

С.Б. Навроцький¹, П.П. Демченко², З.Я. Надашкевич¹,
О.І. Гришук³, І.Б. Янчук³, Н.М. Мітіна¹, О.С. Заїченко¹
Національний університет “Львівська політехніка”,
¹кафедра органічної хімії,
²кафедра напівпровідникової електроніки,
³Інститут фізики напівпровідників імені В.Е. Лашкарьова

ТЕМПЛАТНИЙ СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАНОЧАСТИНОК МАГЕМІТУ У ПРИСУТНОСТІ ТЕЛЕХЕЛАТНИХ ОЛІГОПЕРОКСИДІВ

© Навроцький С.Б., Демченко П.П., Надашкевич З.Я., Гришук О.І., Янчук І.Б.,
Мітіна Н.С., Заїченко О.С., 2014

Досліджено основні закономірності отримання функціональних наночастинок магеміту темплатним синтезом за допомогою телехелатних олігопероксидів.

Ключові слова: темплатний синтез, функціоналізація частинки магеміту.

In article the main regularities of receiving the functional nanoparticles of maghemite by the template synthesis with the help of telechelic oligoperoxides were researched.

Key words: template synthesis, functionalization of maghemite particles.

Постановка проблеми. Магнітні наночастинок оксидів заліза застосовуються в біотехнології та медицині для біоаналітичних досліджень, цільової доставки ліків і гіпертермічної протипухлинної терапії [1–3]. Відомо [1, 2], що немодифіковані частинки в біологічному середовищі, наприклад плазмі крові, адсорбують на поверхню протеїни та утворюють агломерати, що унеможливує їх використання парентеральним введенням і цільову доставку до органа-мішені. Формування функціональної оболонки на поверхні частинки є необхідною передумовою для запобігання агрегації магнітних носіїв на основі частинки для надання їм біосумісності [1, 2] та для іммобілізації фізіологічно активних речовин – векторів (лектинів, антитіл тощо), які забезпечують адресну доставку магнітних частинки і кон'югованих з ними ліків.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Суперпарамагнітні наочастинок оксиду заліза широко застосовуються в медицині та у біоаналітичних дослідженнях. Але під час використання частинки з немодифікованою поверхнею було з'ясовано, що частинки у біологічному середовищі (плазма крові) сорбують на поверхню протеїни (біополімери), що приводить до утворення агломератів і неможливості досягти органа-мішені (ураженого органа) [4]. Для успішного застосування таких наночастинок необхідне формування функціональної оболонки на поверхні частинки [5].

Отже, використання поверхнево-активних поліфункціональних олігопероксидів як нанореакторів (м'яких темплатів) для контрольованого формування та модифікації поверхні частинки $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ є перспективним і ефективним підходом під час створення магнітних нанокомпозитів для біомедичного застосування.

Мега роботи – дослідити закономірності синтезу функціональних наночастинок магеміту у присутності телехелатних олігопероксидів.

Методика проведення досліджень. Телехелатні олігопероксиди (ТОП) з кінцевими пероксидними групами синтезували радикальною полімеризацією функціональних мономерів,

ініційованою 4,4'-азобіс(4-ціанпентановою кислотою) (ТОП1) або α, α' -азоізобутиронітрилом (ТОП2) [6] у розчині, за участю пероксидовмісного передавача ланцюга 1-ізопропіл-4(3) [1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (МП). Структури ТОП1 та ТОП2 показано на рис. 1.

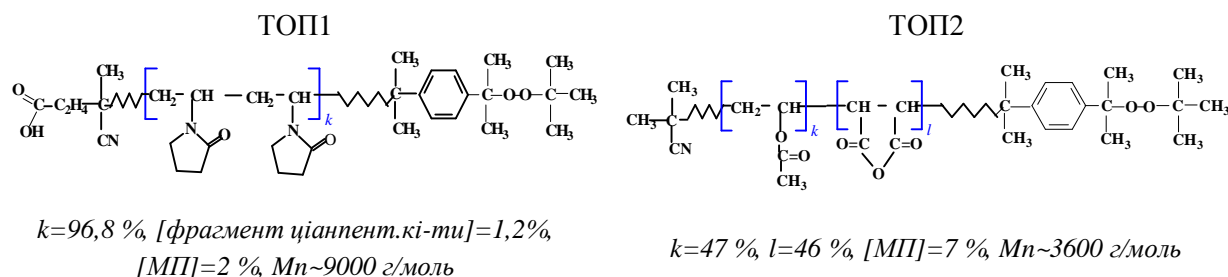
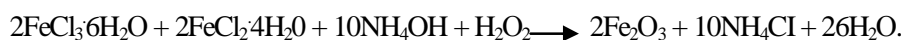


Рис. 1. Загальні структури ТОП1 полівінілпіролідону (поліNВП) з кінцевими пероксидною (МП) та карбоксильною групами (COOH) та ТОП2 кополімеру вінілацетату (ВА) та малеїнового ангідриду (МАНГ) з кінцевою пероксидною групою (МП)

Частинки магеміту ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) з олігопероксидною оболонкою отримували за методикою, описаною у [7]. Формування ядра Fe_2O_3 відбувалося під час змішування розчинів солей дво- та тривалентного Феруму у присутності аміаку за реакцією, описаною [8]:



Співвідношення реактивів брали з розрахунку $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 2:3, враховуючи окиснення Fe^{2+} під час приготування розчинів в аеробних умовах та з надлишком аміаку для підтримання $\text{pH} > 11$. Разом з розчином аміаку у реактор додавали водний розчин поверхнево-активного олігопероксиду: 1 %-й розчин ТОП1 або 0,35 %-й розчин ТОП2 із розрахунку на водну фазу. Процес здійснювали у тригорлому реакторі з мішалкою і зворотним холодильником за температури 363 К протягом 1,5 год. Далі доводили значення pH реакційного середовища до нейтрального додаванням 1 н розчину HCl і проводили окиснення присутнього у системі Fe_3O_4 до Fe_2O_3 10 %-м розчином H_2O_2 . Наночастинки магеміту з поверхнею, що містить адсорбовані олігопероксидні молекули, багаторазово промивали дистильованою водою.

Із TEM та рентгеноструктурного аналізу наночастинок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (рис. 2, 3, таблиця) зрозуміло, що нуклеація за цим методом приводить до утворення наночастинок, розмір яких істотно залежить насамперед від вмісту та розташування карбоксильних груп у темплатах, де відбувається нуклеація та адсорбційна модифікація частинок.

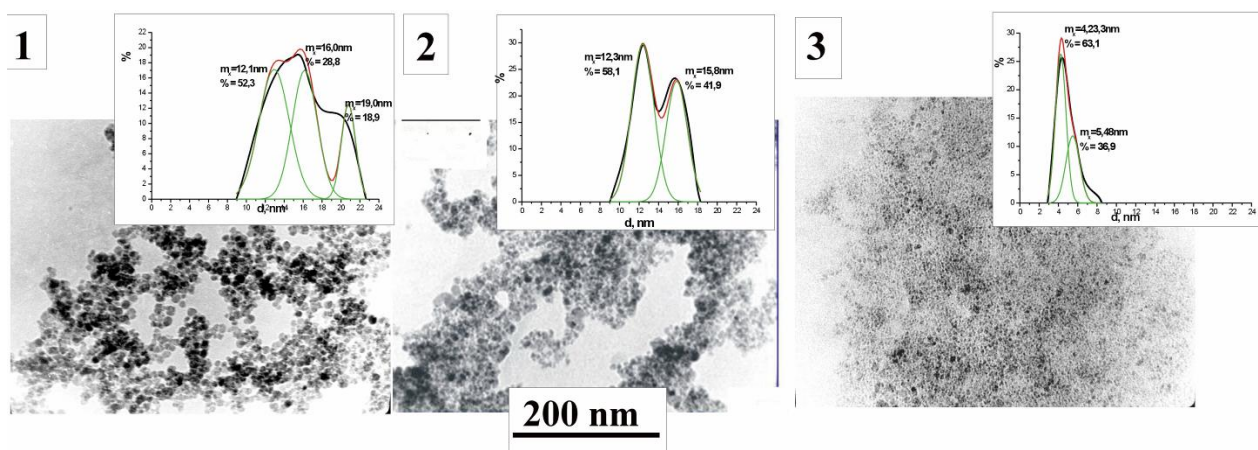
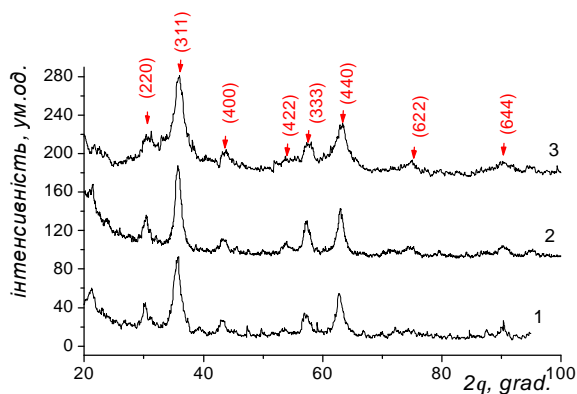


Рис. 2. TEM зображення наночастинок магеміту, отриманих без ТОП (1), в присутності ТОП COOH-оліго(NВП)-МП (2) та оліго(VA-ко-МАНГ)-МП (3) (на вставках середньочисельний розподіл частинок за розмірами)

Рис. 3. Рентгенограми наночастинок магеміту без ТОП (1) та частинок, отриманих в присутності ТОП СООН-оліго(НВП)-МП (2) та оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП (3) (концентрація ТОП у водному розчині за синтезу – 1г/100мл)



Синтез та характеристики наночастинок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, отриманих в присутності ТОП

ТОП - темплат	[темплат], % в H_2O	Величина адсорбції олігопероксиду, мг/г	Розмір частинок (рентген), нм	S, площа (nm^2)/1 молекула
СООН-оліго(НВП)-МП	0,5	33,0	$11,5 \pm 0,7$	60,8
	1,0	40,0	$12,1 \pm 0,6$	54,8
NnОліго(ВА-ко-МК)-МП	0,35	45,0	$13,5 \pm 0,9$	12,56
	0,45	92,0	$8,9 \pm 0,4$	7,90
	1,0	165,0	$4,8 \pm 0,4$	8,50

Розмір наночастинок магеміту, отриманих у присутності оліго(ВА-ко-МК)-МП, становить близько 5 нм. У той час, як наночастинок, отриманих в присутності СООН-оліго(НВП)-МП з кінцевою карбоксильною групою, фактично не відрізняються за розміром (11–12 нм) від наночастинок, отриманих без ТОП як темплату. Очевидно, різні структури ТОП та структури утворених ними міцелоподібних структур (МПС), в яких локалізовані катіони Fe^{+2} та Fe^{+3} і відбувається нуклеація наночастинок магеміту, визначають їх розмір та адсорбцію молекул ТОП на поверхні (таблиця).

Формування частинок магнетиту у присутності ТОП пояснюється утворенням зародків в МПС, утворених молекулами ТОП, де знаходяться спочатку зародки нанокристалів Fe_3O_4 , а потім $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ і обмежують їх ріст в результаті зв'язування з карбоксильними групами ТОП. Адсорбція молекул ТОП з кінцевою карбоксильною групою є істотно меншою, а площинка на поверхні наночастинок, що припадає на одну молекулу ТОП, більшу ніж за адсорбції ТОП з бічними карбоксильними групами. Зрозуміло, чим більше карбоксильних груп у молекулі полімерного темплату, тим більша кількість центрів зародкоутворення в МПС і менший розмір наночастинок, тобто більша їх сумарна поверхня та величина адсорбції ТОП. Це властиво для процесів нуклеації наночастинок у присутності ТОП з бічними карбоксильними групами. Причому нуклеація наночастинок та їх зв'язування з лігандами в МПС, утворених такими олігопероксидними темплатами, просторово обмежує їх ріст. В той час, як структура МПС, що утворюється молекулами ТОП з кінцевою карбоксильною групою, не забезпечує нуклеацію наночастинок у просторово обмежених зонах, а відбувається на карбоксилвмісній поверхні МПС. На користь цього свідчить практична незалежність розміру наночастинок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ від концентрації СООН-оліго(НВП)-МП та збігу їх розмірів з розмірами наночастинок, що утворюються без ТОП.

І навпаки, при нуклеації наночастинок магеміту у присутності оліго(ВА-ко-МК)-МП, які містять бічні карбоксильні групи, спостерігається чітка залежність розміру наночастинок від їх концентрації (таблиця). За концентрації оліго(ВА-ко-МК)-МП у водному розчині, меншій за критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ), розмір частинок в результаті їх утворення в об'ємі збільшується до 13–14 нм. За концентрації ТОП, більшої за ККМ, утворюються наночастинок розміром 4–5 нм з полімерною оболонкою, яка запобігає росту та агрегації кристалів. Однак на відміну від нанокристалів магнетиту агрегація наночастинок магеміту з утворенням агрегатів із складною будовою ядра не відбувається, очевидно, внаслідок більшої величини адсорбції та

щільнішого пакування в карбоксильні групи, не запобігає їх агрегуванню за зниження величини рН адсорбованих молекул ТОП на поверхні.

Із досліджень динамічного світлорозсіювання (ДСР) (рис. 4) зрозуміло, що величина рН водної дисперсії не впливає на розмір та стабільність дисперсій наночастинок, отриманих у присутності COOH -оліго(НВП)-МП. У той час, як оболонка з молекул оліго(ВА-ко-МК)-МП, які містять залишкові фрагменти МАНГ, є чутливими до зміни рН.

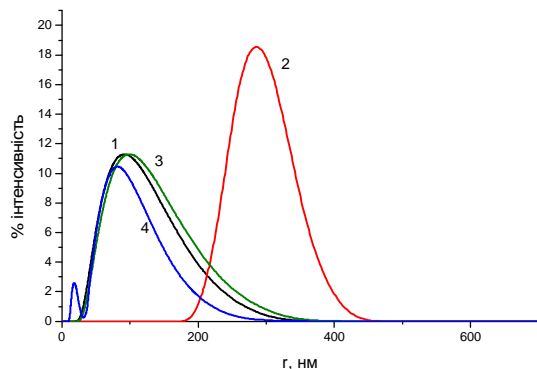


Рис. 4. Розподіл за розміром наночастинок магеміту за результатами ДСР для дисперсій частинок з олігопероксидною оболонкою на основі COOH -оліго(НВП)-МП (1, 3) та оліго(ВА-ко-МК)-МП (2, 4) за рН=7(1, 2) та 11 (3, 4).

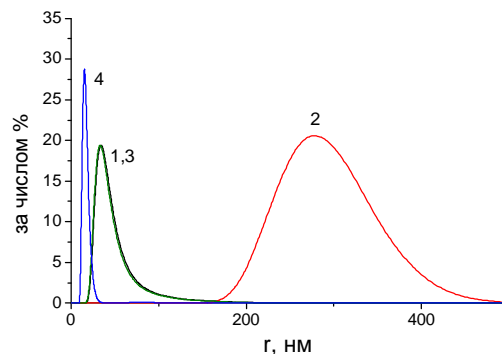
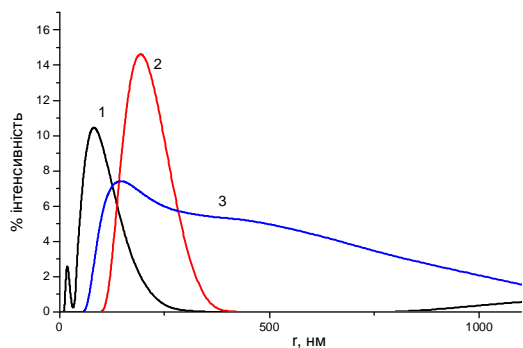


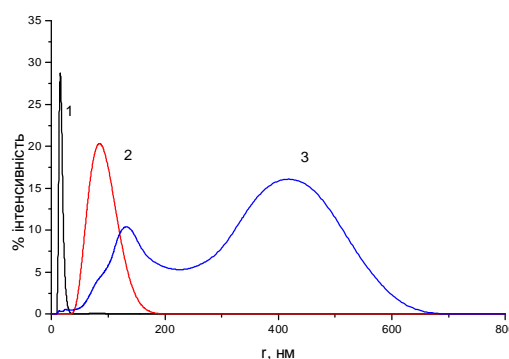
Рис. 5. Розподіл наночастинок магеміту з оболонкою на основі COOH -оліго(НВП)-МП (1, 3) та оліго(ВА-ко-МК)-МП (2, 4) за рН=7 (1, 2) та 11 (3, 4) за числом

Із результатів ДСР аналізу (рис. 5) бачимо, що основна фракція наночастинок магеміту з оболонкою з молекул оліго(ВА-ко-МК)-МП має гідродинамічний радіус $\sim 27\text{--}30$ нм і в системі знаходиться лише $\sim 1\%$ великих частинок.

Розміри та розподіл наночастинок магеміту за розміром залежать від концентрації оліго(ВА-ко-МК)-МП у розчині під час синтезу (рис. 6). Так, за концентрації ТОП $0,35\%$ спостерігається утворення частинок у широкому діапазоні розмірів. За збільшення концентрації ТОП середній розмір частинок зменшується, а їх розподіл за розміром стає вузьким. Це підтверджує перебіг темплатної нуклеації наночастинок у мікроколоїдних зонах, утворюваних поверхнево-активним ТОП у розчині. Із рис. 6, б бачимо, що за більшої концентрації ТОП основну фракцію становлять частинки маленького розміру, за зменшення концентрації до $0,45\%$ розмір частинок основної фракції збільшується, а за концентрації ТОП $0,35\%$ у розчині відбувається утворення більших частинок, а їх розподіл стає бімодальним.



а



б

Рис. 6. Розподіл за розміром наночастинок магеміту з оболонкою з оліго(ВА-ко-МК)-МП за концентрації 1% (1), $0,45\%$ (2), $0,35\%$ (3) за синтезу (а) та розподіл за розміром тих самих частинок, розрахований за числом (б)

Наночастинки магеміту, отримані темплатним синтезом, містять на поверхні адсорбовані молекули ТОП, які забезпечують їх агрегаційну та седиментаційну стабільність, реакційну здатність внаслідок наявності пероксидних та інших функціональних груп, що бачимо із ІЧ-спектрів (рис. 7).

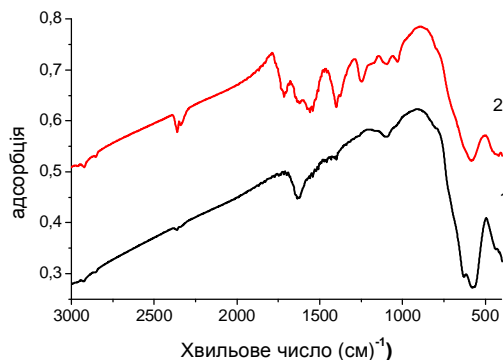


Рис. 7. ФП-ІЧ-спектр наночастинок магеміту, отриманих у присутності СООН-оліго(НВП)-МП (1) та оліго(ВА-ко-МК)-МП (2)

Смуги в області $2950\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$ та 1400 cm^{-1} належать до валентних коливань CH_2 -фрагментів полімерної оболонки наночастинок. Із збільшенням кількості полімеру на поверхні наночастинок збільшується інтенсивність смуг, що належать до валентних коливань цих фрагментів. У спектрі наночастинок, отриманих у присутності оліго(ВА-ко-МК)-МП, спостерігається інтенсивний широкий пік в області $1760\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, який належить до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ фрагментів вінілацетату та малеїнової кислоти. В ІЧ-спектрах наночастинок з оболонкою на основі оліго(ВА-ко-МК)-МП спостерігається характерна для полімерних кислот смуга в області $1550\text{--}1530\text{ cm}^{-1}$. У цьому спектрі спостерігаються смуги в області 1070 і 1025 cm^{-1} , які можна зарахувати до симетричних валентних коливань ефірного фрагмента вінілацетату.

Про наявність у структурі адсорбованих на поверхні наночастинок, отриманих у присутності СООН-оліго(НВП)-МП, його молекул свідчить смуга поглинання $\text{C}=\text{O}$ за 1650 cm^{-1} , яка у спектрі збігається зі смугою кристалізаційної води (широка смуга за $1650\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$). В ІЧ-спектрі наночастинок, отриманих в присутності цього ТОП, спостерігається смуга в області 1125 cm^{-1} , яку можна зарахувати до валентних коливань -C-N- фрагментів N-вінілпіролідону. Інтенсивна смуга в області $600\text{--}550\text{ cm}^{-1}$ належить до валентних коливань Fe-O.

Висновки. У цій роботі описано темплатний синтез функціональних наночастинок магеміту у присутності телехелатних олігопероксидів. Ми визначили залежності між розміром та розподілом наночастинок магеміту за розміром від рН-середовища, концентрації та природи олігопероксиду у розчині пі час синтезу. Також було встановлено, що розмір наночастинок значною мірою залежить від вмісту та розташування карбоксильних груп у темплатах.

1. Pankhurst Q.A., Connolly J, Jones S.K, Dobson J. *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine* // *J. Phys. D: Appl. Phys.* – 2003. – 36 – P. R167–R181. 2. Etienne Duguet, Sébastien Vasseur, Stéphane Mornet, Jean-Marie Devoisselle. *Magnetic nanoparticles and their applications in medicine*// *Nanomedicine.* – 2006. – Vol. 1, No. 2 – Pages 157–168. 3. Arun Kumar, Prasanna K. Jena, Sumita Behera, Richard F. Lockey, Subhra Mohapatra, Shyam Mohapatra. *Multifunctional Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery*// *Nanomedicine.* – 2010. – 6(1). – P. 64–69. 4. Frank Alexis, Eric Pridgen, Linda K. Molnar, Omid C. Farokhzad *Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles* // *Molecular Pharmaceutics* – 2008. – Vol. 5, No. 4, – P.505–515. 5. Jhunu Chatterjee, Yousef Haik, Ching-Jen Chen. *Polyethylene magnetic nanoparticle: a new magnetic material for biomedical applications*// *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* – 2002. – 246. – P. 382–391. 6. Zaichenko A., Mitina N., Shevchuk O., Rayevska K., Lobaz V., Skorokhoda T., Stoika R. *Development of novel linear, block and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles* // *Pure Appl. Chem.* – 2008. – Vol. 80, #11. – P. 2309–2326. 7. Horak D., Shagotova T., Mitina N., Trchova M., Boiko N.,

Babic M., Stoika R, Kovarova J., Hevus O., Benes M.J., Klyuchivska O., Holler P. and Zaichenko A. Surface-Initiated Polymerization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate from Heterotelechelic Oligoperoxide-Coated γ -Fe₂O₃ Nanoparticles and their Engulfment by Mammalian Cells// Chem. Mater. – 2011. – 23. – P. 2637–2649. 8. Galicia J.A., Sandre O., Cousin F. et al. Designing magnetic composite materials using aqueous magnetic fluids // J. Phys. Condens. Matter. – 2003. – № 15. – P. 1379–1402.

УДК 678: 541.64

Н.Г. Носова

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ ПОЛІМЕРІВ НА ОСНОВІ 3-АМІНОБЕНЗЕНБОРОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПОЛІ(N-ГІДРОКСИМЕТИЛАКРИЛАМІДУ)

© Носова Н.Г., 2014

Досліджено синтез полімерів на основі 3-амінобензенборонової кислоти та реакційноздатного полі(N-гідроксиметилакриламід) через полімераналогічні перетворення. Підтверджено їх структуру та встановлені оптимальні умови синтезу.

Ключові слова: біосенсор, гідрогель, глюкозочутливість.

The synthesis of polymers based on the 3-aminobenzenboronic acid and reactionary poly (N-hydroxymethylacrylamide) via polymer-analogous transformations were researched. The polymer structure was confirmed and the optimal synthesis conditions were determined.

Key words: biosensor, hydrogel, glucose sensitivity.

Постановка проблеми. У зв'язку зі стрімким зростанням кількості людей, хворих на цукровий діабет, проблема створення систем контролю рівня глюкози в крові, а також швидкості зміни її концентрації є надзвичайно важливою. Одним із напрямків вирішення проблем контролю рівня глюкози у крові є застосування сучасних глюкометрів. Серед нових типів глюкометрів на особливу увагу заслуговують біосенсорні глюкометри. Вони дають змогу фактично у будь-яких умовах виміряти рівень глюкози в крові і дуже швидко, протягом 10 с отримати результат. Загалом біосенсор – це електронний пристрій, основна функція якого – реєстрація сигналу, принцип роботи якого полягає у використанні біологічного матеріалу для реєстрації концентрації хімічних речовин. Прикладами можуть бути антитіла, клітини або ферменти. У результаті реакції між біологічним матеріалом і субстратом відбуваються зміни, які за допомогою відповідного перетворювача перетворюються в електричний сигнал. Біосенсор дає можливість уловлювати різні типи змін, такі як вивільнення тепла, світло, зміна рН або маси, потік електронів або утворення нових хімічних речовин.

Перспективними для створення біосенсорів та інших біомедичних систем є нові синтетичні полімерні матеріали – гідрогелі. Гідрогелі – це 3D зшиті полімерні матриці, здатні набрякати, поглинаючи великі кількості води (водних розчинів). Завдяки високій біосумісності з тканинами людського організму гідрогелі мають значний потенціал для використання з біомедичною метою [1]. Вони використовуються для одержання м'яких контактних лінз, перев'язочних матеріалів, іонообмінних мембран та інших продуктів [2, 3].

Гідрогелі широко досліджуються як системи контрольованої та цільової доставки ліків [4, 5] та біосенсори [6] завдяки своїм унікальним стимул-специфічним властивостям: ці гідрогелі набрякають або колапсують у відповідь на специфічні чинники зовнішнього середовища, такі як температура, рН, іонна сила або склад буферу. Навіть незначна зміна певного чинника приводить