

СЕКЦІЯ XI. ХІМІЯ, ХІМІЧНА ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ

КІНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОПОЛІМЕРИЗАЦІЇ ПОЛІОКСАЗОЛІНВІСНИХ МАКРОМЕРІВ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Воляннюк Катерина Андріївна

м.н.с. каф. органічної хімії

Національний університет «Львівська політехніка», Україна

Мітіна Наталія Євгенівна

д-р.хім.наук, с. н.с. каф. органічної хімії

Національний університет «Львівська політехніка», Україна

Гаргай Христина Іванівна

канд.хім.наук, с. н.с. каф. органічної хімії

Національний університет «Львівська політехніка», Україна

Заїченко Олександр Сергійович

д-р.хім.наук, доц., п.н.с. каф. органічної хімії

Національний університет «Львівська політехніка», Україна

Розвиток методів синтезу та модифікації полімерів та кополімерів дозволило підійти до вирішення найважливіших практичних завдань сучасних технологій. Блочні, гребенеподібні, розгалужені і надрозгалужені полімери здатні до самоорганізації в супрамолекулярні структури, властивості яких можуть змінюватись в залежності від структури та природи прищеплених блоків, ступеня розгалуженості полімерних ланцюгів [1,2]. Поліоксазоліни (полі(2-алкіл/арил-2-оксазолін)) або полімери, що містять фрагменти поліоксазолінів, викликають зростаючий інтерес для біомедичного використання [3]. Унікальні властивості поліоксазолінів, такі як біосумісність та непомітна «поведінка» (stealth behavior) для імунної системи в живому організмі, роблять їх потенційною альтернативою поліетиленгліколю (ПЕГ), полімеру золотого стандарту для біомедичного застосування [4]. Питання щодо потенційної імуногенності ПЕГ [5] і способів його

¹ Karayianni M., & Pispas S. (2021). Block copolymer solution self-assembly: Recent advances, emerging trends, and applications. *Journal of Polymer Science*, 59(17), 1874-1898.

² Oleszko-Torbus N., Mendrek B., Kowalczyk A., Wałach W., Trzebiecka B., & Utrata-Wesołek, A. (2021). The Role of Polymer Structure in Formation of Various Nano- and Microstructural Materials: 30 Years of Research in the Laboratory of Nano- and Microstructural Materials at the Centre of Polymer and Carbon Materials PAS. *Polymers*, 13(17), 2892.

³ Hoogenboom R. (2009). Poly (2-oxazoline) s: a polymer class with numerous potential applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(43), 7978-7994.

⁴ Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. (2010). Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49(36), 6288-6308.

⁵ Schellekens H., Hennink W. E., & Brinks V. (2013). The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharmaceutical research*, 30, 1729-1734.

біодеградації [1] мотивували пошук полімерів, які могли б бути заміниками або доповненнями цьому полімеру. Серед багатьох полімерів, які розглядалися в цьому контексті, особливо перспективними є поліоксазоліни, які продемонстрували один із найбільш перспективних результатів, а лікарський кон'югат для лікування хвороби Паркінсона в даний час проходить клінічні випробування [2]. Для регулювання хімічних і фізичних властивостей синтезованих полімерів використовують відповідні функціональні ініціатори і обривачі полімерного зростаючого ланцюга, що дає можливість отримати полімери з реакційноздатними кінцевими фрагментами [3]. Включення довгих алкільних фрагментів при використанні відповідних ініціаторів або обривачів при полімеризації 2-оксазолінів також дозволяє отримувати амфіфільні структури, що самозбираються в міцели. Описані способи введення кінцевих фрагментів таких як стирол [4], акрилати [5] і метакрилати [6], що забезпечує отримання макрономерів, які можна використовувати для утворення розгалужених і гребенеподібних кополімерів. Наприклад, в результаті кополімеризації метилметакрилату і метакрилового полі(2-етил-2-оксазоліна) (PEtOx) були отримані розгалужені кополімери, що реагують на рН і температуру [11].

Нами були синтезовані поліоксазолінвмісні метакрилати (pOxMA) взаємодією гліцидилметакрилата та поліетилноксазоліну (з $M_n - 2,0 \text{ kDa}$) використовуючи етерат трифториду бору як каталізатор.

Для макромерів важливою особливістю при полімеризації і кополімеризація є зменшення їх реакційної здатності зі збільшенням ступеня полімеризації, причому реакційна здатність кінцевого радикала, що росте, зменшується із збільшенням довжини замісника в макромері [7,8]. В роботі [13] це пояснюється «замуровуванням» полімерних радикалів в просторово обмежених зонах, куди макромери не можуть потрапити, при досягненні певного ступеню полімеризації і це перешкоджає росту та обриву полімерних радикалів. Подібні властивості є характерними для кополімеризація, наприклад ПЕГМА макромерів з іншими функціональними мономерами [9].

Кінетичні характеристики процесу кополімеризації NBП pOxMA представлені на рис.1. Можна бачити, що кінетичні криві кополімеризації макромеру із NBП мають дві ділянки із різними швидкостями (рис.1). Швидкість процесу на першій ділянці збільшується із збільшенням концентрації макромеру у мономерні суміші, але на другій ділянці – із збільшенням концентрації макромеру швидкість кополімеризації зменшується (рис.1). Тобто, при кополімеризації макромеру pOxMA можна спостерігати

¹ Ulbricht J., Jordan R., & Luxenhofer R. (2014). On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly (2-oxazoline) s. *Biomaterials*, 35(17), 4848-4861.

² Sedlacek O., Monnery B. D., Mattova J., Kucka J., Panek J., Janouskova O., ... & Hruby M. (2017). Poly (2-ethyl-2-oxazoline) conjugates with doxorubicin for cancer therapy: In vitro and in vivo evaluation and direct comparison to poly [N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] analogues. *Biomaterials*, 146, 1-12.

³ Verbraeken, B., Monnery, B. D., Lava, K., & Hoogenboom, R. (2017). The chemistry of poly (2-oxazoline) s. *European Polymer Journal*, 88, 451-469.

⁴ Kobayashi S., Kaku M., Sawada S., & Saegusa T. (1985). Synthesis of poly (2-methyl-2-oxazoline) macromers. *Polymer Bulletin*, 13, 447-451.

⁵ Christova D., Velichkova R., & Goethals, E. J. (1997). Bis-macromonomers of 2-alkyl-2-oxazolines–synthesis and polymerization. *Macromolecular rapid communications*, 18(12), 1067-1073.

⁶ Weber C., Krieg A., Paulus R.M., Lambermont-Thijs H. M., Bece, C. R., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2011, October). Thermal Properties of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Containing Comb and Graft Copolymers and their Aqueous Solutions. In *Macromolecular Symposia* (308(1), 17-24). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.

⁷ Capek I., & Akashi M. (1993). On the kinetics of free radical polymerization of macromonomers. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, 33(4), 369-436.

⁸ Kim S. Y., Lee K., Jung H., Shim S. E., Lee B. H., & Choe S. (2005). Macromonomers having different molecular weights of polyethylene glycol and end group functionalities in dispersion polymerization of styrene. *Polymer*, 46(19), 7974-7981.

⁹ Paiuk O. L., Mitina N. Y., Kinash N. I., Yakymovych A. B., Hevus O. I., & Zaichenko A. S. (2018). Comb-like polyethylene glycol containing oligomeric surfactants with reactive terminal groups. *Ukr. Chem. J*, 84(10), 98-106.

суттєвий вплив полімерної природи цього мономеру і його здатності утворювати колоїдні зони в розчині, що визначає кінетичні особливості процесу полімеризації.

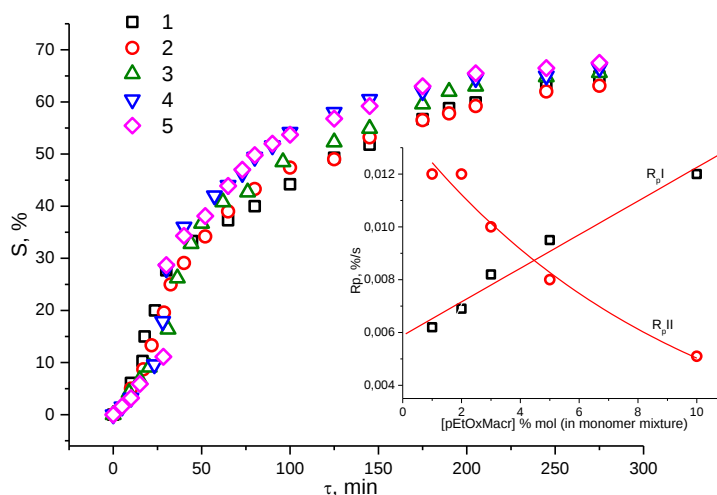


Рис. 11. Залежність ступеня перетворення мономерної суміші пОхМА та НВП від часу полімеризації. Співвідношення НВП : пОхМА(% мас.) = 45:55 (1); 62:38 (2); 73:27 (3); 80:20(4); 90:10(5) ([мономерів]=0,2 моль/л; [ДАК]=0,06 мол/л, розчинник – діоксан, 343К). На виносці - залежність швидкості кополімеризації мономерної суміші пОхМА та НВП на I та II ділянках кінетичної кривої

Причому ці дві ділянки стають більш помітними при збільшенні концентрації мономеру в розчині. На нашу думку, існування такої кінетичної неоднорідності пояснюється утворенням молекулами гребенеподібного макроініціатору мікроколоїдних зон з полярними ПЕГ ланцюгами, орієнтованими у розчин, та малополярними пероксидними фрагментами, які знаходяться в просторово обмежених гідрофобних мікроколоїдних зонах – комірках (рис. 1).

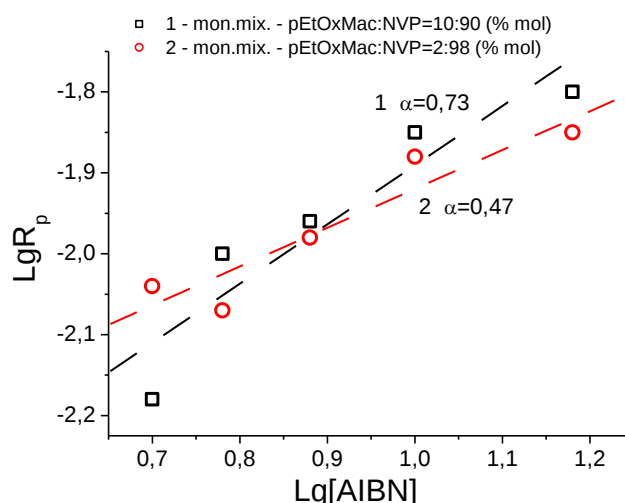


Рис. 2. Залежність швидкості кополімеризації мономерної суміші пОхМА та НВП від концентрації ініціатора для мономерних сумішей з різним вмістом макромеру: НВП : пОхМА(% мас.) = 45:55 (1); 80:20(2) ([мономерів]=0,2 моль/л; [ДАК]=0,06 мол/л, розчинник – діоксан, 343К)

Можна бачити (рис. 2), що збільшення концентрації макромеру у мономерній суміші призводить до збільшення порядку швидкості полімеризації до 0,73, це свідчить про лінійний обрив зростаючих полімерних ланцюгів у мікроколоїдних зонах. Для мономерних сумішей НВП-пОхМА в широкому діапазоні співвідношення цих мономерів були визначені константи кополімеризації: $r_{\text{НВП}} = 0,94$, а для $r_{\text{пОхМА}} = 0,08$. Таке низьке значення для метакрилатної похідної поліоксазоліну є аномальною величиною. Це можна пояснити тим, що збільшення концентрації макромеру у реакційній суміші призводить до створення колоїдних зон і при збільшенні конверсії полімеризації із-зі дифузійних затруднень макромер просто не може вступити в реакції кополімеризації. Розраховані константи кополімеризації для мономерних сумішей із меншою концентрацією макромери (співвідношення НВП: пОхМА від 99,9:0,1 (мол%) до 96:4 (мол%)) становлять $r_{\text{НВП}} = 0,5$, а для $r_{\text{пОхМА}} = 1,9$

Висновки: В результаті виконання роботи було досліджено синтез гребенеподібних (гребінчастих) поллоксазолінвмісних амфіфілів. Досліджено кінетичні особливості процесу кополімеризації поліоксазолінвмісного метакрилату і визначено, що на перебіг кополімеризації істотно впливають колоїдні зони, що утворюють в розчині молекули макромеру. Структурний склад отриманих гребінчастих кополімерів більшою мірою залежить від дифузійних обмежень цих колоїдних зон, ніж від реакційної здатності мономерів або макромерів

Список використаних джерел:

1. Karayianni M., & Pispas S. (2021). Block copolymer solution self-assembly: Recent advances, emerging trends, and applications. *Journal of Polymer Science*, 59(17), 1874-1898.
2. Oleszko-Torbus N., Mendrek B., Kowalczyk A., Wałach W., Trzebicka B., & Utrata-Wesołek, A. (2021). The Role of Polymer Structure in Formation of Various Nano-and Microstructural Materials: 30 Years of Research in the Laboratory of Nano-and Microstructural Materials at the Centre of Polymer and Carbon Materials PAS. *Polymers*, 13(17), 2892.
3. Hoogenboom R. (2009). Poly (2-oxazoline) s: a polymer class with numerous potential applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(43), 7978-7994.
4. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. (2010). Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49(36), 6288-6308.
5. Schellekens H., Hennink W. E., & Brinks V. (2013). The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharmaceutical research*, 30, 1729-1734.
6. Ulbricht J., Jordan R., & Luxenhofer R. (2014). On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly (2-oxazoline) s. *Biomaterials*, 35(17), 4848-4861.
7. Sedlacek O., Monnery B. D., Mattova J., Kucka J., Panek J., Janouskova O., ... & Hruby M. (2017). Poly (2-ethyl-2-oxazoline) conjugates with doxorubicin for cancer therapy: In vitro and in vivo evaluation and direct comparison to poly [N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] analogues. *Biomaterials*, 146, 1-12.
8. Verbraeken, B., Monnery, B. D., Lava, K., & Hoogenboom, R. (2017). The chemistry of poly (2-oxazoline) s. *European Polymer Journal*, 88, 451-469.
9. Kobayashi S., Kaku M., Sawada S., & Saegusa T. (1985). Synthesis of poly (2-methyl-2-oxazoline) macromers. *Polymer Bulletin*, 13, 447-451.
10. Christova D., Velichkova R., & Goethals, E. J. (1997). Bis-macromonomers of 2-alkyl-2-oxazolines—synthesis and polymerization. *Macromolecular rapid communications*, 18(12), 1067-1073.
11. Weber C., Krieg A., Paulus R.M., Lambermont-Thijs H. M., Bece, C. R., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2011, October). Thermal Properties of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Containing Comb and Graft Copolymers and their Aqueous Solutions. In *Macromolecular Symposia* (308(1), 17-24). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.
12. Capek I., & Akashi M. (1993). On the kinetics of free radical polymerization of macromonomers. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, 33(4), 369-436.
13. Kim S. Y., Lee K., Jung H., Shim S. E., Lee B. H., & Choe S. (2005). Macromonomers having different molecular weights of polyethylene glycol and end group functionalities in dispersion polymerization of styrene. *Polymer*, 46(19), 7974-7981.
14. Paiuk O. L., Mitina N. Y., Kinash N. I., Yakymovych A. B., Hevus O. I., & Zaichenko A. S. (2018). Comb-like polyethylene glycol containing oligomeric surfactants with reactive terminal groups. *Ukr. Chem. J*, 84(10), 98-106.