

L. Kunitskaya, PhD
 larisa_kunitskaya@ukr.net,
 T. Zheltonozhskaya, Dr. Sci.
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

FUNCTIONALIZATION OF BLOCK COPOLYMERS COMPRISING POLYACRYLAMIDE AND POLY(ETHYLENE OXIDE)

The application of micelle-type polymeric nanocontainers is considered as one of the most perspective ways to solve the problem of a targeted delivery of toxic and poorly soluble drugs into certain cells of living organisms. Asymmetric micelle forming triblock copolymers (TBC) comprising polyacrylamide (PAAm) and polyethyleneoxide (PEO) have hydrophobic complex "core" formed by the hydrogen-bonded PEO/PAAm chains and hydrophilic "corona" of the surplus segments of longer PAAm blocks. They can bind colloid particles, organic substances and different ions in water solutions. The influence of the anticancer agent doxorubicin on the micellization process of mentioned TBC due to its interaction with the copolymer micelles opened new prospects for using such copolymers as nanocontainers for toxic and poorly soluble drugs. For the successful implementation of mentioned TBC for a drug delivery, they have to contain special ligands or vectors (saccharides, peptides, proteins or antibodies). Such vectors can recognize corresponding receptors on a cellular surface, interact with them, and penetrate into the intracellular space by the endocytosis pathway. In order to introduce the necessary vectors into TBC, corona forming PAA blocks have to contain active groups. In this aspect the methods of TBC functionalization are particularly important. Reactions of polymer analogous modification are well known, comparatively simple and reliable method of functional groups transformation. In the present work the polymer- analogous conversion of triblock copolymers (TBC) PAAm-*b*-PEO-*b*-PAAm by the aminomethylation reaction in PAAm blocks under the effect of dimethylamine and formaldehyde (Mannich's reaction) was studied. Kinetic investigations of the Mannich's reaction in TBC as compared to that in pure PAAm were performed by potentiometric titration. It was established that products of copolymers and PAAm aminomethylation possess the properties of polyampholits. The existence of two competitive polymer-analogous transformations in PAAm chains such as aminomethylation and alkaline hydrolysis of amide groups was established and discussed.

Keywords: block copolymers, polyacrylamide, polyethyleneoxide, aminomethylation, potentiometric titration.

УДК 541.64

О. Харченко, асп.
 oksana_kharchenko@ukr.net;
 Д. Мерживський, студ.;
 В. Смокал, канд. хім. наук;
 О. Колендо, д-р хім. наук
 КНУ імені Тараса Шевченка, Київ;
 А. Попова, асп.;
 М. Фрасинюк, канд. хім. наук
 Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

СИНТЕЗ НОВИХ МЕТАКРИЛАТІВ 6-ГІДРОКСИАУРОНІВ

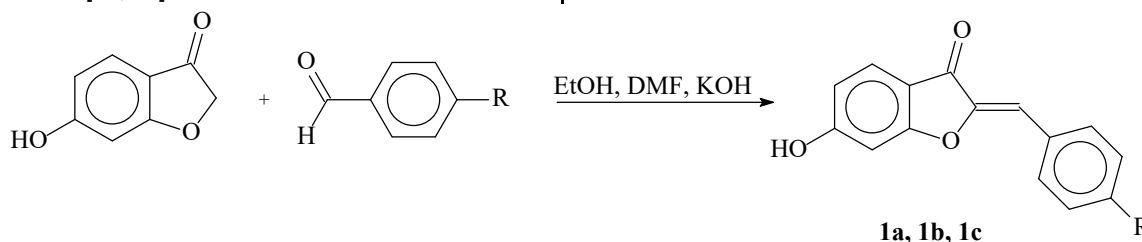
Реакцією конденсації 6-гідроксибензофуран-3-ону з ароматичними альдегідами синтезовано нові (2*Z*)-6-гідрокси-2-(4-*R*-бензиліден)-1-бензофуран-3(2*H*)-они та їх подальшим ацилюванням – нові (2*Z*)-6-метакрилокси-2-(4-*R*-бензиліден)-1-бензофуран-3(2*H*)-они для створення полімерів спеціального призначення.

Ключові слова: 6-гідроксибензофуран-3-он, 6-гідроксиаурони, метакрилові мономери.

Вступ. Аурони, 2-бензиліденбензофуран-3-(2*H*)-они, складають міночний підклас флавоноїдів, які містяться в рослинах родин Складноцвітні (*Compositae*), Бобові (*Leguminosae*), Розові (*Rosaceae*), Маренові (*Rubiaceae*), Осокові (*Syringaceae*), тощо. В рослинах аурони відіграють роль пігментів, надаючи жовтий та помаранчевий колір квітам, а також фітоалексинів – антибактеріальних та протигрибкових речовини, що виробляються рослиною у відповідь на інфекцію патогенів, забезпечуючи захист рослин від бактеріальних та грибових збудників.

Дослідження *in vitro* показали, що природні аурони та їх синтетичні аналоги виявляють антибактеріальну [1], противірусну [2], протипаразитичну [3, 4], антиоксидантну [5, 7] та протиракову [8, 9] активність.

Досліджено, що синтетично отримані аурони мають *Z*-конфігурацію екзоциклічного подвійного зв'язку і здатні до фотоізомеризації у відповідні *E*-ізмери при їх УФ-опроміненні [10, 11].



де R = –H (**a**), –NO₂ (**b**), –N(CH₃)₂ (**c**).

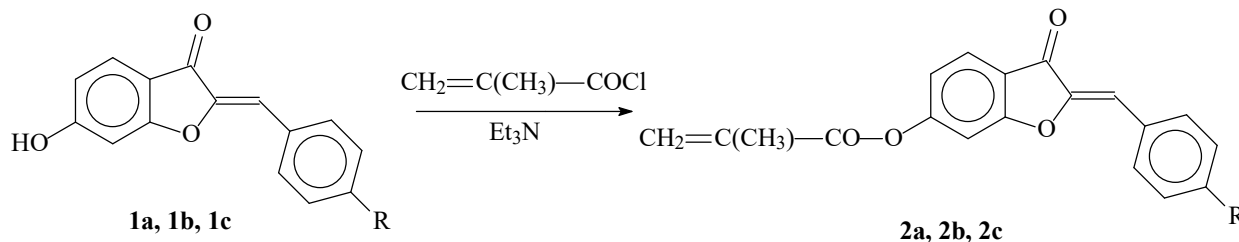
Далі їх ацилюванням хлорангідридом метакрилової кислоти у присутності триетиламіну як акцептора HCl

Тому отримання полімерів, що містять ковалентно введені фрагменти ауронів, є актуальним завданням.

Результати дослідження та їх обговорення. Метою роботи був синтез метакрилових мономерів на основі нових (2*Z*)-6-гідрокси-2-(4-*R*-бензиліден)-1-бензофуран-3(2*H*)-онів для подальшого вивчення їх полімеризаційної здатності в радикальній полімеризації і одержання нових полімерів для можливого застосування в оптоелектроніці та фотоніці.

Для цього, виходячи з 6-гідроксибензофуран-3-ону за допомогою реакції конденсації з ароматичними альдегідами в суміші етанолу, ДМФА та розчину луку одержано 6-гідроксиаурони **1a**, **1b** та **1c**:

при охолодженні одержано нові метакрилові похідні відповідних 6-гідроксиауронів **2a**, **2b** та **2c**:



де R = -H (**a**), -NO₂ (**b**), -N(CH₃)₂ (**c**).

Будову одержаних сполук доведено методами ПМР-та ІЧ-спектроскопії. Як і слід було очікувати, при збільшенні електроноакцепторності замісника **R** в ¹H ЯМР спектрах нових сполук **1a, 1b** та **1c** спостерігається зсув сигналів всіх протонів в слабке поле, причому для протонів H4, H5 та H7 він незначний (0,05–0,11 м.ч.), для протону групи C=CH – середній (до 0,21 м.ч.) та для протонів бензольного кільця H2'', H3'', H5'' та H6'' – досить значний (0,53–1,43 м.ч.). Заміщення протону -OH групи на метакрильну групу призводить до зсуву сигналів всіх протонів сполук **2a, 2b** та **2c** в слабке поле, причому для протонів бензольного кільця H2'', H3'', H5'' та H6'' – він незначний (0,01–0,05 м.ч.), протонів H4, H5 та H7 він більший (0,18–0,40 м.ч.), а для протону групи C=CH – найбільший (до 0,66 м.ч.).

Нові метакрилові похідні – це слабо забарвлені кристалічні мономери з досить високою температурою топлення, стійкі при збереженні на повітрі.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записано на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС, ІЧ спектри – на приладі Perkin Elmer BX в КВг. Температури топлення речовин виміряно на малогабаритному спостережальному столі типу Voetius з приладом для спостереження РНМК 0.5 фірми VEB Analytic.

Загальна методика синтезу 6-гідроксиауронів. До розчину 6-гідроксибензофуран-3-ону (1,5 г, 10 ммоль) в суміші етанолу (10 мл) і ДМФА (10 мл) додають ароматичний альдегід (10 ммоль) та 50%-й водний розчин гідроксиду калію (2,3 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури 4–6 годин (кінець реакції контролюють методом ТШХ). Реакційну суміш вливають в 50 мл гарячої води при інтенсивному перемішуванні та нейтралізують концентрованою хлоридною кислотою до рН 6–7. Після охолодження осад, що випав, фільтрують та промивають водою. Після перекристалізації осад з суміші ДМФА та метанолу отримують 6-гідроксиаурони у формі жовтої або червоної кристалічної речовини.

(2Z)-2-бензиліден-6-гідрокси-1-бензофуран-3(2H)-он (1a). Жовта кристалічна речовина, t_{пл} 259–260°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, 6,61–6,68 (3H, m, -C=CH, 2a, 7-H), 7,44 (3H, m, 3', 4', 5'-H), 7,55 (1H, d, ³J = 8,4 Hz, 4-H), 7,89 (2H, d, ³J = 7,5 Hz, 2', 6'-H), 10,98 (1H, s, 6-OH)

(2Z)-2-[4-(диметиламіно)бензиліден]-6-гідрокси-1-бензофуран-3(2H)-он (1b). Червона кристалічна речовина, t_{пл} 242–244°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 3,20 (6H, s, NMe₂), 6,61 (1H, s, -C=CH), 6,615 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-7), 6,65 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz, H-5), 6,72 (2H, d, ³J = 8,5 Hz, H-3', 5'), 7,50 (1H, d, ³J = 8,5 Hz, H-4), 7,73 (2H, d, ³J = 8,5 Hz, H-2', 6'), 10,74 (1H, s, 6-OH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3072, 2960, 1674, 1644, 1580, 1455, 1376, 1315, 1285, 1249, 1207, 1154, 1131, 1109, 770, 684.

(2Z)-6-гідрокси-2-(4-нітробензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-он (1c). Жовта кристалічна речовина, t_{пл} 249–251°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,695 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz, H-5), 6,725 (1H, d, J = 2,0

Hz, H-7), 6,82 (1H, s, -C=CH), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-4), 8,14 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-2', 6'), 8,26 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-3', 5'), 11,15 (1H, s, 6-OH).

Загальна методика синтезу 6-метакрилоксиауронів. До розчину (6,30 ммоль) (2Z)-6-метакрилокси-2-(4-R-бензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону в 10 мл тетрагідрофурану та 0,4 мл ДМФА, додають 1,28 мл (12,67 ммоль) триетиламіну (ТЕА) та, по краплях, додають 0,66 мл (6,31 ммоль) хлорангідриду метакрилової кислоти (ХМАК) при 0°C та постійному перемішуванні. Через 4 години реакційну суміш вливають на лід. Осад, що утворився відфільтровують та висушують. Перекристалізацію проводять з суміші толуол:гексан (1:2). Вихід 60–80%

(2Z)-2-бензиліден-6-метакрилокси-1-бензофуран-3(2H)-он (2a). Світло-жовті кристали з T_{пл} 129°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, 2,07 (3H, s, CH₃), 5,90 (s, -C=CH (cis)), 6,36 (s, -C=CH (trans)), 7,07 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz, H-5), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-7), 7,33 (1H, s, -C=CH), 7,83 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-4), 7,39–7,48 (2H, m, H-2', 6'), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-3', 5').

IR (KBr, cm⁻¹): 3072, 3041, 2960, 1734, 1714, 1660, 1606, 1452, 1436, 1316, 1272, 1250, 1188, 1144, 1127, 1098, 966, 942, 770, 684.

(2Z)-2-[4-(диметиламіно)бензиліден]-6-метакрилокси-1-бензофуран-3(2H)-он (2b). Помаранчова кристалічна речовина, t_{пл} 153°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, 2,06 (3H, s, CH₃), 3,05 (6H, s, NMe₂), 5,88 (s, -C=CH (cis)), 6,35 (s, -C=CH (trans)), 7,05 (1H, dd, J = 8, 2,0 Hz, H-5), 7,00 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-7), 7,38 (1H, s, -C=CH), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz, H-4), 8,18 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-2', 6'), 8,28 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-3', 5').

(2Z)-6-метакрилокси-2-(4-нітробензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-он (2c). Жовта кристалічна речовина, t_{пл} 220°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, 2,07 (3H, s, CH₃), 5,91 (s, -C=CH (cis)), 5,91 (s, -C=CH₂ (trans)), 7,05 (1H, dd, J = 8, 2,0 Hz, H-5), 7,00 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-7), 7,38 (1H, s, -C=CH), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz, H-4), 8,18 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-2', 6'), 8,28 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-3', 5').

Висновки. Таким чином, виходячи з 6-гідроксибензофуран-3-ону, нами запропоновано препаративно простий та ефективний метод синтезу (2Z)-6-метакрилокси-2-(4-R-бензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-онів, який характеризується достатньо високими виходами за досить м'яких умов.

Список використаних джерел

- Khan M., Mueed M. A. Indian J. Chem., 2004, 43B, 1794–1797.
- Hu Q., Zhang Y. et al. Heterocycles, 2012, 85, 1925–1931.
- Kayser O., Kiderlen A. F., Brun R. Planta Med., 2001, 67, 718–721.
- Kayser O., Kiderlen A. F., Folkens U., Kolodziej H. Planta Med., 1999, 65, 316–319.
- Detsi A., Majdalani M., Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D., Kefalas P. Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 8073–8085.
- Milovanovic M., Picuric-Jovanovic K., Djermanovic V., Stefanovic M. J. Serb. Chem. Soc., 2002, 67, 7–15.
- Venkateswarlu S., Panchagnula G. K., Subbaraju G. V. Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 2183–2185.
- Lawrence N. J., Rennison D., McGown A.T., Hadfield J.A. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 3759–3763.

9. Hong-May Sim, Chong-Yew Lee, Pui Lai Rachel Ee, Mei-Lin Go. Eur. J. Pharm. Sci., 2008, 35, 293–306.

10. Brady B. A., Kennedy J. A., O'Sullivan W. I. Tetrahedron, 1973, 29, 359–362.

11. Hastings J. S., Heller H. G. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1972, 1, 2128–2132.

Надійшла до редколегії 21.06.16

О. Харченко, асп.
oksana_kharchenko@ukr.net,
Д. Мержиевский, студ.,
В. Смокал, канд. хим. наук,
А. Колендо, д-р хим. наук
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев
А. Попова, асп.,
М. Фрасинюк, канд. хим. наук,
Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев

СИНТЕЗ НОВЫХ МЕТАКРИЛАТОВ 6-ГИДРОКСИАУРОНОВ

Реакцией конденсации 6-гидроксибензофуран-3-она с ароматическими альдегидами синтезированы новые (2Z)-6-гидрокси-2-(4-R-бензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-оны и их последующим ацилированием – новые (2Z)-6-метакрилокси-2-(4-R-бензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-оны для создания полимеров специального назначения.

Ключевые слова: 6-гидроксибензофуран-3-он, 6-гидроксиауроны, метакриловые мономеры.

O. Harchenko, PhD-student
oksana_kharchenko@ukr.net,
J. Merzhyievskiy, student,
V. Smokal, PhD,
A. Kolendo, Dr. Sci.,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv,
A. Popova, PhD-student,
M. Frasyuk, PhD,
Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry NAS Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS OF NEW METHACRYLATES OF 6-HYDROXYAURONES

Natural aurones and their synthetic analogues exhibit antibacterial, antiviral, antioxidant and anti-cancer activity. We have known that synthetically derived aurone Z-configuration of the exocyclic double bond and capable of photoisomerization in the corresponding E-isomers in their UV irradiation.

For creation novel polymers of special application, by using condensation reaction of 6-hydroxybenzofuran-3-one with benzaldehydes in the mixture of ethanol, DMF and alkalis were synthesized new (2Z)-6-hydroxy-2-(4-R-benzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-ones. Then their acylation by methacryloyl chloride and at the present triethylamine were synthesized new methacrylic derivatives of (2Z)-6-hydroxy-2-(4-R-benzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-ones.

So, we have proposed simple and effective method for the synthesis of (2Z)-6-metakryloksy-2-(4-R-benzyliden)-1-benzofuran-3(2H)-ones with high yields at very mild conditions. New methacrylic derivatives are solids with relatively high melting points, resistant while maintaining the air and not deeply colored crystalline monomers.

The structure of synthesized substances were characterized and evaluated by ¹HNMR, IR spectroscopy. Then we will investigate their polymerization activity of the homo- and copolymerization. These novel polymers with biological activity can be potentially useful for application in medicine, optoelectronics and photonics.

Keywords: 6-hydroxybenzofuran-3-one, 6-hydroxyaurones, methacrylates

УДК 541.64

О. Харченко, асп.
oksana_kharchenko@ukr.net;
В. Смокал, канд. хим. наук;
О. Крупка, канд. хим. наук;
О. Колендо, д-р хим. наук
КНУ имени Тараса Шевченка, Київ

ПОЛІМЕРИ З ХІНОЛІНОВИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Синтезовано нові метакрилові стирилемістні мономери та полімери на їх основі, будову доведено спектральними методами. Для дослідження полімеризаційної здатності одержаних мономерів у радикальній полімеризації було вивчено кінетику їх термоініційованої гомо- та кополімеризації дилатометричним методом в розчині у присутності АІБН як ініціатора в атмосфері аргону, та встановлено їх кінетичні закономірності. Визначено склад, температури склування та розраховано молекулярні маси синтезованих полімерів.

Ключові слова: хіноліни, метакрилати, полістирилхіноліни

Вступ. В ході пошуку нових більш ефективних матеріалів для запису і збереження інформації переважають фотохромні матеріали. Серед них цікавими об'єктами та найбільш перспективними сполуками є стирилхіноліни. Реакція фотоізомеризації стирилхінолінів є однією з найважливіших реакцій, теоретичні та прикладні аспекти якої активно досліджуються протягом останніх років [1–3]. Її прикладні аспекти пов'язані, насамперед, з фотохромними властивостями стирилхінолінового фрагменту, які можуть бути використані для створення нових засобів запису і обробки інформації, а також для різних фотоперемікачів і логічних пристроїв [4–6].

Серед наукових напрямків, що розвиваються в галузі фотохромних матеріалів, значне місце посідають до-

слідження, спрямовані на створення та вивчення фотоактивних полімерів [7–8]. Фоторегуляція оптичними та нелінійно-оптичними властивостями таких полімерів дозволяє створювати фотоактивні матеріали для запису і збереження оптичної інформації.

В літературі значну увагу приділено вивченню фотооптичних процесів характерних для дихроїчних барвників, таких, як азобензолні барвники, хризофеніни, спіропірани, піроксазени, стильбени та інші сполуки, що класифікуються за структурними елементами [9]. Значно менше уваги приділено 2- і 4-стирилхінолінам, для яких описано особливості проходження транс-цис фотоізомеризації та зворотного процесу [2, 6]. Наявність додаткових функціональних груп в молекулах диариле-