



УДК 541.64+678.674+678.02

© 2011

П. А. Бондаренко, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко

Синтез новых олигооксипропиленфумаратов и исследование их фотоиницируемой сополимеризации

(Представлено академиком НАН Украины Е. В. Лебедевым)

Для створення нових полімерних матеріалів медичного призначення розроблено методичку синтезу ненасиченого олігоестеру з кінцевими гідроксильними групами. Показано можливість отримання тривимірних полімерів УФ-ініційованою співполімеризацією з мономерами з подвійними зв'язками в ланцюзі.

Ненасыщенные олигоэфиры и композиции на их основе находят широкое применение в различных областях техники вследствие простоты синтеза, а также превосходным технологическим характеристикам шпиченых систем. Наиболее распространенным способом получения сложных реакционноспособных олигоэфиров является метод высокотемпературной полиэтерификации в расплаве полифункциональных карбоновых кислот либо их ангидридов с гликолями [1]. Вторым по значимости способом является переэтерификация, когда проводится замена одних функциональных групп на группы, как правило, с большим молекулярным весом [2].

Известно применение композиций ненасыщенных олигоэфиров с реакционноспособными мономерами (N-винилпирролидоном, диэтилфумаратом) в медицинских целях. Особенности такого применения определяют специфические критерии свойств композиционного материала и самого олигоэфира [3].

Цель исследования авторов настоящего сообщения — разработка метода синтеза ненасыщенного олигоэфира и УФ-отверждаемого композиционного материала на его основе, предназначенного для использования в медицине.

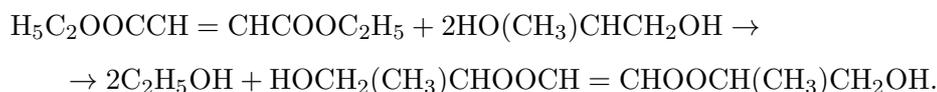
Основными параметрами, определяемыми назначением олигомера, являются:

достаточная реакционная способность олигоэфира, обеспечиваемая двойными фумаровыми связями, которые в 20–60 раз активнее в реакции сополимеризации по сравнению с малеинатными;

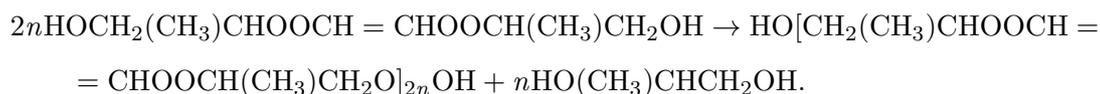
молекулярный вес олигомера должен находиться в пределах от 1500 до 5000, поскольку именно в этом диапазоне вязкостные характеристики композиций будут оптимальными в сочетании с требуемыми скоростями сополимеризации;

хорошая адгезия и достаточная гидрофильность материала обеспечивается концевыми гидроксильными группами в олигоэфире.

Исходя из этих предпосылок, получение олигоэфира осуществляли следующим образом. На первой стадии синтеза проводили переэтерификацию диэтилфумарата (ДФ) 1,2-пропиленгликолем (1,2-ПГ):



Полученный диоксипропилфумарат конденсировали при повышенной температуре до нужной молекулярной массы:



Экспериментальная часть. В качестве исходных соединений использовали: ДЭФ реактивной квалификации “для синтеза” фирмы “Merck” (содержание основного вещества 99,4%, плотность 1,052 г/см³) и 1,2-ПГ фармакопейный фирмы “Merck” (т. кип. 187,4 °С, плотность 1,0363 г/см³, показатель преломления 1,4326). Синтез проводили в круглодонном стеклянном аппарате емкостью 450 см³, снабженном мешалкой с регулируемым числом оборотов, барботером инертного газа (аргон), термометром, насадкой Дина–Старка с обогреваемым дефлегматором и холодильником для конденсации удаляемых из зоны реакции погоннов. Аппарат обогревали на силиконовой бане с регулируемой температурой теплоносителя. Обогреваемый дефлегматор предотвращал преждевременный унос из зоны реакции 1,2-ПГ. В качестве катализатора переэтерификации поочередно применяли хлористый цинк, *n*-толуолсульфокислоту (*n*-ТСК), дибутылдилаурат олова (ДБДЛО). Для предотвращения преждевременного раскрытия фумаратных связей переэтерификацию вели в атмосфере аргона и в присутствии ингибитора — *n*-метоксифенола.

В аппарат загружали 34,4 г (0,2 моль) ДЭФ, включали мешалку и ток аргона (3–4 дм³/ч), подавали охлажденную воду на холодильник насадки Дина–Старка. Вели перемешивание для удаления кислорода в течение (30 ± 5) мин. Параллельно взвешивали 45,6 г (0,6 моль) 1,2-ПГ, добавляли 0,01 моль катализатора переэтерификации и растворяли его при перемешивании. Полученный раствор количественно переносили в аппарат. Для предотвращения преждевременной полимеризации фумаратных связей в реакционную массу вводили ингибитор — *n*-метоксифенол (0,01% веса реакционной массы). Вели перемешивание в течение (30 ± 5) мин. Включали обогрев дефлегматора, температуру в рубашке поддерживали в пределах (85 ± 2) °С. Затем нагревали содержимое аппарата со скоростью (3 ± 0,5) °С/мин до появления погоннов в холодильнике насадки Дина–Старка. Осуществляли выдержку при достигнутой температуре, контролируя количество и состав отгоняющихся погоннов. Состав погоннов определяли по коэффициенту рефракции проб из сборника погоннов по заранее составленной номограмме коэффициента рефракции смесей этилового спирта и 1,2-ПГ. После прекращения выделения этилового спирта, что свидетельствовало о завершении процесса синтеза диоксипропилфумарата, начинали повышать температуру со скоростью (3 ± 0,5) °С/мин до достижения реакционной массы температуры (190 ± 2) °С. Вели выдержку при этой температуре в течение 3–5 ч. Контролировали количество и состав погоннов, определяя их коэффициент рефракции. Завершением процесса поликонденсации считали достижение заданных значений вязкости пробы из аппарата. Для этого в конце выдержки отбирали пробу из аппарата и определяли вязкость 50%-го

раствора реакционной массы в бутилацетате по вискозиметру ВЗ-246 (диаметр сопла 4 мм, температура 20 °С). Вязкость была в пределах от 20 до 30 с. После получения положительного результата снимали обогрев аппарата и вели охлаждение с более высокой скоростью до температуры окружающей среды.

Проводили взвешивание полученного продукта и количественно переносили из аппарата в коническую колбу с притертой пробкой. Для очистки олигоэфира от низкомолекулярных примесей и катализатора готовили 20%-й раствор в хлористом метиле “х. ч.”, который промывали равными объемами дистиллированной воды, разделяли водную и органическую фазу на делительной воронке. Промывки вели до получения нейтрального значения промывных вод. Затем раствор упаривали на ротационном испарителе до полного удаления хлористого метилена. Взвешивали полученный олигоэфир и составляли материальный баланс синтезов.

Синтезированный олигооксипропиленфумарат (ООПФ) идентифицировали, выполняя химический функциональный анализ (определение содержания гидроксильных, сложноэфирных, карбоксильных, фумаратных групп) и анализируя данные ИК спектроскопии исходных соединений и продуктов синтеза. ИК-спектры записывали на спектрофотометре с преобразованием Фурье “Tensor-37” в области 650–4000 см⁻¹.

Готовили 50%-й раствор ООПФ в ДЭФ. УФ-иницированную полимеризацию проводили в присутствии 1,5% по массе 2-гидрокси-2-метил-1-фенилпропанона под действием излучения ртутной лампы низкого давления ДРТ-7 в закрытой ячейке при ограничении действия кислорода для предотвращения ингибирования. О динамике накопления трехмерного полимера судили по выходу гель-фракции, определяемом на аппарате Сокслетта при кипячении образцов в ацетоне.

Для сравнения методом блочной поликонденсации был синтезирован, согласно методике [4], олигодиетиленмалеинатсебацинат (ОДЭМС). В условиях, аналогичных описанным выше, приготовлены его композиции с ДЭФ и проведена УФ-иницированная сополимеризация.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что наиболее эффективным катализатором из ряда апробированных оказалась *n*-ТСК. Начало выделения этилового спирта начинается при применении *n*-ТСК при самой низкой температуре, заданное значение вязкости реакционной массы достигается наиболее быстро — в течение 3 ч 12 мин выдержки, а выход олигоэфира наиболее высок.

В то же время, согласно данным материального баланса, химическая природа катализатора оказывает незначительное влияние на выход ООПФ. Выход целевого продукта во всех случаях составляет (85 ± 5)% от теоретического. Потери этилового спирта, выделяющегося на первой стадии полиэтерификации, около 10%, количество отгоняющегося 1,2-ПГ на второй стадии составляет (75 ± 5)% от теоретического. Остальной мономер удаляется при промывках.

Во всех синтезированных ООПФ отсутствуют карбоксильные группы, что указывает на полное удаление катализатора при проведении промывки (табл. 1). Эфирное число олигомеров близко к теоретически рассчитанному (901,3 мг КОН/г) и соответствует средней степени поликонденсации 15–16. Содержание фумаратных двойных связей близко к расчетным значениям (112,0 г J₂/100 г), что свидетельствует об эффективности мер, принятых для защиты от преждевременной окислительной полимеризации. Гидроксильное число олигомеров соответствует среднечисленной молекулярной массе 2000–2300 и согласуется с данными по определению эфирного числа.

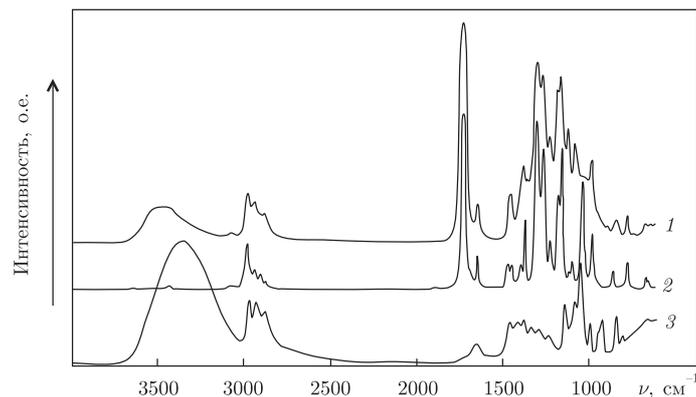


Рис. 1. ИК-спектры: 1 – синтезированный ООПФ; 2 – ДЭФ; 3 – 1,2-ПГ

ИК-спектр исходного 1,2-ПГ (рис. 1) характеризуется интенсивным симметричным пиком валентных колебаний ОН-групп в области частот 3369 см^{-1} (максимум пика). Такой пик свидетельствует о наличии сильноагрегированных через водородные связи ОН-групп с высокой концентрацией, что характерно для молекул двухатомных спиртов. Остальные полосы частот типичны для структурной формулы 1,2-ПГ.

Спектр исходного ДЭФ характеризуется валентными колебаниями группы С=О в карбониле (1726 см^{-1}), двойная связь С=С – пиком валентных колебаний с максимумом 1647 см^{-1} .

В спектре синтезированного ООПФ также присутствуют характеристические пики, относящиеся к валентным колебаниям ОН-групп (3500 см^{-1}), но они имеют значительно меньшую интенсивность, а смещение в длинноволновую область говорит об изменении окружения (т. е. о присоединении 1,2-ПГ к другой молекуле). Уменьшение интенсивности пика свидетельствует, что ОН-группам значительно труднее образовывать водородные связи. Это весьма характерно при переходе от мономерных молекул к олигомерам. Характеристические пики групп С=С и сложноэфирных групп не изменились по расположению и интенсивности.

Данные ИК спектроскопии однозначно свидетельствуют о получении олигомерного соединения.

При облучении приготовленных композиций без ограничения доступа кислорода воздуха наблюдается сильное ингибирование полимеризации кислородом. В течение 30 мин облучения полученный образец липнет. В закрытой ячейке начало полимеризации отмечено через 10 мин экспозиции. Выход трехмерного полимера практически не зависит от типа

Таблица 1. Свойства синтезированных олигооксипропиленфумаратов

Катализатор	Гидроксильное число, мг КОН/г	Кислотное число, мг КОН/г	Эфирное число, мг КОН/г	Йодное число, г $\text{J}_2/100\text{ г}$	Среднечисленная мол. м. (по концевым группам)
<i>n</i> -ТСК	49,0	0,0	987,4	119,2	2290
ZnCl ₂	51,4	0,0	923,0	110,0	2183
ДБДЛО	54,7	0,0	905,0	99,8	2051
Олигоэфир сравнения ОДЭМС (без катализатора)	20,3	44,8	31,2	76,9	1723

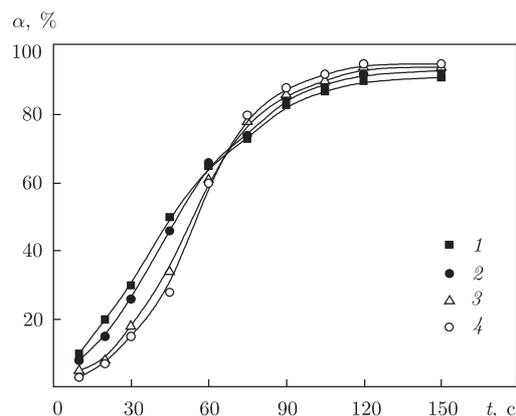


Рис. 2. Выход трехмерного полимера при фотохимически инициированной полимеризации синтезированных олигоэфиров.

Катализатор: 1 — *n*-ТСК; 2 — $ZnCl_2$; 3 — ДБДЛО; 4 — олигоэфир сравнения ОДЭМС

примененного при синтезе катализатора (рис. 2). Олигоэфир сравнения сополимеризуется со сравнимыми скоростями, но в меньшей степени подвержен ингибированию.

Таким образом, осуществленные исследования позволили определить условия получения ненасыщенных олигоэфиров с концевыми гидроксильными группами путем переэтерификации сложного диэфира фумаровой кислоты двухатомным спиртом и последующей катализируемой конденсации. Перспективным катализатором для этих целей является *para*-толуолсульфонокислота. Показана возможность полимеризации композиций на основе синтезированных олигоэфиров и реакционноспособных мономеров под действием УФ-излучения.

1. Омелченко С. И. Сложные олигоэфиры и полимеры на их основе. – Киев: Наук. думка, 1976. – 215 с.
2. Коршак В. В., Виноградова С. В. Равновесная поликонденсация. – Москва: Наука, 1968. – 444 с.
3. Fisher J. P., Dean D., Mikos A. G. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethylfumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials // Biomaterials. – 2002. – No 23. – P. 4333–4343.
4. Omelczenko S. I., Widenina N. G., Bondarenko P. A. Niektore cechy szczegolne syntezy i wlasnoscy ni-enasyconych oligoestrow cykloalkilenowych // Polim. Tworzywa Wielkocząteczkowe. – 1984. – 29, No 4./5. – S. 165–170.

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 21.10.2010

P. A. Bondarenko, R. A. Rozhnova., N. A. Galatenko

Synthesis of new oligooxypropylen fumarates and study of their photoinitiated copolymerization

The technique of synthesis of unsaturated oligoester with hydroxyl end groups has been developed for the creation of new medical purpose polymeric materials. A possibility to obtain three-dimensional polymers through UV-initiated copolymerization with monomers having double bonds in a chain has been revealed.