

УДК 541.64:542.954

ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИОКСИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ С ПОЛУАЦЕТАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

Топчиева И. Н., Романова В. С., Кузаев А. И., Зубов В. П.

Изучены продукты окисления гидроксильных групп полиоксииэтенгликоля различных молекулярных масс смесью дициклогексилкарбодиимида, диметилсульфоксида и *o*-фосфорной кислоты в CHCl_3 или CCl_4 при комнатной температуре (реакции Пфицнера — Моффата). Показано, что в зависимости от концентрации полимера реакция приводит либо к образованию продуктов межмолекулярной конденсации, либо идет внутримолекулярно с образованием циклических полуацеталей. Приведены доказательства циклической структуры этих соединений, основанные на использовании метода ГПХ и химического расщепления полуацетальной связи. Определены молекулярно-массовые характеристики продуктов меж- и внутримолекулярной конденсации и степени циклизации. Разработан метод синтеза α -окси- ω -карбоксиполиэтиленоксидов путем окисления полуацетальной связи в циклических соединениях.

Получение производных полиоксииэтенгликоля, имеющих на концах альдегидные группы, представляет интерес с точки зрения возможности их дальнейшего связывания с физиологически активными соединениями.

Известно, что реагенты, обычно используемые для окисления гидроксильных групп до альдегидных, вызывают деструкцию полимерной цепи полиоксииэтенгликоля (ПОЭ) [1]. Поэтому необходимо использовать такие реагенты, которые могут селективно окислять гидроксильные группы ПОЭ, не затрагивая основной цепи. Этим требованиям удовлетворяет реактив, представляющий собой смесь дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), ДМСО и *o*-фосфорной кислоты (ФК), сравнительно недавно предложенный Пфицнером и Моффатом [2] для окисления сложных гидроксилсодержащих низкомолекулярных соединений. В настоящей работе попытались применить эту реакцию для окисления гидроксильных групп ПОЭ.

ДМСО (х.ч.) высушивали в течение 1 сут гранулированным NaOH , а затем перегоняли в вакууме над BaO ; $T_{\text{кип}} 50^\circ$ (270–400 Па), $n_D^{25} 1,4770$; $d_4^{25} 1,1014$. Хлороформ (х.ч.) отмывали водой, сушили CaCl_2 и перегоняли над P_2O_5 ; $T_{\text{кип}} 61,1^\circ$; $n_D^{20} 1,4456$; $d_4^{20} 1,489$. 100%-ную ФК готовили из 85,5%-ного водного раствора H_3PO_4 квалификации ч.д.а. добавлением рассчитанного количества P_2O_5 . В работе использовали ДЦК фирмы «Merck».

Низкомолекулярные ПОЭ-300–600 подвергали осушке в вакууме над P_2O_5 в течение 2 сут. ПОЭ-1000–40 000 сушили трехкратной азеотропной перегонкой с бензолом на роторном испарителе.

ИК-спектры производных ПОЭ снимали в растворах CCl_4 на спектрометре UR-10. Гель-хроматографические исследования проводили при 25° на хроматографе фирмы «Уотерс» со стирогелевыми колонками пористостью 10^3 , $3 \cdot 10^4$ (set A) и $3 \cdot 10^5$ Å (set B). Элюент ТГФ подавали со скоростью 1,2 мл/мин. Калибровочная зависимость между логарифмом молекулярной массы и объемом удерживания V_R описываемая уравнением

$$M = 9,485 \cdot 10^9 \exp(-0,628 V_R),$$

получена с помощью индивидуальных гликолов и ПОЭ с узким ММР [3]. Обсчет хроматограмм с учетом приборного уширения проводили на ЭВМ.

Получение продуктов межмолекулярной альдольной конденсации. В 20 мл. абс. хлороформа растворяли 4 г ($0,7 \cdot 10^{-3}$ моля) ПОЭ-6000, 0,6 г ($2,9 \cdot 10^{-3}$ моля) ДЦК, 0,9 мл ($1,3 \cdot 10^{-2}$ моля) ДМСО и 0,1 г ($1,0 \cdot 10^{-3}$ моля) H_3PO_4 . Смесь оставляли при комнатной температуре в течение 2 сут, отфильтровывали выпавшую дициклогексилочевину (ДЦГМ), растворитель отгоняли. Очистку от низкомолекулярных примесей осуществляли диализом против воды.

Раскрытие полуацетальной связи. 0,3 г ЦПОЭ-1000 ($0,3 \cdot 10^{-3}$ моль), 0,1 г очищенного возгонкой I_2 ($0,5 \cdot 10^{-3}$ моля) растворяли в 10 мл метанола. К нагретому до 40° раствору по каплям при непрерывном перемешивании приливали в течение 20 мин 2,6 мл 40%-ного раствора KOH в метаноле. Выпавший осадок K-соли отфильтровывали, растворяли в 10 мл воды, подкисляли сильносцинтым катионитом марки КРС-12пТ40 до pH 3, и раствор подвергали лиофильной сушке. Аналогично получали K-соли производных ПОЭ-300, 400, 600. Для ПОЭ-6000 и выше K-соль не выпадала в осадок, поэтому после проведения реакции продукты ставили на диализ против воды на 3 сут, а затем подкисляли катионитом и подвергали лиофильной сушке.

Реакция окисления ПОЭ в концентрированных растворах (межмолекулярная конденсация). Изучение продуктов окисления ПОЭ различных ММ, находящихся в растворе (концентрация 10^{-2} моль/л), методами ИК-спектроскопии, ТСХ и ГПХ позволило установить два факта: во-первых, наличие альдегидных групп в продуктах реакции; во-вторых, существенное увеличение ММ продуктов реакции по сравнению с исходными полимерами. Молекулярно-массовые характеристики продуктов реакции приведены в табл. 1 и на рис. 1.

Типичным примером изменения свойств ПОЭ в результате реакции является превращение жидкого олигомера (ПОЭ-300) в твердое вещество. Как видно из рис. 1, хроматограмма содержит два пика. Пик с объемом удерживания 21 счет (как будет показано ниже) относится к циклическому производному ПОЭ-300, в то время как второй пик, характеризующийся значительно меньшим объемом удерживания ($V_R=15,5$ счета), соответствует продукту реакции значительно большей $\bar{M}_n=5780$. Таким образом, в процессе реакции происходит почти 20-кратное увеличение ММ полимера. Весовая доля этого продукта составляет 15%. Несмотря на формально большую степень полидисперсности продукта реакции ($\bar{M}_w/\bar{M}_n=5,1$), оба индивидуальных компонента характеризуются достаточно узким ММР. Характерно, что \bar{M}_w/\bar{M}_n высокомолекулярного компонента является более низким по сравнению с типичным для поликонденсационных полимеров значением $\bar{M}_w/\bar{M}_n \sim 2$ [4]. Аналогичная картина наблюдается при изучении ММР продуктов окисления ПОЭ-6000. В последнем случае мономер сосуществует с тримером, доля которого в реакционной смеси составляет 62%. Концентрация альдегидных групп в продуктах реакции, определенная методом ИК-спектроскопии, оказалась существенно ниже ожидаемой в предположении протекания обычного окисления по концевым группам ПОЭ.

Полученные данные позволяют предположить двухстадийную схему окисления ПОЭ. На первой стадии происходит образование моноальде-

Таблица 1

Молекулярно-массовые характеристики продуктов окисления ПОЭ

Полимер	Тип ММР	\bar{M}_n	\bar{M}_w	\bar{M}_w/\bar{M}_n	Весовая доля продуктов конденсации, %
ПОЭ-300	Общее	260	280	1,07	—
Продукт окисления	Общее	270	1 380	5,10	—
	Низкомолекулярная часть	250	270	1,08	—
	Высокомолекулярная часть	5 780	7 710	1,33	15
ПОЭ-6000	Общее	5 700	6 150	1,08	—
Продукт окисления	Общее	8 600	14 500	1,68	—
	Низкомолекулярная часть	5 800	6 000	1,03	—
	Высокомолекулярная часть	16 200	20 000	1,27	62

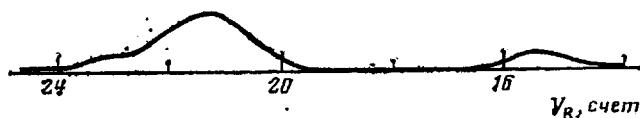
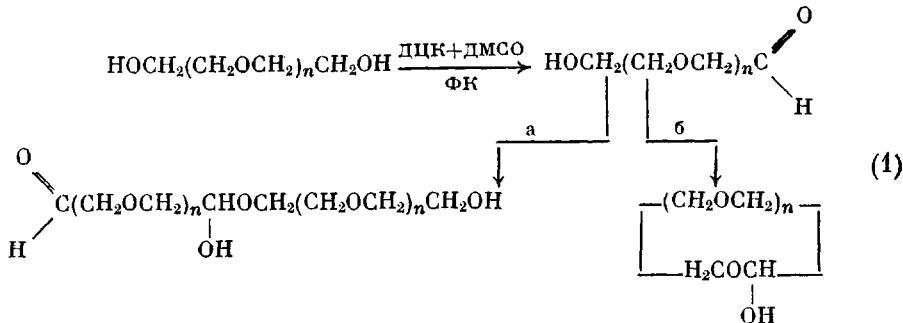


Рис. 1. Гель-хроматограмма продукта межмолекулярной альдольной конденсации ПОЭ-300

года, на второй — конденсация гидроксильной и альдегидной групп, катализируемая присутствующей в системе ФК



Наряду с линейной конденсацией существует возможность циклизации исходных ПОЭ.

Протекание реакции по пути а или б зависит от отношения концентраций $c_{\text{эфф}}^{\text{в}}$ и $c_{\text{эфф}}^{\text{м}}$ (моль/л). Величина $c_{\text{эфф}}^{\text{в}}$ представляет собой эффективную концентрацию второй концевой группы в окрестности первой группы той же макромолекулы и может быть найдена по уравнению Якобсона – Штокмайера [5].

$$c_{\alpha\Phi B} = \left(\frac{3}{2\pi}\right)^{3/2} \frac{1}{2N} \frac{10^{27}}{(\bar{r}^2)^{3/2}} \quad (2)$$

Значение $(\bar{r}^2)^{1/2}$ рассчитывалось по формуле Флори – Фокса, исходя из значений характеристической вязкости в CCl_4 при 20° , определяемой по формуле $[\eta] = 69 \cdot 10^{-5} \cdot M^{0.64}$ [6].

В качестве $c_{\text{аф}}$ использовали исходную концентрацию полимера, равную $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Оценочные значения величины γ , равной отношению $c_{\text{аф}}^{\text{и}}$ к $c_{\text{аф}}^{\text{м}}$, существенно больше единицы для полимеров $M=300-1000$ и становятся меньше единицы при переходе к более высокомолекулярным ПОЭ. Это, согласно теории Якобсона — Штокмайера, означает, что в выбранных условиях реакция должна протекать по пути циклизации для ПОЭ-300-1000, в то время как ПОЭ-3000 и 6000 должны предпочтительнее вступать в реакцию межмолекулярной конденсации.

Реакции внутримолекулярной конденсации. Как уже было показано выше, а также в работе [7], окисление ПОЭ по пути β приводит к образованию продуктов, отличающихся по свойствам как от исходных полимеров, так и от продуктов их межмолекулярной конденсации. Для доказательства циклической структуры образующихся соединений было использовано два метода.

Метод ГПХ. В случае образования циклических продуктов поликисиэтиленигликоля (**ЦПОЭ**) можно было ожидать увеличения объемов удерживания при переходе от линейных продуктов к циклическим [8]. Именно такую закономерность наблюдаем на опыте (рис. 2).

Анализ гель-хроматограмм продуктов циклизации показывает, что при циклизации низкомолекулярных олигомеров ПОЭ ($M=300$ и 400) наряду с основным циклическим продуктом реакционная смесь содержит также димер и примеси высокомолекулярных продуктов конденсации. Следует отметить, что ЦПОЭ с молекулярной массой >600 содержит примеси исходных линейных полимеров, что отражается на форме хроматографического пика. Дополнительная очистка продуктов циклизации на силикагеле-*L* позволяет получать продукты, характеризующиеся узкими сим-

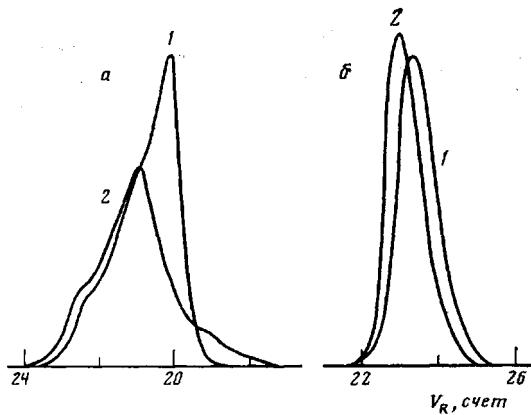


Рис. 2. Гель-хроматограммы линейных ПОЭ (1) и соответствующих ЦПОЭ (2). а: $M=600$, set A;
б: $M=6000$, set B

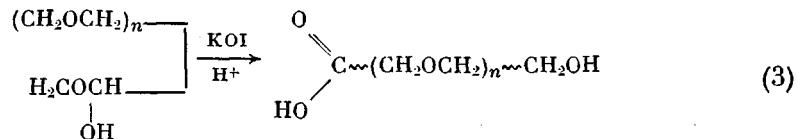
метрическими хроматографическими пиками со степенями циклизации, приближающимися к 100%.

Исходя из экспериментально определенных объемов удерживания ЦПОЭ и калибровки, для линейных ПОЭ [3] можно вычислить кажущиеся средние молекулярные массы ЦПОЭ. Известно, что для гибкоцепных полимеров соотношение среднечисленной ММ линейного полимера к кажущейся ММ соответствующего циклического полимера составляет 1,26 [8]. Как видно из табл. 2, соотношение $\bar{M}_n \text{лин} / \bar{M}_n \text{цикл}$, полученное из экспериментальных данных, хорошо согласуется с теоретическим. Этот результат можно также рассматривать как один из элементов доказательства циклической структуры продуктов окисления ПОЭ.

В табл. 2 приведен состав продуктов реакции, данные по ММР-характеристикам линейных ПОЭ и ЦПОЭ, полученных в различных условиях, и степени их циклизации.

Прежде всего видно, что доля ЦПОЭ в продуктах реакции достаточно велика и при использовании оптимальных условий синтеза составляет 0,6–1. Для всего ряда полимеров степени полидисперсности ЦПОЭ и исходных ПОЭ существенно не отличаются друг от друга. Характерной особенностью протекания данной реакции является увеличение доли продуктов межмолекулярной конденсации с уменьшением ММ полимера и отсутствие их для ЦПОЭ молекулярной массы ≥ 600 . Этот факт не согласуется с прогнозами, сделанными выше на основании анализа величин γ , и указывает на то, что объяснение закономерностей циклизации ПЭГ в условиях данной реакции требует использования каких-то дополнительных предположений.

Химический метод. Как следует из химического строения ЦПОЭ, их молекулы содержат полуацетальные группировки. Эти группы обнаруживали окислением гипоиодидом калия, приводящим к образованию оксикислот [9]. Реакция сопровождается раскрытием макроцикла и получением линейного полимера



Основным критерием при выборе оптимальных условий синтеза α -окси- ω -карбоксиполиэтиленоксида (**ОКПОЭ**) – соотношения реагентов, температуры реакции и времени контакта ЦПОЭ с окислителем – является ММР продуктов реакции, для характеристики которых был использован метод ГПХ. Как видно из табл. 3 на примере ОКПОЭ-6000, предложенный метод синтеза позволяет получать ОКПОЭ с молекулярно-массо-

Таблица 2

Молекулярно-массовые характеристики линейных и циклических полимеров ПОЭ

Опыт №	ММ исходного ПОЭ	\bar{M}_n		\bar{M}_w		\bar{M}_w/\bar{M}_n		$\frac{\bar{M}_n \text{ лин}}{\bar{M}_n \text{ цикл}}$	Доля ЦПОЭ	Примечание
		линейный	циклический	линейный	циклический	линейный	циклический			
1	300	270	240	290	260	1,08	1,08	1,12	0,60	Доля димера 0,37, полимера 0,03
2	300	270	220	290	250	1,08	1,14	1,23	0,68	Доля димера 0,28, полимера 0,04
3	400	390	320	410	370	1,02	1,15	1,22	0,80	Доля димера 0,2
4	600	530	420	550	470	1,04	1,12	1,26	1,00	После дополнительной очистки на силикагеле
5	1000	1050	935	1060	950	1,01	1,02	1,12	0,53	—
6	1000	940	725	980	780	1,05	1,07	1,26	1,00	—
7	3000	2850	2550	3400	2940	1,08	1,15	1,12	0,40	—
8	6000	5700	4730	6150	5370	1,08	1,13	1,21	0,80	—
9	6000	5700	5200	6150	5600	1,08	1,09	1,09	0,47	—
10	40 000	32 000	25 800	42 900	35 300	1,19	1,36	1,24	0,96	—

Примечание. В опытах 2, 6, 8 реакцию проводили при трехкратном, а в остальных — при двукратном избытке ДЦК в расчете на одну группу ОН. В опытах 1—3 долю ЦПОЭ определяли по соотношению площадей хроматографических пиков, в остальных — по формуле

$$= \frac{\bar{M}_n \text{ лин} - \bar{M}_n \text{ цикл}}{\bar{M}_n \text{ лин} - \bar{M}_n \text{ расч}}, \quad \bar{M}_n \text{ расч} = \frac{\bar{M}_n \text{ лин}}{1,26}.$$

Таблица 3

Характеристика α -окси- ω -карбоксиполиэтиленоксидов

Производственное ПОЭ	\bar{M}_n	\bar{M}_w	\bar{M}_w/\bar{M}_n	f_{COOH}	Производственное ПОЭ	\bar{M}_n	\bar{M}_w	\bar{M}_w/\bar{M}_n	f_{COOH}
ОКПОЭ	980	1100	1,13	0,9	ОКПОЭ	5300	6050	1,14	1
ЦПОЭ	1050	1200	1,12	—	ЦПОЭ	5700	6400	1,13	—

выми характеристики, близкими к исходному полимеру. Обнаружение карбоксильных групп в продуктах окисления проводили методом ИК-спектроскопии в CCl_4 , при $\nu=1720 \text{ см}^{-1}$. Эталоном служила этоксикускусная кислота ($\epsilon_{1720}=520$). Функциональность ОКПОЭ-1000 составляет величину $f_{\text{COOH}} \sim 0,9$.

Для оценки функциональности высокомолекулярных производных ПОЭ был использован косвенный метод, основанный на конденсации ОКПОЭ по группе COOH с белком — бычьим сывороточным альбумином [10] и последующем количественном определении содержания белка в полимер-белковом коньюгате [11]. Для ОКПОЭ-6000 $f_{\text{COOH}} \sim 1$.

Описанная реакция представляет собой удобный препаративный способ получения оксикислот на основе ПОЭ и может служить промежуточной стадией при синтезе гетеробифункциональных биологически активных производных ПОЭ.

Таким образом, комплекс использованных химических и физико-химических подходов дает достаточные доказательства, подтверждающие циклическую структуру ЦПОЭ. Окисление ПОЭ в условиях реакции Пфицнера — Моффата и дальнейшие превращения этих продуктов позволяют получить новые производные ПОЭ: продукты межмолекулярной конденсации, содержащие альдегидные группы, ЦПОЭ и α -окси- ω -карбоксиполиэтиленоксиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фурукава Дж., Саегуса Т. Полимеризация альдегидов и окисей. М.: Мир, 1965, с. 434.
2. Pfitzner K., Moffatt J. O. J. Amer. Chem. Soc., 1965, v. 87, № 24, p. 5670.
3. Кузаев А. И. Высокомолек. соед. А, 1980, т. 22, № 5, с. 1146.
4. Тенфорд Ч. Физическая химия полимеров. М.: Химия, 1965, с. 165.
5. Jacobson H., Stockmayer W. H. J. Chem. Phys., 1950, v. 18, p. 1600.
6. Bailey F. F., Ir., Koleske I. V. In: Nonionic Detergents/Ed. by Schick M. I. N. Y.: Marcel Dekker Inc. 1966, ch. 23.
7. Топчиева И. А., Романова В. С., Кузаев А. И., Михантьева О. Н., Зубов В. П., Михантьев В. Б. А. с. 1085990 (СССР).—Опубл. Б. И., 1984, № 14.
8. Semljen J. A. Pure Appl. Chem., 1981, v. 53, № 10, p. 1797.
9. Джонс Дж. К. Н., Студли Р. Дж. Методы химии углеводов. М.: Мир, 1967, с. 79.
10. Шредер Э., Любке К. Пептиды. М.: Мир, 1967, т. 1, с. 155.
11. Laury C., Rosenbrough N., Farr A., Randell R. J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова

Поступила в редакцию
17.XII.1984

Отделение Института
химической физики АН СССР

POLYOXYETHYLENE GLYCOL DERIVATIVES HAVING SEMIACETAL GROUPS

Topchieva I. N., Romanova V. S., Kuzaev A. I., Zubov V. P.

Summary

The products of oxidation of hydroxyl groups of polyoxyethylene glycol of various MM with the mixture of dicyclohexyl carbodiimide, DMSO and *o*-phosphoric acid in CHCl₃ or CCl₄ at room temperature (Pfitzner-Moffatt reaction) have been studied. Depending on the polymer concentration the reaction can result either in the formation of products of intermolecular condensation or in the formation of intramolecular cyclic semiacetals. The cyclic structure of this products is proved using the data of GPC method and of the study of chemical splitting of the semiacetal bond. The molecular mass characteristics of products of inter- and intramolecular condensation and degrees of cyclization have been determined. The method of synthesis of α -carboxy, ω -oxypolyethylene oxides by oxidation of the semiacetal bond in cyclic compounds is proposed.