

Tổng hợp benzenesulfonamide serinol bằng phản ứng Hinsberg

Nguyễn Vũ Việt Linh^{1*}, Trần Thị Xuân Thảo^{2,3}, Nguyễn Ngọc Tấn¹, Huỳnh Đại Phú^{2,3*}

¹Khoa Khoa học Ứng dụng, Trường Đại học Sư phạm Kỹ thuật TP Hồ Chí Minh

²Trung tâm Nghiên cứu Vật liệu Polyme, Trường Đại học Bách khoa TP Hồ Chí Minh

³Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 5/8/2021; ngày chuyển phản biện 11/8/2021; ngày nhận phản biện 9/9/2021; ngày chấp nhận đăng 14/9/2021

Tóm tắt:

Nghiên cứu tổng hợp benzenesulfonamide serinol (BSSe) - một monomer sulfonamide mới từ phản ứng Hinsberg giữa nhóm amin bậc 1 của serinol (2-amino-1,3-propanediol) và sulfonyl của benzenesulfonyl chloride (BSC) trong môi trường kiềm (NaOH); khảo sát ảnh hưởng của môi trường phản ứng đến hiệu suất phản ứng và cấu trúc của BSSE. Kết quả phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) và hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) cho thấy, sản phẩm BSSE đã được tổng hợp thành công bởi sự xuất hiện của nhóm chức mới sulfonamide (đặc trưng bởi amin bậc 2). Hiệu suất phản ứng đạt cao nhất là 14,51% ở điều kiện phản ứng 22 giờ, tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane là 1/10, nồng độ dung dịch NaOH là 1 M. Trong phân tử BSSE có nhóm sulfonamide và hai nhóm hydroxyl có thể phản ứng dễ dàng với monomer hoặc polyme khác để tạo thành copolyme. BSSE định hướng tổng hợp copolyme ứng dụng làm hydrogel nhạy pH trong hệ dẫn truyền thuốc.

Từ khóa: benzenesulfonamide, phản ứng Hinsberg, serinol.

Chỉ số phân loại: 2.4

Đặt vấn đề

Sulfonamide là hợp chất được sử dụng phổ biến trong dược phẩm như thuốc chống viêm, kháng virus, chống ung thư và trong vật liệu dẫn truyền thuốc [1]. Phương pháp đơn giản và hiệu quả nhất để tổng hợp sulfonamide là từ amino acid và sulfonyl chloride, với 2 quy trình phổ biến được nghiên cứu trong các bài báo trước đây. Một là, phản ứng trong dung môi hữu cơ và sử dụng amin hữu cơ để loại bỏ acid clohydric (HCl) sinh ra. Tuy nhiên, phản ứng này thường được tổng hợp ở nhiệt độ cao và quá trình cô lập sản phẩm rất khó thực hiện [2]. Hai là, nhờ từ từ sulfonyl chloride vào dung dịch amin trong một hệ 2 pha, gồm pha dung môi hữu cơ và nước (thường là dung dịch NaOH hoặc Na_2CO_3). Trong điều kiện này, phản ứng thủy phân sulfonyl chloride sẽ cạnh tranh với phản ứng chính, vì vậy sulfonyl chloride được thêm từ từ với một lượng dư vào dung dịch amin. Ở đây, sản phẩm sulfonamide được phân lập và tinh chế dễ dàng bằng cách sử dụng dung dịch NaOH để loại bỏ HCl sinh ra trong suốt quá trình phản ứng [3, 4]. Phản ứng tổng hợp sulfonamide theo quy trình 2 còn được gọi là phản ứng Hinsberg không sử dụng xúc tác kim loại [5, 6]. Sản phẩm sulfonamide từ phản ứng Hinsberg tan trong môi trường kiềm và không tan trong môi trường acid nhờ vào hydro linh động trên nhóm amin [2, 5].

Trong những năm gần đây, các hợp chất sulfonamide còn được biết đến như một gốc nhạy với pH được ứng

dụng trong sinh học và y học. Các polyme có chứa nhóm sulfonamide có khả năng hòa tan hoặc chuyển đổi trạng thái trương nở trong một vùng pH hẹp (xung quanh 7,4) [7-9]. Một trong những hợp chất sulfonamide đã được ứng dụng chế tạo hydrogel copolyme nhạy nhiệt và pH là serine benzenesulfonamide (SSA) [9, 10] và sulfamethazine (SM) [7]. Chúng là các gốc nhạy pH được dùng để biến tính các hydrogel copolyme nhạy nhiệt như polycaprolactone-poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone) (PCL-PEG-PCL), poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) (PLA-PEG-PLA) hoặc poly(caprolactone-co-lactide)-poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone-co-lactide) (PCLA-PEG-PCLA). Các hydrogel nhạy nhiệt và pH này có chứa khối nhạy pH ở cuối mạch, gồm sulfamethazine oligomer (OSM) [7] hoặc oligo (serine) [8, 9]. Nhờ vào các đặc tính có thể thay đổi trạng thái ưa nước và kỵ nước khi pH thay đổi của hydrogel copolyme mà thuốc được giữ và giải phóng ra khỏi hydrogel [11].

Mục tiêu của nghiên cứu này là tổng hợp BSSE từ serinol và BSC bằng phản ứng Hinsberg. Trên mạch phân tử của BSSE tồn tại nhóm amin (-NH-) và hydroxyl (-OH) có thể cho và nhận hydro linh động, nhờ vậy sẽ đóng vai trò là một khối nhạy pH trong cấu trúc của hydrogel copolyme. Ảnh hưởng của môi trường phản ứng, tỷ lệ mol của NaOH, serinol đến cấu trúc và hiệu suất của phản ứng cũng sẽ được khảo sát trong nghiên cứu. Cấu trúc của BSSE được đánh giá bằng ^1H NMR và FTIR. Monomer BSSE định hướng

*Tác giả liên hệ: Email: linhnvv@hcmute.edu.vn; haphu@hcmut.vn

Synthesis of benzenesulfonamide serinol by the Hinsberg reaction

Vu Viet Linh Nguyen^{1*}, Thi Xuan Thao Tran^{2,3},
Ngoc Tan Nguyen¹, Dai Phu Huynh^{2,3*}

¹Faculty of Applied Sciences,

Ho Chi Minh city University of Technology and Education

²Research Center for Polymeric Materials,

Ho Chi Minh city University of Technology

³Vietnam National University, Ho Chi Minh city

Received 5 August 2021; accepted 14 September 2021

Abstract:

This research focused on synthesising benzenesulfonamide serinol (BSe), a new sulfonamide monomer, by the Hinsberg reaction between primary amine of serinol and sulfonyl of benzenesulfonyl chloride (BSC) in an alkaline environment. The effect of the reacted environment on the reaction efficiency and structure of BSe were investigated. The results of the Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectroscopy and Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy indicated that the BSe was successfully synthesised through the appearance new peak of sulfonamide, characterised by secondary amines. The highest reaction efficiency of BSe was 14.51% at a reaction time of 22 hours, the mol ratio of BSC/1,4-dioxane was 1/10, the concentration of NaOH solution was 1 M. The BSe molecule contained the sulfonamide group and a couple of hydroxyl groups, which were able to copolymerise easily with other monomers or polymers. BSe was oriented to synthesise copolymer for pH-sensitive hydrogel in the drug delivery system.

Keywords: benzenesulfonamide, Hinsberg reaction, serinol.

Classification number: 2.4

dùng để chế tạo hydrogel copolymer nhạy pH ứng dụng trong dẫn truyền thuốc.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

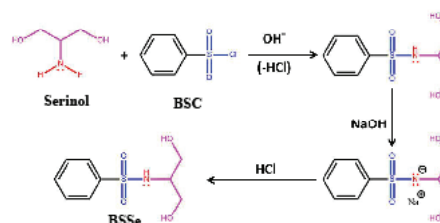
Nguyên liệu

Serinol (độ tinh khiết >98%) và BSC (>99%) được cung cấp bởi Hãng TCI Chemicals (Nhật Bản). Dung môi 1,4-dioxane, độ tinh khiết 98% được phân phối bởi Hãng Fisher Scientific (Mỹ). NaOH rắn, độ tinh khiết 98% và dung dịch HCl 36,6% được cung cấp bởi Hãng Xilong (Trung Quốc). Hãng Chemsol (Việt Nam) cung cấp dung môi diethyl ether (DE), ethyl acetate (EA) và nước cất 2 lần. Các dung môi

được sử dụng là loại tinh khiết và không cần tinh chế thêm.

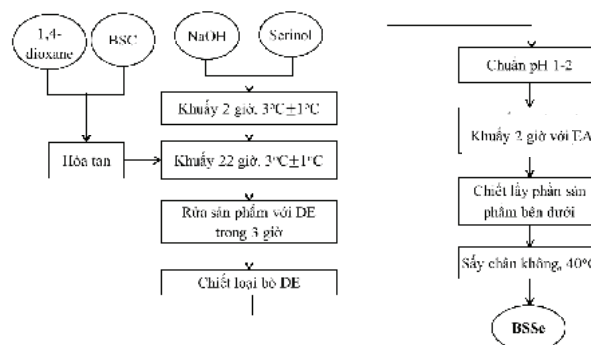
Phương pháp

Tổng hợp BSe: BSe được tổng hợp theo phản ứng Hinsberg của amin bậc 1 (serinol) và BSC trong môi trường kiềm (sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp BSe từ BSC và serinol.

Đầu tiên, serinol (2 g, 22 mmol) được hòa tan trong dung dịch NaOH (25 ml) với tỷ lệ thích hợp ở $3 \pm 1^\circ\text{C}$ và khuấy trong 2 giờ. Tiếp tục cho hỗn hợp BSC (2,8 ml, 22 mmol) và 1,4-dioxane (132-220 mmol) vào dung dịch trên từ từ trong 30 phút. Sau đó, khuấy đều hỗn hợp ở $3 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 22 giờ. Kết thúc phản ứng, dùng DE để rửa sản phẩm trong 3 giờ, rồi chiết tách lấy phần sản phẩm bên trên và loại bỏ DE cùng các tạp chất bên dưới. Tiếp theo, sử dụng HCl 15% để điều chỉnh pH của sản phẩm trong khoảng 1-2. Tiếp tục cho EA vào hỗn hợp trên và khuấy đều trong 2 giờ. Chiết tách lấy phần sản phẩm và đem sấy chân không trong 48 giờ ở 40°C để thu sản phẩm BSe (hình 1). Sản phẩm BSe sau đó được làm sạch bằng quá trình rửa và chiết tách với DE, EA nhằm loại bỏ các tác chất tham gia phản ứng còn sót lại.



Hình 1. Quy trình tổng hợp BSe.

Hiệu suất của phản ứng tổng hợp BSe được tính theo công thức sau:

$$\text{Hiệu suất phản ứng (\%)} = \frac{\text{khối lượng thực của sản phẩm}}{\text{khối lượng lý thuyết của sản phẩm}} \times 100\%$$

Phân tích cấu trúc của BSe: các nhóm chức tạo thành trong cấu trúc BSe được xác định bằng FTIR (Tensor37, Bruker, Úc). Mẫu BSe được nghiền với bột KBr trước khi tiến hành phân tích.

Cấu trúc và thành phần của BSe được phân tích bằng

^1H NMR (Bruker advance 500, Mỹ). Dung môi sử dụng là dimethyl sulfoxide (DMSO), tần số đo là 500 MHz.

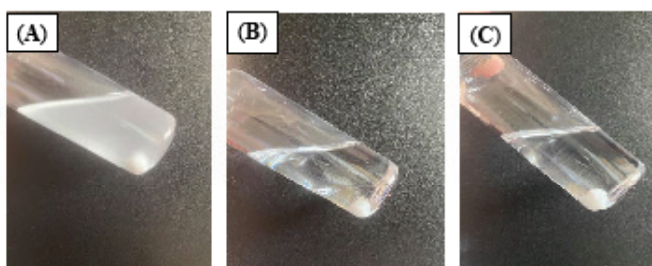
Kết quả và bàn luận

Ảnh hưởng của môi trường phản ứng lên sản phẩm BSSe

Môi trường phản ứng ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp tạo BSSe. Tồn tại sự phân pha của các tác chất gồm serinol, BSC, 1,4-dioxane và dung dịch NaOH ở một số tỷ lệ của các chất này. Bảng 1 thể hiện khả năng hòa tan của các chất tham gia phản ứng. Nước hòa tan được serinol, NaOH và 1,4-dioxane nhưng không hòa tan được BSC, trong khi đó BSC lại hòa tan tốt trong 1,4-dioxane. Chính vì vậy, khi nhỏ nước vào dung dịch BSC và 1,4-dioxane ở những tỷ lệ khác nhau sẽ dẫn đến hợp chất tạo thành có các trạng thái như ở hình 2.

Bảng 1. Độ hòa tan của các chất tham gia phản ứng.

	1,4-dioxane	BSC	Serinol	NaOH
Nước	Tan	Không tan	Tan	Tan
BSC	Tan	---	Không tan	Không tan



Hình 2. Trạng thái của hợp chất khi cho nước vào hệ dung dịch BSC/1,4-dioxane: nhũ tương (A), tách lớp (B), đồng nhất (C).

Theo quy trình tổng hợp BSSe (hình 1), nước được dùng để hòa tan serinol và NaOH. Sau đó, hỗn hợp chất lỏng gồm dung môi 1,4-dioxane và BSC được nhỏ vào dung dịch trên sao cho tỷ lệ $V_{\text{nước}}/V_{\text{(BSC + 1,4-dioxane)}} = 2,4$ [10]. Sau khi hoàn thành giai đoạn nhỏ BSC, 1,4-dioxane và khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp chất lỏng xảy ra hiện tượng không hòa tan và tạo dạng nhũ tương (chất lỏng phân tán trong chất lỏng) (hình 2A), sau 24 giờ để ổn định thì hỗn hợp chất lỏng bị phân lớp (hình 2B). Trường hợp ở tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane lớn thì tạo thành một dung dịch đồng nhất (hình 2C).

Bảng 2. Trạng thái của hỗn hợp nước và hệ dung dịch BSC/1,4-dioxane ở các tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane khác nhau.

Tên mẫu	BSC-6Dio	BSC-8Dio	BSC-10Dio	BSC-12Dio
Tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane	1/6	1/8	1/10	1/12
Trạng thái hỗn hợp nước và hệ dung dịch BSC/1,4-dioxane sau 24 giờ	Nhũ tương	Nhũ tương	Dung dịch đồng nhất	Dung dịch đồng nhất

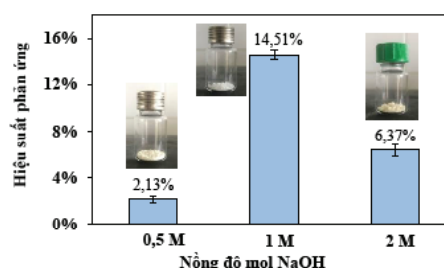
Dio: dioxane.

Bảng 2 thể hiện trạng thái của hỗn hợp nước và hệ dung dịch BSC/1,4-dioxane ở các tỷ lệ mol BSC và 1,4-dioxan

khác nhau. Sau 24 giờ, mẫu BSC-6Dio và BSC-8Dio ở trạng thái nhũ tương, trong khi đó mẫu BSC-10Dio và BSC-12Dio tạo được dung dịch đồng nhất. Hiện tượng này được giải thích là do BSC không tan trong nước và tạo thành hệ nhũ tương BSC trong nước (do BSC có sức căng bề mặt lớn trong nước). Sử dụng dung môi 1,4-dioxane với mục tiêu là có thể hòa tan BSC được trong nước. Khi tăng dần lượng 1,4-dioxane sử dụng, sức căng bề mặt của BSC trong nước giảm dần và đến tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane đạt 1/10 và 1/12 thì hỗn hợp BSC/1,4-dioxane/nước tạo thành một dung dịch đồng nhất.

Ngoài ra, với cùng điều kiện phản ứng (tỷ lệ mol serinol/BSC, nhiệt độ và thời gian phản ứng), tổng hợp trong môi trường nhũ tương hầu như không thu được sản phẩm BSSe. Trong khi đó, tổng hợp trong môi trường dung dịch thì thu được sản phẩm với hiệu suất 2,13% (hình 3). Nguyên nhân là các tác chất khó phân tán và gặp nhau để phản ứng trong môi trường nhũ tương hơn trong dung dịch. Bên cạnh đó, mẫu BSC-12Dio có lượng 1,4-dioxane sử dụng nhiều dẫn đến khó khăn trong việc phân tách và thu hồi dung môi với sản phẩm. Vì vậy, tỷ lệ mol của BSC/1,4-dioxane được chọn là 1/10 để tạo môi trường tổng hợp BSSe.

Ngoài môi trường phản ứng (dạng nhũ tương hay dung dịch) ảnh hưởng đến sự hình thành sản phẩm BSSe và hiệu suất phản ứng, nồng độ dung dịch NaOH cũng ảnh hưởng đáng kể. Trong phương trình phản ứng tạo BSSe từ serinol và BSC (sơ đồ 1), NaOH được thêm vào để phản ứng với HCl tạo thành nhằm tăng hiệu suất của phản ứng, đồng thời hòa tan sản phẩm BSSe theo cơ chế của phản ứng Hinsberg [4]. Với cùng lượng serinol và nước cho vào hệ phản ứng, lượng NaOH được thay đổi để đánh giá ảnh hưởng của nồng độ mol dung dịch NaOH đến hiệu suất của phản ứng.



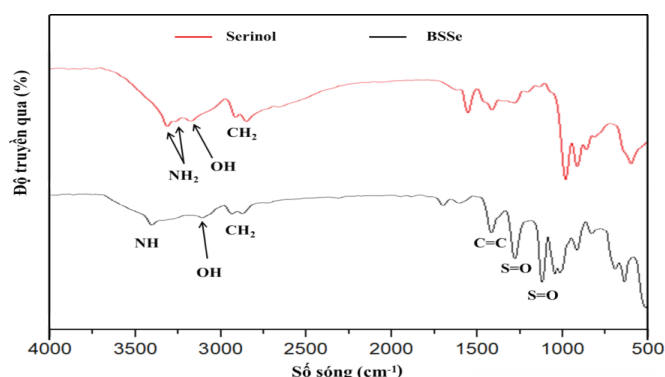
Hình 3. Ảnh hưởng của nồng độ mol NaOH lên hiệu suất tổng hợp BSSe.

Kết quả hình 3 cho thấy, mẫu BSSe nồng độ NaOH 1 M có hiệu suất cao nhất (14,51%), mẫu có nồng độ 0,5 M cho hiệu suất thấp nhất (2,13%). Điều này có thể được giải thích là khi cho dung dịch NaOH 0,5 M, lượng NaOH quá ít và không đủ để chuyển sản phẩm BSSe sang dạng muối tan trong nước, khi rửa với DE thì lượng mẫu sẽ mất đi đáng kể. Ngược lại, khi sử dụng dung dịch NaOH 2 M thì lượng lớn NaOH có thể cản trở quá trình phản ứng (tỷ lệ mol NaOH/serinol=2/1) do tác dụng với BSC tạo thành muối benzene-

sulfonic acid sodium, kết quả làm hạn chế khả năng phản ứng của BSC với serinol nên hiệu suất tạo thành BSSe chỉ đạt 6,37%. Như vậy, tỷ lệ mol NaOH phù hợp nhất để tạo môi trường tổng hợp BSSe là 1 M.

Xác định cấu trúc của sản phẩm BSSe

Tiến hành tổng hợp BSSe theo tỷ lệ mol của các tác chất tham gia phản ứng serinol/BSC=1/1, thời gian phản ứng 22 giờ. Tiến hành phân tích FTIR của mẫu BSSe tạo thành và serinol để xác định sự xuất hiện các nhóm chức mới trong cấu trúc của BSSe. Đồng thời, đánh giá cấu trúc của BSSe bằng ^1H NMR.



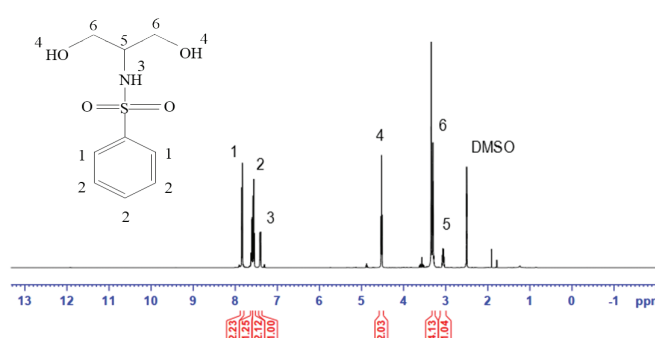
Hình 4. FTIR của serinol và BSSe.

Trong hình 4, FTIR của serinol xuất hiện các đỉnh của nhóm amin bậc 1 ($-\text{NH}_2$), $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2$. Cụ thể: đỉnh đôi tại vị trí 3.313 và 3.270 cm^{-1} đặc trưng cho dao động giãn N-H của nhóm $-\text{NH}_2$; đỉnh tại vị trí 3.181 cm^{-1} đặc trưng cho dao động giãn O-H; đỉnh tại vị trí 2.929 và 2.862 cm^{-1} đặc trưng cho dao động giãn và uốn C-H của nhóm CH_2 . Trên FTIR của BSSe, đỉnh của dao động giãn O-H ở vị trí 3.106 cm^{-1} ; đỉnh của dao động giãn và uốn C-H của nhóm $-\text{CH}_2$ ở vị trí 2.955 và 2.885 cm^{-1} . Sự dịch chuyển của các đỉnh này trên FTIR của BSSe so với serinol là do ảnh hưởng của nhóm sulfonamide.

Ngoài ra, trên FTIR của BSSe xuất hiện đỉnh của dao động không đối xứng và đối xứng $\text{S}=\text{O}$ lần lượt ở vị trí 1.317 và 1.153 cm^{-1} , và dao động giãn $\text{C}=\text{C}$ của vòng benzene ở vị trí 1.447 cm^{-1} . Các đỉnh này thể hiện trong cấu trúc của BSSe có nhóm benzenesulfonamide, đặc trưng cho BSC. Đặc biệt, trong FTIR của BSSe có sự xuất hiện đỉnh đặc trưng cho dao động giãn N-H của amin bậc 2 ($-\text{NH}$) ở vị trí 3.406 cm^{-1} và sự biến mất các đỉnh của nhóm NH_2 trong cấu trúc của serinol, chứng tỏ nhóm này đã phản ứng với BSC để hình thành nhóm sulfonamide (hình 4). Kết quả, FTIR chứng minh được sự hình thành hợp chất BSSe từ nguyên liệu serinol và BSC.

^1H NMR thể hiện sự xuất hiện của các đỉnh đặc trưng cho các nhóm có mặt trong cấu trúc phân tử BSSe (hình 5). Đỉnh ở vị trí 1 ($\delta=7,83\text{ ppm}$) và 2 ($\delta=7,57\text{ ppm}$) đặc trưng

cho H của vòng benzene. Đỉnh ở vị trí 4 tại $\delta=4,52\text{ ppm}$ đặc trưng cho H của nhóm $-\text{OH}$. Đỉnh ở vị trí 5 tại $\delta=3,08\text{ ppm}$ đặc trưng cho H của nhóm $-\text{CH}_2$. Đặc biệt, sự xuất hiện đỉnh tại $\delta=7,4\text{ ppm}$ (vị trí 3) đặc trưng cho H của nhóm sulfonamide ($-\text{NH}$). ^1H NMR cũng cho thấy, ngoài những đỉnh đặc trưng cho BSSe thì không còn xuất hiện các đỉnh khác đặc trưng cho các nguyên liệu tham gia phản ứng, điều này chứng tỏ sản phẩm tạo thành có độ tinh khiết cao. Kết quả phân tích FTIR và ^1H NMR cho thấy, BSSe được tổng hợp thành công dựa trên phản ứng Hinsberg giữa serinol và BSC.



Hình 5. ^1H NMR của BSSe.

Trong các nghiên cứu trước đây, hợp chất SSA - sản phẩm của phản ứng Hinsberg từ DL-serine và BSC đã được tổng hợp với triblock PCL-PEG-PCL hoặc PLA-PEG-PLA để tạo thành các hydrogel copolymer nhạy nhiệt/pH. SSA đóng vai trò là khối nhạy pH, trong phân tử gồm một nhóm COOH , OH ở cuối mạch và nhóm sulfonamide có thể cho nhận H^+ khi pH môi trường thay đổi [9, 10]. Với cấu trúc gồm nhóm sulfonamide nhạy pH và hai nhóm OH ở cuối mạch, BSSe rất tiềm năng để đồng trùng hợp với các loại monomer và polymer khác ứng dụng trong hydrogel nhạy pH hoặc nhạy nhiệt/pH dẫn truyền thuốc.

Kết luận

BSSe được tổng hợp thành công từ serinol và BSC bằng phản ứng Hinsberg. Cấu trúc sản phẩm được xác định thông qua FTIR và ^1H NMR. Môi trường phản ứng và nồng độ NaOH ảnh hưởng đến hiệu suất của phản ứng. Hiệu suất đạt cao nhất trong các khảo sát là 14,51% ở điều kiện phản ứng 22 giờ, tỷ lệ mol BSC/1,4-dioxane=1/10, nồng độ mol NaOH là 1 M. Trong các nghiên cứu tiếp theo, monomer BSSe được sử dụng để tổng hợp thành các oligome hoặc polyme nhạy pH ứng dụng làm vật liệu mang thuốc.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh trong khuôn khổ đề tài mã số C2019-20a-02 và sự hỗ trợ của Trường Đại học Bách khoa, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Mondal, S. Malakar (2020), "Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: recent advances", *Tetrahedron*, **76**, DOI: 10.1016/j.tet.2020.131662.
- [2] T.M.D. Le, et al. (2021), "Sulfonamide functionalized amino acid-based pH- and temperature-sensitive biodegradable injectable hydrogels: synthesis, physicochemical characterization and in vivo degradation kinetics", *Journal of Applied Polymer Science*, **138(21)**, DOI:10.1002/APP.50488.
- [3] S. Mondal (2021), "Sulfonamide synthesis under green conditions", *Synthetic Communications*, **51**, pp.1023-1044.
- [4] W.D. Closson, et al. (1970), "Mechanism of sulfonamide cleavage by arene anion radicals", *Journal of the American Chemical Society*, **92(3)**, pp.650-657.
- [5] X. Deng, N.S. Mani (2006), "A facile, environmentally benign sulfonamide synthesis in water", *Green Chemistry*, **8**, pp.835-838.
- [6] M. Abdul Qadir, et al. (2015), "Amidine sulfonamides and benzene sulfonamides: synthesis and their biological evaluation", *Journal of Chemistry*, **2015**, DOI: 10.1155/2015/524056.
- [7] X. Yu, et al. (2017), "Intermolecular amidation of quinoline N-oxides with arylsulfonamides under metal-free conditions", *Org. Lett.*, **19(22)**, pp.6088-6091.
- [8] S.K. Han, et al. (2003), "Sulfonamide based pH-sensitive polymeric micelles: physicochemical characteristics and pH-dependent aggregation", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **214**, pp.49-59.
- [9] W.S. Shim, et al. (2006), "Biodegradability and biocompatibility of a pH- and thermo-sensitive hydrogel formed from a sulfonamide-modified poly(ϵ -caprolactone-co-lactide)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone-co-lactide) block copolymer", *Biomaterials*, **27(30)**, pp.5178-5185.
- [10] Dang Tri Nguyen, et al. (2018), "Amino acid functionalized pH-and temperature-sensitive biodegradable injectable hydrogels: synthesis, physicochemical characterization and in vivo degradation kinetics", *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **68(15)**, pp.891-900.
- [11] F. Ofridam, et al. (2021), "pH-sensitive polymers: classification and some fine potential applications", *Polymers for Advanced Technologies*, **32(4)**, pp.1455-1484.