

На правах рукописи

**Дятлов Валерий Александрович**

**Акрилимидобразующие полимеры:  
синтез, свойства и применение**

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

**Москва – 2015**

Работа выполнена на кафедре химической технологии пластических масс ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

**Научный** доктор химических наук, профессор

**консультант:** **Прудсков Борис Михайлович**

заведующий кафедрой химической технологии пластических масс  
Российского химико-технологического университета имени  
Д.И. Менделеева

**Официальные** доктор химических наук, профессор

**оппоненты:** **Черникова Елена Вячеславовна**

профессор кафедры высокомолекулярных соединений Московского  
государственного университета имени М.И. Ломоносова  
доктор химических наук, профессор

**Зеленецкий Александр Николаевич**

заведующий лабораторией Института синтетических полимерных  
материалов имени Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
доктор химических наук

**Шапошникова Вера Владимировна**

ведущий научный сотрудник Института элементоорганических  
соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук

**Ведущая** Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской  
**организация:** академии наук

Защита состоится «09» сентября 2015 г. в 11:00 на заседании диссертационного  
совета Д 212.204.01 при РХТУ им. Д. И. Менделеева по адресу: 125047 г. Москва,  
Миусская пл., д. 9 в конференц-зале ауд. 443.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ  
им. Д.И. Менделеева и на сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.204.01

кандидат химических наук

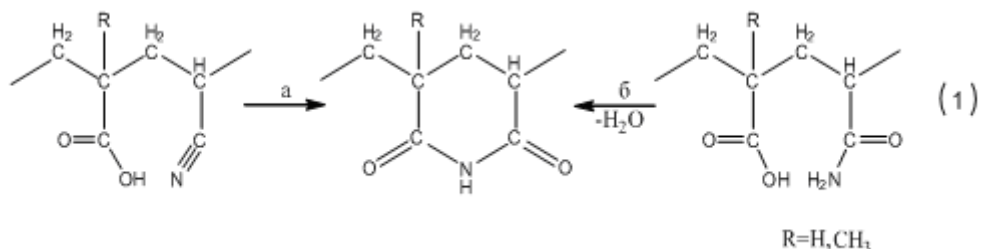
Биличенко Ю.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Алифатические полиимиды с циклами в основной цепи уже много лет привлекают неослабное внимание исследователей, как с практической точки зрения, так и с точки зрения химии полимераналогичных превращений.

По аналогии с ароматическими полиимидами их получают термической внутрицепной имидизацией полимеров предшественников, в качестве которых используют различные акриловые и метакриловые сополимеры, включая сополимеры акриламида (АА) и акрилонитрила (АН) с акриловой (АА) и метакриловой (МАК) кислотами и их эфирами. Используют две основных реакции циклизации: высокотемпературную конденсацию карбоксильных и амидных групп (схема 1б) и низкотемпературную по реакции Риттера конденсацией карбоксильных групп с нитрильными (схема 1а). Обе реакции приводят к образованию сходных по химической структуре полимеров, содержащих имидные циклы в основной цепи:



Все возрастающий интерес к полиакрилимидам как к термостойким конструкционным полимерам обусловлен широким применением композиционных материалов на их основе в высокотехнологичных областях, требующих от изделия сочетания радиопрозрачности, легкости и высокой прочности.

Во-первых, это получение конструкционных пеноматериалов для аэрокосмической промышленности.

Вторым по объему остается производство термостойких оптически прозрачных полимерных стекол, покрытий светодиодов, солнечных батарей, оптических волокон и других материалов для оптоэлектроники.

Третьим является развиваемое в настоящей работе направление по использованию имидизующихся сополимеров в биомедицинских целях.

В работе исследованы четыре типа имидизующихся акриловых сополимеров:

1. безнитрильные, содержащие амидные и карбоксильные группы, имидизующиеся при температуре более 120°С с выделением воды;
2. содержащие нитрильные и карбоксильные группы, имидизующиеся по реакции Риттера при температуре ниже 100°С без выделения низкомолекулярных продуктов;
3. смешанные, содержащие нитрильные, карбоксильные и амидные группы, имидизующиеся в две стадии с использованием обеих вышеуказанных реакций;
4. сополимеры 2-цианакриловой кислоты и ее эфиров, содержащие нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома и имидизующиеся при температуре ниже 50°С и особенно перспективные для биомедицинского применения.

### **Цели и задачи**

Общей целью диссертации явилось установление закономерностей синтеза имидизующихся акриловых сополимеров как из мономерных соединений, так и химическими превращениями гомополимеров (полиакрилонитрила и полиакриламида), выявление взаимосвязей между термической имидизацией и характером распределения функциональных групп в макромолекулах, а также поиск новых областей применения полиакрилимидов, в частности, в высокотехнологичных материалах медико-биологического назначения.

Достижение указанной общей цели потребовало решения следующих конкретных задач:

- установления закономерностей сополимеризации акрилонитрила и метакриловой кислоты в гомогенных и гетерогенных системах и нахождение условий образования сополимеров с предпочтительно статистическим или близким к нему распределением звеньев сомономеров;
- совершенствования способов синтеза акриламидобразующих сополимеров контролируемым гидролизом полиакрилонитрила и полиакриламида, выявление путей регулирования состава и строения сополимеров;
- разработки способов синтеза и очистки новых мономеров – производных 2-цианакриловой кислоты;
- выявления оптимальных условий имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров и разработки прогностических методов расчета предельной степени внутримолекулярной циклизации с учетом состава и характера распределения функциональных групп в макромолекулах;
- создания пенообразующих композиций на основе имидизуемых сополимеров различного происхождения, содержащих пластифицирующие, нуклеирующие, вспенивающие и другие добавки с последующим получением пеноматериалов технического и медицинского назначения;
- выявления особенностей взаимодействия биodeградируемых полимерных имплантатов с организмом и разработки способов контроля скорости биodeградации, кальцификации и защиты от бактериальной инфекции;
- разработки способов синтеза и изучение основных свойств полимерных носителей лекарственных средств, применяемых в комбинации с полиакрилимидными пеноматериалами биомедицинского назначения.

### **Научная новизна**

Синтезированы и охарактеризованы полиакрилимидобразующие сополимеры, содержащие карбоксильные и амидные группы (СПЛ-КА)\*; карбоксильные и нитрильные группы (СПЛ-КН); тройные сополимеры с карбоксильными, амидными и нитрильными группами (СПЛ-КАН); сополимеры 2-цианакриловой кислоты и её эфиров (СПЛ-ЦА).

Впервые установлена возможность использования двухфазных систем на основе несмешивающихся водных растворов полимеров в качестве сред для радикальной сополимеризации акриловых мономеров и анионной полимеризации 2-цианакрилатов. Определены главные принципы перераспределения сомономеров и инициаторов между

---

\* Здесь и далее по тексту: К – кислотные, А – амидные, Н – нитрильные, И – имидные звенья

фазами и найдены условия, позволяющие реализовать основные режимы: растворный, осадительный, микроблочный, эмульсионный и межфазный на поверхности капель микроэмульсии. Найдены условия получения как блочных, так и полностью статистических сополимеров.

Выявлено закономерное возрастание и предельный характер температур стеклования во всех типах сополимеров с увеличением степени внутримолекулярной имидизации, причем температура начала образования циклов колеблется в пределах 50–120°C и понижается в ряду **СПЛ-КА > СПЛ-КАН > СПЛ-КН > СПЛ-ЦА**. Предложен прогностический метод расчета предельной степени имидизации по данным ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии.

Найдены оптимальные режимы двухстадийного способа переработки термореактивных полиакрилимидобразующих сополимеров в пеноматериалы с промежуточным формованием пенообразующей заготовки, позволяющие упростить процесс получения указанных пен.

Предложена и экспериментально обоснована концепция создания активных пористых полиакрилимидных биоразлагаемых тканезамещающих материалов с контролируемой скоростью выделения лекарств в кровотоки и регулируемой скоростью биodeградации.

Установлено химическое строение окисленных звеньев диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы, полученных периодатным окислением соответствующих полисахаридов. В опытах *in vitro* и *in vivo* показана их эффективность в качестве замедлителей биорезорбции коллагена и инсулина.

Найдены условия получения в двухфазных водных средах водонаполненных нанокапсул диаметром 100–800 нм со стенкой из сополимеров **СПЛ-ЦА** и лекарственными веществами внутри. Впервые получены полые частично сшитые нанокапсулы мицеллярного типа диаметром 20–100 нм.

Разработан способ иммобилизации физиологически активных веществ пептидной природы на сополимеры типа **СПЛ-ЦА**, и на примере коллагена установлена возможность его выделения с различной скоростью за счет контролируемой гидролитической деградации сополимера в биологических средах. Найдены условия физического инкапсулирования пептидных лекарств инсулина и окситоцина в наноразмерные частицы и капсулы и изучена динамика выделения инсулина в условиях, моделирующих физиологические. Из сополимера **СПЛ-ЦА** получен полиакрилимидный пеноматериал с открытопористой ячеистой структурой, содержащий нанокапсулы в стенках ячеек пены. В пеноматериале на основе сополимера **СПЛ-ЦА** последний использован в качестве матрицы для иммобилизации коллагена, а также в качестве регулятора скорости биodeградации материала в физиологических средах.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На примере акриловых сомономеров предложен способ сополимеризации в двухфазных водных полимеризационных средах.

Предложена и экспериментально подтверждена концепция создания биорезорбируемых полиакрилимидных материалов для замещения костной ткани с независимым выделением в кровотоки двух лекарственных веществ.

Имидообразующие двойной (СПЛ-КН) и тройной (СПЛ-КАН) сополимеры использованы для получения пенообразующих композиций, легко перерабатываемых экструзией или прессованием в заготовки для вспенивания нагреванием в свободном виде, в прессформе, в заполняемой полости изделия или на выходе из головки экструдера.

Полученные пеноматериалы имеют плотность 20–200 кг/м<sup>3</sup> и прочность на сжатие при 10%-ной деформации в полтора раза выше, чем у импортных аналогов. Образцы сополимеров и пен вместе с описанием методик синтеза переданы в Институт пластмасс им. Г.С. Петрова для изучения возможности масштабирования и дальнейших испытаний.

С использованием поверхностно-активных полицианакрилатов разработаны мицеллярные корпускулярные носители диаметром 20–50 нм для иммобилизации физиологически активных веществ, а также полые водонаполненные носители диаметром 100–250 нм пригодные для создания лекарственных форм биоразлагаемых пептидов. Полисахаридные компоненты носителей использованы для снижения скорости кальциноза биопротезов в кардиохирургии и в качестве средств очистки (лаважа) брюшной полости при разлитом перитоните.

В опытах *in vitro* и *in vivo* показана эффективность частично имицизованного открытопористого пеноматериала с регулируемой скоростью биорезорбции на основе полицианакрилатов в качестве костного имплантата с разноскоростным (бимодальным) выделением двух физиологически активных компонентов, участвующих в ранозаживлении и восстановлении костной ткани.

**Методология и методы исследования.** В работе использованы современные методы синтеза мономеров включая высокотемпературный вакуумный пиролиз на кварцевой поверхности. Физические спектральные методы анализа включая ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>29</sup>Si, <sup>19</sup>F; ГПХ с двойным детектированием; УФ и электронная спектроскопия в видимой области; FTIR; методы визуализации поверхности СЭМ и просвечивающая микроскопия; лазерное светорассеяние; методы определения механических и теплофизических свойств полимеров; термомеханика; методы химического анализа, а также *in vitro* и *in vivo* методы исследования скорости биодеградации, остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств полимеров.

**Положения, выносимые на защиту:** Синтез новых мономеров производных 2-цианакриловой кислоты; получение новых акриламидобразующих сополимеров полимеризацией сомономеров и гидролизом полиакриламида и полиакрилонитрила; новый способ сополимеризации в двухфазных водных средах; прогностический метод оценки влияния химического строения основной цепи сополимеров на предельную степень имицизации при термоллизе полиакрилимидобразующих полимеров; получение конструкционных полиакрилимидных пен; способ регулирования скорости биорезорбции пептидных лекарств; методы инкапсулирования инсулина в водонаполненные капсулы в двухфазных водных системах; результаты исследования возможности биомедицинского применения композиционных поолиакрилимидных пеноматериалов с бимодальным выделением лекарств в качестве костнозамещающих материалов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Отдельные результаты работы доложены на XXV и XXVI Международных конференциях по химии и химической технологии «МКХТ-2011» и «МКХТ-2012» (Москва, Россия, 2011, 2012); Научно-практической конференции «Пеноматериалы» (Москва, Россия, 2012); Международной конференции по химической технологии «ХТ'12» (Москва, Россия, 2012) и VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012» (Санкт-Петербург, Россия, 2012); 8 Union symposium on “Synthetic polymers for medical application” (Kiev, Ukraine, 1989); “International Symposium on Advances in Biomedical Polymers” (Pert, Australia, 1989); “XVII ESAO Congress” (Bologna, Italy, 1990).

Основные результаты исследования по теме диссертации представлены в виде 25 статей, в том числе 17 в журналах, рекомендованных ВАК, а также в виде 13 авторских свидетельств и патентов и 10 тезисов докладов на научных конференциях.

### **Личный вклад автора**

Работа выполнена на кафедре химической технологии пластических масс РХТУ им. Д.И. Менделеева, в лаборатории медицинских полимеров ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, в исследовательском центре компании Tagosei Нагойя Япония, а также в Trinity College и University College of Dublin, Дублин, Ирландская Республика. Часть работы проведена при поддержке РФФИ, грант № 13-03-00850

Вся экспериментальная синтетическая работа выполнена лично автором и руководимыми им студентами и аспирантами. Выбор темы, постановка задач и целей исследования, интерпретация и обобщение полученных результатов, формулирование научных положений и выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору настоящей работы. Биологические испытания на животных, а также исследование биodeградации и других свойств имплантатов выполнены во ВНИИ Физико-химической медицины под руководством к.м.н. И.Н. Большакова и к.х.н. С.М. Насибова, в ИССХ им. А.Н. Бакулева и в ЦИТО им. Н.Н. Приорова под руководством д.м.н. проф. Г.И. Цукермана, д.м.н. Б.А. Фурсова, к.м.н. В.В. Зайцева и Л.В. Зайцева. Термомеханические исследования проведены в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН к.х.н. М.Н. Ильиной. Сканирующая электронная микроскопия и изучение молекулярно-массовых характеристик методом ГПХ выполнено к.х.н. И.Ю. Кутергиной в НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, в исследовательском центре компании Tagosei, Нагойя, Япония, и лично автором. Спектры ЯМР сняты А.О. Ивановым в ИНХС им. А.В. Топчиева РАН, в исследовательском центре компании Tagosei, Нагойя, Япония, в Trinity College и University College of Dublin, Дублин, Ирландия, основная же часть – в лаборатории ядерного магнитного резонанса ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН д.ф.-м.н. В.И. Бахмутовым и д.ф.-м.н. А.С. Перегудовым, а также в РХТУ им. Д.И. Менделеева к.ф.-м.н. В.А. Поляковым и к.ф.-м.н. А.Б. Кудрявцевым, за что автор выражает им глубочайшую благодарность. Кроме того, автор выражает искреннюю благодарность член-корр. АН УССР д.х.н. проф. Ю.Г. Гололобову, д.х.н. проф. В.В. Кирееву, д.х.н. В.И. Малееву, д.х.н. проф. В.А. Васневу, к.х.н. Н.А. Васневой, к.х.н. Н.Г. Сенчене, к.х.н. И.В. Черноглазовой, И.Р. Гольдингу и к.х.н. Т.И. Гусевой за всестороннюю многолетнюю

помощь и поддержку в проведении настоящего исследования. Автор считает своим долгом отметить неоценимую помощь и большой вклад, который внесли в постановку и выполнение диссертации ныне покойные проф. Б.М. Прудсков, проф. А.М. Сладков, к.х.н. К.А. Магер и И.В. Лопатина.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложений. Работа изложена на 496 страницах, содержит 176 рисунков и 56 таблиц. Список использованной литературы включает 375 наименований.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы.

В литературном обзоре проведен анализ публикаций по теме диссертации. Отмечены основные направления исследований в области функциональных полиакрилатов, 2-цианакрилатов, способов их синтеза и полимеров на их основе, полиакрилимидобразующих гомополимеров и сополимеров, а также в области газонаполненных композиционных материалов.

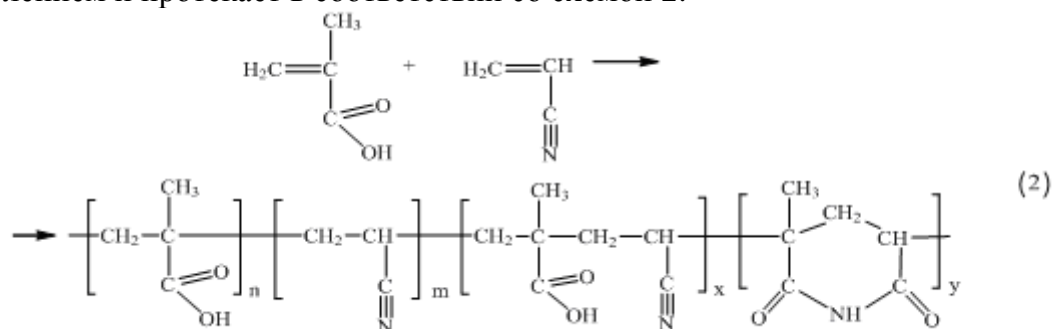
В экспериментальной части описаны методики получения исходных сополимеров, пенообразующих композиций, их формования, вспенивания и отверждения, а также специально разработанные методы количественного анализа состава сополимеров, режимов и способов переработки пенообразующих композиций, их испытаний, а также другие методы исследования, использованные в работе.

В главе результаты и их обсуждение представлены оригинальные результаты по теме диссертации.

В приложении собран фактический и иллюстративный материал, касающийся испытаний на животных имидизирующихся материалов для замещения костной ткани, выполненных в ЦИТО им. Н.Н. Приорова.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**1. Синтез, химическое строение и свойства нитрилсодержащих акриловых сополимеров СПЛ-КН, имидизирующихся при низкой температуре.** Сополимеризацию АН-МАК проводили в условиях радикального, в том числе, окислительно-восстановительного (О-В) инициирования тремя способами: в органических растворителях, в водной среде и в двухфазных водных системах. Были реализованы основные известные режимы: растворный, осадительный, дисперсионный и смешанный. Реакция сопровождается существенным тепловыделением и протекает в соответствии со схемой 2:





Образующийся сополимер содержит в разных сочетаниях микроблоки полиакрилонитрила (ПАН) и полиметакриловой кислоты, последовательности звеньев АН-МАК, способные к имидизации, и звенья полиакрилимиды (ПАИ). Константы относительной активности акрилонитрила ( $r_{АН}=0,19$ ) и метакриловой кислоты ( $r_{МАК}=3,7$ ) отличаются почти в 20 раз. Этим обусловлены проблемы микроблочности и конверсионной неоднородности сополимера по составу.

*Растворный режим сополимеризации АН-МАК* в органических растворителях осуществляли в среде алифатических спиртов, при этом сополимер не выделяется в отдельную фазу вплоть до окончания реакции.

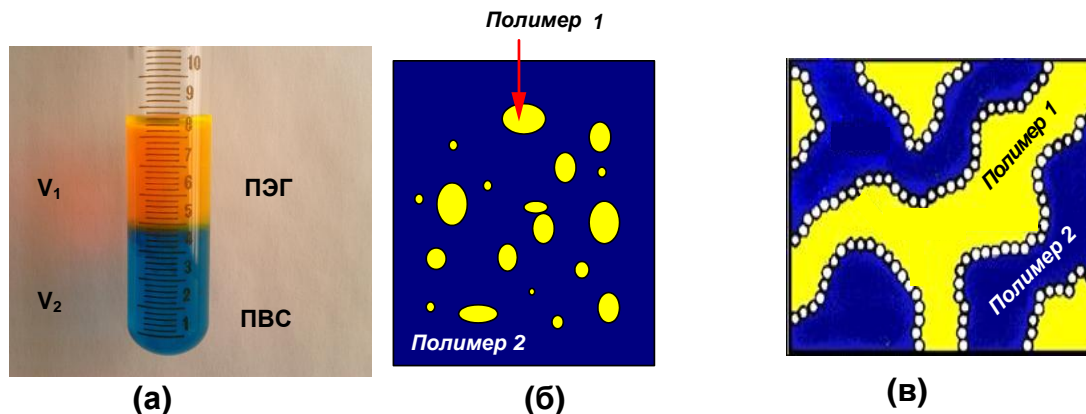
*В осадительном режиме* процесс проводили в толуоле и гептане, в которых образующийся сополимер нерастворим. Его приведенная вязкость практически не зависит от конверсии, что характерно для растворного и осадительного режимов, состав конверсионно неоднороден, меняется в процессе реакции и на завершающих стадиях приближается к составу исходной мономерной смеси.

*Сополимеризация АН-МАК в водной среде* протекает в смешанном режиме. В отсутствие добавок солей металлов она начинается как растворная, однако при конверсии выше 50% сополимер выделяется в отдельную фазу. После 70%-ной конверсии происходит агломерация набухших частиц с образованием блока сополимера (фракция 1). Выход первой фракции повышается с 17 до 85% при увеличении продолжительности процесса от 0,5 до 10 часов. Одновременно наблюдается выпадение из раствора второй фракции продукта (фракция 2), представляющего собой обогащенный звеньями АН сополимер (мольное соотношение звеньев АН:МАК=1.0:0.3, выход 5–15%). Обе фракции растворимы в ДМФА; значения их приведенной вязкости не зависят от продолжительности реакции и находятся в пределах 0,9–1,1 дл/г. Состав основной фракции сополимера существенно меняется с конверсией (АН:МАК от 1:2 до 1:0.8). На первой стадии реакции он обогащен звеньями метакриловой кислоты и растворим в воде. С увеличением конверсии и уменьшением относительной доли звеньев МАК растворимость сополимера в воде ухудшается. Он выделяется в отдельную фазу, и режим сополимеризации меняется с растворного на смешанный дисперсионный. В этом режиме, известном как вариант псевдоживущей сополимеризации, растущий макрорадикал заключен внутри набухшей полимерной частицы, что позволяет добиться существенного увеличения молекулярной массы сополимера.

*Реакция в водно-органических смесях* позволяет улучшить растворимость, однако передача цепи на растворитель и изменение режима негативно влияют на вязкость сополимера. В качестве альтернативы в работе предложено использовать растворы некоторых солей металлов.

*Реакция в слабых растворах  $LiCl$ , либо  $ZnCl_2$*  позволяет избежать образования второй фракции сополимера вплоть до конверсии 85% без ухудшения вязкостных характеристик.

**1.1. Сополимеризация в двухфазных водных средах.** Реакции в многофазных водных средах – новое направление в химии высокомолекулярных соединений.



**Рисунок 1** – (а)-фазовое разделение водных растворов полимеров ПВС/ПЭГ; (б)- образование непрерывной (полимер 2) и дискретной (полимер 1) фаз при смешении растворов полимеров; (в)-образование двуфазной взаимопроницающей системы

До настоящей работы двухфазные водные среды в качестве полимеризационной среды не использовали. Как известно, водные растворы полимеров разной химической природы не смешиваются друг с другом. Это уникальное свойство и такого эффекта нельзя достичь с использованием смесей органических растворителей. При этом можно получать множество фаз, не смешивающихся друг с другом (рисунок 1а). В случае, когда одна из фаз взята в большом избытке, образуется микроэмульсия, содержащая капли дискретной фазы в непрерывной (рисунок 1б). Её устойчивость обратно пропорциональна разнице плотностей фаз. Если объем фаз примерно одинаков, то при их перемешивании образуется динамическая двуфазная (взаимопроницающая) двухфазная полимеризационная среда, растворяющую способность которой можно регулировать (рисунок 1в).

Многофазные водные системы открывают новые возможности синтеза полимеров. Сомономеры можно сконцентрировать в одной фазе, а инициатор в другой, либо развести сомономеры по разным фазам, либо вытеснить на границу раздела (таблица 1). Варьируя пары полимеров в двуфазной системе, можно управлять растворимостью продукта реакции в реакционной среде. Сополимер АН-МАК можно заставить выделиться в самостоятельную фазу, либо, напротив, удерживать в растворе до окончания реакции. Это позволяет реализовать любой режим сополимеризации от растворного и осадительного до эмульсионного, микроблочного и межфазного (таблица 2). Кроме того, изменяя пары полимеров реакционной среды можно менять и тип образующего сополимера от блочного до статистического.

Основные принципы использования двухфазных полимеризационных сред определяли на примерах радикальной сополимеризации АН и МАК с О-В иницированием, а также анионной полимеризации эфиров-2-цианакриловой кислоты, иницированной инсулином в качестве нуклеофила. С помощью этого подхода в настоящей работе были впервые получены в водной среде воднонаполненные нанокapsулы с инсулином, окситоцином и апоморфином внутри.

При проведении реакции учитывали влияние друг на друга и перераспределение между фазами всех компонентов системы. Помимо реакционной среды, в радикальной сополимеризации участвуют еще пять основных компонентов: два сомономера (АН и МАК),

сополимер-продукт и двухкомпонентная О-В иницирующая система. В качестве активаторов О-В системы применяли тетраметиленамин (ТМЭД) и хитозан. Высокомолекулярный хитозан в силу своей полимерной природы легче поддается концентрированию в отдельных фазах.

Применяли три основных подхода к перераспределению между фазами:

1. Перераспределение, зависящее от молекулярной массы полимера. Известно, что чем выше молекулярная масса полимера, тем он хуже смешивается с раствором другого полимера. Это позволяет с одной стороны регулировать растворимость образующегося высокомолекулярного сополимера – продукта реакции, а с другой стороны перемещать между фазами высокомолекулярные компоненты О-В иницирующей системы (хитозан).

2. Перераспределение за счет связывания компонента в полиэлектролитный комплекс с одним из полимеров двухфазной системы.

3. Перераспределение за счет «выталкивания» из раствора одноименно заряженного полимера. Например, выталкивание сополимера АН-МАК из раствора поликислоты (таблица 2, №3 и 4).

Начальные концентрации мономеров в каждой полимерной фазе до их смешения равны, однако после смешения происходит их перераспределение между фазами. Коэффициент распределения  $K_p$  определяли как равновесное отношение концентраций мономера в фазах (таблица 1).

В осадительном режиме реакцию проводили в динамической двунепрерывной двухфазной водной системе поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль (ПВС-ПЭГ) в присутствии О-В иницирующей системы (персульфат аммония-ТМЭД). Как сомомеры, так и двухкомпонентный О-В инициатор растворимы в этой системе без существенного перераспределения между фазами (таблица 1, №2). Образующийся сополимер АН-МАК выпадает в виде твердого осадка и по основным свойствам практически не отличается от продукта осадительной сополимеризации в органических растворителях (таблица 2, №1).

**Таблица 1** – Перераспределение АН и МАК в двухфазных водных системах

№ п/п	Двухфазная водная система Фаза 1-Фаза 2	* $K_p$ (АН)	** $K_p$ (МАК)	Локализация мономера по фазам	
				АН	МАК
1	ПАА-декстран	4,3	8,3	Сконцентрирован в фазе ПАА	Сконцентрирован в фазе декстрана
2	ПВС-ПЭГ	1,2	1,3	Равная концентрация в обеих фазах	Равная концентрация в обеих фазах
3	КМЦ-ПВП	0,12	14,2	Сконцентрирован в фазе ПВП	Сконцентрирован в фазе ПВП

$$*K_p = C_{\text{фаза 1}}/C_{\text{фаза 2}}; **K_p = C_{\text{фаза 2}}/C_{\text{фаза 1}}$$

Растворную сополимеризацию АН-МАК проводили в двунепрерывной двухфазной системе ПАА-декстран. Небольшой коэффициент распределения мономеров между фазами (таблица 1, №1) не влияет существенным образом на условия процесса, при этом все компоненты, включая образующийся сополимер АН-МАК, не теряют растворимости в

реакционной среде до окончания реакции. Веществом, которое препятствует выпадению сополимера из раствора и играет роль своеобразного совместителя, вероятно, является полиакриламид (ПАА). Образующийся статистический сополимер по свойствам аналогичен продукту растворной сополимеризации, полученному в спиртовом растворе (таблица 2, №2).

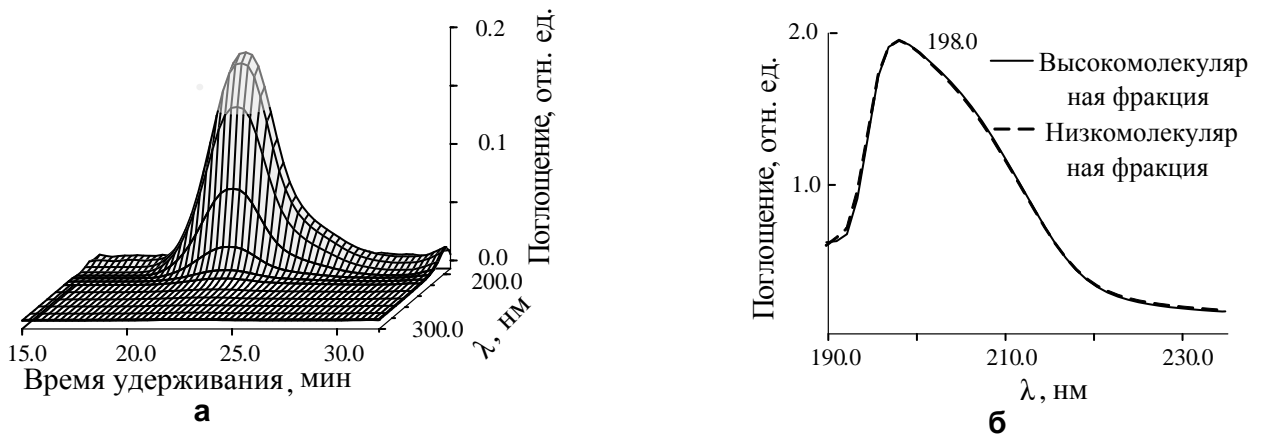
**Таблица 2** – Сополимеризация равномолярных количеств АН и МАК в двухфазных водных средах

№ п/п	Среда для сополимеризации	Тип системы	Режим сополимеризации	Выход%	Мольное соотношение звеньев АН:МАК в сополимере	$\eta_{пр}$ , дл/г (0,5% р-р в ДМФА, 25°C)
1	ПВС-ПЭГ	двунепрерывная (рисунок 1 в)	осадительный	65	1:1.8	1.2
2	ПАА-декстран	двунепрерывная (рисунок 1 в)	растворный	70	1:1.2	0.9
3	ПВП-КМЦ	ПВП фаза-непрерывная КМЦ фаза-дискретная (рисунок 1 б)	дисперсионный	75	1:1.1	3.2
4	КМЦ-ПВП	КМЦ фаза-непрерывная ПВП фаза-дискретная (рисунок 1 б)		78	1:1.0	3.4

В режиме дисперсионной сополимеризации в качестве среды использовали двухфазную систему карбоксиметилцеллюлоза-поливинилпирролидон (КМЦ-ПВП). В этом случае мономеры сконцентрированы в фазе ПВП (таблица 1, №3), персульфат – в обеих фазах, в то время как ТМЭД практически полностью находится в растворе КМЦ. Условия приближаются к «живой» сополимеризации, продукт выделяется в виде набухшего осадка и имеет высокую приведенную вязкость (таблица 2, №3).

**1.2. Молекулярно массовые характеристики сополимеров АН-МАК** Сополимеры, полученные в гомогенных условиях в растворном режиме и в водной среде при малых конверсиях, имеют мономодальное молекулярно-массовое распределение, форма кривой ММР близка к гауссовой. Не обнаружено ни признаков образования смеси гомополимеров, ни зависимости состава от молекулярной массы (рисунок 2а). Распределение хромофорных групп по фракциям носит статистический характер, их электронные спектры одинаковы (рисунок 2б). Изменение режима сополимеризации с растворного на дисперсионный при средней конверсии немедленно отражается на форме кривой ММР. Условия роста макрорадикала внутри набухшей полимерной частицы при дисперсионной сополимеризации близки к живой, что приводит к резкому росту  $M_w$  образующегося сополимера. Его ММР

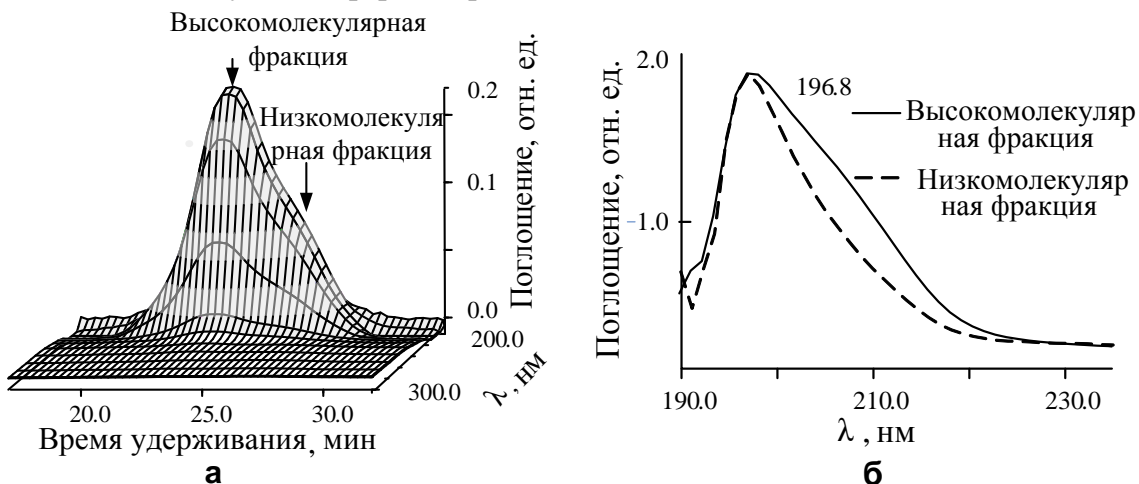
накладывается на основную гауссову кривую, трехмерная хроматограмма искажается, однако выраженной зависимости состава от молекулярной массы, по-прежнему, не наблюдается.



**Рисунок 2** – Трехмерная гелъхроматограмма (а) и УФ спектры фракций (б) сополимера АН-МАК, полученного в гомогенных условиях

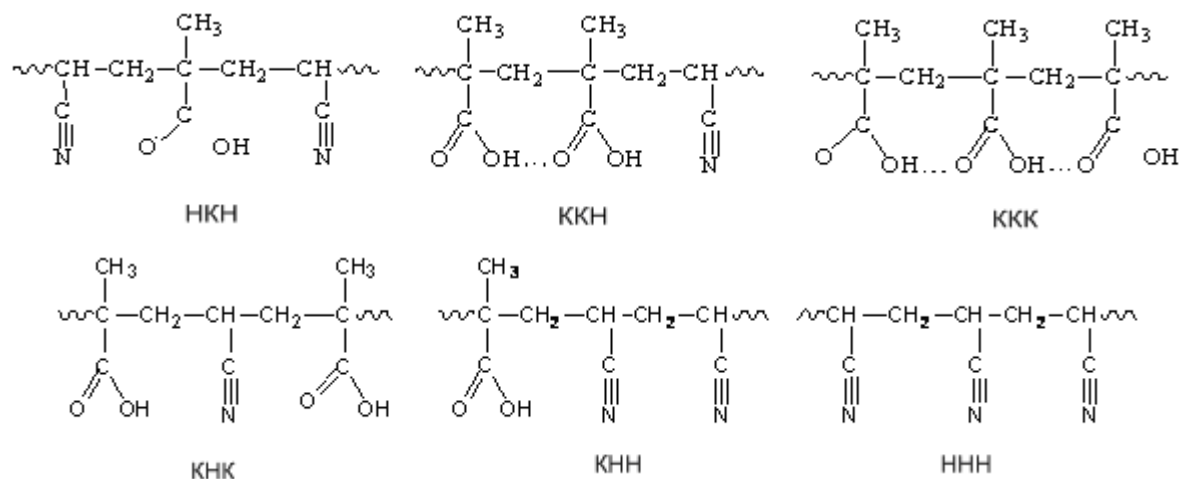
Уменьшение содержания метакриловой кислоты в смеси мономеров сказывается только на завершающей стадии реакции. Режим сополимеризации остается дисперсионным, образуется высокомолекулярный сополимер, обогащенный звеньями акрилонитрила, соответственно растет доля высокомолекулярной фракции и при этом на кривой ММР обнаруживается зависимость состава от молекулярной массы (рисунок 3).

$M_w$  исследованных сополимеров колеблется в пределах от 35 до 390 кДа при коэффициенте полидисперсности 2.2–4.5 и приведенной вязкости 0.5%-ного раствора в ДМФА от 0.3 до 3.5 дл/г. Использование двухфазных водных сред позволяет сохранить неизменным режим полимеризации до конца процесса независимо от конверсии, получить полностью фракционно однородный сополимер с неискаженной гауссовой формой кривых ММР.



**Рисунок 3** – Трехмерная гелъхроматограмма (а) и УФ спектры (б) высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций сополимера АН-МАК, полученного при высоких конверсиях на завершающей стадии реакции в дисперсионном режиме

**1.3. Влияние способа синтеза на микроструктуру основной цепи сополимеров АН-МАК.** Микроструктуру сополимеров оценивали по данным спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . В спектрах с высокой надежностью выделены сигналы функциональных групп, находящихся в разном окружении (Н-звено, образованное акрилонитрилом, К- метакриловой кислотой).

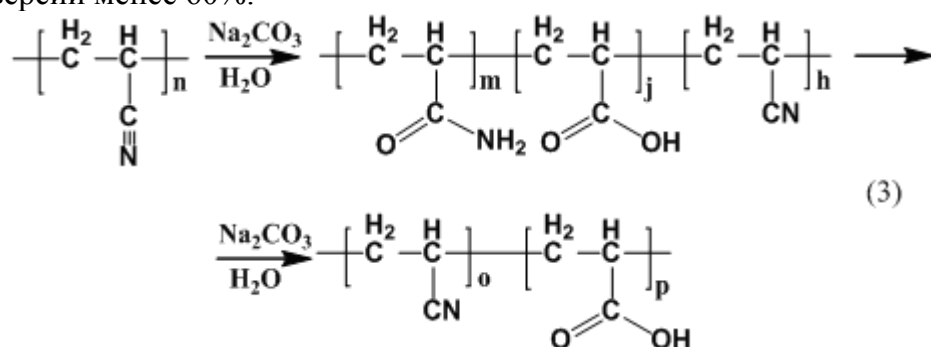


Растворной сополимеризацией в этаноле удастся значительно снизить количество блоков акрилонитрильных звеньев, при увеличении конверсии относительное содержание блоков метакриловой кислоты также уменьшается ниже детектируемого уровня, однако при этом значительно возрастает содержание внутримолекулярных имидных циклов в сополимере, образовавшихся в процессе синтеза (таблица 3). Сополимеризацией в двухфазной водной системе ПАА-декстран удастся получить неимидизованный сополимер с распределением звеньев, близким к статистическому. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре такого продукта лишь в незначительном количестве присутствуют микроблоки акрилонитрильных звеньев и полностью отсутствуют микроблоки метакриловой кислоты и имида.

#### 1.4. Синтез нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КН и СПЛ-КАН полимераналогичными превращениями

Сополимеры получали способом основного гидролиза полиакрилонитрила и полиакриламида. Соотношение звеньев, химическое строение основной цепи и физико-механические свойства сополимера после гидролиза можно изменять в широких пределах, контролируя условия реакции и основность гидролизующего агента.

Гидролиз ПАН 1N водным раствором NaOH при 50°C позволяет получать двойной сополимер акриламида с акриловой кислотой, который постепенно превращается в соль полиакриловой кислоты. Гидролиз избытком соды протекает через стадию образования амида (схема 3) с образованием тройного сополимера акрилонитрила, акриламида и акриловой кислоты при конверсии менее 60%.

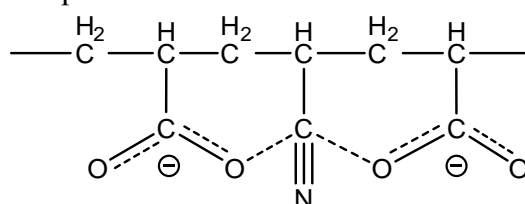


**Таблица 3** – Микроструктура основной цепи, рассчитанная с использованием комбинации данных ИК и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, сополимеров АН-МАК, полученных разными способами

Мольное соотношение АН:МАК в сополимере	Способ синтеза сополимера	Последовательности звеньев	Содержание последовательностей звеньев в сополимере, мол. %
1:1.3	Растворная сополимеризация в этаноле	КНК КНН ННН Н* ККН НКН И**	9 10 22 3 33 12 11
1:1.1	Осадительная сополимеризация в толуоле	КНК КНН ННН Н ККН ККК НКН И	9 8 16 16 25 7 18 2
1:0.8	Сополимеризация в воде	КНК КНН ННН Н ККН ККК НКН И	2 9 25 15 23 10 7 4
1:1.2	Сополимеризация в двухфазной водной системе ПАА-декстран	КНК КНН ННН ККН НКН ККК И	28 7 9 27 28 0 0

\*- микроблоки, содержащие более 3 звеньев Н; \*\*- имидные звенья И

В ходе реакции часть нитрильных групп оказывается дезактивированной соседними с ними карбоксильными группами (эффект соседа) при этом достигается предельное остаточное содержание первых в сополимере.



После гидролиза 60–65% нитрильных групп реакция замедляется, и затем их содержание в сополимере остается неизменным и равным 35–40 мол.%. При этом содержание амидных групп проходит через максимум. Через 8 ч гидролиза сополимер содержит их около 20 мол.%, затем содержание постепенно понижается вплоть до полного исчерпания. Это позволяет синтезировать как тройной АН-АА-АК, так и двойной АН-АК сополимеры. Через 8 ч гидролиза продукт представляет собой тройной сополимер **СПЛ-КАН** с мольным соотношением звеньев АН : АА : АК = 2 : 1 : 2 (таблица 4, №1), который через 48 ч превращается в двойной АН-АК с соотношением звеньев 1 : 2, соответственно. Причем образуется продукт с отчетливой тенденцией к чередованию звеньев (схема 3), что подтверждает отсутствие на ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах мультиплетности сигналов нитрильной и карбонильной групп, характерных для статистических сополимеров подобного типа.

**2. Безнитрильные полиакрилимидобразующие сополимеры СПЛ-КА.** Сополимеры синтезировали гидролизом высокомолекулярных полиакрилонитрила ( $M_w > 950$  кДа) и полиакриламида ( $M_w > 2000$  кДа) водной NaOH. При мольном соотношении ПАН : NaOH = 1 : 0.7 и температуре 75°C через 10 ч образуется двойной сополимер АА-АК с мольным соотношением звеньев 1 : 2. Гидролиз водного раствора полиакриламида (ПАА : NaOH = 1 : 1 и [ПАА] > 1%) при 70°C в течение 3 ч приводит к образованию сополимера с преимущественно равномолярным соотношением звеньев АА и АК, а при кипячении уже через час содержание звеньев АК достигает 60–65%. Гидролиз содой практически не влияет на молекулярно-массовые характеристики сополимеров (таблица 4). При гидролизе щелочью можно использовать суспензии высокомолекулярного ПАН.

**Таблица 4** – Молекулярно-массовые характеристики сополимеров, получаемых гидролизом ПАА и ПАН

№ п/п	Исходный полимер		Условия гидролиза	Сополимер		
	Тип	$M_w$ (кДа)		Тип	$M_w$ (кДа)	$M_w/M_n$
1	ПАН	480	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ , раствор	АН-АК	450	1.8
2	ПАН	950	NaOH, суспензия	АА-АК	710	2.4
3	ПАА	3500	NaOH, раствор	АА-АК	2220	2.6
4	Rohacell				1060	2.6

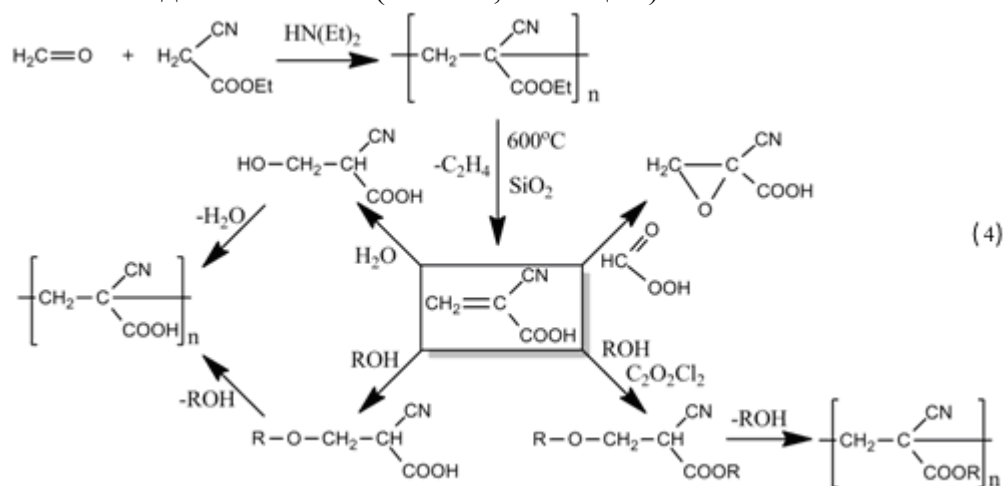
Гидролиз полиакрилонитрила с  $M_w > 500$  кДа затруднителен вследствие ограниченной растворимости, поэтому высокомолекулярный имидизующийся сополимер АА-АК был получен щелочным гидролизом полиакриламидов с  $M_w = 3000$ – $5000$  кДа, для которых таких ограничений нет. Этот продукт имеет вдвое большую молекулярную массу по сравнению с сополимером Rohacell компании Evonic, получаемым блочным методом (таблица 4). В гомогенных условиях, независимо от степени завершенности гидролиза, образующиеся сополимеры имеют распределение звеньев по цепи близкое к статистическому, мономодальное  $M_w$  близкое к гауссовому и фракционно однородны. В гетерогенных процессах фракционная неоднородность наблюдается при низких конверсиях (низкомолекулярная фракция обогащена звеньями акриловой кислоты), затем она нивелируется и полностью пропадает на завершающих стадиях. В целом щелочной гидролиз



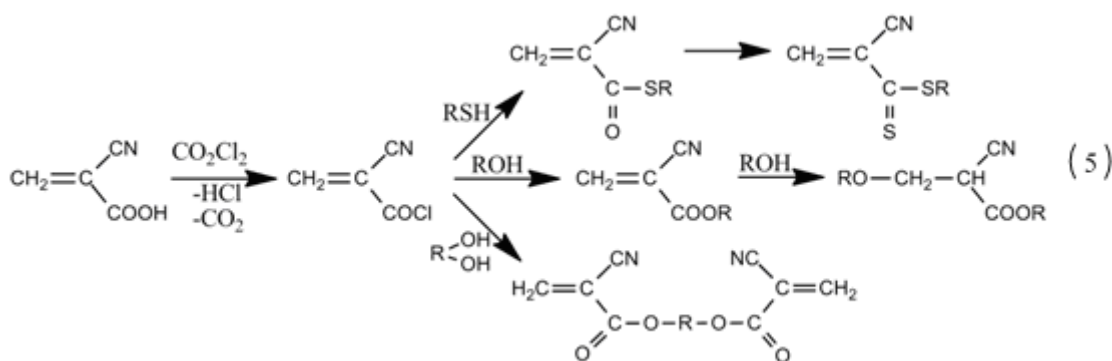
приводит к умеренному понижению молекулярной массы и остается весьма удобным способом, позволяющим получать как безнитрильные АА-АК, так и нитрилсодержащие тройные АН-АА-АК и двойные АН-АК сополимеры регулируемого состава.

**3. Сополимеры, содержащие звенья 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) и её производных.** 2-Цианакриловая кислота и ее сополимеры относятся к разряду малоизученных соединений. До недавних работ Ю.Г. Гололобова считали, что эта кислота – неустойчивое соединение, которое не может существовать в свободном виде. Схема синтеза, предложенная в настоящем исследовании, предусматривает первоначальное получение 2-цианакриловой кислоты пиролизом олигомерной смеси продуктов конденсации формальдегида с этилцианацетатом (схема 4). Затем из ЦАК получали продукты присоединения слабых нуклеофилов по двойной связи – аддукты (схема 4), либо хлорангидрид, который без выделения из реакционной смеси превращали в требуемый эфир, тиоэфир, либо в аддукт (схема 5).

Таким способом в работе синтезировано и охарактеризовано 22 новых неизвестных ранее мономеров, включая: бисцианакрилаты, поверхностно-активные, фторированные и кремнийсодержащие эфиры и 2-циан-2,3-оксипропионовую кислоту, содержащую оксирановый цикл вместо двойной связи (схема 4; таблица 5).



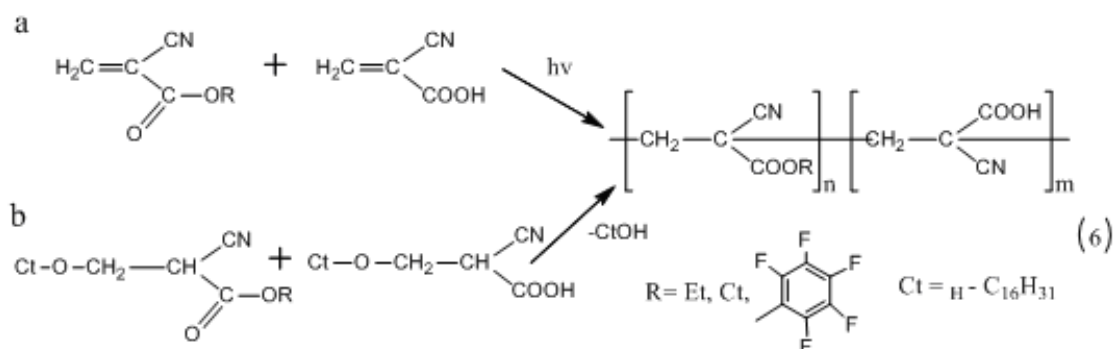
где R= Alk, Ar.



**3.1. Гомополимеризация 2-цианакриловой кислоты и ее сополимеризация с эфирами.** Для синтеза имидизующихся сополимеров использованы две схемы: сополимеризация 2-цианакриловой кислоты и ее эфиров (схема 6а) и поликонденсация продуктов присоединения воды или высших спиртов по двойной связи (схема 6б). Обе

реакции приводят к образованию сходных по химическому строению сополимеров. Сополимеризацию 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) с этил-2-цианакрилатом (ЭЦАК) проводили в условиях обычной для них анионной сополимеризации с иницированием слабыми нуклеофилами, а также радикальной сополимеризацией с перекисным и фотоиницированием в присутствии сенсбилизатора «Irgacure».

Гидролитическая поликонденсация продуктов присоединения спиртов к двойной связи (схема 6b) использована для получения ультратонких полимерных пленок по технологии Ленгмюра-Блоджет и самоорганизующихся нанокapsул малого диаметра 20 – 50 нм мицеллярного типа для медицинского применения. Для этого использовали поверхностно-активные аддукты цетилового эфира.



2-Цианакриловая кислота – сомономер, обеспечивающий дальнейшую имидзацию содержащих ее сополимеров, является сильнейшим ингибитором анионной полимеризации. Смесь эфиров, содержащая более 5% ЦАК в блоке, без нагревания полимеризуется достаточно медленно с образованием продуктов с молекулярной массой  $M_w = 17\text{--}25$  кДа, что существенно ниже, чем у гомополимера этил-2-цианакрилата. Процесс ускоряется при введении нуклеофилов, однако тенденция к понижению молекулярной массы остается (таблица 6), причем сополимеры, содержащие больше 15% звеньев 2-цианакриловой кислоты, растворимы в слабощелочных водных растворах, а более 25% и в нейтральной среде. Образуются фракционно-однородные сополимеры близкие к статистическим. Фотополимеризация с охлаждением в присутствии кислотоустойчивого сенсбилизатора «Irgacure» позволяет несколько повысить молекулярную массу сополимеров (таблица 6).

Таблица 5 – Новые цианакриловые мономеры

№	Формула	Назначение
<b>Бисцианакрилаты</b>		
	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOR} \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{NC} \\ \text{OOC} \end{array} \text{C}=\text{CH}_2$	<b>Сшивающие сомономеры</b>
1	$\text{R} = \begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---Si---O---Si---}(\text{CH}_2)_3\text{---} \\   \quad   \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	
2	$\text{R} = \begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---Si---O---Si---}(\text{CH}_2)_4\text{---} \\   \quad   \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	
3	$\text{R} = \begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{---} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{---C---} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{---} \\   \\ \text{Me} \end{array}$	
4	$\text{R} = \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---O---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$	
5	$\text{R} = \text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$	
6	$\text{R} = \begin{array}{c} \text{CF}_3 \quad \text{CF}_3 \\   \quad   \\ \text{---C---C---} \\   \quad   \\ \text{CF}_3 \quad \text{CF}_3 \end{array}$	
<b>Эфиры с объёмистыми заместителями, тио- дитиоэфиры</b>		
	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOR} \end{array}$	
7	$\text{R} = \text{---}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$	<b>Поверхностно-активные сомономеры</b>
8	$\text{R} = \text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}\text{---} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{---C---C---} \\   \quad   \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	
9	$\text{R} = \text{---C}_6\text{F}_5$	
10	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{C(O)-S-(CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	

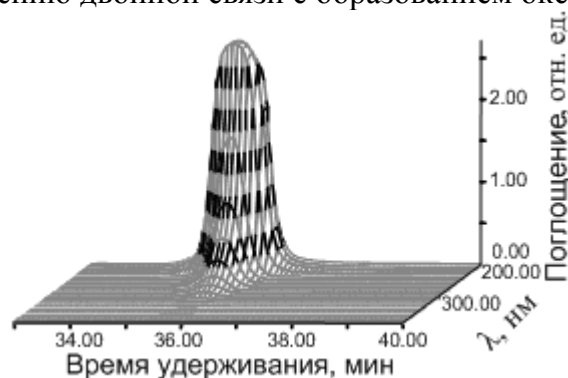
11	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{C(S)-S-(CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	
<b>Смешанные эфиры гликолей</b>		
12	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COO(CH}_2)_2\text{OOC} \end{array} \begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \text{C} \end{array} =\text{CH}_2$	<b>УФ отщепляемые сомономеры</b>
13	$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COO(CH}_2)_4\text{OOC} \end{array} \begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \text{C} \end{array} =\text{CH}_2$	
<b>Продукты присоединения по двойной связи</b>		
	$\text{R}_1\text{---O---CH}_2\text{---CH} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOR}_2 \end{array}$	<b>Поверхностно-активные сомономеры</b>
14	$\text{R}_1 = \text{HC}_{16}\text{H}_{33} ; \text{R}_2 = \text{H}$	
15	$\text{R}_1 = \text{HC}_{16}\text{H}_{33} ; \text{R}_2 = \text{H}$	
16	$\text{R}_1 = \text{HC}_{16}\text{H}_{33} ; \text{R}_2 = \text{HC}_{16}\text{H}_{33}$	
17	$\text{R}_1 = \text{Et} ; \text{R}_2 = \text{H}$	
18	$\text{R}_1 = \text{Et} ; \text{R}_2 = \text{Et}$	
19	$\text{R}_1 = \text{H} ; \text{R}_2 = \text{H}$	
20	$\text{R}_1 = \text{H} ; \text{R}_2 = \text{Et}$	
21	$\text{R}_1 = \text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}\text{---} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\   \quad   \\ \text{---C---C---} \\   \quad   \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array} ;$ $\text{R}_2 = \text{Et}$	
22	$\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOEt} \end{array} \\ \text{---} \text{O} \end{array}$	

**Таблица 6** – Молекулярные массы сополимеров 2-цианакриловой кислоты с ее этиловым эфиром

Состав исходной смеси моль%*		Время 50%-ной конверсии, часы	Инициатор	M <sub>w</sub> , кДа	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
2- ЦАК	ЭЦАК				
0	100	-	H <sub>2</sub> O	65	2.2
5	95	96	H <sub>2</sub> O	25	2.3
5	95	28	ТМЭД	31	2.4
15	85	50	ТМЭД	18	2.7
25	75	20	Фотоиницирование (Irgacure)	33	2.3

\*Состав сополимеров принимали равным составу исходной смеси мономеров

Радикальная сополимеризация смеси 2-цианакриловой кислоты с ее эфирами в условиях инициирования обычными инициаторами (перекись бензоила, ДАК) сопровождается интенсивной имидизацией (схема 2а), при этом, в отличие от гомополимеризации 2-цианакриловой кислоты, заметного декарбоксилирования не наблюдается. Это, вероятно, связано с большим избытком нитрильных групп, которые успевают прореагировать с кислотными раньше начала интенсивного декарбоксилирования. Использование алифатических надкислот не вызывает инициирования вовсе и приводит к количественному окислению двойной связи с образованием оксиановых циклов (схема 4).



*Рисунок 4* – Трехмерная гелихроматограмма поли-2-цианакриловой кислоты, полученной в условиях О-В инициирования

Гомополимер 2-цианакриловой кислоты получали в условиях перекисного и фотоиницирования. В водном щелочном растворе 2-цианакриловая кислота медленно полимеризуется через промежуточное образование продукта присоединения воды по двойной связи (аддукта). На ГПХ смеси пик кислоты постепенно сменяется пиком аддукта, который, в свою очередь, переходит в полимер с M<sub>w</sub>=17 кДа (рисунок 4). Использование О-В инициирования позволяет избежать промежуточного образования продукта присоединения воды по двойной связи и существенно ускоряет процесс.

**4. Имидизация сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КАН и СПЛ-ЦА.** Имидизация нитрилсодержащих сополимеров по реакции Риттера протекает при температуре ниже 100°C и не сопровождается выделением низкомолекулярных продуктов. Ключевым параметром является предельная степень внутрицепной имидизации (ПСВИ), определяющая основные свойства полиакриламида и, в свою очередь, определяемая микроструктурой основной цепи исходных сополимеров. В работе методом ЯМР <sup>13</sup>C исследована имидизация сополимеров,

содержащих микроблоки полиметакриловой кислоты, полиакрилонитрила и полностью неимидизованного статистического сополимера. В качестве модельной регулярной системы, содержащей нитрильную и кислотную группы у одного углеродного атома использовали поли-2-цианакриловую кислоту. Прогностический метод расчета ПСВИ основан на определении относительного содержания имидизующихся диад **КН** и неимидизующихся последовательностей триад ННН и ККК по спектрам ИК и ЯМР  $^{13}\text{C}$  с последующим комбинаторным расчетом.

Доля реакционноспособных диад зависит от типа соседней группы: так 100% нитрильных групп в триадах **КНК** и лишь 50% в триадах **КНН** способны к имидизации. Предельную степень внутримолекулярной имидизации  $x_{\text{пред}}$  находили по формуле:

$$x_{\text{пред}} = x_{\text{КНК}} + 0.5x_{\text{КНН}}$$

где  $x_{\text{КНК}}$  и  $x_{\text{КНН}}$  – мольная доля соответствующих триад в сополимере.

Содержание каждой из последовательностей звеньев в сополимере рассчитывали по формуле

$$x_i = \frac{S_i}{\sum_{i=1}^4 S_i} \cdot x_n,$$

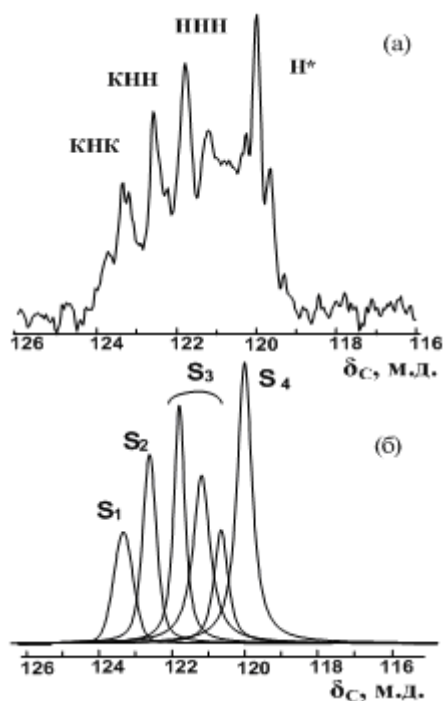
где  $x_n$  – мольная доля акрилонитрильных звеньев в сополимере, определенная методом ИК спектроскопии;  $S_i$  – площади лоренцевских аппроксимаций пиков в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах сополимеров (рисунок 5).

Расчетное значение ПСВИ хорошо согласуется с экспериментальными данными по предельной имидизации после исчерпывающего термолиза сополимеров при температуре  $120^\circ\text{C}$ , исключающей межмолекулярные реакции. При этом образуется растворимый полиакрилимид, а конверсию в реакции  $\gamma_i$  определяли методом ИК-спектроскопии по разнице в содержании нитрильных групп до ( $x_0$ ) и после термолиза ( $x_T$ ):

$$\gamma_i = 100 - \left( \frac{\sum_{i=1}^n x_T / n}{\sum_{i=1}^k x_0 / k} \cdot 100\% \right)$$

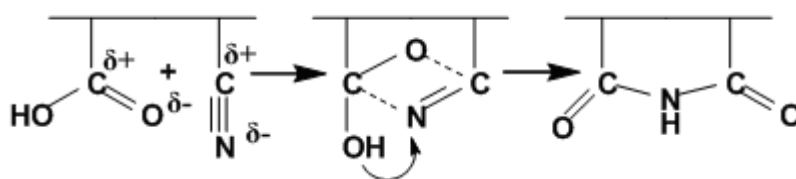
где  $n$  и  $k$  – число обработанных ИК-спектров для исходного и термолизованного сополимера, соответственно.

Оказалось, что ПСВИ сополимера АН-МАК-АИ, не содержащего неспособных к имидизации последовательностей ККК, ННН и Н\*, составляет около 30%. Присутствие блоков акрилонитрильных или кислотных звеньев уменьшает это значение до 17 и 13%, соответственно. Наибольшее значение ПСВИ, равное 42%, получено для поли-2-цианакриловой кислоты и ее равномолярных сополимеров с этилцианакрилатом. В цепях гомополимера поли-2-цианакриловой кислоты реакция происходит с участием двух соседних звеньев, причем циклизация приводит к вынужденному развороту второй пары, при этом образование бициклической структуры невозможно по стерическим причинам. Вследствие этого же ПСВИ гомополимера 2-цианакриловой кислоты и статистического сополимера 2-цианакриловой кислоты с этил-2-цианакрилатом 1:1 мало отличаются друг от друга.



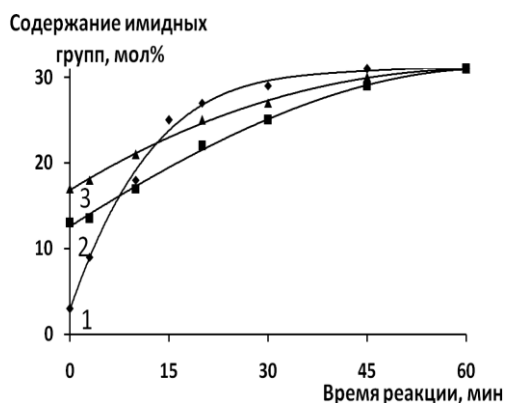
**Рисунок 5** – Область сигналов атомов углерода нитрильной группы (а) – в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре сополимера, содержащего блоки акрилонитрильных звеньев; (б) – лоренцевская аппроксимация спектра

Скорость процесса внутрицепной имидизации при термоллизе нитрилсодержащих сополимеров АН-МАК-АИ зависит как от температуры, так и от их релаксационного состояния. Статистические эквимольные сополимеры АН-МАК имеют  $T_c = 90^\circ\text{C}$ , выше  $350^\circ\text{C}$  они размягчаются с разложением. Характерной особенностью этого типа сополимеров является их способность к имидизации при температурах ниже  $T_c$ . В процессе нагревания при  $60^\circ\text{C}$  возрастает степень имидизации и, соответственно, наблюдается повышение  $T_c$  с 90 до  $150^\circ\text{C}$  (рисунок 7, кривые 2 и 3). При температуре термоллиза  $120^\circ\text{C}$  предварительно частично отвержденные сополимеры, находящиеся в стеклообразном состоянии (рисунок 6, кривые 2 и 3), имидизуются значительно медленнее высокоэластического аналога, в котором реакция практически полностью завершается за первые 15 минут (рисунок 6 кривая 1).

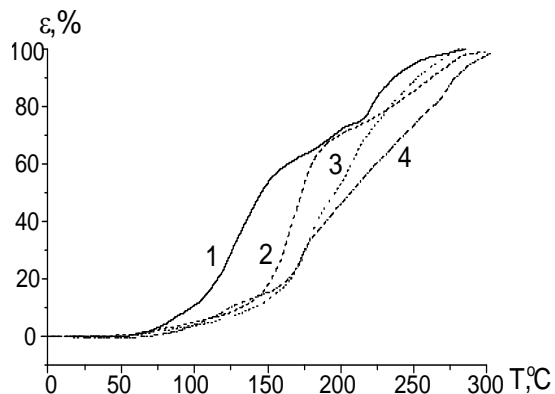


В отличие от стеклообразного в высокоэластическом состоянии взаимодействие соседних функциональных групп облегчено вследствие большей подвижности звеньев, что резко ускоряет процесс.

Сополимеры 2-цианакриловой кислоты и ее эфиров **СПЛ-ЦА** имидизуются при температурах значительно ниже температуры стеклования. Два соседних акцепторных заместителя при четвертичном атоме углерода резко повышают его электрофильность и активируют друг друга в реакции конденсации. В твердой фазе циклизация начинается при температуре ниже  $60^\circ\text{C}$ , что позволяет рекомендовать материалы для применения в контакте с термолабильными биологическими объектами.



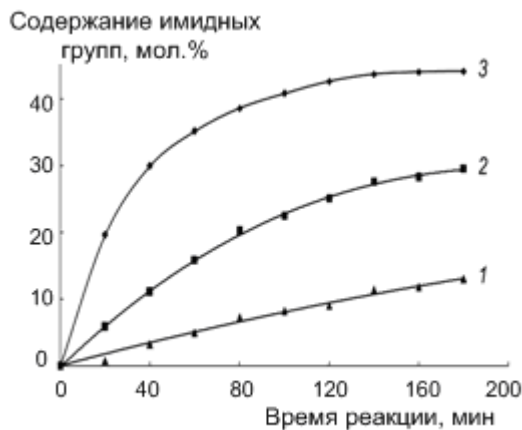
**Рисунок 6** – Рост содержания имидных групп в процессе термолита при  $120^{\circ}\text{C}$  – исходного сополимера в высокоэластическом состоянии (1); частично отвержденных сополимеров АН-МАК-АИ в стеклообразном состоянии с исходной степенью имидизации 13 (2) и 17(3) мол. %



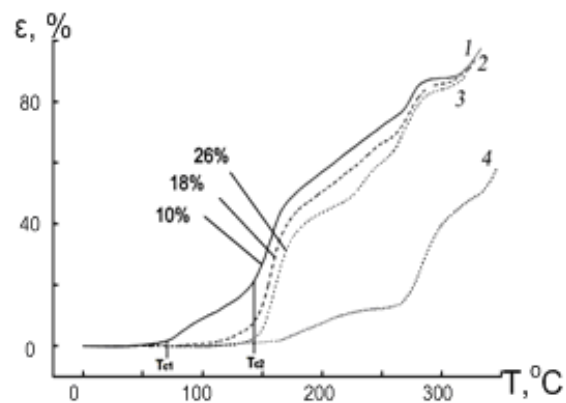
**Рисунок 7** – Термомеханические кривые неимидизованного сополимера АН-МАК (1); сополимера АН-МАК-АИ со степенью имидизации 13 (2), 17(3) и 32 (4) мол. %

В случае безнитрильных акрилимидобразующих сополимеров **СПЛ-КА** для имидизации использована конденсация амидных групп с карбоксильными (схема 1б), протекающая выше температуры стеклования сополимеров и сопровождающаяся выделением воды. Это существенно облегчает контроль свойств и переработку сополимеров в пеноматериалы. В работе исследованы статистические полностью неимидизованные сополимеры **СПЛ-КА** разного состава, полученные щелочным гидролизом высокомолекулярного полиакрилонитрила. В процессе их термолита при температуре выше  $120^{\circ}\text{C}$  содержание имидных групп нарастает до предельного, которое при  $180^{\circ}\text{C}$  достигается за 3 ч (рисунок 8). Изменение релаксационного состояния сополимеров в процессе термолита носит сложный характер. В отличие от нитрилсодержащих аналогов частично имидизованный сополимер **СПЛ-КА** имеет две температуры стеклования (рисунок 9). При низкой температуре  $T_{c1}$  размораживается подвижность неимидизованных последовательностей звеньев, при более высокой температуре  $T_{c2}$  начинает проявляться подвижность участков цепей, содержащих имидные фрагменты. С увеличением степени внутримолекулярной имидизации возрастает жесткость цепи, а с ней повышается и  $T_{c2}$  (рисунок 9 кривые 1–3).

Сопоставление термомеханических характеристик сополимеров **СПЛ-КА** с различным содержанием имидных звеньев позволило оптимизировать содержание пластификатора, а также установить оптимальные температурные режимы переработки и отверждения пенообразующих композиций на основе этих сополимеров.



**Рисунок 8** – Изменение содержания имидных групп в процессе термоллиза СПЛ-КА при 140 (1), 160 (2) и 180°C (3)



**Рисунок 9** – Термомеханические кривые СПЛ-КА с различным содержанием имидных звеньев (цифры у кривых), термолизованных при 140 (1, 2), 160 (3) и 180°C (4)

Смешанные сополимеры **СПЛ-КАН** имидизуются последовательно в две стадии с использованием обеих реакций: циклизации Риттера и конденсации амидных групп с кислотными (схема 1а). К этому типу относятся сополимеры АН-АА-АК, полностью свободные от имидных фрагментов, полученные в настоящей работе щелочным гидролизом полиакрилонитрила. Циклизация за счет взаимодействия нитрильных и карбоксильных групп происходит при температуре ниже 120°C, а амидных групп с карбоксильными – в интервале 120–140°C. Выше 140°C начинаются процессы межцепной имидизации, приводящие к отверждению и сшивке сополимеров; при температуре выше 180°C к ним присоединяются процессы ангидридации.

### 5. Получение полиакриламидных пеноматериалов

Существующий способ получения лучших из имеющихся на рынке авиационных пен Rohacell чрезвычайно дорог, низкопроизводителен и требует применения большого количества ручного труда. На первой стадии сополимеризацией мономеров в блоке между листами силикатного стекла получают листовую заготовку, которую затем вспенивают термоллизом. Производство дешевых изделий из полиакрилимидных пен возможно только с использованием высокопроизводительных способов синтеза и переработки таких, как экструзия со вспениванием сополимера в формующей головке, либо переработкой реактопласта по двухстадийной схеме с промежуточным прессованием монолитной пенообразующей заготовки. Это требует одновременного понижения степени имидизации исходного сополимера и замедления скорости циклизации при нагревании. Лучше всего для этого подходит сополимер **СПЛ-КА** имидизующийся с выделением воды, что облегчает контроль за процессом, приводит к замедлению внутрицепной циклизации и, соответственно, понижению скорости нарастания температуры стеклования при переработке. Контролировать плотность пен помогает введение в композицию быстроотверждающегося нитрилсодержащего сополимера АН-МАК-АИ, плавно повышающего плотность и прочность пеноматериала.

Процесс образования пены из полиакрилимидобразующих реактопластов можно разделить на ряд последовательных стадий.



*Стадия 1. Получение исходной порошкообразной композиции.* В выделенный после гидролиза (или переосаждения) обводненный сополимер (СПЛ-КН, СПЛ-КАН или СПЛ-КА) при температуре 70°C вводили 5–10% щавелевой кислоты, выполняющей функции химического газообразователя и весьма эффективного антипирена, а также 0.5–1.0% нуклеатора – талька, доводили систему до гомогенного состояния, сушили на воздухе и измельчали на ножевой мельнице.

*Стадия 2. Переработка порошкообразной композиции в пенообразующую заготовку прессованием.* Стадия требует установления оптимальной температуры, позволяющей композиции течь, но исключающей преждевременную имидизацию. Для этого использовали временное пластифицирующее действие остаточной влаги в сополимере. Она эффективно понижает температуру размягчения сополимера и одновременно замедляет внутримолекулярную имидизацию. Сополимер с содержанием влаги 5–14 мас.% переходит в высокоэластическое состояние при температуре ниже температуры начала газообразования (температуры разложения щавелевой кислоты) и пригоден для переработки в изделие по двухстадийной схеме. Для контроля влажности пресспорошков в работе предложен способ равновесного увлажнения пенообразующей композиции с использованием влажного активированного угля в качестве источника влаги.

Монолитную пенообразующую заготовку получали прессованием при температуре 50–60°C, так как при более высокой температуре происходит нежелательное частичное вспенивание и отверждение композиции.

Сополимер с влажностью менее 5% размягчается при 130°C. При этой температуре и атмосферном давлении начинает разлагаться щавелевая кислота, и он может быть переработан только по одностадийной схеме экструзией со вспениванием в формующей головке, либо прессованием со вспениванием в прессформе.

*Стадия 3. Низкотемпературная внутримолекулярная имидизация.*

Процесс внутримолекулярной имидизации должен быть полностью завершен до начала разложения химического газообразователя. Результатом этого процесса является резкий рост температуры стеклования сополимера. Предельную степень имидизации и  $T_{c2}$ , определяемую количеством последовательностей звеньев удобных для имидизации, контролировали изменением состава и строения макромолекул исходного сополимера.

*Стадия 4. Вспенивание: разложение химического газообразователя, динамика газовыделения, отверждение и термофиксация пены.*

Температура начала газовыделения должна быть несколько выше температуры начала размягчения, но ниже температуры начала образования сшитой структуры. В работе исследовано 16 различных физических и химических газообразователей. Оптимальным для свободного вспенивания выбрана щавелевая кислота. В блоке сополимера она успевает полностью разложиться за 40–50 мин при 140°C.

При температуре 140°C и выше начинается отверждение сополимера, которое должно быть согласовано с разложением химического газообразователя. Исходный сополимер СПЛ-КА (АА-АК) сохраняет способность к высокоэластической деформации при нагревании до 140°C (рисунок 8, кривые 1 и 2). Выше этой температуры он теряет растворимость, но

продолжает набухать и сохраняет способность к высокоэластической деформации (рисунок 8, кривая 3). Сополимер, термолизованный при 180°C, полностью сшит, не набухает и не способен размягчаться без разложения (рисунок 8, кривая 4). По данным ИК-спектроскопии, кроме этих превращений, при термолизе выше 180°C протекает интенсивная ангидризация карбоксильных групп, остающихся после имидизации.

**Таблица 7** – Напряжение сжатия пен при 10 %-ной деформации

Плотность пены $\rho$ , кг/м <sup>3</sup>	Напряжение сжатия, необходимое для 10%-ной пен на основе сополимеров деформации ( $[\sigma]_{10\%}$ , МПа)			
	СПЛ-КАН (АН-АА-АК) $M_w=690$ кДа	СПЛ-АК (АА-АК) $M_w=710$ кДа	СПЛ-АК (АА-АК) $M_w=2220$ кДа	Rohacell $M_w=1060$ кДа
20	0,09	0,08	-	–
30	0,22	0,20	-	0,20
50	0,68	0,54	-	0,42
80	1,47	1,40	1,80	1,05
110	1,70	2,00	2,40	2,20
210	7,70	7,20	8,00	6,40

По механическим свойствам пеноматериалы на основе сополимеров СПЛ-КАН и СПЛ-АК являются полными аналогами пен марки Rohacell эквивалентной плотности, но оказываются несколько прочнее в тесте на сжатие, особенно в случае более плотных пен.

## **6. Биомедицинское применение нитрилсодержащих полиакрилимидобразующих сополимеров**

Успехи в восстановительной хирургии последних лет убедительно показали, что для синтетических имплантатов недостаточно одной лишь биоинертности. Успешно заместить живую ткань способны лишь биоактивные материалы с множественной функцией, выделяющие лекарства под действием внешних воздействий и изменяющиеся во времени. Причем требования к имплантатам столь разнообразны, что абсолютно невозможно изготовить работоспособный тканезамещающий материал, используя лишь один тип полимера. В работе предложена концепция создания активных тканезамещающих материалов, активно участвующих в регенеративном процессе. При его разработке использовали результаты многолетних исследований в области биологических протезов для сердечно-сосудистой и сорбентов для абдоминальной хирургии. Она реализована на примере костнозамещающего полиакрилимидного биорезорбируемого пеноматериала, выделяющего независимо друг от друга несколько лекарств с различной скоростью. Одновременно использовали три механизма выделения лекарств из имплантата: физическую десорбцию, выделение при деградации полимера – носителя и локальное выделение антибиотика из гелевого слоя под действием внешнего сигнала при бактериальной атаке.

Исходили из следующей концепции, которая была подтверждена экспериментально.

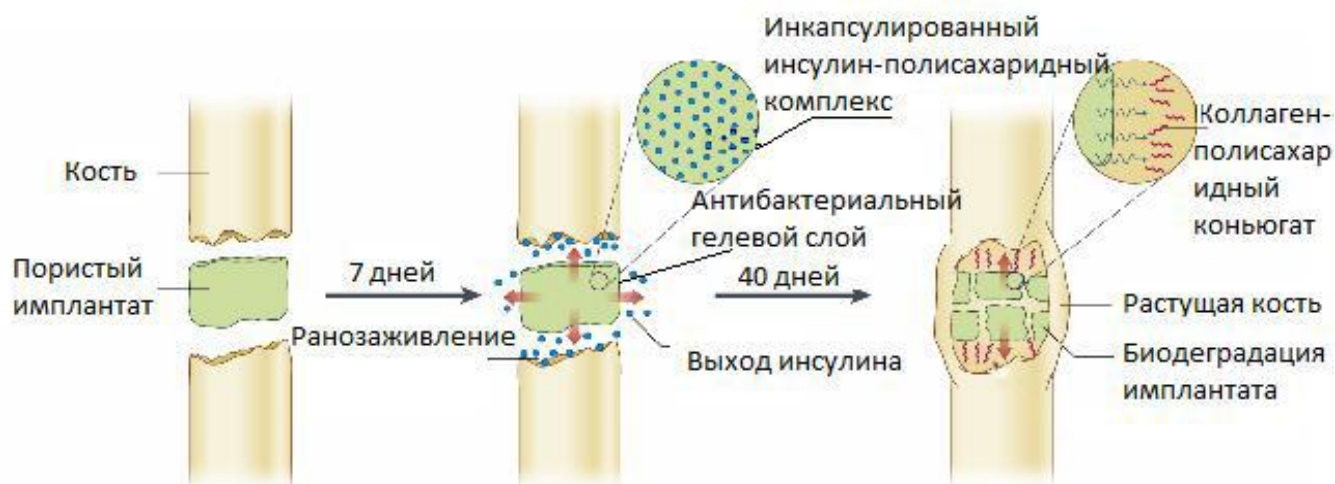
На первом этапе сразу после операции требуется активное участие имплантата в ранозаживлении, в качестве стимулятора которого использовали пептидные гормоны, связанные с полисахаридным замедлителем их биодegradации.

Одновременно начинается значительно более медленная стадия замещения синтетического материала собственной костью, в течение которой необходимо инициировать локальный рост именно костной, а не какой-либо другой ткани. В качестве модели пептидных стимуляторов роста костной ткани класса BMP (Bone Morphogenesis Protein) использовали близкий им по физико-химическим свойствам и молекулярной массе белок – кожный коллаген.

Скорость растворения протеза должна быть по возможности согласована со скоростью его замещения собственной тканью, поэтому коллаген защищали от ферментной деградации присоединением к диальдегидполисахаридам – диальдегиддекстрану (ДАД) и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозе (ДАКМЦ), а скорость биодеградации полиакриламида контролировали изменением степени имидизации и сшивающими бифункциональными мономерами.

Материал должен обладать остеокондуктивными свойствами, позволять костной ткани и кровеносным сосудам прорасти сквозь себя, то есть быть открыто-пористым с размером пор достаточным для прорастания сосудов и закрепления клеток костной ткани.

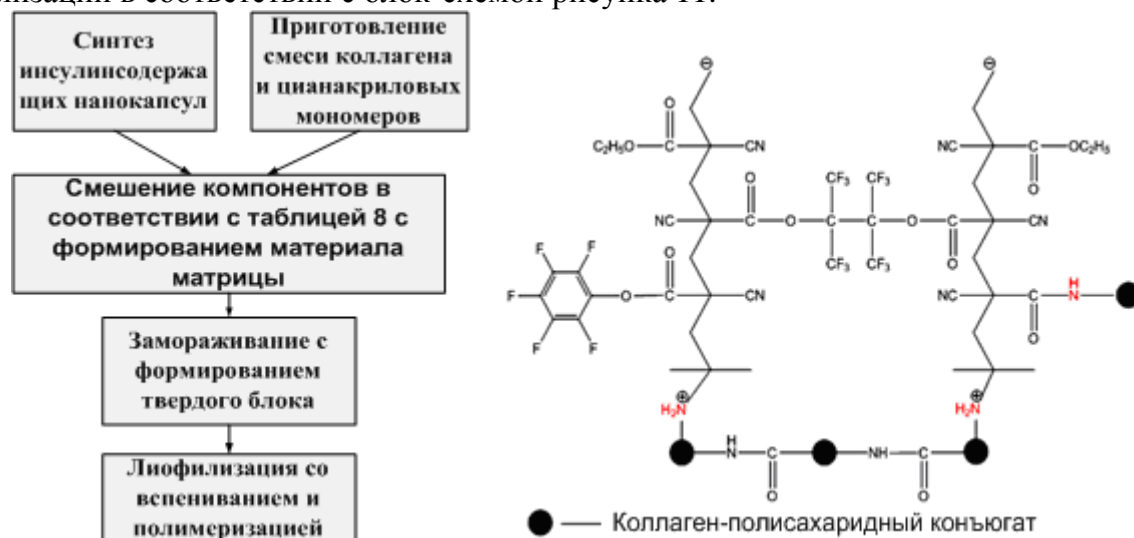
Поверхность композита требуется защитить от бактериальной инфекции и неконтролируемой кальцификации. Синтетический протез не способен сопротивляться бактериальной атаке, как это делает живая ткань, поэтому его необходимо защищать декстрановым гелевым слоем, содержащим ковалентно связанный антибиотик, выделяющийся локально под действием ферментов бактерий. При этом выделение антибиотика происходит только в случае бактериальной атаки, локально в месте атаки, длится ровно столько, сколько необходимо для уничтожения бактерии и прекращается с её элиминированием (рисунок 10).



**Рисунок 10** – Схема функционирования костнозамещающего материала

В качестве основы в работе предложен пористый композит на основе сополимера этил-2-цианакрилата с 2-цианакриловой кислотой и перфторпинакол-бис-2-цианакрилатом; сополимер, содержащий ковалентно-связанный коллаген, а также включенные в полимерную матрицу нанокapsулы, заполненные инсулином. Использование двух вариантов иммобилизации физиологически активных веществ (ФАВ) – ковалентное связывание и физическое инкапсулирование – позволяет осуществлять независимый выход этих ФАВ из

матрицы с различной скоростью. Материал получали блочной анионной сополимеризацией смеси этил-2-цианакрилата с указанными сомономерами, проводимой в присутствии предварительно полученных капсул с последующим холодным вспениванием при лиофилизации в соответствии с блок-схемой рисунка 11.



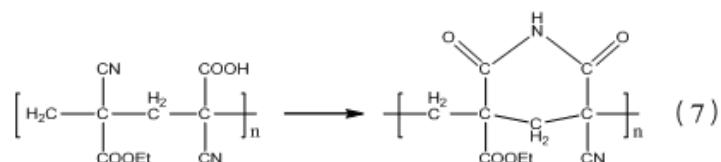
**Рисунок 11** – Блок схема получения пористого композита

Состав и основные функции компонентов указаны в таблице 8. Плотность полученной пены определяется соотношением цианакрилат:вода (таблице 8 и 9).

**Таблица 8** – Исходные компоненты для получения матрицы пористого композита, их количество и функции

Исходные вещества	Масса, мг	Функции
Этил-2-цианакрилат	100	Основной компонент материала матрицы
2-Цианакриловая кислота	0–5	Ингибитор анионной полимеризации, имидизующий агент ( <b>компонент А</b> )
Перфторфенил-2-цианакрилат	0–5	Реакционноспособный сомономер, формирующий сайт ковалентного связывания коллагена в материале
Перфторпинакол-бис-2-цианакрилат	0–5	Регулятор скорости биоразложения материала ( <b>компонент Б</b> )
Инсулинсодержащие нанокapsулы	0–20	Корпускулярный носитель инсулина – стимулятора ранозаживления
Коллаген	0–50	Модельный ФАВ, заменяющий морфогенетические белки BMP
Вода	До 10000	Реакционная среда, порообразователь

Деградацию матрицы можно существенно ускорить добавкой коллагена и замедлить введением ингибиторов. Даже небольшая добавка (3.5 масс.%) перфторпинакол-2-бис-цианакрилата замедляет биодеструкцию с 3 до 14 недель. Вторым эффективным способом уменьшения скорости биодегradации является частичная имидизация сополимера этил-2-цианакрилата с цианакриловой кислотой в соответствии со схемой 7:



**Таблица 9** – Изменение прочностных свойств биомедицинских пеноматериалов при биодegradации in vitro

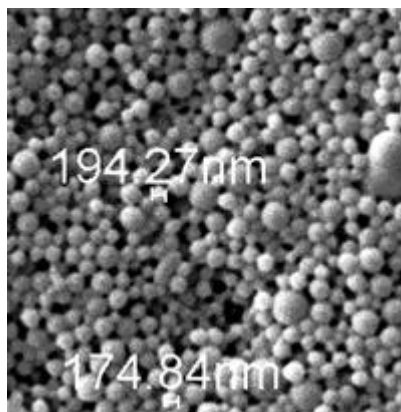
Плотность пены, г/мл	Состав пеноматериала, вес. %			Напряжение сжатия при 10%-ной деформации $[\sigma]_{10\%}$ , МПа	Время потери 50% прочности, сутки*
	Мономер + капсулы	Коллаген	Ингибитор биодegradации А+Б (таблица 8)		
0,1	100	-	-	0,31±0,04	20
0,1	96,5	-	3,5+0	0,31±0,04	35
0,1	96,5	-	0+3,5	0,31±0,04	45
0,1	90	-	5+5	0,37±0,04	>100
0,1	69	31	-	0,27±0,04	7
0,25	62	31	3,5+3,5	1,0±0,15	20
0,018	62	31	3,5+3,5	0,016±0,002	20

\* По изменению прочности пеноматериала после инкубации в растворе коллагеназы pH=6.8–7.4 оценивали биодegradацию

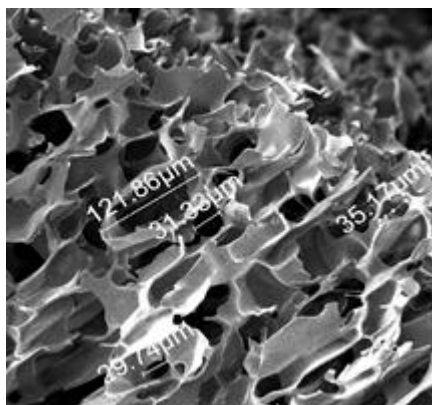
Количество 2-цианакриловой кислоты в композиции определяется требуемой скоростью полимеризации этил-2-цианакрилата и колеблется от 1 до 5 масс. %.

Инсулин-содержащие нанокapsулы для пористого композита получали с использованием двухфазных водных систем полимеризацией этил-2-цианакрилата на поверхности капель дискретной фазы водного раствора декстрансульфата. Средний диаметр частиц составляет около 200 нм (рисунок 12, 1). Вспенивание композита, содержащего капсулы проводили до окончательной полимеризации этил-2-цианакрилата в замороженном блоке. Порообразователем является вода, удаляемая в процессе лиофилизации. При этом образуется открыто-пористый материал с размером пор 50–70 мкм. Размер пор (рисунок 12, 2) и плотность пены определяется количеством воды в замороженном блоке (таблица 9).

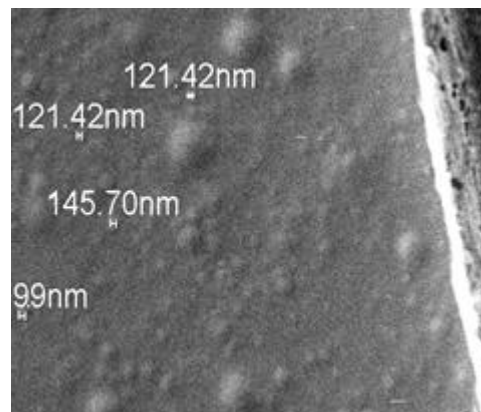
1



2

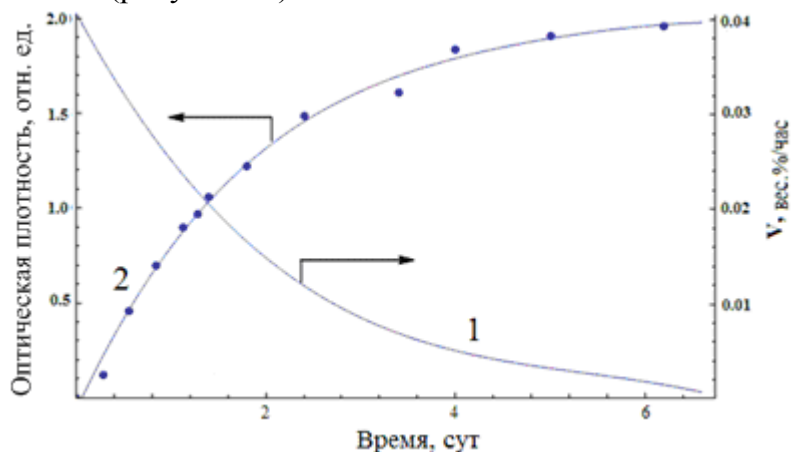


3



**Рисунок 12** – Сканирующие электронные микрофотографии: 1- инсулин-содержащих нанокapsул; 2 – полицианакрилатного пеноматериала; 3 – поверхности его стенки с заключенными в ней нанокapsулами (справа – скол стенки)

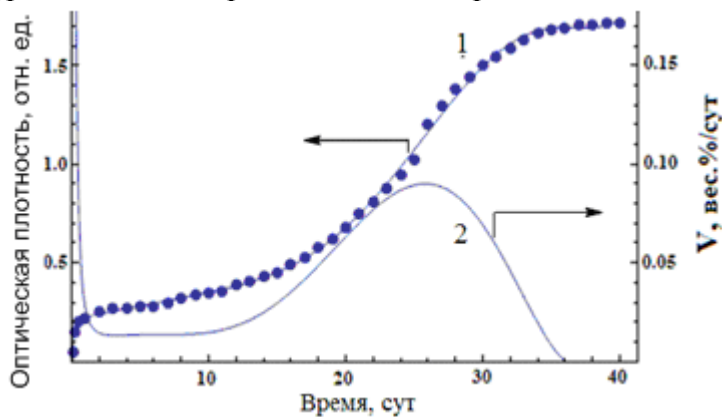
Выделение инсулина из пеноматериала в физиологических условиях происходит за счет диффузии и заканчивается полностью за 6 суток. При этом скорость выделения монотонно убывает (рисунок 13).



**Рисунок 13** – Выделение инсулина из нанокapsул при 36°C (1) и скорость этого процесса (2) по данным УФ-спектроскопии

Динамика выделения коллагена носит значительно более сложный, однако, типичный для полимерных имплантатов характер (рисунок 14). Процесс выделения продуктов деградации коллагена можно условно разделить на четыре последовательные стадии. Начальный участок кривой с высокой скоростью выделения связан с вымыванием из матрицы полимера химически несвязанного абсорбированного коллагена.

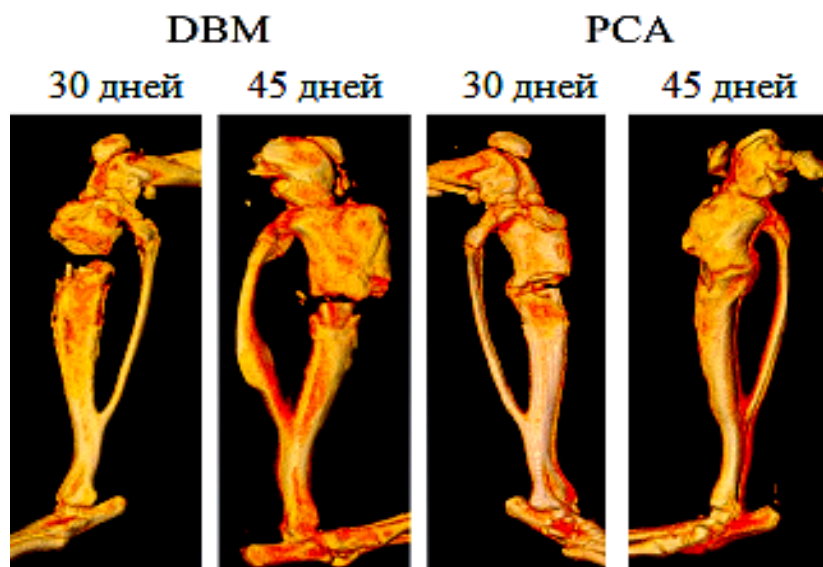
Второй участок – выделение белка с постоянной скоростью, обусловлен биodeградацией полимерной матрицы с поверхности (рисунок 14). На третьей стадии происходит рост скорости выделения коллагена из полимера связанный с увеличением удельной поверхности матрицы и образованием новых пор. В области максимума происходит фрагментация образца и далее скорость выделения падает.



**Рисунок 14** – Выделение коллагена из стенки пористого материала при 36°C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Остеокондуктивные свойства материала определяли *in vivo* на модели избыточного дефекта костной ткани длиной 5 мм, который соответствует отсутствию 10 – 15% общей длины конечности (рисунок 15). Исследования выполнены в ЦИТО им. Н.Н. Приорова к.м.н. В.В. Зайцевым.

Без применения замещающего материала дефект заместиться не может. Пеноматериал помещали в анастомоз между отломками кости крысы. В качестве образца сравнения использовали стандартный деминерализованный костный матрикс. За процессом наблюдали с использованием сканирующего рентгеновского томографа (рисунок 15).



*Рисунок 15 – Рентгеновская томограмма большеберцовой кости крысы через 30 и 45 дней эксперимент. DBM – деминерализованный костный матрикс – контроль, PCSA – композит на основе СПЛ-ЦА*

Процесс воспаления завершился на седьмые сутки, через 30 дней материал замещался соединительной тканью. На 45-ый день животных выводили из эксперимента и определяли osteoconductive 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. Таким образом, материал является биоразлагаемым, подавляющим воспаление, вызывающим ускоренное ранозаживление и обладает osteoconductive свойствами. Модель не является количественной и способна дать только качественные характеристики биосовместимости испытанных материалов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза способных к внутримолекулярной имидизации акриловых сополимеров сополимеризацией соответствующих мономеров [акриловой (АК) и метакриловой (МАК) кислот, акрилонитрила (АН), акриламида (АА), 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) и её производных] или полимераналогичными превращениями гомополимерных полиакрилонитрила и полиакриламида. Предложены способы регулирования содержания и типа последовательностей звеньев в макромолекулах образующихся сополимеров. Установлены оптимальные температурно-временные условия имидизации и проведено их согласование с режимами переработки синтезированных имидобразующих сополимеров экструзией и прессованием. С учетом природы и характера чередования звеньев в цепях макромолекул выявлены оптимальные условия получения из указанных сополимеров пен с регулируемой плотностью и высокими физико-механическими характеристиками, а также биоразлагаемых композиционных пеноматериалов медицинского назначения.

2. При сополимеризации акрилонитрила с (мет)акриловой кислотой независимо от режима процесса (осадительный, растворный, дисперсионный, смешанный) состав образующегося сополимера меняется с конверсией: при высоких конверсиях сополимер, полученный в осадительном и смешанном режимах, содержит до 15 мол.% протяженных

блоков из звеньев акрилонитрила, тогда как в растворе таких блоков не образуется. Независимо от режима процесса при синтезе в сополимере формируется от 2 до 11 мол.% имидных звеньев.

3. На примере радикальной сополимеризации акриловых мономеров и анионной полимеризации 2-цианакрилатов показана возможность использования двухфазных систем на основе несмешивающихся водных растворов полимеров в качестве полимеризационных сред. Сополимеризация акрилонитрила с метакриловой кислотой с преимущественной локализацией сомономеров в дискретной фазе, а инициатора – в непрерывной позволяет реализовать дисперсионный режим полимеризации с образованием свободного от имидных фрагментов сополимера с высокой приведенной вязкостью и распределением звеньев близким к статистическому.

4. Основным гидролизом полиакрилонитрила и полиакриламида синтезированы и охарактеризованы двойные и тройные сополимеры с нитрильными, карбоксильными и амидными функциональными группами. При гидролизе ПАН водным раствором соды вначале образуется тройной сополимер АН-АК-АА, который постепенно переходит в двойной АН-АК. При гидролизе ПАН водной щелочью получены сополимеры АА-АК, мольное соотношение звеньев в которых от 1:1 до 1:2 можно регулировать продолжительностью процесса.

5. Выявлены оптимальные температурно-временные параметры имидизации сополимеров в зависимости от их физического состояния, состава, взаимного расположения функциональных групп вдоль основной цепи и температуры реакции. Начальная температура имидизации понижается в ряду акриловых сополимеров: сополимер кислоты с её амидом (выше 120°C) > тройной сополимер кислота, амид, нитрил (выше 110°C) > сополимер кислоты с нитрилом (выше 60°C) > гомополимер 2-цианакриловой кислоты и сополимеры с её эфирами (выше 40°C).

6. Установлено постепенное повышение температур стеклования сополимеров при увеличении в составе их макромолекул доли имидных циклов. Предельная степень внутримолекулярной имидизации сополимеров, не содержащих микроблоков гомополимеров, достигает 30 мол.%, в то время как наличие микроблоков уменьшает это значение до 13 – 17 мол.%.

7. На основе синтезированных сополимеров получены пенообразующие композиции, содержащие помимо пенообразователя пластификатор, нуклеирующий агент и другие добавки. Пены, полученные прессованием или экструзией указанных композиций, имеют кажущуюся плотность от 0.02 до 0.30 г/см<sup>3</sup> и прочность на сжатие при 10%-ной деформации выше 1 МПа.

8. Разработан способ синтеза ранее недоступных цианакрилатных мономеров: эфиров 2-цианакриловой кислоты и продуктов присоединения к указанной кислоте слабых нуклеофилов по двойной связи. Синтезировано и охарактеризовано 22 новых мономера, включая первых представителей классов перфторированных ароматических и бисцианакрилатов, тиоловых и дитиоловых эфиров, а также поверхностно-активных эфиров и продуктов присоединения жирных спиртов по двойной связи.



9. Предложена концепция создания активных пористых полиакрилимидных биоразлагаемых тканезамещающих материалов с контролируемой скоростью выделения лекарств в кровотоки и регулируемой скоростью биodeградации. Решена задача одновременного независимого выделения из имплантата двух пептидных препаратов (инсулина и коллагена), каждого со своей скоростью за счет физической десорбции и ферментативной деградации полимера матрицы в физиологических условиях.

10. Разработанный полностью синтетический имидизованный открытопористый композит с антибактериальным противокальциновым полисахаридным гелевым покрытием показал положительные результаты при испытаниях в качестве костнозамещающего материала для восстановительной хирургии. Использование полисахаридных полимеров в качестве регуляторов скорости биodeградации пептидов позволяет снизить скорость растворения имплантатов на основе коллагена в опытах *in vivo* при подкожной имплантации крысам.

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

##### Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Гребенева Т.А., Дятлов В.А., Прудсков Б.М., Колотилова Н.В., Киреев В.В. Особенности термолитиза сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой // Пластические массы. 2011. № 7. С. 16-20.
2. 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.
3. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Коледенков А.А., Киреев В.В., Прудсков Б.М., Колотилова Н.В., Особенности гидролиза полиакрилонитрила водным раствором карбоната натрия // Высокомолек. Соед. Б. 2012. Т.54, № 3. С. 491.-493.
4. Дятлов В.А., Киреев В.В., Прудсков Б.М., Тимошенко Н.В., Филатов С.Н. Синтез сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты в водных средах // Пластические массы. 2012. № 6. С. 27-31.
5. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Белоконь О. В., Киреев В.В., Ильина М.Н. Влияние состава полиакрилимидобразующих сополимеров на процесс их переработки // Высокомолек. Соед. Б. 2013. Т.55, № 3. С. 369-376.
6. Дятлов В.А., Тимошенко Н.В., Коледенков А.А., Гребенева Т.А., Киреев В.В., Рустамов И.Р. Влияние строения основной цепи акрилимидобразующих сополимеров на предельную степень их термической имидизации // Высокомолек. Соед. Б. 2013. Т.55, № 5. С. 562-568.
7. Гумникова В.И., Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Круппа И.С., Киреев В.В., Бахмутов В.И. Изучение химического строения диальдегиддекстранов полученных периодатным окислением в различных условиях // Пластические массы. 2013. № 6. С. 44-50.
8. Dyatlov V.A., Rustamov I.R., Grebeneva T.A., Maleev V.I., Gololobov Yu.G., Kireev V.V. Synthesis of 2-cyanoacryloyl chloride and its interaction with O- and S- nucleophiles // Mendeleev Communications. 2013. V. 23. I. 6. P. 356.
9. Дятлов В.А., Гумникова В.И., Гребенева Т.А., Круппа И.С., Рустамов И.Р., Киреев В.В., Малеев В.И. Изучение химического строения диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы, полученной периодатным окислением в различных условиях // Пластические массы. 2013. № 8. С. 6-12.

10. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Коледенков А.А., Прудсков Б.М., Киреев В.В. Особенности процессов вспенивания сополимеров акриламида и акриловой кислоты // Высокомолек. Соед. Б. 2014. Т.56, № 2. С. 162-169.
  11. Rustamov I.R., Dyatlov V.A., Grebeneva T.A., Dyatlov A.V., Zaitsev V.V. and Maleev V.I. Polycyanoacrylate porous material for bone tissue substitution // Journal of Material Chemistry. B. 2014. I 2. p. 4310-4317.
  12. Dyatlov V.A., Kruppa I.S., Mamaeva S.A., Kutergina I.Yu., Gumnikova V.I., Grebeneva T.A., Kireev V.V. Change of Polysaccharide Molecular-Weight Distribution and Fraction Homogeneity After Periodate Oxidation // Chemistry of natural compounds. 2014.V.50. I 6. P. 973-977.
  13. Дятлов В.А., Фурсов Б.А., Зайцев В.В., Гололобов Ю.Г. Новый подход к защите биопротезов от бактериальной инфекции // Доклады. АН УССР. Б. 1987. № 12. С.65-67.
  14. Цукерман Г.И., Фурсов Б.А., Бычкова В.А., Мищенко Б.П., Ярошинский Ю.Н., Зайцев В.В., Дятлов В.А., Матковская Т.А., Зайцев Л.В., Русанов Н.И. Перспективы дальнейшего развития проблемы биопротезирования клапанов сердца // Вестник Российской Академии Наук (Вестник АМН СССР). 1988. № 12. С. 56-60.
  15. Фурсов Б.А., Зайцев В.В., Дятлов В.А., Быкова В.А., Мищенко Б.П., Ярошинский Ю.Н. Перспективы использования биологических тканей в сердечно-сосудистой хирургии // Грудная и Сердечно-сосудистая Хирургия. 1989. № 6. С. 80-82.
  16. Гололобов Ю.Г., Дятлов В.А., Фурсов Б.А., Мищенко Б.П., Зайцев В.В., Розанова И.Б., Соломатина Л.А., Мацуленко Е.Н. Влияние способов химической обработки на кальцификацию, гемосовместимые и иммуногенные свойства ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца // Доклады АН УССР. Б. 1989. № 1. С. 56-58.
  17. Большаков И.Н., Кулаев Д.В., Насибов С.М., Дятлов В.А., Силантьева О.В., Лопухин С.Ю. Афинный лаваж брюшной полости при разлитом перитоните жидкими сорбентами на основешитых декстранов // Хирургия. 1992. № 4. С. 652-654.
- Тезисы докладов на Международных и Всероссийских научных конференциях
18. Dyatlov V.A., Lopatina I.V., Mager K.A., Poliakova A.M., Gololobov Yu.G. Synthesis of polycyanoacrylic nanocapsules - drug carriers // Proceedings of 8th Union symposium on "Synthetic polymers for medical application". Kiev. 1989. p. 65.
  19. Dyatlov V.A., Gololobov Yu.G., Fursov V.A., Zajtsev V.V. A new approach to potection of bioprostheses from infection // Proceedings of "International Symposium on Advances in Biomedical Polymers". Pert, Australia. 1989. p. 76.
  20. Dyatlov V.A., Gololobov Yu.G. Approach to complex protection of bioprostheses from biodegradation // Proceedings of "XVII ESAO Congress". Bologna, Italy. 1990. p. 583.
  21. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых цианакрилатных и бисцианакрилатных адгезивов для стоматологии // Менделеев-2012. Органическая химия: Тез. докл. VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». Санкт-Петербург. 2012. С. 414-415.
  22. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых фторсодержащих эфиров 2-цианакриловой кислоты // Международная конференция по химической технологии ХТ-12. Тез. докл. Москва. 2012. Т. 3. С. 329-331.

23. Гребенева Т.А., Дятлов В.А. Синхронизация процессов при вспенивании термореактивных полиакрилимидов // Химическая технология: Тез. докл. Международной конференции по химической технологии «ХТ'12». Москва. 2012. Т. 3. С. 66-69
24. Тимошенко Н.В., Дятлов В.А. Строение макромолекул сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты // Менделеев 2012. Органическая химия: Тез. докл. VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. Санкт-Петербург. 2012. С. 467-468.
25. Чапала П.П., Дятлов В.А., Долгова А.А., Гумникова В.И. Влияние периодатного окисления на молекулярно-массовые характеристики диальдегидполисахаридов // Химическая технология: Тез. докл. Международной конференции по химической технологии «ХТ'12». Москва. 2012. Т. 3. С. 26-27.
26. Долгова А.А., Дятлов В.А., Чапала П.П., Гумникова В.И. Таутометрия в окисленных звеньях диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы // Химическая технология: Тез. докл. Международной конференции по химической технологии «ХТ'12». Москва. 2012. Т. 3. С. 74-75.
27. Гумникова В.И., Дятлов В.А., Чапала П.П., Долгова А.А. Структура окисленных звеньев продуктов периодатного окисления клинического декстрана «Полиглюкин» // Химическая технология: Тез. докл. Международной конференции по химической технологии «ХТ'12». г. Москва. 2012. Т. 3. С. 300-302.

Авторские свидетельства СССР, патенты РФ и международные патентные публикации

28. Гололобов Ю.Г., Дятлов В.А., Бахмутов В.И., Фурсов Б.А., Мищенко Б.П., Зайцев В.В., Зайцев Л.В. Способ получения сшитых полисахаридных полимеров с включенным в структуру ковалентно связанным амикацином в качестве антисептических покрытий биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Авторское Свидетельство СССР №1545558, 1987.
29. Фурсов Б.А., Севастьянов В.И., Гололобов Ю.Г., Дятлов В.А., Мищенко Б.П., Зайцев В.В., Розанова И.Б., Соломатина Л.А., Зайцев Л.В. Способ предимплантационной обработки биопротезов клапанов сердца. Авторское Свидетельство СССР № 1651890, 1988.
30. Фурсов Б.А., Гололобов Ю.Г., Дятлов В.А., Чайковская С.М., Мищенко Б.П., Зайцев В.В., Ансолис Л.В., Зайцев Л.В. Способ биохимической обработки биопротезов, предотвращающий их инфицирование в организме реципиента. Авторское Свидетельство СССР № 1680148, 1988.
31. Гололобов Ю.Г., Дятлов В.А., Полякова А.М., Магер К.А., Лопатина И.В. Способ получения полицианакрилатных микрочастиц. Авторское Свидетельство СССР №1512977, 1988.
32. Dyatlov V.A., Katz G.A. Polyalkylcyanoacrylate nanocapsules. Int. Application No PCT/IE 93/000005, Int. Publication No WO94/017789, 1994.
33. Dyatlov V.A., Katz G.A. Small diameter nanocapsules, process for their preparation and application thereof. Int. Application No PCT/IE 94/000001, Int. Publication No WO94/015590, 1994.
34. Dyatlov V.A., Katz G.A. Process for the preparation of esters of 2-cyanoacrylic acid and use of the esters so prepared as adhesives. Int. Application No PCT/IE 94/000002, Int. Publication No WO94/015907, 1994.
35. Dyatlov V.A., Maleev V.I. Process for the preparation of 2-cyanoacryloyl chloride and use of the compound so prepared for preparation of esters of 2-cyanoacrylic acid. Int. Application No PCT/IE 95/000017, 1995, Int. Publication No WO95/032183, 1995.

36. Dyatlov V.A., Maleev V.I. Process for the preparation of 2-cyanoacrylic acid. Int. Application No PCT/IE 95/000003, 1995, Int. Publication No WO95/023131, 1995.
37. Dyatlov V.A., Maleev V.I. Intermediates for the preparation of poly(2-cyanoacrylates) and applications of the poly(2-cyanoacrylates) so prepared. Int. Application No PCT/IE 94/000018, 1994, Int. Publication No WO95/026371, 1995.
38. Dyatlov V.A., Maleev V.I., Guseva T.I. Process for the purification of non-enolisable esters with a metallic reagent selected from a metal, metal oxide or metal hydride. Application PCT IE/ 19951000053, 1994. Int. Publication No WO96/014292, 1996.
39. Reiger B., Huhn W., Schnauber T., Moller M., Hanke B., Dyatlov V. Cellylosic polymer compositions. Int. Application No PCT/US 2000/003325, 2000, Int. Publication No WO/2000/047667, 2000.
40. Hanke B., Rieger B., Preuschen J., Dyatlov V. Foam materials comprising linear, isotactic polymers. United States Patent No 6759445, 2001. Int. Publication No WO/2001/027191, PCT/US2000/027132.

Статьи в специализированных журналах и сборниках научных трудов

41. 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.
42. Гребенева Т.А., Дятлов В.А., Киреев В.В. Химическая структура и способы получения аналогов конструкционных пен типа Rohacell // Успехи в химии и химической технологии. 2011. Т. 25. № 2. С. 86-94.
43. Гребенева Т.А., Белоконь О.В., Дятлов В.А. Сопряженные процессы имидизации, ангидридации и газообразования при получении газонаполненных алифатических полиакрилимидов // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 3. С. 81-85.
44. Рустамов И.Р., Карманов П.В., Дятлов В.А. Синтез новых, ранее неизвестных классов цианакриловых мономеров для гидрофобных “мгновенных” клеевых композиций // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 4. С. 80.
45. Тимошенко Н.В., Дятлов В.А. Влияние условий сополимеризации на архитектуру сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 4. С. 110-114.
46. Долгова А.А., Чапала П.П., Круппа И.С., Гумникова В.И., Дятлов В.А. Химическое строение диальдегиддекстранов – полимеров носителей в медицинских композициях для замещения костной ткани // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 3. С. 91-95.
47. Чапала П.П., Долгова А.А., Круппа И.С., Гумникова В.И., Дятлов В.А. Особенности химического строения продуктов гомогенного периодатного окисления карбоксиметилцеллюлозы // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 4 (133). С. 123-126.
48. Дятлов В.А., Рустамов И.Р., Гребенева Т.А., Малеев В.И. Полиакрилимиды, материалы для оптики и теплоустойкие пены и герметики на их основе // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2013. № 6. С. 18.