

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

ХОМЕНКО ОЛЕНА ІГОРІВНА



УДК 541.64, 544.77.051.62

**АМФІФІЛЬНІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ ОЛІГОМЕРИ НА ОСНОВІ ПРОМЕЛІТОВОГО
ДІАНГІДРИДУ ТА ЇХ КОЛОЇДНО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному університеті "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник : доктор хімічних наук, доцент
Будішевська Ольга Григорівна,
Національний університет
"Львівська політехніка" МОН України,
професор кафедри органічної хімії.

Офіційні опоненти : доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Рябов Сергій Володимирович,
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,
завідувач відділу модифікації полімерів;

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Аксіментьєва Олена Ігорівна,
Львівський національний університет
імені Івана Франка МОН України,
провідний науковий співробітник
кафедри фізичної та колоїдної хімії.

Захист відбудеться " 22 " лютого 2016 року о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий « 19 » січня 2016 р.

*В.о.вченого секретаря спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*

О.І. Гевусь

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Важливе місце у створенні наносистем для потреб медицини, біотехнології, сільського господарства і косметології займають амфифільні поверхнево-активні полімери і олігомери, які формують колоїдні структури – міцели, везикули, ліпосоми, здатні солубілізувати ліпофільні речовини.

Використання таких колоїдних структур як наноконтейнерів дозволяє збільшити концентрацію ліпофільних лікарських препаратів у біологічних рідинах, забезпечує їх захист від гідролітичної дії середовища, пролонговану циркуляцію в організмі, що збільшує їх лікувальний потенціал.

Привабливими для їх створення є амфифільні блок-олігомери, молекули яких містять блоки поліетиленоксиду і ліпофільні блоки, зокрема, поліметиленові або поліоксибутиленові. Такі амфифільні блок-олігомери здатні до самоорганізації у водних середовищах і при цьому формують стабільні колоїдні системи. Особливий інтерес представляють амфифільні блок-олігомери, молекули яких містять фрагменти холестеролу. Він є невід'ємним структурним компонентом клітинної мембрани і, безумовно, забезпечує посилення взаємодії між олігомерними наноконтейнерами та біологічними мембранами.

Великі потенційні можливості у синтезі блок-олігомерів має ацилування піромелітовим діангідридом речовин з термінальними (одною чи двома) гідроксильними групами. Це дозволяє одержувати амфифільні поверхнево-активні олігомерні дієстри піромелітової кислоти з заданими кількістю і природою блоків, гідрофільно-ліпофільним балансом та вузьким розподілом за молекулярною масою. Присутність у складі олігомерів естерних груп забезпечує їх біодеградабельність.

Таким чином, синтез нових біодеградабельних амфифільних поверхнево-активних блок-олігомерів на основі піромелітового діангідриду, які здатні до утворення колоїдних систем та солубілізації ліпофільних і гідрофільних речовин, дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей та створення на їх основі наноносіїв лікарських препаратів і нанореакторів є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету "Львівська політехніка", а дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи держ. бюджетних тем: «Полімерні гідрогелеві біоматеріали для конструювання дисперсних та планарних систем доставки ліків та інженерії тканин» (2010-2012), № державної реєстрації 0110U001096 та «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014) держ. реєстр. № 0113U003183. Автор дисертаційної роботи є одним з виконавців тем.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є синтез амфифільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, дослідження їх структури та колоїдно-хімічних властивостей для використання як наноносіїв та нанореакторів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- Розробити метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів блочної будови з певним ГЛБ через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук і варіювання довжини, природи та кількості гідрофільних та ліпофільних фрагментів у молекулі.

- Синтезувати поверхнево-активні олігомери (ПАО) блочної будови.

Для цього: і. Синтезувати карбоксилвмісні діестери піромелітової кислоти диблочної будови з поліоксіетиленовим та поліметиленовим або холестерильним фрагментами та дослідити їх будову. ii. Синтезувати карбоксилвмісні діестери піромелітової кислоти триблочної будови з термінальними поліоксіетиленовими та ліпофільним оксибутиленовим фрагментами та дослідити їх будову. iii. Синтезувати карбоксилвмісні діестери триблочної будови з термінальними холестерильними та поліоксіетиленовим фрагментами та дослідити їх будову.

- Дослідити вплив будови молекул синтезованих діестерів піромелітової кислоти на їх колоїдно-хімічні властивості та процеси міцело- і агрегатоутворення.

- Дослідити сольобілізацію ліпофільних речовин у колоїдних структурах поверхнево-активних олігомерів у водному середовищі.

Для цього: і. Дослідити особливості сольобілізації водонерозчинних барвників судану та нільського червоного, запашних олій та риб'ячого жиру. ii. Дослідити сольобілізацію протиракового препарату куркуміну у міцелах діестерів піромелітової кислоти у водному середовищі та його вивільнення на межі міжфазного поділу у неполярне середовище.

- Дослідити сольобілізацію гідрофільного барвника малахітового зеленого у міцелярних структурах діестерів піромелітової кислоти у бензолі.

- Дослідити синтез наночастинок срібла у міцелярних агрегатах діестерів піромелітової кислоти як у нанореакторах у неполярних розчинниках та водному середовищі.

- Дослідити емульсійну полімеризацію стирену з використанням діестерів піромелітової кислоти як емульгаторів.

Об'єкт дослідження. Синтез амфифільних поверхнево-активних олігомерів через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, їх колоїдно-хімічні властивості, процеси міцело- та агрегатоутворення, сольобілізація колоїдними структурами діестерів піромелітової кислоти ліпофільних речовин у водних середовищах та гідрофільних речовин у неполярних розчинниках.

Предмет дослідження. Амфифільні карбоксилвмісні олігомерні поверхнево-активні діестери піромелітової кислоти ди- та три блочної будови, які містять блоки поліоксіетилену та ліпофільні фрагменти різної природи.

Методи дослідження. ¹H ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, UV-vis-спектроскопія, мас-спектрометрія, гель-проникна хроматографія, скануючі електронна та трансмісійна мікроскопія, мікрозондовий аналіз, метод малокутового розсіювання нейтронів, динамічне світлорозсіювання, рефрактометрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), вимірювання ζ-потенціалу на приладі Malvern Zetasizer Nano-ZS 90, вимірювання поверхневого натягу відривом кільця, визначення критичної концентрації міцелоутворення за ізотермою поверхневого натягу та флуоресцентним методом з використанням флуоресцентних зондів пірену та

дифенілгексатриєну, дилатометрія, рН-метричне титрування, визначення концентрації холестеролу за методикою Amplex® Red Kit.

Наукова новизна отриманих результатів. До найсуттєвіших нових наукових результатів, отриманих автором особисто, можна віднести:

- запропоновано новий метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів з заданою кількістю і природою блоків і певним ГЛБ через ацилування піромелітовим діангідридом одно або двоатомних спиртів і варіювання довжини молекул та природи спиртів.

- Вперше синтезовано карбоксилвмісні поверхнево-активні олігомери ди- та триблочної будови з гідрофільними поліоксіетиленовими та ліпофільними поліметиленовими, або оксибутиленовими, або холестерильним фрагментами і досліджено залежність їх колоїдно-хімічних властивостей від довжини та природи блоків у макромолекулі.

- Встановлено, що у водному середовищі дієстери піромелітової кислоти ди- та триблочної будови утворюють ієрархію міцелярних структур - при концентраціях близьких до ККМ утворюються міцели до 20 нм, а при збільшенні концентрації формуються міцелярні агрегати розміром 100-200 нм.

- Встановлено, що солюбілізаційна ємність міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти щодо ліпофільного нільського червоного збільшується із збільшенням довжини поліметиленового замісника і при використанні холестерильного замісника.

- **Практична цінність дисертаційних результатів.** Здатність міцел і міцелярних агрегатів нових біодеградабельних карбоксилвмісних поверхнево-активних олігомерів блочної будови солюбілізувати ліпофільні речовини у водному середовищі дозволяє використовувати їх як наноконтейнери водонерозчинних лікарських препаратів та олій.

Солюбілізація водонерозчинного протиракового препарату куркуміну у міцелярних структурах дієстерів піромелітової кислоти диблочної будови з ліпофільними фрагментами холестерилом або цетилом забезпечує колоїдне розчинення куркуміну у водному середовищі більше 70 мг/л. Разом з тим, спостерігається його стабільність у водному колоїдному розчині протягом 23 днів та пролонговане вивільнення на межі поділу фаз у неполярне середовище, що дозволяє запропонувати нові дієстери для створення систем доставки куркуміну до патологічних клітин.

Нові біодеградабельні холестерилвмісні поверхнево активні олігомери ди- та триблочної будови ефективно солюбілізують холестерол і можуть слугувати сполуками для вилучення холестеролу з водних середовищ та у методиках визначення концентрації холестеролу.

Використання міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти як нанореакторів дозволяє одержувати наночастинки срібла як у неполярних, так і у водному середовищах.

Особистий внесок співшукача. Аналіз літературних даних, проведення синтезів та аналізів, первинне оброблення експериментальних даних виконані автором особисто. Обґрунтування мети та завдань, обговорення результатів

досліджень та формулювання висновків проведені разом з науковим керівником – д.х.н., доц. Будішевською О.Г. та з д.х.н., проф. Вороновим С.А.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 8-ми вітчизняних та 8-ми міжнародних конференціях, в тому числі на 12th International Symposium on Biorelated Polymers, 247th ACS National Meeting, (м. Даллас, 2014); конференції POLYCHAR 20 World Forum on Advanced Materials (м. Дубровнік, 2012); II міжнародній конференції «Наноматеріали: використання та властивості» (NAP-2012). (м. Алушта, 2012); II міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених “ССТ-2011” (м. Львів, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України та 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав, 16 тез доповідей на наукових конференціях, одержано 1 патент України на винахід.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 168 стор. друкованого тексту та складається із вступу, 5-ти розділів, що включають 110 рисунків та 25 таблиць, списку використаної літератури і додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **першому** розділі наведено огляд літератури стосовно будови і синтезу поверхнево-активних олігомерів (ПАО), зокрема холестерилвмісних та з використанням піромелітового діангідриду (ПМДА), сучасні погляди на міцелоутворення і солюбілізацію та створення нанореакторів і носіїв лікарських препаратів на основі міцелярних структур. **Другий** розділ містить характеристики вихідних речовин, опис розроблених методик синтезу та очищення продуктів реакції, методів дослідження їх будови, колоїдно-хімічних властивостей, структури колоїдних систем, солюбілізації, аналізів. **Третій** розділ присвячено особливостям синтезу олігомерних дієстерів піромелітової кислоти (ПК) ди- та триблочної будови через ацилування спиртів ПМДА та дослідженню їх будови. В **четвертому** розділі наведено результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей та солюбілізаційної здатності синтезованих ПАО. У **п'ятому** розділі запропоновано шляхи практичного застосування міцелярних структур нових амфифільних поверхнево-активних олігомерів як наноконтейнерів для іммобілізації куркуміну та холестеролу, нанореакторів синтезу колоїдного срібла та як емульгаторів емульсійної полімеризації стирену.

Синтез амфифільних поверхнево-активних олігомерів- дієстерів піромелітової кислоти ди- та триблочної будови. Синтезовано ПАО - дієстери ПК диблочної будови, у молекулах яких один з блоків є гідрофільним ланцюгом поліоксіетилену, а другий блок є ліпофільним поліметиленовим ланцюгом (Алк) або фрагментом холестерилу (Хол) (рис. 1).

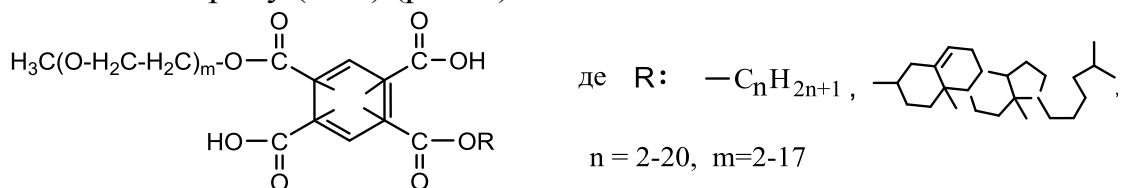


Рис. 1. Структура ПАО - дієстерів ПК диблочної будови.

На ^1H ЯМР спектрах Алк-ПМК-МПЕГ550 спостерігаються триплети із зсувами 0,92-0,95 мч або 0,85-0,88 мч віднесені до протонів А CH_3 . Сигнали з 1,28 та 1,27 мч віднесені до протонів V, а 1,38-1,45 мч - до протонів B, мультиплети 1,69-1,78 мч – до C, а 4,28-4,33 мч – до D протонів алкільних замісників (рис. 5). Протони M+N поліоксиетиленового ланцюга мають уширений сигнал 3,6 мч. Група сигналів із зсувом 8,50-7,95 мч належить ароматичним протонам G і свідчить про утворення суміші ізомерів, у яких естерні фрагменти знаходяться в *n*- та *m*-положеннях (рис. 5).

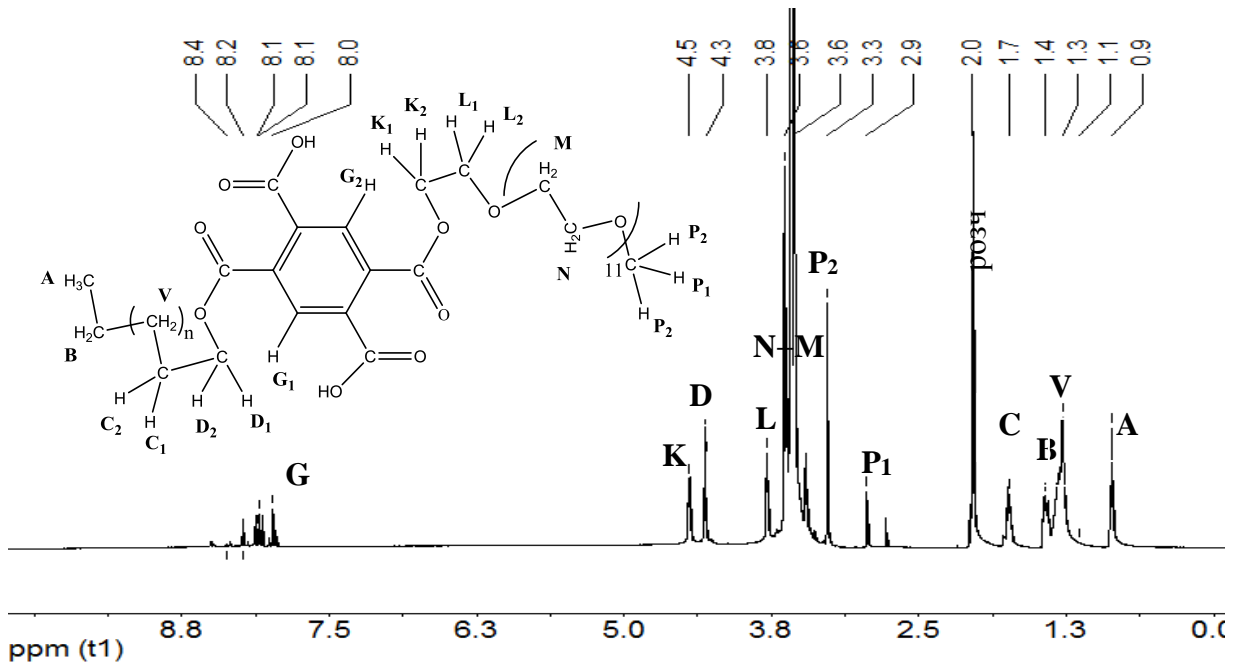


Рис. 5. Типовий ^1H ЯМР спектр діестеру ПК (Октил-ПМК-МПЕГ550) в області 0-9 мч з позначеннями сигналів.

Синтез триблок-олігомерів також проводили двостадійно через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук гідрофільної або ліпофільної природи. На 1-й стадії синтезу триблок-олігомеру I (рис. 2, I) проводили взаємодію ПМДА з політетрагідрофураном (ПТГФ660) при мольному співвідношенні ПМДА:ПТГФ660 = 2,4:1 з утворенням діангідриду-естеру полі(оксибутилен)-дипіромелітату ПМА-ПТГФ660-ПМА (рис. 6). На 2-й стадії проводили ацилування МПЕГ350 одержаним ПМА-ПТГФ660-ПМА з утворенням кислого діестеру ПК триблочної будови МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350 (рис. 6).

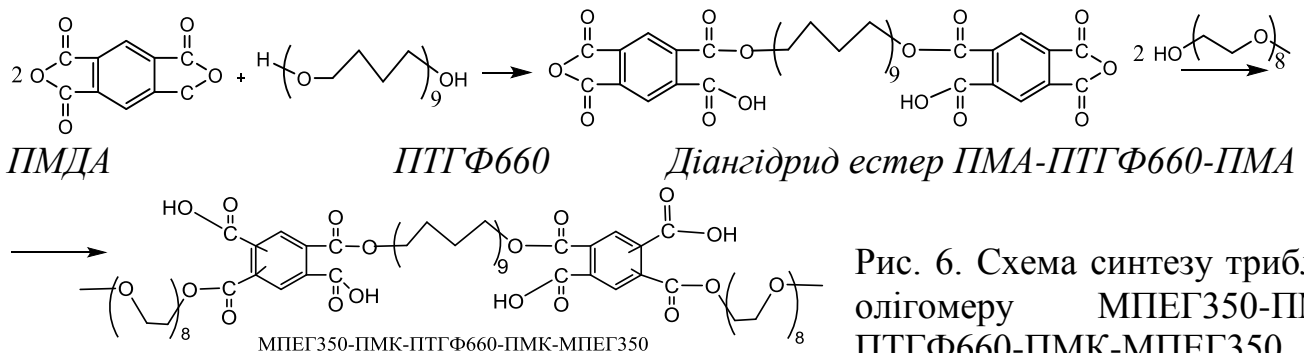


Рис. 6. Схема синтезу триблок-олігомеру МПЕГ350-ПМК-ПТГФ660-ПМК-МПЕГ350.

На 1-й стадії синтезу триблок-олігомеру з одним гідрофільним поліоксіетиленовим фрагментом і двома кінцевими фрагментами холестерилу (див. рис. 2, II) проводили взаємодію ПМДА з ПЕГ600 при мольному співвідношенні ПМДА:ПЕГ600 = 2,4:1 з утворенням діангідриду діестеру полі(оксіетилен)-дипіромелітату ПМА-ПЕГ600-ПМА (рис. 7). На 2-й стадії проводили ацилування холестеролу (Хол) одержаним ПМА-ПЕГ600-ПМА з утворенням триблок-олігомеру Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол (рис. 7).

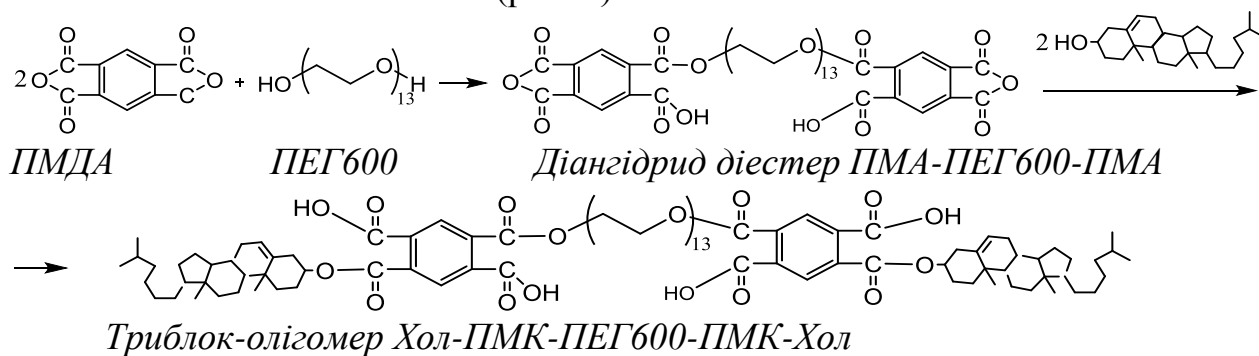


Рис. 7. Схема синтезу триблок-олігомеру II Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол.

Одержаний триблок-олігомер Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол містить один гідрофільний ланцюг ПЕГ600 і два термінальні ліпофільні фрагменти холестеролу. ПАО Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол очищали послідовним розчиненням в ацетон-метанольній суміші, фільтруванням, розчиненням у лужному водному середовищі і висадженням з нього. Склад і будову після очищення підтверджували ¹H ЯМР та ІЧ спектроскопією та мас-спектрометрією.

Запропонований підхід конструювання і синтезу амфіфільних ПАО через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних нуклеофілів гідрофільної або ліпофільної природи дозволяє:

- регулювати природу і довжини ліпофільного (ліпофільних) та гідрофільного (гідрофільних) фрагментів та регулювати молекулярну масу ПАО під час синтезу;
- регулювати кількість гідрофільних або ліпофільних блоків та створення диблок, триблок тощо олігомерів, зокрема, ПАР-близнюків;
- регулювати колоїдно-хімічні властивості: ГЛБ, ККМ, структуру міцел і міцелярних агрегатів, їх сольобілізаційну ємність, розчинність амфіфільних ПАО у розчинниках різної полярності контролеманням співвідношення молекулярної маси і природи гідрофільних і ліпофільних фрагментів;
- одержати ПАО, які мають біодеградабельні властивості через наявність естерних фрагментів у молекулі і забезпечити розклад макромолекул в організмі на малотоксичні фрагменти (ПЕГ, холестерол, алканоли, ПК) та виведення їх;
- присутність карбоксилатних груп у фрагментах піромелітової кислоти передбачає залежність колоїдно-хімічних властивостей від рН водного середовища.

Колоїдно-хімічні властивості амфіфільних діестерів піромелітової кислоти. Синтезовані ПАО - діестери ПК утворюють колоїдні розчини у водному середовищі і органічних розчинниках. Поверхнева активність і здатність до міцелоутворення зумовлюють їх властивість сольобілізувати у водних середовищах водонерозчинні речовини і водорозчинні - у малополярних розчинниках.

На межі поділу вода-повітря діестери ПК знижують поверхневий натяг. Ізотерми поверхневого натягу мають характер, який дозволив визначати ККМ (рис. 8, 9).

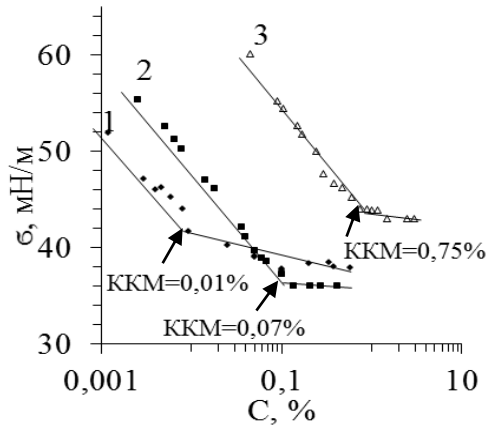


Рис. 8. Ізотерми поверхневого натягу:
1. Цетил-ПМК-МПЕГ550 (рН 3,5);
2. Октил-ПМК-МПЕГ550 (рН 2,8);
3. Бутил-ПМК-МПЕГ550 (рН 2,2).

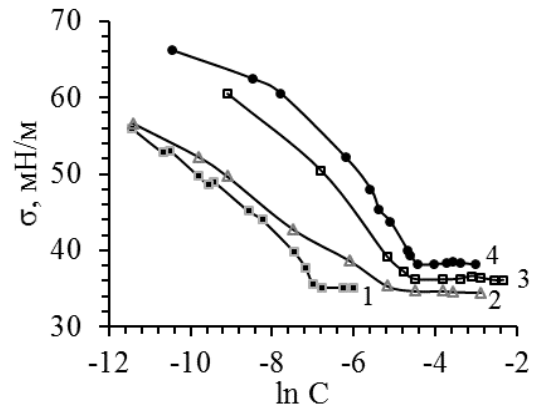


Рис. 9. Ізотерми поверхневого натягу Окт-ПМК-МПЕГ550 при різних рН:
1 – рН 3,5; 2 - рН 5,9; 3 - рН 6,5; 4 - рН 9,5.

Експериментально показано, що зростання довжини ліпофільного поліметиленового ланцюга у молекулах Алк-ПМК-МПЕГ приводить до зменшення ККМ у водному середовищі та до зменшення максимальної адсорбції Γ_{∞} на міжфазній границі (табл. 2). В той же час, збільшення довжини гідрофільного ланцюга суттєво не впливає на ККМ. Таким чином, варіюючи довжину ліпофільного та гідрофільного ланцюгів можна одержувати ПАР з заданим ГЛБ і ККМ.

Таблиця 2.

Вплив довжини ліпофільного фрагменту на ККМ, визначену за ізотермою поверхневого натягу, максимальну адсорбцію Γ_{∞} , S_0 та ГЛБ*

№	Ліпофільний фрагмент ПАО	Гідрофільний фрагмент ПАО	рН	ККМ, ммоль/л	ККМ, %мас	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	S_0 , нм ²	ГЛБ за Девісом
1	-C ₄ H ₉	МПЕГ550	2,2	8,90	0,75	2,43	0,68	14,7*
2	-C ₈ H ₁₇	МПЕГ550	2,8	0,78	0,07	2,18	0,76	13,1*
3	-C ₁₆ H ₃₃	МПЕГ550	3,5	0,10	0,01	2,08	0,80	7,4*
4	-C ₈ H ₁₇	МПЕГ350	6,5	13,60	0,95	3,11	0,53	11,4
5	-C ₄ H ₉	МПЕГ550	6,5	97,36	8,2	2,24	0,74	14,9
6	-C ₈ H ₁₇	МПЕГ550	6,5	11,69	1,05	2,56	0,65	13,0
7	-C ₁₆ H ₃₃	МПЕГ550	6,5	2,02	0,21	1,43	1,16	9,2
8	-Хол	МПЕГ550	6,5	1,7	0,2	2,01	0,83	10,6
9	-C ₈ H ₁₇	МПЕГ750	6,5	11,11	1,22	2,50	0,67	14,4
10	-C ₁₆ H ₃₃	МПЕГ750	6,5	2,03	0,25	1,32	1,26	10,6

*ГЛБ розраховано для випадку неіонізованих карбоксильних груп

Присутність двох С(О)ОН груп у молекулах ПАО зумовлює суттєву залежність ККМ, адсорбції та інших колоїдних властивостей від рН. Так, збільшення рН супроводжується зростанням ККМ, що пояснюється збільшенням розчинності ПАО за рахунок іонізації С(О)ОН груп (табл. 3). Разом з тим, збільшується адсорбція Γ_{∞} , що може бути зумовлено збільшенням гідрофільності фрагменту ПК та зміною орієнтації молекул ПАО в адсорбційному шарі та структури самого шару.

ККМ синтезованих ПАО визначали двома методами - флуоресцентною спектроскопією з використанням флуоресцентних зондів - пірену і 1,6-дифенілгексатриєну (ДФГ), які не розчинні у воді, але солюбілізуються у ліпофільних ядрах міцел (рис.10) та за ізотермами поверхневого натягу, одержаними методом відриву кільця.

Таблиця 3. Залежність ККМ та Γ_{∞} від рН водного середовища

рН	ККМ, ммоль/л	$\Gamma_{\infty} 10^6$, моль/м ²
3,5	1,0	1,6
5,9	5,6	1,4
6,5	11,7	2,2
9,5	12,3	3,3
11,5	16,7	4,7

Показано, що значення ККМ, визначені за ізотермою поверхневого натягу та за флуоресцентними мітками відрізняються більше, ніж на два порядки, а ККМ, визначені з різними флуоресцентними мітками відрізняються незначно (табл. 4).

Очевидно, що метод флуоресцентної спектроскопії дозволяє визначити дуже малу концентрацію ПАО, при якій починається самоасоціація макромолекул і утворення міцел, що містять ліпофільну псевдофазу, у якій можлива солюбілізація флуоресцентного зонду – ККМ1.

Таблиця 4. ККМ $\times 10^2$ дієстерів ПК, визначені солюбілізацією флуоресцентного зонду (ККМ1) та відривом кільця (ККА) при рН 6,5

Ліпофільні фрагменти	Гідрофільний фрагмент	Мол маса	ГЛБ	Солюбілізацією флуоресц. Зонду, ККМ1				Відривом кільця, ККА	
				Пірен		ДФГ		%	Ммоль/л
				%	Ммоль/л	%	Ммоль/л		
-C ₈ H ₁₇	МПЕГ550	890	13,0	3,00	33,41	7,00	77,95	105,00	1170,00
-C ₁₆ H ₃₃	МПЕГ550	1010	9,2	0,70	6,52	0,30	2,79	21,00	202,00
-Хол	МПЕГ550	1154	10,6	0,1	0,86	2,00	17,24	20,00	173,00
2 -Хол	ПЕГ600	1808	8,3	0,07	0,39	0,25	1,38	-	-
-ПТГФ660-	2 -МПЕГ350	2133	11,8	0,90	4,09	9,00	40,91	-	-

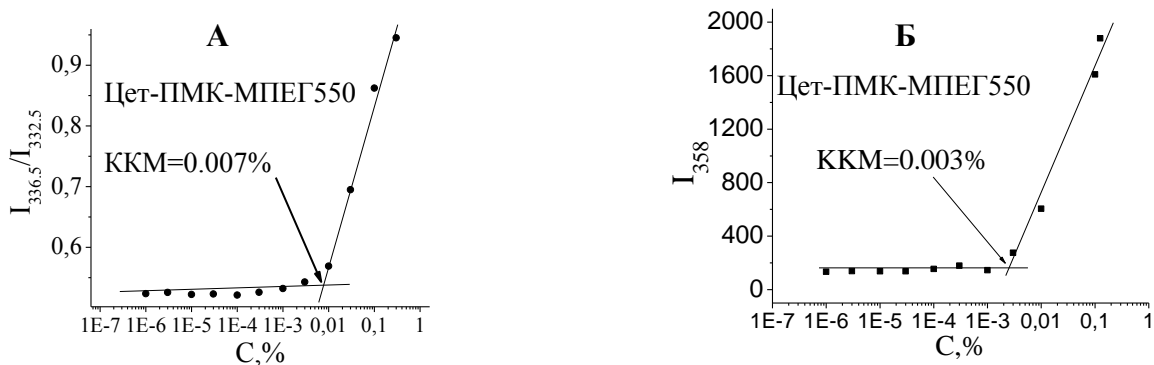


Рис. 10. Визначення ККМ методом флуоресцентної спектроскопії при рН 6,5: А) з залежності співвідношення інтенсивностей при λ 336,5 нм та 332,5 нм у спектрах збудження пірену від концентрації ПАО; Б) з залежності інтенсивностей при λ 358 нм у спектрах збудження дифеніл-1,3,5-гексатриєну від концентрації ПАО.

Утворення міцел починається при концентраціях менших, ніж відбувається насичення поверхневого адсорбційного шару, унаслідок чого при ККМ1 не може бути досягнута максимальна адсорбція молекул на міжфазі. Крім того, міцелоутворенню сприяє іммобілізація флуоресцентного зонду у ліпофільному ядрі, яке формується при ККМ1. З табл. 4 видно, що ККМ, визначені флуоресцентним методом залежать від хімічної будови флуоресцентного зонду і ліпофільного фрагмента ПАО. Очевидно, що концентрація, при якій завершується формування адсорбційного шару ПАО на межі фаз відповідає перегину кривої ізотерми поверхневого натягу, яку одержували методом відриву кільця (рис. 8, 9).

Структури міцел та міцелярних агрегатів, які утворюють досліджувані ПАО у водних розчинах було досліджено методом малокутового розсіювання нейтронів (МКРН). Моделювання на основі кривих МКРН показало, що у водних розчинах діестери ПК утворюють сферичні структури, які в окремих випадках можна розглядати як ядро та оболонку (табл. 5).

Таблиця 5.

Параметри сферичних структур, розраховані на основі моделі «ядро-оболонка» при рН=4,0 та рН=6,5 в 1% розчинах олігомерів при 25°C

Параметр	Бутил-ПМК-МПЕГ550 рН 4,0	Цетил-ПМК-МПЕГ550 рН 6,5	Октил-ПМК-МПЕГ550 рН 6,5
Радіус ядра, Å	11.8161	17.4137	5.0971
Товщина оболонки, Å	-	17.4067	91.3645

Утворення міцелярних агрегатів сферичної структури з середнім розміром $\approx 230\text{Å}$ діестерами ПК Октил-ПМК-МПЕГ550 у водному середовищі підтверджують мікрофотографії ТЕМ (рис. 11.), що узгоджується з даними табл. 5.

Ці результати не протирічать результатам, одержаним методом динамічного світлорозсіювання (рис. 12). Видно, що при концентраціях, близьких до ККМ, визначених сольобілізацією флуоресцентного зонду (табл. 4) спостерігається дисперсна фаза вузького розподілу з розміром біля 10 нм, яка, очевидно, може представляти собою унімерні міцели. Саме у таких міцелях і відбувається сольобілізація флуоресцентних зондів і ця ККМ може бути визначена як ККМ1.

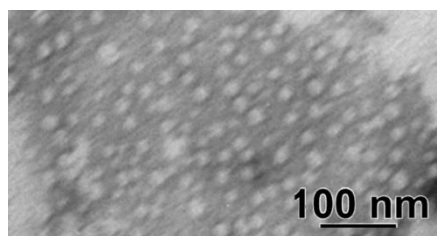


Рис. 11. Мікрофотографія ТЕМ міцелярних структур Октил-ПМК-МПЕГ550 у водному середовищі при концентрації 0,2 % та рН 6,5.

При наближенні концентрації ПАО до ККМ, яка визначена відривом кільця розміри частинок збільшуються в загальному до 100 - 200 нм, а розподіл стає широким, що свідчить про утворення міцелярних агрегатів (рис.12). Це дозволяє визначити цю концентрацію як концентрацію агрегатоутворення - ККА.

Утворення міцел і їх агрегатів диблок- і триблок-олігомерами - діестерами ПК зумовлює їх здатність сольобілізувати у водних середовищах ліпофільні водонерозчинні речовини: барвники (судан, нільський червоний), протираковий

препарат куркумін, вуглеводні, олії тощо. Інформацію про особливості будови міцел і міцелярних агрегатів та солубілізації в них у водному середовищі дають спектри поглинання ПАО з солубілізованим сольватохромним барвником нільським червоним (НЧ).

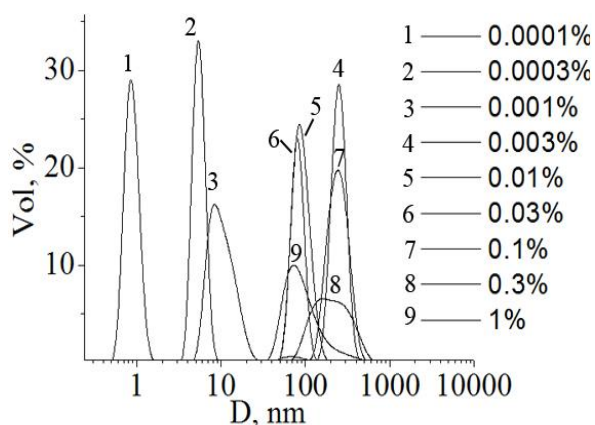


Рис. 12. Гістограми розподілу розмірів дисперсної фази у воді при рН=6,5 в залежності від концентрації Цетил-ПМК-МПЕГ550.

свідчить про те, що молекули НЧ знаходяться у неполярних ліпофільних ядрах міцел, які утворюються при ККМ1. При збільшенні концентрації Цет-ПМК-МПЕГ550, в інтервалі від ККМ1 до ККА (визначене з ізотерми поверхневого натягу) λ_{\max} збільшується (до 561 нм), але при ККА (0,21%) набуває найменшого значення

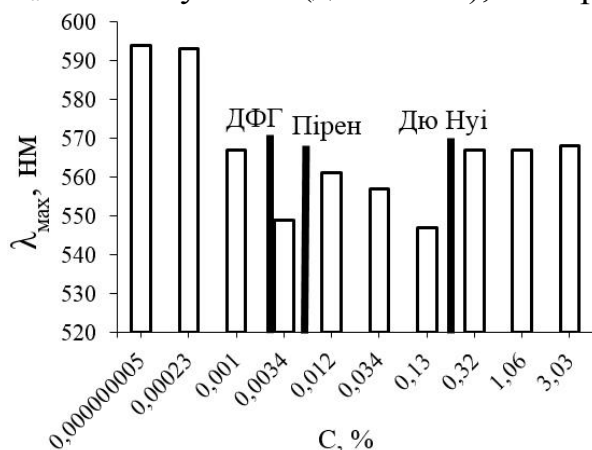


Рис. 13. Залежність λ_{\max} поглинання колоїдними водними розчинами з солубілізованим НЧ від концентрації Цет-ПМК-МПЕГ550.

Таким чином зроблено висновок, що солубілізація ліпофільних речовин відбувається у ліпофільних ядрах міцел та їх агрегатів, будова яких може змінюватись в залежності від концентрації ПАО.

Дослідження солубілізації ліпофільних речовин у колоїдних водних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550, свідчать, що процес солубілізації

При збільшенні полярності оточення молекул НЧ відбувається батохромний зсув λ_{\max} поглинання, що характеризує місце локалізації молекул НЧ у міцелах. З рис. 13 видно, що λ_{\max} НЧ при концентраціях Цет-ПМК-МПЕГ550, менших за ККМ1, λ_{\max} НЧ має найбільше значення (594 нм та 593 нм), що свідчить про полярне оточення НЧ – водне середовище. При збільшенні концентрації ПАО і наближенні до ККМ1, визначеному за допомогою флуоресцентних зондів (ДФГ – 0,003%, пірену – 0,007% ПАО) λ_{\max} зменшується і приймає менше значення (549 нм), що

свідчить про утворення колоїдних структур, у ліпофільних ядрах яких іммобілізується НЧ (рис. 13).

При концентраціях Цет-ПМК-МПЕГ550, більших від ККА λ_{\max} збільшується, що свідчить про зростання полярності оточення НЧ.

Очевидно, що при збільшенні концентрації ПАО утворюються щільні міцелярні агрегати, насичені солубілізатором і солубілізація НЧ зміщується і у їх оболонку. Оболонка ж формується переважно полярними ланцюгами МПЕГ550, які містять великий відсоток води.

визначається як хімічною будовою ПАО та структурою міцелярних агрегатів та їх концентрацією, так і природою солюбілізату (табл. 6, 7).

Таблиця 6.

Солюбілізація лавандової і апельсинової олій та риб'ячого жиру у водних колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550 при рН 8,4

ПАО	Лавандова олія, г/г ПАО, рН 8,2	Апельсинова олія, г/г ПАО, рН 8,4	Риб'ячий жир, г/г ПАО, рН 8,4
Цет-ПМК-МПЕГ550	2,386	0,016	0,008
Окт-ПМК-МПЕГ550	1,430	0,021	0,011

Таблиця 7.

Солюбілізація гептану і нонану у водних колоїдних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 і Окт-ПМК-МПЕГ550

ПАО	Гептан				Нонан	
	рН	г/г ПАО	рН	г/г ПАО	рН	г/г ПАО
Цет-ПМК-МПЕГ550	7,1	0,018	9,6	0,044	7,1	0,014
Окт-ПМК-МПЕГ550	7,2	0,027	9,7	0,053	7,2	0,019

Видно, що солюбілізація лавандової олії на два порядки більша, ніж солюбілізація апельсинової олії та на три порядки – ніж риб'ячого жиру (табл. 6). Очевидно, це зумовлено природою і складом лавандової олії, до якого входять переважно оксигеновмісні речовини, такі як естери, спирти, терпеноксиди, кетони, які частково солюбілізуються у периферійній області міцел, яка сформована фрагментами МПЕГ550. Ліпофільні ж компоненти лавандової олії - монотерпени, камфора тощо солюбілізуються ліпофільним ядром міцели. Основні компоненти апельсинової олії – ліпофільні речовини, зокрема, димонен складає 91-97%. Очевидно, що він солюбілізується гідрофобним ядром міцел, які утворюються алкільними замісниками та фрагментом піромелітової кислоти Риб'ячий жир, з огляду на ліпофільну природу триацилгліцеролів і розгалудженість також несумісний з оксіетиленовими ланцюгами, тому імобілізується тільки у ліпофільних ядрах міцел і міцелярних агрегатів.

Шляхи застосування амфіфільних поверхнево-активних олігомерів - дієстерів піромелітової кислоти.

Солюбілізація холестеролу. Синтезовані ди- та триблок-олігомери з ліпофільним фрагментом холестерилом Хол-ПМК-МПЕГ550 та Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол, відповідно, були досліджені як солюбілізатори холестеролу у водному середовищі. Ці ПАО можна віднести до біосумісних речовин, які придатні до використання у біологічних рідинах. Відношення кількості солюбілізованого холестеролу у водному середовищі до кількості Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол має більші значення при концентраціях, нижчих за ККМ1 і їх наближенні до нуля, що може бути пояснено формуванням при малих концентраціях початкових міцел і присутністю у молекулі двох фрагментів холестеролу які формують завдяки гідрофобній взаємодії ліпофільні псевдофази, або «ядра», здатні солюбілізувати холестерол (рис. 14).

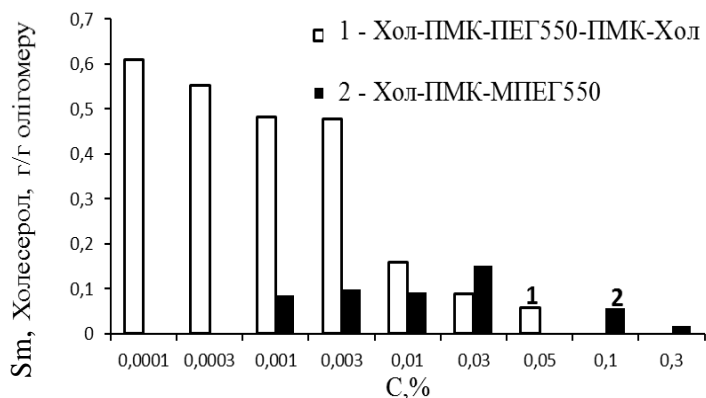


Рис. 14. Залежність солюбілізації холестеролу від концентрації ПАО:
1 - Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол;
2 - Хол-ПМК-МПЕГ550.

Ці міцели стабілізуються у водному середовищі електростатично, завдяки присутності іонізованих карбоксилатних груп у двох фрагментах ПК і структурно-механічно гідратованими ланцюгами поліоксіетилену.

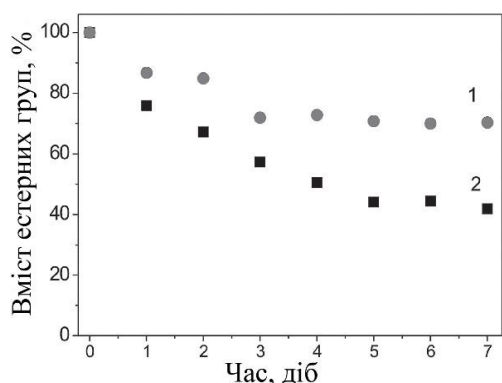


Рис. 15. Кінетика гідролітичного розкладу естерних фрагментів у фосфатному буфері (рН 7,01):
1 - Хол-ПМК-МПЕГ550;
2 - Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол.

Визначенням *in vivo* збільшення кількості карбоксильних груп у фосфатному буфері (рН 7,0) протягом 7 діб досліджено гідролітичне розщеплення естерних фрагментів, що є важливим показником біодеградабельності. Показано, що триблок-олігомер Хол-ПМК-ПЕГ550-ПМК-Хол демонструє більшу швидкість гідролізу, ніж диблок-олігомер Хол-ПМК-МПЕГ550. Конверсія естерних груп протягом 7 діб у першому випадку складає $62 \pm 3\%$, а у другому - $37 \pm 4\%$ (рис. 15). Біодеградабельність дозволить використати дані ПАО у біомедичних дослідженнях.

Наноконтейнери для іммобілізації куркуміну. Міцели, які формують у водному середовищі диблок-олігомери – діестери ПК були досліджені як наноконтейнери для іммобілізації і транспортування протиракового препарату куркуміну.

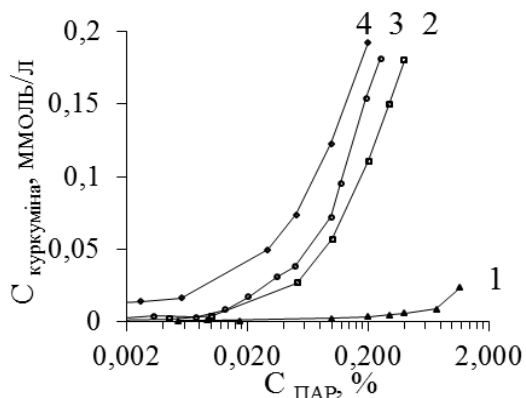


Рис. 16. Залежність кількості солюбілізованого куркуміну у фосфатному буфері (рН 6,86) від концентрації ПАО: 1 - ОКТ-ПМК-МПЕГ750; 2 - Цет-ПМК-МПЕГ750; 3 - Цет-ПМК-МПЕГ550, 4 - Хол-ПМК-МПЕГ550.

Дослідження солюбілізації куркуміну у фосфатному буфері (рН 6,86) показали, що вміст солюбілізованого куркуміну у водному середовищі швидко збільшується

при концентраціях солубілізаторів - ПАО, більших за ККМ1 (рис. 16). Показано, що солубілізаційна здатність ПАО збільшується із збільшенням довжини ліпофільного алкільного ланцюга і є набагато більшою, ніж відомого додецилсульфату натрію, а найефективнішим з досліджуваних диблок-олігомерів є Хол-ПМК-МПЕГ550.

Показано, що іммобілізація куркуміну у міцелах, як у наноконтейнерах запобігає розкладу куркуміну, який властивий для нього у водному середовищі. У нейтральному, лужному та кислому середовищі він зазнає таутомерію і гідроліз, що приводить до розкладу його молекули та утворення різних продуктів. Встановлено, що зниження інтенсивності λ_{\max} на спектрах поглинання 0,2% міцелярного розчину Цет-ПМК-МПЕГ550 з солубілізованим куркуміном впродовж 560 годин незначне, що підтверджує забезпечення стабільності куркуміну іммобілізацією у міцелах ПАО (рис. 17).

Показано, що солубілізований у міцелах Цет-ПМК-МПЕГ550 куркумін здатний переходити через межу поділу з водної в олеофазу 1-октанолу, який був використаний як модель шару фосфоліпідів, що складають клітинні мембрани (рис. 18).

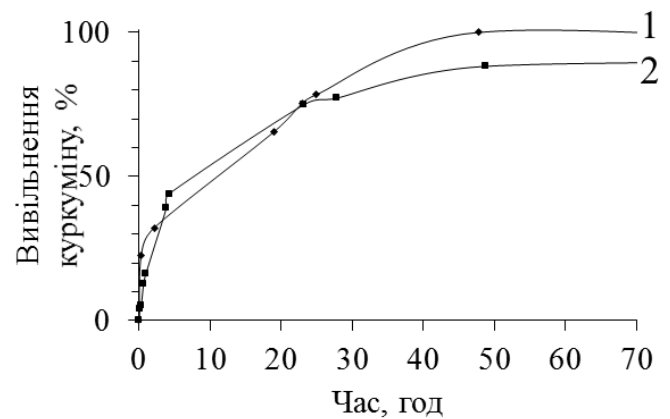
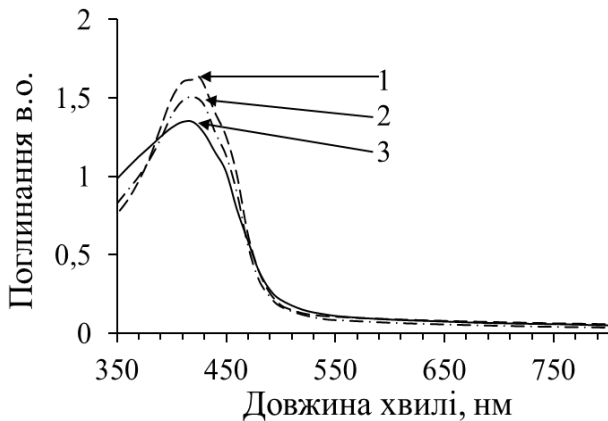


Рис. 17. Спектри поглинання куркуміну, солубілізованого у 0,2% міцелярних розчинах Цет-ПМК-МПЕГ550 (рН 6,5, 2930К): 1 – 2 доби, 2 – 14 діб, 3 – 23 доби.

Рис. 18. Вивільнення куркуміну з міцелярного водного розчину (рН 6,5) в олеофазу 1-октанолу: 1 - Цет-ПМК-МПЕГ550; 2 - Хол-ПМК-МПЕГ₅₅₀.

Видно, що через 48 годин відбувається вивільнення в олеофазу ~90% куркуміну з міцел Хол-ПМК-МПЕГ550 та на ~100% з міцел Цет-ПМК-МПЕГ550.

Одержання нанорозмірного срібла. Міцелярні структури, які утворюють дієстери ПК Окт-ПМК-МПЕГ550, Окт-ПМК-МПЕГ350, Бут-ПМК-МПЕГ550 у неполярних розчинниках і у водному середовищі були використані як нанореактори для формування наночастинок колоїдного срібла. Формування нанорозмірного срібла відбувається унаслідок окисно-відновних реакцій за участю оксіетиленових ланок дієстерів ПК і відновлення прекурсор [Ag(NH₃)₂]ОН, водний розчин якого солубілізували у міцелярних структурах у реакційному середовищі.

Утворення наночастинок срібла підтверджували СЕМ мікрофотографіями та спектрами поглинання нанорозмірного срібла, одержаного у колоїдних розчинах бензолу, хлороформу (рис. 19) та води (рис. 20).

Інтенсивність поглинання при λ 400 нм колоїдним Ag^0 , одержаним у бензольних міцелярних розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550 суттєво більша, ніж у розчині Окт-ПМК-МПЕГ350. Очевидно, що більша кількість Ag^0 утворюється у агрегатах зворотних міцел, гідрофільну частину яких формують довші гідрофільні ланцюги МПЕГ550, у яких загальний об'єм гідрофільних «нанореакторів» більша.

Особливістю дієстерів ПК є те, що агрегати прямих міцел у водному середовищі також слугують нанореакторами синтезу колоїдного Ag^0 . Наночастинки Ag^0 були одержані у водних колоїдних розчинах Окт-ПМК-МПЕГ550, Окт-ПМК-МПЕГ350 та Бут-ПМК-МПЕГ550 при їх концентрації не менше 1,5% (рис. 20). Очевидно, що нанореакторами синтезу Ag^0 у водному середовищі є гідрофільні ділянки міцелярних агрегатів, які утворюються ланцюгами МПЕГ. Окисно-відновні реакції відбуваються у нанореакторах за участю ланок поліоксіетиленових ланцюгів, саме у гідрофільній короні міцелярних агрегатів, де зароджуються наночастинки Ag^0 з одночасною стабілізацією. Зі спектрів поглинання колоїдного Ag^0 видно, що інтенсивність поглинання при λ_{max} 450 нм збільшується в ряду: Бут-ПМК-МПЕГ550 < Окт-ПМК-МПЕГ350 < Окт-ПМК-МПЕГ550.

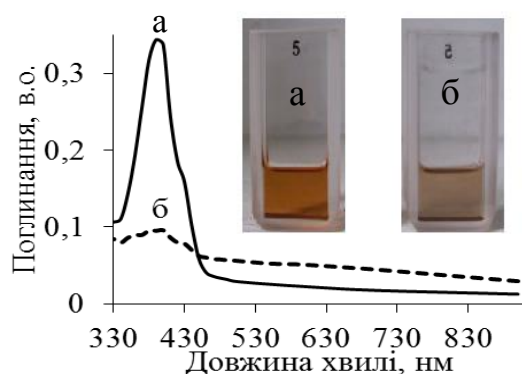


Рис. 19. Спектри поглинання наночастинок Ag^0 у 10% бензольних колоїдних розчинах ПАО: а) Окт-ПМК-МПЕГ550, б) Окт-ПМК-МПЕГ350

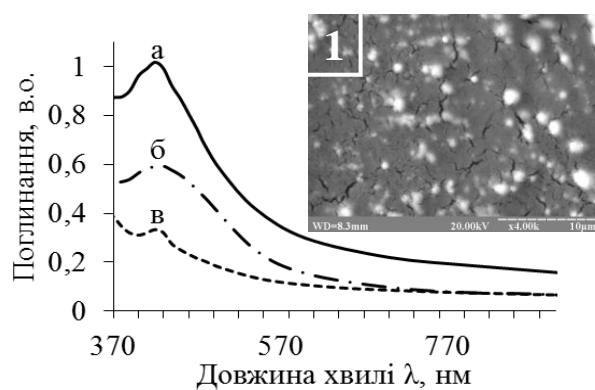


Рис. 20. Спектри поглинання наночастинок Ag^0 у 10% водних колоїдних розчинах ПАО: а) Окт-ПМК-МПЕГ550, б) Окт-ПМК-МПЕГ350, в) Бут-ПМК-МПЕГ550; 1 – СЕМ зображення наночастинок Ag^0 , синтезованих в присутності Окт-ПМК-МПЕГ550 у воді.

Утворення колоїдного Ag^0 у міцелярному 10% розчині Окт-ПМК-МПЕГ350 у хлороформі підтверджено спектром характеристичного рентгенівського випромінювання з частинок нанорозмірного Ag^0 на алюмінієвій підкладці, одержаним мікрозондовим аналізом за допомогою растрового електронного мікроскопа РЕМ-106И (рис. 21, лінії 1,2,3).

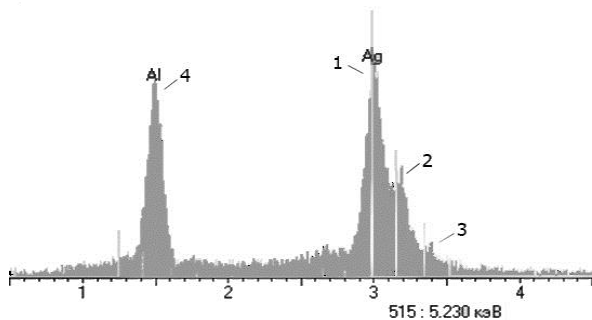


Рис. 21. Рентгенівський характеристичний спектр наночастинок срібла, одержаних у 10% розчині Окт-ПМК-МПЕГ350 в хлороформі (лінії 1,2,3), розміщених на алюмінієвій підкладці (лінія 4).

Використання як емульгаторів у емульсійній полімеризації стирену.

Поверхнева активність одержаних дієстерів ПК, їхня здатність утворювати у воді прямі міцели, які солубілізують ліпофільні речовини дозволили використати їх як емульгатори в радикальній емульсійній полімеризації стирену.

Кінетичні криві емульсійної полімеризації стирену при ініціюванні персульфатом амонію (ПСА) свідчать, що емульсійна полімеризація відбувається до високих конверсій 96 – 99 % з високими швидкостями (рис. 22).

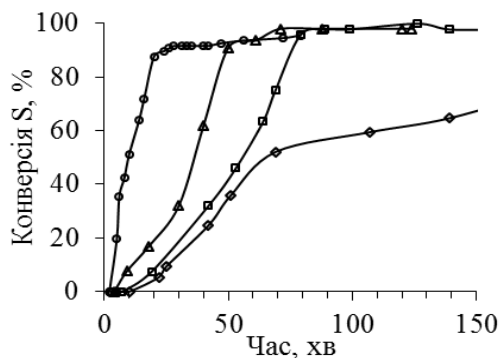


Рис. 22. Кінетичні криві емульсійної полімеризації стирену за концентрації ПСА $0,016 \text{ кмоль/м}^3$, водна фаза: олео фаза=9:1, 343К, рН 6,0 та різної концентрації емульгатора Окт-ПМК-МПЕГ550: 1 – 1,0%; 2 – 2,0%; 3 – 3,0%; 4 – 3,5%.

Збільшення концентрації ПАО Окт-ПМК-МПЕГ550 супроводжується зростанням швидкості полімеризації і агрегативної стійкості латексів та зменшенню розміру латексних частинок. Розмір частинок стійкого полістирольного латексу – 200-170 нм.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наступні науково-практичні завдання та розроблено метод синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів з заданою кількістю і природою блоків через ацилування піромелітовим діангідридом гідроксилвмісних сполук, досліджені їх колоїдно-хімічні властивості та запропоновані шляхи їх застосування:

1. Синтезовано нові карбоксилвмісні олігомерні поверхнево-активні дієстери піромелітової кислоти диблочної та триблочної будови з гідрофільними поліоксіетиленовими та ліпофільними поліметиленовими, оксибутиленовими і холестерильним фрагментами з регульованим ГЛБ.

2. Нові олігомерні поверхнево-активні дієстери піромелітової кислоти утворюють у водному середовищі ієрархію міцелярних структур, а їх колоїдно-хімічні властивості (поверхнева активність, ККМ, здатність солубілізувати ліпофільні речовини) визначаються будовою ліпофільних та гідрофільних фрагментів, ГЛБ та рН.

3. Міцелярні структури нових дієстерів піромелітової кислоти блочної будови солнобілізують ліпофільні речовини: водонерозчинні барвники (судан та нільський червоний), запашні олії та рибачий жир у міцелярних структурах у водних середовищах. Їх а солнобілізаційна ємність визначається хімічною будовою дієстерів, солнобілізата та рН. Це дозволило запропонувати міцелярні структури як наноконтейнери для іmobілізації ліків та олій.

4. Використання холестеролу як ліпофільного реагенту у синтезі дозволило одержати біодеградабельні дієстери піромелітової кислоти блочної будови, здатні солнобілізувати холестерол. Нові холестеролвмісні поверхнево-активні дієстери піромелітової кислоти можуть слугувати наноконтейнерами для іmobілізації ліпофільних речовин, в тому числі холестеролу.

5. У міцелях дієстерів піромелітової кислоти, які містять ліпофільний фрагмент холестерил, або цетил, або октил солнобілізується водонерозчинний протираковий препарат куркумін. Це забезпечує стабільність куркуміну у водних колоїдних розчинах (наноконтейнерах) протягом 23 днів та вивільнення на межі поділу фаз у неполярне середовище.

6. Використання міцелярних структур дієстерів піромелітової кислоти як нанореакторів у неполярних розчинниках і у водному середовищі дозволило синтезувати наночастинки срібла.

7. Синтезовані дієстери піромелітової кислоти можуть слугувати емульгаторами в емульсійній полімеризації стирену з одержанням стабільних латексів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ:

1. Амфіфільні дієстери піромелітової кислоти для солнобілізації ліпофільних речовин у воді/ **Хоменко О.І.**, Кудіна О.О., Бубен Р.Г., Будішевська О.Г., Воронов А.С., Воронов С.А. // Вісник НУ “Львівська полі-техніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787 – С. 374-382. *(Особистий внесок здобувача полягає в здійсненні синтезу амфіфільних дієстерів піромелітової кислоти та участь в обговоренні одержаних результатів).*

2. Амфіфільні дієстери піромелітової кислоти з фрагментами холестеролу для солнобілізації ліпофільних речовин / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, А.С.Воронов, С.М. Варваренко, О.О. Кудіна, І.Т. Тарнавчик, С.А. Воронов // Доповіді академії наук України. – 2013. –№7. – С. 123-129. *(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні амфіфільних холестеролвмісних дієстерів піромелітової кислот, проведенні досліджень їх колоїдно-хімічних властивостей та участь в обговоренні одержаних результатів).*

3. PEG and Cholesterol-Containing piromellitates: Synthesis and Self-Assembly / O. Kudina, I. Tarnavchuk, **O. Khomenko**, O. Budishevskaya, S. Voronov, A.Voronov // J. Macromolecular Chemistry and Physics – 2013. – V. 214 (23). – P. 2761-2767. *(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні амфіфільних холестеролвмісних олігомерів та участь в обговоренні одержаних результатів).*

4. Amphiphilic oligomers based on diesters of pyromellitic acid for the solubilization of lipophilic agents / **O. Khomenko**, O. Budishevskaya, A. Voronov, O. Kudina, I. Tarnavchuk, S. Voronov // International Journal of Theoretical and Applied Nanotechnology. – 2013. – V. 1, 2. – P.17-25. *(Особистий внесок здобувача полягає в проведенні досліджень солюбілізації та стабілізації куркуміну в мицелях та мицелярних агрегатах).*

5. Амфифільні поверхнево-активні речовини на основі піромелітового діангідриду як емульгатори емульсійної полімеризації / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, С.М. Варваренко, А.С. Воронов, О.О. Кудіна, С.А. Воронов // Ж. Вопросы химии и химической технологии. – 2012. – № 4. – С. 40-46. *(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні амфифільних олігомерів та проведенні досліджень емульсійної полімеризації стирену).*

6. Мицелярні структури амфифільних дієстерів піромелітової кислоти для синтезу наночастинок срібла / **О.І. Хоменко**, О.Г. Будішевська, С.М. Варваренко, А.С. Воронов, О.О. Кудіна, М.В. Чекайло, С.А. Воронов // Ж. Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2012. – № 726. – С. 322-340. *(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні амфифільних олігомерів та синтезі наночастинок срібла).*

7. Пат. № 26096/ЗА/13 України, МПК C08F 224/00, C08F 220/00 - C08F 222/00 Спосіб одержання амфифільних естерів піромелітової кислоти / О.І. Хоменко, С.М. Варваренко, О.Г. Будішевська, А.С. Воронов, О.О. Кудіна, В.Я. Самарик, С.А. Воронов (Україна) Заявл. 06.03.2012, опубл. 25.12.2013, Бюл. № 24. *(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні амфифільних естерів піромелітової кислоти та проведенні дослідження будови олігомерів).*

8. Amphiphilic cholesterol-containing pyromellitates with increased loading capacity for drug delivery / O. Kudina, I. Tarnavchuk, **O. Khomenko**, O. Budishevskaya, S. Voronov, A. Voronov // 12th International Symposium on Biorelated Polymers, 247th ACS National Meeting, Dallas, TX. 16-20 March – 2014. – P. 129.

9. Солюбілізація ліпофільних речовин у водних мицелярних розчинах амфифільного ПАР цетилполіоксиетил піромелітату / Бубен Р.Г., **Хоменко О.І.**, Кудіна О.О., Будішевська О.Г., Воронов С.А // П'ята Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання – 2013”, м. Харків, 22–25 квітня 2013 р. – С.162-163.

10. Амфифильные ПАВ на основе пиромеллитового диангидрида для солюбилизации липофильных веществ / **Хоменко О.И.**, Будишевская О.Г., Воронов А.С., Кудина Е.А., Тарнавчик И.Т., Воронов С.А. // Одиннадцатая Международная конференция по химии и физико-химии олигомеров «Олигомеры XI», м. Ярославль, Росія, 9-14 вересня 2013. – С. 81.

11. Дієстри піромелітової кислоти - амфифільні ПАР для солюбілізації гідрофобних речовин / З. Демчук, **О. Хоменко**, О. Кудіна, А. Воронов, О. Будішевська, С. Воронов // Чотирнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2013”, м. Львів, 26–29 травня 2013 р. – С. НС 22.

12. Амфифільні ПАР на основі піромелітового діангідриду як емульгатори для емульсійної полімеризації / **Хоменко О.І.**, Дронь І.А., Будішевська О.Г., Воронов С.А. // Збірник тез шостої Всеукраїнської наукової конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю “Хімічні проблеми сьогодення” 12-15 березня 2012 р. Україна, м. Донецьк–С. 112.

13. Synthesis of Amphiphilic oligomers based on pyromellitic dianhydride and their use as nanoreactors / **Khomenko O.I.**, Budishevskia O.G., Varvarenko S.M., Voronov A.S., Kudina O.O., Kohut A.M., Voronov S.A. // POLYCHAR 20 World Forum on Advanced Materials, 26-30 March 2012 Dubrovnik, CROATIA, P. 189.

14. Эмульсионная полимеризация стирола с помощью амфифильных сложных диэфиров пиromеллитовой кислоты / **Хоменко О.І.**, Дронь І.А., Будішевська О.Г., Воронов С.А. // Збірник тез доповідей Четвертої Всеросійської конференції молодих вчених, аспірантів і студентів з міжнародною участю “Менделеев 2012” Росія, Санкт-Петербург. 3-6 квітня 2012. – С. 498-500.

15. Амфифільні діестери піромелітової кислоти та їх поверхнево-активні властивості / **Хоменко О.І.**, Федорак Х.І., Будішевська О.Г., Воронов С.А // Збірник тез доповідей X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів актуальних питань хімії Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара Дніпропетровськ 25-27 квітня 2012 р. - С. 63.

16. Амфифільні діестери піромелітової кислоти для солубілізації куркуміну / **Хоменко О.І.**, Федорак Х.І., Будішевська О.Г., Воронов С.А., Кудіна О.О., Воронов С.А. // Збірник тез доповідей четвертої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання – 2012” Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Україна, Харків. 23–26 квітня 2012. – С. 216.

17. Діестери піромелітової кислоти як амфифільні ПАР / **Хоменко О.І.**, Дронь І.А., Будішевська О.Г., Воронов С.А. // Збірник тез доповідей Тринадцятої Всеукраїнської конференції студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” Київського національного університету імені Тараса Шевченка 25-27 квітня 2012 р. Україна, Київ. - С.82.

18. Diesters of pyromellitic acid – new amphiphilic surfactants / **O.I. Khomenko**, S.A. Voronov ,O.G. Budishevskia, S.M. Varvarenko, A.S. Voronov // Збірник тез доповідей Другої міжнародної конференції “Наноматеріали: використання та властивості” (NAP-2012). Сумський державний університет, м. Алушта, Україна, 17-22 вересня 2012. – V. 1, №3. – P. 03PCSI16(2).

19. Синтез та колоїдно-хімічні властивості амфифільних ПАР на основі піромелітової кислоти / **Хоменко О.І.**, Будішевська О.Г., Воронов С.А., Кудіна О.А., Воронов С.А. // Збірник тез доповідей V Всеукраїнської наукової конференція “Домбровські хімічні читання – 2012”. Ніжин. – 26-28 вересня 2012 р. – С. 104-105.

20. Амфифільні ПАР на основі піромелітового діангідриду для іmobilізації ліпофільних речовин / **Хоменко О.І.**, Федорак Х.І., Будішевська О.Г., Когут А.М., Воронов С.А // Збірник тез доповідей VII Відкритої української конференції молодих вчених з високомолекулярних сполук «ВМС-2012». Київ. 15-18 жовтня, 2012 р. – С. 86

21. Синтез амфифільних ПАР на основі піромелітового діангідриду / **О. Хоменко**, О. Будішевська, С. Варваренко, С. Воронов // Збірник тез доповідей другої міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та хімічні технології 2011” (ССТ-2011). Україна, Львів. 24-26 листопада 2011 р. – С. 66-67

22. Одержання колоїдного срібла у розчинах амфифільних ПАР / **О. Хоменко**, О. Будішевська, В. Вострес // Збірник тез доповідей другої міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених “Хімія та хімічні технології 2011” (ССТ-2011). Україна, Львів. 24-26 листопада 2011 р. – С. 68-69.

23. Синтез и коллоидные свойства амфифильных олигомеров на основе пиромеллитового диангидрида / **Хоменко О.И.**, Будишевская О.Г., Варваренко С.М., Воронов А.С., Кудина О.О., Воронов С.А // Тезиси докладов Седьмой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах». Санкт-Петербург. 17 - 20 жовтня 2011 р. – С. 82

АНОТАЦІЯ

Хоменко О.І. Амфифільні поверхнево-активні олігомери на основі піромелітового діангідриду та їх колоїдно-хімічні властивості. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. Національний університет “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена синтезу амфифільних поверхнево-активних олігомерів (ПАО) ди- та триблочної будови, які представляють собою дієстери піромелітової кислоти через ацилування піромелітовим діангідридом одно або двоатомних спиртів з термінальними гідроксилвмісними групами. Запропонований підхід дозволяє під час синтезу регулювати природу і довжини ліпофільних фрагментів та гідрофільних поліоксіетиленових ланцюгів, ГЛБ, ККМ, структуру міцел і міцелярних агрегатів та їх сольобілізаційну ємність. Підтверджено будову та досліджено колоїдно-хімічні властивості нових ПАО. Показано, що ди- і триблоколігомери утворюють ієрархію міцелярних структур і характеризуються наявністю ККМ1 і ККА. Встановлено особливості сольобілізації ліпофільного сольватохромного барвника нільського червоного, запашних олій і риб'ячий жиру та холестеролу у міцелярних структурах, що може бути використано у медичних і біомедичних дослідженнях. Показано, що міцелярні структури дієстерів піромелітової кислоти можуть слугувати наноконтейнерами для іммобілізації і транспортування протиракового препарату куркуміну, забезпечують його стабільність у водном у середовищі і пролонговане вивільнення в олеофазу, а також слугувати нанореакторами синтезу наночастинок срібла. Одержані ПАО використано як ефективні емульгатори в емульсійній полімеризації стирену.

Ключові слова: *поверхнево-активні дієстери піромелітової кислоти, сольобілізація ліпофільних речовин, наноконтейнери куркуміну та холестеролу.*

АННОТАЦИЯ

Хоменко Е.И. Амфифильные поверхностно-активные олигомеры на основе диангирида пиромеллитовой кислоты и их коллоидно-химические свойства. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. Национальный университет “Львівська політехніка” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2016.

Диссертационная работа посвящена синтезу амфифильных поверхностно-активных олигомеров ди- и три блочного строения, которые представляют собой сложные диэфиры пиромеллитовой кислоты ацилированием пиромеллитовым диангидридом гидроксилсодержащих соединений - одно или двухатомных спиртов с терминальными гидроксильными группами. Предложенный подход конструирования и синтеза поверхностно-активных ди- и триблок олигомеров позволил регулировать во время синтеза природу и длины липофильного фрагмента поверхностно-активных олигомеров (бутил, октил, цетил, полиоксибутилен, холестерил) и гидрофильных полиоксиэтиленовых цепей; регулировать гидрофильно-липофильный баланс, ККМ, структуру мицелл и мицеллярных агрегатов и их солюбилизационную емкость. Физико-химическими методами подтверждено строение и состав полученных поверхностно-активных олигомеров. Исследованы их коллоидно-химические свойства. Показано, что ди- и триблокоолигомеры образуют иерархию мицеллярных структур и характеризуются наличием ККМ1 и ККА. Исследованы особенности солюбилизации липофильных веществ в мицеллярных структурах с помощью сольватохромного красителя нильского красного. Показано, что мицеллярные структуры могут иммобилизовать эфирные масла и рыбий жир, а также холестерин, что может быть предложено для медицинских и биомедицинских исследований. Показано также, что мицеллярные структуры поверхностно активных сложных диэфиров пиромеллитовой кислоты могут служить наноконтейнерами для иммобилизации и транспортировки противоракового препарата куркумина, обеспечивают его стабильность в водной среде и пролонгированное высвобождение в олеофазу, а также служить нанореакторами синтеза наночастиц серебра. Полученные поверхностно активные олигомерные сложные диэфиры пиромеллитовой кислоты использовано как эффективные эмульгаторы в эмульсионной полимеризации стирола.

Ключевые слова: *поверхностно-активные сложные эфиры пиромеллитовой кислоты, солюбилизация липофильных веществ, наноконтейнеры куркумина и холестерина*

SUMMARY

Khomenko O.I. Amphiphilic surface-active oligomers based on pyromellitic dianhydride and its colloidal and chemical properties – Manuscript.

Thesis of a PhD degree in chemical sciences, speciality 02.00.06 – Chemistry of Macromolecular Compounds. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to the synthesis of amphiphilic oligomeric surfactants (SAO) of di- and triblocks structure that represent diesters of pyromellitic acid through pyromellitic dianhydride acylation of one or diatomic alcohols. The proposed approach during synthesis allowed to adjust the nature and length of the lipophilic moieties and hydrophilic polyoxyethylene chains, HLB, CMC, micelles and the micellar aggregates structure and their solubilization capacity. Structure and colloidal-chemical properties of new SAO was studied. It is shown that di- and triblocks oligomers form a hierarchy micellar structures and have CMC₁ and CAC. Solubilization features of lipophilic agents in micellar structures using solvatochromic dye Nile red, aromatic oils, fish oil and cholesterol that can be offered for medical and biomedical research was investigated. Shown that micellar structure of diesters of pyromellitic acid can serve as nanocontainers to immobilize and transport anti-cancer drug curcumin, ensuring its stability in an aqueous medium and extended release in lipophilic medium and serve as nanoreactors of silver nanoparticles synthesis. The obtained SAO used as effective emulsifiers in styrene emulsion polymerization.

Keywords: *surface-active diesters of pyromellitic acid, solubilization of lipophilic agents, nanocontainers of curcumin and cholesterol.*