

# Высокомолекулярные соединения

## Серия А

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, Серия А, 2006, том 48, № 8, с. 1365–1372

СИНТЕЗ

УДК 541.64: 542.954

### БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ КОНДЕНСАЦИОННЫЕ СЛОЖНЫЕ СОПОЛИЭФИРЫ

© 2006 г. В. А. Васнев, Г. Д. Маркова, М. Л. Кештов, А. С. Перегудов, А. Р. Хохлов

Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмиянова Российской академии наук  
119991 Москва, ул. Вавилова, 28

Поступила в редакцию 28.03.2006 г.

Принята в печать 10.04.2006 г.

Сополиконденсацией гидрофильных и гидрофобных сомономеров получены сopolитефталаты бис-(4-гидрокси-3-метилфенил)-2,2-пропана и N-метилдиэтаноламина и их хлористоводородные соли различного состава и микроструктуры. Показано, что переход от статистических белковоподобных структур к блочным позволяет сохранить биомиметические свойства сополимеров при меньшем содержании заряженных звеньев в макромолекулах. Способность заряженных полимеров оставаться в растворе в водных средах была использована для синтеза проявляющего фунгицидную активность сopolитефталата N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромида и N-метилдиэтаноламина.

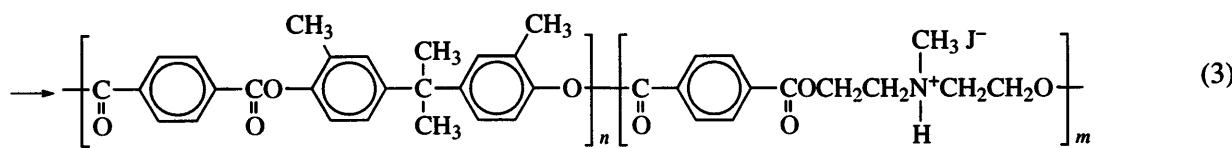
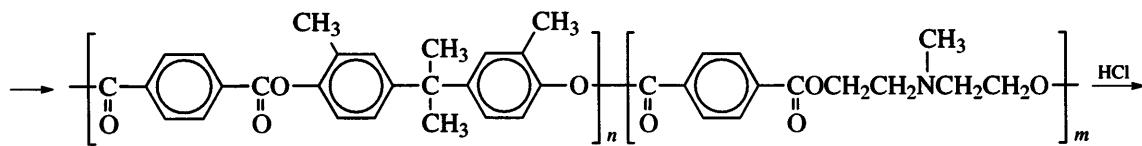
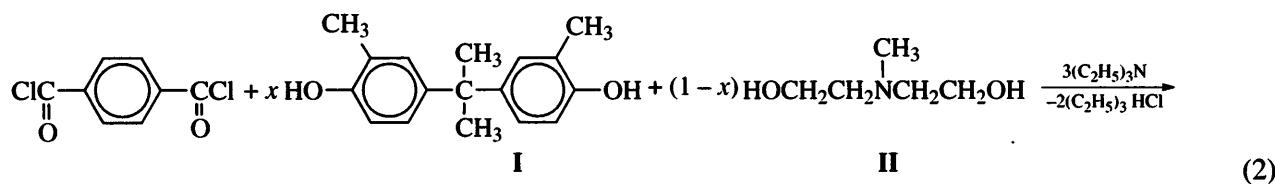
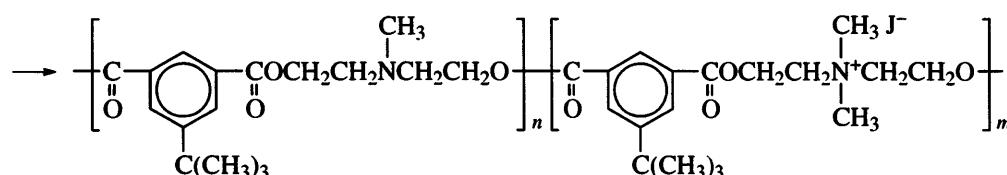
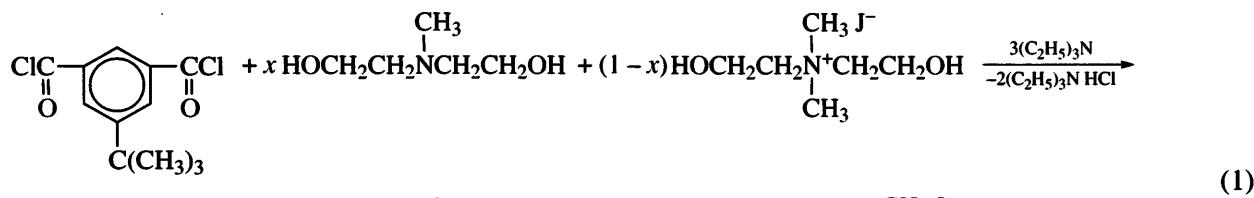
В последние годы на основе компьютерного дизайна белковоподобных макромолекул были разработаны новые теоретические представления по созданию биомиметических функциональных сополимеров, образующих устойчивые в гидрофильных средах гидрофобные глобулы с гидрофильной внешней оболочкой [1–3]. Полученные в дальнейшем экспериментальные результаты показали применимость предложенных теоретических разработок для создания глобулярных белковоподобных высокомолекулярных соединений. Первыми примерами исследований в данной области послужили полимеризационные структуры [4], а также неорганические силоксановые полимеры. В последние годы были синтезированы белковоподобные конденсационные сополимеры с третичными аминогруппами в основной цепи макромолекул, которые как по строению, так и по методу их получения являются более близкими аналогами реальных биологических систем [5, 6]. Очевидно, что образование биомиметических конденсационных полимеров возможно двумя

E-mail: vasnev@ineos.ac.ru (Васнев Валерий Александрович).

способами: полимераналогичным превращением (гидрофилизацией) макромолекул наружного слоя гидрофобных полимерных глобул и поликонденсационным синтезом амфи菲尔ных сополимеров. Первое из указанных направлений – это реакции солеобразования аминосодержащих полимеров с кислотами или их кватернизации с галоидалкилами, приводящие к получению биомиметических полимеров. Второе направление – синтез белковоподобных сополимеров статистической и блочной микроструктуры низкотемпературной сополиконденсацией гидрофильных и гидрофобных сомономеров. Можно предположить, что при определенном количественном соотношении и характере распределения гидрофильных и гидрофобных звеньев в макромолекулах такие полимеры будут проявлять биомиметические свойства. При добавлении воды в раствор сополимера в органическом растворителе макромолекулярные клубки перестраиваются в гидрофобные глобулы с гидрофильным внешним слоем, что приводит к их устойчивости в водной среде. Такой подход экспериментально ранее не был реализован.

В рамках сформулированной задачи в качестве объекта исследования были выбраны сложные сополиэфиры, получаемые акцепторно-катализитической сополиконденсацией дихорангидрида дикар-

боновой кислоты (интермономера) с бисфенолом и аминосодержащим гликолем или его кватернизованным производным. Реакции синтеза сополимеров и их строение представлены на схеме



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Дихорангидрид терефталевой кислоты (ХАТК) и триэтиламин (ТЭА)** очищали по известным методикам, их константы соответствовали литературным данным [7, 8].

**N-метилдиэтаноламин и 5-*трет*-бутилизофталевую кислоту** фирмы "Aldrich" использовали без предварительной очистки.

**Бис-(4-гидрокси-3-метилфенил)-2,2-пропан (диметилдиан)** и дихорангидрид 5-*трет*-бутилизофталевой кислоты получали по описанным мето-

дикам, их константы совпадали с приведенными в литературе [9, 10].

Синтез **N-бис-(гидроксиэтил)диметиламмоний иодида** проводили следующим способом. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 20 г (0.168 моля) N-метилдиэтаноламина и 23.87 г (0.168 моля) свежеперегнанного иодистого метила. Реакционную смесь во время добавления иодистого метила охлаждали до 0°C. Затем температуру в бане поднимали до комнатной и перемешивали 4 ч. Образовавшийся белый парафинообразный осадок промывали бензолом от непрореагировавших ис-

ходных соединений и высушивали в вакууме 12–15 ч при 45°C. Выход 36.64 г (83.52%);  $T_{\text{пл}} = 54\text{--}55^{\circ}\text{C}$ .

Найдено, %: C 28.79; H 6.15; I 48.35; N 5.68.

Для  $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{INO}_2$   
вычислено, %: C 27.59; H 6.13; I 48.66; N 5.36.

Аналогичным способом при температуре реакции 80–100°C и постоянном перемешивании в течение 7 ч получали N-бис-(гидроксиэтил)бутилметиламмоний иодид  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{INO}_2$  в виде масляной густой жидкости и парафинообразные N-бис-(гидроксиэтил)октилметил-аммоний бромид  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{BrNO}_2$ , N-бис-(гидроксиэтил)децилметиламмоний бромид  $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2$  и N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромид  $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrNO}_2$ . Чистоту полученных веществ подтверждали данными элементного микроанализа:

Найдено, %: C 35.61; H 7.31; I 41.94; N 4.68.

Для  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{INO}_2$

вычислено, %: C 35.64; H 7.26; I 41.92; N 4.62.

Найдено, %: C 50.40; H 9.56; Br 25.46; N 4.57.

Для  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{BrNO}_2$

вычислено, %: C 50.00; H 9.62; Br 25.64; N 4.49.

Найдено, %: C 52.79; H 10.33; Br 23.83; N 4.00.

Для  $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{BrNO}_2$

вычислено, %: C 52.94; H 10.00; Br 23.53; N 4.12.

Найдено, %: C 57.86; H 10.45; Br 20.18; N 3.36;

Для  $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrNO}_2$

вычислено, %: C 57.58; H 10.61; Br 20.20; N 3.54.

Сложные сополиэфиры синтезировали методами одностадийной, постадийной и трехстадийной акцепторно-катализитической поликонденсации в дихлорэтане.

При одностадийной поликонденсации к раствору сомономеров и триэтиламина добавляли дихлорангидрид дикарбоновой кислоты и перемешивали реакционную смесь 2 ч.

При постадийном способе сополиконденсации вначале проводили поликонденсацию части интермономера с одним из сомономеров и половинным количеством ТЭА, а затем в полученный реакционный раствор добавляли второй сомономер со второй половиной ТЭА, вводили оставшуюся часть интермономера и реакцию продолжали 1 ч.

При трехстадийной сополиконденсации сначала по отдельности вели поликонденсацию каждого из сомономеров с интермономером. При этом в одном из растворов интермономер находился в избытке, а во втором – в недостатке по отношению к диолу. Затем оба объема объединяли и реакцию продолжали в течение 2 ч.

Ниже в качестве примера приведены методики получения сополитефталата диметилдиана и N-метилдиэтаноламина.

#### Одностадийная поликонденсация

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 3.04 г (0.0119 моля) диметилдиана, 0.0744 г (0.0006 моля) N-метилдиэтаноламина, 25 мл дихлорэтана и 2.525 г (0.025 моля) ТЭА. Реакционную смесь нагревали на водяной бане до 40°C, добавляли 2.5375 г (0.0125 моля) ХАТК и перемешивали в течение 1 ч. Полученный полимер высаждали в метиловый спирт, отфильтровывали, отмывали водой от солянокислого ТЭА, промывали метиловым спиртом и сушили в вакууме 12–15 ч при 50°C до постоянной массы.

#### Постадийная поликонденсация

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 3.04 г (0.0119 моля) диметилдиана, 2.3189 г (0.01142 моля) ХАТК и 25 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 5 мин и добавляли 2.3998 г (0.0238 моля) ТЭА, затем перемешивали 15 мин и вводили в зону реакции 0.0744 г (0.00062 моля) N-метилдиэтаноламина и 0.1263 г (0.00125 моля) ТЭА, снова перемешивали 15 мин, добавляли 0.2186 г ХАТК и вели реакцию еще в течение 1 ч. Полученный сополимер высаждали в метиловый спирт, отфильтровывали, промывали водой от солянокислого ТЭА, промывали метиловым

**Таблица 1.** Влияние условий синтеза\* на микроструктуру ( $K_m$ ) сополитефталата диметилдиана и N-метилдиэтаноламина (реакция (2))

Образец, №	Способ сополиконденсации	$\eta_{\text{лог}}$ , дЛ/г	$K_m$
1	Постстадийная	0.51	0.98
2	Одностадийная	0.41	0.56
3	Трехстадийная	0.62	0.27

\* Синтез проводили при мольном соотношении диметилдиана : N-метилдиэтаноламин = 0.75 : 0.25. Выход сополимеров 98–100 %.

спиртом и сушили в вакууме 12–15 ч при 50°C до постоянной массы.

### Трехстадийная поликонденсация

В первую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 3.04 г (0.0119 моля) диметилдиана, 2.3189 г (0.01142 моля) ХАТК и 11 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 5 мин, добавляли 2.3998 г (0.02376 моля) ТЭА и перемешивали еще 15 мин.

Во вторую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 0.0744 г (0.00062 моля) N-метилдиэтаноламина, 0.2186 г (0.00108 моля) ХАТК и 11 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 5 мин, добавляли 0.1894 г (0.001875 моля) ТЭА и перемешивали еще 15 мин. Содержимое второй колбы перегружали в первую, смывали остатки синтеза со стенок второй колбы 3 мл дихлорэтана, добавляли их в реакционный объем и продолжали перемешивание 2 ч.

Логарифмическую вязкость полимеров определяли для их 0.5%-ных растворов в тетрахлорэтане при 25°C.

В процессе изучения биомиметических свойств полимеров высаждение сополимеров водой проводили двумя методами: 1) к раствору 0.05 г незаряженного сополимера в 10 мл *m*-крезола приливали 3.5 мл метанола и затем в полученный раствор постепенно добавляли воду; 2) к раствору

0.05 г незаряженного сополимеров в 10 мл *m*-крезола добавляли 1 мл метанола с соляной кислотой для образования рассчитанного количества солевых групп (образование заряженного полимера), а затем постепенно воду.

Для количественной оценки микроструктуры сополиэфиров использовали коэффициент микрогетерогенности  $K_m$ , величину которого определяли методом ЯМР  $^1\text{H}$  [11]. Спектры ЯМР снимали для 10%-ных растворов полимеров в дейтерированном хлороформе на спектрометре АМХ-400 фирмы “Bruker” с частотой 400.13 МГц.

### Определение фунгицидной активности

Фунгицидная активность четвертичных солей N-метилдиэтаноламина и сополитефталата диметилдиана и N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромида определяли по радиальному росту мицеллярного гриба *Fusarium oxysporum*, взятого из коллекции культур Laboratory for Plant Pathology (Department of Marine Sciences and Applied Biology, University of Alicante, Spaine).

Раствор Antifungal assay agar фирмы “Sigma” (агар), содержащий 0.2 мг/мл испытуемого вещества, и контрольный раствор агара стерилизовали 20 мин при 121°C и выливали первый в четыре, второй – в две стерильные чашки Петри диаметром 9 см, помещенные в стерильный бокс. После охлаждения инокулировали образцы цилиндрическими кусочками 6 мм в диаметре, взятыми с края трех – пятидневных колоний *Fusarium oxysporum* на агаре. Образцы инкубировали в темном месте при 24°C. Радиальный рост колонии измеряли каждодневно в течение 3 недель.

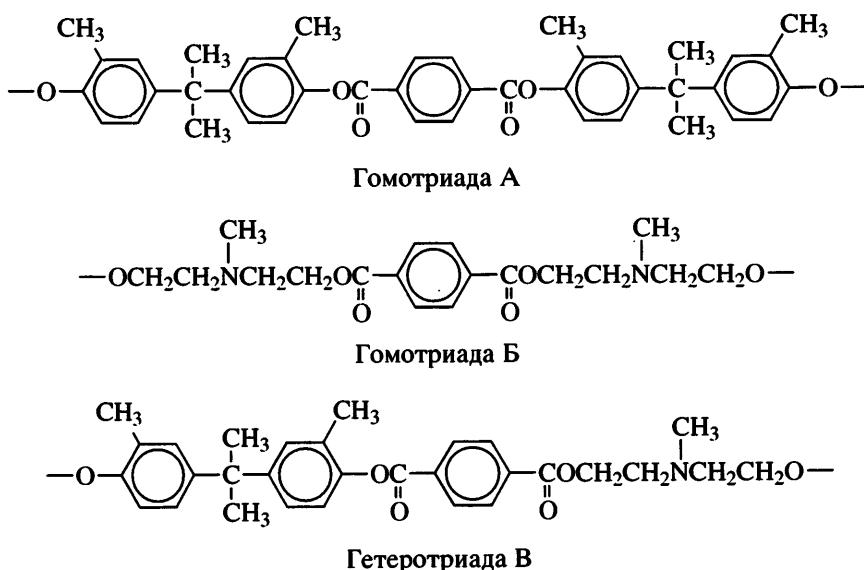
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опираясь на данные, полученные нами по синтезу амифильных сложных полиэфиров [5], мы полагали, что объектами исследования могли быть сополи-5-трем-бутилизофталаты N-метилдиэтаноламина и N-бис-(гидроксиэтил)диметилиодида (уравнение (1)), которые хорошо растворяются в органических растворителях. К сожалению, из-за наложения сигналов различных метильных групп в области 1.1–1.4 м.д. нам не удалось рассчитать микроструктуру таких полимеров, и

мы остановили свой выбор на сополитерефталатах диметилдиана и N-метилдиэтаноламина (реакция (2)).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сополитерефталатов диметилдиана и N-метилдиэтаноламина (раство-

ры в дейтерохлороформе) присутствуют сигналы (синглеты) при 8.34 и 8.02 м.д., соответствующие гомотриадам А и Б, а также квадруплетный сигнал (8.25, 8.22, 8.13 и 8.11 м.д.) от гетеротриады В:



Из данных ЯМР спектров были рассчитны величина  $K_m$  и средняя длина блоков, служащие количественной характеристикой регулярности строения полимерной цепи [11].

С целью нахождения оптимальных условий образования статистических ( $K_m = 1$ ) и блочных сополиэфиров ( $K_m = 0-1$ ) был проведен синтез сополимера одного и того состава различными способами (табл. 1). Как следует из полученных данных, постадийная сополиконденсация приводит к образованию статистической микроструктуры полимера с  $K_m = 0.98$ . Одностадийная сополиконденсация с добавлением последним в зону реакции ХАТК ведет к блочному строению полимерной цепи ( $K_m = 0.56$ ); еще большая упорядоченность сополиэфира ( $K_m = 0.27$ ) достигается при трехстадийном методе проведения реакции. Полученные результаты использованы в синтезе сополиэфиров различной микроструктуры и состава, представленных в табл. 2.

Для придания биомиметических свойств аминосодержащим сополимерам была проведена

гидрофилизация внешнего слоя макромолекул и оценена их устойчивость к гидрофильной среде при 20°C. С этой целью аминогруппы сополиэфиров, находящихся в форме клубков, переводили в солевую форму взаимодействием с HCl (реакция (3)) и сравнивали устойчивость 1%-ных растворов незаряженного и заряженного полимеров в органическом растворителе к действию осадителя – воды. Полученные данные также приведены в табл. 2.

Установлено, что способность сополимеров высаждаться из раствора в органическом растворителе водой зависит от количества заряженных звеньев и характера их распределения в макромолекулах. Статистические сополиэфиры остаются в растворе при содержании заряженных аминосодержащих гликольных звеньев 50–20% (табл. 2, образцы 1–3). Уменьшение количества солевых фрагментов с 20 до 15 и 5% приводит к высаждению полимеров водой (табл. 2, образцы 4, 5). Обращает на себя внимание тот факт, что переход от статистических структур к блочным (длина блока  $\bar{n}_{ac} \approx 5$ ) позволяет расширить границу

Таблица 2. Результаты синтеза и исследования сополитефталатов диметилдиана и N-метилдиэтаноламина\*

Образец, №	Мольное соотношение мономеров	$\eta_{\text{лог}}$ , дл/г	$M_w^{**} \times 10^{-3}$	Микроструктура			Высаждение сополимеров	Заряженная форма $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{Cl}^- \\   \\ -\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2- \\   \\ \text{H} \end{array}$
				$K_m$	$\bar{n}_{\text{ac}}$	$\bar{n}_{\text{bc}}$		
Статистические сополиэфиры								
1	50 : 50	0.35	—	0.96	2.1	2.0	Осадок	Нет
2	75 : 25	0.51	25.0	0.98	3.8	1.4	»	»
3	80 : 20	0.25	—	1.05	5.0	1.2	»	»
4	85 : 15	0.65	17.4	0.77	8.3	1.5	»	Осадок
5	95 : 5	1.07	39.0	0.95	25.0	1.1	»	»
Блочные сополиэфиры								
6	80 : 20	0.62	14.5	0.27	14.3	5.0	Осадок	Нет
7	85 : 15	0.60	15.6	0.21	33.3	5.5	»	»

\* Синтез проводили методами одностадийной, постстадийной (статистические сополимеры) и трехстадийной (блочные сополимеры) сополиконденсацией. Выход сополимеров составляет 98–100%.

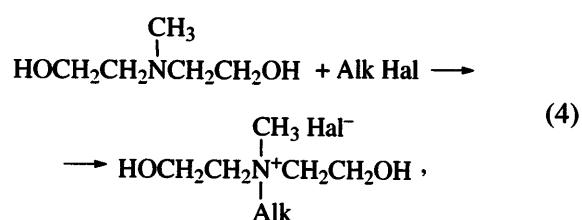
\*\* Определяли методом светорассеивания в хлороформе.

устойчивости сополимеров к водным растворам. Блочные сополиэфиры не высаждаются водой даже при содержании заряженных звеньев 15% (табл. 2, образцы 6, 7)..

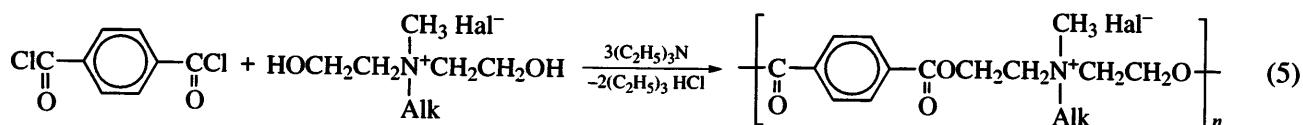
Следует отметить, что заряженные сополиэфиры, которые не высаждаются водой из органического растворителя (табл. 2, образцы 1–3), после выделения из раствора в воде уже не растворяются. По-видимому, при постепенном добавлении воды к раствору полимера в органическом растворителе наблюдается переход от полимерных клубков к глобулам с заряженным внешним слоем, который и придает устойчивость макромолекулам в водной среде.

Представлялось интересным использовать найденную способность амфифильных сополиме-

ров оставаться в растворе в водных системах для получения полимерных водорастворимых фунгицидов. С этой целью были синтезированы кватернизированные алкилпроизводные N-метилдиэтаноламина (реакция (4)) и гомополимеры на их основе (реакция (5)):



где Alk = CH<sub>3</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, n-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>; Hal = J<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>.



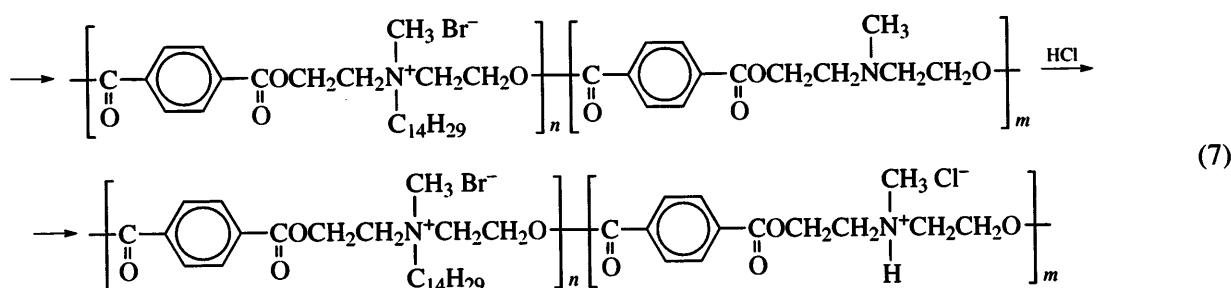
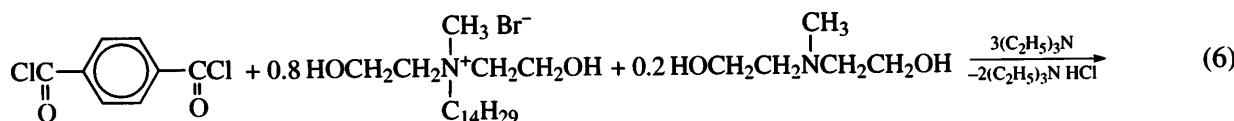
Поскольку гомополиэфиры оказались не растворимы в воде, оценка фунгицидной активно-

сти была проведена только для четвертичных солей N-метилдиэтаноламина (рис. 1). Как видно, в

выбранном ряду кватернизированных производных наибольшую фунгицидную активность проявляют N-бис-(гидроксиэтил)децил и N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромиды.

Исходя из полученных данных по фунгицидной активности мономеров, был синтезирован со-

полиэфир, содержащий максимальное количество фунгицидноактивного сомономера, в данном случае 80% звеньев N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромида, и 20% звеньев гидроильного сомономера N-метилдиэтаноламина, заряженных соляной кислотой:



Как и следовало ожидать, данный сополимер не высаждается водой из раствора в N,N-диметилформамиде. Он уступает исходному N-бис-(гидроксиэтил)тетрадецилметиламмоний бромиду и N-бис-(гидроксиэтил)децилметиламмоний бромиду по фунгицидной активности, но превосходит

активность N-бис-(гидроксиэтил)октиламмоний бромида в 3 раза (рис. 1).

Таким образом, в результате проведенного исследования впервые методом сополиконденсации синтезированы белковоподобные конденсационные сложные сополиэфиры и найдена зависимость биомиметических свойств от состава и микроструктуры макромолекул. Показана возможность проявления фунгицидной активности сополимерами, содержащими кватернизированные аммонийные производные N-метилдиэтаноламина.

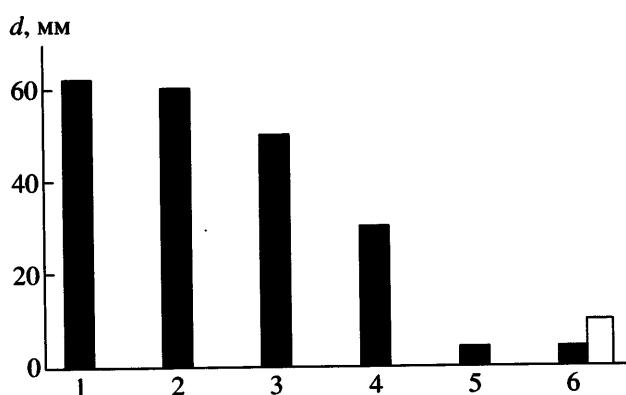


Рис. 1. Фунгицидные свойства кватернизированных соединений  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3 \text{ Hal}^-}{\underset{\text{R}}{\text{N}^+}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , где R = H (1),  $\text{CH}_3$  (2),  $\text{C}_4\text{H}_9$  (3),  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$  (4),  $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$  (5),  $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$  (6); светлая колонка – сополимер с 80%  $\text{--CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3 \text{ Br}^-}{\underset{\text{C}_{14}\text{H}_{29}}{\text{N}^+}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{--}$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // Physica. A. 1998. V. 249. № 1. P. 253.
2. Khokhlov A.R., Ivanov V.A., Shusharina N.P., Khalatur P.G. // The Physics of Complex Liquids / Ed. by Yonezawa F., Tsuji K., Kaij K., Doi M., Fujiwara N. Singapore: World Scientific, 1998. P. 155.
3. Lozinsky V.I. // Adv. Polym. Sci. V. 196. P. 87.
4. Лозинский В.И., Сименел И.А., Курская Е.А., Гринберг В.Я., Дубовик А.С., Галаев И.Я., Маттиасон Б., Хохлов А.Р. // Докл. РАН. 2000. Т. 375. № 5. С. 637.

5. Маркова Г.Д., Васнев В.А., Кештов М.Л., Виноградова С.В., Гаркуша О.Г. // Высокомолек. соед. А. 2004. Т. 46. № 4. С. 615.
6. Кештов М.Л., Маркова Г.Д., Васнев В.А., Ходлов А.Р. // Высокомолек. соед. А. 2005. Т. 47. № 5. С. 725.
7. Салазкин С.Н., Калачев А.И., Коршак В.В., Виноградова С.В. М., 1975. 22с. – Деп. в ВИНИТИ 14.04.75. № 1064.
8. Коршак В.В., Виноградова С.В., Васнев В.А. // Высокомолек. соед. А. 1968. Т. 10. № 6. С. 1329.
9. Th. Lincke // Liebigs Ann. Chem. 1913. V. 400. P. 33.
10. McCall M.A., Calwell J.R., Macre H.G., Beard H.M. // J. Macromol. Sci. A. 1969. V. 3. № 5. P. 911.
11. Васнев В.А., Виноградова С.В., Маркова Г.Д., Войтекунас В.Ю. // Высокомолек. соед. А. 1997. Т. 39. № 3. С. 412.

## Biomimetic Condensation Copolyesters

**V. A. Vasnev, G. D. Markova, M. L. Keshtov, A. S. Peregudov, and A. R. Khokhlov**

*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia*

**Abstract**—Copolyterephthalates of bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)-2,2-propane and N-methyldiethanolamine and their hydrochloric salts of various compositions and microstructures have been prepared by the copolycondensation of hydrophilic and hydrophobic comonomers. It has been shown that the transition from random proteinlike structures to the block ones makes it possible to preserve biomimetic properties of the copolymers at a smaller content of charged units in macromolecules. The ability of charged polymers to survive in aqueous solutions has been used for the synthesis of copolyterephthalate of N-bis(hydroxyethyl)tetradecylmethylammonium bromide and N-methyldiethanolamine demonstrating the fungicidal activity.