R.M., Smyslov R.Y., Yakimansky A.V. // *Mendeleev Commun.* 2017. V. 27. № 3. P. 265.
16. Ilgach D.M., Nosova G.I., Kopylova T.N., Nikonova E.N., Gadirov R.M., Smyslov R.Y., Litvinova L.S., Yakimansky A.V. // *Mendeleev Commun.* 2017. V. 27. № 4. P. 357.
17. Simonova M., Filippov A., Nosova G., Zhukova E., Litvinova L., Berezin I., Yakimansky A. // *Mater. Today Chem.* 2021. V. 22. P. 100553.
18. Zhang Z., Fan Q., Sun P., Liu L., Lu X., Li B., Quan Y., Huang W. // *Macromol. Rapid Commun.* 2010. V. 31. № 24. P. 2160.
19. Zhang Z., Lu X., Fan Q., Hu W., Huang W. // *Polym. Chem.* 2011. V. 2. № 10. P. 2369.
20. Liu X., Shi L., Zhang Z., Fan Q., Huang Y., Su S., Fan C., Wang L., Huang W. // *Analyst.* 2015. V. 140. № 6. P. 1842.
21. Gu P., Liu X., Tian Y., Zhang L., Huang Y., Su S., Feng X., Fan Q., Huang W. // *Sensors Actuators, Chem.* 2017. V. 246. P. 78.
22. Balci Leinen M., Klein P., Sebastian F.L., Zorn N.F., Adamczyk S., Allard S., Scherf U., Zaumseil J. // *Adv. Electron. Mater.* 2020. V. 6. № 11. P. 1.
23. Zhou M., He Z., Chen Y., Zhu L., Li L., Li J. // *Macromol. Rapid Commun.* 2021. V. 42. № 4. P. 2.
24. Müllner M. // *Macromol. Chem. Phys.* 2016. V. 217. № 20. P. 2209.
25. Yang C., Huang S., Wang X., Wang M. // *Polym. Chem.* 2016. V. 7. № 48. P. 7455.
26. Liu F., Zhao X., Zhang X., Zhang X., Peng J., Yang H., Deng K., Ma L., Chang C., Wei H. // *Polym. Chem.* 2018. V. 9. № 39. P. 4866.
27. Ji Y., Lu F., Hu W., Zhao H., Tang Y., Li B., Hu X., Li X., Lu X., Fan Q., Huang W. // *Biomaterials*. 2019. V. 219. P. 119393.
28. Yang Z., Li L., Jin A.J., Huang W., Chen X. // *Mater. Horizons*. 2020. V. 7. № 6. P. 1474.
29. Xu Q., Lv F., Liu L., Wang S. // *Macromol. Rapid Commun.* 2020. V. 41. № 15. P. 1.
30. Yang C., Liu H., Zhang Y., Xu Z., Wang X., Cao B., Wang M. // *Biomacromolecules*. 2016. V. 17. № 5. P. 1673.
31. Zhang Z., Tan M., Kong L., Lu X., Sun P., Mo H., Fan Q., Huang W. // *J. Chem.* 2020. V. 2020.
32. Zhu Y., Yang B., Chen S., Du J. // *Prog. Polym. Sci.* 2017. V. 64. P. 1.
33. Blanz A., Armes S.P., Ryan A.J. // *Macromol. Rapid Commun.* 2009. V. 30. № 4–5. P. 267.
34. Deshmukh A.S., Chauhan P.N., Noolvi M.N., Chaturvedi K., Ganguly K., Shukla S.S., Nadagouda M.N., Aminabhavi T.M. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 532. № 1. P. 249.
35. Simonova M., Ivanov I., Meleshko T., Kopyshv A., Santer S., Yakimansky A., Filippov A. // *Polymers*. 2020. V. 12. № 12. P. 1.
36. Krasova A., Belyaeva E., Tarabukina E., Filippov A., Meleshko T., Ilgach D., Bogorad N., Yakimansky A. // *Macromol. Symp.* 2012. V. 316. № 1. P. 32.
37. Simonova M., Kamorin D., Kazantsev O., Nepomnyashaya M., Filippov A. // *Polymers*. 2021. V. 13. № 16. P. 2715.

38. Meng Z., Hou W., Zhou H., Zhou L., Chen H., Wu C. // *Macromol. Rapid Commun.* 2018. V. 39. № 5. P. 1.
39. Wu Y., Xiao Y., Huang Y., Xu Y., You D., Lu W., Yu J. // *Biomacromolecules.* 2019. V. 20. № 3. P. 1167.
40. Zhao H., Hu W., Ma H., Jiang R., Tang Y., Ji Y., Lu X., Hou B., Deng W., Huang W., Fan Q. // *Adv. Funct. Mater.* 2017. V. 27. № 44. P. 1.
41. Froiio F., Lammari N., Tarhini M., Alomari M., Louaer W., Meniai A.H., Paolino D., Fessi H., Elaissari A. // *Micro and Nano Technologies, Smart Nanocontainers.* Amsterdam: Elsevier. 2020. P. 271.
42. Zou Y., Meng F., Deng C., Zhong Z. // *J. Control. Release.* 2016. V. 239. P. 149.
43. Budhian A., Siegel S.J., Winey K.I. // *Int. J. Pharm.* 2007. V. 336. № 2. P. 367.
44. Blokhin A.N., Razina A.B., Bursian A.E., Ten'kovtsev A.V. // *Polymer Science B.* 2021. V. 63. № 1. P. 52.
45. Farhoudi L., Kesharwani P., Majeed M., Johnston T.P., Sahebkar A. // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 617. P. 121622.
46. Qiu N., Du X., Ji J., Zhai G. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2021. V. 47. № 6. P. 839.
47. Hu Y., Darcos V., Monge S., Li S. // *Int. J. Pharm.* 2015. V. 491. № 1–2. P. 152.
48. Chang T., Trench D., Putnam J., Stenzel M.H., Lord M.S. // *Mol. Pharm.* 2016. V. 13. № 3. P. 924.
49. Migliore R., D'antona N., Sgarlata C., Consoli G.M.L. // *Nanomaterials.* 2021. V. 11. № 11. P. 2930.
50. Anitha A., Maya S., Deepa N., Chennazhi K.P., Nair S.V., Jayakumar R. // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2012. V. 23. № 11. P. 1381.
51. Youssouf L., Bhaw-Luximon A., Diotel N., Catan A., Giraud P., Gimié F., Koshel D., Casale S., Bénard S., Menevrol V., Lallemand L., Meilhaca O., D'Hellencourta C.L., Jhurryb D., Couprie J. // *Carbohydr. Polym.* 2019. V. 217. P. 35.
52. Simonova M., Ilgach D., Kaskevich K., Nepomnyashaya M., Litvinova L., Filippov A., Yakimansky A. // *Polymers.* 2021. V. 13. № 24. P. 4429.
53. Kratochvil P. *Classical Light Scattering from Polymer Solution.* Amsterdam: Elsevier, 1987.
54. Schärfl W. *Light Scattering from Polymer Solutions and Nanoparticle Dispersions.* Berlin: Springer, 2007.
55. Kratochvil J.P., Aminabhavi T.M. // *J. Phys. Chem.* 1982. V. 86. № 8. P. 1254.
56. Gasilova E.R., Koblyakova M.A., Filippov A.P., Zakharova O.G., Zaitsev S.D., Semchikov Yu.D. // *Polymer Science A.* 2006. V. 48. № 9. P. 989.
57. Tsvetkov V.N. *Rigid-Chain Polymers.* New York: Plenum, 1989.