

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Рустамов Искандар Рустамович

**Полиакрилимидобразующие сополимеры с
низкой температурой имидизации и
материалы биомедицинского применения на
их основе**

02.00.06 – высокомолекулярные соединения

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата

химических наук

Научные руководители: к.х.н. Дятлов В.А.
д.х.н. Малеев В.И.

Москва – 2014 год

Содержание

Список сокращений	5
Введение	6
1. Литературный обзор	8
1.1. Основные способы синтеза полиакрилимидов	9
1.2. Применение полиакрилимидов в органических стеклах	14
1.3. Имидизация при переработке	19
1.4. Применение полиакрилимидов в качестве пленок и волокон	20
1.5. Получение вспененных полиакрилимидов	21
1.6. Алкил-2-цианакрилаты	26
1.7. Применение эфиров 2-цианакриловой кислоты	32
2. Экспериментальная часть	37
2.1. Описание свойств исходных и вспомогательных веществ и растворителей	37
2.1.1. Исходные соединения	37
2.1.2. Вспомогательные вещества	39
2.1.3. Растворители	41
2.2. Характеристика полученных соединений	42
2.2.1. Ядерный магнитный резонанс	42
2.2.2. Элементный анализ	43
2.2.3. Инфракрасная спектроскопия	43
2.2.4. Термомеханический анализ	43
2.2.5. Сканирующая электронная микроскопия	43
2.2.6. Исследование остеокондуктивных свойств цианакрилатных образцов <i>in vivo</i>	43
2.2.7. Гельпроникающая хроматография	44
2.2.8. Измерение скорости выделения инсулина и коллагена из цианакрилатного пеноматериала методом TDS	44
2.3. Методики синтезов	44
2.3.1. Синтез α -цианакриловой кислоты	44

2.3.1.1. Синтез α -цианакриловой кислоты из этил-2- цианакрилата	44
2.3.1.2. Синтез α -цианакриловой кислоты из олигоэтил-2- цианакрилата в растворе метил-2-цианакрилата	45
2.3.1.3. Синтез α -цианакриловой кислоты из олигоэтил-2- цианакрилата в растворе этил-2-цианакрилата	46
2.3.2. Синтез цианоакрилоилхлорида	46
2.3.2.1. Синтез цианоакрилоилхлорида с использованием PCl_5	46
2.3.2.2. Синтез цианоакрилоилхлорида с использованием оксалил хлорида	47
2.3.3. Синтез эфиров α -цианакриловой кислоты	47
2.3.3.1. Синтез пентафторфенил-2-цианакрилата	47
2.3.3.2. Синтез 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3- бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)	48
2.3.3.3. Синтез S-децил-2-цианакрилата	48
2.3.3.4. Синтез 2-[(2-метакрилоил)окси]этил-2-цианакрилата	49
2.3.3.5. Синтез 1,3-ди(4-гидроксипентил)-1,1,3,3,-тетраметил- 1,3-дисиоксан бис(2-цианакрилата)	49
2.3.4. Синтез полицианакриловой кислоты в присутствии перекиси бензоила	50
2.3.5. Термическая имидизация поли- α -цианакриловой кислоты	50
2.3.6. Синтез полицианакриловой кислоты в присутствии надмуравьиной кислоты	50
2.3.7. Щелочной гидролиз полиакрилонитрила карбонатом натрия	51
2.3.8. Термическая имидизация сополимера акриловой кислоты и акриламида	51

2.3.9. Синтез цианакрилатных нанокапсул и композитного пеноматериала на их основе	51
3. Обсуждение результатов	53
3.1. Выбор сополимеров нитрильного типа, имидизуемых при пониженных температурах	53
3.2. Синтез новых мономеров цианакрилатного типа	63
3.2.1. 2-цианакриловая кислота	63
3.2.2. Получение 2-цианоакрилоилхлорида – основного интермедиата в синтезе эфиров 2-цианакриловой кислоты	71
3.2.3. Эфиры 2-цианакриловой кислоты	73
3.2.4. Сополимеры этил-2-цианакрилата с функциональными цианакриловыми сомономерами	86
3.3. Пористый частично имидизованный композитный материал медицинского назначения на основе цианакрилатного сополимера	91
3.3.1. Скорость биodeградации и цитотоксичность пеноматериала	95
3.3.2. Динамика выделения инсулина и коллагена из пеноматериала	98
3.3.3. Способность цианакрилатного пеноматериала прорастать собственной костной тканью	100
Выводы	104
Список литературы	105

Список сокращений

АА – акриламид

АН – акрилонитрил

АЦА – алкил-2-цианакрилат

ДАК – динитрилазобисизомасляной кислоты

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформаид

ГПХ – гельпроникающая хроматография

ИК – инфракрасный

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

МАК – метакриловая кислота

ПАИ – полиакрилимид

ПМИ – полиметакрилимид

ПММА – полиметилметакрилат

ПСВИ – предельная степень внутрцепной имидизации

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМА – термомеханический анализ

УФ - ультрафиолетовый

ФАВ – физиологически активное вещество

ЦАК – 2-цианакриловая кислота

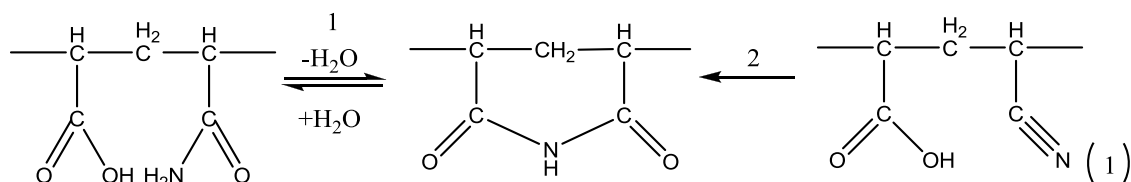
ВМР – bone morphogenesis proteins

TDS – tablet dissolution system

Введение

Химия полиакрилимидов (ПАИ) насчитывает более 80 лет: первые патенты по синтезу алифатических полиимидов, содержащих циклы в основной цепи, относятся к началу тридцатых годов 20 века, а пик исследований пришелся на предвоенный период и был связан с развитием технологии триплексов. Однако, в химии ПАИ все еще остается множество нерешенных задач.

В зависимости от температуры начала имидизации, ПАИ-образующие гомо- и сополимеры можно разделить на безнитрильные, имидизующиеся выше 120°C в результате реакции кислотных и амидных групп (реакция 1), и нитрилсодержащие, имидизующиеся по реакции Риттера при температуре ниже 100°C (реакция 2).



Разница в температуре имидизации определяет области применения ПАИ, которыми до настоящего времени остаются теплостойкие оптически прозрачные волокна и покрытия для оптоэлектроники, сверхлегкие конструкционные пеноматериалы и сэндвичпанели для авиации и, возникшая относительно недавно, область полностью синтетических пористых биоразлагаемых материалов медицинского назначения. Последнее направление связано с опасностью использования биоматериалов животного происхождения, которые не могут гарантировать полного отсутствия риска вирусных и прионных инфекций. Одним из требований, предъявляемых к таким материалам, является способность полимера нести ковалентно связанные физиологически активные вещества, которые, как правило, представляют собой термически лабильные соединения пептидной природы. Поэтому применение имидизуемых акрилатных пен требует разработки путей понижения температуры имидизации ниже температуры денатурации белка. Образовавшуюся нишу призваны заполнить синтетические полимеры

и композиты, среди которых особый интерес представляют полицианакрилаты, так как они способны не только имидизоваться при низких температурах, но и остаются единственным известным типом безопасных акриловых сополимеров, биodeградируемых в организме.

Расширяющиеся области применения ПАИ-пластиков требуют синтеза новых мономеров и сополимеров, а также углубленного изучения процессов происходящих при имидизации последних. Настоящая диссертация посвящена синтезу новых мономеров, ПАИ-образующих полимеров и композитов на их основе.

1. Литературный обзор

Химия полиакрилимидов насчитывает более 80 лет. Первые патенты, посвященные синтезу полиакрилимидных материалов, датируются началом тридцатых годов 20 века [1]. Пик исследований пришелся на предвоенный период и был связан с развитием технологии плексигласа - органических бесосколочных самолетных стекол. Однако, практически за век исследований, в химии ПАИ все еще остается достаточно много неясностей.

К настоящему времени сложились две основные области применения полиакрилимидобразующих гомо- и сополимеров. Первой областью остается технология теплостойких акриловых стекол для авиастроения и оптики. Вторая область, возникшая относительно недавно, связана с технологией газонаполненных конструкционных полимерных материалов и герметиков.

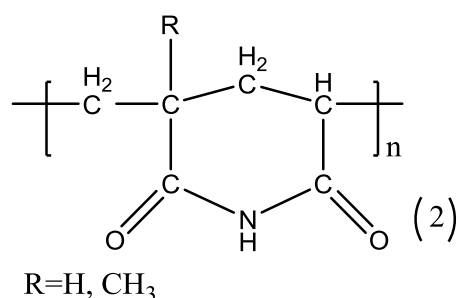
Практический, а затем и научный интерес к ПАИ возник у производителей органического стекла, таких крупных компаний, как BASF, Dow, Mitsubishi Rayon и др. Это связано с тем, что органические стекла, которые получают блочной полимеризацией метилметакрилата, наряду с выдающимися оптическими свойствами, обладают очень низкой теплостойкостью. Это резко ограничивает область их применения и не позволяет использовать в оборудовании и конструкциях, работающих при температуре выше 100°C. Имидизация полиметилметакрилатного (ПММА) стекла позволяет решить эту проблему, но влечет за собой другие трудности, о которых будет сказано ниже.

Другое важное применение полиакрилимидов открыли производители конструкционных пен, компания Degussa. Исследователи обнаружили, что при термолизе листа сополимера акрилонитрила и метакриловой кислоты в присутствии газообразующих добавок, получается терморезактивный вспененный продукт с высокими механическими характеристиками. Чистые ПАИ не нашли самостоятельного места в технологии органического стекла и используются только в смесях с другими полимерами в составе композиций, однако на рынке конструкционных пен они заняли лидирующую позицию в

ряду пеноматериалов для гражданского самолетостроения. Наиболее известной, но не единственной маркой является термореактивная пена Rohacell. В последние годы выдающиеся механические и теплофизические характеристики пожаробезопасных газонаполненных полиметакрилимидных (ПМИ) герметиков, их высокая теплостойкость и виброустойчивость в сочетании с низким удельным весом, и полностью закрытой ячейистой структурой с успехом используются в изделиях для аэрокосмической промышленности, при изготовлении спортивного инвентаря, в медицинской технике и протезировании. Область применения вспененных ПМИ пластиков могла быть существенно расширена, если бы не сложность и дороговизна технологии их изготовления требующая громоздких печей и большого количества ручного труда. В сочетании с большой длительностью процесса синтеза и переработки ПМИ пен это приводит к чрезвычайному удорожанию продукта, ограничивающему возможности выхода на перспективные и быстрорастущие рынки строительных материалов и новых высокотехнологичных конструкционных материалов для автомобильной промышленности. Задача разработки высокопроизводительных технологий получения ПМИ пеноматериалов с использованием современных способов синтеза полимеров и их переработки экструзией и прессованием остается весьма актуальной и не решенной до сегодняшнего дня.

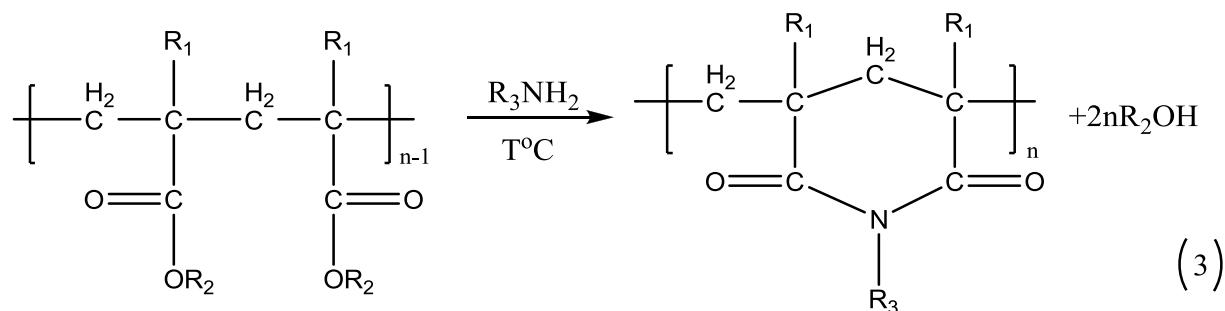
1.1. Основные способы синтеза полиакрилимидов

Полиакрилимиды - это преимущественно стеклообразные полимеры общей формулы (схема 2):



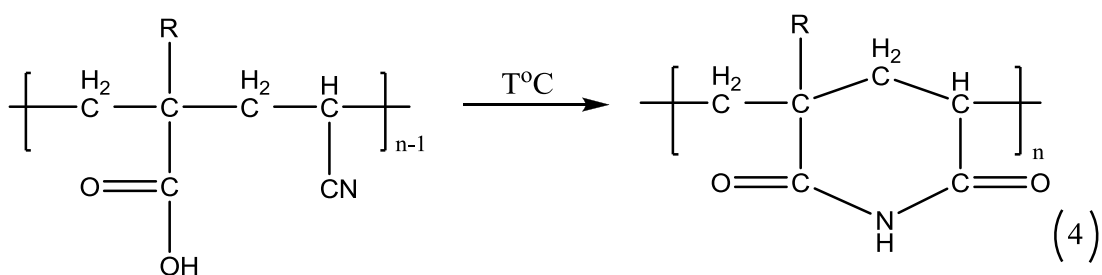
Синтез ПАИ представляет собой непростую задачу, причем как в случае органических стекол, так и в случае конструкционных пен, качество конечного продукта зависит от многих факторов и условий. Подбирая эти условия десятки исследователей разработали большое количество технологий, большая часть из которых оформлена в виде патентов. Способы получения условно можно разделить на три основные группы.

Первая группа способов предусматривает имидизацию полиакриловых эфиров [2-8]. Гомополимер полиэфиракрилата нагревают в присутствии аммиака или первичных аминов. В процессе конденсации образуется полиакрилимид и выделяется соответствующий спирт в качестве низкомолекулярного побочного продукта реакции (схема 3).



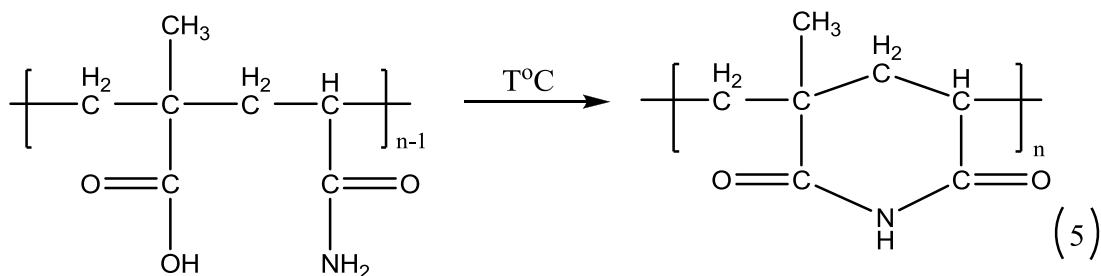
Например, при конденсации метилметакрилата с метиламином образуется метакрилимид и выделяется метанол. В качестве исходных гомополимеров обычно используют алифатические эфиры полиакриловой или полиметакриловой кислоты. В последнее время возросло количество исследований, в которых использованы 2-цианакрилаты ($\text{R}_1=\text{CN}$) содержащие имидизующиеся реакционноспособные группы у одного углеродного атома, а так же фторированные акриловые эфиры ($\text{R} = (\text{CF})_n \text{CHF}_2$) [9]. В качестве заместителей R_3 в амине чаще других используют алкильные, арильные и циклоалкильные радикалы [10-12].

Вторая группа способов предусматривает использование специально синтезированных сополимеров. На первой стадии процесса получают сополимер акрилонитрила и метакриловой кислоты, который затем имидизуют при термолизе без выделения низкомолекулярных побочных продуктов реакции (схема 4).



В качестве вариантов сомономеров также используют метакрилонитрил, акриловую кислоту и (мет)акриламид [13-15]. Реакция протекает при относительно низкой температуре, а ее полнота зависит от состава и регулярности сополимера. Циклизация максимальна для чередующегося сополимера и существенно снижается в случае использования исходного продукта со статистическим распределением звеньев. Микроблочность в сополимере крайне нежелательна и резко снижает предельную степень термической имидизации.

Третьим вариантом является термолиз гомополимера поли(мет)акриламида с выделением аммиака и конденсация сополимеров акриламида с метакриловой или акриловой кислотой с выделением воды (схемы 5).



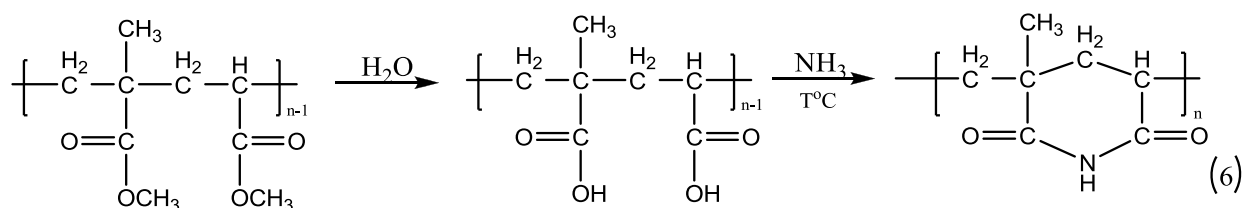
Эти процессы являются относительно высокотемпературными, медленными и сопровождаются выделением низкомолекулярных побочных продуктов, которые удаляются из сферы реакции [16-19].

В промышленности процесс имидизации проводят преимущественно в твердой фазе, в блоке полимера, либо в концентрированном растворе мономеров, растворителей, пластификаторов или вспенивающих агентов, однако описано множество способов имидизации в разбавленных растворах.

Один из первых патентов, описывающих метод синтеза полиакрилимидов, был опубликован в 1939 г [1]. Авторы патента нагревали

полиметилметакрилат (ПММА) в присутствии эквимольного количества первичного амина структуры RNH_2 при температуре $140-200^\circ C$ в течение нескольких часов. Авторы указывают, что процесс можно проводить как в присутствии растворителя, так и без него. В качестве имидизующего агента рекомендован метиламин, но указано, что соединения, которые при разложении выделяют аммиак, например, мочевины, также можно использовать с неплохим результатом.

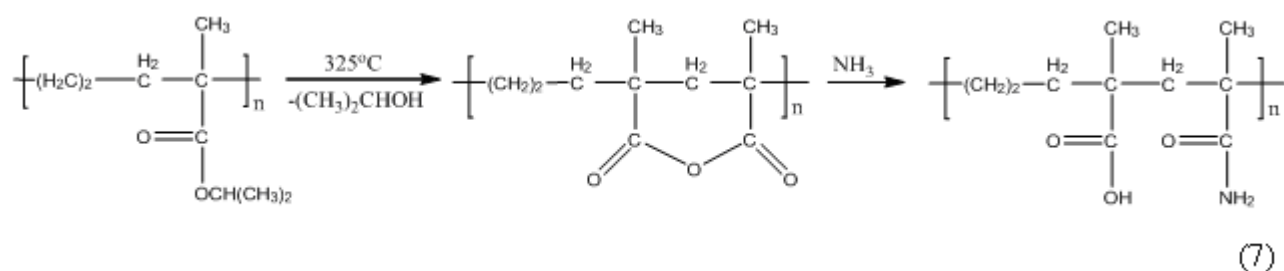
В патентной публикации [2] было отмечено, что сополимер с более высокой степенью имидизации можно получить из ПММА, если процесс вести в присутствии воды при температуре $130-160^\circ C$. В этом случае реакция носит значительно более сложный характер и образование имида проходит через промежуточную стадию гидролиза эфира до полиметакриловой кислоты (схема 6).



На первой стадии омыления эфира аммиак играет роль катализатора основного типа. Образование имида происходит в результате двухстадийного сопряженного процесса конденсации двух соседних звеньев полиметакриловой кислоты, образовавшихся при гидролизе, с молекулой аммиака.

Авторы американского патента [20] провели необычный гетерофазный синтез полиметакрилимидобразующего сополимера метакриламида с метакриловой кислотой. Синтез является вариантом первой группы способов получения полиакрилимидов из полиакриловых эфиров. Фактически они получили терполимер этилена, метакриловой кислоты и метакриламида термолизом сополимера этилена и изопропилметакрилата в атмосфере аммиака при температуре $325^\circ C$. В процессе реакции изопропильный фрагмент отщеплялся в виде смеси изопропанола и пропилена.

Образующийся ангидрид полиметакриловой кислоты реагирует с газообразным аммиаком с образованием фрагментов метакриловой кислоты и метакриламида (схема 7).



В процессе термоллиза ПММА в присутствии имидизирующего агента могут протекать побочные реакции ангидридации остаточных карбоксильных групп, причем при увеличении температуры термоллиза, доля этих реакций увеличивается, что также нежелательно. Для уменьшения доли ангидридных групп в полимере остаточные карбоксильные и уже образовавшиеся ангидридные группы алкилируют [21]. Предложено так же добавлять амин порционно, удаляя образующийся спирт перед очередной его порцией [22,23]. Таким образом, удается практически полностью подавлять образование ангидридных групп. Этот способ намного проще и дешевле способа, описанного в патенте [22].

Процесс имидизации эфиров полиметакриловой кислоты изучен довольно подробно [24]. Имидизацию проводили в разных условиях:

- В присутствии воды или другого подходящего растворителя (бензол, циклические эфиры, спирты);
- Используя гидроксид тетраалкиламмония в качестве катализатора межфазного переноса и карбонат аммония в качестве имидизирующего агента;
- Используя общий основной катализ в присутствии воды;
- Используя основной катализ в безводной среде.

Основной вывод, сделанный авторами работы, касался влияния воды на скорость имидизации. Оказалось, что в присутствии от 7 до 15 масс. % вода в системе катализирует процесс имидизации. Если воды меньше 7%, то ее становится недостаточно для катализа, а если больше 15% - водная и

полимерная фазы разделяются. Ввести более 15% воды в конкретную систему не удалось.

Процесс можно вести с использованием общего кислотного катализа. Из множества кислот, наибольший интерес вызвали фосфорная, фосфиновая и их производные, однако это не связано с их эффективностью как катализаторов имидизации. Эффективность средняя и согласуется с силой кислот. Интерес вызван их антипиренным действием, причем присутствие фосфорных кислот и их производных никак не влияет на оптические свойства продукта, однако резко снижает пожароопасность [25].

1.2. Применение полиакрилимидов в органических стеклах

Начиная с 80-х годов двадцатого века, ПАИ вновь привлекли большое внимание производителей органического стекла. Однако интерес не был связан с производством плексигласа. Новые области применения светопрозрачных полимеров в производстве оптических волокон, электронных оптических устройств, светодиодов и лазерной техники вновь остро поставили вопрос теплостойкости таких материалов. Наиболее распространенные материалы волноводов на основе полиакрилатов обладают светопрозрачностью не менее 95%, хорошими механическими свойствами, но чрезвычайно низкой теплостойкостью и плохой жаростойкостью. Над решением этой проблемы долгое время работали несколько групп японских и немецких ученых. В качестве одного из возможных подходов к решению этих проблем была исследована частичная имидизация эфиров. К сожалению, исследователи обнаружили, что в процессе имидизации материал безвозвратно теряет свои уникальные оптические свойства и практически все дальнейшие исследования в этой области были направлены на решение проблемы оптической прозрачности частично имидизованных плексигласов.

Оказалось, что одной из главных причин ухудшения светопропускания является микрофазовое разделение в полимерной системе. Так, при

содержании в полиметакрилимидном полимере от 2,5 до 3,5 масс.% кислотных групп, совместимость полимера с полностью имидизованным продуктом резко снижается [26] и получить прозрачную блочную заготовку без использования совмещающих добавок не удастся. Авторы патента [26] обнаружили, что если проводить имидизацию ПММА в блоке без растворителя, то реагирует только часть полимера, при этом вследствие микрофазового разделения имидизованного и исходного полимеров светопрозрачность ухудшается. То же самое происходит, если процесс проводить в ароматических растворителях, так как образующийся имид на первых минутах реакции выпадает в виде осадка. Это немедленно ухудшает оптические свойства полимера. В качестве альтернативного решения, авторы предложили проводить реакцию в смеси растворителей, содержащей от 19 до 94 масс.% ароматического растворителя и от 1 до 76 масс.% алифатического спирта. Такие смеси растворяют как исходный ПММА, так и частично имидизованный продукт. Синтезированный таким способом ПАИ обладает светопрозрачностью не менее 89 %.

В патенте [16] предложено проводить полимеризацию метилметакрилата в метанольно-этанольной смеси в присутствии ограничителей роста полимерной цепи - меркаптанов, при температуре от 60 до 170°C. На второй стадии в раствор полимера, без выделения, добавляют первичный амин и поднимают температуру до 150-300°C. Авторы надеялись, что уменьшив молекулярную массу исходного ПММА, а, следовательно, и образующегося ПАИ, они тем самым увеличат растворимость сополимера и как следствие светопрозрачность материала. Но дальнейшие исследования показали [17-19], что примесь меркаптанов различной структуры даже в небольшом количестве, напротив резко снижает светопрозрачность конечного продукта.

Позже [27] был описан способ полимеризации метилметакрилата с последующей его имидизацией в трехзонном реакторе. В первой зоне реактора происходит фотополимеризация мономера до конверсии 40% при

температуре от 60 до 190°C. Авторы отметили, что если полимеризацию проводить при температуре ниже 60°C, то возникают проблемы с высокой вязкостью раствора полимера, и, как следствие, ухудшается теплоотвод, а при температурах выше 190°C увеличивается доля побочных реакций. Во второй зоне реактора конверсию мономера доводят до 80%, поддерживая температуру реакции в диапазоне 80-170°C. В третью зону реактора, зону имидизации, полимер поступает с конверсией не менее 80%, иначе увеличивается доля реакций мономера с имидизирующим агентом аминного типа, в результате которых образуются высококипящие продукты. Также авторы отмечают, что попадание железа в продукт сильно влияет на светопрозрачность полимера после имидизации, поэтому ими же предложено проводить все процессы в реакторах и экструдерах с внутренним хромовым напылением.

Деструкция полимера также приводит к ухудшению светопропускания. В патенте [28] описан способ улучшения стойкости ПАИ к климатическому старению, которое ухудшает оптические свойства органического стекла (например, длительное воздействие яркого солнечного света). Авторы отмечают, что при добавлении в полимер соединений, поглощающих излучение с длиной волны в диапазоне от 40 до 400 нм, долговечность материала значительно улучшается. К рекомендованным соединениям относятся тушители сквенчера 2,4-дигидроксибензофенон, п-третбутилфенилсалицилат и 2,4-дитретбутилфенил-3',5'-дитретбутилгидроксибензоат.

Таким образом, для предотвращения помутнения ПАИ стекол при эксплуатации можно использовать стандартные подходы ингибирования старения полимеров. Тоже касается получения негорючих ПАИ стекол. Неплохие результаты были получены при введении фосфорсодержащих антипиренов, включая интумесцентные добавки.

Полимеризация алкилакрилатов и метакрилатов сопровождается значительным тепловыделением, поэтому общей проблемой блочных

способов синтеза акрилатных оптических стекол является сложность теплоотвода из блока заготовки. Это ограничивает толщину заготовки до 20-30 мм и сильно удорожает процесс. Полимеризацию приходится проводить медленно со ступенчатым нагревом и использованием смеси инициаторов с разной температурой начала иницирования. Координальным решением этой проблемы стал блочный способ синтеза органических стекол разработанный академиком Рафиковым. Реакцию проводили в присутствии смеси инициатора и ингибитора полимеризации с разнесенными температурами активации. Инициатор начинал реакцию, но как только температура реакционной смеси превышала расчетную (например, температуру кипения мономера), активировался ингибитор. При этом процесс находится под контролем с обратной связью и излишнее повышение температуры ингибирует процесс. Способ позволяет получать блоки оргстекла метровой толщины, однако присутствие ингибитора полимеризации в продукте несколько ухудшает его оптические свойства.

Вопрос подбора инициатора или смеси инициаторов полимеризации весьма важен. Использование смеси инициаторов радикального типа позволяет вести процесс плавно в несколько стадий и обеспечить полноценный теплоотвод без локальных перегревов блока. Обычно используют смесь высокотемпературного инициатора с низкотемпературным, а процесс ведут в две стадии. Процесс начинают при температуре активации низкотемпературного инициатора (обычно 40-60°C), по достижении конверсии 40-60% температуру поднимают до температуры начала разложения высокотемпературного инициатора (90-110°C) до достижения конверсии 95-99%. На последней стадии блок нагревают в туннельной печи. При этом помимо окончательной дополимеризации мономеров происходит имидизация полимера. В качестве низкотемпературных инициаторов перекисного типа часто используют перпивалаты, а высокотемпературных - перекись бензоила, азоизобутиронитрил, персульфаты и пербораты [29]. Вопросу выбора

идеальной иницирующей системы для получения листов и блоков ПАИ посвящен ряд работ [30]. В них представлены данные по энергиям активации, периодам полураспада и другим характеристикам инициаторов, которые могут применяться при производстве ПАИ.

В ряде работ полимеризацию иницировали окислительно-восстановительными системами, а в качестве основного компонента мономерной смеси использовали акрилонитрил [31]. Полученный продукт вспенивали свободным вспениванием при 170-200°C в течение 15-30 мин. Готовый пенопласт обладал хорошей прочностью при весьма низкой плотности (ниже 30 кг/м³).

В целом окислительно-восстановительные иницирующие системы используются значительно реже радикальных. У перекисных инициаторов реакция образования иницирующей частицы нулевого порядка не зависит от концентрации. Локальные флуктуации концентрации в вязких средах при высоких конверсиях полимеризации в блоке на нее мало влияют. Порядок реакции образования иницирующей частицы у окислительно-восстановительных инициаторов второй, реакция бимолекулярная, поэтому они менее эффективны в вязких средах при полимеризации в блоке.

Для решения проблемы фазового разделения и потери светопропускания при синтезе ПАИ стекол, линз и волоконной оптики наиболее перспективными можно считать два подхода. Первым остается подбор смеси растворителей общих для всех исходных веществ и продуктов реакции. Так как степень имидизации очень сильно влияет на растворимость, то для каждого конкретного процесса требуется заново разрабатывать смесь растворителей и сомономеров. Универсальной смеси так и не найдено. Кроме того, полиакрилимиды как правило плохо растворимы в ограниченном числе апротонных растворителей. Вторым подходом, который активно развивается в последние годы, основан на разработке способов синтеза сополимеров с высокой предельной степенью имидизации. Это позволяет получать гомофазные ПАИ, которые не содержат микронеоднородностей вовсе, либо

последние имеют максимальный размер меньше длины волны синей области спектра и не рассеивают свет в видимой области.

1.3. Имидизация при переработке

Проведение частичной имидизации ПММА в блоке в условиях, предотвращающих микрофазовое разделение, позволяет получать органические стекла высокого качества. Светопропускание таких стекол составляет не менее 90%, а что еще более важно, стекла получают с однородными оптическими свойствами во всех направлениях. Как правило, цена стекол, полученных блочным методом очень высока, и используют их только как штучный товар в приборах, требующих от полимерного материала наличие высоких оптических характеристик. Так получают линзы для оптики, стоимость которых может превышать 20 евро за грамм. В качестве альтернативы было разработано несколько технологий получения экструзионных стекол. Получение органических стекол экструзией позволяет значительно удешевить процесс производства и переработки, но качество конечного продукта падает, и о применении таких стекол, например, в качестве линз оптических очков не может быть и речи.

Так, в патенте [3], был предложен способ масштабирования процесса получения ПАИ. Предложено совместить имидизацию с переработкой полиметилметакрилата в оргстекло экструзионного типа. Процесс проводят непосредственно в экструдере. Было отмечено, что если процесс имидизации проводить в безводных условиях при температуре 200-450°C, то полученный ПАИ обладает лучшей растворимостью и более высокой температурой стеклования. При имидизации ПММА в экструдере в присутствии водного раствора аммиака, на выходе из фильеры экструдера вместо гомогенного экструдата образуется вспененный стренг [4]. Это вероятно первый пример получения газонаполненного ПАИ одностадийным методом в результате неудачной переработки оргстекла.

Немного позже, был разработан двухстадийный способ получения высокомолекулярного, несшитого, термопластичного оргстекла из ПММА и первичного амина [32]. Авторы предложили проводить быструю имидизацию за 30-1000 секунд в экструдере при температуре от 300 до 375°C в присутствии безводного аммиака. Полученный термореактивный полимер не являлся сшитым и был полностью растворим в диметилформамиде. При термолизе оргстекла на воздухе ПАИ быстро отверждался давая нерастворимый термостойкий полимер, который по данным термомеханических испытаний обнаруживал только 1% деформации вплоть до температуры 285°C.

Таким образом, экструзия принципиально позволяет, в одну стадию, получать частично имидизованное органическое стекло, хотя низкое качество продукта и жесткие технологические режимы до настоящего времени остаются неразрешенной проблемой.

1.4. Применение полиакриламидов в качестве пленок и волокон

В более новом патенте [33] описан процесс получения ПАИ пленок и волокон экструзией расплава ПММА в присутствии аминных отвердителей. Авторы рекомендуют проводить процесс при температурах от 230 до 250°C в присутствии флуоресцентных добавок. Добавки были использованы для окраски нитей. В отсутствие красителя волокна и пленки бесцветны и оптически прозрачны. При более высоких температурах переработки материал резко снижает свои оптические свойства и желтеет.

В патенте [34] описан способ получения оптического светопроводящего волокна, сердцевина которого состоит из ПАИ, а оболочка из полимера с низким показателем преломления (например, ПММА). Авторы патента подтвердили выводы Рафикова о том, что если полимеризацию метилметакрилата проводить в присутствии ограничителя роста цепи, то образуется окрашенный полимер непригодный для оптических устройств.

1.5. Получение вспененных полиакрилимидов

Производство вспененных ПАИ было освоено в начале 70-х годов 20 века. К этому времени в работах А.А. Берлина были разработаны принципы получения газонаполненных полимеров и основные технологии вспенивания пластмасс. Их можно грубо разделить на аппаратные, в которых вспенивание совмещено с переработкой полимера (экструзией, прессованием, литьем под давлением и т.д.) и безаппаратные - свободное вспенивание или заполнение ограниченной формы - ограниченное вспенивание [35]. По способу получения пенообразующей заготовки их подразделяют на отдельные и совмещенные, в которых синтез полимера, получение композиции и формование пенообразующей заготовки совмещены в один процесс.

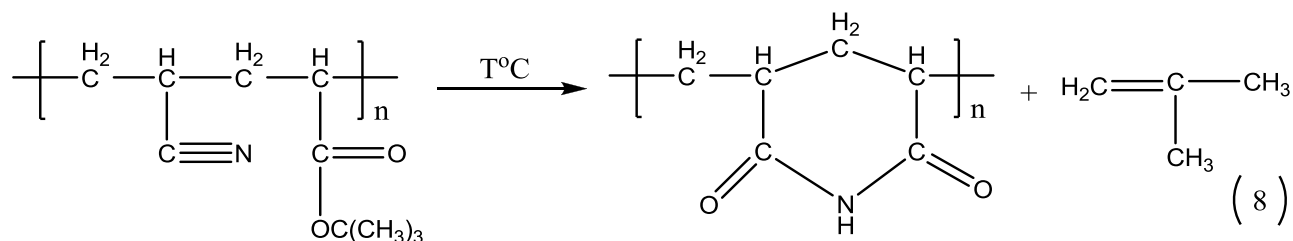
Для ПАИ была разработана двухстадийная технология получения листовых термоформуемых пеноматериалов, единственная, которая используется до настоящего времени. На первой стадии блочной полимеризацией в формах из силикатного стекла получают сополимеры метакриловой кислоты и метакрилонитрила (с возможными добавками других сомономеров), содержащие пенообразующие, нуклеирующие, интумесцентные и другие агенты. Затем проводят дополимеризацию в воздушных шкафах, после чего полученный сополимер подвергается имидизации, а затем вспениванию за счет высокотемпературной обработки в печах или формах. Технология существует в двух вариантах. По первому варианту технологии [36] процесс останавливают до стадии вспенивания, при этом продуктом являлся невспененный ПАИ с высокими механическими и оптическими характеристиками в виде прозрачной листовой заготовки. По второму варианту листовую заготовку вспенивают с образованием газонаполненного ПАИ материала [37]. Нагрев листов осуществляют горячим воздухом в печах, через которые листы движутся с помощью транспортной системы с постоянной скоростью. Сначала листы нагревают в первой зоне печи со скоростью 0,1-1 °С/мин до температуры ниже требуемой для полного вспенивания. После этого листы выдерживают при температуре

предвспенивания (140-180°C). При этом высокая вязкость расплавленного материала приводит к образованию супернасыщенного раствора вспенивающего газа, что обеспечивает улучшенное распределение тепла имидизации. Только при окончательном более жестком нагреве происходит основное увеличение объема листа. Стадия предварительного нагрева может осуществляться не только в изотермическом режиме, но и при постепенном повышении температуры. Из печей листы выходят в готовом вспененном состоянии. Причиной их хороших физико-механических характеристик считают улучшенную однородность пеноматериала по такому важному параметру как плотность пены и размер пор [38-41].

Описано несколько вариантов такой технологии. Например, в патентной публикации [40] использован двухступенчатый нагрев при синтезе полимера в блоке с целью глубокой имидизации материала. Полученные блоки в виде листов вспенивают, либо дробят на гранулы размером 2-3 мм. Гранулы или лист помещают в воду или во влажную атмосферу для набухания и затем вспенивают по двухстадийной схеме: сначала материал нагревают 7 - 20 мин при температуре 160 - 190°C без ограничения объема (при этом образуется недовспененный лист или гранулы полимера), затем проводят довспенивание в ограничительной закрытой термокамере.

Разработано несколько вариантов составов сомономеров для получения ПАИ пенопластов. В качестве сомономера в ряде композиций на основе эфиров акрилового ряда использован малеиновый ангидрид [42]. В некоторых случаях используют сополимеры и гомополимеры акриламида, полученные в водных растворах с последующей сушкой и нагревом при 170°C под давлением. Отмечено, что добавка полиакриламида предотвращает помутнение или образование осадка в ходе полимеризации [41]. Предложено так же использовать третбутилметакрилат в качестве основного мономера. При этом отпала необходимость введения в композицию низкомолекулярных газообразователей, поскольку третбутильные группы в ходе термолиза

отщепляются от полимера с образованием пенообразующего газа - изобутилена [43-44] (схема 8).



В [45] предложено к основным акрилатным мономерам добавлять сшивающие агенты с двумя или тремя винильными группами, а так же с метилольными фрагментами, а для снижения размеров закрытых пор пены вводить в композицию полимерные простые и сложные эфиры, включая поливинилбутираль. Однако, чаще всего в качестве добавки к алифатическим эфирам акрилового ряда используют акрилонитрил. В ряде случаев его используют и в качестве основного компонента мономерной смеси [31].

Одним из "слабых мест" ПАИ пеноматериалов является их относительно низкая влагостойкость, которая оценивается по количеству поглощенной влаги на единицу веса. Влагостойкость определяется в значительной степени гидрофильностью исходных мономеров и конверсией в реакции, однако присутствие гидрофильных пенообразующих агентов и конечная степень сшивки термореактивного ПАИ все же оказывают на нее решающее влияние. Для повышения влагостойкости продуктов [46-48] в качестве вспенивающих агентов предложены муравьиная кислота, формамид, N-метилформамид. Так же предложена пенообразующая композиция с повышенной влагостойкостью, в которой в качестве пенообразователей использовали обычную смесь мочевины и диметилмочевины. Однако, также в смесь добавляли дополнительный сшивающий агент (N-изобутоксиметилметакриламид). Продукты были значительно более стойки к воде, разбавленной щелочи, органическим растворителям, имели гораздо лучшие физико-механические характеристики, чем в отсутствие сшивающего агента [39].

Мочевина и ее производные широко используются в качестве пенообразующих добавок при производстве пенообразующих композиций блочным методом, однако она плохо растворима в мономерной массе. В патенте [49] для ее замены предложено использовать первичные спирты. Их главным преимуществом является возможность повышения температуры второй стадии полимеризации в блоке - стадии имидизации. Это позволяет снизить ее продолжительность и тем самым расширить диапазон физико-механических свойств получаемых продуктов. Кроме того, спирты способны растворять как исходные полиакрилаты, так и вновь образовавшийся ПАИ, препятствуют микрофазовому разделению и улучшают прочностные характеристики пеноматериала.

Одной из важнейших характеристик материалов для авиастроения и аэрокосмической промышленности, является пожаробезопасность, стандарты на которую в последние годы ужесточились. Высокий кислородный индекс ПАИ пен, более 23, может быть достигнут только за счет введения антипиренов. Для снижения горючести в мономерную смесь предложено вводить антипирены фосфатного типа, галогенированный стирол или галогенфениловые эфиры. Это позволяет получать материалы самозатухающие при удалении из пламени, однако приводит к некоторому снижению прочностных характеристик [46-48]. Повышение огнестойкости без существенного ущерба для механических свойств может быть достигнуто за счет сочетания фосфорорганической добавки, в качестве которой предложены низшие эфиры фосфоновой кислоты, и эпоксидных смол, для компенсации потерь прочности [50-51]. Другим способом снижения горючести является введение в состав пористого графита [52]. К достоинствам этого способа можно отнести отсутствие токсичных или коррозионных продуктов горения, незначительное дымообразование, высокая огнестойкость материала, низкая стоимость антипирена, возможность вторичной переработки материала. Однако, графитсодержащий ПАИ [53] не обеспечивает необходимой стабильности механических свойств

и часто не позволяет получать достаточно гомогенное изделие. До 80% листов идет в брак.

Чаще других для придания огнестойкости в композицию вводят интумесцентные добавки, содержащие комбинацию фосфор- и азотсодержащих соединений. При горении эти добавки способствуют образованию пористого графитизированного теплоизолирующего слоя на поверхности полимера. Он защищает от перегрева и разрушения внутренние слои изделия. Полифосфат аммония наиболее крупнотоннажный и дешевый промышленный антипирен интумесцентного типа. Для достижения эффекта требуется вводить в композицию до 20% добавки, что не может не сказаться на механических свойствах пеноматериала. Использование более сложных смесей, например полифосфата аммония в комбинации с сульфидом цинка позволяет снизить общее содержание антипирена и улучшить прочностные характеристики изделия [54]. Еще одним антипиреном для ПАИ предложен сульфат аммония [55]. Показано, что полученный ПАИ не хуже выдерживает тесты на огнестойкость, чем продукт с добавкой полифосфата аммония. Причем, на свойства существенное влияние оказывает размер частиц серноокислой соли. Дополнительным достоинством сульфата аммония авторы считают отсутствие токсичности, в то время как сульфид цинка при сильном нагревании образует сероводород.

Усилия исследователей последних лет были сосредоточены в основном на создании высокопрочных ПАИ с повышенной теплостойкостью и со специальными свойствами: морозостойкостью, водостойкостью, негорючестью. Большинство этих проблем были успешно решены. Созданные материалы в целом соответствуют современным требованиям. Без ответа остаются вопросы выхода на новые растущие рынки герметиков и оптически прозрачных материалов для электроники, что невозможно без резкого снижения стоимости ПАИ пеноматериалов и повышения теплостойкости и светопропускания линз и оптических волокон. В рамках

существующей устаревшей технологии блочной полимеризации их решить вряд ли возможно.

Главной проблемой в химии и технологии полиакрилимидов остается поиск подходов к увеличению степени имидизации материалов. От нее зависит микрофазовое разделение, прозрачность, прочность и теплостойкость стекол, теплофизические и прочностные характеристики пен. В работах [18-19] описаны основные принципы расчета и предсказания предельной степени имидизации в зависимости от микроструктуры исходного сополимера. Исследовано так же ее влияние на термомеханические свойства сополимеров и прогностический расчет температур стеклования [16]. Повышение степени имидизации ПАИ требует высокой стерео- и региоселективности синтеза предшественников. Полезными могут оказаться новые металлокомплексные катализаторы и переносчики цепи. К основным синтетическим подходам можно отнести так же синтез сополимеров с чередующимися функциональными группами, например чередующихся сополимеров акрилонитрила и акриловой кислоты или хотя бы полностью статистических сополимеров лишенных протяженных гомополимерных блоков. Их можно получать прямым синтезом или полимераналогичными превращениями. Эффективность обоих подходов показана на примере сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой и акриламида с акриловой кислотой [16-19]. Моделью абсолютной региоселективности можно считать гомополимеры 2-цианакрилатов, содержащих имидизующуюся пару - нитрильную и карбоксильную группы у одного углеродного атома. Химия этих перспективных легко имидизующиеся полимеров только на начальном этапе развития [9].

1.6. Алкил-2-цианакрилаты

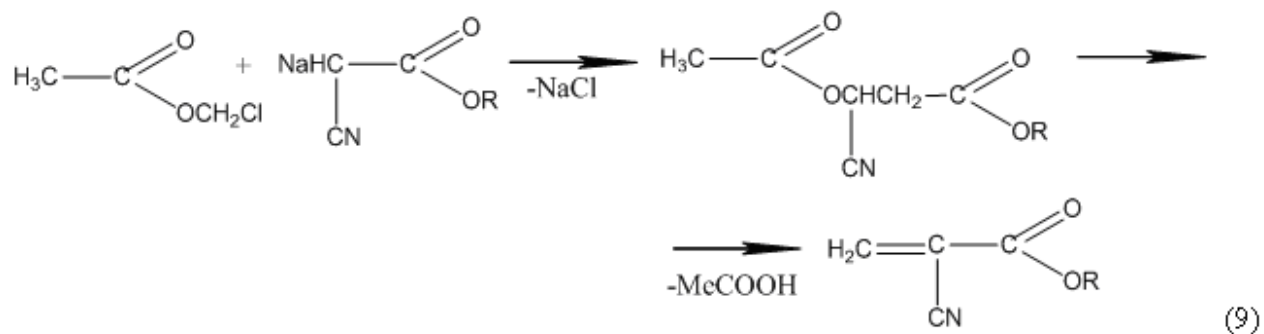
Алкил-2-цианакрилатные (АЦА) [56] клеи впервые были получены в 1949 г. американским ученым Аланом Ардисом, но из-за их высокой клеящей способности, и связанных с этим проблем с упаковкой и хранением,

дальнейшего развития работы не получили. Спустя 6 лет исследователями компании Eastman Kodak было предложено использовать АЦА в качестве однокомпонентных адгезивов холодного отверждения [57], а вскоре был организован промышленный выпуск и продажа клеев мгновенного действия на основе АЦА [58,59].

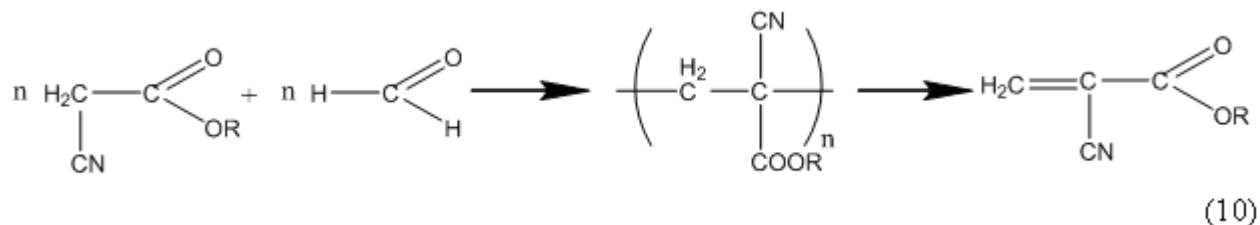
Уникальность АЦА связана с двумя их особенностями. Во-первых, они лидеры по краткости времени склеивания. При комнатной температуре склеивание происходит в течение считанных секунд, при этом высокая прочность адгезионного соединения достигается достаточно быстро. Во-вторых, АЦА эффективно склеивают как живые ткани и органические материалы, так и неорганические вещества, за исключением, лишь тефлона и полиэтилена [60,61].

Способность АЦА мгновенно полимеризоваться под влиянием следов слабых нуклеофилов явилась основной причиной, по которой до начала 90-х годов развивалась практически только полимерная химия АЦА. Так, в опубликованных научных трудах [58-64] рассматривается в основном полимерная химия АЦА, из мономерных производных 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) были описаны лишь ее эфиры [65-67]. Ни амиды, ни даже ароматические эфиры и бисцианакрилаты не были получены.

Известно несколько способов синтеза АЦА. Один из них (схема 9) основан на термическом распаде эфиров 3-ацетокси-2-цианопропионовой кислоты, получаемых из натриевых производных соответствующих эфиров циануксусной кислоты и хлорметилового эфира уксусной кислоты [67].



Однако вследствие низкого выхода целевого продукта этот метод не получил широкого распространения. Значительно шире используется способ получения эфиров по реакции Кновенагеля (схема 10). Он лежит в основе промышленного способа производства АЦА [58,68-84].



Стадия деполимеризации олигомерного АЦА, образующегося на первой стадии реакции, необходимо проводить при высоких температурах, что в значительной степени ограничивает синтетические возможности технологии, однако до настоящего времени способ по реакции Кновенагеля остается едва ли не единственным.

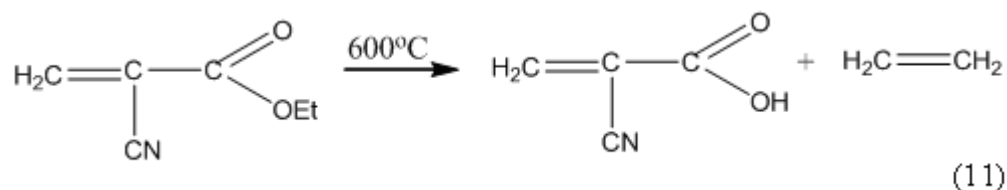
Из более поздних методов следует отметить синтез АЦА на основе метилакрилата [85], цианацетилена [86,87], этилового эфира пировиноградной кислоты [88]. Однако, эти способы не позволяют получать высшие эфиры и бисцианакрилаты и имеют лишь ограниченное лабораторное применение.

Описан способ синтеза с промежуточной антраценовой защитой двойной связи, которую используют для предотвращения полимеризации образующегося АЦА на стадии синтеза. На последней стадии защиту удаляют связыванием антрацена с малеиновым ангидридом по реакции ретро-Дильса-Альдера [89-91]. К сожалению, удалить полностью антрацен из мономера не удастся, и полученные мономеры всегда содержат от 10 до 15% примеси антраценового аддукта.

В Японском патенте [92] описана переэтерификация этилцианакрилата бутиловым и гексиловым спиртами под влиянием кислых катализаторов. По-видимому, в данном случае переэтерификация протекает с промежуточным образованием олигомера и его последующей деполимеризацией, поскольку

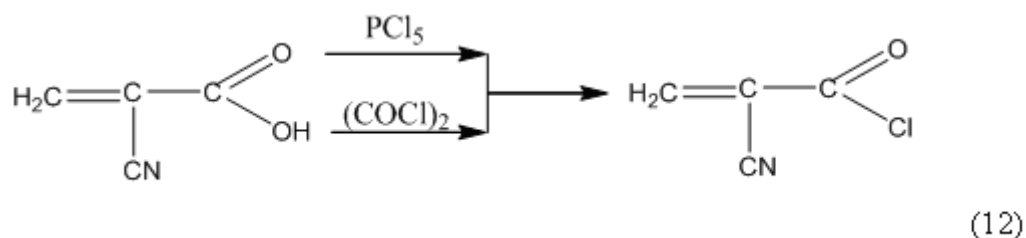
реакционная масса обрабатывается в условиях, исключающих возможность существования АЦА в мономерном состоянии.

Принципиально новые возможности синтеза АЦА появились после того, как фирмой “Henkel” был предложен метод пиролиза этилцианакрилата с получением свободной ЦАК (схема 11) (выход 13%, $T_{пл} = 80 - 81^\circ\text{C}$) [65].



И хотя в этом патенте [65] процесс получения ЦАК не оптимизирован, однако показана принципиальная возможность получения свободной ЦАК, что сыграло важную роль в дальнейшем развитии химии АЦА. Позже, группой Гололобова Ю.Г., были найдены условия, позволяющие получать ЦАК по схеме 7 с выходами вплоть до 90% и даже выше (после перекристаллизации из толуола температура плавления составила $93 - 94^\circ\text{C}$).

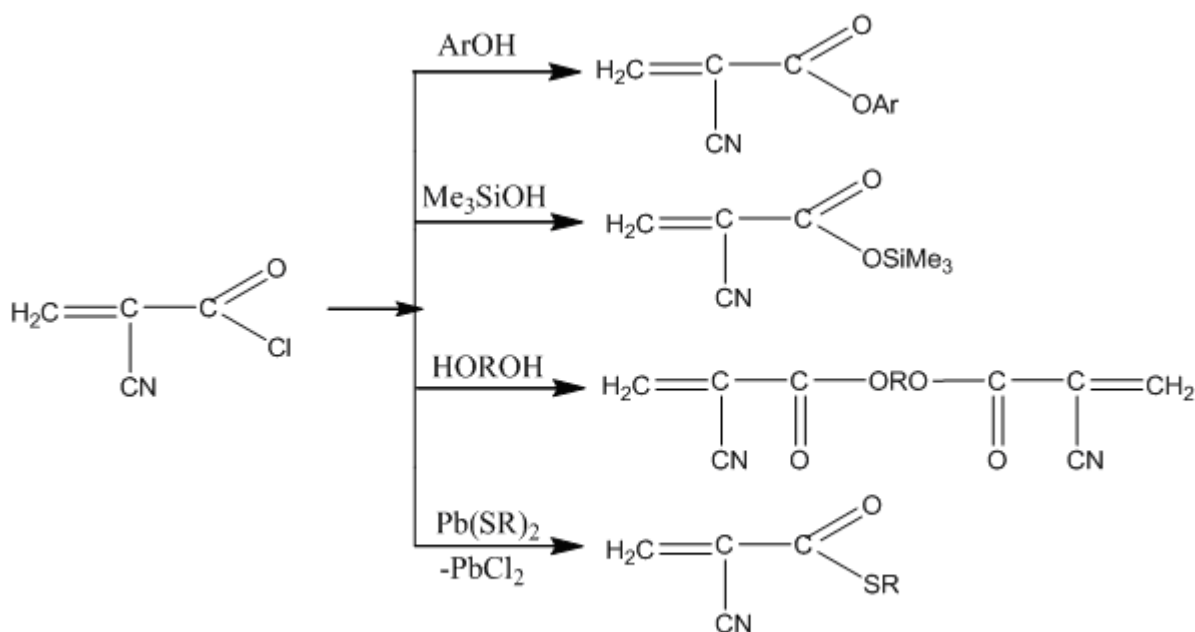
Получение ЦАК стимулировало синтез новых производных, прежде всего ее хлорангидрида (схема 12) [94-99].



В отличие от акриловой и метакриловой кислот ЦАК не образует хлорангидрид при взаимодействии с хлорирующими агентами обменного типа (тионилхлоридом, бензоилхлоридом). Реакция с пятихлористым фосфором позволяет получить хлорангидрид с количественным выходом, однако, продукт реакции содержит трудноразделимую смесь хлорангидрида и хлорокси фосфора и не может быть использован для получения эфиров без “кислых” примесей.

Наиболее удобным является способ получения с использованием оксалилхлорида в качестве хлорирующего агента. Избыток оксалилхлорида

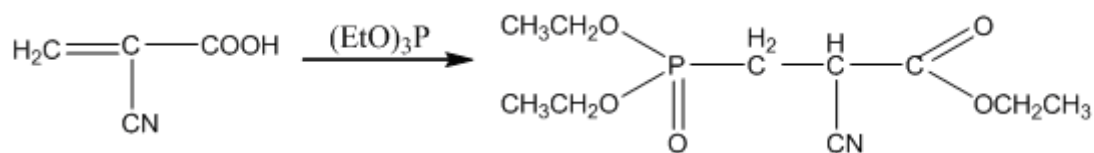
и продукты реакции CO и HCl легко удаляются из реакционной массы отдувкой инертным газом с образованием практически чистого хлорангидрида. Последующая этерификация цианоакрилоилхлорида сложными и объемистыми спиртами [95], диолами [96, 97, 98, 99] или меркаптидами свинца [94] приводит к производным ЦАК, синтез которых ранее был затруднен или невозможен (схема 13).



(13)

Наличие в молекуле ЦАК электрофильной связи C=C, а также карбоксильной и нитрильной групп обуславливает ее высокую реакционную способность. Получение солей ЦАК осложнено из-за высокой склонности этой кислоты к полимеризации в присутствии оснований. Так, неорганические щелочи, органические амины и другие высоконуклеофильные соединения моментально вызывают ее полимеризацию [94].

Пространственно затрудненные амины вследствие стерических препятствий, затрудняющих атаку связи C=C, образуют с ЦАК только соответствующие соли [100]. В случае триэтилфосфина, менее основного, но более нуклеофильного по сравнению с аминами, реакция проходит только по двойной связи с образованием соединения с прочной связью P – C (схема 14) [101].

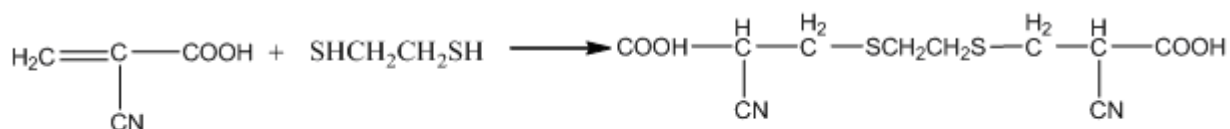


(14)

Цианакриловая кислота, подобно другим карбоновым кислотам, гладко реагирует с триалкилхлорсиланами [94], превращаясь с высокими выходами в соответствующие ацилоксисиланы.

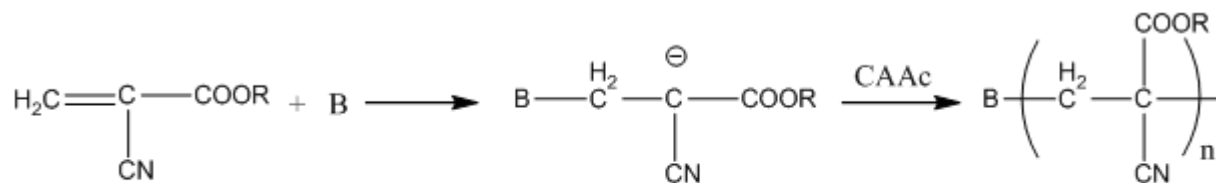
В отличие от акриловой кислоты, присоединяющей воду лишь в присутствии щелочей при 100°C, ЦАК, благодаря своей высокой электрофильности образует аддукты с водой при комнатной температуре. В связи с обратимостью процесса, выделить аддукт в индивидуальном состоянии не удастся, и при удалении избытка воды вновь образуется свободная ЦАК и ее полимер.

Цианакриловая кислота в условиях ее недостатка в растворе сухого ацетона количественно присоединяет этандитиол с образованием функционально замещенных бискарбоновых кислот (схема 15) [102, 103].



(15)

Полимеризация АЦА протекает при комнатной температуре и сопровождается анионной полимеризацией АЦА “голова к хвосту” (схема 16) [104].



(16)

Другой реакционный центр молекулы АЦА – атом азота цианогруппы – имеет пониженную нуклеофильность, вследствие чего реакция этилцианакрилата с PCl_5 в бензоле не идет даже при продолжительном

нагревании реакционной смеси. Метод ИК-спектроскопии показал, что протон трифторуксусной кислоты образует H-комплекс с нитрильной группой АЦА в растворе хлороформа, что увеличивает электрофильную реакционную способность АЦА и позволяет осуществлять превращения последних со слабыми нуклеофилами.

Активность алкоксикарбоксильной группы изучена лишь в отношении переэтерификации в кислой среде. На ряде примеров [93, 97] показана принципиальная возможность замены метоксильной группы в метилцианакрилате на другие группы, однако переэтерификация требует повышенных температур, что неизбежно вызывает полимеризацию исходных и получающихся продуктов.

1.7. Применение эфиров 2-цианакриловой кислоты

Бурное развитие “мономерной” химии АЦА привело к важным последствиям [105]. С одной стороны, она стимулировала изучение химических свойств цвиттер-ионов, образованных АЦА и триалкилфосфинами, что в свою очередь, стимулировало развитие внутримолекулярного электрофильного катализа с помощью фосфониевого центра. С другой стороны, синтез ЦАК дал основание рассчитывать на получение новых эфиров с уникальными свойствами, которые позволят расширить эксплуатационные характеристики адгезивов холодного отверждения и открыть новые пути их применения в промышленности, медицине и органическом синтезе.

Прочность склейки с помощью АЦА зависит по меньшей мере от двух факторов: от адгезионной способности используемого АЦА и от устойчивости клеевого шва в условиях эксплуатации изделия (температура, влажность, агрессивность среды).

Выпускаемые промышленностью метиловый и этиловый эфиры ЦАК образуют при комнатной температуре клеевые швы высокой прочности, однако их устойчивость при повышенных (>80 – 100°C) или пониженных

температурах ($<-100^{\circ}\text{C}$) невысока. В то же время из обширного экспериментального материала следует, что температурные рамки эксплуатации цианакрилатных адгезивов существенно расширились [106].

Сравнительно невысокая устойчивость полимеров АЦА к жестким условиям эксплуатации может быть объяснена присутствием в главной цепи полимера четвертичного атома углерода. Известно, что полимеры с такой группировкой имеют невысокую температурную устойчивость [107]. Поэтому для увеличения теплостойкости клеевого шва на основе АЦА необходимо модифицировать структуру основной цепи полимера введением фрагментов, которые будут сообщать полимерной цепи повышенную устойчивость к температурному и агрессивному воздействию.

Одним из решений данной проблемы является создание “сшитых” структур [108]. В литературе рассмотрены два подхода к образованию сшитых структур на основе АЦА. Первый связан с введением в эфирный фрагмент АЦА ненасыщенных $\text{C}=\text{C}$ связей, по которым и происходит сшивание структур.

Аллиловый и пропаргиловый эфиры, а также более объемные непредельные эфиры ЦАК имеют низкую вязкость, что является необходимым условием для достижения межфазного контакта при формировании клеевого шва [109-111]. Под влиянием следов влаги и других активных групп на склеиваемых поверхностях происходит раскрытие акрилатной $\text{C}=\text{C}$ связи [112]. Так, в результате полимеризации аллилцианакрилата и аллилэтоксидианакрилата [113] можно сделать вывод, что при комнатной температуре мономеры полностью превращаются в полимеры по анионному механизму, а при температурах выше 100°C благодаря раскрытию аллильных или пропаргильных связей образуются сшитые структуры. В результате адгезионное скрепление на основе ненасыщенных эфиров ЦАК имеет более высокие эксплуатационные характеристики, чем соответствующее скрепление на основе насыщенных аналогов [114].

Второй подход к получению сшитого адгезионного слоя предполагает вовлечение АЦА в сополимеризацию с ненасыщенными соединениями. Подбором сополимера можно добиться получения клеевого шва с широким спектром свойств. Этот подход позволяет создавать в ряде случаев “сшитый” клеевой шов при пониженных температурах. В качестве сополимеров использованы ненасыщенные соединения с электроотрицательными полярными группами, поскольку, с одной стороны, эти заместители сообщают мономеру возможность вступать в сополимеризацию с АЦА, с другой – обеспечивают дополнительные силы сцепления с субстратом [115-123]. Близкой к идеальной структуре обладают диоловые и триоловые [124] эфиры ЦАК, поскольку формирование сшитого клеевого шва в этих случаях происходит с высокой скоростью в условиях, близких к условиям полимеризации основного мономера. Однако синтез их в промышленных масштабах представляет весьма трудную задачу.

Способность АЦА к полимеризации в считанные секунды в чрезвычайно мягких условиях на поверхности живой ткани без специального инициирования позволяет рассматривать их в качестве средств хирургии [125]. Принципиально важно, что полимер на основе АЦА достаточно быстро разрушается в условиях живого организма [126]. Полимеры на основе изобутил- и н-октилцианакрилатов обладают высокой биосовместимостью. Следует добавить, что АЦА нетоксичны и обладают антимикробным действием. При наблюдении за восстановлением клеток тканей и других характеристик организма в процессе лабораторных и клинических исследований установлено, что АЦА обеспечивают прочное и эластичное соединение тканей, проявляя при этом антисептические свойства без вредных последствий [126]. Рассматриваемый тип медицинских клеев используется при операциях на легких, мозге, сердце, почках, печени, органах пищеварения, зрения, дыхания, костной ткани и зубах [127-130].

Второе направление использования АЦА в медицине связано с созданием на их основе лечебных препаратов пролонгированного действия.

Разработана методика включения лекарственных препаратов в полимерную матрицу АЦА. Так, в публикации [131] описано новое поколение систем по доставке лекарств на основе сополимеров гепарина и полиизобутилцианакрилата. При введении АЦА в интенсивно перемешиваемый раствор препарата происходит полимеризация АЦА с сорбцией молекул лекарственного вещества в матрице полимерных частиц, размер которых составляет 170 – 350 нм. Таким образом получены иммобилизованные апоморфин [132] и окситоцин [133]. Эта методика имеет общий характер и может быть использована в различных вариантах.

Полимеры на основе АЦА используются для получения фото- и электронорезисторов. Путем химического осаждения паров перфторэтилцианакрилата на субстрат был получен фоторезистор с чувствительностью 0,2 Дж/см [134]. Положительные электронорезисторы получены на основе гомополимеров АЦА и их сополимеров с функционально замещенными мономерами [135]. Удлинение углеводородной цепочки эфирной группы АЦА приводит к существенному снижению адгезионных свойств этих соединений. АЦА с длиной эфирной цепи более шести метиленовых звеньев нашли применение при формировании мономолекулярных слоев по методу Ленгмюра – Блоджетт [136]. Полимеризация эфиров ЦАК протекает непосредственно на водной поверхности при формировании монослоя. Поскольку цианогруппа полимера имеет невысокую энергию взаимодействия с водой, образующийся монослой хорошо переносится на твердую подложку. В то же время мономолекулярные пленки полиалкилцианакрилатов обладают определенной адгезией как к гидрофильной так и гидрофобной поверхностям. Рассмотренная технология получения мономолекулярных слоев Ленгмюра – Блоджетт может быть использована в микроэлектронике.

АЦА хорошо растворимы в жидком углекислом газе [137] и, будучи расфасованы в аэрозольные флаконы, могут быть использованы в тех случаях, когда необходимо создать высокую концентрацию паров АЦА.

Будучи осажденными на поверхностях различной природы, АЦА полимеризуются на них с фиксированием любых следов, которые были оставлены на этой поверхности, например, отпечатков пальцев [138].

2. Экспериментальная часть

2.1. Описание свойств исходных и вспомогательных веществ и растворителей

2.1.1. Исходные соединения

1. **Этилцианакрилат** (х.ч., ООО “Витахим”) ТУ 6-09-30-86 – вязкая жидкость без цвета и запаха. Растворим в ацетоне и нитрометане. Интенсивно полимеризуется в присутствии воды и других нуклеофилов. При перегонке полимеризуется. $d^{20} = 1,05$ [139].

2. **α -Цианакриловая кислота** – белый, кристаллический порошок. Получали пиролизом этилцианакрилата, перекристаллизовывали из толуола. $T_{пл} = 93 - 94^{\circ}\text{C}$.

3. **Цианоакрилоилхлорид** – бесцветная жидкость с резким запахом. Использовали без выделения для получения эфиров α -цианакриловой кислоты.

4. **Оксалил хлорид** (х.ч., ООО “Баум-люкс”) – легколетучая жидкость, гидролизуется водой. Растворим в эфирах и других органических растворителях. Используют для ацилирования по Фриделю-Крафтсу и получения хлорангидридов. $T_{пл} = -10^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 61^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,4785$; $n_d = 1,4316$ [140].

5. **Пентахлорид фосфора** (х.ч., ООО “АО Реахим”) ТУ 6-09-3179-78 – бесцветное кристаллическое вещество с зеленоватым оттенком. Дымит во влажном воздухе вследствие гидролиза. Хорошо растворим в четыреххлористом углероде, сероуглероде. Ограниченно растворим в бензоле, диэтиловом эфире. $T_{пл} = 160^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,6$ [139].

6. **Пентафторфенол** (ч.д.а., Fluka, Швейцария) - бесцветные кристаллы с характерным для фенолов запахом. Получают взаимодействием пентафторбензола с гидроксидом калия при -150°C . $T_{пл} = 37,47^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 145,62^{\circ}\text{C}$; $d^{40} = 1,66098$; $n_D = 1,4263$ [140].

7. **Гексафтор-2,3-бис(трифторметил-2,3)-2,3-бутандиол (перфторпинакол)** (ч.д.а., ООО “ПиМ Инвест”) – белые кристаллы, с резким

запахом. Плавятся при комнатной температуре. $T_{пл} = 22-24^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 129^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,87$ [140].

8. Октандиол-1,8 (х.ч., ООО “АО Реахим”) – белые кристаллы с характерным запахом. Растворим в воде. $T_{пл} = 59-61^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 171-173^{\circ}\text{C}$ при 20 мм.рт.ст; $d^{20}=0,939$ [140].

9. β -гидроксиэтилметакрилат (ч.д.а., Sigma Aldrich, США) – вязкая, бесцветная жидкость со слабым запахом. При нагревании быстро полимеризуется. $T_{пл} = -12^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 95^{\circ}\text{C}$ при 9 мм.рт.ст.; $d^{20}=1,08$ [140].

10. Декантиол (ч.д.а., ООО “АО Реахим”) – слегка желтая жидкость с характерным неприятным запахом. Не смешивается с водой, растворим в ароматических углеводородах. $T_{кип}=241^{\circ}\text{C}$; $T_{пл}=-26^{\circ}\text{C}$; $d^{20}=0,84$ [139].

11. Полиакрилонитрил – аморфное вещество белого цвета. Получали радикальной водной суспензионной полимеризацией. Выход ПАН близок к количественному (98 %), $M_n = 232$ кДа. Использовали без выделения из реакционной массы.

12. Метакриловая кислота (ч.д.а., ООО “АО Реахим”) ГОСТ 20370-74 – бесцветная жидкость с острым, раздражающим запахом, смешивается в любых соотношениях с горячей водой; растворима в эфире, спирте и других органических растворителях. Очищали перегонкой в атмосфере аргона. $T_{кип}=161^{\circ}\text{C}$; $d^{20}=1,0153$ [139].

13. Акрилонитрил (ч.д.а., ООО “АО Реахим”) ГОСТ 11097-86 - жидкость с характерным запахом, легко полимеризуется, хороший растворитель и хорошо растворяется в большом числе полярных и неполярных растворителей; неограниченно смешивается с ацетоном, метиловым и этиловым спиртами, этилацетатом, этиловым эфиром, диоксаном, бензолом, толуолом, ксилолом, тетрахлорметаном, петролейным эфиром, этиленциангидрином. Очищали перегонкой в атмосфере аргона. $T_{кип}=77,3^{\circ}\text{C}$; $d^{20}= 0,8060$; $n_D=1,3911$ [139].

14. Инсулин (ч.д.а., ООО “АО Реахим) – гормон пептидной природы. Использовали в качестве медиатора ранозаживления.

15. Коллаген дермальный (ч.д.а., ООО “АО Реахим”) - фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма. Использовали в качестве стимулятора роста костной ткани.

2.1.2. Вспомогательные вещества

1. Перекись бензоила (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ГОСТ 14888-78 - белое твёрдое вещество, не растворимо в воде, плохо растворимо в спиртах, хорошо – в ацетоне, бензоле, хлорированных углеводородах, эфирах. $T_{пл} = 106 - 107^{\circ}\text{C}$ (с разложением); $d^{20} = 1,334 \text{ кг/м}^3$ [139].

2. Надмуравьиная кислота – использовали в качестве инициатора радикальной полимеризации. Получали взаимодействием муравьиной кислоты с водным раствором пероксида водорода.

3. Перекись водорода (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ГОСТ 177-88 - бесцветная жидкость. Смешивается с водой во всех отношениях, образует дигидрат. Растворима в спирте и эфире. Сильный окислитель. $T_{пл} = -0,41^{\circ}\text{C}$; $T_{кип} = 150,2^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,45$ [139].

4. Роданид калия (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ГОСТ 4139-75 – бесцветное гигроскопичное кристаллическое вещество. Хорошо растворимо в воде при комнатной температуре. Хаотропный реагент, резко улучшает растворимость полиакрилонитрила, и ряда других полимеров в воде. $T_{пл} = 173,2^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,886$ [139].

5. Карбонат натрия (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ГОСТ 4328-77 – порошок белого цвета. $T_{пл} = 853^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 2,533$; $n_D = 1,537$. Использовали без дополнительной очистки [139].

6. Паратолуолсульфокислота (х.ч., ООО “АО Реахим”) – белый, кристаллический порошок. Растворим в воде, спиртах и других полярных органических растворителях. Применяли в качестве ингибитора анионной полимеризации. $T_{пл} = 97^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,24$ [139].

7. Сернистый ангидрид (х.ч., ООО “Витахим”) ГОСТ 2918-79 – бесцветный газ с характерным резким запахом. Растворим в воде, этаноле и

серной кислоте. Используется для ингибирования анионной полимеризации. $T_{\text{пл}} = -75,5^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кип}} = -10,01^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 0,002927$ [139].

8. Аргон (о.с.ч., НИИ им. Курчатова) ГОСТ 10157-79 – газ без цвета, вкуса и запаха. Использовали в качестве инертной атмосферы. Очищали пропусканием через колонку с твердой щелочью и хлоридом кальция [139].

9. Гидроксид натрия (х.ч., ООО “АО Реахим”) ГОСТ 2263-79 – бесцветное кристаллическое вещество без запаха. Хорошо растворим в воде, метаноле и этаноле. Со спиртами образует алкоголяты. Поглощает содержащийся в атмосфере углекислый газ и образует корку из карбоната натрия. $T_{\text{пл}} = 400^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 2,12$. Использовали без дополнительной очистки [139].

10. Натрий металлический (х.ч., ООО “АО РеаХим”) ГОСТ 3273-75- мягкий металл серебристо-белого цвета. Бурно реагирует с водой. Использовали в качестве осушителя неполярных растворителей. $T_{\text{пл}} = 644^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,8356$; $n_D = 1,397$ [139].

11. Серная кислота (х.ч., ООО “АО РеаХим”) ГОСТ 14262-78 – тяжелая, маслянистая жидкость без цвета и запаха. Растворима в воде, обладает повышенной активностью при взаимодействии с восстанавливающими агентами, органическими материалами, металлами и щелочами. $T_{\text{пл}} = -10,38^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кип}} = 279,5^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 1,8356$; $n_D = 1,397$ [139].

12. Бихромат калия (х.ч., ООО “АО РеаХим”) ГОСТ 2652-78 – неслеживающиеся кристаллы оранжево-красного цвета. Нелетучи, растворимы в воде. Сильный окислитель. $T_{\text{пл}} = 398^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 2,676$ [139].

13. Фосфорный ангидрид (х.ч., ООО “АО РеаХим”) ТУ 6-09-4173-85 – порошок белого цвета. Использовали в качестве осушителя. Реагирует с водой, с основными оксидами, с щелочами. Сильное водоотнимающее средство. $T_{\text{пл}} = 570^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 2,7$ [139].

14. Соляная кислота (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ГОСТ 857-95 – бесцветная, “дымящая” на воздухе, едкая жидкость. Максимальная

концентрация (при 20°C) 38% по массе. Использовали без дополнительной очистки. $T_{\text{кип}}=48^{\circ}\text{C}$ (38%); $d^{20}=1,189$ [139].

15. Полиглюкин (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ТУ 9398-001-01936583-2011 – бесцветный стерильный 6% раствор частично гидролизованного декстрана в изотоническом растворе хлорида натрия. Применяли в качестве стабилизатора. $M_w=70$ кДа [140].

16. Бланоза (ч.д.а., ООО “АО Реахим”), ТУ 2231-066-50664923-2005 – простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты, аморфное бесцветное вещество, высокомолекулярный полиэлектролит. Растворима в воде (с образованием прозрачных растворов), в водных растворах щелочей, азотной кислоте, хлориде натрия, растворителях для целлюлозы. $T_{\text{разм}}=170^{\circ}\text{C}$; $d^{20}=1,59$; $M_w=712$ кДа [140].

2.1.3. Растворители

1. Бензол (ООО “АО Реахим”, х.ч.) ГОСТ 5955-75 – бесцветная жидкость с приятным сладковатым запахом. Образует взрывоопасные смеси с воздухом, хорошо смешивается с эфиром, бензином и другими органическими растворителями. Образует азеотропную смесь с водой с температурой кипения $69,25^{\circ}\text{C}$. Очищали от воды кипячением над металлическим натрием, затем дважды перегоняли в токе аргона. $T_{\text{пл}} = 5,5^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кип}} = 80,1^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 0,8786$; $n_D = 1,5011$ [103].

2. Тoluол (ООО “АО Реахим”, х.ч.) ГОСТ 2603-79 – бесцветная жидкость с характерным запахом. Проявляет слабое наркотическое действие. Неограниченно смешивается с углеводородами, спиртами и эфирами. Не смешивается с водой. Очищали от воды кипячением над металлическим натрием, затем перегоняли в токе аргона. $T_{\text{пл}} = -95^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кип}} = 110,6^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 0,8669$; $n_D = 1,4969$ [103].

3. Ацетон (ООО “АО Реахим”, х.ч.) ТУ 6-09-3513-86 – бесцветная, легколетучая жидкость с характерным запахом. Неограниченно смешивается

с водой и большинством органических растворителей. Хорошо растворяет многие органические вещества. $T_{\text{кип}} = 56,1^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 0,7899$; $n_D = 1,3588$ [103].

4. Гептан (ООО “АО Реахим”, х.ч.) ТУ 6-09-3375-78 - бесцветная жидкость со слабым запахом. Хорошо растворим в большинстве органических растворителей, нерастворим в воде. $T_{\text{пл}} = -95^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{кип}} = 68^{\circ}\text{C}$; $d^{20} = 0,6548$; $n_D = 1,375$ [103].

5. Хлороформ-D – бесцветная жидкость с характерным сладким запахом. Применяли в качестве растворителя для ЯМР-спектроскопии [104].

6. Бензол-D6 – бесцветная жидкость с характерным запахом. Применяли в качестве растворителя для ЯМР-спектроскопии [104].

7. ДМСО-D6 – бесцветная, вязкая жидкость с характерным запахом. Применяли в качестве растворителя для ЯМР-спектроскопии [104].

2.2. Характеристика полученных соединений

2.2.1. Ядерный магнитный резонанс

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F индивидуальных соединений снимали на ЯМР спектрометре Bruker Avance 600 (ИНЭОС РАН), Bruker Avance 400 (ИНЭОС РАН) и спектрометре СХР-200 (РХТУ им. Менделеева) при температуре 297 К. Спектры ЯМР ^{13}C , ^{19}F снимали в режиме тотального подавления по протонам. Рабочая частота приборов на ядрах:

- ^1H составила 200 МГц (СХР-200) и 600 МГц (Bruker Avance 600);
- ^{13}C составила 150,94 МГц (Bruker Avance 600);
- ^{19}F составила 376,5 МГц (Bruker Avance 400).

Приготовление образцов.

Навеску вещества 0,005 г растворяли в 0,5 мл дейтерированного растворителя. Полученный раствор с помощью вытянутого капилляра переливали в ампулу, так чтобы высота раствора в ампуле составляла не менее 4 см. Анализ спектров проводили с помощью программного обеспечения ACD Labs 12.0.

2.2.2. Элементный анализ

Анализ вещества на содержание С, Н, N и F проводили в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН по стандартной методике сжиганием навески исследуемого вещества.

2.2.3. Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасные спектры полученных соединений снимали на ИК–Фурье спектрометре фирмы “Nicolet” (США) “IR-380” с разрешением 2 см^{-1} используя программное обеспечение “OMNIC” компании “Thermo Scientific”. Спектры снимали в области от 400 см^{-1} до 4000 см^{-1} при комнатной температуре в режиме просвечивания из таблеток в KBr.

2.2.4. Термомеханический анализ

Термомеханические кривые снимали из таблетки на приборе УИП-70-М с нагрузкой $\sigma=2.0 \text{ кгс/см}^2$ и скорость подъема температуры $V=5.0 \text{ град/мин}$.

2.2.5. Сканирующая электронная микроскопия

Микрофотографии цианакрилатных нанокapsул и пены на их основе снимали на сканирующем электронном микроскопе марки Nanolab 2100 (Bausch & Lomb).

2.2.6. Исследование osteoconductive свойств цианакрилатных образцов *in vivo*

Биосовместимость и osteoconductive свойства пеноматериала на основе цианакрилатных нанокapsул изучали с помощью подкожной имплантации заранее приготовленных образцов крысе.

Osteoconductive свойства материала изучали на модели osteosynthesis большеберцовой кости крысы конец в конец с интермедулярной фиксацией. В работе использовали крыс линии “Вистар”. За ходом эксперимента следили с помощью рентгеновского томографа SkyScan 700.

2.2.7. Гельпроникающая хроматография

Анализ ММР образцов проводили на хроматографе фирмы Waters, снабженном дифференциальным рефрактометрическим детектором “Waters 2414” и спектрофотометрическим многоволновым детектором с диодной матрицей “Waters 2998PDA”. Использована колонка “Ultrahydrogel Linear”, элюент – водный боратный буферный раствор (pH=10), скорость элюирования – 0,3 мл/мин. Регистрацию спектров проводили в интервале волн от 190 до 500 нм.

Для построения калибровочной зависимости использовали стандартные образцы полиэтиленгликоля с ММ от 106 до 20600. Обработку полученных хроматограмм проводили с использованием программы “Breeze 2”.

2.2.8. Измерение скорости выделения инсулина и коллагена из цианакрилатного пеноматериала методом TDS

Измерение проводили в проточной кварцевой кювете, отделенной проницаемой мембраной от блока гидролиза. Гидролиз осуществляли в термостатируемом блоке с шейкером в водном термостате в темноте. В качестве среды использовали раствор Рингера с буфером Нерес (pH=5,5). В качестве УФ детектора использовали спектрометр Specs ССП-715. Детекцию проводили при длине волны 254 нм относительно раствора Рингера с буфером Нерес, не содержащем исследуемых соединений. Спектры записывали через равные промежутки времени, определяемые предположительно длительностью гидролиза.

2.3. Методики синтезов

2.3.1. Синтез α -цианакриловой кислоты

2.3.1.1. Синтез α -цианакриловой кислоты из этил-2-цианакрилата

В прибор для пиролиза, состоящий из капельной воронки, соединенной с наклонной кварцевой трубкой длиной 25 см и снабженной электрическим обогревом и аллонжем с приемником помещали 5 г (0,04 моль) этил-2-

цианакрилата. Систему откачивали до остаточного давления 0,1 мм. рт. ст., пропуская через капилляр SO_2 . Кварцевую трубку нагревали до 650°C и выдерживали при этой температуре 15 – 20 мин, после чего начинали прикапывать этил-2-цианакрилат со скоростью 10 – 15 капель в минуту, следя за тем, чтобы он не скапливался в начальном участке кварцевой трубки. После завершения прибавления этил-2-цианакрилата, отключали вакуум и охлаждали систему до 200°C . Цианакриловую кислоту вынимали металлическим шпателем из конечного участка трубки и начала аллонжа, перекристаллизовали из толуола и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход α -цианакриловой кислоты составил 3,8 г (0,039 моль) (98% от теоретического). $T_{\text{пл}}=93 - 94^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (200 МГц, C_6D_6) δ 5,32 (s, 1H, CH_2), 6,04 (s, 1H, CH_2), 7,25 (s, 1H, COOH); рассчитано для $\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2$: C, 49,48; H, 3,09; N, 14,44. Обнаружено: C, 49,45; H, 4,1; N, 14,48.

2.3.1.2. Синтез α -цианакриловой кислоты из олигоэтил-2-цианакрилата в растворе метил-2-цианакрилата

В прибор для пиролиза, состоящий из капельной воронки, соединенной с наклонной кварцевой трубкой длиной 25 см и снабженной электрическим обогревом и аллонжем с приемником помещали раствор 5 г (0,04 моль) олигоэтил-2-цианакрилата в 15 г (0,135 моль) метил-2-цианакрилата. Систему откачивали до остаточного давления 0,1 мм. рт. ст., пропуская через капилляр SO_2 . Кварцевую трубку нагревали до 650°C и выдерживали при этой температуре 15 – 20 мин, после чего начинали прикапывать раствор олигоэтил-2-цианакрилата со скоростью 10 – 15 капель в минуту, следя за тем, чтобы он не скапливался в начальном участке кварцевой трубки. После завершения прибавления раствора олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате, отключали вакуум и охлаждали систему до 200°C . Цианакриловую кислоту вынимали металлическим шпателем из конечного участка трубки и начала аллонжа, перекристаллизовали из толуола и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход α -цианакриловой кислоты составил 0,58 г (0,0059

моль) (15% от теоретического). $T_{пл}=92 - 94^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (200 МГц, C_6D_6) δ 5,37 (s, 1H, CH_2), 6,07 (s, 1H, CH_2), 8,05 (s, 1H, COOH).

2.3.1.3. Синтез α -цианакриловой кислоты из олигоэтил-2-цианакрилата в растворе этил-2-цианакрилата

В прибор для пиролиза, состоящий из капельной воронки, соединенной с наклонной кварцевой трубкой длиной 25 см и снабженной электрическим обогревом и аллонжем с приемником помещали раствор 5 г (0,04 моль) олигоэтил-2-цианакрилата в 15 г (0,12 моль) этил-2-цианакрилата. Систему откачивали до остаточного давления 0,1 мм. рт. ст., пропуская через капилляр SO_2 . Кварцевую трубку нагревали до 650°C и выдерживали при этой температуре 15 – 20 мин, после чего начинали прикапывать раствор олигоэтил-2-цианакрилата со скоростью 10 – 15 капель в минуту, следя за тем, чтобы он не скапливался в начальном участке кварцевой трубки. После завершения прибавления раствора олигоэтил-2-цианакрилата в этил-2-цианакрилате, отключали вакуум и охлаждали систему до 200°C . Цианакриловую кислоту вынимали металлическим шпателем из конечного участка трубки и начала аллонжа, перекристаллизовали из толуола и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход α -цианакриловой кислоты составил 2,05 г (0,021 моль) (53% от теоретического). $T_{пл}=92 - 93^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (200 МГц, C_6D_6) δ 5,25 (s, 1H, CH_2), 6,01 (s, 1H, CH_2), 7,91 (s, 1H, COOH).

2.3.2. Синтез цианоакрилоилхлорида

2.3.2.1. Синтез цианоакрилоилхлорида с использованием PCl_5

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,4408 г (0,0045 моль) α -цианакриловой кислоты, 2,8425 г (0,014 моль) пентахлорида фосфора и 10 мл бензола. После этого смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. За ходом реакции следили по спектрам ЯМР ^1H до полного превращения α -

цианакриловой кислоты в ее хлорангидрид. Степень конверсии α -цианакриловой кислоты 100%. ^1H ЯМР (200 МГц, C_6D_6) δ 5,34 (s, 1H, CH_2), 5,85 (s, 1H, CH_2).

2.3.2.2. Синтез цианоакрилоилхлорида с использованием оксалил хлорида

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5127 г (0,0053 моль) α -цианакриловой кислоты, 2,0138 г (0,016 моль) оксалил хлорида и 10 мл бензола. Затем смесь кипятили при 65°C в течение 3 часов. За ходом реакции следили по спектрам ЯМР ^1H до полного превращения α -цианакриловой кислоты в ее хлорангидрид. После этого обратный холодильник отключали и отгоняли избыточный оксалил хлорид из реакционной массы. Степень конверсии α -цианакриловой кислоты 100%. ^1H ЯМР (200 МГц, C_6D_6) δ 5,19 (s, 1H, CH_2), 5,74 (s, 1H, CH_2).

2.3.3. Синтез эфиров α -цианакриловой кислоты

2.3.3.1. Синтез пентафторфенил-2-цианакрилата

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, хлор-кальциевой трубкой, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5234 г (0,0045 моль) цианоакрилоилхлорида, 10 мл бензола и при интенсивном перемешивании прикапывали раствор 0,8338 г (0,0045 моль) пентафторфенола в бензоле. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем часть бензола отогнали и полученный эфир дважды перекристаллизовывали из гептана. Выход конечного продукта составил 1,0845 (91% от теоретического). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,25 (s, 1H, CH_2), 6,73 (s, 1H, CH_2); ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, CDCl_3) δ -168,98 (tt, $J=3,77$, $J=7,53$, 1F, CF-п), -164,23 (td, $J=3,77$, $J=11,29$, 2F, CF-м), -163,20 (dd, $J=3,77$, $J=11,29$, 2F, CF-о); ^{13}C ЯМР (150,94 МГц, CDCl_3) δ

113,49, 115,64, 127,44, 127,68, 127,92, 145,09, 165,23; рассчитано для $C_{10}H_2NO_2F_5$: C, 45,63; H, 0,76; N, 5,32; F, 36,12. Обнаружено: C, 45,59; H, 0,83; N, 5,29; F, 36,15.

2.3.3.2. Синтез 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, хлор-кальциевой трубкой, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5039 г (0,0044 моль) цианоакрилоилхлорида, 10 мл бензола и при интенсивном перемешивании прикапывали раствор перфторпинакола 0,7286 г (0,0022 моль) в бензоле. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем часть бензола отогнали и полученный эфир дважды перекристаллизовывали из гептана. Выход конечного продукта составил 0,8693 (81% от теоретического). 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 6,87 (s, 1H, CH_2), 7,085 (s, 1H, CH_2); ^{19}F ЯМР (376,5 МГц, $CDCl_3$) δ -70,15 (s, 1F, CF_3); рассчитано для $C_{14}H_4N_2O_4F_{12}$: C, 34,15; H, 0,81; N, 5,69; F, 46,34. Обнаружено: C, 34,19; H, 0,84; N, 5,66; F, 46,37.

2.3.3.3. Синтез S-децил-2-цианакрилата

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, хлор-кальциевой трубкой, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5763 г (0,0049 моль) цианоакрилоилхлорида, 10 мл сухого бензола и при интенсивном перемешивании прикапывали раствор 0,87 г (0,0049 моль) декантиола в бензоле. Реакцию проводили при интенсивном перемешивании, комнатной температуре в течение 10 часов. Затем раствор упаривали на роторном растворителе, и полученное желтое масло очищали многократным растворением и конденсацией в гексане. Продукт содержал смесь тио- и дитиоэфира в соотношении 1:0,6 соответственно (выход 92%, 1,2 г). 1H ЯМР (600 МГц, C_6D_6) δ 6,35 и 5,69 (каждый 1H, s, $H_aH_bC=C-$), 3,47 (2H, s, CH_2S), 2,73 (16H, m, $(CH_2)_8$), 2,35 (3H,

s, CH₃); ¹³C NMR (C₆D₆) δ 14,2, 30,0, 33,5, 46,9, 115,1, 116,2, 122,2, 139,0, 184,5, 191,7.

2.3.3.4. Синтез 2-[(2-метакрилоил)окси]этил-2-цианакрилата

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, хлор-кальциевой трубкой, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5234 г (0,0045 моль) цианоакрилоилхлорида, 10 мл бензола и при интенсивном перемешивании прикапывали раствор 0,5891 г (0,0045 моль) β-гидроксиэтилметакрилата в бензоле. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Далее эфир выделяли перегонкой в вакууме при температуре 180°C и давлении 0,35 мм.рт.ст. Выход эфира после перегонки составил 0,8202 г (86,6% от теоретического). ¹H ЯМР (200 МГц, C₆D₆) δ 1,82 (s, 3H, CH₃), 4,01 (s, 2H, OCH₂), 5,29 (s, 1H, CH₂=C(CH₃)-), 6,10 (s, 1H, CH₂=C(CH₃)-), 5,73 (s, 1H, CH₂=C(CN)-), 6,37 (s, 1H, CH₂=C(CN)); рассчитано для C₁₀H₁₁NO₄: C, 57,42; H, 5,26; N, 6,69. Обнаружено: C, 57,45; H, 5,24; N, 6,71.

2.3.3.5. Синтез 1,3-ди(4-гидроксибутил)-1,1,3,3,-тетраметил-1,3-дисилоксан бис(2-цианакрилата)

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную магнитной мешалкой, хлор-кальциевой трубкой, термометром и трубкой для подачи аргона загружали 0,5117 г (0,0044 моль) цианоакрилоилхлорида, 10 мл бензола и при интенсивном перемешивании прикапывали раствор 0,6116 г (0,0022 моль) 1,3-ди(4-гидроксибутил)-1,1,3,3,-тетраметил-1,3-дисилоксана в бензоле. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный эфир при выделении из бензола сразу полимеризуется, поэтому перегнать и выделить его не удалось. Выход конечного продукта составил не менее 0,8441 г (88% от теоретического). ¹H ЯМР (200 МГц, C₆D₆) δ 0,21 (s, 3H, CH₃), 0,52 (t, J=5,8, 2H, CH₂Si), 1,32 (m, 4H, CH₂-5, CH₂-6), 3,95 (t, J=4,6,

2H, CH₂O), 5,49 (s, 1H, CH₂), 6,33 (s, 1H, CH₂); ¹³C ЯМР (C₆D₆) δ 1,38, 18,09, 19,41, 31,53, 65,85, 114,15, 116,06, 141,99, 160,05.

2.3.4. Синтез полицианакриловой кислоты в присутствии перекиси бензоила

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и трубкой для подачи аргона загружали 0,5 г (0,0052моль) α-цианакриловой кислоты, $5,2 \cdot 10^{-5}$ г (1 масс. %) перекиси бензоила и 50 мл бензола. Затем при интенсивном перемешивании смесь нагревали при 50°C в течение 6 часов. После этого бензол упаривали на роторном испарителе, а полученный полимер сушили на масляном насосе в течение 6 часов. ¹³C ЯМР (150,94 МГц, ДМСО-d₆) δ 166-168, 116-119, 45-49, 33-37.

2.3.5. Термическая имидизация полицианакриловой кислоты

Навеску высушенной поли-α-цианакриловой кислоты на чашке Петри помещали в термошкаф “Binder” и нагревали при температуре 100°C в течение 30 минут. ¹³C ЯМР (150,94 МГц, ДМСО-d₆) δ 166, 116-119, 33-37.

2.3.6. Синтез полицианакриловой кислоты в присутствии надмуравьиной кислоты

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), снабженную обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и трубкой для подачи аргона загружали 0,5 г (0,0052моль) α-цианакриловой кислоты, $5,2 \cdot 10^{-5}$ г (1% масс.) заранее приготовленной надмуравьиной кислоты в 5 мл воды и 50 мл бензола. Содержимое колбы перемешивали 20 мин при комнатной температуре. После этого бензол упаривали на роторном испарителе, а продукт сушили на масляном насосе в течение 6 часов. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,68 (dd, 2H, CH₂), 3,55 (t, 1H, CH), 3,30 (d, 2H, CH₂); ¹³C ЯМР (150,94 МГц, ДМСО-d₆) δ 168, 165, 119, 116, 73, 65, 53, 45.

2.3.7. Щелочной гидролиз полиакрилонитрила карбонатом натрия

В трехгорлую круглодонную колбу (500 мл), снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 5 г (0,094 моль) полиакрилонитрила, 40 г роданида калия и 50 мл воды. При интенсивном перемешивании смесь нагревали до 109°C и кипятили с обратным холодильником до полного растворения полимера. В колбу с растворенным полиакрилонитрилом добавляли 20 г (0,19 моль) карбоната натрия и кипятили в течение 10 ч. Продукт гидролиза осаждали в 1 л 5 %-го раствора соляной кислоты, дважды переосаждали из концентрированного раствора гидроксида натрия в раствор соляной кислоты, промывали дистиллированной водой и фильтровали на стеклянном фильтре. Фильтрат сушили без нагрева на масляном насосе при остаточном давлении 0,01 мм.рт.ст. до постоянной массы.

2.3.8. Термическая имидизация сополимера акриловой кислоты и акриламида

Две навески сухого сополимера АК/АА (5 г) помещали на чашки Петри и термолизовали при температурах 150°C и 200°C соответственно в течение 30 мин.

2.3.9. Синтез цианакрилатных микрокапсул и композитного пеноматериала на их основе

В трехгорлую круглодонную колбу (25 мл), помещенную в ледяную баню, снабженную магнитной мешалкой и трубкой для подачи аргона, загружали 0,5 мл 2 %-го раствора КМЦ, 10 мл 6 %-го раствора полиглюкина и 50 мг инсулина. После гомогенизации смеси, из полиэтиленовой пипетки прикапывали заранее приготовленный раствор 2-цианакриловой кислоты (5 мг) в этил-2-цианакрилате (100 мг). Полученную суспензию перемешивали в

течение 24 ч, центрифугировали и декантировали верхний слой. В концентрированную суспензию наночастиц при интенсивном перемешивании добавляли раствор коллагена (50 мг) в воде (10 мл). После этого в полученную смесь прикапывали заранее приготовленный раствор, содержащий 5 мг перфторфенил-2-цианакрилата, 5 мг бис-2-цианакрилата на основе перфторпинакола и 5 мг 2-цианакриловой кислоты в 0,1 мл этил-2-цианакрилата. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, и быстро замораживали на чашке Петри при температуре -20°C . Замороженный раствор лиофилизывали с получением вспененного материала.

3. Обсуждение результатов

3.1. Выбор сополимеров нитрильного типа, имидизуемых при пониженных температурах

Образование циклических имидных структур в процессе термоллиза акриловых сополимеров позволяет резко повысить теплостойкость и другие эксплуатационные характеристики изделий получаемых на их основе. Органические стекла, оптоволоконные акриловые кабели и покрытия обладают великолепными оптическими свойствами, но недостаточно теплостойки. Полиакрилимидные пены, в свою очередь, уникальны по их механическим и теплофизическим характеристикам, но чрезвычайно сложны в производстве, вследствие быстрой имидизации при переработке пенообразующих заготовок. К настоящему моменту, температурные режимы имидизации акриловых сополимеров, и условия протекания этого процесса в синтезе и переработке акриловых стекол и акрилимидных пеноматериалов все еще остаются плохо изученными.

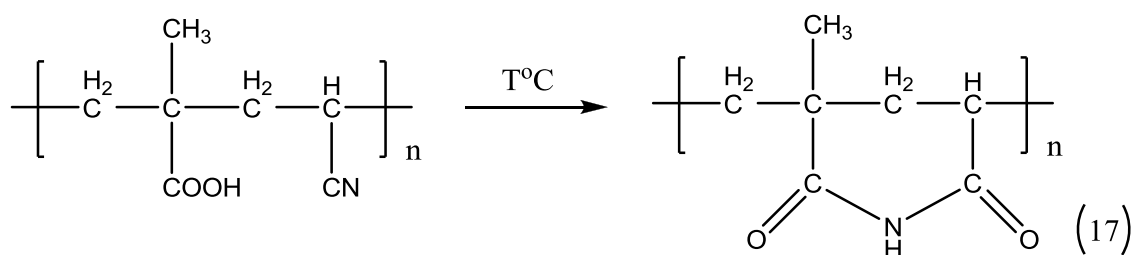
Для изучения имидизации при различных температурах были использованы три типа сополимеров: сополимер акрилонитрила и метакриловой кислоты (АН/МАК), сополимер акриламида и акриловой кислоты, полученный щелочным гидролизом полиакрилонитрила (АА/АК), и полимер α -цианакриловой кислоты, содержащий карбоксильную и нитрильную группы при одном углеродном атоме.

В зависимости от температуры начала циклизации полиакрилимидобразующих сополимеров, процесс имидизации можно условно разделить на высокотемпературный и низкотемпературный, что в свою очередь определяет метод переработки и области применения получаемых материалов. Для увеличения теплостойкости органических стекол пригоден низкотемпературный процесс имидизации, а высокотемпературный можно использовать в производстве пеноматериалов, где требуется разделение процессов формования и отверждения пенообразующих заготовок.

Обнаружено, что на температуру начала имидизации существенное влияние оказывают следующие факторы:

- тип имидизующейся пары функциональных групп (кислота – нитрил или амид-кислота);
- наличие заместителей облегчающих конденсацию;
- релаксационное состояние при температуре имидизации.

При этом решающим фактором стал тип имидизующейся пары. Циклизация сополимеров АН/МАК начинается уже при температурах 50-60°C (схема 17).



Циклизация не сопровождается выделением побочных продуктов реакции, которые могут негативно влиять на оптическую прозрачность полимера вследствие выделения в отдельную фазу. Это позволяет использовать сополимеры АН/МАК в качестве улучшающих добавок в акрилатные стекла, повышающие их теплостойкость после кратковременного высокотемпературного отжига изделия.

Несмотря на то, что внутримолекулярная циклизация протекает в твердой фазе, время достижения предельной степени имидизации существенно уменьшается при переходе сополимеров в высокоэластическое релаксационное состояние (рис. 1). Температуру стеклования АН-МАК можно понизить более чем на 20°C введением пластифицирующих добавок, из которых наиболее эффективной оказалась вода [141-142].

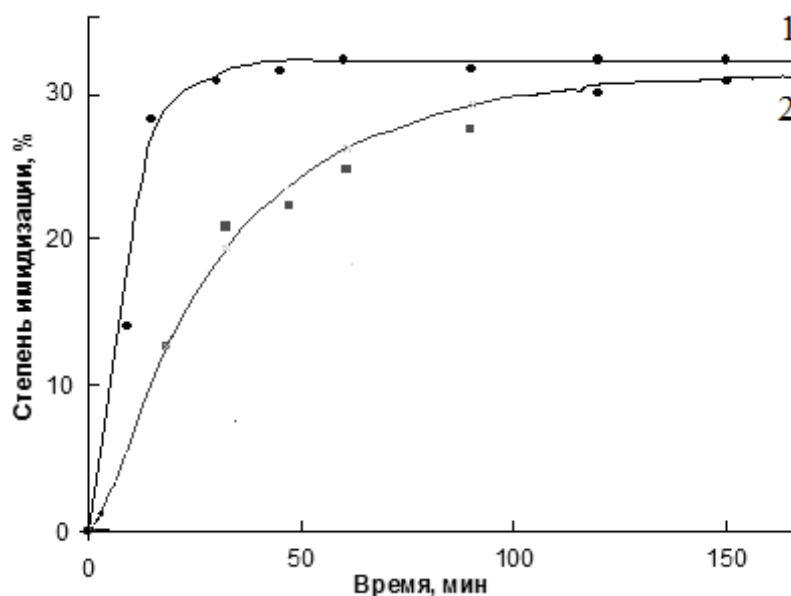


Рис. 1. Имидизация статистического сополимера АН-МАК при 100°С (1) и 80°С (2) (температура стеклования сополимера 90°С)

Скорость имидизации при фиксированной температуре определяется микроструктурой основной цепи, а именно содержанием пар функциональных групп способных к циклизации. О завершенности реакции можно судить по относительной предельной степени внутримолекулярной имидизации (ПСВИ), определяемой долей последовательностей звеньев способных к реакции. У полностью статистических сополимеров определяющим является мольное соотношение сомономеров; присутствие в структуре микроблоков значительно снижает как ПСВИ, так и скорость имидизации. Сополимеры, содержащие протяженные блоки реагируют медленнее (рис. 2).

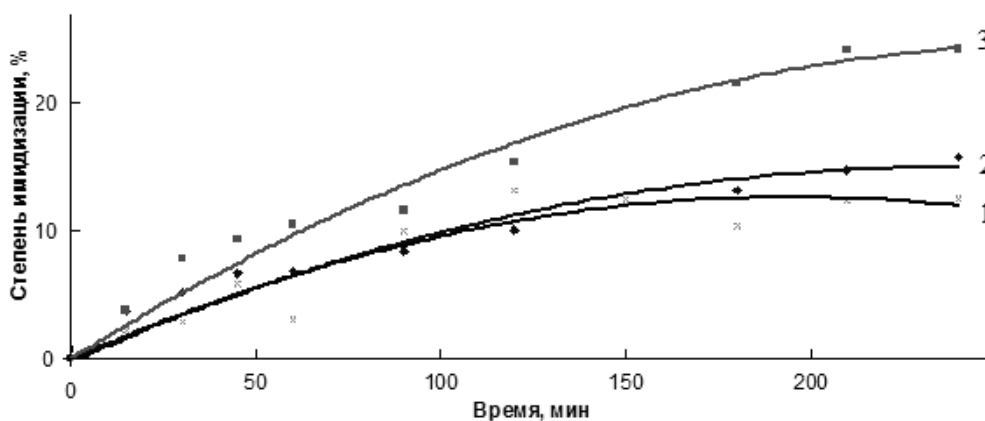


Рис. 2. Имидизация при 100°С сополимеров с различным содержанием блоков АН и МАК: 1 – 10% МАК и 25% АН; 2 – 9% МАК и 18% АН; 3 – 10% МАК и 14% АН

Доля микроблоков в сополимере зависит от способа его получения. Показано, что сополимеризация мономеров при высоких температурах (выше 80°C) в присутствии перекисных инициаторов (перекись бензоила, азоизобутиронитрил и др.) приводит к частичной имидизации полимера уже в процессе синтеза. Это подтверждается результатами исследования микроструктуры полученных сополимеров. В спектре ЯМР ^{13}C , присутствуют три типа сигнала карбонильных групп, которые соответствуют блокам полиметакриловой кислоты, блокам сополимера со статистическим распределением звеньев метакриловой кислоты и акрилонитрила, и звеньям полиакрилимиды (рис. 3).

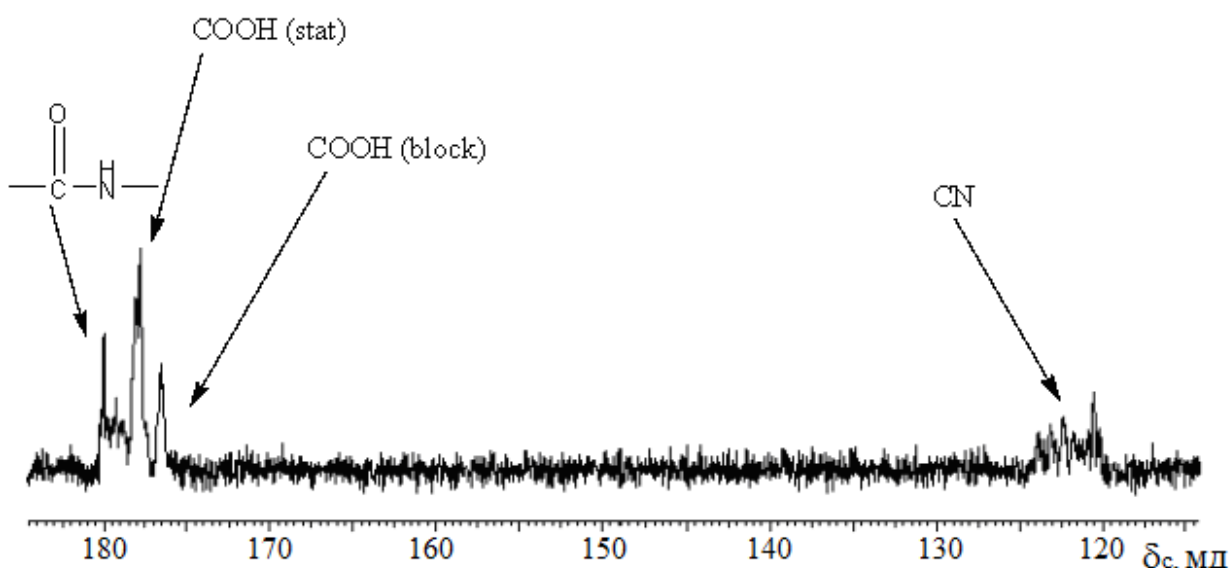


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C сополимера АН/МАК (инициатор ПБ)

Сополимеризация мономеров в окислительно-восстановительной иницирующей системе при комнатной температуре позволяет получить сополимер, не содержащий фрагментов имидных циклов, что также подтверждается спектром ЯМР ^{13}C , на котором присутствуют пики, соответствующие карбонильным группам блочного полимера, и сополимера со статистическим распределением звеньев (рис. 4).

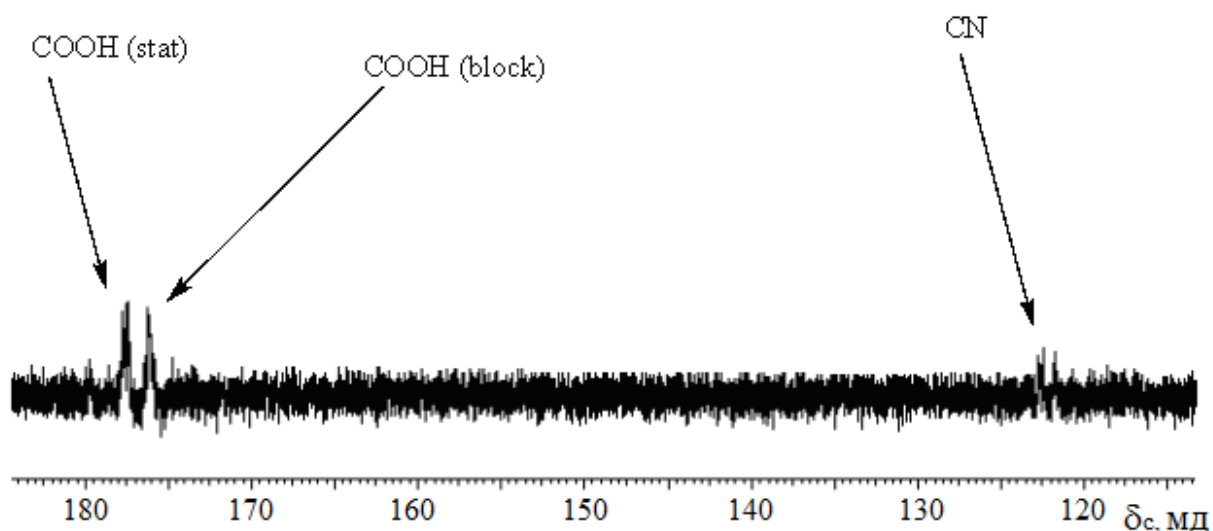
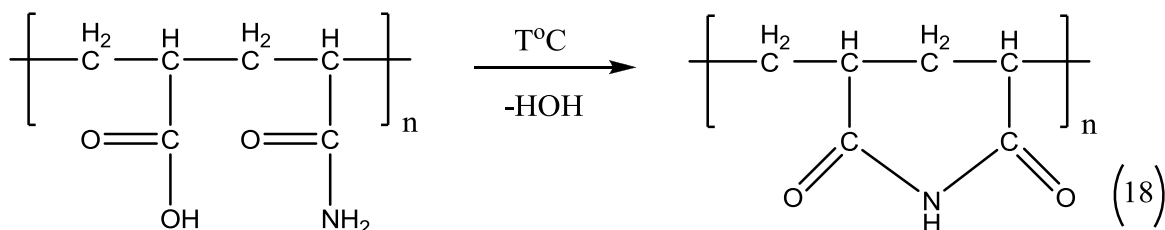


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C сополимера АН/МАК (инициатор - персульфат аммония-тетраметил этилен диамин)

Высокая вероятность образования блочного сополимера из-за разности в константах скорости полимеризации мономеров, является существенным недостатком сополимера АН/МАК, так как ПСВИ конечного материала значительно уменьшается, что нельзя сказать о сополимере, получаемом гидролизом полиакрилонитрила. Этот недостаток накладывает некоторые ограничения в применении этого материала, а в совокупности с низкой температурой циклизации существенно ограничивает возможность переработки этого материала методами экструзии и прессования.

Внутримолекулярная имидизация продуктов гидролиза полиакрилонитрила (сополимера акриламида и акриловой кислоты), начинается при температурах от 120°C с выделением воды и аммиака в качестве побочных продуктов (схема 18). Выделение побочных продуктов резко снижает оптические характеристики материала, но широкий температурный интервал имидизации и сшивки полимера позволяет перерабатывать полимер методами экструзии и прессования.



С увеличением степени внутримолекулярной имидизации температура стеклования полимера сдвигается в высокотемпературную область (до 150°C) (рис. 5), что повышает теплостойкость материала.

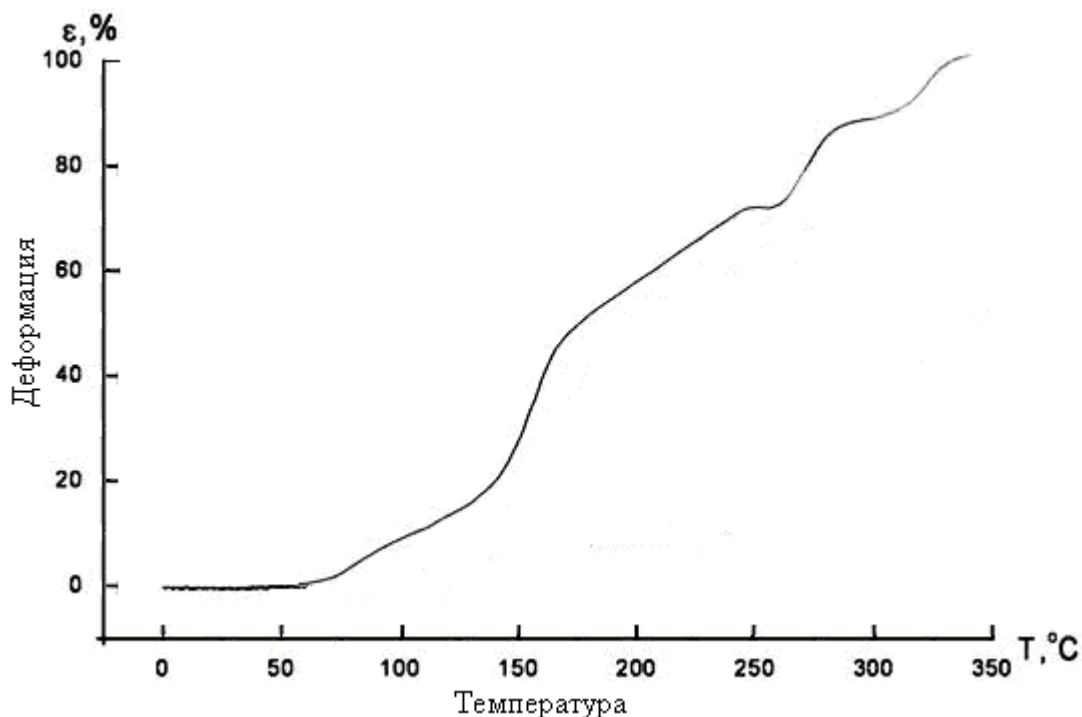


Рис. 5. Термомеханическая кривая сополимера АА/АК

При температуре 160°C начинается интенсивная межцепная имидизация и ангидризация карбоксильных групп, в результате чего полимер переходит в неплавкое и нерастворимое состояние. На фрагменте спектра ЯМР ^{13}C исходного сополимера АА/АК (рис. 6-1) присутствуют пики карбонильных групп акриламида и акриловой кислоты при 174,5 мд – 175,9 мд и 175,9 мд – 176,9 мд соответственно. Термолиз сополимера (150°C) в течение часа приводит к имидизации соседних амидных и кислотных групп, что видно по спектру ЯМР ^{13}C (рис. 6-2), на котором присутствуют пики карбонильных групп имидных фрагментов при 173,9 мд – 177,1 мд. Увеличение температуры термолиза до 200°C вызывает ангидризацию остаточных карбоксильных, приводящую к окончательной сшивке полимера. Это видно по спектру ЯМР ^{13}C (рис. 6-3) на котором присутствует пик карбонильных групп имидных фрагментов при 174,0 мд – 176,3 мд и пик карбонильных групп ангидридных фрагментов при 176,3 мд – 177,0 мд.

Низкое разрешение спектров связано с плохой растворимостью термолизованных образцов сополимера.

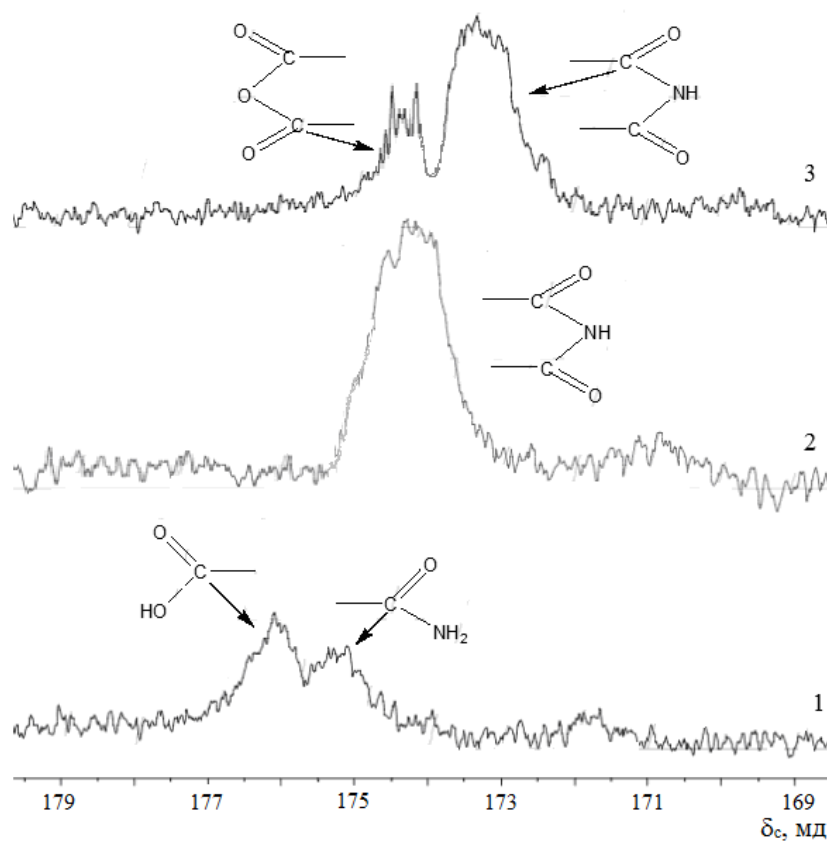
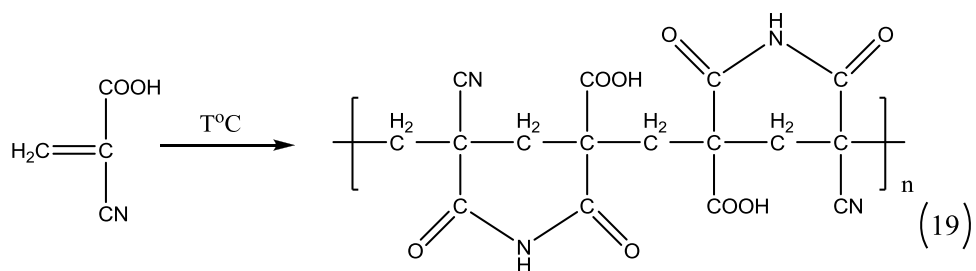


Рис. 6. Твердотельные спектры ЯМР ^{13}C : а - исходный сополимер АА-АК (молярное соотношение звеньев 40:60% соответственно), 2, 3 - он же после термолиза в течение 30 мин при 150°C и 200°C соответственно.

Образование сшитой имидной структуры позволяет получить материал с высокими механическими и термическими характеристиками, а широкий температурный интервал имидизации допускает переработку материала в изделия прессованием и экструзией. Это открывает новые возможности в применении материалов на основе сополимеров АА/АК в качестве конструкционных пен, аналогов Rohacell, для авиа-, автомобилестроения и др. областей.

Гомополимер 2-цианакриловой кислоты содержит карбоксильную и нитрильную группы у одного углеродного атома, что полностью снимает проблему блочности и позволяет повысить ПСВИ до 43% (схема 19). При этом, вторая пара групп COOH и CN не образует циклы по стерическим причинам.



Активирующее влияние двух акцепторных заместителей (COOH и CN) приводит к резкому снижению температуры внутрицепной имидизации. Возможно, это связано со стабилизацией переходного состояния за счет оттягивания электронной плотности при конденсации нитрильных и карбоксильных групп. Полицианакриловая кислота, полученная радикальной полимеризацией в присутствии перекиси бензоила при 50°C уже частично имидизована (рис. 7).

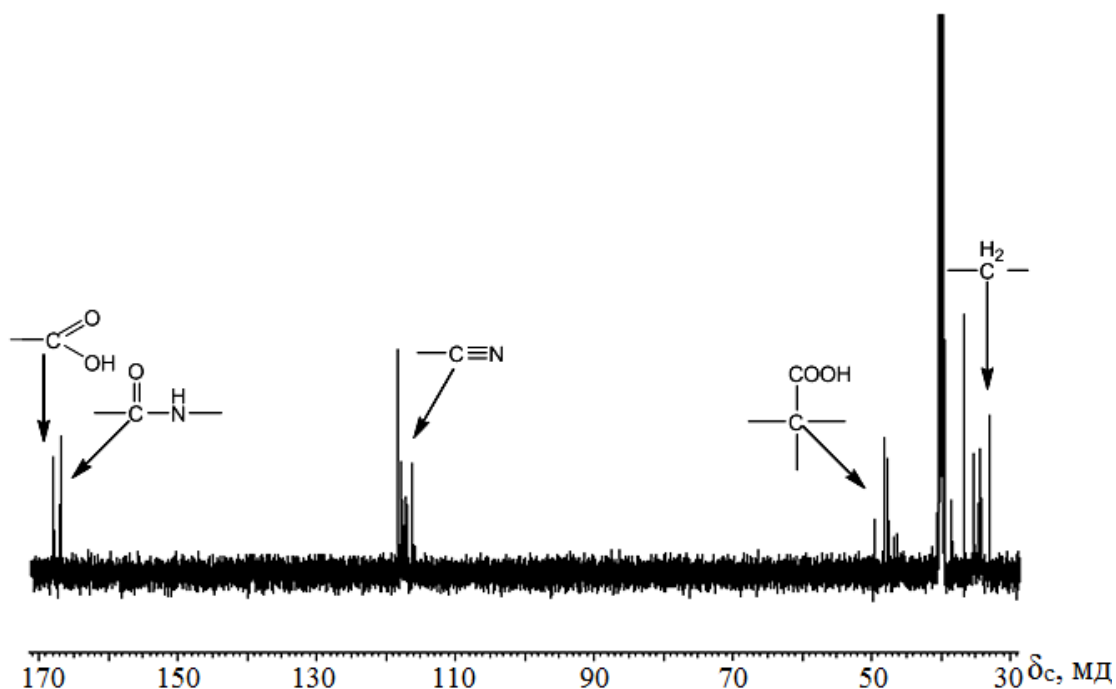


Рис. 7. Спектр ЯМР ¹³C полицианакриловой кислоты

При дальнейшем термоллизе полимера при 100°C в твердой фазе сигнал карбоксильной группы при 168 мд, как и сигнал четвертичного атома углерода при карбоксильной группе при 46-48 мд исчезает, что говорит о декарбоксилировании полимера (схема 20).

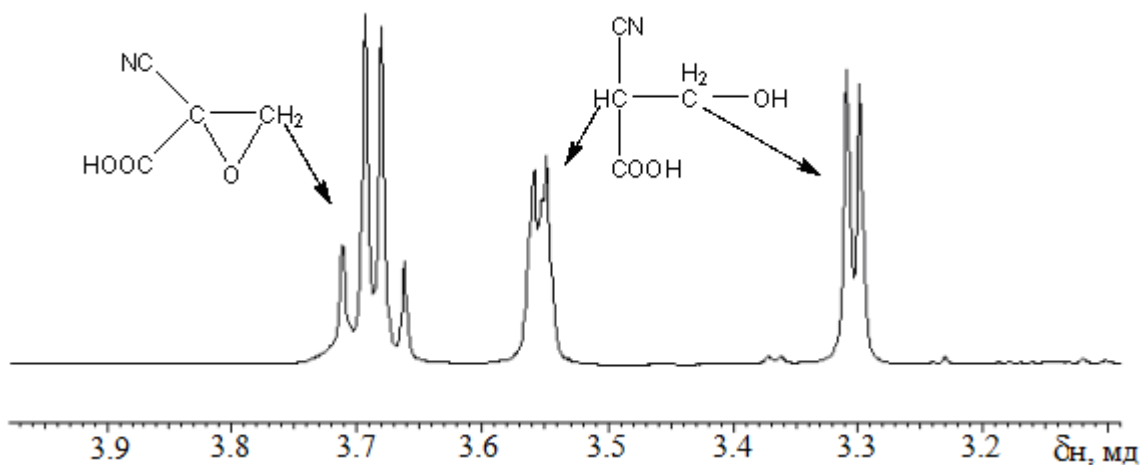


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H 1-циано-1-карбоксоксирана и 2-циано-3-гидроксипропионовой кислоты

На спектре ЯМР ^{13}C (рис. 10) присутствуют два типа сигналов карбоксильных (168 мд и 165 мд) и циано-групп (119 мд и 116 мд), соответствующих оксирановому циклу и аддукту α -цианакриловой кислоты с водой, сигнал голого углеродного атома оксиранового кольца при 73 мд, сигнал метиленовой группы оксирана при 65 мд и сигналы метиленовой и метиновой группы аддукта при 53 мд и 45 мд соответственно.

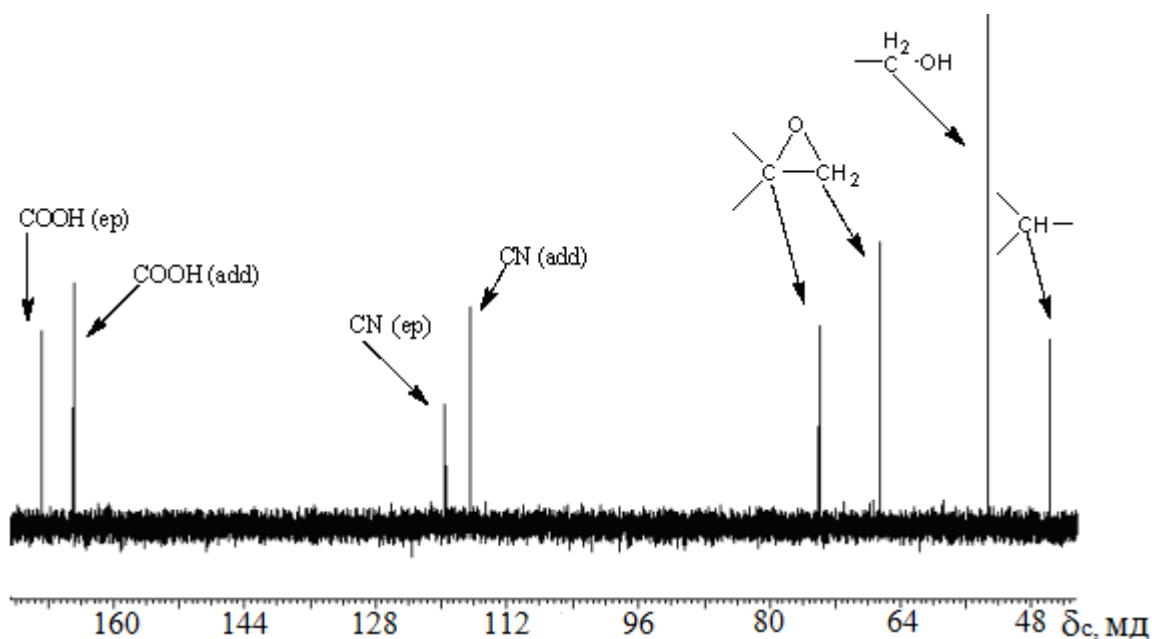


Рис. 10. Спектр ЯМР ^{13}C 1-циано-1-карбоксоксирана и 2-циано-3-гидроксипропионовой кислоты

Образование аддукта с водой подтверждено спектром ГПХ, на котором присутствуют два пика, соответствующие 2-цианакриловой кислоте и ее аддукту с водой (рис. 11).

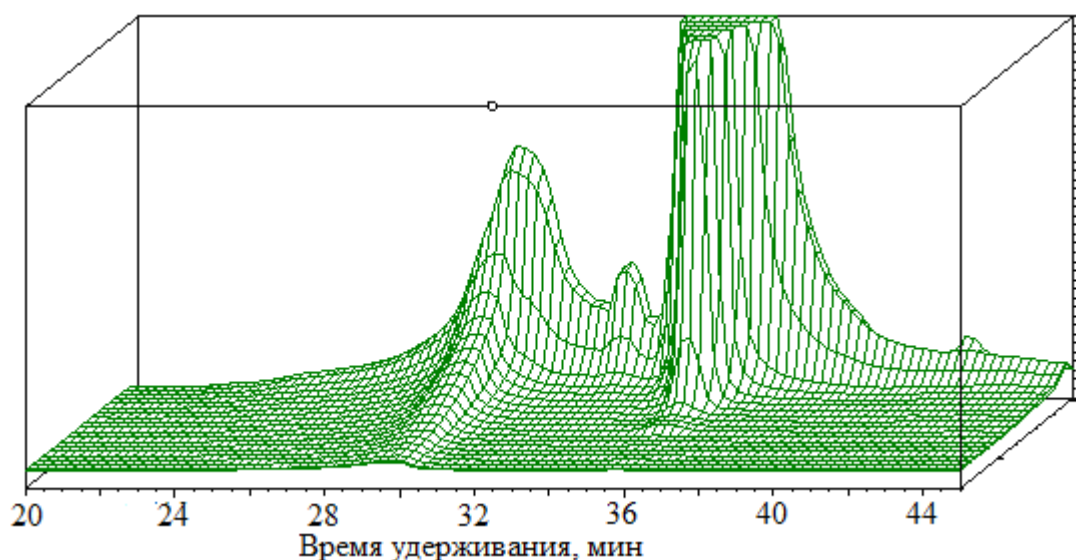


Рис. 11. Трехмерная хроматограмма 2-цианакриловой кислоты и ее аддукта с водой

Медико-биологическое применение полиакрилатов вносит ограничения в процесс их получения. Главным из них является термическая лабильность большинства физиологически активных добавок, используемых при получении материалов биомедицинского назначения. Практически приемлемой считается температура, не превышающая температуру денатурации белковых препаратов равная 40 – 50°C. Это означает, что для практических целей можно использовать только легко имидзируемые акрилаты на основе более доступных и стабильных эфиров 2-цианакриловой кислоты. Введение имидных фрагментов в основную цепь этих биodeградируемых полимеров позволяет резко увеличить биологическую устойчивость и снизить скорость биоразложения материала. Однако, получение новых полицианакрилатов сопряжено с большими синтетическими трудностями и эта задача не решена до сих пор.

3.2. Синтез новых мономеров цианакрилатного типа

3.2.1. 2-цианакриловая кислота

Синтез 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) был осуществлен пиролизическим dealкилированием ее этилового эфира. Этот способ, впервые разработанный Ю.Г. Гололобовым, мы использовали в модифицированном варианте, позволяющем получать чистый продукт с

высоким выходом из форполимера этил-2-цианакрилата термической деполимеризацией, совмещенной с высокотемпературным пиролизом. Несмотря на сложность синтеза, в настоящее время, никаких других альтернативных методов получения ЦАК не известно.

Реакция протекает при контакте паров соединения с разогретой поверхностью кварцевой трубки. Кварц является катализатором, поэтому качество поверхности пиролизной трубки и ее загрязнение – карбонизация, резко снижают эффективность пиролиза. Для придания поверхности каталитических свойств внутреннюю стенку полости трубки обрабатывали 10% раствором NaOH и раствором бихромата калия в серной кислоте.

В качестве исходных веществ мы использовали промышленный этил-2-цианакрилат марки “циакрин”, и дешевый неочищенный полупродукт, образующийся на первой стадии технологии получения этил-2-цианакрилата по Кновенагелю, олигоэтил-2-цианакрилат. Олигомер использовали исключительно из экономических соображений, т.к. его применение сильно удешевляет процесс получения 2-цианакриловой кислоты.

При использовании в качестве исходного соединения этил-2-цианакрилата, 2-цианакриловая кислота была получена с выходом 98% и чистотой более 95%. На спектре ЯМР ^1H (рис. 12) исходного этил-2-цианакрилата присутствует триплет сигнала метильной группы при 1,37 мд, квадруплет сигнала метиленовой группы при кислороде при 4,37 мд и сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи на 6,84 мд и 7,17 мд.

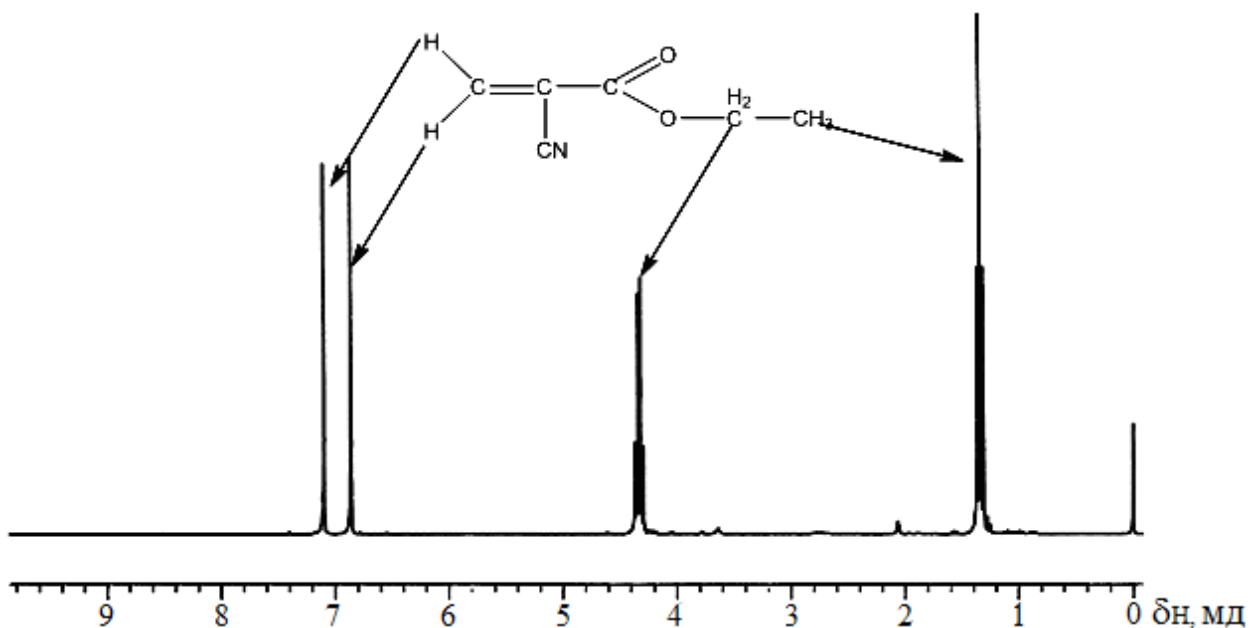


Рис. 12. Спектр ЯМР ^1H этил-2-цианакрилата

На спектре ЯМР ^1H ЦАК (рис. 13) присутствуют сигналы протонов метиленовой группы при 5,32 мд и 6,04 мд, и сигнал протона карбоксильной группы при 7,25 мд. Температура плавления ЦАК составила 93-94°C.

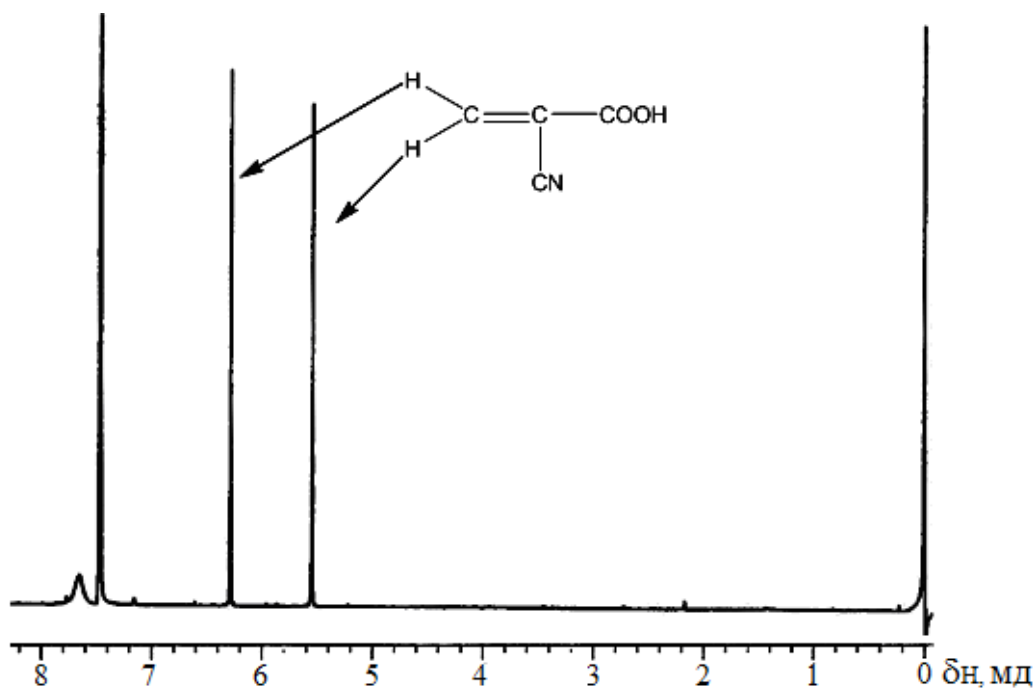


Рис. 13. Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты синтезированной из этил-2-цианакрилата

На спектре ЯМР ^{13}C ЦАК (рис. 14) присутствует сигнал углерода карбонильной группы при 166 мд, сигнал углерода нитрильной группы при 114 мд, сигнал углерода метиленовой группы при 145 мд, и сигнал голого атома углерода при 117 мд.

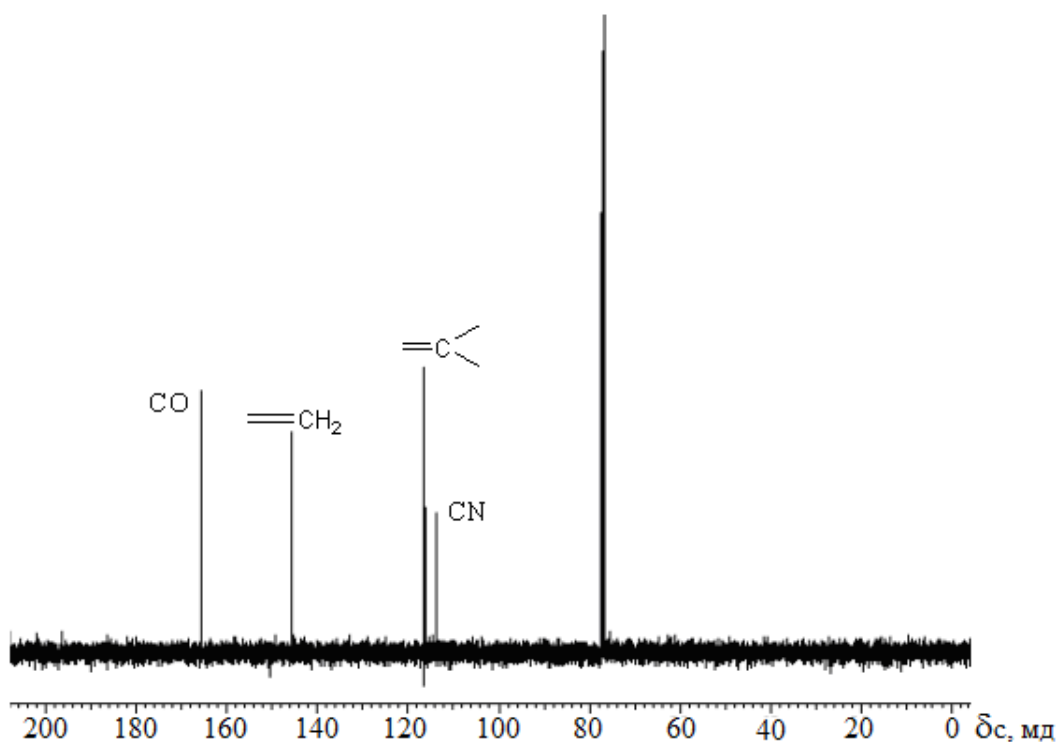


Рис. 14. Спектр ЯМР ^{13}C α -цианакриловой кислоты синтезированной из этил-2-цианакрилата

Высокая чистота полученной 2-цианакриловой кислоты подтверждена методом ГПХ. На трехмерной хроматограмме присутствует только один пик соответствующий кислоте (рис. 15).

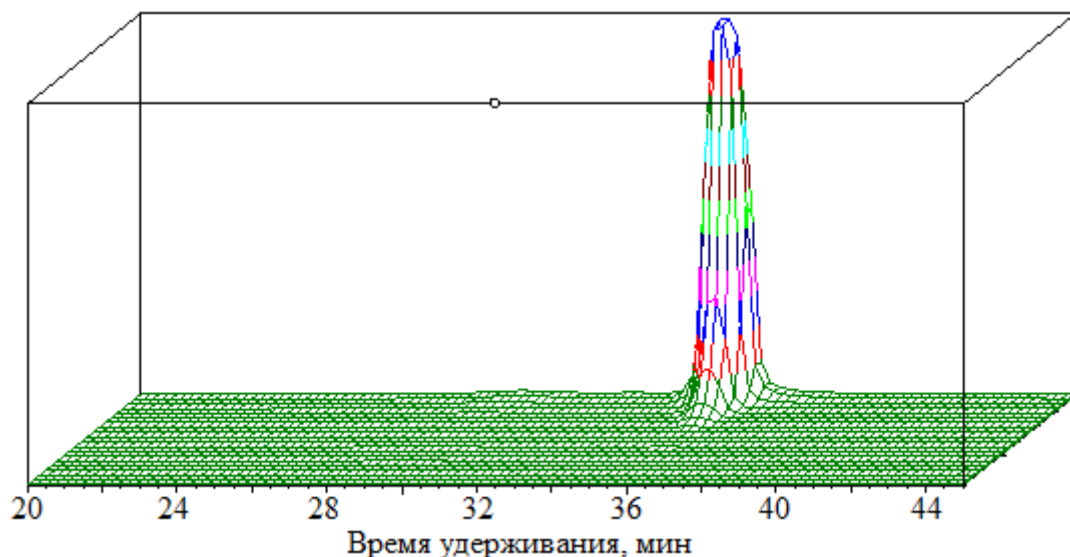


Рис. 15. Трехмерная хроматограмма 2-цианакриловой кислоте снятая в боратном буфере

В процессе пиролиза на выходе из капельной воронки часть исходного этил-2-цианакрилата полимеризуется. Молекулярная масса в пике молекулярно-массового распределения полимера, определенная методом ГПХ, составила более 550 кДа (рис. 16).

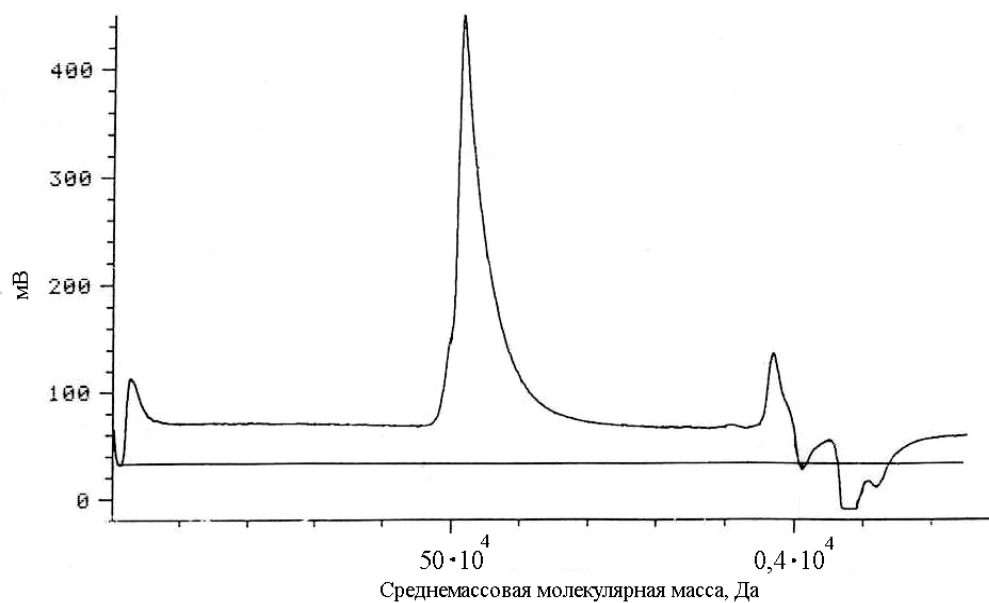


Рис. 16. Гельпроникающая хроматограмма полиэтил-2-цианакрилата

Пиролиз этил-2-цианакрилата позволяет получать ЦАК с высоким выходом и чистотой. Но, в поиске альтернативного дешевого исходного сырья, мы также исследовали возможность получения ЦАК из олигоэтил-2-цианакрилата, образующегося на первой стадии реакции Кновенагеля.

Для того, чтобы установить возможность получения ЦАК из олигоэтил-2-цианакрилата, нами был проведен пиролиз последнего в растворе метил-2-цианакрилата. Это было обусловлено тем, что чистый метил-2-цианакрилат пиролизу не поддается, и следовательно полученная в результате реакции ЦАК, является полностью продуктом пиролиза олигомера.

Молекулярная масса олигоэтил-2-цианакрилата, определенная методом ГПХ составила 3920 Да в пике молекулярного-массового распределения (рис. 17).

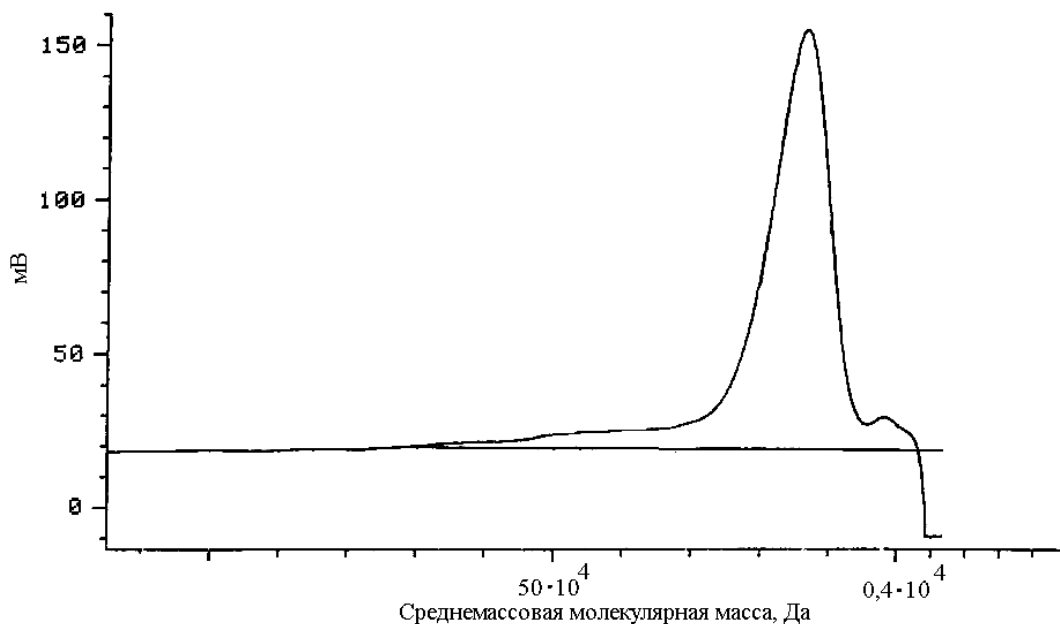


Рис. 17. Гельпроникающая хроматограмма олигоэтил-2-цианакрилата

Пиролиз раствора (36 масс. %) олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате дает ЦАК с выходом менее 15,1% и чистотой около 90%. На спектре ЯМР ^1H исходного олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате (рис. 18) присутствует триплет сигнала метильной группы олигоэтил-2-цианакрилата при 0,91 мд, синглет сигнала метильной группы $-\text{OCH}_3$ метил-2-цианакрилата при 3,25 мд, квадруплет сигнала метиленовой группы при кислороде $-\text{OCH}_2-$ при 3,84 мд, сигнал метиленовой группы олигомера $-\text{CH}_2-$ при 2,47 мд и сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи $\text{CH}_2=$ метил-2-цианакрилата при 5,58 мд и 6,28 мд.

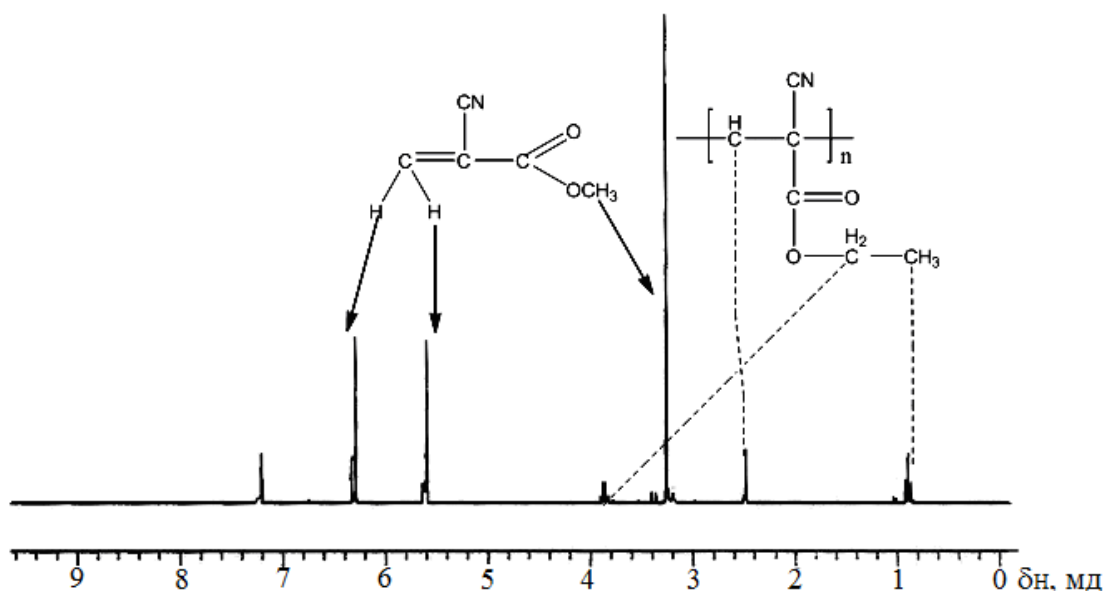


Рис. 18. Спектр ЯМР ^1H раствора олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате

Спектр ЯМР ^1H ЦАК, полученной из раствора олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате (рис. 19), идентичен спектру ЦАК, приведенному выше (рис. 13).

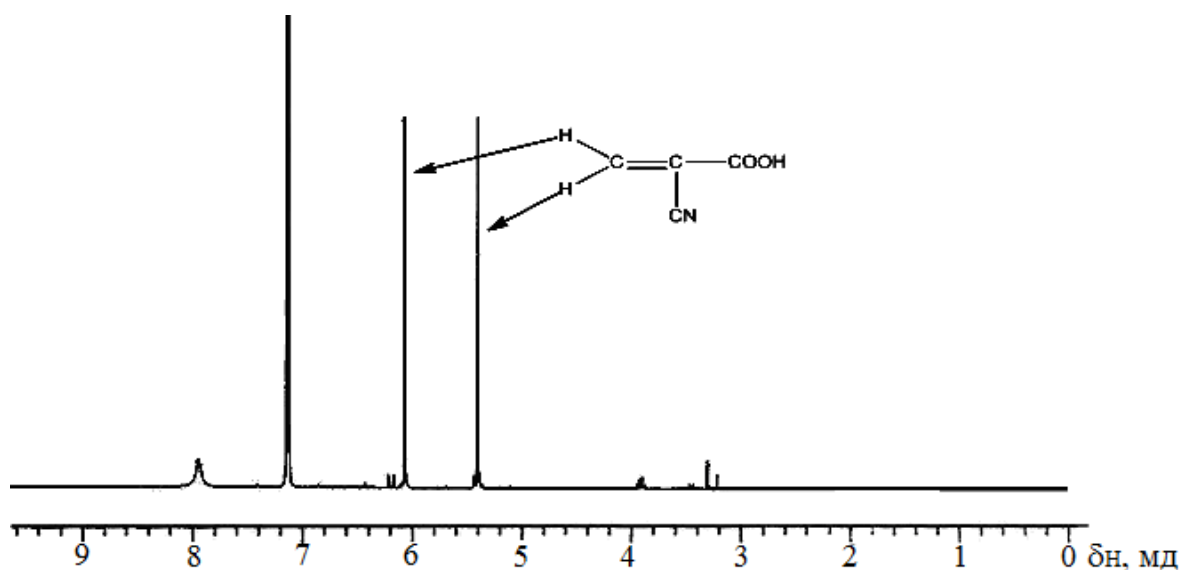


Рис. 19. Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты синтезированной из раствора олигоэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате

Таким образом, было установлено, что пиролизом олигоэтил-2-цианакрилата в растворе метил-2-цианакрилата можно получить ЦАК, но с небольшим выходом. Далее был разработан способ синтеза ЦАК из раствора олигоэтил-2-цианакрилата в коммерчески более доступном этил-2-цианакрилате.

В результате пиролиза раствора (30 масс. %) олигоэтил-2-цианакрилата в этил-2-цианакрилате ЦАК образуется с выходом 52,9% и чистотой 94%. На спектре ЯМР ^1H исходного олигомера (рис. 20) присутствует триплет сигнала метильной группы при 1,38 мд, сигналы метиленовой группы олигомера при 2,6 мд – 2,9 мд и сигнал метиленовой группы при кислороде в эфирном хвосте – OCH_2 – при 4,32 мд. Сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи $\text{CH}_2=$ этил-2-цианакрилата находятся при 6,85 мд и 7,11 мд.

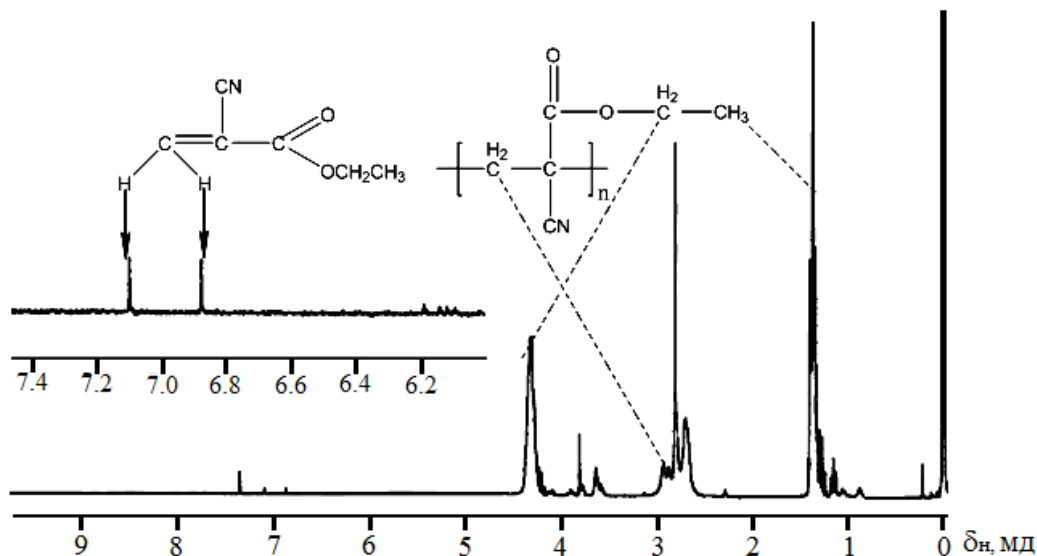


Рис. 20. Спектр ЯМР ^1H раствора олигоэтил-2-цианакрилата в этил-2-цианакрилате
Спектр ЯМР ^1H ЦАК также идентичен приведенным выше (рис. 21).

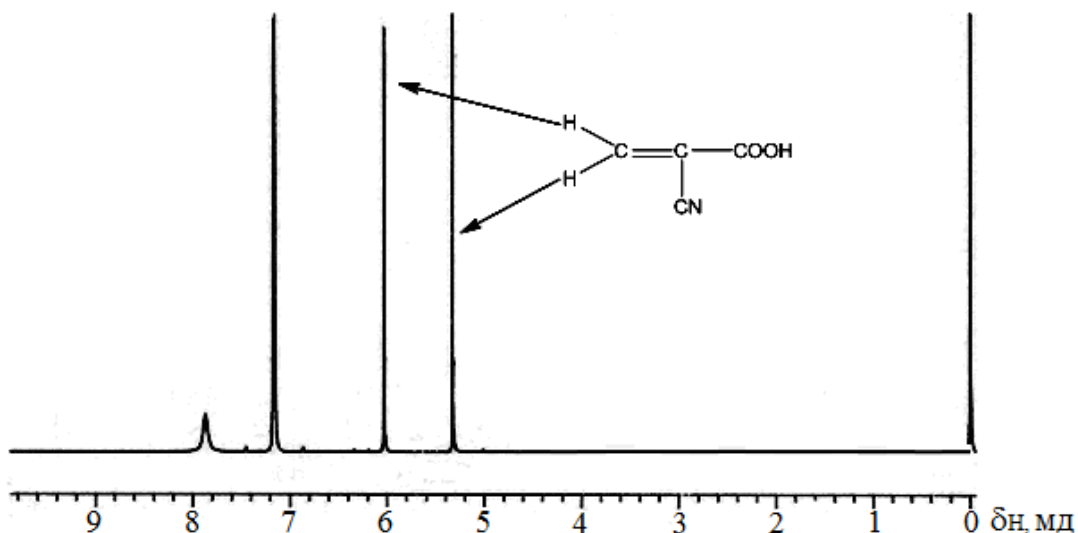


Рис. 21. Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты синтезированной из раствора олигоэтил-2-цианакрилата в этил-2-цианакрилате

Таким образом, получение α -цианакриловой кислоты из этил-2-цианакрилата является наиболее приемлемым лабораторным способом

синтеза, позволяющим получать ЦАК с чистотой до 95% и выходом около 98%. Наиболее дешевым сырьем для получения ЦАК является олигомер этил-2-цианакрилата – продукт первой стадии синтеза этил-2-цианакрилата из этилцианацетата и формальдегида по реакции Кновенагеля. Выход α -цианакриловой кислоты при пиролизе олигомера не превышает 50 %, однако с экономической точки зрения этот процесс является более выгодным.

3.2.2. Получение 2-цианоакрилоилхлорида – основного интермедиата в синтезе эфиров 2-цианакриловой кислоты

Впервые хлорангидрид ЦАК был описан в девяностых годах 20 века, однако, на данный момент, все предложенные способы его синтеза проработаны крайне слабо. Были исследовали различные подходы для получения этого важного интермедиата, некоторые из них позволяют получить цианоакрилоил хлорид с количественным выходом.

Взаимодействие ЦАК с сильным хлорирующим агентом – пятихлористым фосфором, без промежуточной защиты двойной связи, приводит к количественному образованию цианоакрилоилхлорида, однако, реакцию трудно остановить на этой стадии и дальнейшее хлорирование двойной связи приводит к 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлориду с практически количественным выходом при комнатной температуре (рис. 22).

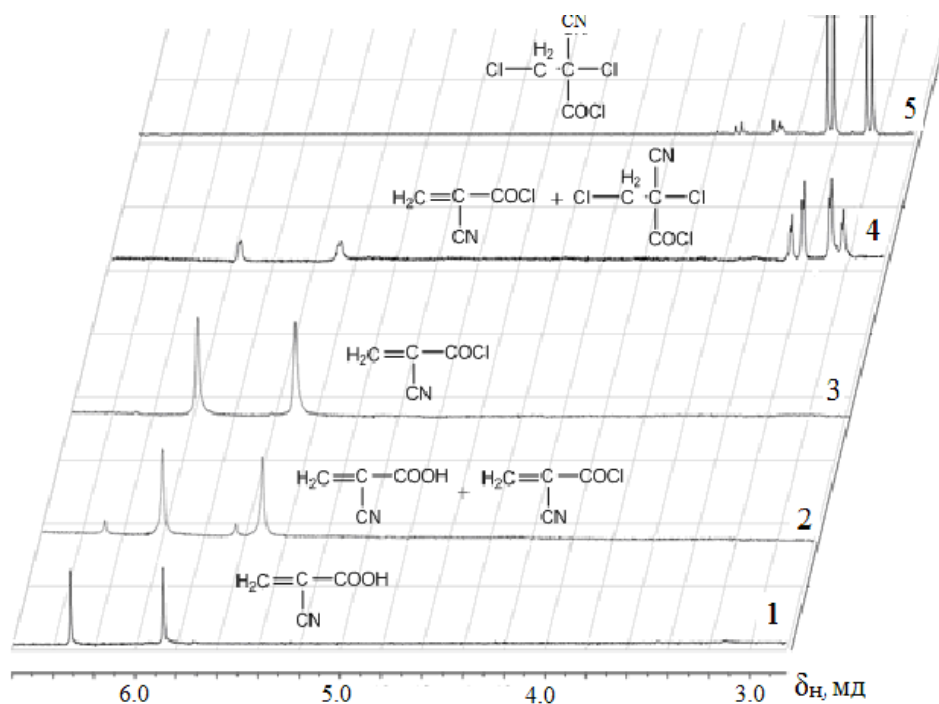


Рис. 22. Спектры ЯМР ^1H : 1 – 2-цианакриловая кислота; 2 – смесь 2-цианакриловой кислоты и цианоакрилоилхлорида; 3 – цианоакрилоилхлорид; 4 – смесь цианоакрилоилхлорида и 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорида; 5 – 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорид

Наличие АВ системы (рис. 22-4 и 22-5) при 3,25 мд с константой спин-спинового взаимодействия 12 Гц на спектрах ЯМР ^1H хлорангирида ЦАК наблюдалось и ранее, однако детально этот продукт никто не изучал и не выделял. Так, через час реакции, практически вся 2-цианакриловая кислота превращается в 2,3-дихлоро-2-цианопропаноил хлорид, описанный впервые.

Образование именно этого продукта также подтверждено спектром хроматомасс спектрометрии и спектром ЯМР ^{13}C (рис. 23), на котором присутствует пик углерода карбонильной группы при 167 мд, пик углерода нитрильной группы при 115 мд, пик голого атома углерода при 65 мд и пик углерода метиленовой группы при 48 мд.

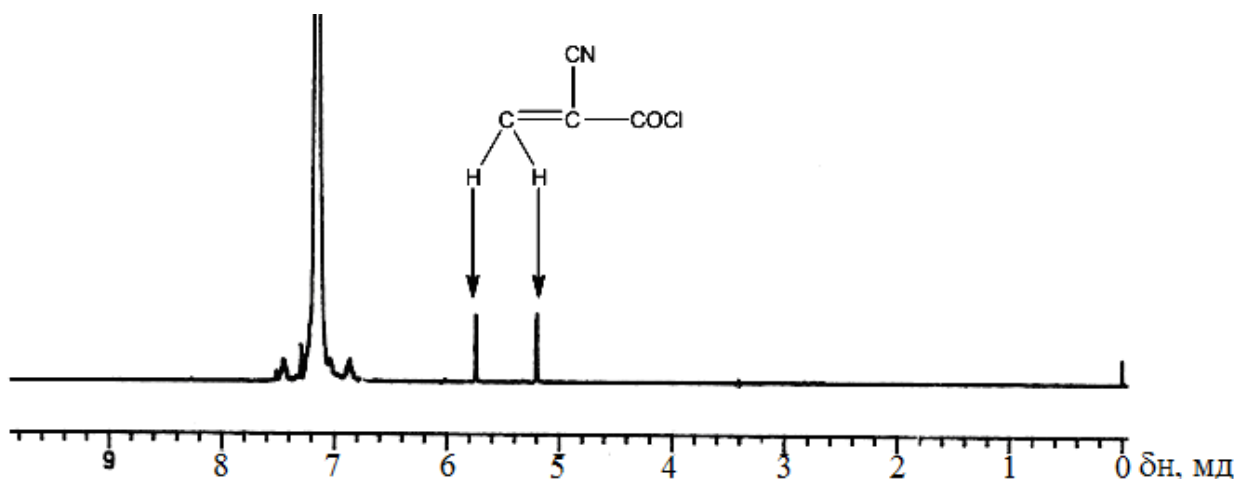
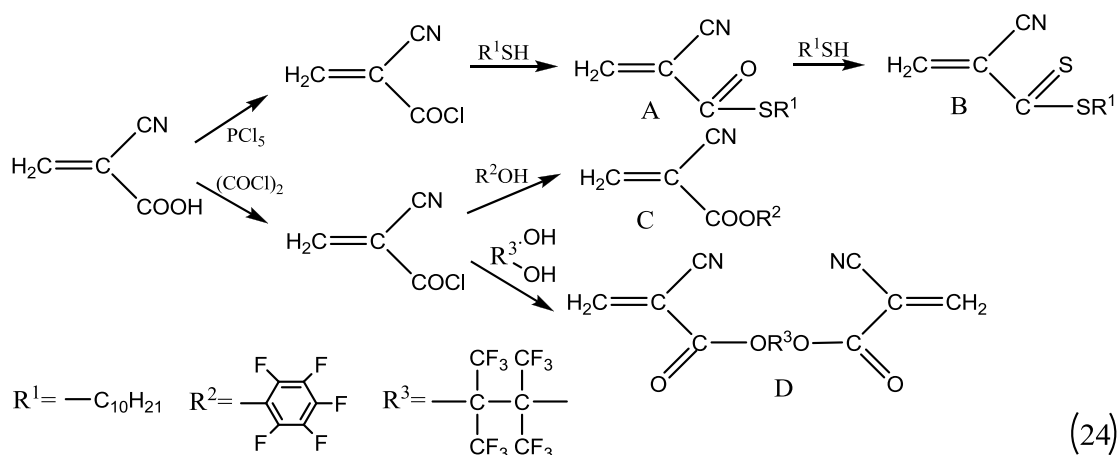


Рис. 24. Спектр ЯМР ^1H хлорангирида ЦАК, полученного из оксалил хлорида

Оксалил хлорид позволяет синтезировать хлорангидрид ЦАК при относительно низких температурах (не более 40°C) и за относительно короткое время (не более часа). Все побочные продукты, которые образуются в процессе реакции, могут быть легко удалены из реакционной массы отдувкой инертным газом. Сам оксалил хлорид весьма летучее соединение, и удаление его избытка после окончания реакции не составляет труда. Продукт получается с количественным выходом и может быть использован без выделения из реакционной смеси.

3.2.3. Эфиры 2-цианакриловой кислоты

Получение мономеров цианакрилатного типа проводили в соответствии со схемой 24.



В реакции с цианоакрилоилхлоридом использовали как O- так и S-нуклеофилы (тиолы и спирты). При этом синтезировали как моно, так и бис-2-цианакрилаты.

Присоединение S-нуклеофилов происходит в две стадии (схема 24). Сначала образуется тиоэфир, который при взаимодействии с избытком тиола превращается в дитиоэфир. Механизм реакции не вполне ясен, вероятно, на второй стадии не последнюю роль играет каталитическая функция пятихлористого фосфора как сильной кислоты Льюиса. При этом в условиях избытка PCl_5 не происходит ни инициирования анионной полимеризации, ни присоединения тиола по двойной связи - реакций характерных для взаимодействия слабых нуклеофилов с цианакриловой кислотой и ее эфирами.

Сигналы протонов тио- и дитиоэфира ЦАК на спектре ЯМР 1H накладываются, что видно по их небольшому уширению (рис. 25). На спектре присутствует синглет протонов метильной группы при 2,35 мд, мультиплет протонов метиленовых групп $(CH_2)_8$ при 2,73 мд, синглет протонов метиленовой группы при атоме серы при 3,47 мд, и синглеты диастереотопных протонов метиленовой группы при двойной связи при 5,69 и 6,35 мд.

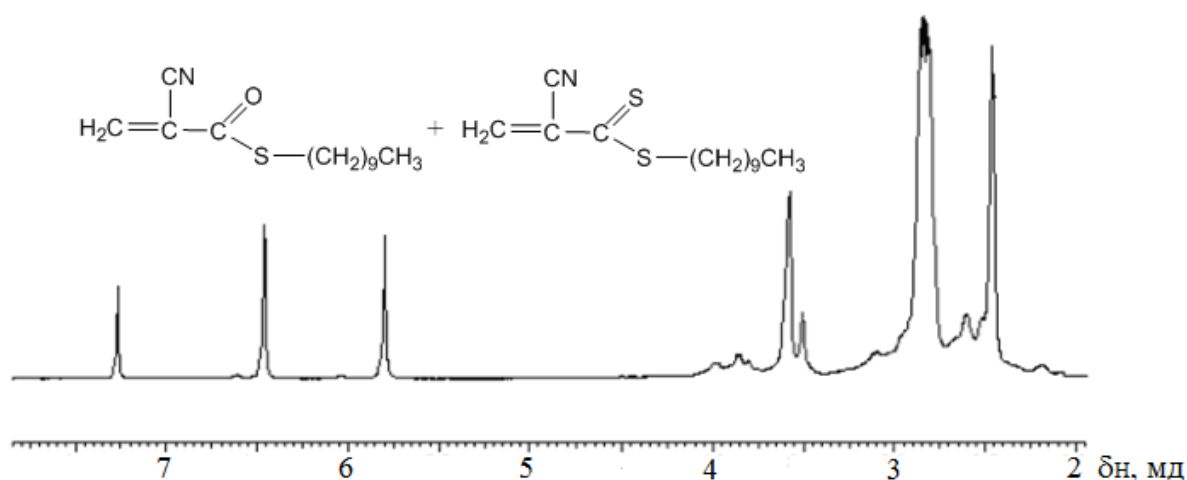


Рис. 25. Спектр ЯМР 1H S-децил 2-цианопрор-2-ентиоата

На спектре ЯМР ^{13}C тиоэфира (рис. 26) присутствует сигнал углерода метильной группы при 14,2 мд, сигналы углеродов метиленовых групп

(CH₂)₇ при 30,0 мд, сигнал углеродов метиленовых групп, находящихся рядом с атомом серы -CH₂CH₂S- при 33,5 и 46,9 мд соответственно, сигнал нитрильной группы при 115,1 мд, сигнал голых атомов углерода тио- и дитиоэфира при 116,2 и 122,2 мд соответственно, сигнал метиленовой группы при двойной связи при 139,0 мд, и сигналы карбонильной и тиокарбонильной группы при 184,5 и 191,7 мд соответственно.

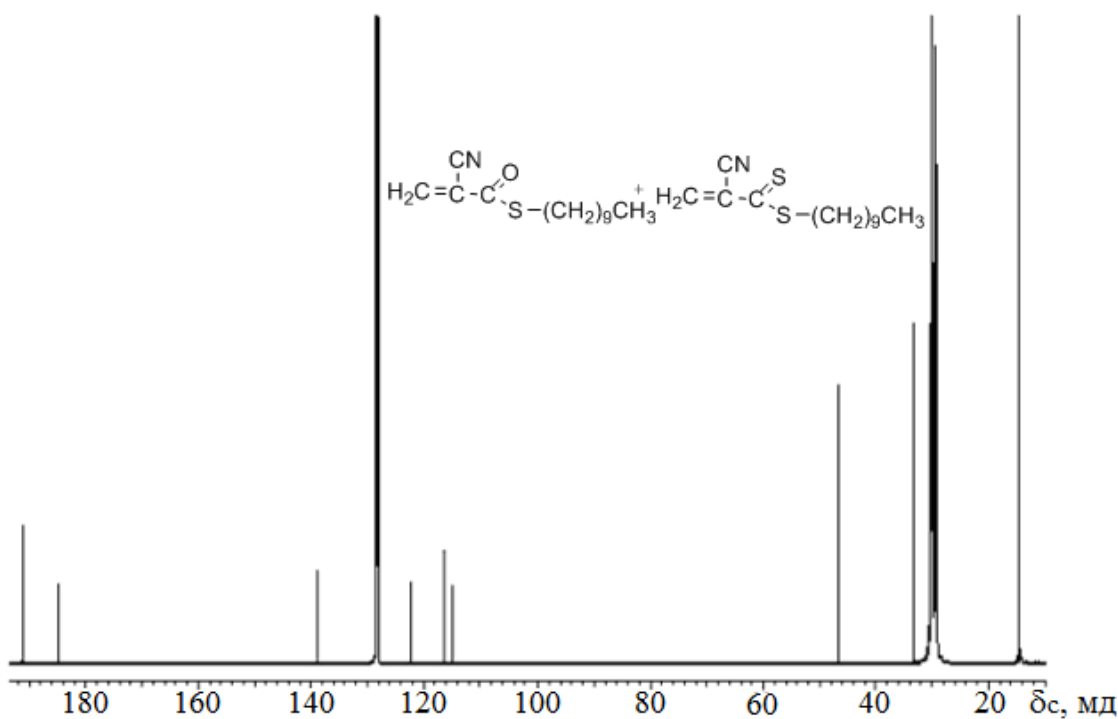
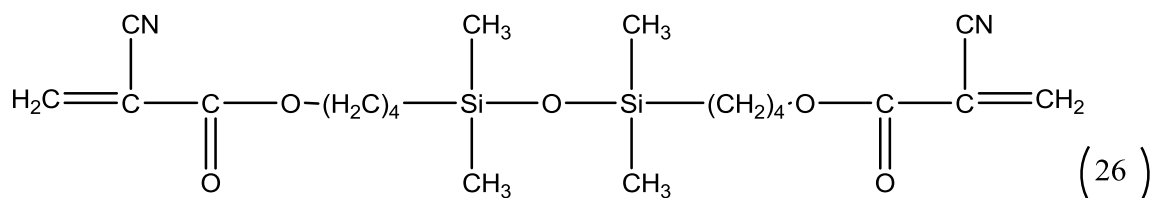


Рис. 26. Спектр ЯМР ¹³С S-децил 2-цианопрор-2-ентиоат и децил 2-цианопрор-2-ен(дитиоата)

Разработанный способ получения хлорангирида α-цианакриловой кислоты оксалилхлоридным методом позволил синтезировать первые представители классов ароматических перфторированных эфиров и перфторированных бис-2-цианакрилатов одностадийным методом в аналитически чистом виде. Также он позволил синтезировать редкий бис-2-цианакрилат на основе кремний-органического диола и смешанный бисакрилат 2-цианакриловой кислоты и гидроксиэтилметакрилата.

2-[(2-метакрилоил)окси]этил-2-цианакрилат был получен из хлорангирида α-цианакриловой кислоты и очищен перегонкой в вакууме при давлении 0,35 мм.рт.ст. и температуре 180°С (схема 25).



На спектре ЯМР ^1H эфира (рис. 28) присутствует синглет метильных групп при 0,21 мд, триплет сигнала протонов метиленовых групп при кремнии на 0,52 мд, мультиплет протонов метиленовых групп $\text{C}_5\text{-C}_6$ при 1,32 мд, триплет сигнала протонов метиленовых групп при атоме кислорода на 3,95 мд и сигналы протонов метиленовых групп двойной связи при 5,49 мд и 6,33 мд.

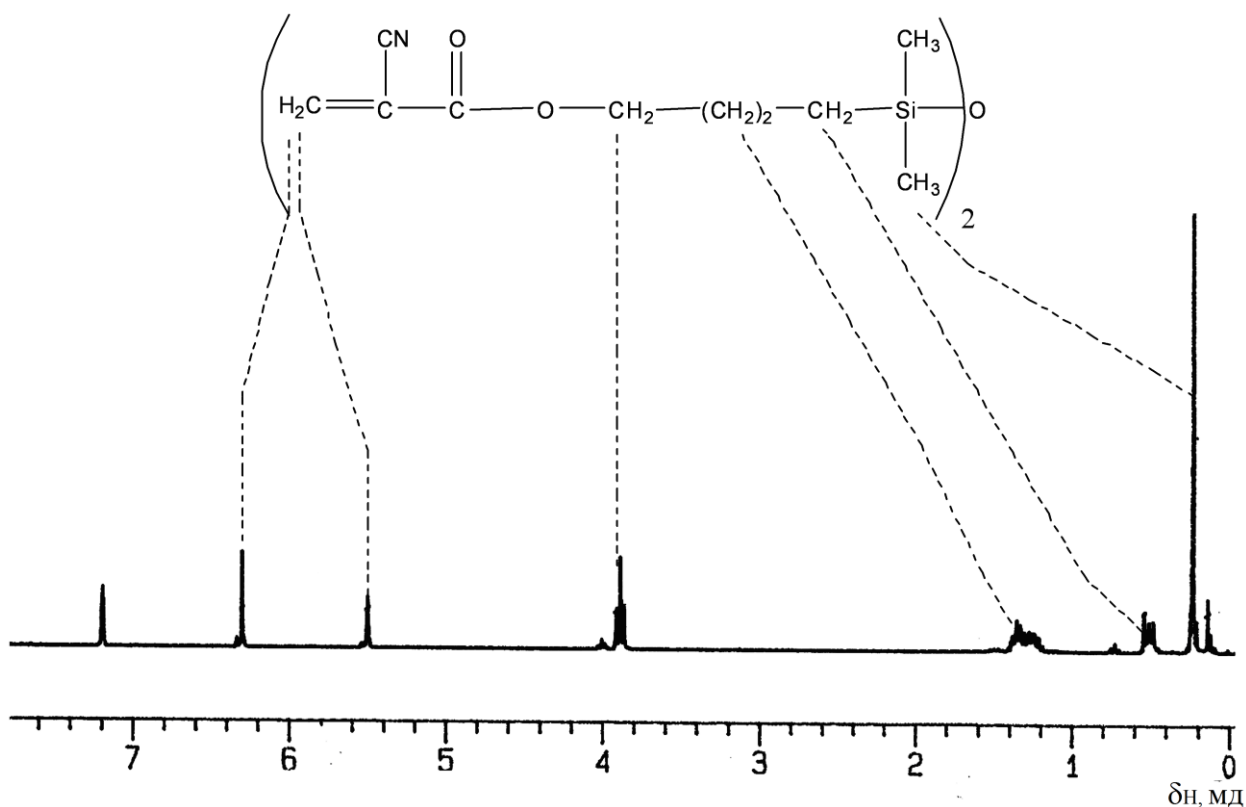


Рис. 28. Спектр ЯМР ^1H ,3-ди(4-гидроксibuтил)-1,1,3,3,-тетраметил-1,3-дисилоксан бис(2-цианакрилата)

На спектре ЯМР ^{13}C эфира (рис. 29) присутствует сигнал углерода карбонильной группы при 160,05 мд, сигнал углерода метиленовой группы при двойной связи при 141,99 мд, сигнал углерода $=\text{C}<$ при 116,06 мд, сигнал нитрильной группы при 114,15 мд, сигналы углеродов метиленовых групп при атомах кислорода и кремния находятся на 65,85 мд и 31,53 мд

соответственно, сигналы углеродов метиленовых групп C_5-C_6 находятся при 19,41 мд и 18,09 мд и сигнал углеродов метильных групп при 1,38 мд.

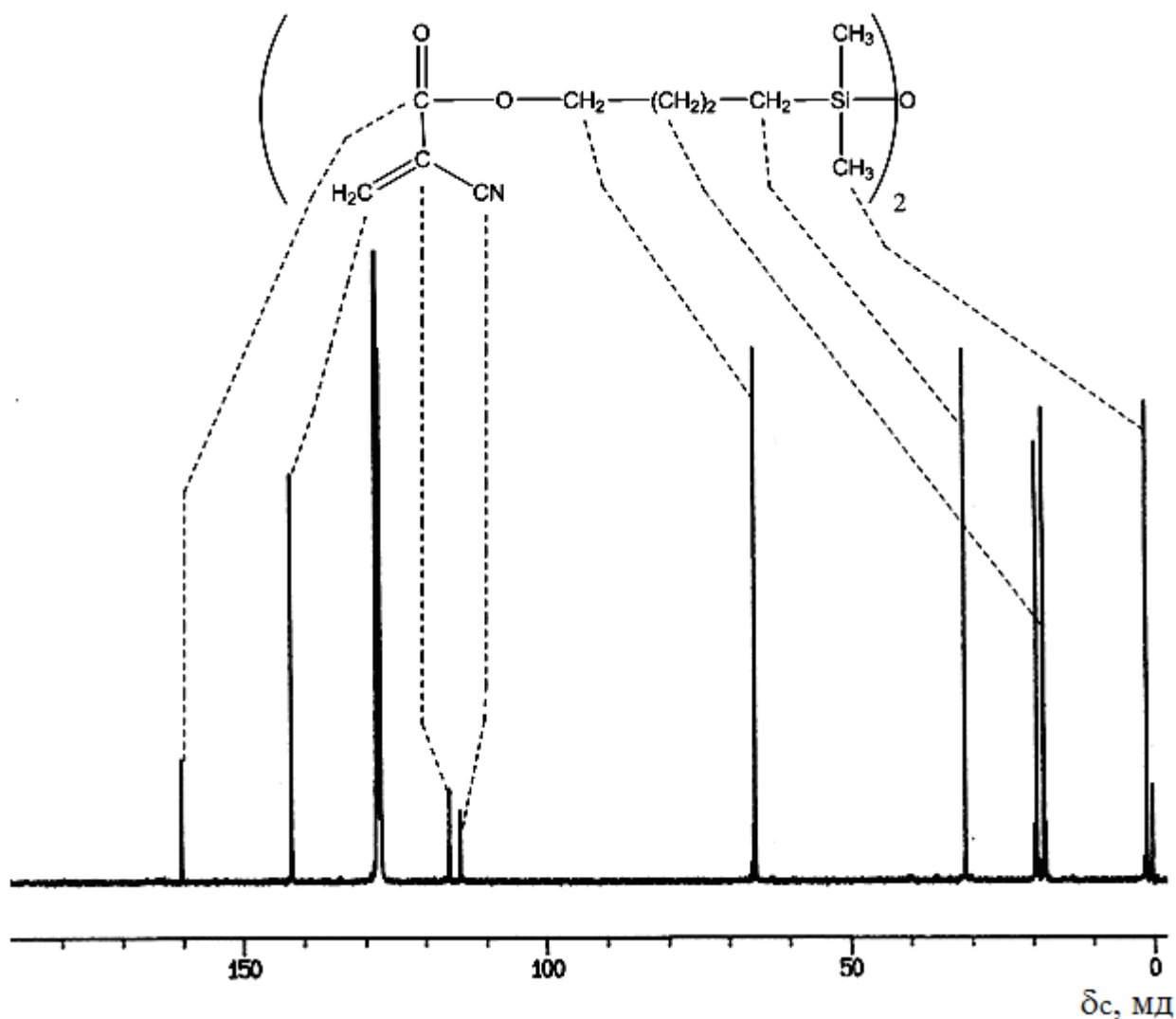


Рис. 29. Спектр ЯМР ^{13}C ди(4-гидроксибутил)-1,1,3,3,-тетраметил-1,3-дисилоксан бис(2-цианакрилата)

Пентафторфениловый эфир 2-цианакриловой кислоты (соединение С на схеме 24) получен взаимодействием хлорангидрида 2-цианакриловой кислоты с пентафторфенолом. Выход продукта составил 92%, температура плавления $75 - 77^{\circ}C$. На спектре 1H ЯМР спектроскопии присутствуют только два характерных синглета акрилатных протонов при 6,25 и 6,73 мд. (рис. 30).

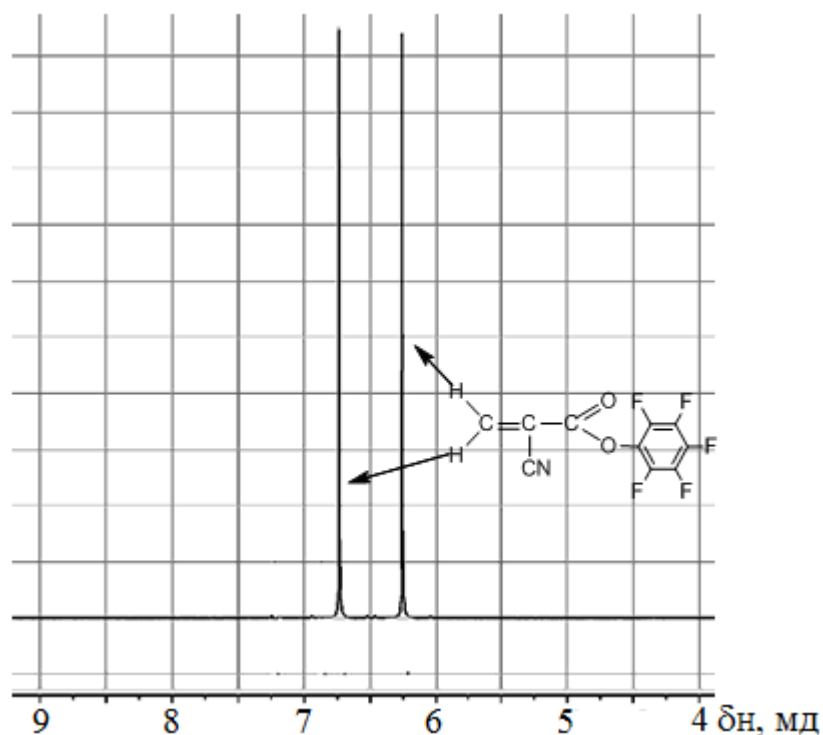


Рис. 30. Спектр ЯМР ^1H спектроскопии пентафторфенил-2-цианакрилата

На спектре ^{19}F ЯМР присутствует дублет дублетов сигналов орто фторов при -163,30 мд, триплет дублетов сигналов мета фторов при -164,23 мд в ароматическом кольце и триплет триплетов сигнала фтора в пара-положении бензольного ядра при -168,98 мд (рис. 31).

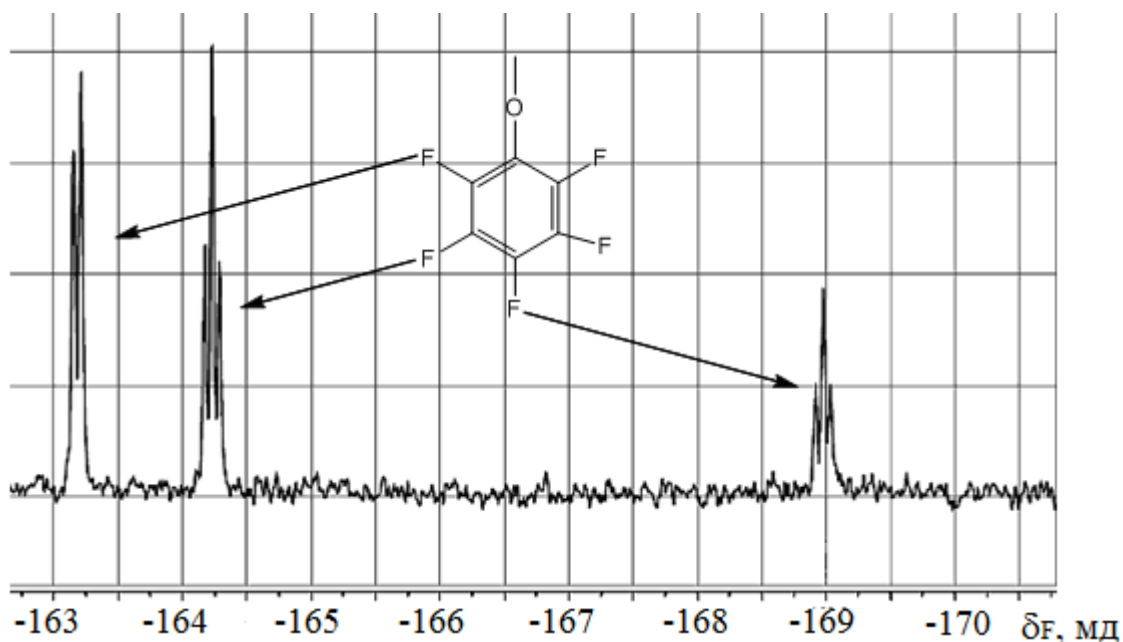


Рис. 31. Спектр ЯМР ^{19}F пентафторфенил-2-цианакрилата

На спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал карбонильной группы при 165,23 мд, сигнал метиленовой группы $\text{CH}_2=$ при 145,09 мд, сигнал углерода

при нитрильной группе $>C=$ при 115,64 мд, сигнал углерода нитрильной группы при 113,49 мд и сигналы углеродов бензольного кольца при 127,44, 127,68, 127,92 мд (рис. 32).

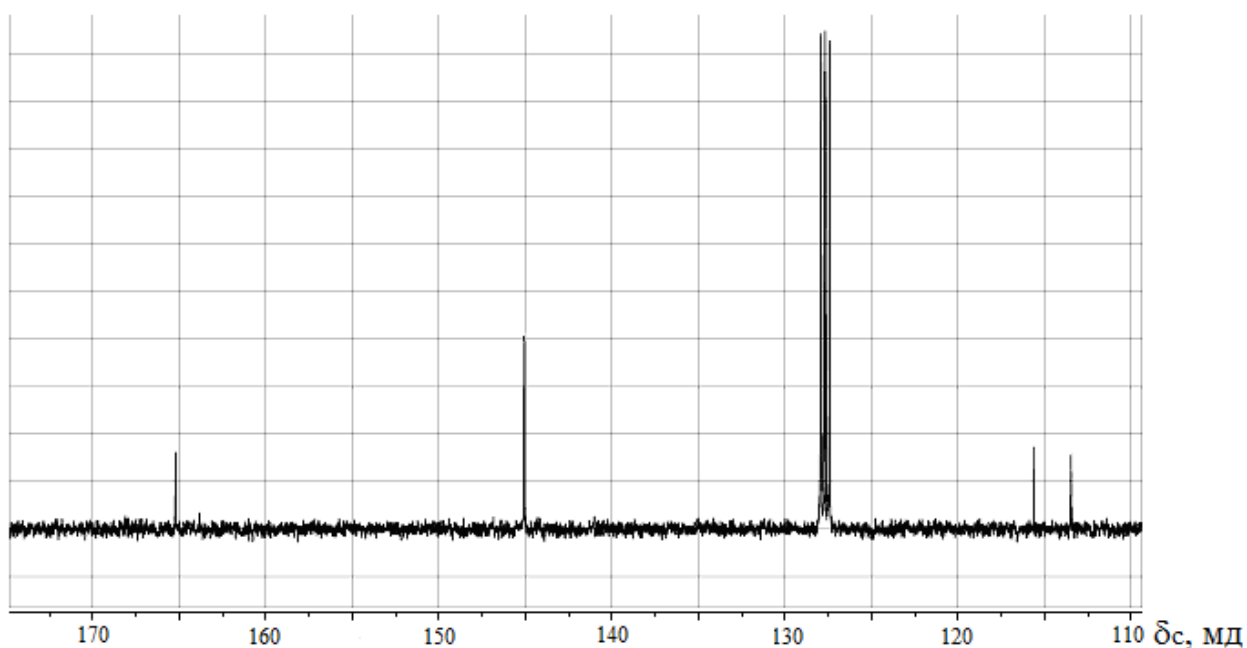


Рис. 32. Спектр ЯМР ^{13}C пентафторфенил-2-цианакрилата

1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилат) (соединение D на схеме 24) был получен взаимодействием двух молей хлорангидрида ЦАК с перфторпинаколом. Выход продукта составил 89%, температура плавления 57-59°C. На спектре ЯМР 1H присутствуют только два характерных синглета акрилатных протонов при 6,87 и 7,085 мд (рис. 33).

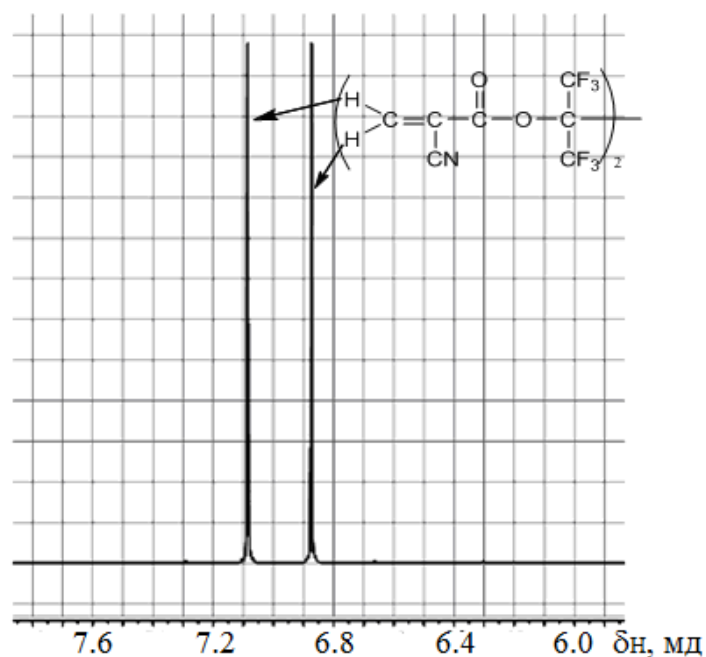


Рис. 33. Спектр ЯМР ^1H 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

На спектре ЯМР ^{19}F фторированного бис-2-цианакрилата присутствует только один синглет фторов трифторметильных групп при -70,15 мд (рис. 34).

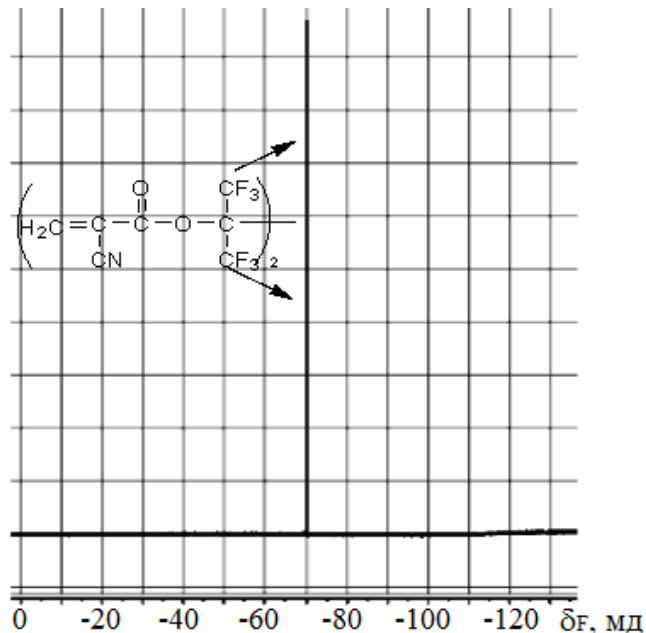


Рис. 34. Спектр ЯМР ^{19}F 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

На спектре ЯМР ^{13}C бис-2-цианакрилата присутствует сигнал углеродов трифторметильных групп при 39,4 мд, сигнал атомов углерода при кислороде при 112,3 мд, сигнал нитрильной группы при 113,4 мд, сигнал

голого атома углерода при нитрильной группе при 120,1 мд, сигнал углерода метиленовой группы при 137,7 мд и сигнал карбонильной группы при 161,9 мд (рис. 35).

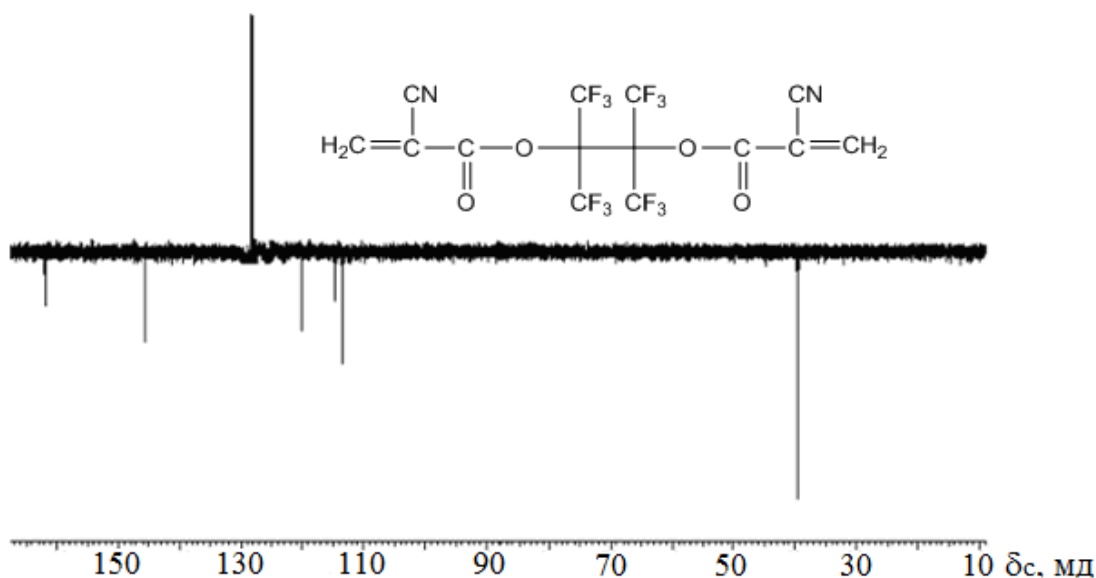
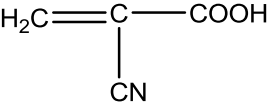
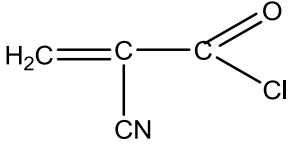
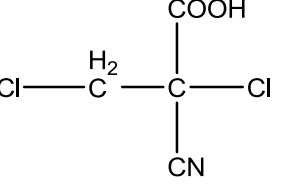
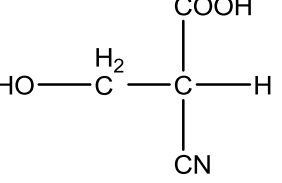
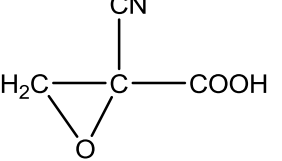
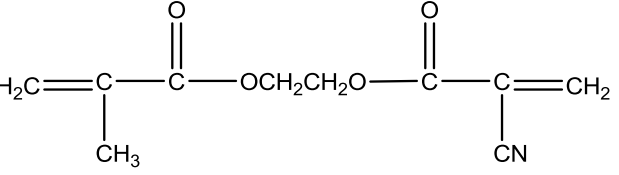
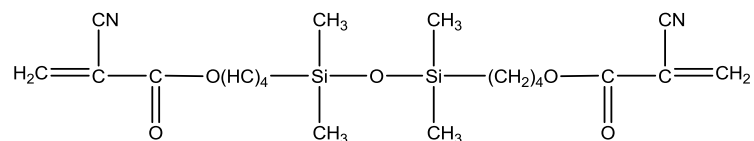


Рис. 35. Спектр ЯМР ^{13}C 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

Ценность фторированных эфиров как сомономеров в медицинских композициях обусловлена их низкой субстратной специфичностью по отношению к протеолитическим ферментам, позволяющая резко замедлить скорость биodeградации фторсодержащих полицианакрилатов медицинского назначения полученных с использованием соединений С и D (схема 24).

Все индивидуальные соединения, синтезированные в процессе выполнения диссертационной работы, с данными ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данными элементного анализа приведены в таблице 1.

Соединение	ЯМР ^1H	ЯМР ^{13}C	Элементный анализ
	δ 5,32 (s, 1H, CH ₂), 6,04 (s, 1H, CH ₂), 7,25 (s, 1H, COOH)	δ 113.7, 116.1, 145.5, 165.3	Рассчитано для C ₄ H ₃ NO ₂ : C, 49,48; H, 3,09; N, 14,44. Обнаружено: C, 49,45; H, 4,1; N, 14,48.
	δ 5.20 и 5.76 (1H, s, H _a H _b C=C-)	δ 112.8, 119.5, 146.0, 161.8	Рассчитано для C ₄ H ₂ NOCl: C, 41.56; H, 1.73; N, 12.12; Cl, 30.74. Обнаружено: C, 41.39; H, 1.75; N, 11.67; Cl, 31.40
	δ 3.24 (2H, dd, J=1.8, H _a H _b ClC-CCl)	δ 48.5, 65.8, 114.9, 166.7	Рассчитано для C ₄ H ₂ NOCl ₃ : C, 25.74; H, 1.07; N, 7.51; Cl, 57.10. Обнаружено: C, 25.68; H, 1.1; N, 7.49; Cl, 57.15.
	δ 3,55 (t, 1H, CH), 3,30 (d, 2H, CH ₂)	δ 165, 116, 65, 45.	
	δ 3,68 (dd, 2H, CH ₂)	δ 168, 119, 73, 53.	
	δ 1,82 (s, 3H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, OCH ₂), 5,29 (s, 1H, CH ₂ =C(CH ₃ -), 6,10 (s, 1H, CH ₂ =C(CH ₃ -), 5,73 (s, 1H, CH ₂ =C(CN)-), 6,37 (s, 1H, CH ₂ =C(CN))		Рассчитано для C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ : C, 57,42; H, 5,26; N, 6,69. Обнаружено: C, 57,45; H, 5,24; N, 6,71.
	δ 0,21 (s, 3H, CH ₃), 0,52 (t, J=5,8, 2H, CH ₂ Si), 1,32 (m, 4H, CH ₂ -5, CH ₂ -6), 3,95 (t, J=4,6, 2H, CH ₂ O), 5,49 (s, 1H, CH ₂), 6,33 (s, 1H,	δ 1,38, 18,09, 19,41, 31,53, 65,85, 114,15, 116,06, 141,99, 160,05.	

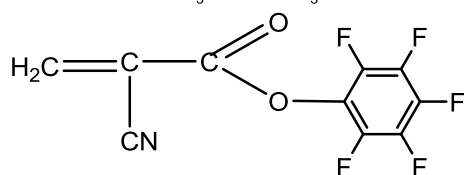


CH₂)

δ 6,25 (s, 1H, CH₂), 6,73 (s, 1H, CH₂)

δ 113,49, 115,64, 127,44, 127,68, 127,92, 145,09, 165,23

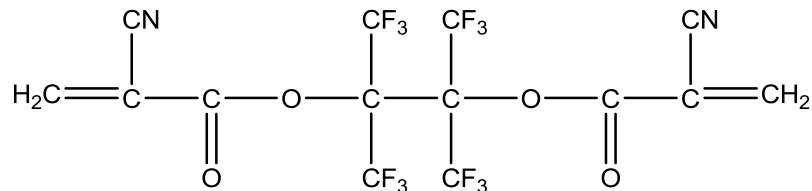
Рассчитано для C₁₀H₂NO₂F₅: C, 45,63; H, 0,76; N, 5,32; F, 36,12. Обнаружено: C, 45,59; H, 0,83; N, 5,29; F, 36,15.



δ 6,87 (s, 1H, CH₂), 7,085 (s, 1H, CH₂)

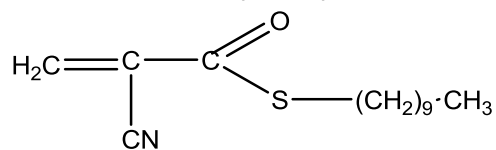
δ 161,9, 137,7, 120,1, 113,4, 112,3, 39,4

Рассчитано для C₁₄H₄N₂O₄F₁₂: C, 34,15; H, 0,81; N, 5,69; F, 46,34. Обнаружено: C, 34,19; H, 0,84; N, 5,66; F, 46,37.



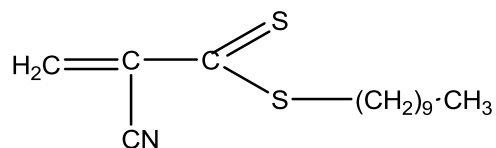
δ 6,35 и 5,69 (1H, s, H_aH_bC=C-), 3,47 (2H, s, CH₂S), 2,73 (16H, m, (CH₂)₈), 2,35 (3H, s, CH₃)

δ 14,2, 30,0, 33,5, 46,9, 115,1, 116,2, 139,0, 184,5



δ 6,35 и 5,69 (1H, s, H_aH_bC=C-), 3,47 (2H, s, CH₂S), 2,73 (16H, m, (CH₂)₈), 2,35 (3H, s, CH₃)

δ 14,2, 30,0, 33,5, 46,9, 115,1, 122,2, 139,0, 191,7



3.2.4. Сополимеры этил-2-цианакрилата с функциональными цианакриловыми сомономерами

Успехи в восстановительной хирургии последних лет убедительно показали, что для синтетических имплантатов недостаточно одной биоинертности. Нами предложена концепция создания активных тканезамещающих материалов участвующих в регенеративном процессе, причем их роль различна на разных этапах лечения. Эта концепция реализована на примере костнозамещающего биорезорбируемого материала с независимым выделением лекарств с различной скоростью. В работе исходили из известных фактов: на первом этапе сразу после операции от протеза требуется активное участие в ранозаживлении, в качестве стимулятора которого использовали гормон инсулин. Одновременно начинается значительно более медленная стадия замещения синтетического материала собственной костью; во время этой стадии необходимо инициировать локальный рост именно костной, а не какой либо другой ткани. В качестве модели дорогостоящих пептидных стимуляторов роста костной ткани класса BMP-2 использовали близкий им по физико-химическим свойствам и молекулярной массе кожный коллаген. Скорость резорбции протеза должна быть по возможности согласована со скоростью его замещения собственной тканью. Кроме этого материал должен обладать остеокондуктивными свойствами, то есть позволять костной ткани и кровеносным сосудам прорасти через себя: быть открыто-пористым с размером пор достаточным для прорастания сосудов и закрепления клеток костной ткани.

Способность 2-цианакрилатов в среде слабых нуклеофилов образовывать нанокапсулы известна сравнительно недавно. При этом, в зависимости от размера и от материала стенки можно синтезировать как обыкновенные капсулы, выделяющие лекарственные вещества непосредственно в кровоток за счет диффузии через полимерную стенку, так и системы целевого транспорта физиологически активных веществ. К

последним, в первую очередь, относятся лизосомотропные корпускулярные носители, поглощаемые фагоцитирующими клетками и попадающие в их лизосомы. Это позволяет доставлять ФАВ непосредственно внутрь ограниченного числа типов клеток и избегать бесцельного наполнения организма лекарством, сохраняя общую низкую концентрацию в органах и тканях.

Таким образом, используя различные способы иммобилизации ФАВ в цианакрилатные системы доставки можно конструировать имплантаты различных типов, в которых выделение ФАВ происходит по трем различным механизмам: десорбция лекарства из внутренней полости нанокапсул; выделение капсул в кровотоки с последующим поглощением фагоцитирующими клетками; гидролиз основной цепи цианакрилата с медленным выделением лекарства при биоэрозии блока полимера. Каждый способ доставки имеет свою скорость и механизм выделения ФАВ в кровотоки. Также появляется возможность многомодального выделения, при котором различные ФАВ с разной скоростью выделяются из протеза в кровотоки.

В качестве материала такого типа нами предложен композит на основе этил-2-цианакрилового сополимера, содержащего ковалентно-связанный коллаген, а также включенные в матрицу этого сополимера нанокапсулы, заполненные инсулином. Использование двух вариантов иммобилизации физиологически активных веществ (ФАВ) – ковалентное связывание коллагена и физическое заполнение нанокапсул инсулином – позволяет осуществлять независимый выход этих ФАВ из матрицы с различной скоростью.

Материал матрицы пористого композита получали анионной сополимеризацией в блоке смеси этил-2-цианакрилата с фторсодержащими сомономерами приведенными в таблице 2, в которой также указаны основные функции сомономеров в сополимере.

Табл. 2. Исходные компоненты для получения матрицы пористого композита

Загрузка	Масса, мг	Функции
Этил-2-цианакрилат	100	Основной компонент материала матрицы
2-Цианакриловая кислота	5	Ингибитор анионной полимеризации, имидизирующий агент
Соединение С на схеме IV	5	Реакционноспособный сомономер, повышающий содержание коллагена в материале
Соединение D на схеме IV	5	Регулятор скорости биоразложения материала
Инсулинсодержащие нанокapsулы	20	Корпускулярный носитель инсулина – стимулятора ранозаживления
Коллаген	50	Модельный ФАВ, заменяющий морфогенетические белки BMP
Вода	10000	Реакционная среда, вспенивающий агент

Вода играет роль дисперсионной среды, инициатора полимеризации и порообразователя. Соотношение этил-2-цианакрилат - вода подобрано на основании расчетной зависимости размера пор композита от содержания пенообразователя.

Для ковалентного связывания коллагена в композицию вводили реакционноспособный сомономер - перфторфенил-2-цианакрилат, с легко уходящей перфторфениловой-группой в эфирном радикале. Взаимодействие аминокрупп коллагена со звеньями этого сомономера происходит при комнатной температуре в мягких условиях и приводит к прочному многоточечному связыванию с материалом матрицы (рис. 36).

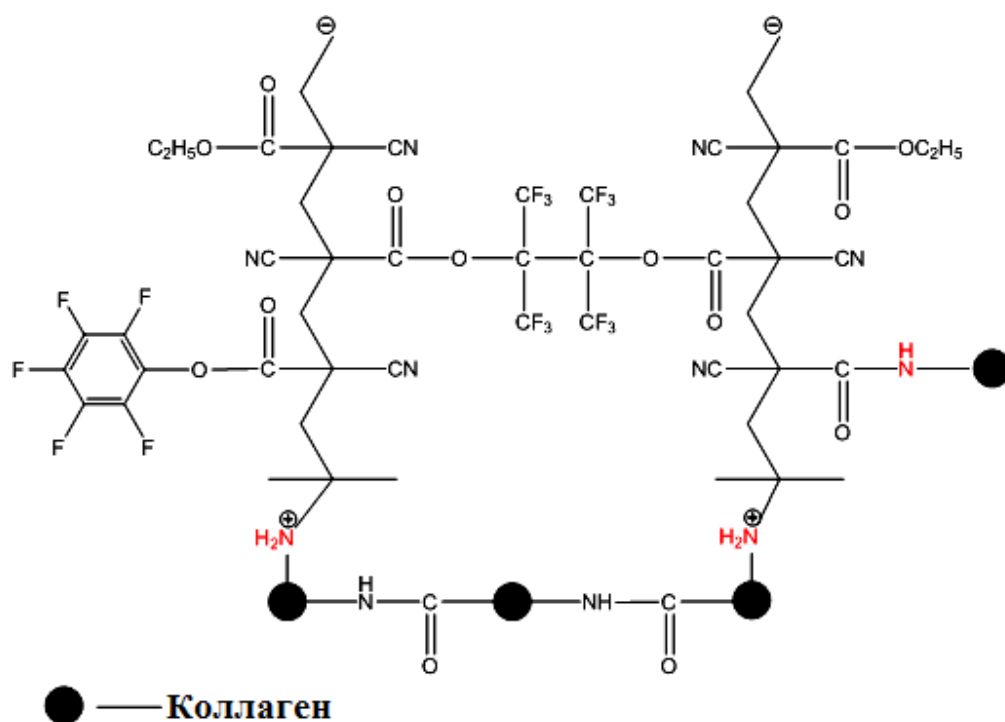
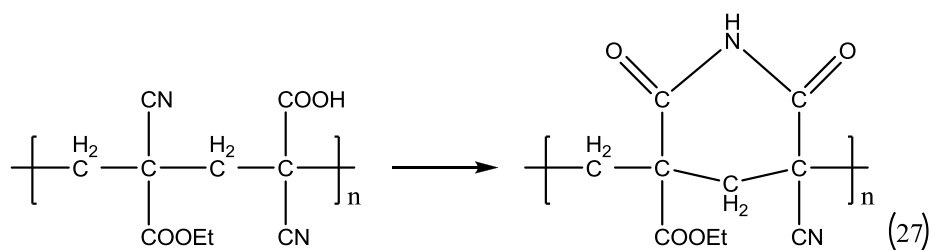


Рис. 36. Схематическое изображение коллагена присоединенного к цианакрилатной матрице

Перфторфениловые эфиры карбоновых кислот широко используют как промежуточные продукты для присоединения полипептидов с образованием эфиров и амидов. По своей реакционной способности они близки к хлорангидридам, однако взаимодействие происходит в водной среде и в мягких условиях. Это связано с высокой активностью фторированного фенилового радикала, который является хорошей уходящей группой в реакциях этерификации. Реакция протекает при комнатной температуре, и не сопровождается высоким экзотермическим эффектом. Поэтому этот способ используют для иммобилизации химически лабильных ФАВ пептидной природы. Введение перфторфенил-2-цианакрилата позволяет регулировать в широких пределах количество белка в биомедицинской композиции. Некоторое количество коллагена также может связываться с концевыми группами поли-2-цианакрилата в процессе инициирования анионной полимеризации (рис. 36). Содержание звеньев перфторфенил-2-цианакрилата определяется необходимым количеством связываемого белка: их обычное весовое соотношение от 1:10 до 1:20.

Скорость биodeградации материала матрицы пористого композита регулировали введением звеньев фторированного бис-2-цианакрилата – соединение D на схеме 24. Известно, что наличие фторированных групп в материалах резко снижает их гидрофильность, а наличие двух двойных связей в молекуле эфира позволяет сшить полиэтил-2-цианакрилат и тем самым увеличить молекулярную массу конечного продукта (рис. 34). Это самый дорогой компонент композиции, его содержание не оптимизировано, однако, наличие даже 5 масс.% приводит к резкому увеличению времени пребывания полимера в организме без существенной биодеструкции. Вторым способом уменьшения скорости биodeградации является частичная имидизация сополимера этил-2-цианакрилата с цианакриловой кислотой в соответствии со схемой 27:



Наличие имидных групп в сополимере ЦАК и этил-2-цианакрилата подтверждено спектрами ЯМР ^{13}C (рис. 37). На спектре сополимера (рис. 37-2) присутствуют сигналы углеродов карбонильной группы этил-2-цианакрилата при 167,2 – 167,8 мд, сигналы углеродов карбонильной группы имидизованной кислоты при 166,7 – 166,9 мд. Сигналы углеродов карбонильной группы неимидизованных звеньев кислоты при 167,8 – 168,1 мд отсутствуют (рис. 37-1). Это связано с тем, что нитрильные группы в сополимере находятся в большом избытке по отношению к карбоксильным группам, вступающим в имидизацию.

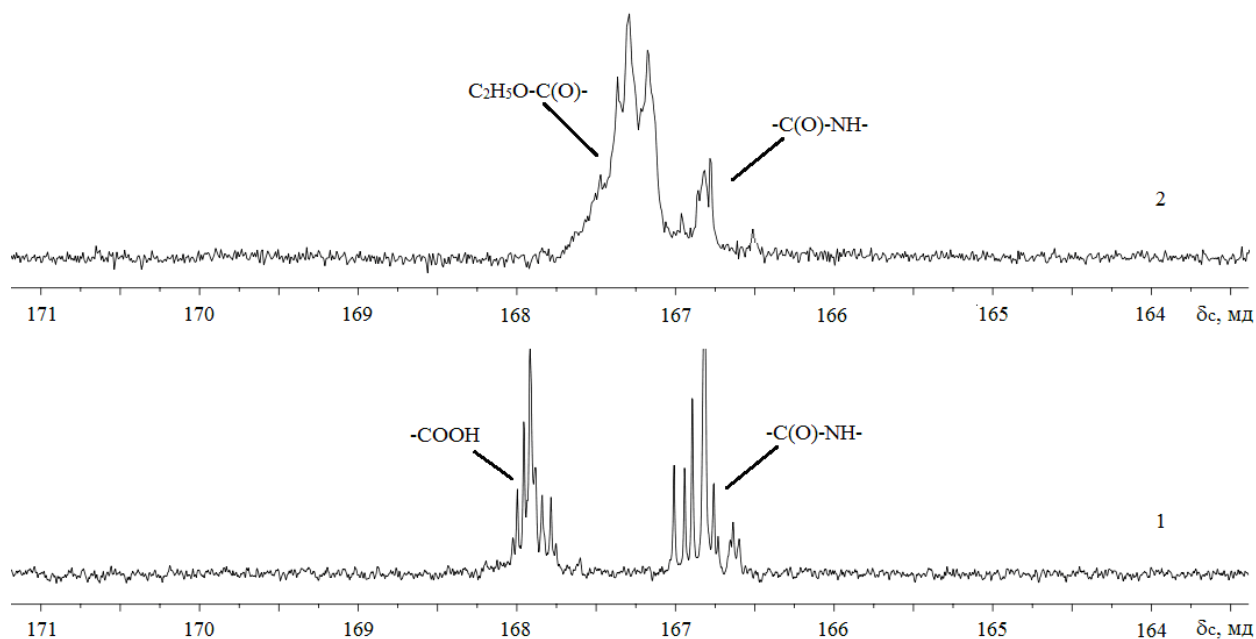


Рис. 37. Спектр ЯМР ^{13}C полицианакриловой кислоты (1) и сополимера ЦАК и этил-2-цианакрилата (2)

Количество 2-цианакриловой кислоты в композиции определяется требуемой скоростью полимеризации этил-2-цианакрилата, и колеблется от 1 до 5 масс.%. Недостаточное количество кислоты в композиции приводит к быстрому нарастанию вязкости, не позволяющему сформировать и вспенить композит. Введение более 5% приводит к образованию липкого полимера низкой молекулярной массы.

3.3. Пористый частично имидизованный композитный материал медицинского назначения на основе цианакрилатного сополимера

Пористый композит получали в соответствии со следующей блок-схемой.



В работе получены инсулин-содержащие нанокapsулы в двухфазных водных системах в условиях ингибирования полимеризации этил-2-цианакрилата в непрерывной фазе и ее активирования на поверхности дискретной фазы. Синтезированные нанокapsулы отмывали от декстрана и высушивали в вакууме. Средний диаметр частиц составляет около 200 нм, при этом смесь содержит весьма незначительную примесь частиц большего диаметра (рис. 38).

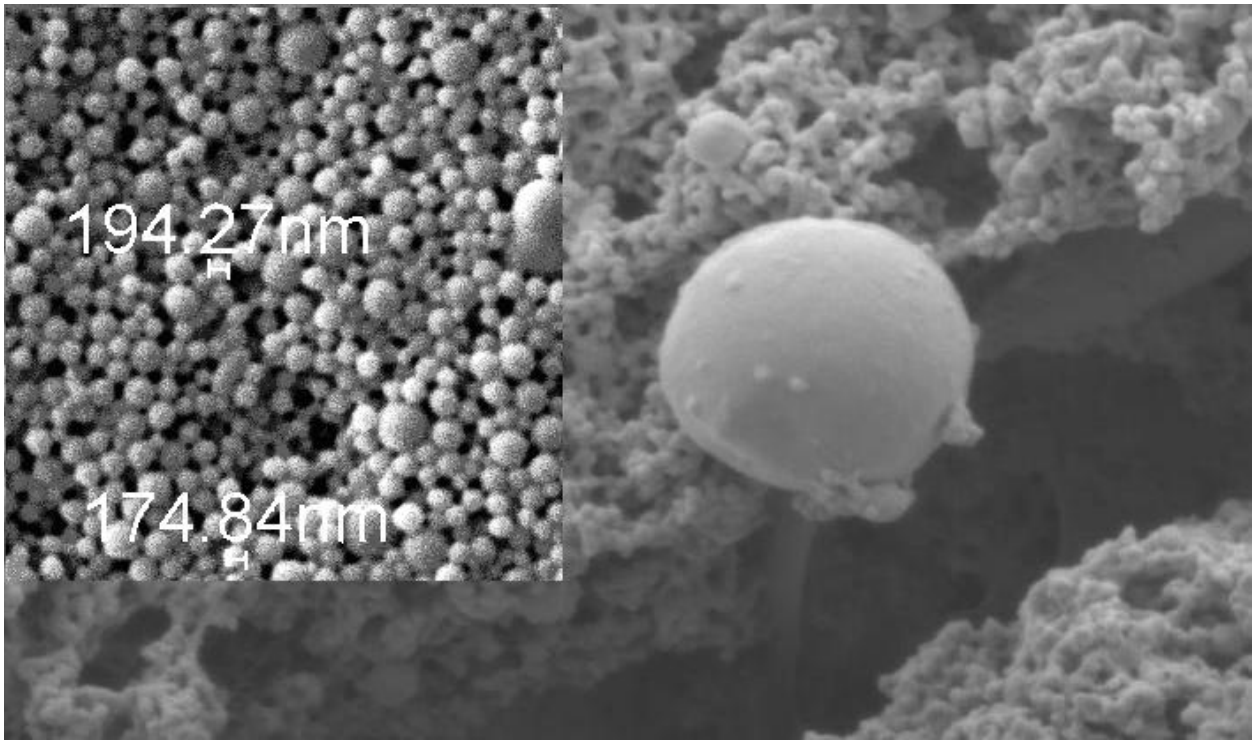


Рис. 38. Микрофотография инсулин-содержащих нанокапсул

После этого, высушенные нанокапсулы ресуспензировали в смеси цианакрилатных мономеров. Вспенивание композита проводили до окончательной полимеризации этил-2-цианакрилата в замороженном блоке. Порообразователем является вода, удаляемая в процессе лиофилизации. При этом образуется пористый материал с размером пор 50-70 мкм, размер которых можно регулировать количеством воды в замороженном блоке (рис. 39). Пеноматериал содержит систему каналов двух основных размеров: большие каналы, диаметром 50 - 100 мкм и мелкие поры, диаметром 9 - 20 мкм. Именно такая организация пеноматериала требуется для успешного прорастания клеток костной ткани, которые локализованы внутри каналов большего размера.

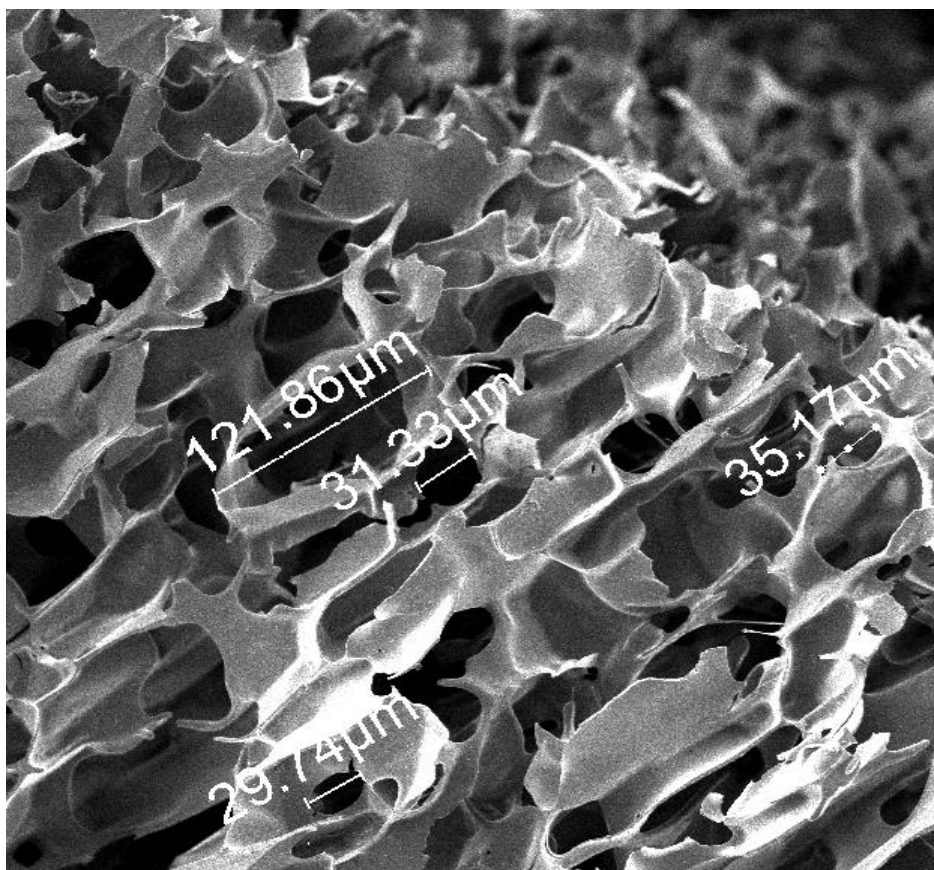


Рис. 39. Микрофотография полицианакрилатного пеноматериала

На микрофотографии стенки пеноматериала видно, что она содержит цианакрилатные нанокapsулы, встроенные внутрь (рис. 40).

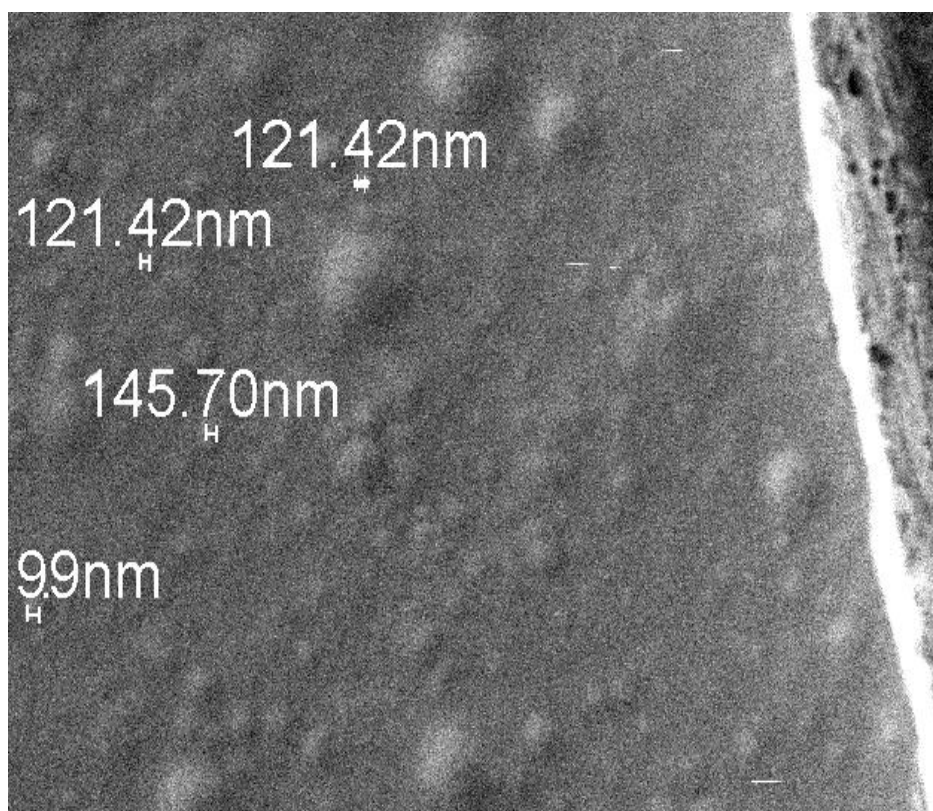
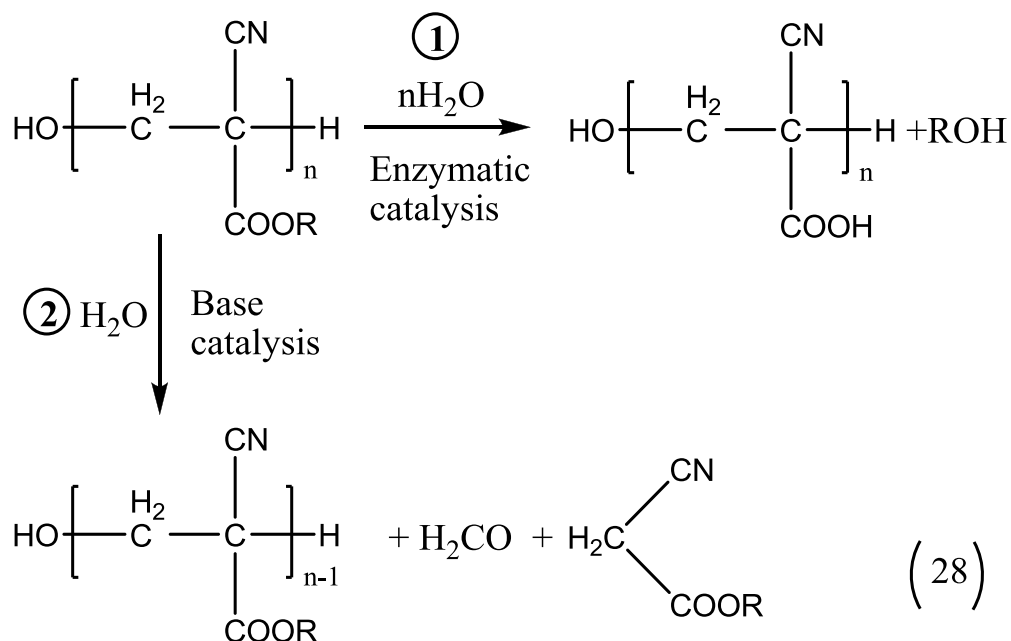


Рис. 40. Микрофотография стенки цианакрилатного пеноматериала

3.3.1. Цитотоксичность и скорость биodeградации пеноматериала

Как было отмечено ранее, полицианакрилаты быстро биodeградируют в организме через ферментативный и классический гидролиз (схема 28).



Последний (схема 28-2) предусматривает гидролиз полимерной цепи с выделением формальдегида и нетоксичного этилцианацетата. В нашем случае, полипептиды, содержащиеся в пеноматериале, играют важную роль в связывании и дезактивировании альдегида через образование нетоксичного основания Шифа.

Исследования, проведенные Патриком Куврье и сотр. показали, что скорость биodeградации и токсичность цианакрилатов падают при увеличении длины радикала в эфирном хвосте. Как оказалось, это эмпирическое правило, применимо не только к гомополимерам, но и к сополимерам на основе цианакриловых мономеров.

Цитотоксичность оценивали *in vitro*. Большинство *in vitro* моделей описывают лишь поглощение ФАВ клеткой. В нашем случае это не применимо, так как механизмы поглощения нанокапсул и растворимых продуктов биodeградации материала сильно различаются. Скорость поглощения твердых нанокапсул зависит от скорости фагоцитоза, тогда как последняя не влияет на поглощение растворимых продуктов деградации. Для

оценки токсичности мы использовали тест гепатоцитов крысы, данные которого были подтверждены тестом изолированных макрофагов мыши. Величину дозы рассчитывали как количество частиц на клетку для нанокапсул, и как концентрацию (мг/мл) для продуктов гидролиза.

Так как инсулин не инертен при испытаниях на цитотоксичность, он был заменен на инертный полипептид. Данные испытаний сведены в таблицу 3.

Табл. 3. Данные испытаний пеноматериала на цитотоксичность

Полимерная композиция %:%	Материал	Токсичность		
		Суспензия макрофагов мыши СТ ₅₀		Гепатоциты крысы СТ ₅₀ мг/мл
		Нанокапсул на клетку	мг/мл	
Полиэтил-2-цианакрилат	Пустые капсулы	5×10^4	0.8	
	Пеноматериал			10
Полиэтил-2-цианакрилат: ингибиторы деградации 90:10	Пустые капсулы	2×10^6	2.8	
	Пеноматериал			>20
Полиэтил-2-цианакрилат:коллаген 90:10	Капсулы с полипептидом	$>5 \times 10^6$	>5	
	Пеноматериал			>20
Полиэтил-2-цианакрилат:коллаген: ингибиторы деградации 62:31:7	Капсулы с полипептидом	$>5 \times 10^6$	>5	
	Пеноматериал			>20

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, присутствие полипептида и замедлителей биodeградации снижает цитотоксичность материала.

Механические свойства и скорость биodeградации пеноматериала оценивали по прочности на сжатие при 10% деформации образца. Как оказалось, при увеличении плотности пены от 0,018 до 0,25 г/см³, прочность увеличивается от 0,016 до 1,10 МПа соответственно. При уменьшении предела прочности на 50% от его исходного значения, можно считать, что материал подвергся практически полной биodeградации. Так биodeградация материала *in vitro* заканчивается уже через 15-20 дней эксперимента. Биodeградация образца, содержащего 10% перфторированного бис-2-цианакрилата, измеренная в тех же условиях, длилась более 90 дней. Данные по напряжению при 10% деформации, полученные для образцов различного состава и плотности, сведены в таблицу 4.

Табл. 4. Данные испытаний пеноматериала на прочность при 10% деформации

ρ, г/мл	Состав пеноматериала % весовых			Изменение напряжения сжатия при 10% деформации с деградацией [σ] _{10%} (МПа)			Время до потери 50% прочност и (суток)
	Мономе ри капсулы	Коллаге н	Ингибито р деградаци и	Исхо дное	Через 7 суток	Через 21 сутки	
0.05	100	-	-	0.08 ±0.01	0.06 ±0.01	0.03 ±0.01	15
0.1	100	-	-	0.31 ±0.04	0.24 ±0.04	0.14 ±0.04	20
0.25	100	-	-	1.10 ±0.15	0.8 ±0.15	0.50 ±0.15	20

0.1	90	-	5+5	0.37 ±0.04	-	0.35 ±0.04	>90
0.25	90	10	-	1.05 ±0.15	0.7 ±0.15	-	15
0.25	70	30	-	0.95 ±0.15	0.7 ±0.15	-	15
0.25	62	31	3.5+3.5	1.0 ±0.15	0.8 ±0.15	0.5 ±0.15	20
0.018	62	31	3.5+3.5	0.016 ±0.00 2	0.012 ±0.002	0.008 ±0.002	20

3.3.2. Динамика выделения инсулина и коллагена из пеноматериала

Для расчета динамики выделения инсулина из нанокапсул и коллагена из пеноматериала, скорость нарастания оптической плотности была аппроксимирована уравнением вида:

$$A = \sum_{i=1}^{i=4} a_i \cdot t^i$$

где a_i - коэффициенты аппроксимирующего полинома, t – время от начала реакции, сутки. Физический смысла это уравнение не несет, это просто способ обсчета данных.

Динамика нарастания оптической плотности была получена путем дифференцирования вышеприведенного уравнения. Отношение последней к ее предельному значению показывает скорость выделения белка из полимера в весовых долях:

$$r = \frac{1}{A_{\infty}} \frac{dA}{dt},$$

где r – скорость выделения инсулина (коллагена) из полимера, вес.%/сут, A_{∞} - предельное значение оптической плотности после выделения всего белка из полимера.

Выделение инсулина из полимера в физиологических условиях происходит за счет диффузии, описываемой уравнением Фика и заканчивается полностью за 150 часов (6 суток). При этом скорость выделения монотонно убывает (рис. 41).

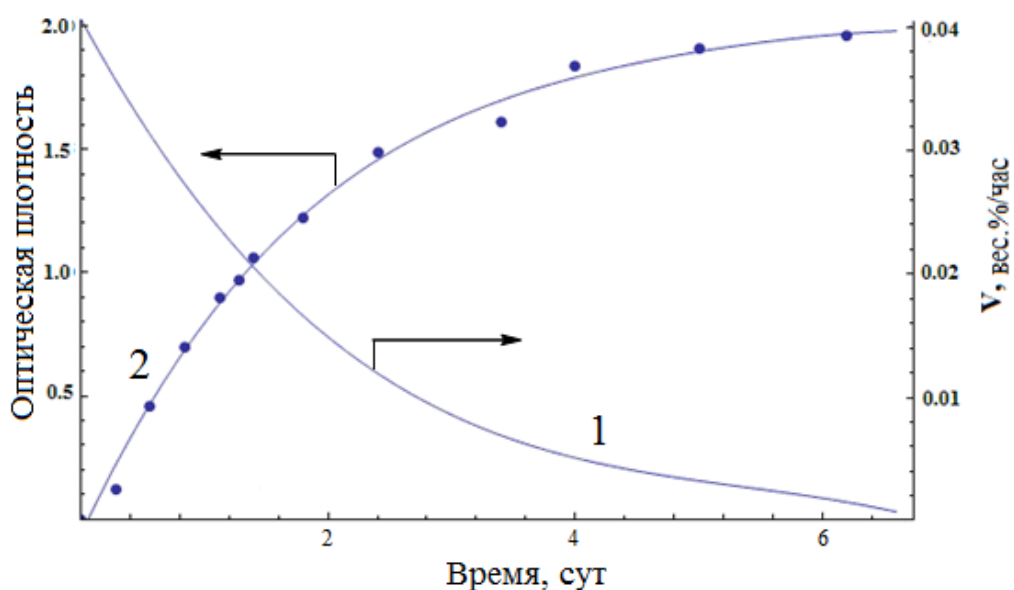


Рис. 41. Выделение инсулина из нанокapsул при 36°C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Динамика выделения коллагена носит значительно более сложный, однако, типичный для полимерных имплантатов характер (рис. 42).

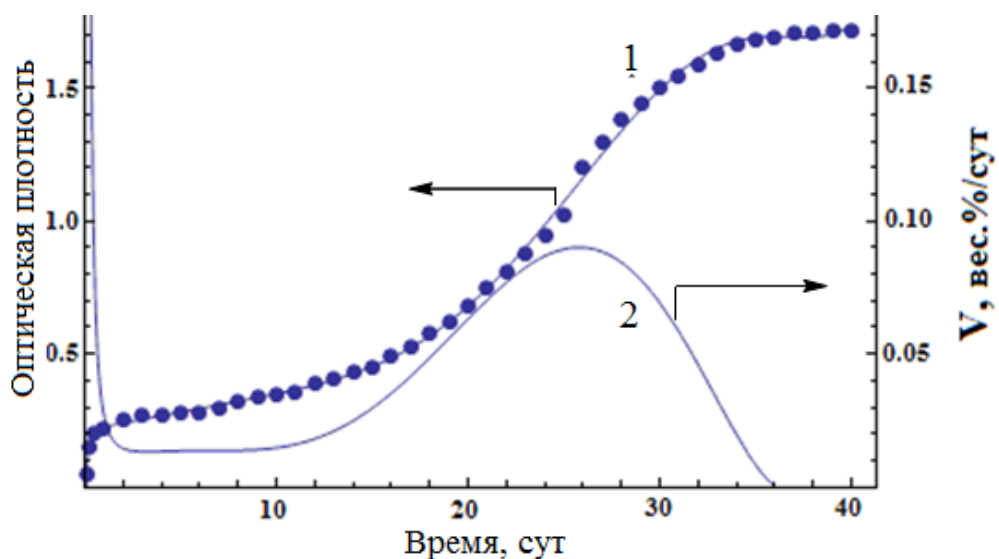


Рис. 42. Выделение коллагена из стенки пористого материала при 36°C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Процесс можно условно разделить на четыре последовательные стадии. Начальный участок кривой с высокой скоростью выделения связан с вымыванием из матрицы полимера химически несвязанного абсорбированного коллагена. Исходя из зависимости оптической плотности от времени содержание химически несвязанного белка составляет 0.21 - 1.72 весовых процента. Второй участок - выделение белка с постоянной скоростью, обусловлен биodeградацией полимерной матрицы с поверхности. Процесс описывается уравнением нулевого порядка (рис. 42). На третьей стадии происходит рост скорости выделения коллагена из полимера связанный с увеличением удельной поверхности матрицы и образованием новых пор. В области максимума происходит фрагментация образца и далее скорость выделения падает, так как в первую очередь расходуются мелкие фрагменты с развитой поверхностью.

Константа нулевого порядка скорости выделения коллагена из полимера на участке с постоянной скоростью может быть рассчитана по уравнению:

$$k = r \cdot \delta \cdot \rho \cdot \varphi,$$

где δ - толщина пленки полимера, см, φ - содержание белка в полимере, масс.%, ρ - плотность полимера, г/см³.

Константа скорости реакции равна $k = 1.18 \cdot 10^{-7}$ г/см² · сут при 25°C и рН=9. Необходимо заметить, что скорость выделения белка зависит от рН раствора.

3.3.3. Способность цианакрилатного пеноматериала прорастать собственной костной тканью

Из полученного пеноматериала формировали микроблоки костнозамещающего материала диаметром 5 мм. Микроблоки подвергали испытаниям на остеокондуктивность методом *in vivo*. Для этого в трех

миллиметровый анастамоз (протяженный дефект) большеберцовой кости крысы при помощи карбонового стержня закрепляли исследуемый материал. За ранозаживлением и остеокондуктивными свойствами материала наблюдали при помощи сканирующего рентгеновского томографа марки SkyScan. В качестве стандартного образца сравнения использовали деминерализованный костный матрикс. На рисунке 43 представлен рентгеновский снимок большеберцовой кости в начале эксперимента. Процесс воспаления завершился на седьмые сутки и через 30 дней материал начинал замещаться соединительной тканью с образованием тканой капсулы.

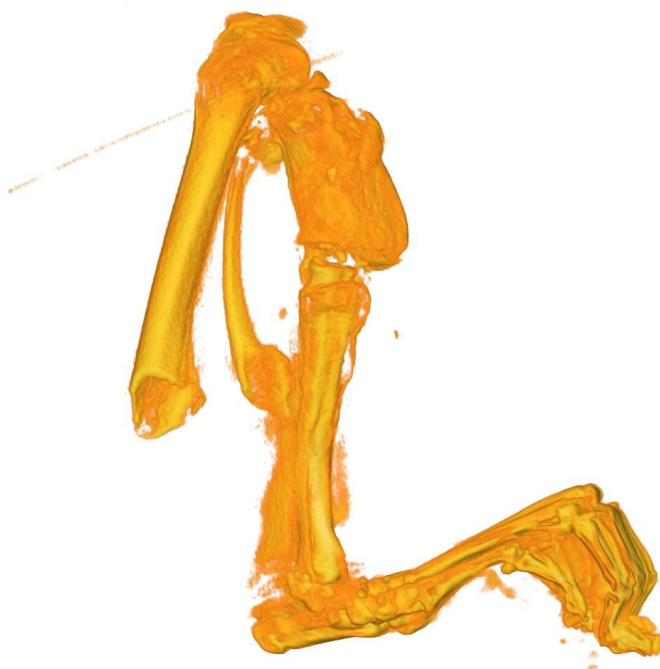


Рис. 43. Рентгеновский снимок большеберцовой кости крысы через 30 дней эксперимента

На 60-ый день животных выводили из эксперимента и определяли остеокондуктивные свойства материала. Материал частично рассасывался и обрастал слоем надкостницы с поверхности с той же скоростью, что и костный матрикс. Это первая стадия образования костной мозоли при сращивании переломов (рис. 44).

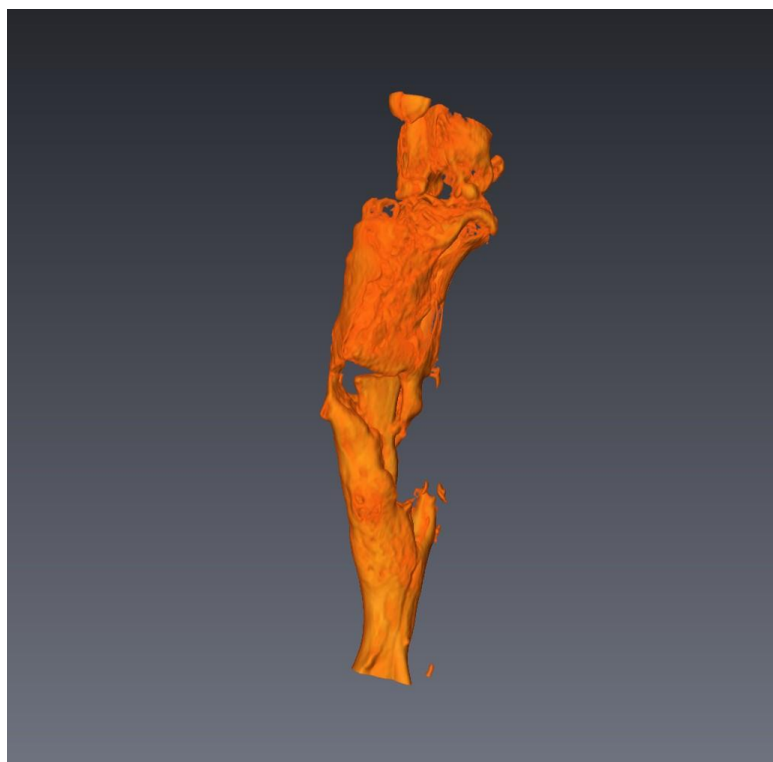


Рис. 44. Рентгеновский снимок большеберцовой кости крысы через 60 дней эксперимента
На образце сравнения, который содержал дименириализованный костный матрикс, сращивания не наблюдалось (рис. 45).

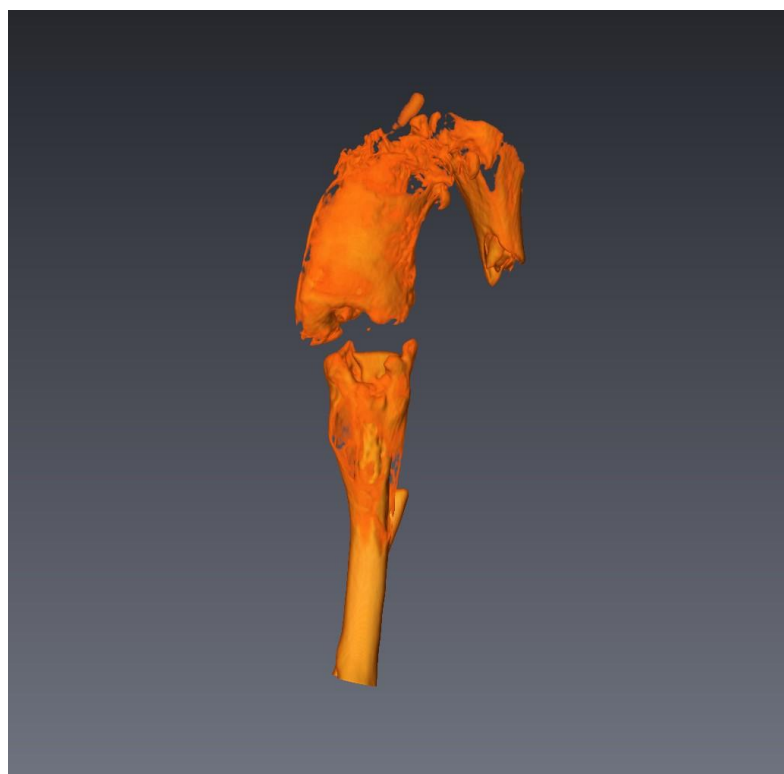


Рис. 45. Рентгеновский снимок большеберцовой кости крысы содержащей образец сравнения через 60 дней эксперимента

Следует заметить, что 5 мм костный анастомоз является избыточным по своим размерам и соответствует отсутствию 10 – 15% общей длины кости. Без применения замещающего материала, такой анастомоз срастись не может ни за какой срок. Таким образом, материал является биоразлагаемым, подавляющим воспаление, вызывающим ускоренное ранозаживление и обладает умеренными остеокондуктивными свойствами, то есть вызывает медленное образование надкостницы и слоя собственной кости. Модель не является количественной и способна дать только качественные характеристики биосовместимости и биоразлагаемости испытанных материалов. Никакого существенного нагноения в процессе эксперимента не выявлено.

Выводы

1. При исследовании имидизации нитрилсодержащих и безнитрильных сополимеров акрилового типа, установлено уменьшение температуры начала имидизации в зависимости от типа имидизующейся пары, а также активирующее влияние нитрильного заместителя в α -положении к карбоксильной группе сополимера. Наиболее низкую температуру имидизации имеет гомополимер 2-цианакриловой кислоты.

2. Разработан универсальный способ синтеза фторированных эфиров 2-цианакриловой кислоты и фторированных бис-2-цианакрилатов из 2-цианоакрилоилхлорида. На основе синтезированных мономеров получен сополимер с 2-цианакриловой кислотой, имидизующий при температурах, близких к физиологическим.

3. Доказана возможность существования в мономерном виде тио- и дитиоэфиров 2-цианакриловой кислоты.

4. Получен полностью синтетический имидизуемый материал на основе цианакрилатного пористого сополимера с регулируемой скоростью биодеградации и независимым разноскоростным контролируемым выделением физиологически активных веществ пептидного типа, и продемонстрирована возможность его использования в качестве костнозамещающего материала в ортопедической хирургии.

Список литературы

1. Дятлов В.А., Рустамов И.Р., Гребенева Т.А., Малеев В.И. Полиакрилимиды, материалы для оптики и теплостойкие пены и герметики на их основе // Все материалы. Энциклопедический справочник”. № 6. С. 18. 2013.
2. Немецкий патент № 1.113.308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylsaureimiden und von mischpolymerisaten der methacrylsaureimide. Rohm GmbH, Serial № 165354, 1961.
3. Немецкий патент № 26.52.118. Imidhaltige polymerisate und verfahren zu ihrer herstellung. Siegmund E.P., Andreas D., Rohm GmbH, Serial № 199201, 1977.
4. Немецкий патент № 1.077.872. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaure. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W., Lanxess GmbH, Serial № 102007, 1960.
5. Британский патент № 1.045.229. Proportional meter. Westcott H.P. 1912.
6. Немецкий патент № 1.247.517. Herstellung von ueberzuegen aus polymerisaten auf methacrylimidbasis. Rohm GmbH, Serial № 456286, 1967.
7. Немецкий патент № 2.041.736. Verfahren zur herstellung von folien und fasern aus polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 457823, 1972.
8. Немецкий патент № 2.047.096. Schaeumbarer kunststoff. Rohm GmbH, Serial № 154698, 1976.
9. Рустамов И.Р., Гребенева Т.А., Коледенков А.А., Дятлов В.А. Кинетика и механизм щелочного гидролиза полиакрилонитрила // Успехи в химии и химической технологии. 2011. т. 25. № 3. С. 28-34.
10. Немецкий патент № 1.077.574. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaure. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W., Lanxess GmbH, Serial № 102007, 1961.
11. Немецкий патент № 1.242.369. Verfahren zur herstellung von N-alkylierten polymethacrylsaureimiden. Rohm GmbH, Serial № 546782, 1967.

12. Британский патент № 926.629. Attachment for circular knitting machines. West H.H., Sony corp., Serial № 199809, 1939.
13. Chen T., Zhang G., Zhao X. Structure and properties of AN/MAA/AM copolymer foam plastics. // J. Polym. Res. 2009. V. 10. № 1007. P. 10965.
14. Liu T. M., Zhang G. C., Liang G. Z., Chen T., Zhang C. In Situ cyclization reactions during the preparation of high-performance methacrylic acid/acrylonitrile/acrylamide ternary copolymer foam. // Journal of applied polymer science. 2007. V. 106. P. 1462.
15. Chen T., Zhang G., Ma R. Influence of stress whitening pretreatment on cell structure, foaming behavior, and mechanical properties of AN/MAA copolymer foam. // Polymer-Plastics technology and engineering. 2009. V. 48. P. 897.
16. Гребенева Т.А., Дятлов В.А., Прудсков Б.М., Колотилова Н.В., Киреев В.В. Особенности термоллиза сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой. // Пластические массы. 2011. № 7. С. 16-20.
17. Гребенева Т.А., Дятлов В.А., Прудсков Б.М., Колотилова Н.В., Ильина М.Н., Киреев В.В. Термическая имидизация акриловых сополимеров, содержащих нитрильные, кислотные и амидные звенья // Пластические массы. 2011. №12. С.19-22.
18. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Коледенков А.А., Колотилова Н.В., Киреев В.В., Прудсков Б.М. Особенности гидролиза полиакрилонитрила водным раствором карбоната натрия // Высокомолекулярные соединения. 2012. Серия Б. Т. 54. № 3. С. 491-497.
19. Дятлов В.А., Тимошенко Н.В., Киреев В.В. Синтез сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты в водных средах // Пластические массы. 2012. №6. С. 27-31.
20. Патент США № 4.816.524. Process for preparing methacrylimide containing polymers. Anzai H., Sasaki I., Nishida K., Morimoto M., Mitsubishi Rayon, Serial № 857163, 1989.

21. Патент США № 4.954.575. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 458396, 1990.
22. Патент США № 5.073.606. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 684504, 1991.
23. Патент США № 5.096.976. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 458072, 1992.
24. Патент США № 4.989.947. Plastic optical fibers. Sasaki I., Nishida K., Morimoto M., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 296293, 1991.
25. Европейский патент № 216.505. Polyimides, preparation of polyimides and blends of polyimides. Paul M., Mayer N., Alan L., Charles H., Thayer W., Rohm and Haas company, Serial № 198603, 1993.
26. Патент США № 5.110.877. Method for imidizing an alkyl methacrylate polymer. Hoess W., Vetter H., Brehm M., Schroeder G., Reiner R., Rohm GmbH, Serial № 650399, 1992.
27. Патент США № 5.135.985. Homogeneous mixture of polymethacrylimide polymers. Hoess W., Vetter H., Fischer J.D., Schikowsky H., Rohm GmbH, Serial № 698291, 1992.
28. Патент США № 5.369.189. Process for the preparation of heat resistant and transparent acrylic resin. Kim J.B., Hur S.Y., Lucky Ltd., Serial № 773896, 1994.
29. Edwards W.M., I.M. Robinson, US Patent, 1955, №2760835
30. Патент США № 6670405. Method for producing block-shaped polymethacrylimide foamed materials. Servaty S., Geyer W., Rau N., Krieg M., Rohm GmbH, Serial № 09/958929, 2003.
31. Патент США № 3673129. Synthetic resin multicellular product whose main component is acrylonitrile and process for preparation thereof. Norio S., Issei K., Isao K., Sekisui Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha, Serial № 882783, 1972.
32. Патент США № 4.246.374. Imidized acrylic polymers. Kopchik R.M., Rohm GmbH, Serial № 32195

33. Патент США № 4.745.159. Methacrylate resin composition and process for its preparation. Anzai H., Makino H., Sasaki I., Nishida K., Morimoto M., Mitsubishi Rayon, Serial № 5423, 1988.
34. Патент США № 5.096.968. Methacrylimide containing polymer and resin composition containing said polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Fujimoto M., Mitsubishi Rayon, Serial № 458497, 1992.
35. Берлин А.А. Основы производства газонаполненных пластмасс и эластомеров. М.: Госхимиздат, 1954.
36. Немецкий патент № 1494308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 451238, 1969.
37. Британский патент № 1045229. Apparatus for bonding tape to packed product in paper packing machine. Takamura Y., Fuji pack syst., Serial № 198700, 1987.
38. Патент США № 7169339. Method for producing polymethacrylimide foams. Stein P., Seibert H., Maier L., Zimmermann R., Heberer W., Geyer W., Rohm GmbH, Serial № 10/486361, 2002.
39. Патент США № 3708444. Foamed and foamable copolymers. Ganzler W., Schroder G., Huch P., Rohm and Haas GmbH, Serial № 145038, 1973.
40. Патент США № 3734870. Preparation of foamed bodies using a urea blowing agent. Schroeder G., Gaenzler W., Rohm GmbH, Serial № 154159, 1973.
41. Заявка на патент № 9002621. Data management information system. Tanaka I., Hozumi Y., Daiwa packs, Serial № 199500, 1997.
42. Патент США № 3513112. Process for producing multicellular synthetic resin compositions. Masanori K., Norio S., Isao K., Sekisui Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha, Serial № 293883, 1970.
43. Патент США № 04170408. Method for synthesis of copolymers for producing methacrylimides. Scherble P., Stein P., Alupej I.C., Ritter H., Rohm GmbH, Serial № 009472, 2005.

44. Европейский патент № 0532023. Expandable polyacrylates and their foams. Hisashi T., Tetsuya S., Tetsuya Y., Shigeru S., Mitsubishi Rayon, Serial № 199201, 1996.
45. Британский патент № 1183152. Acid reclaiming apparatus. Witham G.S., McEwen J.J., Serial № 66391, 1916.
46. Патент США № 3627711. Foamable synthetic resin compositions. Schroeder G., Gaenzler W., Bitsch W., Rohm and Haas GmbH, Serial № 04/884383, 1971.
47. Немецкий патент № 204173. Verfahren zur herstellung von folien und fasern aus polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 154869, 1972.
48. Британский патент № 1346676. Cash-carrier box. Pond M.A., Serial № 458732, 1940.
49. Патент США № 4139685. Method for the preparation of polyacrylimide and polymethacrylimide foams. Schroeder G., Rohm GmbH, Serial № 05/911283, 1979.
50. Патент США № 5698605. Flame-resistant polymethacrylimide foams. Manfred K., Werner G., Wolfgang P., Rohm GmbH, Serial № 08/803773, 1997.
51. Патент США № 4576971. Flame-retarded polyacrylamide or polymethacrylimide synthetic resin foam. Baumgartner E., Besecke S., Gaenzler W., Rohm GmbH, Serial № 06/683042, 1986.
52. Немецкий патент № 10052239. Zusammensetzungen zur herstellung von poly(meth)arylimid-Schaumstoffen mit verminderter entflammbarkeit, poly(meth)acrylimid-Formmassen, poly(meth)acrylimid-schaumstoffe sowie verfahren zur herstellung. Rohm GmbH, Serial № 154835, 2002.
53. Патент США № 4996109. Hard foam cores for laminates. Krieg M., Rau N., Ude W., Rohm GmbH, Serial № 07/387931, 1991.
54. Заявка на патент № 2004024806. Novel, flame-resistant polymethacrylimide foams and methods for production thereof. Stein P.,

- Scherble J., Geyer W., Barthel T., Seibert H., Maier L., Roosen D., Rohm GmbH, Serial № 008408, 2003.
55. Патент США № 6670405. Method for producing block-shaped polymethacrylimide foamed materials. Servaty S., Geyer W., Rau N., Krieg M., Rohm GmbH, Serial № 09/958929, 2003.
 56. Ю.Г. Гололобов, В. Грубер // Успехи химии. Т. 66. № 11. 1997.
 57. Патент № 2721858 США. 1955.
 58. Н. Lee. Cyanoacrylate Resins – the Instant Adhesives. // Pasadena Technology Press. Pasadena. 1981.
 59. Л.М. Притыкин, Д.А. Кардашов, В.Л. Вакула. Мономерные клеи. // Химия. Москва. 1988.
 60. Y. Okamoto, P.T. Klemarczyk. // J. Adhes. V. 40. P. 81. 1993.
 61. J.Y. Yang, A. Garton. // J. Appl. Polym. Science. V. 48. P. 359. 1993.
 62. Н.Н. Трофимов, Д.А. Аронович, В.С. Этлис, Н.М. Пинчук. // Пластмассы. Т. 9. С. 55. 1976.
 63. K.L. Shantha, S. Thennarasu, N. Krishnamurti. // J. Adhes. Sci. Technol. V. 3. P. 237. 1989.
 64. J.M. Rooney. // Polym. J. V. 3. P. 975. 1981.
 65. Патент № 3415181 ФРГ. 1986.
 66. Yu.G. Gololobov, T.O. Krylova. // Het. Chem. V. 6. P. 271. 1995.
 67. Ю.Г. Гололобов, Г.Д. Коломникова, Т.О. Крылова. // Журн. общ. химии. Т. 64. С. 411. 1994.
 68. M. Yonezawa, S. Suzuki, H. Ito, K. Ito. // Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi. V. 25. P. 311. 1967.
 69. K.G. Chorbadjiev, P.Ch. Novakov. // Eur. Polym. J. V. 27. P. 439. 1991.
 70. Ю.Б. Войтекунас, Я.Н. Пириг. // Кинетика и катализ. Т. 33. С. 1074. 1992.
 71. D.C. Pepper, C. Birkinshou. // Polym. Degrad. Stab. V. 16. P. 241. 1986.
 72. J.M. Rooney. // Br. Polym. J. V. 13. P. 160. 1981.
 73. K.G. Chorbadjiev, P.Ch. Novakov. // Eur. Polym. J. V. 27. P. 1009. 1991.

74. T. Matsumoto, K.C. Pani, R.M. Hardaway, F. Leonard. // *Mil. Med.* V. 13. P. 2515. 1967.
75. H. Jaffe, C.W.R. Wade, A.F. Hegyeli, R.M. Rice, J. Hodge. // *J. Biomed. Mater. Res.* V. 20. P. 217. 1986.
76. Н.Г. Сенченя, Н.В. Сергиенко, К.А. Магер, Л.И. Макарова, Т.И. Гусева, А.А. Жданов, Ю.Г. Гололобов. // *Изв. АН. Сер. хим. С.* 949. 1993.
77. Т.И. Гусева, Н.Г. Сенченя, К.А. Магер, В.А. Цыряпкин, Ю.Г. Гололобов. // *Изв. АН. Сер. хим. С.* 646. 1994.
78. А. Якубович, В. Разумовский, С. Розенштейн. // *Ж. орг. химии.* Т. 28. С. 2292. 1958.
79. A. Eleuterio, T. Civigny, J. Marc. // *J. Organomet. Chem.* V. 339. P. 199. 1988.
80. I.I. Negulesku, E.M. Calugaru, A.A. Popa. // *Rev. Chem.* V. 39. P. 124. 1988.
81. J.P. Kennedy, S. Midha, A. Godkari. // *J. Macromol. Chem.* V. A28. P. 209. 1991.
82. V. Vijayalakshmi, J.N.R. Vani., N. Krishnamurti. // *J. Adhes. Sci. Technol.* V. 4. P. 733. 1990.
83. Н.Г. Сенченя, М.Д. Сучкова, К.А. Магер, Т.И. Гусева, Ю.Г. Гололобов. // *Высокомогл. Соединения.* Т. 32Б. С. 524. 1994.
84. Н.Г. Сенченя, П.В. Петровский, Н.В. Климентова, К.А. Магер, Ю.Г. Гололобов. // *Высокомогл. Соединения.* Т. 39А. С. 581. 1997.
85. S. Suzuki, H. Ito, K. Ito, M. Yonezawa. // *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi.* V. 27. P. 1224. 1969.
86. Патент № 49-35608 Япония. 1974.
87. Патент № 30609 Япония. 1974.
88. Патент № 5504252 США. 1996.
89. Патент № 3463804 США. 1969.
90. L. Giral, G. Malicorne, C. Montginoul, R. Sagnes. // *Ann. Pharm. Fr.* V. 43. P. 439. 1985.

91. C.J. Buck. // J. Polym. Sci. V. 16. P. 2475. 1978.
92. Патент № 5931748 Япония. 1987.
93. Патент № 4419740 Германия. 1994.
94. И.И. Кандрор, Б.Д. Лаврухин, И.О. Брагина, М.А. Галкина, Ю.Г. Гололобов. // Журн. общ. химии. Т. 60. С. 2160. 1990.
95. Н.Г. Сенченя, К.А. Магер, Т.И. Гусева, Ю.Г. Гололобов. // Изв. АН. Сер. хим. С. 1339. 1994.
96. Ю.Г. Гололобов, И.В. Черноглазова. // Изв. АН. Сер. хим. С. 997. 1993.
97. В.Н. Хрусталеv, О.В. Шишкин, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков, М.А. Галкина, Ю.Г. Гололобов. // Изв. АН. Сер. хим. С. 2288. 1996.
98. Патент № 6096848 США. 2000.
99. Патент 5821380 США. 1998.
100. И.И. Кандрор, Б.Д. Лаврухин, М.А. Галкина, Ю.Г. Гололобов. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 212. 1992.
101. И.И. Кандрор, Б.Д. Лаврухин, И.О. Брагина, М.А. Галкина, Ю.Г. Гололобов. // Журн. общ. химии. Т. 60. С. 2160. 1990.
102. Г.Д. Коломникова, Д.Ю. Приходченко, П.В. Петровский, Ю.Г. Гололобов. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 1913. 1992.
103. И.И. Кандрор, И.О. Брагина, М.А. Галкина, Т.И. Гусева, Б.Д. Лаврухин, Ю.Г. Гололобов. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 2816. 1991.
104. Б.Д. Лаврухин, И.И. Кандрор, Т.И. Гусева, Н.Г. Сенченя, И.В. Лопатина, К.А. Магер, Ю.Г. Гололобов. // Высокомол. соединения. Т. 32Б. С. 55. 1990.
105. И.А. Гарбузова, Б.В. Локшин, Г.Д. Коломникова, Т.О. Крылова, Ю.Г. Гололобов. // Журн. общ. химии. Т. 65. С. 125. 1995.
106. Патент № 6201088 США. 2001.
107. N. Grassie, G. Scott. Polymer degradation and stabilation. // University press. Cambridge. P. 45. 1985.
108. Z.Z. Denchev, V.S. Kabaivanov. // J. Appl. Polym. Sci. V. 47. P. 1019. 1993.

109. M. Iwanowa, D. Kozew, M. Glushkow, P. Nowakow. // *Plaste Kautch.* V. 26. P. 220. 1979.
110. D. Kozew, V. Iwanowa, P. Nowakow. // *Plaste Kautch.* V. 27. P. 461. 1980.
111. Д.Л. Коцев, В.С. Кабаиванов, П.К. Новаков. // *Докл. Блог. АН.* Т. 33. С. 803. 1980.
112. N. Eijiro. // *J. Adhes. Soc. Jpn.* V. 8. P. 89. 1972.
113. Е.Г. Кипарисова, Т.А. Быкова, Б.В. Лебедев, Т.И. Гусева, К.А. Магер, Ю.Г. Гололобов. // *Высокомол. соединения.* Т. 33А. С. 2602. 1991.
114. D.L. Kotzev, V.S. Kabainov, T.S. Ward, J.E. Grath. // *Polym. Prepr.* V. 21. P. 158. 1980.
115. Ю. Г. Гололобов, А.М. Полякова, К.А. Магер, Т.И. Гусева, Н.Г. Сенченя, И.В. Лопатина. // *Вестн. машиностроения.* Т. 12. С. 29. 1991.
116. Y. Mashiko, M. Yoshoda, M. Koga. // *Polymer.* V. 38. P. 4757. 1997.
117. А. с. 1582638 СССР. 1991.
118. А. с. 1182059 СССР. 1985.
119. Т.И. Гусева, Ю.П. Квачев, К.А. Магер, Ю.Г. Гололобов. // *Всесоюз. конф. "Адгезионные соединения в машиностроении"* (Тез. докл.). Владимир. С. 150. 1989.
120. T.J. Guseva, Yu. P. Kvachev, N.G. Senchenya, Yu.G. Gololobov. // *Russ. Polym. News.* V. 2. P. 3. 1997.
121. D.W. Dreifus, J.T.O'Konnor. // *Adhesion.* V. 4. P. 5. 1993.
122. Патент № 587457 Европа. 1994.
123. Патент № 5288794 США. 1994.
124. V. Vijayalakshmi, J.N. Rupavabi, N. Krishnamurti. // *J. Appl. Polym. Sci.* V. 49. P. 1387. 1993.
125. М.С. Шапиро. Цианакрилатные клеи в травматологии и ортопедии. // *Медицина.* Москва. 1976.
126. R.A. Nelson, D.C. Kram, J.E. Robertson. // *Arch. Surg.* V. 100. P. 295. 1970.
127. И. Хироо. // *Хэмен.* Т. 29. С. 892. 1991.

128. R. Chuanliang, L. Jinhui, Q. Zhaoyin. // *Polym. Mer. Sci. Eng.* V. 56. P. 216. 1987.
129. J.G. Magan, M.P. Hogan, W. Plan, J.G. Lunney. // *Chemtronics.* V. 4. P. 74. 1980.
130. Патент № 6311166 Япония. 1989.
131. C. Chauvierre, M.C. Marden, C. Vauthier, D. Labarre, P. Couvreur, L. Leclerc. // *Biomaterials.* V. 25. P. 3081. 2004.
132. А. с. 1432063 СССР. 1988.
133. А. с. 1452830 СССР. 1989.
134. Патент № 5787404 Япония. 1983.
135. J.G. Magan, M.P. Hogan, W. Plan, J.G. Lunney. // *Chemtronics.* V. 4. P. 74. 1980.
136. Н.К. Матвеева, Ю.М. Львов, К.А. Магер, И.В. Лопатина, Н.Г. Сенченя, Т.И. Гусева, Ю.Г. Гололобов. // *Высокомол. соединения.* С. 444. 1995.
137. Заявка № 58-168674 Япония. 1984.
138. D.M. Keating, J.J. Miller. // *J. Foren. Sci.* V. 38. P. 197. 1997.
139. Справочник химика. Т. 2. С. 1168. 1964.
140. *Catalog Handbook of Fine Chemicals.* Aldrich. P. 1992. 2004.
141. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Белоконь О.В., Киреев В.В. // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* Т. 55. № 3. 2013. С. 369.
142. Дятлов В.А., Тимошенко Н.В., Коледенков А.А., Гребенева Т.А., Киреев В.В., Рустамов И.Р. // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* Т. 55. № 5. 2013. С. 562.