

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

КУЛАЙ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 54.057::547.99+541.64

**СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ НОВИХ
ГЕТЕРОЕЛЕМЕНТВИСНИХ РЕГУЛЯТОРІВ ДЛЯ
КОНТРОЛЬОВАНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ ПОЛІМЕРИЗАЦІЇ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка і в Лабораторіях HFA та IMRCP Університету Поля Сабатьє (Тулуза, Франція)

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор

Войтенко Зоя Всеволодівна

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
професор кафедри органічної хімії хімічного факультету

габілітований доктор хімічних наук, професор

Дестарак Матіас

Лабораторія IMRCP UMR 5623 CNRS Університету Поля
Сабатьє (Тулуза, Франція), професор університету

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор

Шермолівч Юрій Григорович

Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач відділу хімії органічних сполук сірки,
заступник директора інституту

кандидат хімічних наук, габілітований доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник

Рошаль Олександр Давидович

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
старший науковий співробітник НДІ хімії

Захист відбудеться 14 червня 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58, або на сайті Науково-консультаційного центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка за посиланням <http://scc.univ.kiev.ua/abstracts>.

Автореферат розісланий “29” квітня 2016 р.

Учений секретар спеціалізованої

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасному етапу розвитку науки притаманні перехід від фундаментального до прикладного спрямування, а також інтеграційні процеси з дослідженнями на перетині декількох наук. Як приклад варто навести симбіоз органічної та біологічної хімії в емпіричному пошуку нових біологічно активних речовин шляхом синтезу бібліотек органічних сполук та тестування їхньої активності. З просуванням ідей сталого розвитку все більшого значення набуває використання підходів органічного синтезу не лише для пошуку нових лікарських засобів, але й у розробці нових матеріалів.

Один із сучасних методів виробництва високомолекулярних сполук із запрограмованими властивостями — радикальна полімеризація з передачею ланцюга зворотним приєднанням та фрагментацією, або скорочено RAFT полімеризація. Вона дозволяє синтезувати полімери з низькою дисперсністю, а також контрольованою молекулярною масою та архітектурою для більшості вінілових мономерів зі збереженням універсальності, простоти та дешевизни класичної радикальної полімеризації. Ключовий елемент цієї технології — агенти передачі ланцюга на основі α -заміщених дитіоформіатів загальної формули $Z(C=S)SR$, об'єднані під загальною назвою “RAFT агенти”.

Ефективність RAFT агентів визначається реакційною здатністю подвійного $C=S$ та лабільністю простого $S-R$ зв'язку. Отже, для полімеризації певного мономеру важливо обрати прийнятні R та Z групи, щоб відрегулювати реакційну здатність тіокарбонільної групи та стабільність проміжних радикалів. Залежно від природи Z групи виділяють чотири основні класи RAFT агентів: дитіоестери, дитіокарбамати, ксантати та тритіокарбонати. На сьогодні описано декілька сотень представників цих сполук, а їхня ефективність систематично вивчена, причому конкретний RAFT агент може використовуватись лише для полімеризації вузького ряду мономерів.

У зв'язку з цим, актуальності набув пошук “універсального” RAFT агенту, який дозволить зняти ці обмеження та контролювати полімеризацію більшості мономерів із однаковою ефективністю. Для цього використовують емпіричний метод з класичним органічним синтезом нових RAFT агентів та випробуванням їхньої ефективності в радикальній полімеризації.

Відносно новий напрямок цього пошуку — введення різноманітних гетероелементів, таких як Флуор, Селен, Фосфор або Станум до α -позиції дитіоформіатів. Введення атомів з ядрами, які мають нецілий спіні, відкриває додаткові обрії для дослідження кінетики та механізму полімеризації, а також характеристики отриманих полімерів за допомогою методів гетероядерного ЯМР.

Зважаючи на це, синтез та дослідження взаємозв'язків структура-активність для фосфорилметандитіоатів та триарилстананкарбодитіоатів є актуальною проблемою, вирішення якої потребує систематичної структурної варіації (органічний синтез різноманітних ключових модельних сполук) та послідовного дослідження рівня їх ефективності в контрольованій радикальній полімеризації.

І Савченко

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри “Нові гетероциклічні сполуки — ефективні джерела біологічно активних речовин, флуоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів” (бюджетна тема № 11БФ037-02), а також у лабораторіях IMRCP, UMR CNRS 5623 та LHFA, UMR CNRS 5069 Університету Поля Сабатьє (м. Тулуза, Франція) в рамках аспірантури зі спільним керівництвом на основі діючої угоди про міжнародне співробітництво та відповідних документів про спільну аспірантуру.

Мета та завдання дослідження. Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних методів синтезу нових фосфорилметандитіоатів та триарилстананкарбодитіоатів із активністю в контролі RAFT полімеризації. Таким чином, метою дослідження є структурний пошук та синтез нових гетероелементвмісних регуляторів для RAFT полімеризації.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Оптимізувати методи синтезу цільових сполук;
- Отримати ряд сполук з диверсифікацією замісників;
- Встановити будову отриманих сполук;
- Визначити їх ефективність в RAFT полімеризації.

Об'єкти дослідження — RAFT полімеризація; фосфорилметандитіоати; триарилстананкарбодитіоати; флуоресценція.

Предмет дослідження — дизайн структури та експериментальне випробування нових гетероелементвмісних регуляторів для RAFT полімеризації.

Методи дослідження — органічний синтез, радикальна полімеризація, ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{119}Sn ЯМР та ІЧ спектроскопія, мас-спектрометрія, спектрофотометрія, флуориметрія, гель-проникаюча хроматографія (ГПХ) та рентгеноструктурні дослідження (РСД).

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано 13 нових фосфорорганічних та стануморганічних RAFT агентів. Вдосконалено методику синтезу триарилстананкарбодитіоатів, що дозволило скоротити тривалість реакції та підвищити вихід цільових продуктів.

Виявлено нові приклади S_{Ni} заміщення в трансформаціях стануморганічних сполуках, а саме у фрагментації біс(триарилстанілкарбонотіоїл)дисульфідів та димеризації (три-*n*-толілстаніл)трифенілстананкарбодитіоату.

Досліджено термічну стабільність алкілтриарилстананкарбодитіоатів. Визначені кінетичні параметри реакцій термічного розкладу, ідентифіковані основні продукти, а також висунута гіпотеза про можливий механізм цього перетворення.

Вперше використано триарилстананкарбодитіоати в ролі RAFT агентів. Підтверджено ефективність синтезованих фосфорилметандитіоатів та триарилстананкарбодитіоатів за допомогою модельних RAFT полімеризацій.

Розроблено експериментальні підходи для дослідження термічної стабільності та проведення RAFT полімеризацій в ЯМР ампулах із напів-онлайн ^1H , ^{19}F , ^{31}P та ^{119}Sn ЯМР моніторингом. Продемонстровано універсальність гетероядерного ЯМР у

ролі додаткового інструменту для кількісного та якісного аналізу реакційних сумішей.

Вперше синтезовано функціональний фосфорорганічний RAFT агент із кумариновим флуорофором та продемонстровано його ефективність у радикальній полімеризації. Вивчення флуоресцентних властивостей дозволило виявити лінійну кореляцію між інтенсивністю флуоресценції та ступенем полімеризації синтезованих полімерів, яка пояснюється гасінням флуоресценції сульфуровмісною ω -кінцевою групою.

Структури шістнадцяти сполук, представлених у дисертації, встановлені за допомогою РСД.

Практичне значення одержаних результатів. Синтезовано нові ефективні гетероелементвмісні RAFT агенти.

Ідентифіковані дві системи, які можна порекомендувати для використання в рутинних RAFT полімеризаціях: (дициклогексилфосфорил)метандитіоат та (ди(піперидин-1-іл)фосфорил)метандитіоат.

Встановлено межі термічної стабільності триарилстананкарбодитіоатів.

Одержано новий конкурентоспроможний флуоресцентний RAFT агент.

Запропоновано критерії підтвердження будови синтезованих сполук за допомогою ІЧ та ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії високої роздільної здатності.

Особистий внесок здобувача. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення всіх отриманих результатів, аналіз даних спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились з науковими керівниками д.х.н., проф. З. В. Войтенко та Dr. habil., проф. М. Дестараком. У вирішенні деяких проблем, що виникали під час проведення синтезів та ідентифікації продуктів реакцій, а також при аналізі результатів полімеризацій брали участь доктори С. Мазьєр, С. Гарріссон та О. Кутольє (IMRCP, Університет Поля Сабатьє). Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співпраці з доктором С. Маллет-Ладейра та Н. Сафон (ICT CNRS, Університет Поля Сабатьє). Спектральні дослідження методом ЯМР виконані у співробітництві з К. Топан (Service commun de RMN, Університет Поля Сабатьє).

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені на міжнародних конференціях: VIIth International Scientific Conference in Chemistry “Kyiv-Toulouse” (Київ, Україна, 2013), Journée Très Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France (Тулуза, Франція, 2014), Шістнадцята міжнародна конференція студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (Київ, Україна, 2015), VIIIth International Conference in Chemistry “Toulouse-Kyiv” (Тулуза, Франція, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 статей: 6 статей у міжнародних фахових періодичних виданнях та 2 статті у наукових фахових виданнях України, а також 6 тез доповідей на міжнародних наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 301 сторінці та складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та 145

додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 151 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 124 рисунками, 61 схемою та 28 таблицями. Список використаних джерел містить 168 найменувань латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ дисертації присвячений огляду загальних принципів RAFT полімеризації та аналізу методологічних підходів до синтезу агентів передачі ланцюга. У підрозділах розглянуті базові стратегії синтезу основних та мінорних класів RAFT агентів, а також наведені літературні дані щодо синтезу та хімічних властивостей стананкарбодитіоатів.

Другий розділ присвячено синтезу та вивченню хімічних властивостей нових RAFT агентів. Фосфорилметандитіоати **4 a-f** були отримані, виходячи з відповідних фосфіноксидів **4 a-d** як показано на схемі 1.

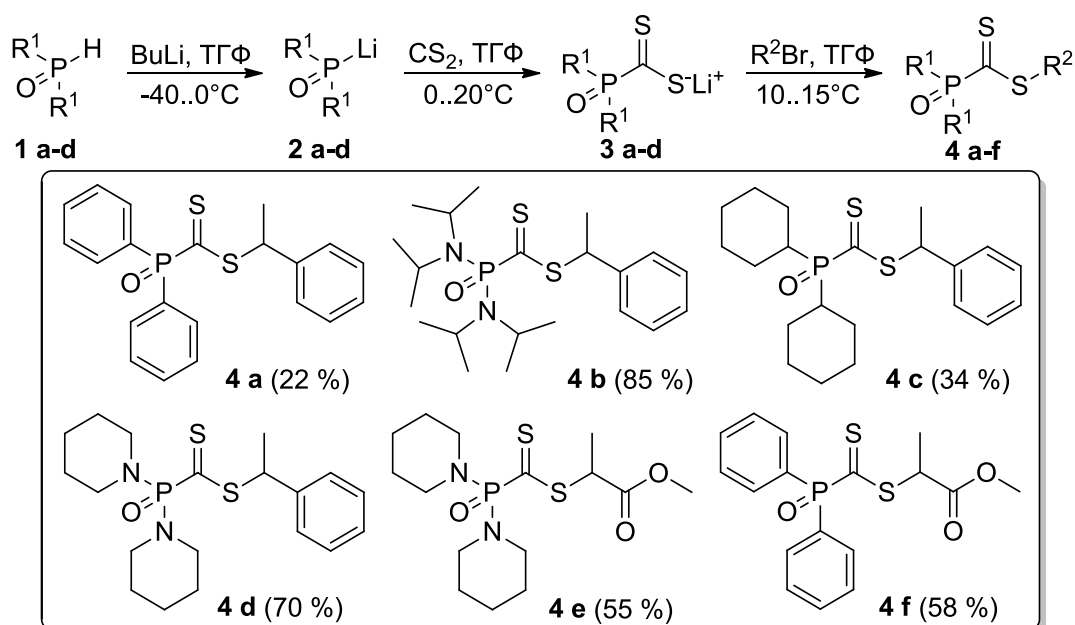


Схема 1

Сполука **4 a**, описана Роланом Жажа у 2012 р., була синтезована нами в ролі моделі для порівняння. Оптимізація умов проведення реакції дозволила підвищити вихід цієї сполуки майже вдвічі. Фосфорилметандитіоати **4 a-f** були отримані у вигляді в'язких рожевих рідин, але нам вдалося виростити монокристали сполук **4 b,c** та встановити їх структури за допомогою РСД (рис. 1).

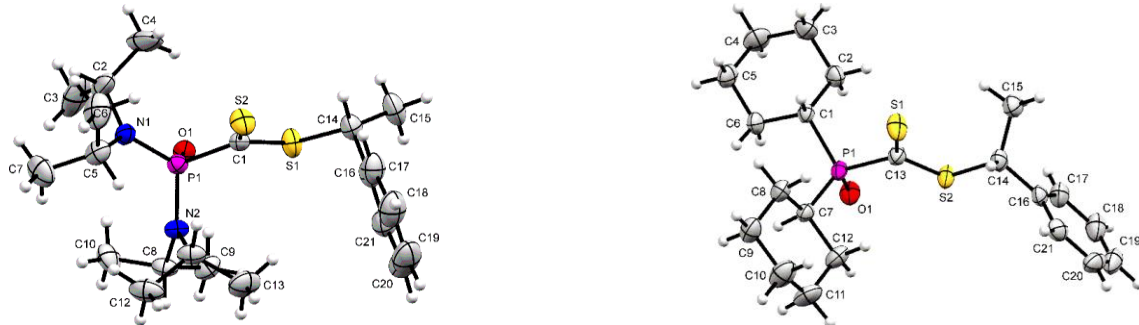


Рис. 1. Молекулярні структури сполук **4 b** (ліворуч) та **4 c** (праворуч) за результатами РСД

Для синтезу триарилстананкарбодитіоатів було обрано модифікований літературний метод (схема 2). Основне вдосконалення торкнулося стадії відновлення вихідних триарилстанілхлоридів **5 a,b**: шляхом варіації реакційних умов нам вдалося обрати оптимальний реагент для цього перетворення — нафталенід натрію. Він дозволив скоротити тривалість синтезу з декількох діб до 6 год та підвищити виходи цільових сполук. Наприклад, сполука **7 a**, описана Удо Кюнце у 1983 р., була синтезована нами з виходом 73 % (порівняно з літературним значенням 64 %).

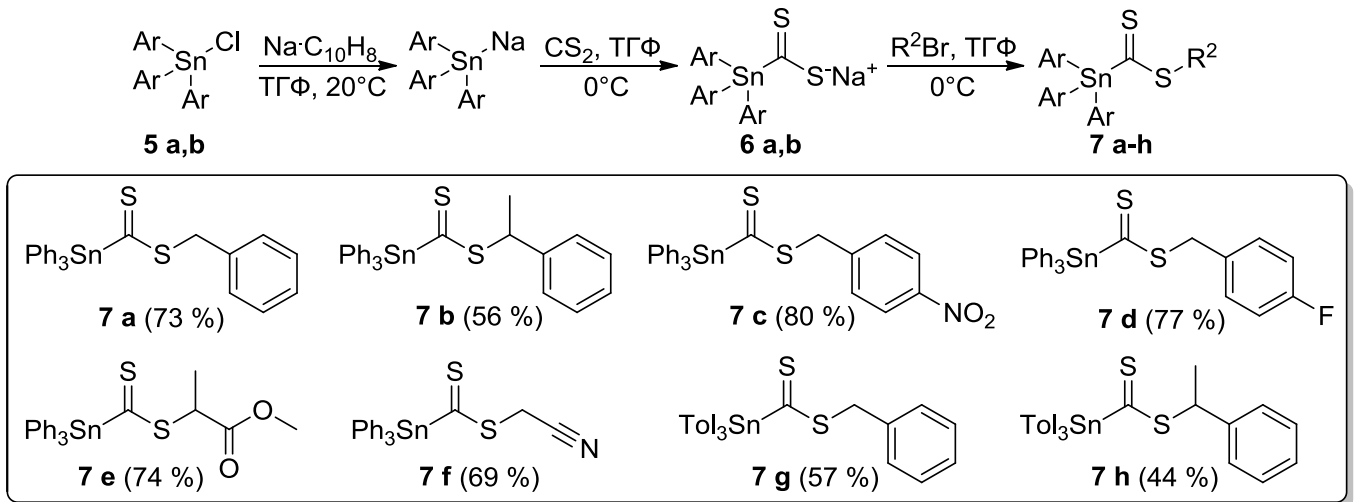
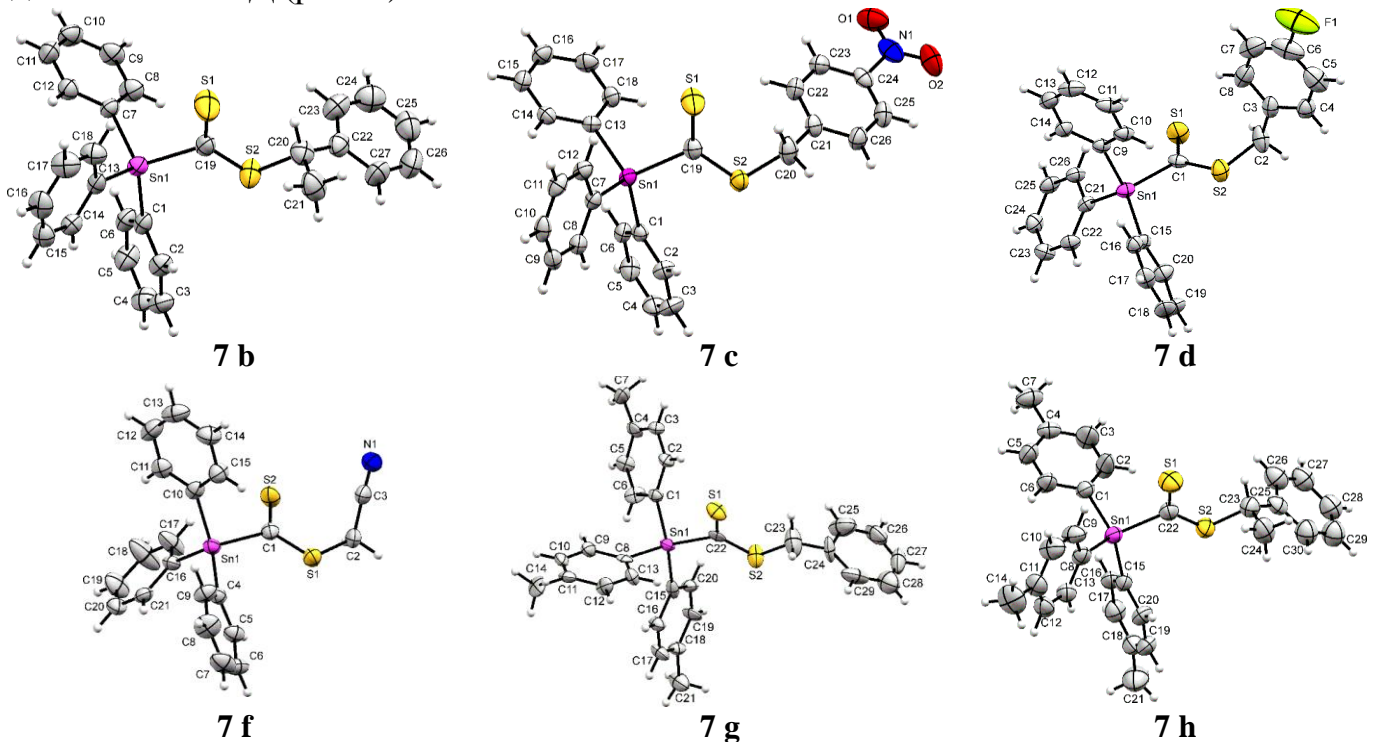


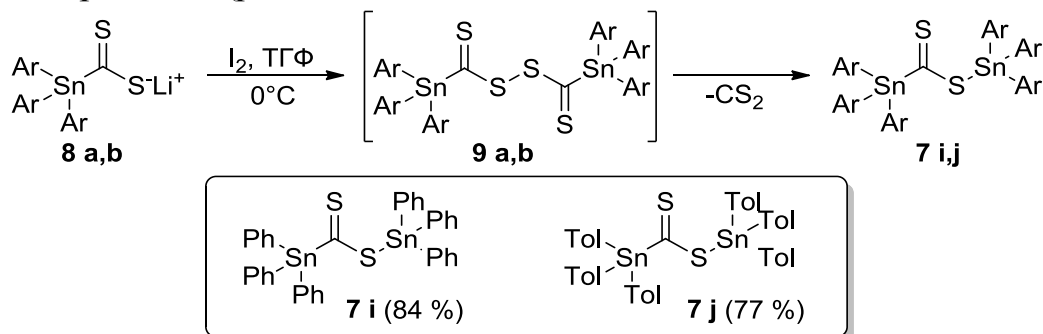
Схема 2

Більшість синтезованих триарилстананкарбодитіоатів були отримані у вигляді рожевих кристалів, завдяки чому структури сполук **7 b-d,f-h** були встановлені за допомогою РСД (рис. 2).

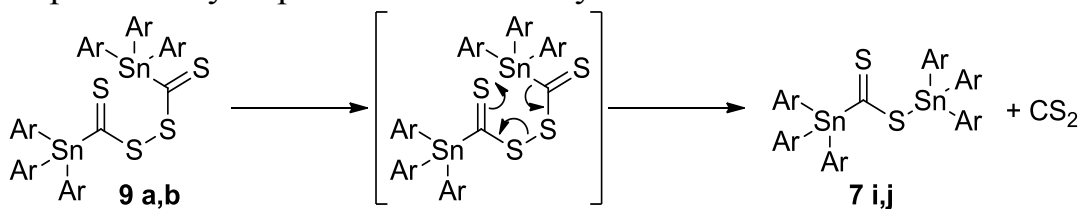
Рис. 2. Молекулярні структури сполук **7 b-d,f-h** за результатами РСД

Один із найефективніших способів синтезу RAFT агентів із третинними R групами — радикальне диспропорціонування біс(тіоацил)дисульфідів, які в свою

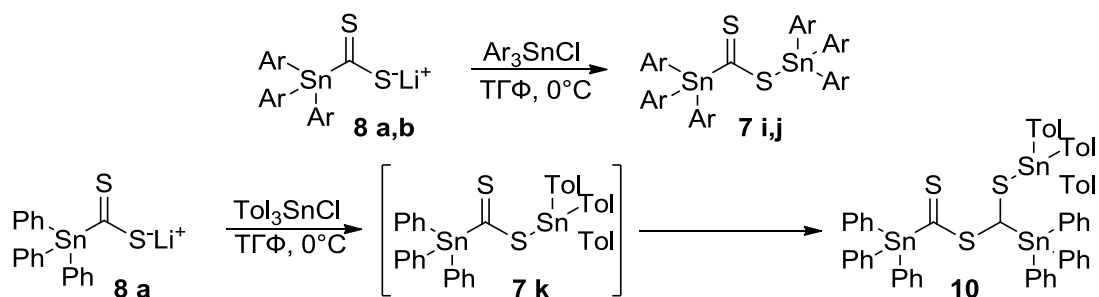
чергу можуть бути отримані шляхом окиснення карбодитіоат-аніонів молекулярним йодом. Тим не менше при обробці йодом триарилстананкарбодитіоатів літію **8 a,b**, отриманих за класичною методикою, замість очікуваних сполук **9 a,b** утворюються продукти, ідентифіковані як (триарилстаніл)триарилстананкарбодитіоати **7 i,j** (схема 3). Важливий внесок у встановлення структури отриманих сполук зробили РСД їх монокристалів (рис. 3).



Гіпотетичний механізм цього перетворення передбачає утворення сполук **9 a,b** як проміжних продуктів із подальшим S_Ni заміщенням через шестичленний перехідний стан (схема 4). Ми вважаємо рушійною силою цього перетворення високу енергію новоутвореного Sn-S зв'язку.



Структури продуктів **7 i,j** були додатково підтверджені зустрічним синтезом шляхом алкілювання солей **8 a,b** відповідними триарилстанілхлоридами (схема 5). Проте спроба синтезу їх несиметричного аналога **7 k** за допомогою такого ж способу привела до утворення несподіваного продукту **10**, структура якого була встановлена з використанням РСД (рис. 3) та 1H - ^{119}Sn НМВС двовимірної ЯМР спектроскопії.



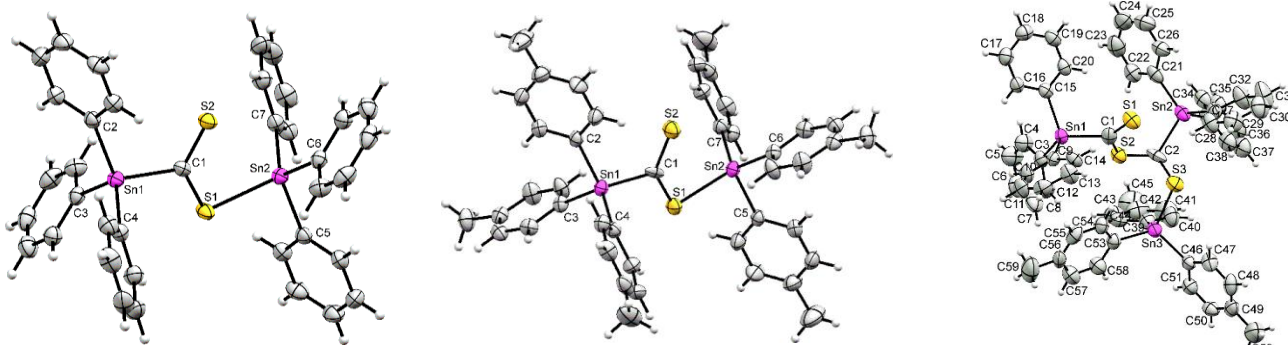


Рис. 3. Молекулярні структури сполук **7 i**, **7 j** та **10** (зліва направо) за результатами РСД

Запропонований нами механізм цього перетворення наведений на схемі 6. Ключова стадія — утворення радикалу **11**, який у подальшому відщеплює три-*n*-толїлсульфід за механізмом S_N1 з утворенням радикалу **12**. Він у свою чергу приєднується за тиокарбонільною групою вихідного карбодитіоату **7 k**, після чого радикал **13** вилучає гідрид із реакційного середовища з утворенням сполуки **10** та замиканням усього ланцюжка перетворень.

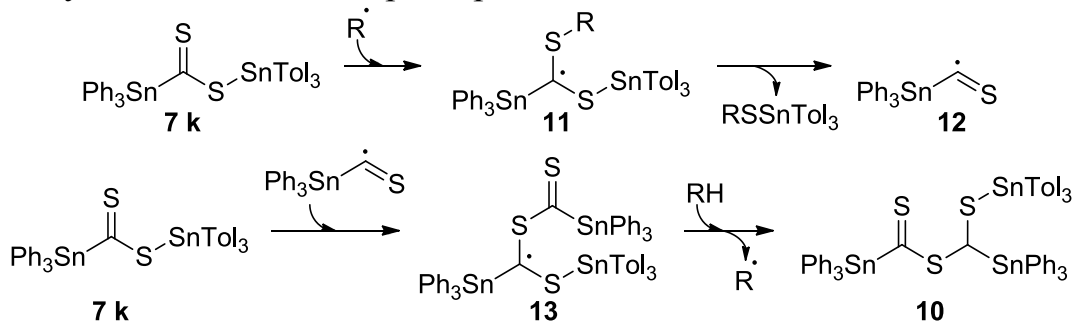


Схема 6

Зважаючи на те, що отримані сполуки **7 i,j** не представляють інтересу як RAFT агенти, ми вирішили перевірити можливість перебігу реакцій радикального заміщення в цих сполуках. Використання класичного підходу з нагріванням вихідної сполуки у присутності надлишку азоїзобутиронітрилу (АІБН) у ролі джерела вільних радикалів не дозволило отримати цільову сполуку **7 l** (схема 7).

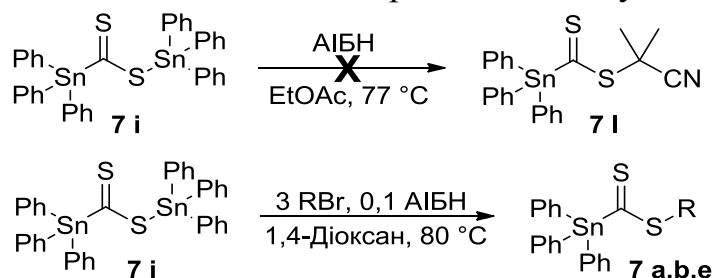


Схема 7

Тому ми вирішили скористатися альтернативним методом, який полягає у нагріванні сполуки **7 i** у присутності трикратного надлишку алкілброміду та 10 % АІБН (схема 7). Таким чином, були отримані сполуки **7 a,b,e** з виходами близько 80 %. Механізм цього перетворення наведений на схемі 8.

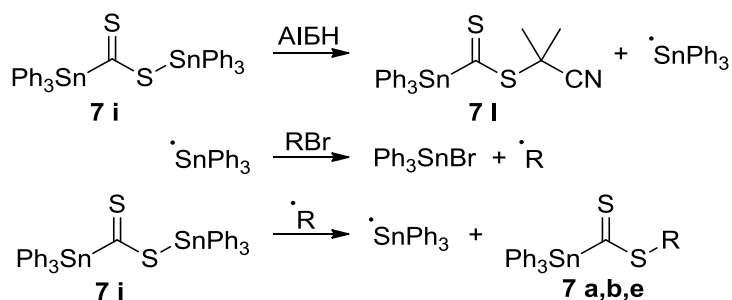


Схема 8

Хоч цей метод і поступається класичному алкілюванню карбодитіоат-аніонів за препаративним потенціалом, але він може використовуватись у складніших синтезах.

Радикальна полімеризація передбачає нагрівання реакційної суміші протягом тривалого часу (іноді навіть більше п'яти діб) при підвищеній температурі, у зв'язку з чим термічна стабільність RAFT агентів має суттєве значення. Тому ми вирішили перевірити відношення синтезованих нами RAFT агентів до дії високих температур, шляхом нагрівання їх розчинів у толуені- d_8 із реєстрацією ЯМР спектрів через певні проміжки часу.

Нагрівання фосфорилметандитіоатів **4 a-f** при $60\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 96 год не показало жодних ознак їх розкладу. В той же час (ціанометил)трифенілстананкарбодитіоат **7 f** нестабільний навіть при кімнатній температурі, а сполуки **7 a-e,g,h** при підвищеній температурі розкладаються на суміш із (алкілсульфаніл)трифенілстананів **14**, біс(трифенілстаніл)сульфіду **15** та мінорних компонентів **16–18**, які становлять менше 20 % від загальної кількості продуктів розкладу (схема 9). Тоді як структури сполук **14** та **15** були встановлені за допомогою ^1H , ^{19}F та ^{119}Sn ЯМР, продукти, які не містять стануму, були ідентифіковані на основі результатів ГХ-МС.

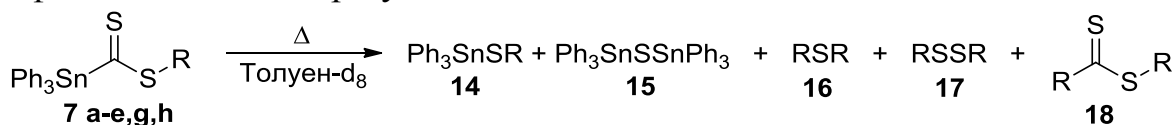


Схема 9

Шляхом перебору всіх можливих реакцій нами був запропонований гіпотетичний механізм термічної деградації, який пояснює структури всіх зафіксованих продуктів та спостережувані співвідношення їх кількостей (схема 10).

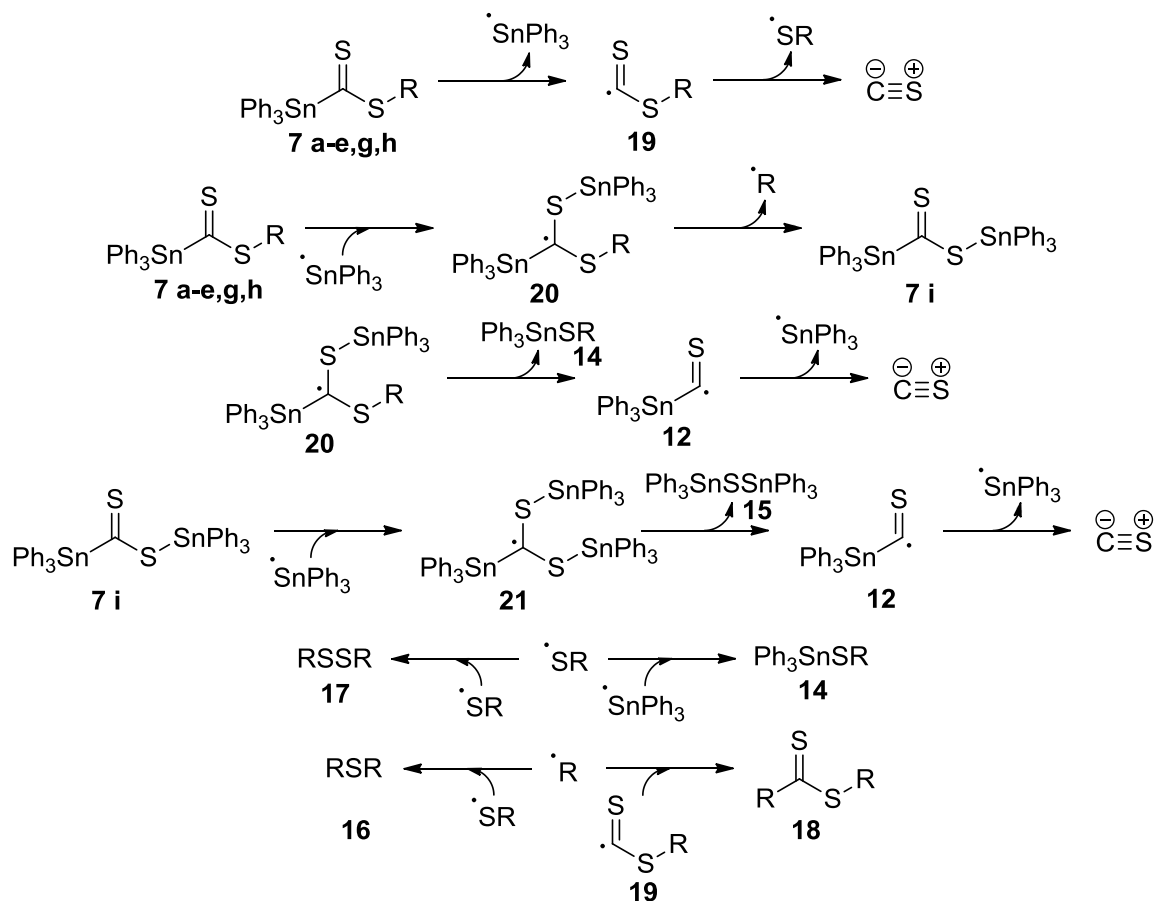
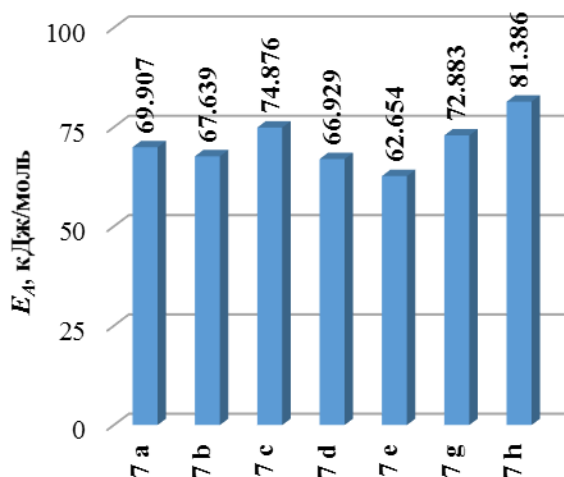
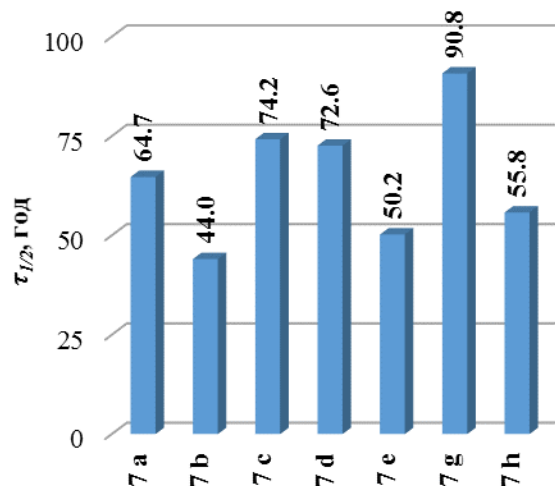


Схема 10

Він дуже сильно відрізняється від механізму термічного розкладу класичних RAFT агентів у силу специфіки стануморганічної хімії. На першій стадії відбувається гомолітичний розрив лабільного зв'язку карбон-станум з утворенням трифенілстаніл радикалу та радикалу **19**, чим пояснюється утворення дитіоестеру **18**. Найбільше значення мають друга, третя та четверта стадії, які аналогічні перетворенню, представленому на схемі 6. При цьому ймовірність утворення сполук **14** та **15** узгоджується зі співвідношенням їх кількостей (4:1) у суміші продуктів деградації. Врешті, мінорні продукти **16–18** утворюються шляхом рекомбінації усіх вільних радикалів у трьох різних комбінаціях.

На основі ^1H ЯМР спектрів, зареєстрованих протягом нагрівання сполук **7 a-e,g,h** при 60, 85 та 110 °С, було побудовано ряд кінетичних кривих, лінеаризація яких дозволила визначити константи швидкості та енергії активації відповідних реакцій термічного розкладу. Як видно з рис. 4, E_A варіюються від 62,65 до 81,39 кДж/моль залежно від структури сполук. Вагоміші відмінності виявляються при порівнянні часів напіврозкладу за фіксованої температури (рис. 5).

Рис. 4. E_A термодеструкції сполук **7 a-e,g,h**Рис. 5. $\tau_{1/2}$ сполук **7 a-e,g,h** при 60°C

Виявлені відмінності в термічній стабільності сполук **7 a-e,g,h** корелюють зі стабільністю та реакційною здатністю відповідних радикалів R. Перехід від первинної бензильної до вторинної 1-фенілетильної групи веде до зменшення часу напіврозкладу майже в 1,5 рази. В той же час введення електроноакцепторних замісників у четверте положення бензильної групи всупереч очікуванню підвищує стабільність відповідних трифенілстананкарбодитіоатів **7 c-d**. Стабільність також зростає при переході від трифенілстананкарбодитіоатів до три-*n*-толілстананкарбодитіоатів: введення електронодонорного метилу в четверте положення фенільної групи підвищує стабільність відповідних сполук на 30–40 %.

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що для досягнення найкращих результатів, ці сполуки слід використовувати для полімеризацій високореакційноздатних мономерів або проводити реакції при низьких температурах.

У **третьому розділі** систематизовані результати визначення ефективності синтезованих агентів передачі ланцюга у модельних RAFT полімеризаціях. Він поділений на два підрозділи залежно від природи відповідних RAFT агентів.

У першому підрозділі наводяться результати тестування (1-фенілетил)(біс(*N,N*-діізопропіламіно)фосфорил)метандитіоату **4 b** у полімеризаціях чотирьох різних мономерів: стирену (St), бутилакрилату (BA), 2-етилгексилакрилату (ЕНА) та *N*-трет-октилакриламіді (ТОА). В усіх випадках отримано хороший контроль над середньочисловою молярною масою полімерів M_n , з низькими значеннями дисперсності полімерних зразків D , які у всіх випадках були менші, ніж 1,5.

Після цього ефективність усіх шести RAFT агентів **4 a-f** була порівняна шляхом полімеризації St та BA в їх присутності. Для цього була використана оптимізована нами методика з полімеризацією в звичайних ампулах для ЯМР спектроскопії із застосуванням дейтерованих розчинників. Вона дозволяє використовувати напів-онлайн ^1H та ^{31}P ЯМР для моніторингу конверсії мономера, трансформацій RAFT агенту, а також стабільності ω -кінцевої групи полімеру. До того ж внаслідок зменшення об'єму реакційної суміші порівняно з класичною полімеризацією в запаяних ампулах вдається значно скоротити витрати матеріальних ресурсів.

При полімеризації St сполуки **4 b-e** показали однаково високий рівень контролю, тоді як (дифеніл)фосфорилметандитіоати **4 a,f** продемонстрували дещо вищі значення дисперсності. Втрата контролю супроводжувалась деградацією ω -кінцевої групи полімеру, виявленою за допомогою ^{31}P ЯМР спектроскопії.

Полімеризація ВА показала значно глибші розбіжності в ефективності цих сполук. Найкращі показники продемонстровані RAFT агентами **4 c-e** з циклогексильними або піперидин-1-ільними групами. Так як і в разі полімеризації St рівень контролю напряму пов'язаний зі стабільністю ω -кінцевої групи полімеру, причому ряд стабільності має вигляд: **4 b** < **4 a** < **4 f** < **4 e** < **4 d** < **4 c**.

На основі отриманих результатів ідентифіковані дві системи, які показали однаково хороші результати для контролю полімеризації St і ВА — сполуки **4 c** та **4 d**. Зважаючи на синтетичну доступність, їх можна рекомендувати для рутинного використання, що було підтверджено шляхом блок-кополімеризації ВА та St за допомогою RAFT агенту **4 c** (схема 11) з високим ступенем контролю. При цьому ^{31}P ЯМР було використано для моніторингу ініціалізації макро-RAFT агенту **4 c**-РВА.

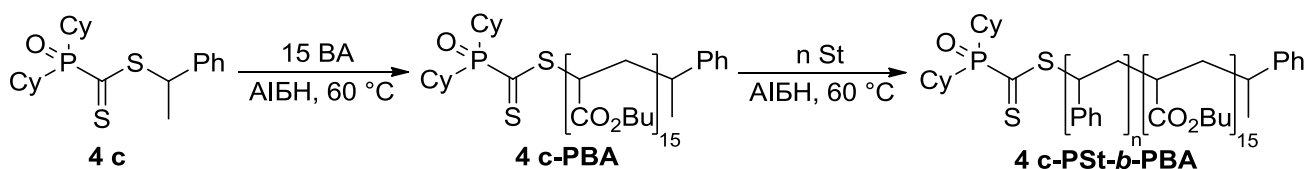


Схема 11

Трифенілстананкарбодитіоат **7 a** був випробуваний в RAFT полімеризаціях St, метилакрилату (МА), *N*-ізопропілакриламід (NIPAM), *N,N*-диметилакриламід (DMAA) та ТОА, продемонструвавши хороші результати лише при полімеризації високореакційноздатних МА, NIPAM та ТОА. Негативний вплив високих температур був підтверджений за допомогою полімеризації МА в присутності сполуки **7 b** із варіацією умов нагрівання. Дійсно, підвищення температури з 60 до 70 °С призводить до стрибкоподібної втрати контролю над полімеризацією.

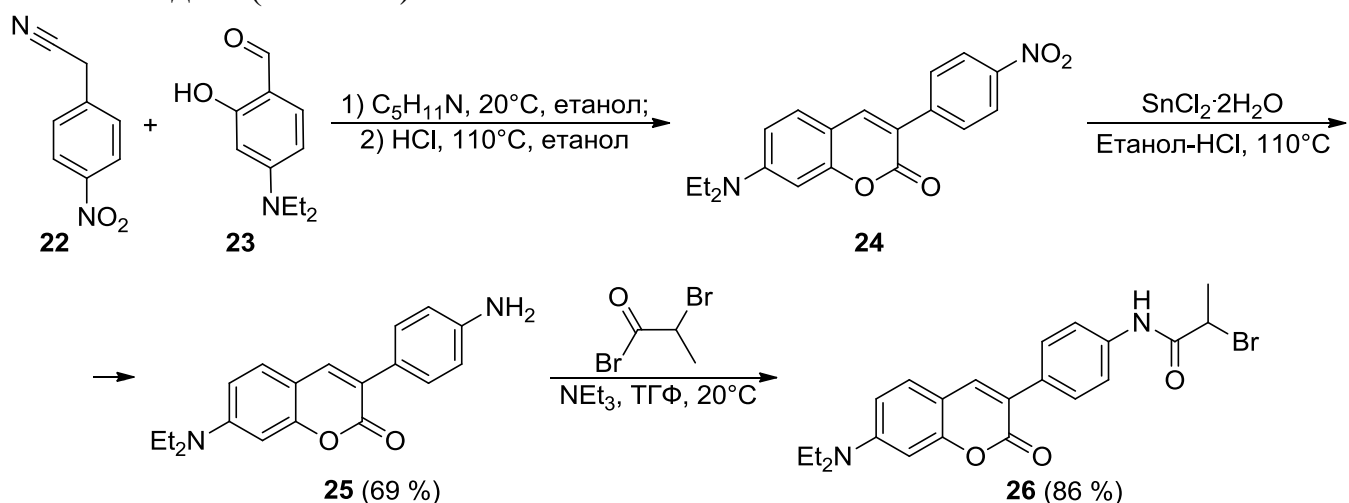
Полімеризації МА та St були проведені в ЯМР ампулах з напів-онлайн ^{119}Sn ЯМР контролем, що дозволило ідентифікувати продукти термічної деградації та пов'язати цю побічну реакцію з утратою контролю при тривалому часі полімеризації.

Показано, що продукти термічного розкладу трифенілстананкарбодитіоатів можуть брати участь у полімеризації відповідно до механізму необоротної передачі ланцюга, проте вимірювання констант передачі ланцюга показало, що активності трифенілстаніл сульфідів у сотні разів нижчі активності вихідних трифенілстананкарбодитіоатів, і тому вони не можуть суттєво впливати на перебіг полімеризації.

На основі отриманих результатів можна сказати, що і фосфорилметандитіоати, і триарилстананкарбодитіоати за своєю активністю в RAFT полімеризації наближаються до дитіобензоатів. Подальша робота над варіацією замісників у (діалкілфосфорил)метандитіоатах може дозволити отримати нові високоефективні RAFT агенти для полімеризації не лише більш активованих, але й менш активованих мономерів, таких як вінілові естери або *N*-вінілгетероцикли.

Четвертий розділ присвячено синтезу функціонального фосфорорганічного RAFT агенту з кумариновим флуорофором та випробуванню його в синтезі полімерів.

Використання модифікованих RAFT агентів дозволяє отримувати полімерні ланцюги, до α - або ω -кінця яких прив'язані різноманітні біоактивні молекули, ліганди для зв'язування металів, флуоресцентні мітки тощо. Останній підхід має виняткове значення, оскільки дозволяє отримувати флуоресцентні полімери з одним і лише одним флуорофором на весь ланцюг. Виходячи з цього, ми вирішили перевірити можливість адаптації запропонованих нами фосфоровмісних RAFT агентів до введення флуоресцентних барвників до складу полімерів. В якості платформи для модифікації було обрано (ди(піперидин-1-іл)фосфорил)метандитіоат **4 e**, опираючись на його високу ефективність та синтетичну доступність. В якості барвника був обраний амінокумарин **26**, отриманий із використанням вдосконаленого нами *one pot* синтезу (схема 12), який дозволив збільшити вихід майже втричі порівняно з літературним методом. Ацилювання 2-бромпропіонілбромідом за м'яких умов дозволило трансформувати його в амід **27** (схема 12).



Отримавши алкілятор **27**, ми вирішили спочатку випробувати його в реакції з комерційно доступним *O*-етилксантогенатом калію (схема 13). У результаті був одержаний ксантат **28** з хорошим виходом. Аналогічно, цільовий фосфорорганічний RAFT агент **29** був синтезований шляхом взаємодії амиду **27** та еквімолярної кількості солі **2.3 d**, отриманої безпосередньо перед цим за допомогою методу, показаного на схемі 1, із задовільним виходом.

Сполуки **25–28** були отримані у кристалічному стані, що дозволило встановити їхні структури за допомогою РСД (рис. 6).

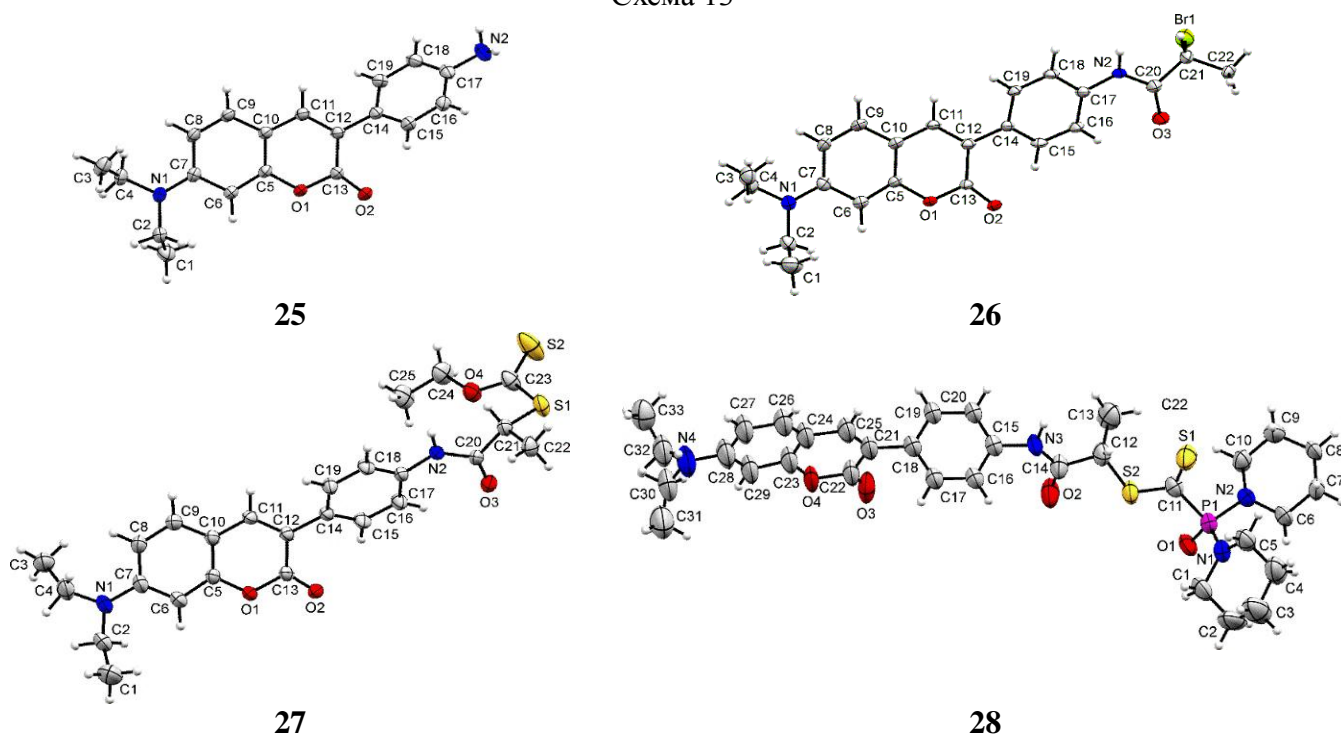
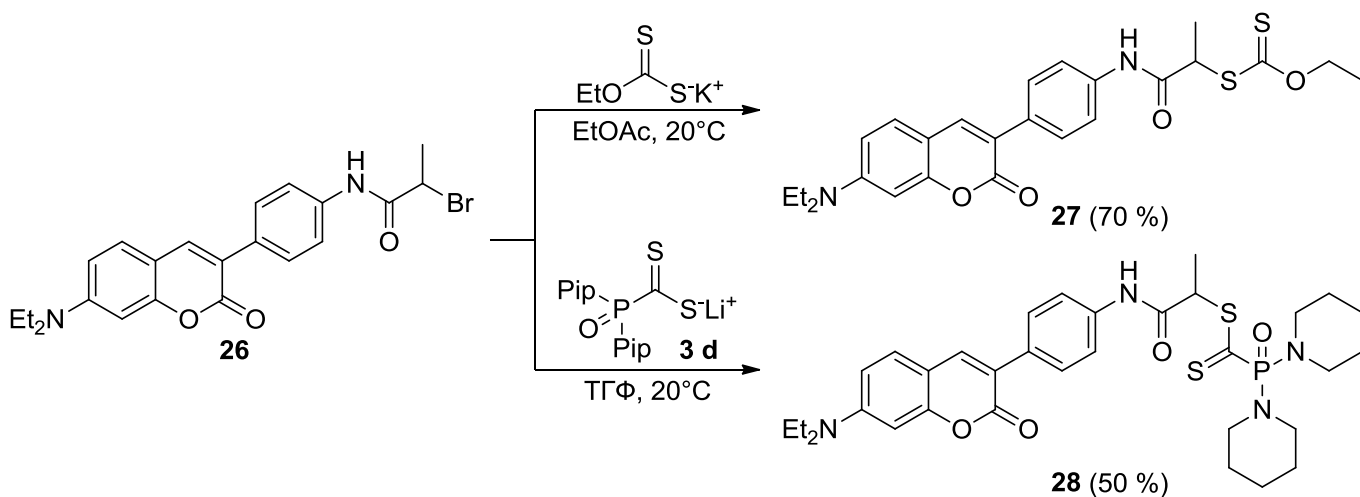
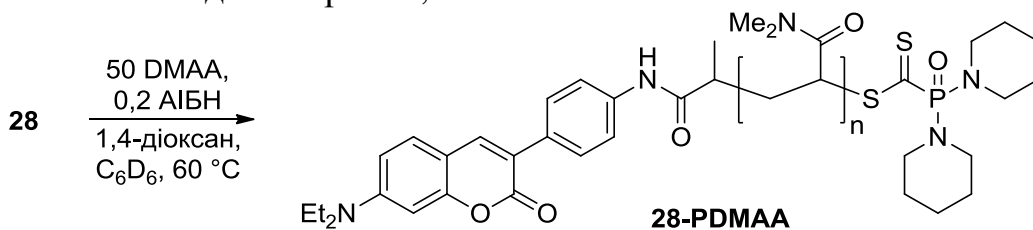


Рис. 6. Молекулярні структури сполук **25–28** за результатами РСД.

Отриманий RAFT агент **29** був випробуваний у полімеризації DMAA, яка була проведена в ЯМР ампулах з використанням суміші 1,4-діоксан – дейтерований бензен в якості розчинника (схема 14). Вихідні концентрації реагентів були підбрані для максимального ступеня полімеризації 50, що відповідає молекулярній масі 5600. Всього було проведено 11 полімеризацій тривалістю від 0,5 до 13 год, результати яких наведені на рис. 7, 8.



На початку полімеризації спостерігається період інгібування, викликаний ініціалізацією RAFT агенту, подальша реакція описується кінетичною моделлю

псевдопершого порядку. Середньочислова молярна маса зростає лінійно в ході полімеризації з хорошою кореляцією із теоретично розрахованими значеннями.

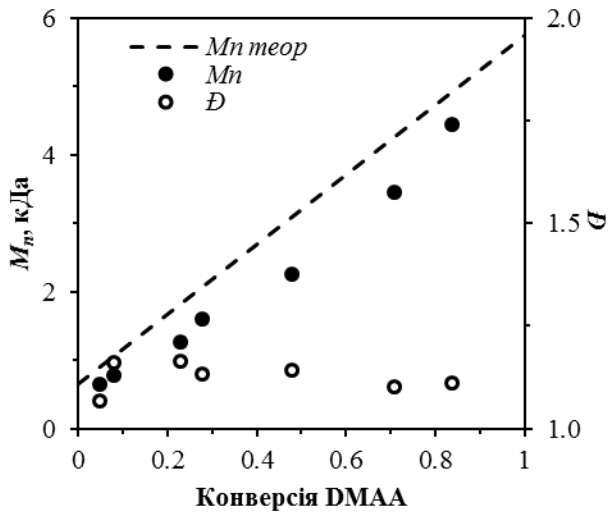


Рис. 7. Еволюція M_n та \bar{D} у ході полімеризації DMAA за результатами ГПХ.

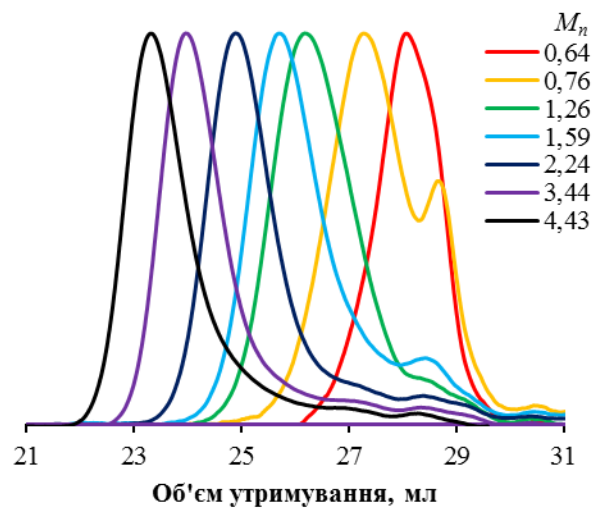


Рис. 8. ГПХ хроматограми отриманих зразків поліакриламідів.

Дисперсність отриманих полімерів знижується в ході реакції від 1,16 до 1,10, що вказує на високий ступінь контролю (рис. 7), а гель-проникаюча хроматографія (ГПХ) підтверджує мономодальний молекулярно-масовий розподіл (рис. 8).

Ефективність введення обох частин RAFT агенту до складу полімеру була підтверджена з використанням MALDI-TOF мас-спектрометрії (рис. 9), причому маси йонів домінуючої генерації збігаються з розрахунковими значеннями.

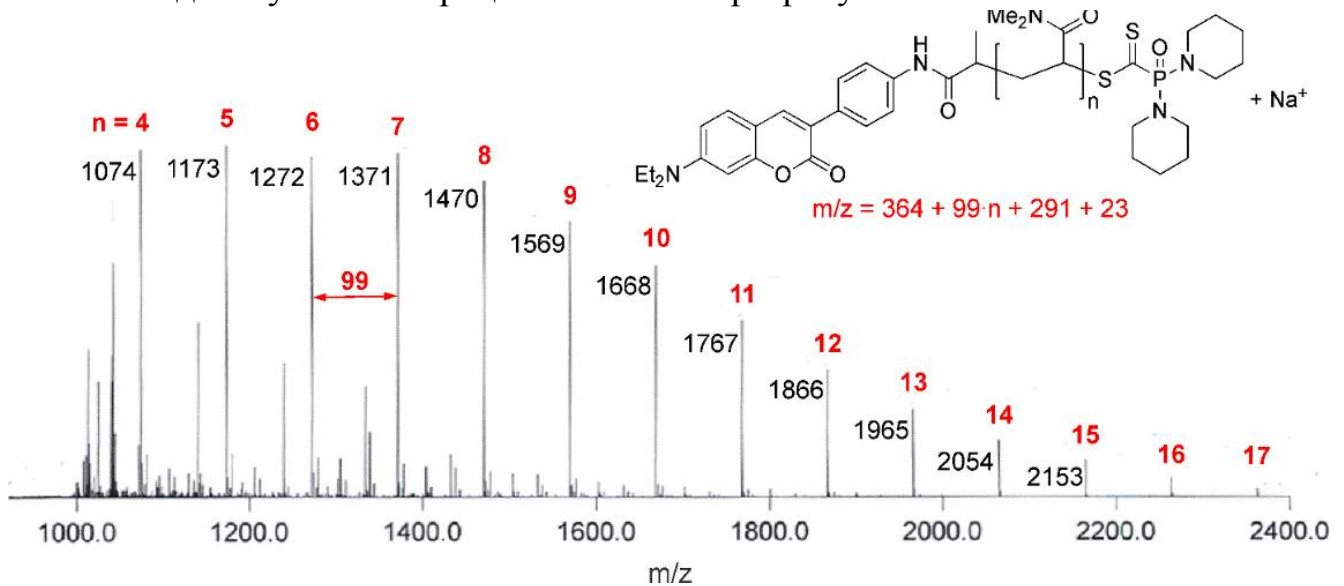


Рис. 9. Фрагмент MALDI-TOF мас спектра зразку поліакриламіду ($M_n = 1,59$ кДа).

Після обриву полімеризації аліквота реакційної суміші висушувалась при зниженому тиску, розбавлялась ТГФ до концентрації $3,7 \cdot 10^{-6}$ М та реєструвались її спектри поглинання та флуоресценції. Максимум спектра поглинання відповідає довжині хвилі 400 нм, а флуоресценції — 470 нм. Під час ініціалізації RAFT агенту інтенсивність флуоресценції (рис. 10) поступово знижувалась на 25 %, після чого поступово зростала на 50 % із досягненням плато після 8 год. Таким чином, спостерігалось її лінійне зростання з подовженням полімерного ланцюга та виходом на насичення після досягнення ступеня полімеризації 16.

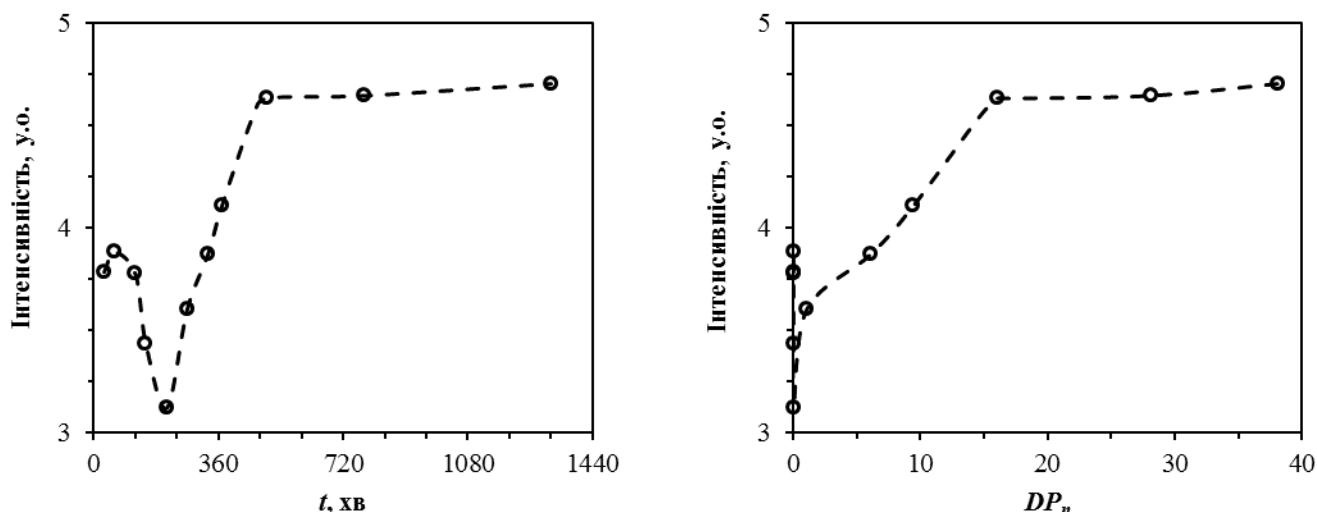


Рис. 10. Залежність інтенсивності флуоресценції ($\lambda_{ex} = 400$ нм, $\lambda_{em} = 400$ нм) залежно від тривалості полімеризації (ліворуч) та ступеню полімеризації (праворуч).

Ми вважаємо, що цей феномен викликаний гасінням флуоресценції кумарину сульфуровмісною групою на протилежному кінці полімерної молекули, причому інтенсивність гасіння пропорційна довжині полімерного спейсера.

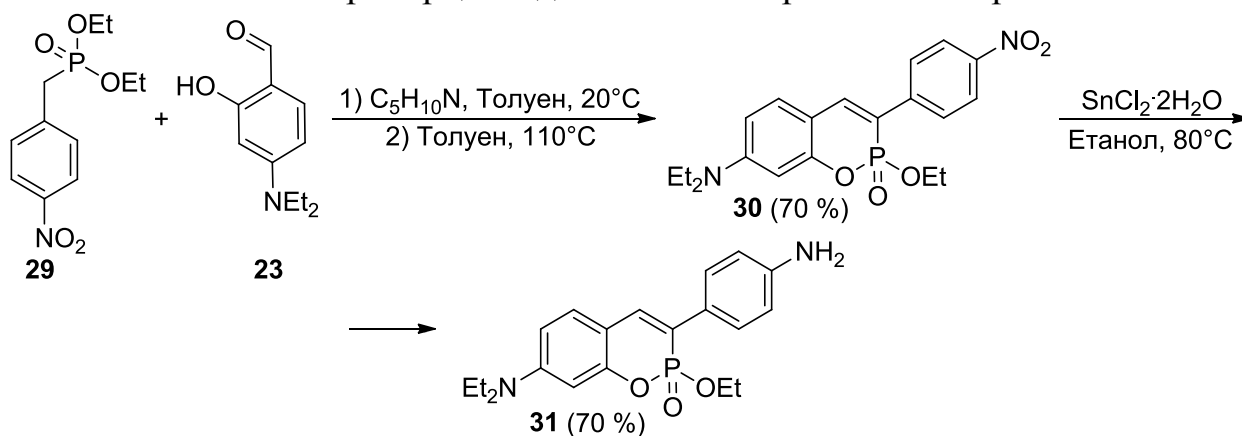


Схема 15

У цьому ж розділі розглядається можливість синтезу фосфорорганічного аналога амінокумарину **25**. Для цього був використаний синтетичний підхід показаний на схемі 15, а саме: конденсація альдегіду **23** та діетил(4-нітробензил)фосфонату **29** з подальшою циклізацією у фосфакумарин **30**.

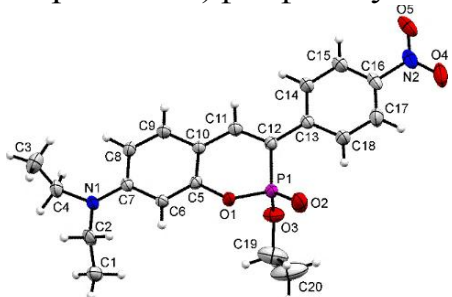


Рис. 11. Молекулярна структура сполуки **30** за результатами РСД.

Подальше відновлення нітрогрупи сполуки **30** за м'яких умов (схема 15) дозволило отримати амінофосфакумарин **31** з хорошим виходом. Ця система представляє практичний інтерес в якості нового флуоресцентного барвника та потребує подальшого дослідження.

Сполука **30** була отримана у кристалічному стані, що дозволило детально вивчити її структуру за допомогою РСД (рис. 11).

П'ятий розділ дисертації є експериментальною частиною, в якій наведено методики синтезу всіх сполук, описаних у роботі, а також представлений опис їх спектральних характеристик.

ВИСНОВКИ

Розроблено ефективні способи синтезу нових стануморганічних та фосфорорганічних агентів передачі ланцюга та показано їх ефективність у RAFT полімеризації. Створено основи використання синтезованих сполук для ^{31}P та ^{119}Sn ЯМР моніторингу процесу RAFT полімеризації.

1. Синтезовано 13 нових фосфорорганічних та стануморганічних RAFT агентів, причому клас триарилстананкарбодитіоатів в якості агентів передачі ланцюга для RAFT полімеризації запропоновано вперше. Вдосконалено метод їх синтезу, а саме використано нафталенід натрію для відновлення триарилстанілхлоридів.
2. Знайдено нові приклади $S_{\text{N}}1$ заміщення в стануморганічних сполуках, а саме: фрагментація біс(триарилстанілтіокарбоніл)дисульфідів та димеризація (три-*n*-толілстаніл)трифенілстананкарбодитіоату, які поповнили масив знань про механізм внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.
3. Запропонована методологія ефективного дослідження реакцій термічної деструкції та полімеризації шляхом проведення їх безпосередньо в ЯМР ампулах із реєстрацією спектрів на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{31}P та ^{119}Sn *in situ*, що дозволяє підвищити точність кількісного аналізу та уникнути побічних процесів і втрат летких речовин, а також скорочує витрати часу і матеріальних ресурсів.
4. З використанням цієї методології досліджене співвідношення структура–термічна стабільність для триарилстананкарбодитіоатів. Наприклад, введення електронодонорних толільних груп підвищує стабільність на 30–40 %. Водночас визначено кінетичні параметри, структури основних продуктів та запропоновано імовірний механізм реакцій термічного розкладу.
5. Підтверджено ефективність синтезованих RAFT агентів у модельних радикальних полімеризаціях, а два з них продемонстрували значно вищий рівень контролю над молекулярною масою та дисперсністю, порівняно з існуючими аналогами, що дозволяє запропонувати їх для подальшого впровадження. Висунуто критерії використання гетероядерного ЯМР для моніторингу процесу полімеризації.
6. Синтезовано оригінальний фосфорорганічний RAFT агент із кумариновим флуорофором та показано його ефективність у радикальній полімеризації. Для синтезованих полімерів встановлено лінійну кореляцію між інтенсивністю флуоресценції та ступенем полімеризації.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті:

1. Mazières S. Phosphinoyl and Thiophosphinoylcarbodithioates: Synthesis, Molecular Structure, and Application as New Efficient Mediators for RAFT Polymerization / S. Mazières, **I. Kulai**, R. Geagea, S. Ladeira, M. Destarac // Chem. Eur. J. – 2015. – Vol. 21. – P. 1726–1734. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень для частини сполук, встановлення будови отриманих сполук, написання синтетичної частини статті.*
2. Kulai I. Unexpected fragmentation of bis(triarylstannane-thiocarbonyl)disulfides, formation and X-ray structure of triarylstannyl triarylstannanecarbodithioates / **I. Kulai**, O. Brusylovets, N. Saffon, Z. Voitenko, S. Mazières, M. Destarac // Fr. Ukr. J. Chem. – 2015. – Vol. 3. – P. 53–59. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*
3. Kulai I. RAFT polymerization with triphenylstannylcarbodithioates (Sn-RAFT) / **I. Kulai**, O. Brusylovets, Z. Voitenko, S. Harrisson, S. Mazières, M. Destarac // ACS Macro Lett. – 2015. – Vol. 4. – P. 809–813. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*
4. Kulai I. One-pot Synthesis and X-ray Structure Determination of 7-(Diethylamino)-3-(4-aminophenyl)coumarin / **I. Kulai**, S. Ladeira, V. Kovtunenکو, Z. Voitenko // Chin. J. Struct. Chem. – 2015. – Vol. 34. – P. 1841–1844. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*
5. Kulai I. Synthesis and molecular structure of 2-bromo-N-(4-(7-(diethylamino)-coumarin-3-yl)phenyl)propanamide: New coumarin-based fluorescent ATRP initiator / **I. Kulai**, S. Mallet-Ladeira // J. Mol. Struct. – 2016. – Vol. 1104. – P. 14–18. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*
6. Kulai I. Synthesis and structure characterization of (tritoylstannyl-thio)(triphenylstannyl)methyl triphenylstannanecarbodithioate / **I. Kulai**, S. Mazières, V. Kovtunenکو, Z. Voitenko // Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Chemistry. – 2015. – P. 66–68. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*
7. Кулай І. В. Синтез та рентгеноструктурний аналіз 7-(диетиламіно)-2-етокси-3-(4-нітрофеніл)-2H-бензо[e][1,2]оксафосфінін-2-оксиду / **І. В. Кулай**, С. Маллет-Ладейра, В. О. Ковтуненко, З. В. Войтенко // Доповіді НАН України. – 2015. – № 12. – С. 83–90. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних,*

проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

8. **Kulai I.** Synthesis and Chemical Properties of New 3-Aryl Phosphacoumarin with Potential Biological Activity / **I. Kulai** // Res. Rev. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2015. – Vol. 4. – P. 66–71. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

Тези наукових доповідей:

9. **Kulai I.**, Mazières S., Destarac M., Voitenko Z. Triaryltindithioesters: Synthesis and behavior in RAFT polymerization. / Materials of reports and performances of VIIth International Scientific Conference in Chemistry “Kyiv – Toulouse” [“Kyiv-Toulouse”], (Kyiv, Ukraine, June 2–7, 2013) Taras Shevchenko national university of Kyiv – Kyiv, 2013. – P. 40. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді.*

10. **Kulai I.**, Geagea R., Voitenko Z., Mazières S., Destarac M. Phosphorylated dithioesters in RAFT polymerization. / Materials of reports and performances of Journée Très Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France, (Toulouse, France, November 27–28, 2014), Université Paul Sabatier – Toulouse, 2014. – P. 45. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді.*

11. **Kulai I.**, Brusylovets O., Voitenko Z., Mazières S., Destarac M. Triarylstannanecarbodithioates as potential RAFT agents. / Збірка тез доповідей шістнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів [“Сучасні проблеми хімії”], (Київ, Україна, 20–22 травня 2015 р.) Київ. нац. ун-т імені Т. Шевченка – Цифровий носій. – С. 50. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді.*

12. **Kulai I.**, Voitenko Z., Mazières S., Destarac M. Phosphorus-based thiocarbonylthio transfer agents: synthesis and evaluation in RAFT polymerization. / Збірка тез доповідей шістнадцятої міжнародної конференції студентів та аспірантів [“Сучасні проблеми хімії”], (Київ, Україна, 20–22 травня 2015 р.) Київ. нац. ун-т імені Т. Шевченка – Цифровий носій. – С. 158. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді.*

13. **Kulai I.**, Brusylovets O., Voitenko Z., Mazières S., Destarac M. Triarylstannanecarbodithioates as potential RAFT agents. / Materials of reports and performances of VIIIth International Conference in Chemistry “Toulouse – Kyiv” [“Toulouse-Kyiv”], (Toulouse, France, June 1–4, 2015), Université Paul Sabatier – Toulouse, 2015. – P. 65. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді.*

14. **Kulai I., Voitenko Z., Mazières S., Destarac M.** Phosphorus-based thiocarbonylthio transfer agents: synthesis and evaluation in RAFT polymerization. / Materials of reports and performances of VIIIth International Conference in Chemistry “Toulouse – Kyiv” [“Toulouse-Kyiv”], (Toulouse, France, June 1–4, 2015), Université Paul Sabatier – Toulouse, 2015. – P. 175. *Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка постеру та доповіді.*

АНОТАЦІЯ

Кулай І. В. Синтез та реакційна здатність нових гетероелементвмісних регуляторів для контрольованої радикальної полімеризації. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена синтезу та встановленню ефективності нових гетероелементвмісних регуляторів для контрольованої радикальної полімеризації.

Вперше запропоновано використання триарилстананкарбодитіоатів в якості агентів передачі ланцюга для RAFT полімеризації. Синтезовано ряд фосфор- та стануморганічних RAFT агентів із варіацією заміщення.

Ефективність синтезованих сполук у радикальній полімеризації підтверджена з використанням модельних полімеризацій. Встановлено залежності структура-ефективність для ряду фосфорилметандитіоатів та ідентифіковано RAFT агенти з перспективою практичного використання. Продемонстровано можливість використання ³¹P та ¹¹⁹Sn ЯМР для моніторингу перебігу полімеризації.

Вперше синтезовано функціональний фосфорорганічний RAFT агент з кумариновим флуорофором та продемонстровано його ефективність у радикальній полімеризації. Виявлено лінійну кореляцію між інтенсивністю флуоресценції та довжиною полімерного ланцюга.

Ключові слова: фосфорилметандитіоат, триарилстананкарбодитіоат, гетероядерний ЯМР, флуоресценція, агент передачі ланцюга, RAFT полімеризація.

АННОТАЦИЯ

Кулай И. В. Синтез и реакционная способность новых гетероелементсодержащих регуляторов для контролируемой радикальной полимеризации. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, химический факультет, Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена синтезу и определению эффективности новых гетероелементсодержащих регуляторов для контролируемой радикальной полимеризации.

Впервые предложено применение триарилстананкарбодитиоатов в качестве агентов передачи цепи для RAFT полимеризации. Синтезирован ряд фосфор- и стануморганических RAFT агентов с вариацией замещения.

Эффективность синтезированных соединений в радикальной полимеризации подтверждена при помощи модельных полимеризаций. Установлены зависимости структура-эффективность для ряда фосфорилметандитиоатов и идентифицированы RAFT агенты с перспективой практического применения. Продемонстрирована возможность применения ^{31}P и ^{119}Sn ЯМР для мониторинга процесса полимеризации.

Впервые синтезирован функциональный фосфорорганический RAFT агент с кумариновым флуорофором и показана его эффективность в радикальной полимеризации. Выявлена линейная корреляция между интенсивностью флуоресценции и длиной полимерной цепи.

Ключевые слова: фосфорилметандитиоат, триарилстананкарбодитиоат, гетероядерный ЯМР, флуоресценция, агент передачи цепи, RAFT полимеризация.

SUMMARY

Kulai I. New heteroelement-based regulators for controlled radical polymerization: synthesis and reactivity. – With the rights of manuscript.

Thesis for candidate's degree by specialty 02.00.03 – organic chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to the synthesis and evaluation of new heteroelement-based regulators for controlled radical polymerization. Thirteen new organophosphorus and organotin RAFT agents were synthesized. In particular, triarylstannanecarbodithioates were considered for the first time as chain transfer agents for the RAFT polymerization. The method of their synthesis was improved by the use of sodium naphthalenide for the reduction of triarylstannyl chlorides. This allowed us to reduce the time required for the synthesis and increase the yield of desired product.

During the synthesis of desired products, new examples of intramolecular nucleophilic substitution were identified, namely fragmentation of bis(triarylstannyl-carbonothioyl)disulfides and dimerization of tri-*p*-tolylstannyl triphenylstannanecarbodithioates. These results are of particular importance for the extension of our knowledge about mechanisms of organic reactions.

A new and improved methodology of investigation of thermal degradation and polymerization reactions was developed. It comprises performing reactions directly in NMR tubes while obtaining ^1H , ^{19}F , ^{31}P and ^{119}Sn NMR spectra *in situ*. This improvement allowed us to increase the accuracy of quantitative analysis while avoiding side reactions and losses of volatile compounds. Additionally, it decreases the expenditure of time and material resources.

This methodology was used to establish relationships between the structures of triarylstannanecarbodithioates and their thermal stability. In particular, the introduction of electropositive tolyl groups increases stability by 30–40 %. Additionally, the kinetic parameters, structures of main products and possible mechanism of thermal degradation

were identified. Based on the collected information we have concluded that alkyl triarylstannanecarbodithioates can be used for low temperature polymerizations or for the polymerization of highly reactive monomers (e.g. acrylamides).

The efficiency of the synthesized compounds as chain transfer agents was confirmed by the use of model radical polymerizations. Structure-efficiency relationships were identified for phosphorylmethanedithioates and allowed us to propose two RAFT agents, namely 1-phenylethyl (dicyclohexylphosphoryl)-methanedithioate and 1-phenylethyl (di(piperidin-1-yl)phosphoryl)methanedithioate for future practical application. Heteronuclear ^{31}P and ^{119}Sn NMR were demonstrated to be powerful tools for monitoring of the polymerization process.

An original functional organophosphorus RAFT agent with coumarin fluorophore was synthesized and evaluated in RAFT polymerization. Investigation of its fluorescent properties allowed us to identify a linear correlation between the intensity of fluorescence and the chain length of the synthesized polymers.

Keywords: phosphorylmethanedithioate, triarylstannanecarbodithioate, heteronuclear NMR, fluorescence, chain transfer agent, RAFT polymerization.