

УДК 541.183, 541.4, 678.02, 678.7

Нові амфіфільні поліестери псевдополіамінокислоти на основі природних двоосновних амінокислот і діолів, отримані реакцією естерифікації Стегліха

С.М. Варваренко¹, Н.В. Фігурка¹, В.Я. Самарик¹, А.С. Воронов², І.Т. Тарнавчик¹, І.А. Дронь¹, Н.Г. Носова¹, С.А. Воронов¹

¹Національний університет „Львівська політехніка”

12, вул. С. Бандери, Львів, 79013, Україна

²North Dakota State University

Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

Розроблено новий метод синтезу амфіфільних поліестерів псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних амінокислот і діолів через реакцію естерифікації Стегліха. Досліджено особливості реакції Стегліха для поліестерифікації та встановлено оптимальні умови для синтезу поліестерів. За визначених умов поліестерифікація за реакцією Стегліха відбувається з високими виходами з утворенням псевдополіамінокислот з молекулярною масою 15000–20000 Да.

Ключові слова: псевдополіамінокислота, поліестер, Стегліх, поліконденсація.

Вступ.

Вперше запропоновано [1] синтез нових функційних поліестерів, побудованих із залишків двоосновних амінокислот, з'єднаних між собою непептидними зв'язками. Такі поліестери отримали назву – «псевдополіамінокислоти». На сьогодні відомо ряд публікацій, в яких розглядаються проблеми створення різних типів псевдополіамінокислот [2, 3], проте кількість повідомлень про поліестери на основі природних двоосновних амінокислот вкрай обмежена, а синтез поліестерів за реакцією Стегліха в літературі не описано. Це пояснюється відсутністю на сьогодні ефективного методу їх синтезу, оскільки використання природних амінокислот як реагентів накладає певні обмеження на методи синтезу поліестерів на їх основі. Схильність до реакцій циклізації, декарбоксілювання, перегруповування не дає змоги застосувати такі традиційні методи як поліестерифікація у розплаві чи навіть у розчині і вимагає м'яких умов проведення реакції (за температури не вище 40 °С). Разом з тим, за цих умов активність карбоксильної групи недостатня для утворення естерних зв'язків. Підвищення реакційної здатності карбоксильних груп може досягатися використанням різноманітних активаційних

систем [4]. Відомим реагентом активації карбоксильних груп у пептидному синтезі є дициклогексилкарбодіімід (ДЦК) [5]. Так, утворення низькомолекулярних індивідуальних естерів (реакція Стегліха) при дії цього агента за м'яких умов, наприклад з третбутиловим спиртом, іде з виходами понад 90 % [6]. Синтез естерів за реакцією Стегліха можна подати такою схемою (рис. 1) [6]:

Дициклогексилкарбодіімід (ДЦК) при взаємодії з карбоксильною групою (електофілом) утворює активний інтермедіат АК (естер), який реагує із субстратом протилежної природи (нуклеофілом) з утворенням естерного зв'язку.

Активация за наведеною схемою обох карбоксильних груп у глутаміновій кислоті за наявності, наприклад,

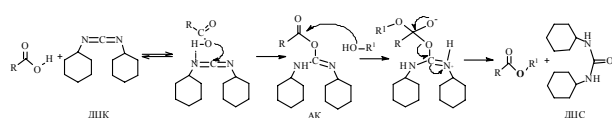


Рис. 1. Хімізм реакції Стегліха

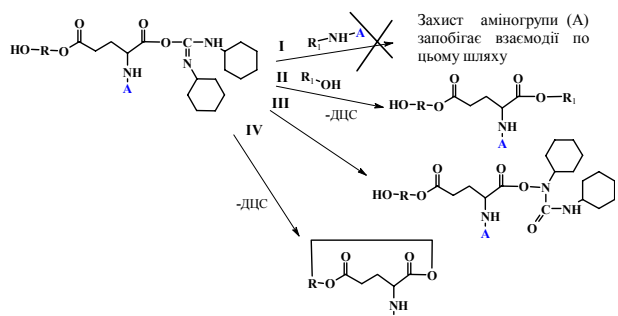


Рис. 2. Схема можливих шляхів перетворень активованих фрагментів (активних естерів, АК) при естерифікації Стегліха

діетиленгліколю (ДЕГ) приводить до утворення макромолекул псевдополіамінокислоти. При цьому утворюється також дициклогексилсечовина (ДЦС), яка практично нерозчинна в більшості органічних розчинників і легко виводиться з реакційної маси. Треба зауважити, що кількісна оцінка виділеної з реакційної суміші ДЦС дає змогу визначати ступінь перетворення (конверсії) в такій системі.

У препаративній хімії високі виходи індивідуальних естерів отримують у великому надлишку спирту (1:10). Проте, за співвідношень, близьких до еквівалентного, яких необхідно дотримуватись для отримання поліестеру, існує велика імовірність перебігу побічних реакцій. Вони в значній мірі впливають на ступінь реакції поліконденсації та загальний вихід полімеру. У реакції Стегліха відомі шляхи втрати реакційноздатних груп внаслідок перегрупування в неактивну ацилсечовину (рис. 2.III), а також реакції циклізації олігомерних молекул, що ростуть (рис. 2.IV).

Метою нашого дослідження була розробка нового методу отримання поліестерів псевдополіамінокислот з регульованою молекулярною масою на основі природних двоосновних α -амінокислот і поліетерів діолів різної природи через вивчення особливостей реакції поліестерифікації за Стегліхом і встановлення оптимальних умов для низькотемпературної незворотної поліконденсації.

Експериментальна частина.

Реагенти та розчинники. Поліетиленгліколи (ПЕГ-100-2000), дипропіленгліколь (ППГ-100) виробництва фірми Aldrich. Для очищення від домішок води до відповідного гліколю додавали бензол та відганяли азеотропну суміш бензол-вода ($T_k = 69^\circ\text{C}$). Залишки бензолу видаляли вакуумуванням до постійної маси зразка поліетиленгліколю. N-стеарилглутамінову (GluSt), N-лаурилглутамінову (GluL), N-ацетилглутамінову (GluAc) кислоти та N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (ДЦК) виробництва фірми Aldrich використовували без додаткового очищення. Розчинники бензол, метиленхлорид, диметилформамід використовували марок «ХЧ». Додатково розчинники очищали за методиками [7].

Синтез поліестерів. проводили взаємодією діолу і N-захищеної глутамінової кислоти (синтези проводили за різних співвідношень реагентів як в надлишку кислоти так і спирту) в розчині безводного метилену хлористого. Розчин охолоджували до температури 7°C і при перемішуванні добавляли відповідну кількість каталізатора (нуклеофільна добавка) та активатора (ДЦК) у вигляді розчинів у цьому ж розчиннику. Після додавання розчину ДЦК температуру піднімали до 15°C і витримували протягом 3-х год, після чого прогрівали ще 3 год за температури 35°C . Далі реакційну масу фільтрували від ДЦС і упарювали. Для очищення поліестерів від каталізатора та залишків ДЦК готували їх розчини у бензолі, тричі

промивали їх 15 %-вим розчином NaCl у $0,1\text{N}$ HCl, потім – 15 %-вим розчином NaCl у воді до нейтрального рН, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали. Вихід полімеру становив 92–99 %. Полімери, отримані на основі різних N-захищених похідних глутамінової кислоти та ряду діолів (ПЕГ-100-2000), – тверді аморфні речовини, безбарвні або соломяного кольору.

Методи досліджень. ^1H ЯМР-спектри зразків мономерів і полімерів отримані при застосуванні приладу JEOL's ECA Series Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectrometer в автоматичному режимі сканування. Мас-спектрометричні дослідження зразків олігомерів виконували на приладі Bruker Daltonics BioToF High-Resolution Mass Spectrometer в режимі іонізації за атмосферного тиску «електроспрей» - ESI. Молекулярну масу визначали гелю проникною хроматографією з використанням хроматографа Waters Corporation, який складався з насоса Waters 515 HPLC, рефрактометричного детектора та набору двох змішаних $10\mu\text{m}$ PL-гель хроматографічних колонок. Вміст карбоксильних груп у продуктах реакції і повноту реакції естерифікації визначали прямим рН-метричним титруванням проб реакційної суміші.

Результати дослідження та їх обговорення.

Загальні закономірності синтезу поліестерів за реакцією Стегліха.

За даними [8] у реакції естерифікації амінокислот при активації ДЦК достатній захист аміногрупи через її форму гідрохлориду ($-\text{NH}_2\text{HCl}$). Проте нами встановлено, що при синтезі псевдополіамінокислот використання гідрохлориду глутамінової кислоти при взаємодії з діетиленгліколем за реакцією Стегліха не забезпечує надійного захисту від утворення амідного зв'язку і приводить до неконтрольованого розгалуження та утворення малорозчинних полімерів з пептидним зв'язком в основному ланцюзі, які не можуть бути віднесені до класу псевдополіамінокислот.

При виборі захисної групи бралися до уваги різні фактори, в тому числі можливість як знімання захисту в складі макромолекули, так і використання таких захисних угруповань у кінцевому полімерному продукті для його модифікації. В результаті було обрано для досліджень в якості лабільних захисних угруповань – третбутоксикарбонільний та трифлуорацетильний, які можуть бути практично кількісно зняті без руйнування основного поліестерного ланцюга. Використовували також групу стаціонарних захистів, а це ацетильний, лаурильний, стеарильний та фталільний.

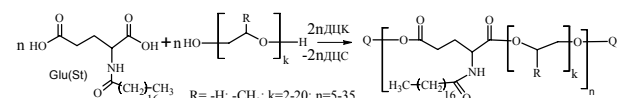


Рис. 3. Схема утворення поліестеру взаємодією стеарилглутамінової кислоти (GluSt) і поліетерів діолів за реакцією Стегліха

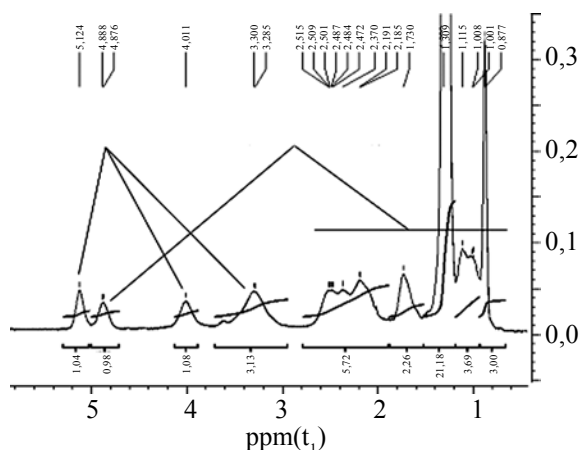


Рис. 4. ПМР-спектр зразка кополімеру-Glu(St)-*co*-ППГ-100 в дейтерованому бензолі

Проведені дослідження показали, що за умови використання двоосновних α -амінокислот із захищеною аміногрупою та діолів поліоксіетиленового та поліоксипропіленового ряду утворюються полімерні молекули поліестерів – псевдополіамінокислот згідно зі схемою (рис. 3).

На рис. 4. наведений характерний ПМР спектр для кополімеру Glu(St)-*co*-ППГ-100, який отриманий в дейтерованому бензолі. Сигнали ПМР спектра мають характерне для спектрів полімерних молекул уширення. За сигналами протонів оксіетиленового чи оксипропіленового фрагмента та протонами алкільного замісника захисної групи, які легко інтерпретуються в спектрі, можна проводити кількісну оцінку складу кополімеру.

На рис. 5 наведені результати гель-проникної хроматографії зразка Glu(St)-*co*-ППГ-100. Видно, що середньомасова молекулярна маса синтезованого поліестеру становить 5905 Da за середньочислової молекулярної маси 4300 Da, що відповідає ступеню поліконденсації $S=11$.

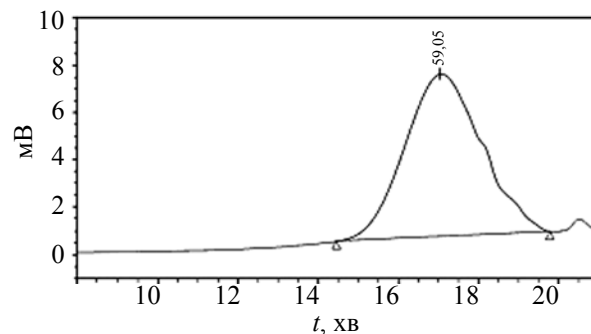


Рис 5. Гель-проникна хроматограма поліестеру Glu(St)-*co*-ППГ-100

Класичні закономірності поліконденсації передбачають залежність ступеня поліконденсації (S) від співвідношення реагентів і конверсії, яке описується відомим рівнянням Карозерса [9]:

$$\bar{s} = \frac{1+r}{1+r-2rx}$$

де: r – співвідношення реагентів (кількість реагента, у недостатці до кількості реагента в надлишку); x – конверсія (в цих експериментах може бути оцінена за кількістю ДЦС, що виділяється в осад).

Оцінка теоретичного ступеня поліконденсації за рівнянням Карозерса дає змогу розрахувати очікувану ступінь поліконденсації за заданого співвідношення реагентів, за умови 100 %-вої конверсії. Ступінь поліконденсації, визначений експериментально з використанням гель-проникної хроматографії (ГПХ), завжди менший і обмежується конверсією реакційноздатних груп. При поліконденсації за реакцією Стегліха конверсію відслідковували гравіметрично за кількістю ДЦС, яка виділялась у результаті реакції. В цьому випадку можна вважати, що основною умовою отримання поліестеру є забезпечення максимально високих виходів ДЦС. Відхилення ступеня поліконденсації визначеного ГПХ за виділену кількість ДЦС від максимально можливого розрахованого за

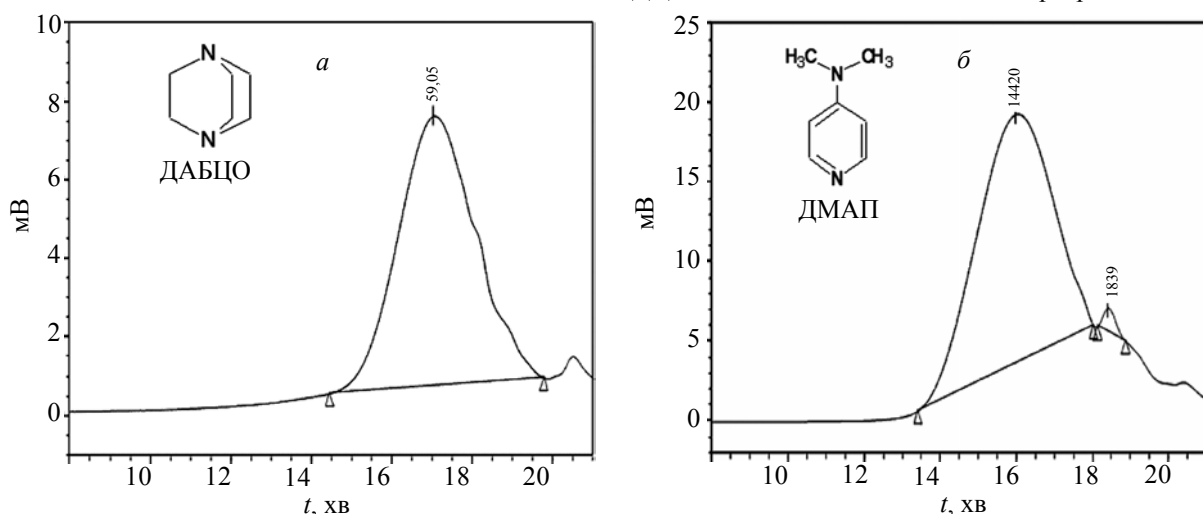


Рис. 6. Гель-проникні хроматограми поліестерів, синтезованих на основі N-стеарил-глутамінової кислоти і ПЕГ-600. Каталізатори: ДАБЦО (а) та ДМАП (б)

Таблиця 1. Ступінь поліконденсації залежно від співвідношення реагентів та умов синтезу

№ п/п	Glu(A)	Діол	Співвідношення реагентів, моль. ч.					T, °C	Вихід сечовини (конверсія), %	ММ	Ступінь поліконденсації		
			Glu(A)	Діол	ДЦК	Каталізатор	r				Розрах. за ММ	Розрах. за конверсією (по сечовині)	За 100 % конверсії
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Glu(St)	ПЕГ-600	10	9	10,50	1,250	0,909	15	97,80	11930	12,20	14,510	20,9
2	Glu(St)	ПЕГ-600	9	10	9,45	1,125	0,904	15	99,20	15055	15,40	17,100	19,8
3	Glu(Boc)	ДЕГ-300	8	7	8,40	1,000	0,879	15	95,30	3800	6,52	9,200	15,5
4	Glu(Boc)	ДЕГ-300	7	8	7,35	0,875	0,871	15	99,30	4500	7,69	13,250	15,5
5	Glu(Boc)	ПЕГ-600	9	10	9,45	1,125	0,898	15	96,75	6390	7,25	11,830	18,6
6	Glu(St)	ДПГ	8	7	10,50	1,000	0,876	15	-	4020	7,85	-	15,1
7	Glu(St)	ДПГ	9	8	10,50	1,125	0,886	25	90,20	3230	6,30	11,886	16,5
8	Glu(St)	ДПГ	8	7	7,00	1,000	0,88	15	-	1540	2,05	-	15,7
9	Glu(St)	ДПГ	8	7	10,00	1,000	0,876	15	96,61	3970	6,50	10,210	15,1
10	Glu(St)	ДПГ	6	5	6,30	0,750	0,832	15	-	3270	5,72	-	10,9
11	Glu(St)	ДПГ	6	5	6,00	0,750	0,834	15	-	3450	6,06	-	11,0
12	Glu(St)	ДПГ	4	3	4,20	0,500	0,751	15	93,45	2200	3,23	5,040	7,0
13	Glu(St)	ДПГ	5	6	5,25	0,625	0,883	25	90,20	2851	5,02	6,500	16,1
14	Glu(St)	ПЕГ-300	4	5	4,20	0,500	0,799	30	82,30	2372	3,50	3,800	8,95
15	Glu(St)	ПЕГ-300	4	5	4,20	0,500	0,8	5	88,60	1500-3800	3,70	4,700	9,0
16	Glu(Ac)	ДЕГ	4	3	4,20	0,500	0,75	15	91,40	1050	2,90	4,620	7,0
17	Glu(Ac)	ДЕГ	3	4	3,15	0,375	0,75	15	96,30	1200	3,70	5,730	7,0
18	Glu(P)	ПЕГ-300	10	9	10,5	1,250	0,902	15	62,30	1340	1,80	2,440	19,4
19	Glu(P)	ПЕГ-300	6	5	6,30	0,750	0,834	15	58,30	-	-	2,130	11,1
20	Glu(TFA)	ПЕГ-400	9	10	10,50	1,250	0,905	15	99,22	7700	11,34	17,45	20,5
21	Glu(TFA)	ПЕГ-400	5	6	6,30	0,750	0,832	15	98,60	4800	6,79	9,560	10,9
22	Glu(L)	ПЕГ-400	10	9	10,50	1,250	0,907	15	95,70	9200	11,10	14,200	20,5
23	Glu(L)	ПЕГ-400	9	10	9,45	1,125	0,905	15	98,50	13250	15,50	16,200	20,1

рівнянням Карозерса вказує на перебіг побічних процесів перегрупування, циклізації та ін. (рис. 2.ІІІ, ІV) і може ілюструвати сприятливі чи несприятливі умови отримання поліестерів.

У реакції Стегліха кількість активатора (ДЦК) визначається стехіометрією і в ідеальному випадку еквівалентна кількості карбоксильних груп. Проте, максимальні ступені поліконденсації досягались за невеликого надлишку ДЦК, який становить 5–10 % моль. до карбоксильних груп.

Вплив каталізатора.

Відомо, що вихід продукту (конверсія) у реакції Стегліха без застосування нуклеофільних добавок – каталізаторів не перевищує 60 % за виділеною кількістю ДЦС [6].

Вплив каталізатора на конверсію вивчався нами на прикладі введення нуклеофільних добавок, таких як: 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО); 4-диметиламінопіридин (ДМАП) і диметилформамід (ДМФА). Конверсія реакції естерифікації оцінювалась за кількістю ДЦС, виділеної в результаті реакції за порівняльних умов. Було встановлено, що найефективнішим

каталізатором з усіх досліджуваних виявився 4-диметиламінопіридин (ДМАП), який у кількостях 5–13 % моль. дає змогу досягнути конверсії ДЦК понад 99 %. На рис. 6 наведені дані гель-проникної хроматографії зразків поліестерів на основі N-стеарилглютамінової кислоти, синтезованих із застосуванням ДАБЦО та ДМАП як каталізаторів.

Видно, що застосування ДМАП дає змогу збільшити молекулярну масу отриманого поліестеру майже в три рази. Тому, подальші дослідження поліестерифікації проводили з використанням ДМАП як каталізатора.

Особливості реакції Стегліха при поліестерифікації.

Отримання полімерних естерів із застосуванням реакції етерифікації Стегліха в літературі не описано, тому важливо було встановити її особливості при синтезі псевдополіамінокислот.

У табл. 1 наведено умови синтезів поліестерів із застосуванням ряду захищених амінокислот (Glu(A)), з діолами різної молекулярної маси та природи, за наявності ДМАП, а також характеристики отриманих

полімерів: молекулярна маса (ММ) і ступінь поліконденсації (S). Ступінь поліконденсації визначали з величини ММ (за ГПХ), розраховували за рівнянням Карозерса за конверсією (оцінювали за виходом сечовини) і порівнювали з максимально можливою ММ за 100 %-вої конверсії.

Наведені дані дають змогу розглянути ряд залежностей, які спостерігаються та пояснюють особливості реакції Стегліха за умов поліестерифікації.

Молекулярна маса, визначена з застосуванням ГПХ, дає можливість оцінити дійсний ступінь поліконденсації полімерів (колонка 12). Оскільки ДЦК використовували в невеликому надлишку, конверсію оцінювали за виділеною ДЦС (колонка 10) по відношенню до кількості карбоксильних груп, завантажених у реакційну суміш. Експериментально було встановлено, що основна маса (до 80 %) ДЦС при проведенні процесу за $T = 15^\circ\text{C}$ випадає в осад протягом перших 30 хв., а решта – за наступні 2 год. Подальше збільшення часу реакції не приводить до збільшення виходу ДЦС.

При тому, слід відмітити, що виділення ДЦС з реакційної суміші, в переважній більшості дослідів досягає більше 98 %, що відповідає ступеню поліконденсації, доволі близькому до теоретично можливого. В колонці 13 для співставлення наведено розраховане значення ступеня поліконденсації за рівнянням Карозерса при оцінці конверсії по виходу ДЦС. Для порівняння, в 14 стовпці таблиці наведено значення ступеня поліконденсації, яке було розраховано за тим же рівнянням за умови 100 %-вої конверсії. З наведених даних видно, що ступінь поліконденсації, визначений за результатами гелпроникної хромато-графії, завжди менший за такий, визначений за рівнянням Карозерса за виходом ДЦС, і за різних умов становить від 10 до 80 % від максимально можливого ступеня.

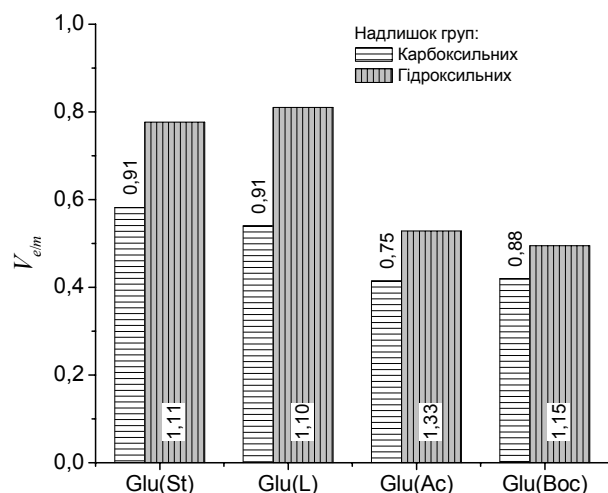


Рис. 7. Вплив природи реагента, взятого у надлишку, на ступінь поліконденсації

Дані табл. 1 дають змогу оцінити вплив різних факторів на поліконденсацію за реакцією Стегліха щодо експериментально визначеного ступеня поліконденсації (колонка 12) до максимально можливого (колонка 14) за вказаного співвідношення двоосновної кислоти та діолу (далі Ve/m), а також за значенням Ve/u , що визначається як відношення експериментально визначеного ступеня поліконденсації (колонка 12 табл. 1) до ступеня поліконденсації, оціненого за рівнянням Карозерса з урахуванням конверсії за виходом ДЦС (колонка 13 табл. 1). Отже, з аналізу виключається вплив самого співвідношення реагентів, і результати, отримані за різних співвідношень двоосновної кислоти та діолу, можна порівнювати між собою.

Вплив природи реагента, взятого у надлишку, на ступінь поліконденсації.

Відомо, що для отримання максимальних ступенів поліконденсації необхідно забезпечити еквівалентне співвідношення реагентів. Разом з тим, зміна співвідношення реагентів у невеликих межах дає можливість зумовити природу кінцевих груп у макромолекулі поліестеру.

У випадку проведення синтезу за надлишку кислоти з метою утворення продуктів з невисоким ступенем поліконденсації за допомогою потенціометричного титрування визначали кількість кінцевих карбоксильних груп у макромолекулі полімеру. Це дало змогу дослідити особливості перебігу реакції поліконденсації за цих умов і пояснити причини відхилень ступеня поліконденсації від розрахованого.

З аналізу даних табл. 1 можна зробити висновок про те, що проведення процесу за надлишку кислоти не забезпечує наявності кінцевих карбоксильних груп у макромолекулі поліестеру. У зразках 9–15 (табл. 1) кількість кінцевих карбоксильних груп становить у середньому 25–50 % від їх розрахованої кількості. На рис. 7 наведено залежність відношення експериментально

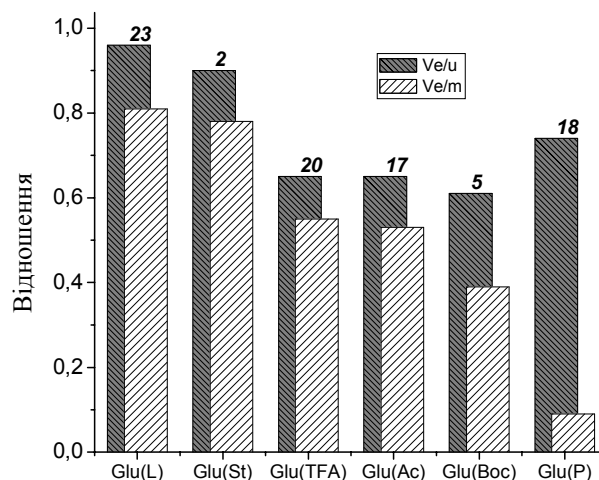


Рис. 8. Вплив природи замісника на ступінь поліконденсації

визначеного ступеня поліконденсації до максимально можливого (Ve/m) від природи реагента, взятого за надлишку для ряду N-похідних глутамінової кислоти. Видно, що використання за надлишку гідроксильних груп приводить до збільшення ступеня поліконденсації на 20÷50 % для всіх об'єктів. Це дає змогу зробити однозначний висновок, що поліестерифікацію за реакцією Стегліха доцільно проводити за невеликого (до 20 %) надлишку діолу щодо кислоти.

Вплив природи замісника при аміногрупі глутамінової кислоти на ступінь поліконденсації.

На рис. 8 наведено дані впливу природи замісника при аміногрупі амінокислоти на ступінь поліконденсації. Видно, що найвищий ступінь поліконденсації (75÷85 % від можливого за даних умов) досягається тільки за участю N-стеарилглутамінової Glu(St) і N-лаурилглутамінової Glu(L) кислот. Особливістю їхньої структури є те, що замісником в аміногрупі є значний алкільний фрагмент. Близький за природою ацетильний захист (Glu(Ac)) вже не дає змоги отримувати такі ступені поліконденсації. Слід відмітити, що для лабільних захисних груп третбутоксикарбонільної (Boc) і трифлуорацетильної (TFA) досягався ступінь поліконденсації тільки 40÷55 % від максимально можливого. Так, для фталевого похідного (Glu(P)) спостерігали зовсім незначні ступені поліконденсації. **Побічні реакції в реакції поліестерифікації за Стегліхом та їх вплив на ступінь поліконденсації.**

Очевидно, що будь які процеси, які можуть змінити співвідношення реагентів у реакції поліестерифікації, будуть мати значний вплив на ступінь поліконденсації. Такими процесами при проведенні реакції Стегліха можуть бути побічні реакції – циклізації та перегрупування активного естеру у неактивну ацилсечовину за схемами, наведеними на рис. 2 (III, IV).

Реакція перегрупування активованих карбоксильних груп.

Перегрупування активної естерної групи приводить до утворення пасивної ацилсечовини. При перегрупуванні в ацилсечовину не виділяється ДЦС, і це пояснює той факт, що вихід сечовини не може досягати кількісного навіть зі збільшенням часу реакції. При цьому формування полімерного ланцюга завершується пасивною групою, яка не продовжує матеріальний ланцюг. Зниження виходу ДЦС у цих випадках не означає, що в реакційній суміші залишається непрореагований ДЦК. Додаткового виділення ДЦС не спостерігали навіть при контакті з водою (підкислена вода викликає кількісне перетворення ДЦК у ДЦС). З цього можна зробити висновок, що в системі відбувається ряд процесів, які приводять до вичерпування ДЦК, але при цьому не виділяється еквівалентна кількість ДЦС.

Отже, ступінь поліконденсації в значній мірі визначається співвідношенням швидкостей двох паралельних елементарних реакцій: утворення естерних

Таблиця 2. Залежність кислотного числа олігомерів від температури

Відн. GluSt/ППГ-100	Відн. ДЦК/COOH	T, °C	Кислотне число, ммоль/г	
			Визначене	Розраховане
6:5	1,05	15	0,30±0,03	0,61
		25	0,12±0,02	
		30	Не визн.	
8:7	1,05	15	0,15±0,03	0,50
		30	Не визн.	
9:8		15	0,16±0,03	0,62

зв'язків (рис. 2.II) і перегрупування в пасивну ацилсечовину (рис. 2.III). Всі фактори, які сприяють перебігу першої реакції та уповільнюють другу, приводять до підвищення ступеня поліконденсації поліестеру. В першу чергу, це використання нуклеофільної добавки, при цьому найкращі результати показує ДМАП, яка в літературі зустрічається також під назвою «каталізатор Стегліха». Роль нуклеофільної добавки, вибір якої обговорено раніше, полягає в утворенні активованого амідю, який не має здатності до перегрупувань і вступає у взаємодію з нуклеофілом з утворенням естеру. Підвищення концентрації гідроксильних груп (використання надлишку діолу) також сприяє прискоренню перебігу реакції утворення естерних зв'язків і підвищенню ступеня поліконденсації.

Вплив температури на ступінь поліконденсації.

З даних табл. 1 видно, що з ростом температури прискорюється реакція перегрупування (рис. 2.III). У табл. 2 зведено результати дослідів, які проведені за надлишку карбоксильних груп у реакційній суміші за різних температур.

Очевидно, що за умов надлишку карбоксильних груп всі кінцеві групи олігомерних молекул повинні бути карбоксильними. Результати, наведені в табл. 2, дають змогу встановити залежність кислотного числа зразків олігомерів у порівнянні з визначеним за середнім значенням молекулярної маси від температури. Видно (табл. 2), що зі зростанням температури кислотне число зменшується. Симбатно зменшується і ступінь поліконденсації отриманих за цих умов поліестерів. Якщо врахувати, що кількість ДЦС, яка утворилась, також зменшується, то слід вважати, що підвищення температури до 30 °C сприяє повному перегрупуванню активованої кислоти в пасивну ацилсечовину (за T = 30 °C кислотне число практично не визначається).

Зменшення ступеня поліконденсації за підвищення температури спостерігається не тільки у випадку проведення синтезу за надлишку карбоксильних груп. Зразки поліестерів, які отримані за надлишку діолу за температури 25 і 30 °C (табл. 1, приклади 13 і 14) мають ступінь поліконденсації, нижчий, ніж зразки, отримані за T = 15 °C.

Підтвердженням перебігу побічної реакції перегрупування за умов поліконденсації за реакцією Стегліха

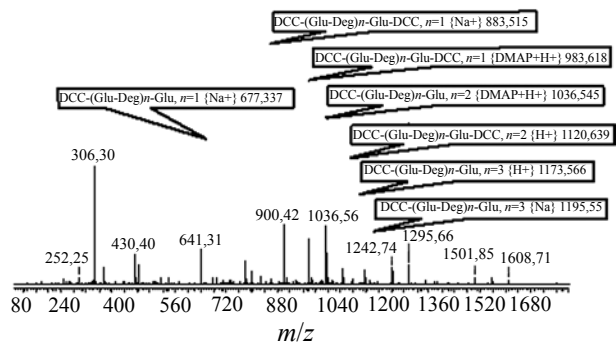


Рис. 9. Мас-спектр поліестеру, синтезованого на основі N-стеарил-глутамінової кислоти та ПЕГ-100 (поліестер отриманий за умов перегрупування за температури 30 °С). Наведено віднесення сигналів фрагментів з кінцевими пасивними групами ацилсечовини

є наявність у мас-спектрі поліестеру сигналів молекул з кінцевими групами ацилдициклогексилсечовини (рис. 9). При цьому, молекули поліестеру мають такі кінцеві групи на різних ступенях поліконденсації. Зменшення температури значно нижче 10 °С також не дало змоги отримати поліестер із більшим ступенем поліконденсації. За даними гель-проникної хроматографії він має значну полідисперсність (табл. 1, зразок 15).

Можна стверджувати, що температура 13–18 °С оптимальна для синтезу поліестерів за реакцією Стегліха з найбільшим ступенем поліконденсації.

Утворення циклічних естерів при реакції поліестерифікації за Стегліхом.

З аналізу даних табл. 1 можна зробити висновок, що відношення експериментально визначеного ступеня поліконденсації (табл. 1, колонка 12) до ступеня поліконденсації, оціненого за рівнянням Карозерса з урахуванням конверсії по виходу ДЦС (Vel_u) для всіх зразків поліестерів, має більше значення за відношення експериментально визначеного ступеня поліконденсації (колонка 12) до максимально можливого (колонка 14) за вказаного співвідношення двоосновної кислоти та діолу (Vel_m). При тому ця різниця статистично значима. Для більшості зразків поліестерів експериментально визначена (за результатами гель-проникної хроматографії) ступінь поліконденсації становить 50÷70 % від прогнозованої за рівнянням Карозерса. І тільки для Glu(St) і Glu(L) за оптимальних умов (за надлишку гідроксильних груп (20 % мол.) і при проведенні процесу за $T = 15$ °С) значення Vel_u наближається до 0,90÷0,95. Зменшення значення Vel_u означає, що в системі відбуваються і побічні процеси, які приводять до виділення ДЦС, але ступінь поліконденсації при цьому не збільшується. До такого ефекту приводить, наприклад, реакція утворення внутрішньомолекулярного естерного зв'язку за схемою рис. 2.(IV).

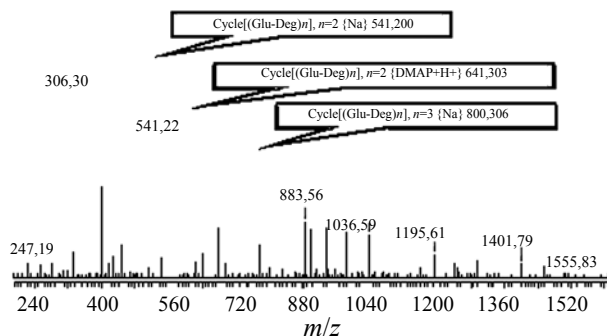


Рис. 10. Мас-спектр поліестеру, синтезованого на основі N-стеарил-глутамінової кислоти та ПЕГ-100 (який отриманий за умов циклізації за концентрації реагентів 0,1 моль/л). Наведено віднесення сигналів, що відповідають циклічним фрагментам

Фрагменти, які відповідають циклічним продуктам зі ступенем поліконденсації 2 та 3, були виявлені у мас-спектрах олігомерів на основі Glu(Ac) і ПЕГ-100 (які були отримані за співвідношення 4:3 мольних і концентрації реагентів 0,1 моль/л) рис.10.

Сигнали від циклічних естерів з більшим ступенем поліконденсації ніж 2 у мас-спектрі не були виявлені, хоча прилад надає такі можливості. Слід відмітити, що використання як реагентів етиленгліколю та пропіленгліколю не дало змоги синтезувати псевдополіамінокислоти внаслідок переважаючого перебігу реакції циклізації. Тільки застосування поліетерів діолів зі ступенем поліконденсації 2 і більше (дипропіленгліколь, діетиленгліколь) як реагентів дає можливість синтезувати псевдополіамінокислоти.

Отримані закономірності дали змогу синтезувати амфіфільні поліестери – псевдополіамінокислоти (структурна формула яких наведена на рис. 11.), які завдяки регулярному чергуванню у макромолекулах ліпофільних і гідрофільних фрагментів мають поверхнево-активні властивості – понижують поверхневий натяг на межі вода–повітря та солубілізують нерозчинні у воді речовини. Лабільний естерний з'язок, який з'єднує окремі фрагменти у макромолекулах поліестеру, забезпечує біодеградабельність, а будова елементарних ланок – можливість метаболізму та виведення

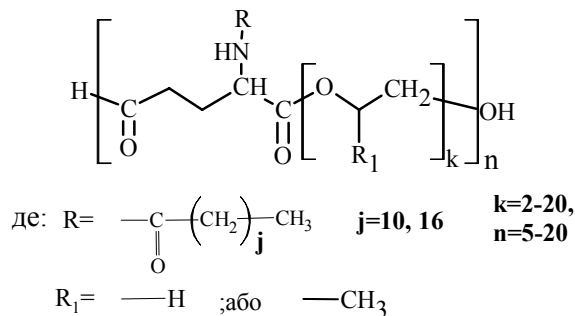


Рис. 11. Структурна формула псевдополіамінокислот, отриманих за реакцією Стегліха

продуктів метаболізму з організму.

Висновки.

Розроблено новий метод синтезу амфифільних поліестерів псевдополіамінокислот на основі природних двоосновних амінокислот і діолів через реакцію естерифікації Стегліха.

Визначено умови оптимального проведення цієї реакції: температура 13–18 °С, використання допустимого надлишку гідроксильних груп до 20 % по відношенню до карбоксильних груп і загальна концентрація реагентів у межах 1–3 моль/л. Кількість активатора – дициклогексилкарбодііміду (ДЦК) при цьому повинна становити 10 % надлишку до кількості

карбоксильних груп, а каталізатора 4-диметиламінопіридину (ДМАП) 5–15 % мол. від активатора. Встановлено, що проведення реакції поліестерифікації за оптимізованих умов при використанні активатора карбоксильної групи мінімізує побічні процеси (циклізації, перегрупування), що впливають на ступінь поліконденсації. За визначених умов поліестерифікація за реакцією Стегліха відбувається з високими виходами, що здатні забезпечити високий ступінь поліконденсації утворених псевдополіамінокислот (ММ=15000–20000 Da) особливо при використанні стеарильного та лаурильного захисту аміногрупи двоосновних α -амінокислот.

Література

1. *Kohn J., Langer R.* // In: Polymeric materials, science and engineering. - 1984. – **51**. - P. 119-121.
2. *Sidmana K.R., Schwopce A.D., Stebera W.D., Rudolph S.E., Poulina S.B.* // J. of Membrane Sci. - 1980. - **7**, № 3. - P. 277-291.
3. *Parveen S., Sahoo S.K.* // Clin. Pharmacokinet. - 2006. – **45**, № 10. - P. 965-988.
4. *Адамс Р., Платэ А.Ф.* Органические реакции. – М.: Мир, 1965. – 503 с.
5. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. – 815 с.
6. *Neises B., Steglich W.* // Angew. Chem. Intl. Edn. - 1978. – **17**. - P. 522-526.
7. *Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д. и др.* Органические растворители. – М.: Иностран. л-ра, 1976. – 541 с.
8. *Lele B.S., Gore M.A., Kulkarni M.G.* // Synthetic Communications. - 1999. - **29**, № 10. - P. 1727-1739.
9. *Семчиков Ю.Д., Жильцов С.Ф., Кашаева В.Н.* Введение в химию полимеров. – М.: Высшая школа, 1988. – 151 с.

Надійшла до редакції 6 лютого 2013 р.

Новые амфифильные полиэстеры псевдополиаминокислоты на основе природных двухосновных аминокислот и диолов, полученные реакцией эстерификации Стеглиха

С.М. Варваренко¹, Н.В. Фигурка¹, В.Я. Самарик¹, А.С. Воронов², И.Т. Тарнавчик¹, И.А. Дронь¹, Н.Г. Носова¹, С.А. Воронов¹

¹Национальный университет “Львовская политехника”
12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013, Украина

²North Dakota State University
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

Разработан новый метод синтеза амфифильных полиэстеров псевдополиаминокислот на основе природных двухосновных аминокислот и диолов реакцией эстерификации Стеглиха. Исследованы особенности реакции полиэстерификации Стеглиха и установлены оптимальные условия для синтеза полиэстеров. При определенных условиях полиэстерификация по реакции Стеглиха происходит с высокими выходами с образованием псевдополиаминокислот с молекулярной массой до 20000 Да.

Ключевые слова: псевдополиаминокислота, полиэстер, Стеглих, поликонденсация.

The new amphiphilic polyesters of a pseudoaminoacid based on natural two-based aminoacids and diols, obtained by the Steglich esterification reaction

S.M. Varvarenko¹, N.V. Figurka¹, V.Ya Samaryk¹, A.S. Voronov², I.T. Tarnavchyk¹, I.A. Dron¹, N.G. Nosova¹, S.A. Voronov¹

¹National University “L’vivs’ka Polytechnika”
12, S. Bandery str., L’viv, 79013, Ukraine

²North Dakota State University
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

New class of biodegradable amphiphilic polyesters - pseudo-poly(amino acid)s based on natural occurring dicarboxylic amino acids and polyoxyethylene/polyoxypropylene glycols via Steglich reaction has been synthesized. General complications of irreversible heteropolycondensation via Steglich reaction for polyester synthesis are described. The conditions for Steglich esterification with minimized side reactions effect are established. These conditions provide obtaining of pseudo-poly(amino acid)s with high yields and molecular weight of 20000 Da.

Key words: pseudopolyaminoacid, polyester, Steglich, polycondensation.