

ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ ИМ.  
Б.П. КОНСТАНТИНОВА НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО  
ЦЕНТРА «КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ» – ИНСТИТУТ  
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

---

*На правах рукописи*

**Козина  
Нина Дмитриевна**

**ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКТОЛУЧЕВЫЕ  
ПОЛИАЛКИЛЕНИМИНЫ**

Специальность 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, доцент  
Теньковцев Андрей Витальевич

Санкт-Петербург  
2026

## **Список используемых сокращений**

$^1\text{H}$  ЯМР спектроскопия – спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса  
УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая (электронная абсорбционная) спектроскопия  
DP – степень полимеризации  
ГПХ – гель-проникающая хроматография  
 $M_n$  – среднечисленная молекулярная масса  
 $M_w$  – средневесовая молекулярная масса  
 $D$  – показатель полидисперсности  
K4 – каликс[4]арен  
K8 – каликс[8]арен  
Ох – 2-алкил-2-оксазолин  
Oxzin – 2-алкил -5,6-дигидро-4Н-оксазин  
Me – метил-  
Et – этил-  
i-Pr – изопропил-  
ККМ – критическая концентрация мицеллообразования

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Миктолучевые полимеры.....	15
1.2. Подходы получения миктолучевых полимеров: «прививка через» .....	17
1.2.1. Различные синтетические методы подхода «прививка «через» .....	19
1.3. Подходы получения миктолучевых полимеров: “in–out”.....	23
1.4. Подходы получения миктолучевых полимеров: «прививка «от».....	25
1.4.1. Различные синтетические методы подхода "прививка от " .....	26
1.4.1.1. ATRP .....	26
1.4.1.2. RAFT .....	28
1.4.1.3. Получение трёхлучевых миктозвёзд подходом "прививка от".....	30
1.5. Методы получения миктолучевых полимеров “grafting onto” .....	35
1.6. Стимул-чувствительные звездообразные полиоксазолины .....	39
1.7. Синтез звездообразных полиоксазолинов .....	40
1.8. Заключительные замечания и постановка задач диссертации .....	53
2.1. Исходные вещества, материалы и их подготовка.....	56
2.2. Методики синтеза промежуточных соединений .....	58
2.2.1. 25,26,27,28-тетра(метокси(карбонилметокси))-каликс[4]арен .....	58
2.2.2. 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетра-кис (гидразидкарбонил- метокси)каликс[4]арена.....	58
2.2.3. 5,11,17,23,29,35,41,47-окта(трет-бутил)-49,50,51,52,53,54,55,56- окта(гидрокси)каликс[8]арен [161] .....	59
2.2.4. 49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арен [162] .....	59
2.2.5. 49,50,51,52,53,54,55,56- окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арен[162] .....	60
2.2.6. 5,11,17,23,29,35,42,47-окта(хлорсульфонил)-49,50,51,52,53,54,55,56- окта(метокси(карбонилметокси))-каликс[8]арен [162].....	60
2.2.7. Октагидразид окта-кис(карбоксиметокси)каликс[8]арена .....	61

2.2.8. Гексадекагидразид окта-кис(карбоксиметокси)окта-кис- сульфонилкаликс[8]арена .....	61
2.2.9. Гексааза[2 <sub>6</sub> ]ортопараациклофан (1,4,11,14,21,24-Гексааза- (2,3:12,13:22,23)-трибутиено-(6,9:16,19:26,29)-триэтено-2Н,3Н,12Н,22Н,23Н- (30)-аннулен) [163].....	62
2.2.10. N-([4-хлорсульфонил]фенил)малеимид [164].....	62
2.2.11. α-Метокси-ω-(4-толуолсульфонилокси)полиэтиленгликоль .....	63
2.2.12. α-Метокси-ω-(2-аминоэтилокси)полиэтиленгликоль .....	63
2.3. Методики синтеза полимеров .....	63
2.3.1. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6- дигидро-4Н-оксазинов. Общая методика .....	63
2.3.2. Синтез 4-х лучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6- дигидро-4Н-оксазинов.....	64
2.3.2.1. Синтез линейных поли-2-этил-2-оксазолинов, поли-2-изопропил-2- оксазолинов, поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и поли-2-изопропил-5,6- дигидро-4Н-оксазинов.....	64
2.3.2.2. Синтез 4-х лучевых звездообразных полимеров с каликс[4]ареновым ядром .....	65
2.3.3. Синтез 16-лучевых поли-2-алкил-2-оксазинов с каликс[8]ареновым ядром .....	66
2.3.3.1. Синтез образцов линейных поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2- изопропил-2-оксазолина.....	66
2.3.3.2. Синтез 16-лучевых гомо поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым ядром .....	66
2.3.4. Синтез 6-лучевых поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексаазоциклофановым ядром .....	67
2.3.4.1. Синтез образцов линейных поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов .....	67
2.3.4.2. Синтез блок-сополимеров поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин- поли- 2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин .....	67

2.3.4.3. Синтез 6-лучевых поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексаазоциклофановым ядром .....	68
2.3.5. Синтез поли-2-алки-2-оксазолиновых щёток. ....	69
2.3.5.1. Синтез поли-2-этил-2-оксазолинового макромономера .....	69
2.3.5.2. Синтез поли-2-изопропил-2-оксазолинового макромономера .....	69
2.3.5.3. Синтез поли-2-алкил-2-оксазолиновых щёток .....	70
2.3.6. Синтез миктолучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым центром ветвления .....	70
2.3.6.1. Синтез 8-лучевого звездообразного поли-2-алкил-2-оксазолина с каликс[8]ареновым ядром. Общая методика .....	70
2.3.6.1.1. 8-лучевой- звездообразный поли-2-этил-2-оксазолин .....	70
2.3.6.1.2. 8-лучевой- звездообразный поли-2-изопропил-2-оксазолин .....	71
2.3.6.2. Введение ацилгидразидных групп в нижний обод каликс[8]аренового ядра 8-ми лучевого поли-2-алкил-2-оксазолина.....	71
2.3.6.3. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов.....	71
2.3.6.4. Синтез 16-лучевых звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым ядром .....	72
2.3.7. Синтез миктолучевых полимеров с каликс[8]ареновым центром ветвления и лучами поли-2-алкил-2-оксазолина и полиэтиленгликоля ...	73
2.3.7.1.Синтез восьмилучевого полиэтиленгликоля с каликс[8]ареновым центром ветвления .....	73
2.3.7.2. Введение ацилгидразидных групп в 8-лучевой полиэтиленгликоль	73
2.3.7.3. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов.....	73
2.3.7.4. Синтез 16-лучевых звездообразных миктополимеров.....	74
2.4. Методы исследования полимеров .....	74
2.4.1. Селективная деструкция звездообразных полимеров с функционализацией полимерными лучами в верхнем ободе каликс[n]арена .....	74
2.4.2. Методы исследования структуры и свойств синтезированных соединений и полимеров .....	57

2.4.3. Определение температуры фазовых переходов в водных растворах полимеров .....	75
2.4.4. Определение константы сополимеризации.....	75
2.4.5. Определение коэффициента распределения полимера в системе н-октанол-вода .....	77
2.4.6. Исследование эффективности очистки песка от нефтяных загрязнений .....	78
2.4.6.1. Приготовление искусственно загрязненных образов песка .....	78
2.4.6.2. Методика экстракции нефти из загрязненного песка .....	78
2.4.7 . Определение критической концентрации мицеллообразования ....	79
2.4.8. Определение состава комплексов полимер-куркумин. Диаграмма Джоба .....	79
2.4.9. Определение констант связывания куркумина в растворах полимеров .....	80
2.4.10. Комплексообразование полимер-европий .....	81
2.4.10.1. Определение соотношения компонентов в комплексе .....	81
2.4.10.2. Определение константы связывания комплекса полимер-европий	81
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>83</b>
3.1. Синтез звездообразных полиоксазолинов и поли-5,6-4Н-дигидрооксазинов методом «прививка на» с использованием гидразидов каликсаренкарбоновых кислот в качестве обрывателей полимеризации .....	83
3.1.1. Выбор объекта для использования в качестве обрывателя .....	83
3.1.2 Синтез звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с гидразидами каликс[8]арена в качестве обрывателя .....	92
3.1.3 Синтез звездообразных поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексааза[2 <sub>6</sub> ]ортопараациклофановым ядром.....	94
3.2. Синтез звездообразных полимеров макроструктуры с каликс[8]ареновым центром ветвления .....	98
3.2.1. Синтез звездообразных полимеров макроструктуры с поли-2-алкил-2-оксазолиновыми лучами.....	98

3.2.2. Синтез звездообразных полимеров макроструктуры с ПЭГ и поли(2-алкил-2-оксазолин)овыми лучами.....	102
3.3. Синтез открытоцепных аналогов – альтернантных полимерных щёток поли-2-этил-2-оксазолина – поли-2-изопропил-2-оксазолина.....	111
3.4. Исследование влияния строения звездообразных полимеров на их термочувствительность .....	115
3.5. Исследование процессов комплексообразования звездообразных полиалкилениминов .....	118
3.6. Использование термочувствительных полиоксазолинов для очистки природных объектов от нефтяных загрязнений .....	123
ВЫВОДЫ .....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

## **ВВЕДЕНИЕ**

Звездообразные полимеры занимают особое место в науке о полимерах вследствие их необычного поведения в растворах и расплавах, по сравнению с линейными. За последние годы достигнуты значительные успехи в развитии методов синтеза звездообразных полимеров с использованием методов анионной, катионной и контролируемой радикальной полимеризации [1]. Как известно, симметричные звездообразные полимеры представляют собой простейший классический тип разветвленных молекул, поэтому их поведение в селективных растворителях, в расплаве, в массе или на границе раздела фаз характеризует влияние разветвленности и химической природы лучей на практически все значимые свойства полимеров. Интерес к сферическим щеткам со смешанным строением лучей и связанной с этим возможностью практического использования полимеров данного класса в настоящее время исключительно высок. Приоритетными направлениями использования звездообразных полимеров в настоящее время считаются медицина, биотехнология и биоинженерия [2].

В последнее время объектами особого внимания являются звездообразные биосовместимые и стимул-чувствительные полимеры, широко используемые для разработки так называемых “умных” полимерных материалов, которые, например, могут быть использованы для контролируемой доставки лекарственных препаратов в пораженный орган [3]. К подобному классу полимеров относятся поли(2-алкил-2-оксазолин)ы и поли-(5,6-дигидро-2-алкил-2-оксазин)ы, представляющие собой N-ацилированные полиэтилен- и 1,3-полипропиленимины, соответственно. Биосовместимость, нетоксичность, устойчивость к действию ферментов, способность к образованию комплексов с низкомолекулярными соединениями, термочувствительность в водных растворах позволяет рассматривать эти полимеры в качестве перспективной основы для получения лекарственных препаратов.

Широкие перспективы практического применения термочувствительных ацилированных полиалкилениминов стимулировали исследования в области

синтеза и изучения свойств разветвлённых полимерных систем, в том числе звездообразных полимеров с поли(2-алкил-2-оксазолин)- и поли(2-алкил-5.6-дигидрооксазин)овыми лучами. Гидродинамические характеристики и физико-химические свойства звездообразных полимеров в значительной степени определяются структурой их центра ветвления. В частности, наличие способного к комплексообразованию макроциклического фрагмента в центре ветвления звездообразного полимера обуславливает возможность образования соединений включения типа “гость – хозяин” с органическими и неорганическими субстратами.

Описанные в литературе звездообразные поли(2-алкил-2-оксазолин)ы в большинстве своём относятся к звездообразным полимерным системам с низкомолекулярными центрами ветвления простой структуры пентаэритритного, бензольного, аллильного типов, обладающими низкой функциональностью[4]. Известно лишь небольшое число работ, посвящённых синтезу звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов сложной архитектуры с функциональными макроциклическими, полимерными или гибридными центрами ветвления металлоганического типа. Показано, что, благодаря своим физико-химическим свойствам и характеристикам, эти полимерные системы перспективны для различных биомедицинских применений. Тем не менее, сведения о закономерностях проявления свойств аналогичных полимеров сложной архитектуры разрознены, а систематические исследования зависимостей физико-химических свойств звездообразных поли-N-ацетилалкилениминов от их молекулярной массы, химического строения полимерных лучей и конфигурации центра ветвления не проводились. Недостаточный объём экспериментального материала, полученного на сегодняшний день, существенно сдерживает решение фундаментальной задачи по установлению корреляции между структурой и свойствами сферических щеток данного типа. Это определяет **актуальность** задачи по разработке новых синтетических подходов к получению звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов и поли(2-алкил-5.6-дигидрооксазин)ов с функциональным макроциклическим центром ветвления с

заданными молекулярно-массовыми и структурными характеристиками лучей различной природы.

**Целью настоящей диссертационной работы** является разработка новых подходов к синтезу звездообразных термочувствительных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов/поли(2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазин)ов/полиэтиленоксидов, содержащих лучи различной химической структуры.

Для достижения указанной цели были решены **следующие задачи:**

- Синтез полифункциональных обрывателей гидразидного типа на основе тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена;
- Установление оптимальных условий синтеза звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов с каликс[n]ареновыми центрами ветвления методом «прививка на» с использованием в качестве обрывателя гексааза[26]ортопарациклофана, гидразидов тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена, а также структурно-аналогичных сульфонилгидразидов;
- Синтез образцов звездообразных сферических щеток микто-структуры, содержащих лучи поли(2-алкил-2-оксазолин)ов, поли(2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазин)ов, полиэтиленоксида с каликс[n]ареновым центром ветвления;
- Исследование термочувствительности синтезированных звездообразных полимеров;
- Количественное определение гидрофильно-гидрофобного баланса в зависимости от строения полимеров исследуемого типа;
- Исследование процессов самоорганизации синтезированных звездообразных полимеров в водных растворах, определение критических концентраций мицеллообразования.

**Методы исследования:** для получения полифункциональных инициаторов, обрывателей, модельных соединений и мономеров использовались современные методы органического синтеза, выделения и очистки целевых соединений, в том числе фракционная перегонка, флеш-хроматография, дробная кристаллизация и др.

Для исследования структуры синтезированных полифункциональных инициаторов и звездообразных полимеров использовали методы  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии и абсорбционной спектроскопии в видимом и ультрафиолетовом диапазоне спектра, а также методы количественного элементного анализа. Анализ молекулярно-массовых характеристик звездообразных полимеров проводили методами статического и динамического светорассеяния, диффузии и седиментации. Для определения молекулярно-массовых характеристик полимерных лучей синтезированных звездообразных полимеров использовали метод гель-проникающей хромотографии (ГПХ). Термочувствительные свойства синтезированных звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов изучали с применением метода турbidиметрии и статического светорассеяния. Определение критической концентрации мицеллообразования синтезированных полимеров в водных растворах проводили методом солюбилизации гидрофобного красителя с применением абсорбционной спектроскопии.

**Научная новизна** работы состоит в том, что:

- Впервые осуществлен синтез звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов методом «прививка на» с использованием в качестве обрывателей гидразидов тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена, а также гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофана (по ИЮПАК номенклатуре - 1,4,11,14,21,24-Гексааза-(2,3:12,13:22,23)-трибутиено-(6,9:16,19:26,29)-триэтено-2Н,3Н,12Н,22Н,23Н-(30)-аннулен);
- Синтезированы новые обрыватели гидразидного типа на основе каликс[4]- и каликс[8]аренов с терминирующими группами, введёнными как в нижний, так и в верхний кольцевой обод макроцикла;
- Впервые, при использовании звездообразных полиоксазолинов с каликсареновым центральным ядром, функционализированных гиразидными группами по противоположному ободу макроцикла, синтезированы сферические полимерные щетки со смешанной структурой привитых цепей, содержащих лучи

поли-2-алкил-2-оксазолина,                    поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазина                    и  
полиэтиленоксида;

- Получены углубленные представления о взаимосвязи между химическим строением лучей, конфигурацией макроциклического центра ветвления, молекулярно-массовыми характеристиками звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и физико-химическими свойствами их водных растворов.

**Практическая значимость** работы состоит в том, что разработанные новые подходы к получению звездообразных термочувствительных сферических щеток заданной структуры с макроциклическими каликс[4]- и каликс[8]ареновыми центрами ветвления существенно расширяют синтетический потенциал химии поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. Показано, что синтезированные звездообразные полимеры проявляют термочувствительные свойства в водных растворах и могут образовывать водорастворимые полимерные комплексы с гидрофобными органическими соединениями, в том числе с компонентами нефти, что позволяет рассматривать возможность их практического применения для очистки объектов от загрязнения нефтепродуктами.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Гидразиды карбоновых и сульфокислот могут быть использованы в качестве обрывателей цепи поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов, что, в случае полифункциональных гидразидов, может быть эффективно применено для синтеза звездообразных полимеров с макроциклическим центром ветвления;
- Применение сульфонилхлоридных производных каликс[n]аренов в качестве полифункциональных инициаторов для синтеза звездообразных полимеров, с последующей их функционализацией гидразидными группами и использованием полученных соединений для обрыва растущих цепей 2-алкил-2-оксазолинов, является эффективным подходом к синтезу сферических щеток со смешанной структурой лучей;

- Водные растворы сферических щеток с привитыми поли(2-алкил-2-оксазолин)овыми цепями характеризуются одним температурно-индуцированным фазовым переходом, причем его температура в большей степени определяется гидрофобным блоком;
- Звездообразные поли(2-алкил-2-оксазолин)ы образуют водорастворимые полимерные комплексы с низкомолекулярными гидрофобными органическими соединениями и ионами редкоземельных элементов, пригодными для использования как в биомедицинских приложениях, так и для очистки природных объектов от загрязнения нефтепродуктами.

**Обоснованность и достоверность** результатов проведённых исследований и выводов на их основе обеспечивается комплексным исследованием синтезированных объектов, установлением и подтверждением их химической структуры с использованием современных экспериментальных методов, воспроизводимостью экспериментальных данных, согласованностью полученных характеристик и зависимостей с имеющимися в литературе данными.

**Апробация работы:** основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: 8th International Bakeev conference “Macromolecular nanoobjects and Polymer nanocomposites” (2020), II Коршаковская Всероссийская с международным участием конференция «Поликонденсационные процессы и полимеры» (2021), 16-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (2022), XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (2023), XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (2023), Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (2023).

**Работа выполнена** в лаборатории “Анизотропных и структурированных полимерных систем” филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений в соответствие с планом научно-исследовательской работы филиала и при финансовой поддержке грантов РНФ 23-13-00205 “Звездообразные блок-сополимеры поли-2-алкил-2-оксазинов и их термочувствительные комплексы с гидрофобными низкомолекулярными веществами”, РНФ 22-23-00280 “Термочувствительные полиротаксаны на основе блок-сополимеров поли-2-алкил-2-оксазолинов и полиэтиленоксида” и гранта президента МК-2699.2021.1.3. “Новые стимул-чувствительные звездообразные полипептоиды: синтез, структура и конформация, самоорганизация в растворах и комплексообразование с лекарственными веществами”.

**Публикации:** по материалам диссертации опубликованы 14 статей в отечественных и зарубежных журналах и тезисы 21 доклада на научных конференциях и симпозиумах.

**Личный вклад автора** состоял в непосредственном участии на всех этапах работы: постановке задач, выполнении всех экспериментальных исследований, анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов, а также подготовке докладов и публикаций.

**Структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, списка цитированной литературы (190 наименование). Работа изложена на 159 страницах и содержит 13 таблиц и 68 рисунков.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Миктолучевые полимеры

В последние десятилетия полимеры с заданной структурой и функционализацией вызывают большой интерес благодаря широким возможностям их применения в различных областях как естественных, так и технических наук [2]. Одним из представителей соединений подобного класса являются разветвленные блок-сополимеры, известные как миктолучевые звездообразные полимеры ( $\mu$ -звёзды), отличающиеся рядом уникальных свойств, которыми не обладают их линейные аналоги.

Миктолучевые полимеры или асимметричные (гетеролучевые) звёзды, представляют собой звездообразные полимеры с различным количеством лучей, отличающихся химическим строением, но привитых к единому центру ветвления [5-7]. Миктозвёзды не следует путать с другими классами разветвленных полимеров, например – графт-сополимерами, Н-образными сополимерами и другими объектами, которые не обладают звездообразной архитектурой.

Термин «миктолучевые звезды» происходит от греческого слова *μικτός* (смешанный) и подчеркивает различие химического строения лучей. Звездообразные полимеры с лучами разной молекулярной массы можно отнести к миктолучевым гомополимерам, так же как и звёзды с лучами, отличающимися лишь концевой группой [8]. Синтез данных структур представляет собой сложный многостадийный процесс, требующий комбинированного подхода, независимо от типа получаемого звездообразного полимера(A<sub>2</sub>B, ABC, AB<sub>2</sub>C<sub>2</sub>, и т.д.) (Рисунок 1.1).

За последнее время исследования в области миктолучевых полимеров значительно расширились, поскольку появилось большое количество новых методов синтеза, применение принципа ортогональности и сочетания различных методов полимеризации, позволяющих получать полимеры с точно контролируемой структурой [9-13].

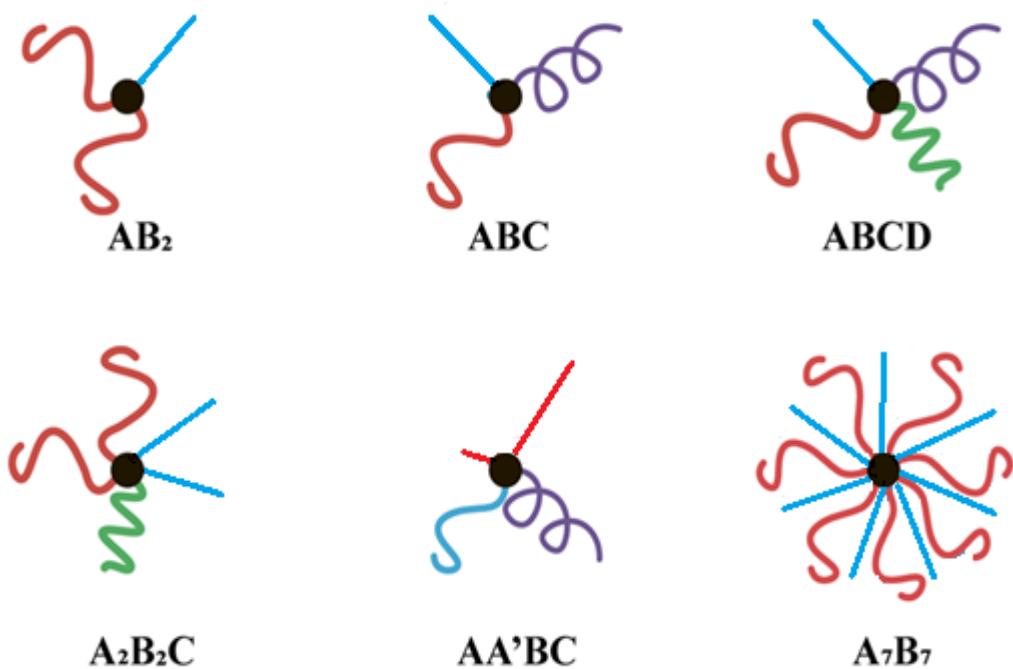


Рисунок 1.1 – Типы миктолучевых полимеров с различным сочетанием лучей, отличающихся химическим строением и/или молекулярной массой [14].

Чаще всего синтез миктолучевых звездообразных полимеров осуществляется с применением одного метода или комбинации методов контролируемой полимеризации, включая анионную и катионную полимеризацию, полимеризацию с раскрытием цикла и контролируемую/псевдоживую радикальную полимеризацию [14- 18].

Основные подходы к синтезу миктолучевых звездообразных полимеров можно разделить на три группы: «arm-first» («прививка на», «прививка через»), «core-first» («прививка от») и «комбинированные». Подход «прививка через» предполагает синтез различных полимерных макромономеров с последующей реакцией сшивания [19-20]. При подходе «прививка от» используется многофункциональный макроинициатор, содержащий ортогональный набор функциональных групп, отвечающих за разные механизмы инициирования. Таким образом, количество и разнообразие лучей при применении подхода «прививка от» напрямую зависит от количества и разнообразия инициирующих групп, что позволяет точнее контролировать структуру полимера [21-22], в то

время как другие подходы не позволяют синтезировать полимеры с заданным числом лучей, но являются более простыми в исполнении, поскольку не требуют синтеза сложного мультифункционального инициатора. Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки, которые следует рассмотреть подробнее.

## **1.2. Подходы получения миктолучевых полимеров: «прививка через»**

«Прививка через» - метод, позволяющий получать миктолучевые звездообразные полимеры с контролируемой молекулярной массой и структурой лучей. Суть метода заключается в одновременном сшивании смеси различных линейных макромономеров или макроинициаторов при помощи сивающего агента, например – дивинилбензола (Рисунок 1.2). Варьируя начальное молярное соотношение выбранных макроинициаторов/макромономеров, можно синтезировать миктолучевые звездообразные полимеры заданной архитектуры [23]. Для получения целевого полимера с высоким выходом ( $>90\%$ ) используют линейные макромономеры с высокой степенью функционализации цепи такими группами как: акрилатная, стирольная, метакрилатная и гидроксильная.

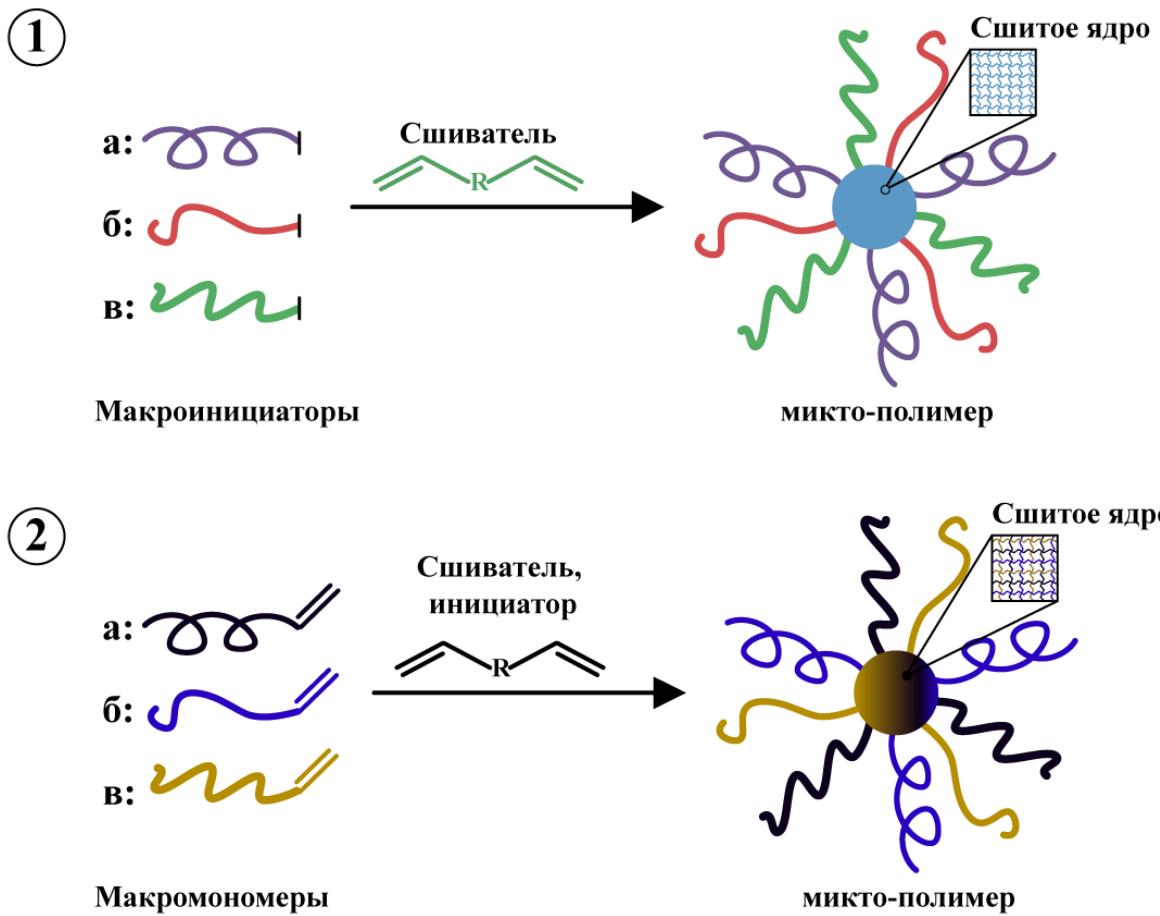


Рисунок 1.2 – Схема синтеза миктолучевых полимеров подходом «прививка через» с использованием в качестве сшивателя дивинилбензола на примере спшивки различных макроинициаторов(1) и макромономеров(2) [23].

Получаемые миктолучевые звездообразные полимеры имеют сшитое ядро с высокой молекулярной массой, что позволяет рассматривать их в качестве наноконтейнеров для адресной доставки лекарств [24-25].

Изначально метод «прививка через» использовался для синтеза звездообразных гомополимеров [26]. Однако в 2006 году данный подход был применен для синтеза  $\mu$ -звезд. Были получены звезды с различными полимерными лучами, степень полимеризации которых варьировалась от 35 до 84, причем в состав звезды входило от 2 до 5 различных типов полимерных лучей [27]. Синтез проводился с использованием в качестве сивающего агента

дивинилбензола, который вступал в реакцию со смесью линейных макромолекул. Полученные таким образом миктолучевые звёзды имели вид –  $A_nB_m$  (Рисунок 1.3). Ядро в данной структуре представляет собой спицую сердцевину, состоящую из спитых дивинилбензолом концевых групп макромономеров. В данном случае использовалась радикальная полимеризация с переносом атома (ATRP), но эта же стратегия применима и для синтеза миктолучевых звездообразных полимеров с использованием других подходов [28].

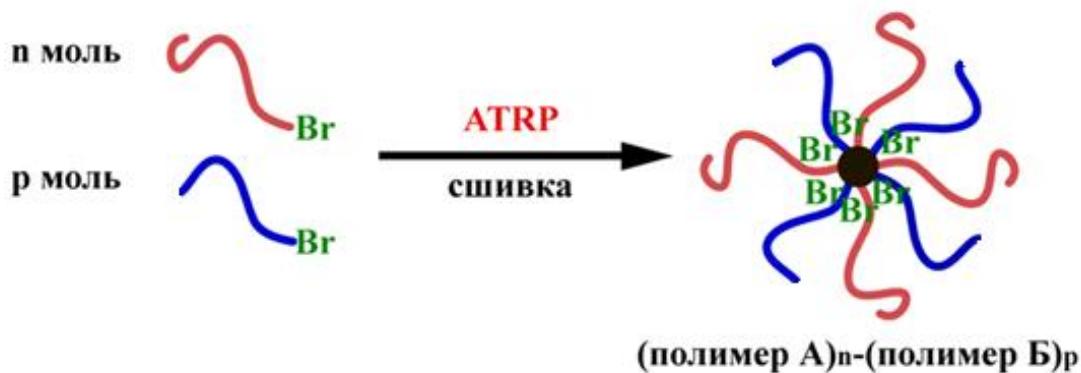


Рисунок 1.3 – Синтез миктолучевой звёзды типа –  $A_nB_m$  – ЯдроЧ подходит «прививка через» методом ATRP (радикальная полимеризация с переносом атома) [27].

Исследование структуры получаемых звезд показало, что процентное содержание каждого луча в конечном полимере достаточно однозначно определяется молярным соотношением лучей в смеси, участвующей в реакции спшивания. Например, при соотношении компонентов смеси 50/50 полиметилакрилата и поли-*n*-бутилакрилата была получена миктозвезда с соотношением 52/48 лучей соответственно, в то время как смесь 90/10 давала соотношение лучей 87/13. Как видно, различие в химическом строении лучей не оказывало существенного влияния на их соотношения в конечном полимере [29].

### 1.2.1. Различные синтетические методы подхода «прививка «через»

Большинство миктолучевых звездообразных полимеров ранее синтезировалось методом живой анионной полимеризации [30-31]. Однако в

последнее время, благодаря развитию методов контролируемой псевдоживой радикальной полимеризации [32-34] в большинстве работ по синтезу миктолучевых звезд используется преимущественно этот вид полимеризации. При этом наиболее часто применяется полимеризация с переносом атома (ATRP) [35-37], полимеризация с использованием нитроксильных радикалов (NMP) [38-39] и полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму «присоединение – фрагментация» (RAFT). [40-41].

Было показано [27], что при получении миктозвезд методом ATRP полимерные лучи встраиваются в ядро беспорядочно, хотя возможной причиной этого являлось использование лучей близкого химического строения.

Потеря функциональности цепи является общей проблемой ATRP, что значительно снижает конверсию «луч-звезда» и увеличивает полидисперсность полимера. Одним из решений данной проблемы является использование ARGET ATRP. В данном случае активатор полимеризации регенерируется путем переноса электронов. При синтезе звездообразных полимеров конверсия «луч-звезда» повышается до 95 %. Такие значения достигаются за счет контроля над соотношением активатор/деактиватор (т.е. Cu(I)/Cu(II)) [42-43].

Ещё один способ решения проблемы потери функциональности – частичная или полная замена макроинициаторов на макромономеры, что уменьшает количество инициатора, используемого для сшивания, и, следовательно, снижает риск протекания реакции обрыва в начале ATRP. В результате этого также повышается конверсия и снижается полидисперсность лучей [44-45]. Эффективность данной стратегии была доказана получением  $\mu$ -звездообразных полимеров с высоким выходом (>85%) и низкими значениями полидисперсности ( $D < 1,2$ ) (Рисунок 1.4) [46]. При синтезе звездообразных полимеров так же важно учитывать, что именно исходная стехиометрия макромономеров и/или макроинициаторов определяет состав получаемых  $\mu$ -звезд.

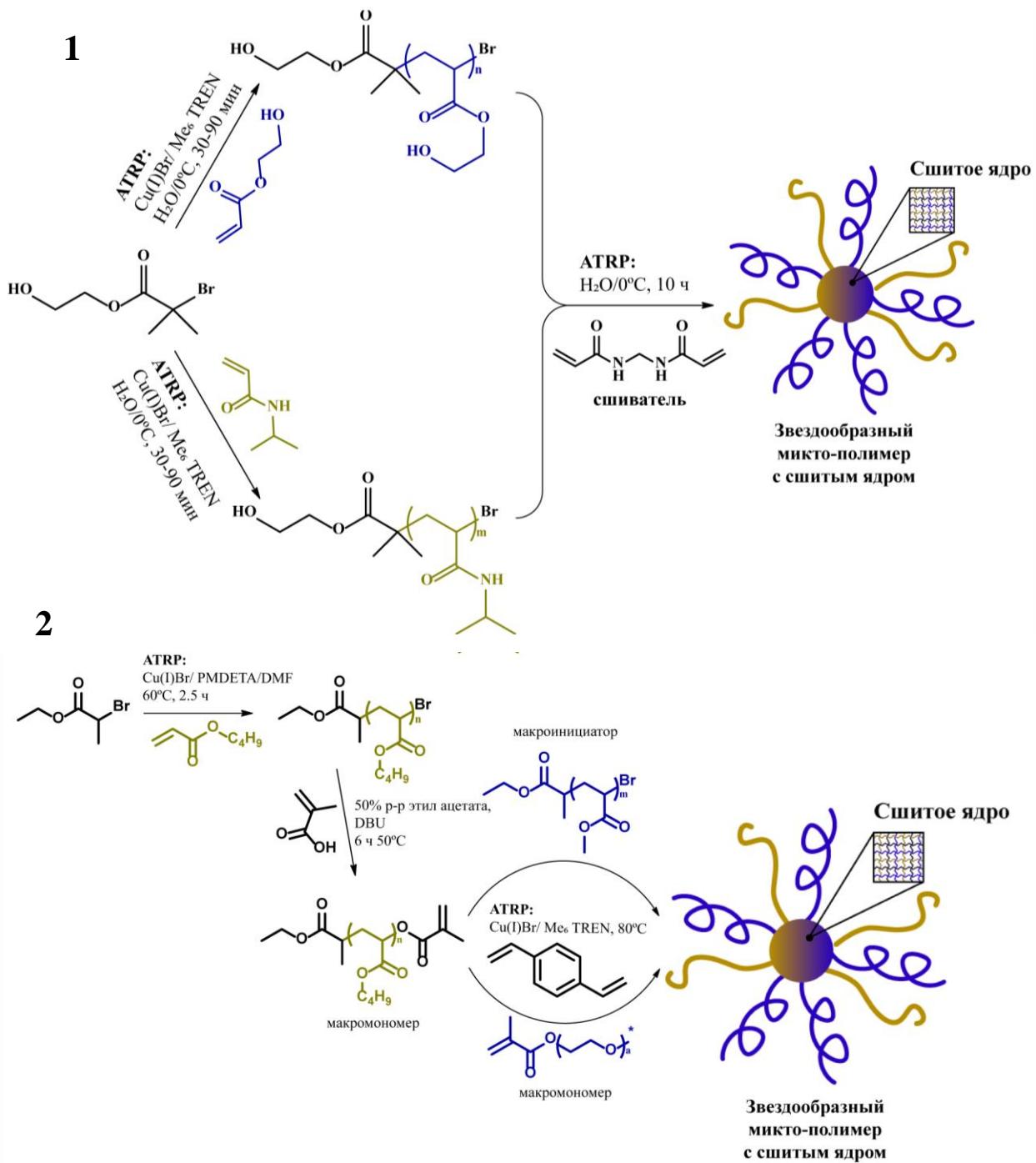


Рисунок 1.4 – Синтез  $\mu$ -звездообразных полимеров «one-pot» реакцией методом ATRP с использованием двух макроинициаторов (1) и с использованием системы макроинициатор/макромономер или двух различных по структуре макромономеров, полученных методом ATRP (2) [23].

Применение RAFT полимеризации в методе «прививка через» считается более удачным, но полимерные звезды в этом случае имеют относительно широкое молекулярно-массовое распределение [47]. Позднее были найдены

оптимальные условия для синтеза  $\mu$ -звезд методом RAFT полимеризации. Было установлено, что полидисперсность звездообразных полимеров, полученных методом «прививка через», сильно зависит от растворителя, причем более низкие значения достигаются в том случае, если растворитель является термодинамически плохим для сшивавшего агента [48].

Методом RAFT сополимеризации с использованием подхода «прививка через» были синтезированы звездообразные  $\mu$ -сополимеры, содержащие три различных типа лучей – гидрофильные поли-олиго-этиленгликоль-метакрилат] – P(OEGMA)<sub>8-9</sub>, ионогенный поли-2-диметиламино-этилметакрилат – P(DMAEMA), гидрофобные поли-н-бутилметакрилат – P(BMA); в качестве сшивавшего агента использовался бис-2-метакрилоил-оксиэтил дисульфид [49].(Рисунок 1.5)

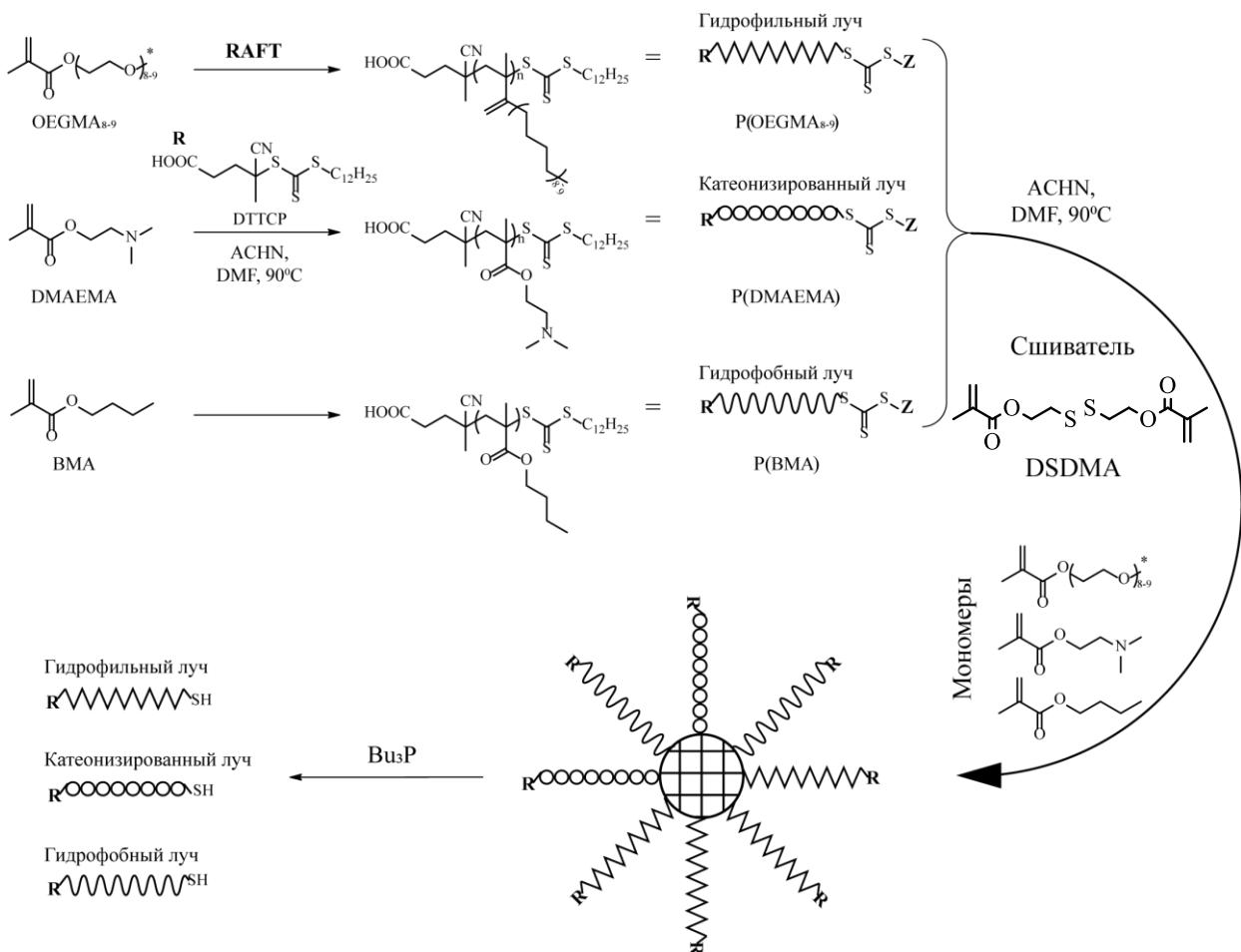


Рисунок 1.5 – Общая схема синтеза, применяемая для получения звездообразных полимеров методом RAFT полимеризации и отщепления лучей восстановлением трибутилфосфином [49].

Исследовано [49] влияние гидрофобно-гидрофильного баланса (параметр гидрофобности) лучей и доли сшивающего агента в реакционной смеси на полидисперсность и архитектуру  $\mu$ -звезды. Было показано, что увеличение любого из этих параметров приводит к росту молекулярной массы и увеличению полидисперсности полимера.

Следует отметить, что миктолучевые звёзды, синтезированные методом «прививка через», имеют, как правило, высокую полидисперсность, причем число лучей и их молекулярно-массовые характеристики сильно зависят от ряда параметров, таких как химическая природа, состав полимерных лучей и используемый сшиватель.

### **1.3. Подходы получения миктолучевых полимеров: “in–out”**

Метод "in-out" представляет собой нечто среднее между методами "прививка от" и "прививка на" [50-53]. Данный подход особо удобен для синтеза миктолучевых звездообразных полимеров, содержащих два вида лучей с различным химическим составом, поскольку позволяет избежать длительного многостадийного синтеза полифункционального макроинициатора и/или агентов сшивания. Метод заключается в использовании звездообразного гомополимера, синтезированного методом "прививка на" [54-56], в качестве макроинициатора для полимеризации другого мономера с образованием миктолучевого полимера типа  $A_nB_m$  (Рисунок 1.6). Звездообразные полимеры, полученные методом ATRP с применением подхода "прививка на", имеют терминирующие активные центры, сохранившиеся в ядре (например, алкилгалогениды), которые могут инициировать полимеризацию другого мономера по методу "in-out" [57-58].

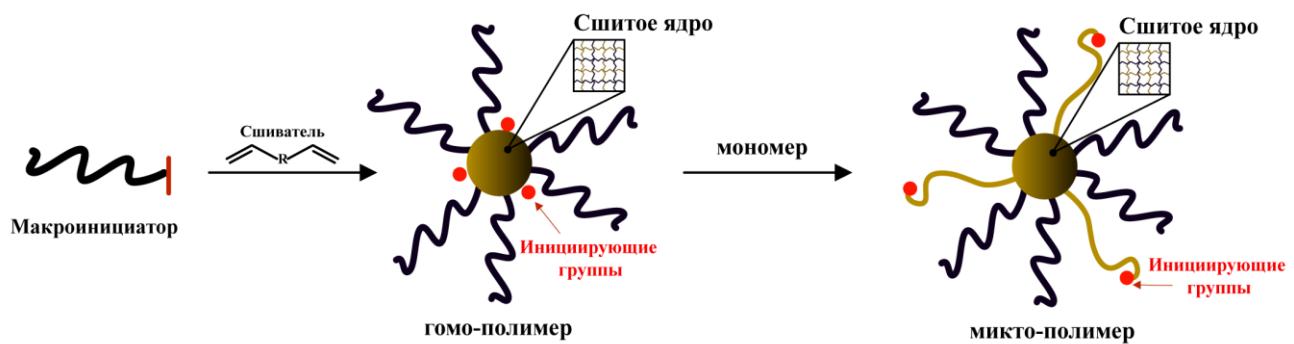


Рисунок 1.6 – Схема получения миктолучевых полимеров подходом "in-out" [23].

В отличие от методов "прививка от" и "прививка на", миктолучевые полимеры, полученные методом «in-out», могут иметь строение только типа AnBm, то есть содержать лишь две разновидности полимерных лучей в своей структуре [59-63].

Методом "in-out" были успешно получены звезды со сшитым дивинилбензоловым ядром и лучами поликаапролактона и полистирола [51]. Был синтезирован поликаапролактон, функционализированный концевым атомом брома, который затем использовался в реакции ATRP с дивинилбензолом, что привело к образованию макроинициатора – гомолучевого звездообразного полимера (Рисунок 1.7). Атомы брома, оставшиеся в ядре, инициировали полимеризацию стирола с образованием конечного миктолучевого звездообразного полимера.

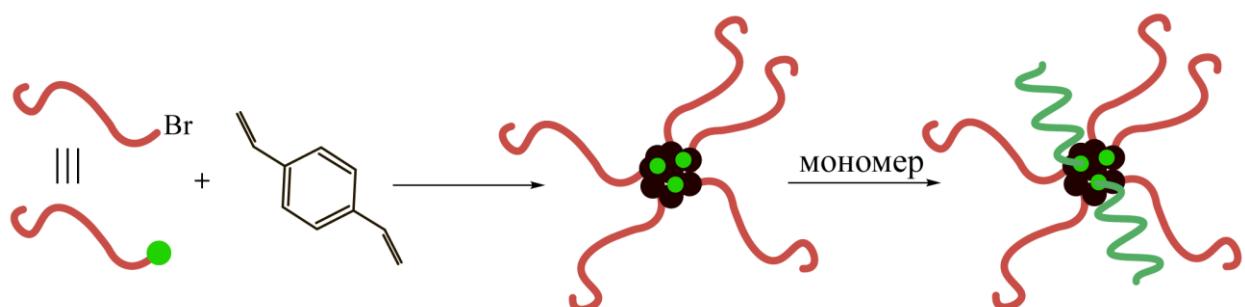


Рисунок 1.7 – Схема синтеза миктолучевого звездообразного полимера методом "in-out" [14].

Полимеры, получаемые этим методом, имеют достаточно высокие значения молекулярных масс и широкое молекулярно-массовое распределение (1,8-2,7). Кроме того, из-за стерических препятствий вокруг сшитого ядра в звездообразном полимере не все инициирующие участки способны к образованию второго поколения лучей, что приводит к снижению эффективности макроинициатора [64-65]. Вследствие указанных причин количество лучей второго поколения оказывается всегда меньше, чем количество лучей первого поколения, полученных методом "in-out". В связи с этим, подход "in-out" представляется менее эффективным, нежели "прививка на" для синтеза  $\mu$ -звездообразных полимеров.

#### 1.4. Подходы к получению миктолучевых полимеров: «прививка от»

Методом "прививка от" микто звездообразные полимеры получают последовательной полимеризацией на многофункциональном инициаторе, содержащем набор ортогональных функциональных групп (Рисунок 1.8) [66-67].

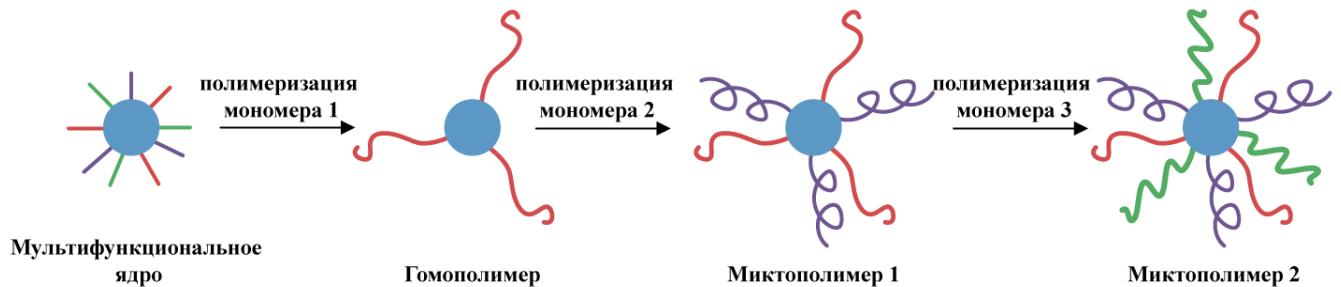


Рисунок 1.8 – Общая схема синтеза миктолучевых звездообразных полимеров методом "прививка от" [66-67].

Метод позволяет синтезировать сополимеры с точно определенным числом лучей, благодаря возможности регулировать количество и тип различных инициирующих групп в ядре. Например, многофункциональное ядро, содержащее в структуре две функциональные группы, инициирующие полимеризацию по методу ATRP, и одну группу - по методу полимеризации с раскрытием цикла

(ROP), позволяет получить миктолучевой полимер типа A<sub>2</sub>B [68]. Получаемые полимеры имеют относительно небольшое число лучей и компактное ядро, что обусловлено размерами инициатора.

Данный подход достаточно распространен в синтезе звездообразных полимеров, несмотря на ряд недостатков. Главной проблемой является сложный синтез мультифункционального миктоинициатора, с чередующимися стадиями защиты/снятия защиты и т.д. Кроме того, использование ортогональных инициирующих групп для различных типов лучей требует тщательного подбора мономеров. Так же существует вероятность возникновения побочных реакций в ходе полимеризации, например, бимолекулярный обрыв, который приводит к образованию соединений по типу «звезда-звезда» при использовании радикальной полимеризации [69].

Ещё одним недостатком подхода «прививка «от» является малое число лучей в конечном полимере. Для увеличения числа лучей в гомо-звездообразных полимерах в качестве ядра использовали дендримеры и сверхразветвленные полимеры [70-72], но для получения  $\mu$ -звездообразных полимеров их применение остается довольно редким, в связи со сложностью функционализации ортогональными группами.

#### **1.4.1. Различные синтетические методы подхода «прививка от»**

##### **1.4.1.1. ATRP**

В подходе «прививка от» при использовании метода ATRP полимеризации инициирующий фрагмент может быть введен путем этерификации гидроксильных (-OH) групп, присутствующих в ядре, карбоновыми кислотами, содержащими в  $\alpha$ -положении атомы хлора или брома [73-74]. Полифункциональные молекулы, такие как циклодекстрин (CD) [75-76], коммерчески доступные сахара (метил  $\alpha$ -D-рибофuranозид и метил  $\beta$ -D-глюкопиранозид) являются удобными исходными материалами для получения  $\mu$ -

звездообразных полимеров типа  $\text{AB}_2$  и  $\text{AB}_3$  при комбинации методов ATRP и ROP [73] (Рисунок 1.9).

На первой стадии первичные -OH группы сахаров защищали тритилхлоридом, затем этерифицировали вторичные -OH группы бромоизобутирилбромидом, после чего деблокировали первичные гидроксильные группы ацидолизом. Миктолучевой полимер был получен последовательной полимеризацией додецилакрилата методом ATRP на бромизобутирильных группах ядра, с последующей катионной полимеризацией капролактона, инициируемой первичными гидроксильными -OH группами (Рисунок 1.9). Миктозвёзды, полученные данным методом, имели заданную молекулярную массу лучей и узкое молекулярно-массовое распределение ( $\mathcal{D} < 1,1$ ). Хотя подход продемонстрирован только на звездах типа  $\text{AB}_2$  и  $\text{AB}_3$ , предложенный метод может быть применен к различным звездам типа  $\text{AmBn}$ .

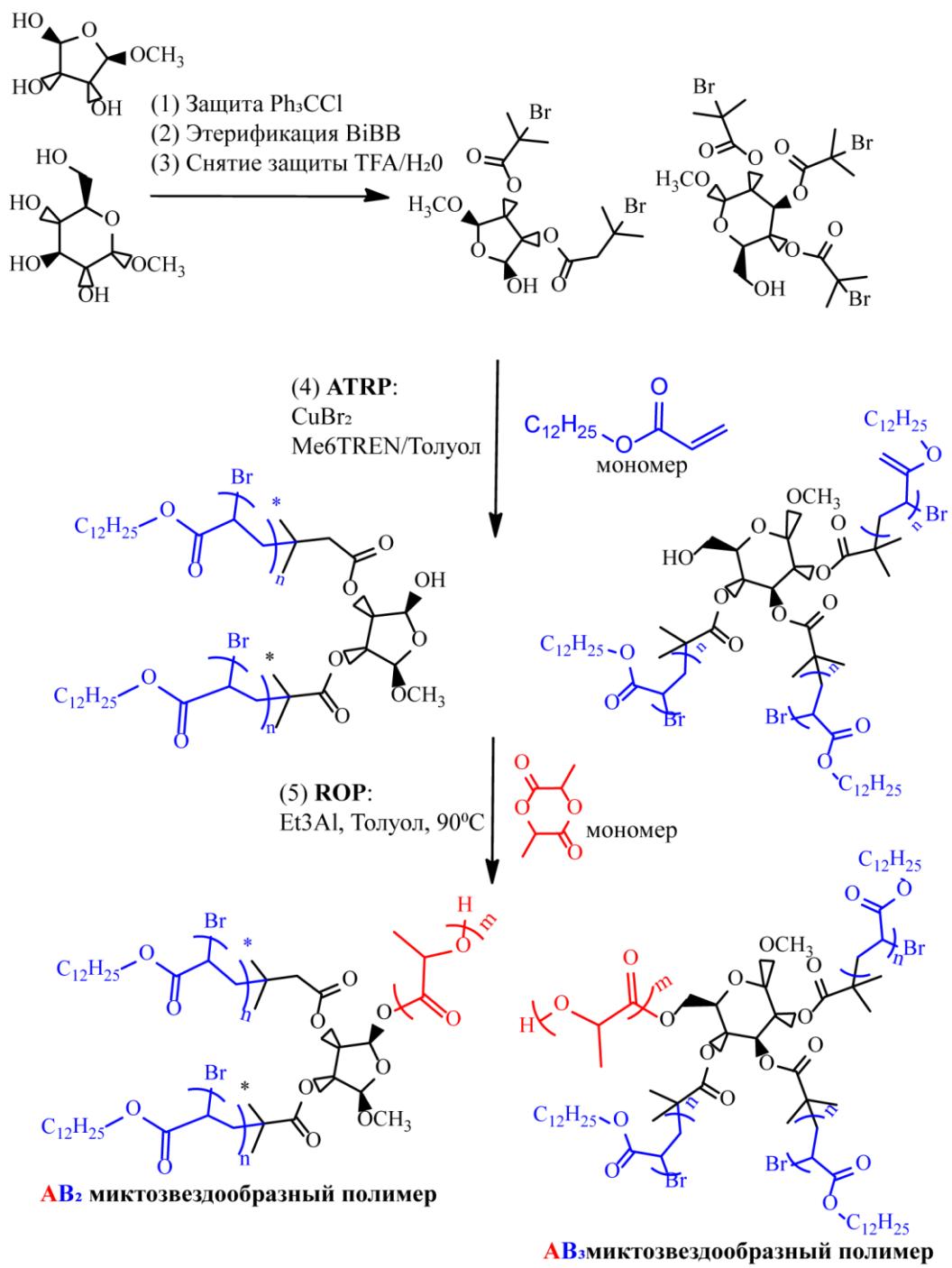


Рисунок 1.9 – Синтез миктозвездообразных полимеров типа АВ<sub>2</sub> и АВ<sub>3</sub> с использованием подхода «прививка от» комбинацией методов ATRP и ROP [73].

#### 1.4.1.2. RAFT

RAFT полимеризация, описанная в 1998 году [40], является универсальным методом синтеза полимеров со сложной архитектурой, благодаря возможности использования различных функциональных групп и растворителей [77]. Метод RAFT-полимеризации контролирует рост полимерных цепей через обратимое

дезактивационное равновесие, включающее дегенеративную передачу цепи. Именно эффективность передачи цепи оказывает влияние на дисперсность и молекулярную массу конечного полимера, полученного этим методом [78].

В подходе "прививка от" методом RAFT полимеризации различают два типа активных центров: R-группа и Z-группа. В первом случае RAFT-агенты присоединяются к ядру через фрагментирующую R-группу (Рисунок 1.10 В). После инициирования активные радикалы переносятся в ядро, которое всегда остается соединенным с растущими лучами. Поскольку растущий радикал находится в самой звезде, возможно образование побочных соединений типа звезда-звезда и звезда-цепь, что приводит к сверхвысокой молекулярной массе и широкому молекулярно-массовому распределению [79]. При этом побочные реакции могут быть минимизированы регулированием концентрации полимера и RAFT-агентов.

В Z-группе RAFT-агенты связаны с ядром через нефрагментирующую ковалентную связь (Рисунок 1.10 Г). При этом активные радикалы находятся на отщепленных линейных полимерных цепях, что исключает образование соединений "звезда-звезда" и "звезда-луч". Однако при использовании данного метода возможен квадратичный обрыв двух линейных макрорадикалов. Необходимо отметить, что при использовании RAFT полимеризации результаты синтеза сильно зависят от сочетания химического строения мономеров и агента переноса цепи, что требует оптимизации условий синтеза для конкретной системы [80-81].

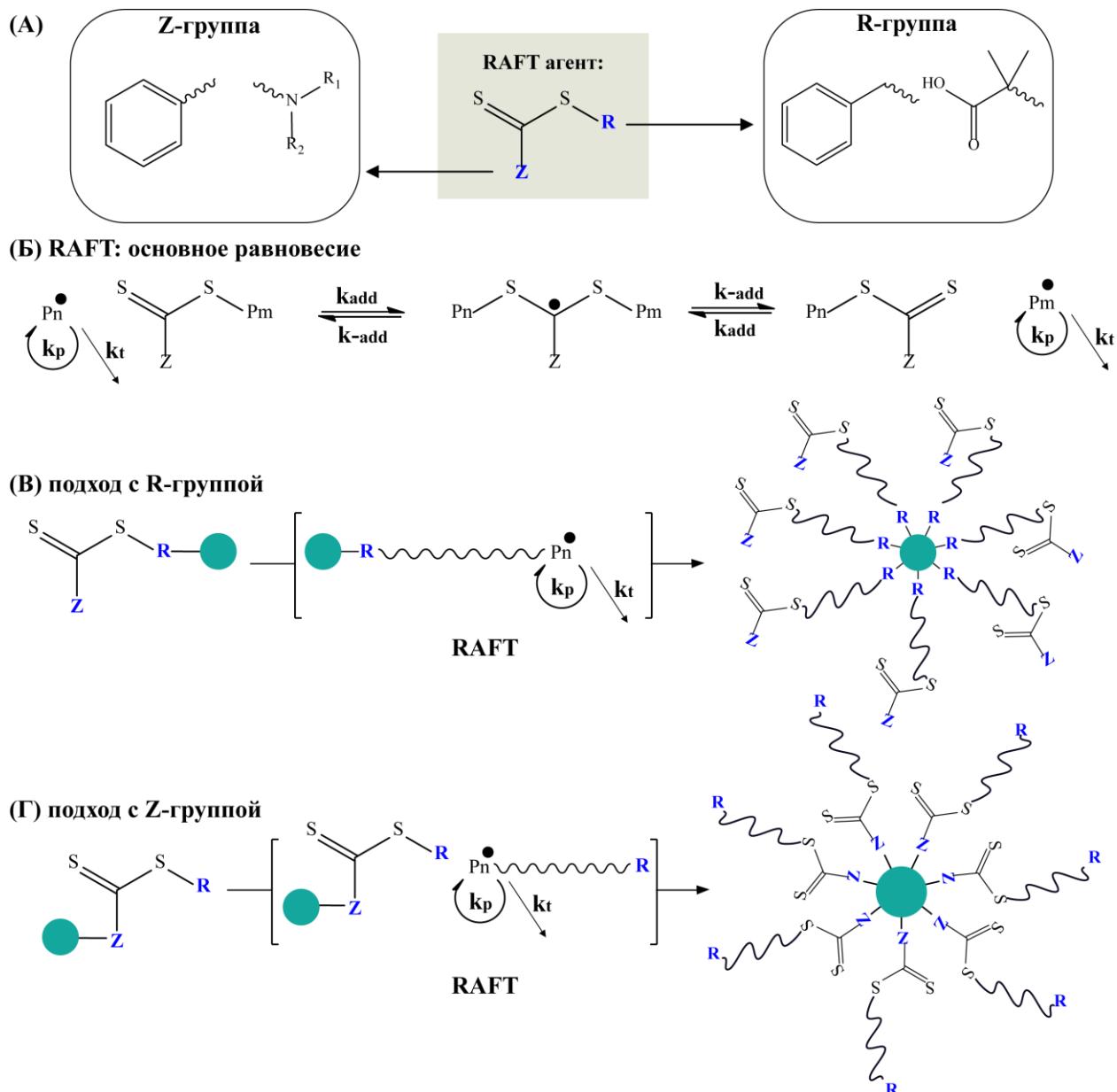


Рисунок 1.10 – Механизм RAFT полимеризации (А, Б) и его применение в синтезе звездообразных полимеров по принципу "прививка от". (В) Синтез звездообразных полимеров методом RAFT по R-группам. (Г) Синтез звездных полимеров методом RAFT по Z-группам [79-81].

#### 1.4.1.3. Получение трёхлучевых миктозвёзд подходитом «прививка от»

Синтез структур с тремя и более лучами в составе миктополимера по типу ABC, ABCD и т.п. требует разработки более сложной стратегии, но применение подхода «прививка от» существенно упрощает данную задачу. При получении таких структур широко используются соединения, содержащие -OH группы [82].

В литературе описано [83] получение трёхлучевых миктозвезд методом «прививка от» с использованием RAFT-полимеризации по R-группам. На рисунке представлен синтез полифункционального RAFT-агента на основе 1,1,1-трис(гидроксиметил)пропана (Рисунок 1.11). RAFT-группы, включая ксантатную и тритиокарбонатную, последовательно вводятся в структуру ядра после защиты и деблокирования двух первичных гидроксильных групп. Основной проблемой предложенной схемы синтеза является относительно высокая полидисперсность ( $D = 1,50-1,58$ ) и многостадийность синтеза функционализированного ядра.

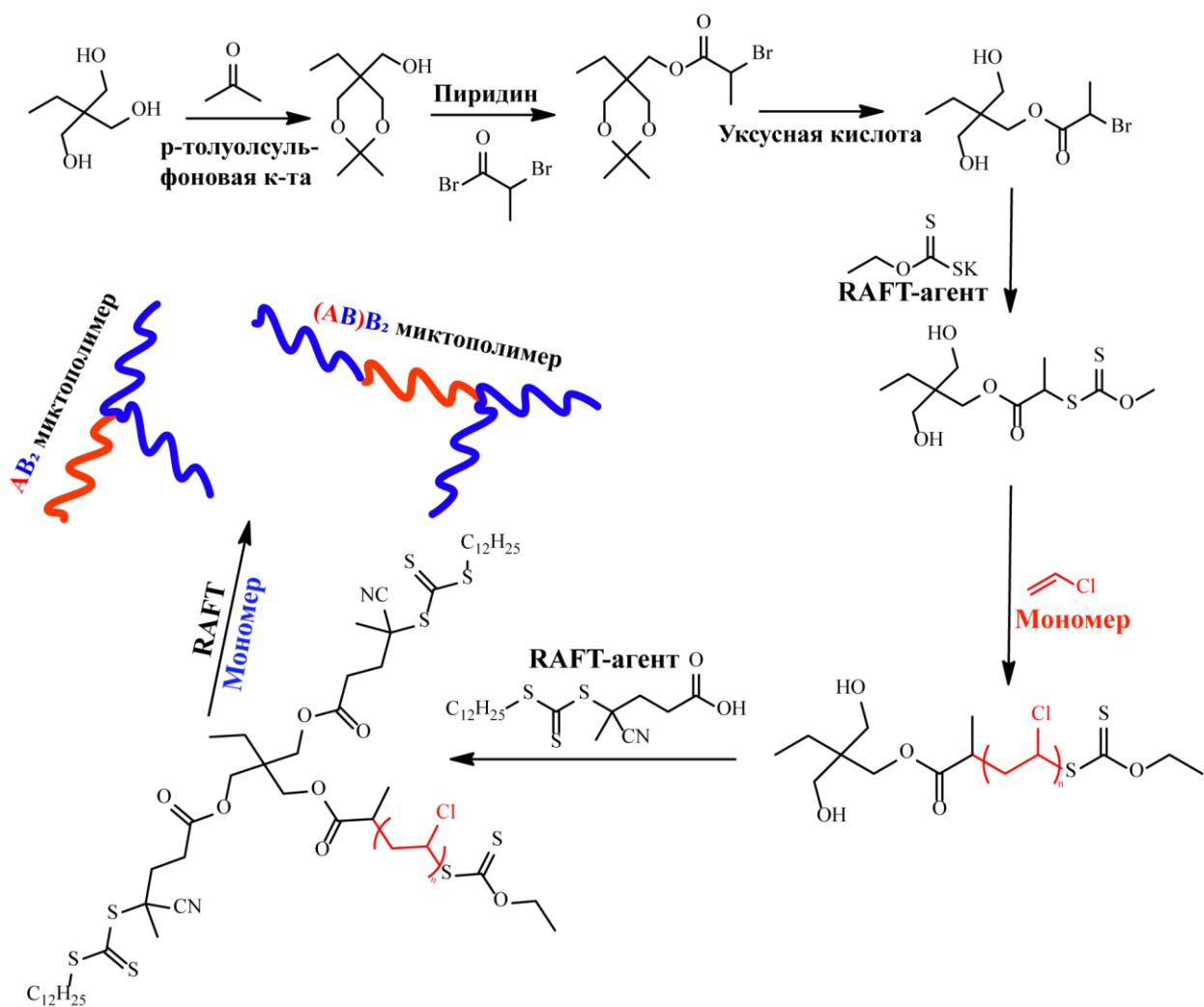


Рисунок 1.11 – Синтез трёхлучевых миктозвездообразных полимеров методом RAFT через R-группу подходом “прививка от” [83].

В литературе описано [84] создание ядра – многофункционального инициатора с тремя различными инициирующим фрагментами для ATRP, ROP и псевдоживой радикальной полимеризации с использованием нитроксильных радикалов (NMP), для создания полимера типа ABC, где каждый этап полимеризации не требовал модификации концевых групп для последующих превращений (Рисунок 1.12). Звездообразный миктолучевой полимер состоял из лучей поликапролактона, полученных методом катионной полимеризации, полистирола, синтезированных методом псевдоживой NMP полимеризацией и поли-трет-бутилакрилата, введенных в состав сополимером методом ATRP.

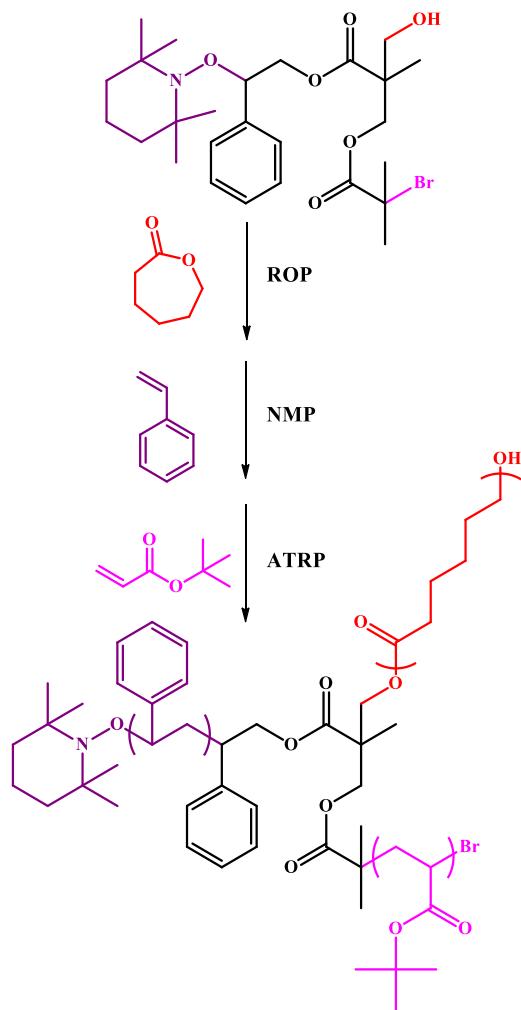


Рисунок 1.12 – Пример синтеза  $\mu$ -звезды с использованием многофункционального инициатора с тремя различными инициирующим фрагментами для ATRP, ROP и псевдоживой радикальной полимеризации с использованием нитроксильных радикалов (NMP) [84].

Другой, часто встречающийся вариант подхода "прививка от", включает функционализацию конца цепи, иногда называемого линейным макроинициатором. Функциональная группа на конце цепи содержит несколько типов инициирующих фрагментов, служащих точкой ветвления для последовательных реакций полимеризации и в конечном итоге приводящих к миктолучевой структуре полимера [85-87]. Данная стратегия использовалась для создания новой, полностью биосовместимой миктолучевой звезды ABC-типа с поли(этиленгликоловыми), поли(3-капролактоновыми) и поли(бензил-бета-малонолактонатными) лучами [88].

С этой целью ПЭГ был функционализирован остатками 3-гидроксицапролактона и, после гидролиза, концевая карбоксилатная группа полученного полимера использовалась для инициирования анионной полимеризации бензил-4-оксооксетан-2-карбоксилата. Наличие в ядре полученного сополимера свободной гидроксильной группы позволило применить его для инициирования катионной полимеризации капролактона, что привело к трехлучевому миктозвездообразному полимеру. Из-за стерических затруднений при полимеризации третьего луча полученный полимер обладал повышенной полидисперстностью (1.50).

Вышеуказанные примеры доказывают эффективность методик получения ABC миктозвездообразных полимеров подходом "прививка от". Простая замена одного мономера на другой позволяет получить многообразные миктолучевые звезды ABC-типа (Рисунок 1.13) [68].

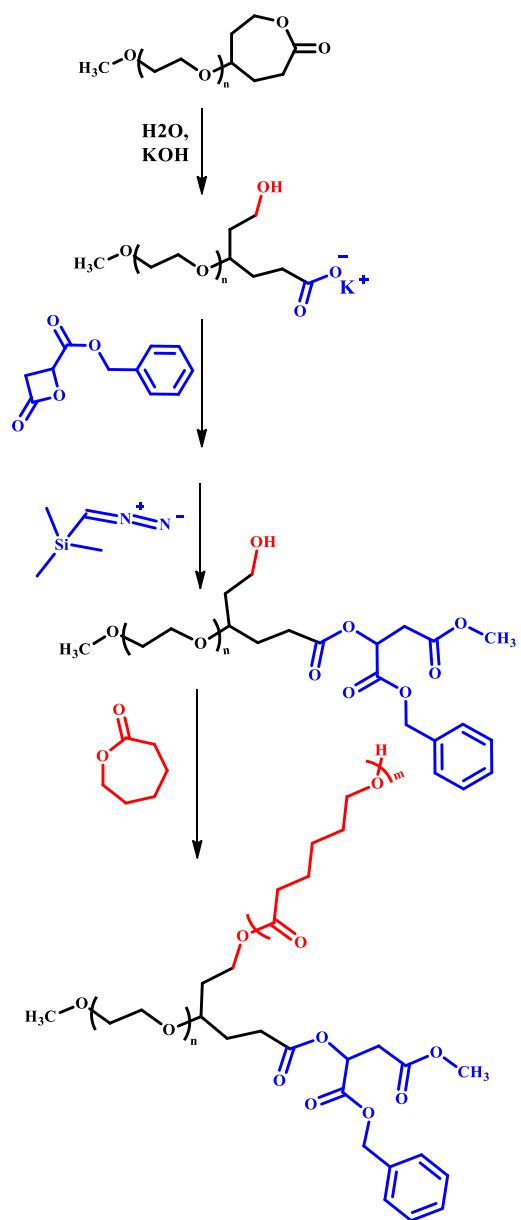


Рисунок 1.13 – Синтез звездообразного полимера с тремя различными типами лучей, полученных посредством функционализации макроинициатора с последующей катионной полимеризацией капролактона [68].

Благодаря разнообразию методов полимеризации и широкому выбору мономеров подход "прививка от" является наиболее универсальным и эффективным, за что и получил своё широкое распространение в синтезе миктозвездообразных систем [89-93].

## 1. 5. Методы получения миктолучевых полимеров “grafting onto”

Гибридный метод "прививка на" / "прививка от", называемый "grafting onto", позволяет получать миктолучевые полимеры с четко определенной структурой и высоким выходом. В данном методе предварительно синтезированные линейные лучи реагируют с многофункциональным ядром с использованием различных реакций присоединения (например, [3+2] циклоприсоединение азидов к алкинам, присоединение тиолов к активированной двойной связи и другие реакции "клик-химии") (Рисунок 1.14).

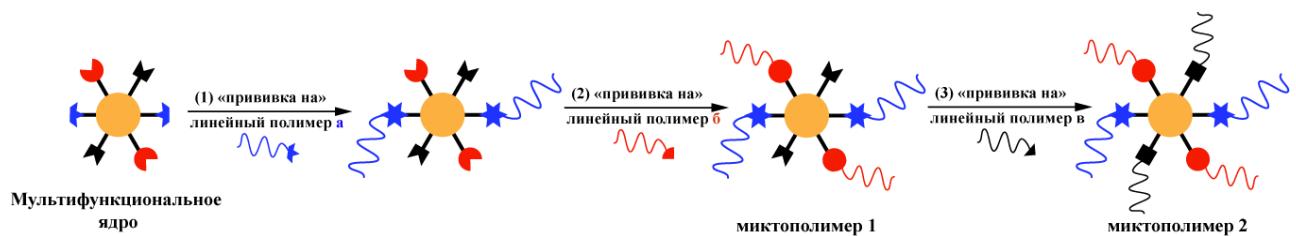


Рисунок 1.14 – Общая схема синтеза звездообразных полимеров миктолучевой структуры методом "grafting onto" [23].

Число лучей в структуре получаемых микрозвезд равно количеству функциональных групп ядра, при условии, что реакции присоединения протекают количественно. При этом следует учитывать, что стерические препятствия, возникающие вокруг ядра, могут снижать эффективность реакций присоединения при добавлении нескольких лучей. По этой причине использование метода "grafting onto" для синтеза миктолучевых звездообразных полимеров наиболее эффективно при небольших молекулярных массах присоединяемых лучей. Данным подходом, с применением только методов "клик-химии", таких, как тиол-алкеновое присоединение, азид-алкиновое присоединение и реакция Дильса-Альдера, был синтезирован микрозвездообразный сополимер типа ABC [94]. Следует отметить, что предложенный процесс отличается многостадийностью, так как включает в себя синтез полимерных лучей, функционализацию концевых групп, получение многофункционального ядра и реакцию присоединения лучей,

что негативно сказывается на воспроизводимости и выходе целевого продукта [95-96].

Широкое применение в синтезе миктолучевых сополимеров получил также комбинированный метод, при котором используются мультифункциональные центры ветвления, содержащие ортогональный набор функциональных групп, первая часть которых служит для инициирования полимеризации, а вторая часть – для сочетания с предварительно синтезированными полимерными лучами по схеме “прививка от” (Рисунок 1.15).

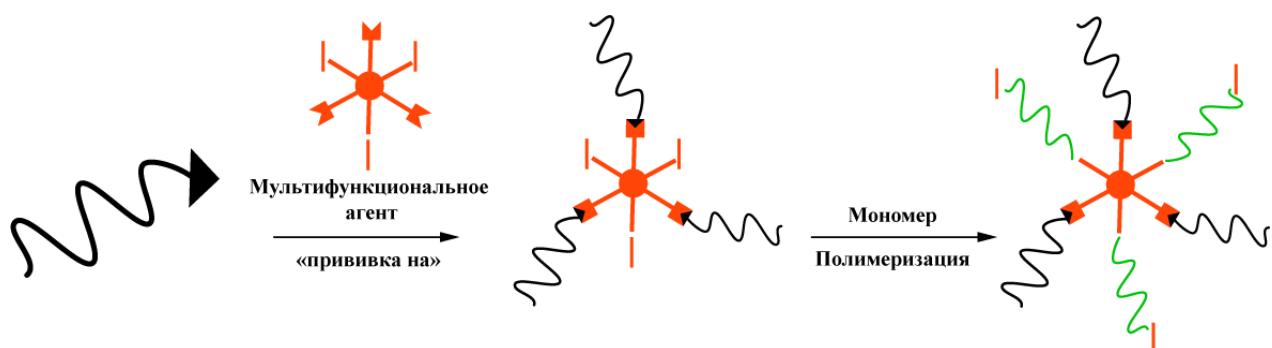


Рисунок 1.15 – Схема синтеза полимеров миктоструктуры комбинированным подходом "прививка на" / "прививка от" [80].

Основными проблемами метода являются сложность получения мультифункционального центра ветвления с необходимым набором функциональных групп, стерические препятствия, возникающие на стадии присоединения или получения лучей второй генерации, а также выделение чистого звездообразного продукта. Тем не менее, показано, что ряд полимеризационных процессов, таких как полимеризация с раскрытием цикла или контролируемая радикальная полимеризация, может применяться совместно с реакциями “клик-химии” для получения звездообразных миктолучевых полимеров [97]. Так, миктозвездообразный сополимер с циклодекстриновым ядром и лучами поли(капролактон)а и ряда поли(метакрилат)ов был получен реакцией тиол-алкенового присоединения поли(метакрилат)ных лучей к модифицированному циклодекстрину, гидроксильные группы которого, на

следующей стадии, были использованы для инициирования полимеризации поли(капролактон)а.

Для синтеза миктозвездообразных сополимеров типа  $A_3B_3$  с трифенилэтановым ядром и лучами полиэтиленгликоля, поликапролактона, поли-N-изопропилакриламида использовался комбинированный способ [98]. На первом этапе методами "grafting onto" и "клик-химии" был получен трёхлучевой звездообразный полиэтиленгликоль, который на втором этапе был использован в качестве макроинициатора в двух вариантах: катионной полимеризации капролактона и контролируемой радикальной полимеризации N-изопропилакриламида по методу ATRP (Рисунок 1.16).

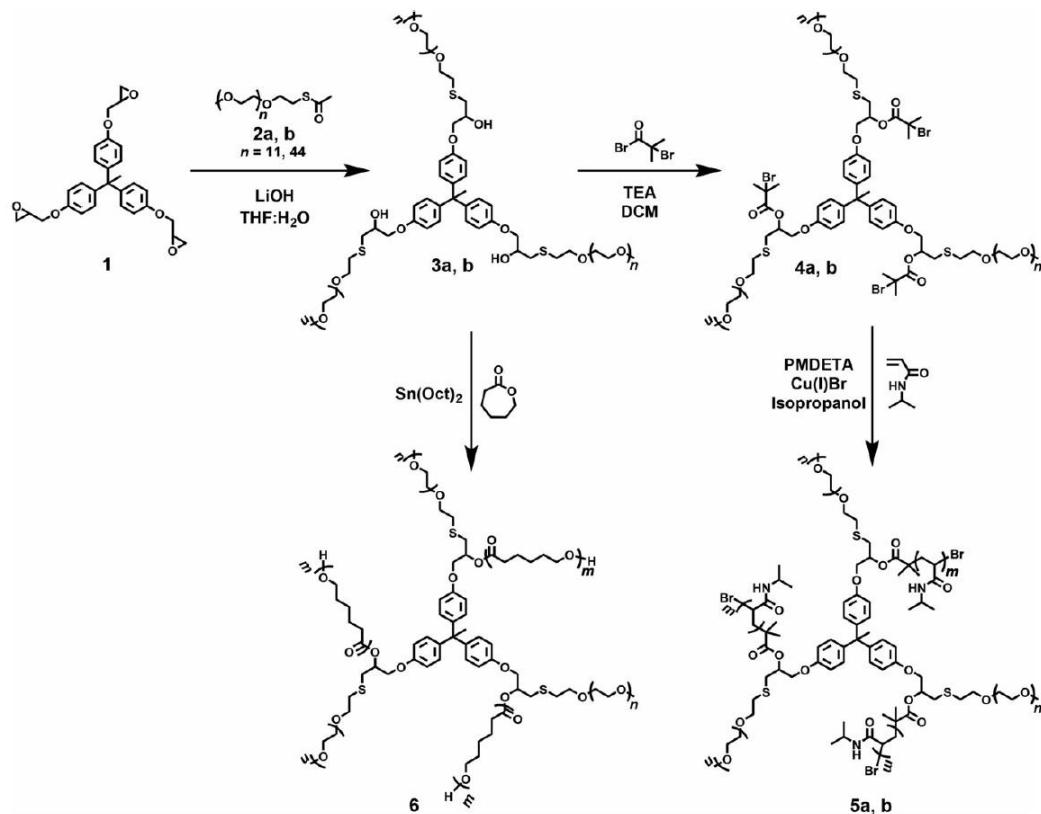


Рисунок 1.16 – Схема получения  $\mu$ -звездообразных сополимеров этиленгликоля, капролактона, N-изопропилакриламида комбинацией подходов "прививка на" / "прививка от" [98].

При синтезе миктозвездообразных сополимеров типа  $A_2B_2$  так же применялась комбинация подходов "прививка на" / "прививка от" [99]. На первой

стадии методом RAFT-полимеризации с использованием бифункционального RAFT-агента был получен сополимер акрилонитрила и бутадиена, после чего, в рамках подхода "прививка от" для соединения полимерных лучей с центром ветвления звездообразного полимера, была использована реакция гетероприсоединения по Дильсу-Альдеру.

Используя комбинацию подходов "прививка на" / "прививка от" были синтезированы миктозвездообразные сополимеры типа ABC с лучами полиэтиленгликоля, полилактида и полистирола [100]. Лучи полилактида были получен методом катионной полимеризации с раскрытием цикла, тогда как лучи полиэтиленгликоля и полистирола были присоединены к центру ветвления звездообразного полимера с применением методов "клик-химии" (Рисунок 1.17).

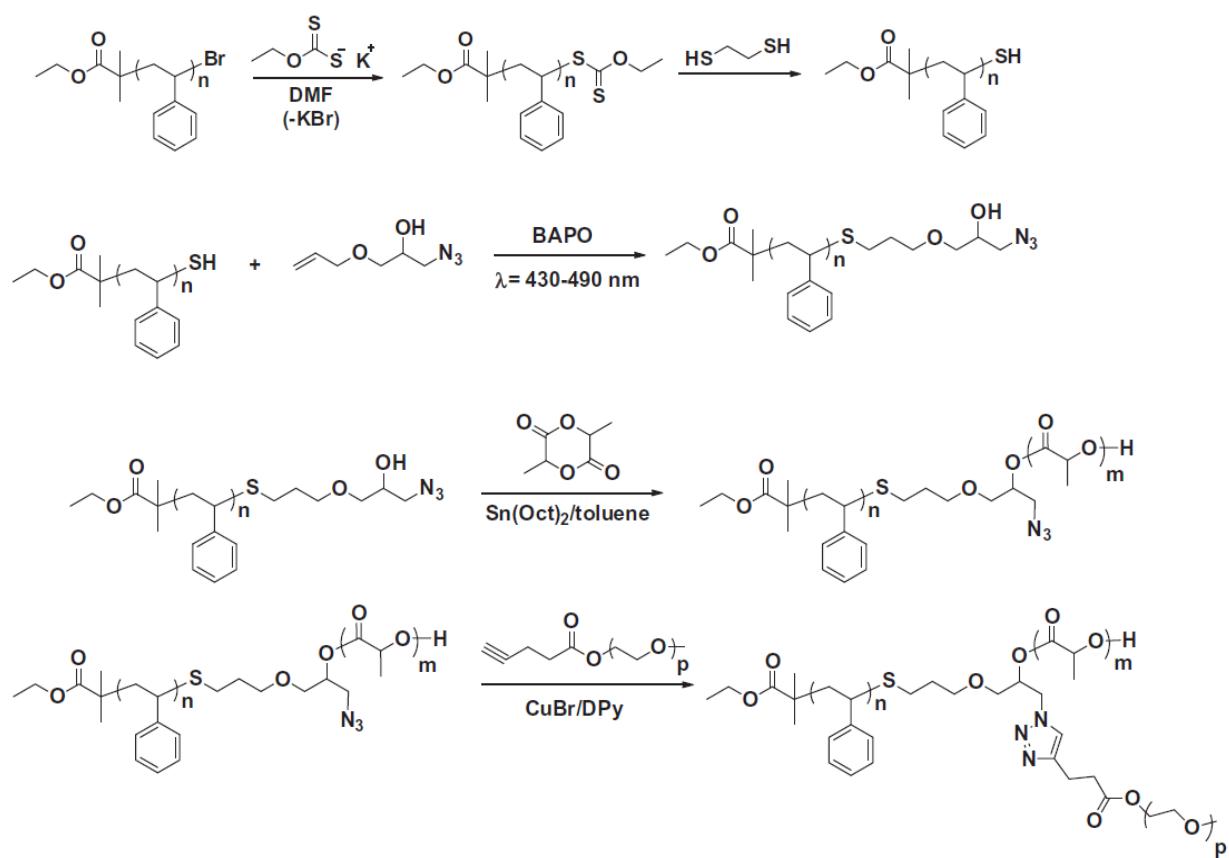


Рисунок 1.17 – Схема получения  $\mu$ -звездообразного сополимера типа ABC комбинацией подходов "прививка на" / "прививка от" [100].

Отдельно стоит уделить внимание работам, посвящённым применению подхода “grafting onto” непосредственно в методе ионной полимеризации, в частности, использованию мультифункциональных агентов обрыва цепи. Большинство работ в этой области посвящено синтезу звездообразных полимеров методом анионной полимеризации. Удобство данного метода заключается в том, что синтез может проводиться в режиме “one-pot”. После получения линейных “живых” цепей в реакционную смесь может быть добавлен полифункциональный терминирующий агент, играющий роль центра ветвления образующегося звездообразного полимера. Тем не менее, для получения полимеров определённой структуры с заданными характеристиками должен соблюдаться ряд условий, таких как возможность быстрого и эффективного терминирования полимеризации, отсутствие повторного обрыва цепи на одной терминирующей группе, а также возможность проведения тщательной очистки от непрореагировавших линейных макромономеров. Первое упоминание [101] о полифункциональных терминирующих агентах относится также к методу анионной полимеризации: в 1962 году был описан синтез четырёхлучевого звездообразного полистирола с использованием тетрахлорсилана в качестве терминирующего агента [102].

Позднее данным подходом, с использованием полихлорсиланов, были получены звездообразные полимеры с большим числом лучей (8 и 12) [103], а также предложены методы синтеза миктолучевых звездообразных полимеров типа  $\text{AB}_3$  и  $\text{ABCD}$  на основе тетрахлорсилана [104-105].

## **1.6. Стимул-чувствительные звездообразные полиоксазолины**

Стимул-чувствительные полимеры, благодаря возможности их применения в различных отраслях науки и техники, например медицины и биотехнологии, стали предметом пристального внимания исследователей [106-109]. Главной особенностью таких полимеров является резкое изменение свойств полимера при минимальном варьировании условий окружающей среды. В случае водорастворимых термо- и pH-чувствительных полимеров наблюдаемый эффект

зависит от изменения температуры, pH, ионной силы и т.д. и является результатом перестроек, происходящих на молекулярном и надмолекулярном уровнях. Особое внимание уделяется термочувствительным полимерам с низкой нижней критической температурой растворения (НКТР) - близкой к температуре человеческого тела. Такие полимеры широко используются в качестве сенсоров, реологических добавок, а также в различных биомедицинских приложениях, включая доставку лекарств. Типичными представителями этого класса термочувствительных макромолекулярных систем являются поли-2-алкил-2-оксазолины - структурные изомеры полипептидов, которые часто рассматриваются как псевдопептиды [110-112]. Фазовый переход в водных растворах поли-2-алкил-2-оксазолинов при повышении температуры обусловлен явлениями, происходящими на уровне мономерных звеньев, в частности, разрушением внутри- и межмолекулярных водородных связей.

### **1.7. Синтез звездообразных полиоксазолинов**

Существующие подходы к синтезу макромолекул позволяют получать высокомолекулярные соединения различной архитектуры, такие как многолучевые звёзды, полимерные щетки, дендримеры и сверхразветвленные полимеры и т.д. [109, 113-115]. Общей чертой этих систем является высокая плотность полимерных лучей на единицу объема и большое количество терминальных функциональных групп. При этом звездообразные полимеры представляют собой особый класс полимеров со сложной архитектурой, в которых небольшое изменение химического строения и молярно-массовых характеристик ядра и лучей, а также функциональности центра ветвления позволяет в широком диапазоне варьировать макромолекулярные параметры и, следовательно, свойства таких полимерных материалов [116-118].

Для синтеза звездообразных полиоксазолинов чаще всего применяется подход «прививка от» полифункционального инициатора. При использовании данного подхода количество и длина образующихся лучей не всегда предсказуемы, так как из-за стерических факторов не все инициирующие группы

доступны. Увеличение расстояния между ядром и функциональным центром, как правило, повышает эффективность инициирования. Подход «привика к» применяется значительно реже, что связано со разработки экспериментальных условий, приводящих к количественному присоединению полимерных лучей к ядру.

В качестве центров ветвления использовались различные химические соединения - от простого пентаэритрита или 2-(гидроксиметил)-2-метилпропан-1,3-диола до сложных производных каликсарена, циклодекстрина, трифенилена, и силлесквиоксана. Хорошо известно, что 2-алкил-2-оксазолины легко полимеризуются с использованием кислот Бренстеда [119-121], а также различных алкилирующих (ацилирующих) агентов [122-124]. Однако для синтеза звездообразных полиоксазолинов использовать кислоты Бренстеда нельзя, поскольку фрагменты инициатора не входят в состав полимера, в то время как тозилатные и трифлатные эфиры полигидроксиоединений являются широко применяемыми инициаторами полимеризации.

Хотя тозилаты являются наиболее распространенными инициаторами для получения линейных полиоксазолинов, было обнаружено, что тетратозилат пентаэритрита и более сложный гексатозилат 1,7-дигидрокси-4-окса-2,2,6,6-тетра(гидроксиметил)гептана имеют очень низкую скорость инициирования, что, скорее всего, связано со стерическими препятствиями [125]. Например, все попытки полимеризовать 2-этил-2-оксазолин с использованием тетратозилата пентаэритрита в качестве инициатора не увенчались успехом. В данном случае стерические препятствия играют решающую роль, препятствуя полимеризации более чем по двум функциональным группам инициатора. С другой стороны, использование тетракис-4-(3'-тозилоксипропокси)порфирина позволяет получить четырёхлучевые звездообразные полимеры с узким индексом полидисперсности (ММР) (Рисунок 1.18).

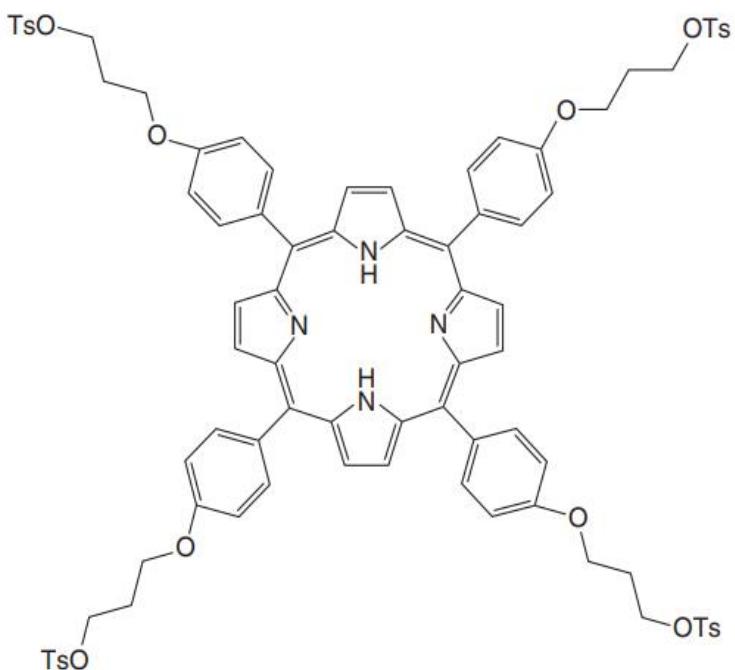


Рисунок 1.18 – Структура тетракис-4-(3'-тозилоксипропокси)фенилпорфирина [125].

Было доказано, что выбор уходящей группы, определяющей активность инициатора в реакции алкилирования иминогруппы оксазолинов, иногда играет более значительную роль, что в ряде случаев позволяет преодолеть стерические препятствия, связанные с плотностью функциональных групп в молекуле инициатора. Так, гексанозилат 1,7-дигидрокси-4-окса-2,2,6,6-тетра(гидроксиметил)гептана (Рисунок 1.19), в отличие от аналогичного тозилата, может быть использован в синтезе шестилучевого звездообразного поли-2-этил-2-оксазолина. Полученные на данном инициаторе полимеры имели низкие значения полидисперсности (1.25-1.32) и предсказуемую молекулярную массу [126]. Нозильная группа является лучшей уходящей группой по сравнению с тозилатной. Ещё одним примером влияния уходящей группы является успешный синтез четырехлучевых звезд на основе тетратрифлата пентаэритрита [127] и безуспешные попытки получить такие полимеры на основе тетратозилата пентаэритрита [128].

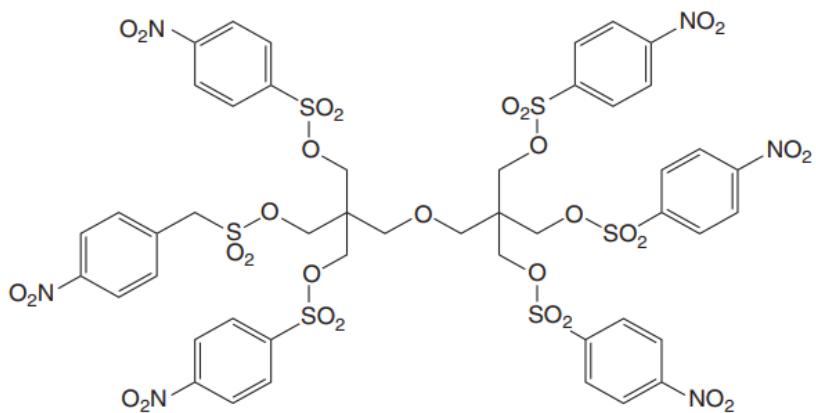


Рисунок 1.19 – Структура гексанозилат 1,7-дигидрокси-4-окса-2,2,6,6-тетра(гидроксиметил)гептана [126].

В качестве инициаторов катионной полимеризации оксазолинов с раскрытием цикла (CROP) использовалось множество хлор-, бром- и иодо- алифатических соединений [129]. Было показано, что ацилгалогениды [130], сульфонилгалогениды [131] алкилбромиды [132] и алкилйодиды [133], особенно бензильного или аллильного типа [134-136], - эффективные инициаторы для полимеризации оксазолинов. Существуют различные способы введения нескольких хлорметильных групп в полиароматические молекулы, а также способы функционализации сложных полигидроксисоединений, таких как каликс- и резорцинарены,  $\omega$ -бромкарбоновыми кислотами. Такое разнообразие центров ветвления позволяет существенно влиять на свойства полимеров. Следует отметить, что в большинстве случаев полимеризация протекает не только по механизму живой цепи, но и по механизму терминирования-реинициирования, что обусловлено достаточно высокой нуклеофильностью противоионов (Рисунок 1.20). Полимеризация, в которой задействованы два разных механизма, приводит к уширению молекулярно-массового распределения, хотя в большинстве случаев значение ММР не слишком высокое (1,3-1,5) [137].

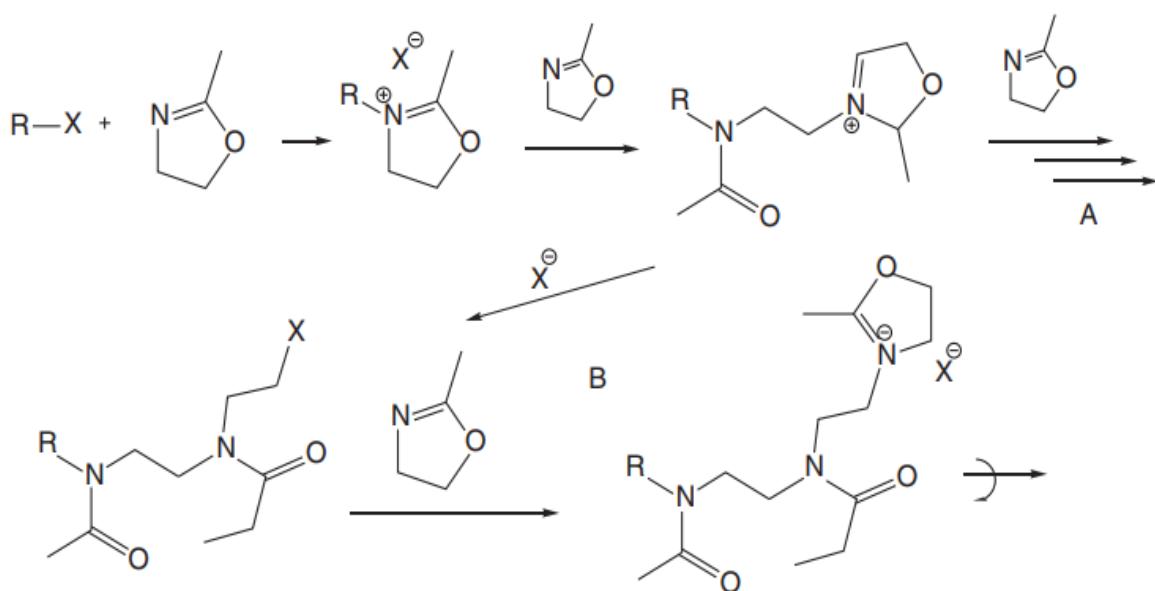


Рисунок 1.20 – Полимеризация оксазолинов по механизму «живых цепей» и по механизму «обрыв-реинициирование» [137].

Один из примеров применения такого подхода - синтез восьмилучевого звездообразного полиоксазолина с использованием в качестве инициатора метилрезорцинарен окта-(3-бромпропионата) (Рисунок 1.21) [138]. К сожалению, в большинстве работ, посвященных синтезу звездообразных оксазолинов, авторы не приводят убедительных доказательств точного числа привитых лучей. Обычно считается, что число лучей равно числу активных центров инициатора.

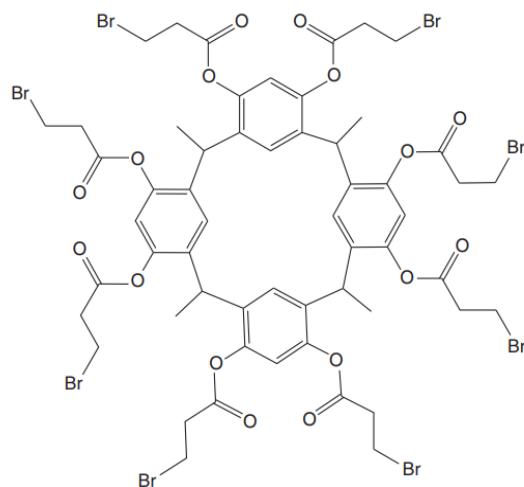


Рисунок 1.21 – Структура метил-резорцинарен окта-(3-бромпропионата) [138].

Однако есть примеры, когда на октафункциональном инициаторе из-за стерических препятствий был получен четырехлучевой звездообразный полимер [138]. Обнаружено, что эти препятствия можно преодолеть введением спейсеров между ядром и активными группами инициатора. Например, окта-бромуксусный эфир трет-бутилкаликс[8]арена (Рисунок 1.22) не способен инициировать полимеризацию 2-изопропил-2-оксазолина, в то время как аналогичный эфир 11-бромундекановой кислоты позволяет получить восьмилучевую звезду с выходом, близким к количественному [139].

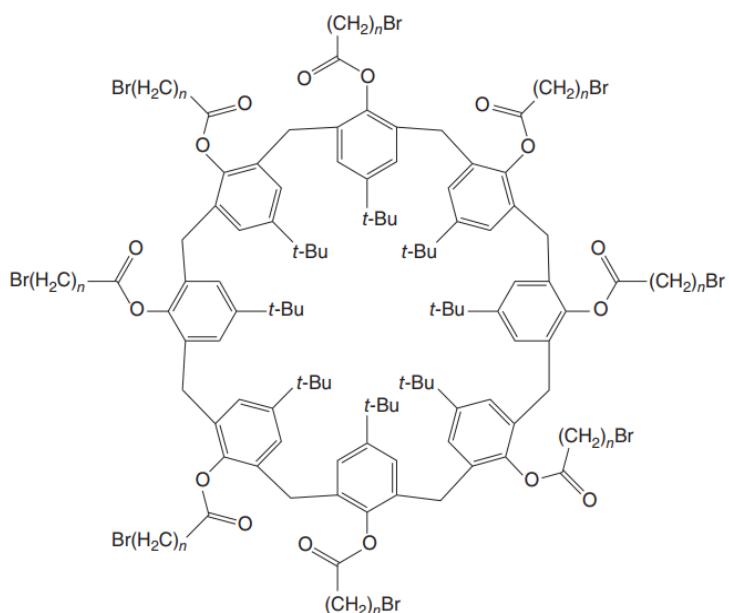


Рисунок 1.22 – Структура окта-бромалкановых эфиров трет-бутилкаликс[8]арена [139].

Селективная деструкция синтезированного полимера показала, что ММР лучей составляет 1.4-1.5, что подтверждает псевдоживой характер протекания полимеризации по механизму «обрыв-реинициирование». Этот же инициатор был использован для синтеза серии термочувствительных звездообразных полиоксазолинов с каликс[8]ареновым ядром и поли-2-этил-2-оксазолин-блок-2-изопропил-2-оксазолиновыми лучами [140]. С использованием аналогичного многофункционального инициатора – тетра-трет-бутилкаликс[4]арена-11-бромундекилового эфира – были синтезированы четырехлучевые звезды с поли-2-

изопропил-2-оксазолиновыми лучами [141]. Интересно отметить, что полимеризация в 1,2-дихлорэтане, а также в ацетонитриле при 70°C приводит к высококристаллическим продуктам, нерастворимым в воде, но растворимым в органических растворителях.

С другой стороны, в нитрометане можно получить аморфные и водорастворимые образцы. Известно также, что восьмилучевые полиоксазолины с трет-бутилкаликс[8]ареновым ядром теряют растворимость в воде при нагревании выше НКТР и образуют нановолокна или объекты с более сложной морфологией [140].

Эффективность использования спейсеров для преодоления стерических препятствий при синтезе звездообразных полимеров была продемонстрирована в синтезе шестилучевых полиоксазолиновых звезд с трифениленовым ядром [142]. Для предотвращения стерических помех был синтезирован 2,3,6,7,10,11-гекса(6-бромгексилокси)трифенилен (Рисунок 1.23) с гексаметиленовым спейсером, что позволило отдалить активные центры инициатора от ядра.

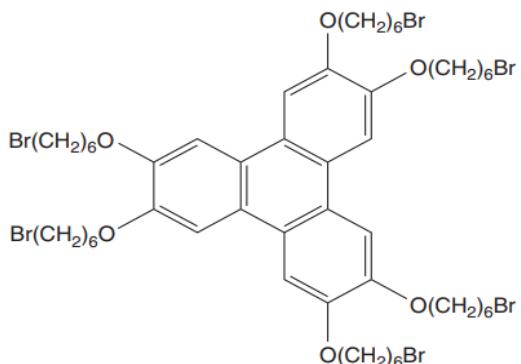


Рисунок 1.23 – Структура 2,3,6,7,10,11-гекса(6-бромгексилокси)трифенилена [142].

Этот многофункциональный мономер был успешно использован для получения звездообразного поли-2-метил-2-оксазолина с плоской структурой ядра, склонного к π-стекинговому взаимодействию. Такая особенность полимерного ядра приводит к самоорганизации макромолекул в прямые

столбчатые стопки в водной среде. Используя столбчатые стопки звездообразного полиоксазолина в качестве каркаса, были синтезированы, собранные в проволоку наночастицы золота.

Аналогичный подход применялся для получения звездообразных полиоксазолинов с циклотрифосфазеновым ядром [143]. В данном случае в качестве спейсера использовали фрагмент 4-бром-метилфенола. Гексафункциональный инициатор получали по схеме, представленной на рисунке 1.24. Звездообразные поли-2-метил-2-оксазолины со средневесовой молекулярной массой до 25 000 и ММР порядка 1.2 были синтезированы полимеризацией в масце. Поскольку, в данном случае, расстояние между активными участками в инициаторе достаточно велико, введение спейсера не требуется.

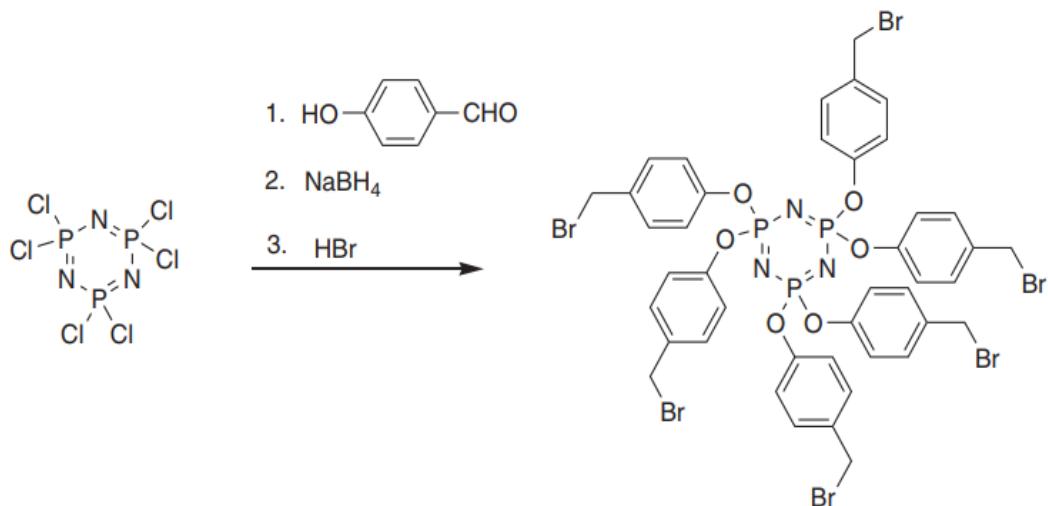


Рисунок 1.24 – Схема синтеза гекса-(4-бромметилфенокси)циклотрифосфазена [143].

Было показано [140-141], что комплексы Fe(II) и Ru(II) с трис-(4,4'-бромметил)-2,2'-бипиридином эффективны в качестве многофункциональных инициаторов для получения шестилучевых звездообразных полиоксазолинов с узким молекулярно-массовым распределением ( $\text{ММР}=1.06\text{-}1.09$ ) (Рисунок 1.25).

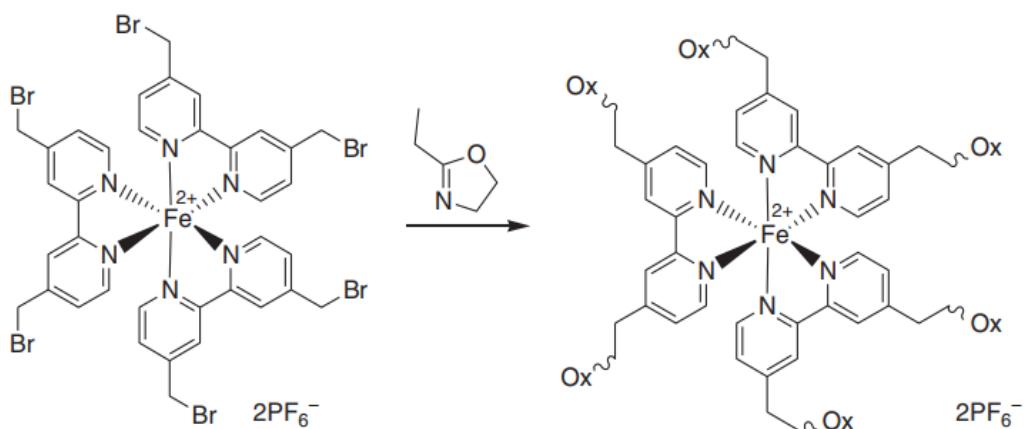


Рисунок 1.25 – Схема синтеза шестилучевого поли-2-этил-2-оксазолина с центральным ядром на основе трис-(бипиридинового комплекса Fe(+2)) [140-141].

Эти многофункциональные инициаторы эффективны для синтеза шестилучевых звездообразных полимеров путем контролируемой полимеризации различных оксазолиновых мономеров, таких как 2-метил, 2-этил, 2-ундекил и 2-фенил. Аналогичные макромолекулы с блок-сополимерными лучами были получены последовательным добавлением двух различных оксазолиновых мономеров к гексафункциональному металлоинициатору. Метод также применялся с использованием тетраэдрических комплексов Cu(I), полученных из 6,6'-бис(бромметил)-2,2'-бипиридина (Рисунок 1.26) [146]. Стоит отметить, что использование 6,6'-бис(бромметил)-2,2'-бипиридина вместо комплекса металла в качестве инициатора приводит к полимерам с более высокой полидисперсностью, поскольку атомы азота бипиридинов могут выступать в качестве терминирующих агентов.

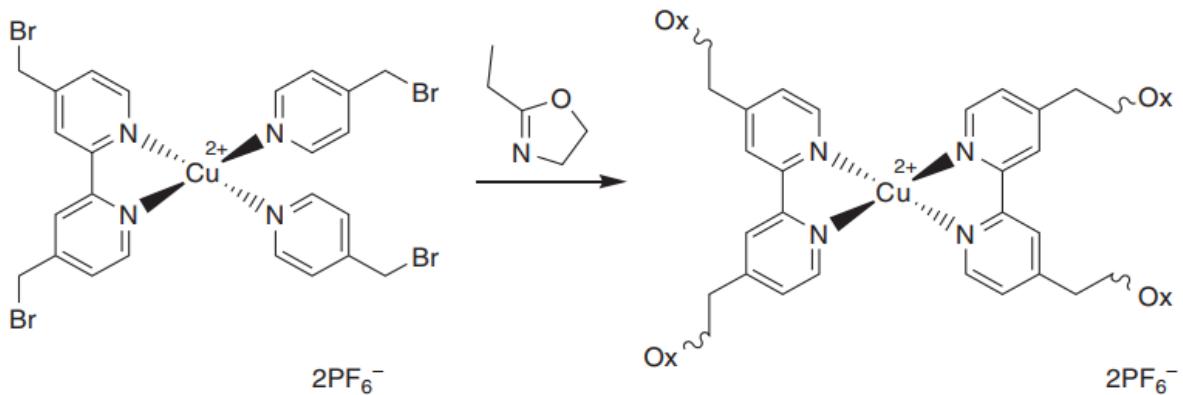


Рисунок 1.26 – Схема синтеза четырехлучевого поли-2-этил-2-оксазолина с центральным ядром на основе дипиридин-бипиридинового комплекса Cu(+2) [146].

Трех- и четырехлучевые полиоксазолиновые звезды могут быть синтезированы на инициаторах с гораздо более простой структурой. Например, синтез четырехлучевых звезд проводился с использованием тетракис(бромметил)этоксигидрида в качестве многофункционального инициатора. [143]. Показано, что число лучей в полимере сильно зависит от соотношения  $[M]_0/[I]_0$ , и только при соотношении  $[M]_0/[I]_0$  около 100 удавалось получить полимер с четырьмя лучами на одну молекулу.

Подход "привика к" гораздо реже используется для получения звездообразных полиоксазолинов. Был описан синтез звездообразных полиоксазолинов с дендримерным ядром с использованием подхода "прививка на" [148]. Звездообразные поли-2-этил-2-оксазолины были получены путем прямого терминирования концевых групп живых полимерных цепей аминогруппами полипропилениминовых дендримеров (первого и второго поколения) по схеме, представленной на рисунке 1.27.

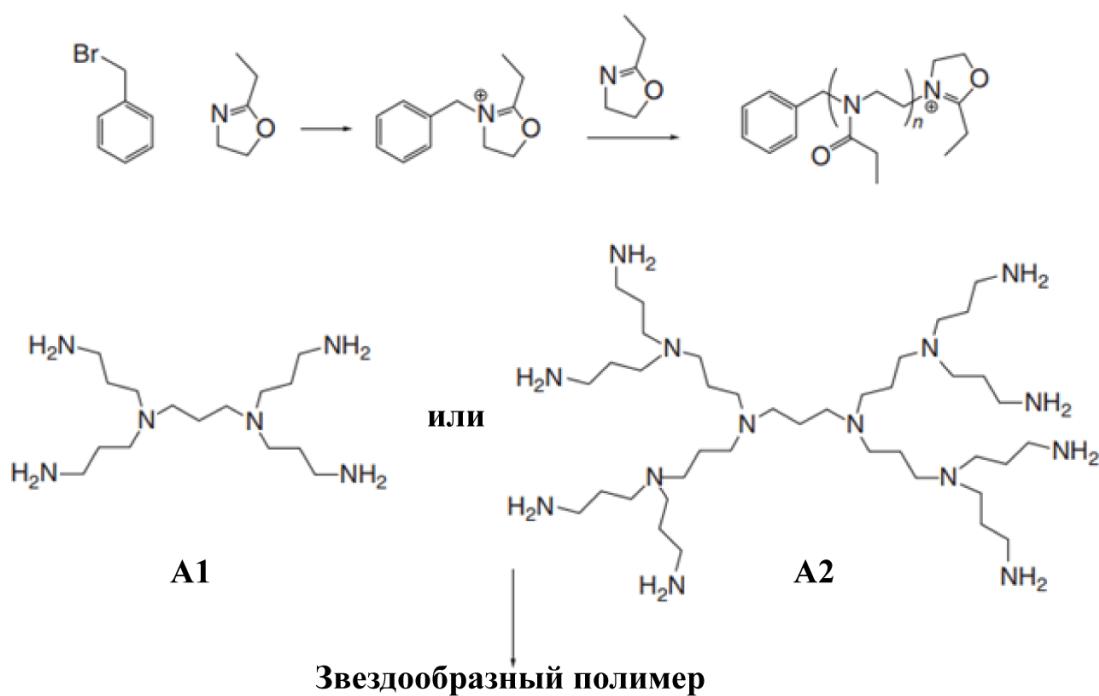


Рисунок 1.27 – Схема синтеза звездообразного поли-2-этил-2-оксазолина с центральным ядром на основе дендримеров первой и второй генерации методом «прививка на» непосредственным обрывом на аминогруппах дендримеров [148].

Исследование кинетики процесса терминирования образцов поли-2-этил-2-оксазолинов разной степени полимеризации с дендримером полипропиленимина первого поколения показало, что конверсия достигает 80%. Аналогичный полимер на основе коммерчески доступного поли(амидоаминного) дендримера (четвертого поколения с 64 поверхностными амино группами) был получен реакцией последнего с N-гидрокисукциниimidным эфиром ω-карбокси-поли-2-этил-2-оксазолина [149] (Рисунок 1.28). В связи с большими стерическими препятствиями только 50 % аминогрупп были терминированы полимерными цепями. В работе [150] было показано, что [3+2] циклоприсоединение между терминальными алкинами и азидами, является эффективным методом получения звездообразных оксазолинов с циклодекстриновым ядром (Рисунок 1.29).

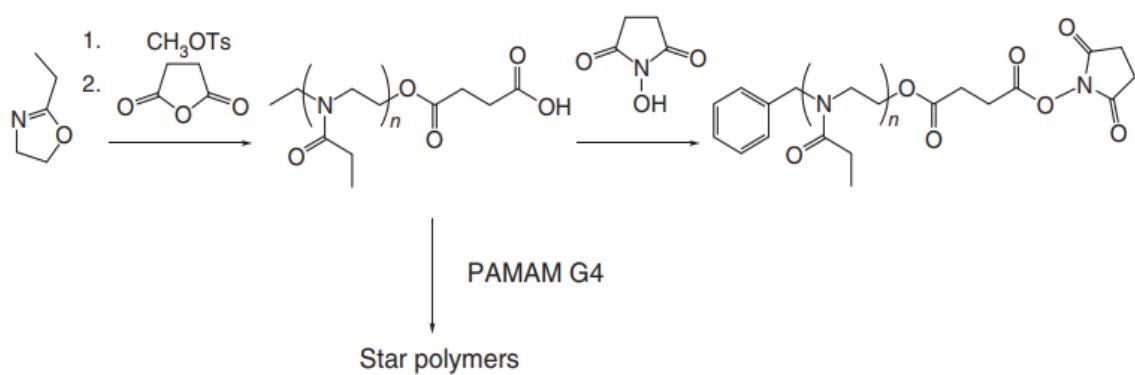


Рисунок 1.28 – Схема синтеза звездообразного поли-2-этил-2-оксазолина с центральным ядром дендримерного типа методом «прививка на» с использованием активированных эфиров [149].

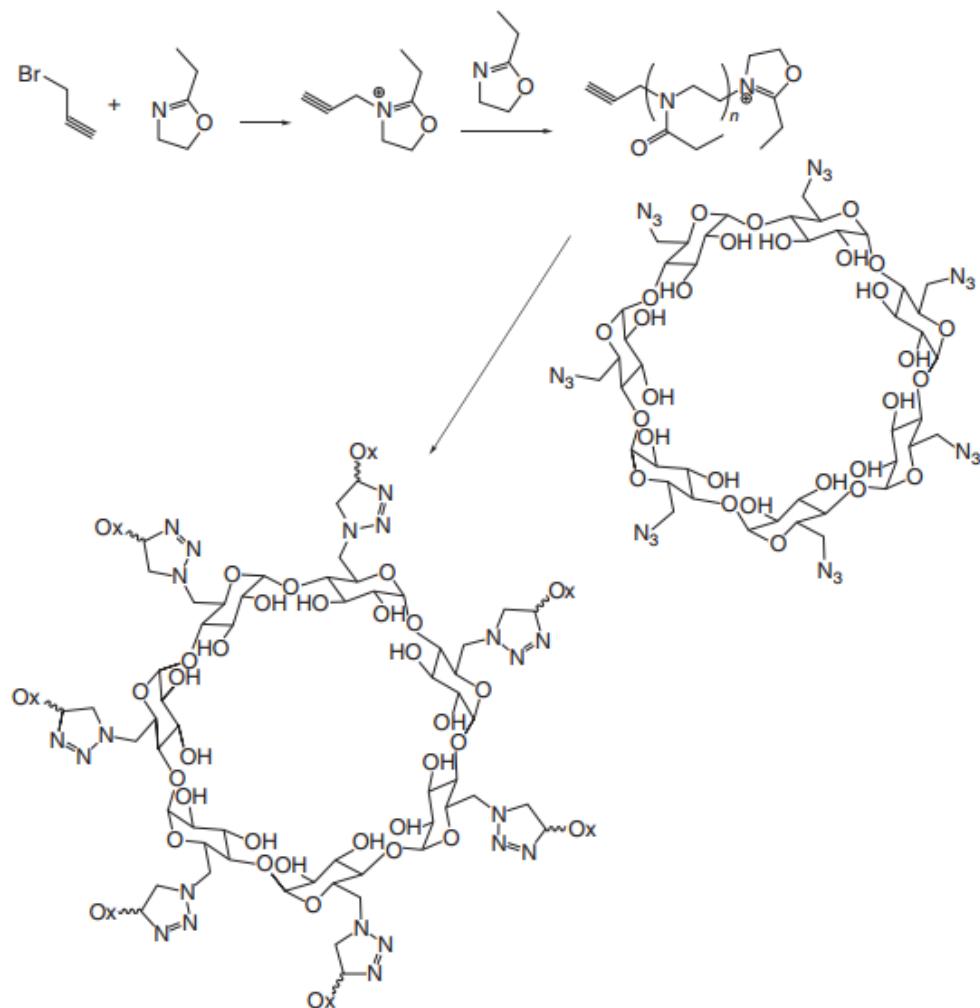


Рисунок 1.29 – Применение реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения для синтеза полиоксазолинов с циклодекстриновым ядром [150].

Для получения полиоксазолинов определенной молекулярной массы, содержащих концевой алкиновый фрагмент, авторы проверили живой характер полимеризации 2-этил-2-оксазолина, инициированной пропаргилтолуол-4-сульфонатом и 3-бутинилтолуол-4-сульфонатом. Было обнаружено, что использование 3-бутинилтолуол-4-сульфоната в качестве инициатора приводит к медленному инициированию и, следовательно, плохо контролируемой полимеризации, в то время как в случае пропаргилтолуол-4-сульфоната полимеризация хорошо контролируется для 2-метил-, 2-этил-, 2-нонил- и 2-фенилоксазолинов. Функционализированный концевой ацетиленовой группой поли-2-этил-2-оксазолин использовался как реагент в реакции [3+2] циклоприсоединения к гептакис-азидо-бета-циклодекстрину, в результате чего была получена семилучевая звезда  $\beta$ -циклодекстрин-поли-2-этил-2-оксазолин. Для достижения полной функционализации реакцию проводили при микроволновом облучении с девятикратным избытком ацетилен-терминированного поли-2-этил-2-оксазолина.

При синтезе звездообразного поли-2-метил-2-оксазолина с  $\beta$ -циклодекстриновым ядром сравнивались стратегии "прививка на" и "прививка от" [151]. Полимеризацию 2-метил-2-оксазолина сначала инициировали бромистым аллилом, а затем терминировали гептакис(6-дезокси-6-амино)- $\beta$ -циклодекстрином, чтобы получить семилучевой звездообразный полимер. Параллельно был синтезирован гептакис(6-дезокси-6-иодо-2,3-ди-О-ацетил)- $\beta$ -циклодекстрин, который использовался как инициатор для полимеризации 2-метил-2-оксазолина. Тщательные кинетические, ЯМР и гидродинамические измерения подтвердили предположение авторов о том, что как метод "прививка на", так и метод "прививка от" приводят к образованию звездообразных полиоксазолинов с контролируемой структурой, хотя последняя стратегия кажется более простой в исполнении.

Было обнаружено, что полимеризацию оксазолина можно проводить в различных аprotонных растворителях, таких как ацетонитрил, растворители амидного типа, хлорированные углеводороды, нитрометан и сульфолан. Среди

них наиболее широко используется ацетонитрил. С другой стороны, было показано, что нитрометан иногда сильно влияет на свойства целевого полимера [152], в то время как сульфолан ускоряет полимеризацию [153].

Показано, что полимеризация с использованием микроволнового облучения протекает гораздо быстрее и не приводит к образованию окрашенных продуктов в отличие от тех, что получаются при обычном длительном нагревании [154-155]. Как правило, температура полимеризации не должна превышать 120°C, поскольку было обнаружено [156], что более высокие температуры приводят к значительному увеличению процесса передачи цепи. В большинстве случаев концентрация мономеров очень высока (до 50%). Пока неясно, почему такие высокие концентрации дают наилучшие результаты.

## **1.8. Заключительные замечания и постановка задач диссертации**

До настоящего времени в литературе отсутствуют сведения о синтезе звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов макроструктуры. При этом очевидно, что такая особенность их архитектуры будет влиять как на поведение данных полимеров в растворах (конформацию макромолекулы в зависимости от растворителя, температуры фазовых переходов в растворе), так и позволит установить общие закономерности в координатах структура-свойства в ряду термочувствительных полиацилалкилениминов.

Анализ работ, посвящённых синтезу звездообразных полимеров макроструктуры с применением различных подходов, даёт возможность определить наиболее эффективные методы синтеза сферических щеток с заданными структурой, характеристиками и свойствами. Для получения звездообразных полимеров используют три основных подхода: “прививка от полифункционального инициатора”, “прививка через полифункциональный мономер/инициатор” и «прививка на» полифункциональный связующий агент”.

Из обзора, очевидно, что для синтеза звездообразных полимеров, содержащих лучи разной химической структуры, необходимо использовать несколько подходов и/или методов прививки лучей на центральный элемент сферической щетки.

В синтезе звездообразных полимеров, получаемых методом ионной полимеризации с раскрытием цикла, наиболее часто используется подход “прививка от”, что обусловлено отсутствием побочных реакций меж- и внутримолекулярной сшивки. К подобным амфи菲尔ным полимерам относятся поли-2-алкил-2-оксазолины и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазины. С другой стороны, звездообразные поли-2-алкил-2-оксазолины могут быть получены с использованием подхода «прививка на», в частности обрывом «живых» цепей полиоксазолинов на разветвленных полиаминах дендримерного типа [157]. Данный подход обеспечивает больший контроль над структурой получаемых звездообразных полимеров, так как лучи и ядро синтезируются и характеризуются отдельно друг от друга до образования звезды. Кроме того звездообразные полимеры могут быть получены путем взаимодействия концевых групп олигомеров с функциональными группами центрального элемента будущей сферической щетки [158].

Принимая во внимание важность углублённого и систематического изучения закономерностей влияния структуры на свойства термочувствительных полиацилкениминов, данная работа посвящена разработке новых подходов к синтезу звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов миктоструктуры с центром ветвления циклофанового, в частности каликсаренового, типа ветвления, а также открыто цепных аналогов указанных полимеров. С целью установления закономерностей изменения термочувствительных и комплексообразующих свойств звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов в настоящей работе выполнен синтез полимеров с различной конфигурацией каликс[8]аренового центра ветвления, к которому поли-2-алкил-2-оксазолиновые

и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазиновые лучи прикреплены в верхнем или нижнем кольцевом ободе.

Для определения температурного интервала, в котором могут проявляться термочувствительные свойства указанных полимеров, а также для установления возможности регулировать температуру фазовых переходов, синтезированы полимеры с различающимся гидрофобно-гидрофильтральным балансом на основе мономеров различной структуры, таких, как 2-метил-, 2-этил- и 2-изопропил-2-оксазолин, а также 2-этил- и 2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин. Отдельное внимание в работе уделено комплексообразованию синтезированных полимеров с гидрофобными низкомолекулярными соединениями, а также возможности использования их для очистки природных объектов от загрязнения нефтепродуктами.

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. Исходные вещества, материалы и их подготовка

Исходные реагенты и вещества: параформальдегид 95% (Реахим); фенол 95% (ПО “Оргсинтез”); йодид калия 98% (Реахим), карбонат калия 98% (Реахим); метиловый эфир хлоруксусной кислоты 95% (Уфимский химический завод); *para*-*tert*-бутилфенол 98% (Merck); гидроксид натрия 98% (Вектон); хлорид алюминия 98% (Aldrich); соляная кислота 30% водный раствор (Вектон); хлорсульфоновая кислота 99% (Aldrich); диметилформамид 99% (Вектон), 4-винилбензил хлорид (90%, SigmaAldrich), N-фенилмалеимид (98%, Реахим), 2,2'-азобisisизобутиронитрил (AIBN) (98%, Реахим), терефталиевый альдегид (99%, SigmaAldrich), монометиловый эфир ПЭГ ( $M_w = 2000$ , «Fluka»), 4-толуолсульфонилхлорид (98%, «Aldrich»), аммиак (25%-ный водный раствор, «Вектон»), R,S –транс-1,2-циклогександиамин (Aldrich) использовали без дополнительной обработки. Метиловый эфир п-толуолсульфокислоты (Aldrich) перегоняли над вакуумом. Тетраметил трет-бутил каликс[4]арен синтезировали из коммерчески доступного трет-бутил каликс[4]арена по описанной в литературе методике [159].

Мономеры: 2-этил-2-оксазолин 99.5% (Aldrich) выдерживали над гидридом кальция в течение суток, затем перегоняли ( $T_{\text{кип}} = 128 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ); 2-изопропил-2-оксазолин 96.5% (Aldrich) очищали от примесей перегонкой над металлическим натрием ( $T_{\text{кип}} = 145 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ); мономеры 2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин и 2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин синтезировали по описанной методике [160] и очистили перегонкой над металлическим натрием.

Растворители: орто-ксилол, толуол, бензол, этанол, диэтиловый эфир, ацетон, хлороформ, метанол, петролейный эфир, дихлорметан («Вектон») стандартными методами; сульфолан 99% (Aldrich) перегоняли в вакууме ( $T_{\text{кип}} = 165 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 мм. рт. ст.) ; ацетонитрил 99.8% (Aldrich) перегоняли трижды над  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

## **2.2. Методы исследования структуры и свойств синтезированных соединений и полимеров**

Для характеристики синтезированных соединений используют:  $^1\text{H}$  ЯМР и УФ-спектроскопию.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР сняты на приборе Bruker AVANCE (400 МГц) (Bruker, США) для растворов в дейтерированных хлороформе или диметилсульфоксиде. Химические сдвиги отсчитывают относительно сигналов растворителя. Спектры поглощения сняты на спектрофотометре СФ-256 (ЛОМО ФОТОНИКА, Россия) в ультрафиолетовом и видимом диапазонах.

Молекулярно-массовые характеристики образцов лучей поли-2-алкил-2-оксазолинов, полученных в результате деструкции звездообразных полимеров, исследуют методом ГПХ на приборе Shimadzu Prominence LC-20, оснащенном рефрактометрическим детектором RID-10A и хроматографической колонкой PSS SDV (8·300 мм, 5 мкм, 50 Å). Измерения проводят при температуре термостата 40°C и скорости потока элюента (тетрагидрофуран) 1.0 мл/мин. Калибровку проводят с использованием полистирольных стандартов. Обработку результатов измерений проводят с применением программного обеспечения SolutionsLab.

Средневесовые молекулярные массы звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов определяют по методу Дебая с использованием данных статического рассеяния света в хлороформе. Светорассеяние изучают на установке “Photocor Complex” (“Photocor Instruments Inc.”, Россия), источником света которой служит диодный лазер “Photocor-DL” с длиной волны  $\lambda = 658.7$  нм. Измерения инкремента показателя преломления  $dn/dc$  проводят на рефрактометре Refractometer RA-620 (KEM, Япония).

## **2.3. Методики синтеза промежуточных соединений**

### **2.3.1. 25,26,27,28-тетра(метокси(карбонилметокси))-каликс[4]арен**

В колбу, снабжённую обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, помещают 5 г (36 ммоль) прокаленного карбоната калия, 1 г (6 ммоль) прокаленного йодида калия, 1 г (1 ммоль) тетра(гидрокси)каликс[4]арена и 60 мл ацетона. Смесь нагревают до 70°C, после чего к суспензии при перемешивании добавляют 2.36 мл (18 моль) метилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь кипятят при перемешивании в течение 40 ч. Полученную реакционную смесь фильтруют, ацетон отгоняют, после чего полученный продукт перекристаллизовывают из этанола. Выход: 1.01 г (59 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7-6.9 (м, ар. $\text{CH}$ ), 4.5 (м,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.8–3.6 (м,  $\text{OCH}_3$ ), 2.6 (м,  $\text{CH}_2$ ), 1.3 (м, трет-бутил- $\text{CH}_3$ ). Элементный анализ: расчётный - C (72.26%), H (8.49%), O (19.25%), экспериментальный - C (72.16%), H (8.4%), O (19.44%).

### **2.3.2. 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетра-кис (гидразидкарбонил-метокси)каликс[4]арена**

В колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 1.58 г (1.68 ммоль) тетра(метокси(карбонилметокси))-каликс[4]арена и 50 мл этанола. К полученной смеси, при кипячении, добавляют 10 мл (0.2 моль) гидразин гидрата, после чего продолжают кипячение в течение 2 часов. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и промывают несколько раз 50% водным раствором этилового спирта. Полученный продукт высушивают азеотропной перегонкой с бензолом. Выход 0.81 г (51%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 6.90 (с, ар. $\text{CH}$ ), 4.38 (с,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.85 (с,  $\text{NH}_2$ ), 3,55 (м,  $\text{NH}$ ), 1,05 (с, трет-бутил- $\text{CH}_3$ ). Элементный анализ: расчётный - C (67.44%), H (8.49%), N (11.24%), O (12.83%), экспериментальный - C (67.5%), H (8.48%), N (11.26%), O (12.76%).

### **2.3.3. 5,11,17,23,29,35,41,47-окта(трет-бутил)-49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арен [161]**

В колбу, снабжённую обратным холодильником, механической мешалкой и насадкой Дина-Старка, помещают 100 г (0.66 моль) пара-*трет*-бутилфенола, 35 г (1.1 моль) параформальдегида, 2 мл (0.02 моль) раствора гидроксида натрия (концентрация 10 моль/л), 600 мл орто-ксилола. Смесь нагревают до кипения и перемешивают в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают, промывают поочерёдно 300 мл порциями толуола, диэтилового эфира, ацетона, воды и высушивают. Продукт растворяют в 800 мл кипящего хлороформа, выпавший белый мелкодисперсный осадок фильтруют через бумажный фильтр. Выход: 24,7 г (23,2 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.18 (с, *ар.* $\text{CH}$ ), 4.38 (м,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.49 (д,  $\text{OCH}_3$ ), 1.23 (с, *трет*-бутил- $\text{CH}_3$ ).  $T_{\text{пл}} = 411^\circ\text{C}$ . Элементный анализ: расчётный - С (72.26%), Н (8.49%), О (19.25%), экспериментальный - С (72.18%), Н (8.38%), О (19.44%).

### **2.3.4. 49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арен [162]**

В колбу, снабжённую мешалкой и обратным холодильником, помещают 10 г (7.7·ммоль) *трет*-бутилкаликс[8]арена, 5.8 г (62 ммоль) фенола и 12.3 г (92 ммоль) хлорида алюминия, после чего к смеси добавляют 150 мл толуола. Смесь перемешивают в токе аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего выливают в стакан с 170 мл водного раствора соляной кислоты (концентрация 0.2 моль/л). Органический слой отделяют, растворитель отгоняют. Осадок промывают в 300 мл метанола, подкисленного несколькими каплями соляной кислоты, и отфильтровывают. Продукт очищают непрерывной экстракцией 150 мл хлороформом в течение 24 ч. Выход: 5.5 г (84 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 6.0–7.0 (м, *ар.* $\text{CH}$ ), 3.5 (с,  $\text{CH}_2$ ).  $T_{\text{пл}} = 373^\circ\text{C}$ .

### **2.3.5. 49,50,51,52,53,54,55,56-окта(метокси(карбонилметокси)каликс[8]арен [162]**

В колбу, снабжённую обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 29 г (0.21 моль) прокаленного карбоната калия, 11.2 г (67 ммоль) прокаленного йодида калия, 3.45 г (41·ммоль) каликс[8]арена в 180 мл ацетонитрила. К смеси, нагретой до 70°C, добавляют 18 мл (0.21 моль) метилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакцию вели при перемешивании в течение 24 ч. В реакционную смесь добавляют 300 мл воды, продукт экстрагируют диэтиловым эфиром (2x100 мл). Экстракт последовательно промывают 100 мл раствора 0.1М соляной кислоты, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляют. Полученный продукт был перекристаллизован из метилового спирта. Выход: 2.1 г (36 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 6.9 (м, ар. $\text{CH}$ ), 4.27 (м,  $\text{CH}_2$  $\text{COOCH}_3$ ), 4.10 (с,  $\text{CH}_2$ ), 3.7 (с,  $\text{OCH}_3$ ).  $T_{\text{пл}} = 270^\circ\text{C}$ .

### **2.3.6. 5,11,17,23,29,35,42,47-окта(хлорсульфонил)-49,50,51,52,53,54,55,56-окта(метокси(карбонилметокси))-каликс[8]арен [162]**

В колбу, снабжённую термометром, обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, помещают 2 г (1.41·ммоль) окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арена, растворённого в 60 мл хлороформа. Смесь охлаждают до  $-10^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляют 20 мл (0.3 моль) хлорсульфоновой кислоты. Смесь нагревают до 50°C и перемешивают 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливают в 400 мл воды со льдом и при интенсивном перемешивании добавляют 300 мл петролейного эфира. Осадок отделяют, промывают водой, петролейным эфиром и высушивают. Продукт очищают двукратным переосаждением из минимального количества дихлорметана в петролейный эфир. Выход: 1.5 г (49 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.6 (м, ар. $\text{CH}$ ), 4.2–4.7 (м,  $\text{CH}_2$  $\text{COOCH}_3$ ), 3.7 (с,  $\text{OCH}_3$ ).  $T_{\text{пл}} = 170^\circ\text{C}$  (с

разложением). Элементный анализ: расчётный - С (45.29%), Н (4.15%), S (10.99%), Cl (12.15%), O (27.42%), экспериментальный - С (45.42%), Н (4.3%), S (10.69%), Cl (12.24%), O (27.35%).

### **2.3.7. Окtagидразид окта-кис(карбоксиметокси)каликс[8]арена**

В колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 0.8 г (0.62 ммоль) окта(трет-бутил)-окта(гидрокси)каликс[8]арена в 50 мл этанола. Смесь доводят до кипения, приливают 5 мл (0.1 моль) гидразин гидрата, продолжают нагревание в течение 2 часов. Затем охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают несколько раз 50% водным раствором этилового спирта. Полученный продукт высушивают азеотропной перегонкой с бензолом. Выход 0.704 г (64%). Продукт нерастворим в органических растворителях, что не позволило получить аналитически чистый препарат и исследовать его.  $T_{пл} > 300$  °C. Элементный анализ: расчётный - С (67.44%), Н (8.49%), O (12.83%), N (11.24%), экспериментальный - С (67.46%), Н (8.5%), O (12.81%), N (11.23%).

### **2.3.8. Гексадекагидразид окта-кис(карбоксиметокси)окта-кис-сульфонилкаликс[8]арена**

В колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 0.5 г (0.25 ммоль) окта(хлорсульфонил)-окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арена и 30 мл этанола. Затем при кипячении к смеси добавляют 10 мл (0.2 моль) гидразин гидрата и продолжают нагревание в течение 2 часов. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают несколько раз 50% водным раствором этилового спирта. Полученный продукт высушивают азеотропной перегонкой с бензолом. Выход 0,27 г (49%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO, 20°C):  $\delta$  (м.д.) 6.0–7.0 (м, ар.СН), 3.5 (с, NHNH<sub>2</sub>).  $T_{пл} > 300$  °C. Элементный анализ: расчётный - С (41.80%), Н (5.26%), O

(22.27%), N (19.50%), S (11.16%), экспериментальный - C (41.83%), H (5.21%), O (22.31%), N (19.49%), S (11.16%).

### **2.3.9. Гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофан (1,4,11,14,21,24-Гексааза-(2,3:12,13:22,23)-трибутено-(6,9:16,19:26,29)-триэтено-2H,3H,12H,22H,23H-(30)-аннulen) [163]**

Смесь 0.85 г (7.5 ммоль) R,S-транс-1,2-циклогександиамина, 1 г (7.5 ммоль) терефталевого альдегида и 100 мл метанола выдерживают при комнатной температуре сутки. Далее смесь охлаждают до 0 °C и в течение часа добавляют маленькими порциями 5 г (0.135 моль) боргидрида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов раствор упаривают, а осадок экстрагируют дихлорметаном и водным раствором карбоната натрия (5%). Органический слой высушивают над сульфатом магния и упаривают досуха в вакууме. Выход 1.39 г (86%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (м.д.) 7.2 (с, ap.CH), 4.8 (с, NH), 3.9 – 3.5 (д, CH<sub>2</sub>NH), 2.2 (м, ap.CH<sub>2</sub>), 1.79 (м, CHNH), 1.03 (м, ap.CH<sub>2</sub>). T<sub>пл</sub> = 122 °C. Элементный анализ: расчётный - C (77.73%), H (9.32%), N (12.95%), экспериментальный - C (77.76%), H (9.29%), N (12.95%).

### **2.3.10. N-([4-хлорсульфонил]фенил)малеимид [164]**

N-фенилмалеимид 8.6 г (0.05 моль) постепенно при перемешивании добавляют к 35 г (0.3 моль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 0°C. Смесь нагревают до температуры 50°C и выдерживают в течение 1 часа, после чего охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 9.9 г (96%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (м.д.) 8.16 (д, ap.CH), 7.80 (д, ap.CH), 6.97 (с, CHCH). T<sub>пл</sub> = 140°C. Элементный анализ: расчётный - C (44.21%), H (2.23%), O (23.56%), N (5.16%), S (11.80%) Cl (13.05%), экспериментальный - C (44.3%), H (2.21%), O (23.54%), N (5.11%), S (11.16%) Cl (13.68%).

### **2.3.11. $\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-толуолсульфонилокси)полиэтиленгликоль**

В 40 мл сухого дихлорметана растворяют 6 г (3 ммоль) монометилового эфира полиэтиленгликоля ( $M_w = 2000$ ,  $\bar{D} = 1.13$ ) и 3 мл триэтиламина. Смесь охлаждают на ледяной бане, добавляют 3 г (15.7 ммоль) 4-толуолсульфонилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$ , затем 24 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Часть (~40%) растворителя отгоняют, остаток выливают в 100 мл холодного диэтилового эфира. Продукт отфильтровывают и очищают двукратной перекристаллизацией из этилового спирта. Выход 3.65 г (61%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (м.д.) 7.82 (д, CH<sub>2</sub>); 7.36 (д, CH<sub>2</sub>); 3.66 (м, ПЭГ CH<sub>2</sub>); 3.60 (с, CH<sub>3</sub>); 2.47 (с, CH<sub>3</sub>).

### **2.3.12. $\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(2-аминоэтилокси)полиэтиленгликоль**

В 30 мл водного раствора амиака (25 %) растворяют 3 г (1.5 ммоль)  $\alpha$ -метокси- $\omega$ -(4-толуолсульфонилокси)полиэтиленгликоля и перемешивают в течение 6 суток при  $20^\circ\text{C}$ . Избыточное количество амиака и часть воды удаляют кипячением на водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток воды удаляют азеотропной перегонкой с бензолом. Амин экстрагируют из сухого остатка двумя порциями сухого дихлорметана общим объемом 20 мл, после чего раствор целевого соединения упаривают досуха. Выход 2.5 г (83%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (м.д.) 3.75—3.45 (м, ПЭГ CH<sub>2</sub>); 3.40 (с, CH<sub>3</sub>); 1.27 (с, NH<sub>2</sub>).  $T_{\text{пл}} = 50^\circ\text{C}$ .

## **2.4. Методики синтеза полимеров**

### **2.4.1. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. Общая методика**

Линейные поли-2-алкил-2-оксазолины и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазины получают методом живой катионной полимеризации соответствующих

2-алкил-2-оксазолинов и 2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. В качестве инициатора полимеризации используют метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты. В ампулу помещают инициатор и мономер (молярное соотношение подбирают исходя из желаемой массы конечного полимера: 1:10, 1:15, 1:30), после чего добавляют сухой ацетонитрил до концентрации мономера 50 масс%. Смесь нагревают при 70 °C в течение 12 часов. После завершения процесса полимеризации из ампулы отбирают аликовую, которую анализируют методами  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и ГПХ.

#### **2.4.2. Синтез 4-х лучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов**

##### **2.4.2.1. Синтез линейных поли-2-этил-2-оксазолинов, поли-2-изопропил-2-оксазолинов, поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов**

Синтез линейных полимерных лучей проводят по общей методике, описанной в пункте 2.3.1.

Поли-2-этил-2-оксазолин: 2-этил-2-оксазолин 1 г (0.01 моль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.115 г (0.6 ммоль), ацетонитрил 1 мл (24 ммоль). Выход 0.82 г (82%). ММ 1000.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: 2-изопропил-2-оксазолин 1 г (8.8 ммоль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.1213 г (0.65 ммоль), ацетонитрил 1 мл (24 ммоль). Выход 0.79 г (77%). ММ 1400.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.05 (d,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.62 (m,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (m,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

Серия поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: 2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 1 мл (8.8 моль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты в зависимости от заданной конечной молекулярной массы: 0.12 г (6.5 ммоль), 0.06 г (3.25 ммоль), 0.03 г (1.6 ммоль), ацетонитрил 1 мл (24 ммоль). Выход 0.77 г (75%). ММ 1200,

3300, 5100.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

#### **2.4.2.2. Синтез 4-х лучевых звездообразных полимеров с каликс[4]ареновым ядром**

Поли-2-алкил-2-оксазолины получают, как указано в разделе 2.3.1. При достижении полной конверсии мономера процесс полимеризации терминируют. Гидразид каликс[4]арена (пункт 2.2.2.), предварительно растворенный в ацетонитриле, добавляют в ампулу с полимеризационной смесью и оставляют при 70°C на 24 часа. После окончания процесса продукт очищают диализом относительно воды и лиофилизируют.

Поли-2-этил-2-оксазолин: поли-2-этил-2-оксазолин 0.85 г (0.85 ммоль), гидразид каликс[4]арена 0.07 г (0.071 ммоль), ацетонитрил 1 мл (2.4 ммоль). Выход 0.21 г (67%). ММ 4400.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: поли-2-изопропил-2-оксазолин 0.8 г (0.57 ммоль), гидразид каликс[4]арена 0.05 г (0.048 ммоль), ацетонитрил 1 мл (2.4 моль). Выход 0.19 г (62%). ММ 6500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.05 (д.  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

Серия поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 0.85 г (0.71 ммоль, 0.26 ммоль, 0.17 ммоль), гидразид каликс[4]арена 0.05 г (0.048 ммоль), ацетонитрил 1 мл (0.024 моль). Выход 0.15 г (61%), 0.39 г (63%), 0.6 г (54%). ММ 5100, 12900, 23300.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

## **2.4.3. Синтез 16-лучевых поли-2-алкил-2-оксазинов с каликс[8]ареновым ядром**

### **2.4.3.1. Синтез образцов линейных поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2-изопропил-2-оксазолина**

Синтез линейных полимерных лучей проводят по общей методике, указанной в разделе 2.3.1.

Поли-2-этил-2-оксазолин: 2-этил-2-оксазолин 1 г (0.01 моль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.115 г (0.6 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 моль). Выход 0.89 г (89%). ММ 1500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1 (м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: 2-изопропил-2-оксазолин 1 г (8.8 ммоль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.12 г (0.65 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 ммоль). Выход 0.96 г (96%). ММ 1500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.05 (д, CH<sub>3</sub>N), 2.62 (м, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.11 (м, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>).

### **2.4.3.2. Синтез 16-лучевых гомо поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым ядром**

Синтез линейных полимерных лучей проводят по общей методике, указанной в разделе 2.3.1. При достижении полной конверсии мономера процесс полимеризации терминируют. Гексадекагидразид каликс[8]арена, предварительно растворенный в сульфолане, добавляют в ампулу с полимеризационной смесью и оставляют при 100°C на 24 часа. После окончания процесса продукт очищают диализом относительно воды и лиофилизируют.

Поли-2-этил-2-оксазолин: поли-2-этил-2-оксазолин 1 г (0,66 ммоль), гексадекагидразид каликс[8]арена 0.12 г (0.05 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 ммоль). Выход 0.65 г (54%). ММ 24100.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1 (м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: поли-2-изопропил-2-оксазолин 1 г (6,6 ммоль), гексадекагидразид каликс[8]арена 0.12 г (0.05 ммоль), сульфолан 1 мл

(1.05 ммоль). Выход 0.64 г (49%). ММ 26200.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.05 (д.  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

#### **2.4.4. Синтез 6-лучевых поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексаазоциклофановым ядром**

##### **2.4.4.1. Синтез образцов линейных поли-2-алкил-5,6-дигидро4Н-оксазинов**

Синтез полимерных линейных лучей проводят по общей методике, указанной в разделе 2.3.1.

Поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: 2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 1 г (8.8 ммоль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.096 г (0.5 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 ммоль). Выход 0.86 г (87%). ММ 1900.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.27 (кв,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.79 (д,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.11 (уш,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: 2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 1 г (7.9 ммоль), метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.11 г (0.6 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 ммоль). Выход. 0,88 г (84%). ММ 1750.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.79 (д,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.11 (уш,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ )

##### **2.4.4.2. Синтез блок-сополимеров поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин- поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин**

Для полимеризации берут порции 2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазина 1 г (8 ммоль) и 2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазина 1 г (7 ммоль), мономеры добавляют в реакционную смесь в различной последовательности. В ампулу помещают мономер первого типа, метиловый эфир пара-толуолсульфоновой кислоты 0.109 г (0.6 ммоль) и 1 мл ацетонитрила, запаивают и нагревают при 70°C в течение 48 часов, далее ампулу вскрывают, добавляют мономер второго типа и снова выдерживают при 70°C двое суток. После завершения

полимеризации растворитель упаривают в вакууме. Выход. 1.72 г (86%). ММ 2050.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 2.27 (кв,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.79 (д,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.11 (уш,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

#### **2.4.4.3. Синтез 6-лучевых поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексаазоциклофановым ядром**

В полимеризационную смесь добавляют макроциклический полифункциональный обрыватель – гексаазоциклофан, для терминирования растущих цепей поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. Молярное соотношение между полимером и агентом терминирования и инициатором составляет 1.5:1. Реакцию проводят при температуре 50°C при перемешивании 24 часа. Образовавшиеся звездообразные шестилучевые поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазины очищают от непрореагировавших линейных цепей сополимера диализом относительно воды с использованием полупроницаемой мембранны с диаметром пор 7 кДа.

Поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 0.86 г (0.45 ммоль), гексаазоциклофан 0.032 г (0.05 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 моль). Выход 0.4 г (65%). ММ 12500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.27 (кв,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.79 (д,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.11 (уш,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 0.88 г (0.502 ммоль), гексаазоциклофан 0.03 г (0.056 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 моль). Выход 0.33 г (49%). ММ 12200.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.29 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.79 (д,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.11 (уш,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

Блок – поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин/поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин: поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин/поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин 1.72 г (0, 84 ммоль), гексаазоциклофан 0.12 г (0.092 ммоль), сульфолан 1 мл (1.05 моль). Выход 0.77 г (43%). ММ 19300.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,

20°C): δ (м.д.) 3.29 (м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.62(CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.27 (кв, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (д, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.11 (уш, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>).

#### **2.4.5. Синтез поли-2-алкил-2-оксазолиновых щёток.**

##### **2.4.5.1. Синтез поли-2-этил-2-оксазолинового макромономера**

N-(4-хлорсульфонилфенил)малеимид 0.5 г (1.8 ммоль), 2-этил-2-оксазолин 5.47 г (55 ммоль) и 5.55 г (0.14 моль) ацетонитрила помещают в ампулу, продувают сухим аргоном и запаивают. Реакцию проводят при 70°C в течение 36 часов. После подтверждения полной конверсии методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии растворитель удаляют, и продукт очищают путем двойного переосаждения из хлороформа в петролейный эфир. Выход 4.9 г (89%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (м.д.) 8.0 (с, ap-CH), 7.62 (с, ap-CH), 6.96 (с, CHCH), 3.75 (уш., NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.28 (кв, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.11 (уш, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

##### **2.4.5.2. Синтез поли-2-изопропил-2-оксазолинового макромономера**

4-Винилбензилхлорид 0.24 г (1.6 ммоль), йодид натрия 0.47 г (2.8 ммоль), 2-изопропил-2-оксазолин 5.29 г (47 ммоль) и нитрометан 5.34 г (88 ммоль) помещают в ампулу, продувают сухим аргоном и запаивают. Реакционную смесь нагревают при температуре 70°C в течение 48 часов. После завершения процесса полимеризации ампулу вскрывают и подтверждают полную конверсию мономера методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Растворитель удаляют, продукт растворяют в дихлорметане, профильтровывают, затем промывают насыщенным раствором карбоната калия и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивают над сульфатом магния. Полимер выделяют осаждением в холодный диэтиловый эфир. Выход 4.4 г (83%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (м.д.) 8.0 (с, ap-CH), 7.48 (м, ap-CH), 7.32 (с, ap-CH), 3.5 (уш, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.1-2.46 (м, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.28 (кв, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.1 (с, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### **2.4.5.3. Синтез поли-2-алкил-2-оксазолиновых щёток**

Макромономеры поли-2-этил-2-оксазолина 0.5 г и поли-2-изопропил-2-оксазолина 0.5 г последовательно растворяют в 5 мл хлорбензола, затем в реакционную смесь добавляют раствор инициатора - азобисизобутиронитрила (3 мг (18.3 ммоль)) в 1 мл хлорбензола. Ампулу очищают от кислорода воздуха и остаточной влаги сухим дезоксигенированным аргоном и запаивают. Полимеризацию проводили при температуре 70°C 24 часа. Полученную реакционную смесь выливают в 100 мл петролейного эфира. Продукт очищают диализом относительно воды с использованием диализных мешков с MWCO 7 кДа, после чего высушивают в лиофильной сушке. Выход 0,65 г (65%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (м.д.) 7.48 (м, ар-CH), 6.79 (м, CHCH<sub>2</sub>), 5.72 и 5.21 (д, CHCH<sub>2</sub>), 4.85 (с, CH<sub>2</sub>), 3.5 (ущ, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.1-2.46 (м, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.1(с, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>).

### **2.4.6. Синтез миктолучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым центром ветвления**

#### **2.4.6.1. Синтез 8-лучевого звездообразного поли-2-алкил-2-оксазолина с каликс[8]ареновым ядром. Общая методика**

В ампулу помещают инициатор и мономер в мольном соотношении 1:120, соответственно, и растворитель – сульфолан. Ампулу продули сухим аргоном и запаяли. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 48 часов. После завершения процесса полимер очищают диализом относительно воды (MWCO 7 кДа), затем лиофильно высушивают.

##### **2.4.6.1.1. 8-лучевой- звездообразный поли-2-этил-2-оксазолин**

2-этил-2-оксазолин 2 г (0.02 моль), окта(хлорсульфонил)-окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арен 0.37 г (0.168 ммоль), сульфолан 2

г. Выход 1.86 г (93%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.6 (м,  $\text{CH}_2$ ), 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.2–2.6 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

#### **2.4.6.1.2. 8-лучевой- звездообразный поли-2-изопропил-2-оксазолин**

2-изопропил-2-оксазолин 2 г (15.6 ммоль), окта(хлорсульфонил)-окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арен 0.393 г (0.178 ммоль), сульфолан 2 г. Выход 1.92 г (96%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.6 (м,  $\text{CH}_2$ ), 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.6–3.0 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.1 (д,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

#### **2.4.6.2. Введение ацилгидразидных групп в нижний обод каликс[8]аренового ядра 8-ми лучевого поли-2-алкил-2-оксазолина**

Образец 8-лучевого поли-2-алкил-2-оксазолин 0.56 г растворяют в 25 мл кипящего этанола. Затем к раствору добавляют гидразин гидрат - 2 мл (0.04 моль), смесь оставляют на 2 часа при комнатной температуре. Полученный раствор очищают диализом относительно воды с использованием диализных мешков с MWCO 7 кДа и высушивают.

Терминирующий агент на основе поли-2-этил-2-оксазолина: Выход 0.21 г (38%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.33 (м,  $\text{NHNH}_2$ )

Терминирующий агент на основе поли-2-изопропил-2-оксазолина: Выход 0.49 г (44%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.33 (м,  $\text{NHNH}_2$ )

#### **2.4.6.3. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов**

Синтез проводят по аналогичной методике, описанной в разделе 2.3.1.

Поли-2-этил-2-оксазолин: Выход 0.89 г (89%). ММ 1500.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: Выход 0.92 г (92%). ММ 1600.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.05 (д.  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

#### 2.4.6.4. Синтез 16-лучевых звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[8]ареновым ядром

Терминирующий агент на основе 8-лучевого поли-2-этил-2-оксазолина 0.2 г (0.014 ммоль), растворенный в 0.5 мл сухого ацетонитрила, добавляют в ампулу с полимеризационной смесью поли-2-изопропил-2-оксазолина. Смесь перемешивают при 70°C в течение 24 ч. После окончания процесса обрыва полимеризации, 16-лучевой звездообразный миктополимер (с лучами поли-2-этил-2-оксазолина в верхнем ободе каликс[8]арена и поли-2-изопропил-2-оксазолина в нижнем) очищают диализом относительно водного раствора бикарбоната натрия (0.1%) MWCO 12–14 кДа и лиофилизируют. Выход 0.19 г (51 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

Аналогичной методикой были получены:

$\text{K}[8]\text{A-PiPOx}_{\text{верх}}\text{-PEtOx}_{\text{низ}}$ . Выход 0.16 г (45%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

$\text{K}[8]\text{A-PiPOx}_{\text{верх}}\text{-PiPrOx}_{\text{низ}}$ . Выход 0.14 г (37 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

$\text{K}[8]\text{A-PEtOx}_{\text{верх}}\text{-PEtOx}_{\text{низ}}$ . Выход 0.19 г (51 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

## **2.4.7. Синтез миктолучевых полимеров с каликс[8]ареновым центром ветвления и лучами поли-2-алкил-2-оксазолина и полиэтиленгликоля**

### **2.4.7.1. Синтез восьмилучевого полиэтиленгликоля с каликс[8]ареновым центром ветвления**

В 5 мл сухого пиридина растворяют 0.94 г  $\alpha$ -метокси- $\omega$ -(2-аминоэтилокси)-ПЭГ. К полученному раствору постепенно прибавляют 0.1 г окта(хлоросульфонил)окта[метокси(карбонил-метокси)]каликс[8]арена, растворенного в минимальном количестве хлороформа. Полученный раствор перемешивают в течение 2 суток при 20 °C. Раствор фильтруют и упаривают досуха. Продукт очищают диализом относительно воды через мемрану с порами 14 кДа, после чего лиофильно высушивают. Выход 0.65 г (80%). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.55 (с, ar- $\text{CH}_2$ ); 3.90—3.45 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.40 (с,  $\text{OCH}_3$ ); 1.95 (с, NH + H<sub>2</sub>O).

### **2.4.7.2. Введение ацилгидразидных групп в 8-лучевой полиэтиленгликоль**

Образец 8-лучевого ПЭГ 0.3 г (0.016 ммоль) растворяют в 25 мл этанола, смесь доводят до кипения, затем добавляют 2 мл (0.04 моль) гидразин гидрата, и смесь оставляют на 2 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор очищают диализом относительно воды с использованием диализных мешков с MWCO 7 кДа, и высушивают в лиофильной сушке. Выход 0,23 г (75%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.33 (м,  $\text{NHNH}_2$ ).

### **2.4.7.3. Синтез линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов**

Синтез проводят по методике аналогичной, описанной в разделе 2.3.1.

Поли-2-этил-2-оксазолин: Выход 0.94 г (94%). ММ 1700.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.5 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

Поли-2-изопропил-2-оксазолин: Выход 0.89 г (88%). ММ 2100.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 3.49 (м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.05 (д.  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

#### 2.4.7.4. Синтез 16-лучевых звездообразных миктополимеров

Терминирующий агент на основе 8-ми лучевого ПЭГ 0.25 г (0.015 ммоль), растворенный в 0.5 мл сухого ацетонитрила, добавляют в ампулу с полимеризационной смесью поли-2-этил-2-оксазолина. Смесь перемешивают при 70°C 24 ч. После окончания процесса обрыва полимеризации, 16-лучевой миктозвездообразный полимер – с лучами ПЭГ в верхнем ободе каликс[8]арена и поли(2-этил-2-оксазолин)а в нижнем – очищают диализом относительно воды (MWCO 12–14 кДа) и лиофильно высушивают. Выход 0.33 г (74%). ММ 29000.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.55 (с, ar- $\text{CH}_2$ ); 3.90 (с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.5 (с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.40 (с,  $\text{OCH}_3$ ); 2.45 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

Аналогично получен звездообразный полимер с лучами поли-2-изопропил-2-оксазолина в нижнем ободе каликс[8]арена. Выход 0.36 г (69%). ММ 33800.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  (м.д.) 7.55 (с, ar- $\text{CH}_2$ ); 3.90 (с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.5 (с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.40 (с,  $\text{OCH}_3$ ); 2.62 (м.  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ), 1.1 (м,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ).

### 2.5. Методы исследования полимеров

#### 2.5.1. Селективная деструкция звездообразных полимеров с функционализацией полимерными лучами в верхнем ободе каликс[n]арена

Звездообразный поли-2-алкил-2-оксазолин 0.1 г смешивают с 15 мл водного раствора соляной кислоты (концентрация 1 моль/л). Полученный раствор нагревают в запаянной ампуле при 100°C в течение 24 ч, после чего упаривают досуха в фарфоровой чашке. Остаток растворяют в 5 мл этилового спирта и диализуют относительно водного раствора бикарбоната натрия (концентрация 0.1 моль/л) (MWCO 3.5 Да), затем лиофильно высушивают. Продукт растворяют в 15

мл ангирида пропионовой кислоты, нагревают до температуры 50°C и перемешивают в течение 30 мин, затем упаривают на роторном испарителе. Для удаления следов влаги продукт растворяют в безводном бензоле и упаривают досуха. Полученный образец проанализирован с использованием метода ГПХ.

### **2.5.2. Определение температуры фазовых переходов в водных растворах полимеров**

Термочувствительность синтезированных звездообразных полимеров исследуют методом турбидиметрии на модифицированном спектрофотометре Specord UV-VIS (Carl Zeiss Jena, Германия). Пропускание света ( $\lambda = 625$  нм) измеряют в водных растворах соответствующих полимеров с массовой концентрацией  $c = 0.5\%$  в слое толщиной 1 см при постоянном нагреве со скоростью 0.5°C/мин. Странят графическую зависимость пропускания света  $T$  (%) от температуры раствора. Точки помутнения растворов  $t_{cp}$  определяют—как температуры, при которых светопропускание водного раствора снижается до 80% ( $t_{cp}^{80\%}$ ) и 50% ( $t_{cp}^{50\%}$ ).

### **2.5.3. Определение константы сополимеризации**

Для определения константы сополимеризации готовят серию полимеризационных смесей с различным молярным соотношением макромономеров на основе поли-2-алкил-2-оксазолина малеимидного и стирольного типа. Макромономеры растворяют в 0.8 мл хлорбензола, затем добавляют 0.1 мл раствора динитрила азобisisомасляной кислоты 1 мг/мл в хлорбензоле и 0.05 мл раствора гексаметилдисилоксана 50 мг/мл в хлорбензоле в качестве внутреннего стандарта. Перед началом полимеризации образцы исходных смесей отбирают для  $^1\text{H}$  ЯМР-анализа, затем реакционные смеси продувают сухим аргоном. Полимеризацию проводят при 70°C в течение 1 часа, после чего отбирают образцы для  $^1\text{H}$  ЯМР-анализа. Параметры загрузки

приведены в таблице 2.1. Коэффициенты реакционной способности макромономеров на основе малеимида и стирола -  $r_1$  и  $r_2$  соответственно, определяют модификацией метода Фейнмана-Росса, Келена-Тюдеша. Молярные доли малеимидных  $f_1$  и стирольных  $f_2$  макромономеров в полученном сополимере определяют по интегральным интенсивностям сигналов фрагментов малеимида (6.97 м.д.) и винилбензила (5.49 м.д.), а также сигналов гексаметилдисилоксана (0.14 м.д.) в качестве внутреннего стандарта в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах образцов исходной и конечной полимеризационной смеси.

Согласно уравнению Фейнмана-Росса:

$$G = Hr_1 - r_2$$

где  $G$  и  $H$  – параметры, рассчитывают следующим образом:

$$G = \frac{f_1(2F_1 - 1)}{(1 - f_1)F_1}$$

$$H = \frac{f_1^2(2F_1 - 1)}{(1 - f_1)^2 F_1}$$

где  $F_1$  и  $F_2$  – молярные доли макромономеров малеимида и стирола соответственно в исходных реакционных смесях.

При построении графика зависимости  $G$  от  $H$  получена почти линейная зависимость, после аппроксимации получают прямую с наклоном  $r_1$  и отрезок, отсекаемый прямой на оси ординат, равный -  $r_2$ . В соответствии с методом Келена-Тюдеша константу  $\alpha$  рассчитывают:

$$\alpha = (H_{\min} H_{\max})^{0,5}$$

где  $H_{\max}$  – это наибольшее, а  $H_{\min}$  – наименьшее значение параметра  $H$  из метода Файнмана-Росса.

Таблица 2.1 – Параметры загрузки полимеризационных смесей

№№	$m_1$ (p-EtOx), г	$m_2$ (p-iPrOx), г	$F_1$ (p-EtOx)	$F_2$ (p-iPrOx)
1	0.1602	0.0395	0.79	0.21
2	0.1203	0.0811	0.58	0.42
3	0.1011	0.1009	0.49	0.51
4	0.0802	0.121	0.38	0.62
5	0.0403	0.1601	0.19	0.81

Массы ( $m_1$ ,  $m_2$ ) и исходные молярные доли ( $F_1$ ,  $F_2$ ) макромономеров поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2-изопропил-2-оксазолина в исходных смесях соответственно. Молярные доли макромономеров были рассчитаны, основываясь на значени  $M_n$ , из данных, полученных с помощью ГПХ.

#### 2.5.4. Определение коэффициента распределения полимера в системе н-октанол-вода

$\text{LgP}$  - параметр, определяющийся как логарифм константы распределения вещества в двуфазной системе вода/н-октанол, широко используется для количественной оценки гидрофильно-гидрофобного баланса в амфи菲尔ных системах:

$$\log P = \log \frac{c_o^{s^i}}{c_w^{s^i}}$$

$c_o^{s^i}$  - концентрация компонента  $i$  в органической фазе;

$c_w^{s^i}$  - концентрация компонента  $i$  в водной фазе.

Эксперимент проводят следующим образом ~ 20 мг полимера и 10 мл смеси октанол-вода (5 мл + 5 мл) перемешивают при 125 об/мин в течение 2 часов при температуре 25°C. Затем 2 мл водной фазы (5 параллельных опытов) упаривают досуха, остаток растворяют в 10 мл бензола, после чего снова упаривают при атмосферном давлении для удаления остатков воды. Количество полимера определяют при помощи гравиметрического анализа.

## **2.5.5. Исследование эффективности очистки песка от нефтяных загрязнений**

### **2.5.5.1. Приготовление искусственно загрязненных образцов песка**

Песок, отобранный с пляжа Петропавловской крепости для изучения возможности очистки от нефтепродуктов, предварительно очищают от примесей. С этой целью навеску песка массой 100 г нагревают в течение 2 ч с раствором 50% масс. дихромата натрия в концентрированной серной кислоте, после чего песок промывают водой до pH=7.

Далее к каждому опыту отдельно готовят образец загрязненного песка. К 1 г очищенного песка добавляют 0.4 г нефти, смесь активно перемешивают. Затем загрязненный песок отделяют и сушат при комнатной температуре до постоянного веса.

### **2.5.5.2. Методика экстракции нефти из загрязненного песка**

В колбу помещают 1 г загрязненного песка и 15 мл 0.5% масс. водного раствора полимера. Смесь перемешивают при 250 об/мин в течение 2 часов. После чего раствор отделяют, нагревают выше температуры фазового перехода и выпавший полимер с окклюдированной нефтью отфильтровывают. Водный раствор полимера использовался в рецикле.

Песок отделяют и сушат на воздухе при комнатной температуре в течение 5 суток, после чего определяют содержание углерода методом элементного анализа. Эффективность экстракции нефти растворами термочувствительных полиоксазолинов была исследована также методом термогравиметрического анализа.

## **2.5.6. Исследование процессов комплексообразования звездообразных полимеров с низкомолекулярными соединениями**

### **2.3.6.1. Комплексообразование полимер-куркумин**

#### **2.5.6.1.1. Определение критической концентрации мицеллообразования**

Для определения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) образцов полимеров в водных растворах используют метод солюбилизации гидрофобного красителя, который основан на чувствительности светопоглощения ряда гидрофобных органических красителей к их микроокружению в водных средах [165].

Методом последовательного разбавления готовят серию водных растворов полимерного образца объёмом 2 мл с массовыми концентрациями в диапазоне 0.0005 - 0.5%. К растворам прибавляют аликвоты объёмом 20 мкл раствора флуоресцентного красителя класса скваренов в метаноле с массовой концентрацией  $8.42 \times 10^{-2} \%$ . Полученные растворы выдерживают в течение суток при комнатной температуре, после чего снимают спектры поглощения в диапазоне длин волн 250-900 нм. Странят зависимость оптической плотности D в максимуме поглощения красителя ( $\lambda_{\max}=660$  нм) от концентрации полимера в растворе. Критическую концентрацию мицеллообразования полимера определяют как точку пересечения касательных к кривой зависимости в месте её излома.

#### **2.5.6.1.2. Определение состава комплексов полимер-куркумин.**

##### **Диаграмма Джоба**

Исходные водные растворы полимера и куркумина одинаковой концентрации  $2.47 \times 10^{-5}$  моль/л смешивают в адиабатных соотношениях (от 1:9 до 9:1), в результате чего получают серию растворов объемом 2 мл с постоянной суммарной молярной концентрацией компонентов ( $2.47 \times 10^{-5}$  моль/л). Растворы выдерживают в течение 24 часов в темном месте при комнатной температуре, после чего измеряют спектры поглощения в диапазоне длин волн 300-600 нм. После строят график зависимости сдвига оптической плотности  $\Delta D$  в максимуме

поглощения комплекса ( $\lambda_{\max}=410$  нм) от мольной доли куркумина в растворе  $X_c$ . Значение  $\Delta D$  определяют вычитанием коэффициентов поглощения чистых компонентов в соответствии с уравнением:

$$\Delta D = D - D_{\text{куркумина}} - D_{\text{полимера}},$$

где  $D$  - общее поглощение,

$D_{\text{куркумина}}$  - поглощение чистого куркумина,

$D_{\text{полимера}}$  - поглощение чистого полимера.

Значения  $D_{\text{куркумина}}$  и  $D_{\text{полимера}}$  определяют в соответствии с законом Бугера–Ламберта–Бера.

$$D = \varepsilon Cl,$$

где  $\varepsilon$  - коэффициент экстинкции компонента,  $C$ - концентрация компонента в растворе,  $l$  - толщина ячейки.

Коэффициенты поглощения чистых компонентов определяют из спектров исходных растворов полимера и куркумина. Состав комплекса полимер-куркумин определяют графическим методом, как точку максимума полученной зависимости  $\Delta D$  ( $X_c$ ).

### 2.5.6.1.3. Определение констант связывания куркумина в растворах полимеров

Для определения константы связывания куркумина в растворах полимеров готовят серию водных растворов полимер-куркумин. Концентрация куркумина остается постоянной  $C_{\text{куркумина}} = 1.36 \times 10^{-5}$  моль/л, концентрацию полимера вартируют в диапазоне  $C_{\text{полимера}} = 5 \times 10^{-6} \times 10^{-4}$  моль/л. Полученные растворы оставляют в темноте на 24 часа при комнатной температуре. Поглощение в диапазоне длин волн  $\lambda = (350-500)$  нм измеряют при 20°C. Константы связывания куркумина  $K_b$  рассчитывают в соответствии с уравнением Бенеши-Гильдебранда:

$$\frac{1}{\Delta D} = \frac{1}{K \Delta \varepsilon C_p C_c} + \frac{1}{\Delta \varepsilon C_c}$$

где  $\Delta D$  - изменение коэффициента поглощения куркумина после добавления полимера,  $\Delta \varepsilon$  - разница в коэффициентах поглощения свободного и связанного куркумина,  $C_{\text{полимер}}$  - начальная концентрация полимера в растворе, а  $C_{\text{куркумин}}$  - начальная концентрация куркумина в растворе. Для определения  $K_b$  строят графики соотношения  $1/\Delta D$  и  $1/C_{\text{полимер}}$ . Наклоны полученных прямых используют для расчета констант связывания  $K_b$ .

### **2.5.6.2. Комплексообразование полимер-европий**

#### **2.5.6.2.1. Определение соотношения компонентов в комплексе**

Для определения состава комплексов используют метод изомолярных серий Остромысленского-Джоба.

Исходные водные растворы полимера и хлорида европия одинаковой концентрации  $1 \times 10^{-3}$  моль/л смешивают в адиабатных соотношениях (от 1:9 до 9:1), в результате чего получают серию растворов с постоянной суммарной молярной концентрацией компонентов ( $1 \times 10^{-3}$  моль/л). Растворы выдерживают в течение 24 часов. После снимают спектры  $^1\text{H}$  ЯМР приготовленных растворов и измеряют изменение химических сдвигов сигналов макроцикла.

После строят график зависимости изменения химического сдвига бензильных протонов макроцикла от мольной доли  $\text{EuCl}_3$  в растворе  $X_c$ . Состав комплекса полимер-европий определяют графическим методом как точку максимума полученной зависимости  $\Delta\delta(X_c)$ .

#### **2.5.6.2.2. Определение константы связывания комплекса полимер-европий**

Для определения константы связывания комплекса полимер-европий готовят серию растворов полимер-европий при постоянной концентрации  $\text{EuCl}_3$ . Концентрацию полимера вартируют в диапазоне  $10^{-6}$ – $10^{-4}$  моль/л. Полученные растворы оставляют в темноте на 24 часа при комнатной температуре. После чего

измеряют изменение химического сдвига сигнала бензильных протонов макроцикла. Константу связывания рассчитывают исходя из графика зависимости  $1/\Delta\delta$  от  $1/C_{\text{полимер}}$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1. Синтез звездообразных полиоксазолинов и поли-5,6-4Н-дигидрооксазинов методом «прививка на» с использованием гидразидов каликсаренкарбоновых кислот в качестве обрывателей полимеризации**

#### **3.1.1. Выбор объекта для использования в качестве обрывателя**

Применение подхода “прививка на” подразумевает наличие мультифункционального терминирующего агента для обрыва растущих линейных полимерных цепей поли-2-алкил-2-оксазолина и поли-2-этил-5,6-4Н-дигидрооксазина. Хорошо известно, что азотсодержащие нуклеофилы являются эффективными обрывателями растущих цепей в катионной полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов и 2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. Кроме того, звездообразные поли-2-аликил-2-оксазолины и поли-2-алкил-4Н-5,6-дигидрооксазины могут быть получены при обрыве живых цепей на разветвленных полиаминах [148].

Как известно [166], каликс[4,8]арены, функционализированные сульфонилгалогенидными группами по верхнему ободу, успешно использовались в качестве инициаторов катионной полимеризации 2-алкил-2-оксазолина и 2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазина. При этом, наличие в нижнем ободе каликсаренового ядра функциональных групп, очевидно, может быть использовано для синтеза миктолучевых звездообразных полимеров методом «прививка на» при условии введения в нижний обод функциональных групп с высокой нуклеофильностью.

Амины обладают значительной нуклеофильностью, что обеспечивает быстрое и количественное присоединение к 5-ой позиции оксазолинового катиона, приводящее к обрыву полимеризации [167]. Гидразиды карбоновых кислот обладают близкой к аминам нуклеофильностью, и, вероятно, могут быть использованы для обрыва катионной полимеризации полиоксазолинов и в случае гидразидов каликс[n]аренкарбоновых кислот - для синтеза звездообразных

полимеров с каликс[n]ареновым ядром при использовании подхода «прививка на».

Возможность использования гидразидов в качестве терминирующих агентов катионной полимеризации оксазолинов была установлена на модельной реакции гидразида феноксиуксусной кислоты с живыми олигомерами поли-2-этил-2-оксазолина. Было показано, что гидразид феноксиуксусной кислоты приводит к количественному терминированию полимеризации и не вызывает протекание побочных процессов, например, гидразинолиза амидных групп.

Синтез звездообразных полиоксазолинов с использованием предложенного подхода был разработан на примере тетрафункционального гидразида тетра-кис(карбоксиметокси)каликс[4]арена с живыми олигомерами поли-2-этил-2-оксазолина. Терминирующий агент синтезирован по схеме:

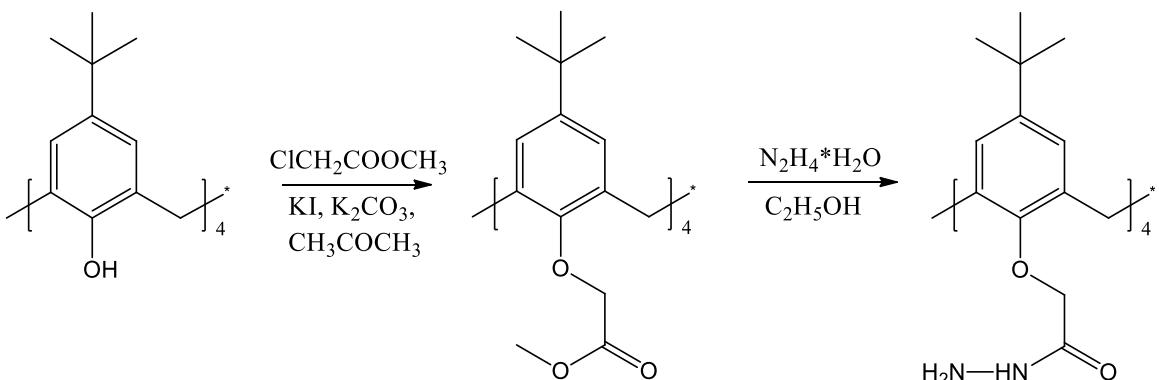


Рисунок 3.1 – Схема синтеза терминирующего агента.

Структура тетрагидразида тетра-кис(карбоксиметокси)каликс[4]арена установлена методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (Рисунок 3.2).

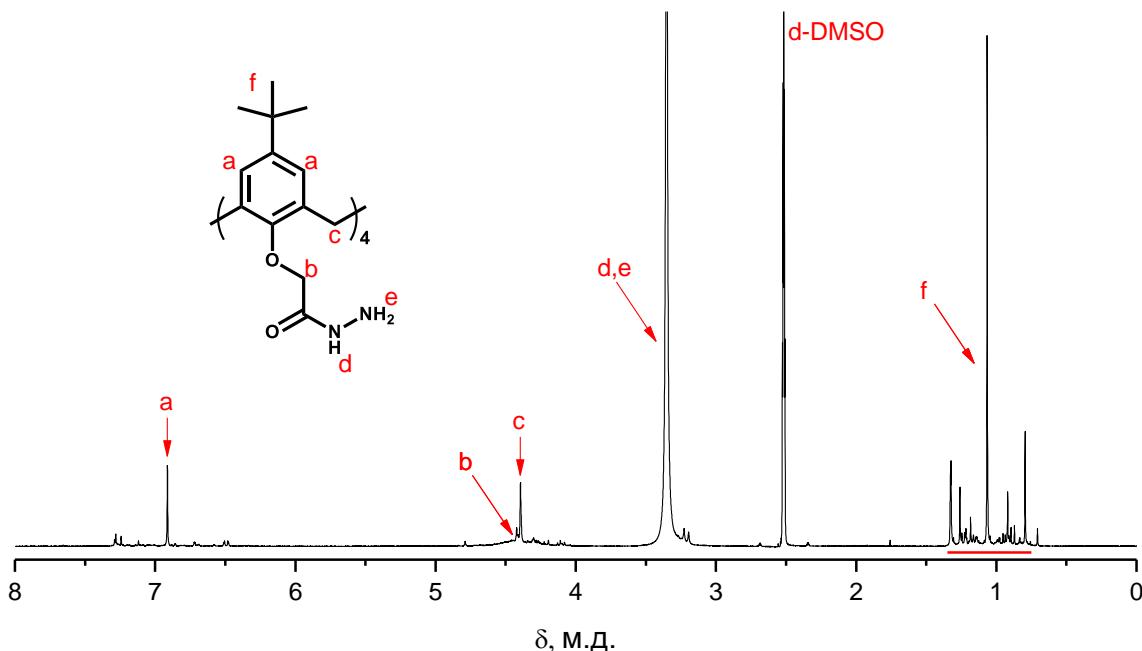


Рисунок 3.2 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР тетрафункционального гидразида каликс[4]арена.

Уширенный сигнал протонов гидразидной группы при 3.3 м.д. обусловлен неполным удалением молекул воды из образца. Мультиплетность сигнала трет-бутильных групп (f) свидетельствует о наличии в образце различных конформеров каликс[4]арена.

Линейные живые олигомеры поли-2-этил-2-оксазолина были получены катионной полимеризацией 2-этил-2-оксазолина с использованием метилового эфира *p*-толуолсульфоновой кислоты в качестве инициатора в условиях, обеспечивающих отсутствие реакции необратимого обрыва (Рисунок 3.3).

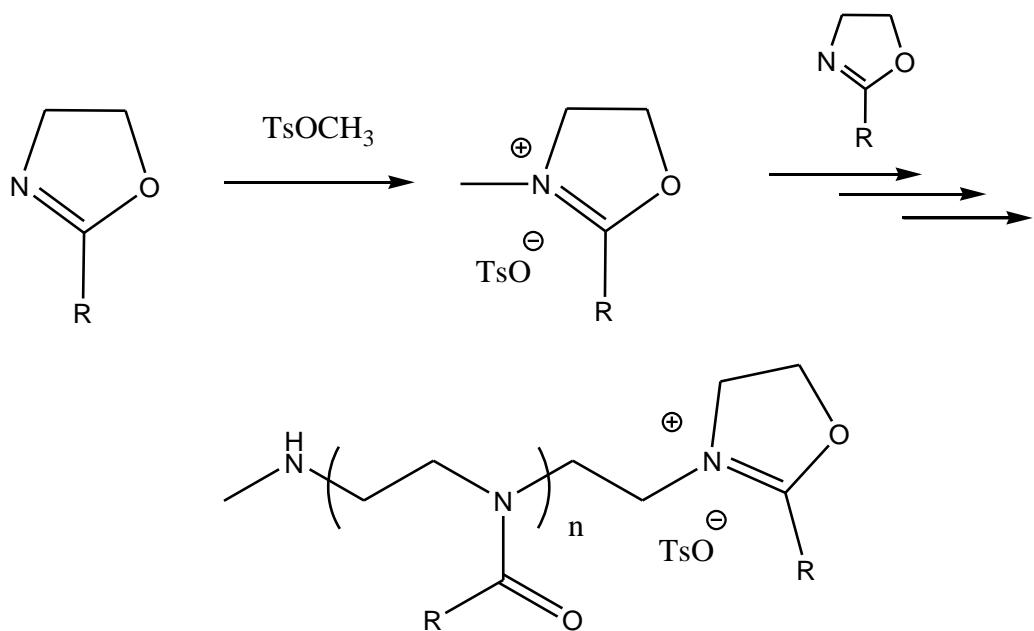


Рисунок 3.3 – Схема синтеза линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов живой кационной полимеризацией.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР поли-2-этил-2-оксазолиновых лучей содержали уширенные сигналы протонов основной цепи (3,5 м.д.) и характерные сигналы протонов боковых фрагментов (2,53-2,16 м.д.) (Рисунок 3.4).

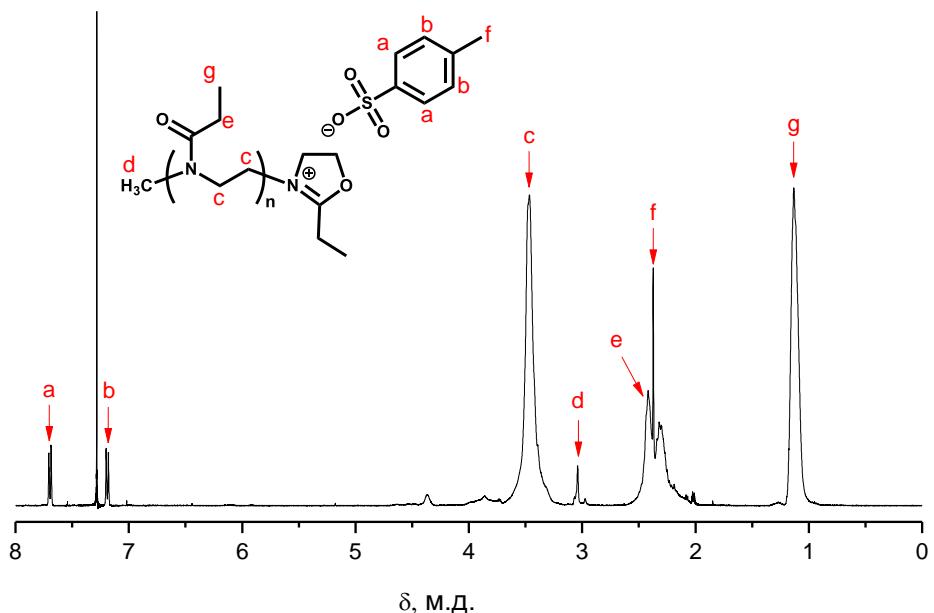


Рисунок 3.4 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР линейных лучей поли-2-этил-2-оксазолина.

После терминирования полимеризации мультифункциональным агентом – тетрагидразидом тетра-кис(карбоксиметокси)каликс[4]арена (Рисунок 3.5) структура полученных звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов подтверждалась методами УФ-спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. УФ-спектроскопия была использована для подтверждения присутствия ядра каликс[4]арена в звездообразных полимерах, поскольку в спектрах ЯМР сигналы протонов ароматического ядра значительно уширены вследствие больших времен релаксации протонов указанных групп, что затрудняет идентификацию макроциклического ядра. С другой стороны, УФ спектры содержат полосу поглощения при 260-290 нм, характерную для ароматических фрагментов, что доказывает наличие в структуре полимера каликсаренового центра ветвления (Рисунок 3.6).

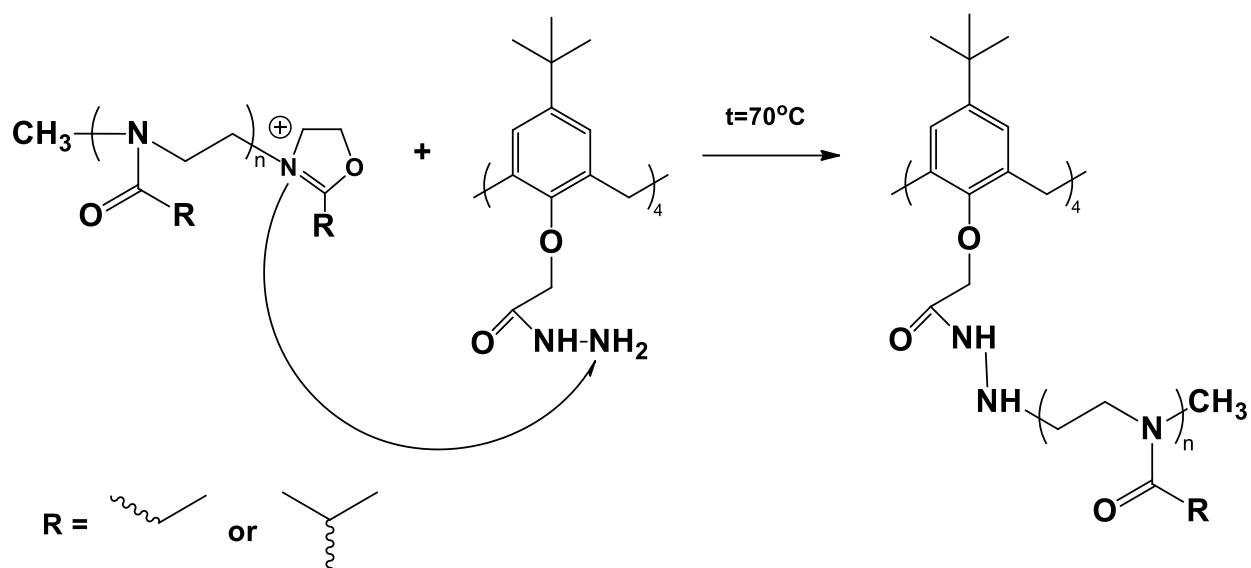


Рисунок 3.5 – Обрыв полимеризации поли-2-этил-2-оксазолина мультифункциональным термирующим агентом.

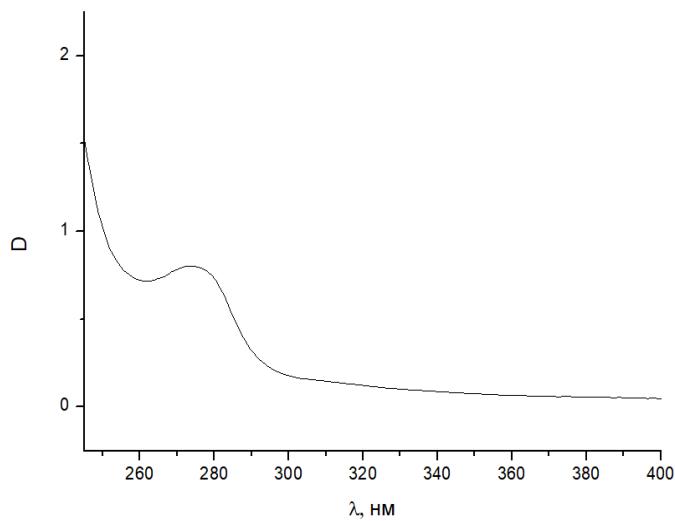
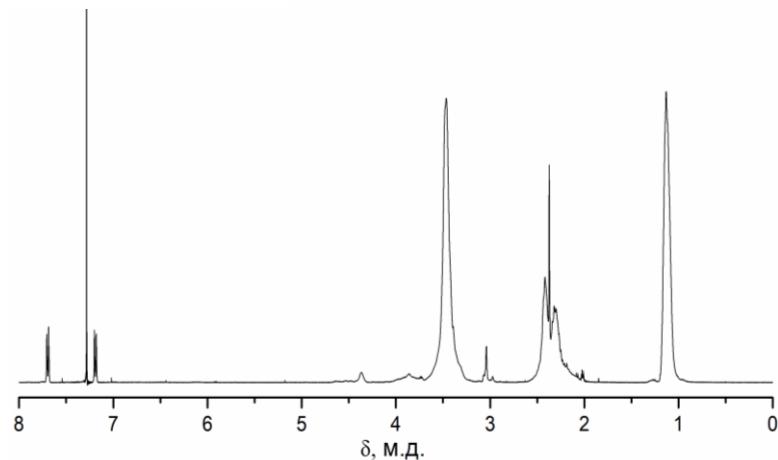


Рисунок 3.6 – Спектр поглощения звездообразного поли-2-этил-2-оксазолина. Концентрация спиртового раствора 0.05% масс.

Наличие в спектрах ЯМР сигналов боковой цепи и уширенных сигналов основной цепи, характерных для линейных поли-2-алкил-2-оксазолинов подтверждает присоединение лучей к макроциклическому ядру каликс[4]арена. Кроме того, в спектрах образца присутствуют сигналы ароматических протонов каликс[4]арена (6,50 м.д.) и протонов концевых метильных групп лучей (3,05 м.д.) (Рисунок 3.7).

Линейный полимер



Звездообразный полимер

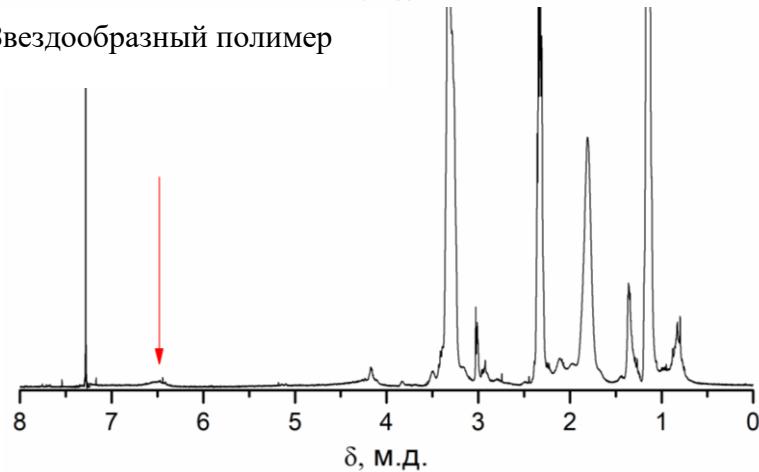


Рисунок 3.7 – Спектры <sup>1</sup>H ЯМР. Сравнение линейных и звездообразных образцов поли-2-этил-2-оксазолина.

Принципиальным вопросом в синтезе звездообразных полимеров является доказательство соответствия числа лучей в синтезированном полимере заявленному их количеству. Наиболее часто используемым приемом для проведения реакций с количественным выходом является использование избытка одного из реагентов. С целью определения необходимого избытка «живых» полиоксазолиновых цепей была проведена серия экспериментов с варьированием соотношения олигооксазолин/гидразид. Полученный звездообразный четырехлучевой поли-2-этил-2-оксазолин с массой лучей 1000 был очищен от непрореагировавших линейных цепей и звездообразных полимеров с неполной прививкой диализом относительно воды с использованием полупроницаемой мембранны с MWCO 3.5 кДа.

Количество лучей в звездообразном полимере определялось из соотношения молекулярных масс полимера (статическое светорассеяние) и лучей (ГПХ). В последнем случае калибровку колонки проводили с использованием полиэтиленоксидных стандартов, которые, как было установлено [168], позволяют корректно определить молекулярно-массовые характеристики полиоксазолинов.

Таблица 3.1 – Влияние соотношения олигооксазолин/гидразид на число лучей звездообразных поли-2-этил-2-оксазолинов

№ №	Соотношение Полиоксазолин/обрыватель	$M_w$ лучей, г·моль <sup>-1</sup>	$M_w$ полимера, г·моль <sup>-1</sup>	$D$	Число лучей $f$
1	1/1.00	1000	3600	1.19	2,7
2	1/1.25	1000	4100	1.21	3,1
3	1/1.50	1000	4400	1.17	3.7
4	1/1.75	1000	4500	1.18	3.8

Как видно из таблицы 3.1, молярное соотношение между агентом терминирования и олигооксазолином должно составлять не менее 1:1.5. Такой избыток растущих цепей приводит к количественному терминированию растущих полимерных цепей всех четырёх функциональных центров тетрагидразида тетракис(карбоксиметокси)каликс[4]арена.

Следуя разработанной методике синтеза, были получены образцы четырёхлучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов, характеристики которых приведены в таблице 3.2. Рассчитанное количество лучей близко к теоретическому, что свидетельствует о полном присоединении лучей во всех позициях каликс[4]аренового макроцикла.

Таблица 3.2 – Молекулярно-массовые характеристики 4-х лучевых звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с каликс[4]ареновым центром ветвления

Образец	$M_w$ лучей, г·моль <sup>-1</sup>	$M_w$ полимера, г·моль <sup>-1</sup>	$D$	Число лучей $f$
K[4]арен PEtOx	1000	4400	1.17	3.7
K[4]арен PiPrOx	1400	6500	1.25	4.1

По аналогичной методике синтезирована серия звездообразных поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с каликс[4]ареновым центром ветвления по схеме:

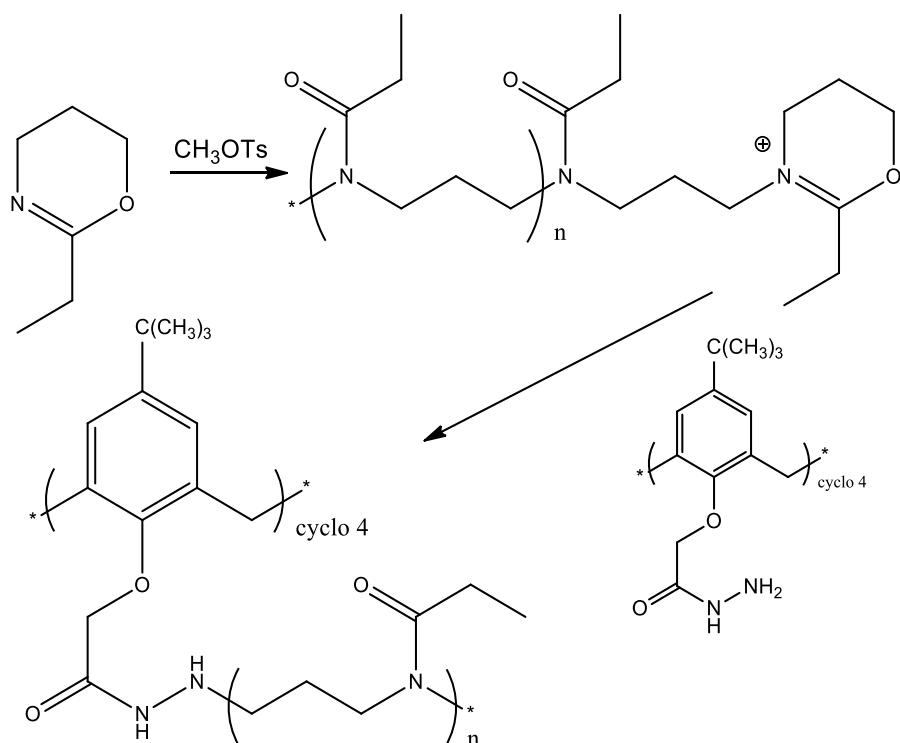


Рисунок 3.8 – Схема синтеза звездообразных поли-2- этил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с каликс[4]ареновым ядром.

Таблица 3.3 – Молекулярно-массовые характеристики звездообразных поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с каликс[4]ареновым центром ветвления

Образец	$M_w$ , г·моль <sup>-1</sup>		$D$		Число лучей $f$
	Звезда	Луч	Звезда	Луч	
1	5100	1200	1,42	1,12	3.6
2	12900	3300	1,37	1,19	3.7
3	23300	5100	1,34	1,60	4.3

Как видно из приведенных данных, предложенный подход может быть успешно применен для получения звездообразных полимеров на основе не только 2-алкил-2-оксазолинов, но и 2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов.

### 3.1.2 Синтез звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с гидразидами каликс[8]арена в качестве обрывателя

Для получения полифункциональных обрывателей с большим числом функциональных групп был синтезирован октагидразид окта-кис(карбоксиметокси)каликс[8]арена. Было установлено, что полученное соединение не растворяется в аprotонных органических растворителях и, следовательно, непригодно для использования в качестве терминирующего агента для синтеза восьмилучевых звездообразных полимеров с каликсареновым центром ветвления.

Нуклеофильность сульфонилгидразидов, очевидно, ниже нуклеофильности ацилгидразидов. Однако, в модельном опыте, было установлено, что тозилсульфонилгидразид является эффективным обрывателем полимеризации 2-этил-2-оксазолина, инициированной метилтозилатом. В связи с этим, для получения обрывателя с большим числом функциональных групп, были синтезированы гексадекагидразид окта-кис(карбоксиметокси)окта-кис-сульфонилкаликс[8]арена и шестнадцатилучевые полиоксазолины по схеме указанной на рисунке:

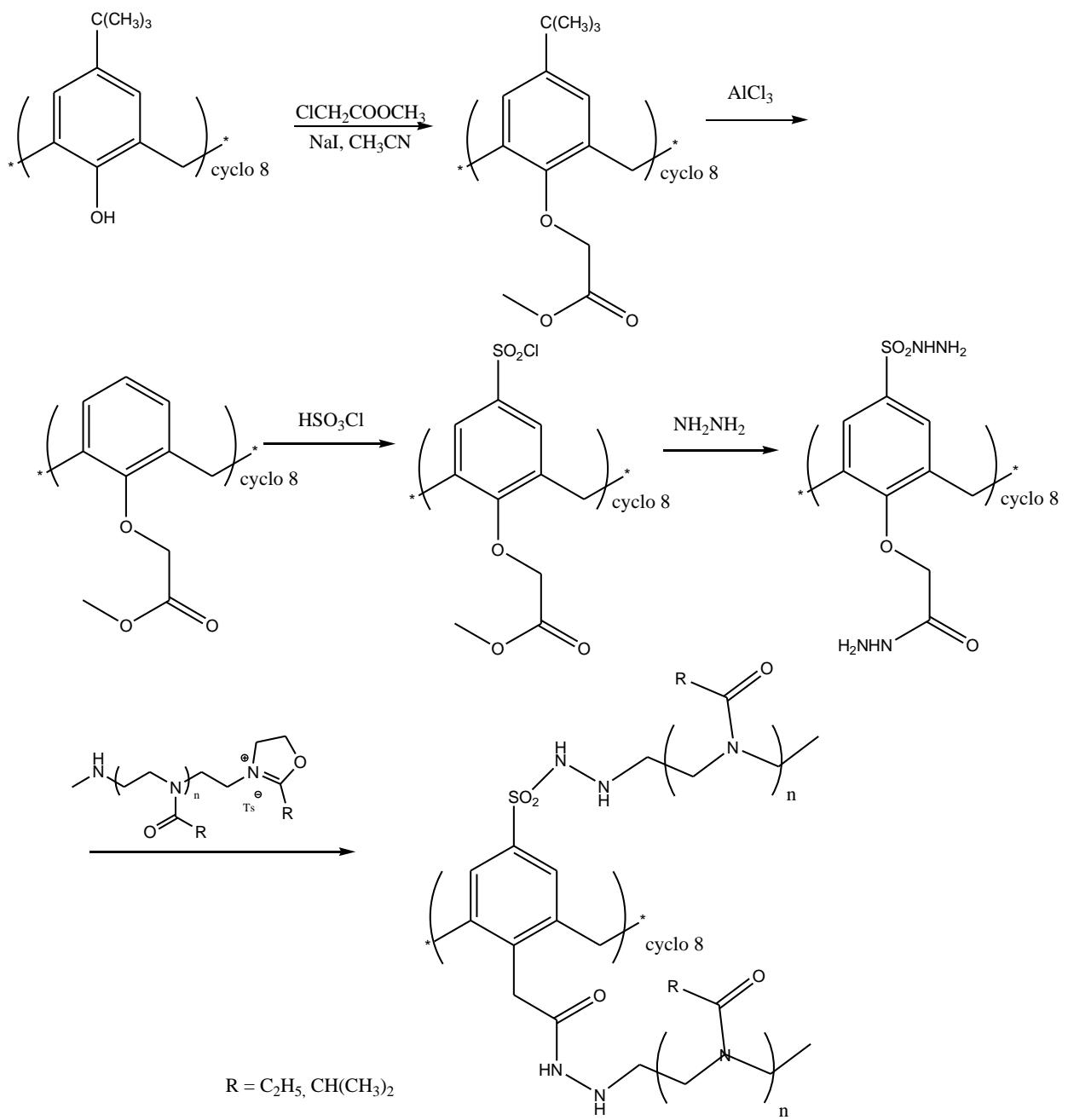


Рисунок 3.9 – Схема синтеза звездообразных шестнадцати лучевых поли-2- этил-оксазолинов с каликс[8]ареновым ядром.

Таблица 3.4 – Молекулярно-массовые характеристики шестнадцатилучевых полиоксазолинов с каликс[8]ареновым ядром

Полимер	$M_w$ полимера, г·моль <sup>-1</sup>	$M_w$ лучей, г·моль <sup>-1</sup>	$D$	Число лучей $f$
K[8]арен PEtOx	25500	1500	1.41	15.52
K[8]арен PiPrOx	26500	1500	1.47	16.19

### 3.1.3 Синтез звездообразных поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексааза[2<sub>6</sub>]ортопараациклофановым ядром

Предложенный подход к синтезу звездообразных полиоксазолинов с макроциклическим ядром был использован для получения полимеров с лучами поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазиновой структуры и азациклофановым ядром. В качестве центра ветвления был использован гексааза[2<sub>6</sub>]ортопараациклофан (1,4,11,14,21,24-Гексааза-(2,3:12,13:22,23)-трибутено-(6,9:16,19:26,29)-триэтено-2H,3H,12H,22H,23H-(30)-аннулен)- тривиальное название которого «треугольный амин».

Гексааза[2<sub>6</sub>]ортопараациклофан является уникальным примером полиазациклофана, который с количественным выходом образуется при смешивании растворов терефталевого альдегида и транс-1,2-диаминоциклогексана, побочных продуктов синтеза крупнотоннажных производств гексаметилендиамина и терефталевой кислоты и может быть легко получен в виде R,R- и S,S-стериоизомеров. Было показано [169], что данный макроцикл обладает способностью к образованию устойчивых комплексов как с разнообразными ароматическими соединениями, так и с d- и f-элементами, что может быть использовано для создания систем радиотерапии и контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии. Существенным препятствием для использования этого макроцикла в биомедицинских проложениях является его нерастворимость в воде. В связи с этим, синтез звездообразных полиоксазолинов и полиоксазинов с центральным ядром данного типа, придающим полимеру способность к комплексообразованию, и лучами,

обеспечивающего водорастворимость макромолекулы, представляет интерес как с точки зрения получения шестилучевых сферических щеток, так и с точки зрения синтеза новых водорастворимых термочувствительных средств доставки лекарственных препаратов.

С целью реализации данной идеи исходный азациклофан был синтезирован по известной методике [3+3]циклоконденсацией терефталевого альдегида и транс-1,2-диаминоциклогексана с последующим восстановлением полученного основания Шиффа боргидридом натрия (Рисунок 3.10).

Хорошо известно [170], что аминогруппы являются эффективными обрывателями растущих цепей 2-алкил-2-оксазолинов, а также 5,6-дигидро-4Н-оксазинов, хотя стерические затруднения в случае азациклофана требуют подбора условий, обеспечивающих присоединения всех шести лучей. Установлено, что при проведении реакции с 4-кратным избытком поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов в присутствии карбоната цезия можно достичь степени функционализации макроцикла 0.95-0.97, если реакция протекает в термодинамически «хороших» растворителях как для поли-5,6-дигидро-4Н-оксазинов, так и для макроцикла, например, в среде сульфолана. В противном случае выход целевого продукта, а также полнота функционализации ядра полиоксазиновыми лучами снижается.

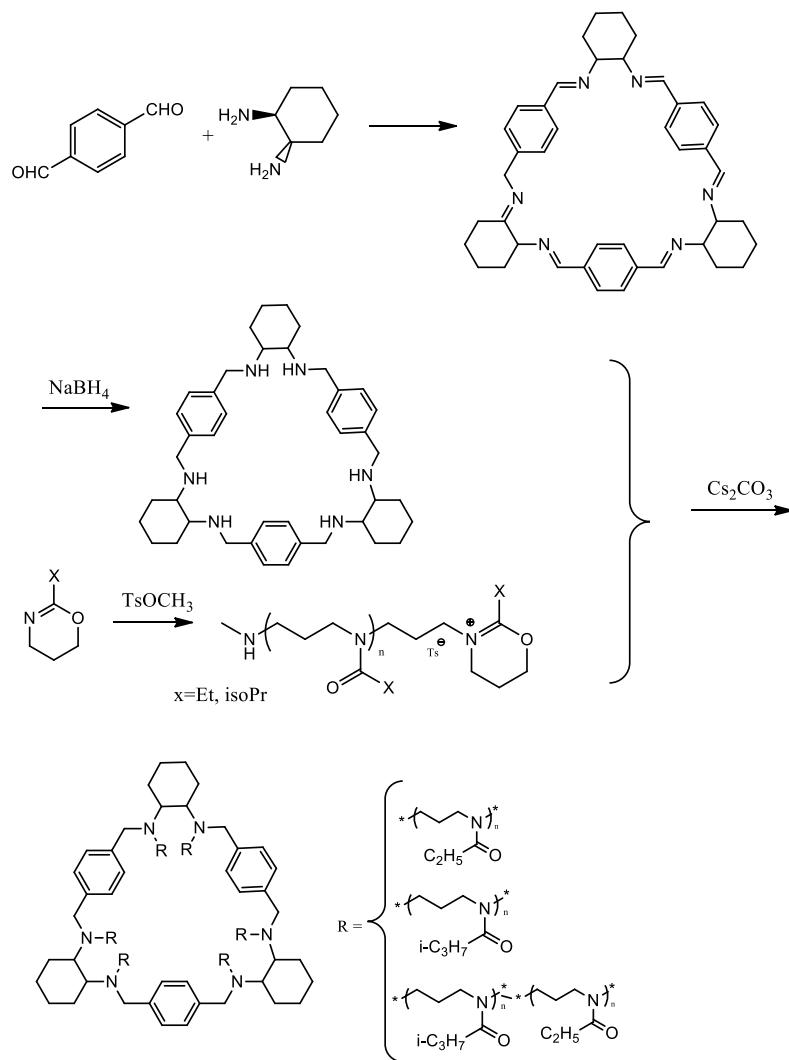


Рисунок 3.10 – Синтез звездообразных шестилучевых поли-2-алкил -5,6-дигидро-4Н-оксазинов с гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофлановым ядром.

В таблице 3.5 приведены молекулярно-массовые характеристики звездообразных поли-5,6-дигидро-4Н-оксазинов, полученных описанным выше способом.

Таблица 3.5 – Молекулярно-массовые характеристики поли-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с азациклофановым ядром и их температуры фазового перехода в 0.5% водных растворах

Тип лучей	$M_w, \text{г}\cdot\text{мол}^{-1}$	$M_{lyua}, \text{г}\cdot\text{мол}^{-1}$	$\bar{D}_{луча}$	$T$ перехода, $^{\circ}\text{C}$	Число лучей $f$
PEtOxzin	12500	1900	1.12	65	6.2
PiPrOxzin	12200	1750	1.22	25	6.6
PEtOxzin-блок-PiPrOxzin	19200	2900	1.31	42	6.4

Как видно из приведенных данных, синтезированные полимеры имеют достаточно узкое молекулярно-массовое распределение, в то время как соотношение молекулярных масс лучей, определенных из данных ГПХ, и молекулярных масс звездообразных полимеров, определенных из данных статического светорассеяния, доказывают шестилучевую природу полученных полимеров.

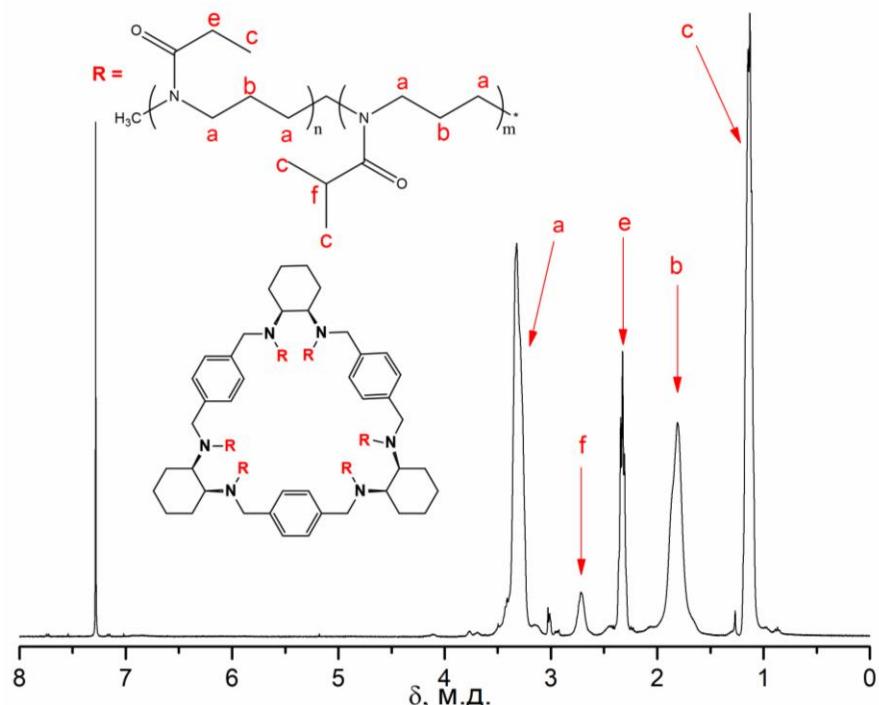


Рисунок 3.11 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр шестилучевого звездообразного сополимера ЦФ6-поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин-блок-поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин.

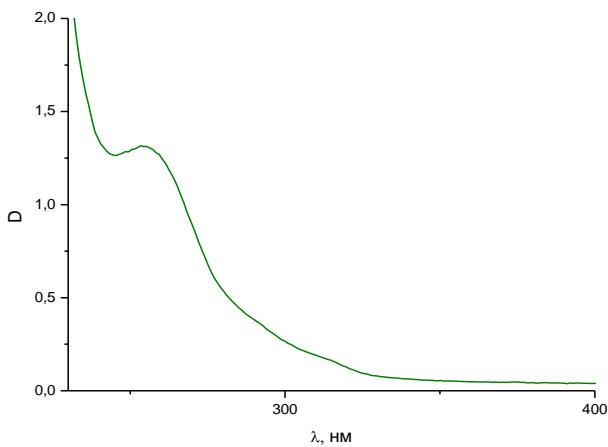


Рисунок 3.12 – УФ-спектр шестилучевого звездообразного сополимера ЦФ-поли-2-этил-5,6-дигидро-4Н-оксазин-блок-поли-2-изопропил-5,6-дигидро-4Н-оксазин.

### **3.2. Синтез звездообразных полимеров макроструктуры с каликс[8]ареновым центром ветвления**

#### **3.2.1. Синтез звездообразных полимеров макроструктуры с поли-2-алкил-2-оксазолиновыми лучами**

Синтез миктолучевых сферических щеток с поли-2-алкил-2-оксазолиновыми лучами и каликс[8]ареновым ядром был проведен с использованием комбинации подходов «прививка от» и «прививка на». На первой стадии были синтезированы восьмилучевые полиоксазолины путем полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов на функционализированных в верхнем ободе сульфонилхлоридными группами каликсаренах с последующим превращением сложноэфирных групп нижнего цикла в гидразидные группы и обрыве на полученных макромолекулах живых олигомерных 2-алкил-2-оксазолинов другой структуры.

Введение в верхний обод каликсаренового ядра полиоксазолиновых лучей позволяет получить водорастворимые термочувствительные полимеры [171], что

дает возможность провести полимералогичное превращение функциональных групп нижнего обода макроцикла.

Сложноэфирные группы, находящиеся в нижнем ободе, могут быть превращены в соответствующий гидразидные реакцией полученного полимера с гидразин гидратом. Показано, что гидразинолиз сложноэфирных групп при комнатной температуре не затрагивает амидные группы полиоксазолинов, привитых по верхнему ободу каликсаренового ядра [172].

Полимеры с ацилгидразидными группами в нижнем ободе каликсаренового макроцикла были использованы для терминирования растущих цепей поли-2-алкил-2-оксазолина и получения миктолучевой структуры с использованием подхода «прививка на» (Рисунок 3.13).

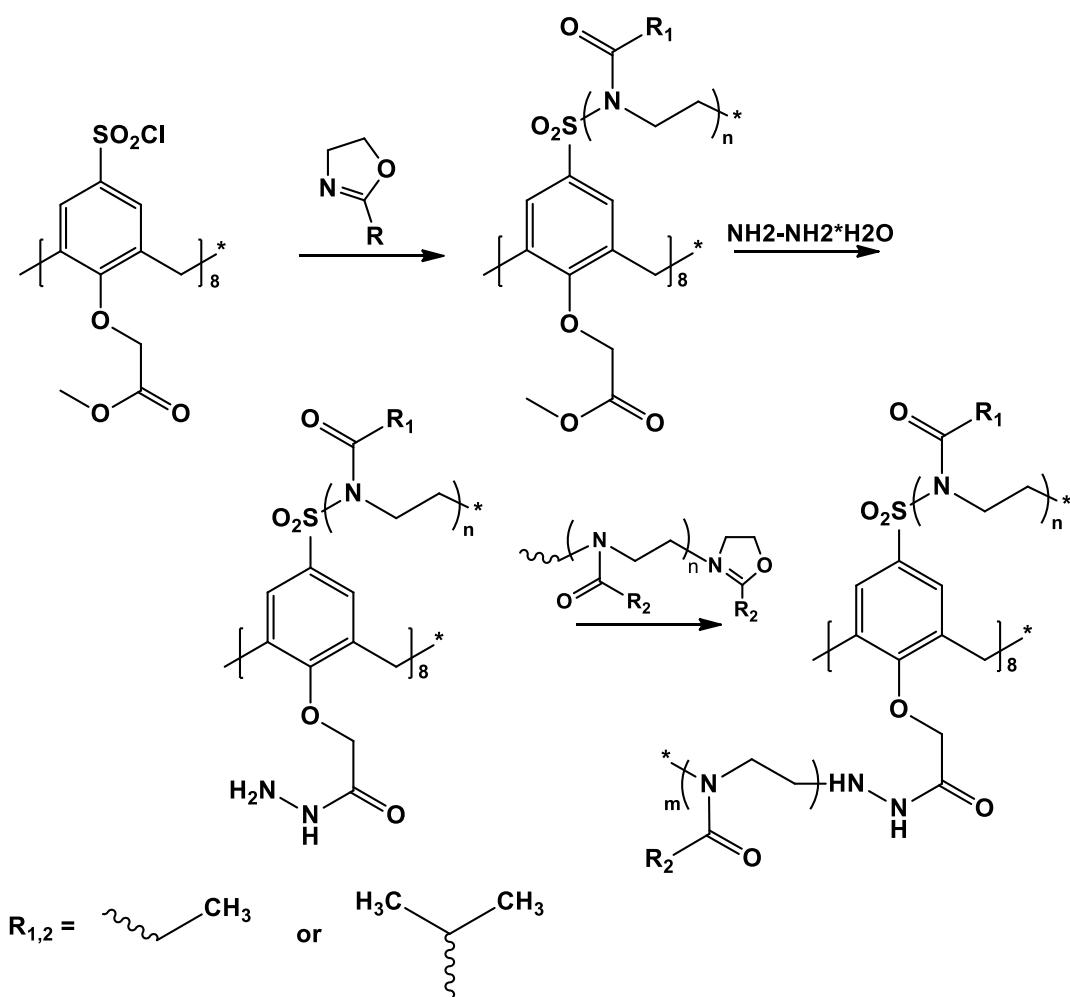


Рисунок 3.13 – Схема синтеза миктолучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов.

Структура синтезированных миктозвездообразных полимеров подтверждена методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдаются сигналы боковых алкильных фрагментов цепей и уширенные сигналы основных цепей как поли-2-этил-2-оксазолина, так и поли-2-изопропил-2-оксазолина, что говорит о наличии в структуре полимера лучей двух типов (Рисунок 3.14).

Оценка молекулярно-массовых характеристик проводилась методом ГПХ в сочетании с методом статического рассеяния света (Таблица 3.6). Как следует из данных ГПХ, полимер имеет мономодальное распределение, что свидетельствует о полноте функционализации. Сопоставление молекулярных масс лучей полученных методом ГПХ и молекулярной массы полимеров, полученных методом статического светорассеяния подтверждает вывод о количественном присоединении линейных полимерных цепей к каликс[8]ареновому макроциклу по нижнему ободу.

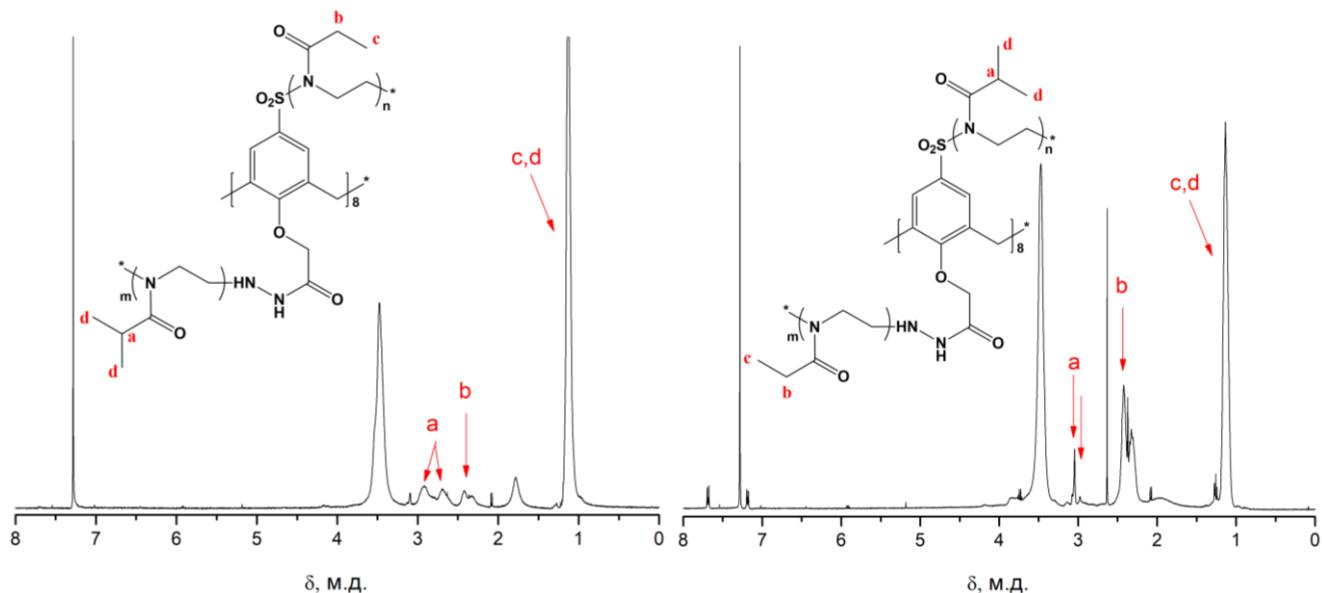


Рисунок 3.14 – Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера с поли-2-алкил-2-оксазолиновыми лучами.

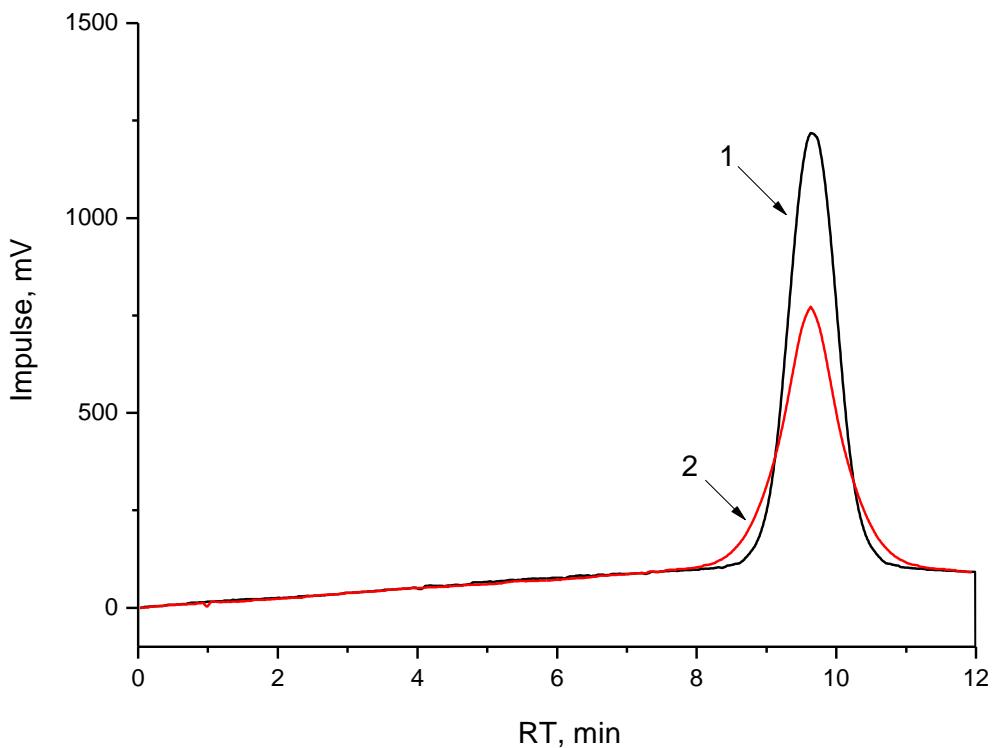


Рисунок 3.15 – Хроматограмма 16-лучевых миктозвездообразных полимеров. 1- K[8]арен-PEtOx<sub>верх</sub>- PiPrOx<sub>низ</sub>, 2- K[8]арен-PiPrOx<sub>верх</sub>-PEtOx<sub>низ</sub>.

Таблица 3.6 – Молекулярно-массовые характеристики звездообразных полиоксазолиновых миктоструктуры

Образец	$M_{луча}$		$f_{лучей}$	$f_{верхний}$	$f_{нижний}$
	верхний обод	нижний обод			
K[8]арен-PEtOx <sub>верх</sub>	1500	–	8.4	8.4	–
K[8]арен-PEtOx <sub>верх</sub> - PEtOx <sub>низ</sub>	1500	1500	17.1	8.4	8.7
K[8]арен-PEtOx <sub>верх</sub> - PiPrOx <sub>низ</sub>	1500	1600	15.9	8.4	7.5
K[8]арен-PiPrOx <sub>верх</sub>	1700	–	8.1	8.1	–
K[8]арен–PiPrOx <sub>верх</sub> -PiPrOx <sub>низ</sub>	1700	1600	15.9	8.1	7.8
K[8]арен-PiPrOx <sub>верх</sub> -PEtOx <sub>низ</sub>	1700	1500	15.4	8.1	7.3

### 3.2.2. Синтез звездообразных полимеров миктоструктуры с ПЭГ и поли(2-алкил-2-оксазолин)овыми лучами

Развитием предложенного нового подхода к синтезу шестнадцатилучевых миктозвездообразных полимеров с центром ветвления каликс[8]аренового типа явилась разработка метода получения полимеров со смешанной структурой лучей поли-2-алкил-2-оксазолина и полиэтиленоксида. В этом случае эффективным подходом к получению полимеров указанной структуры явился подход «прививка на» макроциклическое ядро.

На первом этапе формирования звездообразной структуры полимера в верхний обод каликс[8]арена были введены лучи полиэтиленгликоля. С этой целью предварительно были синтезированы  $\alpha$ -(2-аминоэтокси)- $\omega$ -метокси-полиэтиленгликоли превращением коммерчески доступных монометиловых эфиров ПЭГ со средневесовыми массами 1000 и 2000 Да в соответствующие тозилаты с последующим аминированием в  $\alpha$ - положении полиэтиленгликоля (Рисунок 3.16).

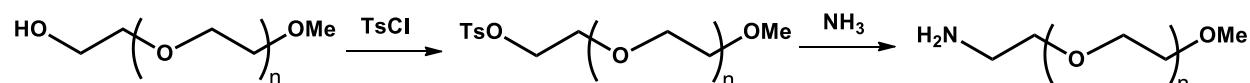


Рисунок 3.16 – Схема синтеза  $\alpha$ -метокси- $\omega$ -(2-аминоэтилокси)-полиэтиленгликоля.

Структура синтезированных соединений подтверждена методами  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (Рисунок 3.17).

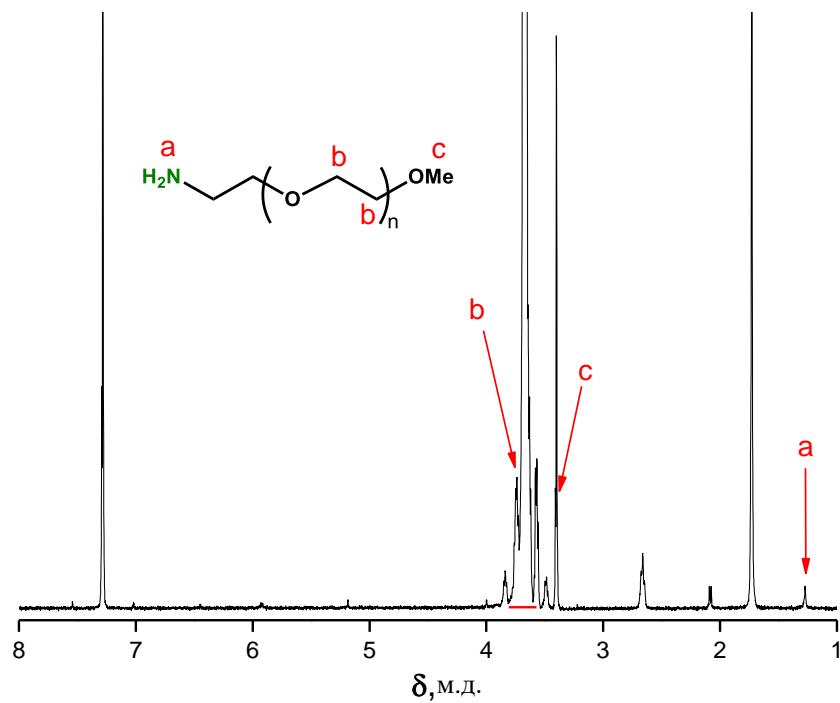


Рисунок 3.17 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР  $\alpha$ -метокси- $\omega$ -(2-аминоэтилокси)-полиэтиленгликоля.

Далее, в условиях реакции Эйнхорна, аминофункционализированные фрагменты полиэтиленгликоля реакцией нуклеофильного замещения на сульфонилхлоридных группах были присоединены к верхнему ободу каликс[8]арена. Реакцию проводили в мягких условиях, при  $0 - 5^\circ\text{C}$ , в среде безводного пиридина, который использовался в качестве растворителя и катализатора (Рисунок 3.18).

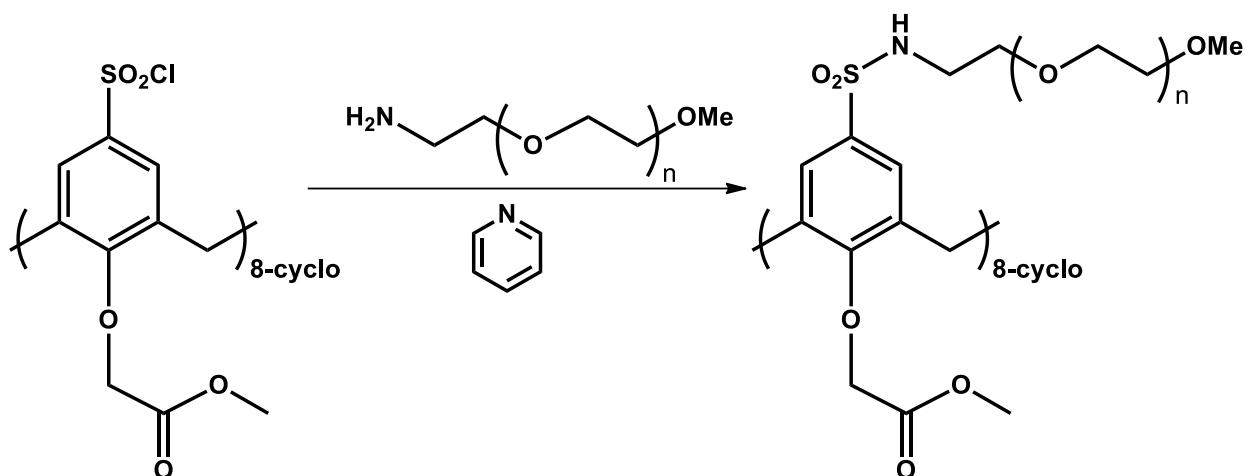


Рисунок 3.18 – Схема присоединения лучей ПЭГ в верхний обод каликс[8]арена.

Для подтверждения полноты присоединения полимерных лучей к каликсареновому центру ветвления и установления оптимальных условий синтеза (концентрация и соотношение реагентов) была проведена серия реакций с различным соотношением компонентов “сульфонилхлорида” и “амина”. Молекулярная масса получаемых восьмилучевых звездообразных полиэтиленгликолей исследовалась методом ГПХ (Рисунок 3.19). Полученные результаты показывают, что при молярных соотношениях компонентов равных 1:12 и выше, достигается максимальная степень присоединения лучей полиэтиленгликоля, при дальнейшем увеличении избытка реагента роста молекулярной массы продукта не наблюдается.

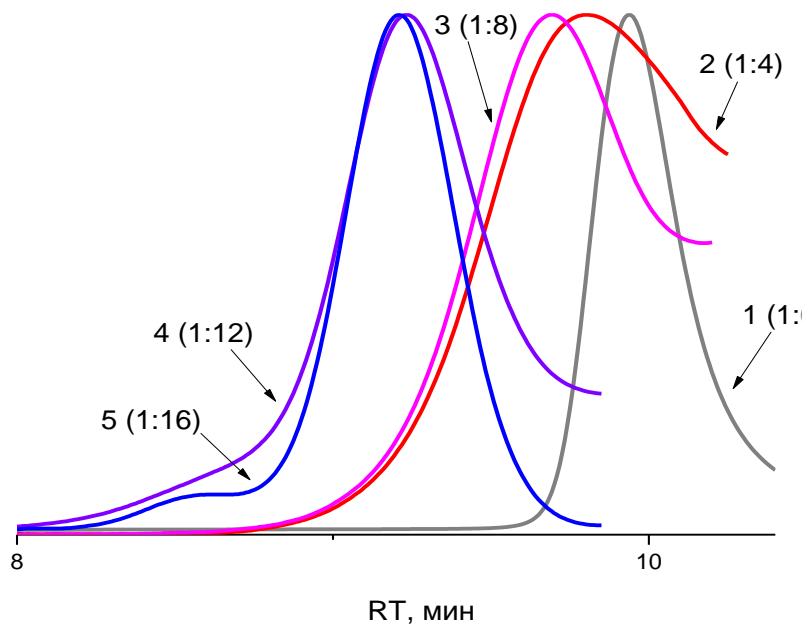


Рисунок 3.19 – Хроматограммы реакционных смесей после завершения реакции ацилирования по методу Эйнхорна для различных соотношений компонентов: 1 – чистый сульфонилхлоридный инициатор на основе каликс[8]арена, 2 – 1:4; 3 – 1:8; 4 – 1:12; 5 – 1:16.

На основе полученных результатов был выполнен синтез образцов восьмилучевых звездообразных полимеров с лучами полиэтиленгликоля различной длины: 1000 Да и 2000 Да. Структура синтезированных полимеров и полнота присоединения полимерных лучей подтверждалась методами  $^1\text{H}$  ЯМР (Рисунок 3.20) и УФ-спектроскопии. В ультрафиолетовой области спектра поглощения (Рисунок 3.21) образца восьмилучевого полимера наблюдается характеристическая полоса поглощения бензольных колец (260–290 нм), что подтверждает наличие каликсаренового центра ветвления в образце.

Данные ГПХ для всех полученных звездообразных восьмилучевых полимеров свидетельствуют об их мономодальном молекулярно-массовом распределении (Рисунок 3.22).

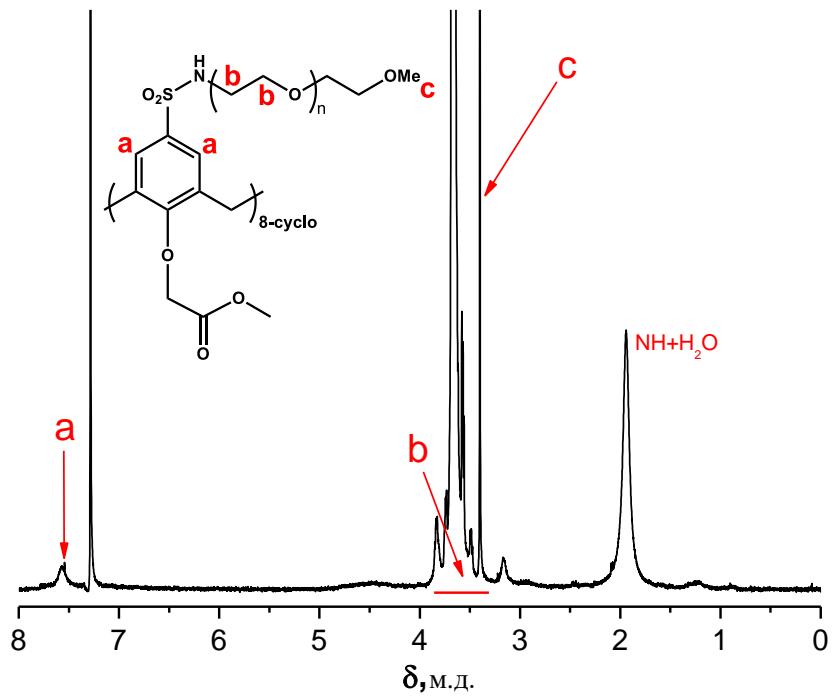


Рисунок 3.20 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР восьмилучевого звездообразного полиэтиленгликоля.

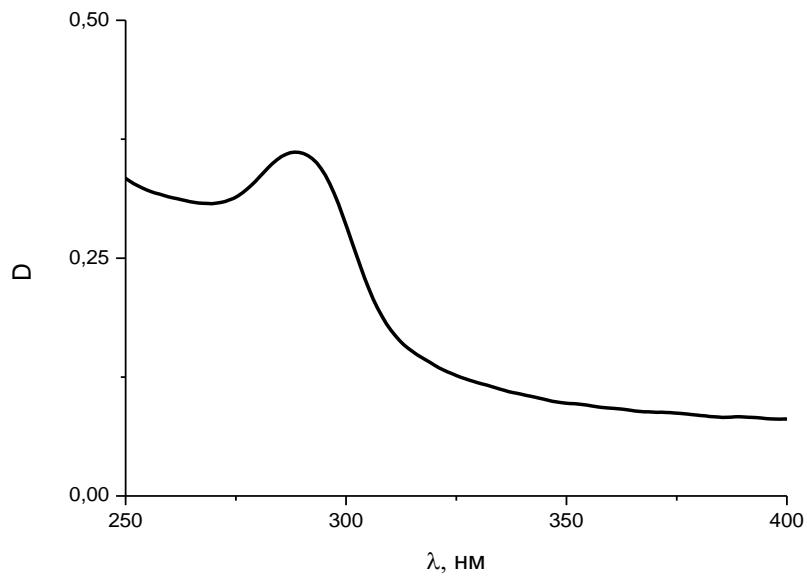


Рисунок 3.21 – Спектр поглощения восьмилучевого звездообразного полиэтиленгликоля в растворе этанола массовой концентрацией  $C=0.5\%$ .

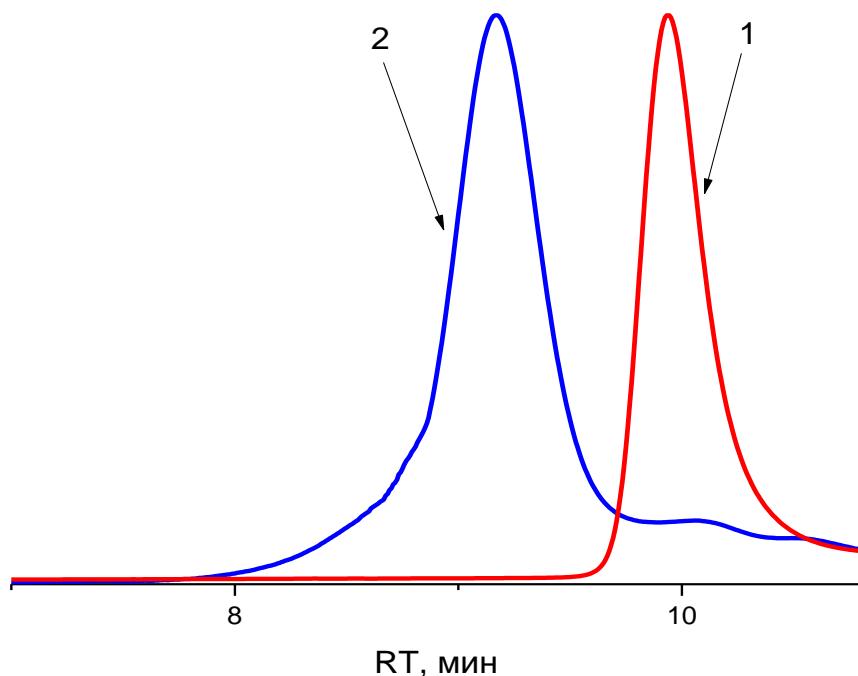


Рисунок 3.22 – Хроматограммы образцов: 1 – каликсареновый центр ветвления, 2 – восьмилучевой звездообразный полиэтиленгликоль (лучи  $M_w = 2000$ ).

На втором этапе формирования звездообразной структуры миктоструктуры восьмилучевой звездообразный полиэтиленгликоль был функционализирован ацилгидразидными группами в нижнем ободе каликсаренового макроцикла. Было показано, что молекулярная масса звездообразного полиэтиленгликоля при обработке гидразином гидратом не изменяется, что свидетельствует об отсутствии побочных реакций гидразинолиза исходного полимера.

На заключительной стадии синтеза шестнадцатилучевых миктозвездообразных полимеров полученные ацетилгидразидные производные были использованы для терминирования растущих полимерных цепей поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2-изопропил-2-оксазолина (Рисунок 3.23).

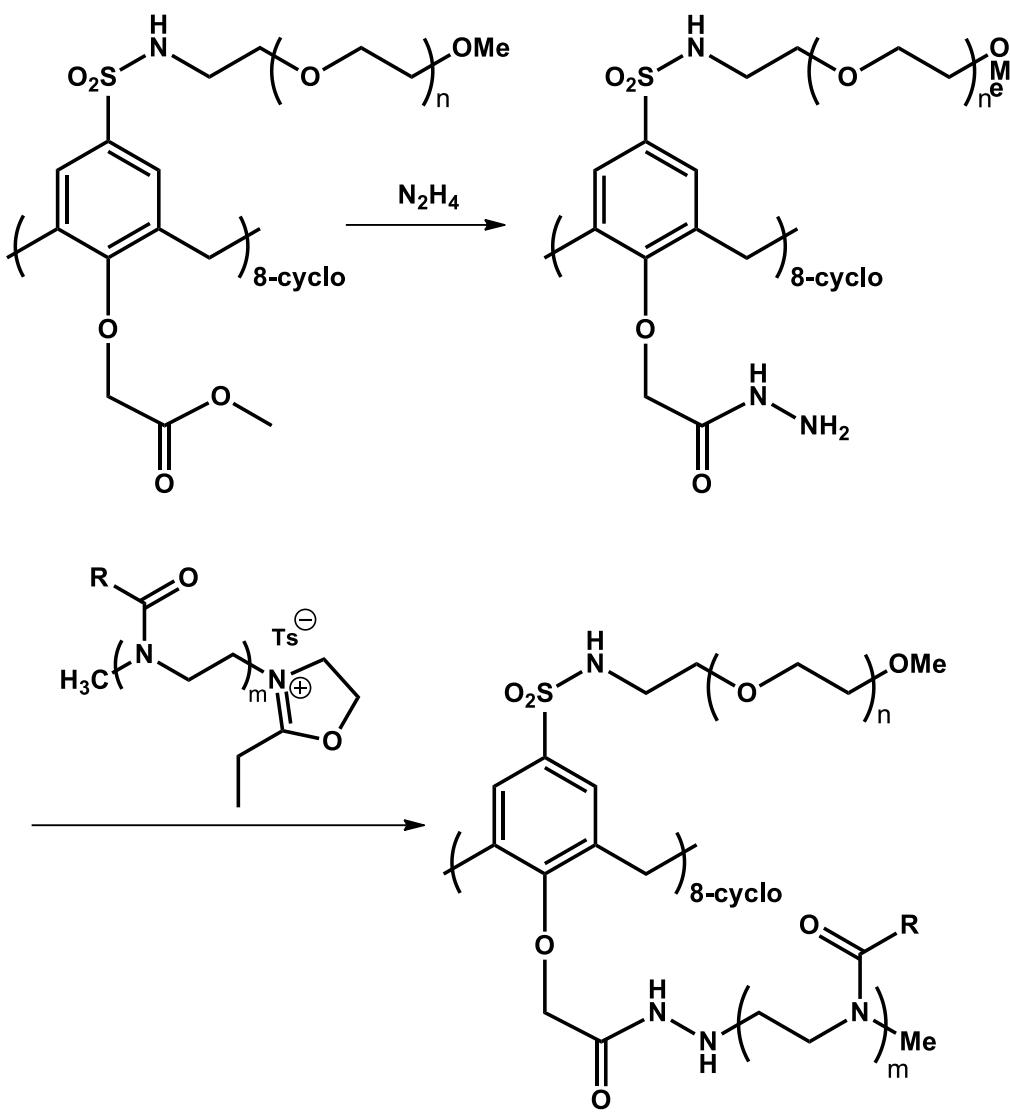
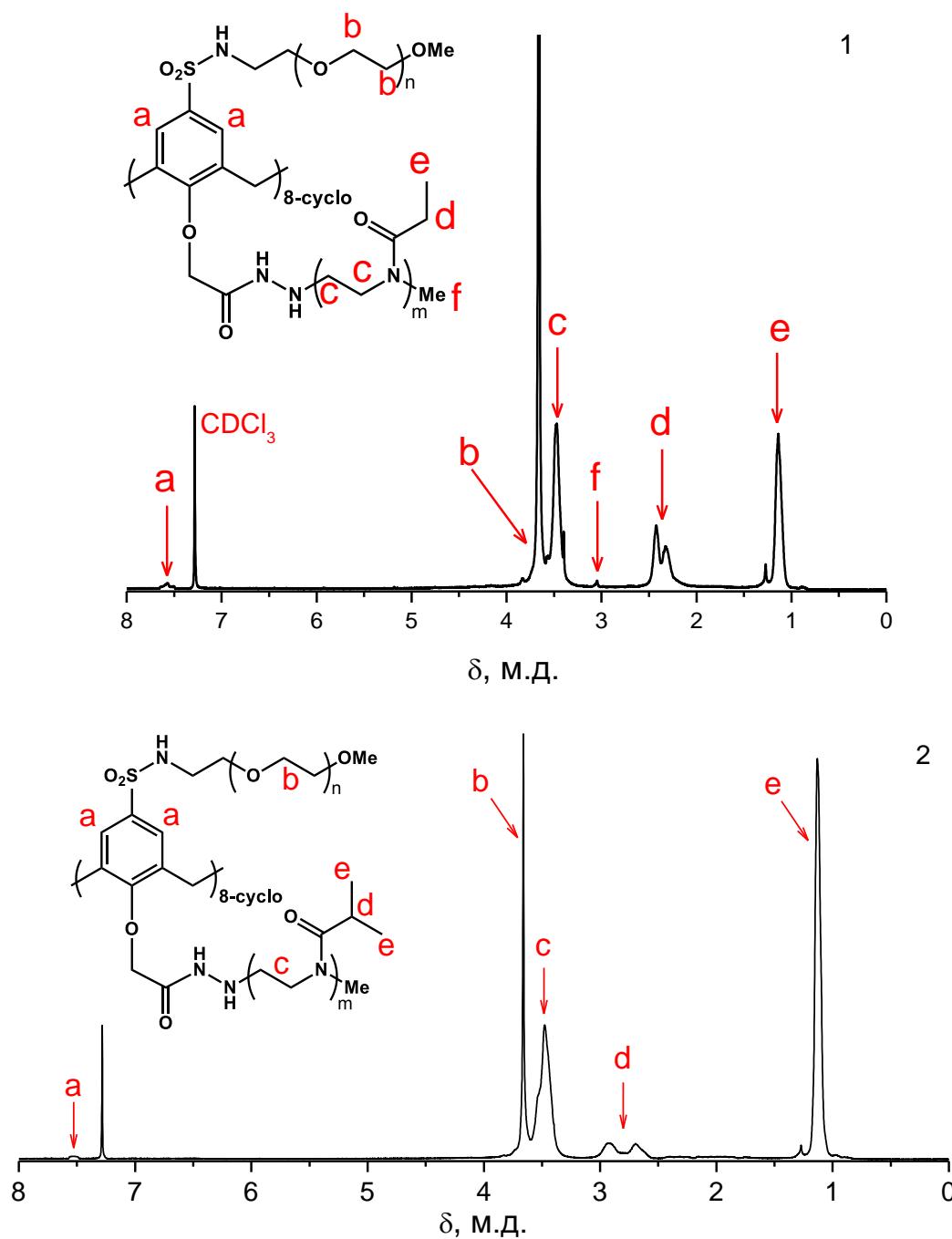


Рисунок 3.23 – Схема синтеза шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера с лучами полиэтиленгликоля и поли-2-алкил-2-оксазолина.

Методом катионной полимеризации с раскрытием цикла были получены образцы линейных поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2-изопропил-2-оксазолина с заданными молекулярными массами 2000 Да. Терминирование растущих полимерных цепей проводили “*in situ*”, добавляя в реакционную смесь полученные ранее ацетилгидразидные производные восьмилучевых звездообразных полиэтиленгликолей в молярном соотношении 1:1.5 относительно инициатора полимеризации. Образующиеся шестнадцатилучевые миктозвездообразные полимеры со смешанной структурой лучей были очищены от избыточного количества линейных цепей диализом относительно воды через

полупроницаемые мембранны с диаметром пор 6-8 кДа или 12-14 кДа. Структура синтезированных миктозвездообразных полимеров подтверждалась методами  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и УФ-спектроскопии (Рисунок 3.24). Оценка молекулярно-массовых характеристик проводилась методом ГПХ и статического светорассеяния.



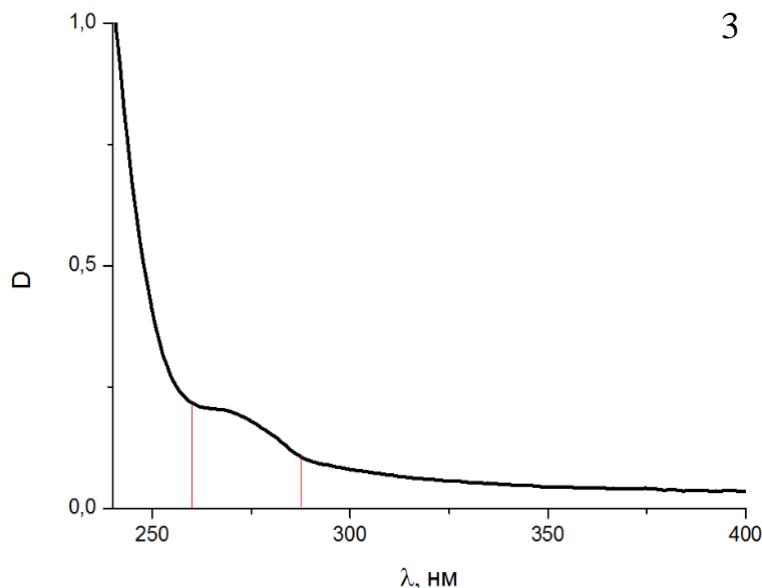


Рисунок 3.24 – 1 - Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера с лучами полиэтиленгликоля ( $M_w = 2000$ ) и поли-2-этил-2-оксазолина ( $M_w = 1500$ ). 2 - Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера с лучами полиэтиленгликоля ( $M_w = 2000$ ) и поли-2-изопропил-2-оксазолина ( $M_w = 2000$ ). 3 – УФ-спектр поглощения раствора шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера в этаноле массовой концентрацией  $C=0.5\%$ .

Молекулярно-массовые характеристики полимерных лучей, синтезированных промежуточных восьмилучевых продуктов и целевых шестнадцатилучевых продуктов приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Молекулярно-массовые характеристики промежуточных соединений и целевых полимеров

Соединение	$M_w$ , Да	$\bar{M}=M_w/M_n$
Линейный ПЭГ (2000 Да)	2000	1.13
К[8]арен - ПЭГ <sub>верх</sub> ( $M_w$ луча=2000 Да)	16300	1.10
К[8]арен - ПЭГ <sub>верх</sub> - PEtOx <sub>низ</sub>	29000	1.31
К[8]арен - ПЭГ <sub>верх</sub> - PiPrOx <sub>низ</sub>	33800	1.35

### **3.3. Синтез открытоцепных аналогов – альтернантных полимерных щёток поли-2-этил-2-оксазолина – поли-2-изопропил-2-оксазолина**

Для изучения влияния архитектуры на свойства миктолучевых полимеров были синтезированы открытоцепные аналоги звездообразных миктолучевых полимеров - полимерные щетки с регулярно чередующимися привитыми полиоксазолиновыми цепями радикальной сополимеризацией с применением подхода «прививка через».

Данный подход требует предварительного синтеза макромономеров с соответствующими концевыми группами, способными к полимеризации. Макромономеры поли-2-этил-2-оксазолина и поли-2-изопропил-2-оксазолина были синтезированы методом катионной полимеризацией с раскрытием цикла при использовании инициаторов, содержащих стирольные и малеимидные функциональные группы. Выбор указанных групп определялся тем, что, как известно [173], значения констант сополимеризации стирольных и малеимидных групп свидетельствуют о протекании альтернантной полимеризации. Очевидно, это может быть использовано для получения полимерных щеток с чередующимися боковыми цепями.

Макромономеры на основе стирола широко используются при создании звездообразных полимеров и полимерных щеток [174]. Для получения макромономера поли-2-изопропил-2-оксазолина с винильной концевой группой в качестве инициатора полимеризации был использован 4-винилбензилхлорид (Рисунок 3.25). Хорошо известно, что алкилгалогениды могут инициировать полимеризацию оксазолинов благодаря их электрофильной природе. Среди них наиболее эффективными инициаторами являются бензилиодиды, но их применение затруднено из-за недостаточной химической стабильности. С другой стороны, бензилхлориды коммерчески доступны и обладают требуемой химической стабильностью, однако обеспечивают лишь медленное инициирование и рост цепи. В связи с этим, на первой стадии по реакции Финкельштейна 4-винилбензилхлорид был превращен *in situ* в соответствующий

иодид реакцией с безводным иодидом натрия в сухом ацетонитриле [175]. Полученный инициатор был использован для синтеза поли(2-изопропил-2-оксазолин)а с 4-винилбензильными концевыми группами и степенью полимеризации, близкой к  $D_p = 20$ .

Полимеризацию 2-изопропил-2-оксазолина проводили в стандартных условиях с использованием сухого ацетонитрила и нитрометана в качестве системы растворителей при температуре 70°C.

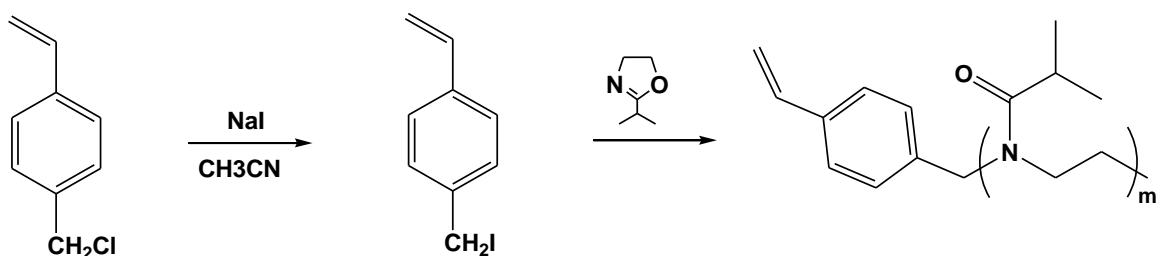


Рисунок 3.25 – Синтез макромономера поли(2-изопропил-2-оксазолин)а с винильной концевой группой.

Использование в качестве сорастворителя нитрометана было вызвано необходимостью ингибировать побочные процессы радикальной полимеризации винильных групп макромономера. Продукт был очищен двойным осаждением из хлороформа в петролейный эфир с целью удаления неорганических побочных продуктов и других примесей. Структура макромономера подтверждена методом ЯМР, в то время как молекулярно-массовые характеристики макромономера определены методом ГПХ. Наличие в спектре <sup>1</sup>H ЯМР сигналов, соответствующих винильной группе (6.70, 5.73, 5.22 мд), указывает на включение 4-винилбензильного фрагмента в состав макромономера, в то время как интегральные интенсивности соответствуют теоретическим в сравнении с интенсивностью сигналов бензильных протонов (7.20–7.45 м.д.), что означает сохранение винильной группы в течение катионной полимеризации оксазолинового цикла. Как следует из соотношения интенсивности сигналов протонов винильной группы и протонов, относящихся к фрагментам основной

цепи полиоксазолина, среднечисленная степень полимеризации полученного макромономера составила  $D_p = 17$ .

Молекулярно-массовые характеристики макромономера поли-2-изопропил-2-оксазолина были определены методом ГПХ, которые показали, что полученные полимеры характеризуются мономодальным распределением с коэффициентом полидисперсности  $\bar{D} = 1.29$  и молекулярной массой  $M_w = 1600$  Да. Второй макромономер с малеимидной концевой группой был синтезирован хлорсульфированием N-фенилмалеимида с последующим использованием полученного 4-малеимидобензолсульфохлорида в качестве инициатора катионной полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов по схеме:

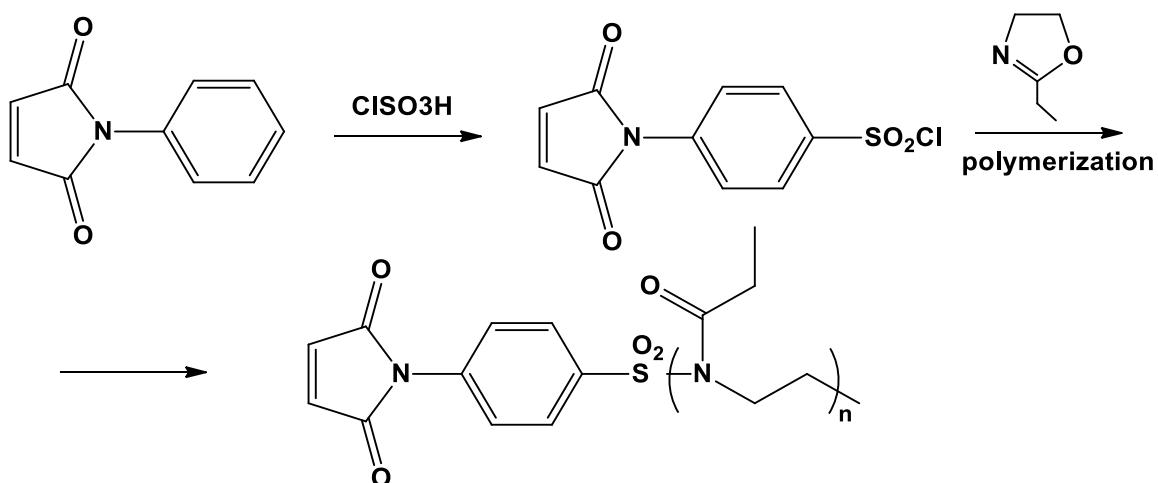


Рисунок 3.26 – Синтез макромономера поли-2-этил-2-оксазолина с малеимидной концевой группой.

Молекулярно-массовые характеристики макромономера - малеимидо поли-2-этил-2-оксазолина, определенные методом ГПХ, показали, что полученные полимеры характеризуются мономодальным распределением с коэффициентом полидисперсности  $\bar{D} = 1.34$  и молекулярной массой  $M_w = 1600$  Да.

Полимеризацию смеси  $\alpha$ -4-винилбензил-поли-2-изопропил-2-оксазолина и  $\alpha$ -4-малеимидофенил-поли-2-этил-2-оксазолина в соотношении 1:1 по массе проводили в растворе хлорбензола в условиях термического инициирования при

70 °C в течение 24 часов. В качестве инициатора использовались динитрил азоизомасляной кислоты и перекись бензоила (Рисунок 3.27).

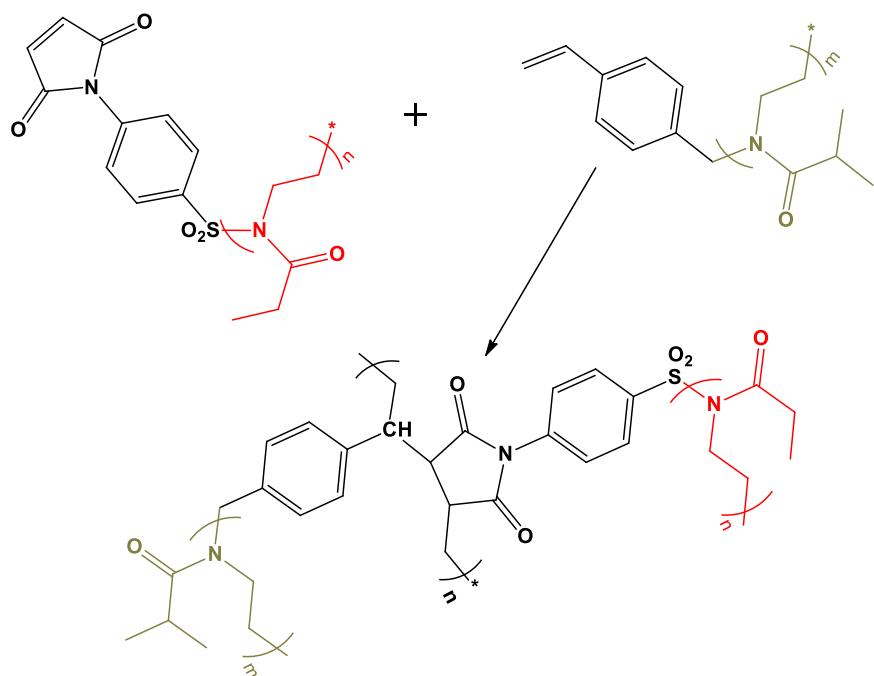


Рисунок 3.27 – Синтез альтернантной поли-2-алкил-2-оксазолиновой щётки.

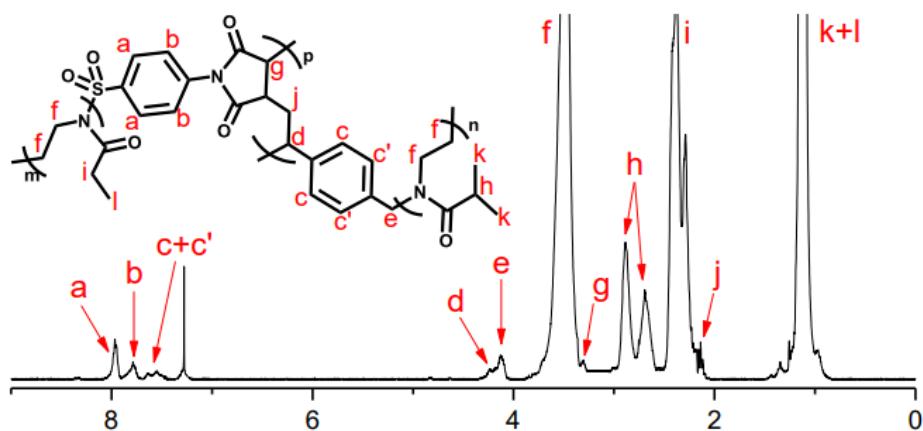


Рисунок 3.28 – 1 - Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР шестнадцатилучевого миктозвездообразного полимера с лучами полиэтиленгликоля ( $M_w = 2000$ ) и поли-2-этил-2-оксазолина ( $M_w = 1500$ ).

Как следует из анализа спектров  $^1\text{H}$  ЯМР (Рисунок 3.28), в сополимере поли-2-изопропил-2-оксазолиновые и поли-2-этил-2-оксазолиновые фрагменты

присутствуют в равном количестве. Молекулярно-массовые характеристики, полученные для серии образцов альтернатных щеток при различном количестве инициатора, представлены в таблице 3.8 [176]. Определение констант сополимеризации по методам Феймана-Росса и Келена-Тюдеса показало, что значения констант сополимеризации составляют  $r_1 = 0.013 \pm 0.001$   $r_2 = 0.107 \pm 0.007$  по первому методу и  $r_1 = 0.012 \pm 0.004$   $r_2 = 0.105 \pm 0.005$  по второму, что свидетельствуют о близком к альтернантному строению полученных полимеров.

Таблица 3.8 – Молекулярно-массовые характеристики альтернатных сополимеров

Образец	$M_w$	$\bar{D}=M_w/M_n$	$f_1$	$f_2$	$f_1/f_2$
1	19000	1.89	0.49	0.51	1.04
2	25000	1.60	0.47	0.53	1.12
3	28500	1.77	0.46	0.54	1.17

Принимая во внимание молекулярные массы макромономеров, можно заключить, что степень полимеризации основной цепи составляет  $D_p = 8-10$ , что сравнимо со степенью поликонденсации трет-бутилфенола при синтезе трет-бутилкаликс[8]арена реакцией с параформом в условиях щелочного катализа. Это дает основание полагать, что сравнение физико-химических свойств сферических щеток с каликс[8]ареновым центром ветвления и их открытоцепных аналогов является правомерным.

### 3.4. Исследование влияния строения звездообразных полимеров на их термочувствительность

Поли-2-оксазолины и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазины, содержащие алкильные C2-C3 заместители в боковых цепях, проявляют термочувствительность в водных растворах. При этом нижняя критическая температура растворения (НКТР), при которой наблюдается выделение полимера в виде твердой фазы, варьируется в зависимости от длины и типа (первичный,

вторичный, цикло) алкильного заместителя, то есть от изменения общего гидрофобно-гидрофильного баланса. Кроме того, изменение гидрофобно-гидрофильного баланса макромолекулы может происходить при введении массивного центра ветвления в структуру звездообразных полимеров, а также функциональных концевых групп. В общем случае показано, что температуры фазового перехода для растворов звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов, как правило, на 10 – 20°C ниже по сравнению с аналогичными характеристиками линейных аналогов, имеющих близкую молекулярную массу [177-179]. В настоящей работе предпринята попытка полуколичественно сопоставить температуры помутнения в водных растворах синтезированных полимеров с массовой концентрацией 0.5% в зависимости от их параметра гидрофобности (табл. 3.9). Наблюдается значительное снижение значения НКТР при переходе от самого гидрофильного линейного поли(2-этил-2-оксазолин)а к гидрофобному поли(2-н-пропил-2-оксазолин)у.

Точки помутнения растворов  $t_{cp}$  определяли в соответствии с предложенными рекомендациями [180], как температуры, при которых светопропускание водного раствора снижается до 80% и 50%.

Таблица 3.9 – Свойства исследованных полимеров, их параметры гидрофобности и температуры фазового перехода в 0.5% водных растворах

Полимер ( $M_w$ лучей)	$M_w$ г/моль	$\bar{D}=M_w/M_n$	$T_{cp}$ °C	$lg P^*$
K4-EtOx <sub>низ</sub> (6000)	25000	1.42	66	-0.86
K8- EtOx <sub>верх</sub> (1500)	13100	1.40	57	-1.03
K8-i-PrOx <sub>верх</sub> (1500)	13250	1.38	37	0,29
K8- EtOx <sub>верх</sub> -(1500)-iPrOx <sub>низ</sub> (1500)	23800	1.35	45	0.13
K8-EtOx <sub>верх</sub> -(1500)-EtOx <sub>низ</sub> (1500)	24100	1.41	66	- 0,59
EtOx	6000	1.12	78	-0.68
iPrOx	6000	1.19	36	0.71
n-PrOx	5500	1.21	23	1.07

\*  $\lg P$  - параметр, определенный как логарифм константы распределения вещества в двуфазной системе вода/н-октанол, широко используется для количественной оценки гидрофильно-гидрофобного баланса в амфи菲尔ных системах [181].

Следует отметить хорошую корреляцию ( $R = 0.97$ ) между температурами помутнения 0.5% раствора полимера в воде и его параметром гидрофобности (Рисунок 3.29).

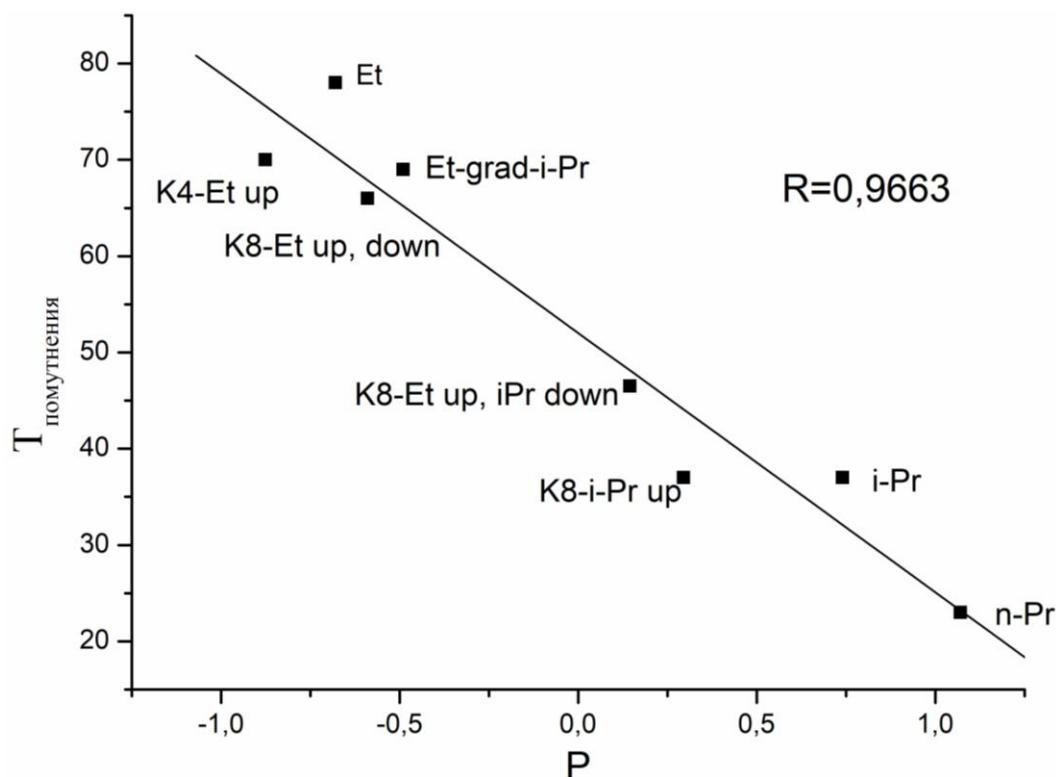


Рисунок 3.29 – Зависимость температуры помутнения 0.5% раствора полимеров от показателя их гидрофобности.

Полученные результаты позволяют полагать, что гидрофильно-гидрофобный баланс является одним из определяющих факторов изменения температуры фазового перехода.

Также для анализа степени влияния архитектуры макромолекул было проведено сравнение миктолучевого полимера с каликс[8]ареновым ядром и альтернативной щеткой. Из данных, представленных в таблице 3.10, видно, что переход к открыто цепным аналогам приводит к снижению температуры фазового

перехода с 45°C до 32°C градусов. Из этого следует, что архитектура макромолекулы, наравне с показателем гидрофобности, значительно влияет на термочувствительность полимера.

Таблица 3.10 – Молекуляно-массовые характеристики и температуры фазового перехода миктополимера и альтернантной щётки

Полимер ( $M_w$ лучей)	$M_w$ г/моль	$D=M_w/M_n$	$T_{cp}$ °C
К8- верхний обод- EtOx-(1500)-нижний обод i-PrOx (1500)	23800	1.35	45
Альтернантная щётка pEtOx-(1500)-alt-i-PrOx (1500)	25000	1.60	32

### 3.5. Исследование процессов комплексообразования звездообразных полиалкилениминов

В связи с возможностью использования звездообразных амфиильных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов в медицинских приложениях, в частности, в качестве наноконтейнеров для доставки гидрофобных лекарственных препаратов в организме, представляет интерес способность синтезированных полимеров к образованию водорастворимых комплексов с низкомолекулярными органическими соединениями по типу “гость - хозяин”, где роль “хозяина” будут выполнять макроциклические фрагменты. В качестве молекулы “гостя” в настоящей работе был выбран органический краситель куркумин, обладающий максимумом поглощения в близкой ультрафиолетовой области ( $\lambda_{max} = 340$  нм), что позволяет исследовать его микроокружение методом УФ-абсорбционной спектроскопии.

Куркумин – биологически активная добавка, привлекающая большой интерес в последние годы за счет широкого применения в качестве противовоспалительного, антисептического, нейропротекторного и антиоксидантного средства [182-185].

Растворимость куркумина в воде не превышает 0.6 мкг/мл, что ограничивает его применение в водных и физиологических средах. Установлено, что наличие остатков гидразидных фрагментов в синтезированных полимерах способствует образованию молекулярных полимерных комплексов с куркумином за счёт ионных взаимодействий (Рисунок 3.30).

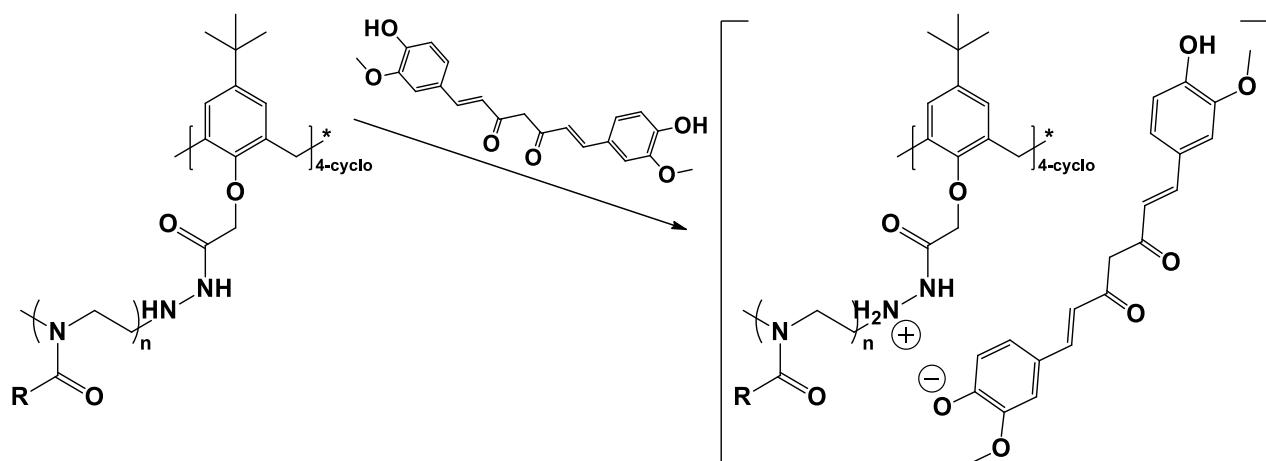


Рисунок 3.30 – Предполагаемые ионные взаимодействия полимера и куркумина в водных растворах.

Состав комплекса был определен с использованием диаграммы Джоба представляющей собой зависимость исправленного поглощения  $\Delta D$  растворов от объемной доли красителя  $x$ . Кривая зависимости имеет экстремум при соотношении компонентов комплекса, соответствующим стехиометрическим коэффициентам. Величина  $\Delta D$  представляет собой разницу между измеренным  $D_{\text{экс}}$  и теоретическим  $D_t$  поглощением, где  $D_t$  – поглощение раствора в случае, если бы не имело места комплексообразование,  $E_{\text{экс}}$  – сумма поглощений всех компонентов, присутствующих в растворе.

Экстремумы на диаграммах Джоба (Рисунок 3.31) для обоих образцов звездообразных полимеров располагались в области молярного соотношения между компонентами, равного 1:1, что свидетельствует о бимолекулярном характере комплекса. Из графических зависимостей Бенеши–Гильдебранда рассчитано среднее значение константы связывания куркумина  $K_b$  в водных

растворах данных полимеров -  $4.31 \times 10^3$ , что демонстрирует эффективное связывание куркумина мицеллами полимеров.

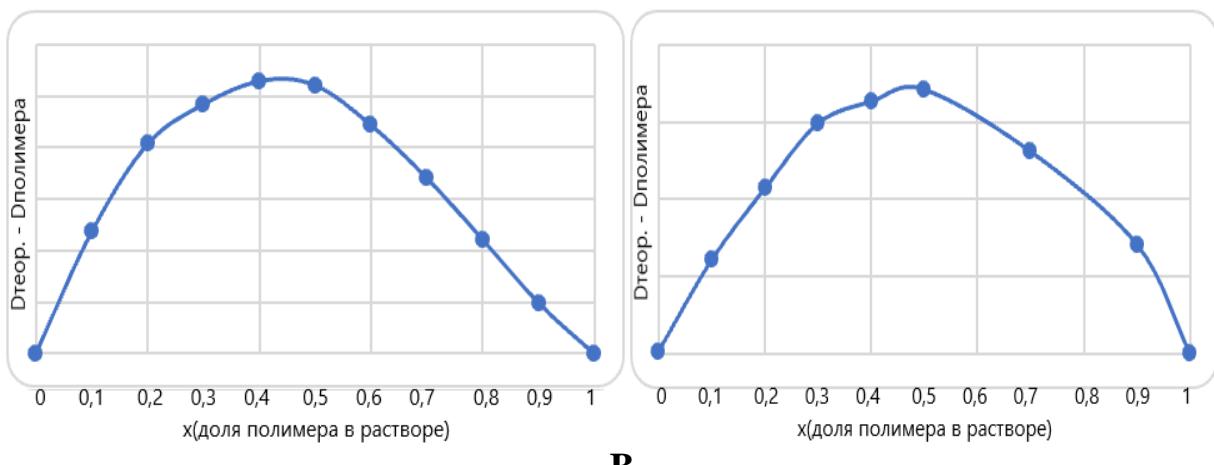


Рисунок 3.31 – Диаграмма Джоба (0–1) звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов с куркумином: А – поли-2-этил-2-оксазолин, В - поли(2-изопропил-2-оксазолин).

Хорошо известно, что гексаазациклофан «треугольный амин» обладает выраженной тенденцией к образованию комплексов с ароматическими соединениями [163]. Кроме того, наличие циклического полиаминового ядра должно способствовать формированию комплексов с ионами переходных металлов. При этом наличие гидрофильных лучей в полимере с азоциклофановым ядром обеспечивает водорастворимость комплекса, что дает возможность разрабатывать на основе таких полимеров системы доставки биологически активных соединений. В частности, термочувствительные звездообразные полимеры с азамакроциклическим ядром могут выступать в качестве наноконтейнеров для ионов европия (Рисунок 3.32) и гадолиния и использоваться в качестве контрастных сред при магнитно-резонансных томографических исследованиях, эффективность которых может повышаться, учитывая возможность концентрации контрастного вещества вблизи пораженного органа, температура которого зачастую выше температуры окружающих тканей.

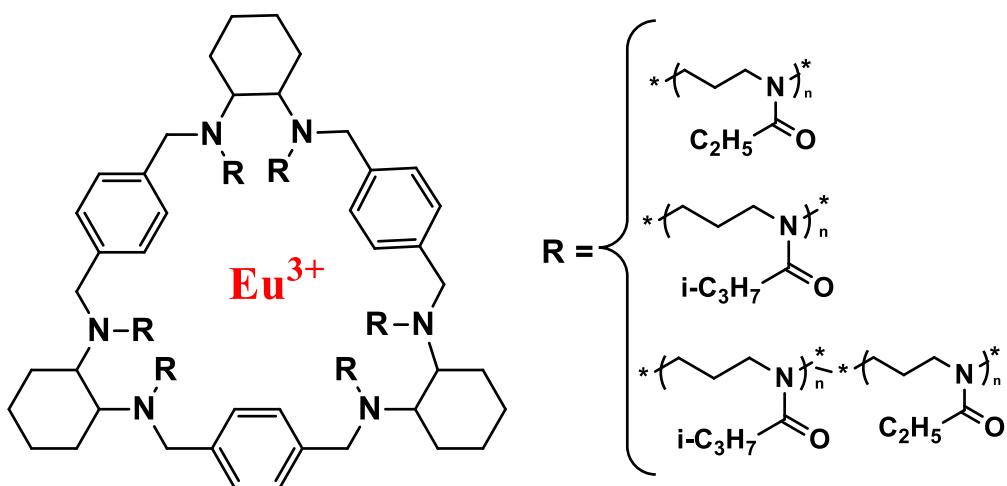


Рисунок 3.32 – Комплекс  $\text{EuCl}_3$ / треугольный амин.

На рисунках 3.33 и 3.34 представлены диаграммы Джоба для систем треугольный амин/ куркумин и треугольный амин/треххлористый европий, а также диаграмма Бенеши-Гильденбранта для системы треугольный амин/треххлористый европий. Из полученных данных видно, что азамакроцикл образует комплекс с ионами европия 1:1, характеризующийся константой связывания  $2.1 \times 10^5$ .

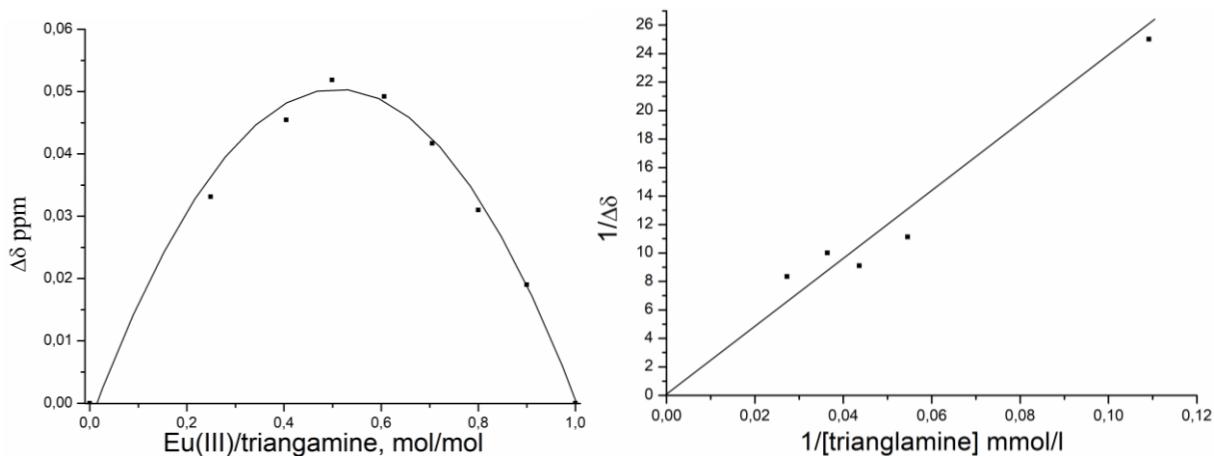


Рисунок 3.33 – Диаграмма Джоба для системы  $\text{EuCl}_3$ / треугольный амин. Константа связывания (ЯМР анализ).

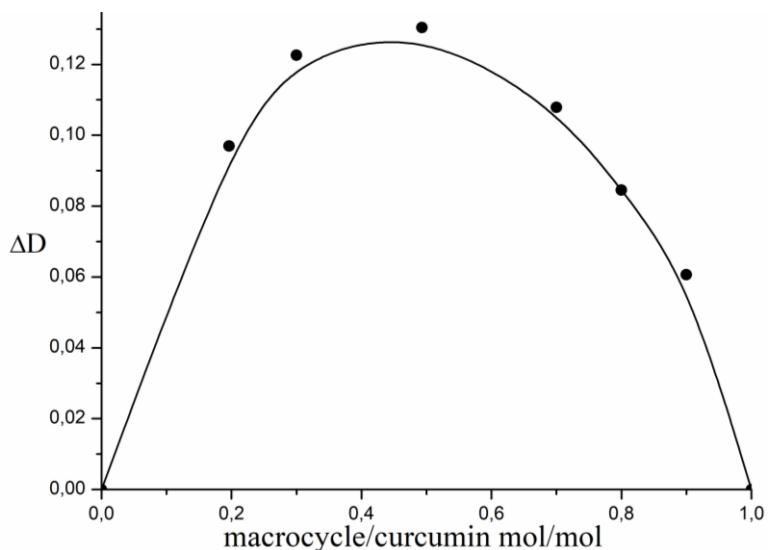


Рисунок 3.34 – Диаграмма Джоба для системы куркумин/ треугольный амин (УФ анализ).

Таким образом, показано, что на основе синтезированных полимеров могут быть получены водорастворимые комплексы с гидрофобными низкомолекулярными соединениями и ионами переходных металлов. Полученные звездообразные полипептоиды способны к многоточечному связыванию с низкомолекулярными соединениями, что позволяет рассматривать их как потенциальные средства доставки гидрофобных лекарственных и магнитоконтрастных веществ в пораженные органы и ткани.

Если для гомозвездообразных полимеров с полиоксазолиновыми лучами образование комплексов определенной стехиометрии ниже критической концентрации мицеллообразования доказано, то в случае миктолучевых сополимеров происходит солюбилизация как куркумина, так и амфотерицина за счет захвата низкомолекулярного соединения мицеллами полимера. Анализ этого сложного процесса относится к области коллоидной химии, требует дополнительных исследований и выходит за рамки диссертационной работы

### **3.6. Использование термочувствительных полиоксазолинов для очистки природных объектов от нефтяных загрязнений**

Загрязнение побережья морей и рек нефтепродуктами в результате сброса балластных вод и утечки топлива наносит значительный ущерб и ведет к возникновению экологических проблем, таких как изменению состава почвы и воды, гибели живых организмов и к деградации почв, а также вызывает негативные экономические и социальные последствия. Существует множество способов, направленных на очистку загрязненной почвы. На сегодняшний день наиболее распространенными являются физико-химические способы очистки почвы. Использование термочувствительных полимерных поверхностно-активных веществ может способствовать повышению эффективности очистки почвы и песка от нефти. Было показано, что термочувствительные блок-сополимеры N-изоропилакриламид-блок-2-аминоэтилметакриламид [186], полиэтиленгликоль-блок-поли-2-(2-метоксиэтокси)этилметакрилат [187] и оксибутилированный крахмал [188] могут быть использованы в качестве эффективных реагентов для извлечения нефтепродуктов из битумных песков. Наличие у этих полимеров нижней критической температуры растворимости позволяет эффективно (до 90%) отделять нефть от породы, причем полимерный флокулянт может быть использован повторно, что потенциально снижает затраты на очистку грунта. Принцип действия термочувствительных флокулянтов сводится к захвату нефтяных капель мицеллами полимера, в то время как термоиндуцированная нерастворимость приводит к фазовому разделению и выделению полимерных частиц, содержащих органические загрязнения в твердом виде. Такие частицы могут быть отделены фильтрованием, причем, после охлаждения наблюдается фазовое разделение и выделение нефти в виде отдельной фазы.

Очевидно, что применение термочувствительных флокулянтов имеет большие перспективы как для очистки побережья от загрязнения нефтепродуктами, так и для добычи нефти из нефтеносных песков [189]. При

этом, вопрос о влиянии химического строения и архитектуры полимера на эффективность экстракции нефтепродуктов до настоящего времени не исследовался.

В связи с этим, в настоящей работе был проведен сравнительный анализ эффективности экстракции нефти Западно-Сибирского нефтеносного района (Тимано-Печорская нефтегазовая провинция) из речных песков термочувствительными флокулянтами различного строения и архитектуры.

В качестве термочувствительных флокулянтов были использованы линейные и звездообразные полимеры на основе полиоксазолинов, приведенные в таблице 3.11. Вследствие наличия нижней критической температуры растворимости у всех использованных полимеров в водном растворе, была реализована схема экстракции, предложенная [187] и изображенная на рисунке 3.35.

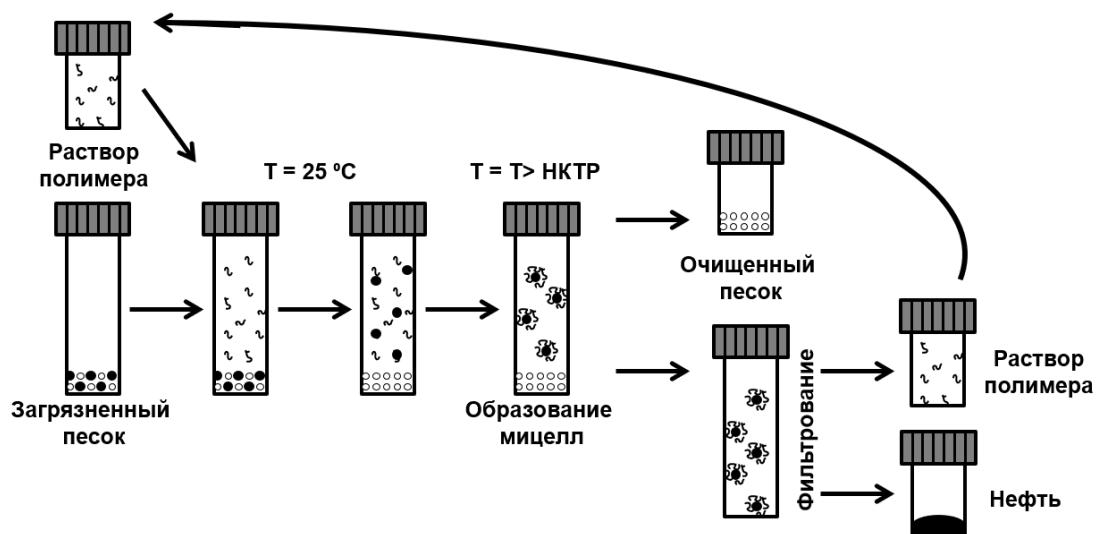


Рисунок 3.35 – Процесс экстракции нефти из загрязненного песка термочувствительными полиоксазолинами.

В водный раствор полимера при комнатной температуре (ниже температуры помутнения) добавляли в речной песок, содержащий около 3% нефти. Смесь перемешивали при комнатной температуре, а затем нагревали выше температуры фазового перехода флокулянта. Песок отфильтровывали, водный раствор

охлаждали и операцию повторяли дважды. Далее песок отфильтровывали, водный раствор охлаждали, выделившуюся нефть отделяли, а раствор полимера возвращали в рецикл (Рисунок 3.36).

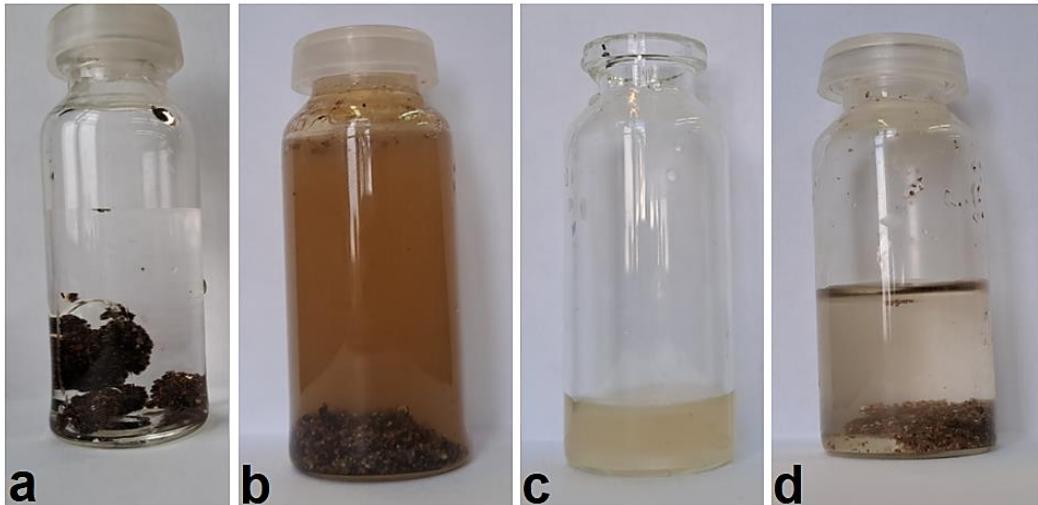


Рисунок 3.36 – Очистка загрязненного песка растворами термочувствительных полиоксазолинов.

В качестве термочувствительных флокулянтов были выбраны поликсазолины, различающиеся гидрофильно-гидрофобным балансом и архитектурой полимерной цепи, а именно:

- линейные поли-2-этил-2-оксазолин (EtOx) и поли-2-изопропил-2-оксазолин (i-PrOx),
- четырехлучевой звездообразный поли-2-этил-2-оксазолин (K4- нижний обод-EtOx (6000) 4 луча),
- звездообразные полимеры с функционализированным по верхнему ободу каликс[8]ареновым ядром - поли-2-этил-2-оксазолин (K8- верхний обод-EtOx (1500) 8 лучей) и поли-2-изопропил-2-оксазолин (K8- верхний обод-i-PrOx (1500) 8 лучей),
- шестнадцатилучевой поли-2-этил-2-оксазолин с каликс[8]ареновым ядром, функционализированным по верхнему и нижнему ободам (K8- верхний обод - EtOx-(1500)- нижний обод EtOx-(1500) 16 лучей),

- миктозвездообразный полимер с каликс[8]ареновым ядром, функционализированный поли-2-этил-2-оксазолиновыми лучами по верхнему и поли-2-изопропил-2-оксазолиновыми лучами по нижнему ободу (К8-верхний обод - EtOx-(1500)- нижний обод i-PrOx (1500) 16 лучей).

Следует отметить, что параметр, количественно коррелирующий с гидрофобностью (гидрофильностью) полиоксазолинов, определенный как логарифм константы распределения полимера в системе октанол-вода ( $\lg P$ ), существенно различен для относительно гидрофильного поли(2-этил-2-оксазолин)а и относительно гидрофобного поли(2-изопропил-2-оксазолин)а –(-0.68 и +0.71). Песок, загрязненный нефтью (3% по массе), обрабатывался 1% раствором полимера по методике, приведенной в экспериментальной части. Песок отделяли и сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 5 суток, после чего определяли содержание углерода методом элементного анализа. Результаты определения остаточного углерода в песке приведены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Содержание остаточного углерода в песке после очистки от нефти термочувствительными полиоксазолинами

№	Полимер (ММ лучей)	Остаточный углерод, %
1	EtOx	0.851
2	i-PrOx	0.229
3	4 лучевой - K4-EtOx(6000) <sub>низ</sub>	0.395
4	8 лучевой -K8-EtOx(1500) <sub>верх</sub>	0.247
5	8 лучевой -K8-i-PrOx(1700) <sub>верх</sub>	0.195
6	16 лучевой -K8-pEtOx(1500) <sub>верх</sub> -pi-PrOx(1600) <sub>низ</sub>	0.233
7	16 лучевой -K8-pEtOx(1500) <sub>верх, низ</sub>	1.119
8	Чистый песок	0
9	Искусственно загрязненный песок	3.100

Как видно из таблицы, увеличение числа гидрофильных лучей приводит к понижению эффективности экстракции (табл. 3.11. п.4 –п. 7), в то время как введение более гидрофобных лучей – увеличивает эффективность (табл. 3.11. п.4 –

п.5, табл. 3.11. п.8 –п.7). Этот же эффект проявляется и при увеличении длины лучей при уменьшении их числа (табл. 3.11. п.4 –п.1). Очевидно, что больший эффект могло бы дать использование еще более гидрофобных оксазолинов, например поли-2-пропил-2-оксазолина ( $P = 1.02$ ), однако этот класс соединений обладает незначительной растворимостью в воде, что препятствует их применению в качестве ПАВ.

Важным параметром, определяющим эффективность термочувствительных ПАВ, является резкость перехода клубок -глобула в водных растворах полимеров, поскольку этот параметр определяет эффективность захвата нефтяных частиц внутрь полимерных агрегатов. На рисунке 3.37 представлены зависимости пропускания 0.5% растворов звездообразных полимеров различного строения от температуры.

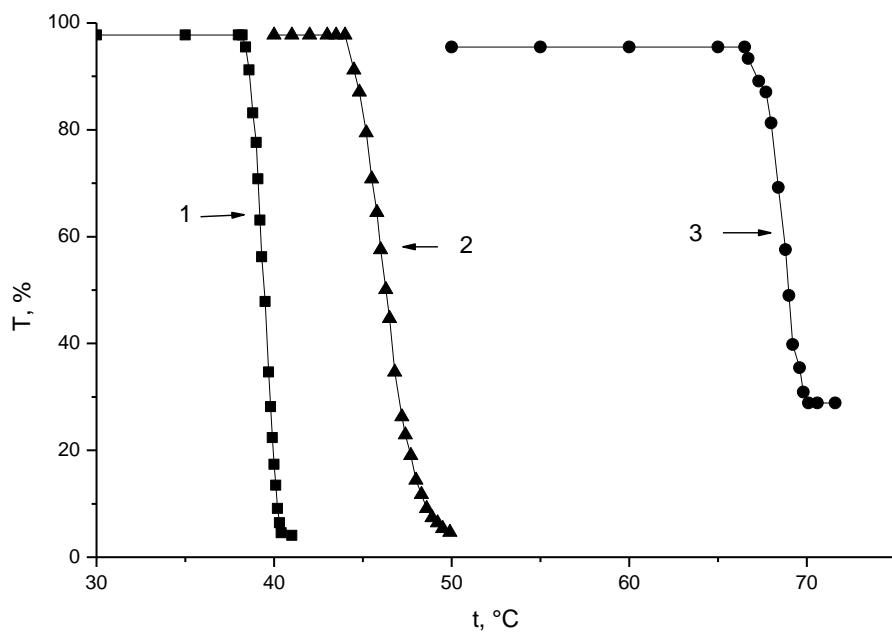


Рисунок 3.37 – Зависимости пропускания 0.5% водных растворов звездообразных полимеров от температуры 1 - K8- верхний обод-i-PrOx (1500) 8 лучей, 2 - K8-верхний обод - EtOx-(1500)- нижний обод i-PrOx (1500) 16 лучей, 3 - K4- нижний обод-EtOx (6000) 4 луча.

Как видно, фазовый переход имеет узкий интервал, в то время как температура перехода существенно зависит от гидрофобности лучей звездообразного полимера. В процессе фазового перехода диаметр полимерных агрегатов резко возрастает в окрестностях точки фазового перехода, что связано с выделением полимера в виде твердой фазы. Именно скорость фазового перехода определяет эффективность коацервации нефтяных капель с последующим их блокированием внутри выделившихся полимерных частиц.

На рисунке 3.38 представлено АСМ-изображение капли нефти, окклюдиированной в мицелле звездообразного полиоксазолина K8- верхний обод - EtOx-(1500)- нижний обод i-PrOx (1500) 16 лучей

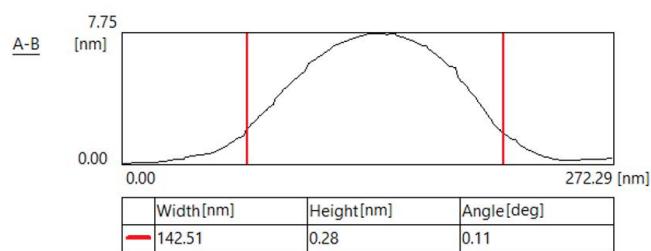
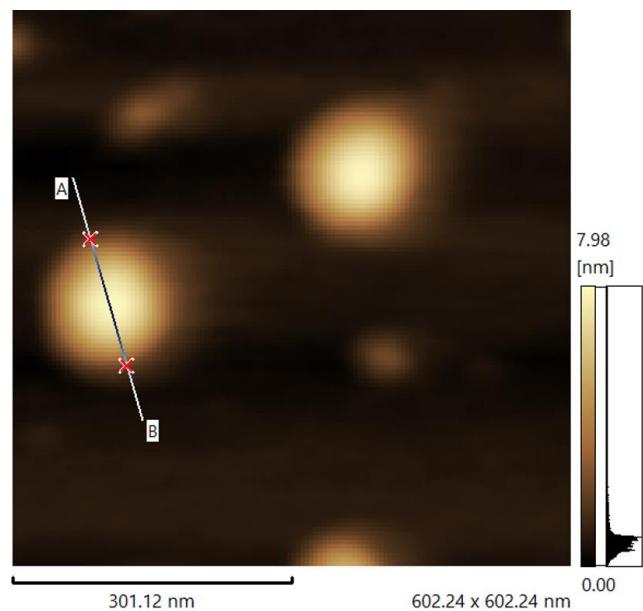
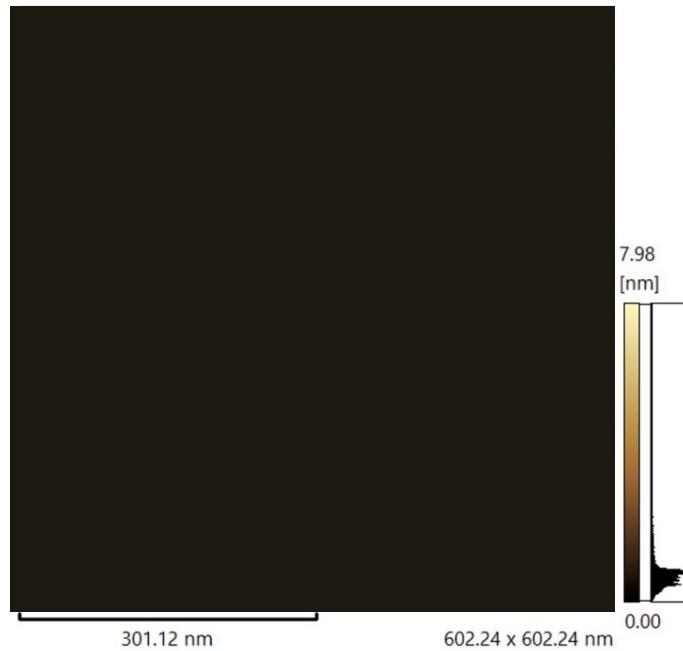
**1****2**

Рисунок 3.38 – ACM-изображения капли нефти, окклюдированной в мицелле полиоксазолина (1), и капли раствора полиоксазолина без нефти (2), снятые при аналогичном увеличении.

Следует отметить, что в отсутствие нефти размер мицеллы меньше разрешающей способности микроскопа.

Влияние концентрации термочувствительного полимера на эффективность экстракции нефти было проанализировано на примере использования звездообразного полиоксазолина миктостроения (таблица 3.12) в качестве термочувствительного ПАВ. Как видно из таблицы, увеличение содержания полимера с 0.5 до 1.5% приводит к уменьшению остаточного содержания углерода до 0.1%. Такое содержание нефтепродуктов в почве относится к фоновым значениям загрязнения [190].

Таблица 3.12 – Влияние концентрации полимера K8- верхний обод - EtOx-(1500)-нижний обод i-PrOx (1500) на эффективность экстракции нефти

Концентрация ПАВ %	Остаточное содержание углерода %
0.5	0.251
1.0	0.233
1.5	0.099

Эффективность экстракции нефти растворами термочувствительных полиоксазолинов была исследована также методом термогравиметрического анализа. На рисунке 3.39 приведены термограммы песка, загрязненного 3.1% нефти, чистого песка, обработанного хромовой смесью при 80°C в течение 2 часов, и образцов загрязненного чистого и природного песка, после обработки раствором K4-EtOx. Как видно из рисунка, загрязненный песок после очистки водным раствором полимера при 120 °C теряет 0.05% воды, причем полная потеря органического вещества при 750°C составляет 0.32%. Полученные результаты сопоставимы с результатами элементного анализа (0.37% суммарной потери массы и 0.39% при сжигании). Это свидетельствует о правомерности использования обоих методов для оценки эффективности экстракции. В «слепом» эксперименте после обработки чистого песка раствором полимера остаток

органических соединений составил 0.06%, что свидетельствует о практически полном удалении ПАВ в процессе экстракции.

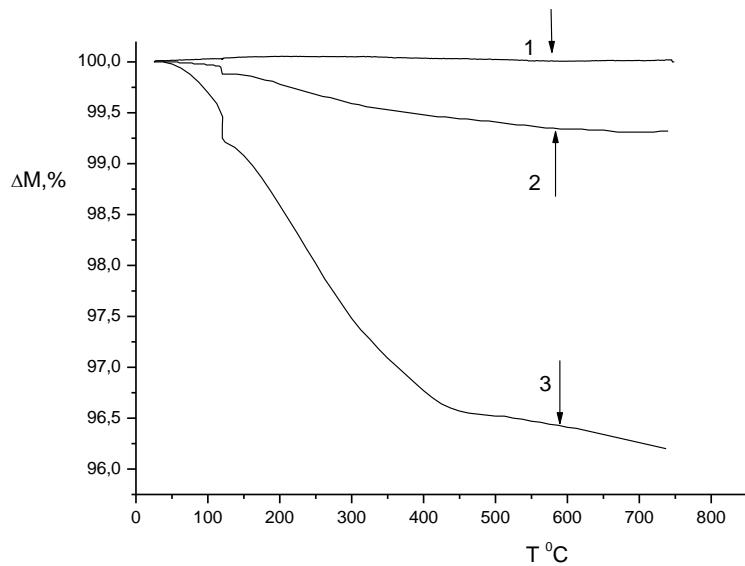


Рисунок 3.39 – Дериватограммы образцов песка. 1 – песок, обработанный раствором полимера и промытый водой. 2 – песок, загрязненный 3% нефти, обработанный раствором полимера и промытый водой. 3 - песок, загрязненный 3% нефти.

Представленные результаты показывают, что термочувствительные полиоксазолины имеют преимущество перед обычными ПАВ при удалении нефтепродуктов из загрязненного прибрежного песка. В первую очередь, это связано с повторным использованием раствора полимера, что существенно снижает потенциальные затраты. При этом, архитектура полимерной цепи хоть и влияет на эффективность экстракции нефти, однако не является определяющим фактором. Полученные данные говорят о возможности использования термочувствительных полимерных поверхностно-активных веществ на основе поли(2-алкил-2-оксазолин)а для очистки прибрежных песков от загрязнения нефтепродуктами.

## **ВЫВОДЫ**

### *Основные научные и практические результаты работы*

1. Разработан метод синтеза новых звездообразных сферических щеток миктоструктуры, содержащих лучи поли-2-алкил-2-оксазолинов, поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и полиэтиленоксида с центром ветвления каликс[*n*]аренового типа.
2. Впервые показано, что ацил- и сульфонилгидразиды могут быть использованы для функционализации поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов.
3. Определены оптимальные условия синтеза неописанных ранее звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с каликс[*n*]ареновыми и гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофановыми центрами ветвления подходом «прививка на» с использованием гидразидов тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена, а также структурно-аналогичных сульфонилгидразидов.
4. Показано, что температура фазового перехода полиоксазолинов коррелирует с коэффициентом гидрофобности полимеров и архитектурой макромолекулы.
5. Показано, что полученные звездообразные полимеры образуют устойчивые комплексы с низкомолекулярными гидрофобными органическими соединениями и ионами переходных металлов, что может использоваться, например, для создания систем доставки лекарственных препаратов, контрастных препаратов для магнитно-резонансной томографии, а также для очистки природных объектов от загрязнения нефтепродуктами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gao, G. Synthesis of thermo-responsive polymer gels composed of star-shaped block copolymers by copper-catalyzed living radical polymerization and click reaction / G. Gao, M. Hara, T. Seki, Y. Takeoka // Science and Technology of Advanced Materials. — 2024. — V. 25. — Is. 1. — P. 2302795.
2. Haino, T. Supramolecular Synthesis of Star Polymers / T. Haino, Na. Nitta // ChemPlusChem. — 2024. — V. 89. — Is. 5. — P. 202400208.
3. Baghbanbashi, M. Polymersomes: Soft Nanoparticles from Miktoarm Stars for Applications in Drug Delivery / M. Baghbanbashi, A. Kakkar // Mol. Pharmaceutics. — 2022. — V. 19. — Is. 6. — P. 1687–1703.
4. Leiske, M. N. Poly(2-oxazoline)-derived star-shaped polymers as potential materials for biomedical applications: A review / M. N. Leiske // Eur. Polym. J. — 2023. — V. 185. — P. 111832.
5. Doganci, E. Synthesis of Miktoarm Star-Shaped Polymers with POSS Core via a Combination of CuAAC Click Chemistry, ATRP, and ROP Techniques / E. Doganci, M. A. Tasdelen, F. Yilmaz // Macromol. Chem. Phys. — 2015. — V. 216. — P. 1823-1830.
6. Iskin, B. ABC type miktoarm star copolymers through combination of controlled polymerization techniques with thiol-ene and azide-alkyne click reactions / B. Iskin, G. Yilmaz, Y. Yagci // Wiley Online Library. — 2011. — V. 49. — P. 2417-2422.
7. Muftuoglu, A. E. Synthesis of A2B and A2B2 Type Miktoarm Star Copolymers by Combination of ATRP or ROP with Photoinduced Radical Polymerization / A. E. Muftuoglu, I. Cianga, D. Colak, Y. Yagci // Des. Monomers Polym. — 2012. — V. 7. — P. 563-582.
8. Hadjichristidis, N. Synthesis of Miktoarm Star ( $\mu$ -Star) Polymers / N. Hadjichristidis // J Polym Sci Polym Chem. — 1999. — V. 37. — P. 857-871.
9. Zhang, L. Preparation and Characterization of Linear and Miktoarm Star Side-Chain Liquid Crystalline Block Copolymers with p-Methoxyazobenzene

- Moieties via a Combination of ATRP and ROP / L. Zhang, W. Zhang, N. Zhou [et al.] // J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl.Chem. — 2009. — V. 46. — P. 876-885.
10. Jiang, S. Investigation of pH-responsive properties of polymeric micelles with a core-forming block having pendant cyclic ketal groups / S. Jiang, Y. Yao, Y. Nie [et al.] // Journal of Colloid and Interface Science. — 2011. — V. 364. — P. 264-271.
11. Decato, S. Synthesis and Characterization of Perfluoro-Tert-Butyl Semifluorinated Amphiphilic Polymers and Their Potential Application in Hydrophobic Drug Delivery / S. Decato, T. Bemis, E. Madsen, S. Mecozzi // Polym. Chem. — 2014. — V. 5. — P. 6461-6471.
12. Isono, T. Synthesis of Linear, Cyclic, Figure-Eight-Shaped, and Tadpole-Shaped Amphiphilic Block Copolyethers via t-Bu-P4-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Hydrophilic and Hydrophobic Glycidyl Ethers / T. Isono, Y. Satoh, K. Miyachi, Y. Chen, S.-i. Sato, K. Tajima, T. Satoh, T. Kakuchi // Macromolecules. — 2014. — V. 47. — P. 2853-2863.
13. Isono, T. Synthesis of Star- and Figure-Eight-Shaped Polyethers by t-Bu-P4-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Butylene Oxide / T. Isono, S. Decato // Macromolecules. — 2013. — V. 46. — P. 3841-3849.
14. Khanna, K. Miktoarm star polymers: advances in synthesis, self-assembly, and applications / K. Khanna, S. Varshney, A. Kakkar // Polym. Chem. — 2010. — V. 1. — P. 1171.
15. Khanna, K. Designing Miktoarm Polymers Using a Combination of “Click” Reactions in Sequence with Ring-Opening Polymerization / K. Khanna, S. Varshney, A. Kakkar // Macromolecules. — 2010. — V. 43. — P. 5688-5698.
16. Zhang, Y. F. One-pot synthesis of ABC miktoarm star terpolymers by coupling ATRP, ROP, and click chemistry techniques / Y. F. Zhang, C. H. Li and S. Y. Liu // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2009. — V. 47. — P. 3066-3077.

17. Gao, C. Synthesis and characterization of resorcinarene-centered amphiphilic A8B4 miktoarm star copolymers based on poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) by combination of CROP and “click” chemistry / C. Gao, Y. Wang, C. Gou, X. Cai, X. Li, W. Zhu, Z. Shen // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.— 2013. — V. 51. — P. 2824.
18. Zhang, W. D. Synthesis of miktoarm star amphiphilic block copolymers via combination of NMRP and ATRP and investigation on self-assembly behaviors / W. D. Zhang, W. Zhang, N. C. Zhou, J. Zhu, Z. C. Cheng, X. L. Zhu // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2009. — V. 47. — P. 6304-6315.
19. Gao, H. F. Method as a Simple and General Method for Synthesis of Miktoarm Star Copolymers / H. F. Gao, K. Matyjaszewski // J. Am. Chem. Soc. — 2007. — V. 129. — P. 11828.
20. Gao, H. F. Synthesis of Low-Polydispersity Miktoarm Star Copolymers via a Simple “Arm-First” Method: Macromonomers as Arm Precursors / H. F. Gao, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2008. — V. 41. — P. 4250.
21. Shi, C. Block and star block copolymers by mechanism transformation X. Synthesis of poly(ethylene oxide) methyl ether/polystyrene/poly(l-lactide) ABC miktoarm star copolymers by combination of RAFT and ROP / C. J. Shi, Y. G. Li, C. Y. Pan // Eur. Polym. J. — 2004. — V. 40. — P. 1283.
22. Penczek, S. Living ring-opening polymerizations of heterocyclic monomers / S. Penczek, M. Cypryk, A. Duda, C. Kubisa, S. Slomkowski // Prog. Polym. Sci. — 2007. — V. 32. — P. 247.
23. Min Liu Miktoarm Star Polymers: Synthesis and Applications / M. Liu, J. R. Blankenship, A. E. Levi, Q. Fu, Z. M. Hudson, C. M. Bates // Chem. Mater. — 2022. — V. 34. — V. 14. — P. 6188–6209.
24. Wu, W. Star Polymers: Advances in Biomedical Applications / W. Wu, W. Wang, J. Li // Prog. Polym. Sci. — 2015. — V. 46. — P. 55-85.
25. Ren, J. M. Miktoarm Star Polymers: Advances in Synthesis, Self-Assembly, and Applications / J. M. Ren, T. G. McKenzie, Q. Fu, E. Wong, H. J. Xu, Z.

- An, S. Shanmugam, K. Khanna, S. Varshney, A. Kakkar // Polym. Chem. — 2010. — V. 1. — P. 1171-1185.
26. Gao, H. Structural Control in ATRP Synthesis of Star Polymers Using the Arm-First Method / H. Gao and K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2006. — V. 39. — P. 3154.
27. Gao, H. Method as a Simple and General Method for Synthesis of Miktoarm Star Copolymers / H. Gao, K. Matyjaszewski // J. Am. Chem. Soc. — 2007. — V. 129. — P. 11828.
28. Destarac, M. Synthese de copolymeres en forme d'etoile mikto par polymerisation radicalaire controlee / M. Destarac, C. Pitois, D. Taton, K. Karagianni // Rhodia: PCT/FR2005/001215. — 2005. — P. 116097
29. Gao, H. Effect of Cross-Linker Reactivity on Experimental Gel Points during ATReP of Monomer and Cross-Linker / H. Gao, A. Miasnikova, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2008. — V. 41. — P. 7843.
30. Hadjichristidis, N. Synthesis of miktoarm star ( $\mu$ -star) polymers/ N. Hadjichristidis // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 1999. — V. 37. — P. 857.
31. Hadjichristidis, N. Macromolecular architectures by living and controlled/living polymerizations/ N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis // J. Prog. Polym. Sci. — 2006. — V. 31. — P. 1068.
32. Matyjaszewski, K. Handbook of Radical Polymerization / K. Matyjaszewski, T. C Davis. — Wiley: Hoboken, NJ. — 2002. — 922 p.
33. Matyjaszewski, K. Controlled/LiVing Radical Polymerization. From Synthesis to Materials / K. Matyjaszewski, Ed. // ACS Symposium Series 944; American Chemical Society: Washington, DC. — 2006.
34. Braunecker, W. A. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives / W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski // Prog. Polym. Sci. — 2007. — V. 32. — P. 93.

35. Wang, J. S. Controlled/"living" radical polymerization. atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes / J. S. Wang, Matyjaszewski // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — V. 117. — P. 5614.
36. Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization / K. Matyjaszewski, J. H. Xia // *Chem. ReV.* — 2001. — V. 101. — P. 2921.
37. Kamigaito, M. Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization / M. Kamigaito, T. Ando, M. Sawamoto // *Chem. ReV.* — 2001. — V. 101. — P. 3689.
38. Georges, M. K. Narrow molecular weight resins by a free-radical polymerization process/ M. K. Georges, R. C. N. Veregin, C. M. Kazmaier, G. K. Hamer // *Macromolecules.* — 1993. — V. 26. — P. 2987.
39. Hawker, C. J. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations / C. J. Hawker, A. W. Bosman, E. Harth // *Chem. ReV.* — 2001. — V. 101. — P. 3661.
40. Chiefari, J. Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process / J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. C. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijis, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang // *Macromolecules.* — 1998. — V. 31. — P. 5559-5562.
41. Moad, G. Chem Living Radical Polymerization by the RAFT Process / G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, J. Aust // *Australian Journal of Chemistry.* — 2005. — V. 58. — P. 379.
42. Burdyńska, J. Synthesis of Star Polymers Using ARGET ATRP / J. Burdyńska, H. Y. Cho, L. Mueller, K. Matyjaszewski // *Macromolecules.* — 2010. — V. 43. — P. 9227-9229.
43. Magenau, A. J. Electrochemically Mediated Atom Transfer Radical Polymerization / A. J. Magenau, N. C. Strandwitz, A. Gennaro, K. Matyjaszewski // *Science.* — 2011. — V. 332. — P. 81-84.

44. Gao, H. Low Polydispersity Star Polymers via CrossLinking Macromonomers by ATRP / H. Gao, S. Ohno, K. Matyjaszewski // J Am Chem Soc. — 2006. — V. 128. — P. 15111-15113.
45. Wei, X. An Arm-First Approach to Cleavable Mikto-Arm Star Polymers by RAFT Polymerization / X. Wei, G. Moad, B. W. Muir, E. Rizzardo, J. Rosselgong, W. Yang, S. H. Thang // Macromol. Rapid Commun. — 2014. — V. 35. — P. 840-845.
46. Gao, H. Synthesis of Low-Polydispersity Miktoarm Star Copolymers via A Simple “grafting on-to” Method: Macromonomers as Arm Precursors / H. Gao, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2008. — V. 41. — P. 4250-4257.
47. Lord, H. T. Microgel stars via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) polymerisation — a facile route to macroporous membranes, honeycomb patterned thin films and inverse opal substrates / H. T. Lord, J. F. Quinn, S. D. Angus, M. R. Whittaker, M. H. Stenzel, T. C. Davis // J. Mater. Chem. — 2003. — V. 13. — P. 2819.
48. Ferreira, J. Optimizing the generation of narrow polydispersity ‘grafting on-to’ star polymers made using RAFT polymerization / J. Ferreira, J. Syrett, M. Whittaker, D. Haddleton, T. C. Davis, C. Boyer // Polym. Chem. — 2011. — V. 2. — P. 1671.
49. Rosselgong, J. Synthesis of Highly Branched Methacrylic Copolymers: Observation of Near-Ideal Behavior using RAFT Polymerization / J. Rosselgong, S. C. Armes, W. Barton, D. Price // Macromolecules. — 2009. — V. 42. — P. 5919.
50. Tsoukatos, T. Star-branched polystyrenes by nitroxide living free-radical polymerization / T. Tsoukatos, S. Pispas, N. J. Hadjichristidis // Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2000. — V. 39. — P. 320.
51. Du, J. Z. PCL Star Polymer, PCL-PS Heteroarm Star Polymer by ATRP, and Core-Carboxylated PS Star Polymer Thereof / J. Z. Du, Y. M. Chen // Macromolecules. — 2004. — V. 37. — P. 3588–3594.

52. Gao, H. Synthesis of Degradable Miktoarm Star Copolymers via Atom Transfer Radical Polymerization / H. Gao, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2005. — V. 38. — P. 5995.
53. Gao, H. Synthesis of Miktoarm Star Polymers via ATRP Using the “In–Out” Method: Determination of Initiation Efficiency of Star Macroinitiators / H. Gao, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2006. — V. 39. — P. 7216.
54. Bosman, A. W. High-Throughput Synthesis of Nanoscale Materials: Structural Optimization of Functionalized One-Step Star Polymers / A. W. Bosman, A. Heumann, G. Klaerner, D. Benoit, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker // J. Am. Chem. Soc. — 2001. — V. 123. — P. 6461.
55. Moad, G. Synthesis of novel architectures by radical polymerization with reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT polymerization) / G. Moad, R. T. A. Mayadunne, E. Rizzardo, M. Skidmore, S. H. Thang // Macromol. SymC. — 2003. — V. 192. — V. 1. — P. 1-12.
56. Gao, H. Structural Control in ATRP Synthesis of Star Polymers Using the grafting on-to Method / H. Gao, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2006. — V. 39. — P. 3154.
57. Gao, H. Synthesis of Degradable Miktoarm Star Copolymers via Atom Transfer Radical Polymerization / H. Gao, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2005. — V. 38. — P. 5995-6004.
58. Gao, H. Synthesis of Miktoarm Star Polymers via ATRP Using the “In–Out” Method: Determination of Initiation Efficiency of Star Macroinitiators / H. Gao, K. Matyjaszewski // Macromolecules. — 2006. — V. 39. — P. 7216-7223.
59. Glauser, T. Dendritic–Linear Miktoarm Star Polymers from Orthogonal Protected Initiators / T. Glauser, C. M. Stancik, M. Moller, S. Voytek, A. C. Gast, J. L. Hedrick // Macromolecules. — 2002. — V. 35. — P. 5774.
60. Du, J. Preparation of poly(ethylene oxide) star polymers and poly(ethylene oxide)–polystyrene heteroarm star polymers by atom transfer radical

- polymerization / J. Du, Y. Chen // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* — 2004. — V. 42. — P. 2263.
61. Wiltshire, J. T. Selectively Degradable Core Cross-Linked Star Polymers / J. T. Wiltshire, G. G. Qiao // *Macromolecules*. — 2006. — V. 39. — P. 9018.
  62. Wiltshire, J. T. Synthesis of Core Cross-Linked Star Polymers with Adjustable Coronal Properties / J. T. Wiltshire, G. G. Qiao // *Macromolecules*. — 2008. — V. 41. — P. 623.
  63. Gao, H. Synthesis of degradable miktoarm star copolymers via atom transfer radical polymerization / H. Gao, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski // *Macromolecules*. — 2005. — V. 38. — P. 5995-6004.
  64. Gao, H. Combining Atom Transfer Radical Polymerization and Disulfide/Thiol Redox Chemistry: A Route to Well-Defined (Bio)degradable Polymeric Materials / H. Gao, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski // *Macromolecules*. — 2005. — V. 38. — P. 5995.
  65. Gao, H. Synthesis of Star Polymers by a Combination of ATRP and the “Click” Coupling Method / H. Gao, K. Matyjaszewski // *Macromolecules*. — 2006. — V. 39. — P. 7216.
  66. Lotocki, V. Miktoarm Star Polymers with Environment-Selective ROS/GSH Responsive Locations: From Modular Synthesis to Tuned Drug Release Through Micellar Partial Corona Shedding and/or Core Disassembly / V. Lotocki, H. Yazdani, Q. Zhang, E. R. Gran, A. Nyrko, D. Maysinger, A. Kakkar // *Macromol. Biosci.* — 2021. — V. 21. — P. 2000305.
  67. Xu, F. MultiDimensional Self-Assembly of a Dual-Responsive ABC Miktoarm Star Terpolymer / F. Xu, D. Wu, Y. Huang, Y. Wei, H. Gao, X. Feng, D. Yan, Y. Mai // *ACS Macro Lett.* — 2017. — V. 6. — P. 426-430.
  68. Erdogan, T. Miktoarm star polymers: advances in synthesis, self-assembly, and applications / T. Erdogan, Z. Ozyurek, G. Hizal and U. Tunca // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* — 2004. — V. 42. — P. 2313.

69. Barner-Kowollik, C. Synthesis of Star Polymers Using RAFT Polymerization: What Is Possible? / C. Barner-Kowollik, T. C. Davis, M. H. Stenzel // Aust J Chem. — 2006. — V. 59. — P. 719-727.
70. Kesharwani, C. Dendrimer as Nanocarrier for Drug Delivery / C. Kesharwani, K. Jain, N. K. Jain // Prog. Polym. Sci. — 2014. — V. 39. — P. 268-307.
71. Wilms, D. Hyperbranched Polyglycerols: From the Controlled Synthesis of Biocompatible Polyether Polyols to Multipurpose Applications / D. Wilms, S.-E. Stiriba, H. Frey. // Acc .Chem. Res. — 2010. — V. 43. — P. 129-141.
72. Min, K. New Method to Access Hyperbranched Polymers with Uniform Structure via One-Pot Polymerization of Inimer in Microemulsion / K. Min, H. Gao // J. Am. Chem. Soc. — 2012. — V. 134. — P. 15680-15683.
73. Bates, M. W. Synthesis and Self-Assembly of ABn Miktoarm Star Polymers / M. W. Bates, S. M. Barbon, A. E. Levi, R. M. Lewis, K. Beech, K. M. Vonk, C. Zhang, G. H. Fredrickson, C. J. Hawker, C. M. Bates. // ACS Macro Lett. — 2020. — V. 9. — P. 396-403.
74. Blasco, E. A Novel Photoresponsive Azobenzene-Containing Miktoarm Star Polymer: Self-Assembly and Photoresponse Properties / E. Blasco, B. V. Schmidt, C. Barner-Kowollik, M. Pinol, L. Oriol // Macromolecules. — 2014. — V. 47. — P. 3693-3700.
75. Liu, Z. Cyclodextrin Polymers: Structure, Synthesis, and Use as Drug Carriers / Z. Liu, L. Ye, J.Xi, J. Wang, Z.-g. Feng // Prog. Polym. Sci. — 2021. — V. 118. — P. 101408.
76. Chmielarz, C. Synthesis of  $\alpha$ -D-Glucose-Based Star Polymers through Simplified Electrochemically Mediated ATRP / C. Chmielarz // Polymer. — 2016. — V. 102. — P. 192-198.
77. Corrigan, N. Reversible-Deactivation Radical Polymerization (Controlled/Living Radical Polymerization): From Discovery to Materials Design and Applications / N. Corrigan, K. Jung, G. Moad, C. J. Hawker, K. Matyjaszewski, C. Boyer // Progress in Polymer Science. — 2020. — V. 111. — P. 101311.

78. Keddie, D. J. RAFT Agent Design and Synthesis / D. J. Keddie, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang // *Macromolecules*. — 2012. — V. 45. — P. 5321-5342.
79. Barner-Kowollik, C. Synthesis of Star Polymers Using RAFT Polymerization: What Is Possible? / C. Barner-Kowollik, T. C. Davis, M. H. Stenzel // *Aust. J. Chem.* — 2006. — V. 59. — P. 719-727.
80. Ren, J. M. Star Polymers / J. M. Ren, T. G. McKenzie, Q. Fu, E. H. Wong, J. Xu, Z. An, S. Shanmugam, T. C. Davis, C. Boyer, G. G. Qiao // *Chem. Rev.* — 2016. — V. 116. — P. 6743-6836.
81. Perrier, S. 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization—A User Guide / S. Perrier // *Macromolecules*. — 2017. — V. 50. — P. 7433-7447.
82. Ranganathan, K. Synthesis of Thermoresponsive Mixed Arm Star Polymers by Combination of RAFT and ATRP from A Multifunctional Core and Its Self-Assembly in Water / K. Ranganathan, R. Deng, R. K. Kainthan, C. Wu, D. E. Brooks, J. N. Kizhakkedathu // *Macromolecules*. — 2008. — V. 41. — P. 4226-4234.
83. Sun, Z. Versatile Approach for Preparing PVC-Based Mikto-Arm Star Additives Based on RAFT Polymerization/ Z. Sun, M. Wang, Z. Li, B. Choi, R. J. Mulder, A. Feng, G. Moad, S. H. Thang // *Macromolecules*. — 2020. — V. 53. — P. 4465-4479.
84. Tunca, U. Novel miktofunctional initiator for the preparation of an ABC-type miktoarm star polymer via a combination of controlled polymerization techniques / U. Tunca, Z. Ozyurek, T. Erdogan, G. Hizal // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* — 2004. — V. 42. — P. 4228.
85. Li, Z. Synthesis and Characterization of Triptych  $\mu$ -ABC Star Triblock Copolymers / Z. Li, M. A. Hillmyer, T. C. Lodge // *Macromolecules*. — 2004. — V. 37. — P. 8933.
86. Matmour, R. Combination of an Anionic Terminator Multifunctional Initiator and Divergent Carbanionic Polymerization: Application to the Synthesis of

- Dendrimer-Like Polymers and of Asymmetric and Miktoarm Stars / R. Matmour, Y. Gnanou // J. Am. Chem. Soc. — 2008. — V. 130. — P. 1350.
87. Wang, G. Preparation of Star-Shaped ABC Copolymers of Polystyrene-Poly(ethylene oxide)-Polyglycidol Using Ethoxyethyl Glycidyl Ether as the Cap Molecule / G. Wang, J. Huang // Macromol. Rapid Commun. — 2007. — V. 28. — P. 298.
88. Rieger, J. Controlled Synthesis of an ABC Miktoarm Star-Shaped Copolymer by Sequential Ring-Opening Polymerization of Ethylene Oxide, Benzyl  $\beta$ -Malolactonate, and  $\epsilon$ -Caprolactone / J. Rieger, O. Coulembier, C. Dubois, K. V. Bernaerts, F. E. Du Prez, R. Jerome, C. Jerome // Macromolecules. — 2005. — V. 38. — P. 10650.
89. Zhang, W. Controlled synthesis of pH-responsive amphiphilic A2B2 miktoarm star block copolymer by combination of SET-LRP and RAFT polymerization / W. Zhang, W. Zhang, J. Zhu, Z. Zhang, X. Zhu // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2009. — V. 47. — P. 6908.
90. Kakwere, S. Facile synthesis of star-shaped copolymers via combination of RAFT and ring opening polymerization / S. Kakwere, S. Perrier // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2009. — V. 47. — P. 6396.
91. Wang, G. Synthesis and characterization of well-defined ABC 3-Miktoarm star-shaped terpolymers based on poly(styrene), poly(ethylene oxide), and poly( $\epsilon$ -caprolactone) by combination of the “living” anionic polymerization with the ring-opening polymerization / G. Wang, J. Huang // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. — 2008. — V. 46. — P. 1136.
92. Yamazaki, Y. Synthesis of Well-Defined Miktoarm Star Copolymers of Aromatic Polyether and Polystyrene by Chain-Growth Condensation Polymerization and Atom Transfer Radical Polymerization / Y. Yamazaki, N. Ajioka, A. Yokoyama, T. Yokozawa // Macromolecules. — 2009. — V. 42. — P. 606.
93. Liu, C. Well-Defined Star Polymers with Mixed-Arms by Sequential Polymerization of Atom Transfer Radical Polymerization and Reverse

- Addition–Fragmentation Chain Transfer on a Hyperbranched Polyglycerol Core / C. Liu, Y. Zhang, J. Huang // Macromolecules. — 2008. — V. 41. — P. 325.
94. Iskin, B. Synthesis of ABC type miktoarm star copolymers by triple click chemistry / B. Iskin, G. Yilmaz, Y. Yagci // Polym. Chem. — 2011. — V.2. — P. 2865-2871.
95. Golas, C. L. Marrying Click Chemistry with Polymerization: Expanding the Scope of Polymeric Materials / C. L. Golas, K. Matyjaszewski // Chem Soc Rev. — 2010. — V. 39. — P. 1338-1354.
96. Espeel, C. “Click”-Inspired Chemistry in Macromolecular Science: Matching Recent Progress and User Expectations / C. Espeel, F. E. Du Prez // Macromolecules. — 2015. — V. 48. — P. 2-14.
97. Zhang, Q. Cyclodextrin-centred star polymers synthesized via a combination of thiol-ene click and ring opening polymerization / Q. Zhang, G.-Z. Li, C. R. Becer, D. M. Haddleton // Chem. Commun. — 2012. — V. 48. — P. 8063–8065.
98. Gadwal, I. A New Approach for the Synthesis of Miktoarm Star Polymers Through a Combination of Thiol–Epoxy “Click” Chemistry and ATRP/Ring-Opening Polymerization Techniques / I. Gadwal, C. C. Wadgaonkar, A. B. Ichake, S. R. Mane // J. Polym. Sci, Part A: Polym. Chem. — 2018. — V. 57. — P. 146-156.
99. Dürr, C. J. Mild and Efficient Modular Synthesis of Poly(acrylonitrile-cobutadiene) Block and Miktoarm Star Copolymer Architectures / C. J. Dürr, L. Hlalele, A. Kaiser, S. Brandau, C. Barner-Kowollik // Macromolecules. — 2013. — V. 46. — P. 49–62.
100. Ozlem, S. Synthesis and pyrolysis of ABC type miktoarm star copolymers with polystyrene, poly(lactic acid) and poly(ethylene glycol) arms / S. Ozlem, B. Iskin, G. Yilmaz, M. Kukut, J. Hacaloglu, Y. Yagci // Eur. Polym. J. — 2012. — V. 48. — P. 1755–1767.

101. Morton, M. Preparation and properties of monodisperse branched polystyrene / M. Morton, T. E. Helminiak, S. D. Gadkary, F. Bueche // *J. Polym. Sci.* — 1962. — V. 57. — P. 471-482.
102. Hadjichristidis, N. Star-Branched Polymers. 1. The Synthesis of Star Polyisoprenes using Octa- and Dodecachlorosilanes as Linking Agents / N. Hadjichristidis, A. Guyot, L. J. Fetters // *Macromolecules*. — 1978. — V. 11. — P. 668-672.
103. Cho, D. Characterization of a 4-miktoarm star copolymer of the (PS-b-PI)3 PS type by temperature gradient interaction chromatography / D. Cho, S. Park, T. Chang, A. Avgeropoulos, N. Hadjichristidis // *Eur. Polym. J.* — 2003. — V. 39. — P. 2155-2160.
104. Iatrou, H. Synthesis and characterization of model 4-miktoarm star co- and quaterpolymers / H. Iatrou, N. Hadjichristidis // *Macromolecules*. — 1993. — V. 26. — P. 2479-2484.
105. Roy, D. New directions in thermoresponsive polymers / D. Roy, W.L.A. Brooks, B.S. Sumerlin // *Chem. Soc. Rev.* — 2013. — V. 42. — P. 7214–7243.
106. Dimitrov, I. Thermosensitive water-soluble copolymers with doubly responsive reversibly interacting entities / I. Dimitrov, B. Trzebicka, A.H.E. Müller // *Prog. Polym. Sci.* — 2007. — V. 32. — P. 1275–1343.
107. Aseyev, V. Non-ionic thermoresponsive polymers in water / V. Aseyev, H. Tenhu, F.M. Winnik // *Adv. Polym. Sci.* — 2011. — V. 242. — P. 29–89.
108. Aguilar De Armas, M.R. Smart Polymers and their Applications / M.R. Aguilar De Armas, J.S. Román // Woodhead Publishing Ltd. — 2014.
109. Rossegger, E. Design strategies for functionalized poly(2-oxazoline)s and derived materials / E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock // *Polymers*. — 2013. — V. 5. — P. 956–1011.
110. Weber, C. Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s / C. Weber, R. Hoogenboom, U.S. Schubert. // *Prog. Polym. Sci.* — 2012. — V. 37. — P. 686–714.

111. Hoogenboom, R. Bioinspired poly(2-oxazoline)s / R. Hoogenboom, H. Schlaad // *Polymers*. — 2011. — V. 3. — P. 467–488.
112. Gregory, A. Complex polymer architectures via RAFT polymerization: from fundamental process to extending the scope using click chemistry and nature's building blocks / A. Gregory, M.H. Stenzel // *Prog. Polym. Sci.* — 2012. — V. 37. — P. 38–105.
113. Zhu, X. Influence of branching architecture on polymer properties/ X. Zhu, Y. Zhou, D. Yan // *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.* — 2011. — V. 49. — P. 1277–1286.
114. Chen, Y. Shaped hairy polymer nanoobjects / Y. Chen // *Macromolecules*. — 2012. — V. 45. — P. 2619–2631.
115. Hadjichristidis, N. Polymers with complex architecture by living anionic polymerization / N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis, S. Pispas, H. Iatrou // *Chem. Rev.* — 2001. — V. 101. — P. 3747–3792.
116. Weber, C. Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s / C. Weber, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Prog. Polym. Sci.* — 2012. — V. 37. — P. 686–714.
117. Wu, W. Star polymers: advances in biomedical applications / W. Wu, W. Wang, J. Li // *Prog. Polym. Sci.* — 2015. — V. 46. — P. 55–85
118. Kagiya, T. Polymerization of 2-substituted-2-oxazolines / T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui // *J. Chem. Soc.* — 1966. — V. 69. — P. 732–736.
119. Kagiya, T. Polymerization of 2-oxazolines. I. Cationic polymerization of 2-phenyl-2-oxazoline Initiated by various oxazolinium salts of monomer with Brønsted acids / T. Kagiya, T. Matsuda // *J. Macromol. Sci. Part A Chem.* — 1971. — V. 5. — P. 1265–1285.
120. Wu, W. Mild Brønsted acid initiated controlled polymerizations of 2-oxazoline towards one-pot synthesis of novel double-hydrophilic poly(2-ethyl-2-oxazoline)-block-poly(sarcosine) / W. Wu, S. Cui, Z. Li // *Polym. Chem.* — 2015. — V. 6. — P. 2970–2976.

121. Reif, M.  $\alpha,\omega$ -Functionalized poly(2-oxazoline)s bearing hydroxyl and amino functions / M. Reif, R. Jordan // Macromol. Chem. Phys. — 2011. — V. 212. — P. 1815–1824.
122. Dworak, A. Polymerization of methyl and phenyl oxazoline initiated with carboxylic acid chlorides/ A. Dworak // Polym. Bull. — 1997. — V. 38. — P. 7–13.
123. Kobayashi, S. Novel bifunctional initiator for polymerization of 2-oxazolines via fast initiation / S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita // Macromolecules. — 1990. — V. 23. — P. 353–354.
124. Hoogenboom, R. Synthesis and crystal structures of multifunctional tosylates as basis for star-shaped poly(2-ethyl-2-oxazoline)s / R. Hoogenboom, M.W.M Fijten,. G. Kickelbick, U.S. Schubert // J. Org. Chem. — 2010. — V. 6. — P. 773–783.
125. Kowalcuk, A. Star poly(2-ethyl-2-oxazoline)s – synthesis and thermosensitivity/ A. Kowalcuk, J. Kronek, K. Bosowska // Polym. — 2011. — V. 60. — P. 1001–1009.
126. Luxenhofer, R. Kinetic investigations on the polymerization of 2-oxazolines using pluritriflate initiators / R. Luxenhofer, M. Bezen, R. Jordan. // Macromol. Rapid Commun. — 2008. — V. 29. — P. 1509–1513.
127. Hoogenboom, R. Synthesis and crystal structures of multifunctional tosylates as basis for star-shaped poly(2-ethyl-2-oxazoline)s / R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, G. Kickelbick, U.S. Schubert // Beilstein J. Org. Chem. — 2010. — V. 6. — P. 773–783.
128. Levy, A. J. Copolymers from cyclic iminoethers / A. J. Levy, M. H. Litt // U.S. Patent 3,458,456 A, (1969). — 1969.
129. Paulus, R.M. Acetyl halide initiator screening for the cationic ring-opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline / R.M. Paulus, C.R. Becer, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // Macromol. Chem. Phys. — 2008. — V. 209. — P. 794–800.

130. Kurlykin, M.C. The use of sulfonyl halides as initiators of cationic polymerization of oxazolines / M.C. Kurlykin, A.B. Razina, A.V. Ten'kovtsev // Polym. Sci. Ser. B. — 2015. — V. 57. — P. 395–401.
131. Cirpan, A. Synthesis and electroactivity of pyrrole end-functionalized poly(2-methyl-2-oxazoline) / A. Cirpan, S. Alkan, L. Toppore // Eur. Polym. J. — 2001. — V. 37. — P. 2225–2229.
132. Saegusa, T. Isomerization polymerization of 2-oxazoline. VI. Kinetic study on the polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated by methyl iodide/ T. Saegusa, H. Ikeda // Macromolecules. — 1973. — V. 6. — P. 808–811.
133. Rueda, J.-C. Synthesis and characterization of new bi-sensitive copoly(2-oxazolines) / J. C. Rueda, M. Asmad, V. Ruiz // Des. Monomers Polym. — 2015. — V. 18. — P. 761–769.
134. Dworak, A. The role of cationic and covalent active centers in the polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated with benzyl bromide / A. Dworak // Macromol. Chem. Phys. — 1998. — V. 199. — P. 1843–1849.
135. Kobayashi S. Novel multifunctional initiators for polymerization of 2-oxazolines / S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita // Macromolecules. — 1992. — V. 25. — P. 3232–3236.
136. Weber, C. Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s / C. Weber, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // Prog. Polym. Sci. — 2012. — V. 37. — P. 686–714.
137. Jeerupan, J. Star-shaped poly(2-methyl-2-oxazoline) using by reactive bromoethyl group modified calix[4]resorcinarene as a macrocyclic initiator / J. Jeerupan, T. Ogoshi, S. Hiramitsu // Polym. Bull. — 2008. — V. 59. — P. 731–737.
138. Stradman, S. Effect of ligand on the synthesis of star polymers by resorcinarene-based ATRP initiators / S. Stradman, C. Pulkkinen, H. Tenhu // J. Polym. Sci. A Polym. Chem. — 2005. — V. 43. — P. 3349–3358.
139. Tenkovtsev, A. V. Thermoresponsive star-shaped poly(2-isopropyl-2-oxazolines) based on octa-tert-butylcalix[8]arene / A. V. Ten'kovtsev, A. E.

Trofimov, L. I. Shcherbinskaya // Polym. Sci. Ser. B. — 2012. — V. 54. — P. 142–148.

140. Kurlykin, M. C. Synthesis of star-shaped polymers based on 2-alkyl-2-oxazoline with a calix[8]arene central core and the study of their heat-sensitive properties / M. C. Kurlykin, A. E. Bursian, M. M. Dudkina, A. V. Tenkovtsev. // Fibre Chem. — 2015. — V. 47. — P. 291–297.
141. Amirova, A. I. Influence of arm length and number on star-shaped poly(2-isopropyl-2-oxazoline) aggregation in aqueous solutions near cloud point / A. I. Amirova, O. V. Golub, T. U. Kirila // Soft Mater. — 2016. — V. 14. — P. 15–26.
142. Ogoshi, T. Columnar stacks of star- and tadpole-shaped polyoxazolines having triphenylene moiety and their applications for synthesis of wire-assembled gold nanoparticles / T. Ogoshi, S. Hiramitsu, T. Yamagishi, Y. Nakamoto // Macromolecules. — 2009. — V. 42. — P. 3042–3047.
143. Chang, J. Y. Preparation of star-branched polymers with cyclotriphosphazene cores / J. Y. Chang, H. J. Ji, M. J. Han // Macromolecules. — 1994. — V. 27. — P. 1376–1380.
144. Lamba, J. S. Synthesis of metal-centered star-shaped polyoxazolines using Fe(II) and Ru(II) tris-bipyridine derivatives as multifunctional initiators / J. S. Lamba, C. L. Fraser // J. Am. Chem. Soc. — 1997. — V. 119. — P. 1801–1802.
145. McAlvin, J. E. Metal-centered star block copolymers: amphiphilic iron tris(bipyridine)-centered polyoxazolines and their chemical fragmentation to bipyridine-centered BAB triblock copolymers / J. E. McAlvin, C. L. Fraser // Macromolecules. — 1999. — V. 32. — P. 1341–1347.
146. Hochwimmel, G. 6,6'-Bisfunctionalized 2,2'-bipyridines as metalloc-supramolecular initiators for the living polymerization of oxazolines / G. Hochwimmel, O. Nuyken, U. S. Schubert // Macromol. Rapid Commun. — 1998. — V. 19. — P. 309–313.

147. Kobayashi, S. Novel multifunctional initiators for polymerization of 2-oxazolines / S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita // Macromolecules. — 1992. — V. 25. — P. 3232–3236.
148. Lambermont-Thijs, H. M. L. Star-shaped poly(2-oxazoline)s by dendrimer endcapping / H. M. L. Lambermont-Thijs, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, R. Hoogenboom // Aust. J. Chem. — 2011. — V. 64. — P. 1026–1032.
149. Park, Y. S. Formation and blood compatibility of thin layers of hyperbranched polymers on polyurethane films / Y. S. Park, Y. S. Kang, D. J. Chung // e-Polymers. — 2002. — V. 2. — P. 211–219.
150. Fijten, M. W. M. Clickable poly(2-oxazoline)s as versatile building blocks / M. W. M. Fijten, C. Haensch, B. M. van Lankvelt // Macromol. Chem. Phys. — 2008. — V. 209. — P. 1887–1895.
151. Pereira, G. Synthesis of poly(2-methyl-2-oxazoline) star polymers with a  $\beta$ -cyclodextrin core/ G. Pereira, C. Huin, S. Morariu // Aust. J. Chem. — 2012. — V. 65 — P. 1145–1155.
152. Ten'kovtsev, A. V. Thermoresponsive star-shaped poly(2-isopropyl-2-oxazolines) based on octa-tert-butylcalix[8]arene / A. V. Ten'kovtsev, A. E. Trofimov, L. I. Shcherbinskaya // Polym. Sci. Ser. B. — 2012. — V. 54. — P. 142–148.
153. Vergaelen, M. Sulfolane as common rate accelerating solvent for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines / M. Vergaelen, B. Verbraeken, B. D. Monnery, R. Hoogenboom // ACS Macro Lett. — 2015. — V. 4. — P. 825–828.
154. Hoogenboom, R. Accelerating the living polymerization of 2-nonyl-2-oxazoline by implementing a microwave synthesizer into a high-throughput experimentation workflow / R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M. Leenen // J. Comb. Chem. — 2005. — V. 7. — P. 10–13.
155. Lobert, M. Synthesis and microwave assisted polymerization of fluorinated 2-phenyl-2-oxazolines: the fastest 2-oxazoline monomer to date / M. Lobert, U.

- Köhn, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // Chem. Commun. — 2008. — V. 12. — P. 1458–1460.
156. Warakomski, J. Evidence for long chain branching in polyethyloxazoline / J. Warakomski, B. Thill // J. Polym. Sci. A Polym. Chem. — 1990. — V. 28. — P. 3551–3563.
157. Khutoryanskiy, V. Chapter 3 in Temperature-responsive Polymers: Chemistry, Properties and Applications / V. V. Khutoryanskiy, T. K. Georgiou. — John Wiley& Sons Ltd. — 2018. — P. 67-92.
158. Weber, C. Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s / C. Weber, R. Hoogenboom, U. S. Schubert // Progress in Polym. Sci. — 2012. — V. 37. — P. 686–714.
159. Chaoguo, Y. Novel synthesis of p-t-butylcalix[n]arenes bearing ethylene glycol ether chains / Y. Chaoguo, A. Lin, S. Jing // Synth. Commun. — 2004. — V. 34. — P. 4493–4497.
160. Witte, H. Cyclische imids“ aureester aus nitrilen und aminoalkoholen / H. Witte, W. Seeliger. // Justus Liebigs Ann. Chem. — 1974. — V. 6. — P. 996–1009.
161. Munch, J. H. P-tert-butylcalix[8]arene / J. H. Munch, C. D. Gutsche // Org. Syn. — 1990. — V. 68. — P. 243–244.
162. Percec, V. Synthesis of functional aromatic multisulfonyl chlorides and their masked precursors / V. Percec, T. K. Bera, B. B. De, Y. Sanai, J. Smith, M. N. Holerca, B. Barboiu // J. Org. Chem. — 2001. — V. 66. — P. 2104–2117.
163. Gawronski, J. Trianglamines—Readily Prepared, Conformationally Flexible Inclusion-Forming Chiral Hexamines / J. Gawronski, K. Gawronska, J. Grajewski, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska // Chem. Eur. J. — 2006. — V. 6. — P. 1807–1817.
164. Cremlyn, R. Reactions of N-(p-chlorosulfonylphenyl)maleimide / R. Cremlyn, R. Nunes // Phosphorus and Sulfur and the Related Elements. — 1987. — V. 31(3-4). — P. 245–254.

165. Han, J. Dicopper complex of p-tert -butylcalix8arene bearing acylhydrazone pendant domains / J. Han, Y. H. Cai, L. Liu, C. G. Yan and Q. Li // Tetrahedron. — 2007. — V. 63. — P. 2275.
166. Blokhin, A. N. Synthesis and hydrodynamic properties of star poly(2-alkyl-2-oxazolines) and poly(2-alkyl-2-oxazines) based on sulfochlorinated calix[4]arene initiator / A. N. Blokhin, T. Yu. Kirila, N. D. Kozina, A. B. Razina, A. P. Filippov, A. V. Tenkovtsev // Mendeleev Commun. — 2022. — V. 32. — P. 247–248.
167. Xu, H. Janus micelles at the air-water interface / H. Xu, R. Erhardt, V. Abetz, A. H. E. Mueller, W. A. Goedel // Langmuir. — 2001. — V. 17. — V.22. — P. 6787–6793.
168. Viegas, T. X. Polyoxazoline: Chemistry, Properties, and Applications in Drug Delivery / T. X. Viegas, M. D. Bentley, J. M. Harris, Z. Fang, K. Yoon, B. Dizman, R. Weimer, A. Mero, G. Pasut, F. M. Veronese // Bioconjugate Chem. — 2011. — V. 22. — P. 976–986.
169. Kuhnert, N. Synthesis of novel enantiomerically pure trianglimine and trianglamine macrocycles / N. Kuhnert, C. Strassnig, A. M. Lopez-Periago // Tetrahedron: Asymmetry. — 2002. — V. 13. — P. 123–128.
170. Nuyken, O. Systematic investigations on the reactivity of oxazolinium salts / O. Nuyken, G. Maiec, A. Gross // Macromol. Chem. Phys. — 1996. — V. 191. — P. 83-95.
171. Blokhin, A. N. Alkylsulfonyl Halides as Initiators of Cationic Polymerization of Oxazolines / A. N. Blokhin, M. C. Kurlykin, A. B. Razina, M. M. Dudkina, A. V. Ten'kovtsev // Polym. Sci. Ser B. — 2018. — V. 60. — P. 421–426.
172. Smirnova, A. Linear and star-shaped poly(2-ethyl-2-oxazine)s. Synthesis, characterization and conformation in solution / A. Smirnova, T. Kirila, A. Blokhin, N. Kozina, M. Kurlykin, A. Tenkovtsev, A. Filippov. // Eur. Polym. J. — 2021. — V. 156. — P. 110637.

173. Bag, S. Styrenemaleimide/maleic anhydride alternating copolymers: recentadvances and future perspectives / S. Bag, S. Ghosh, S. Paul, P. D. Khan // *Macromol.Chem.Phys. Rapid Commun.* — 2021. — V. 42. — P. 2100501.
174. Ober, C. Strong Polyelectrolyte Brushes via Alternating Copolymers of Styrene and Maleimides: Synthesis, Properties, and Stability / C. Ober // *Macromolecules*. — 2022. — V. 13. — P. 5291–5300.
175. Finkelstein, H. Darstellung organischer Jodide aus den entsprechenden Bromiden und Chloriden / H. Finkelstein // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. — 1910. — V. 43. — P. 1528–1532.
176. Blokhin, A. N. Synthesis and characterization of the polymer brushes with alternated polyoxazoline side chains / A. N. Blokhin, A. B. Razina, T. Y. Kirila et al. // *Iran Polym. J.* — 2024. — V. 33. — P. 581–595.
177. Lambermont-Thijs, H. M. L. Star-shaped Poly(2-oxazoline)s by Dendrimer Endcapping / H. M. L. Lambermont-Thijs, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, R. Hoogenboom // *Aust. J. Chem.* — 2011. — V. 64. — P. 1026–1032.
178. Brummelhuis, N. Stimuli-responsive star polymers though thiol—yne functionalisation/cross-linking of blockcopolymer micelles / N. Brummelhuis, H. Schlaad // *Polym. Chem.* — 2011. — V. 2. — P. 1180.
179. Kowalcuk, A. Star poly(2-ethyl-2-oxazoline)s—synthesis and thermosensitivity / A. Kowalcuk, K. Bosowska, B. Trzebicka, A. Dworak // *Polym. Int.* — 2011. — V. 60. — P. 1001.
180. Zhang, Q. Thermoresponsive polymers with lower critical solution temperature: From fundamental aspects and measuring techniques to recommended turbidimetry conditions / Q. Zhang, C. Weber, U. Schubert, R. Hoogenboom // *Mater. Horiz.* — 2017. — V. 4. — P. 109–116.
181. Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry /. J. Sangster. — Wiley Series in Solution Chemistry, Wiley, New York, NY. — 1997. — 184 p.

182. Goel, A. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic / A. Goel, A. B. Kunnumakkara, B. B. Aggarwal // Biochemical Pharmacology. —2008. — V. 75(4). — P. 787–809.
183. Xu, P. H. The relaxant effect of curcumin on porcine coronary arterial ring segments / P. H. Xu, Y. Long, F. Dai, Z. L. Liu // Vasc. Pharmacol. — 2007. — V.47. — P. 25–30.
184. Zorofchian Moghadamtousi, S. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin / S. Zorofchian Moghadamtousi, H. Abdul Kadir, P. Hassandarvish, H. Tajik, S. Abubakar, K. Zandi // BioMed Research International. — 2014. — P. 1–12.
185. Jagetia, G. C. "Spicing up" of the immune system by curcumin / G. C. Jagetia, B. B. Aggarwal // J. Clin. Immunol. —2007. — V.27. — P. 19–35.
186. Zhang, D. Flocculation and dewatering of mature fine tailings using temperature-responsive cationic polymers / D. Zhang, T. Thundat, R. Narain // Langmuir. — 2017. — V. 33. — P. 5900–5909.
187. Yang, B. Extraction of Oil from Oil Sands Using Thermoresponsive Polymeric Surfactants / B. Yang, J. Duhamel // ACS Applied Materials & Interfaces. — 2015. — V. 7(10). — P. 5879–5889.
188. Zeng, B. Thermoresponsive Starch for the Flocculation of Oil Sands Mature Fine Tailings / B. Zeng, S. Taylor // Environ. Sci. Technol. — 2020. — V. 54. — P. 13981–13991.
189. Park, M. H. Biodegradable Thermogels. / M. H. Park, M. K. Joo, B. G. Choi, B. Jeong // Acc. Chem. Res. — 2011 — V. 45. — P. 424–433.
190. ПНД Ф 16.1:2.2.22-98 «Количественный химический анализ почв. Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в минеральных, органогенных, органо-минеральных почвах и донных отложениях методом ИК-спектрометрии». - М.: Госкомэкология России, 1998. - 20 с.