

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

На правах рукописи

Дятлов Валерий Александрович

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

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Прудсков Борис Михайлович

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	12
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	22
1.1 Основные способы синтеза полиакрилимидов из полимеров предшественников и области использования.....	22
1.1.1 Способы получения полиакрилимидов из полиакрилимидобразующих реактопластов.....	24
1.2 Применение полиакрилимидов в органических стеклах и материалах для оптоэлектроники.....	29
1.2.1 Экструзионные полиакрилимидные стекла, пленки и волокна.....	34
1.3 Газонаполненные полиакрилимидные пластики.....	36
1.3.1 Полиакрилимидные пены из полиэфиракрилатов.....	37
1.3.2 Пенопласты на основе сополимеров акрилонитрила.....	41
1.3.3 Полиметакрилимидные пены: основные области применения, характеристики и способы их получения.....	45
1.3.4 Конструкционная пена Rohacell и ее аналоги.....	52
1.3.5 Химические превращения при получении полиакрилимидных газонаполненных материалов.....	55
1.4 Получение акрилимидообразующих сополимеров из полимеров предшественников.....	60
1.4.1 Синтез сополимеров, содержащих нитрильные, амидные и кислотные звенья, щелочным гидролизом полиакрилонитрила.....	61
1.4.2 Синтез сополимера акриламида и акриловой кислоты щелочным гидролизом полиакриламида.....	65
1.5 Синтез полиакрилимидобразующих сополимеров сополимеризацией мономеров.....	72
1.5.1 Регулирование реакционной способности сомономеров в сополимеризации.....	75
1.5.2 Блочная сополимеризация.....	76

1.5.3 Растворный и осадительный режимы сополимеризации в водных и органических средах.....	78
1.5.4 Применение двухфазных водно-органических и двухфазных водных полимерных систем для сополимеризации бинарных мономерных смесей.....	82
1.6 Общие принципы получения пенопластов.....	85
1.6.1 Состав пенообразующей композиции.....	88
1.6.2 Методы вспенивания и отверждения акрилимидообразующих сополимеров.....	98
1.7 Алкил-2-цианакрилаты.....	103
1.7.1 Имидизация поли-2-цианакрилатов.....	112
1.7.2 Применение 2-цианакрилатов и полиакрилимидообразующих полимеров на их основе.....	112
1.7.3 Композиционные материалы медицинского назначения на основе имидизуемых акриловых полимеров и полисахаридных систем доставки лекарств.....	117
2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	121
2.1 Синтез акриловых сополимеров, содержащих карбоксильные и нитрильные группы (СПЛ-КН) имидизующихся при низкой температуре.....	121
2.1.1 Изучение закономерностей сополимеризации АН и МАК (АК) в гомогенных и гетерогенных системах и нахождение условий образования сополимеров с предпочтительно статистическим или близким к нему распределением звеньев.....	122
2.1.2 Сополимеризация акрилонитрила (АН) и метакриловой кислоты (МАК) в водной и водно-органических средах.....	124
2.1.3 Сополимеризация акрилонитрила и метакриловой кислоты в среде органических растворителей.....	143

2.1.3.1	Сополимеризация АН-МАК в осадительном режиме.....	143
2.1.3.2	Сополимеризация АН-МАК в растворном режиме.....	150
2.1.4	Сополимеризация в двухфазных водных полимерных средах.....	158
2.1.4.1	Концентрирование компонентов инициирующей системы в выбранной фазе.....	164
2.1.4.2	Перераспределение сомономеров между выбранными водными фазами.....	165
2.1.4.3	Контроль растворимости сополимеров АН-МАК в двунепрерывных водных системах.....	168
2.1.4.4	Осадительная сополимеризация АН и МАК в двунепрерывной водной полимеризационной среде.....	169
2.1.4.5	Растворная сополимеризация АН-МАК в двунепрерывных двухфазных водных системах.....	172
2.1.4.6	Дисперсионная сополимеризация АН с МАК в двухфазных водных системах.....	176
2.1.5	Молекулярно массовые характеристики и фракционная однородность сополимеров АН-МАК.....	180
2.1.6	Влияние способа синтеза на строение основной цепи сополимеров АН-МАК.....	183
2.1.7	Синтез сополимеров СПЛ-КН и СПЛ-КАН полимераналогичными превращениями.....	187
2.1.7.1	Изучение закономерностей гомогенного щелочного гидролиза полиакрилонитрила и нахождение условий образования как двойных сополимеров акрилонитрила с акриловой кислотой АН-АК, так и тройных сополимеров АН-АА-АК, содержащих звенья акрилонитрила, акриламида и акриловой кислоты.....	188

2.2 Синтез акриловых безнитрильных сополимеров СПЛ-КА, содержащих кислотные и амидные группы полимераналогичными превращениями.....	199
2.2.1 Синтез сополимеров акриламида с акриловой кислотой АА-АК гомогенным и гетерогенным гидролизом полиакрилонитрила ПАН водной щелочью.....	200
2.2.2 Синтез сополимеров акриламида с акриловой кислотой АА-АК щелочным гомогенным гидролизом высокомолекулярного полиакриламида ПАА.....	202
2.3 Молекулярно-массовые характеристики и фракционная однородность сополимеров СПЛ-КА, СПЛ-КН и СПЛ-КАН, полученных полимераналогичными превращениями из полиакриламида ПАА и полиакрилонитрила ПАН.....	205
2.4 Синтез сополимеров, содержащих нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома СПЛ-ЦА, синтез 2-цианакриловой кислоты, её эфиров, и сополимеров с этил-2-цианакрилатом.....	208
2.4.1 Синтез 2-цианакриловой кислоты ЦАК.....	210
2.4.2 Разработка способа синтеза 2-цианоакрилоилхлорида – основного интермедиата в синтезе эфиров 2-цианакриловой кислоты.....	217
2.4.3 Получение исходных мономеров для полиакрилимидобразующих сополимеров СПЛ-ЦА и других мономеров цианакрилатного типа.....	221
2.4.4 Синтез полиакрилимидобразующих гомо- и сополимеров СПЛ-ЦА	229
2.5 Разработка метода количественного определения состава акрилимидообразующих сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КА, СПЛ-КАН и СПЛ-ЦА Фурье ИК-спектроскопией	234
2.6 Синтез полиакрилимидов из полимеров предшественников.....	241
2.6.1 Определение предельно возможной степени внутримолекулярной имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров.....	243

2.6.2 Способы и температурные режимы внутрицепной имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров.....	255
2.6.2.1 Низкотемпературная имидизация нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-ЦА.....	256
2.6.2.2 Имидизация нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КН.....	260
2.6.5 Высокотемпературная имидизация полиакрилимидобразующих смешанных сополимеров СПЛ-КАН и безнитрильных сополимеров СПЛ-КА.....	265
2.6.5.1 ИК-Фурье методы исследования химических превращений, происходящие при термолизе сополимеров, содержащих нитрильные, кислотные, амидные и имидные функциональные группы в различных сочетаниях.....	266
2.6.3.2 Синтез полиакрилимидов высокотемпературной имидизацией смешанных сополимеров СПЛ-КАН.....	272
2.6.3.3 Особенности высокотемпературной имидизации безнитрильных сополимеров СПЛ-КА.....	276
2.7 Термомеханические характеристики акрилимидобразующих сополимеров СПЛ-КН и СПЛ-КА.....	283
2.8 Получение полиакриламидных конструкционных пеноматериалов...	288
2.8.1 Оптимизация условий протекания последовательности процессов, происходящих при переработке и вспенивании пенообразующих композиций на основе сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КАН и СПЛ-КА.....	290
2.8.2 Прочностные свойства конструкционных пеноматериалов на основе сополимеров СПЛ-КА, СПЛ-КАН, СПЛ-КН и их смесей в сравнении с конструкционной пеной Rohacell.....	301
2.9 Биомедицинское применение полиакрилимидов на основе нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-ЦА.....	303

2.9.1 Основные принципы и технологические приемы, использованные при создании полиакрилимидных тканезамещающих материалов.....	306
2.9.2 Синтез полимерной матрицы на основе сополимера СПЛ-ЦА для получения пористого полиакрилимидного костнозамещающего имплантата.....	312
2.9.2.1 Ковалентное связывание коллагена с материалом матрицы.....	314
2.9.2.2 Контроль молекулярной массы полиакрилимидного сополимера матрицы и скорости ее биоразложения.....	316
2.9.3 Синтез инсулина и коллагена, ковалентно связанных с полисахаридными полимерами носителями диальдегиддекстраном и дегидкарбоксиметилцеллюлозой.....	319
2.9.3.1 Изучение в опыте <i>in vitro</i> скорости ферментативного гидролиза коллагена и продуктов его взаимодействия с диальдегидполисахаридами.....	326
2.9.4 Синтез полимеров для биodeградирующего антибактериального гелевого слоя.....	329
2.9.5 Инкапсулирование инсулина в воднонаполненные нанокапсулы с использованием двухфазных водных сред.....	331
2.9.6 Получение биodeградирующего открытопористого полиакрилимидного костнозамещающего материала с бимодальным выделением лекарств.....	335
2.9.6.1 Бимодальное выделение лекарств из полиакрилимидного костнозамещающего пеноматериала.....	338
2.9.6.2 Изучение токсичности и скорости биodeградации полиакрилимидного пеноматериала <i>in Vitro</i> по скорости падения прочности.....	340
2.9.6.3 Токсичность и безопасность цианакрилатных капсул и полиакрилимидного материала в опытах <i>in vitro</i>	343

2.9.7 Биологические испытания полиакрилимидных костнозамещающих пеноматериалов в опытах <i>in vivo</i>	345
2.9.7.1 Изучение в опытах <i>in vivo</i> скорости биodeградации полимерного конъюгата коллагена с диальдегидполисахаридами.....	345
2.9.7.2 Исследование способности имплантата вызывать рост клеток и их дифференциацию в клетки костного пути регенерации.....	350
2.9.7.3 Способность полиакрилимидного пористого имплантата прорастать костной тканью в опыте <i>in vivo</i> (остеокондуктивные свойства).....	351
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	357
3.1 Характеристики исходных соединений.....	357
3.2 Методики получения и исследования гомо и сополимеров.....	366
3.2.1 Синтез гомополимеров АН и МАК для разработки методики количественного определения состава сополимеров ИК-спектроскопией.....	366
3.2.2 Синтез сополимеров АН-МАК сополимеризацией в водной среде...	367
3.2.3 Синтез сополимера АН-МАК сополимеризацией в толуоле и гептане.....	369
3.2.4 Синтез сополимера АН-МАК в спиртовом растворе.....	370
3.2.5 Синтез сополимера АН-МАК в двухфазной системе «водный раствор ПАА/водный раствор декстрана».....	371
3.2.6 Синтез поли-2-цианакриловой кислоты.....	373
3.2.7 Синтез исходных гомополимеров акрилонитрила и акриламида для гидролиза.....	374
3.2.8 Синтез сополимера АН-АА-АК (СПЛ-КАН) гидролизом полиакрилонитрила водным раствором карбоната натрия.....	375
3.2.9 Синтез сополимера АА-АК (СПЛ-КА) гидролизом полиакрилонитрила водным раствором щелочи.....	376
3.2.10 Термолиз гомополимеров и сополимеров.....	378

3.2.11 Синтез диальдегидполисахаридов.....	378
3.2.12 Синтез ковалентных белково-полисахаридных конъюгатов - гликопротеинов. Синтез гликопротеина на основе натриевой соли диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и коллагена.....	379
3.2.13 Получение поли-2-цианакрилатных нанокапсул с инсулином.....	382
3.2.13.1 Приготовление пористого полиакрилимидного материала, содержащего нанокапсулы с инсулином.....	383
3.3 Методы количественного определения.....	383
3.3.1 Методика количественного определения состава сополимеров АН-МАК методом просвечивающей ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье.....	383
3.3.2 Спектрофотометрический метод определения концентрационного перераспределения мономеров по фазам в двухфазных водных системах.....	389
3.3.3 Метод количественного определения относительного содержания последовательностей звеньев АН, МАК и имидных звеньев в сополимере с использованием метода ЯМР ^{13}C спектроскопии.....	402
3.3.4 Методика расчета предельной степени внутримолекулярной имидизации по данным ИК-спектроскопии.....	408
3.3.5 Определение мольного соотношения звеньев АН:МАК в сополимере титрометрическим методом и содержания карбоксильных групп в сополимерах СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН.....	409
3.3.6 Метод определения содержания имидных звеньев в термолизованном сополимере СПЛ-КА по потере массы при термолизе.....	410
3.3.7 Метод количественного определения содержания нитрильных групп в сополимерах СПЛ-КАН и СПЛ-КН в процессе гидролиза.....	412
3.3.8 Способ определения содержания ангидридных звеньев после термолиза сополимеров СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН.....	415

3.3.9 Способ количественного определения содержания альдегидных групп в диальдегидполисахаридах методом обратного иодометрического титрования.....	415
3.3.10 Метод определения скорости выхода оксипролина при ферментативном гидролизе коллагенсодержащих полиакрилимидных материалов.....	416
3.4 Физические методы исследования сополимеров.....	420
3.4.1 Определение молекулярно-массовых характеристик полимеров.....	420
3.4.2 Гель-проникающая хроматография гомо- и сополимеров.....	422
3.4.3 Термомеханические исследования сополимеров.....	424
3.4.4 Определение температуры стеклования сополимеров.....	424
3.4.5 Определение содержания воды в сополимерах.....	425
3.5 Спектральные методы исследования.....	425
3.6 Приготовление и испытания полиакрилимидных пеноматериалов....	427
3.6.1 Приготовление пенообразующих композиций.....	428
3.6.2 Прессование пенообразующих заготовок и их вспенивание.....	429
3.6.3 Определение плотности пен.....	430
3.6.4 Анализ прочностных свойств пеноматериалов.....	430
3.6.5 Оценка устойчивости пеноматериала к биодegradации в опытах <i>in vitro</i> по уменьшению прочности образцов при гидролизе.....	431
3.6.6 Определение размера и характера пор в пеноматериалах.....	431
3.7 Оценка токсичности полиакрилимидных пеноматериалов их компонентов и продуктов биодеструкции	432
3.8 Исследование устойчивости материалов к биодegradации в опытах <i>in vivo</i> методом подкожной имплантации крысам.....	432
3.9 Исследование остеокондуктивных свойств материалов в опытах <i>in vivo</i>	436
3.10 Исследование остеоиндуктивных свойств полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств в опытах <i>in vitro</i> ...	439

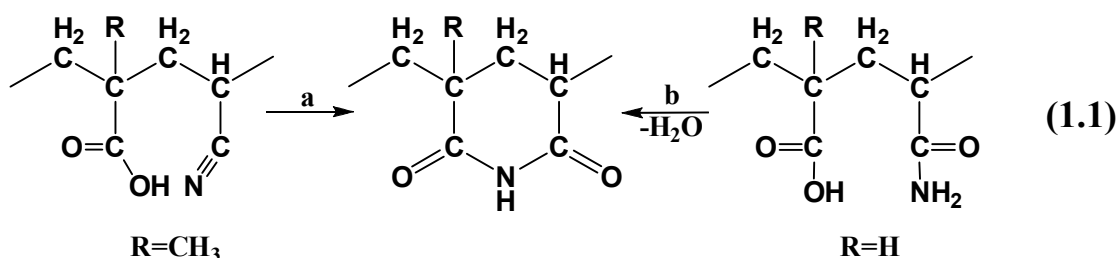
3.10.1 Оценка результатов исследования <i>in vitro</i> влияния полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств на пролиферативную и дифференцировочную активность клеток.....	441
3.11 Комплексные исследования <i>In vivo</i> полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств на экспериментальной модели сегментарной резекции большеберцовой кости крысы.....	444
3.11.1 Оценка результатов комплексного исследования <i>In vivo</i> биоактивности полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств на экспериментальной модели сегментарной резекции большеберцовой кости крысы.....	446
ВЫВОДЫ.....	451
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	454
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	456
ПРИЛОЖЕНИЕ А Протокол биологических испытаний.....	489

ВВЕДЕНИЕ

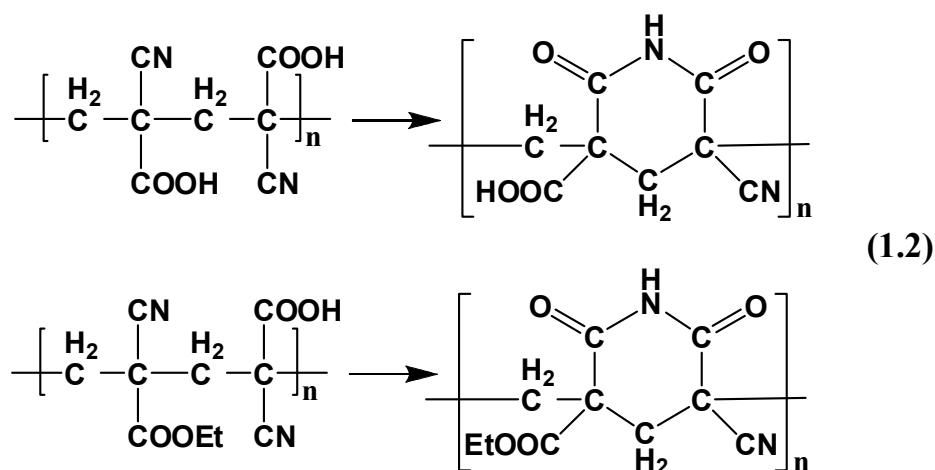
Актуальность темы.

Алифатические полиимиды, с циклами в основной цепи уже много лет привлекают неослабное внимание исследователей, как с практической точки зрения, так и с точки зрения теории 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 карбоксильной и амидной групп (схема 1.1 б) и низкотемпературную по реакции Риттера конденсацией карбоксильной группы с нитрильной (схема 1.1 а). Обе реакции приводят к образованию сходных по химической структуре полимеров.



Особое место, как по свойствам, так и по способу получения занимают полимерные производные 2-цианакриловой кислоты (ЦАК), содержащие нитрильную и карбоксильную группу у одного углеродного атома (схема 1.2).



Имидизация подобных полимеров ранее не исследовалась, а их использование для получения полиакрилимидов стало возможным совсем недавно после разработки способа синтеза 2-цианакриловой кислоты.

Материалы на основе полиакрилимидов по теплостойкости и прочностным свойствам занимают промежуточное положение между поли (мет)акрилатами и ароматическими полиимидами. Несмотря на то что, они имеют существенно меньшую теплостойкость по сравнению с ароматическими аналогами, их широко применяют в различных областях. Динамика роста производства показала, что их рыночный потенциал далеко не исчерпан. К традиционным областям применения полиакрилимидов как теплостойких конструкционных полимеров в последние годы добавились новые направления использования их полезных свойств.

В целом области применения можно разделить на три группы.

Во-первых это получение газонаполненных полимерных композиционных материалов, которые широко используются в высокотехнологичных областях, требующих от изделия сочетания радиопрозрачности, легкости и высокой прочности [1-4]. Конструкционные материалы, изготовленные из полиметакрилимидных (ПМИ) пен по сэндвич-технологии обладают выдающимися прочностными характеристиками при малом весе, способны длительное время нести статическую нагрузку и широко используются для изготовления деталей планера, вертолетных лопастей и корпуса ракет в самолето- и ракетостроении, при производстве спортивного инвентаря, а также ряде других областей. Мировым лидером в производстве ПМИ пен является компания Evonik,

выпускающая пеноматериал Rohacell [5-8]. Для его получения используют продукт блочной сополимеризации акрилонитрила (АН) и метакриловой кислоты (МАК) с небольшой примесью акриламида (АА). У этого способа есть весьма существенные недостатки, к которым относятся трудность введения добавок в композицию, дороговизна, многостадийность, длительность и низкая производительность процесса, а так же большая вероятность микроблочности и микронеоднородностей при получении сополимеров. Спектр областей применения ПМИ пен мог бы быть в сотни раз шире, если бы не высокая стоимость исходного полимера и не сложность его переработки, однако, несмотря на интенсивные многолетние исследования, блочная сополимеризация остается единственным способом получения пен, используемым в промышленности и поиск альтернативных технологий остается актуальной задачей.

Вторым по важности и объему направлением использования ПМИ образующих полимеров и сополимеров остается производство теплостойких оптически прозрачных полимерных стекол, покрытий светодиодов, солнечных батарей, оптических волокон и других материалов для оптоэлектроники. Исторически это направление было первым. Введение имидизирующихся фрагментов в основную цепь поли(мет)акриловых эфиров с их последующей термической циклизацией позволяет существенно повысить теплостойкость оргстекла, однако в некоторых случаях это приводит к потере прозрачности и даже вспениванию блока при термолизе, и технологию конструкционных ПМИ пен можно считать «внебрачным ребенком» исследований в области повышения теплостойкости блочных акрилатных стекол для авиастроения и космонавтики.

Третьим по объемам, но не по важности является медицинское использование имидизирующихся сополимеров и материалов предложенное в настоящей работе. Это совершенно новое направление, в котором получены весьма обнадеживающие результаты ставшее возможным после разработки новых способов получения 2-цианакрилатных мономеров и сополимеров, способных к низкотемпературной внутримолекулярной имидизации ниже температуры денатурации белка. Такие сомомеры позволяют регулировать скорость

рассасывания поли-2-цианакрилатов, ковалентно связывать лекарства с основной цепью полимера, а так же получать на их основе корпускулярные носители лекарственных средств и биоактивные биоразлагаемые материалы для замещения тканей организма.

Столь разнородные области применения потребовали разработки новых способов синтеза полиакрилимидобразующих мономеров и сополимеров, изучения влияния их микроструктуры на химические и термомеханические свойства. А так же углубленного исследования твердофазной имидизации направленного на поиск подходов к удешевлению и улучшению перерабатываемости полиакрилимидобразующих реактопластов. Кардинальные изменения в технологии получения позволили предложить новые направления использования полиакрилимидов. Этому и посвящена настоящая работа

Цель работы. В работе использованы четыре типа имидизующихся сополимеров в разных комбинациях:

1. Высокотемпературные – безнитрильные, содержащие амидные и карбоксильные группы имидизующиеся при температуре более 120 °С с выделением низкомолекулярных продуктов.
2. Низкотемпературные – 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 реакций.
4. Соплимеры 2-цианакриловой кислоты и ее эфиров содержащие нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома, имидизующиеся при температуре ниже 50 оС.

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 условиями протекания термической имидизации и распределением 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 разработка 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;
- оценки работоспособности концепции полимерного композитного материала, активно участвующего в регенеративном процессе.

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). Выявлены закономерности их термической имидизации и получения конструкционных пен повышенной прочности на их основе. Предложена концепция медико-биологического применения полиакрилимидов в комбинации со вспомогательными полимерами, ингибиторами кальцификации и регуляторами скорости биоразложения в качестве тканезамещающих материалов.

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 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^oC и понижается в ряду СПЛ-КА > СПЛ-КАН > СПЛ-КН > СПЛ-ЦА. Предложен прогностический метод расчета предельной степени имидизации по данным ЯМР ¹³C спектроскопии.

Найдены оптимальные режимы двухстадийного способа переработки терморезистивных полиакрилимидобразующих пеноматериалов с промежуточным формованием пенообразующей заготовки, позволяющие резко упростить технологию получения полиакрилимидных конструкционных пен.

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

Найдены условия получения в двухфазных водных средах воднонаполненных нанокapsул диаметром 100-800 нм со стенкой из сополимеров СПЛ-ЦА и лекарственными веществами внутри. Впервые получены полые частично сшитые нанокapsулы 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 нанокapsулы в стенках ячеек пены. В пеноматериале сополимер СПЛ-ЦА использован в качестве матрицы для иммобилизации коллагена, а также в качестве регулятора скорости биodeградации материала в физиологических средах.

Эффективность разработанной концепции подтверждена результатами предварительных испытаний *in vivo* открытопористых полиакрилимидных пеноматериалов с одновременным разноскоростным выделением лекарств в качестве резорбируемых материалов для замещения костной ткани.

Практическая значимость. Имидообразующие двойной и тройной 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/м³ и прочность на сжатие при 10% 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.

Частично имидизованный открытопористый пеноматериал с регулируемой скоростью биорезорбции на основе полицианакрилатов испытан в тестах *in vitro* и *in vivo* в качестве костного имплантата с разноскоростным (бимодальным) выделением двух физиологически активных компонентов, участвующих в ранозаживлении и восстановлении костной ткани.

Апробация работы. 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”, Perth, Australia, 1989; “XVII ESAO Congress”, Bologna, Italy, 1990.

Публикации. Основные результаты исследования по теме диссертации представлены в виде 25 статей, 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 проводилась на кафедре химической технологии пластических масс РХТУ им. Д.И.Менделеева, в лаборатории медицинских полимеров ИНЭОС им А.Н.Несмеянова РАН, исследовательском центре компании Tagosei Нагойя Япония, а также в Trinity College и University College of Dublin Дублин Ирландская Республика. Отдельные части работы выполнены при поддержке РФФИ, грант № 13-03-00850

Вся экспериментальная синтетическая работа выполнена лично автором и руководимыми им дипломниками 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 лаборатории 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, 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. И.В.Черноглазовой, к.х.н. Н.Г.Сенчене, И.Р.Гольдингу, и к.х.н. Т.И.Гусевой за всестороннюю многолетнюю помощь и поддержку в проведении настоящего исследования, без которой оно не могло бы быть выполнено. 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.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные способы синтеза полиакрилимидов из полимеров предшественников и области использования

Химия полиакрилимидов имеет почти столетнюю историю. Первые публикации, посвященные синтезу полиакрилимидов и применению материалов на их основе, датируются концом двадцатых, началом тридцатых годов двадцатого столетия. Последовавшая за этим волна исследований связана со скачкообразным развитием авиации в период, предшествовавший второй мировой войне. Интерес был обусловлен развитием технологии плексигласа – органических безосколочных самолетных стекол, который затем плавно перешел в область оптически прозрачных теплостойких материалов для аэрокосмической промышленности и оптоэлектроники. Однако, несмотря на столетние исследования, в химии и технологии алифатических полиакриламидов содержащих циклы в основной цепи остается много вопросов. Они носят как теоретический, так и практический характер, а технология полиакриламидов несомненно требует кардинального улучшения «революционного» характера [5, 9].

В промышленности сложились две главные области применения полиакрилимидобразующих гомо- и сополимеров. Первой областью остается технология теплостойких акриловых стекол для авиастроения и оптики инициировавшая исследования в прошлом веке, вторая область, возникшая относительно недавно, связана с технологией газонаполненных конструкционных полимерных материалов и герметиков.

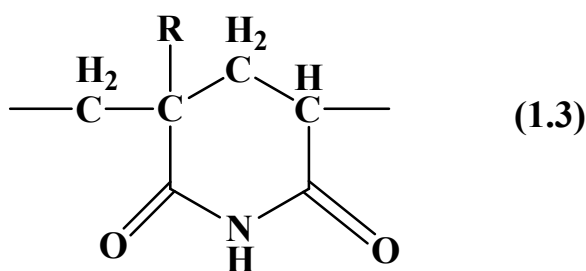
Первоначально практический, а затем и научный интерес к алифатическим полиакрилимидам возник у крупных производителей органического акрилатного стекла: BASF, Dow, Mitsubishi Rayon и др. [10-16]. Это объясняется низкой теплостойкостью органического стекла получаемого блочной полимеризацией метилметакрилата. Температурный интервал эксплуатации изделий ограничен

верхним пределом в 100-120 °С. Этого очевидно недостаточно для применения в аэрокосмической промышленности. Имидизация полиметилметакрилатного (ПММА) стекла позволяет решить эту проблему, но часто влечет за собой частичную потерю прозрачности и другие трудности, о которых будет сказано ниже. Неожиданным побочным продуктом этих исследований явилось создание полиметакрилимидных (ПАИ) конструкционных пен впервые предложенное и запатентованное немецкой компанией Degussa. Исследователи обнаружили, что причиной потери прозрачности при термической имидизации листов блочного оргстекла является образование мелких газовых включений. Позже из специально синтезированных листов блочных сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты термолизом в присутствии газообразующих добавок были получены терморезактивные вспененные продукты с высокими механическими характеристиками. Чистые терморезактивные ПАИ не нашли самостоятельного применения в технологии светопроводящих материалов и используются только в составе композиций, однако на рынке конструкционных пен они прочно заняли лидирующую позицию в ряду пеноматериалов для гражданского самолетостроения. Наиболее известной, маркой является терморезактивная пена Rohacell компании Evonik. Выдающиеся механические и теплофизические свойства пожаробезопасных газонаполненных полиметакрилимидных (ПМИ) пен-герметиков, их высокая теплостойкость и виброустойчивость в сочетании с низким влагопоглощением и удельным весом, а так же полностью закрытой структурой с успехом используются в высокотехнологичных областях: в аэрокосмической промышленности, при изготовлении спортивного инвентаря, в медицинской технике и электронике. Таких областей могло бы быть существенно больше, если бы не сложность и дороговизна технологии изготовления вспененных ПМИ пластиков, которая требует громоздких печей и большого количества ручного труда. В сочетании с большой длительностью процесса синтеза и сложностью переработки полимера в заготовку для вспенивания это приводит к чрезмерному удорожанию продукта, ограничивающему возможности выхода на перспективные и быстрорастущие

рынки строительных материалов и новых высокотехнологичных конструкционных материалов гражданского применения. К ним можно отнести и сэндвич панели для бурно развивающейся подотросли автомобильной промышленности занятой разработкой сверхлегких электромобилей с использованием новых композиционных материалов и пластиков. Таким образом, высоко актуальными остаются исследования в области алифатических полиимидов начиная с синтеза новых мономеров, через получение ПАИ образующих сополимеров, их переработку в композиционные материалы и заканчивая поиском новых областей их применения.

1.1.1 Способы получения полиакрилимидов из полиакрилимидобразующих реактопластов

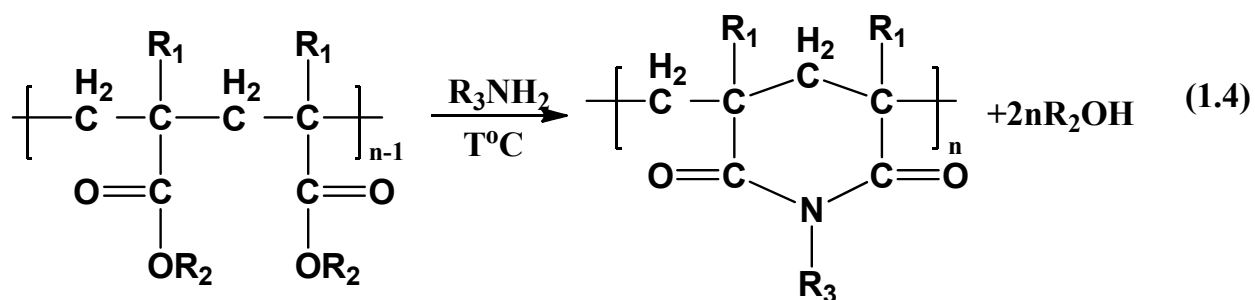
Полиакрилимиды - это стеклообразные полимеры общей формулы (схема 1.3):



Прямой синтез акрилатов с имидными циклами в основной цепи практически не используется. Это связано с жесткостью цепи и обусловленной ею, плохой растворимостью и высокой температурой стеклования полимеров, которая в случае алифатических полиимидов становится выше температуры начала разложения. Все это затрудняет, а в ряде случаев делает практически невозможной их переработку. Поэтому, как и в случае с ароматическими аналогами полиакрилимиды получают циклизацией полимеров предшественников

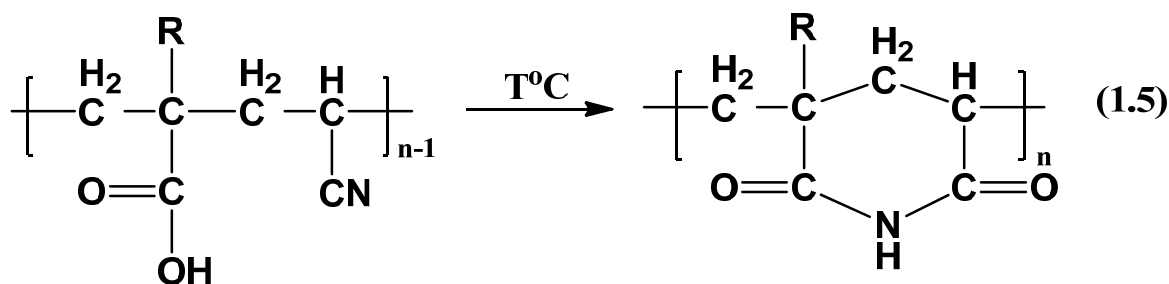
– полиакрилимидобразующих реактопластов. При этом качество конечных продуктов - органических стекол, или конструкционных пен определяется конкретной используемой технологией, которых было предложено и запатентовано несколько сотен [9-23]. Способы получения можно условно разделить на три группы.

Первая группа способов, разработанная для органических стекол, предусматривает имидзацию полиакриловых эфиров [10-16]. На стадии полимеризации в блоке в заготовку из гомополимера вводят добавки первичных аминов или аммиака, после полимеризации заготовку нагревают, в процессе конденсации образуется полиакрилимид и выделяется соответствующий спирт в качестве низкомолекулярного побочного продукта реакции (схема 1.4).



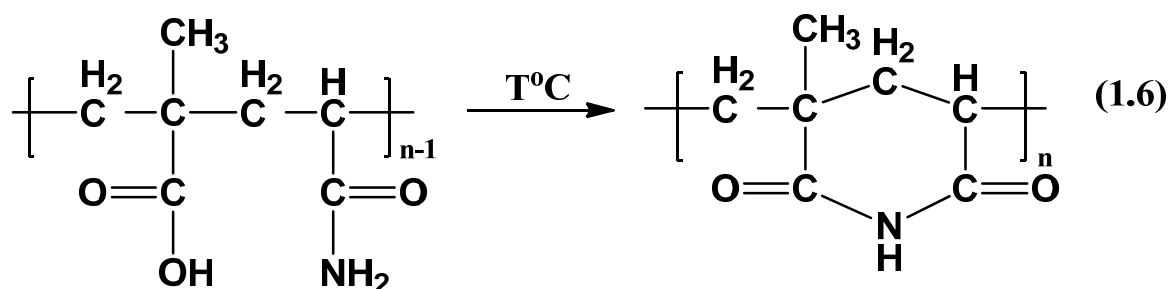
Например, при конденсации метилметакрилата с метиламином образуется метакрилимид и выделяется метанол. В качестве исходных гомополимеров обычно используют алифатические эфиры полиакриловой или полиметакриловой кислоты, а также фторированные акриловые эфиры ($\text{R} = (\text{CF})_n \text{CHF}_2$) [17]. В качестве аминов чаще других используют алкильные, циклоалкильные или ароматические производные [18-20].

Вторая группа способов предусматривает использование специально синтезированных полимеров, содержащих нитрильные и кислотные заместители, которые затем имидзуют по реакции Риттера. Соотношение мономеров тщательно регулируют. На первой стадии процесса получают сополимеры акрилонитрила и метакриловой кислоты, которые затем термолизуют. В отличие от первой группы способов процесс не сопровождается выделением низкомолекулярных побочных продуктов (схема 1.5).



В качестве вариантов сомономеров используют метакрилонитрил и, акриловую кислоту [21-23]. Реакция протекает при относительно низкой температуре, конверсия зависит от состава и регулярности сополимера при этом внутримолекулярная циклизация максимальна для чередующихся и статистических сополимеров. Микроблочность в сополимере крайне нежелательна, так как она резко снижает предельную степень внутримолекулярной термической имидизации и негативно влияет на основные термомеханические и теплофизические характеристики продукта.

Третья группа способов предусматривает термолиз гомополимеров поли(мет)акриламида с выделением аммиака или конденсация его сополимеров с метакриловой или акриловой кислотой с выделением воды (схема 1.6).

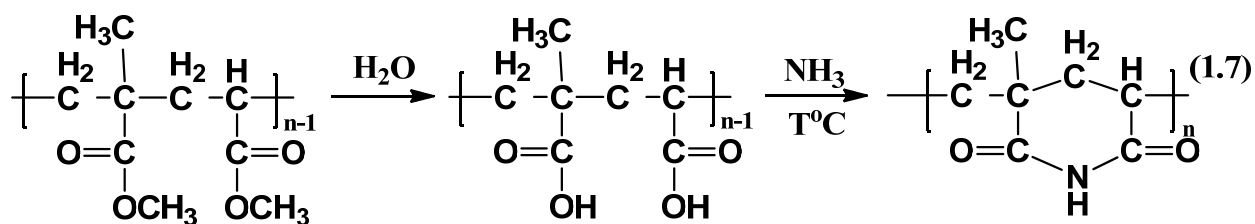


Эти процессы протекают при относительно высокой температуре, и сопровождаются выделением низкомолекулярных побочных продуктов, которые требуется удалять из сферы реакции [24-27].

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

Один из первых патентов, описывающих метод синтеза полиакрилимида, был опубликован в 1939 г. [28]. Авторы патента нагревали полиметилметакрилат (ПММА) в присутствии эквимольного количества первичного амина структуры RNH_2 при температуре 140-200°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.

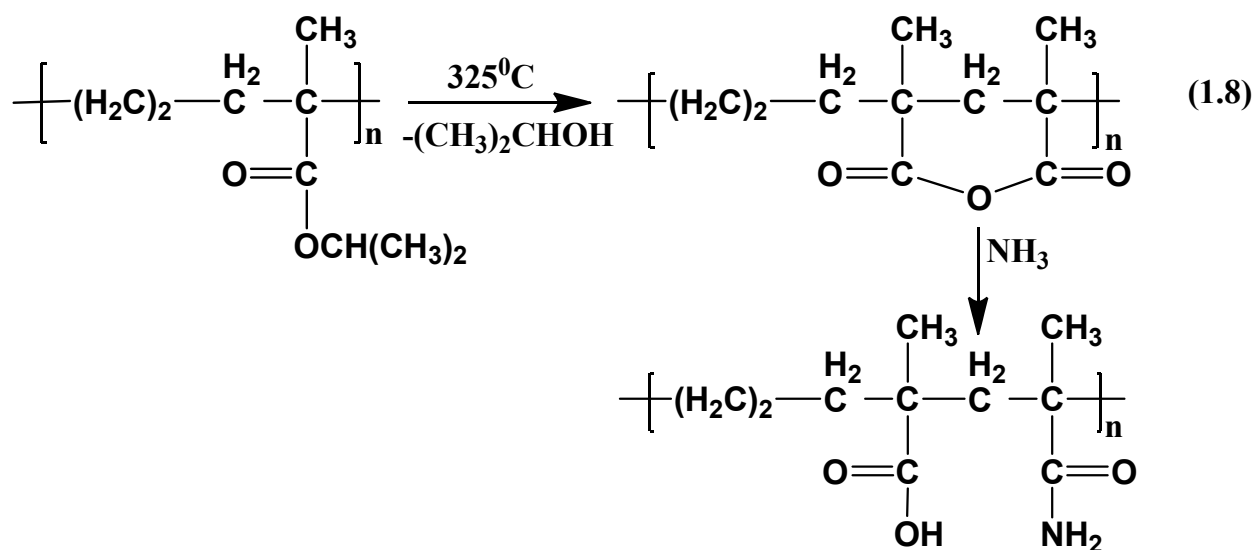
В патентной публикации [10] было отмечено, что сополимер с более высокой степенью имидизации можно получить из ПММА, если процесс вести в присутствии водного аммиака при температуре 130-160°C. В этом случае реакция носит сложный характер, и образование имидидов проходит через промежуточную стадию омыления эфира до полиметакриловой кислоты (схема 1.7).



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

Авторы американского патента [29] провели необычный гетерофазный синтез полиметакрилимидобразующего сополимера. Синтез является вариантом первой группы способов получения полиакрилимида из полиакриловых эфиров. Фактически они получили терполимер этилена, метакриловой кислоты и метакриламида термолизом сополимера этилена и изопропилметакрилата в атмосфере аммиака при температуре 325 °C. В процессе реакции изопропильный фрагмент отщеплялся в виде смеси изопропанола и пропилена. Образующийся

ангидрид полиметакриловой кислоты реагировал с газообразным аммиаком с образованием звеньев полиметакриловой кислоты и полиметакриламида (схема 1.8).



В процессе термоллиза полиметакриловых эфиров в присутствии имидизирующего агента при температурах выше 160 °С могут протекать побочные реакции ангидридации остаточных карбоксильных групп. С увеличением температуры термоллиза, доля этих реакций увеличивается, что также нежелательно. Для уменьшения ангидридации остаточные карбоксильные и уже образовавшиеся ангидридные группы алкилируют [30]. Предложено так же добавлять амин дробно, удаляя образующийся спирт перед очередной его порцией [31, 32]. Добавляя амин порционно удается практически полностью подавить образование ангидридных групп. Этот способ существенно проще и дешевле способа, описанного в патенте [33].

Процесс имидизации эфиров полиметакриловой кислоты изучен подробно в ряде работ рассмотренных в суммирующей монографии [33]. 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. Эффективность катализа согласуется с силой кислот, а интерес вызван их антипиренным действием и отсутствием негативного влияния на оптические свойства продукта [34].

1.2 Применение полиакрилимидов в органических стеклах и материалах для оптоэлектроники

Начиная с 80-х годов двадцатого века, ПАИ вновь привлекли большое внимание производителей полиакрилатов. Однако интерес не был связан с производством авиационных безосколочных стекол. Новые области применения светопроницаемых 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 светопроницаемостью не менее 95%, хорошими механическими свойствами, но чрезвычайно низкой теплостойкостью и плохой пожаростойкостью. Над решением этой проблемы долгое время работали несколько групп японских и немецких ученых. В качестве одного из возможных подходов к решению этих проблем вновь была предложена частичная имидизация эфиров. Однако весьма скоро, исследователи обнаружили, что в процессе имидизации материал безвозвратно теряет свои уникальные

оптические свойства и в дальнейшем исследования были направлены на решение проблемы оптической прозрачности частично имидизованных плексигласов.

Оказалось, что общей причиной 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 и имидизованного продуктом резко снижается [35] и получить прозрачную блочную заготовку без использования совмещающих добавок не удастся. Оказалось, что если проводить имидизацию ПММА в блоке без растворителя, то реагирует лишь часть полимера, образуется смесь полимеров 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 %, однако дотянуть до требуемых 98% не удалось.

Был предложен и другой способ улучшения совместимости [24] основанный на уменьшении молекулярной массы полимера. Предложено проводить полимеризацию метилметакрилата в метанольно-этанольной смеси в присутствии ограничителей роста полимерной цепи – меркаптанов различного строения, при температуре от 60 до 170 °С. На второй стадии в раствор полимера, без выделения, добавляют первичный амин, затем поднимают температуру до 150-300 °С. 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 [25-27], что примесь меркаптанов различной структуры даже в небольшом количестве, напротив резко снижает

светопрозрачность конечного продукта, особенно в фиолетовой области спектра.

Был так же описан способ получения оптически прозрачных полимеров полимеризацией метилметакрилата с последующей его имидизацией в трехзонном реакторе [36]. В первой зоне реактора происходит фотоиницируемая форполимеризация мономера до конверсии 40% при температуре от 60 до 190 °С. Авторы отметили, что если форполимеризацию проводить при температуре ниже 60 °С, то возникают проблемы с высокой вязкостью раствора полимера, и, как следствие, ухудшается теплоотвод, а при температурах выше 190 °С увеличивается доля побочных реакций. Во второй зоне реактора конверсию мономера доводят до 80 %, поддерживая температуру реакции в диапазоне 80-170 °С. В третью зону реактора предложенную как зона имидизации, полимер поступает с конверсией не менее 80 %, во избежание увеличения доли нежелательных побочных реакций мономера с имидизирующим агентом аминного типа, в результате которых образуются высококипящие низкомолекулярные примеси. Авторы отметили, что попадание следов железа в продукт сильно влияет на светопрозрачность полимера после имидизации, поэтому ими предложено проводить все процессы в реакторах и экструдерах с внутренним хромовым напылением.

Деструкция полимера также приводит к ухудшению светопропускания. В патенте [37] 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 инициирования. 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 °С), по достижении конверсии 40-60 % температуру поднимают до температуры начала разложения высокотемпературного инициатора (90-110 °С) 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 [38]. Вопросу выбора идеальной иницирующей системы для получения листов и блоков ПАИ посвящен ряд работ [39]. В них представлены данные по энергиям активации, периодам полураспада и другим характеристикам инициаторов, которые могут применяться при производстве ПАИ.

В ряде работ полимеризацию инициировали окислительно-восстановительными системами, а в качестве основного компонента мономерной смеси использовали акрилонитрил [40]. Полученный продукт вспенивали свободным вспениванием при 170-200 °С 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 обычных растворителях, что типично для полиимидов. Они растворяются только 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.

1.2.1. Экструзионные полиакрилимидные стекла, пленки и волокна

Эти изделия для оптоэлектроники, получаемые переработкой полимеров высокопроизводительными методами остаются самыми востребованными, высокотехнологичными и сложными в производстве. Они требуют совмещения стадий переработки и имидизации исходного полиакрилимидобразующего сополимера. 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 был предложен способ масштабирования процесса получения ПАИ, описанный в патентной публикации [11]. Предложено совместить имидизацию с переработкой полиметилметакрилата в тонколистовое оргстекло экструзионного типа. Процесс можно проводить непосредственно в экструдере. Было отмечено,

что если процесс имидизации проводить в безводных условиях при температуре 200-450 °С, 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 [12]. Это вероятно первый пример получения газонаполненного вспененного ПАИ одностадийным методом в результате неудачной переработки оргстекла.

Немного позже, был разработан двухстадийный способ получения высокомолекулярного, несшитого, термопластичного полиакрилимидобразующего оргстекла из ПММА, содержащего растворенный первичный амин [41]. Авторы предложили проводить «быструю» имидизацию за 30-1000 секунд в головке экструдера при температуре от 300 до 375 °С в присутствии безводного аммиака, подаваемого под давлением в зону пластикации. Полученный термореактивный полиакрилимидобразующий полимер не являлся сшитым и был полностью растворим в диметилформамиде. При термоллизе оргстекла на воздухе ПАИ быстро отверждался образуя нерастворимый термостойкий полимер, который по данным термомеханических испытаний обнаруживал только 1 % деформации вплоть до температуры 285 °С.

Таким образом, было показано, что экструзией принципиально можно в одну стадию получать частично имидизованное органическое стекло, хотя низкое качество продукта и жесткие технологические режимы, требующие высоких давлений и температур переработки до настоящего времени остаются неразрешенной проблемой.

Использование экструзии в процессе производства полиакрилимидных волокон и пленок позволило достичь значительно лучших результатов. В недавно запатентованной технологии [42] описан процесс получения ПАИ пленок и волокон экструзией расплава ПММА в присутствии аминных отвердителей. Авторы рекомендуют проводить переработку полимеров при температурах от 230 до 250 °С. Для окраски нитей и пленок были использованы добавки флуоресцентных красителей. В отсутствие красителя волокна и пленки бесцветны

и обладают достаточной оптической прозрачностью. При увеличении температурах переработки материал резко снижает свои оптические свойства и желтеет.

В патенте [43] описан способ получения оптического многослойного волокна, сердцевина которого состоит из ПАИ, а оболочка из полимера с более низким показателем преломления (например, ПММА). При получении материала авторы патента в частности подтвердили выводы сделанные в многочисленных основополагающих работах Рафикова [44, 45] о том, что если полимеризацию метилметакрилата проводить в присутствии ограничителя роста цепи, то образуется окрашенный полимер непригодный для оптических устройств. В целом сложность теории и практики твердофазных реакций в полимерах нашла свое яркое выражение в трудностях масштабирования производства полиакрилимидных оптически прозрачных материалов для оптоэлектроники. Быстрого успеха достичь не удалось, однако эта область остается одной из самых коммерчески востребованных, перспективных и быстроразвивающихся.

1.3 Газонаполненные полиакрилимидные пластики

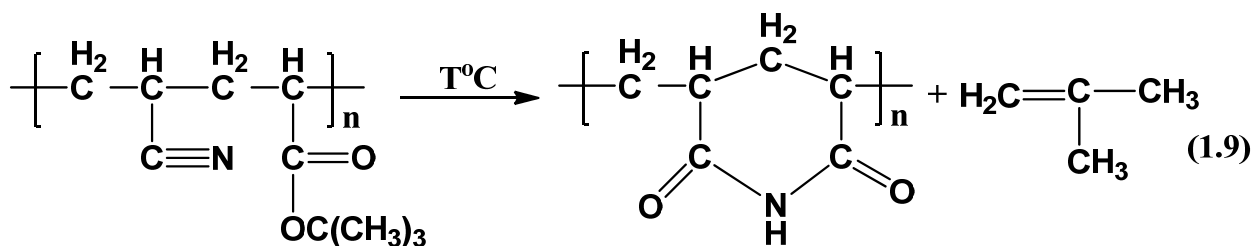
Производство вспененных ПАИ было освоено в начале 70-х годов 20 века. К этому времени в работах А.А. Берлина были разработаны основные принципы получения газонаполненных полимеров и основные технологии вспенивания пластмасс. Их можно грубо разделить на аппаратные, в которых вспенивание совмещено с переработкой полимера (экструзией, прессованием, литьем под давлением и т.д.) и безаппаратные - свободное вспенивание или заполнение ограниченной формы - ограниченное вспенивание [46]. 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.

1.3.1. Полиакрилимидные пены из полиэфиракрилатов

Для ПАИ была разработана совмещенная безаппаратная технология получения листовых термоформуемых пеноматериалов, единственная, которая используется до настоящего времени. Пенообразующую заготовку получают в одну стадию блочной сополимеризацией мономеров в формах из силикатного стекла. Таким образом получают сополимеры метакриловой кислоты и метакрилонитрила с возможными добавками других сомономеров. Заготовка содержит содержащие пенообразующие, нуклеирующие, интумесцентные и другие агенты добавленные в смесь мономеров до стадии сополимеризации. Полимеризацию ведут медленно в несколько стадий со ступенчатым нагревом сначала водой, а затем воздухом, дополимеризацию ведут в туннельных воздушных печах. Пенообразующую заготовку подвергают имидизации, а затем свободному или ограниченному вспениванию при термолизе в печах или формах. Технология имеет в два варианта. По первому варианту [47] процесс останавливают до стадии вспенивания, при этом продуктом являлся невспененный частично имидизованный ПАИ с высокими механическими и оптическими характеристиками в виде прозрачного листа. По второму варианту листовую заготовку вспенивают с образованием закрытопористого газонаполненного ПАИ материала [48]. Нагрев листов осуществляют воздухом в туннельных печах, через которые листы движутся с помощью транспортной. Сначала листы нагревают со скоростью 0,1-1 °С/мин до температуры ниже требуемой для вспенивания затем листы выдерживают при температуре (140-180 °С). При этой температуре высокая вязкость расплава полимера приводит к образованию супернасыщенного раствора газа пенообразователя. Это обеспечивает равномерное распределение тепла имидизации по заготовке. При окончательном нагреве происходит увеличение объема листа с образованием закрытопористой пены. Стадия предварительного нагрева может осуществляться

не только в изотермическом, но и в градиентном режиме. Причиной выдающихся физико-механических характеристик пеноматериала является закрытопористая структура, высокая однородность вспенивания, одинаковый размер пор и равномерная плотность пены на всю глубину листа [49-52]. Описано несколько вариантов совмещенной безапаратной технологии. Например, в патентной публикации [53] использован двухступенчатый нагрев при синтезе полимера в блоке с целью глубокой имидизации материала на стадии получения блочной пенообразующей заготовки. Блоки в виде листов вспенивают сразу после получения, либо дробят на гранулы размером 2-3 мм. Для лучшего пенообразования гранулы или лист предварительно помещают в воду или во влажную атмосферу для набухания на несколько суток. Для получения изотропной пены вспенивают по двухстадийной схеме: сначала материал нагревают 7 - 20 мин при температуре 160 – 190 °С без ограничения объема, при этом образуется подвспененный лист или гранулы полимера, затем проводят окончательное вспенивание в ограничительной закрытой термокамере. Если процесс проводить в закрытой камере в одну стадию, образуется интегральная пена, содержащая внутри крупные поры и мелкие снаружи.

Разработано множество вариантов пенообразующих рецептур и составов сомономеров для получения ПАИ пенопластов. В ряде композиций на основе эфиров акрилового ряда в качестве сомономера использован малеиновый ангидрид [54]. В некоторых случаях используют сополимеры и гомополимеры акриламида, причем их добавка в сополимер предотвращает помутнение пенообразующей заготовки в ходе полимеризации [52]. Предложено так же использовать третбутилметакрилат в качестве основного мономера. Это позволяет избежать введения в композицию низкомолекулярных газообразователей. Третбутильные группы в ходе термолиза легко отщепляются от полимера с образованием вспенивающего газа - изобутилена [55, 56] (схема 1.9).



Для улучшения прочностных характеристик пен в ряде публикаций [57] предложено к основным акрилатным мономерам добавлять сшивающие сомомеры, в качестве которых предложено использовать акрилаты с двумя или тремя винильными группами, а так же с метилольными фрагментами. Для снижения размеров закрытых пор пены использованы добавки в композицию на основе полимеров содержащих в боковой цепи простые или сложноэфирные группы, включая поливинилбутираль. Однако, чаще всего в качестве добавок к алифатическим эфирам акрилового ряда используют акриламид и акрилонитрил. В большинстве случаев синтеза конструкционных пен их используют и в качестве основных компонентов мономерной смеси [41].

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 тем лучше чем выше конверсией в реакции имидизации. Существенное влияние оказывает присутствие гидрофильных пенообразователей и конечная степень сшивки термореактопласта. Для повышения влагостойкости продуктов [58-60] в качестве вспенивающих агентов предложен ряд гидрофобных пенообразователей, например замена мочевины в композиции на диметилмочевину. Кроме того, 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 отсутствии сшивающего агента [50]. Мочевина и ее производные широко используются при производстве пенообразующих композиций блочным методом, однако эти соединения, как правило, плохо

растворимы в мономерной массе. В патенте [61] для их 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 оптические свойства стекол и прочностные характеристики пеноматериалов.

Жесткие требования сертификации материалов для гражданского авиастроения предусматривают повышенную пожаробезопасность. Предусматривается целый комплекс испытаний материалов, включая тест на самозатухаемость, измерение теплоты сгорания, линейной скорости горения, образование токсичных газов, дымообразование и каплепадение расплава при горении. Требуемый кислородный индекс должен превышать 25, что для ПАИ пеноматериалов может быть достигнуто только за счет введения антипиренов. Для повышения индекса продукта предложено вводить антипирены фосфатного типа, непосредственно в мономерную смесь, можно использовать так же добавки галогенированного стирола или галогенфениловых эфиров. Это позволяет получать самозатухающие пены, однако их механические и прочностные характеристики существенно снижаются [58-60]. Повышение огнестойкости без ущерба для прочностных свойств может быть достигнуто при введении фосфорсодержащего антипирена в сочетании с эпоксидной смолой, которая компенсирует потерю прочности при введении низкомолекулярной добавки [62, 63]. Другим способом снижения горючести является введение в состав композиции наполнителя - пористого графита [64]. К достоинствам графитного способа модификации композита можно отнести отсутствие дымообразующих, токсичных и коррозионных продуктов горения, а также высокую термо- и огнестойкость материала. Однако, графитсодержащий ПАИ [65] не обеспечивает высоких прочностных характеристик и необходимой стабильности механических

свойств. Оседание графите в мономерной смеси трудно поддается контролю, 80 % листов идет в брак.

В последние годы чаще других используют интумесцентные добавки, содержащие комбинацию фосфор- и азотсодержащих соединений. Они способствуют образованию пористого графитизированного теплоизолирующего слоя на поверхности полимера при горении изделия. Этот пористый поверхностный слой защищает внутренние от перегрева и разрушения. Наиболее крупнотоннажный промышленный антипирен интумесцентного типа это полифосфат аммония. Однако для замедления горения требуется вводить в композицию около 20 % по весу этой добавки, что драматически снижает механические свойства пеноматериала. Использование смесей, полифосфата аммония с сульфидом цинка позволяет повысить эффективность, снизить общее содержание антипирена и улучшить механические характеристики изделия [66]. Эффективным антипиреном для ПАИ оказался сульфат аммония [67]. По результатам испытаний ПАИ с сульфатом аммония не уступает аналогичному продукту с с добавкой полифосфата аммония. Причем, оказалось, что на свойства продукта существенное влияние оказывает размер частиц этого твердого нерастворимого в полимере антипирена. Его дополнительным достоинством авторы патента считают отсутствие токсичных продуктов пиролиза.

1.3.2. Пенопласты на основе сополимеров акрилонитрила

Пеноматериал, того или иного качества, можно получить из практически любого полимера, причем свойства продукта зависят как от исходного полимера, так и от способа вспенивания. Это вполне относится к гомо- и сополимерам акрилонитрила. Пенополиакрилонитрил - крупнотоннажный продукт. Он представляет собой слегка желтоватый пенопласт открытоячеистой структуры с ячейками малой или средней величины, не предназначенный для использования в качестве конструкционной пены. В зависимости от способа вспенивания он

выпускается жестким, или полуэластичным [68]. По сравнению с другими традиционными теплоизоляционными пеноматериалами пенополистиролом и пенополиэтиленом он обладает лучшей теплостойкостью, химической стойкостью и механической прочностью, однако существенно дороже их, что не позволяет использовать этот материал в строительстве и бытовой технике, где пены на основе полистирола и полиэтилена, занимают прочные лидирующие позиции. После термообработки цвет пенополиакрилонитрила изменяется от белого до красно-коричневого и даже черного. При этом прочностные характеристики материала значительно улучшаются. В таблице 1 приведены результаты механических испытаний пеноматериала термолизованного при 200 °С в течение 4 часов по сравнению с исходным пенополиакрилонитрилом.

Таблица 1 - Прочностные характеристики термолизованных пеноматериалов на основе полиакрилонитрила

Основные показатели	До термо-обработки	После термо-обработки	До термо-обработки	После термо-обработки
Объемный вес, кг/м ³	45	65	60	90
Предел прочности при сжатии, кгс/см ²	4,5	8,5	5,6	12,6
Модуль упругости при сжатии, кгс/см ²	100	170	160	220

Предел прочности и модуль упругости при сжатии возрастают на 15 – 40% с увеличением времени термолиза. Материал после термолиза выдерживает температуру до 400 – 450 °С, без потери прочности, кроме того резко снижается его горючесть. Исходный пенополиакрилонитрил хорошо горит в открытом пламени. Термолизованный продукт горит тем хуже, чем больше время термообработки.

Для получения пен предложено использовать сополимеры акрилонитрила с 10 % акриловой кислоты. Сополимер синтезировали растворным способом в водном растворе при комнатной температуре. Он имел следующие характеристики:

Таблица 2 - Основные характеристики сополимеров акрилонитрила с 10 % акриловой кислоты

Кислотное число, мг КОН/г	87
Влажность, %	1,5
Характеристическая вязкость	2,1

Свойства конечного продукта определяются в значительной степени акрилонитрильными звеньями. Добавка гидрофильного сомономера несколько улучшает растворимость и набухаемость сополимера в полярных жидкостях, совместимость с добавками, однако значительно снижает механические свойства пеноматериала при высоких температурах [69]. На рисунке 1 приведены термомеханические кривые полиакрилонитрила (кривая 1); сополимера акрилонитрила с 10% метилметакрилата (кривая 2) и сополимера акрилонитрила с 10% акриловой кислоты (кривая 3), снятые при нагрузке 40 кгс/см³. Оказалось, что материалы имеют близкую температуру стеклования (88 – 90 °С), однако при высокой температуре размягчается только сополимер акрилонитрила с акриловой кислотой. Его теплостойкость снижается ниже 180 °С однако полного расплавления требуемого для переработки обычными методами не наступает вследствие термических превращений нитрильных групп в сополимере. В этих условиях гомополимер не размягчается и не плавится, его чрезвычайно трудно перерабатывать.

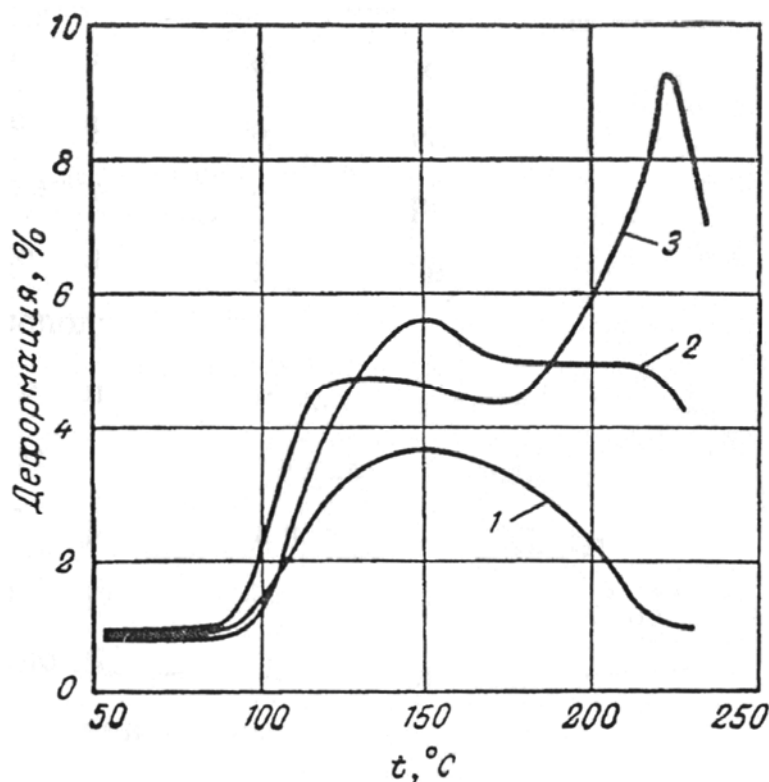


Рисунок 1 - Термомеханические кривые: 1 – гомополимер полиакрилонитрил, 2 – сополимер акрилонитрила с 10% метилметакрилата, 3 – сополимер акрилонитрила с 10% акриловой кислоты

Для улучшения механических свойств сополимеров используют пластификатор – этиленгликоль, для вспенивания газообразователи ЧХЗ-57, ЧХЗ-21, ацетон или метилхлорид. Более эффективным пластификатором для сополимера с метакриловой кислотой является вода при этом прочность на сжатие образующихся пеноматериалов несколько улучшается по сравнению с материалом пластифицированным этиленгликолем. Такие пенопласты имеют белый цвет и преимущественно закрытопористую мелкоячеистую структуру. Более жесткие пенопласты получают при использовании спиртов в качестве газообразователей. При использовании других легкокипящих жидкостей, образуются полупрозрачные преимущественно крупноячеистые пены [69].

Пенопласты получали по двухстадийной схеме прессовым методом. Для этого сополимер измельчали, перемешивали с газообразователем и пластификатором (этиленгликоль, вода), загружали

в прессформу, создавали давление 800 кгс/см^2 , при нагревании со скоростью $10\text{-}20 \text{ }^\circ\text{C}$ до $180\text{-}210 \text{ }^\circ\text{C}$. Заготовку выдерживали в прессформе до полного разложения газообразователя (0.5 мин на 1 мм толщины заготовки), снимали давление и выталкивали из прессформы вспененный лист, который затем охлаждали для фиксации пены.

Полученные на основе сополимера метакриловой кислоты и акрилонитрила полиметакрилимидные вспененные пластики, как оказалось, обладают отличными характеристиками [38, 57, 60, 61, 67-70]. При одинаковых плотностях полиметакрилимидные полимерные пены имеют самую высокую прочность и жесткость из всех существующих в мире полимерных пеноматериалов; в то же время, они наделены хорошей теплостойкостью и сопротивлением ползучести [71-82, 85-96].

1.3.3 Полиметакрилимидные пены: основные области применения, характеристики и способы их получения

Первое поколение полиметакрилимидных (ПМИ) пен было создано более сорока лет назад. Через три года после публикации первого промышленного патента пены на основе ПМИ были успешно внедрены в аэрокосмическую программу США, сертифицированы и включены в спецификацию для использования в силовых профилях многих летательных аппаратов. Полиметакрилимидная пена была применена в японском ракетоносителе «Н2А» и в американском ракетоносителе «Дельта 4» [97]. Благодаря отличным механическим свойствам и хорошей термостойкости ПМИ пенопласт используют не только при строительстве аэрокосмической техники, но и высокоскоростных поездах, катерах береговой охраны и т.д. [98].

На сегодняшний день они используются в более чем 180 летных спецификациях во всем мире [6] «Сэндвич-технологии», в которых деталь из

ПМИ покрыта снаружи слоем угле или стеклопластика, в значительной степени решили проблему большого веса конструкций деталей во многих областях. Ранее в производстве габаритных авиационных деталей использовали алюминиевые соты в качестве основной технологии сберегающей вес. Соты позволяют получать отличное соотношение прочности к весу изделий. Однако алюминиевые ячейки обладают неизотропными свойствами, имеют разную прочность в разных направлениях приложения нагрузки, а так же посроены из открытых. Это вызывает целый ряд проблем и ограничений. Ячейки не выдерживают боковых нагрузок, а кроме поглощают огромное количество влаги. Планер большого военного самолета тяжелеет на несколько тонн после пролета через облако. Влага вызывает точечную коррозию в застойных зонах трудно доступных для ремонта. По этим причинам ПМИ пены быстро нашли применения и широко используются в силовых профилях летательных аппаратах.

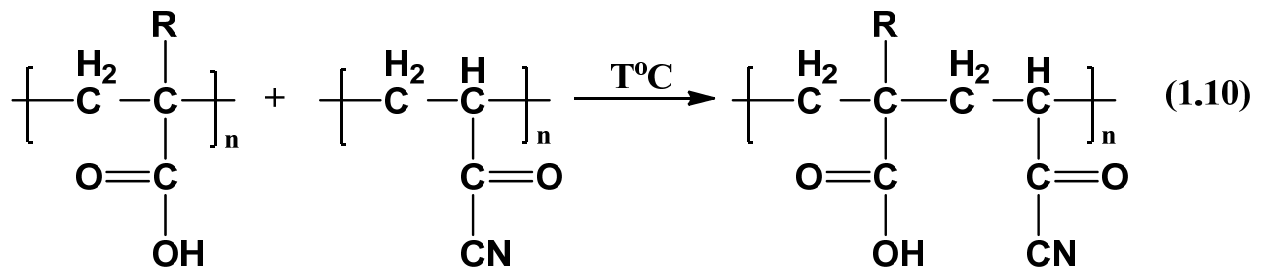
Один из самых известных примеров использование ПМИ пен в качестве заполнителей панелей воздуховодного канала для хвостового двигателя самолета Boeing MD11, а в последние годы выпускаются заполненные пенопластом стрингер-профили (опора, обеспечивающая неподвижность конструкций) как часть заднего гермошпангоута аэробусов А340 и А340-600 - перегородки перед хвостом обеспечивающей герметичность кабины экипажа, а также защищающей кабину в случае соскальзывания перевозимого груза. ПМИ пена, имеющая изотропную ячеистую структуру, выполняет роль каркаса детали [7]. Испытания этих конструкционных элементов показало, что заполненный полиметакрилимидным пенопластом трапецеидальный профиль вносит весьма значительный вклад в увеличение устойчивости тонкостенных конструкций из углепластика и их сопротивление продольному изгибу и осевой нагрузке. При использовании пеноматериала в качестве заполнителя и элемента жесткости, толщину стенки наружных листов углепластикового покрытия можно ограничить одним-двумя слоями, что дает выигрыш в весе по сравнению с монолитным трапецеидальным профилем. Двухцелевое использование вспененного заполнителя, выполняющего в многослойной конструкции одновременно роль

каркаса и конструктивного элемента, позволяет экономить вес и снизить цену конструкции [6]. Успешное техническое решение позволило использовать ту же технологию при производстве заднего гермошпангоута самого большого пассажирского самолета - аэробуса A380 [7].

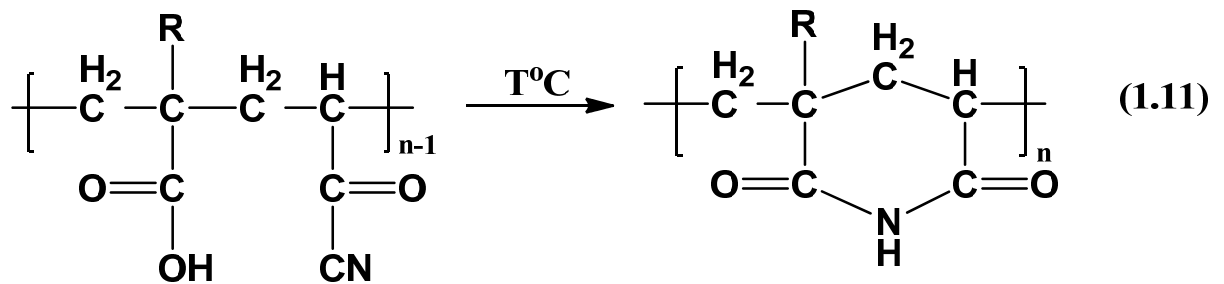
Компания Bell использует сэндвич технологию не только в частях фюзеляжа, но и в лопостях вертолетов. Силовые профили, заполненные полиметакрилимидной пеной успешно применяют при производстве вертолетных лопастей компании Westland в новейшей серии вертолетов Lynx. Та же технология используется для лопастей тяжелой модели вертолета EH101. На сегодня это самые крупные лопасти с сердцевиной из пены длиной около 8,5 м. Благодаря их отличной прочности на отрыв и излом при низком весе достигается эксплуатационный ресурс более 10 тысяч летных часов, что равняется сроку службы вертолета, в то время как обычные вакуумные лопасти служат примерно 1,5 тысячи летных часов. Полиметакрилимидная пена используется в лопостях вертолетов Eurocopter, новых моделей Tiger, EC-135 и будущего NH 90. В индийском лёгком высотном патрульном вертолете и в японском вертолете OH1 также используются лопасти заполненные полиметакрилимидной пеной [6].

Кроме того, полиметакрилимидный пенопласт используют при производстве корпусных деталей для скоростных поездов производимых в Германии. Это позволило разработать уникальный композитный огнестойкий материал с облицовкой из стеклопластика и пористой сердцевиной, снизить вес и себестоимость конструкции [8]. Из других областей применения следует отметить использование сэндвич панелей при производстве эксклюзивных спортивных машин, ноутбуков и медицинской техники [6, 99]. Ведутся активные работы по поиску возможностей применения сополимеров акрилонитрила и акриловой кислоты в биохимическом анализе. Пористые мембраны, гели и пены на их основе предложены для использования в молекулярном импринтинге, а так же в системах доставки лекарств [100, 101-104]. При этом сополимер можно отнести к классу «умных» рН чувствительных сополимеров, способных менять свойства под действием внешней среды [100, 105].

Производство вспененных ПМИ материалов осуществляется по классической безапаратной совмещенной двухстадийной схеме. Первую стадию – синтез пенообразующей заготовки проводят аналогично получению авиационного стекла на основе метилметакрилата. Блочной полимеризацией в формах из силикатного стекла получают листы пенообразующего сополимера МАК и АН. Все необходимые добавки газообразователей, пластификаторов, нуклеаторов и антипиренов вводят до начала процесса в смесь сомономеров (схема 1.10) [106, 107].



Температуру реакции поднимают медленно, ступенчато, процесс ведут в термостатируемых водяных ваннах. После достижения конверсии 80-90 % проводят дополимеризацию в воздушных шкафах. Полученную заготовку извлекают и на второй стадии подвергают имидизации и вспениванию термолизом в печах или формах (схема 1.11).



Помимо акрилонитрила, в качестве вариантов сомономеров используют метакрилонитрил, акриловую кислоту и (мет)акриламид [108 - 110].

Технология имеет два основных варианта исполнения. По первому варианту, без добавления пенообразователя [111] продуктом является невспененный прозрачный или матовый ПМИ в виде листов с высокими прочностными свойствами. По второму варианту в смесь мономеров добавляют

пенообразователь и продуктом является пеноматериал с высокими прочностными и термомеханическими характеристиками. В патенте [112] описан ПМИ в присутствии пенообразующего агента – мочевины введенной заранее в смесь сомономеров. Для лучшей растворимости и более полного разложения на аммиак (или метиламин) и CO_2 при термолизе в смесь добавляют небольшое количество воды. Аммиак и метиламин играют двойную роль. Они не только являются всенивающими газами, но реагентами, участвующими в имидизации кислотных звеньев. Как оказалось, вспененные ПМИ пластики, полученные из сополимеров метакриловой кислоты и акрилонитрила, обладают отличными термомеханическими и прочностными характеристиками. При одинаковых плотностях ПМИ пены имеют выдающийся комплекс свойств, в сравнении с пенами из других полимеров. Они устойчивы к вибрации, имеют высокую прочность, жесткость и сопротивление ползучести, наделены хорошей теплостойкостью, высокой температурой тепловой деформации и низкой теплопроводностью. Кроме того закрытопористые пенопласты из полиакрилимиды и полиметакрилимиды отличаются, отличной стойкостью к воздействию высокого давления и вакуума, легко выдерживают циклические перепады внешнего давления, что весьма важно для использования в авиакосмической промышленности [110].

Благодаря этой уникальной комбинации свойств, ПМИ пенопласты отлично подходят для использования в слоистых материалах, имеющих вспененную внутреннюю часть и внешние слои из металла или композиционного материала на основе термопластичной или термореактивной смолы. Это, так называемые, сэндвич-конструкции. Смола может содержать наполнители, резанные или непрерывные упрочняющие волокнами, или ткань [113]. Наиболее часто употребляемая технология изготовления таких сэндвич материалов – так называемый метод предварительно пропитанных заготовок (препрегов) описан в патенте [114]. Подобные многослойные материалы используются для изготовления облегченных конструкций в производстве летательных аппаратов, в кораблестроении и космической промышленности.

Синтез пенообразующих заготовок для ПМИ пен потребовал разработки технологии многоступенчатого инициирования реакции сополимеризации. Это связано с высоким тепловыделением при полимеризации и трудностями теплоотвода их блока полимера. Вопросу выбора инициирующей системы для получения толстых листов и блоков ПМИ посвящены патенты [38, 52, 63]. В патентах в частности имеются экспериментальные данные и расчеты энергий активации, периодов полураспада и других важных характеристик инициаторов, смеси которых могут применяться при производстве ПМИ.

Введение наполнителей и замедлителей полимеризации также помогает облегчить проблему и снизить вероятность перегрева блока. Так описан способ получения полиметакрилимидных пенопластов, в которые добавляют от 1 до 5 % MgO от массы мономерной смеси [115]. Кроме снижения количества брака связанного с перегревом, введение наполнителя несколько улучшает термомеханические свойства пеноматериала.

Введение в состав сополимеров акриламида улучшает механические свойства сополимеров. На рисунке 2 представлены кривые зависимости деформации от напряжения при растяжении сополимеров акрилонитрила, метакриловой кислоты и акриламида, а в таблице 3 приведены основные механические свойства этих сополимеров до и после термической имидизации [98, 108, 116].

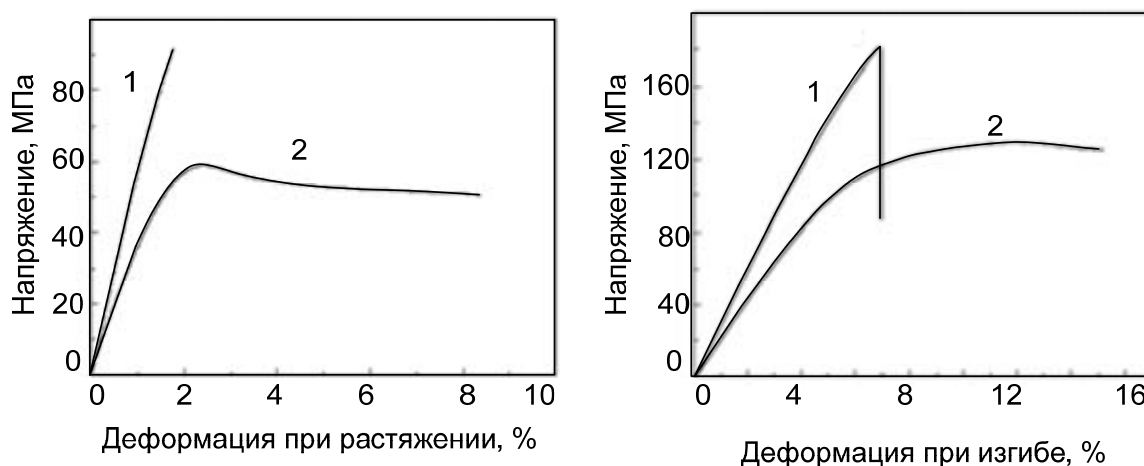


Рисунок 2 - Зависимость деформации от напряжения при растяжении сополимеров акрилонитрила, метакриловой кислоты и акриламида, после термической имидизации (1) неимидизованный сополимер без термообработки (2)

Таблица 1 - Основные механические свойства сополимеров акрилонитрила, метакриловой кислоты и акриламида до и после термообработки

Свойства	Без термообработки	С термообработкой
Предел прочности при растяжении	61,9	91,1
Модуль растяжения	4,7	6,10
Предел прочности при сжатии	75,8	190,4
Предел прочности при изгибе	131,3	181,2
Модуль при изгибе	4,4	6,4
Прочность на удар	4,8	15,6

В результате термолитза термореактивного сополимера при 160 °С в течение 4 часов после внутрицепной имидизации резко улучшаются все основные прочностные характеристики материала. Возрастают: предел прочности при растяжении, модуль при растяжении, предел прочности при изгибе, модуль при изгибе, напряжение при 10 % деформации, прочность на удар и особенно существенно предел прочности при сжатии [117, 118]. Причем оказалось, что ПМИ пены являются абсолютным эталоном прочности в этом классе полимерных материалов. При одинаковой плотности они имеют самую высокую прочность и жесткость из всех промышленно производимых полимерных пен (таблица 4) [4].

Таблица 4 - Основные прочностные характеристики промышленно производимых полимерных пеноматериалов

Пенопласт	Объемный вес, кг/м ³	Предел прочности при сжатии, МПа	Модуль упругости при сжатии, МПа
Пенополистирол	60	0,3	-
	100	0,9	54
	200	4,4	98
Пеноматериалы на основе фенолформальдегидных смол	60	0,1	-
	100	0,5	-
	200	1,0	-
Пенополиуретан	60	0,3	-
	100	0,9	-
	200	2,8	-
Пенополиметакрилимид	60	0,7	49
	100	2,2	133
	200	6,3	265

В дальнейших разработках компании Evonic исходный состав композиции был существенно усовершенствован путем добавления различных модификаторов: сшивающих агентов, антипиренов, нуклеаторов и агентов повышающих водостойкость [53-55, 119, 120].

Однако, несмотря на многолетние интенсивные исследования и обилие патентных публикаций, проблему разработки новых высокопроизводительных технологий получения и в особенности удешевления способов синтеза и переработки ПМИ пеноматериалов решить так и не удалось.

1.3.4 Конструкционная пена Rohacell и ее аналоги

Всевозможные марки и разновидности конструкционной пены Rohacell используются в промышленности более 30 лет. При этом она по-прежнему занимает лидирующие позиции на рынке конструкционных полимерных пеноматериалов и широко применяется для получения высококачественных

облегченных сэндвич-конструкций в авиастроении. Этот несомненный успех связан с ее уникальными свойствами к которым следует отнести:

- выдающиеся механические свойства и широкий интервал работоспособности в сочетании с низкой плотностью;
- высокая теплостойкость, способность длительно сохранять работоспособность при температуре до 220 °С;
- термоформуемость – возможность переработки листовой заготовки в изделие при температуре до 180 °С и давлении до 0,7 МПа;
- хорошая динамическая прочность и устойчивость к осыпанию;
- закрытопористая ячеистая структура с возможностью регулирования размеров ячеек в зависимости от режима вспенивания;
- лёгкость механической обработки;
- совместимость с любыми смолами, связующими и большинством термопластов;
- выдающиеся показатели соотношения веса к прочности (таблица 5);
- хорошие диэлектрические свойства, низкая магнитная восприимчивость;
- радио прозрачность;
- отсутствие токсических свойств;
- высокая коррозионная и химическая стойкость [99].

Таблица 5 - Основные прочностные характеристики пен в зависимости от плотности

Плотность, кг/м ³	Прочность на сжатие, МПа	Прочность на растяжение, МПа	Модуль Юнга, МПа	Прочность на сдвиг, МПа	Модуль сдвига, МПа
32±7	0,20	0,55	22	0,29	7,7
52±12	0,42	1,05	43	0,50	14
75±15	0,95	1,70	73	0,88	21
110±21	2,20	2,54	135	1,74	40
205±35	6,40	5,38	270	2,94	100

Выпускаются следующие основные марки и разновидности пен ROHACELL:

ROHACELL® IG/ IG-F – стандартная пена для применения при производстве спортивного инвентаря, (колеса велосипедов, беговые лыжи, хоккейные палки). Также ее используют в автомобильной и судостроительной промышленности в маломерных и скоростных спортивных судах.

ROHACELL® IG используют в высокоответственных изделиях, в качестве материала сердцевины лопастей вертолетов и ветряков. Аналогичная мелкоячеистая пена ROHACELL® IG-F создана для использования в технологии сэндвич материалов. Она впитывает меньше связующего на поверхности среза.

ROHACELL® WF разработан для нужд аэрокосмической промышленности. Он аттестован в качестве материала при изготовлении корпуса ракет Boeing Delta II, III, и IV. Это структурированная пена высокой плотности. Из нее делают лопасти вертолетов и сердцевины панелей фюзеляжа планера многих марок самолетов.

ROHACELL® RIMA. Так же пеноматериал для аэрокосмической промышленности. Его используют в тех случаях, когда требуется обеспечить минимальный вес конструкции. Поры материала уменьшены для снижения поглощения связующего на срезе. Оно не превышает 50 г/м². Механические свойства и теплостойкость такие же, что и у пен марок ROHACELL® WF. Этот

мелкопористый материал используют не только в авиации, но и для производства спортивного инвентаря.

ROHACELL® XT – жесткая пена повышенной прочности для использования в авиации и аэрокосмической промышленности. Из всех марок, эта пена выдерживает наиболее жесткие условия эксплуатации, температуру отверждения выше 180°C и давление выше 0,45 МПа. После окончательного отверждения, ROHACELL® XT-HT можно использовать при температуре 190 °C и давлении 0,7 МПа. Без нагрузки возможен подъем температуры до 240 °C. Высокие термомеханические характеристики пеноматериала позволяют использовать в сэндвич технологии эпоксидную смолу с ангидридными отвердителями и бисмалеинимидными связующими.

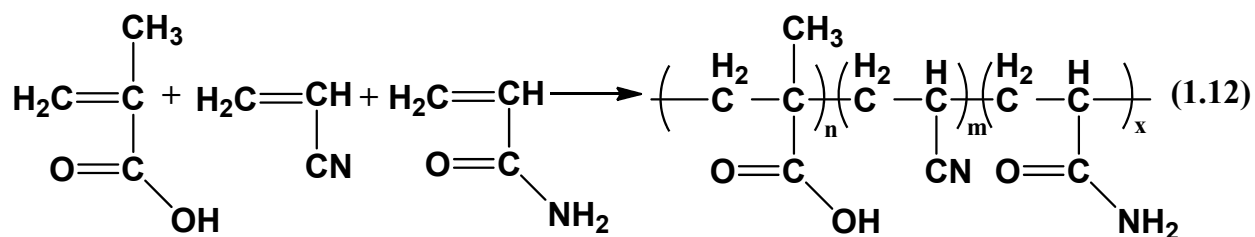
ROHACELL® HF имеет самую низкую диэлектрическую константу в ряду аналогичных материалов и хорошую радио прозрачность в высокочастотных областях. Благодаря этим свойствам, ее используют в качестве защитных колпаков антенн: от крохотных антенн в телефонах до стационарных корабельных радаров.

ROHACELL® S – самозатухающая жесткая пожаробезопасная пена, которую используют в самых различных гражданских областях от рельсовых транспортных средствах, до кораблестроения и авиации [99].

1.3.5 Химические превращения при получении полиакрилимидных газонаполненных материалов

В качестве исходных материалов для получения поли(мет)акрилимидных пен в промышленности используются сополимеры, содержащий нитрильные, амидные и кислотные звенья в различном соотношении. Их получают уже упомянутой радикальной сополимеризацией сомономеров в блоке (схема 1.12), либо с

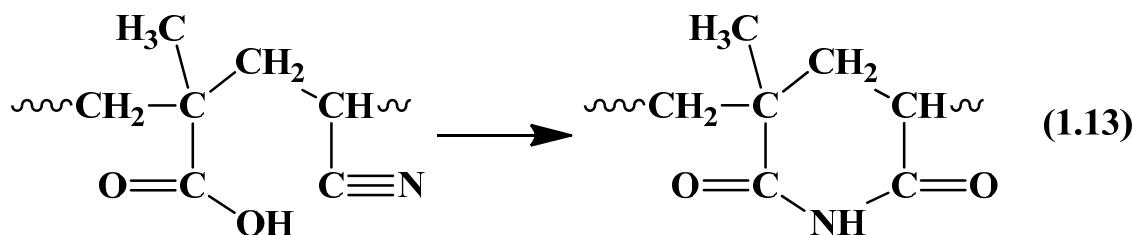
использованием полимераналогичных превращений рассмотренных в настоящей диссертации [121].



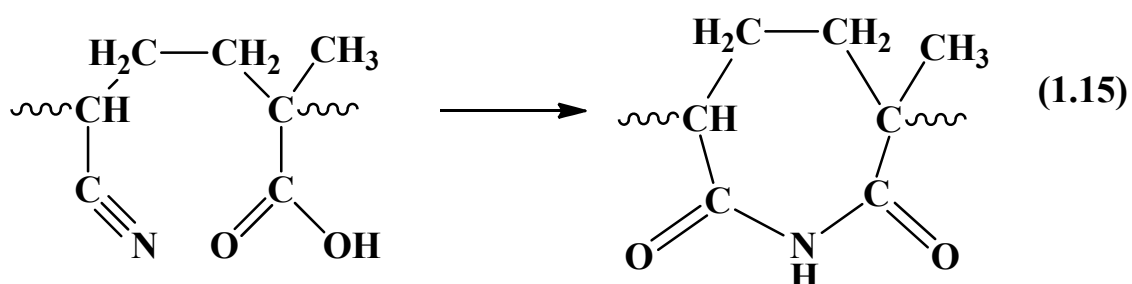
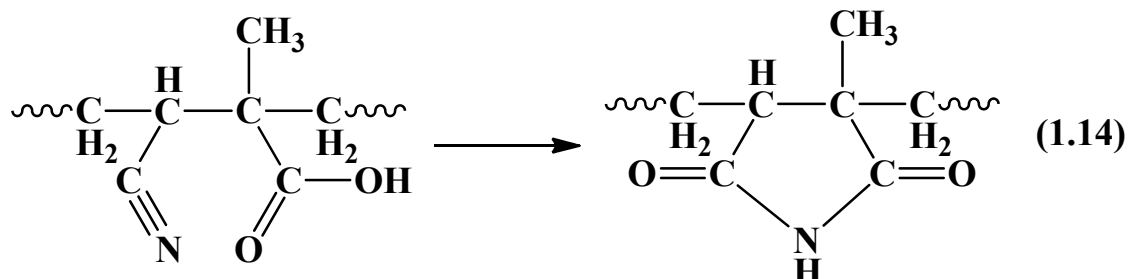
При термической имидизация в твердой фазе протекает преимущественно внутрицепная циклизация, однако при температуре выше 160 °С становятся заметными межмолекулярные реакции, сопровождающиеся сшивкой и потерей растворимости. В сополимерах содержащих звенья акриламида имидизация сопровождается постепенным уменьшением содержания азота вследствие выделения аммиака. Примеры внутримолекулярной и межмолекулярной циклизации различных пар сомономеров метакрилатного типа в соответствии со схемами 1.13-1.17 зложены в работе [122]. При этом основной реакцией, протекающей в твердой фазе при нагреве не выше 120-160 °С остается, имидизация в результате взаимодействия нитрильных и кислотных групп впервые описанная в работах Риттера в начале 20 века [121, 123].

Подавляющее большинство авторов связывает выдающиеся механические свойства полиметакрилимидных пен именно с наличием в макромолекулах внутри- и межцепных циклов различного строения [108, 109, 124].

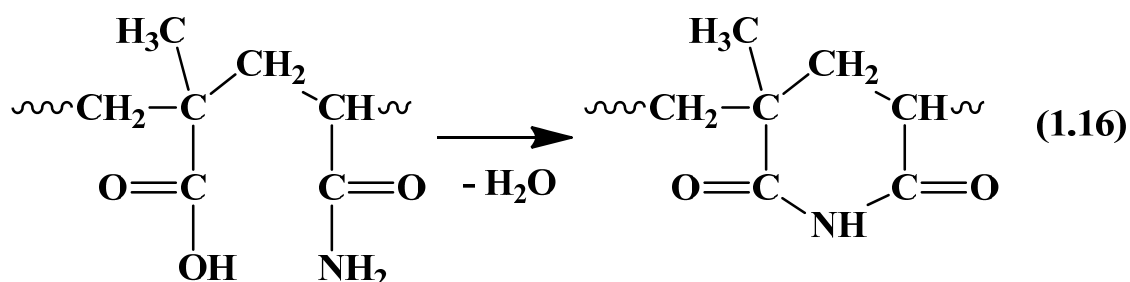
1. В первую очередь к ним относятся имидные циклы (схема 1.13), образованные между соседними метакрильными и акрилонитрильными мономерными звеньями за счет реакции Риттера [109, 121, 123, 125].



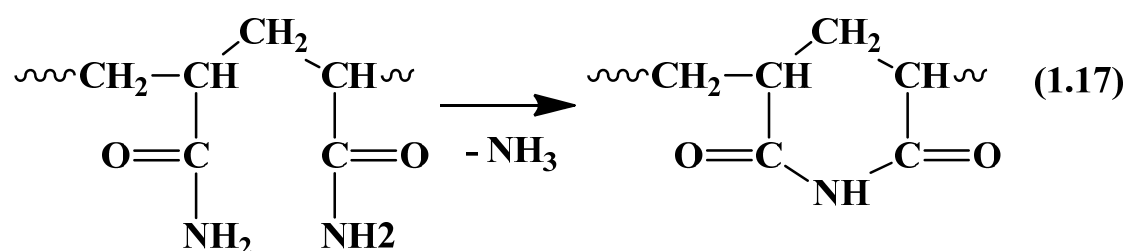
При этом в зависимости от способа соединения звеньев мономеров (голова-голова, голова-хвост, хвост-хвост) при внутримолекулярной циклизации могут образовываться как шестичленные (схема 1.13), так и пяти- и семичленные циклы (схемы 1.14 и 1.15):



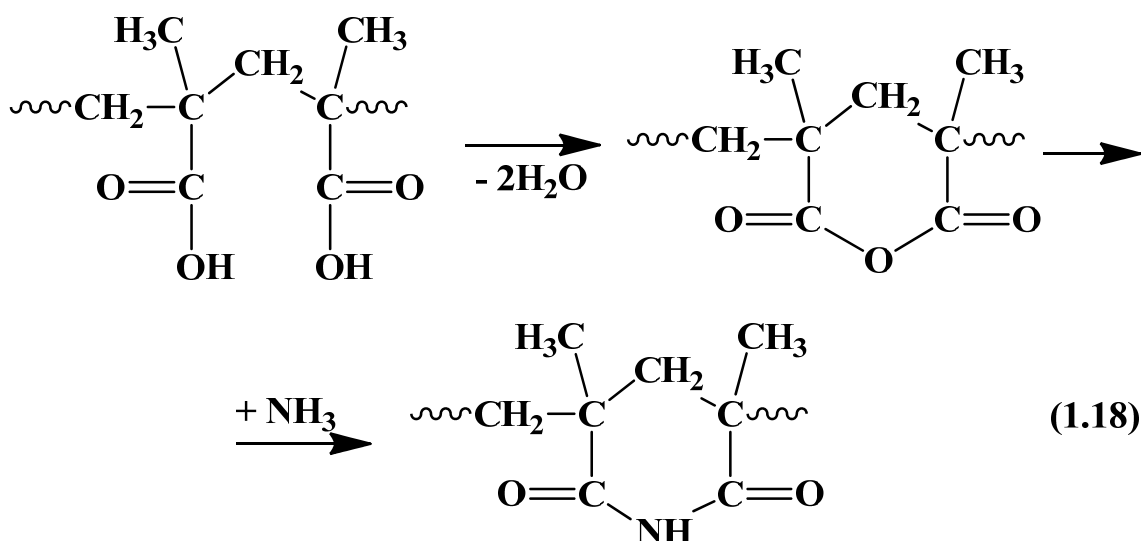
Кроме этого, аналогичные циклы образуются как результат имидизации амидных и кислотных заместителей при соседних звеньях с выделением конденсационной воды (схема 1.16).



А так же при конденсации имидных групп с выделением аммиака (схема 1.17).

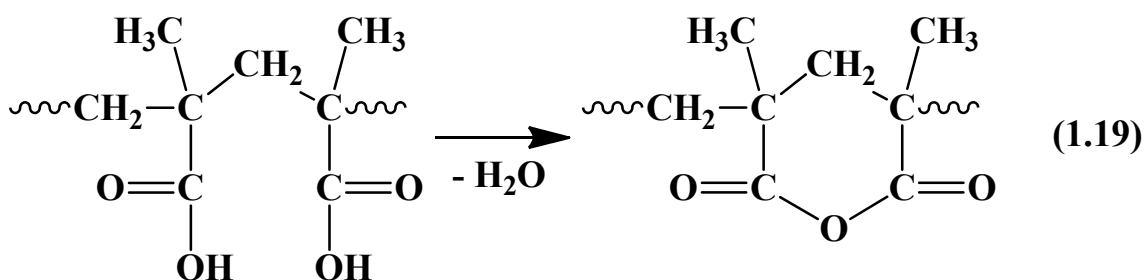


Кроме этого в блоке полимера в условиях затрудненной диффузии, при которых удаление аммиака из сферы реакции затруднено, протекает каскад вторичных реакций с его участием (схема 1.18).



Аналогичные весьма устойчивые циклы, не содержащие $\text{CH}(\text{R}_3)$ групп и третичных водородов соответственно образуются при имидизации сополимеров метакрилимиды с метакриловой кислотой [126].

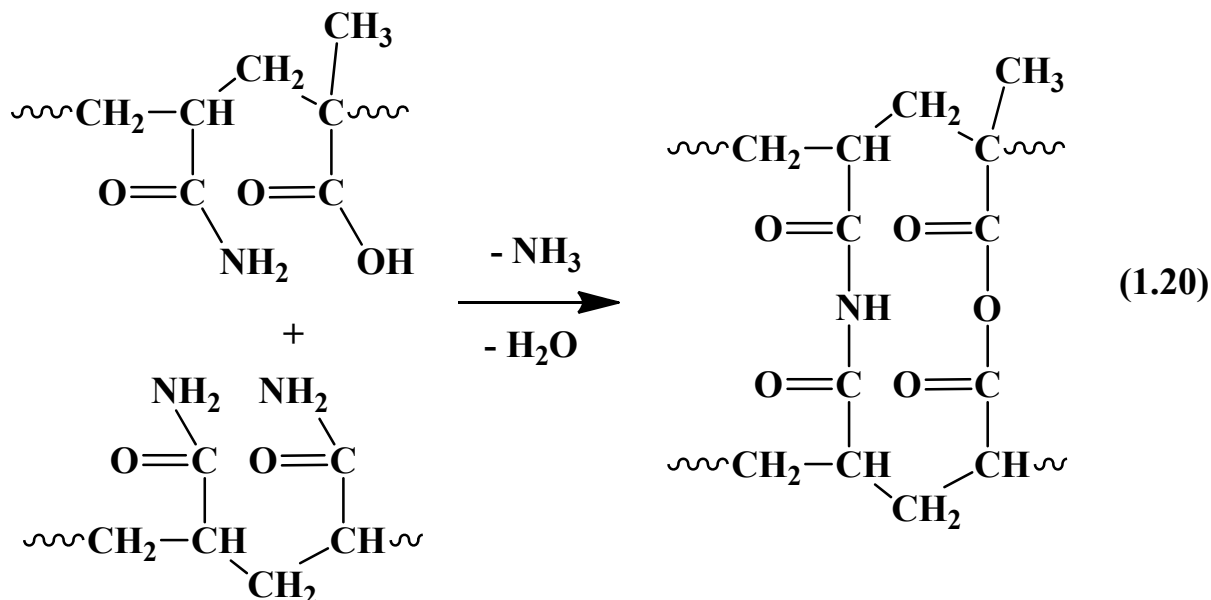
При более высокой температуре выше 160°C результатом термообработки является интенсивная ангидризация за счет протекающих реакций дегидратации [108] (схема 1.19):



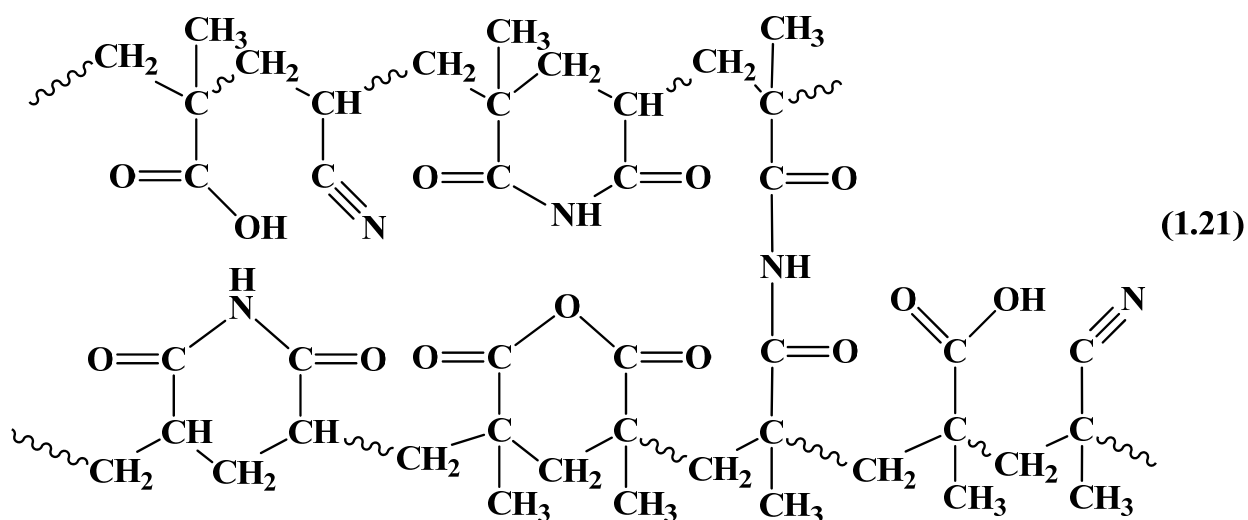
Таких циклов особенно много в сополимерах, полученных полимеризацией сомономеров, в которых наряду с образованием статистических сополимеров при сополимеризации весьма вероятно формирование макромолекул с различными по длине гомополимерными блоками полиметакриловой кислоты, образовавшейся на начальной стадии процесса, и гомополимера полиакрилонитрила – продукта завершающей стадии сополимеризации. Основная причина блочности и конверсионной неоднородности - разница в значениях констант активности в

радикальной сополимеризации акрилонитрила ($r_{АН} = 0,19$) и метакриловой кислоты ($r_{МАК} = 3,70$)

Кроме того, при термоллизе в блоке существенно ускоряется образование разнообразных межмолекулярных сшивок (схема 1.20).

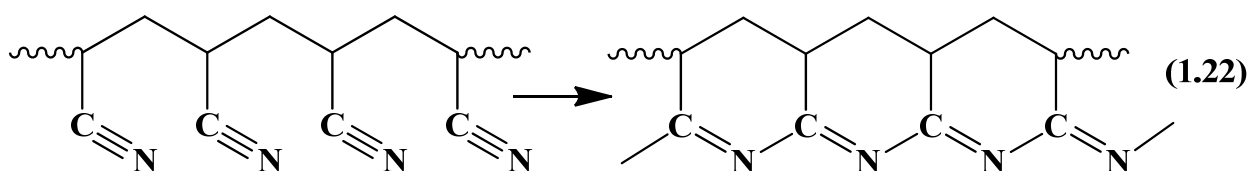


Таким образом, учитывая вышеперечисленные превращения, протекающие в процессе термоллиза тройных полиакрилимидобразующих сополимеров при температуре около $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, полученный сшитый продукт содержит следующие основные звенья в различном соотношении зависящем как от состава исходного сополимера так и от режима термической имидизации (схема 1.21):



При дальнейшем термоллизе сополимеров, содержащих протяженные блоки либо существенный избыток звеньев полиакрилонитрила, протекает дальнейшая внутрицепная циклизация с образованием лестничных сопряженных структур

[109]. Реакция протекает при температуре выше $180\text{ }^{\circ}\text{C}$, описана для гомополимера акрилонитрила и приводит к резкому изменению основных механически и теплофизических свойств, а так же окраски полимера. Было показано, что сополимеры, содержащие свыше 75 % мономерных звеньев акрилонитрила способны к образованию лестничного полимера уже при температуре ниже $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, и что реакции циклизации протекают наиболее интенсивно при $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Наличие в структуре небольшого количества звеньев метакриловой кислоты играет каталитическую роль и снижает температуру начала циклизации полиакрилонитрила. Сам процесс очень хорошо изучен как первая стадия карбонизации при получении углеродного волокна (схема 1.22).



1.4 Получение акрилимидообразующих сополимеров из полимеров предшественников

Известно всего несколько способов получения полиакрилимидообразующих сополимеров. Наибольшее распространение получил способ радикальной сополимеризации сомономеров в блоке с получением тройного сополимера АН-МАК-АА. Он обладает рядом весьма существенных внутренних непреодолимых недостатков, свойственных всем блочным методам. Синтез этим методом длительный (72 часа) и процесс в целом весьма трудоемкий, требующий большого количества ручного труда. Завершающая стадия полимеризации проходит в вязкой среде без перемешивания при уменьшающейся растворяющей способности среды в процессе полимеризации, что приводит к выделению в отдельную фазу и оседанию пенообразователя и других добавок в массу изделия. Вследствие затрудненного теплообмена получить можно листы сополимера

толщиной не более 20 мм. Это является следствием высокой экзотермичности процесса [127], вследствие которого возникают локальные перегревы и неоднородности в массе изделия. К достоинствам следует отнести отсутствие растворителя, что исключает необходимость его регенерации, а так же отсутствие стадий осаждения сополимера и удаления из него остатка растворителя.

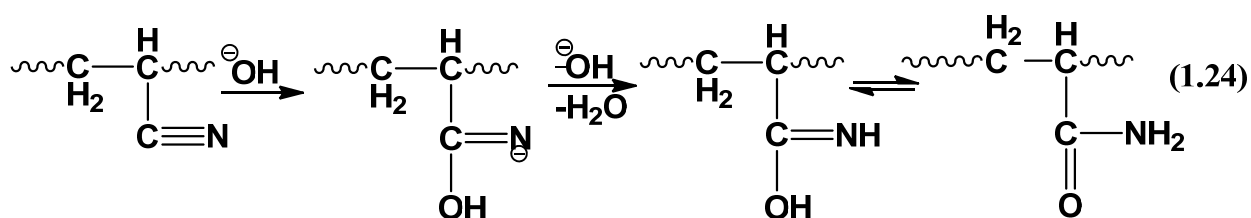
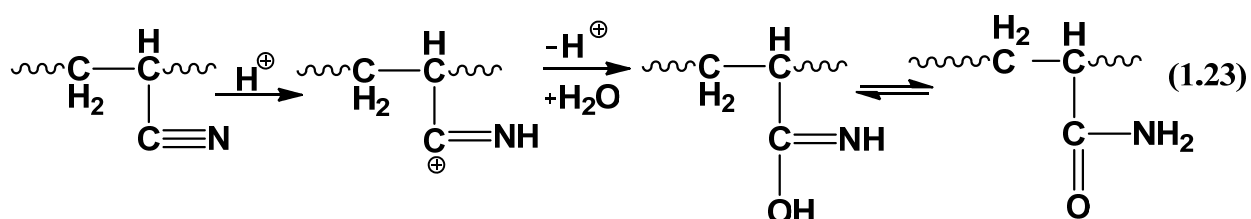
Тройной сополимер АН-МАК-АИ можно получить растворной радикальной полимеризацией в воде, хлороформе или в спиртовом растворе. Это позволяет устранить локальные перегревы и решить проблему теплоотвода. Конечный продукт - вязкий раствор сополимера можно перерабатывать в изделия любой формы с толщиной стенки более 50 мм способом послойного полива с промежуточной сушкой слоев. К недостаткам этого метода следует отнести применение растворителя, которое требует дополнительных стадий регенерации, необходимость стадии выделения полимера из раствора, а главное относительно низкой молекулярной массой образующегося полимера и, вследствие этого, плохими механическими свойствами получаемых пен. Рост молекулярной массы полимера в процессе полимеризации ограничен реакцией передачи цепи на растворитель, и это является непреодолимым недостатком всех классических растворных методов полимеризации [127]. Кроме того, ни один из вышеперечисленных способов не исключает возможности образования блок сополимера. Наличие микроблоков весьма отрицательно сказывается на степени имидизации при термолизе и на термомеханических свойствах пеноматериала.

1.4.1 Синтез сополимеров, содержащих нитрильные, амидные и кислотные звенья, щелочным гидролизом полиакрилонитрила

Одним из наиболее простых методических подходов, позволяющих синтезировать сополимер, не содержащий протяженных блоков сомономеров, является совокупность способов с использованием полимераналогичных

превращений, то есть функционализацией полимера предшественника. Среди огромного выбора известных методов гидролиз ПАН представляется наиболее простым и быстрым.

Описано получение целого ряда всевозможных полимеров гидролизом полиакрилонитрила. Одним из них является тройной сополимер АН-АА-АК. Описан гидролиз ПАН как в кислой (схема 1.23), так и в щелочной (схема 1.24) средах [123].



Несмотря на большой выбор кислых катализаторов кислотный гидролиз малопригоден для синтеза сополимеров. Его сложно контролировать в смысле полноты реакции и контроля состава промежуточных продуктов. В присутствии сильных кислот ПАН, как правило, нацело гидролизуется до полиакриловой кислоты с существенным снижением молекулярной массы аполимера [123].

Щелочной гидролиз ПАН существенно легче поддается контролю. Обычно в реакции применяют гидроокиси натрия, калия и бария [128-132]. Скорость реакции плавно растет с увеличением концентрации щелочи и температуры, однако в отличие от кислого катализа, изменение концентрации щелочи позволяет легко перенаправить реакцию на преимущественное образование амидной или кислотной группы [121].

В работе [132] был подробно изучен гидролиз ПАН в присутствии гидроксида калия в гомофазных условиях. Анализ содержания функциональных групп в полимере проводили методом инфракрасной (ИК) спектроскопии. Измеряли изменение концентрации нитрильных групп в блоке полимера. Было

установлено, что гидролиз протекает интенсивно лишь на начальных стадиях (до 180 минут), затем после снижения концентрации нитрильных групп процесс замедляется. В дальнейшем их концентрация меняется лишь незначительно (рисунок 3).

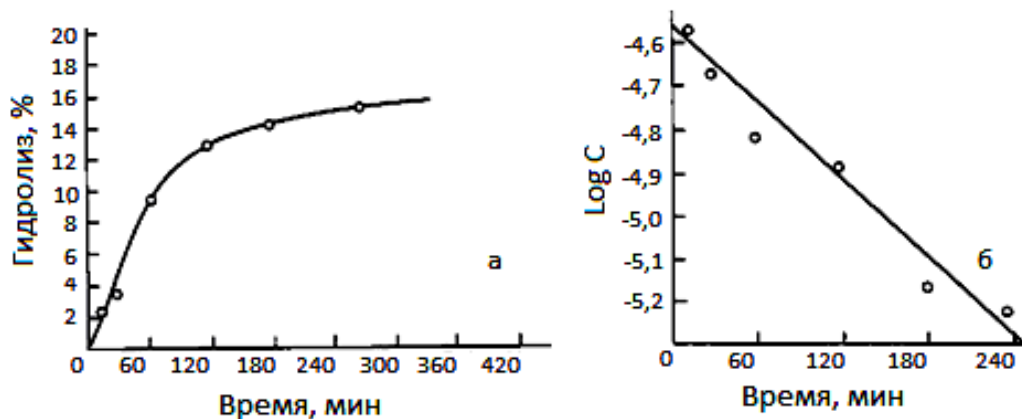


Рисунок 3 - Зависимость степени гидролиза ПАН от времени (а) и логарифма концентрации остаточных нитрильных групп в блоке полимера от времени (б).

В этой же работе исследована зависимость степени гидролиза от концентрации гидроксида калия (рисунок 4а) и температуры гидролиза (рисунок 4б).

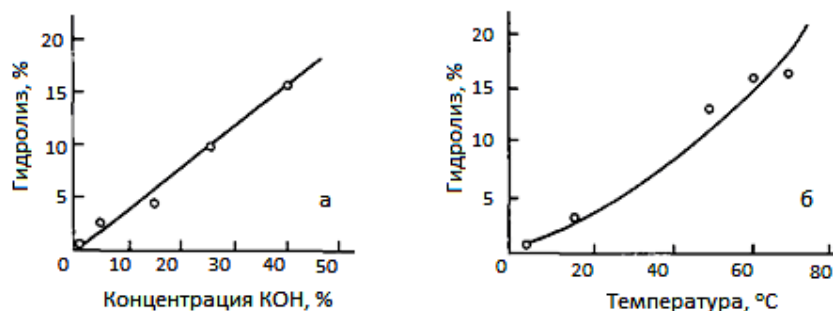


Рисунок 4 - Зависимость степени гидролиза ПАН от концентрации КОН (а) и температуры (б)

В работе [132] подробно исследована кинетика гомофазного гидролиза в органических растворителях и в концентрированных растворах солей (рисунок 5), а также зависимость степени гомофазного гидролиза от молекулярной массы исходного ПАН (таблица 6).

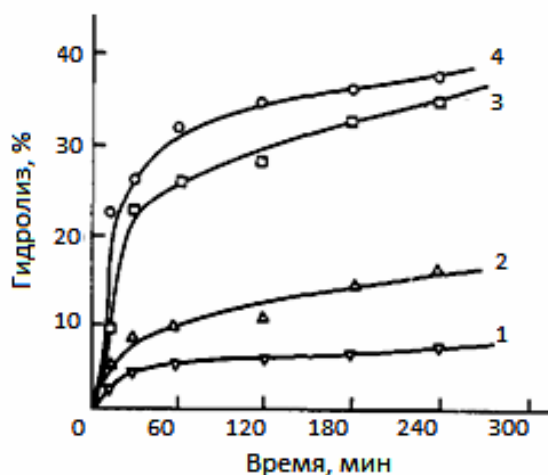


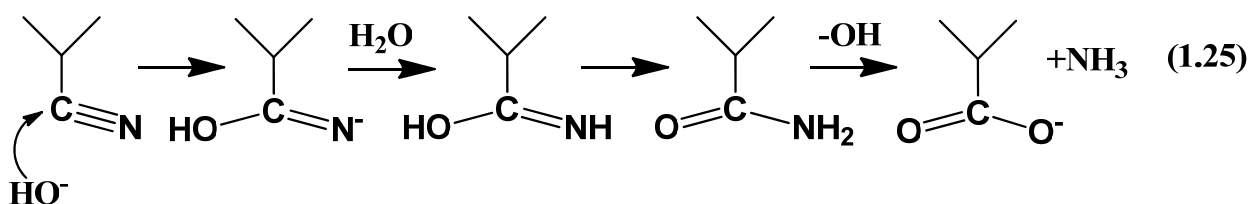
Рисунок 5 - Зависимость степени гидролиза ПАИ от времени в различных растворителях (1 – NaSCN, 2 – ДМФА, 3 – ДМАА, 4 – ДМСО)

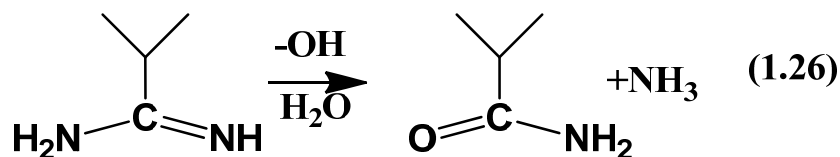
Таблица 6 - Зависимость степени гомофазного гидролиза от молекулярной массы ПАИ

Молекулярная масса, $\times 10^{-5}$	Гидролиз, %*
2,08	8,32
1,75	8,74
0,96	13,69
0,92	23,39

*реакцию проводили в растворе в ДМФА при температуре 50 °С в течение 60 минут.

Механизм щелочного гидролиза ПАИ подробно изучен в серии статей [129, 130]. Реакцию проводили в водно-этанольном растворе щелочью при температуре 75 °С. Главным выводом исследований явился установленный факт, что гидролиз ПАИ протекает через стадию образования амидина (схемы 1.25 и 1.26).





Кроме того, обнаружено, что глубина щелочного гидролиза ПАН сильно зависит от условий его проведения: концентрации щелочи, температуры, длительности реакции, типа растворителя и от молекулярной массы полимера.

1.4.2 Синтез сополимера акриламида и акриловой кислоты щелочным гидролизом полиакриламида

Двойной сополимер АА-АК способен к имидизации при более высоких температурах по сравнению с АН-АА-АК. В результате их термолиза образуются пластики весьма сходные как по химической структуре так и по основным свойствам. Способы синтеза также сходны, однако имеются весьма существенные особенности, связанные со значительно большей склонностью этого сополимера к ионизации в растворе по сравнению с нитрилсодержащим аналогом. Фактически растворы сомономеров при сополимеризации АА с АК мультикомпонентны. В зависимости от характера среды ионогенные группы акриловой кислоты и акриламида могут находиться в растворе в виде ассоциатов, в солевой или в кислой форме. Каждый вид полимеризующихся частиц имеет свою константу активности в сополимеризации, а кроме того их соотношение меняется с изменением конверсии. Это приводит к весьма сложным зависимостям состава и блочности сополимера от общей концентрации мономеров, состава исходной мономерной смеси, ионной силы растворов, полярности растворителя и степени превращения.

При полимеризации в блоке контроль за процессом осуществить еще сложнее. Константы сополимеризации различаются в десятки раз, это приводит к микроблочности и существенной конверсионной неоднородности полимера. Кроме того, негативно влияют обычные факторы осложняющие контроль за

блочной полимеризацией, такие как высокая экзотермичность процесса, ограничение возможности регулирования молекулярной структуры полимера путем модификации свойств реакционной среды, трудность равномерного распределения инициатора полимеризации и гетерогенных добавок нуклеаторов и антипиренов.

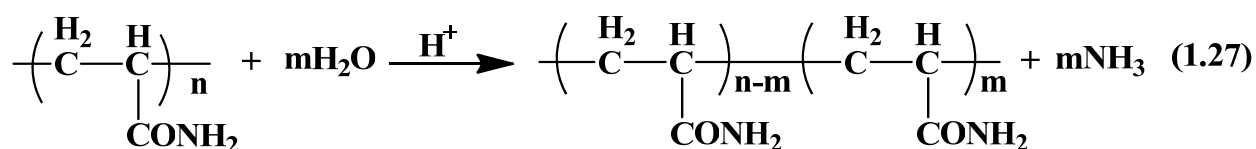
Получение двойного сополимера АА-АК суспензионной и эмульсионной полимеризацией также имеет недостатки свойственные этим методам синтеза: загрязнение продукта остатками стабилизаторов, инициаторов, эмульгатора и коагулянта, сложность в достижении высоких конверсий в процессе вплоть до полного исчерпания мономеров. Необходимость технологических стадий выделения продукта из полимеризационной среды, а также вспомогательных операций по обеспечению экологичности процесса. Однако главным недостатком является высокая удельная поверхность частиц и связанная с этим крайняя сложность вспенивания эмульсионного и суспензионного продуктов.

Все вышперечисленное не позволило разработать промышленно-применимый способ синтеза сополимеров АА-АК радикальной сополимеризацией мономеров.

В результате длительных исследований интерполимерных комплексов полиакриловой кислоты и ее сополимеров с ионогенными сомономерами ряд исследователей пришли к выводу, что наиболее простым и доступным методом получения анионных и катионных производных ПАА остается функционализация готового полимера путем полимераналогичных превращений, а для получения конкретного сополимера АА-АК гидролиз ПАА остается наиболее эффективным способом.

Гидролиз ПАА в водных и растворах и смесях растворителей исследован достаточно хорошо. При комнатной температуре без катализатора он устойчив к гидролизу, однако при температуре выше 93 °С реакция становится заметной даже в нейтральной среде в отсутствие катализаторов гидролиза[133, 134].

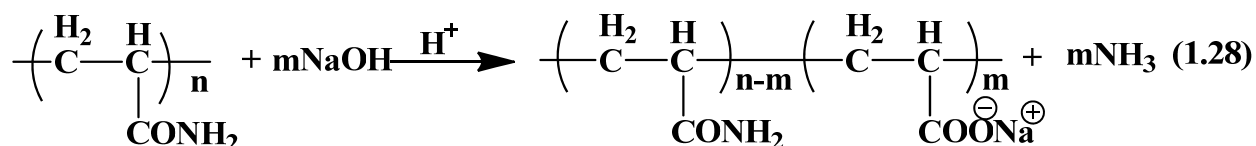
Гидролиза ПАА в кислой среде можно представить следующей схемой (1.27):



В качестве катализаторов использовали различные низкомолекулярные минеральные и органические кислоты (H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 и др.) и полимерные кислоты, например полисульфоновые кислоты. Степень гидролиза ПАА и конверсия в реакции под действием кислот обычно достигает высоких значений. Кинетику кислотного гидролиза ПАА и сополимеров АА-АК изучали в 0,05 М ацетатном буфере варьируя значения рН при 10 °С [135]. Оказалось, что начальная скорость гидролиза невысока (константа скорости $2,6 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$) и пропорциональна концентрации уксусной кислоты в буферном растворе. После достижения конверсии 3 – 5 % гидролиз ускоряется, наблюдается типичный автокатализ. В случае сополимеров АА-АК различного состава, содержащих кислотные звенья как в кислой так и в солевой формах оказалось, что гидролиз протекает в две стадии, причем скорость гидролиза на первой стадии в 50 раз больше, чем на второй. Ускорение реакции с автокатализом на первой стадии гидролиза ПАА и высокая начальная скорость гидролиза сополимеров АА-АК объясняются «эффектом соседа», при котором соседние кислотные группы катализируют гидролиз амидных [136].

Одной из неприятных особенностей кислотного гидролиза ПАА является образование частично или полностью нерастворимых продуктов реакции вследствие протекания межцепной имидизации с образованием трехмерных структур. Реакция интенсивно протекает при высоких концентрациях полимера и замедляется при разбавлении. В кислой среде межцепная имидизация ПАА медленно протекает при 75 °С, ускоряется при 85 °С и очень быстро завершается образованием сшитого полимера 110 °С [137]. Из за сложностей связанных с межцепной имидизацией метод кислотного гидролиза не нашел практического применения для получения сополимеров АА-АК. Предпочтительным остается способ щелочного гидролиза в водной среде [137-144]. Его главным достоинством

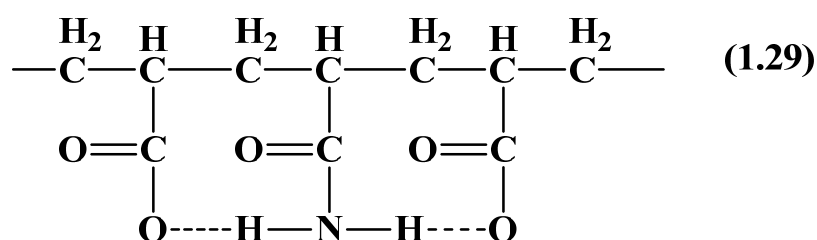
является возможность получения в результате щелочного гидролиза сополимеров АА с солями АК, имеющих статистическое распределение звеньев в макромолекулах при отсутствии протяженных блоков гомополимеров. Реакцию описывается следующей схемой (1.28):



Кинетика щелочного гидролиза ПАА разбавленными растворами NaOH хорошо изучена и подробно рассмотрена в цикле работ [137, 142-144]. Процесс можно подразделить на две условные стадии. Наиболее быстрая первая стадия. Она заканчивается при 40 % конверсии амидных групп в карбоксильные. Гидролиз описывается уравнением для реакций второго порядка, его скорость зависит как от концентрации ПАА так и от концентрации щелочи первой степени. Вторая стадия, даже в условиях избытка щелочи, протекает в десять раз медленнее первой [145] и завершается при конверсии 70 %. Высокая начальная скорость гидролиза обусловлена «эффектом соседних звеньев». Падение скорости на второй стадии авторы объяснили последствиями усиления электростатического отталкивания между образовавшимися в ходе реакции карбоксилат-анионами – COO⁻ и катализирующими гидролиз гидроксильными ионами OH⁻ [136]. Кроме того, по их мнению, на скорость реакции оказывает влияние изменение конформации макромолекул вследствие разворачивания цепей по мере увеличения заряда вдоль макромолекул в процессе гидролиза ПАА [145]. Это вызывает резкое к возрастанию вязкости, соответственно затрудняет диффузию ионов OH⁻ и способствует уменьшению скорости гидролиза.

Гидролизу ПАА посвящен целый ряд великолепных классических работ по кинетике и теории полимераналогичных превращений [146-150], в которых помимо прочего рассматриваются различные способы получения гидролизованного ПАА и его применение.

Необходимо отметить, что в то время как низкомолекулярные аналоги гидролизуются практически полностью гидролиз полимеров в щелочной среде не доходит до конца в обычных условиях при невысоких температурах и концентрациях реагентов. Предельная степень гидролиза ПАА не превышает 70 % [135], эта особенность полимеров является следствием потери реакционной способности амидными группами, блокированными соседними карбоксилатными группами. Такой «эффект соседа» можно изобразить схемой 1.29.



Эффект соседа при щелочном гидролизе ПАА был наглядно подтвержден в работе [142]. В условиях эксперимента был использован достаточно концентрированный и вязкий 5 %-ный водный раствор ПАА при 70 °С. Гидролиз проводили 3 часа при мольном соотношении ПАА : NaOH (1) 1.0 : 0.1; (2) 1.0 : 0.33; (3) 1.0 : 1.0 соответственно. Содержание карбоксильных групп в полимере после гидролиза определяли методом обратного титрования и ИК-спектроскопией [143]. На рисунке 6 показано изменение степени гидролиза от времени реакции.

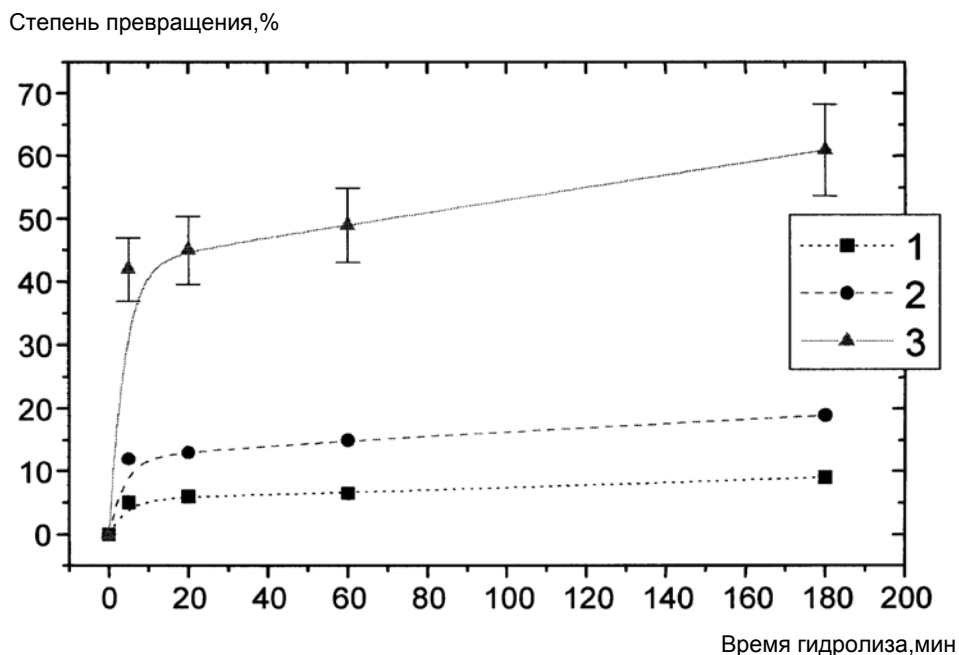


Рисунок 6 - Зависимость конверсии от времени гидролиза: 1 – [ПАА] : [NaOH] = 1.0 : 0.1; 2 – [ПАА] : [NaOH] = 1.0 : 0.33; 3 – [ПАА] : [NaOH] = 1.0 : 1.0

Оказалось, что конверсия носит предельный характер. Уже через 5 минут после начала реакции при 70 °С достигается конверсия 65 – 70 % от предельного значения, которое может быть определено как конверсия через 180 мин. Степень превращения соответственно монотонно возрастает с увеличением соотношения ПАА : NaOH. Следует отметить, что предельные значения конверсии при разном соотношении полимер:щелочь составляют только 50 – 80 % от теоретически возможных значений при данном количестве щелочи. Это, объяснено авторами инактивирующим влиянием образующихся карбоксильных групп. К сожалению в этой работе не рассматривали влияние аммиака, как компонента с пониженной относительно NaOH основностью. Это исследование еще предстоит сделать. В работе [144] описан целый ряд экспериментов по гидролизу при различной концентрации ПАА (рисунок 7а), различном соотношении ПАА : NaOH (рисунок 7б) и различной температуре (рисунок 7с).

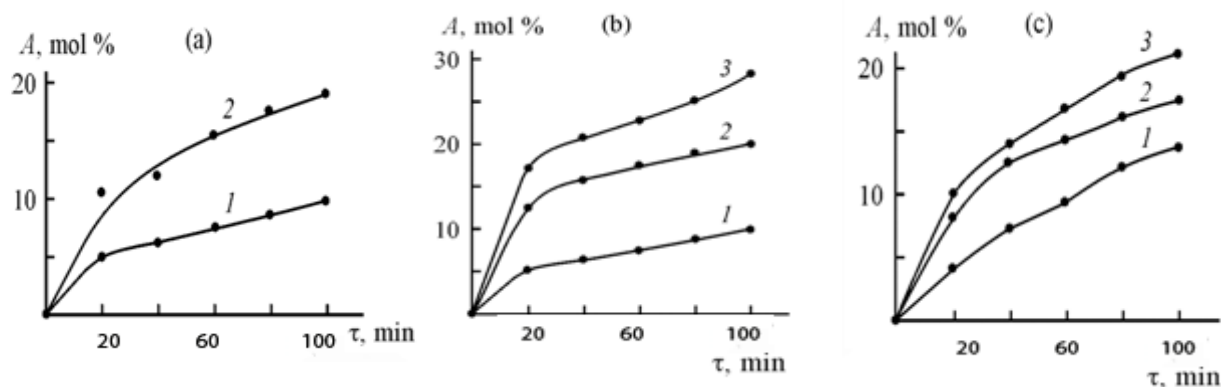


Рисунок 7 - Зависимость содержания акрилата натрия в сополимере от времени гидролиза ПАА: а – соотношение ПАА : NaOH = 5, $t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$: (1) – [ПАА] = 0.005%, (2) – [ПАА] = 0.1 %; б – [ПАА] = 0.05 %, $t = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$: (1) – [ПАА] : [NaOH] = 3.3, (2) – [ПАА] : [NaOH] = 1.6, (3) – [ПАА] : [NaOH] = 0.5; в – [ПАА] = 0.05 %, [ПАА] : [NaOH] = 1.6: (1) – $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, (2) – $15\text{ }^{\circ}\text{C}$, (3) – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Оказалось, что с увеличением концентрации полимера растет как начальная скорость гидролиза, так и содержание акрилата натрия в продуктах гидролиза (переход от кривой 1 к кривой 2 рисунок 7а). Кинетические зависимости также подтверждают высокую скорость гидролиза на начальных стадиях протекания реакции с ее последующим замедлением (рисунок 7а).

С увеличением концентрации щелочи начальная скорость гидролиза увеличивается, формируются макромолекулы сополимера обогащенные акрилатом натрия – полимером, содержащим карбоксильные группы в солевой форме (переход от кривой 1 к кривой 3 рисунок 7б), что связано с увеличением концентрации OH^- ионов в реакционной среде. Как начальная скорость гидролиза, так и доля акрилата натрия в макромолекулах формирующегося сополимера увеличивается с увеличением температуры реакции (переход от кривой 1 к кривой 3 рисунок 7с). Результатом исследований можно считать количественную оценку влияния условий реакции (концентрации щелочи, длительности реакции, температуры) на глубину щелочного гидролиза ПАА, а кроме того

установленный факт зависимости глубины гидролиза от молекулярной массы исходного полимера.

1.5 Синтез полиакрилимидобразующих сополимеров сополимеризацией мономеров

Сополимеризация остается простым, эффективным и самым широко распространенным способом синтеза имидизующихся сополимеров акрилового типа. Основные положения формальной количественной теории статистической сополимеризации сформулированы в 40-50-х годах XX века сначала применительно к поликонденсационным полимерам а затем и к радикальной сополимеризации. Были сформулированы базовые понятия и представления о природе реакционной способности мономеров и растущих макрорадикалов. Выявлена роль полярного, резонансного и стерического факторов, специфические особенности чередующейся сополимеризации, влияние инициаторов и среды на состав сополимера [151].

Сополимеризация акриловых сомономеров акрилонитрила с акриловыми и метакриловыми кислотами изучена весьма подробно. Эти исследования в основном были посвящены растворной сополимеризации, однако несмотря на то, что количественные характеристики, такие как константы скорости, и активности, полученные для процесса в разбавленном растворе нельзя перенести на сополимеризацию в блоке и даже на осадительный режим, тем не менее, общие качественные выводы весьма полезны при изучении блочного эмульсионного, смешанного и других режимов сополимеризации.

Известно, что сополимеризация любой пары сомономеров M_1 и M_2 в разбавленном растворе описывается дифференциальным уравнением Мао-Льюиса. Уравнение 1 позволяет рассчитать состав сополимера, образующегося в каждый момент реакции:

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1]}{[M_2]} \frac{r_1[M_1] + [M_2]}{r_2[M_2] + [M_1]} \quad (1.1)$$

Отношение константы скорости реакции радикала, образованного из каждого мономера, со «своим» мономером к константе скорости с «чужим» мономером сополимеризующейся пары $r_1 = \frac{k_{1,1}}{k_{2,1}}$ называется константой сополимеризации. Пара констант называется относительными активностями мономеров. Это важнейшая характеристиками сополимеризующейся системы от которой зависит не только состав образующегося сополимера, но и его блочность.

При малых конверсиях в реакции (менее 5 %), когда состав мономерной смеси меняется незначительно, дифференциальный состав сополимера примерно равен интегральному, то есть с составу фактически получаемого сополимера. В этом случае

$$\frac{[M_1]_n}{[M_2]_n} = \frac{[M_1]}{[M_2]} \frac{r_1[M_1] + [M_2]}{r_2[M_2] + [M_1]}, \quad (1.2)$$

где $[M_1]_n$ и $[M_2]_n$ – соответственно содержание мономерных остатков M_1 и M_2 в сополимере [152].

Обычно предпочтительным, но крайне редко достижимым является образование сополимера с таким же соотношением M_1 и M_2 в макромолекуле, как и в исходной мономерной смеси. Это азеотропный полимер, и для его получения необходимо выполнение равенства:

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1]_n}{[M_2]_n} = \frac{[M_1]}{[M_2]} \quad (1.3)$$

При этом отношение

$$\frac{r_1[M_1] + [M_2]}{r_2[M_2] + [M_1]}$$

в уравнении (1.1) должно равняться единице. Тогда отношение:

$$\frac{[M_1]}{[M_2]} = \frac{r_2 - 1}{r_1 - 1} \quad (1.4)$$

В том случае если отношение $[M_1]/[M_2]$ в исходной смеси мономеров отвечает условиям уравнения (4), ни мономерный состав образующегося сополимера, ни состав полимеризующейся смеси не будут меняться в ходе сополимеризации. Соотношение звеньев сополимера в каждый момент времени совпадет с составом исходной мономерной смеси, при этом уравнение будет иметь реальный физический смысл только в случае, если

$$\frac{r_2 - 1}{r_1 - 1} > 0$$

В случае если исходное соотношение мономеров в системе отлично от $(r_1 - 1)/(r_2 - 1)$, то состав сополимера в каждый момент времени будет меняться в ходе реакции.

От констант активности зависит не только состав, но и строение основной цепи образующегося сополимера. Почти для всех изученных бинарных систем сомономеров произведение констант активности равно или меньше единицы, т.е. $r_1 r_2 \leq 1$ [151]. При уменьшении произведения $r_1 r_2$ от 1 до 0 возрастает тенденция к чередованию звеньев, причем тем больше, чем меньше значения r_1 и r_2 [122]. В работе [153] приведено множество кривых зависимости состава сополимера от состава мономерной смеси. Такие графические зависимости принято называть кривой состава сополимера пары сомономеров.

В случаях если $(r_1 < 1, r_2 < 1)$, $(r_1 = 0, r_2 > 1)$, $(r_1 > 1, r_2 < 1)$ и $(r_1 < 1, r_2 > 1)$ при $r_1 r_2 < 1$ образуются более или менее выраженные статистические сополимеры, большей или меньшей тенденцией к образованию блоков, которая возрастает с увеличением разницы в константах активности.

Если $(r_1 = 0, r_2 = 0)$, наблюдается полное чередование звеньев. Образуется сополимер единственно возможного состава 1:1.

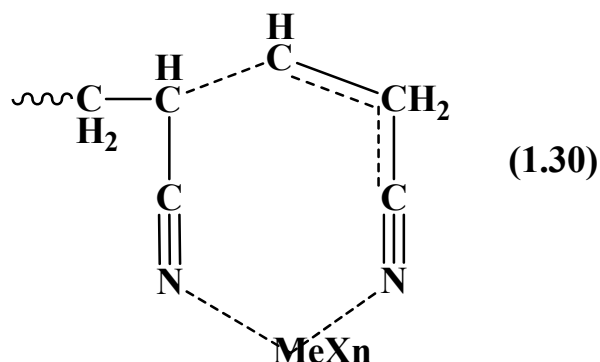
При сополимеризации практически всегда $r_1 r_2 \leq 1$. Пара сомономеров акрилонитрил – метакриловая кислота (АН-МАК) имеет константы активности $r_{АН} = 0.19$, $r_{МАК} = 3.7$ а их произведение $r_{АН} r_{МАК} = 0.7$. Разница достаточно велика, поэтому независимо от режима сополимеризации, для получения статистического сополимера требуется регулировать реакционную способность сомономеров, и

без применения специальных приемов получить статистический сополимер не удастся.

1.5.1 Регулирование реакционной способности сомономеров в сополимеризации

Проблема различия активностей акрилонитрила и метакриловой кислоты в сополимеризации остается одной из важнейших в синтезе полиакрилимидобразующих сополимеров, получаемых по технологии блочной полимеризации смеси мономеров между слоями силикатного стекла (технология органического стекла). Метакриловая кислота имеет большую активность, в процессе сополимеризации при малых конверсиях образуется сополимер обогащенный звеньями метакриловой кислоты, а при больших звеньями акрилонитрила. Если бы процесс происходил в реакторе при перемешивании однородность сополимера по мономерному составу можно было бы скомпенсировать непрерывно добавляя к полимеризующейся смеси свежие порции метакриловой кислоты, однако в блочной полимеризации это невозможно.

Одним из немногих хорошо исследованным способом, регулирования реакционной способности акриловых сомономеров, является использование кислот Льюиса в качестве катализирующих добавок. Введение в реакционную систему хлористого лития, хлористого цинка, а также метилалюмоксана приводит к заметному изменению кинетики гомополимеризации виниловых и акриловых мономеров (акрилонитрил, метилакрилат) в органических растворителях [154, 155]. Кислоты Льюиса способны образовывать реакционноспособные комплексы, причем способность сомономеров к комплексообразованию различна. За счет этих различий изменяется активность сомономеров в сополимеризации (схема 1.30).



Комплексообразование вносит свой вклад и в регулирование молекулярные массы сополимеров. Процесс в присутствии кислот Льюиса можно вести как в блоке так и в среде органических растворителей в растворном или в осадительном режиме. В водной среде добавки кислот Льюиса не эффективны, что не удивительно, они не влияют на скорости реакций роста и обрыва цепей при полимеризации амидных мономеров и акрилонитрила. В полярных органических растворителях напротив даже небольшие добавки катализируют процесс. Добавка 1 % бромистого лития к раствору акриламида в ДМСО приводит к увеличению общей скорости полимеризации акриламида вдвое. Если в полученную систему постепенно прибавлять воду каталитический эффект постепенно исчезает, однако в небольших количествах она играет роль сокатализатора, при этом на кривых зависимости общей скорости полимеризации (V) от концентрации соли появляется максимум, положение которого сдвигается в область более высоких концентраций соли по сравнению с полимеризацией в отсутствие воды [153]. Наибольший каталитический эффект отмечен при полимеризации акриламида в ТГФ в присутствии бромистого лития.

1.5.2 Блочная сополимеризация

Разница в активности сомономеров АН и МАК в отсутствие массообмена при полимеризации в блоке приводит не только к конверсионной неоднородности

образующегося сополимера, но и к микроблочности. Кроме того, в процессе полимеризации бинарная мономерная смесь непрерывно обогащается акрилонитрилом при этом весьма существенно ухудшается совместимость уже образовавшегося сополимера, обогащенного звеньями МАК, с мономерной смесью, обогащенной акрилонитрилом. В результате полимер выпадает из раствора, режим полимеризации меняется, это приводит к падению молекулярной массы возрастанию блочности сополимера и крайне нежелательному микрофазовому разделению в блоке-заготовке [122].

Разработано множество способов сополимеризации бинарной мономерной смеси метакриловая кислота – акрилонитрил. Блочная сополимеризация самый простой, экологичный, но трудноконтролируемый способ. Он не требует стадий выделения полимера, промывки, удаления остатков сомономеров и сушки поэтому, несмотря на низкую производительность, широко используется в промышленности. Однако проблема отвода тепла и неоднородности полимера потребовала разработки «промежуточных» способов, в которых окончательно полимеризуют в блочных условиях не чистую бинарную смесь сомономеров, а раствор форполимера в этой смеси. Это позволяет существенно снизить экзотермичность реакции и выровнять состав образующегося сополимера. Форполимер получают блочной сополимеризацией акрилонитрила и метакриловой кислоты проводят [156] в присутствии перекиси бензоила. Перед началом процесса реакционную систему дегазируют, сополимеризацию ведут под вакуумом при температуре 70°C до конверсии ($\approx 5\%$). Затем в смесь добавляют метакриловую кислоту, израсходованную в процессе полимеризации, заливают в стеклянные формы и дополимеризовывают по обычной методике.

В работах [22, 157] описаны условия обычной полимеризации в блоке. Мономеры предлагают брать в мольном соотношении АН : МАК=1,5 : 1. В качестве инициатора используется ДАК (1 масс.% от смеси мономеров). Процесс ведут при 50 °С в течение 48 часов. В качестве варианта технологии предложено использовать фотохимическое инициирование, при этом реакционную смесь

подвергают действию УФ-излучения в течение 5 минут, а в смесь добавляют сенсбилизатор - камфарохинон [157].

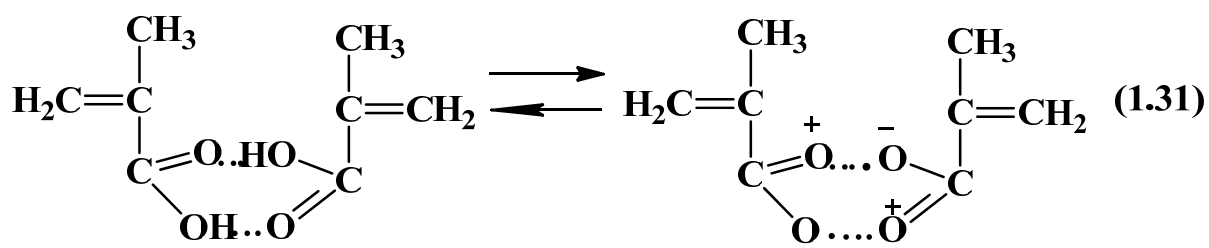
В ряде работ, для увеличения молекулярной массы образующегося сополимера предложено использовать в реакции значительно меньше инициатора ДАК (0,16 масс.%). Процесс ведут при 54°C, причем время реакции колеблется от 48 часов [98], до 2 - 7 суток [124].

Для улучшения теплоотвода предложено использовать двухкомпонентную иницирующую систему, способную инициировать полимеризацию последовательно при двух температурах [62]. Система состоит из смеси низкотемпературного инициатора (третбутилперпивалата) и высокотемпературного – перекиси бензоила (или ДАК). Это позволяет растянуть во времени процесс выделения тепла и облегчить тем самым охлаждение внутренних слоев заготовки. Тем не менее, сополимеризация в массе сомономеров обладает целым набором трудно контролируемых проблем. К ним относятся: сложность отвода теплоты реакции, гель-эффект, затрудненный массообмен и связанные с ним трудности равномерного распределения инициатора и гетерогенных добавок. Все это снижает качество продукта и увеличивает количество брака на производстве. С этим связан неослабевающий интерес к растворным режимам сополимеризации.

1.5.3 Растворный и осадительный режимы сополимеризации в водных и органических средах

Как и большинство карбоновых кислот акриловая и метакриловая в массе находятся в виде димеров [158]. При растворении в полярных растворителях димеры разрушаются и, в случае если растворитель обладает способностью к образованию водородных связей, заменяются комплексами кислота-растворитель. В водном растворе акриловая кислота находится в виде отдельных

гидротированных молекул, в апротонных растворителях формамиде, ДМАА, ДМФА и ДМСО она частично димеризована. Димеризация молекул метакриловой кислоты, приводит к возрастанию энергии активации реакции роста цепи и соответствующему уменьшению скорости полимеризации по сравнению с реакцией в водном растворе (схема 1.31).



Однако стабильность радикала в димеризованных кислотах существенно выше по сравнению с комплексами кислота-растворитель. Это связано с большей резонансной стабилизацией π -электронной системы в димере и в соответствующем радикале. Известны и другие стабилизирующие факторы, способствующие большей стабилизации электронной системы димера. [158]. Акрилонитрил в меньшей степени подвержен влиянию растворителя. Таким образом, подбор растворителя позволяет до некоторой степени изменять активность метакриловой кислоты сомономеров и нивелировать разницу в активности сомономеров, а кроме того важную роль играет режим сополимеризации, который может меняться от чисто растворного, до осадительного.

В водной среде реакция носит смешанный характер. Процесс начинается как растворный. После образования набухших частиц полимера характер меняется и становится близким к эмульсионному типу. Макрорадикалы растут внутри набухших клубков. Характер напоминает живущую полимеризацию. Процесс обычно проводят при температуре 70°C , при перемешивании в атмосфере азота. При более высокой температуре из реакционной среды интенсивно отгоняется легкокипящий акрилонитрил, растворимость которого в

воде и так весьма низкая (около 7 %) что резко снижает модуль ванны. В качестве инициатора рекомендованы ДАК или персульфат калия. Длительным нагреванием можно достичь конверсии по мономерам более 99,5 %. Продукт выпадает из реакционной среды в виде порошка или набухших частично агрегированных частиц [159-161].

Вариантом сополимеризации в водном растворе описанным в работах [162, 163] является окислительно-восстановительная сополимеризация с использованием иницирующей системы персульфат калия – натрий пироксернистокислый (метабисульфат натрия). Процесс начинают при более низкой температуре 50°C [162] или 60°C [163] в атмосфере азота. Процесс завершается за 2 [162] или 3 часа [163]. Причем для получения однородного сополимера реакцию останавливают при низкой конверсии, которая не превышает 40 % [162]. Описано так же использование другой пары О-В инициаторов - персульфата аммония и бисульфита натрия [164]. Для увеличения молекулярной массы сополимера в смесь добавляют бифункциональный сомономер N,N-метиленабисакриламид, из реакционной массы удаляют кислород продувкой азотом. Кислород – ингибирует радикальную полимеризацию. Процесс ведут 24 часа при 60°C до конверсии более 99 %.

В качестве растворителя, в котором до конца реакции сохраняется растворный режим, предложено использовать ДМФА. И мономеры, и образующийся сополимер неограниченно растворимы в такой полимеризационной среде. Инициатор - ДАК. Реакцию ведут 8 часов при 60-70°C в атмосфере азота. Конверсия – более 90 %. Продукт требует тщательной очистки от остатка высококипящего растворителя. Сополимер осаждают в ацетон затем дважды переосаждают из спирта в ацетон. [100, 165-168]. Также предложено использовать в качестве инициатора перекись бензоила, в этом случае реакцию ведут при 80°C [169]. В качестве варианта реакционной среды аналогичной растворной сополимеризации предложено использовать смесь воды и ДМФА [170, 171]. Как и в предыдущем случае, инициатор - ДАК (2 % от массы мономеров), продолжительность реакции 3 часа, конверсия 30 %. Для поглощения

выделяющегося тепла суммарная масса растворителей должна в 3 раза превышать массу мономеров. Реакцию ведут в среде азота при интенсивном перемешивании и температуре 60 - 70°C. Продукт требует тщательной очистки переосаждением.

Альтернативным можно считать растворный способ сополимеризации в ДМСО при 50°C. Процесс ведут в среде азота, инициатор - ДАК. Реакцию завершают через 12 часов при конверсии 90 %, продукт осаждают в воду, очищают последовательными промывками водой и метанолом [101].

В ряде работ [172, 173] исследовано влияние природы растворителя на скорость сополимеризации. Оказалось, что это влияние обусловлено, в основном, изменением константы скорости роста цепей K_p и в значительно меньшей степени константы скорости обрыва полимерных цепей K_o . Причем изменение кинетических параметров процесса зависит не только от природы растворителя, но и от природы мономера. Для выяснения причин этого явления, в качестве примера сравнивали кинетические параметры, теплоты растворения растворения акриловой и фторакриловой кислот с теплотами их полимеризации в воде, формамиде и ДМСО. Оказалось, что в случае акриловой кислоты теплота полимеризации в воде существенно превышает теплоту полимеризации в ДМСО чем и объясняется большая молекулярная масса сополимера, полученного в водной среде.

В осадительном режиме сополимеризацию акрилонитрила и метакриловой кислоты проводят в среде гептана или в толуоле в атмосфере азота при 64 – 66°C. Концентрация мономеров обычно около 20 масс.%, инициатор ДАК 0,057 мол.%. Длительность процесса определяет конверсию, которая обычно не превышает 50 % за 8 часов. Способ позволяет контролировать теплоотвод и состав сополимера путем дробного прибавления метакриловой кислоты в систему, но это пожалуй все. Способ не позволяет получать высокомолекулярный сополимер с молекулярной массой выше 50 кДа. Это объясняется передачей цепи на растворитель. В случае если всю метакриловую кислоту добавляют в реакционную массу в начале полимеризации, образуется значительная часть

гомополимера полиметакриловой кислоты, которую требуется отделять при выделении сополимера [105].

Процессы сополимеризации акрилонитрила и метакриловой кислоты в массе, и в растворе исследованы достаточно хорошо. Однако решить проблемы микроблочности и конверсионной неоднородности сополимера по составу вызванные существенной разницей относительной активности сомономеров так и не удалось. Оказалось, что расчетный параметр блочности определенный для растворной сополимеризации не совпадает с экспериментально определенным и весьма существенно превышает его. Это вероятно связано с общей гетерогенностью процесса. Кроме того, в случае растворной и осадительной сополимеризации в органических растворителях образующийся сополимер имеет невысокую молекулярную массу. Поэтому разработка эффективных способов синтеза акрилимидобразующих сополимеров остается крайне актуальной задачей.

1.5.4 Применение двухфазных водно-органических и двухфазных водных полимерных систем для сополимеризации бинарных мономерных смесей

Использование двухфазных сред для сополимеризации бинарных мономерных систем открывает новые возможности контроля состава сополимера за счет перераспределения сомономеров между фазами, однако в отличие от растворного и осадительного режимов сополимеризации использование гетерогенных полимеризационных сред изучено слабо. Имеются только единичные работы по межфазной сополимеризации в двухфазных водно-органических средах в присутствии катализаторов межфазного переноса. Описана гетерофазная сополимеризация акрилонитрила и метакриловой кислоты, инициируемую персульфатом калия или аммония в присутствие агента межфазного переноса тетрабутиламмоний бромида [164]. Перераспределение мономеров между фазами регулируют подбором компонентов двухфазной

полимеризационной среды, кроме того, появляется дополнительная возможность регулировать относительные активности сомономеров изменением системы инициирования. Это особенно удобно делать при использовании водной среды в качестве одной из фаз. При инициировании персульфатом рост цепи происходит в водной фазе, где мономерная смесь относительно обогащена МАК, а перекись бензоила позволяет инициировать процесс в органической фазе, где концентрация акрилонитрила выше. Липофильный ДАК так же иницирует цепную реакцию в органической фазе, в которой, мольное соотношение АН : МАК сдвинуто в сторону нитрила больше. Значительно сложнее объяснить обнаруженный экспериментальный факт пониженной активности МАК и повышенной активности АН при сополимеризации, иницируемой системой персульфат аммония-тетрабутиламмоний бромистый. Возможно, это связано с влиянием диффузии через границу раздела фаз, которая определяет активность и которая нивелируется присутствием катализатора межфазного переноса. При этом акт инициирования происходит в межфазном слое, и диффузия в зону реакции быстро расходуемой МАК лимитирует процесс. При сополимеризации в смешанной гомофазной системе ДМСО-вода в присутствии тетрабутиламмоний бромида относительная активность МАК снижена еще больше вследствие комплексообразования с ДМСО. В общем, состав сополимеров и относительная активность сомономеров при использовании межфазного инициирования зависят от концентрации катализатора межфазного переноса. Чем выше концентрация тетрабутиламмоний бромида в полимеризационной среде, тем большую активность проявляет нитрил.

Сополимеризация в двухфазных водных системах практически не исследована. Фазовое разделение в водных растворах полимеров, различных по химической структуре и молекулярной массе, подробно исследовано в работе [174]. Исследованы термодинамические аспекты явления фазового разделения в растворах и предложено множество пар полимеров, водные растворы которых не смешиваются друг с другом. Такие системы нашли применение в биологии для выращивания клеток. Особенно это касается трехфазных систем. Двух и

трехфазные системы нашли применение в биологических культурах для выращивания клеток. Разработаны способы получения многофазных систем с числом фаз три и более. Получить такие системы смешением разных по природе жидкостей (растворителей) невозможно. В этом одно из уникальных свойств многофазных водных полимерных систем. Их использование в качестве полимеризационных сред впервые описаны в патентах, автором которых является диссертант [175, 176].

Для описания двухфазных водных систем используют фазовые диаграммы (рисунок 8). Они отражают состояние водных растворов конкретной пары полимеров конкретной молекулярной массы при конкретной температуре.

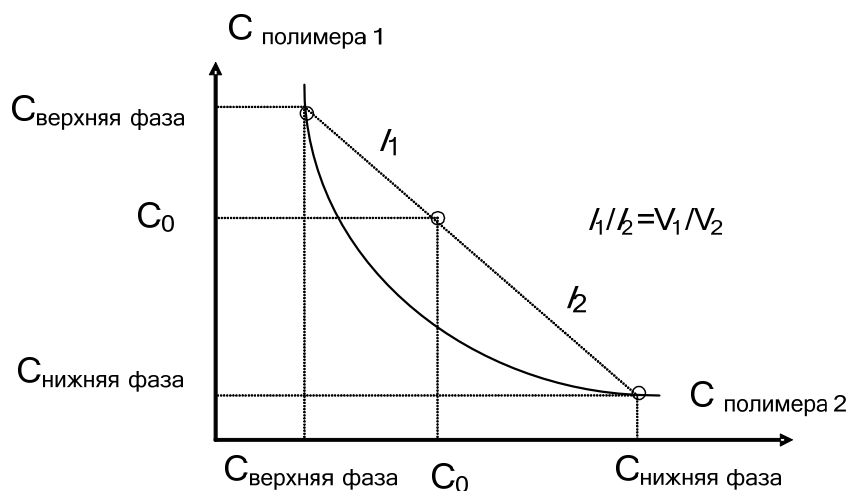


Рисунок 8 - Диаграмма фазового разделения водных растворов полимеров

При интенсивном перемешивании двухфазные водные системы могут образовывать микроэмульсии и двуфазные системы, в которых очень удобно проводить сополимеризацию. При этом тип двухфазной системы зависит от количественного соотношения фаз. Если одной из фаз мало, то образуется классическая смесь непрерывной и дискретной фаз, если фаз примерно поровну - то двуфазная взаимопроницающая система.

Двухфазные водные полимерные системы интересны тем, что в процессе полимеризации можно концентрировать активные компоненты (мономер и инициаторы) в той или иной фазе. Однако такие работы не проводились, как не

проводились исследования по радикальной полимеризации акриловых мономеров в двухфазных водных системах. Отсутствуют так же какие либо данные по их использованию в межфазном органическом синтезе.

1.6 Общие принципы получения пенопластов

Пенопласт – особый вид композиционного материала, состоящий из полимерной матрицы и пузырьков газа внутри нее. Свойства пенопластов определяются размером и структурой ячеек, плотностью пены и свойствами полимерной матрицы, формирующей стенки. Физико-химические и термомеханические свойства материала ячеек пены – один из самых важных факторов, определяющих свойства пенопласта [177-179]. В ряду других видов полимерных композиционных материалов газонаполненные пластмассы выделяет уникальная морфология. Она определяется не только энергетическими и термодинамическими факторами, но и законами пространственной симметрии. Кроме этого важную роль играют ориентационные эффекты в стенках и тяжах ячеек. Степень ориентации полимера в стенках во многом определяет механические свойства пеноматериала и зависит от множества факторов: от степени газонаполнения, температурного режима вспенивания, условий релаксации пены и т.д. Комплекс этих факторов трудно поддается расчету сам по себе, а с учетом необходимости трехмерного расчета степени вытяжки при раздуве ячеек превращается в крайне сложную математическую задачу.

До настоящего времени не решена для большинства полимеров задача прогностического расчета зависимости прочности пеноматериала от условий получения пены и степени газонаполнения с учетом свойств полимерной матрицы и ориентационных эффектов в стенках и тяжах ячеек. В связи с этим вопрос об экспериментальном определении и контроле свойств полимерной матрицы

пенопласта имеет принципиальное значение, так как от его решения зависит трактовка широкого круга явлений, происходящих при эксплуатации пенопластов. От этого зависит и выбор технологических режимов вспенивания и последующей переработки пеноматериала в сэндвич панели, при котором происходит частичная разориентация макромолекул в тяжах и стенках пены, связанная с нагреванием при отверждении связующих. Важность контроля свойств в первую очередь определяется высокими требованиями к надежности изделий для аэрокосмической промышленности [90-94].

Структура и размер пор является важным фактором во многом определяющим области применения и рабочие характеристики вспененного пластика. Без умения контролировать ячеистую структуру невозможно управлять основными свойствами материала, предсказывать скорость старения, регулировать механические свойства и усталостные напряжения, прогнозировать стабильность при эксплуатации. Пористая структура пеноматериалов определяет не только механические, но и физические характеристики: эффективную теплопроводность, теплостойкость, водопоглощение и т.д. А для медицинского применения пеноматериалов размер и характер пор является основной характеристикой от которой зависит скорость биодеградации, проростания кровеносными сосудами и замещения материала собственной тканью [22, 95, 96].

Высокая степень закрытости ячеек увеличивает механическую прочность при сжатии. Малый размер, ячеек улучшает ударную вязкость, осыпаемость при циклической нагрузке и усталостную прочность материала. Химическая структура полимера играет определяющую роль для таких свойств как термостойкостью материала, термоокислительная стабильность, огнеупорные свойства и радиационная стойкость, а наличие внутримолекулярных циклов в структуре полимерной матрицы обеспечивает высокую температуру стеклования и другие термомеханические свойства композита. С учетом этих факторов было получено множество различных пеноматериалов с огромным разнообразием свойств [180]. Многолетние исследования позволили сделать вывод, что степень закрытости ячеек является ключевой характеристикой макроструктуры

пенomатериала. Для большинства технических целей закрытопористые пены являются предпочтительными. При одинаковых прочих параметрах и характеристиках ячеистой структуры их теплоизоляционные свойства лучше, а плавучесть и стойкость к действию масел и других жидкостей выше. Для применения в сэндвич-конструкциях предпочтительны пластики с закрытыми мелкими порами, причем их размер чрезвычайно важен. Малый размером ячеек препятствует образованию трещин в изделии и развитию усталостных деформаций, такой материал обладает существенно большей удельной ударной прочностью [22].

Открытопористые материалы предпочтительны для биомедицинского применения. Они лучше прорастают сосудами и способны замещаться тканями организма, на них лучше закрепляются и растут живые клетки. Кроме этого открытопористые пенomатериалы используются в качестве фильтров.

Важную роль играет вторичная термообработка ПАИ пены при 180 °С после формования пенomатериала и первичной фиксации пены. Ее результатом являются дополнительная внутри и межмолекулярная имидизация с образованием сшитого полностью нерастворимого полимера. Это улучшает механические и другие эксплуатационные свойства пенomатериала, такие как водопоглощение и теплостойкость. Инертный газ, содержащийся в ячейках, благоприятно влияет на противопожарные свойства и тепловую устойчивость пены. Практически термообработка положительно влияет на большую часть свойств пенomатериала большинство свойств термически обработанной пены лучше, чем необработанной [152]. С другой стороны, для того чтобы получить компактную структуру с правильными пропорциями пор с закрытыми ячейками, жесткие циклические структуры не должны появляться до вспенивания, так как они не позволят образовываться ячейкам пенomатериала. При этом, прочности полимерной матрицы не достаточно для того, чтобы сохранить сформированные пузырьковые структуры, если кольцевая структура образуется после процесса вспенивания; так что стенки пузырька с газом, а, следовательно, и пена, будут разрушаться. Таким образом, реакции циклизации должны проходить параллельно со вспениванием

сополимера. Однако сополимер является эластомером, поэтому происходит не так много реакций подвижной циклизации, поскольку движение молекулярных цепей заморожено, в тоже время имеют место реакции циклизации между соседними функциональными группами.

Структура пор является важным фактором, который может повлиять на рабочие характеристики вспененного пластика. Кроме того, для некоторых областей применения пористых материалов предъявляются особые требования к структуре ячеек. Например, для звукоизоляции используют пенопласты с открытыми и неоднородными ячейками. Для применения в «сэндвичевых» конструкциях, при литьевом прессовании и вакуумформовании, предпочтительны пластики с закрытыми мелкими порами. Предполагается, что применение пены с чрезвычайно малым размером ячеек способствует предотвращению распространения трещин в изделии, и такой материал обладает большей ударной прочностью. Закрытоячееистое и мелкопористое строение вспененного сополимера сильно улучшило его механические свойства и термостойкость [157].

1.5.1 Состав пенообразующей композиции

В соответствии с теорией вспенивания, структура ячеек сильно зависит от процессов образования пузырьков, их расширения и фиксации размеров при затвердевании полимера [162]. Эти процессы подробно изучены для сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой, получаемых сополимеризацией в блоке. До начала реакции готовили смесь мономеров, сшивающего агента, инициатора, вспенивающего агента и других добавок (таблица 7). Смесь тщательно гомогенизировали до получения раствора. Сополимеризацию проводили при 35-60 °С в течение 2-7 суток в тонком блоке между слоями силикатного стекла.

Таблица 7 - Рецептuru загрузки приготовления сополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты

Вещество	Массовые части
Акрилонитрил	58
Метакриловая кислота	42
ДАК	0,2
Акриламид	2,6
Формаид	4 и 8

Блок сополимера вспенивали термолизом при 160-200 °С без ограничения объема. Этот способ использовали в качестве модели для изучения влияния состава на размер и характер пор. Оказалось, что в процессе сополимеризации вязкость нарастает слишком медленно. За столь длительное время частицы нуклеаторов и других нерастворимых добавок успевают осесть на дно и их невозможно использовать в качестве центров образования пузырьков. Кроме того добавки изначально растворимые в смеси инициаторов нерастворимы в сополимере и также выпадают из раствора и оседают на дно. Поэтому использовали гомогенную нуклеацию, при которой в качестве инициаторов пенообразования используют вещества растворимые в смеси мономеров и равномерно распределенные по всему объему пенообразующей заготовки. Они распадаются с образованием пузырьков газа при низких температурах. Подход оказался малоэффективным. Мелкопористая пена не образуется, размеры пор даже несколько увеличились. Успеха удалось добиться только повышая вязкость системы и предотвращая оседание гетерогенного нуклеатора.

За последнее время в области механизма образования пузырьков, методов образования пузырьков и контроля их образования во вспененных пластиках было проделано множество исследований и получены значительные результаты, описаны различные способы образования пузырьков: механизмы гомогенной,

негомогенной и точечной нуклеации [163, 164, 180]. Мартини и Сью использовали сжиженные газы для значительного увеличения скорости образования пузырьков, получили микропористые и сверхмикропористые пластики [180]. Помимо контроля размеров пузырьков и плотности пены, разработаны эффективные способы контроля структуры пен, степени открытости пор. Один из способов основан на изменении режима термолиза. Большая разница между температурой расплава заготовки и температурой твердой нагретой основы способствует образованию пены с высоким коэффициентом открытопористой структуры. Это связано с тепловым расширением газа в ячейках. Это явление используется при вспенивании в экструдере.

Очень хорошие результаты в области получения мелкоячеистых пеноматериалов (рисунок 9) были достигнуты компанией Evonik которая, после длительных исследований разработала технологию мелкоячеистых пен Rohacell-RIMA с очень маленькими закрытыми порами для переработки литьевым прессованием и вакуумформованием.

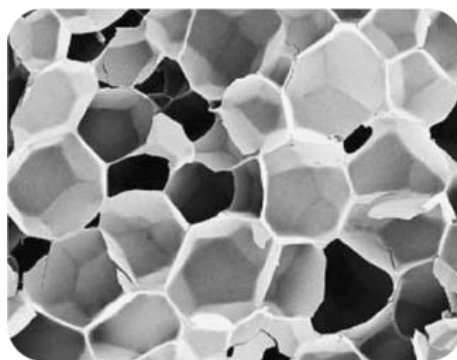


Рисунок 9 - Микрофотография пористой структуры мелкоячеистого полиметакрилимидного вспененного пластика [21]

В соответствии с теорией вспенивания разработанной академиком А.Берлиным, структура и размер ячеек сильно зависят от процессов происходящих при образовании пузырьков, их расширения и затвердевания в процессе фиксации пены [180-182].

Один из множества способов уменьшения размера ячеек описанный в патентной литературе заключается в добавлении к смеси мономеров трет-бутилметакрилата и трет-бутилакрилата. При нагревании эти мономеры разлагаются с выделением газа пенообразователя бутилена и образованием звеньев, содержащих кислотные группировки способные к внутрицепной имидизации. Способ оказался весьма эффективным. Он позволяет понизить средний размер пор с 800 – 1000 мкм до 35 мкм [60].

Другим оригинальным и не менее эффективным способом регулирования размера пор является предварительный крейзинг полимера. Одно из проявлений крейзинга - как побеление при растяжении – это явление, когда изделие из полимера частично или полностью белеет под воздействием какой-либо нагрузки. Обычно это растяжение или изгиб. Крейзинг сопровождается образованием в блоке полимера микротрещин или пор изолированных друг от друга размером до 20 нм. Плотность полимера в местах побеления несколько ниже, чем в остальных областях, а образовавшиеся микропоры становятся центрами роста пузырьков при вспенивании. На рисунке 10а изображен образец сополимер АН-МАК, который до вспенивания предварительно подвергли крейзингу при растяжении, на рисунке 10б образец без предварительной обработки. Размер пор предварительно крейзованного образца сополимера в четыре раза меньше, и они более равномерно распределены [23].

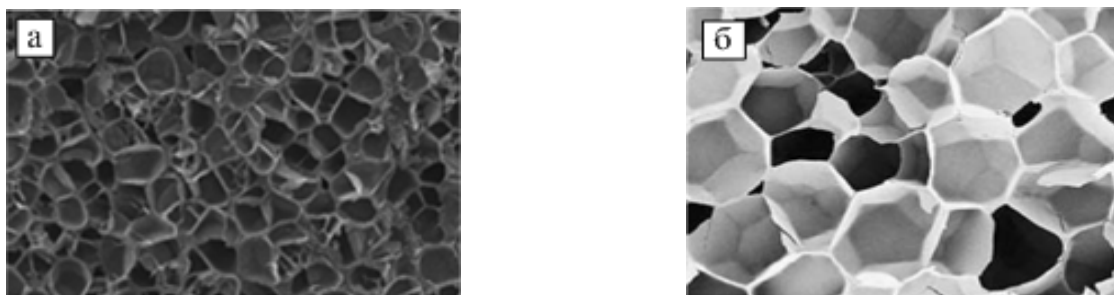


Рисунок 10 - Микрофотографии вспененных сополимеров АН-МАК: а – предварительно подвергнутого растяжению, б – без предварительной обработки

Помимо гомо- и сополимеров в состав пенообразующей композиции вводят всевозможные добавки, назначение которых подробно рассмотрено в Работы А.Берлина.

Газообразователи.

В целом их подбирают исходя из температуры размягчения полимера. Вспенивают в одну или в две стадии. Температура разложения газообразователя должна быть несколько выше температуры размягчения полимера, но ниже температуры плавления. При двухстадийном вспенивании, после предварительного медленного нагрева при котором весь газообразователь разлагается выделяющийся газ находится в массе полимера под большим давлением, заготовку охлаждают. Вспенивать такие заготовки удобно при повторном быстром нагреве в температурном интервале высокоэластического состояния полимера, превышающего на 10 – 20 °С температуру перехода в стеклообразное состояние [4].

Газообразователи, применяемые для вспенивания полимеров подразделяют на химические (ХГО) и физические (ФГО).

ХГО – вещества и смеси, выделяющие газ в результате химических процессов термического разложения либо в результате химических реакции. Выделяют три группы ХГО:

- вещества, образующие газообразные продукты в результате обратимого равновесного термического разложения вещества;
- вещества, образующие газообразные продукты в результате необратимой химической реакции термического разложения;
- смеси двух и более веществ, выделяющие газообразные продукты в результате химического взаимодействия компонентов.

ФГО – вещества, выделяющие газообразные продукты в результате физических процессов (испарение, десорбция) при повышении температуры или при уменьшении давления. При этом сами ФГО не вступают в химические реакции. Выделяют две группы ФГО: низкокипящие жидкости и твердые

вещества (сорбенты) с адсорбированными газами либо низкокипящими жидкостями, десорбирующимися в процессе вспенивания.

При выборе газообразователя (ГО) учитывают следующие основные требования:

- температура разложения ГО должна быть близка, но несколько ниже температуры размягчения или температуры отверждения полимера;

- газ должен выделяться в узком интервале температур;

- температурный интервал и скорость газовыделения должна быть достаточно высокой и поддаваться регулированию температурой, давлением и активаторами разложения;

- выделяющийся газ и продукты его разложения не должны быть токсичными, взрывоопасными, коррозионноактивными, легковоспламеняющимися;

- ГО должен хорошо диспергироваться или растворяться в блоке полимерной композиции;

- ГО и продукты его разложения не должны влиять на скорость полимеризации (отверждения), ингибировать отверждение или вызывать химическую деструкцию материала матрицы;

- в нормальных условиях выделяющиеся при разложении газы должны иметь небольшую скорость диффузии в полимере, т.е. как можно дольше удерживаться внутри вспениваемой массы и не выходить наружу;

- негазообразные продукты разложения ГО не должны ухудшать физические и химические свойства получаемого пенопласта, не вызывать деструкцию;

- продукты разложения ГО не должны обладать запахом или окраской;

- побочные продукты разложения ГО должны быть по возможности совместимы с полимером [183].

Полиметакрилимидные пены в течение долгого времени вспенивали карбамидом и его производными и это был единственный промышленно применимый газообразователь. Существенным этапом развития технологии стало внедрение спиртовых пенообразователей заменивших карбамидные, недостатком

которых являлась плохая растворимость в мономерной массе и в блоке полимера, что приводило к неоднородности реакционной среды. Спирты лишены этого недостатка и великолепно совмещаются с полиакрилимидобразующими сополимерами. Кроме того их применение позволило повысить температуру второй стадии получения пеноматериала (вспенивания), что позволило снизить ее продолжительность, улучшить имидизацию, физико-механические и теплофизические характеристики продуктов [60].

Антипирены.

Это одним из широко распространенных в полимерной технологии приемов. Введение антипиренов в полимерные пены, используемые в авиации, аэрокосмической промышленности и на транспорте, является обязательным. ПМИ пенопласты, полученные термолизом сополимера акрилонитрила с метакриловой кислотой в присутствии интумесцентных добавок, обладают отличной огнестойкостью [184].

Антипирены по-разному действуют на разных стадиях процесса горения и в разных зонах горения изделия. Теплоизолирующие антипирены более эффективны на первой стадии горения. Они предотвращают первоначальный разогрев полимера до температуры разложения. Ингибиторы разложения замедляют образование горючих газообразных продуктов, направляя процесс в сторону преимущественной карбонизации, структурирования и коксования. Ингибиторы радикалов препятствуют взаимодействию активных радикалов с полимером, снижают газообразование и понижают концентрацию горючих газов в предпламенной зоне.

Антипирены делятся на три группы: первичные антипирены, синергисты (активаторы) и добавки, изменяющие физический характер действия антипирена.

Примером первичных антипиренов являются фосфор и галогенсодержащие органические и неорганические соединения различных типов. Фосфорные антипирены влияют на процесс горения на всех трех его стадиях, предотвращая разогревание до высоких температур, вызывая дегидратацию, карбонизацию и коксование. На поверхности формируется защитный слой полифосфорных кислот

и угольный коксовый вспененный слой, который предотвращает перегрев внутренних слоев материала и затрудняет доступ к ним кислорода необходимого для активного горения.

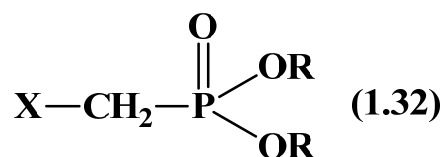
Одним из примеров антипиренов-активаторов являются триоксид сурьмы, которая не является самостоятельным антипиреном и применяется только в смеси с галогенсодержащими соединениями. При этом многократно возрастает эффект понижения горючести.

Антипирены, изменяющие физические свойства горящего полимера, это вещества, поглощающие тепло или увеличивающие теплопроводность и соответственно теплоотвод. К ним относятся соединения, вызывающие дегидратацию и соответственно снижающие теплоту горения. К относятся оксиды и гидроксиды металлов, гидроксид алюминия, соединения бора, силикаты, карбонаты. [185].

При производстве ПМИ пен в мономерную смесь как правила вводят следующие антипирены – полифосфат аммония, фосфорорганические антипирены, галогенированный стирол, галогенфениловые эфиры акриловой или метакриловой кислот [186, 187]. Например, запатентована композиция для получения устойчивого к воздействию пламени ПМИ пенопласта, который получают термолизом сополимера метакрилонитрила, метакриловой кислоты, метилметакрилата и малеинового ангидрида, содержащего муравьиную кислоту в качестве пенообразователя, фосфорную кислоту и дибромпропил фосфат в качестве антипиренов. Содержание фосфора во вспененной смоле составляет от 1,5 до 3 % по массе [16].

Известны негорючие полиакрилимидные и полиметакрилимидные пены, содержащих свободную фосфорную кислоту как главный антипирен, обеспечивающий высокую устойчивость к пламени. Однако, эти пены весьма гидрофильны и способны поглощать большое количество воды, вследствие чего технологические и эксплуатационные свойства таких материалов невысоки, и они не нашли широкого применения. Гидрофильность удается снизить при сохранении негорючести за счет введения фосфонатов вместо фосфорной

кислоты (1.32). При этом не страдают и термомеханические характеристики пены [66].



R – одинаковы или разные радикалы – метиловый, этиловый или хлорэтиловый, а X - водород, галоген, гидроксил.

В патентах [57, 58] повышение огнестойкости без ухудшения механических свойств ПМИ достигнуто за счет сочетания низших эфиров фосфоновой кислоты и эпоксидных смол. В тех случаях, когда можно пожертвовать некоторым ухудшением прочности пеноматериала в качестве дешевого антипирена для придания огнестойкости в мономерную смесь на первой стадии полимеризации в блоке добавляют полифосфат аммония и сульфид цинка [60].

Весьма эффективным способом снижения горючести ПМИ является введение в его состав пористого графита [52]. В отличие от галогенсодержащих и фосфорсодержащих антипиренов при его использовании не образуются токсичные или коррозионно активные продукты горения. Кроме того, он обеспечивает высокую огнестойкость при сохранении хороших механических свойств материала и низкой стоимости антипирена. Однако графитсодержащий ПМИ [61] чрезвычайно сложен в производстве. Графит оседает в мономерной смеси, особенно на первой стадии полимеризации в блоке, пока вязкость не достаточно высока, что приводит к нестабильности механических свойств изделия и не позволяет получать гомогенный материал, форму приходится переворачивать для предотвращения оседания.

Еще одним дешевым неорганическим антипиреном для ПМИ предложен сульфат аммония [184]. В ряде работ показано, что полученный ПМИ не хуже выдерживает тесты на огнестойкость, чем продукт с добавкой полифосфата аммония, однако введение сульфата аммония существенно снижает прочность пен и особенно сильно влияет на осыпаемость при вибрации и циклической нагрузке, причем на эти свойства существенное влияние оказывает размер частиц

сернокислой соли. Главным достоинством сульфата аммония по сравнению с полифосфатом и сульфидом цинка, авторы считают отсутствие токсических, и удушающих свойств продуктов горения – сероводорода и фосфорного ангидрида.

Пластификаторы.

Введение пластификаторов в полимеры обычно преследует три основные цели: снижение температуры стеклования, повышение пластичности и морозоустойчивости, то есть способности к нехрупкому пластическому разрушению при низкой температуре. При этом, как правило, страдают теплофизические и электрофизические свойства материала [1]. Введение пластификаторов в ПМИ пенообразующие композиции во всех случаях затрудняет вспенивание, ускоряет диффузию газа из пузырьков наружу и ухудшает качество пены. Несмотря на это в ряде случаев этим приходится жертвовать ради выигрыша в стойкости к циклическим деформациям, вибрации и осыпанию пеноматериала, что принципиально важно для авиационных сэндвич конструкций.

В качестве пластификаторов ПМИ пен в основном используют обычные фталаты, другие эфиры ароматических дикарбоновых кислот и алифатических спиртов, эфиры фосфорной кислоты и низкомолекулярные полиэфиры [188].

Нуклеирующие агенты.

Инициаторы роста пузырьков пены, применяемые для получения однородной и мелкоячеистой структуры материала. По механизму их действия их подразделяют на две группы.

В первую группу входят добавки, создающие пересыщенный раствор газа в композиции и способные образовывать в ней мельчайшие пузырьки до начала разложения ХГО. В качестве таких добавок используют соли, разлагающиеся при температуре ниже температуры начала интенсивного газообразования например: NaHCO_3 , лимонную кислоту, цитрат натрия и др.

Вторую группу составляют тонкодисперсные органические или неорганические вещества, минеральные и металлические порошки, нерастворимые в полимере и действующие по принципу «горячих точек» к ним

относятся тальк, оксиды кремния и титана, каолин и др. Эти вещества могут иметь большую теплоемкость (металлические порошки), или выделять тепло при разложении (азодикарбонамид-ЧХЗ-21). Их часто используют при получении пеноматериалов экструзионным методом. В тот момент, когда расплав полимера выходит из цилиндра экструдера в головку, нуклеирующий агент либо медленнее охлаждается, чем полимерная матрица, либо выделяет тепло за счет разложения. Это создает в бьеме расплава «горячие точки» – места локального перегрева. В этих местах вязкость полимерной матрицы меньше, и они служат центрами зарождения газовых пузырьков, формирующих затем ячейки пены [181].

Вспенивание ПМИ в блоке вне экструдера так же требует наличия в композиции нуклеаторов. Обычно это нерастворимые мелкодисперсные (размер частиц до 100 мкм) частицы кварца SiO_2 (кварцевая мука), сульфида цинка, талька или неорганические соли – NaCl , KCl . Кварц используется чаще других добавок [86].

1.6.2 Методы вспенивания и отверждения акрилимидообразующих сополимеров

В патентной и обзорной литературе описано огромное количество методов и технологических приемов получения газонаполненных полимерных композиционных материалов, однако все они базируются на одних и тех же принципах формирования пеноматериала [87-90, 189]. Во-первых, наполнить пузырьками газа можно только жидкость – олигомер, мономер или полимер, находящийся в вязкотекучем или в высокоэластическом состоянии.

Во-вторых, полученные при этом жидкие пены являются термодинамически и кинетически неравновесными системами. Они стремятся расслоиться, поэтому пену необходимо зафиксировать путем перевода полимерной матрицы в твердое не текучее состояние.

Таким образом, получение любого газонаполненного полимера неизбежно включает две стадии: получение пены и фиксацию пены.

Способы вспенивания разделяют на две группы, принципиально различающиеся по механизму образования газовых пузырьков в полимере:

1) вспенивание путем механического диспергирования пузырьков газа в расплаве полимера;

2) вспенивание газом, образующимся непосредственно в объеме композиции. Способ предполагает, что в массе самого полимера имеется источник газа, который выделяется в результате какого-либо воздействия и образует газонаполненные ячейки. Например, при разложении ХГО или вскипании ФГО.

Для получения ПМИ пен пригоден только второй способ, причем используются как химические, так и физические газообразователи с равным успехом.

После окончания газообразования и формирования ячеистой структуры необходима фиксация образовавшейся жидкой пены. Этот переход всегда осуществляется одинаково – увеличением вязкости жидкой матрицы вплоть до полной потери текучести и перехода полимера в высокоэластическое либо твердое состояние после полного отверждения. Этого осуществляют как физическими, так и химическими методами, арсенал которых огромен. Выделяют следующие основные методы фиксации пены:

1. физические – для термопластов - охлаждение расплава термопласта ниже температуры плавления или стеклования;

2. химические – для реактопластов:

а) сшивание макромолекул полимеров поперечными химическими связями при отверждении;

б) синтез высокомолекулярного полимера из олигомеров или форполимеров в процессе вспенивания.

Переработка пеноматериала в изделие.

Получать изделия из пенопластов можно либо из уже предварительно вспененного полимера в виде листа, либо из пенообразующей заготовки, из

которой изделие получают в процессе вспенивания полимера. Вторым вариантом предпочтителен, но не всегда это представляется возможным [69].

При формовании пенопластов в формованные изделия, листы или погонные изделия применяют традиционные методы переработки полимерных материалов: экструзию, литье при низком давлении и вспенивание в форме. Особенность экструзионного метода для пеноматериалов заключается в том, что вспенивание происходит за счет снижения давления при выходе полимера из головки экструдера. При этом ХГО в виде тонкого порошка дозируют в загрузочный бункер экструдера вместе с гранулами полимера. В цилиндре экструдера он нагревается, и равномерно распределяется в расплаве полимера. При дальнейшем прогреве в зоне дозирования он разлагается, выделяющийся газ растворяется в полимере под давлением создаваемым экструдером. На выходе из цилиндра давление резко падает из-за чего растворимость газа снижается, и он вспенивает полимер. В формующую головку поступает уже газонаполненный композит. На выходе из экструдера, устанавливается охлаждаемая калибрующая головка, которая ограничивает степень вспенивания и формирует вспененный профиль. Окончательно охлаждение и фиксацию ячеистой структуры производят холодной водой или воздухом [89]. Аналогичным образом вспенивают полимеры и при использовании в качестве газообразователя легкокипящей жидкости или инертного газа. Разница только в способе подачи и месте впрыска в цилиндр экструдера.

Метод литья при низком давлении заключается в том, что в формующую полость впрыскивают рассчитанную дозу горячего, насыщенного газом и сжатого до определенного давления расплава полимера. В результате снижения давления при впрыске полимер вспенивается, заполняет форму до создания в ней небольшого избыточного давления. Фиксация пены происходит внутри формы за счет охлаждения полимера ниже температуры стеклования или за счет химического отверждения.

Наиболее универсальный метод изготовления вспененных изделий - вспенивание в замкнутой форме, его еще называют ограниченным вспениванием.

В замкнутую форму помещают гранулы, порошок полимера или пенообразующую заготовку, содержащий газообразующие добавки. Композицию разогревают теплоносителем, токами высокой частоты либо помещают в СВЧ печь [49]. Вспененная таким образом заготовка расширяется и заполняет форму. Для получения сэндвич конструкций из пен Rohacell Компания Evonik Industries использует именно этот метод ограниченного вспенивания в термоформах [126]. При этом листы сополимера АН-АА-МАК, содержащие все необходимые добавки, включая пенообразователь, антипирен и нуклеатор, помещают в циркуляционную печь и вспенивают. При дальнейшем термоллизе происходит имидизация полимера и фиксация пены. Технология имеет несколько вариантов по одному из них [50]. Листы сополимера, сначала выдерживают в воде или влажной атмосфере до легкого набухания, затем нагревают 7 – 20 мин при температуре 160 – 190 °С без ограничения объема, а уже после этого проводят окончательное вспенивание с имидизацией в ограниченном объеме формы в закрытой термокамере. Листовые заготовки получают обычным методом сополимеризации в блоке между листами из силикатного стекла [126].

Вариантом исполнения метода ограниченного вспенивания является прессовый метод. Пенообразующую композицию нагревают в прессе под давлением со скоростью 10⁰С/мин до 180 – 195⁰С и затем быстро охлаждают до 60 – 80⁰С, пенообразующую заготовку извлекают из прессформы помещают внутрь заполняемого изделия и затем погружают на 8 – 14 мин в разогретое до 190-200⁰С силиконовое масло. При этом происходит вспенивание заготовки в замкнутом объеме изделия. Способ позволяет получить изделия заполненные пеной с равномерной мелкопористой структурой. Таким способом удастся получать весьма прочные и легкие изделия, конструкционные свойства при этом резко возрастают [69]. ПМИ пеноматериалы вспененные свободным вспениванием по одностадийной схеме имеют весьма низкие характеристики ползучести. Это затрудняет их использование в качестве заполнителей полостей. Двухстадийный способ вспенивания позволяет уменьшить давление, развиваемое в закрытой заполняемой форме в десять раз. Кроме того, он позволяет избежать

растрескивания вспененных изделий с низкой плотностью и высокой кратностью пены. Несмотря на то, что для реализации двухстадийного способа требуется две печи или двухсекционная печь с двумя температурами, снижение количества брака сделало эту технологию экономически оправданной [126]. Работы по усовершенствованию способов вспенивания ПМИ пеноматериалов не останавливаются [49, 56, 91-96, 111, 112, 190, 191], однако, несмотря на интенсивные исследования в этой области до сих пор не разработано технологий получения ПМИ пеноматериалов с использованием высокопроизводительных методов экструзии и прессования. Основным промышленным способом получения ПМИ пеноматериалов остается синтез пенообразующих заготовок сополимеризацией смеси мономеров в блоке с последующим термолизом листовой пенообразующей заготовки. Способ весьма длительный, низкопроизводительный, чрезвычайно дорогой, требующий больших затрат ручного труда.

Таким образом, основными направлениями исследований последних лет в области полиакрилимидов было создание создании высокопрочных материалов с повышенной теплостойкостью и со специальными свойствами: морозостойкостью, водостойкостью, негорючестью. В этих областях достигнуты несомненные успехи, однако без ответа остаются вопросы выхода на новые растущие рынки герметиков, тепло и звукоизоляционных материалов для строительной индустрии. Это невозможно без резкого снижения стоимости ПАИ пеноматериалов и решения остро стоящего вопроса перерабатываемости полимеров в изделия современными высокопроизводительными методами. В рамках существующей устаревшей технологии блочной полимеризации их решить вряд ли возможно. Выход на новые высокорентабельные рынки оптически прозрачных материалов для электроники и рынок медицинских тканезамещающих пеноматериалов требует разработки способов синтеза регулярных сополимеров, контроля степени имидизации с целью повышения теплостойкости и светопропускания линз и оптических волокон, а так же для контроля скорости биодegradации медицинских пен. В обоих случаях главной

проблемой остается поиск подходов к увеличению степени имидизации, ее прогнозирование и контроль, так как именно она определяет микрофазовое разделение в полимере, прозрачность, прочность и теплостойкость стекол, теплофизические и прочностные характеристики пен. Повышение степени имидизации ПАИ требует высокой стерео- и региоселективности синтеза имидизуемых полимеров предшественников. Для этого могут быть использованы металлокомплексные катализаторы и известные реагенты переносчики цепи, однако в последнем случае это приводит к резкому ухудшению молекулярно-массовых характеристик сополимеров. К другим синтетическим подходам можно отнести работы по синтезу так же синтез сополимеров с чередующимися функциональными группами. Одним из наиболее перспективных подходов можно считать синтезы на основе производных поли-2-цианакриловой кислоты, имеющей кислотную и нитрильную группы у одного и того же углеродного атома.

1.7 Алкил-2-цианакрилаты

Разработка новых альтернативных способов получения акрилимидообразующих сополимеров, и пен на их основе с высокими физико-механическими, оптическими и биологическими свойствами остается чрезвычайно актуальной и до сих пор нерешенной задачей. Моделью абсолютной региоселективности можно считать гомополимеры 2-цианакрилатов, содержащих имидизующуюся пару - нитрильную и карбоксильную группы у одного углеродного атома. Химия этих перспективных легко имидизуемых полимеров находится в самом начале своего развития [25].

Адгезивы «мгновенного действия» на основе эфиров 2-цианакриловой кислоты были впервые получены и описаны в 1949 г. американским исследователем Аланом Ардисом [192]. Из-за высокой клеящей способности полученных веществ, которые с легкостью склеивали стеклянную лабораторную посуду, а так же связанных с этим проблем с упаковкой и хранением вновь

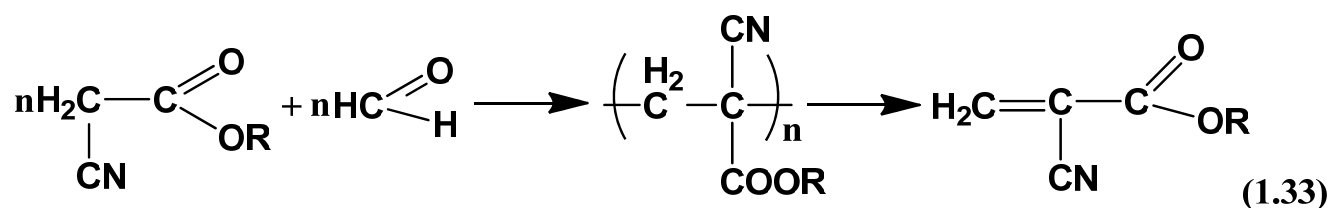
синтезированных веществ, дальнейшего развития работы не получили. Спустя 6 лет цианакрилатные клеи были запатентованы компанией Eastman Kodak в качестве однокомпонентных адгезивов холодного отверждения [193], а вскоре был найден способ упаковки и хранения эфиров 2-цианакриловой кислоты, а так же организован мелкотоннажный промышленный выпуск и сбыт клеев «мгновенного действия» на основе алкилцианакрилатов АЦА [194, 195].

Алкил-2-цианакрилатные адгезивы поистине уникальны. От прочих клеев их отличают две особенности. Во-первых, это уникально высокая скорость полимеризации, обеспечивающая непревзойденную скорость склеивания. Они являются лидерами по краткости времени склеивания. Первичное «схватывание» клеевого шва на поверхности некоторых материалов происходит менее чем за секунду, при этом прочность шва достигает максимального значения за несколько минут. Во-вторых, поражает разнообразие склеиваемых материалов и их комбинаций. Клеи на основе эфиров 2-цианакриловой кислоты склеивают пластики, керамику, силикаты, живые ткани, кости и металлы во всех возможных комбинациях, за исключением только двух полимеров: полиэтилена и тефлона [196, 197]. Есть и еще одна уникальная особенность. Полицианакрилаты – единственный вид карбоцепных акриловых полимеров способный к ферментативному биоразложению в живом организме. Это позволило разрабатывать полимерные системы доставки лекарств и медицинские биорезорбируемые клеевые композиции.

Уникальность свойств 2-цианакрилатов. Их способность мгновенно полимеризоваться по анионному механизму под влиянием следов влаги и следов других нуклеофилов, явилась основной причиной определившей основное направление исследований в области химии 2-цианакрилатов. До начала 90-х годов развивались практически исключительно прикладные аспекты полимерной химии в русле создания новых клеевых композиций. В опубликованных многочисленных монографиях [194, 195] и обзорах [198-200] рассматривается в основном вопросы получения, полимеризации и создания смесевых клеевых композиций. Из мономерных производных 2-цианакриловой кислоты были

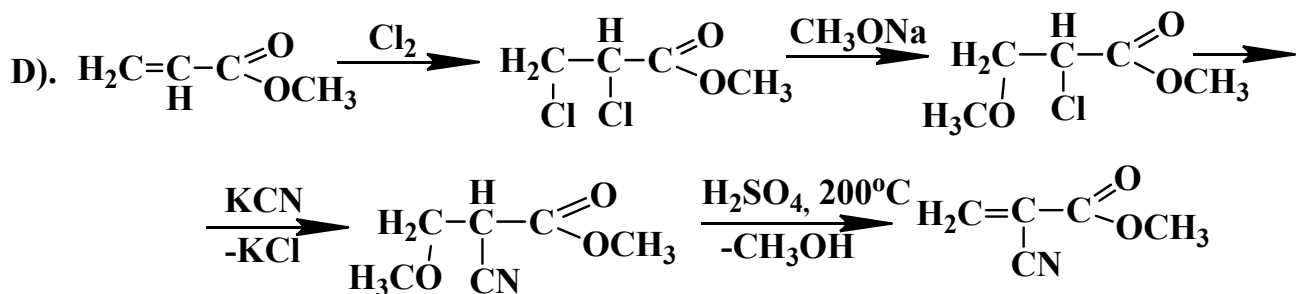
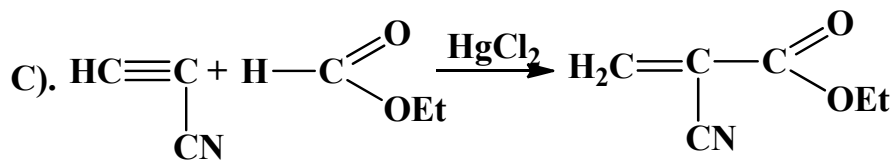
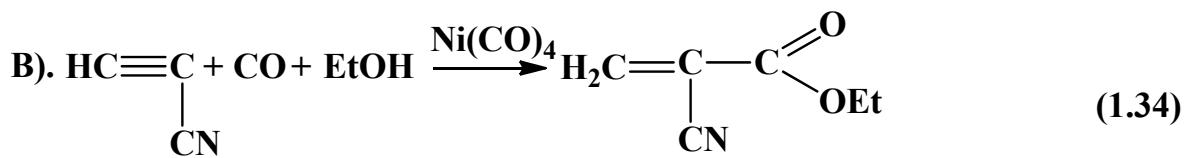
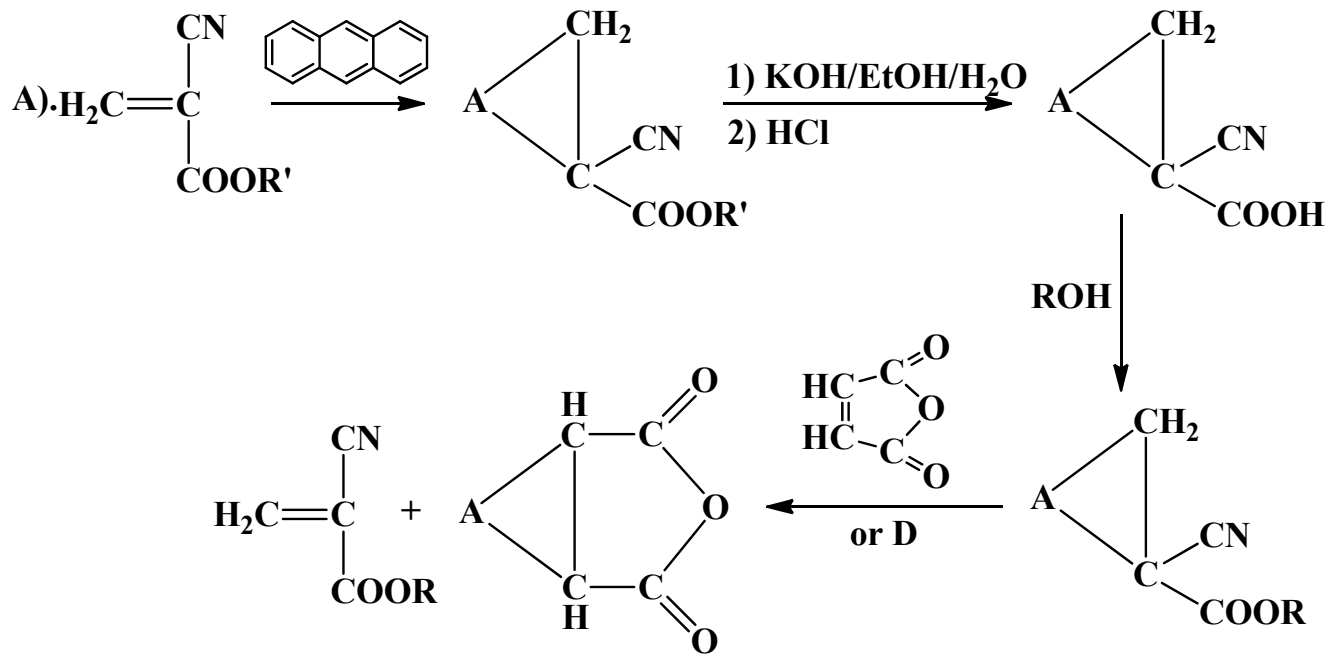
описаны лишь ее алкиловые эфиры [201-203]. Ни бисцианакрилаты, ни амиды, ни даже ароматические эфиры не были получены.

Известно ограниченное число способов синтеза АЦА и интенсивные исследования в этой области продолжаются. В течение многих лет основным остается способ синтеза по реакции Кновенагеля (схема 1.33). Он лежит в основе промышленного способа производства всех типов эфиров 2-цианакриловой кислоты имеющихся на рынке [194, 204-220].

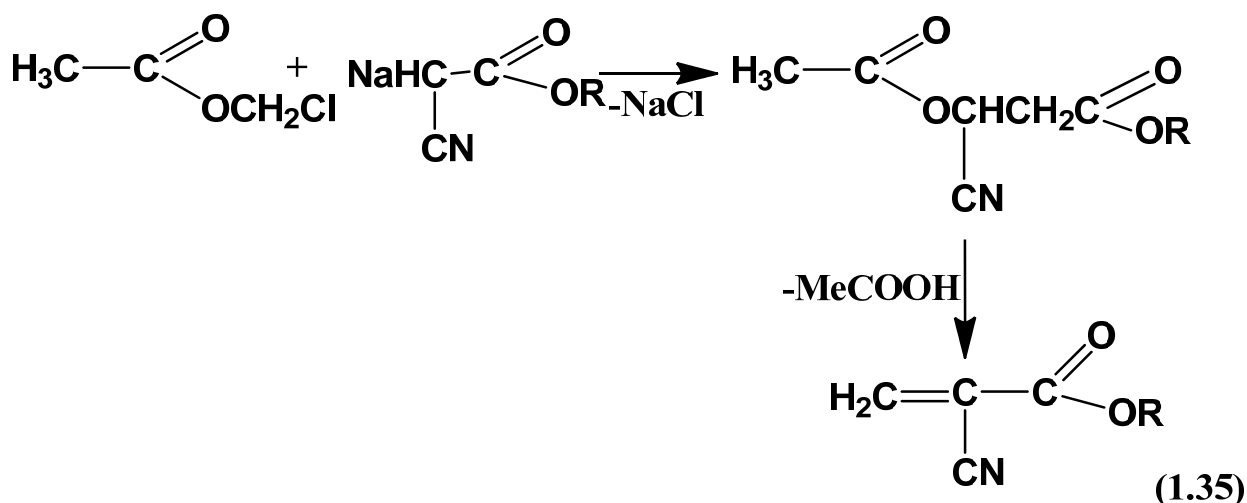


Стадию деполимеризации олигомера, образующегося после конденсации Кновенагеля, необходимо проводить при высоких температурах при этом образующийся эфир 2-цианакриловой кислоты отгоняется из сферы реакции. Это в значительной степени ограничивает синтетические возможности технологии получением только летучих эфиров. Практически с приемлемым выходом можно получить только низшие эфиры вплоть до бутилового. Октиловый эфир получается с выходом в несколько процентов, однако до настоящего времени способ по реакции Кновенагеля остается едва ли не единственным и только он масштабирован в промышленности.

В целом, более поздние разработки технологий получения эфиров 2-цианакриловой кислоты можно разделить на три основных группы. Способы, предусматривающие промежуточную защиту уже существующей двойной связи, на создание новой двойной связи и методы цианирования веществ – предшественников (схема 1.34).



К методам создания двойной связи можно отнести оригинальный способ синтеза основанный на термическом распаде эфиров 3-ацетокси-2-цианопропионовой кислоты (схема 1.35), получаемых из натриевых производных соответствующих эфиров циануксусной кислоты и хлорметилового эфира уксусной кислоты [203].



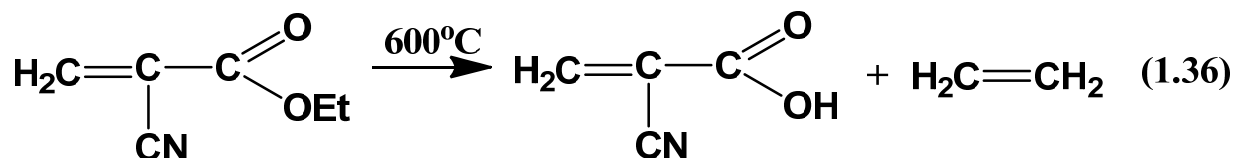
И хотя он не нашел широкого применения из-за низкого выхода целевого продукта, его всё же следует отнести к успешным исследованиям в непростых попытках создать замену методу Кновенагеля. Из более поздних следует отметить синтезы АЦА из метилакрилата [221], из цианацетилен [222, 223] и этилового эфира пировиноградной кислоты [224]. Однако ни один из них не позволяют получать ни высшие эфиры, ни бисцианакрилаты и препаративного значения они не имеют.

Из способов с промежуточной защитой двойной связи наибольшее распространение получило использование антраценовой защиты, которую вводят для предотвращения полимеризации эфира на стадии этерификации (схема 1.34). После синтеза эфира защиту удаляют конкурентным связыванием антрацена с избытком малеинового ангидрида по реакции ретро-Дильса-Альдера [225-227]. Однако полностью удалить антрацен из мономера не удастся, и полученные вещества всегда содержат его в количестве от 10 до 15 % от массы цианакрилата, что, в прочем, не оказывает существенного влияния на клеявые свойства композиций.

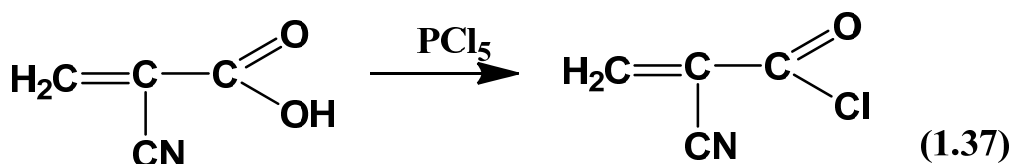
Описаны и другие методы. Например, переэтерификация этилцианакрилата бутиловым и гексиловым спиртами в присутствии кислых катализаторов [228, 229]. Однако, вероятно, на самом деле в реакцию вступает не мономерный эфир, а его форполимер, и процесс протекает аналогично методу Кновенагеля с промежуточным образованием олигомера и его последующей деполимеризацией при перегонке. В пользу этого свидетельствует крайне низкий выход и условия

обработки реакционной массы полностью исключают возможность существования АЦА в мономерном состоянии.

Принципиально новые возможности синтеза АЦА появились в результате цикла работ Ю.Г.Гололобова и после единичной патентной публикации фирмы “Henkel”, касающейся синтеза 2-цианакриловой кислоты вакуумным пиролизом этилцианакрилата (схема 1.36) [192, 201-203].

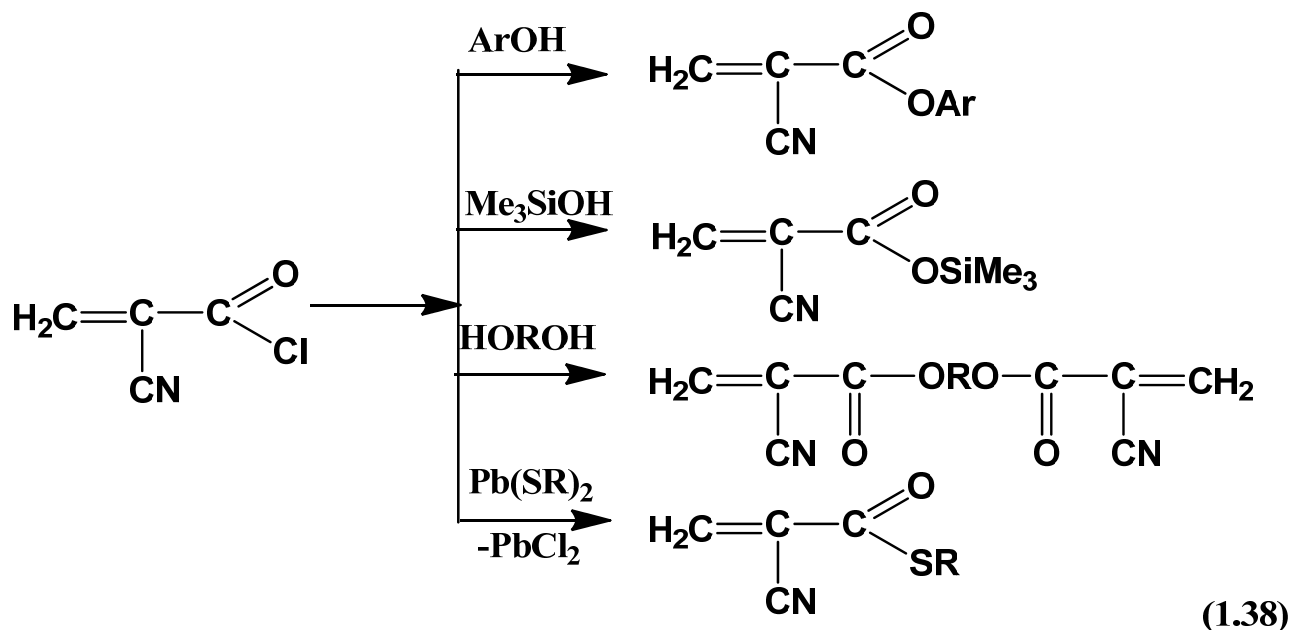


И хотя способом, описанным в патенте Henkel [201] авторам вряд ли удалось получить чистую 2-цианакриловую кислоту, процесс пиролиза не был оптимизирован и ошибка в температуре плавления составила около 10 °С, была показана принципиальная возможность существования свободной ЦАК, что сыграло важную роль в дальнейшем развитии химии 2-цианакрилатов. Группой Ю.Г.Гололобова [202], были найдены условия пиролиза, позволяющие получать чистую ЦАК с приемлемым выходом, и изучены ее основные свойства. Наличие в молекуле ЦАК сильно поляризованной двойной связи С=С, а также карбоксильной и нитрильной групп при одном углеродном атоме, обуславливает ее весьма высокую реакционную способность. Например, в отличие от акриловой и метакриловой кислот цианакриловая кислота, вероятно, не образует солей с большинством ионов металлов. Они до сих пор не выделены и не описаны. В целом получение любых солей, осложнено из-за высокой склонности ЦАК к анионной полимеризации в присутствии оснований. Неорганические щелочи, первичные амины и любые другие сильные нуклеофилы инициируют мгновенную анионную полимеризацию и цепь последующих превращений [230]. Длительное время не был выделен и ни один из галоидангидридов. Его синтез, а так же синтез ангидрида, описанный в работах Ю.Г.Гололобова открыли новые синтетические возможности (схема 1.37) [230-235, 369, 372].

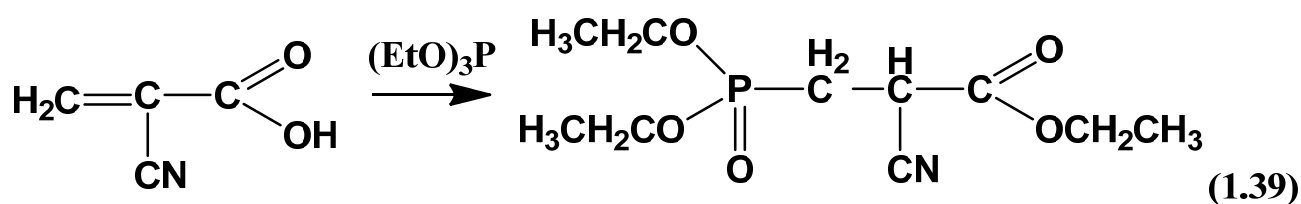


Оказалось, что и в этом случае наличие сильного акцепторного заместителя при альфа углеродном атоме вносит свой вклад и затрудняет хлорирование карбоксильной группы. В то время как ближайшие аналоги - акриловая и метакриловая кислоты легко образуют хлорангидриды при взаимодействии с хлорирующими агентами обменного типа тионилхлоридом и бензоилхлоридом, а с пятихлористым фосфором взаимодействуют без нагревания, цианакриловая кислота в аналогичных условиях в реакцию не вступает. Она хлорируется с приемлемой скоростью в относительно жестких условиях, только пятихлористым фосфором при нагревании. Это позволяет получать хлорангидрид с количественным выходом, однако, только в виде трудноразделимой смеси с хлорокисью фосфора. Это затрудняет дальнейший синтез и не позволяет получать эфиры без кислых примесей.

В дальнейшем этерификация цианоакрилоилхлорида сложными спиртами, содержащими объемистые гетероатомные заместители, [231], многоатомными спиртами, диолами, силанами [232-235] или меркаптидами свинца [230] позволила синтезировать сложные эфиры, синтез которых ранее был практически невозможен (схема 1.38).

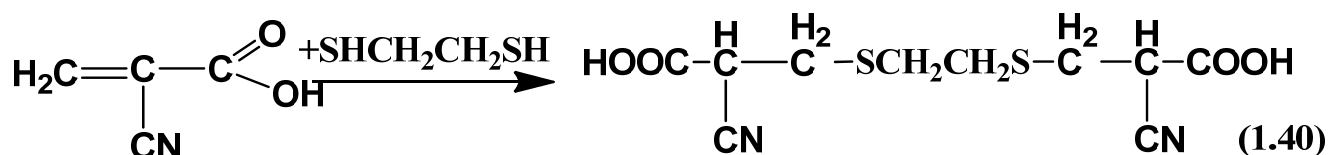


В отличие от первичных и вторичных аминов, пространственно затрудненные третичные амины с объемистыми заместителями в силу стерических препятствий, затрудняющих атаку связи C=C, образуют с ЦАК относительно устойчивые в растворе соли [236]. В случае более нуклеофильного и менее основного по сравнению с аминами триэтилфосфина, реакция проходит только по двойной связи с образованием аддуктов - соединений со связью P – C (схема 1.39) [237, 372].

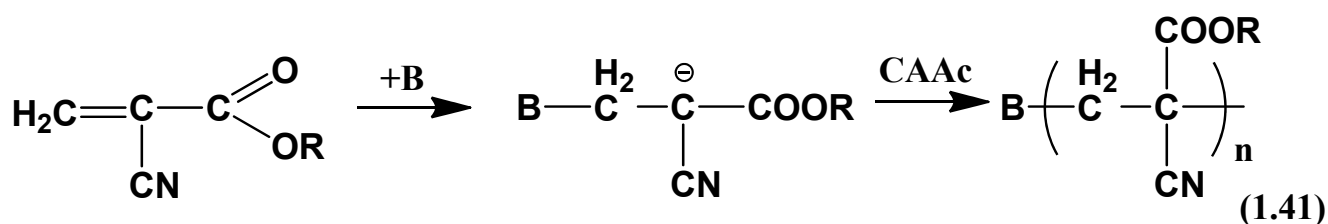


Цианакриловая образует соответствующие ацилоксисиланы в реакции с триакилхлорсиланами. Силилирование протекает легко с высоким выходом на холоду с образованием легколетучих производных [230]. ЦАК, благодаря высокой активности двойной связи легко образует аддукты с водой при комнатной температуре, в отличие от акриловой и метакриловой кислот, которые способны присоединять воду лишь в сильнощелочной среде при кипячении (100°C).

При соотношении менее равномолярного в условиях недостатка 2-цианакриловой кислоты продуктом ее взаимодействия с этандиолом является замещенная насыщенная бискислота. Реакция протекает в безводном ацетоне с количественным выходом с образованием аддукта по двойной связи. При этом не происходит инициирования анионной полимеризации меркаптаном (схема 1.40) [238, 239].



В литературе описана легкая анионная полимеризация эфиров цианакриловой кислоты при комнатной температуре, с образованием региоселективных полимеров типа “голова к хвосту” (схема 1.41) [240].



Это основной, наиболее исследованный тип полимеризации. Менее активны эфиры 2-цианакриловой кислоты в радикальной полимеризации, а так же в сополимеризации с акриловыми и метакриловыми эфирами, с которыми, как правило, не образуют статистических сополимеров при радикальном иницировании и способны к сополимеризации только в условиях окислительно-восстановительного иницирования при пониженных температурах [372].

Второй реакционно-способный сайт – нитрильная группа, однако атом азота имеет значительно сниженную нуклеофильность и, вследствие этого сниженную реакционную способность. Он не реагирует с PCl_5 даже при продолжительном нагревании этилцианакрилата в бензоле. Его можно активировать только сильными кислотами. Например, методом ИК-спектроскопии доказано существование Н-комплекса с нитрильной группой АЦА с трифторуксусной кислотой в растворе хлороформа. Это несколько увеличивает реакционную способность АЦА и позволяет осуществлять превращения по нитрильной группе с участием слабых нуклеофилов. Однако, ни циклизация цианакриловой кислоты по реакции Риттера, ни имидизация полимеров алкил-2-цианакрилатов, не исследовались ранее и не описаны.

Реакционная способность третьего сайта – сложноэфирной группы описана лишь в отношении переэтерификации в кислой среде и не исследована подробно. В ряде работ [229, 233] лишь показана принципиальная возможность замены переэтерификации на примере замены метоксильного заместителя в метилцианакрилате на другие, однако реакция требует длительного нагревания, что резко снижает выход и неизбежно вызывает полимеризацию исходных и получающихся эфиров.

1.7.1 Имидизация поли-2-цианакрилатов

По аналогии с внутрицепной имидизацией сополимеров акрилонитрила и акриловых эфиров, которая протекает в мягких условиях и известна более 50 лет, следовало ожидать обилия работ по имидизации поли-2-цианакрилатов. Однако такая реакция не была описана и исследована до настоящей работы. Вероятно, это связано с тремя причинами.

Во-первых, основное внимание исследователей было сосредоточено на использовании цианакрилатов в качестве адгезивов. И эта область применения затмила все остальные и отодвинула интерес к ним на второй план.

Во-вторых, цианакрилаты с трудом образуют статистические сополимеры с акрилатами и метакрилатами и это ограничивает их применение в качестве нитрилсодержащего имидизующегося сомономера.

В-третьих, полицианакриловая кислота, способная к самостоятельной имидизации по сию пору остается малодоступным мономером. В этой связи работы по её циклической имидизации можно отнести к разряду инновационных исследований.

1.7.2 Применение 2-цианакрилатов и полиакрилимидобразующих полимеров на их основе

Развитие “мономерной” химии цианакрилатов вызвало весьма важные последствия и новые знания в области акриловых полимеров [241]. В первую очередь это связано с изучением химических свойств цвиттер-ионов, образованных при взаимодействии алкил-2-цианакрилатов с триалкилфосфинами и их влияния на анионную полимеризацию активированной двойной связи. В свою очередь это стимулировало развитие общей теории внутримолекулярного электрофильного катализа с помощью фосфониевого центра. В то же время

относительная доступность 2-цианакриловой кислоты дала основание надеяться на возможность синтеза новых её эфиров с уникальными полезными свойствами, которые позволят улучшить эксплуатационные характеристики и расширить рынок адгезивов холодного отверждения, а так же открыть новые пути применения цианакрилатов в медицине, электронике, высокотехнологичных отраслях промышленности и органическом синтезе.

Прочность клеевого шва сформированного из полиалкил-2-цианакрилата определяется тремя факторами: адгезионной способностью исходного алки-2-цианакрилат, когезионной прочностью поли-2-алкилцианакрилата и способностью клеевого шва выдерживать условия эксплуатации изделия (температура, влажность, агрессивность среды) без существенного изменения прочности. Имеющиеся на рынке адгезивы на основе метилового, этилового, и оксиэтилового эфиров 2-цианакриловой кислоты, содержащие различные добавки, наполнители и загустители образуют при комнатной температуре клеевые швы достаточно высокой прочности, однако их теплостойкость при повышенных ($>80 - 100$ °C) или морозостойкость при пониженных температурах (<-100 °C) недостаточны. Эти проблемы не являются непреодолимыми и в настоящее время созданы смесевые адгезивы с существенно расширенными температурными интервалами эксплуатации от -170 до $+200$ °C [242]. Сравнительно низкую термостойкость адгезивов на основе однокомпонентных поли-2-алкилцианакрилатов можно объяснить их склонностью к деполимеризации, а так же наличием в главной цепи четвертичного атома углерода. Известно, что полимеры такой структуры с такой функциональной группой имеют невысокие теплофизические характеристики [243]. Возможны два основных подхода к решению проблемы увеличения теплостойкости клеевого шва. Первый предусматривает создание композиций и уже рассмотрен выше. Второй, основан на модификации химической структуры основной цепи полимера введением фрагментов способных повысить устойчивость полимера к тепловому воздействию и к агрессивным средам. Широко распространенным проверенным и эффективным следует считать частичную сшивку полимера при

полимеризации. Однако в случае 2-цианакрилатов это далеко не простая задача [244].

Одним из решений является введение $C=C$ двойной или тройной связей в эфирный фрагмент молекулы, однако аллиловые эфиры чрезвычайно плохо полимеризуются. Аллиловый и пропаргиловый эфиры, а также другие непредельные эфиры 2-цианакриловой кислоты с более объемными радикалами имеют достаточно низкую вязкость. Это является необходимым условием для достижения хорошего межфазного контакта и адгезии при формировании клеевого шва [245-247]. При склеивании раскрытие акрилатной $C=C$ связи происходит при комнатной температуре под влиянием следов влаги и других слабых нуклеофилов на склеиваемых поверхностях [248]. Аллильная и пропаргильная группы полимеризуются при температуре выше $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. В результате сшитые структуры образуются, но их уже нельзя отнести к адгезивам холодного отверждения [249]. При комнатной температуре происходит предварительное склеивание и мономеры полностью превращаются в полимеры по анионному механизму, а при температурах выше $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ сшиваются с увеличением прочности благодаря раскрытию аллильных или пропаргильных связей с образованием сшитых структур. Полученное на основе ненасыщенных эфиров 2-цианакриловой кислоты клеевое соединение имеет лучшие эксплуатационные характеристики, чем соответствующее скрепление на основе насыщенных аналогов [250].

Второй подход предусматривает создание сшитого адгезионного соединения за счет сополимеризации с другими ненасыщенными сомономерами акрилового типа. Подбором подходящего сомономера можно добиться прочного клеевого шва. Этот подход позволяет создавать в ряде случаев «сшитый» клеевой шов при комнатной температуре, однако большинство акрилатов не вступают в сополимеризацию с цианакрилатами, поэтому в качестве сополимеров используют другие ненасыщенные соединения, содержащие электроноакцепторные заместители при двойной связи. Такие соединения лучше вступают в сополимеризацию по анионному механизму, а кроме того полярные

группы улучшают адгезию с субстратом [251-259]. Недостатком таких сшивающих агентов остается медленная сополимеризация и низкая конверсия в условиях анионного инициирования слабыми нуклеофилами. Они существенно уменьшают скорость склеивания – основное достоинство цианакрилатных адгезивов.

Идеальной сшивающей добавкой остаются многофункциональные эфиры бисцианакрилаты или эфиры с многоатомными спиртами [260]. Они не замедляют полимеризацию основного мономера и позволяют быстро получать высококачественный сшитый клеевой шов, однако их синтез в промышленных масштабах до настоящего времени не осуществлен.

Цианакрилатные клеевые композиции на основе этил-2-цианакрилата и оксиэтил-2-цианакрилата используются в качестве «мгновенных» хирургических клеев для склеивания мягких тканей, кожи и даже костей [261]. Они способны полимеризоваться на раневой поверхности без инициатора и без специальной подготовки раны (осушка, обезжиривание). В организме со временем клеевой шов рассасывается под действием протеолитических ферментов и влаги. Это уникальная особенность полиалкил-2-цианакрилатов, при этом скорость рассасывания обратно пропорциональна длине радикала в эфирном заместителе [262]. Медленно рассасывающиеся полимеры на основе изобутил- и н-октил-2-цианакрилатов обладают самой высокой биосовместимостью при разумной скорости биodeградации. Практически все эфиры обладают антимикробным действием и самостерильны в мономерном состоянии. Полимеры кроме полиметил-2-цианакрилата, а так же продукты их биodeградации в организме не токсичны. Многолетние наблюдения за состоянием склеенных тканей, за скоростью восстановления органов и роста клеток в условиях лабораторных и клинических исследований показали, что алкилцианакрилатные хирургические адгезивы обеспечивают прочное и эластичное соединение тканей, проявляя при этом антисептические свойства без вредных последствий [262]. Разные типы адгезивов рекомендованы к применению и используются при операциях на

легких, мозге, сердце, почках, печени, органах пищеварения, зрения, дыхания, костной ткани и зубах [263-266].

Второе, не менее важное направление применения алкил-2-цианакрилатов в медицине связано с созданием на их основе систем контролируемого выделения лекарственных средств. Разработаны способы синтеза полимерных наночастиц из полиизобутил-2-цианакрилата, содержащих адсорбированный в полимерной матрице гепарин [267]. Размер частиц обычно находится в пределах 170-350 нм. Кроме гепарина в настоящей работе были синтезированы и испытаны и другие препараты пептидной и непептидной природы, включенные внутрь наночастиц. Были получены апоморфин [268] и окситоцин [269] иммобилизованные на этил-2-цианакрилатные наноносители. Разработанный универсальный метод иммобилизации носит общий характер и может быть использован в различных вариантах для синтеза самых разнообразных систем контролируемого выделения лекарств.

Полиалкил-2-цианакрилаты нашли свое применение и в электронных устройствах. Их используют при получении фото- и электронорезисторов. Фоторезистор с чувствительностью 0,2 Дж/см получен путем осаждения паров перфторэтил-2-цианакрилата на кремниевую подложку [270]. На основе гомополимеров алкил-2-цианакрилатов и их сополимеров с функционально замещенными мономерами получены позитивные электронорезисторы [271].

Обычно увеличение длины углеводородной цепочки эфирной группы в полиалкил-2-цианакрилатах приводит к эквивалентному ухудшению адгезионных свойств за счет общего уменьшения полярности молекулы. Однако эфиры с длиной цепи более шести метиленовых звеньев образуют хорошие мономолекулярные слои на поверхности воды по технологии Ленгмюра – Блоджетт [272]. После их полимеризации образуется прочный мономолекулярный слой, который легко можно перенести с поверхности воды на твердую кремниевую подложку. Этому способствует наличие у полимера циан-группы. Она имеет невысокую энергию взаимодействия с водой, однако хорошо связывается с подложкой в силу своей полярности. Мономолекулярные пленки из

поли-2-цианакрилатов обладают высокой адгезией как к гидрофильным так и гидрофобным поверхностям. Это свойство является довольно редким и весьма ценным для получения мономолекулярных слоев по технологии Ленгмюра – Блоджетт, которая все шире используется в молекулярной электронике.

Цианакрилаты отлично растворяются в суперкритической CO_2 и в обычных углеводородных пропеллантах используемых в аэрозольных средствах распыления [273]. Аэрозольные баллоны с этил-2-цианакрилатом широко использовались и входили в аптечку американского солдата во время Вьетнамской войны. Аэрозоль мгновенно останавливал кровотечение при ранении заклеивая мелкие и даже средние сосуды. Он был практически незаменим при большой площади раневой поверхности. Кроме этого их используют в технике и криминалистике для визуализации следов. При этом в замкнутом объеме, например, в помещении, можно создать высокую концентрацию паров этил-2-цианакрилата. Оседая на всевозможных поверхностях различной природы, он полимеризуется и делает хорошо видимыми любые следы, оставленные на этой поверхности. Так можно визуализировать даже очень старые отпечатки пальцев [274, 372].

1.7.3 Композиционные материалы медицинского назначения на основе имидизуемых акриловых полимеров и полисахаридных систем доставки лекарств

В контакте с живыми тканями организма полиакрилимиды ведут себя как твердые, нерастворимые, инертные полимерные материалы не вызывающие иммунный ответ, способные к весьма замедленному биоразложению. В большинстве случаев поверхность материала требует специальной дополнительной обработки для придания ей антибактериальных, гемосовместимых либо других необходимых свойств. Антитромбогенные

свойства придают прямой гепаринизацией полимера в блоке. При этом сульфаминополисахаридный антикоагулянт гепарин выступает в роле инициатора анионной полимеризации и остается ковалентно связанным с концевой группой макромолекулы поли-3-цианакрилата [267]. При этом одна макромолекула полиакрилимиды может быть связана только с одной макромолекулой гепарина. Этого достаточно для обеспечения антитромбогенных свойств поверхности полиакрилимиды.

Для придания антибактериальных свойств требуется создание более высоких локальных концентраций антибиотика. С этой целью разработан метод позволяющий связать несколько молекул антибиотика сначала с инертным полисахаридным носителем, а уж затем с поликрилимидом. В качестве полимеров носителей чаще всего используют химически модифицированный полисахаридные или иные плазмозаменители на основе декстрана, оксиэтилкрахмала и амилозы.

Двадцатилетия интенсивных исследований инфекций устойчивых к термической стерилизации закончились обескураживающим заключением. К сожалению в настоящее время не существует безопасного способа приготовления тканезамещающих имплантатов на основе биоматериалов животного происхождения для использования в ортопедии и восстановительной хирургии. для замещения тканей. [275-279]. Гарантии от заражения прионной и вирусной инфекциями не может дать даже обработка биоткани большими дозами рентгеновского излучения [280-282]. Это вызвало законодательные ограничения на использование биоткани в США и в большинстве стран Европы. Эта новая ситуация на рынке биоимплантатов вызвала волну исследований в области полностью синтетических полимерных имплантатов для замещения костей и других тканей на основе материалов, которые могут гарантировать полное отсутствие прионов и других опасных инфекций устойчивых к стерилизации [283-285].

Требования к функции таких полимерных имплантатов внутри организма тоже изменились. Клинические исследования последних лет однозначно

продемонстрировали, что для тканезамещающих материалов одной биосовместимости и инертности явно недостаточно. Биodeградирующие имплантаты должны быть способны замещаться собственной тканью организма, поэтому должны содержать целый набор лекарств, улучшающих биосовместимость и контролирующей скорость биodeградации. В первый период после имплантации, в течение нескольких дней, ключевым необходимым свойством, требуемыми от имплантата, является его участие в ранозаживлении и в контроле за воспалительным процессом [286, 287]. Для этого требуется присутствие специальных лекарств сконцентрированных в ограниченной зоне вблизи полимерного имплантата. На второй стадии при деградации полимера с одновременным замещением требуемой тканью становится совершенно необходимым присутствие в зоне роста специфических для данной ткани морфогенетических белков [288-291]. Таким образом, имплантат должен содержать по крайней мере два лекарства, каждое со своей собственной, независимой скоростью выделения то есть речь идет о создании полимерного композита с бимодальным выделением лекарств и контролируемой скоростью биоразложения. Третье требование – открытопористая структура, наилучшим образом подходящая для прорастания кровеносными сосудами и для закрепления клеток растущей ткани [292].

Корпускулярные системы доставки лекарств продолжают привлекать внимание ученых с конца 20 столетия. Это связано с огромными возможностями по доставке лекарств, снижению их токсичности и скорости разложения после попадания в организм [293-296]. Наиболее удобной и часто применяемой основой для биodeградирующих имплантатов принято считать гомополилактиды и сополимеры гликолид-лактиды. Однако оба типа полимеров весьма трудно и неудобно использовать в качестве носителей лекарств. Получение на их основе медицинских изделий, выделяющих лекарства, например, кардиохирургических стентов, требует сложной химической модификации полилактидного полимера и весьма не часто удается достичь желаемого содержания прикрепленного лекарства. Кроме того, единственным методом стерилизации пористых

полилактидных материалов остается гамма облучение [297-299]. Это весьма существенный недостаток. Лекарства пептидной природы нельзя использовать в этом случае. Облучение вызывает их сшивку с потерей активности [300, 301]. В качестве альтернативного полимера для получения биоразлагаемых имплантатов можно рассматривать полигидроксibuтират, однако он так же не лишен вышеперечисленных недостатков, а кроме того скорость его биоразложения значительно ниже, и он требует еще более жестких условий для гамма стерилизации [302, 303]. Поли-2-цианакрилаты в этом смысле уникальный материал. Гомо- и сополимеры на их основе лишены большинства из вышеперечисленных недостатков. Это самостерильные полимеры, стерилизующие себя при полимеризации. Они свободны как от бактериальных, так и от прионных, и вирусных инфекций, не требуют гамма стерилизации, кроме того, это единственный представитель семейства акрилатов, подверженный ферментному разложению в организме [304-307], используемый для синтеза нетоксичных корпускулярных носителей лекарственных средств – полицианакрилатных микро и наночастиц, допущенных к применению в фармакологии [308-310]. Современные высокие требования к полимерным материалам медицинского назначения весьма разнообразны и создание столь высокотехнологичных изделий требуют применения всего арсенала методов, разработанных за десятилетия исследований в области полимерной химии и в смежных областях. Тем не менее, несмотря на сложность задачи, применение полиакрилимидов в качестве основы для имплантатов и изделий медицинской техники, дело самого ближайшего будущего [371].

2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на кафедре химической технологии пластических масс РХТУ им. Д.И. Менделеева никогда не проводились исследования ни в области полиакрилимидобразующих сополимеров ни в области поли-2-цианакрилатов. Пористые материалы медицинского назначения на их основе являются новыми. До настоящей работы они не исследовались и ни в России, ни за рубежом. Несмотря на наличие отличной сырьевой базы, собственного производства газонаполненных композиционных материалов на основе термореактивных полиакрилимидобразующих сополимеров до последнего времени в России не создано. Авиационные пены военного назначения изготавливают преимущественно из ароматических полиимидов, а в гражданском самолетостроении используют исключительно импортный продукт Rohacell немецкой компании Evonik.

Изучение этого класса полимеров и композиционных материалов потребовало создания на кафедре новой материальной, аппаратурной и методической базы, а также разработки специальных аналитических и физических методов исследования.

2.1 Синтез акриловых сополимеров, содержащих карбоксильные и нитрильные группы (СПЛ-КН) имидизующихся при низкой температуре

Сополимеры получали двумя способами: прямой сополимеризацией акрилонитрила с метакриловой кислотой (сополимеры АН-МАК) и более технологичным способом – контролируемым гидролизом полиакрилонитрила (сополимеры АН-АК).

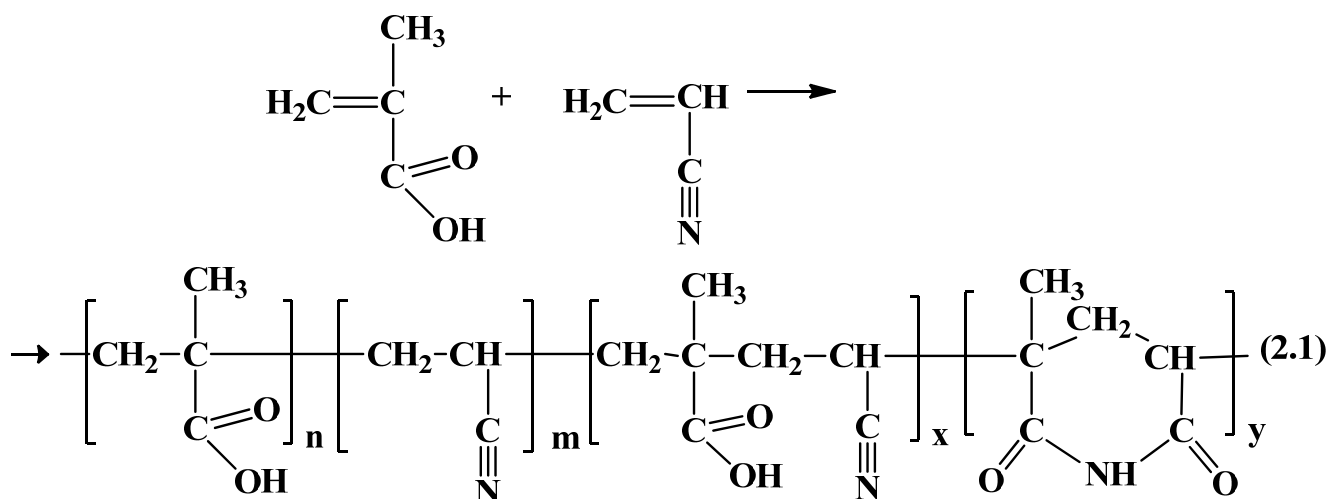
Процесс проводили в условиях радикального, в том числе, окислительно-восстановительного (О-В) инициирования, тремя способами: в органических

растворителях, в водной среде и в двухфазных водных системах. Были реализованы основные известные режимы: растворный, осадительный, дисперсионный и смешанный [369].

2.1.1 Изучение закономерностей сополимеризации АН и МАК (АК) в гомогенных и гетерогенных системах и нахождение условий образования сополимеров с предпочтительно статистическим или близким к нему распределением звеньев

Сополимеризацию акрилонитрила (АН) с метакриловой кислотой (МАК) вели с использованием различных радикальных инициаторов. В зависимости от температурных условий использовали перекисные инициаторы: перекись бензоила, персульфат аммония или низкотемпературную окислительно-восстановительную систему персульфат аммония – тетраметилэтилендиамин (ТМЭД).

Реакция протекает в соответствии со схемой 2.1:



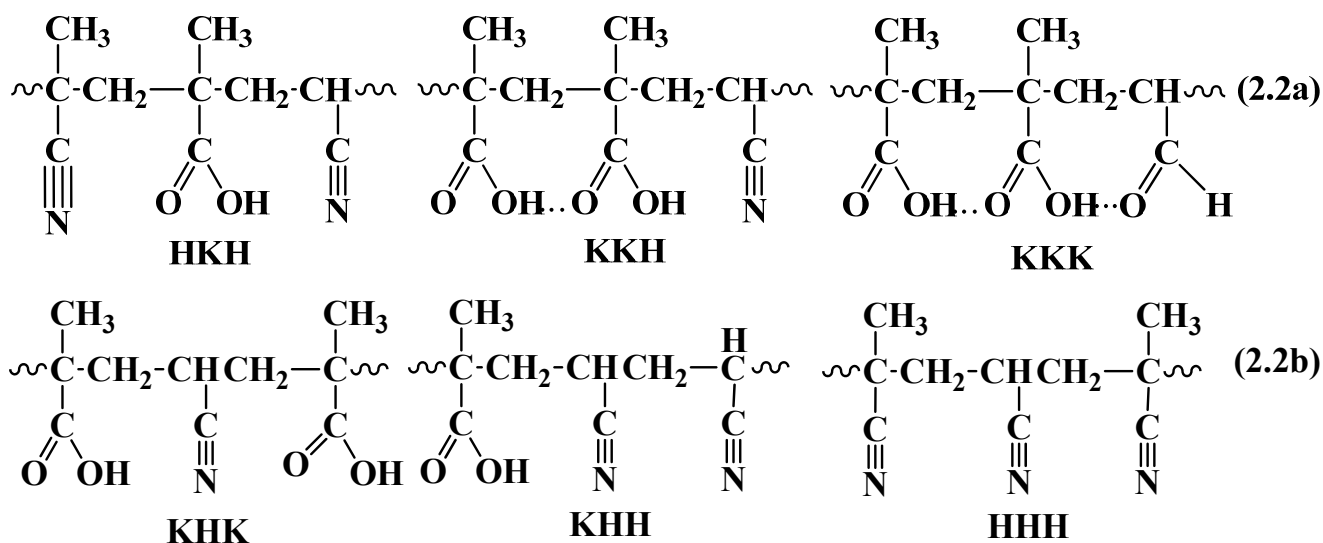
Процесс экзотермический с высокой энтальпией сопровождается существенным тепловыделением. Это характерно для полимеризации большинства акрилатов. Образующийся сополимер содержит микроблоки четырех

типов в разных сочетаниях: блоки полиметакриловой кислоты ПМАК, полиакрилонитрила ПАН, последовательность звеньев АН-МАК, способных к имидизации, и полиакрилимиды ПАИ.

Константы относительной активности акрилонитрила ($r_{АН}=0,19$) и метакриловой кислоты ($r_{МАК}=3,7$) в условиях радикальной сополимеризации в растворе отличаются почти в 20 раз. Этим обусловлены проблемы микроблочности и конверсионной неоднородности сополимера по составу при синтезе. Образующийся на ранних стадиях сополимер обогащен звеньями метакриловой кислоты. В продукте, образованном при высоких конверсиях, в конце реакции преобладают звенья акрилонитрила.

Из трех возможных способов соединения мономеров: «голова к голове», «голова к хвосту» и «хвост к хвосту» в представленной схеме (2.1) и в дальнейшем условно выбран только способ «голова к хвосту». Остальные варианты соединения принимали как равновероятные и не указывали, поскольку методы исследования микроструктуры основной цепи сополимера, использованные в работе, не позволяют надежно отличать их друг от друга. Главной же причиной является отсутствие существенного влияния способа соединения звеньев «хвост к хвосту» или «голова к голове» на имидизируемость образующихся продуктов, которая зависит, главным образом, от типа последовательности звеньев сомономеров в цепи. Её определяли методом ЯМР ^{13}C . В спектрах сополимера можно с высокой надежностью выделить сигналы функциональных групп сомономеров: углеродов нитрильных группы и углеродов карбоксильных группы, находящихся в разном окружении. Карбоксильная группа (К) может иметь в качестве соседей две нитрильные группы – последовательность НКН. В этой триадной последовательности она не связана водородными связями с ближайшими соседями. В последовательности ККН – связана только одной водородной связью, а в последовательности ККК – двумя водородными связями с обеими соседними группами. Наличие водородной связи сдвигает сигнал углерода карбонильной группы в спектре в сильное поле. Сходным образом в зависимости от окружения меняется положение сигнала углерода нитрильной

группы в триадных последовательностях КНК, КНН и ННН. На схеме 2.2 (а) и (б) представлены рассмотренные триадные последовательности звеньев сомономеров в цепи:

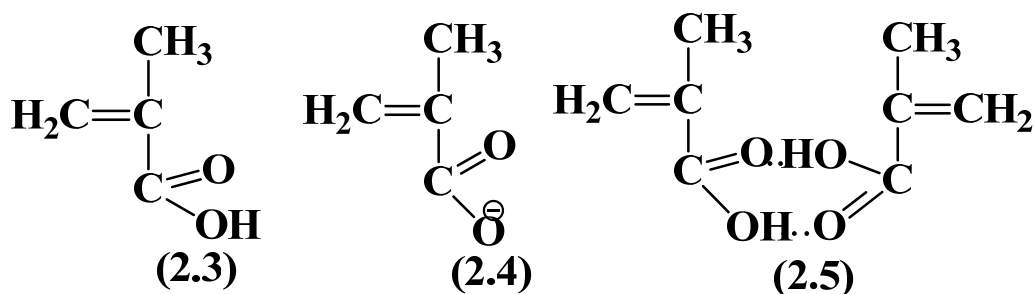


Состав и характера расположения звеньев в полимерной цепи сополимеров АН-МАК решающим образом влияют на их свойства. Предельная степень имидизации и доля имидных звеньев в структуре полиакриламида так же определяется, в конечном счете, наличием в структуре исходного сополимера АН-МАК пар звеньев, способных к внутрицепной циклизации при термолизе. Настоящая глава посвящена поиску путей регулирования микрораспределения и неравномерности состава с ростом конверсии в сополимеризации с целью получения сополимера АН-МАК с максимально высоким статистическим расположением звеньев [369].

2.1.2 Сополимеризация акрилонитрила (АН) и метакриловой кислоты (МАК) в водной и водно-органических средах

Одной из трудноразрешимых проблем сополимеризации в блоке является экзотермичность реакции и связанные с ней локальные перегревы. Сополимеризация в водной среде позволяет решить эту проблему за счет

интенсивного отвода теплоты реакции полимеризационной средой, однако микроблочность и неоднородность состава сополимера, связанные с разницей констант активности сомономеров, остаются трудноразрешимой проблемой. Кроме того, добавляются проблемы растворимости, так как оба сомономера ограниченно растворимы в воде. Растворимость АН при комнатной температуре составляет 7 вес.%, МАК - 10 вес.% при нейтральных значениях pH [311]. Процесс носит смешанный характер его нельзя отнести ни к чисто растворным ни к осадительным. Он начинается и носит характер растворного при низких конверсиях, однако затем, после образования первых набухших в воде частиц сополимера, характер меняется, и в дальнейшем процесс полимеризации протекает внутри набухшей частицы, в которой находится растущий макрорадикал. Реакцию принято описывать как особый тип живущей полимеризации в мицелле находящейся под диффузионным контролем [312-313]. У акрилонитрила константа сополимеризации мало зависит от pH ионной силы и его концентрации в растворе. Метакриловая кислота в водном растворе существует в виде трех реакционноспособных форм с различными константами полимеризации. А именно: в виде недиссоциированной кислоты (2.3), в виде аниона (соли) (2.4) и в виде димера, в котором молекулы связаны водородной связью (2.5):



Концентрации каждой из форм и их соотношение зависят от pH среды, ионной силы раствора, присутствия посторонних солей и противоионов и от концентрации мономера в растворе, которая меняется в процессе полимеризации. Это разнообразие чрезвычайно усложняет кинетические расчеты и делает малоприменимыми прогностические расчеты состава сополимера и его

микроблочности. Достоверным и воспроизводимыми оказались исключительно практические результаты непосредственных экспериментальных определений.

Сополимеризация в воднощелочном растворе в 0.1 Н NaOH протекает в растворном режиме, однако образующийся сополимер имеет очень низкую молекулярную массу. Это связано с тем, что полимеризующейся частицей фактически является анион МАК, который в этих условиях имеет низкую константу инициирования. Этот факт хорошо известен, поэтому в дальнейшем сополимеризацию вели в нейтральной среде [27].

Реакцию вели при 70 °С в воде в нейтральной среде, водных растворах солей и в смеси вода-диметилформамид при соотношении мономеров близком к равномольному и их суммарной концентрации около 15 %. В качестве инициатора использовали персульфат аммония 2 масс.%. В отсутствие добавок, сополимеризация начинается как растворная. После 50 % конверсии раствор мутнеет, появляются частицы набухшего сополимера, выделяющегося в отдельную фазу. После 70 % конверсии, происходит агломерация набухших частиц с образованием блока сополимера (фракция-1), часть мономеров и сополимера попрежнему остается в растворе. Выход фракции-1 постепенно повышается до 85 % от общего содержания полимера в реакционной среде при увеличении продолжительности процесса до 10 часов (таблица 8). Одновременно с образованием фракции-1 наблюдается выпадение из раствора порошкообразного сополимера, не смешивающегося с основной фракцией. Выход фракции-2 колеблется в пределах 5-15 %. Обе фракции растворимы в диметилформамиде, их приведенная вязкость не зависят ни от конверсии, ни от продолжительности реакции и находится в пределах 0,9-1,1 дл/г (25 °С, 0.5 % раствор в ДМФА) [27].

Увеличение количества инициатора увеличивает выход в реакции при этом страдают вязкостные характеристики сополимера, что полностью согласуется с классической теорией радикальной полимеризации (таблица 9).

Таблица 8 - Радикальная сополимеризация АН и МАК в водном растворе без добавок**

Выход первой фракции, %	17	42	62	77	85
Мольное соотношение звеньев АН:МАК в сополимере*	1:2,0	1:1,9	1:1,8	1:1,0	1:0,8

*- рассчитано на основании данных ИК спектроскопии

** - исходное мольное соотношение АН : МАК=1:0,8, T=70 °C, 8ч.

Таблица 9 - Радикальная сополимеризация АН и МАК в нейтральном водном растворе без добавок**

Количество (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ , масс, %	$\eta_{пр}$, дл/г (0,5 %-ный раствор в ДМФА, 25°C)	Мольное соотношение звеньев АН:МАК в сополимере *	Общий выход, %
1,0	3,0	1:1,4	50
2,0	2,0	1:1,5	67
3,3	1,9	1:1,0	68
5,0	1,5	1:1,4	82
7,0	0,9	1:1,6	81
8,4	0,8	1:1,5	83

*- рассчитано на основании данных ИК спектроскопии

** - Исходное мольное соотношение АН : МАК=1 : 0,8, T=70 °C, 8ч.

Как и ожидалось. вследствие разницы в активности сомономеров, на первой стадии образуется сополимер, обогащенный звеньями метакриловой кислоты. Он растворим в воде в условиях реакции, однако, с увеличением конверсии и уменьшением относительной доли МАК в растворе, в образующихся макромолекулах возрастает доля звеньев АН, растворимость сополимера в воде уменьшается, и он выпадает из реакционной среды в виде набухших частиц. Процесс продолжается в гетерофазной системе, при этом мономеры и инициатор

дифундируют частиц аналогично гомополимеризации акрилонитрила в водном растворе [314-315].

В качестве наиболее удобного способа определения состава сополимеров была выбрана просвечивающая Фурье ИК-спектроскопия. Использовали метод внутренних стандартов по соотношению интенсивностей полос поглощения CN группы (2240 см^{-1}) звена акрилонитрила и C-O(H) группы (1180 см^{-1}) звена метакриловой кислоты относительно интенсивности стандартной полосы кооперативных колебаний C-C-C группы (535 см^{-1}) основной цепи. Для определения записывали спектр переосажденного сополимера из таблетки в KBr (рисунок 11). Кроме аналитических полос в ИК-спектре сополимера присутствуют так же полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы C=O (1720 см^{-1}), деформационных колебаний метильной группы CH₃ (1485 см^{-1}), деформационных колебаний метиленовой группы CH₂ (1452 см^{-1}) метакриловой кислоты и валентные колебания имидного фрагмента C-N-C (1220 см^{-1}). Способ позволил определять состав сополимеров, меняющийся с конверсией и состав второй фракции (фракция-2) не набухающего в воде порошкообразного сополимера обозначенного звеньями акрилонитрила, мольное соотношение звеньев в котором АН : МАК=1,0 : 0,3 [27, 24, 316].

В спектре ЯМР ¹H сополимера (рисунок 12) имеется уширенный сигнал протонов воды, связанной с полимером водородными связями при $\delta_{\text{H}}=3,3$ м.д., который уширяется и несколько смещается при нагревании; сигнал протонов CH₂ группы основной цепи $\delta_{\text{H}}=1,8$ м.д.; сигналы протонов CH₃ группы метакриловой кислоты $\delta_{\text{H}}=1,0$ м.д. и NH-протонов имидных групп в частично имидизованном сополимере при $\delta_{\text{H}}=6,8$ м.д. Кроме них в спектре имеются узкие сигналы незначительного количества низкомолекулярных примесей. В целом протонный спектр малоинформативен.

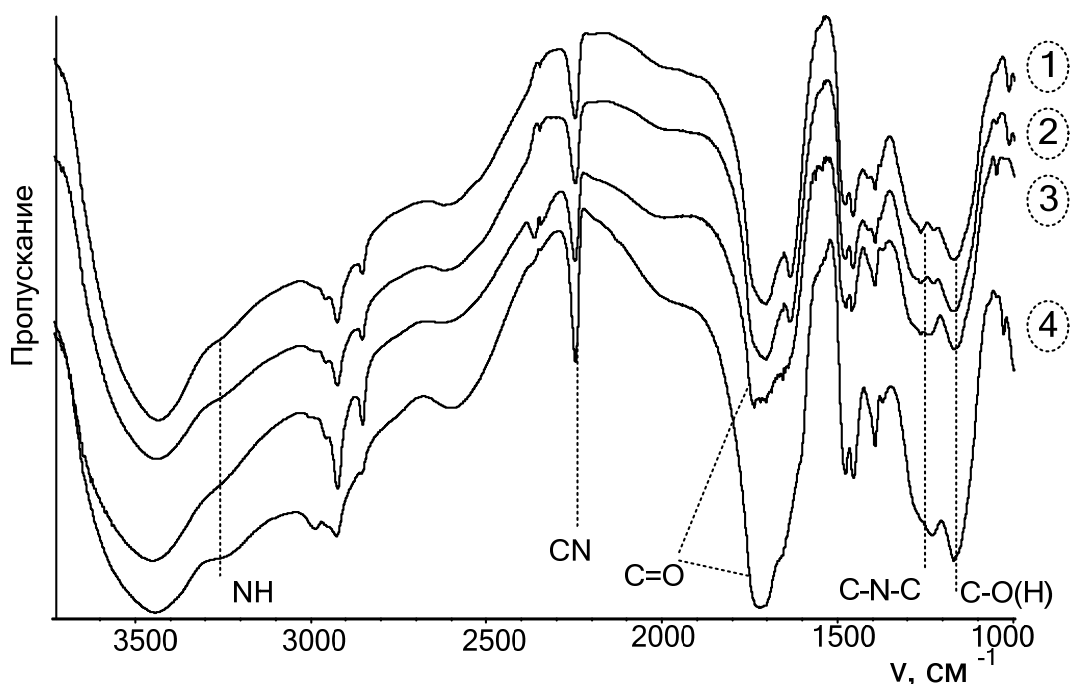


Рисунок 11 - ИК-спектры первой фракции сополимеров (фракция-1), выделенных при конверсии 17 % (1), 42 % (2), 62 % (3) и 85 % (4)

Наиболее информативным для определения микроструктуры основной цепи сополимеров остается углеродный спектр ЯМР ^{13}C (рисунок 13), в котором имеются хорошо разрешенные сигналы углеродных атомов нитрильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 120,0-123,5$ м.д. и карбоксильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 176,0-180,0$ м.д. Эти сигналы использовали для анализа строения основной цепи сополимера. Кроме них в спектре присутствуют сигналы атомов углерода CH_3 метильных групп звеньев метакриловой кислоты в области 16,0-21,0 м.д., сигналы CH -групп акрилонитрильного звена в области 23-28 м.д. сигналы CH_2 групп основной цепи в области 32,5-53,0 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при 45,0 м.д.

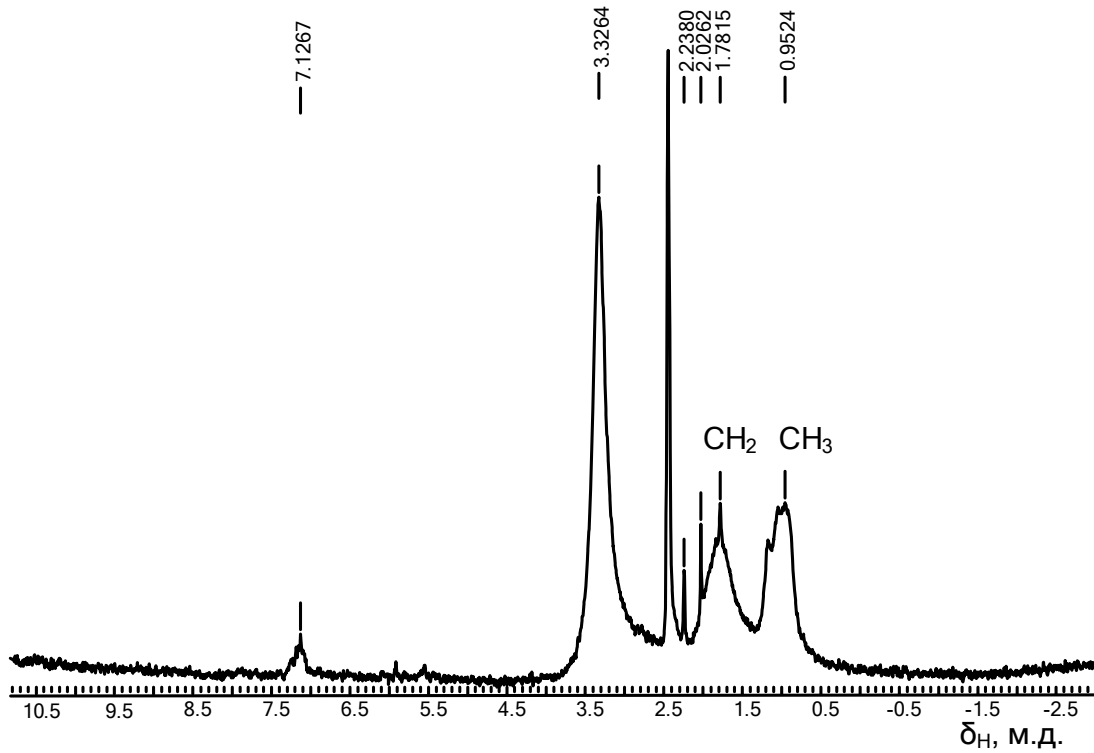


Рисунок 12 - ЯМР ¹H спектр сополимера акрилонитрила с метакриловой кислотой фракция-1 состава АН : МАК=1 : 1,8

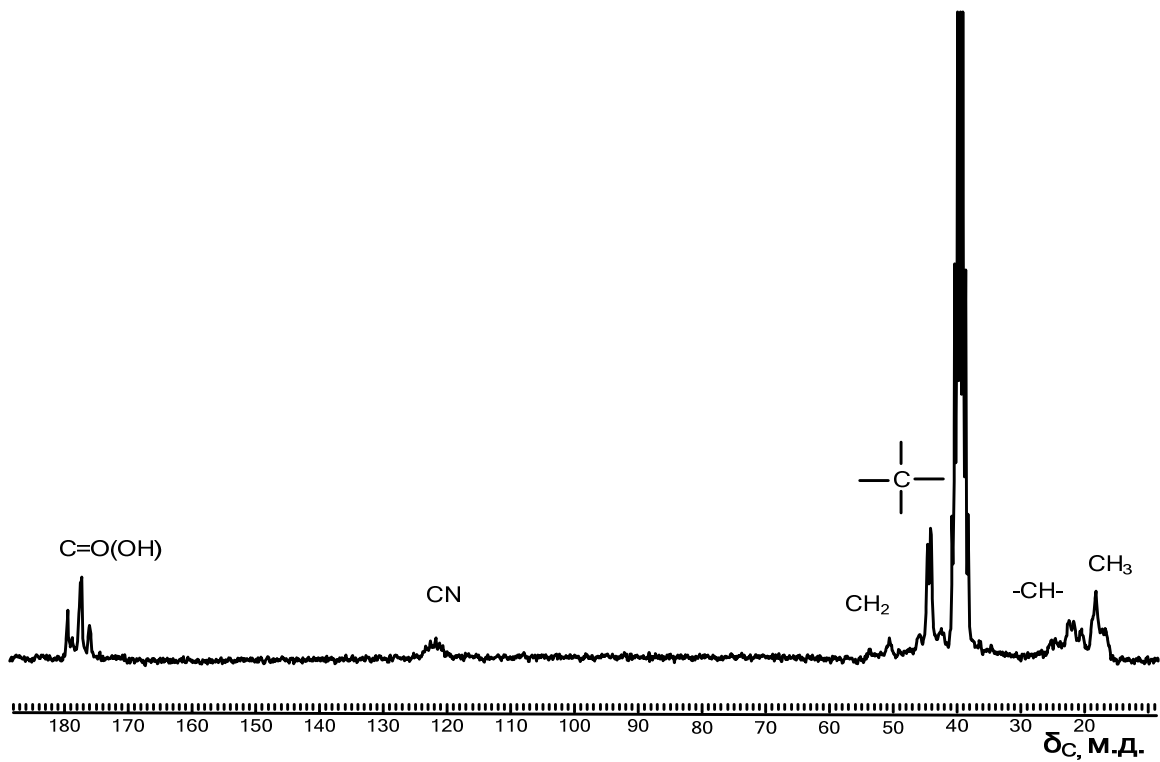
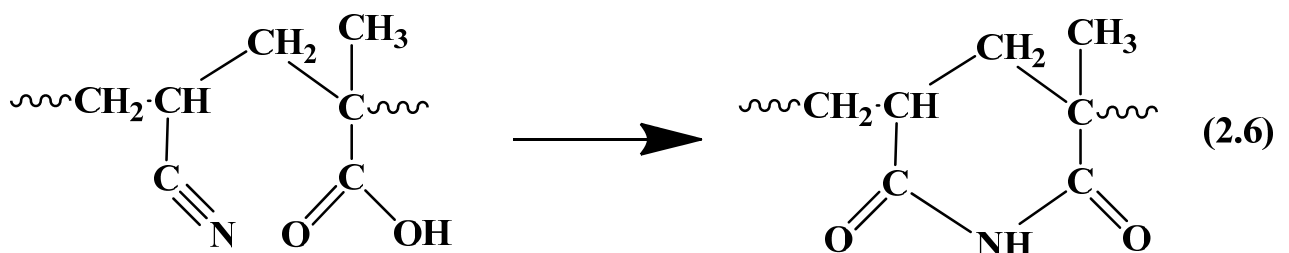


Рисунок 13 - ЯМР ¹³C-спектр сополимера фракции-1 состава АН : МАК=1 : 1,8, синтезированного в воде без добавок при 62 % конверсии

В реакции образуется преимущественно статистические сополимеры различного состава начиная с конверсии 17 % и вплоть до 62 %. Их ЯМР ^{13}C -спектры не содержат характерных триплетов при $\delta_{\text{C}}=120$ м.д., относящихся к углеродам нитрильных групп протяженных блоков гомополимера акрилонитрила, а мультиплетность сигнала соответствует характерному статистическому чередованию звеньев сомономеров (рисунки 14, 15). Относительное содержание последовательностей звеньев сомономеров в сополимере: кислота-нитрил-кислота (КНК), кислота-нитрил-нитрил (КНН) и нитрил-нитрил-нитрил (ННН) указано в таблице 10.

Характер сигналов углеродов карбоксильных групп также соответствует статистическому сополимеру. Наиболее интенсивный сигнал $\delta_{\text{C}}=177,3-177,5$ м.д. соответствует углероду карбоксила в смешанном окружении в последовательности звеньев кислота-кислота-нитрил (ККН), а слабый сигнал 176 м.д. карбоксильному углероду в окружении нитрильных групп в последовательности нитрил-кислота-нитрил (НКН). Слабопольный сигнал $\delta_{\text{C}}=179,5$ м.д. мог бы принадлежать карбонилу триады ККК, либо более длинным последовательностям из звеньев гомополимера кислоты K^* , а так же карбонилу имидных фрагментов $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})$, образовавшихся в результате конденсации соседних нитрильных и карбоксильных групп по реакции Риттера (2.6):



Уточнение принадлежности сигналов потребовало отдельного исследования. Были записаны спектры гомополимера метакриловой кислоты, сополимера и смешанной пробы снятые в аналогичных условиях. В качестве смешанной пробы использовали равновесную смесь сополимера АН:МАК с гомополимером МАК. Сигнал карбоксильной группы в гомополимере (рисунок

16) представляет собой дублет ($\delta_C=178,8-179,5$) что связано со стереоизомерией четвертичного углеродного атома полиметакриловой кислоты. Соседние кислотные группы, находящиеся в транс – положении, не способны к образованию внутримолекулярных водородных связей. Их сигнал сдвинут в область слабого поля относительно сигналов цис карбонильных групп. Атактический гомополимер имеет соотношение цис и транс звеньев близко к эквимольному и равную интенсивность сигналов карбониллов в спектре (схема 2.7).

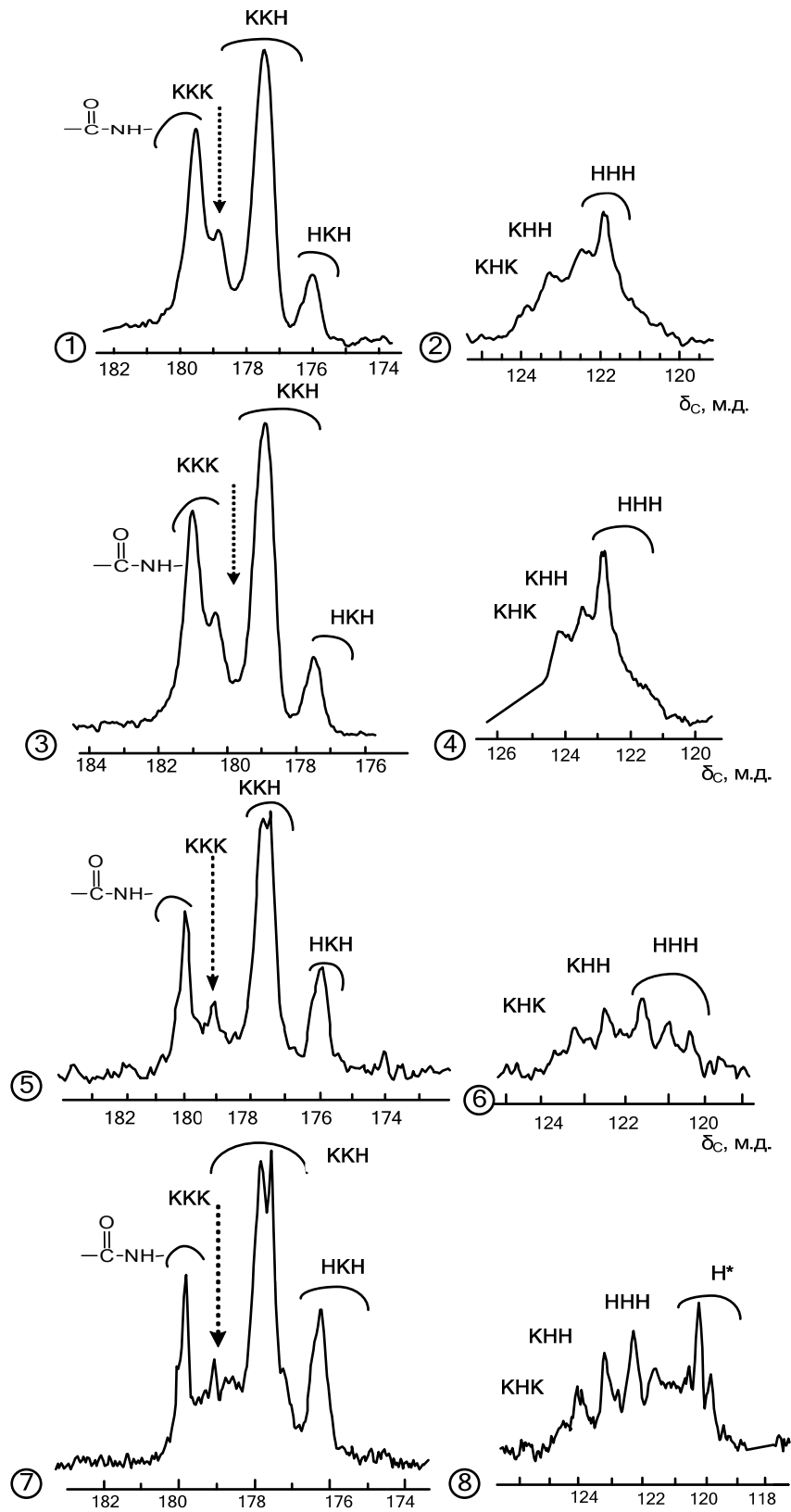


Рисунок 14 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1, 3, 5, 7) и нитрильной групп (2, 4, 6, 8) в спектрах ЯМР ^{13}C сополимеров АН-МАК, 1–8–фракция-1 при конверсии 17 % (1, 2), 40 % (3, 4), 62 (5, 6) и 85 % (7, 8)

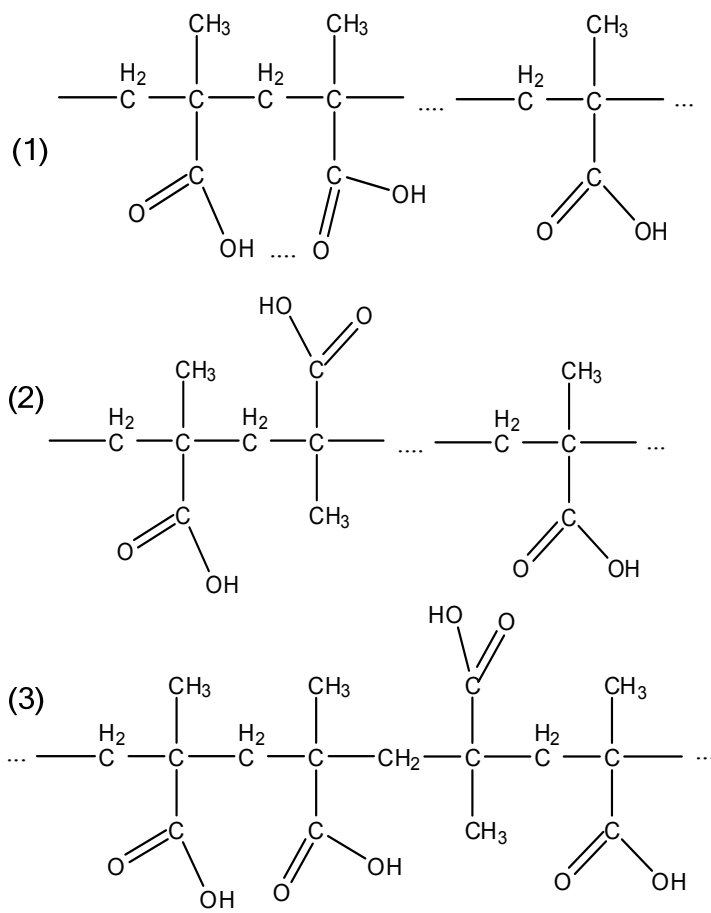


Схема 2.7 - Структуры стереоизомеров в гомополимере метакриловой кислоты: 1—изотактические, 2—синдиотактические и 3—атактические последовательности звеньев МАК

Таблица 10 - Отнесение сигналов в ЯМР ^{13}C –спектре сополимеров АН-МАК (фракция-1)

Функциональная группа	Последовательность звеньев*	δ_{C} , м.д.	Относительное содержание последовательности звеньев, мол. %
Сополимер выделен при конверсии в реакции 17 %			
CN	КНК	123,3-123,9	7
	КНН	122,3	8
	ННН	121,9	14
CO	ККН	177,8	35
	ККК	179,9	8
	НКН	176,3	14
C(O)NHC(O)		179,9	14
Сополимер (выход 40 %)			
CN	КНК	123,7	8
	КНН	123,0	6
	ННН	122,7	15
CO	ККН	178,4	35
	ККК	180,5	19
	НКН	176,9	5
C(O)NHC(O)			14
Сополимер выделен при конверсии 62 %			
CN	КНК	123,3	8
	КНН	122,7	5
	ННН	120,6-121,7	17
CO	ККН	177,3-177,5	38
	ККК	178,8-179,5	13
	НКН	176,0	12
C(O)NHC(O)		179,5	7
Сополимер выделен при конверсии 85 %			
CN	КНК	123,7	8
	КНН	122,5	9
	ННН	121,7	21
	Н*	119,6-120,2	15
CO	ККН	177,2-177,5	23
	ККК	178,6-179,4	13
	НКН	176,0	7
C(O)NHC(O)		179,4	4

*-обозначено на рисунке 14

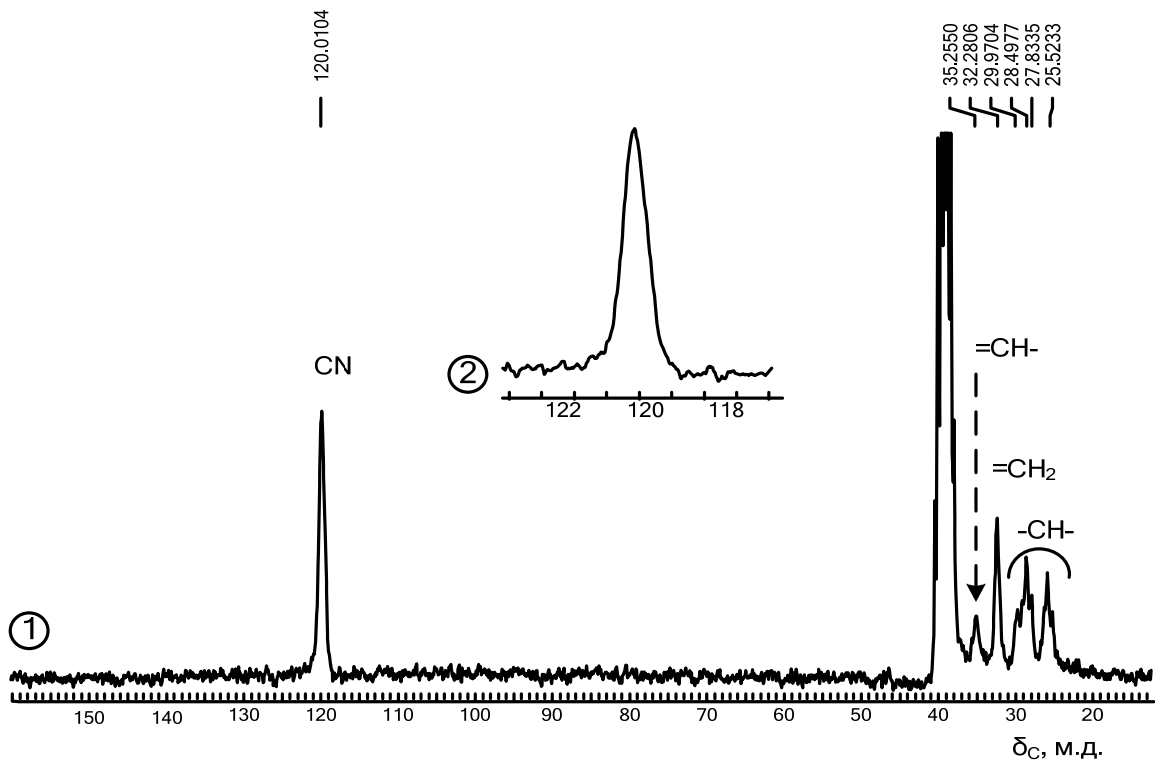


Рисунок 15 - ЯМР ^{13}C -спектр гомополимера акрилонитрила (1); сигнал нитрильной группы (2)

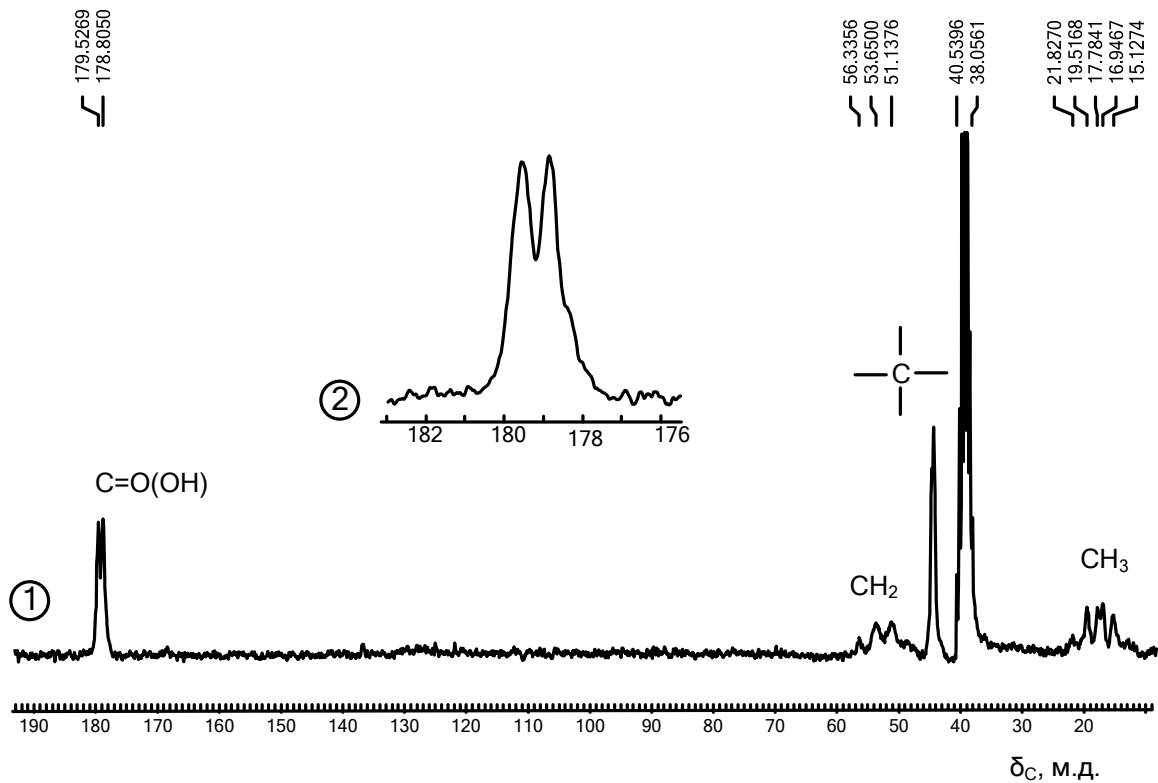


Рисунок 16 - ЯМР ^{13}C -спектр гомополимера метакриловой кислоты (1); сигнал карбоксильной группы (2)

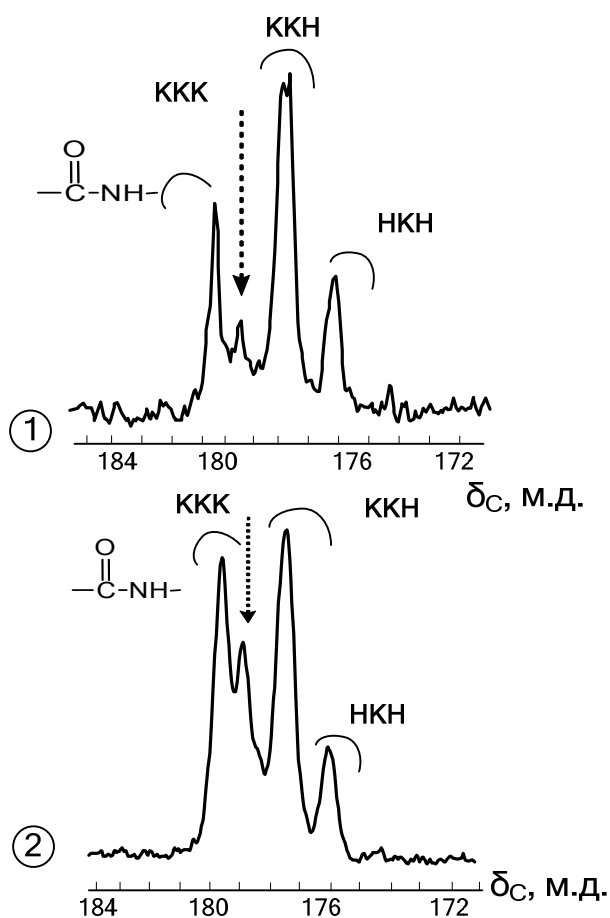


Рисунок 17 - Сигналы карбоксильной группы в ЯМР ^{13}C –спектрах фракции-1 сополимера, полученной при конверсии 62%–(1) и равновесовой смеси этого же сополимера с гомополимером метакриловой кислоты–(2)

В смешанной пробе (в пробе с внутренним стандартом) происходит эквивалентное увеличение интенсивности сигналов $\delta_{\text{C}} = 178,8$ и $179,5$ м.д. относительно спектра исходного сополимера (рисунок 17). Сигнал $179,5$ м.д. является суперпозицией сигналов карбоксильной группы не связанной водородной связью с соседней группой и карбонильной группы углеродного атома имидного фрагмента. В спектре сополимера имеется изолированный сигнал карбоксильной группы блоков гомополимера метакриловой кислоты $178,8$ м.д., относящийся к карбоксилам, связанным друг с другом водородной связью. Его можно использовать в качестве внутреннего стандарта при расчете мольного

состава последовательностей звеньев в сополимере. Результаты расчетов приведены в таблице 10.

При конверсии от 17 до 62 % фракция -1 сополимера содержит от 14 до 7 мол. % имидных циклов соответственно. Имидизация носит преимущественно внутримолекулярный характер, что подтверждается отсутствием гелевой фракции. Сополимер полностью растворим в ДМФА и ДМСО. Присутствие в структуре имидных циклов так же подтверждается наличием в ИК-спектре слабых полос поглощения валентных колебаний NH-групп при 3350 см^{-1} и полосы поглощения валентных колебаний CNC трехатомного имидного фрагмента при 1220 см^{-1} (рисунок 11).

После конверсии более 70 % состав сополимера выравнивается и постепенно приближается к составу исходной смеси мономеров. Изменяется микроструктура сополимера, в которой появляются протяженные блоки звеньев акрилонитрила. Их количество в условиях процесса трудно поддается контролю. В ЯМР ^{13}C – спектре сополимера появляется триплет углерода нитрильной группы гомополимера акрилонитрила в области $\delta_{\text{C}}=120$ м.д. (рисунок 14). Триплетная форма сигнала связана с наличием в структуре гомополимера трех типов соединения мономерных звеньев в цепи: голова-голова, голова-хвост, хвост-хвост [101-103]. Принадлежность сигнала подтверждали методом внутреннего стандарта. Для этого записывали спектр гомополимера в аналогичных условиях (рисунок 15) и спектр равновесовой смеси. В конце реакции, при конверсии более 80 %, относительное содержание блоков гомополимера полиакрилонитрила H^* составляет около 15 мол. % (таблица 10). Кроме того, в сополимере присутствуют последовательности звеньев КНК, КНН и ННН, причем суммарное содержание изолированных триад ННН и блоков гомополимера H^* вдвое больше, чем в сополимере, образующемся при низких конверсиях. В конце процесса сополимеризация протекает в условиях избытка акрилонитрила, это приводит сначала к увеличению доли триадных последовательностей ННН, а затем к образованию более протяженных участков из акрилонитрильных звеньев H^* , которые неотличимы от блоков гомополимера.

Область сигналов атомов углерода карбоксильных групп в спектре фракции-1 сополимера, выделенного при 85 % практически не отличаются от аналогичной области сополимера, выделенного при низких конверсиях в реакции (рисунок 14). Относительное количество имидных циклов в основной цепи сополимера составляет около 4 мол. %. Вероятно, рост конверсии в конце реакции при высоких конверсиях, не вызывает образования имидизуемых последовательностей звеньев, способных к внутримолекулярной циклизации, при этом относительная доля имидных циклов в сополимере уменьшается при сохранении их абсолютного содержания [317, 369].

Основной причиной микроблочности остается гетерогенность процесса сополимеризации. Уменьшение блочности и улучшение имидизуемости требует гомогенных условий реакции, то есть необходимо максимально замедлить процесс образования нерастворимых набухших частиц в растворе, что может быть достигнуто только повышением растворимости сополимера в дисперсионной среде. Известными, растворителем для сополимеров акрилонитрила являются апротонные растворители ДМФА, ДМСО, либо концентрированные растворы хлорида лития и роданида натрия [104]. В концентрированных растворах роданида и в диметилформамиде сополимеры независимо от состава растворимы нацело. Однако, возникающие серьезные проблемы выделения и очистки сополимеров из высококипящего диметилформамида и концентрированных солевых растворов вынудили искать возможности использования полимеризационных сред с минимальным содержанием солей, позволяющих проводить процесс в режиме, при котором состав сополимера не столь значительно меняется с конверсией. Использование полимеризационной среды, содержащей от 0,6 до 10,8 масс.% хлорида лития позволяет избежать образования существенного количества блоков гомополимеров в сополимере вплоть до конверсии 85 % (таблица 11), при этом более чем в двое возрастает приведенная вязкость продукта, в то же время добавка эквивалентного количества хлористого цинка не влияет существенно ни на вязкость, ни на блочность. Однако использование солевых растворов не

позволяет полностью избежать выделения сополимера в отдельную фазу. Позволяет лишь уменьшить ее количество и несколько оттянуть начало разделения фаз в сторону больших конверсий.

Использование равнообъемной смеси ДМФА-вода без добавок солей в качестве полимеризационной среды позволяет проводить процесс в гомогенных условиях без выпадения сополимера до конверсии 88 %, при этом образуется полностью статистический сополимер, однако резко падает его молекулярная масса в следствие известной побочной реакции передачи цепи на апротонный растворитель. Несомненным достоинством сред, содержащих ДМФА и соли металлов, является возможность предотвратить образование второй фракции (фракция-2) сополимера, обогащенного звеньями акрилонитрила, которая не образуется в их присутствии.

Строение основной цепи сополимера, определенное методом ЯМР ^{13}C спектроскопии в целом повторяет сополимер полученный в водной среде без добавки солей при низких конверсиях. В углеродном спектре (рисунок 18) присутствуют сигналы нитрильной группы в последовательностях кислота-нитрил-кислота (КНК), кислота-нитрил-нитрил (КНН), нитрил-нитрил-нитрил (ННН) и сигналы карбоксильного углерода в последовательностях кислота-кислота-нитрил (ККН), нитрил-кислота-нитрил (НКН) и кислота-кислота-кислота (ККК). Результаты расчета количественного содержания последовательностей звеньев приведены в таблице 12. В спектре не имеется характерных триплетов нитрильных групп блоков гомополимера полиакрилонитрила $\delta_{\text{C}}=120$ м.д., Н*. Содержание внутримолекулярных имидных циклов в образующихся сополимерах около 3 мол. % аналогично продуктам, полученным в средах без добавок солей и ДМФА.

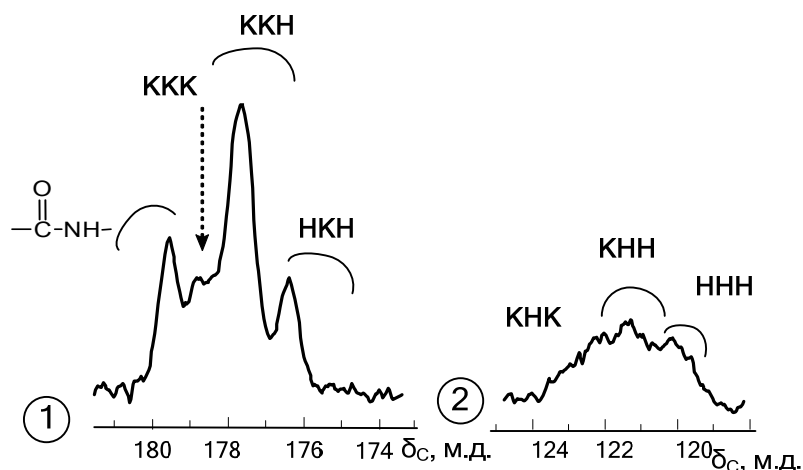


Рисунок 18 - Сигналы атомов углерода карбоксильной (1) и нитрильной (2) групп в ЯМР ^{13}C –спектре сополимера, полученного в воде с добавлением хлорида лития при 82 % конверсии

Таблица 11 - Сополимеры АН – МАК, полученные в водных растворах солей металлов и ДМФА. Исходное мольное соотношение АН : МАК =1,0 : 0,8, 10 ч, 70 °С, 2 масс. % $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, суммарная концентрация мономеров-15 %

№ п/п	Концентрация LiCl в растворе, масс. %	Выход, %	Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере	$\eta_{\text{пр}}$, дл/г (0,5 %-ый раствор в ДМФА, 25 °С)
1	0,0	70	1:1,7	2,2
2	0,6	67	1:1,6	3,0
3	2,9	74	1:1,2	3,3
4	5,7	78	1:1,2	3,7
5	8,3	82	1:1,4	5,6
6	10,8	85	1:1,6	3,5
7	1,9*	87	1:1,1	2,6
8	0,0**	88	1:1,7	0,4
9	8,3**	86	1:0,7	0,6

*-сополимеризация в присутствии хлорида цинка

**-сополимеризация в равнообъемной смеси ДМФА-вода

Таблица 12 - Сигналов атомов углерода и содержание различных последовательностей звеньев в ЯМР ^{13}C –спектре сополимера с мольным соотношением АН : МАК=1 : 1,4

Группа	Последовательности звеньев	δ_{C} , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
СN	КНК	123,5	15
	КНН	122,2	13
	ННН	120,6-121,8	12
СО	ККН	177,9	32
	ККК	178,8-179,2	9
	НКН	176,6	16
С(О)ННС(О)		180,0	3

Таким образом обнаружено, что при сополимеризации акрилонитрила с метакриловой кислотой в водной среде в отсутствии солей и ДМФА при низких и средних конверсиях (вплоть до степени превращения 62 %) в реакции образуется преимущественно статистический сополимер, не содержащий ни блоков полиметакриловой кислоты и полиакрилонитрила. С увеличением конверсии в сополимере появляются микроблоки полиакрилонитрила. Их содержание в сополимере достигает 15 мол. % при конверсии 85 %. На завершающей стадии реакции образуется ненабухающий в воде сополимер фракция-2, содержащий до 77 мол. % звеньев акрилонитрила, выделяющийся в виде отдельной фазы. Процесс сопровождается частичной внутримолекулярной имидизацией.

Использование дисперсионной среды, содержащей LiCl и ZnCl₂, позволяет несколько улучшить вязкостные характеристики сополимеров, замедлить выделение сополимера в отдельную фазу и избежать образования фракции-2, оболоченной блоками гомополимера акрилонитрила. Использование ДМФА в качестве общего растворителя, способного растворять как мономеры, так и сополимер так же позволяет избежать образования фракции-2, однако ухудшает вязкостные характеристики продукта вследствие передачи цепи на растворитель, что типично для растворной полимеризации. Однако ни в одном из описанных

случаев, не удается получить полностью неимидизованный статистический сополимер АН-МАК [369].

2.1.3 Сополимеризация акрилонитрила и метакриловой кислоты в среде органических растворителей

Использование органических растворителей в качестве реакционной среды существенно упрощает процесс. Это связано с тем, что в отличие от водных растворов в большинстве органических растворителей метакриловая кислота существует в недиссоциированном и несольватированном виде. Это сокращает количество радикалов, участвующих в полимеризации до двух: димер и собственно метакриловая кислота, причем их активности в сополимеризации отличаются мало и в практическом смысле явлением димеризации можно пренебречь. Однако в отличие от водных сред в некоторых органических средах растворимость мономеров и сополимера весьма сильно отличаются и сополимер выпадает из раствора уже на ранних стадиях при низкой конверсии. Это необходимо учитывать при подборе реакционной среды. Фактически в зависимости от растворителя процесс может протекать как в гомо- так и в гетерофазной системе, в растворном или в осадительном режиме [369].

3.1.3.1 Сополимеризация АН-МАК в осадительном режиме

В углеводородных растворителях гептане и в толуоле процесс проходит в осадительном режиме. Сополимеризацию вели при температуре 80 °С и 90 °С с использованием перекиси бензоила в качестве инициатора при соотношении мономеров близком к равномольному и их суммарной концентрации около 20 %. Полимер выделяется в отдельную фазу уже на начальных стадиях причем продукт

выпадает в виде мелкодисперсного порошка. В радикальных процессах константа передачи цепи на гептан обычно меньше, чем на толуол и образующийся сополимер имеет несколько более высокую вязкость (таблица 13). В обоих случаях общий выход сополимера повышается с 40 до 90 % при увеличении продолжительности процесса от 0,5 до 10 часов (таблица 14) причем основное увеличение выхода происходит в течение первых двух часов. В дальнейшем конверсия меняется мало.

Таблица 13 - Осадительная сополимеризация АН и МАК в толуоле и гептане
Соотношение мономеров АН : МАК=1 : 1; инициатор ПБ 2,0 % масс; Время реакции 6 часов

№	Растворитель	Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере*	$\eta_{пр}$, дл/г (0,5 %-ный раствор в ДМФА, 25 °С)	Выход, %
1	Толуол	1,0 : 1,7	0,4	79
2	Н-гептан	1,0 : 1,3	0,8	87

*определено по титрованию карбоксильных групп

Разница в активности сомономеров вызывает конверсионную неоднородность сополимера по составу, который меняется в ходе реакции. Как и ожидалось при малых конверсиях в составе сополимера преобладает метакриловая кислота а с увеличением конверсии состав выравнивается, приближаясь к эквимольному (таблица 14).

Таблица 14 - Осадительная сополимеризация АН и МАК в толуоле

Исходное мольное соотношение сомономеров АН : МАК=1 : 1; инициатор ПБ,
T=90 °C

Продолжительность сополимеризации, час	0,5	1	2	4	6	8	10
Выход, %	40	60	72	77	82	91	93
Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере*	1 : 1,9	1 : 1,8	1 : 1,7	1 : 1,5	1 : 1,4	1 : 1,1	1 : 1

* определено титрованием карбоксильных групп в сополимере

Вязкость образующегося сополимера мало зависит от конверсии находится в пределах 0.4 до 0.7 дл/г, что является характерной особенностью осадительной полимеризации. Добиться ее увеличения можно снижая количество инициатора в системе, однако принципиального улучшения молекулярно-массовых характеристик таким приемом добиться не удастся. Наиболее эффективным приемом компенсации разницы в активности сомономеров остается постепенное дозирование более активного сомономера в зону реакции. Таким образом, удастся избежать зависимости состава сополимера от конверсии. К сожалению, этот прием применим только к растворному и, в несколько меньшей степени, к осадительному режимам. Состав сополимеров, полученных с использованием этого приема мало зависит от конверсии, однако решить проблему блочности таким способом не удастся (таблица 15).

Таблица 15 - Осадительная сополимеризация АН и МАК в толуоле

Равномольное исходное мольное соотношение сомономеров АН : МАК;
инициатор ПБ 2.5 масс. %; время реакции 6 часов; T= 90 °С

№	Введение мономеров в реакцию	Мольное соотношение звеньев АН:МАК в сополимере	$\eta_{пр}$, дл/г (0,5 %-ный раствор в ДМФА, 25°С)	Выход, %
1	одновременно	1,0:1,3	0,4	90
2	МАК вводят постепенно*	1,0:1,0	0,4	95

*в течение 90 минут с постоянной скоростью

Так же как и в случае сополимеризации в водных средах образующийся сополимер частично имидизован. В целом спектры сополимеров мало отличаются. Так же как и в продуктах сополимеризации в воде в ИК-спектрах сополимеров, полученных при разной степени конверсии в органических растворителях в осадительном режиме, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы C=O (1720 см^{-1}), карбоксильной группы C-O(H) связанной водородной связью (1180 см^{-1}), полоса поглощения деформационных колебаний метильной группы CH₃ (1485 см^{-1}), деформационных колебаний метиленовой группы CH₂ (1452 см^{-1}) метакриловой кислоты, полосы валентные колебания CN группы (2240 см^{-1}) акрилонитрила и имидного фрагмента C-N-C (1220 см^{-1}) (рисунок 19).

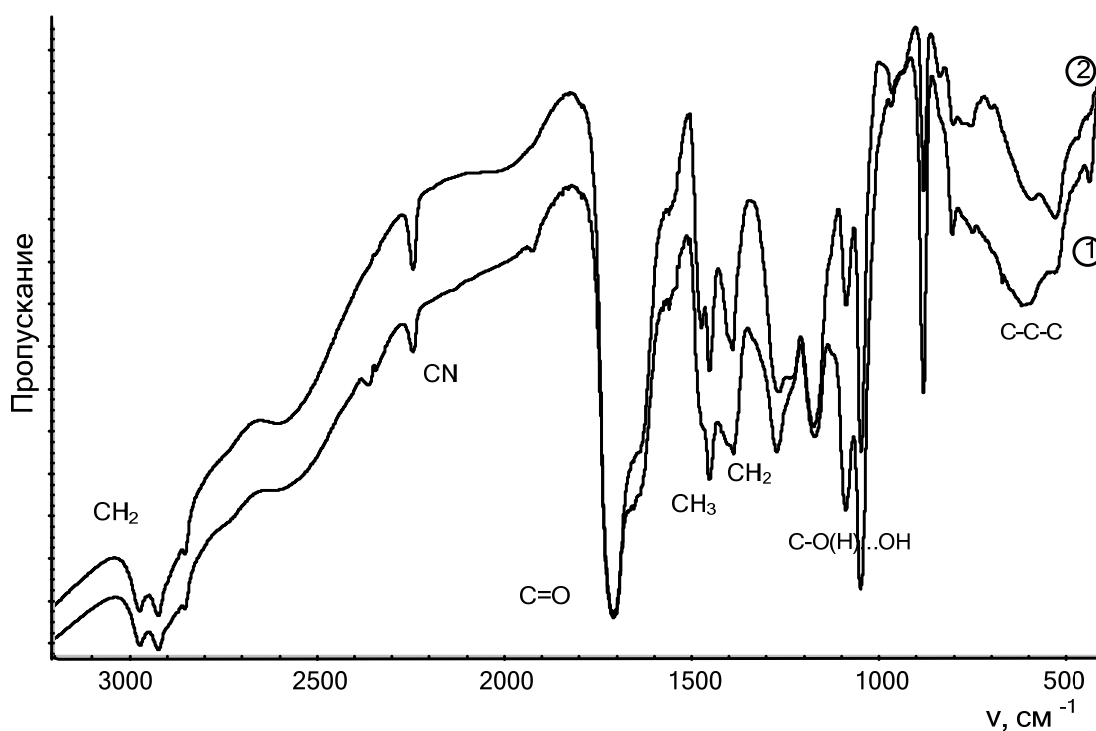


Рисунок 19 - ИК-спектры сополимеров, полученных в осадительном режиме в толуоле при конверсии 40 %(1) и 90 %(2)

Строение основной цепи сополимеров изучали методом ЯМР ^{13}C спектроскопии. Сравнивали продукт образующиеся на начальной стадии реакции при конверсии (40 %) с сополимером, выделенным при конверсии (90 %) на завершающей стадии. В спектрах обоих продуктов имеются хорошо разрешенные сигналы углеродных атомов нитрильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 120,0\text{-}123,5$ м.д. и карбоксильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 176,0\text{-}180,0$ м.д. Кроме этого имеются сигналы углерода CH_3 группы звеньев МАК в области $16,0\text{-}21,0$ м.д., $-\text{CH}$ -группы звеньев акрилонитрила в области $23\text{-}28$ м.д., CH_2 группы основной цепи в области $32,5\text{-}53,0$ м.д. и сигнал четвертичного атома углерода звена остатка метакриловой кислоты при $45,0$ м.д. (рисунок 20). В сложном мультиплетном сигнале углерода нитрильной группы имеется характерный триплет при $\delta_{\text{C}} = 120$ м.д., относящийся к углеродам нитрильных групп блоков гомополимера акрилонитрила, позволяющий количественно определить содержание блоков (рисунок 21). При увеличении конверсии в реакции содержание блоков гомополимера акрилонитрила H^* в сополимере увеличивается до 16 мольн. %.

содержания последовательностей звеньев: кислота-нитрил-кислота (КНК), кислота-нитрил-нитрил (КНН) и нитрил-нитрил-нитрил (ННН) в сополимере указано в таблице 16. Мультиплетный сигнал в области $\delta_C=179,5-180,0$ м.д. (рисунок 21) является суперпозицией сигналов углеродов карбоксильной группы, не связанной водородной связью, и карбонильной группы имидного фрагмента, образовавшихся в процессе синтеза сополимера. Дублетный сигнал $\delta_C=178,7-179,5$ м.д. представляет собой сумму синглетов изотактической и синдиотактической триад ККК, которые образуются почти равновероятно и имеют близкие значения интегральных интенсивностей. Сигнал 176 м.д. соответствуют триадам НКН, а сигнал в области $\delta_C=177,3-177,5$ м.д. принадлежит триадам ККН. Результаты количественного расчета содержания триадных последовательностей и имида представлены в таблице 16 [369].

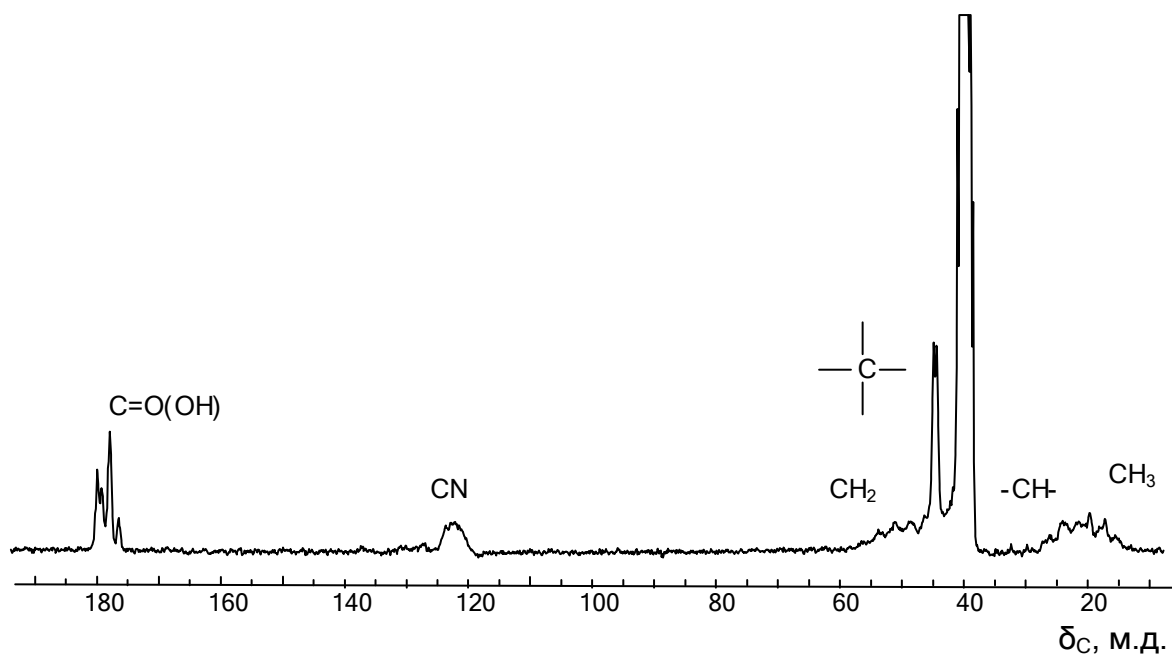


Рисунок 20 - ЯМР ^{13}C -спектр сополимера АН-МАК, полученного осадительной полимеризацией в толуоле при 40 % конверсии

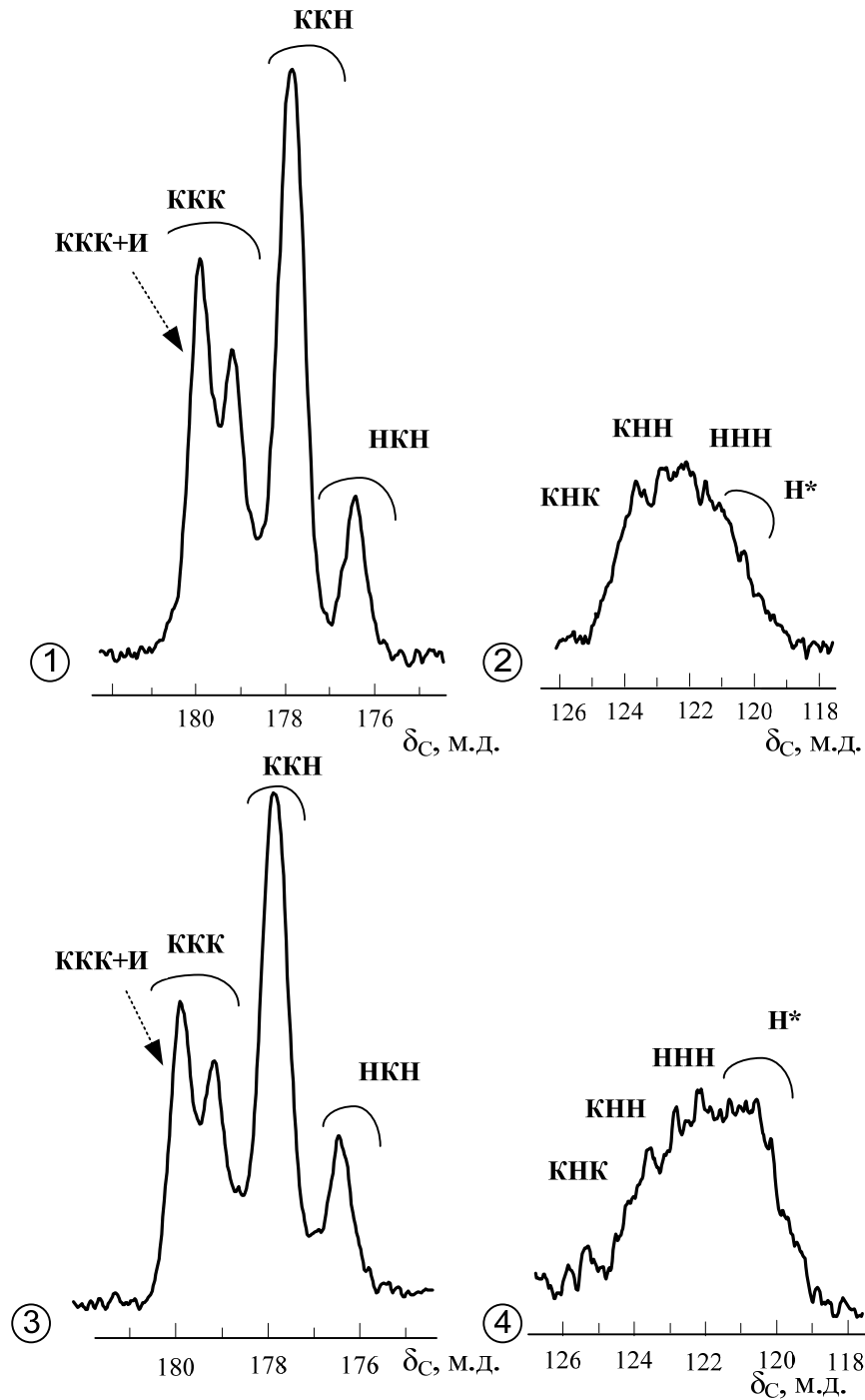


Рисунок 21 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1, 3) и нитрильной групп (2, 4) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимеров АН и МАК полученных осадительной сополимеризацией в толуоле при конверсии 40 % (1, 2) и 90 % (3, 4)

Таблица 16 - Сигналов атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C и расчет содержания триадных последовательностей в сополимерах, полученных осадительной сополимеризацией в толуоле

Группа	Последовательности звеньев*	δ_{C} , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
Сополимер (выход 40 %)			
CN	КНК	123,4-123,7	9
	КНН	122,1-122,9	13
	ННН	121,6	9
	Н*	120,2-121,1	3
CO	ККН	177,8	30
	ККК	179,2-179,8	7
	НКН	176,4	25
C(O)NHC(O)		179,8	4
Сополимер (выход 90 %)			
CN	КНК	123,7	9
	КНН	122,8	8
	ННН	122,1-122,3	16
	Н*	119,4-121,2	16
CO	ККН	177,9	25
	ККК	179,1-179,9	7
	НКН	176,5	18
C(O)NHC(O)			2

*-обозначено на рисунке 21

3.1.3.2 Сополимеризация АН-МАК в растворяющем режиме

Удобным общим растворителем, хорошо растворяющим как мономеры, так и сополимер являются низшие спирты и их смеси. Процесс вели в этаноле. Хорошая растворимость мономеров позволяет повысить концентрацию мономеров в реакционной среде до 50 % по массе. Дальнейшее увеличение концентрации нецелесообразно вследствие ухудшения массо- и теплообмена. Полимер также хорошо растворим. Реакционная система представляет собой гомогенный раствор с нарастающей вязкостью, вплоть до образования геля при

высокой конверсии. Продукт легко выделяется высаждением в воду. Приведенная вязкость продукта существенно выше аналогичного, полученного в толуоле. Выход удается повысить до 80 % за 10 часов реакции (таблица 17), причем основное увеличение выхода происходит за первые 4 часа. В случае если не осуществлять постепенное дозирование метакриловой кислоты, состав сополимера сильно зависит от конверсии и приближается к составу исходной мономерной смеси только в конце процесса. Образующийся сополимер имеет хорошие вязкостные характеристики. Приведенная вязкость 0,5 % раствора в ДМФА незначительно меняется с конверсией и колеблется в интервале от 1,0 до 1,5 дл/г. Увеличение концентрации инициатора увеличивает выход сополимера, но, как и ожидалось несколько снижает его вязкость (таблица 18).

Таблица 17 - Растворная сополимеризация АН и МАК в этаноле

Исходное мольное соотношение мономеров АН : МАК=1 : 0,8; инициатор ПБ 0,5 масс.%; Т=70 °С

Продолжительность сополимеризации, час.	1	2	3	4	6	8	11
Выход, %	16	40	54	58	60	65	80
Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере*	1 : 1,7	1 : 1,6	1 : 1,5	1 : 1,4	1 : 1,3	1 : 1,3	1 : 1

*по данным ИК-спектроскопии

Таблица 18 - Растворная сополимеризация АН и МАК в этаноле

Исходное мольное соотношение мономеров АН : МАК=1 : 0,8; T=70 °С;
продолжительность реакции 11 часов

№ п/п	ПБ, масс. %	Выход, %	$\eta_{\text{пр}}$, дл/г (0,5 %-ный раствор в ДМФА, 25°С)	Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере*
1	0,1	52	1,8	1 : 2,7
2	0,3	71	1,3	1 : 1,5
3	0,5	79	1,1	1 : 1,1
4	1,0	82	0,9	1 : 1,0

*-по данным ИК-спектроскопии

По сравнению со способами сополимеризации в углеводородных органических растворителях, растворная сополимеризация в этаноле позволяет несколько улучшить вязкостные характеристики сополимера (таблица 19).

Таблица 19 - Сополимеризация в органических растворителях

Исходное мольное соотношение АН : МАК=1 : 1, 2 масс.% ПБ, 6 часов

Растворитель	Мольное соотношение звеньев АН : МАК в сополимере*	$\eta_{\text{пр}}$, дл/г **	Выход, %
Толуол	1,0 : 1,7	0,4	79
Н-гептан	1,0 : 1,3	0,8	87
Этанол	1,0 : 1,0	0,9	74

*определено по титрованию карбоксильных групп

** измерена в 0,5 %-ном растворе в ДМФА, 25°С)

Для определения состава сополимеров, полученных при разных конверсиях в реакции, использовали метод внутренних стандартов и просвечивающую Фурье ИК-спектроскопию. Расчет вели по соотношению интенсивностей полос поглощения CN группы (2240 см⁻¹) звена акрилонитрила и С-О(Н) группы (1180 см⁻¹) звена метакриловой кислоты относительно интенсивности кооперативных

колебаний С-С-С фрагментов (535 см^{-1}) основной цепи в спектре переосажденного сополимера, снятом из таблетки в КВг (рисунок 23). Для повышения точности и чувствительности определения использовали деконволюцию спектров с аппроксимацией пиков лоренцовскими кривыми. Для этого использовали программу ACDLabs. Кроме аналитических сигналов в ИК-спектрах сополимеров присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы С=О (1720 см^{-1}), карбонильной группы С-О(Н) связанной водородной связью (1180 см^{-1}), полоса поглощения деформационных колебаний метильной группы CH_3 (1485 см^{-1}) и деформационных колебаний метиленовой группы CH_2 (1452 см^{-1}) метакриловой кислоты, а также валентных колебания CN группы (2240 см^{-1}) акрилонитрила и имидного фрагмента С-N-С (1220 см^{-1}). Изменение режима сополимеризации с осадительного на растворный несколько ослабляет зависимость состава сополимера от конверсии, но не позволяет полностью решить эту проблему (рисунок 22).

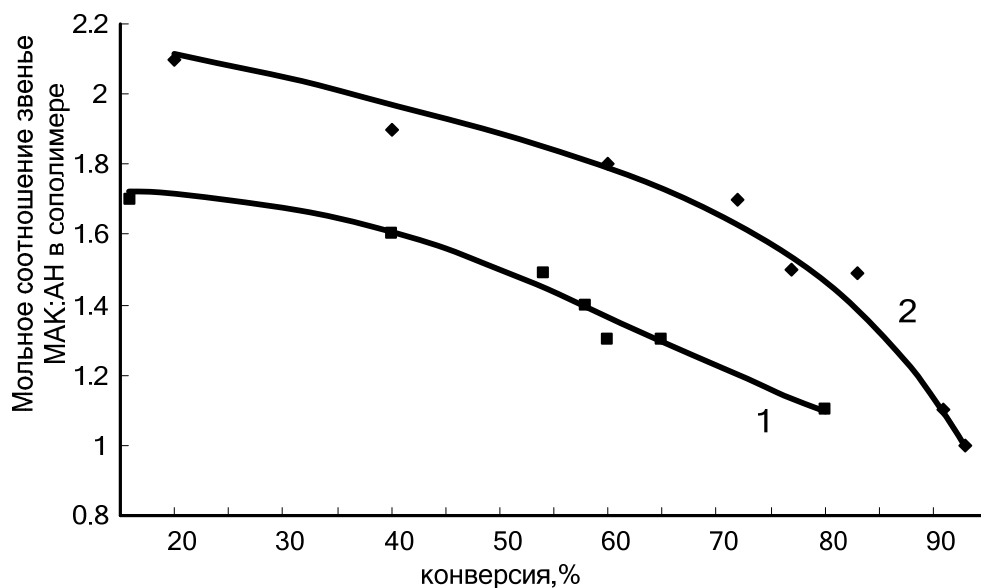


Рисунок 22 - Зависимость мольного соотношения МАК:АН в сополимере от конверсии для сополимеров, полученных в растворной сополимеризации спирте (1) и осадительной в толуоле (2)

Строение основной цепи сополимеров изучали используя данные ЯМР ^{13}C спектроскопии. Сравнительное исследование проводили с использованием сополимеров, полученные при низкой 16 % и высокой 65 % конверсиях. В

спектрах обоих продуктов имеются хорошо разрешенные сигналы углеродных атомов нитрильных групп в области $\delta_C = 120,0-123,5$ м.д. и карбоксильных групп в области $\delta_C = 176,0-180,0$ м.д., так же сигналы атомов углерода метильных группы звеньев МАК в области 16,0-21,0 м.д., -СН-группы остатков звена акрилонитрила 23-28 м.д, СН₂ группы основной цепи 32,5-53,0 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода остатка МАК при 45,0 м.д. (рисунок 24). Сравнение спектров позволяет выявить образование блоков гомополимера акрилонитрила при высоких конверсиях. Сополимер, полученный при конверсии 65 %, содержит заметное количество таких блоков. При этом фракция-2, обогащенная звеньями акрилонитрила, не образуется (рисунок 25). Результаты расчета количественного содержания конкретных последовательностей звеньев в сополимере приведены в таблице 20.

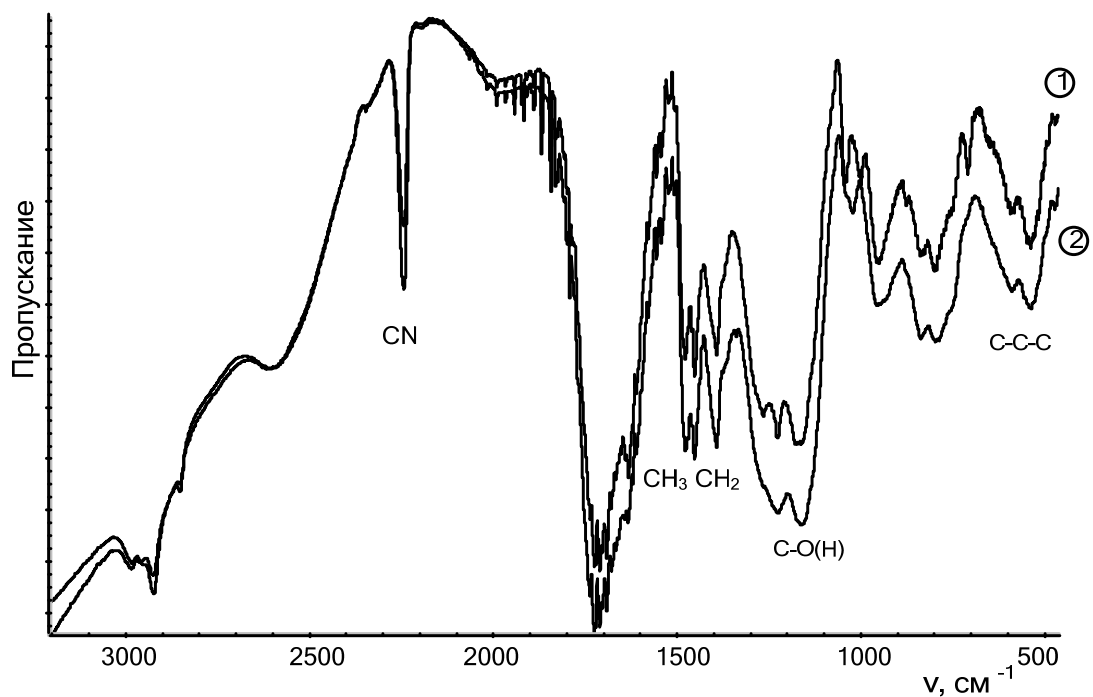


Рисунок 23 - ИК-спектры сополимеров АН-МАК, полученных растворной сополимеризацией в спирте при конверсии 16 %(1) и 65 %(2)

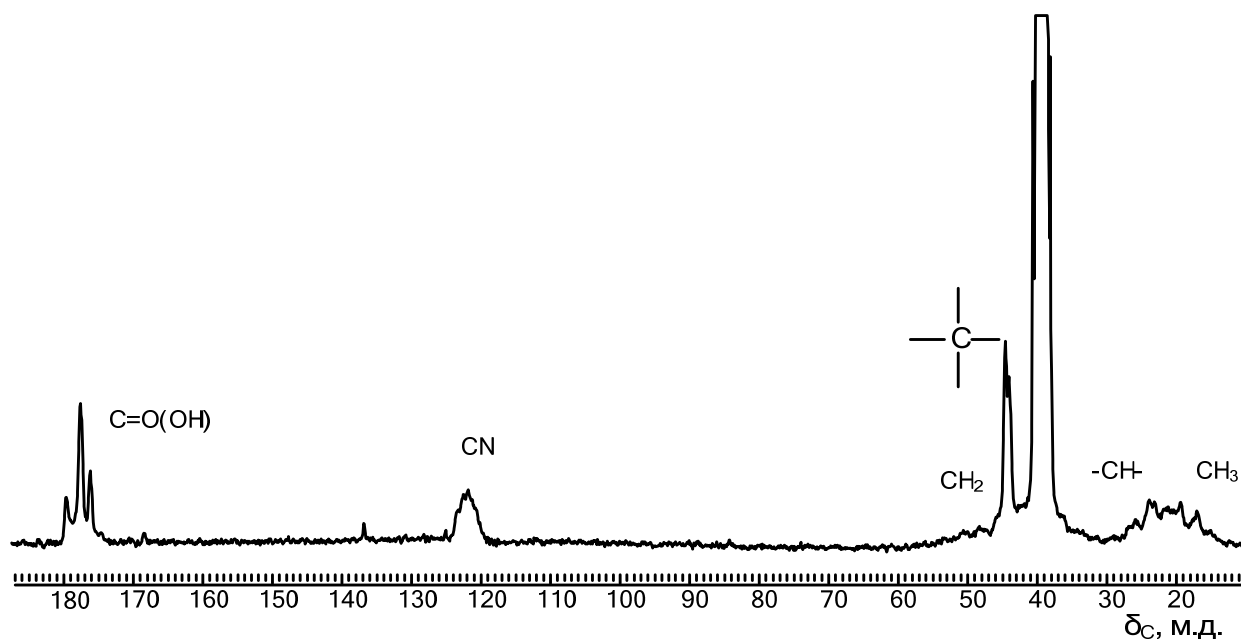


Рисунок 24 - ЯМР ^{13}C -спектр сополимера АН-МАК, полученного растворной сополимеризацией в этаноле при 65 % конверсии

Область сигналов углеродов карбоксильных групп в спектре сополимеров, полученных растворной сополимеризацией в этаноле качественно мало отличается от аналогичных спектров сополимеров, полученных другими способами. Количественный расчет подтверждает рост содержания имидных циклов с конверсией в реакции и уменьшение содержания блоков гомополимера метакриловой кислоты в сополимере ниже детектируемого уровня.

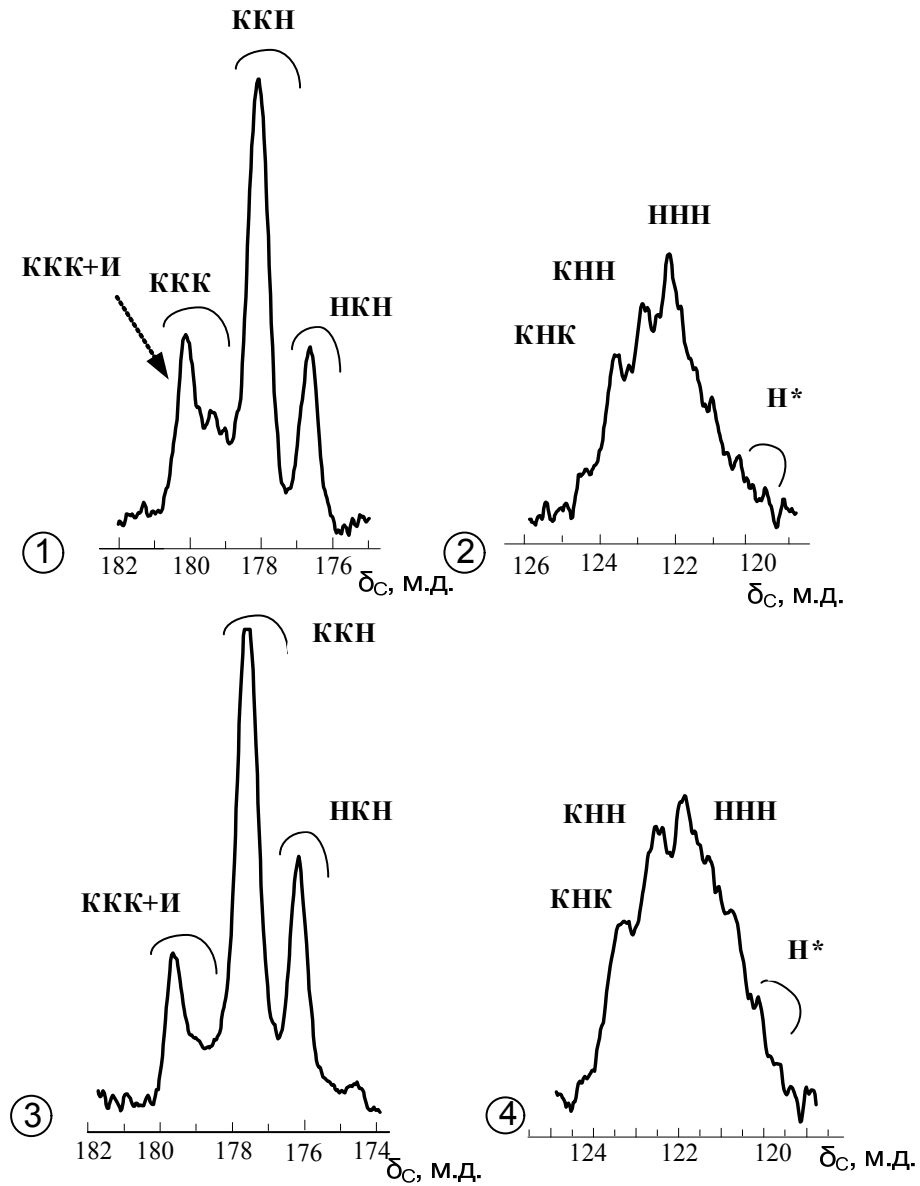


Рисунок 25 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1, 3) и нитрильной групп (2, 4) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимеров АН и МАК, полученных растворной сополимеризацией в этаноле при конверсии 16 % (1, 2) и 65 % (3, 4)

Таблица 20 - Сигналы в спектре ЯМР ^{13}C и содержание триадных последовательностей звеньев в основной цепи сополимеров АН-МАК, полученных растворной сополимеризацией в этаноле

Группа	Последовательности звеньев*	δ_{C} , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
Сополимер (выход 16 %)			
CN	КНК	124,4	8
	КНН	122,9-123,3	6
	ННН	121,4-122,2	20
	Н*	119,7-120,9	3
CO	ККН	177,8	32
	ККК	179,6-180,6	11
	НКН	177,2	14
C(O)NHC(O)		180,6	6
Сополимер (выход 65 %)			
CN	КНК	123,7	9
	КНН	122,9-123,0	10
	ННН	121,1-122,0	22
	Н*	119,9-120,4	3
CO	ККН	177,9	33
	НКН	176,4	12
C(O)NHC(O)		180,0	11

*-обозначено на рисунке 25

Таким образом, статистический сополимер АН-МАК не удается получить способом осадительной сополимеризации в углеводородных органических растворителях. Образующийся сополимер содержит блоки гомополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты. Его состав изменяется в ходе реакции и зависит от конверсии. При малых конверсиях в сополимере образуется существенное количество блоков метакриловой кислоты, в конце реакции увеличивается относительное содержание блоков полиакрилонитрила. Одновременно с полимеризацией протекает внутрицепная имидизация и конечный продукт реакции фактически представляет собой тройной сополимер АН-МАК-АИ.

Изменение режима сополимеризации с осадительной на растворную в растворе этанола позволяет существенно снизить содержание микроблоков гомополимеров в сополимере, однако не позволяет решить проблему зависимости состава полученного продукта от конверсии в реакции, а так же не позволяет предотвратить имидизацию в процессе синтеза сополимера [318, 369].

2.1.4 Сополимеризация в двухфазных водных полимерных средах

В осадительном режиме реакцию проводили в динамической двунепрерывной двухфазной водной системе ПВС-ПЭГ. Процесс проводили в присутствии О-В иницирующей системы (персульфат аммония-тетраметилэтилендиамин ТМЭД). Сомономеры и двухкомпонентный О-В инициатор растворимы в этой системе без существенного перераспределения между фазами (таблица 21). Образующийся сополимер АН-МАК выпадает в виде твердого осадка, нерастворимого в дисперсионной среде и по основным свойствам практически не отличается от продукта осадительной сополимеризации в органических растворителях (таблица 22).

Растворную сополимеризацию АН-МАК проводили в двунепрерывной двухфазной системе ПАА-декстран. Небольшой коэффициент распределения мономеров между фазами (таблица 21) 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 ПАА, который образует комплекс с сополимером АН-МАК, растворимый в воде при нейтральных значениях рН. Полученный статистический сополимер по свойствам в основном схож с продуктом растворной полимеризации в спиртовом растворе (таблица 22).

Таблица 21 - Перераспределение АН и МАК в двухфазных водных системах

Двухфазная система Фаза 1-Фаза 2	K^*_p (АН)	K^*_p (МАК)	Локализация мономера по фазам	
			АН	МАК
ПАА- декстран	1,3 : 1	2,3 : 1	Сконцентрирован в фазе ПАА	Сконцентрирован в фазе декстрана
ПВС- ПЭГ	1 : 1	1 : 1	Равная концентрация в обеих фазах	Равная концентрация в обеих фазах
КМЦ- ПВП	2 : 1	2 : 1	Сконцентрирован в фазе ПВП	Сконцентрирован в фазе ПВП

$$*K_p = C_{\text{мономера (фаза 1)}} / C_{\text{мономера (фаза 2)}}$$

Таблица 22 - Режимы проведения сополимеризации АН и МАК в двухфазных водных системах

Среда для сополимеризации	Тип системы	Режим сополимеризации	Выход, %	АН:МАК (мольн.) в сополимере*	$\eta_{\text{пр}}$, дл/г (0,5 %-ный раствор в ДМСО, 25°C)
ПВС-ПЭГ	двунепрерывная (рисунок 27в)	Осадительный	65	1 : 1,8	1,2
ПАА-декстран	двунепрерывная (рисунок 27в)	Растворный	70	1 : 1,2	0,9
ПВП-КМЦ	ПВП фаза-непрерывная КМЦ фаза-дискретная (рисунок 27б)	Дисперсионный	75	1 : 1,1	3,2
КМЦ-ПВП	КМЦ фаза-непрерывная ПВП фаза-дискретная (рисунок 27б)		78	1 : 1,0	3,4

*- по данным ИК спектроскопии

В режиме дисперсионной сополимеризации в качестве среды использовали двухфазную систему КМЦ-ПВП. В этом случае мономеры сконцентрированы в

фазе ПВП (таблица 21), в то время как ТМЭД практически полностью находится в растворе КМЦ. Условия приближаются к «живой» сополимеризации, продукт выделяется в виде набухшего осадка и имеет самую высокую молекулярную массу и приведенную вязкость (таблица 22)[369].

В отличие от обычной полимеризации в воде, при использовании двухфазных сред режим сополимеризации не зависит от конверсии и неизменен от начала до конца процесса. Форма кривых ММР гауссова, полидисперсность приближается к наиболее вероятной для статистического процесса и не меняется с конверсией. Соответственно отсутствует зависимость состава сополимера от молекулярной массы (рисунок 26) .

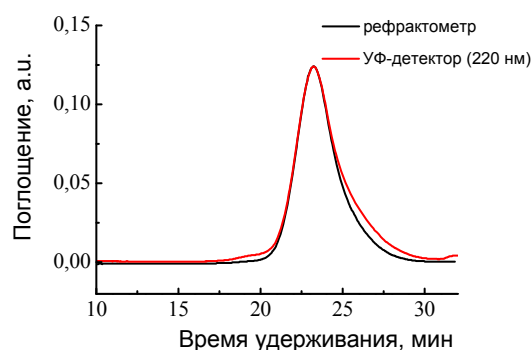


Рисунок 26 - Гельхроматограмма сополимера АН-МАК, полученная с детектированием неспецифическим рефрактометрическим детектором и детектором чувствительным только к остаткам метакриловой кислоты УФ 220 нм

Реакции в многофазных водных полимеризационных средах – новое направление в химии высокомолекулярных соединений. До настоящей работы двухфазные водные среды не использовали для радикальной сополимеризации. Основным применением двухфазных водных сред был синтез воднонаполненных нанокapsул анионной полимеризацией эфиров 2-цианакриловой кислоты на границе раздела фаз [175, 176, 319, 320]. Использование многофазных водных сред позволяет реализовать практически любой режим полимеризации без использования органических растворителей.

Большая часть гидрофильных водорастворимых полимеров способны образовывать водные растворы, не смешивающиеся друг с другом. Именно это

базовое свойство позволило разработать новый способ сополимеризации в двухфазных водных средах. Фазовое разделение полимеров в водных растворах зависит от их молекулярной массы и концентрации в растворе (рисунок 27). Чем выше концентрация и молекулярная масса, тем полнее разделение полимеров по фазам. В предельном случае каждая фаза содержит только один полимер. Общее состояние системы описывается фазовой диаграммой, отражающей поведение в растворе конкретной пары полимеров определенной молекулярной массы при конкретной температуре. Изменению типа полимера, либо его молекулярной массы меняет фазовую диаграмму. Изменение температуры так же может привести к изменению фазового состояния. В большинстве случаев при нагревании совместимость улучшается, образуется общий раствор, однако известно достаточно много обратных примеров, особенно среди полипептидов. Для многих пар полимеров нагревание растворов приводит к изменениям конформации и фазовому разделению. Даже растворы полимеров одной химической природы, но резко отличающиеся по молекулярной массе весьма часто не смешиваются и образуют двухфазные системы. В качестве примера можно привести узкие фракции полиэтиленгликолей с молекулярными массами 20000 и 2000000. Их водные растворы не смешиваются друг с другом в широком интервале концентраций. Растворы трех разных полимеров будут образовывать три фазы, четырех - четыре и т.д. Таким образом, используя водные растворы полимеров можно получать системы, состоящие из множества фаз, не смешивающихся друг с другом (таблица 23). Это уникальное свойство, и этого нельзя достичь при использовании смесей органических растворителей.

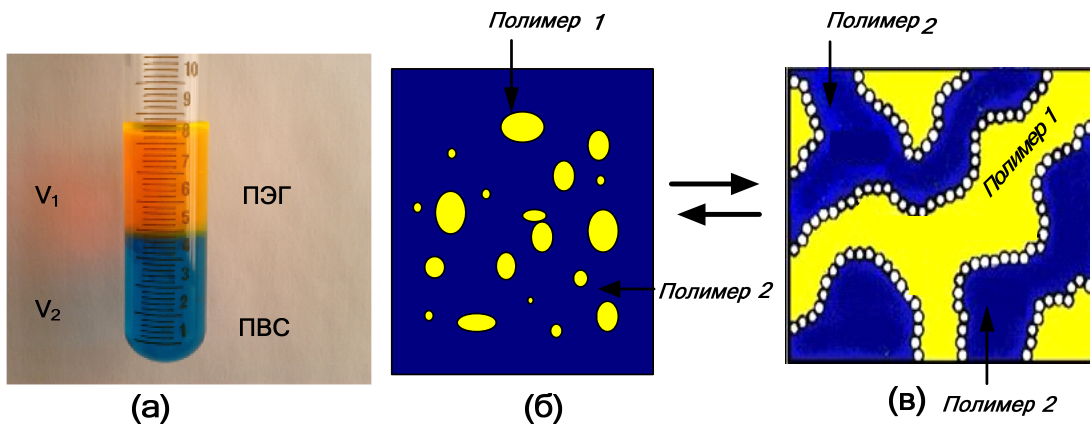


Рисунок 27 - (а) -фазовое разделение в водных растворах полимеров ПВС/ПЭГ;
 (б) - образование непрерывной и дискретной фаз при смешении растворов полимеров;
 (в) -образование двунепрерывной взаимопроникающей системы

Таблица 23 - Примеры пар полимеров, образующих двухфазные системы из водных растворов, несмешивающиеся друг с другом

№ п/п	Полимер 1	Полимер 2
1	декстран сульфат натрия	Полиэтиленгликоль
2	декстран сульфат натрия	поливиниловый спирт
3	декстран сульфат натрия	Метилцеллюлоза
4	поливиниловый спирт	Полиэтиленгликоль
5	Декстран	Полиакриламид
6	Поливинилпирролидон	карбоксиметилцеллюлоза
7	Полиглюкин	поливинилпирролидон
8	Полиглюкин	полиэтиленгликоль

Двухфазные водные системы могут формировать устойчивые микроэмульсии в которых весьма удобно вести сополимеризацию. Эмульсии образуются при механическом перемешивании, или при обработке ультразвуком, причем их устойчивость обратно пропорциональна разнице плотностей фаз. Тип двухфазной среды (тип эмульсии) зависит от объемного соотношения фаз. Если одна из фаз взята в избытке, образуется классическая смесь непрерывной и

дискретной фаз (рисунок 27б), при соотношении близком к равнообъемному образуется двунепрерывная взаимопроникающая система (рисунок 27в).

При проведении сополимеризации требуется учитывать влияние друг на друга и перераспределение между фазами всех компонентов системы. Помимо реакционной среды основных компонентов пять: два сомономера (АН и МАК), сополимер-продукт и двухкомпонентная О-В иницирующая система. Замена классического радикального инициирования на низкотемпературную О-В систему вызван необходимостью вести процесс при низкой температуре, не нарушая условий микрофазового разделения. Использовали систему персульфат аммония – амин. Причем использовали как низкомолекулярный тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА), так и нетрадиционную пару персульфат – хитозан. Высокомолекулярный хитозан легче поддается концентрированию в отдельных фазах в силу своей «высокомолекулярности».

Главной особенностью сополимеризации в двухфазных водных средах является возможность концентрировать компоненты реакционной системы в желаемой фазе, причем каждый из компонентов можно сконцентрировать в отдельной фазе, либо несколько компонентов в одной, либо заставить продукт выделиться в отдельную фазу. Варьируя пары полимеров в двунепрерывной фазе 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. Кроме того, изменяя пары полимеров реакционной среды можно менять и тип образующего сополимера от блочного до статистического (таблица 24).

Применяли три основных принципа перераспределения между фазами:

1. Перераспределение, зависящее от молекулярной массы, использует «высокомолекулярность». 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 перемешать между фазами высокомолекулярные компоненты О-В иницирующей системы (хитозан).

2. Перераспределение за счет связывания инициатора 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 [176, 320, 369].

Таблица 24 - Локализация мономеров и инициатора в фазах полимеризационной среды в зависимости от режима полимеризации

Режим сополимеризации	Локализация сомономера А		Локализация сомономера Б		Локализация инициатора		Локализация сополимера-продукта реакции	
	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 1	Фаза 2	Раствор	Собственная фаза
Осадительная	◆	◆	◆	◆	◆	◆	нет	◆
Растворная	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	нет
Эмульсионная	◆	Нет	◆	Нет	Нет	◆	Нет	◆
Микроблочная (суспензионная)	◆	Нет	◆	Нет	◆	◆	Нет	◆
Межфазная	◆	Нет	Нет	◆	◆	◆	Нет	◆

◆ - фаза, в которой локализовано вещество

2.1.4.1 Концентрирование компонентов иницирующей системы в выбранной фазе

Оба компонента использованных двухкомпонентных О-В инициаторов на основе амина и персульфата аммония можно сконцентрировать в желаемой фазе, однако для достижения практического эффекта достаточно перераспределить только один. Например, в системе ТМЭД-Персульфат достаточно сконцентрировать амин за счет комплексообразования в растворе любого

полианиона декстрансульфата или альгиновой кислоты и этого достаточно для обеспечения условий инициирования только в ТМЭД-содержащей фазе. При этом второй компонент системы - персульфат аммония может быть равномерно распределен между обеими фазами. Для сополимеризации АН-МАК О-В систему концентрировали в растворе высокомолекулярной карбоксиметилцеллюлозы, при этом коэффициент распределения ТМЭД между фазами достигал значения $K_{пер}=125$, то есть практически весь инициатор находился только в одной фазе[369].

2.1.4.2 Перераспределение сомономеров между выбранными водными фазами

Начальная концентрация мономеров в каждой полимерной фазе до их смешения одинакова, однако после смешения происходит перераспределение между фазами. Коэффициент распределения ($*K_p$) определяли как отношение концентрации мономера (вес.%) в фазе, где он локализован, к концентрации во второй фазе, в которой его содержание уменьшается.

В отличие от метакриловой кислоты, существующей в растворе в виде аниона, молекула акрилонитрила не несет электрического заряда, поэтому ее несколько труднее сконцентрировать в той или иной фазе с высоким коэффициентом распределения. Тем не менее, слабыми нуклеофильными свойствами нитрилы все же обладают и имеют поэтому сродство к поликислотам, кроме того акрилонитрил образует лабильные комплексы с карбонильными соединениями и легко концентрируется в растворах полимеров, содержащих карбонильные группы, например, в поливинилпирролидоне и его сополимерах, а также в растворах пиранового сополимера.

Метакриловая кислота в водном растворе находится в протонированной форме или в виде аниона. Она легко образует полиэлектролитные комплексы с

большинством поликатионов с высоким коэффициентом перераспределения между фазами.

Поливинилпирролидон ПВП относят к классу амфифильных полимеров. В растворе он образует лабильные ассоциаты как АН так и с МАК, поэтому в двухфазных системах с его участием оба сомомера сконцентрированы именно в этой фазе. Если ПВП находится в большом избытке по отношению к смеси мономеров и если его концентрация достаточно высока, интерполимерный комплекс с сомомерами выделяется в третью фазу, не смешивающуюся с избытком раствора ПВП. Концентрация сомономеров в противоположной фазе (в растворе КМЦ в рассматриваемом примере) при этом резко снижается ниже уровня надежного определения мономеров. Избыток раствора ПВП после выделения комплекса в отдельную фазу как бы дополнительно экстрагирует мономеры из КМЦ фазы. В такой системе удваивается количество коэффициентов распределения между фазами, однако их трудно определять в силу большой разницы значений. Усредненные коэффициенты распределения сомономеров между фазами для разных пар полимеров указаны в таблице 25. В качестве аналитического метода использовали УФ-спектроскопию растворов полимеров и водных растворов сомономеров АН и МАК. Последовательность определения описана ниже, примеры конкретного выполнения приведены в экспериментальной части диссертации.

1. Сначала определяли удобные аналитические длины волн. Для этого сравнивали УФ-спектры водных растворов акрилонитрила, метакриловой кислоты и каждого полимера из пары, образующей полимеризационную среду (полимер 1 и полимер 2). Определяли аналитические длины волн для каждого мономера, при которых максимумы поглощения дисперсионной фазы по возможности минимально накладываются на максимум поглощения каждого из мономеров.

2. Подбирали аналитические концентрации и определяли весовую экстинкцию для каждого из компонентов системы при аналитической длине волны.

3. Рассчитывали вклад мономера и полимера в суммарное поглощение их смеси при каждой аналитической длине волны.

4. Приготавливали рабочие образцы двухфазной системы, добавляли мономер в каждую фазу, записывали исходный УФ спектр до смешения фаз, определяли исходную концентрацию мономера до перераспределения с использованием значения экспериментально определенной весовой экстинкции.

5. Тщательно смешивали фазы и оставляли до полного расслоения. Отбирали пробы каждой из фаз и определяли в ней весовую концентрацию мономера после перераспределения между фазами.

Результаты определения представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Коэффициенты перераспределения АН и МАК в двухфазных водных системах

Двухфазная система	$K^*_{пер. (АН)}$	$K^*_{пер. (МАК)}$	Локализация мономера по фазам	
			АН	МАК
ПАА-декстран	1,3:1	2,3:1	Сконцентрирован в фазе ПАА	Сконцентрирован в фазе декстрана
ПВС-ПЭГ	1,0:1	1,0:1	Близкая концентрация в обеих фазах	Близкая концентрация в обеих фазах
КМЦ-ПВП	2,0:1	2,0:1	Сконцентрирован в фазе ПВП	Сконцентрирован в фазе ПВП

* $K^*_{пер} = C_{АН (фаза 1)} / C_{АН (фаза 2)}$ определяли как отношение концентрации мономера (вес.%) в фазе, где он локализован, к концентрации в фазе, где его содержится меньше после смешения фаз и повторного расслоения. Первоначальная концентрация мономеров одинакова в каждой из фаз до смешения [369].

2.1.4.3 Контроль растворимости сополимеров АН-МАК в двунепрерывных водных системах

С использованием двунепрерывных водных систем реализовывали два режима сополимеризации: растворный и осадительный. Для каждого из них экспериментально подбирали пару полимеров системы. Их фактическое отличие заключается в том, при какой конверсии в реакции сополимер выделяется в отдельную фазу. В осадительном режиме сополимер образует третью фазу при низкой конверсии (менее 10 %), в то время как за растворный режим принимали такой, при котором не происходит образование третьей фазы вплоть до 95 % конверсии.

Осадительный режим реализовали при использовании равнообъемной смеси растворов ПВС-ПЭГ, которая при перемешивании образует устойчивую динамическую двунепрерывную систему. После окончания перемешивания системы она медленно расслаивается. Образуются два несмешивающихся жидких слоя системы ПВС-ПЭГ, сополимер выделяется в третью фазу и выпадает в виде осадка.

Растворный режим реализован в динамической двунепрерывной системе ПАА-декстран. Она подобрана экспериментально и позволяет поддерживать сополимер АН-МАК в растворе до полного окончания реакции. После окончания полимеризации образуется гелеобразная статическая система, неспособная к расслоению, из которой сополимер можно выделить переосаждением из щелочного раствора в кислый.

Дисперсионный режим реализован при использовании пары КМЦ-ПВП. Сополимер не выпадает в виде отдельной фазы, а остается в фазе поливинилпирролидона, как это описано выше.

2.1.4.4 Осадительная сополимеризация АН и МАК в двухнепрерывной водной полимеризационной среде

В осадительном режиме сополимеризацию АН с МАК проводили в динамической двухнепрерывной системе ПВС-ПЭГ. Использовали иницирующую систему персульфат аммония-ТМЭД. Как сомомеры, так и оба компонента О-В инициатора растворимы в этой системе без существенного перераспределения между фазами (таблица 25). Продукт сополимеризации АН-МАК выделяется в отдельную фазу на начальной стадии реакции и выпадает в виде твердого осадка, нерастворимого в дисперсионной среде. По основным свойствам он практически идентичен продукту осадительной сополимеризации в органических растворителях, описанной в главе 2.1.3.1. Его состав определяли методом просвечивающей Фурье ИК-спектроскопии. Спектры записывали из таблетки в КВг. Расчет вели методом внутреннего стандарта по соотношению интенсивностей полос поглощения CN группы звена акрилонитрила и CH₃ группы остатка метакриловой кислоты. В качестве полосы сравнения использовали полосу кооперативных деформационных колебаний CH₂ групп основной цепи сополимера (рисунок 28). В спектре переосажденного сополимера, полученного при 70% конверсии, присутствует полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы C=O (1720 см⁻¹), валентных колебаний C-O(H) связи карбоксильной группы, связанной водородной связью (1180 см⁻¹), деформационных колебаний метильной группы CH₃ (1485 см⁻¹), деформационных колебаний метиленовой группы CH₂ (1452 см⁻¹) метакриловой кислоты, полосы поглощения валентных колебаний CN группы (2240 см⁻¹) акрилонитрила и имидного фрагмента C-N-C (1220 см⁻¹).

В углеродном спектре сополимера имеются сигналы углеродов нитрильных групп в области $\delta_C = 120,0-123,5$ м.д. и карбоксильных групп в области $\delta_C = 176,0-180,0$ м.д., сигналы атомов углерода CH₃ группы звеньев МАК в области 16,0-21,0 м.д., -CH группы звена акрилонитрила в области 23-28 м.д, CH₂ группы основной

цепи в области 32,5-53,0 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода остатка звена МАК в области 45,0 м.д. (рисунок 29).

В области 121,0-122,0 м.д. присутствуют сигналы углеродов триадных последовательностей звеньев ННН и ККК в области 178,0-180,0 м.д. (рисунок 30), однако не обнаружено сигналов изолированных последовательностей блоков гомополимера акрилонитрила Н*. В сополимере при синтезе образуется весьма незначительное количество имида менее 5 мольн.%. Надежно детектировать его присутствие по спектрам ЯМР ^{13}C в использованных режимах не представляется возможным.

Количественное содержание каждой из последовательности звеньев в основной цепи представлено в таблице 26 [317, 318, 369].

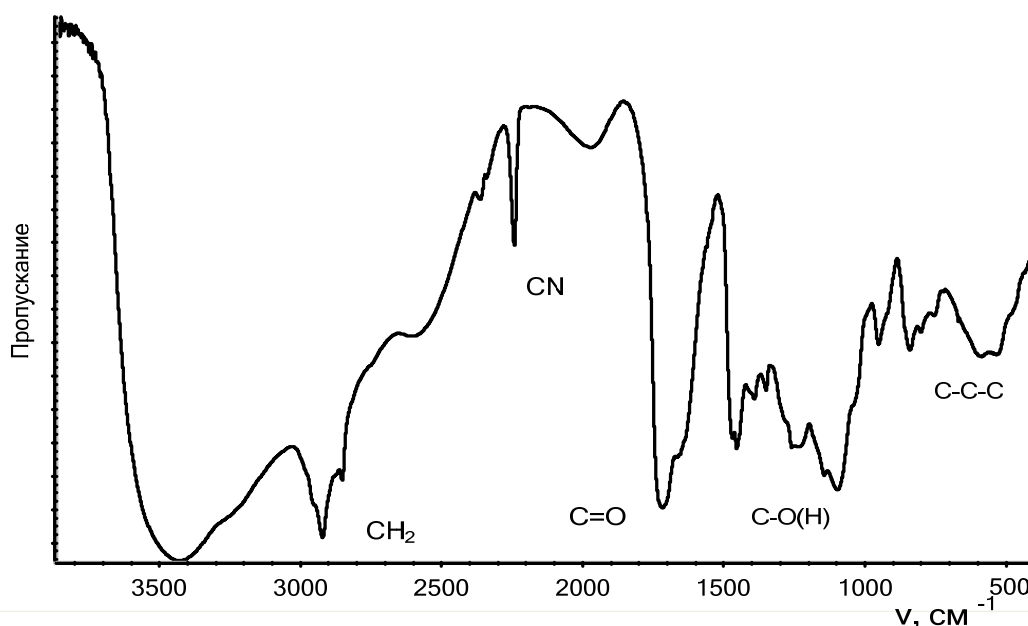


Рисунок 28 - ИК-спектр сополимера, полученного в осадительном режиме в двухфазной двунепрерывной водной системе ПВС/ ПЭГ

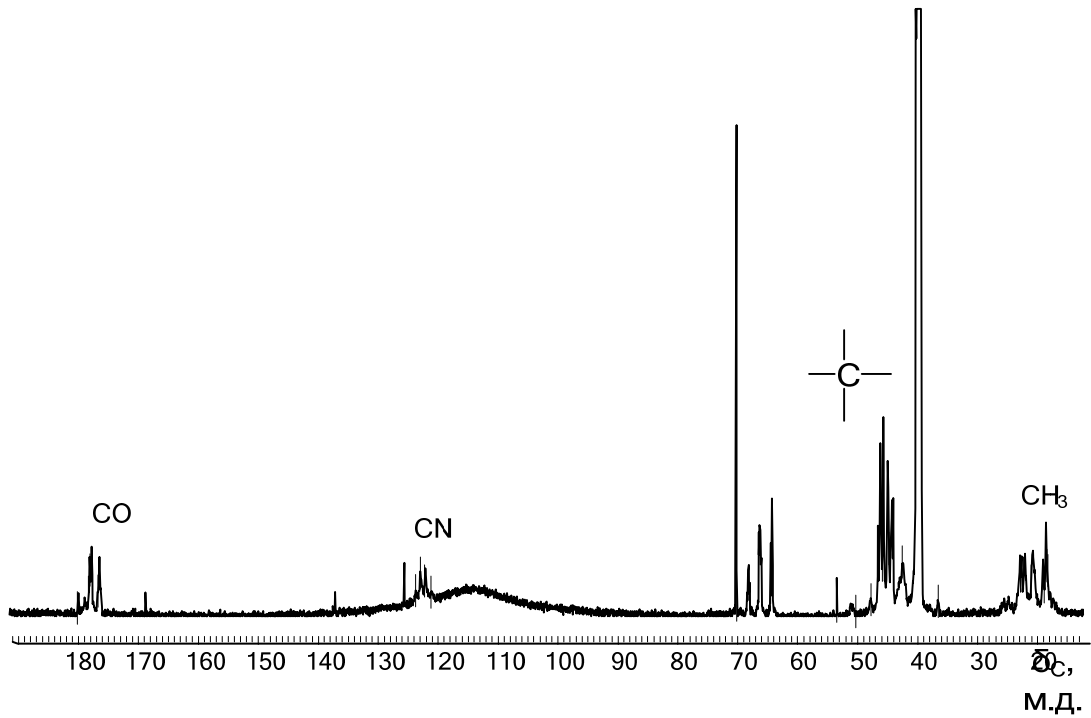


Рисунок 29 - ЯМР ^{13}C -спектр сополимера, полученного осадительной сополимеризацией в двухфазной двухнепрерывной системе ПВС/ ПЭГ

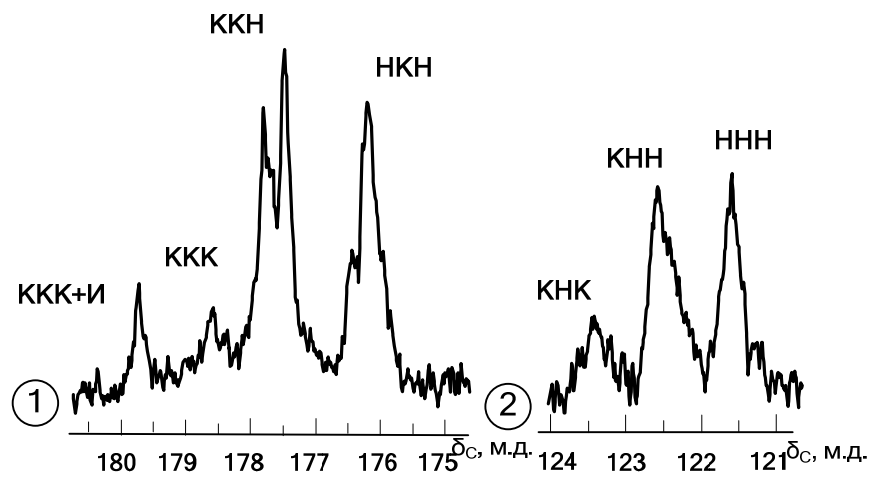


Рисунок 30 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1) и нитрильной групп (2) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимера АН-МАК, полученного осадительной сополимеризацией в двухнепрерывной водной системе ПВС/ ПЭГ

Таблица 26 - Количественное содержание триадных последовательностей в сополимере АН : МАК=1 : 1,8, $\eta_{пр}=1,2$ дл/г полученном осадительной сополимеризацией в двунепрерывной водной системе ПВС/ ПЭГ

Группа	Последовательности звеньев*	δ_c , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
СN	КНК	123,6-123,7	5
	КНН	122,2-122,7	17
	ННН	121,4-122,8	13
СО	ККН	177,5-177,8	35
	ККК	178,4-179,8	6
	НКН	175,9-176,5	23
	И	179,8	1

*обозначено на рисунке 30

2.1.4.5 Растворная сополимеризация АН-МАК в двунепрерывных двухфазных водных системах

АН и МАК сополимеризовали с использованием в качестве полимеризационной среды двунепрерывной двухфазной водной системы ПАА-Декстран. Незначительная разница в коэффициентах распределения сомономеров между фазами (таблице 25) не оказывает существенного влияния на условия протекания сополимеризации. Как мономеры, так и образующийся сополимер АН-МАК сохраняют растворимость в полимеризационной среде вплоть до окончания реакции. Вероятно, выделению сополимера в отдельную фазу препятствуют ПАА, который играет роль своеобразного совместителя за счет водородных связей и слабых ионных взаимодействий с сополимером. Возможно так же образование интерполимерного нестехиометрического комплекса с сополимером АН-МАК, растворимого в воде при нейтральных значениях рН,

однако его существование не подтверждено спектральными данными и носит предположительный характер. В пользу предположения свидетельствует улучшение совместимости системы в целом при нарастании содержания в ней сополимера АН-МАК. При низкой конверсии в реакции двунепрерывная система носит динамический характер и расслаивается при прекращении перемешивания или озвучивания, однако в конце реакции при высоких конверсиях система переходит в статическое состояние и более не расслаивается.

Строение и свойства синтезированного продукта в основном повторяют свойства статистического сополимера АН-МАК, полученного растворной сополимеризации в спиртовом растворе, за исключением одного существенного отличия. В сополимере полностью отсутствуют имидизованные звенья. Содержание триадных последовательностей и состав описаны в таблице 27.

В ЯМР ^{13}C спектре продукта, полученного при конверсии 70 %, имеются характерные сигналы углеродных атомов нитрильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 120,0-123,5$ м.д. и карбоксильных групп в области $\delta_{\text{C}} = 176,0-180,0$ м.д., а также присутствуют сигналы атомов углерода CH_3 группы звеньев МАК в области 16,0-21,0 м.д., $-\text{CH}$ -группы звена акрилонитрила в области 23-28 м.д., CH_2 группы основной цепи сополимера в области 32,5-53,0 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода звеньев МАК при 45,0 м.д. (рисунок 31).

Анализ структуры основной цепи подтверждает отсутствие в сополимере как изолированных микроблоков гомополимера полиметакриловой кислоты, так и гомополимера полиакрилонитрила Н* (рисунок 32). Содержание конкретных последовательностей звеньев представлены в таблице 27.

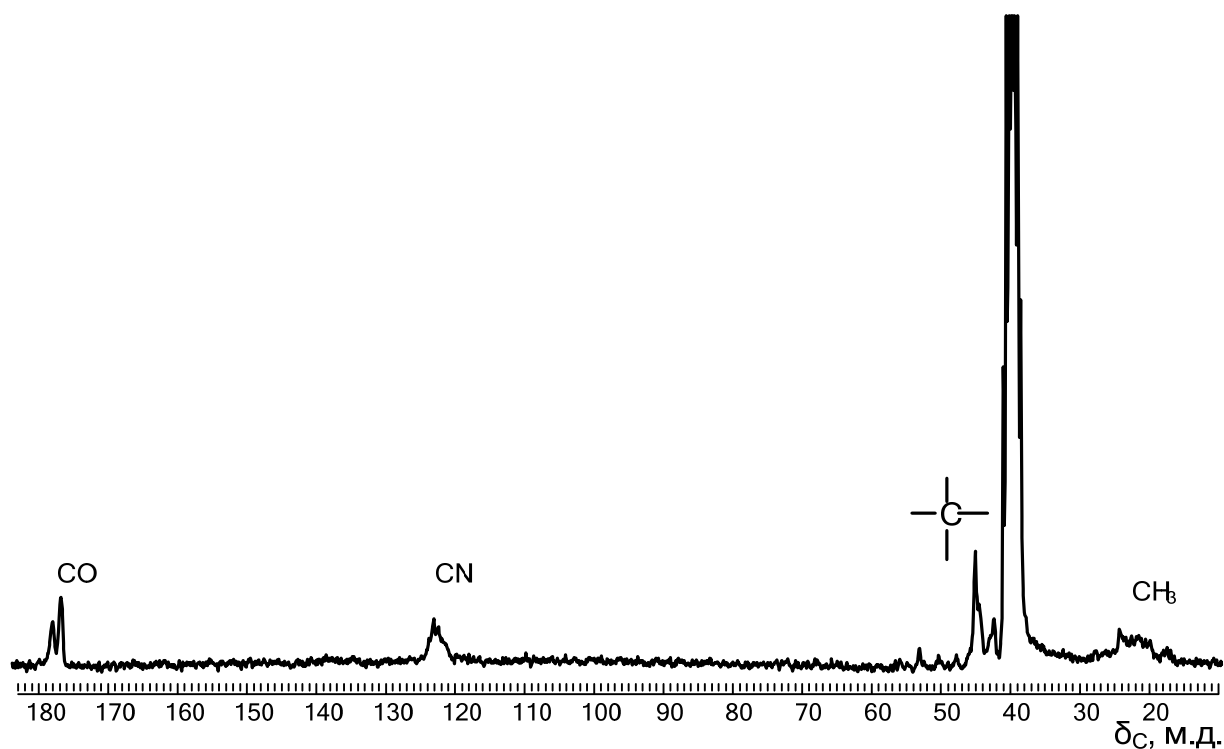


Рисунок 31 - ЯМР ^{13}C – спектр сополимера АН-МАК, полученного растворной сополимеризацией в двунепрерывной двухфазной водной системе Декстран/ПАА

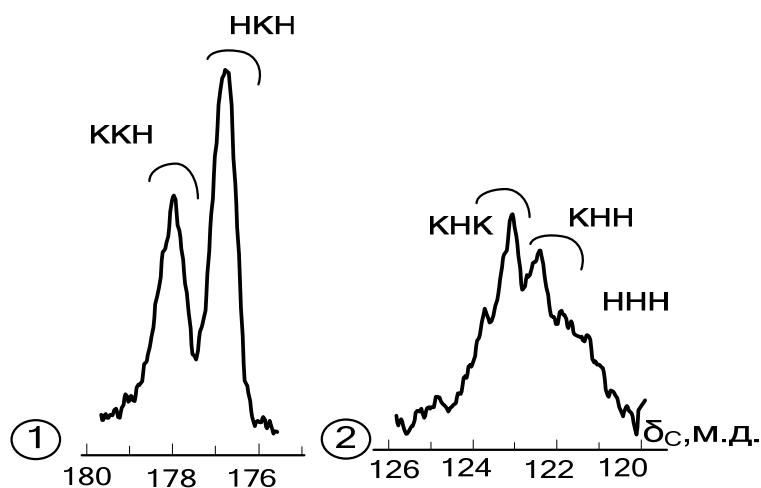


Рисунок 32 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1) и нитрильной групп (2) в ЯМР ^{13}C –спектрах сополимера АН-МАК, полученного растворной сополимеризацией в двунепрерывной двухфазной водной системе Декстран/ПАА

Таблица 27 - Отнесение сигналов атомов углерода в ЯМР ^{13}C –спектре сополимера (АН : МАК=1 : 1,2 мольн., $\eta_{\text{пр}}=0.9$ дл/г), полученного растворной сополимеризацией в двунепрерывной двухфазной водной системе Декстран/ПАА

Группа	Последовательности звеньев*	δ_{C} , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
CN	КНК	123,1-123,7	28
	КНН	122,3-123,1	7
	ННН	120,6-121,7	9
CO	ККН	178,0	27
	ККК	178,4-179,8	0
	НКН	176,8	28
	И	180,0	0

*-указаны на рисунке 32

Состав переосажденных образцов сополимеров определяли на основании данных Фурье ИК-спектроскопии с использованием метода внутренних стандартов. В качестве аналитических полос использовали полосы поглощения валентных колебаний CN группы (2240 см^{-1}) звена акрилонитрила и C-O(H) группы (1180 см^{-1}) звена метакриловой кислоты. Их соотношение определяли относительно интенсивности полосы поглощения кооперативных колебаний C-C-C группы (535 см^{-1}) основной цепи. Спектр снимали из таблетки в KBr (рисунок 33). Помимо аналитических полос в спектре присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы C=O (1720 см^{-1}), деформационных колебаний метильной группы CH_3 (1485 см^{-1}), деформационных колебаний метиленовой группы CH_2 (1452 см^{-1}) метакриловой кислоты и имидного фрагмента C-N-C (1220 см^{-1})[317, 318, 369].

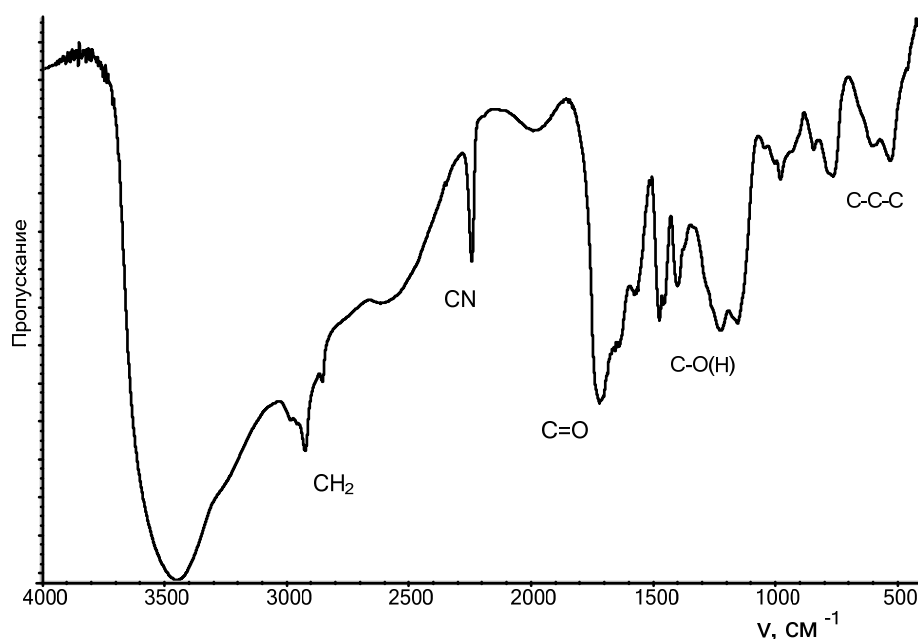


Рисунок 33 - ИК-спектр сополимера АН-МАК, полученного растворной сополимеризацией в двухнепрерывной двухфазной водной системе Декстран/ПАА

2.1.4.6 Дисперсионная сополимеризация АН с МАК в двухфазных водных системах

Главной отличительной особенностью дисперсионного режима полимеризации является разделение инициатора и мономеров в разные фазы, то есть в этом режиме мономеры должны находиться в дисперсной фазе, в то время как иницирующая система в непрерывной дисперсионной среде. Для осуществления такого режима экспериментально подобрали двухфазную систему ПВП-КМЦ, в которой раствор ПВП образует дискретную фазу, а раствор КМЦ формирует непрерывную дисперсионную среду. Сомономеры при этом концентрируются в фазе амфифильного ПВП, который образует комплексы как с МАК, так и с АН, в то время как ТМЭД практически полностью находится в растворе КМЦ в виде растворимого солеобразного комплекса. Персульфат аммония равномерно распределен по фазам, однако за счет преимущественного

концентрирования ТМЭД в непрерывной фазе общий коэффициент перераспределения иницирующего комплекса весьма велик $K_{пер}=134$. Таким образом мономеры практически полностью находятся в дискретной фазе ПВП и не определяются непрерывной (таблица 25), а инициатор практически полностью сконцентрирован в фазе КМЦ.

Огромным достоинством двухфазных водных сред является возможность организовать новые режимы сополимеризации. В случае дисперсионного режима процесс проводили в двух вариантах. В первом «классическом» варианте непрерывной фазой являлся раствор КМЦ, а дискретная фаза представляла собой водный раствор комплекса ПВП с сомономерами. Во втором «неклассическом» готовили обратную дисперсию, в которой дискретной фазой становился раствор КМЦ, а непрерывной ПВП. В первом случае классической дисперсионной полимеризации продукт реакции нерастворим в полимеризационной среде и выделяется в виде набухшего осадка, во втором он до конца реакции остается в растворе и не выделяется в отдельную фазу, однако в обоих режимах образуется слабоимидизованный полностью статистический сополимер с высокой молекулярной массой (таблица 28).

В углеродных спектрах сополимеров, полученных двумя способами, описанными выше, имеются хорошо разрешенные характерные сигналы нитрильных групп в области $\delta_C = 120,0-123,5$ м.д. и углеродных атомов карбоксильных групп в области $\delta_C=176,0-180,0$ м.д. В спектре так же имеются хорошо разрешенные сигналы атомов углерода CH_3 группы звеньев МАК в области 16,0-21,0 м.д., $-CH-$ группы звена акрилонитрила в области 23-28 м.д., CH_2 группы основной цепи в области 32,5-53,0 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода МАК 45,0 м.д (рисунки 34, 36). В группе сигналов нитрильных групп отсутствуют характерные мультиплеты углеродов относящихся к блокам гомополимеров акрилонитрила H^* (рисунки 35, 37). Количественное содержание триадных последовательностей звеньев представлено в таблице 28.

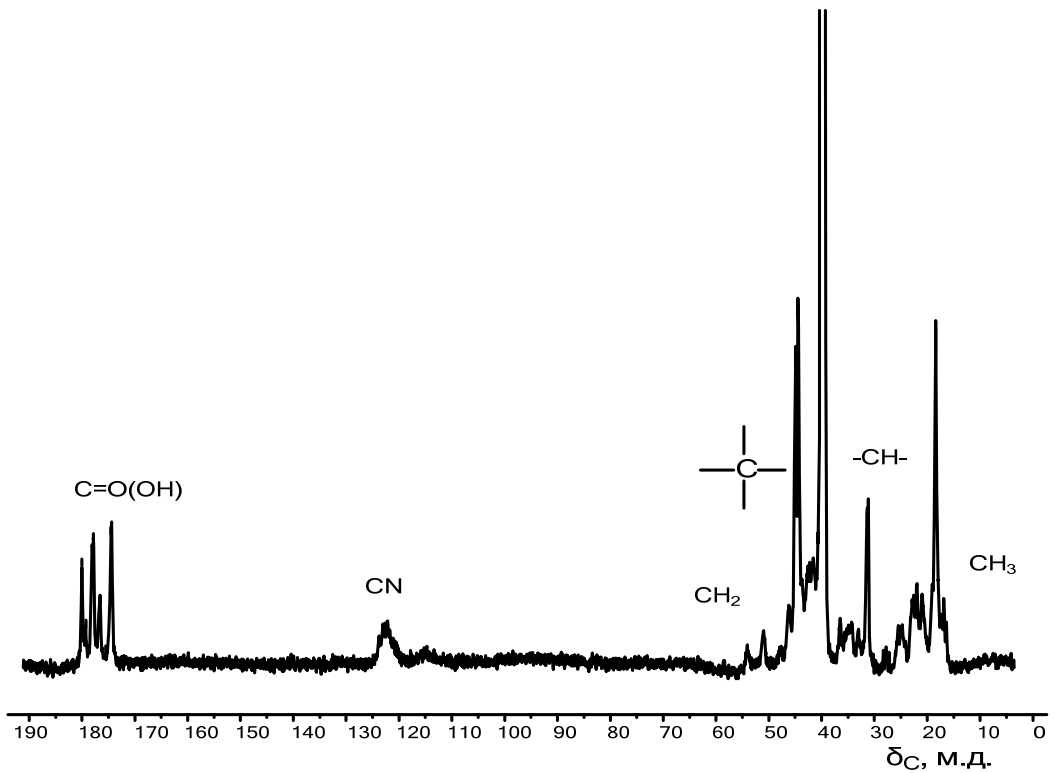


Рисунок 34 - ЯМР ^{13}C -спектр сополимера АН-МАК, полученного в двухфазной водной системе КМЦ/ПВП, в которой ПВП- дискретная а КМЦ –непрерывная фаза

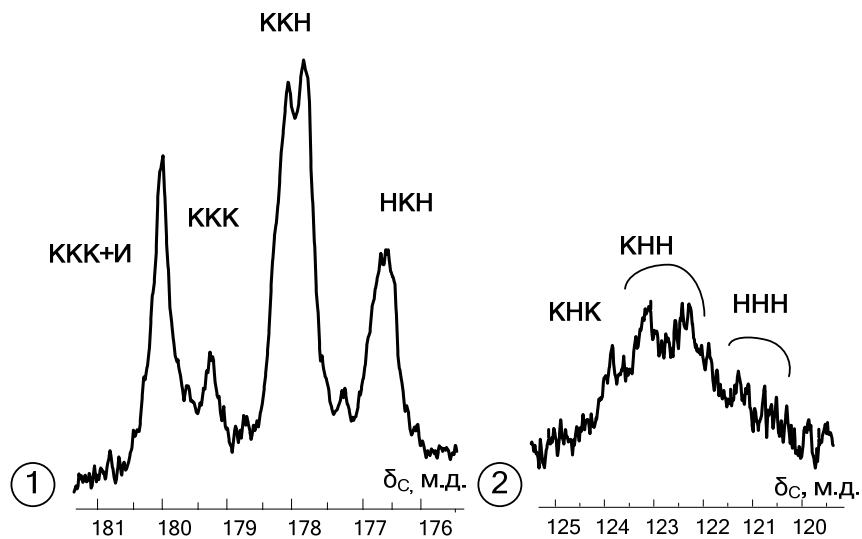


Рисунок 35 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1) и нитрильной групп (2) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимера АН-МАК, полученного в двухфазной водной системе КМЦ/ПВП, в которой ПВП- дискретная, а КМЦ –непрерывная фаза

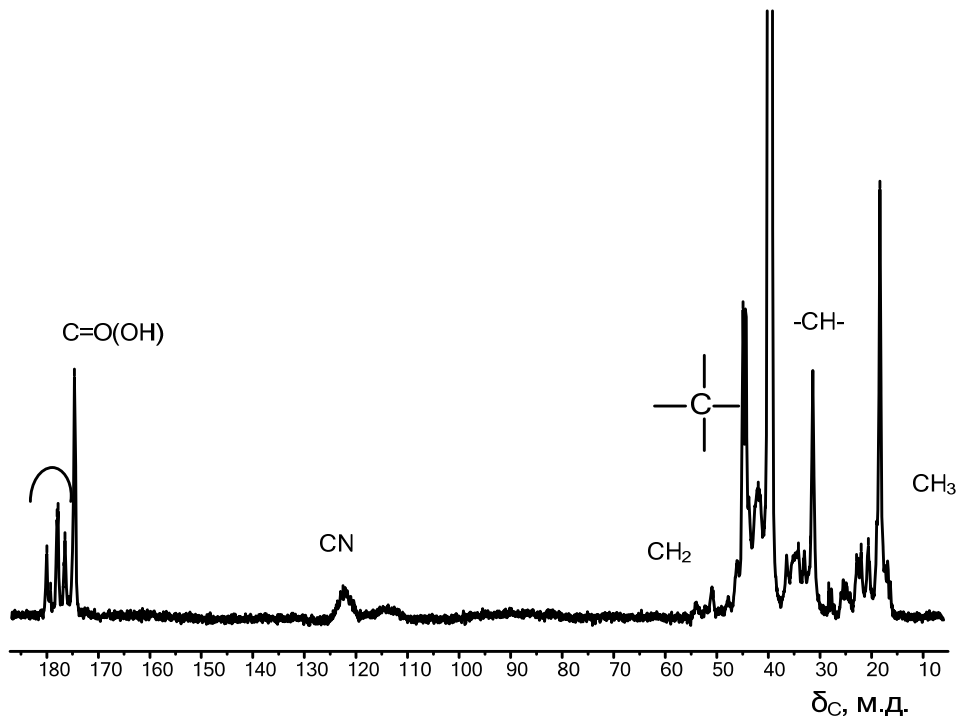


Рисунок 36 - ЯМР ^{13}C -спектр сополимера АН-МАК, полученного в двухфазной водной системе КМЦ/ПВП, в которой ПВП – непрерывная, а КМЦ – дискретная фаза

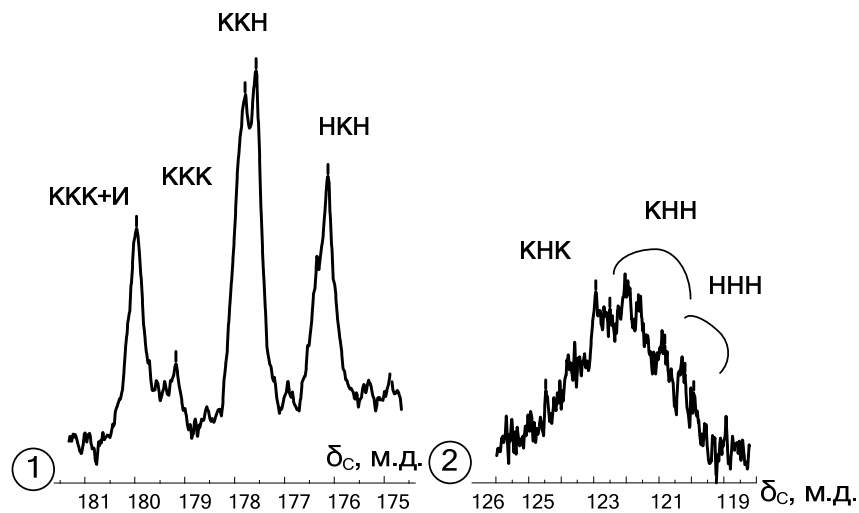


Рисунок 37 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1) и нитрильной групп (2) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимера АН-МАК, полученного в двухфазной водной системе КМЦ/ПВП, в которой ПВП- непрерывная, а КМЦ – дискретная фаза

Таблица 28 - Содержание триадных последовательностей звеньев определенное по спектрам ЯМР ^{13}C в сополимерах АН-МАК, полученных в двухфазной водной системе КМЦ/ПВП

Система для сополимеризации	Последовательности звеньев*	Δ_{C} , м.д.	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол.%
ПВП-непрерывная фаза, КМЦ-дискретная фазы	Сополимер (АН : МАК=1 : 1,1 мольн., $\eta_{\text{пр}}=3,2$ дл/г)		
	КНК	123,1-124,0	17
	КНН	122,3-123,1	24
	ННН	120,1-121,7	10
	ККН	177,2-178,4	23
	ККК	179,5-180,0	9
	НКН	176,4	16
	И	180,0	1
ПВП-дискретная фаза, КМЦ-непрерывная фаза	Сополимер (АН : МАК=1 : 1,0 мольн., $\eta_{\text{пр}}=3,4$ дл/г)		
	КНК	123,3-124,0	22
	КНН	122,2-123,6	16
	ННН	120,0-121,5	10
	ККН	177,5-178,5	27
	ККК	179,0-180,0	10
	НКН	176,5	10
	И	180,0	5

*-обозначено на рисунках 35, 37

Таким образом, способ сополимеризации с использованием в качестве дисперсионной среды двухфазных систем, образованных несмешивающимися водными растворами полимеров позволяет получать полностью статистический неимидизованной сополимер АН-МАК при использовании двух режимов: растворной сополимеризацией в двухфазной водной среде ПАА-декстран, и дисперсионной полимеризацией в системе ПВП-КМЦ [369].

2.1.5 Молекулярно массовые характеристики и фракционная однородность 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. Это хорошо видно на трехмерной гелевой хроматограмме, на которой по оси X- отложено время удерживания пропорциональное M_w , по оси Y – интенсивность сигнала многоволнового ультрафиолетового детектора пропорциональная содержанию полимера данной фракции, а по оси Z-длина волны детектирования - УФ спектр фракции (рисунок 38а). Распределение хромофорных групп по фракциям носит статистический характер, их электронные спектры одинаковы (рисунок 38б).

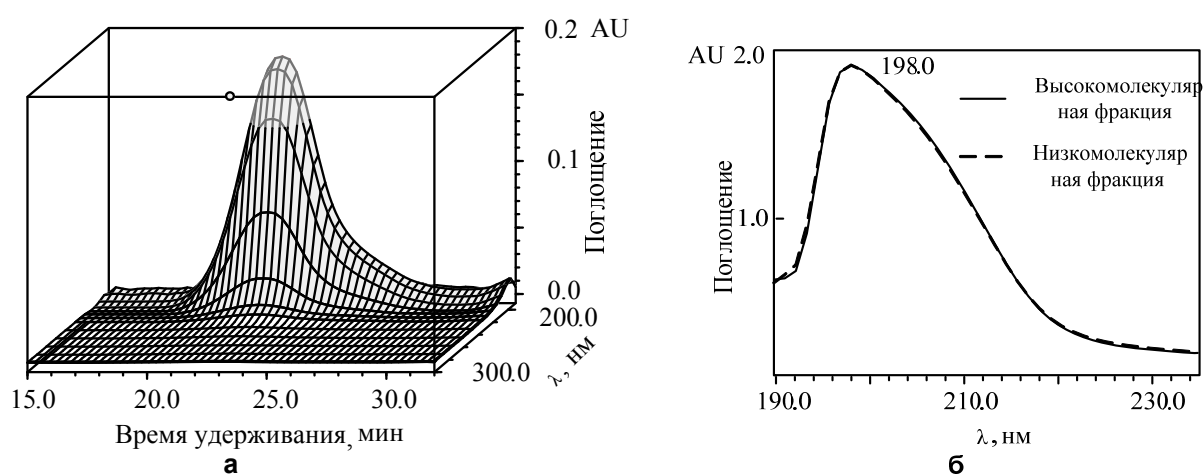


Рисунок 38 - Трехмерная гелевая хроматограмма (а) и УФ спектры высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций (б) сополимера АН-МАК полученного в гомогенных условиях

Изменение режима сополимеризации с растворного на дисперсионный при средней конверсии немедленно отражается на форме кривой ММР. Хорошо известно, что условия роста макрорадикала внутри набухшей полимерной частицы при дисперсионной сополимеризации близки к живой, что приводит к резкому увеличению M_w образующегося сополимера. Его ММР накладывается на основную гауссову кривую. Это проявляется в искажении трехмерной хроматограммы и появлении слева «горба» высокомолекулярной фракции, однако выраженной зависимости состава от молекулярной массы по-прежнему не наблюдается (рисунок 39).

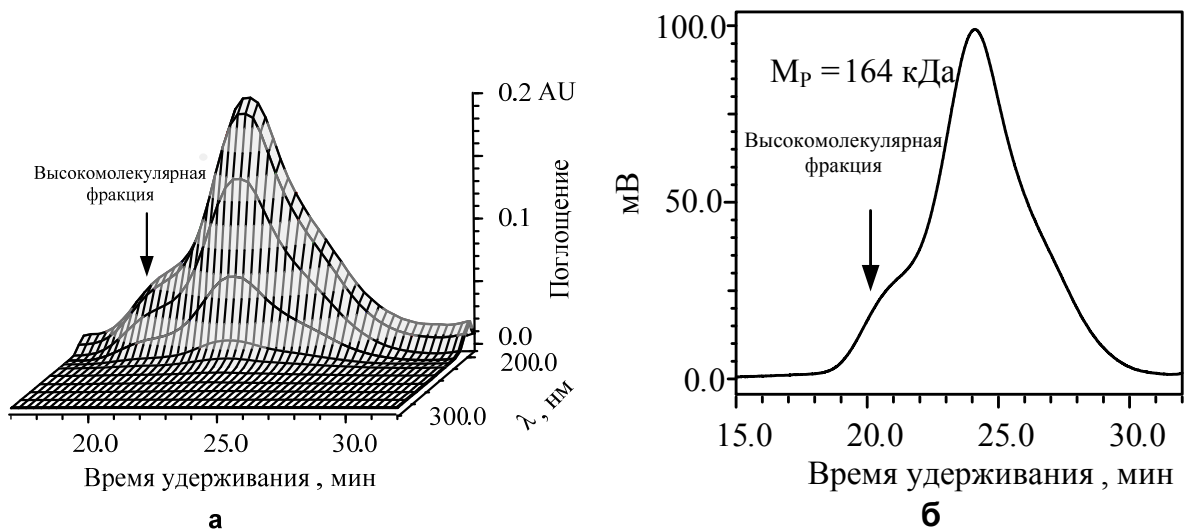


Рисунок 39 - Трехмерная (а) и обычная (б) гельхроматограммы АН-МАК с РФ детектированием, полученного при средней конверсии

Влияние обеднения состава мономерной смеси метакриловой кислотой становится заметным только на завершающей стадии реакции. Режим сополимеризации остается дисперсионным, образуется высокомолекулярный сополимер, обогащенный звеньями акрилонитрила, соответственно растет доля высокомолекулярной фракции и при этом в кривой ММР обнаруживается зависимость состава от молекулярной массы (рисунок 40).

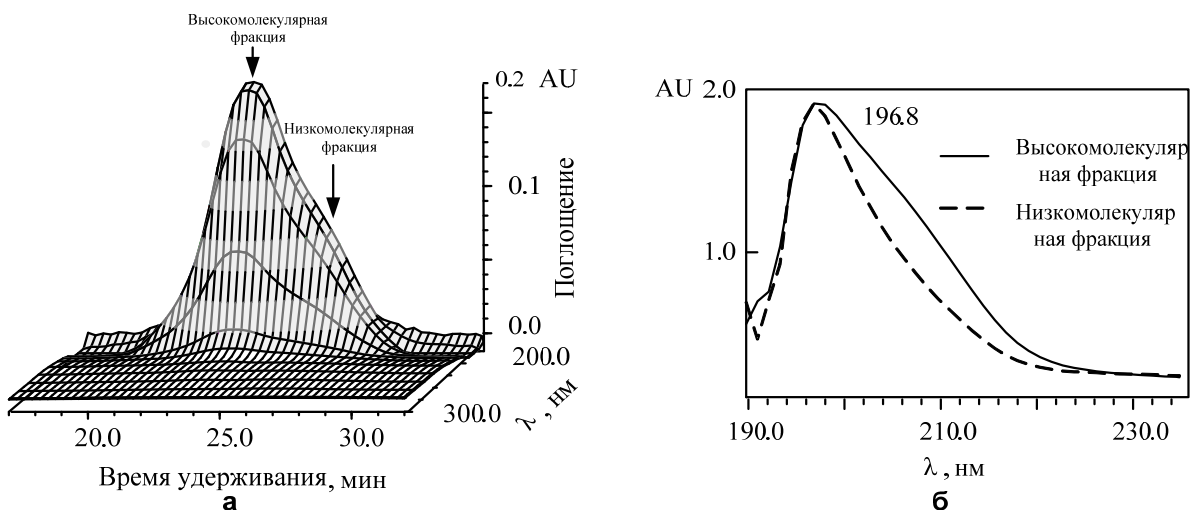


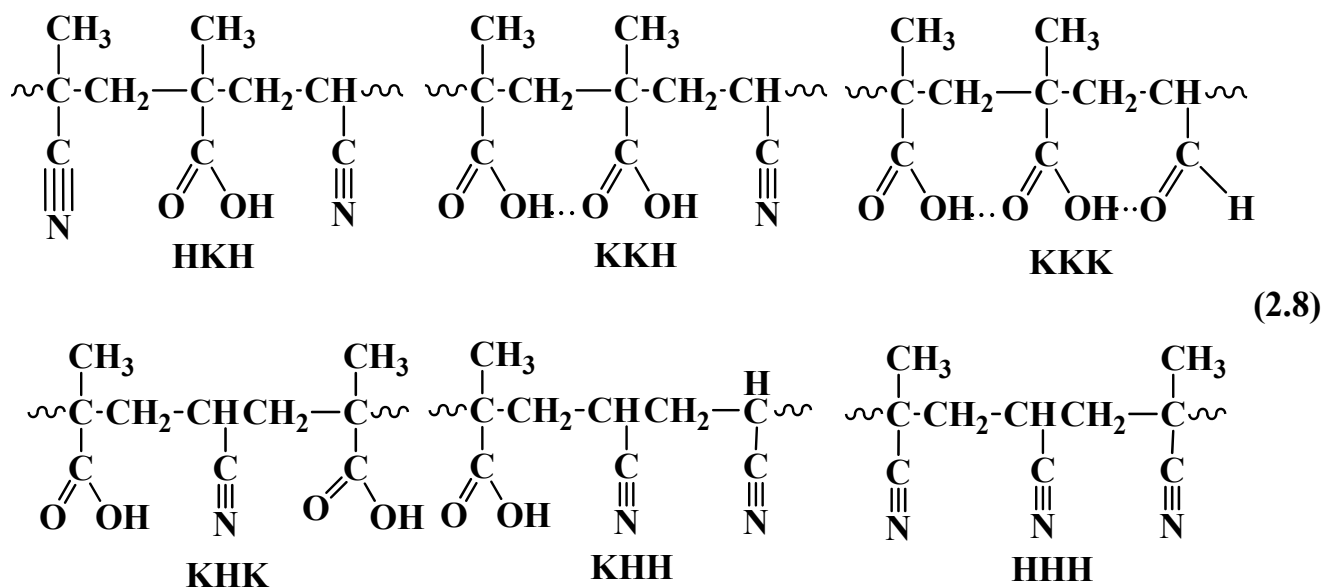
Рисунок 40 - Трехмерная гельхроматограмма (а) и УФ спектры высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций (б) сополимера АН-МАК полученного при высоких конверсиях на завершающей стадии реакции в гетерогенных условиях

M_w исследованных сополимеров колеблется в пределах от 35 кДа до 390 кДа при коэффициенте полидисперсности $n=2,2 - 4,5$ и приведенной вязкости от 0,2 до 3,5 дл/г [369].

2.1.6 Влияние способа синтеза на строение основной цепи сополимеров

АН-МАК

Строение основной цепи сополимеров АН-МАК оценивали по данным спектроскопии ЯМР ^{13}C , как было упомянуто выше. Как известно углеродный резонанс не является количественным методом в строгом смысле и требует специальных медленных режимов съемки для получения спектров, поддающихся интегрированию. Поэтому в количественных расчетах использовали комбинацию методов. Состав сополимера, выраженный в терминах относительного содержания звеньев метакриловой кислоты по отношению к акрилонитрилу, определяли методом ИК-спектроскопии с внутренним стандартом. Это позволило избежать снятия спектров ЯМР ^{13}C в медленных режимах, и не сравнивать сигналы нитрильных групп с карбоксильными, имеющими разные времена релаксации. В дальнейшем количественно сравнивали только однородные сигналы друг с другом, карбонильные с карбонильными, нитрильные с нитрильными, причем в рамках одного спектра (рисунок 41). В спектрах можно с высокой надежностью выделить сигналы функциональных групп, находящихся в разном окружении (Н - звено, образованное акрилонитрилом, К - метакриловой кислотой) (схема 2.8).



Количественное содержание триад определяли по интегральной интенсивности сигналов карбонильных и нитрильных групп соответственно с учетом состава сополимера (таблица 29).

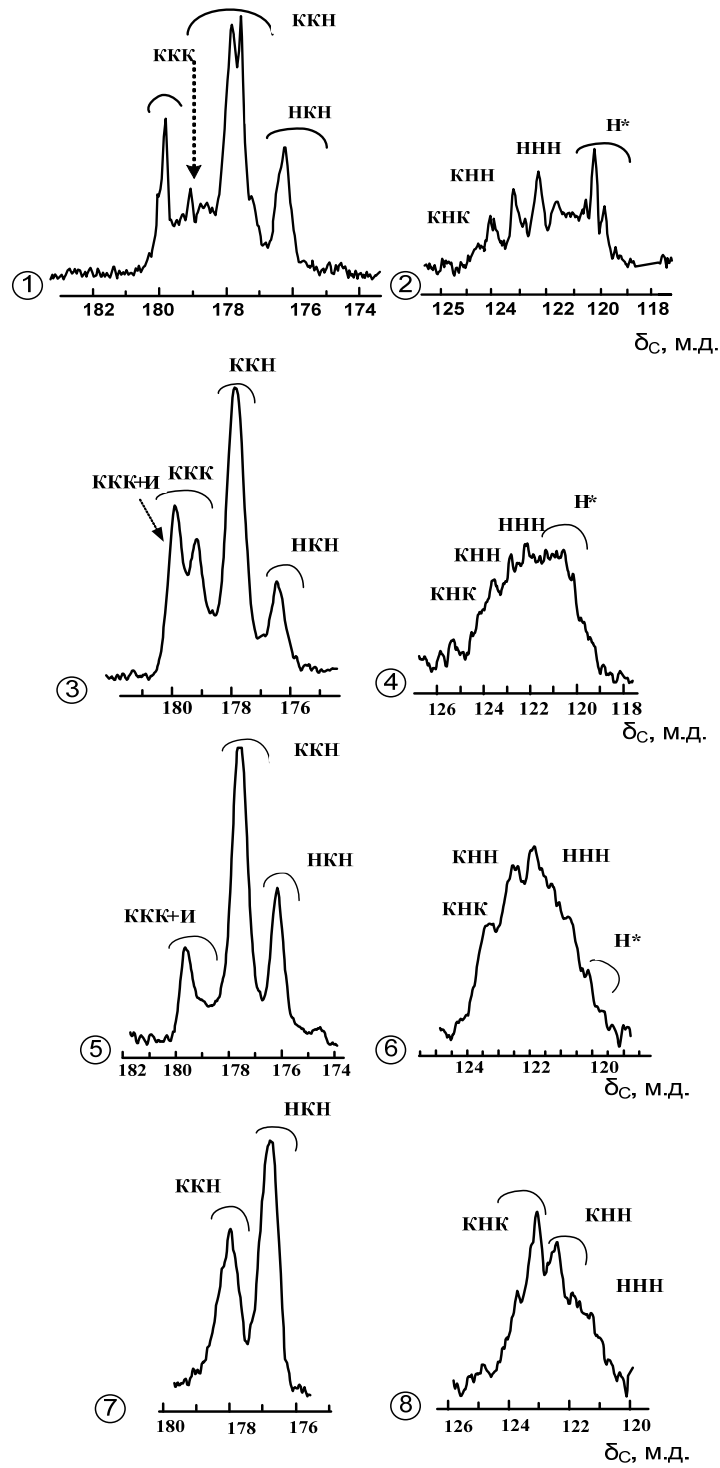


Рисунок 41 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной (1, 3, 5, 7) и нитрильной групп (2, 4, 6, 8) в ЯМР ^{13}C -спектрах сополимеров, полученных в воде (1, 2), толуоле (3, 4), спирте (5, 6) и двухфазной водной системе ПАА/Декстран (7, 8)

Таблица 29 - Строение основной цепи сополимеров АН-МАК, полученных разными способами, определенное с использованием комбинации данных Фурье ИК и ЯМР ^{13}C -спектроскопии

Мольное соотношение АН:МАК в сополимере	Способ синтеза сополимера	Последовательности звеньев*	Содержание последовательности 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	6 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

*-обозначены на рисунке 41

Таким образом, растворной сополимеризацией в этаноле удается значительно снизить количество блоков гомополимера акрилонитрила. При увеличении конверсии относительное содержание блоков гомополимера метакриловой кислоты в сополимере так же снижается ниже детектируемого уровня, однако при этом значительно возрастает количество внутримолекулярных имидных циклов, образовавшихся в процессе синтеза (таблица 29). Это сильно затрудняет последующую переработку сополимера [24, 317, 321].

Растворной сополимеризацией в двухнепрерывной двухфазной водной системе ПАА/Декстран удается получить неимидизованный сополимер с расположением звеньев, близким к статистическому. В ЯМР ^{13}C -спектре такого продукта отсутствуют сигналы углеродных атомов микроблоков гомополимеров полиакрилонитрила, полиметакриловой кислоты и имидных циклов. Кроме этого способа нитрилсодержащий сополимер АН-АК полностью свободный от имидных звеньев удастся получить только новым специально разработанным способом исчерпывающего гомогенного щелочного гидролиза полиакрилонитрила содой описанным ниже [369].

2.1.7 Синтез сополимеров СПЛ-КН и СПЛ-КАН полимераналогичными превращениями

Способ синтеза нитрилсодержащих полиакрилимидобразующих сополимеров полимераналогичными превращениями предшественников обладает рядом существенных преимуществ перед прямой сополимеризацией, главными из которых являются: дешевизна сырья, равномерность распределения функциональных групп вдоль цепи, отсутствие микроблочности и примесей гомополимеров. При правильном подборе условий способ позволяет получать сополимеры, в которых полностью отсутствуют имидизованные звенья,

присутствие которых в продукте повышают температуру стеклования и затрудняют переработку [17, 24-26, 322-326, 370].

2.1.2.1 Изучение закономерностей гомогенного щелочного гидролиза полиакрилонитрила и нахождение условий образования как двойных сополимеров акрилонитрила с акриловой кислотой АН-АК, так и тройных сополимеров АН-АА-АК, содержащих звенья акрилонитрила, акриламида и акриловой кислоты

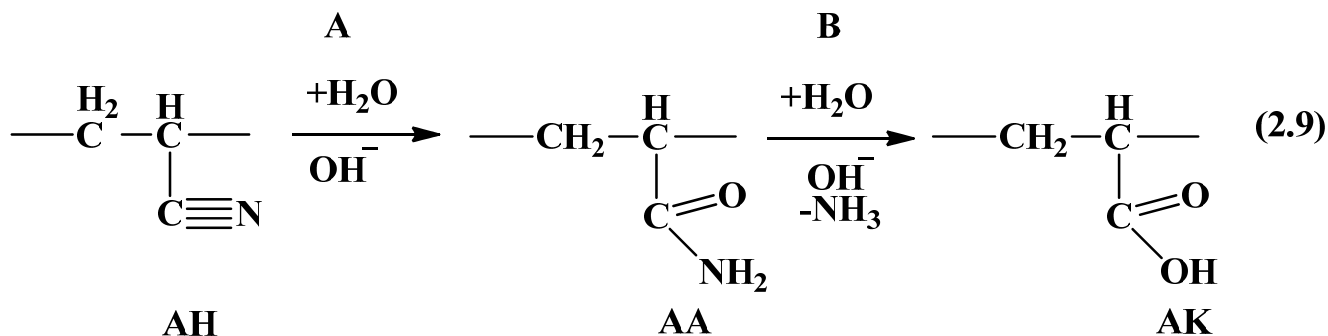
Сополимеры получали способом гомогенного щелочного гидролиза полиакрилонитрила ПАН в растворах роданида. В качестве сырья использовали непосредственно прядильные растворы ПАН в роданиде натрия и дешевые прядильные отходы волокна неотмытого от остатков прядильного раствора $M_w = 450-550$ кДа $n=1,8-2,2$. В качестве альтернативного, более качественного, сырья использовали отмытую водную суспензию высокомолекулярного ПАН после дисперсионной полимеризации $M_w = 650-1100$ кДа $n=2,5-3,0$.

Состав сополимера, химическое строение основной цепи, а значит и свойства конечного материала определяются условиями реакции и основностью гидролизующего агента. Изучение закономерностей щелочного гомогенного гидролиза ПАН и путей его контроля и посвящена настоящая глава.

Гидролиз ПАН водным раствором NaOH хорошо изучен в работах Н.А.Плате и Литмоновича [134]. Реакция протекает через промежуточное образование амидина при этом бразуется двойной сополимер акриламида с акриловой кислотой АА-АК, содержащий звенья в разном соотношении в зависимости от времени реакции. В дальнейшем нами был выделен и использован безнитрильный имидизуемый сополимер АА-АК с соотношением звеньев 1:2 [326].

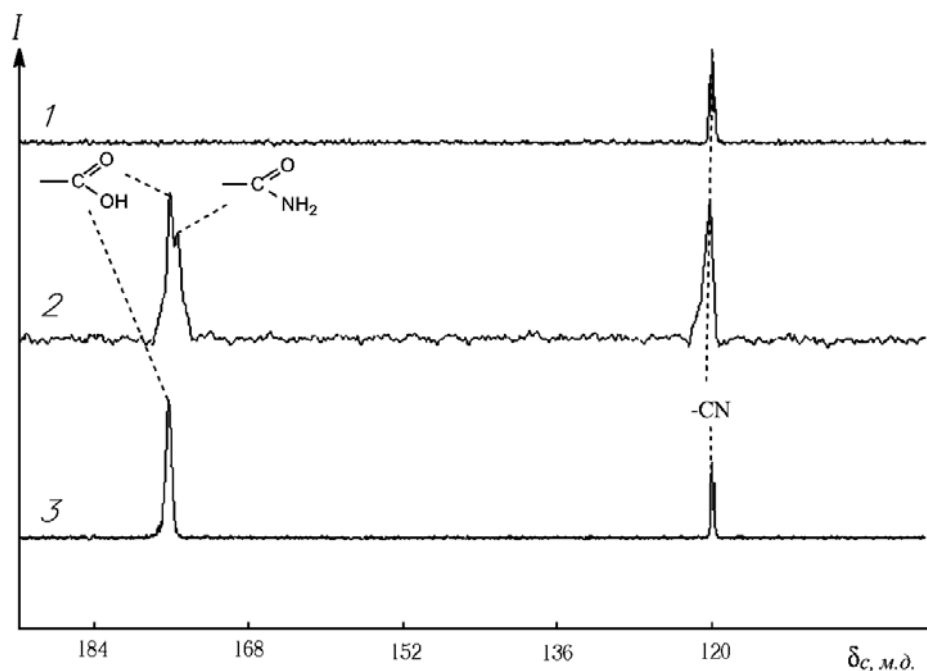
В отличие от гидролиза ПАН крепкими щелочами, гидролиз содой недостаточно изучен. Он позволил получить неожиданные и полезные результаты [325].

Оказалось, что реакция проходит через стадию промежуточного образования амида в соответствии со схемой 2.9.



Образование амидина не было выявлено, по данным ЯМР ^{13}C спектроскопии в процессе гидролиза ПАН карбонатом натрия нарастает содержание карбонильных групп акриламидных (175.32 мд) и кислотных (176.12 мд) фрагментов. Содержание нитрильных групп (119.98 мд) эквивалентно уменьшается (рисунок 42а). Спектры Фурье ИК продуктов гидролиза подтверждают образование в полимере карбоксильной (1170 см^{-1}) и амидной (1610 см^{-1}) групп (рисунок 42б).

(а)



(б)

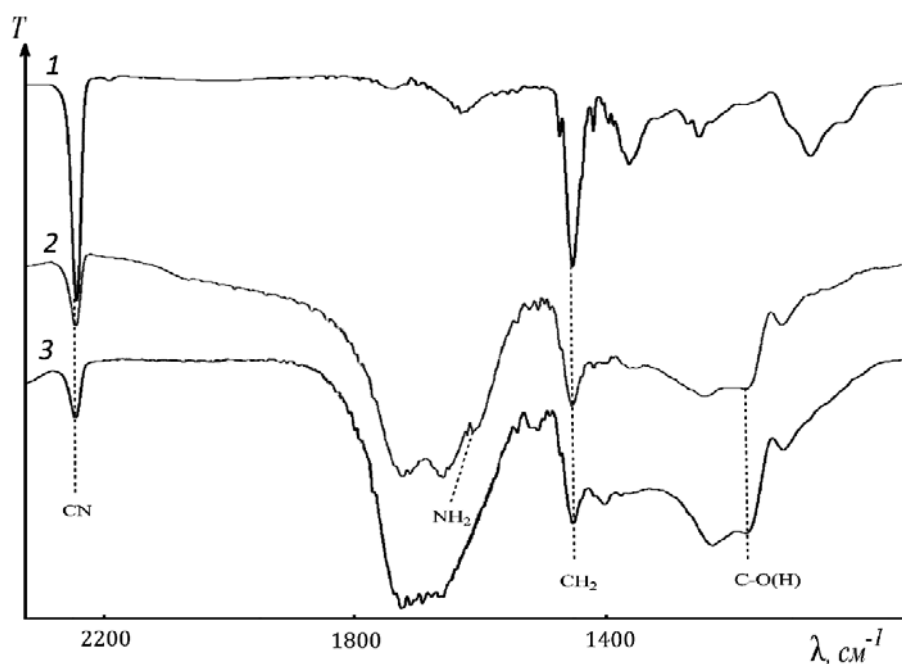


Рисунок 42 - Спектры ЯМР ^{13}C (а) и ИК (б) исходного ПАН (1), продукта его гидролиза содой при мольном соотношении ПАН : $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 1 : 2$ через 8 (2) и 48 (3) часов гидролиза

Неожиданно оказалось, что зависимость остаточного содержания нитрильных групп в сополимере от времени гидролиза носит предельный характер. В процессе гидролиза оно уменьшается экспоненциально и достигает минимального значения 38 %, которое не зависит от соотношения ПАН : Na_2CO_3 (рисунок 43).

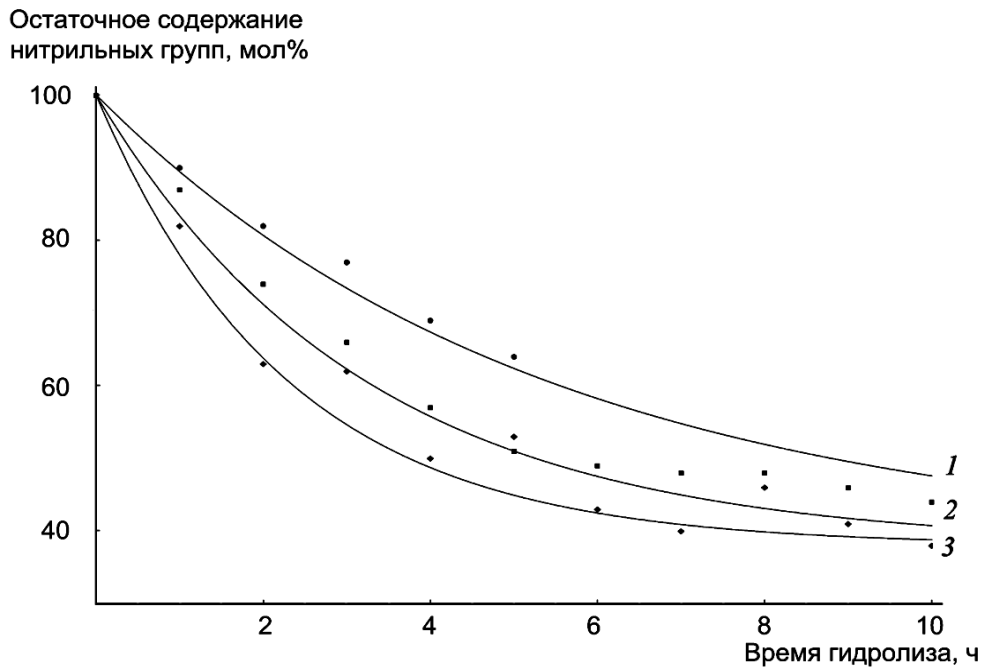


Рисунок 43 - Зависимость содержания нитрильных групп в сополимере от времени гидролиза. Массовое соотношение ПАН : $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 1 : 1$ (1), $1 : 1.5$ (2) и $1 : 2$ (3). Точки – экспериментальные данные

При этом содержание карбоксильных групп в сополимере в процессе гидролиза увеличивается. Через 8 часов реакции при соотношении ПАН : $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 1 : 2$ оно вырастает до 42 %, а через 48 часов достигает максимального значения 62 % и в дальнейшем практически не меняется (рисунок 44, кривая 1).

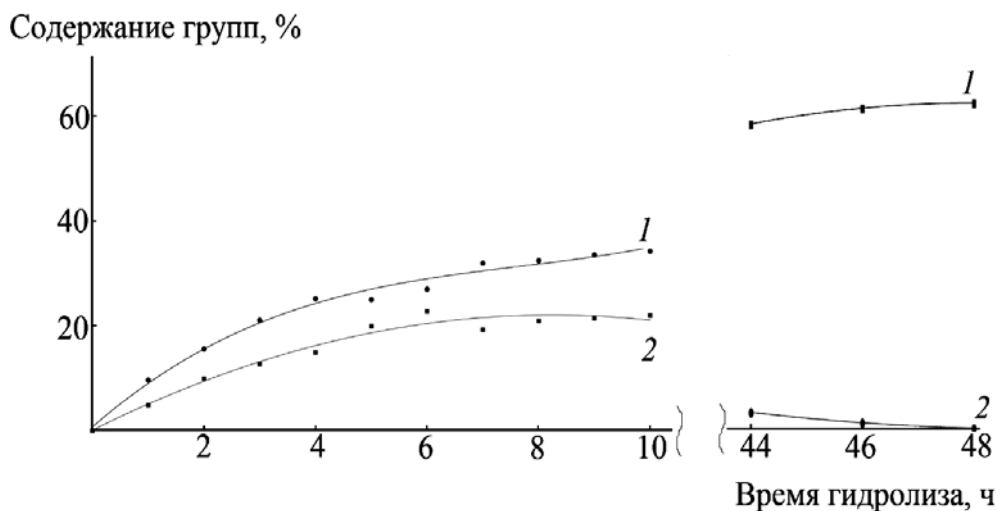
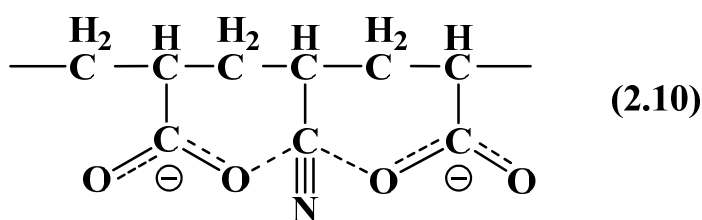


Рисунок 44 - Зависимость содержания карбоксильных (1) и амидных групп (2) в сополимере от времени гидролиза ПАН . Соотношение ПАН : $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 1 : 2$

Соответственно содержание амидных групп в сополимере увеличивается, проходит через максимум, а потом снижается. Через 8 ч гидролиза продукт содержит 20 % амидных групп, затем их содержание постепенно снижается вплоть до полного исчезновения (рисунок 44, кривая 2).

Через 8 ч гидролиза продукт представляет собой тройной сополимер с соотношением звеньев АН-АА-АК равным 2 : 1 : 2, который при дальнейшем гидролизе через 48 ч превращается в двойной сополимер АН-АК с соотношением звеньев 1 : 2, соответственно. Дальнейшее увеличение времени реакции не приводит к изменению состава. Амидные группы, образовавшийся на первой стадии, постепенно гидролизуются до кислотных и конечный продукт содержит только нитрильные и карбоксильные заместители. Таким образом, общая скорость первой стадии реакции (схема 2.9, стадия А) определяется скоростью расходования нитрильных групп в реакции. Скорость второй стадии (схема 2.9, стадия Б) – скоростью расходования амидных групп, равной скорости образования кислоты.

Экспериментально подтвержденный факт предельного характера зависимости остаточного содержания нитрильных групп от времени гидролиза в совокупности с результатами спектральных исследований структуры образовавшихся сополимеров позволяет предположить, что часть нитрильных групп в процессе гидролиза оказывается дезактивированной соседними с ними карбоксильными группами (схема 2.10). Следует заметить, что вследствие вращения функциональных групп вокруг одинарной связи, эффект является динамическим. Нитрильные группы, дезактивированные в результате таких динамических взаимодействий, в условиях процесса не гидролизуются [17].



Для подтверждения этого предположения провели краткие кинетические исследования этой реакции.

Дисперсионный анализ экспериментальных данных подтвердил существенность различий в содержании нитрильных групп, определенных спектральными методами на основе Фурье ИК-спектроскопии с последующей лоренцевской аппроксимацией аналитических полос поглощения. Доверительный интервал определения составил 5 % при величине доверительной вероятности 95%.

Содержание нитрильных групп в полимере φ уменьшается в процессе гидролиза экспоненциально. По достижении степени конверсии 62 % гидролиз замедляется, и дальнейшие измерения содержания остаточных нитрильных групп не обнаруживают существенного различия в измеряемом параметре (рисунок 43) [17, 26, 325, 370].

Кинетическое рассмотрение реакции осуществляли на основании результатов спектральных исследований и следующих допущений:

1. Количество «изолированных» групп прямо пропорционально количеству прореагировавших и превратившихся в кислотные;
2. Гидролиз происходит в условиях большого избытка соды, поэтому ее концентрация остается постоянной в ходе реакции;
3. Полярные взаимодействия нитрильных групп с роданид-ионом являются полностью обратимыми, причем энергия взаимодействий не влияет на кинетику процесса.

Скорость гидролиза нитрильных групп можно описать следующим общим уравнением:

$$-\frac{dc_{\text{CN}}}{dt} = k(c_{\text{CN}} - c_{\text{CN}_{\text{блок}}}) \cdot c_{\text{Na}_2\text{CO}_3}^n, \quad (2.1)$$

Где:

c_{CN} – концентрация нитрильных групп в момент времени t , моль/л;

$c_{CN_{\text{блок}}}$ – концентрация изолированных нитрильных групп в момент времени t , моль/л;

$c_{Na_2CO_3}$ – концентрация соды, моль/л;

k – истинная константа скорости гидролиза, л/(моль ч);

n – порядок реакции по соде.

С учетом вышеизложенных допущений формула примет вид

$$-\frac{dc_{CN}}{dt} = k' \cdot \{c_{CN} - a \cdot (c_{CN_0} - c_{CN})\}, \quad (2.2)$$

где c_{CN_0} – начальная концентрация нитрильных групп, моль/л;

k' – константа скорости гидролиза по нитрильным группам псевдопервого порядка, ч⁻¹;

a – эмпирическая константа $a=0.62$, определяемая содержанием негидролизующих нитрильных групп в полимере и независящая от конверсии. Константа рассчитывается по формуле (2.3) для условия, когда $\varphi = 0,38$ при «бесконечном» времени реакции (предел, к которому стремятся кривые на рисунок 43)

$$\varphi_{\infty} = \frac{a}{1+a} = 0,38 \quad (2.3)$$

После интегрирования уравнение (2.2), получим

$$c_{CN} = \frac{c_{CN_0} \{a + e^{-k'(1+a)t}\}}{1+a}, \quad (2.4)$$

Далее получаем

$$\varphi = \frac{c_{CN}}{c_{CN_0}} = \frac{a + e^{-k'(1+a)t}}{1+a}, \quad (2.5)$$

где φ – доля непрореагировавших групп в момент времени t .

Расчетные аппроксимации зависимости (линии на графике рисунок 43) хорошо согласуются с экспериментальными данными (точки на графике рисунок 43).

Дополнительно провели исследования зависимости константы скорости гидролиза нитрильных групп при разном соотношении ПАН: Na_2CO_3 . Результаты подтвердили, что частный концентрационный порядок по соде первый (рисунок 45). С учетом концентрации соды кинетика гидролиза описывается уравнением второго порядка, при этом истинная константа скорости гидролиза ПАН при 105°C равна $k=0,059$ л/моль ч.

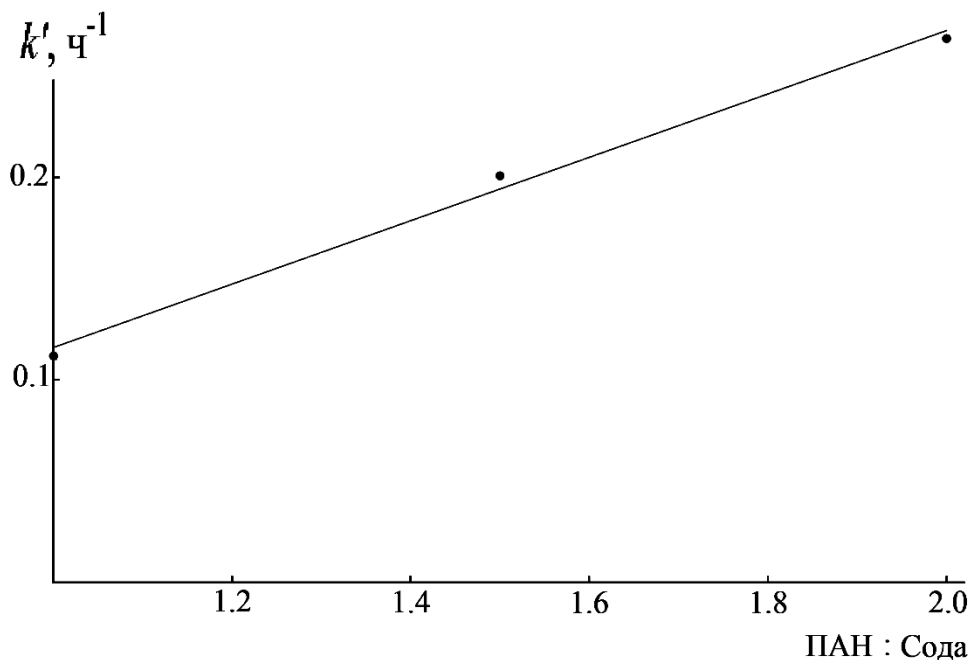


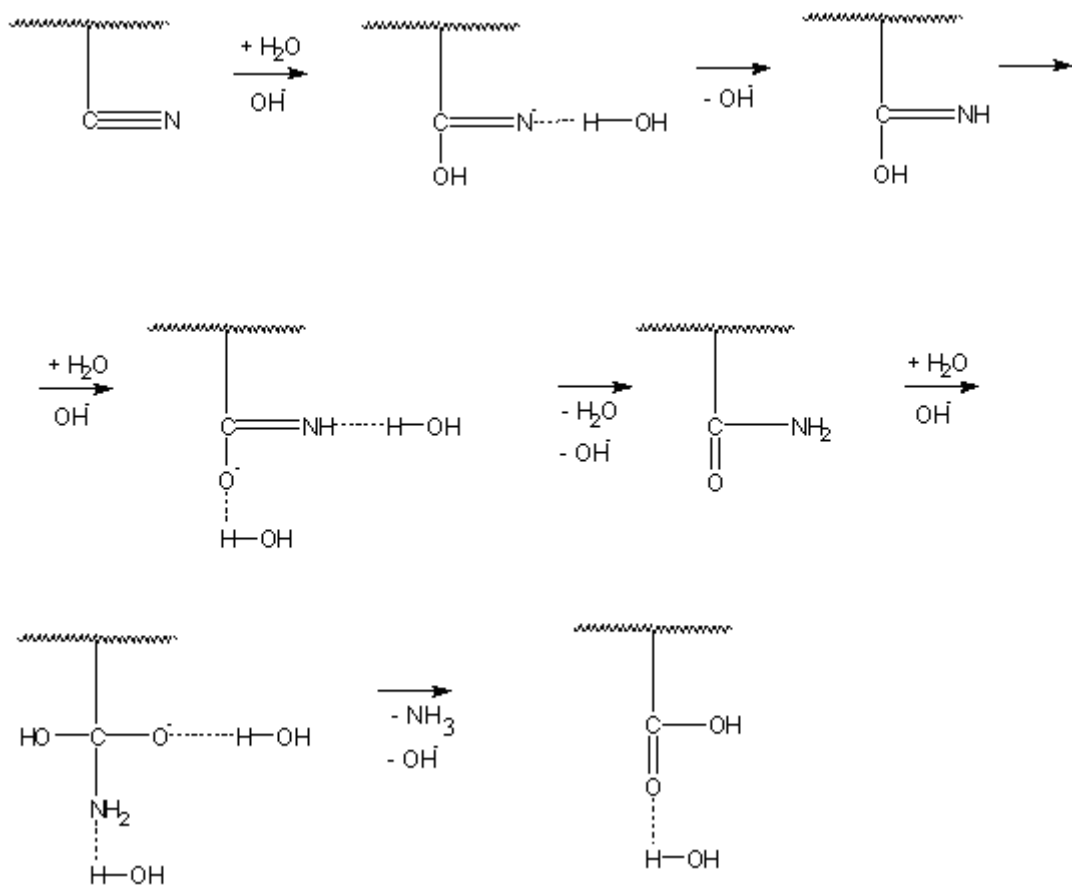
Рисунок 45 - Зависимость константы скорости реакции по нитрильным группам псевдопервого порядка k' от соотношения ПАН : Na_2CO_3 , $T = 105^\circ\text{C}$

Таким образом, в условиях большого избытка соды в реакции ее концентрация постоянна в процессе гидролиза, а кинетика процесса описывается

уравнением псевдопервого порядка с наличием предельного значения конверсии нитрильных групп. Конверсия не может превышать 62 % и, соответственно, 38 % нитрильных групп не могут быть израсходованы.

Предполагаемой причиной такого явления может быть недостаточная основность карбоната вследствие чего равновесной концентрации гидроксид ионов недостаточно для разрушения комплекса нитрил-кислота (схема 2.10). Кроме того, карбонат менее основен, чем образующийся на второй стадии реакции аммиак, а это вызывает изменение механизма реакции, которая протекает без промежуточного образования амидина, которое имеет место при гидролизе с использованием крепких щелочей (NaOH).

Таким образом механизм гидролиза содой предполагает первоначальную атаку углеродного атома нитрильной группы OH^- ионом с последующей цепью превращений в соответствии со схемой 2.11 [54]:



Продуктом первой стадии гидролиза является амид, который затем гидролизуется до кислоты с выделением аммиака. Образующийся при гидролизе содой, аммиак находится преимущественно в протонированном состоянии в виде ненуклеофильного иона аммония NH_4^+ , так как аммиак – более сильное основание с $\text{pK}_b = 1,76$ по сравнению с карбонатом натрия, для которого $\text{pK}_b = 3,67$. Единственной нуклеофильной частицей способной разрушить комплекс кислота-нитрил (схема 2.10) остается гидроксид анионов OH^- , однако атака анионом нитрильных групп, экранированных кислотными, сильно затруднена из-за электростатического отталкивания, реакция останавливается, и кинетическая зависимость конверсии от времени приобретает предельный характер (рисунок 43) [325, 370].

Второй стадией гидролиза содой является превращение амидных групп в кислотные. Скорость гидролиза нитрильных и амидных групп существенно не отличается, поэтому в ходе реакции происходит одновременное накопление амидных и кислотных групп. Убывание относительного содержания амидных групп в результате их превращения в кислотные становится заметным только после 8 ч гидролиза. При этом содержание амидных групп в полимере непрерывно меняется, достигает максимума через 8 ч гидролиза. Затем их содержание постепенно понижается вплоть до полного исчерпания (рисунок 44, кривая 2). Максимальное содержание амидных групп составляет около 20 % и после 8 ч гидролиза продукт фактически представляет собой тройной сополимер с соотношением звеньев АН-АА-АК равным 2:1:2, который через 48 ч превращается в двойной сополимер АН-АК с соотношением звеньев 1 : 2 соответственно (рисунок 46).

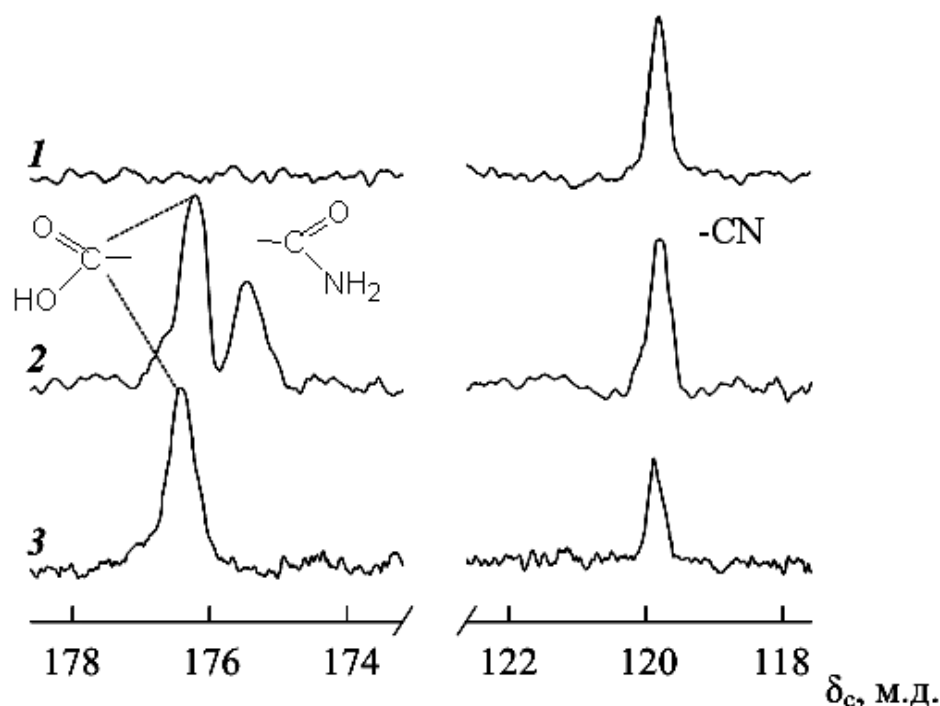


Рисунок 46 - Спектры ЯМР ^{13}C исходного ПАН (1) и продуктов его гидролиза при мольном соотношении ПАН : сода = 1 : 2 за 8 (2) и 48 ч (3)

Наличие взаимодействий между соседними группами нашло свое отражение и в структуре основной цепи продукта гидролиза. Образующийся через 8 часов реакции продукт неполного гидролиза содой содержит все три типа звеньев АН-АА-АК, 2:1:2. В его углеродном спектре отсутствует мультиплетность сигналов нитрильной и карбонильной групп, характерные для статистических сополимеров подобного типа. Это свидетельствует в пользу выраженной тенденции к чередованию функциональных групп вдоль основной цепи смешанного тройного сополимера АН-АА-АК указанного состава (рисунок 42а, кривая 2).

При гидролизе ПАН водным раствором щелочи с $\text{pH} \geq 10$ по мере возрастания концентрации аммиака в реакционной среде (схема 2.9, стадия Б) гидролиз в значительной части протекает через стадию образования амидина, как это описано в литературе, до почти полного исчерпания нитрильных групп. При этом в отличие от гидролиза содой, в растворе велика концентрация аммиака в непротонированном виде. Он, как более сильный нуклеофил, вступает в конкурентное взаимодействие с кислотными группами и вытесняет нитрил из

комплекса (схема 2.10) подавляя таким образом ингибирующее влияние кислотных групп. Поэтому в случае гидролиза водной NaOH реакция проходит до конца и нитрильных групп в продукте не остается [370].

2.2 Синтез акриловых безнитрильных сополимеров СПЛ-КА, содержащих кислотные и амидные группы полимераналогичными превращениями

Сополимеры акриламида с акриловой кислотой АА-АК синтезировали гидролизом высокомолекулярных ($M_w=200-3500$ кДа) полиакриламида ПАА и полиакрилонитрила ПАН водным раствором щелочи (NaOH). ПАН гидролизovali как в гомогенных условиях в растворе роданида, так и в гетерогенных в суспензии в 10 % водной NaOH. Выбор высокомолекулярных полимеров предшественников продиктован высокими требованиями к прочностным свойствам полиакрилимидных пеноматериалов, получаемых на последней стадии термолиза имидизуемых безнитрильных сополимеров типа СПЛ-КА. Суспензия ПАН, гидролизованная водным раствором щелочи, является крупнотоннажным промышленно выпускаемым продуктом, реализуемым под торговой маркой «Гипан». Продукт представляет собой 10 % раствор сополимера АА-АК в щелочной воде. По данным Фурье ИК в нем практически отсутствуют нитрильные заместители. Их содержание не превышает 3-7 мольных%. Исходное содержание в продукте щелочи NaOH - 0,7 моль на 1 моль исходного ПАН. В конечном продукте она содержится в основном в виде карбоната. Мольный состав этого сополимера не регламентируется и поэтому его имидизуемость плохо поддается контролю [326, 370].

2.2.1 Синтез сополимеров акриламида с акриловой кислотой АА-АК гомогенным и гетерогенным гидролизом полиакрилонитрила ПАН водной щелочью

Гомогенный гидролиз ПАН водным раствором щелочи при $\text{pH} \geq 10$ проводили в растворе роданида в условиях аналогичных реакции с карбонатом натрия. При возросшей основности среды меняется механизм гидролиза. В отличие от реакции с содой, процесс протекает через стадию образования амидина, как это описано в литературе, до практически полного исчерпания нитрильных групп.

Гидролиз в гетерогенных условиях вели в суспензии ПАН, полученного суспензионной радикальной полимеризацией акрилонитрила в водной среде. Высокомолекулярный полимер с $M_w=950$ кДа гидролизовали водной щелочью без выделения из суспензионной среды. Низкая начальная вязкость суспензии позволяет повысить молекулярную массу исходного полимера, однако в процессе гидролиза и образования водорастворимого продукта вязкость резко возрастает. ПАН с $M_w>1000$ кДа гидролизовать не удается, так как среда теряет гомогенность при перемешивании обычными устройствами и появляются локальные перегревы. При такой обработке ПАН щелочью с мольным соотношением $[\text{ПАН}] : [\text{NaOH}] = 1 : 0,7$ и температуре 75°C через 10 ч образуется двойной сополимер АА-АК с мольным соотношением звеньев $1 : 2$. Остаточное содержание нитрильных групп в продукте составляет по данным ИК-спектроскопии не более 5 %.

В Фурье ИК-спектре сополимера АА-АК, полученного гидролизом ПАН водным раствором щелочи независимо от способа синтеза, присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний нитрильной группы при 2244 см^{-1} , а также карбонильной группы в акриловой кислоте при 1720 см^{-1} и полоса валентных колебаний карбонила в акриламиде при 1660 см^{-1} (рисунок 47).

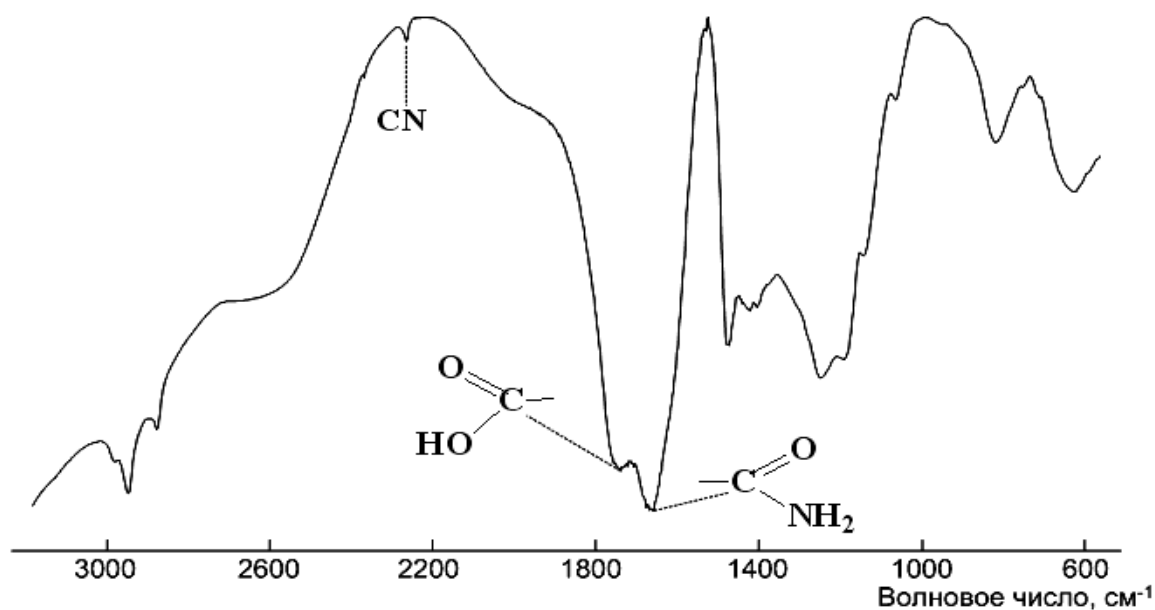


Рисунок 47 - Фурье ИК-спектр сополимера АА-АК полученного гидролизом ПАН водной щелочью

В спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 48) этого же сополимера присутствуют только сигналы углеродов карбоксильной 180,6 м.д. и амидной 179,4 м.д. групп. Также на спектре присутствуют сигналы CH_2 и CH групп при 34,6 и 42,8 м.д. соответственно. Сигнал углерода нитрильной группы, обнаруженной в ИК-спектре сополимера, на спектре ЯМР ^{13}C не найден, что свидетельствует о незначительном его содержании в сополимере. Спектр сополимера, полученного в гомогенных условиях в растворе роданида, не имеет принципиальных отличий.

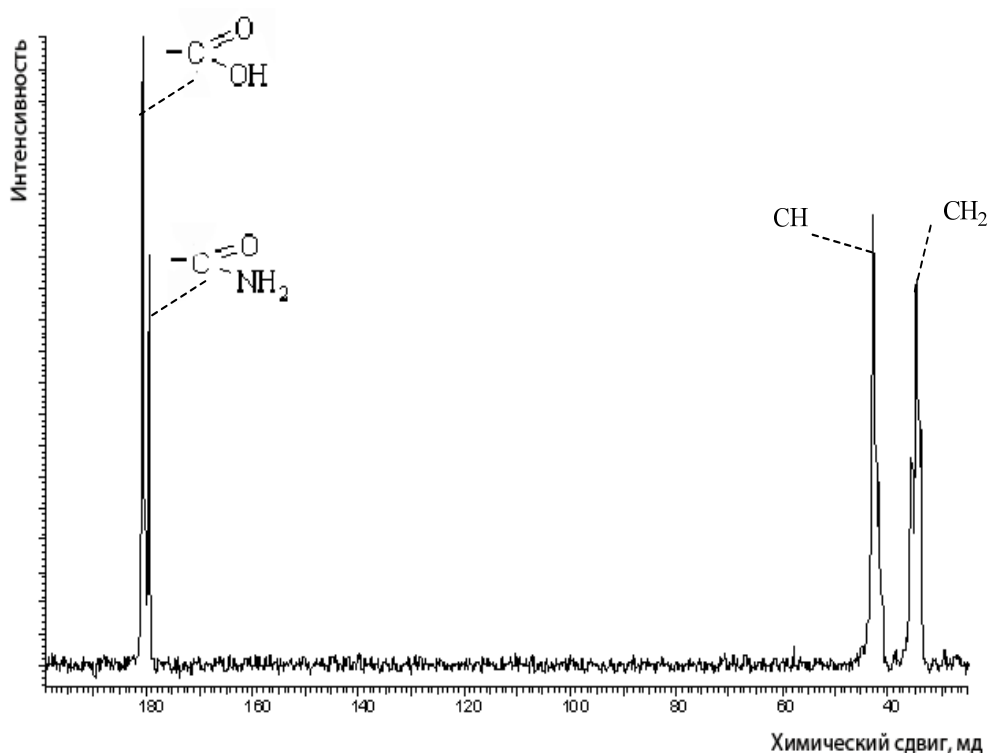


Рисунок 48 - ^{13}C ЯМР-спектр сополимера АА-АК, полученного гидролизом суспензии ПАН при мольном соотношении ПАН : NaOH = 1 : 0,7 за 10 ч, $T = 75^\circ\text{C}$

Состав сополимеров определяли по спектрам ЯМР ^{13}C и по данным Фурье ИК. Расчет интегральных интенсивностей разных типов карбонильных сигналов проводили с использованием программы ACDLabs 10. При гидролизе ПАН щелочью с мольным соотношением [ПАН] : [NaOH] = 1 : 0,7 и температурой 75°C , образуется двойной сополимер АА-АК с мольным соотношением звеньев 1 : 2. Остаточное содержание нитрильных групп в сополимере не превышает 3-5 мольных % [370].

2.2.2 Синтез сополимеров акриламида с акриловой кислотой АА-АК щелочным гомогенным гидролизом высокомолекулярного полиакриламида ПАА

Высокие требования предъявляемые к прочностным характеристикам пеноматериалов для аэрокосмической промышленности требует дальнейшего

повышения молекулярной массы исходных сополимеров. Гомогенный щелочной гидролиз высокомолекулярного ПАН затруднителен вследствие ограничений в растворимости. Полимер с $M_w > 500$ кДа растворим только в диметилформамиде. В нем невозможно проводить щелочной гидролиз. Высокомолекулярный имидизирующийся сополимер АА-АК получали щелочным гидролизом водорастворимого полиакриламида ПАА с $M_w = 3500$ кДа (схема 2.9, реакция Б).

Состав сополимера полностью определяется условиями реакции: температурой и временем гидролиза, а также концентрацией ПАА в растворе и количеством гидролизующего агента. Оптимальная степень гидролиза достигается при $70\text{ }^\circ\text{C}$, равномольном соотношении ПАА : NaOH и общей концентрации ПАА в растворе менее 1 %. После 3 часов гидролиза образуется сополимер АА-АК с равномольным соотношением амидных и кислотных звеньев. Кипячение реакционной смеси ускоряет гидролиз и через час сополимер содержит уже 60 – 65 мольных % звеньев АК и, соответственно только 35 – 40 % звеньев амида. Результаты гидролиза ПАА при равномольном соотношении полимер – щелочь и концентрации в растворе 2,5 % представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Состав сополимера АА-АК в зависимости от условий гидролиза

Сополимер	Температура, $^\circ\text{C}$	Время гидролиза, ч	Состав сополимера АА/АК, мол. %	
			по ИК	по ЯМР
1	100	1	34:66	35:65
2	100	3	30:70	27:73
3	100	10	22:78	23:77
4	70	1	52:48	53:47
5	70	3	48:52	45:55
6	70	10	41:59	35:65
7	50	1	70:30	72:28
8	50	3	65:35	64:36
9	50	10	62:38	60:40

Фурье ИК-спектры наглядно подтверждают уменьшение содержания амидных и возрастание содержания кислотных групп в сополимере при гидролизе (рисунок 49).

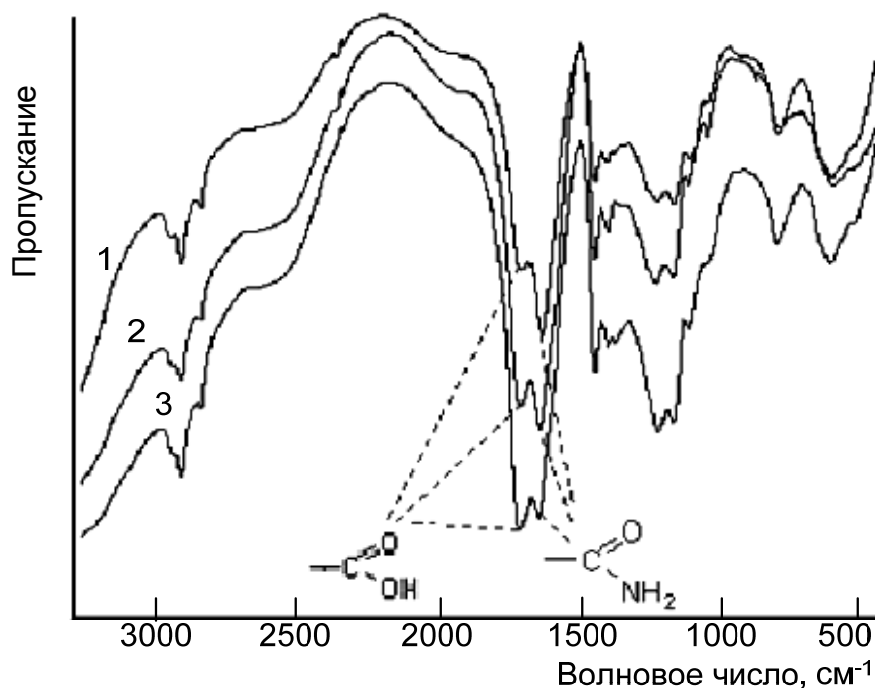


Рисунок 49 - ИК-спектры гидролизованного ПАА со степенью гидролиза 36 % (1), 48 % (2) и 52 % (3)

В ИК-спектрах сополимеров присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы карбоксильных 1720 см^{-1} и амидных 1660 см^{-1} фрагментов, а также валентные и деформационные колебания CH_2 и CH групп в области 3000 см^{-1} и 1452 см^{-1} соответственно (рисунок 49). Степень гидролиза по данным ИК-спектроскопии определяли по соотношению интенсивности полос поглощения колебаний двух различных карбонильных групп относительно внутреннего стандарта – полосы поглощения деформационных колебаний CH_2 группы основной цепи сополимера.

Состав сополимеров и степень гидролиза дополнительно рассчитывали исходя из данных ЯМР ^{13}C спектроскопии. Интегрировали сигналы атомов углерода с близкими временами релаксации. Состав рассчитывали по соотношению

интегральных интенсивностей сигналов углеродов амидного (179,9 м.д.) и кислотного (183,4 м.д.) фрагментов (рисунок 50) [370].

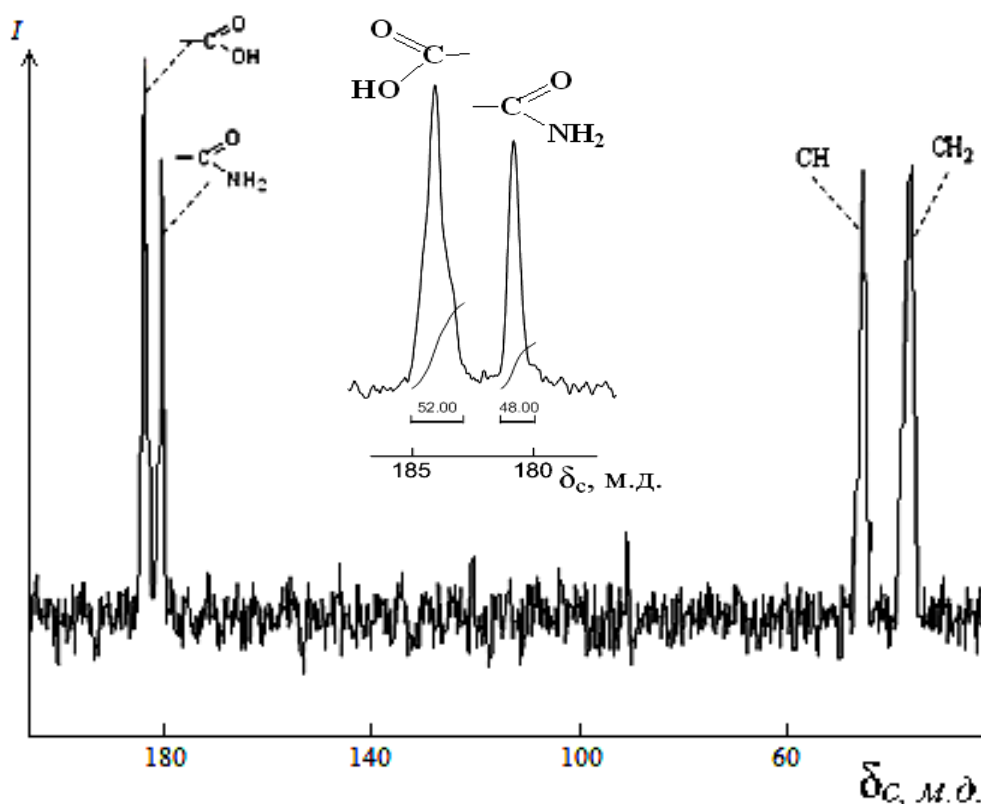


Рисунок 50 - ^{13}C ЯМР-спектр гидролизованного ПАА со степенью гидролиза 52%

2.3 Молекулярно-массовые характеристики и фракционная однородность сополимеров СПЛ-КА, СПЛ-КН и СПЛ-КАН, полученных полимераналогичными превращениями из полиакриламида ПАА и полиакрилонитрила ПАН

Карбонат натрия не гидролизует суспензию ПАН. Щелочной гидролиз ПАН содой возможен только в достаточно мягких условиях в гомогенной среде. Заметной деструкции основной цепи не наблюдается и процесс практически не влияет на молекулярно-массовые характеристики сополимера, однако высокая вязкость растворов ограничивает как M_w исходного полимера, так и продукта

($M_w=500$ кДа). Использование щелочи позволяет проводить процесс в, использовать исходный ПАН с вдвое более высокой молекулярной массой ($M_w=1000$ кДа) и получать высокомолекулярный продукт, однако гетерогенность гидролиза вызывает ухудшение полидисперсности (таблица 31).

Таблица 31 - Изменение молекулярно массовых характеристик полимеров при щелочном гидролизе

Исходный полимер			Условия гидролиза	Продукт		
Тип	M_w (кДа)	n		Тип	M_w (кДа)	N
ПАН	480	-	Na_2CO_3 , раствор	АН-АК	450	1,8
ПАН	950	-	NaOH, суспензия	АА-АК	710	2,4
ПАА	3500	2.4	NaOH, раствор	АА-АК	2220	2,6
Rohacell					1060	2,6

Улучшение прочностных характеристик изделий из поликрилимидных пеноматериалов требует дальнейшего повышения молекулярной массы. Высокомолекулярный ПАН с $M_w > 500$ кДа трудно растворим в концентрированном роданиде натрия, растворим только в апротонных растворителях неустойчивых в сильно щелочной среде. Вследствие ограничений в растворимости ПАН, высокомолекулярный имидизующийся сополимер АА-АК получали щелочным гидролизом высокомолекулярных полиакриламидов с $M_w = 3000-5000$ кДа $n=2,3-2,8$ для которых таких ограничений нет. В таблице 31 представлен ПАА с $M_w=3500$ кДа и $n=2,4$. Этот продукт имеет вдвое большую молекулярную массу по сравнению с сополимером Rohacell компании Evonik, получаемым блочным методом и, соответственно, существенно лучшие прочностные характеристики (таблица 31).

Сополимеры, образующиеся при гидролизе в гомогенных условиях независимо от степени завершенности реакции фракционно однородны. Они имеют мономодальное молекулярно-массовое распределение близкое к

гауссовому, и распределение звеньев по цепи близкое к статистическому. В ряде случаев они имеют тенденцию к чередованию звеньев вдоль цепи (рисунок 51).

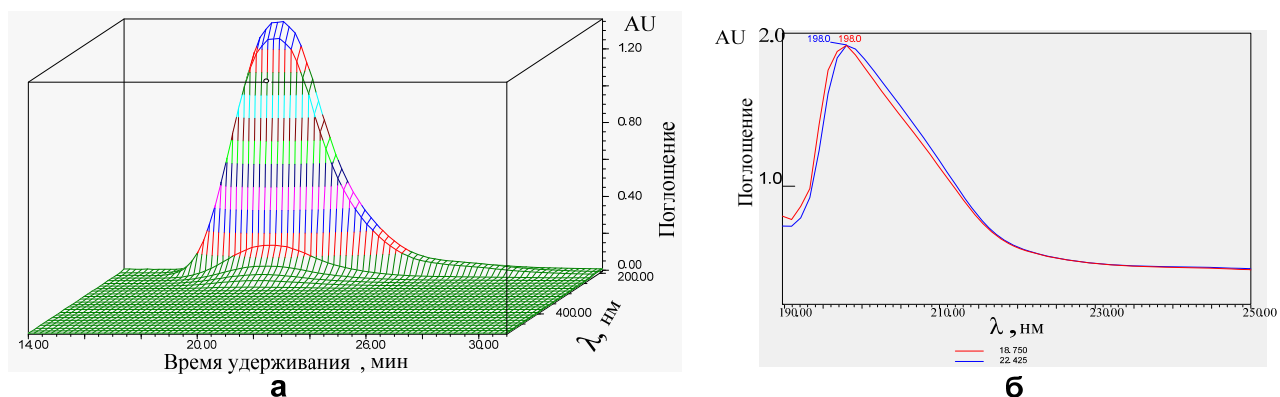


Рисунок 51 - Трехмерная гельхроматограмма (а) и наложение спектров высоко- и низкомолекулярной фракций (б) сополимера АН-АК с временем удерживания 18 и 22 минуты соответственно, полученного гидролизом ПАН в гомогенных условиях

В тех случаях, когда гидролиз проводили в гетерогенных условиях, у полимера, выделенного на ранних стадиях при низкой конверсии, наблюдается выраженная фракционная неоднородность. Низкомолекулярная фракция обогащена продуктом гидролиза - звеньями акриловой кислоты, в то время как трудно растворимая высокомолекулярная фракция содержит существенно больше звеньев акрилонитрила. На завершающих стадиях гидролиза, при высоких конверсиях, когда сополимер полностью переходит в раствор, неоднородность полностью пропадает (рисунок 52).

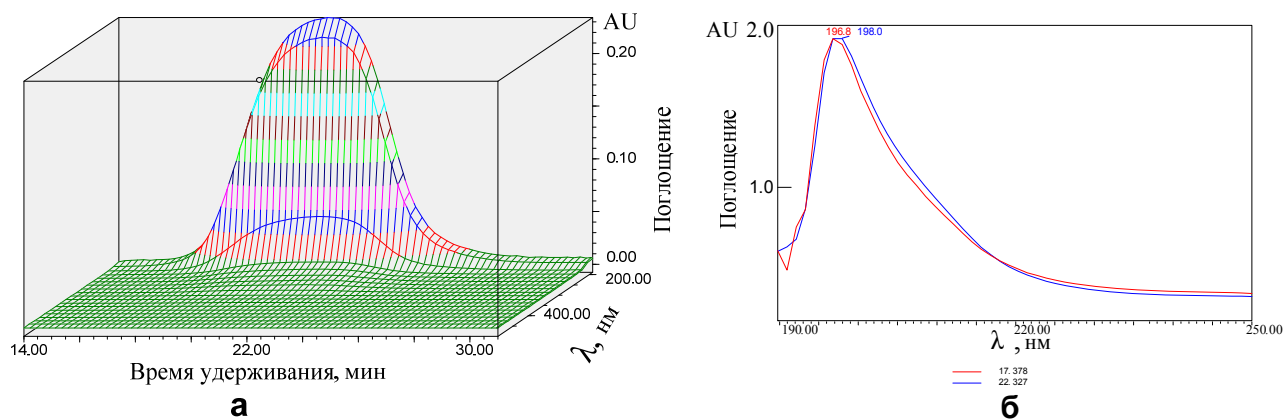


Рисунок 52 - Трехмерная гелехроматограмм (а) и наложение спектров высоко- и низкомолекулярной фракций (б) сополимера с временем удерживания 17 и 22 минуты соответственно, полученного гидролизом ПАН в гетерогомогенных условиях на начальных стадиях процесса

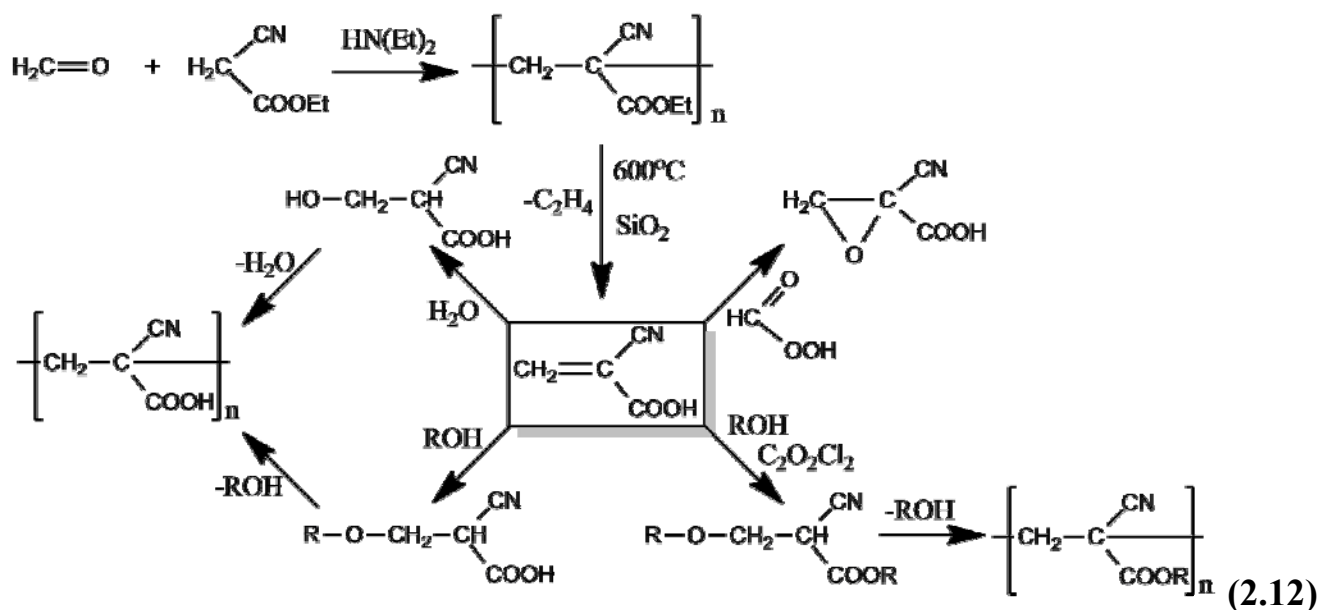
В целом щелочной гидролиз приводит к умеренному снижению молекулярной массы полимеров без значительного изменения полидисперсности и остается весьма удобным способом, позволяющим получать как безнитрильные АА-АК, и нитрилсодержащие тройные АН-АА-АК и двойные АН-АК сополимеры регулируемого состава.

2.4 Синтез сополимеров, содержащих нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома СПЛ-ЦА, синтез 2-цианакриловой кислоты (ЦАК), её эфиров, и сополимеров с этил-2-цианакрилатом

Акриловая, метакриловая кислоты и их полимеры описаны более века назад и хорошо изучены, однако 2-цианакриловая кислота и ее сополимеры до настоящего времени относятся к разряду малоизученных соединений. До недавних работ Ю.Г.Гололобова [202, 203, 212, 213, 219, 220, 230-233, 236-241, 249, 255, 251, 254-256, 272] считалось, что это неустойчивое соединение не может существовать. Новые способы синтеза 2-цианакриловой кислоты, ее

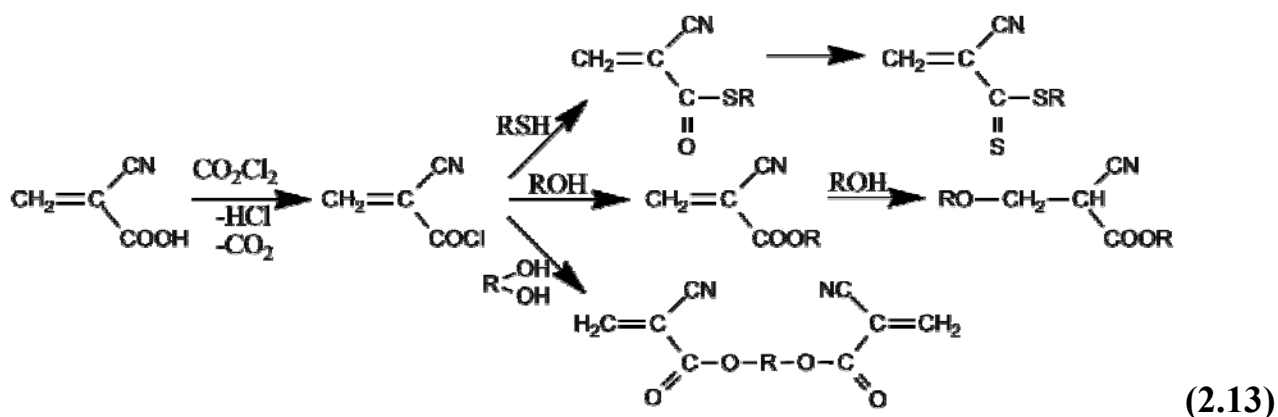
хлорангидрида, эфиров, тиоэфиров, оксиранов и аддуктов по двойной связи, разработанные в настоящей работе и описанные в патентных публикациях, открывают новые синтетические возможности и новое направление в химии цианакриловых мономеров и полимеров недоступных ранее, а также полиакрилимидобразующих полимеров на их основе [305, 327-334].

Схема синтеза, использованная в настоящем исследовании, предусматривает первоначальное получение 2-цианакриловой кислоты пиролизом олигомерной смеси продуктов конденсации формальдегида с этилцианацетатом [331]. Затем из нее получали продукты присоединения слабых нуклеофилов по двойной связи (схема 2.12) [332] либо ее хлорангидрид [330], который без выделения из реакционной смеси превращали в требуемый эфир, тиоэфир, либо в аддукт (схема 2.13). Из синтезированных таким образом мономеров получали имидзируемые гомо- и сополимеры в разных комбинациях.



Где R= Alk, Ar.

Таким способом в работе синтезирован целый ряд новых соединений включая: бисцианакрилаты, поверхностноактивные, фторированные и кремний содержащие эфиры, соединения с оксирановыми циклами в эфирном фрагменте и 2-циан-2,3-оксипропионовая кислота, содержащая оксирановый цикл вместо двойной связи (схема 2.13) [327, 372].



2.4.1 Синтез 2-цианакриловой кислоты ЦАК

В начале 90х годов бытовало мнение, что 2-цианакриловая кислота не существует. Пиролиз этилового эфира впервые упомянут в патенте компании Henkel, однако сам факт синтеза кислоты был не очевиден. В патенте не приведены ни спектры, ни другие константы кислоты. Ошибка в определении температуры плавления около 10 °С ставит под сомнение сам факт получения продукта. Фактически синтез чистой 2-цианакриловой кислоты (ЦАК) пиролитическим деалкилированием ее этилового эфира впервые осуществлен Ю.Г. Гололобовым [192, 202, 203].

В настоящей работе её получали двумя способами. Первый способ - пиролиз этил-2-цианакрилата. Второй – специально разработанный способ термической деполимеризации олигомера, продукта конденсации этилцианацетата с формальдегидом по реакции Кновенагеля, совмещенный с высокотемпературным пиролизом. Олигомер использовали из соображений технологических. Его значительно проще использовать при масштабирования синтеза, а кроме того, применение полупродукта вместо очищенной кислоты сильно удешевляет процесс.

По первому способу пиролиз этилового эфира протекает при контакте его паров с разогретой до 600 °С поверхностью SiO₂ в вакууме. Реакцию вели в

специально изготовленном кварцевом устройстве. При этом 2-цианакриловая кислота чистотой свыше 95 % была получена с выходом 98 %. На протонном спектре ЯМР ^1H (рисунок 53) исходного этил-2-цианакрилата присутствует триплет сигнала метильной группы при 1,37 м.д., квадруплет сигнала метиленовой группы при кислороде при 4,37 м.д. и сигналы характерные «акрилатные» синглетные протонов метиленовой группы при двойной связи на 6,84 м.д. и 7,17 м.д.

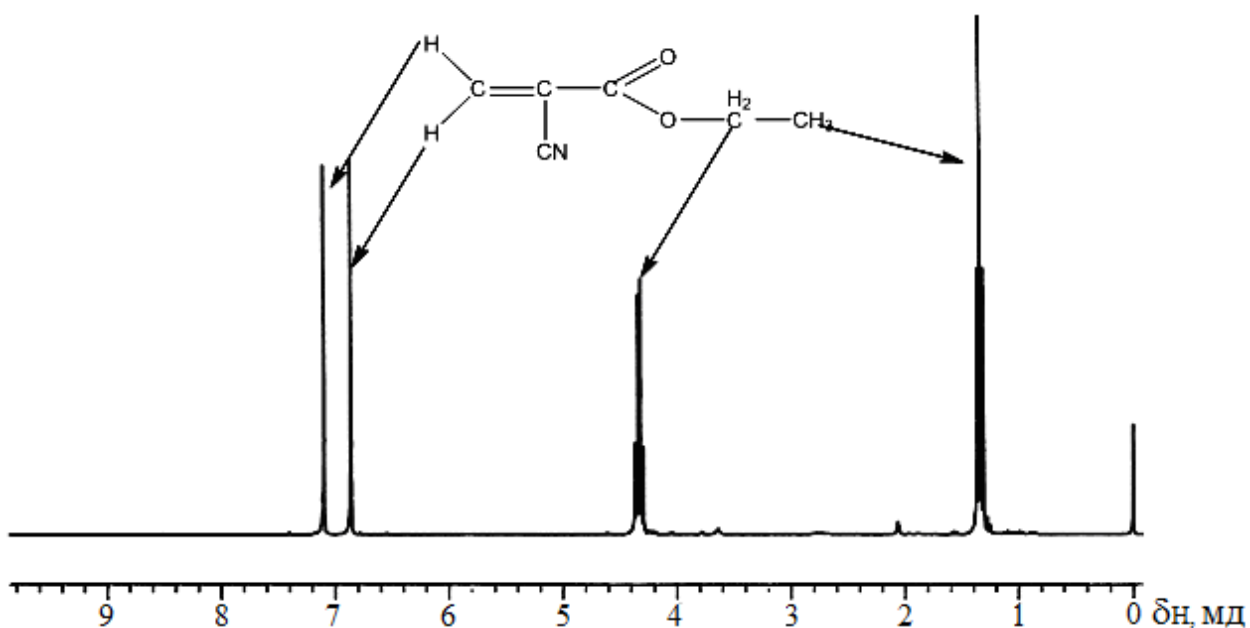


Рисунок 53 - Спектр ЯМР ^1H этил-2-цианакрилата

На протонном спектре 2-цианакриловой кислоты ЦАК (рисунок 54) присутствуют сигналы протонов метиленовой группы при 5,32 м.д. и 6,04 м.д., и сигнал протона карбоксильной группы при 7,25 м.д. Температура плавления ЦАК составила 93-94 °С.

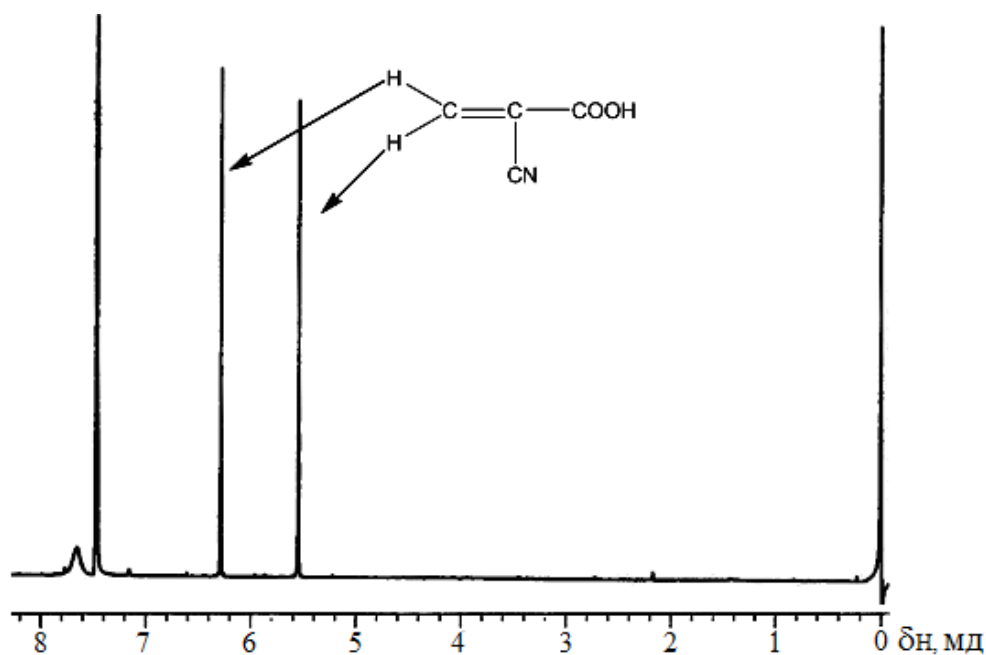


Рисунок 54 - Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты синтезированной из этил-2-цианакрилата без специальной очистки

На углеродном спектре ЯМР ^{13}C 2-цианакриловой кислоты (рисунок 55) присутствует сигналы углеродов карбоксильной группы при 166 м.д., нитрильной группы при 114 м.д., метиленовой группы при 145 м.д., и сигнал четвертичного атома углерода при 117 м.д.

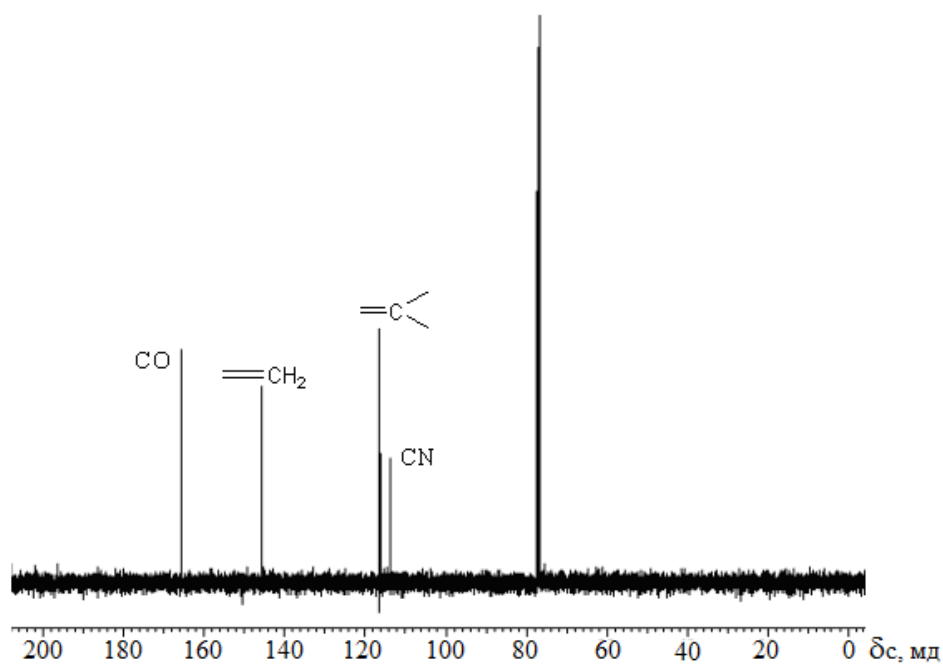
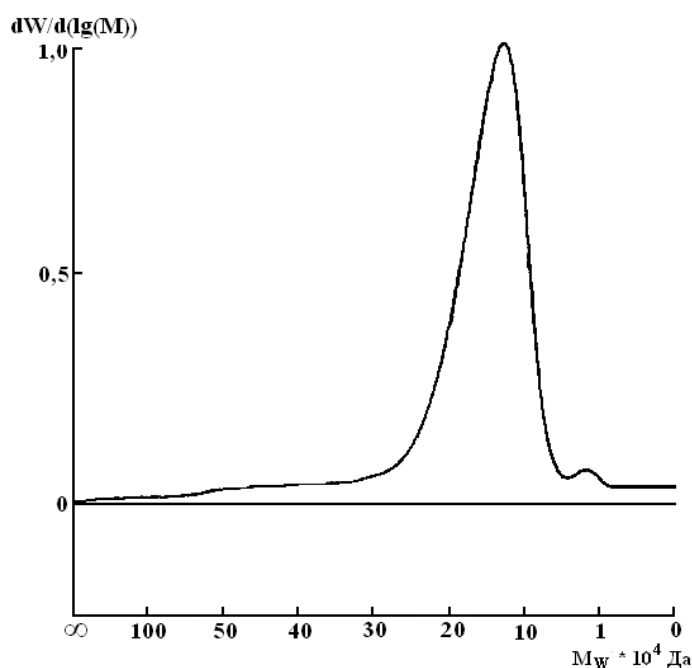


Рисунок 55 - Спектр ЯМР ^{13}C α -цианакриловой кислоты синтезированной из этил-2-цианакрилата

По второму способу пиролизу подвергали промышленный продукт первой стадии синтеза этил-2-цианакрилата олигомер, полученный конденсацией этилцианацетата с формальдегидом по реакции Кновенагеля (схема 2.13) [331].

Образующийся в реакции олигомер имеет небольшую молекулярную массу и фактически представляет смесь продуктов со степенью полимеризации до 20. Молекулярная масса, по данным ГПХ не превышает 10 кДа, а пиковая масса олигомера составила 3920 Да (рисунок 56).



Риснок 56 – Гельхроматограмма олигомера поли-2-цианакрилата, полученного конденсацией Кновенагеля. Ось X нормализованная по молекулярным массам, ось Y нормализована по весу фракций.

При использовании пилотной установки твердый олигомер можно дозировать в пиролизную зону в виде расплава, однако в лабораторных условиях его подавали в виде раствора в этил-2-цианакрилате. При приготовлении раствор содержал 30 масс. % олигомера. Выход продукта пересчитывали из расчета, что мономер этил-2-цианакрилата пиролизуется нацело с количественным выходом кислоты. При таком допущении пиролиз раствора олигомера позволяет получать 2-цианакриловую кислоту с выходом 53 % и чистотой 94 % в пересчете на его содержание в растворе. В действительности выход несколько выше.

Протонный спектр 2-цианакриловой кислоты, полученной этим способом практически идентичен спектру кислоты, полученной из этил-2-цианакрилата рисунок 57.

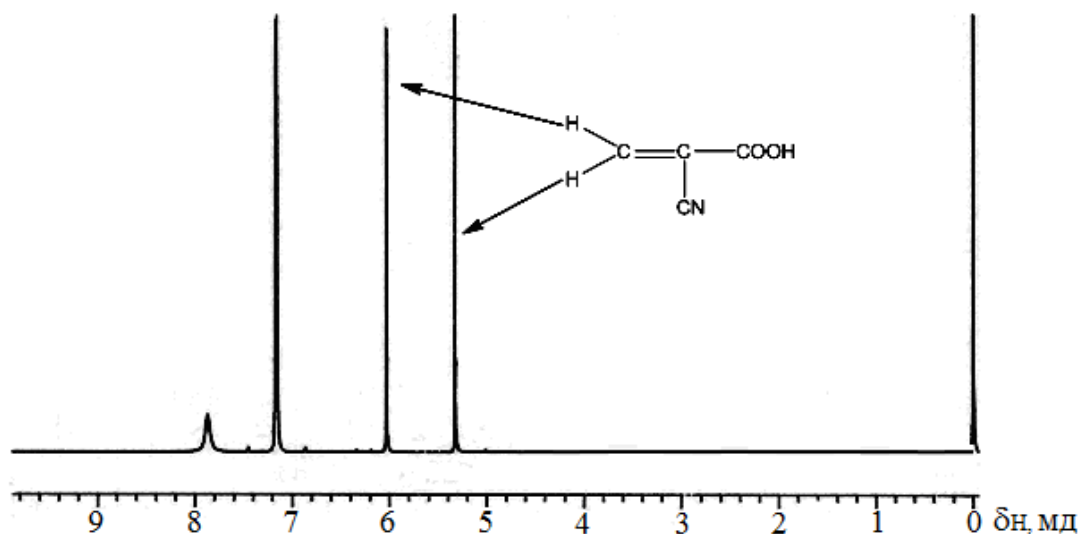


Рисунок 57 - Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты, синтезированной пиролизом раствора олигоэтил-2-цианакрилата в этил-2-цианакрилате

В качестве другого еще более дешевого исходного соединения для синтеза кислоты можно использовать отходы полимера полиэтил-2-цианакрилата, образующиеся при хранении клея «Циакрин» и остающиеся в качестве кубового остатка после очистки мономерного этил-2-цианакрилата вакуумной перегонкой. По данным ГПХ этот полимер имеет более высокую молекулярную массу. В пике молекулярно-массового распределения полимера она составила более 550 кДа (рисунок 58).

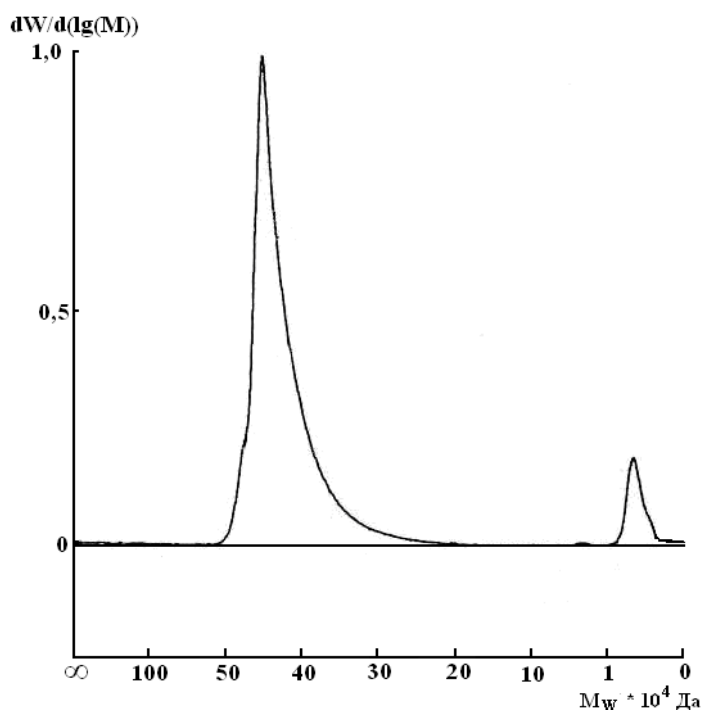


Рисунок 58 - Гельпроникающая хроматограмма полиэтил-2-цианакрилата из кубового остатка перегонки этил-2-цианакрилата. Ось X нормализована по молекулярным массам, ось Y нормализована по весу фракций.

Для того, чтобы подтвердить возможность получения ЦАК из столь высокомолекулярного продукта пиролиз вели в растворе метил-2-цианакрилата. В отличие от этиловых эфиров, метиловые не подвергаются пиролитическому деалкилированию, так как не имеют β -протона. Метил-2-цианакрилат в данном случае является инертным растворителем, в реакции он не участвует и, соответственно не искажает результаты измерения выхода продукта. При пиролизе 15 % раствора полиэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате кислота образуется с выходом чуть более 15 % и чистотой около 90 %. Повышение молекулярной массы полимера затрудняет деполимеризацию, предшествующую пиролизу и снижает, соответственно выход целевого продукта.

На спектре ЯМР ^1H исходной смеси (рисунок 59) присутствует триплет сигнала метильной группы полиэтил-2-цианакрилата при 0,91 м.д., синглетный сигнал метильной группы $-\text{OCH}_3$ метил-2-цианакрилата при 3,25 м.д., квадруплет сигнала метиленовой группы при кислороде $-\text{OCH}_2-$ при 3,84 м.д., сигнал

метиленовой группы олигомера $-\text{CH}_2-$ при 2.47 м.д. и сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи $\text{CH}_2=$ метил-2-цианакрилата при 5,58 мд и 6,28 м.д.

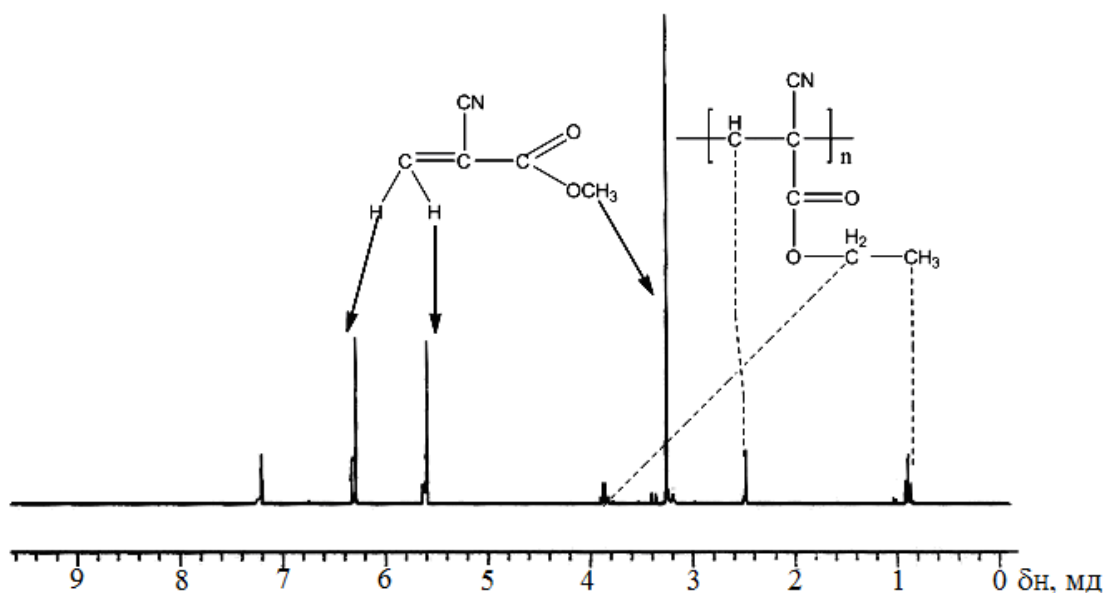


Рисунок 59 - Спектр ЯМР ^1H раствора полиэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате

Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты, полученной из раствора полиэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате (рисунок 60), в целом идентичен спектру, приведенному выше на рисунке 54.

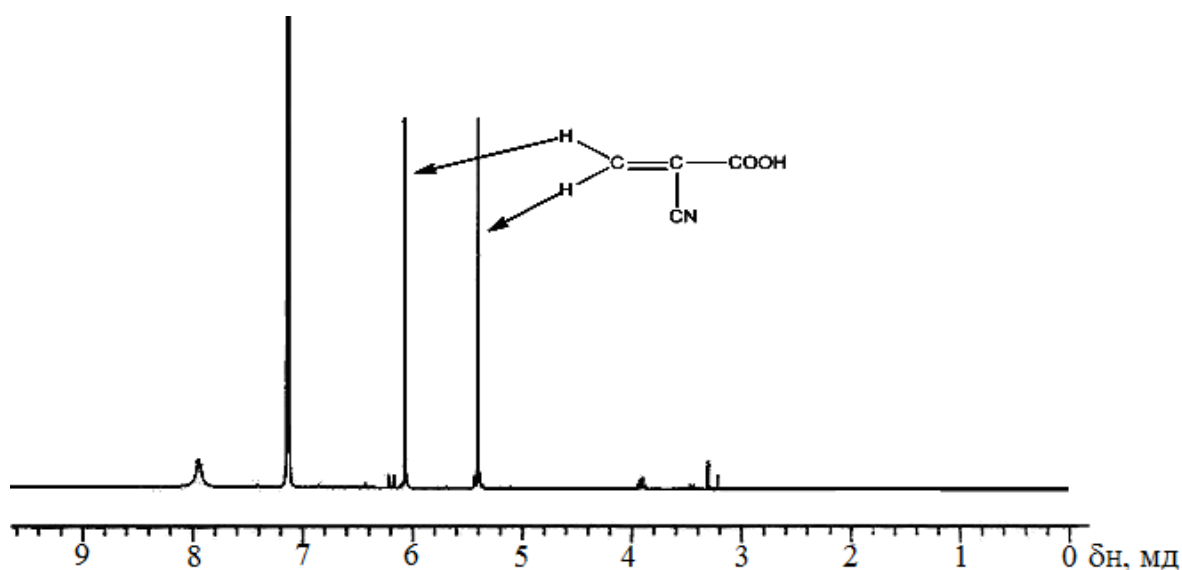


Рисунок 60 - Спектр ЯМР ^1H 2-цианакриловой кислоты синтезированной пиролизом раствора полиэтил-2-цианакрилата в метил-2-цианакрилате

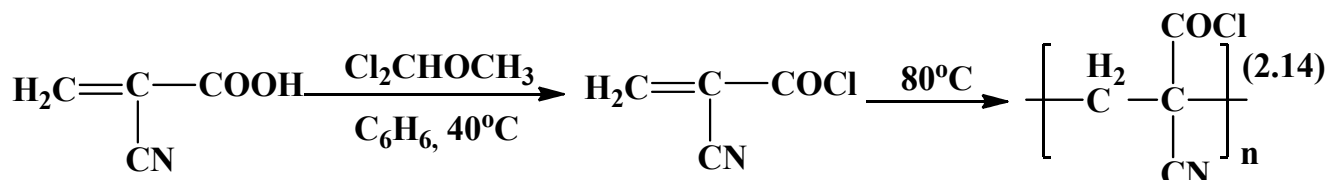
Таким образом, получение 2-цианакриловой кислоты из этил-2-цианакрилата является наиболее приемлемым лабораторным способом синтеза, позволяющим получать ЦАК с чистотой до 95 % и выходом около 98 %. Проведенные эксперименты подтвердили возможность синтеза 2-цианакриловой кислоты из полупродуктов и отходов технологии получения клея "Циакрин", однако процесс требует оптимизации с целью повышения выхода. Наиболее приемлемым сырьем для получения ЦАК представляется олигомер этил-2-цианакрилата – продукт первой стадии процесса синтеза этил-2-цианакрилата из этилцианацетата и формальдегида по реакции Кновенагеля. Выход 2-цианакриловой кислоты при пиролизе олигомера не превышает 50 %, однако он может быть существенно улучшен при соответствующей оптимизации процесса.

2.4.2 Разработка способа синтеза 2-цианоакрилоилхлорида – основного интермедиата в синтезе эфиров 2-цианакриловой кислоты

2-Цианоакрилоилхлорид впервые был получен Ю.Г.Гололобовым и И.И.Кандрором из 2-цианоакриловой кислоты в виде раствора в бензоле [192, 202, 203]. К сожалению, провести дальнейшие исследования его свойств не удалось в силу трудности лабораторной наработки 2-цианоакриловой кислоты высокотемпературным вакуумным пиролизом. Практическое использование хлорангида 2-цианакриловой кислоты для синтеза мономеров потребовало более подробного изучения его свойств и разработки новых методов синтеза, что и было сделано в настоящей работе.

В реакции с хлорирующими агентами ЦАК имеет два сайта это карбоксильная группа и двойная связь. Акцепторный нитрильный радикал частично дезактивирует карбоксильную группу в реакции хлорирования по ионному механизму. С другой стороны, наличие двух акцепторных

поляризующих заместителей при двойной связи напротив активируют ее. Это обусловило объективные трудности в поиске условий синтеза хлорангирида. Классические мягкие хлорирующие реагенты, такие как хлористый тионил SOCl_2 и бензоил хлорид, не взаимодействуют с ЦАК вовсе, ее взаимодействие с 2,3-дихлоро(метокси)метаном приводит к образованию цианоакрилоил хлорида, но с весьма низким выходом (схема 2.14).



Конверсия не превышает 35-40 %, и реакционная масса всегда содержит как продукт реакции, так и исходную кислоту, что затрудняет дальнейшие превращения и очистку продуктов этерификации, а так же существенно снижает выход эфира, получаемого на следующей стадии. Увеличение температуры синтеза приводит к полимеризации имидизации и декарбосилированию продуктов.

Взаимодействие ЦАК с сильным хлорирующим агентом – пятихлористым фосфором приводит к количественной конверсии ЦАК, однако, реакцию трудно остановить на стадии образования цианоакрилоилхлорид. Последующее хлорирование двойной связи приводит к образованию 2,3-дихлоро-2-цианопрпаноилхлорида с практически количественным выходом (рисунок 61).

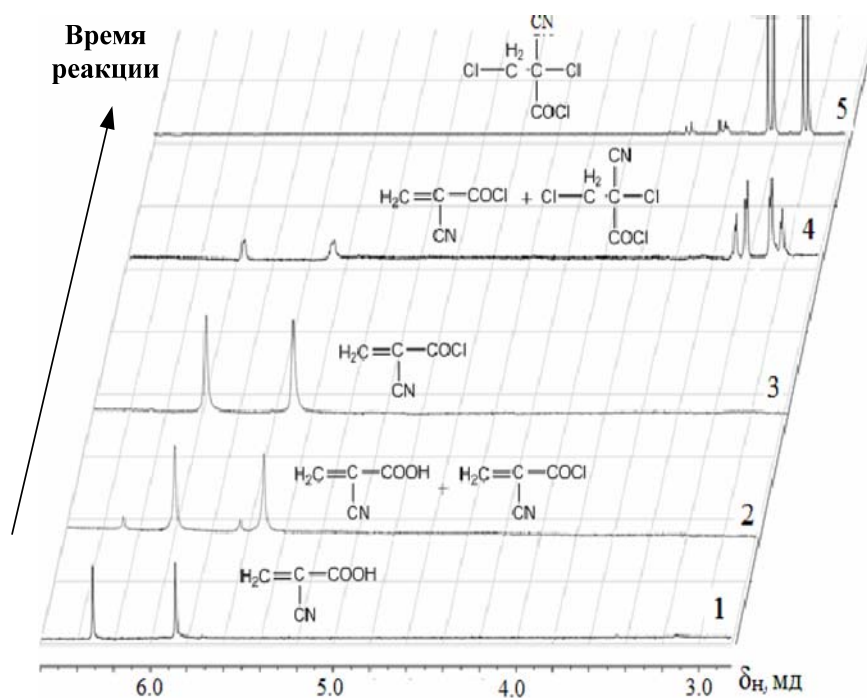


Рисунок 61 – Изменение во времени спектра ЯМР ^1H продуктов реакции 2-цианакриловой кислоты с PCl_5 : 1 – 2-цианакриловая кислота; 2 – смесь 2-цианакриловой кислоты и цианоакрилоилхлорида; 3 – цианоакрилоилхлорид; 4 – смесь цианоакрилоилхлорида и 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорида; 5 – 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорид

На протонном спектре продукта появляется А-В система протонов злорированной двойной связи (рисунок 61-4 и 61-5) при 3,25 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия 12 Гц. Через час реакции, практически вся 2-цианакриловая кислота превращается в 2,3-дихлоро-2-цианопропаноил хлорид. Это соединение выделено и описано впервые [327, 372].

Образование этого продукта также подтверждено данными хроматомасс спектрометрии и спектром ЯМР ^{13}C (рисунок 62), на углеродном спектре имеются сигналы углерода карбонильной группы при 167 м.д., углерода нитрильной группы при 115 м.д., углерода метиленовой группы при 48 м.д. и четвертичного углеродного атома при 65 м.д. Однако основной недостаток способа с использованием PCl_5 это невозможность полного удаления их реакционного раствора побочного продукта реакции хлорокиси фосфора POCl_3 . От его остатков

практически невозможно избавиться на стадии синтеза хлорангидрида, а очистка эфиров потребовала разработки специального способа.

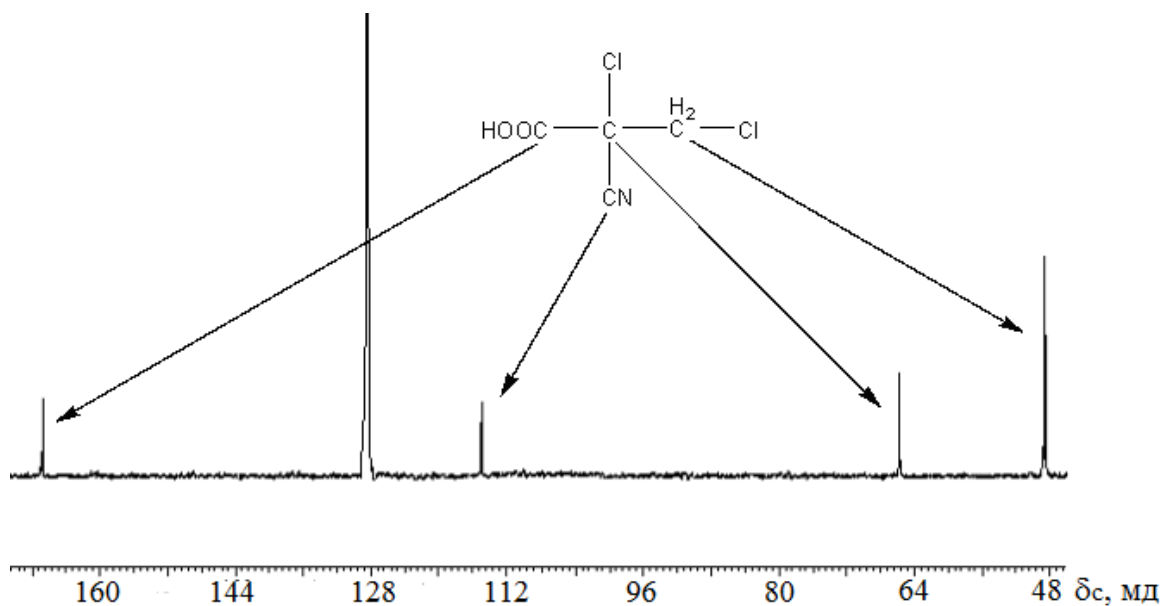
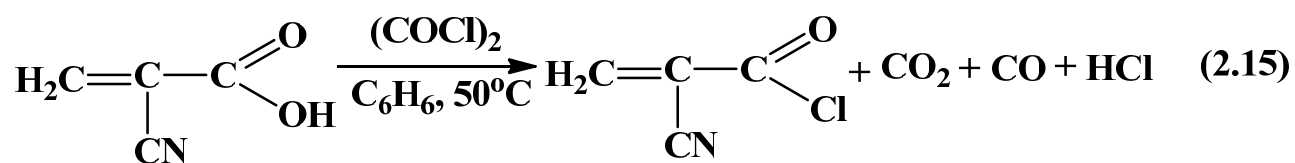


Рисунок 62 - Спектр ЯМР ^{13}C 2,3-дихлоро-2-цианопропаноил хлорида

Самым удобным методом хлорирующим агентом оказался оксалил хлорид, образующий цианоакрилоилхлорид высокой степени чистоты с количественным выходом. Этот агент средней силы практически не затрагивает двойную связь, а побочные газообразные продукты HCl , CO и CO_2 легко удаляются из сферы реакции (схема 2.15) [330].



На спектре ЯМР ^1H хлорангидрида ЦАК полученного оксалилхлоридным способом практически отсутствуют сигналы примесей, (рисунок 63) присутствуют только сигналы протонов метиленовой группы 5,19 м.д. и 5,74 м.д.

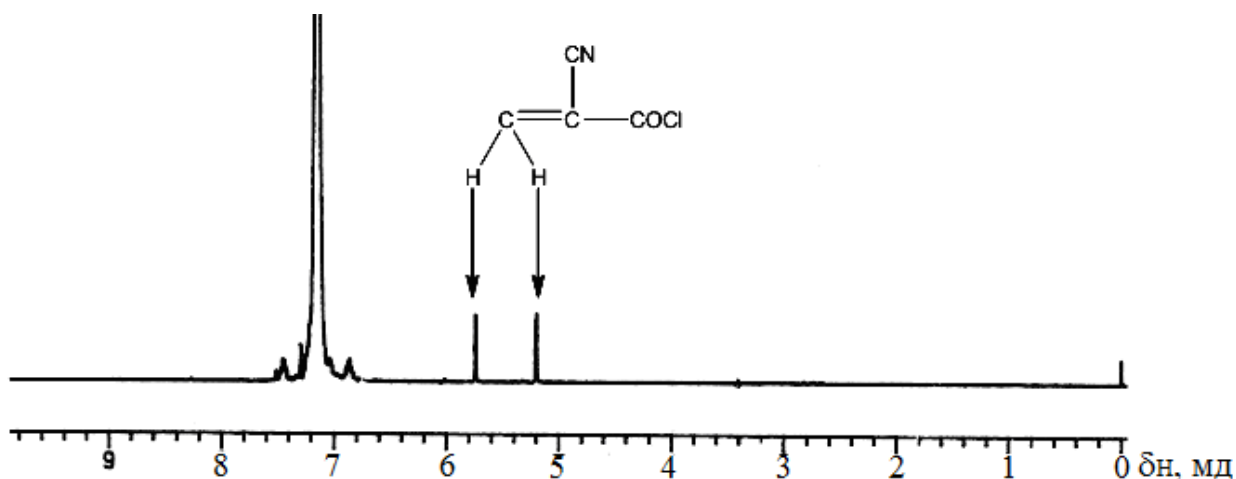
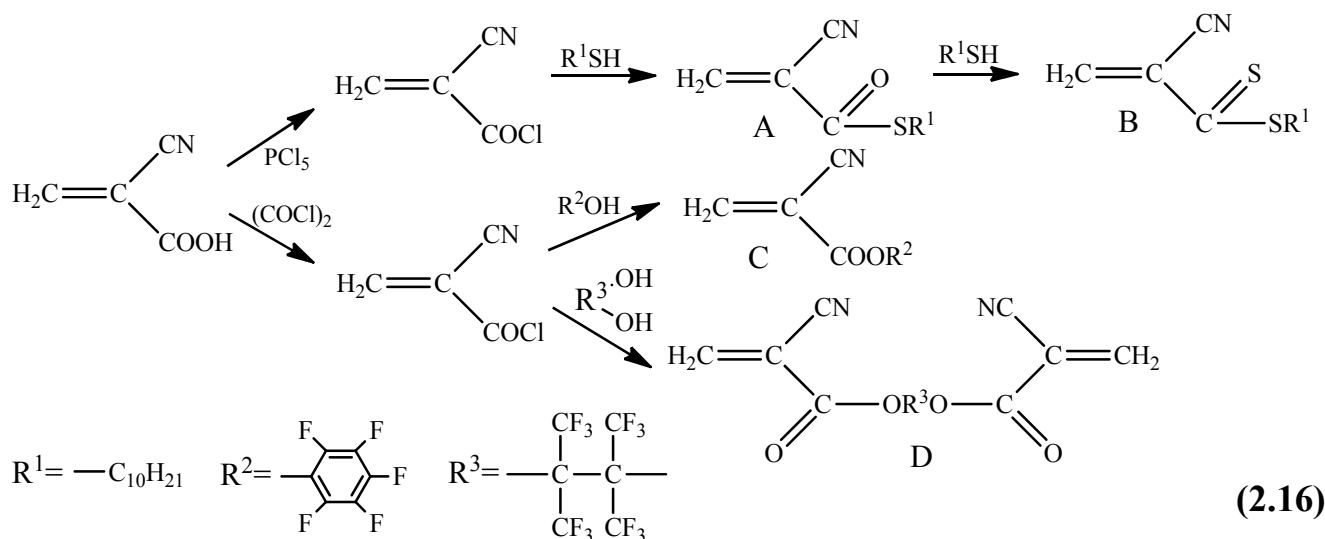


Рисунок 63 - Спектр ЯМР ¹H хлорангидрида ЦАК, полученного из оксалил хлорида

Оксалил хлорид позволяет синтезировать хлорангидрид ЦАК в мягких условиях при умеренных температурах (не более 40 °С) и за относительно короткое время (не более часа). Все газообразные побочные продукты, которые образуются в процессе реакции, могут быть легко удалены из реакционной массы обыкновенной отдувкой. Избыток оксалил хлорида так же легко удаляется при продувке реакционного раствора инертным газом после окончания реакции. Полученный 2-цианоакрилоилхлорид можно использовать без выделения из реакционной смеси [372].

2.4.3 Получение исходных мономеров для полиакрилимидобразующих сополимеров СПЛ-ЦА и других мономеров цианакрилатного типа

Получение мономеров цианакрилатного типа проводили в соответствии со схемой 2.16.



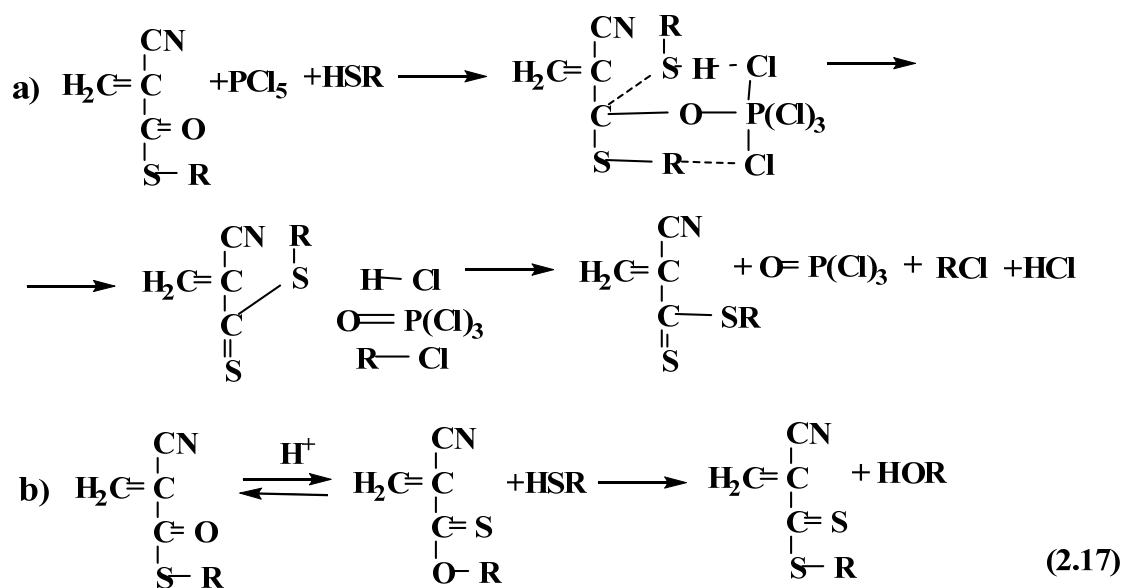
В разработан способ синтеза новых мономеров цианакрилатного типа, которые невозможно синтезировать традиционным способом с использованием конденсации кновенагеля.

Синтезированы первые представители следующих классов эфиров 2-цианакриловой кислоты:

1. Бисцианакрилаты, содержащие в одной молекуле два остатка цианакриловой кислоты.
2. Смешанные метакрилатно – цианакрилатные бис эфиры, содержащие в одной молекуле остатки 2-цианакриловой и метакриловой кислот.
3. Кремнийсодержащие бисцианакрилатилаты
4. Фторсодержащие бисцианакрилаты
5. Фторсодержащие ароматические цианакрилаты
6. Поверхностно активные цианакрилаты.

В реакции с 2-цианоакрилоилхлоридом использовали как O- так и S-нуклеофилы (тиолы и спирты). При этом синтезировали как моно, так и бис-2-цианакрилаты. Оказалось, что присоединение S-нуклеофилов происходит в две стадии (схема 2.16). На первой стадии образуется тиоэфир, который затем на второй стадии при взаимодействии с избытком тиола превращается в дитиоэфир. Такой продукт образуется только в присутствии избытка PCl_5 в реакции. Механизм не вполне ясен, возможно, на второй стадии не последнюю роль играет каталитическая функция пятихлористого фосфора как сильной кислоты Льюиса и

хлорирующего агента одновременно, а реакция идет с образованием хлористого алкила в качестве побочного продукта (схема 2.17а). Альтернативным вариантом может быть механизм переэтерификации избытком тиола сложного эфира тиокислоты – равновесной таутомерной формы тиоэфира. Побочным продуктом в этом случае должн быть н-деканол (схема 2.17б) [327, 328, 372]. Оба варианта требуют тщательной экспериментальной проверки.



Следует отметить, что в условиях избытка PCl_5 полностью ингибированы взаимодействия нуклеофилов с двойной связью. Ингибирована анионная полимеризация, и тиол взаимодействует с карбоксильной группой вместо того, чтобы присоединиться к двойной связи с образованием аддукта. Это совершенно не характерно для 2-цианакрилатов.

Сигналы протонов тиоэфира и дитиоэфира ЦАК на спектре ЯМР¹Н накладываются друг на друга, что видно по их небольшому уширению (рисунок 64). На протонном спектре присутствуют синглет протонов метильной группы при 2,35 м.д., мультиплет протонов метиленовых групп $(\text{CH}_2)_8$ при 2,73 м.д., синглет протонов метиленовой группы при атоме серы 3,47 м.д., и синглеты протонов метиленовой группы при двойной связи 5,69 и 6,35 м.д.

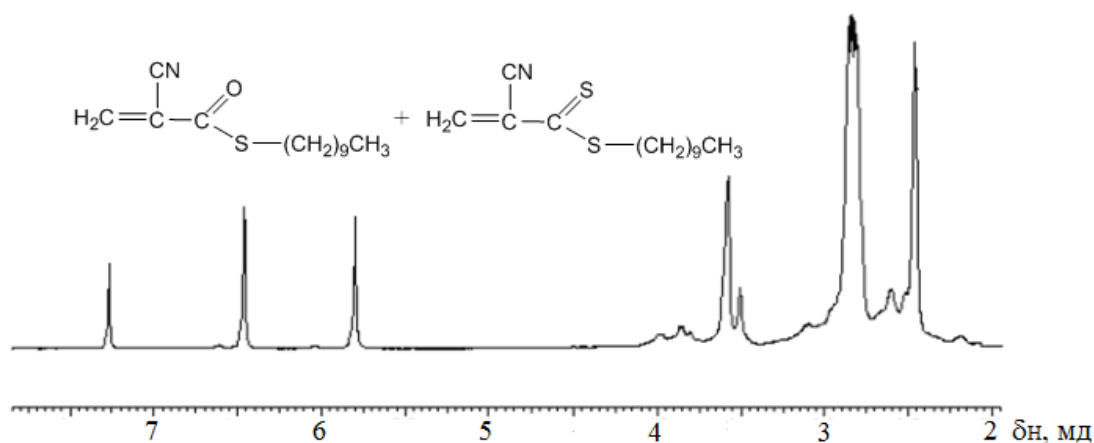


Рисунок 64 - Спектр ЯМР ^1H S-децил 2-цианопрор-2-ентиоата

На углеродном спектре ЯМР ^{13}C тиоэфира (рисунок 65) присутствует сигнал углерода метильной группы 14,2 м.д., сигналы углеродов метиленовых групп $(\text{CH}_2)_7$ 30,0 м.д., сигнал углеродов метиленовых групп, находящихся рядом с атомом серы $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 33,5 и 46,9 м.д. соответственно, сигнал нитрильной группы 115,1 м.д., сигнал четвертичных атомов углерода тиоэфира и дитиоэфира 116,2 и 122,2 м.д. соответственно, сигнал метиленовой группы при двойной связи 139,0 м.д. и сигналы карбонильной и тиокарбонильной группы при 184,5 и 191,7 м.д. соответственно.

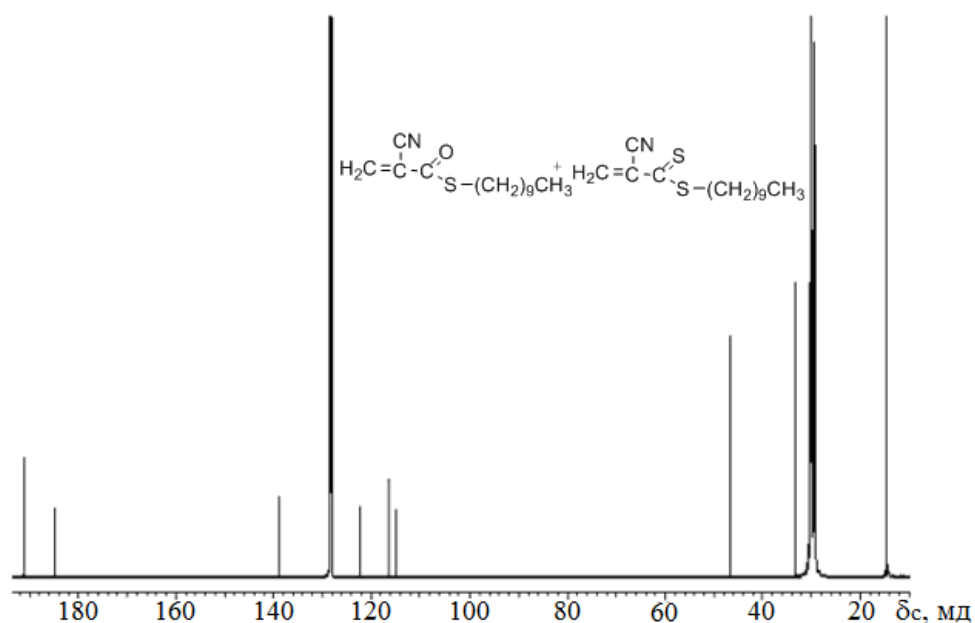


Рисунок 65 - Спектр ЯМР ^{13}C S-децил 2-цианопрор-2-ентиоат и децил 2-цианопрор-2-ен(дитиоата)

O-нуклеофилы спирты и фенолы взаимодействуют с 2-цианоакрилоилхлоридом с образованием ароматических и алифатических сложных эфиров. В работе использовали оксалилхлоридный метод, который позволил синтезировать первые представители классов ароматических перфторированных эфиров и перфторированных бис-2-цианакрилатов одностадийным методом в аналитически чистом виде.

Пентафторфениловый эфир 2-цианакриловой кислоты (соединение С на схеме 2.16) получали взаимодействием хлорангидрида 2-цианакриловой кислоты с пентафторфенолом. Выход продукта составил 92 %, температуре плавления 75 – 77 °С. На протонном спектре продукта присутствуют только два характерных синглета акрилатных протонов при 6,25 и 6,73 м.д. (рисунок 66) [328].

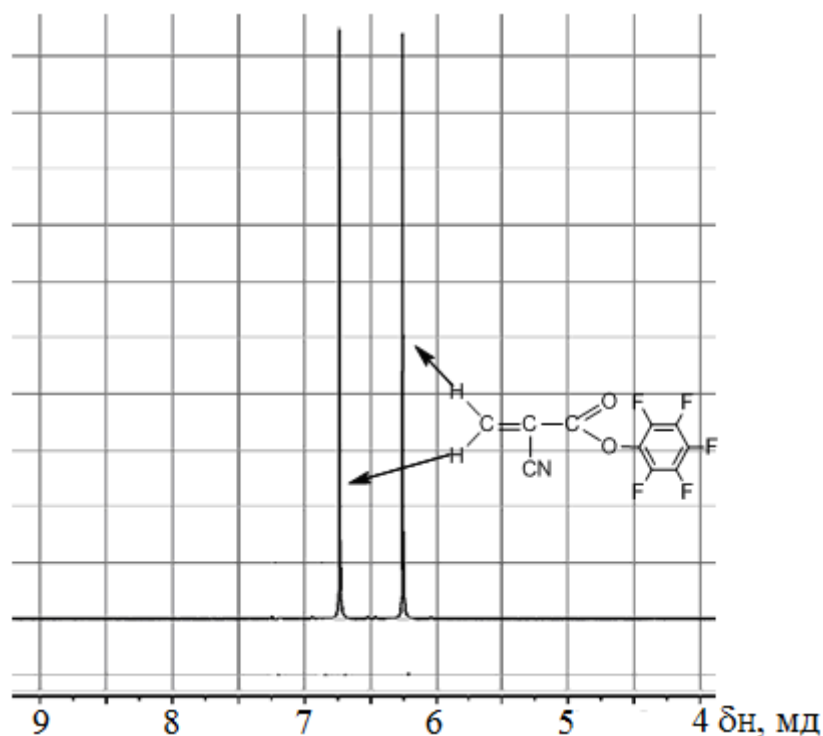


Рисунок 66 - Спектр ЯМР ^1H спектроскопии пентафторфенил-2-цианакрилата

На спектре ЯМР ^{19}F имеется дублет дублетов сигналов атомов фтора в орто положении кольца -163,30 м.д., триплет дублетов сигналов атомов фтора в мета положении кольца -164,23 м.д. и триплет триплетов сигнала фтора в пара-положении бензольного кольца -168,98 м.д. (рисунок 67).

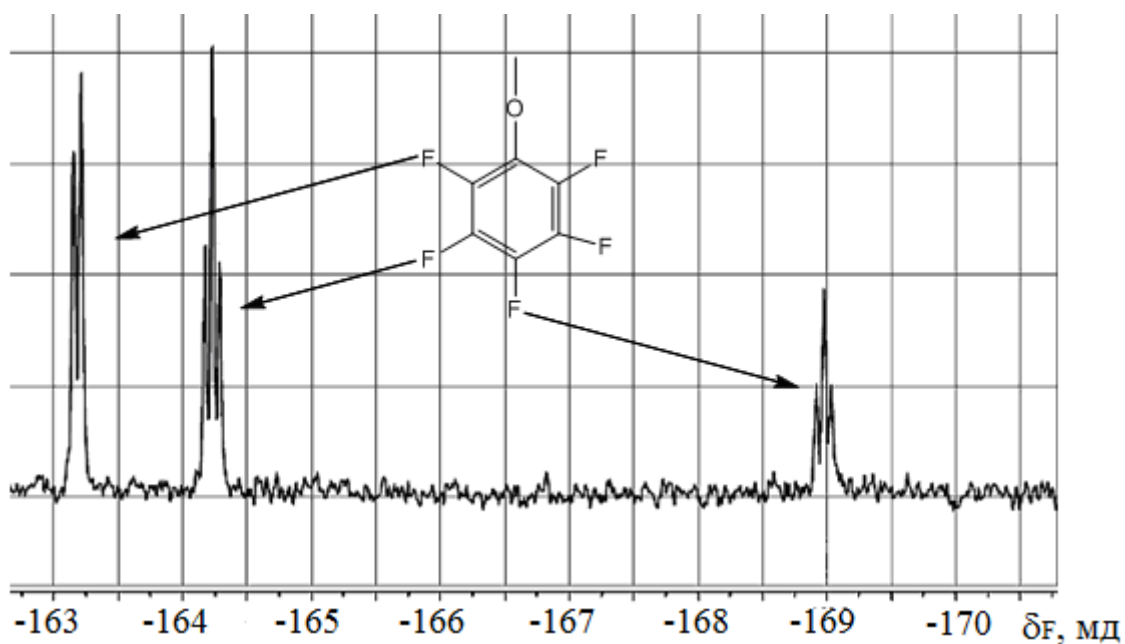


Рисунок 67 - Спектр ЯМР ^{19}F пентафторфенил-2-цианакрилата

На углеродном спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы углеродов карбонильной группы 165,23 м.д., метиленовой группы $\text{CH}_2=$ 145,09 м.д., сигнал четвертичного углерода при нитрильной группе $>\text{C}=\text{N}$ 11,64 м.д., сигнал углерода нитрильной группы 113,49 м.д. и сигналы углеродов бензольного кольца при 127,44, 127,68, 127,92 м.д. (рисунок 68).

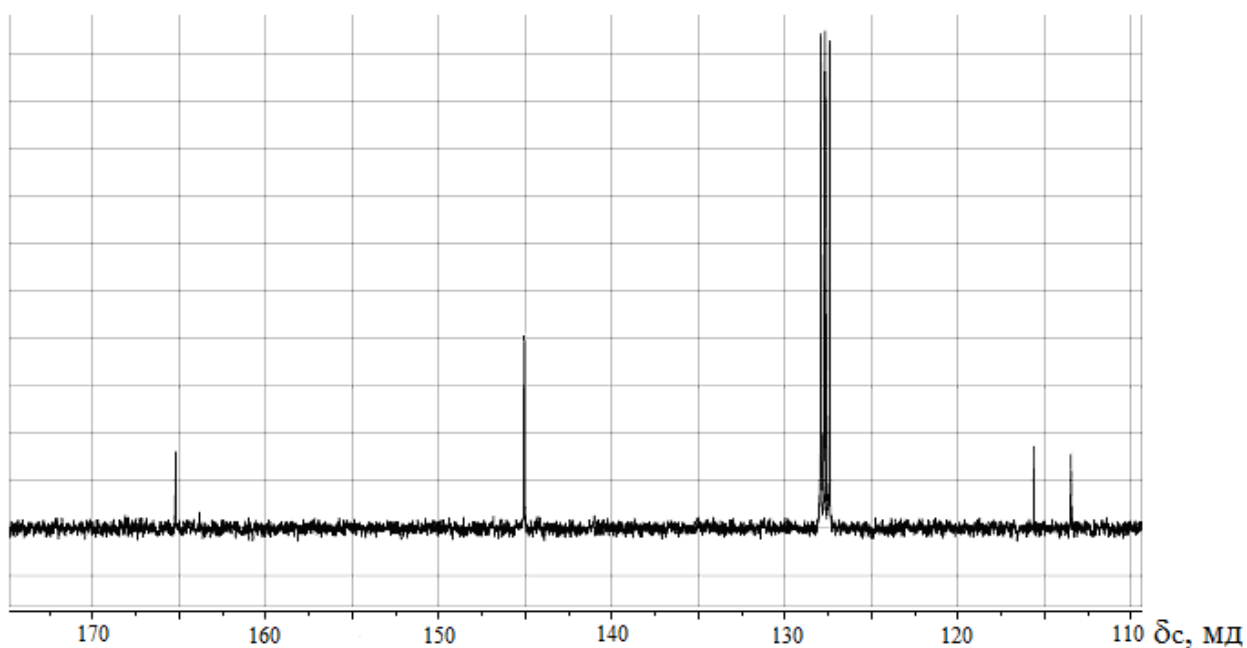


Рисунок 68 - Спектр ЯМР ^{13}C пентафторфенил-2-цианакрилата

1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилат) (соединение D на схеме 2.16) был получен взаимодействием двух молей хлорангида ЦАК, полученного оксалилхлоридным способом, с перфторпинаколом. Выход продукта составил 89 %, температура плавления 57-59 °С. На протонном спектре эфира присутствуют только два характерных синглета акрилатных протонов при 6,87 и 7,085 м.д. (рисунок 69).

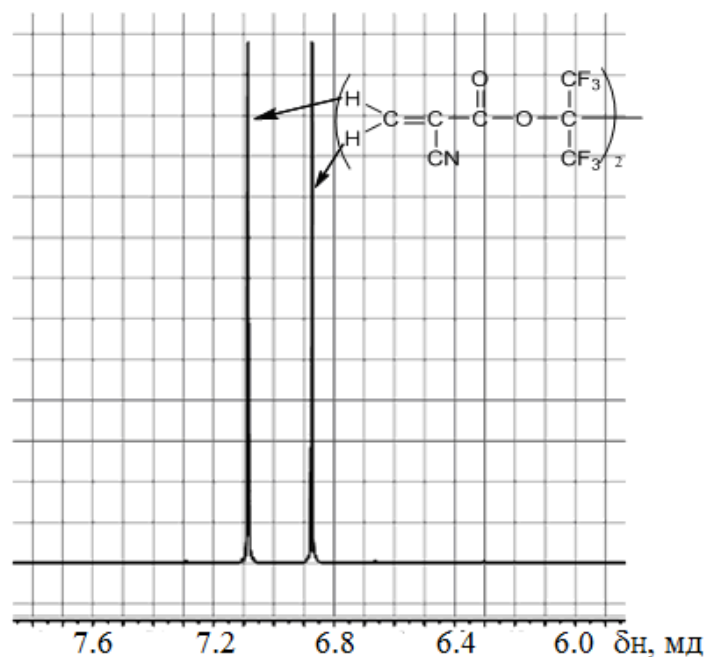


Рисунок 69 - Спектр ЯМР ^1H 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

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

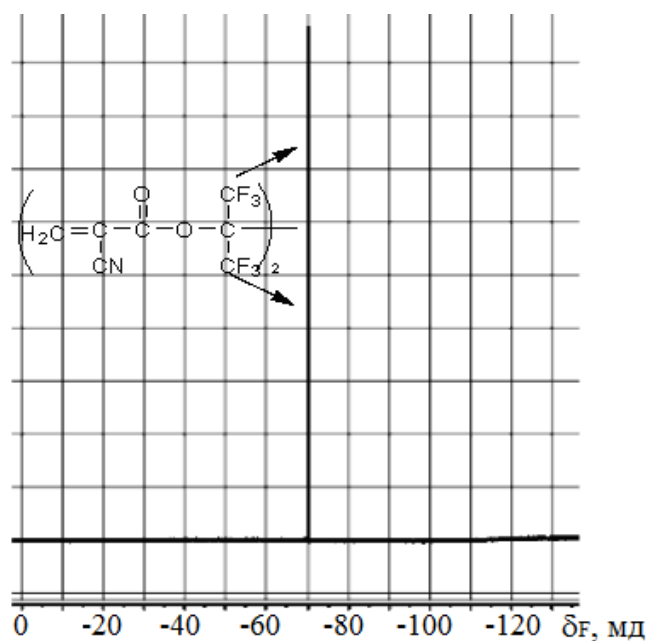


Рисунок 70 - Спектр ЯМР ^{19}F 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

На углеродном спектре ЯМР ^{13}C продукта имеются сигналы углеродов трифторметильных групп при 39,4 м.д., атомов углерода при кислороде 112,3 м.д., нитрильной группы при 113,4 мд, сигнал четвертичного атома углерода при нитрильной группе 120,1 м.д., сигнал углерода метиленовой группы 137,7 м.д. и сигнал карбонильной группы 161,9 м.д. (рисунок 71).

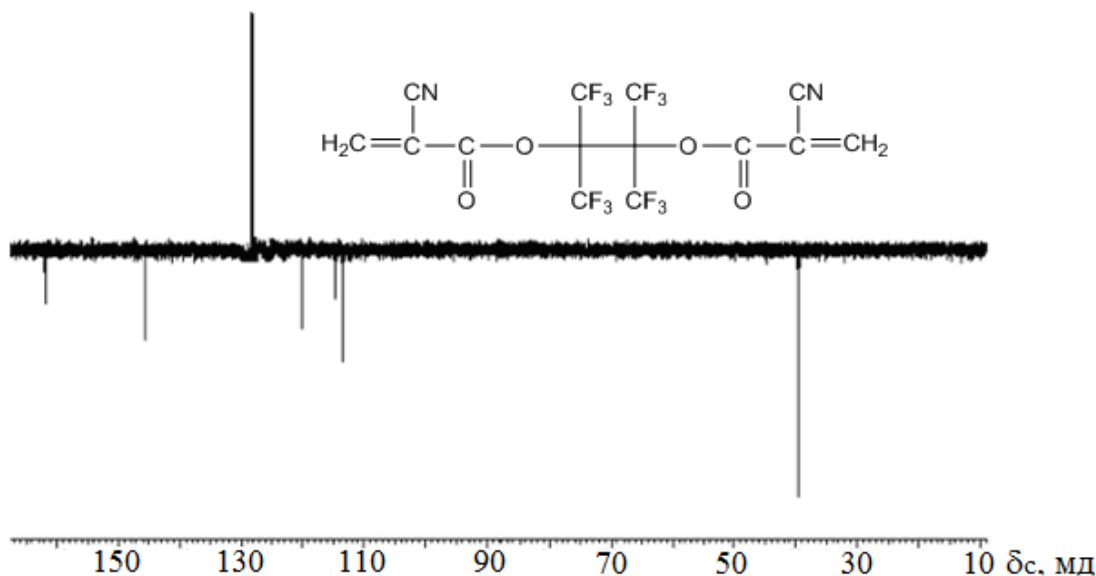
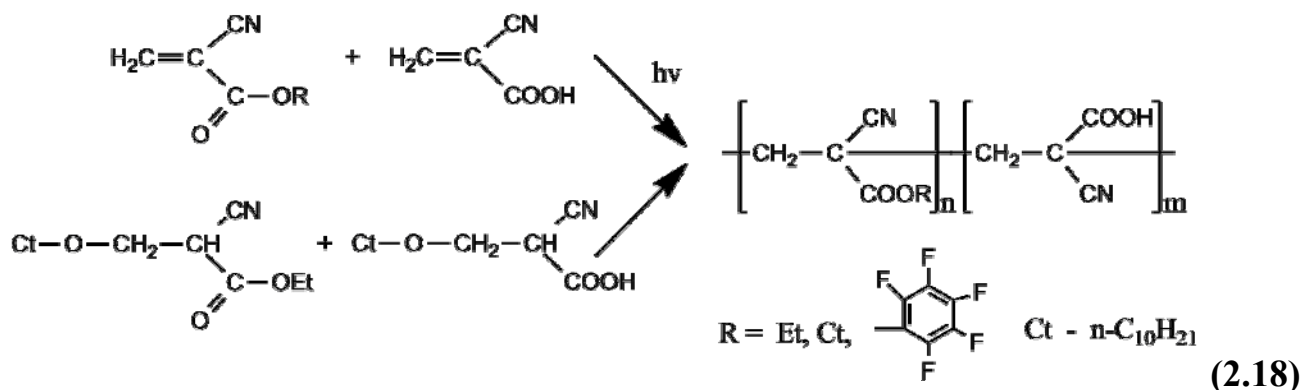


Рисунок 71 - Спектр ЯМР ^{13}C 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диен бис(2-цианакрилата)

Фторированные эфиры синтезировали для биомедицинского применения в полиакрилимидных пеноматериалах. Их использование в качестве сомономеров медицинских композиций помогает в решении двух задач. Впервых это позволяет резко замедлить скорость биodeградации сополимеров полученных с использованием соединений С и D (схема 2.16), что обусловлено низкой субстратной специфичностью фторированных сложных эфиров по отношению к эстеразам и протеолитическим ферментам. Кроме того, перфторфенильная группа – прекрасная уходящая группа. Перфторфениловые сложные эфиры взаимодействует с белками в мягких условиях с образованием соответствующих амидов. Это вариант способа активированных эфиров, заменяющий хлорангидридный метод неприменимый для большинства лабильных лекарств. Его использовали для присоединения пептидных лекарств к функциональным группам вдоль основной цепи цианакрилатного сополимера, и это позволяет резко увеличить содержание лекарства, связанного с полимером-носителем.

2.4.4 Синтез полиакрилимидобразующих гомо- и сополимеров СПЛ-ЦА

Для синтеза имидизующихся сополимеров использованы две схемы. Первая сополимеризацией 2-цианакриловой кислоты и ее эфиров (схема 2.18), и альтернативная поликонденсацией продуктов присоединения воды или высших спиртов по двойной связи (схема 2.18) [332]. Обе реакции приводят к образованию сходных по химическому строению сополимеров.



Сополимеризацию ЦАК с этил 2- цианакрилатом проводили в условиях обычной для них анионной сополимеризации с инициирования слабыми нуклеофилами, а также радикальной сополимеризацией с перекисным и фото инициированием в присутствии сенсбилизатора.

Гидролитическая поликонденсация продуктов присоединения спиртов к двойной связи (схема 2.18) использована для получения ультратонких полимерных пленок по технологии Ленгмюра- Блоджет и самоорганизующихся нанокапсул малого диаметра 20-50 нм мицеллярного типа для медицинского применения. Для этого использовали поверхностно-активные аддукты.

ЦАК обязательный сомономер, обеспечивающий дальнейшую имидизацию, является сильнейшим ингибитором анионной полимеризации. Смесь эфиров, содержащая более 5 % ЦАК полимеризуется в блоке без нагрева достаточно медленно с образованием продуктов с молекулярной массой $M_w = 17-25$ кДа существенно ниже, чем у гомополимера этил-2-цианакрилата. Процесс ускоряется при введении нуклеофилов, однако тенденция к снижению молекулярной массы остается (таблица 32), причем сополимеры, содержащие больше 15 % звеньев ЦАК растворимы в слабощелочных водных растворах, а более 25 % ЦАК и в нейтральной среде. Образуются фракционно-однородные сополимеры близкие к статистическим. Фотополимеризация с охлаждением блока в присутствии кислотоустойчивого сенсбилизатора «Irgacure» позволяет несколько повысить молекулярную массу сополимеров.

Таблица 32 - Молекулярно массовые характеристики имидзирующихся сополимеров ЦАК с ее эфиром

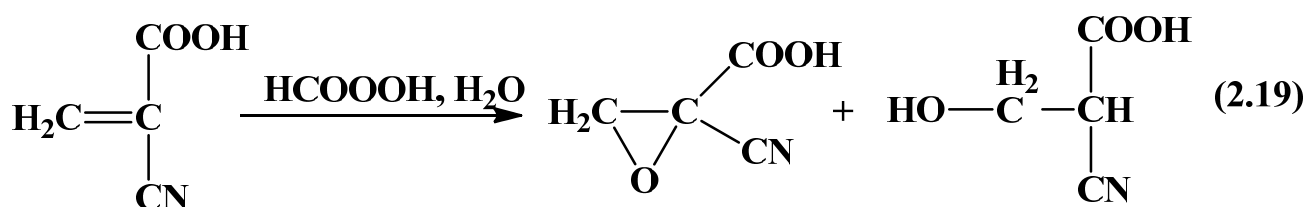
Состав сополимера % мольных		Время 50% Конверсии (час)	Инициатор	M _w (кДа)	M _w /M _n
2- ЦАК	ЭЦАК				
0	100	-	H ₂ O	65	2.2
5	95	96	H ₂ O	25	2.3
5	95	28	ТМЭДА**	31	2.4
15*	85	50	ТМЭДА**	18	2.7
25*	75	20	Irgacure	33	2.3

*Состав по данным ЯМР¹³С и ИК

**Инициатор – тетраэтилэтилендиамин

Радикальная сополимеризация с перкисным инициированием обычными инициаторами (перекись бензоила, ДАК) при температуре начала разложения перекисей сопровождается интенсивной имидизацией, однако в отличие от гомополимера ЦАК заметного декарбоксилирования не наблюдается, что вероятно связано с низкой температурой начала имидизации и большим избытком нитрильных групп, которые успевают прореагировать раньше начала интенсивного декарбоксилирования.

Использование алифатических надкислот не вызывает инициирования полимеризации вовсе. Реакция с надкислотами приводит к количественному окислению двойной связи с образованием оксирановых циклов (схема 2.19). Взаимодействие 2-цианакриловой кислоты при комнатной температуре с водным раствором надмуравьиной кислоты привела к окислению двойной связи и к присоединению воды с образованием смеси продуктов (2.19):



На спектре ЯМР ^1H смеси этих продуктов (рисунок 72) присутствует дублет дублетов протонов оксиранового цикла при 3,68 м.д., триплет анамерного протона СН группы при 3,55 м.д. и дублет сигнала метиленовой группы при 3,30 м.д.

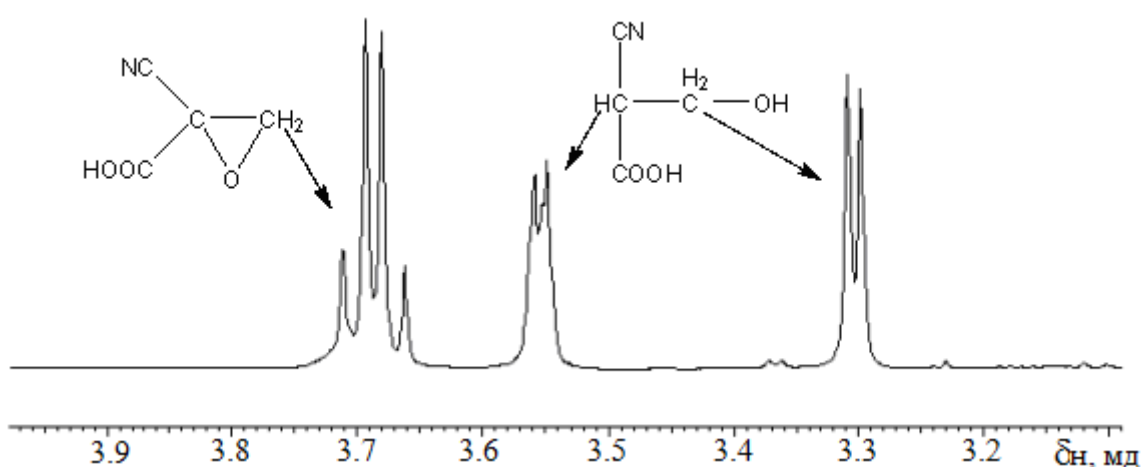


Рисунок 72 - Спектр ЯМР ^1H 1-циано-1-карбоксоксирана и 2-циано-3-гидроксипропионовой кислоты

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

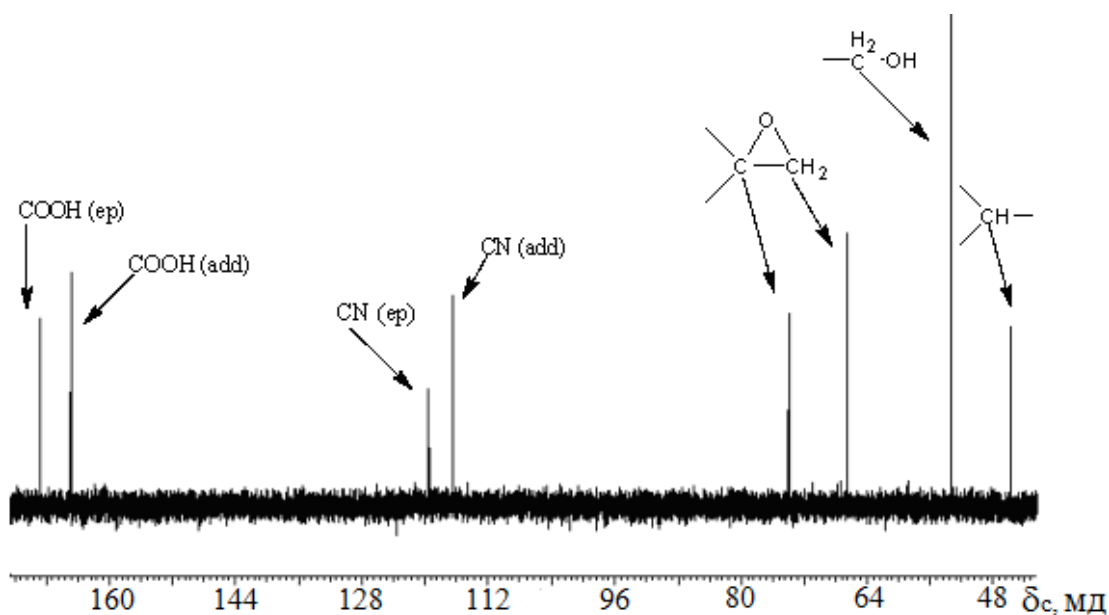


Рисунок 73 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-циано-1-карбоксииоксирана и 2-циано-3-гидроксипропионовой кислоты

Гомополимер 2-цианакриловой кислоты получали как из самой кислоты в условиях перекисного и фотоинициирования, так и из продуктов присоединения спиртов и воды по двойной связи. В водном щелочном растворе ЦАК медленно полимеризуется через промежуточное образование аддукта. На ГПХ смеси пик кислоты постепенно сменяется пиком аддукта, который в свою очередь переходит в полимер с $M_w=17$ кДа (рисунок 74б).

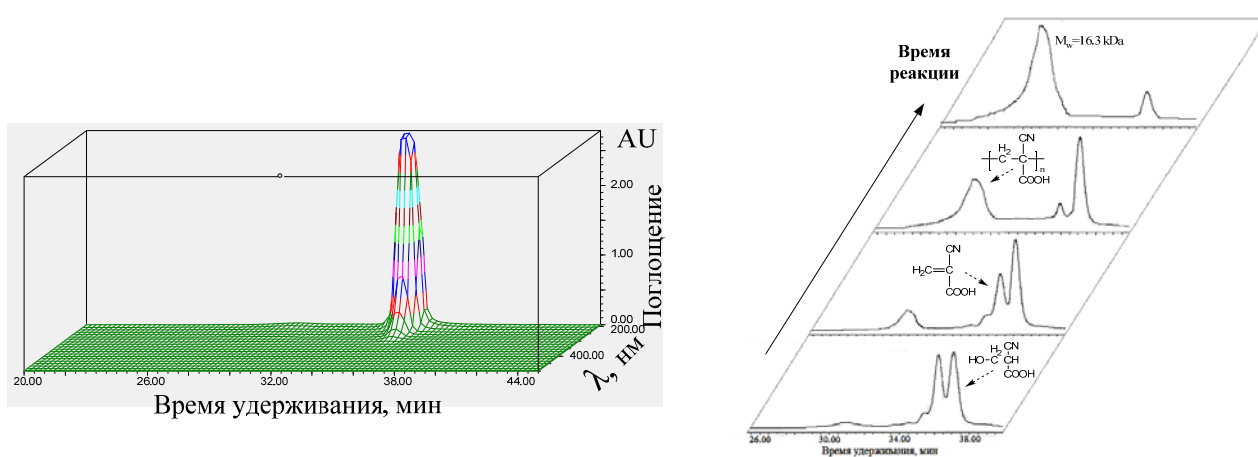


Рисунок 74 - Трехмерная гельхроматограмма 2-цианакриловой кислоты (а), Изменение ГПХ 2-цианакриловой кислоты и аддуктов 2-цианакриловой кислоты в боратном буферном растворе во времени (б)

Использование окислительно-восстановительного инициирования позволяет избежать образования аддукта и существенно ускоряет процесс.

Таким образом, наилучшие результаты получены при использовании фото и О-В инициирования. Особенно это касается синтеза сополимеров с использованием гидрофобных сомономеров растворенных в этил-2-цианакрилате, или в смеси этил-2 цианакрилата с 2-цианакриловой кислотой. Использование водных сред и сополимеризация аддуктов по двойной связи использованы в дальнейших исследованиях при получении цианакрилатных корпускулярных наноносителей лекарственных средств [372]. Способ является новым, ранее не известным, так как применим только для 2-цианакрилатов. Аддукты по двойной связи остальных акрилатов и метакрилатов – весьма устойчивые к гидролизу в обычных условиях соединения и полимеров они не образуют [327, 372].

2.5 Разработка метода количественного определения состава акрилимидообразующих сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КА, СПЛ-КАН и СПЛ-ЦА Фурье ИК-спектроскопией

В состав акрилимидообразующих сополимеров могут входить звенья акрилонитрила, акриламида, метакриловой, акриловой кислоты, 2-цианакриловой кислоты, из эфиров и циклического акриламида в различном соотношении. Для определения состава полиакрилимидообразующих сополимеров требуется найти аналитические полосы, соответствующие полосам поглощения колебаний групп атомов каждого входящего в состав сополимера звена.

Аналитические полосы определяли сравнительным анализом Фурье ИК спектров модельных гомополимеров акрилонитрила, акриламида, акриловой, метакриловой и 2-цианакриловой кислот, снятых в одинаковых условиях, с последующим отнесением полос поглощения. Спектры ПАН и отнесение полос в спектре приведены на рисунке 75 и в таблице 33.

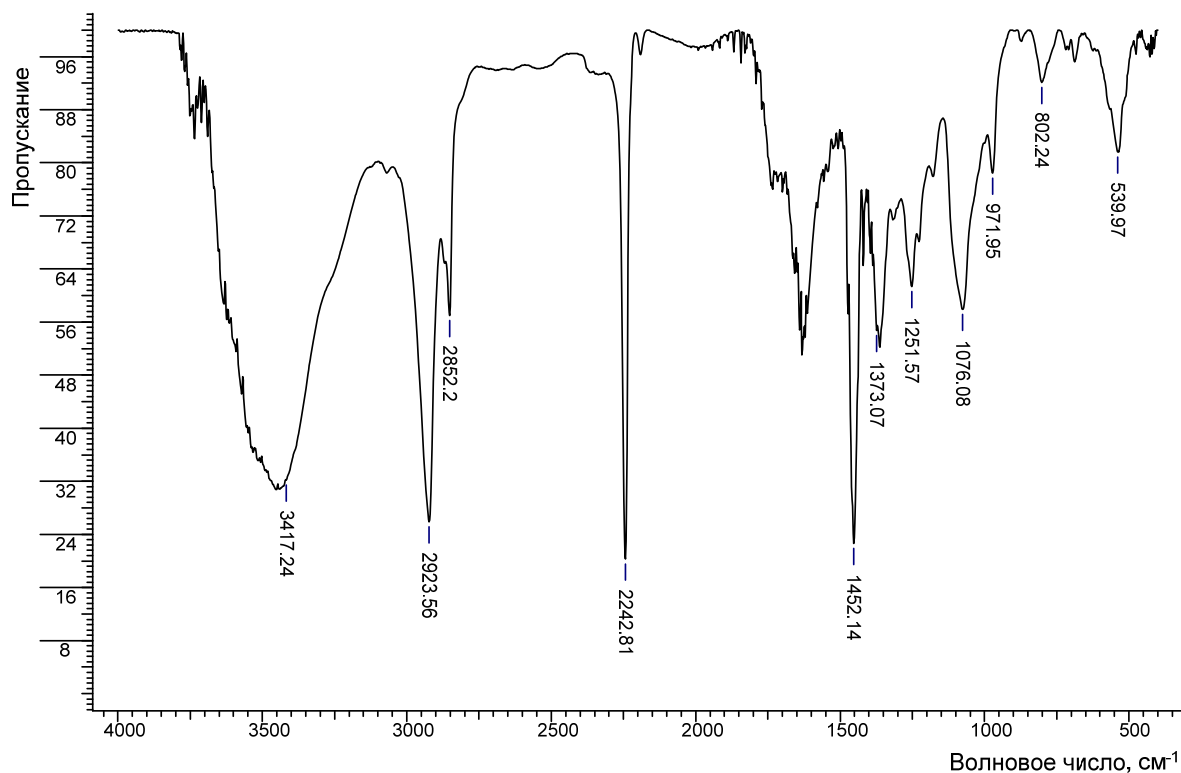


Рисунок 75 - Фурье ИК-спектр гомополимера акрилонитрила

Таблица 33 - Отнесение сигналов в Фурье ИК спектре ПАН

Волновое число см^{-1}	Интенсивность	Колебание, группа
2950	о.с.	$\nu_a(\text{CH}_2)$
2930	пл.	$\nu(\text{CH})$
2870	Ср	$\nu_s(\text{CH}_2)$
2239	о.сл.	$\nu(\text{CN})$
2244	о.с.	$\nu(\text{CN})$
1452	о.с.	$\delta(\text{CH}_2)$ синдио
1362	ср.	$\delta(\text{CH})$
1355	ср.	$\omega(\text{CH}_2), \nu_a(\text{C-C})$
1310	сл.	$\omega(\text{CH}_2), \delta(\text{CH})$
1247	с.	$\omega(\text{CH}), \omega(\text{CH}_2), \nu_a(\text{C-C})$
1115	пл.	$\nu_s(\text{C-C}), \delta(\text{CH})$
1074	о.с.	$\nu_s(\text{C-C}), r(\text{CH}_2), \delta(\text{C-C-CN})$
1015	пл.	$\omega(\text{CH}), \nu_a(\text{C-C})$
865	о.сл.	$r(\text{CH}_2)$
778	ср.	$\nu(\text{C-CN}), t(\text{CH}_2), r(\text{CH}_2)$
570	пл.	$\delta(\text{C-C-CN})$
537	ср.	$\delta(\text{C-C-CN})$
520	пл.	$\omega(\text{C-C-CN})$

Результаты сравнения спектров и отнесение сигналов в спектрах полиметакриловой, полиакриловой кислот и поли-2-цианакриловой кислот приведены на рисунках 76 и 77, а также в таблице 34.

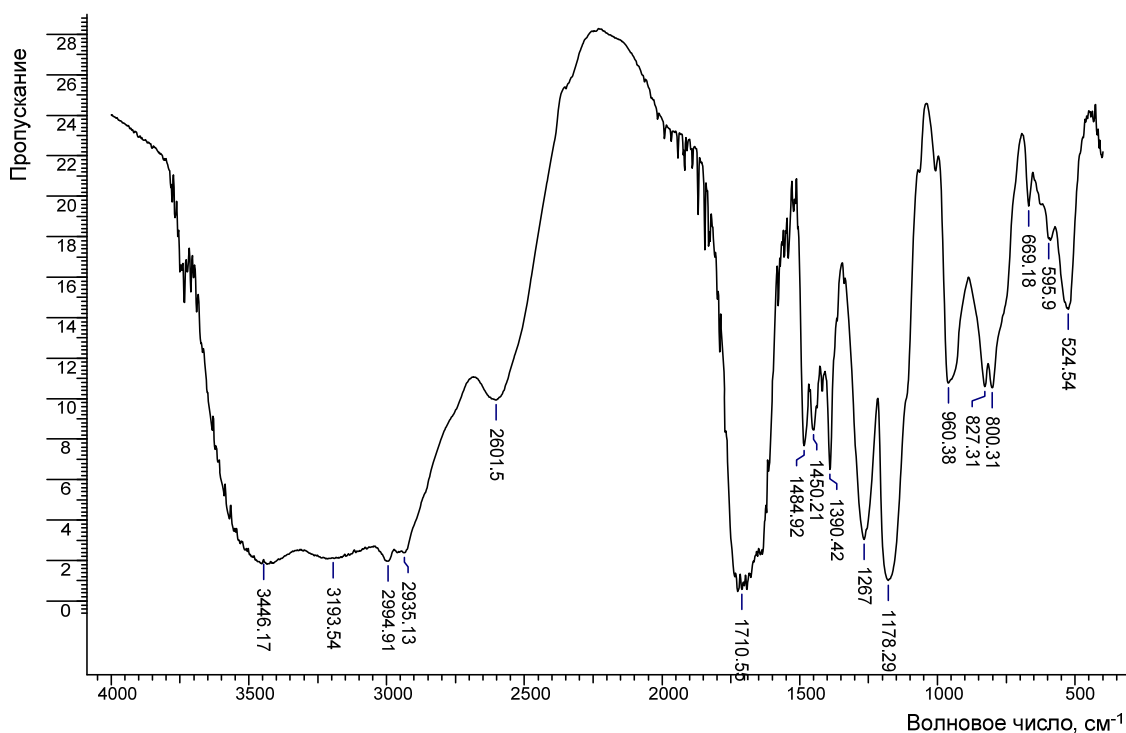


Рисунок 76 - Фурье ИК-спектр гомополимера метакриловой кислоты

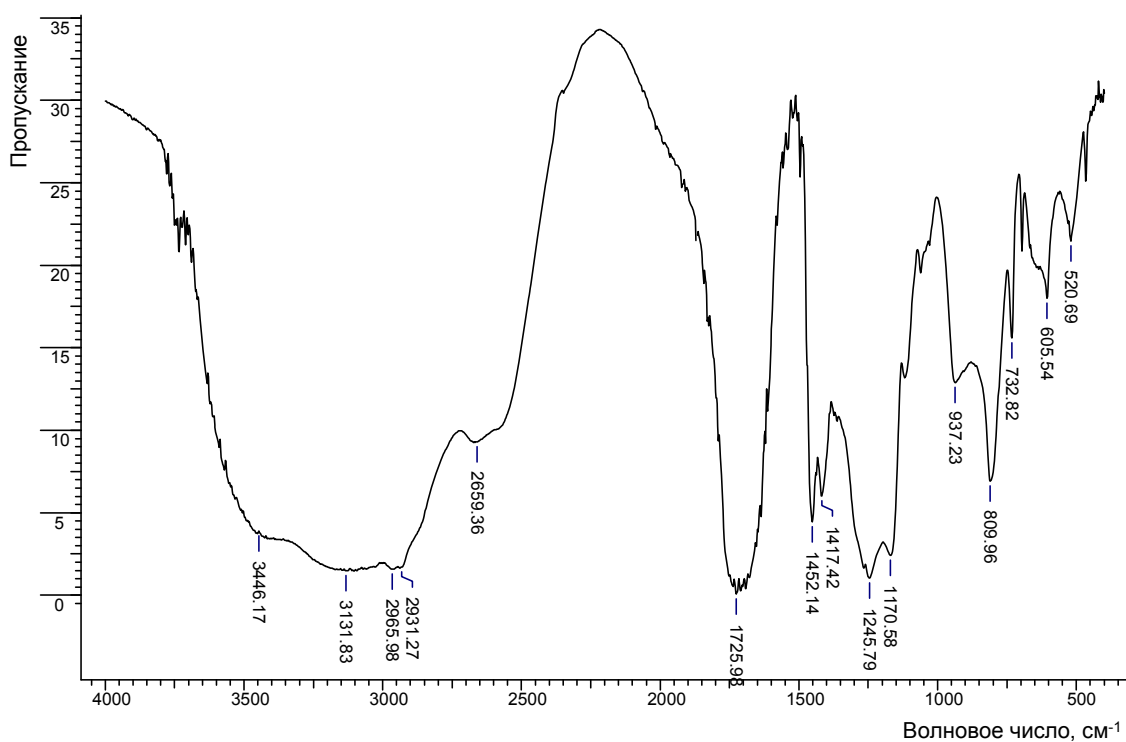


Рисунок 77 - Фурье ИК-спектр гомополимера акриловой кислоты

Область валентных колебаний карбонильной группы в ИК-спектрах всех трех исследованных кислот практически идентичны. Спектры в целом мало различаются за исключением полос поглощения колебаний CH_3 группы, которая содержится только в метакриловой кислоте и нитрильной группы, которая содержится только в 2-цианакриловой кислоте.

Таблица 34 - Отнесение сигналов в Фурье ИК-спектрах полиметакриловой, полиакриловой и 2-цианакриловой кислот

Волновое число cm^{-1}	Интенсивность	Колебание, группа
3740-3548	ср.	ν (ОН) свободн
3452	сл.	$2 \times \nu$ (C=O)
2995	ср.	ν_a (CH_2)
2960	Ср	ν_a (CH_3), ν_s (CH_2)
2933	ср.	ν_s (CH_3)
2612	ср.	ν (ОН) связ
1721-1692	о.с.	ν (C=O) моном
1653-1635	о.с.	ν (C=O) димер
1485	с.	δ_a (CH_3)
1445	пл.	δ (CH_2), изо
1452	с.	δ (CH_2), синдио
1389	ср.	δ_s (CH_3)
1272	ср.	ν_a (C-C-O), ν (C-O)
1181	ср.	ν_s (C-O), (C-C)
1008	сл.	γ_r (CH_3), изотакт
950	о.с.	γ_r (CH_3), синдиотакт
827	о.сл.	r (CH_2)
800	ср.	ν (C-CO), t (CH_2), r (CH_2)
597	сл.	δ (C-C-CO)
537	ср.	δ (C-C-CO)

Фурье ИК-спектры полиакриламида и отнесение полос поглощения приведены на рисунке 78 и в таблице 35.

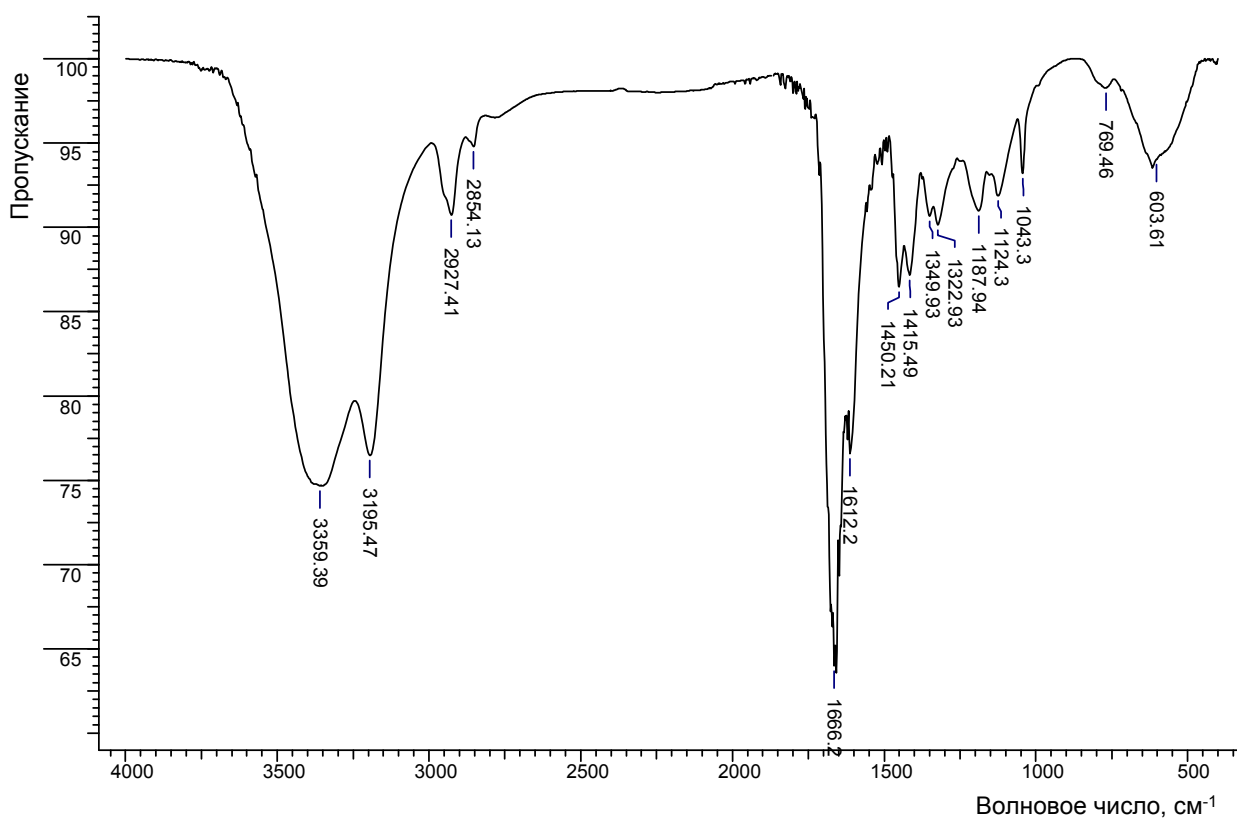


Рисунок 78 - Фурье ИК-спектр гомополимера акриламида

Таблица 35 - Отнесение сигналов в Фурье ИК-спектре полиакриламида

Волновое число см^{-1}	Интенсивность	Колебание, группа
3360	ср.	$\nu_a(\text{NH}_2)$
3195	ср.	$\nu_s(\text{NH}_2)$
2927	ср.	$\nu_a(\text{CH}_2)$
2854	ср.	$\nu_s(\text{CH}_2)$
1666	о.с.	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1612	о.с.	$\delta(\text{NH}_2)$
1450	пл.	$\delta(\text{CH}_2)$, синдио
1415	с.	$\delta(\text{CH}_2)$, изо
1349	ср.	$\nu_a(\text{C}-\text{C}-\text{O})$, $\delta(\text{NH}_2)$
1322	ср.	$\nu_a(\text{C}-\text{C}-\text{O})$, $\nu(\text{C}-\text{O})$
1187	ср.	$\nu_s(\text{C}-\text{O})$, $(\text{C}-\text{C})$
1124	сл.	$\nu_a(\text{C}-\text{C}-\text{O})$
1043	о.с.	$r(\text{CH}_2)$
769	о.сл.	$\nu(\text{C}-\text{CO})$, $t(\text{CH}_2)$, $r(\text{CH}_2)$
603	ср.	$\delta(\text{C}-\text{C}-\text{CO})$
537	ср.	$\delta(\text{C}-\text{C}-\text{CO})$

Таким образом, анализ спектров гомополимеров позволил определить следующие аналитические полосы: в полиакрилонитриле 2244 см^{-1} – валентные колебания CN группы; в полиметакриловой и полиакриловой кислоте 1709 см^{-1} – валентные колебания карбонильной группы C=O, не связанной водородной связью в димер, в полиакриламиде 1612 см^{-1} – деформационные ножничные колебания NH₂ группы, в поли-2-цианакриловой кислоте 2211 см^{-1} – валентные колебания CN группы и 1700 см^{-1} – валентные колебания несвязанной карбонильной группы C=O.

Две функциональных группы, имеются во всех мономерных звеньях всех полимеров. Полосы поглощения этих групп можно использовать в качестве внутреннего стандарта. Этими группами являются метиленовая группа основной цепи и сам углеродный скелет.

Метиленовой группе в спектре принадлежит две полосы поглощения: 1452 см^{-1} , полоса деформационных колебаний метиленовой группы в синдиотактическом и в нестереорегулярном полимере и 1445 см^{-1} полоса поглощения деформационных колебаний метиленовой группы в изотактическом полимере.

Колебаниям углеродного скелета принадлежит полоса поглощения 535 см^{-1} , отвечающая за кооперативные колебания C-C-C группы основной цепи. Учитывая возможные наложения и уширения полос, в качестве основной полосы сравнения была выбрана полоса поглощения деформационных колебаний метиленовой группы 1452 см^{-1} .

Определение относительных коэффициентов экстинкции полос поглощения относительно общей «реперной» полосы сравнения.

Относительные коэффициенты экстинкции аналитических полос поглощения относительно полосы поглощения деформационных колебаний метиленовой группы CH₂ основной цепи определяли исходя из спектров поглощения гомополимеров как отношение высот этих полос поглощения в гомополимере. Спектры снимали из таблеток в KBr по стандартной методике.

Высоту каждой полосы поглощения определяли с поправкой на поглощения фона и коррекцией базовой линии. Использовали программное обеспечение «OMNIC» компании «Thermo Scientific». Спектр пересчитывали и записывали в формате зависимости поглощения от волнового числа $A=f(\nu)$.

Ниже приведены относительные коэффициенты экстинкции основных аналитических полос поглощения:

- для CN группы относительно CH_2 группы

$$E_{\text{CN}} = A_{2244}/A_{1452} = 1,176/0,34 = 3,45$$

- для C=O группы в акриловой и метакриловой кислотах относительно CH_2 группы:

$$E_{\text{C=O}} = A_{1709}/A_{1452} = 1,028/0,138 = 7,45$$

- для NH_2 группы относительно CH_2 группы

$$E_{\text{NH}_2} = A_{1612}/A_{1452} = 0,862/0,447 = 1,93$$

Определение мольного состава сополимеров.

Для определения мольного состава сополимеров снимали их Фурье ИК-спектры по стандартной методике в просвечивающем режиме из таблетки в KBr. Спектр обрабатывали в программе Omnik, измеряли оптическую плотность аналитических полос поглощения функциональных групп, присутствующих в сополимере A_{2244} , A_{1709} , A_{1612} и «реперной» полосы поглощения A_{1452} .

Мольный состав сополимера рассчитывали по следующим формулам:

Относительное содержание акрилонитрильных звеньев в сополимере, выраженное в мольных процентах:

$$M_{\text{CN}} = 100 \cdot A_{2244}/3,45 \cdot A_{1452}$$

Относительное содержание звеньев метакриловой, 2-цианакриловой или акриловой кислот в сополимере, выраженное в мольных процентах:

$$M_{\text{C=O}} = 100 \cdot A_{1709}/7,45 \cdot A_{1452}$$

Относительное содержание акриламидных звеньев в сополимере, в мольных процентах:

$$M_{\text{NH}_2} = 100 \cdot A_{1612}/1,93 \cdot A_{1452}$$

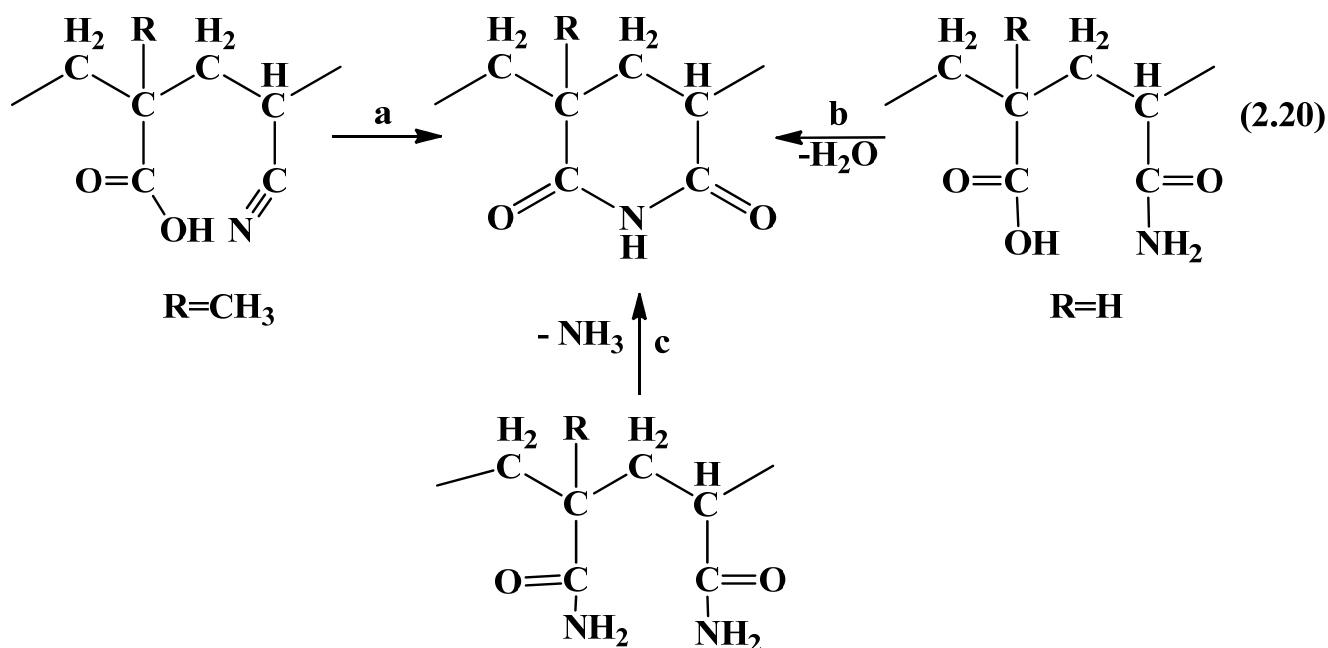
Оценка работоспособности метода.

Оценку работоспособности метода количественного определения производили по стандартной методике повторными измерениями состава сополимера известного состава с последующей статистической обработкой полученных результатов. Доверительный интервал составил 3,0 % при величине доверительной вероятности 95 %. В качестве независимого метода количественного определения использовали элементный анализ и ЯМР ^{13}C , причем углеродные спектры снимали в режиме, позволяющем количественное интегрирование сигналов [369, 370].

2.6 Синтез полиакрилимидов из полимеров предшественников

Алифатические полиакриламиды по аналогии с ароматическими получали термической внутрцепной имидизацией полимеров предшественников, в качестве которых использовали 4 типа акриловых сополимеров: содержащие карбоксильные и амидные группы (СПЛ-КА); карбоксильные и нитрильные группы (СПЛ-КН); смешанные сополимеры с карбоксильными, амидными и нитрильными группами (СПЛ-КАН); сополимеры 2-цианакриловой кислоты и её эфиров, содержащие нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома в составе повторяющихся звеньев (СПЛ-ЦА).

Использовали три основных реакции циклизации: взаимодействием карбоксильной и амидной групп с выделением воды (схема 2.20b), конденсацией амидных групп с выделением аммиака (схема 2.20c) и конденсацией карбоксильной группы с нитрильной по реакции Риттера (схема 2.20a). Все они приводят к образованию сходных по химической структуре полимеров.



Начальная температура имидизации понижается в ряду СПЛ-КА (выше 120 °С) > СПЛ-КАН (выше 110 °С) > СПЛ-КА (ниже 100 °С) > СПЛ-ЦА (ниже 50 °С).

Терморреактивные сополимеры предшественники можно условно разделить на имидизующиеся при высокой и при низкой температурах, а процессы условно определить как высокотемпературную и низкотемпературную имидизацию, 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.

В настоящем исследовании обнаружено, что на температуру начала имидизации существенное влияние оказывают следующие факторы:

- определяющим является тип имидизующейся пары функциональных групп: кислота – нитрил, или амид-кислота и амид-амид;
- наличие соседних акцепторных заместителей, облегчающих конденсацию;
- релаксационное состояние сополимера при температуре имидизации.

Для определения содержания (мольной доли) имидных циклов, образующихся вдоль основной цепи сополимеров в настоящей работе использован термин Степень Внутримолекулярной Имидизации СВИ. Она подразделяется на текущую для конкретного сополимера, полученного в конкретных условия; Предельную Степень Внутримолекулярной Имидизации (ПСВИ), полученную для сополимера при длительной имиизации; и теоретическую Предельно Возможную Степень Внутримолекулярной Имидизации, полученную прогностическим расчетом (ПВСВИ), которая определяется долей последовательностей звеньев теоретически способных к внутримолекулярным взаимодействиям. Предельно возможная степень внутримолекулярной имидизации ПВСВИ достигает максимального значения 43 мол% для СПЛ-ЦА. В случае, когда имидизация является результатом как внутримолекулярной реакции, так и межцепной сшивки использован обобщенный термин - Степень Имидизации [369].

2.6.1 Определение предельно возможной степени внутримолекулярной имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров (ПВСВИ)

Прогностический расчет ПВСВИ и способ практического определения ПСВИ разработаны на примере имидизации сополимеров СПЛ-КН, содержащих нитрильные и кислотные боковые функциональные группы, расположенные вдоль основной цепи сополимера (сополимера АН-МАК). Реакция протекает относительно быстро при температуре ниже 100 °С и не сопровождается выделением каких-либо низкомолекулярных продуктов реакции. Физико-механические и теплофизические свойства полученных полиакрилимидов определяются полнотой внутрицепной имидизации, которая, в свою очередь, критически зависит от мольного состава, микроблочности и структуры исходных акрилимидобразующих сополимеров.

Расчет предельной возможной степени внутримолекулярной имидизации

ПВСВИ сополимеров, содержащих нитрильные (Н) и кислотные (К) функциональные группы, оценивали исходя из следующих допущений:

- Диадные последовательности звеньев сомономеров НН и КК способны к межцепной имидизации, приводящей к сшивке сополимера, однако они не принимают участия во внутримолекулярном процессе с образованием полиакриламида.
- Только диадные последовательности КН способны к внутримолекулярной имидизации, причем конверсия в реакции не может достигать 100 %.
- За критерий конверсии при имидизации приняли расходование нитрильных групп.
- Доля реакционноспособных диад зависит от типа соседней группы: так 100 % нитрильных групп в триадах КНК и лишь 50 % в триадах **КНН** способны к имидизации. (Рассматриваемые диады выделены полужирным шрифтом).
- Эффектами более дальнего порядка можно пренебречь.

Предельную возможную степень внутримолекулярной имидизации находили по формуле:

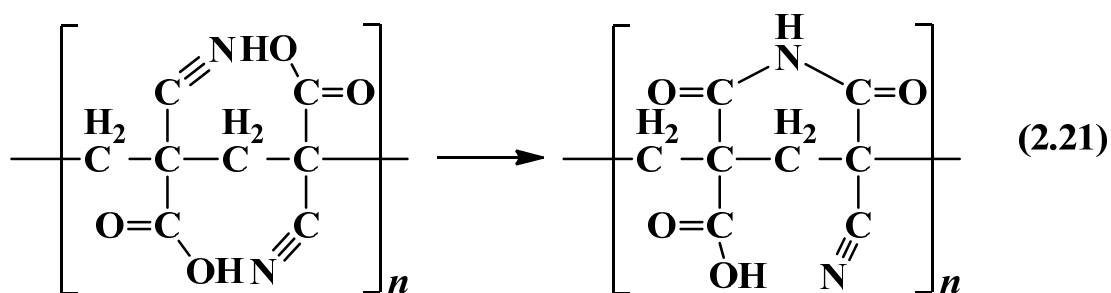
$$x_{\text{пред}} = x_{\text{КНК}} + 0.5x_{\text{КНН}}$$

Где: $x_{\text{пред}}$ – предельная возможная степень имидизации (предельная возможная мольная доля имидных групп в сополимере); $x_{\text{КНК}}$ и $x_{\text{КНН}}$ – мольная доля триад КНК и КНН в сополимере соответственно.

Эта формула является частным случаем более общей формулы, предложенной в работе [369, 374] для статистических сополимеров. Она пригодна для сополимеров любого состава, включая частично блочные сополимеры и смеси. В ней могут быть использованы любые величины отражающие мольный состав

(аддитивные мольному составу) включая данные полученных из анализа спектров.

Наибольшая ПВСВИ для сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой АН-МАК достигается при эквимольном соотношении звеньев сомономеров и их чередующемся расположении по ходу основной цепи. Однако даже при этих «идеальных» условиях она не может превышать 86.5 % в соответствии с принципом Флори для полимераналогичных превращений [369, 375]. Синтез чередующегося сополимера способом радикальной сополимеризации представляет немалую трудность, поэтому в качестве модели регулярной системы способной к внутримолекулярной имидизации была выбрана поли-2-цианакриловая кислота (рисунок 79), содержащая нитрильную и кислотную группы у одного и того же четвертичного углеродного атома (схема 2.21) [317]:



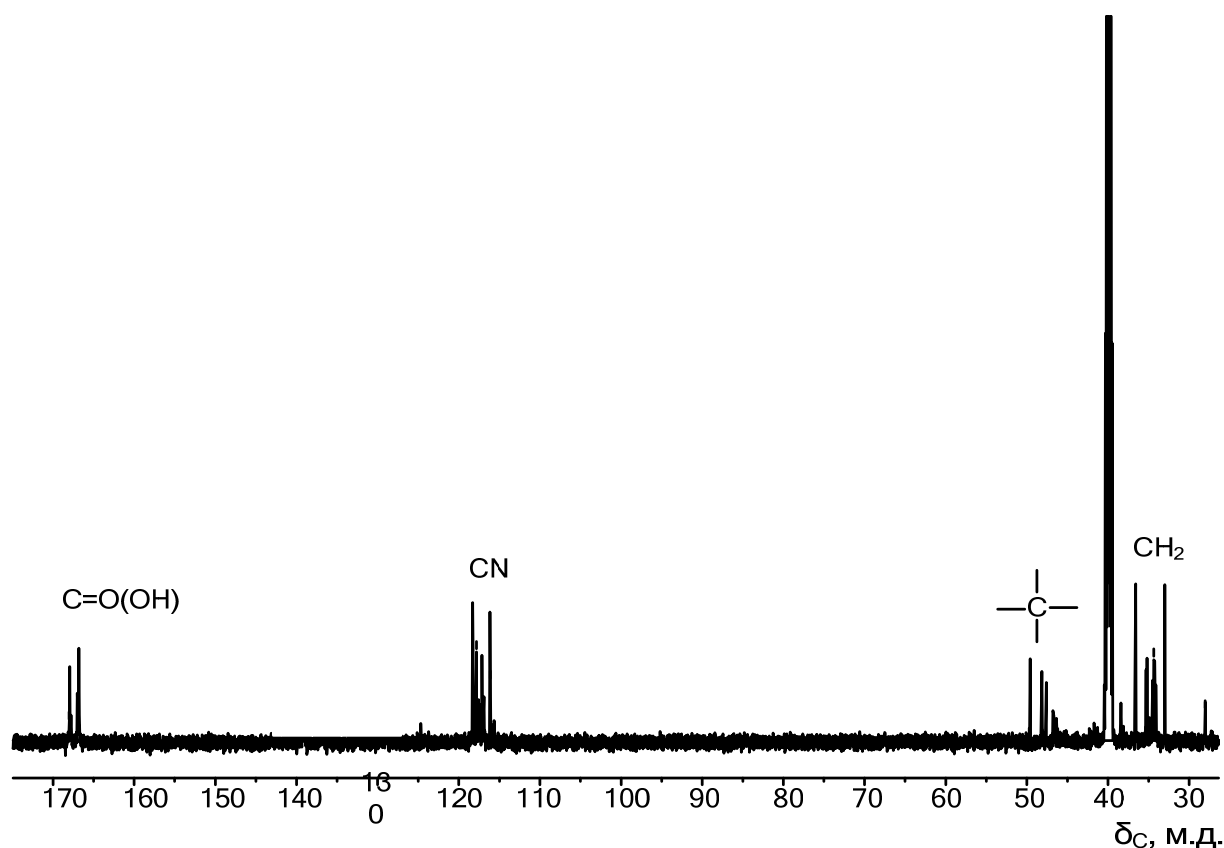


Рисунок 79 - ЯМР ^{13}C -спектр поли-2-цианакриловой кислоты

При ее имидизации возможно образование нескольких типов звеньев. Циклизация звеньев, соединенных по типу «голова к голове» приводит к образованию пятичленных циклов в основной цепи, фрагменты, «голова к хвосту» образуют шестичленные циклы, «хвост к хвосту» - семичленные соответственно. Однако, во всех трех случаях конденсация нитрильной и кислотной групп соседних звеньев приводит к вынужденному развороту двух других групп в позицию, исключающую возможность имидизации с образованием бициклической структуры. Кроме того, образование двух некопланарных циклов у четвертичного углеродного атома, в котором второй цикл сформирован в результате взаимодействия с соседней парой так же невозможно стерически. Учитывая эти ограничения расчетная ПВСВИ гомополимера поли-2-цианакриловой кислоты составляет 43 %.

Экспериментальную применимость метода, в качестве прогностического, позволяющего предсказать значение предельной степени внутримолекулярной

имидизации ПСВИ после термолиза по структуре основной цепи исходного сополимера, проводили с использованием четырех различных по микроструктуре сополимеров АН-МАК. Использовали сополимеры I и II, содержащие блоки полиметакриловой кислоты; сополимер III, содержащий блоки акрилонитрила, и IV – полностью неимидизованный статистический сополимер. Сополимеры I, II, и III были получены радикальной сополимеризацией эквимольных количеств акрилонитрила и метакриловой кислоты в водной среде при 70 °С в присутствии персульфата аммония. В зависимости от конверсии в реакции выделяли продукты с мольным соотношением звеньев АН : МАК от 1:2,2 до 1 : 0,8. Сополимер IV (АН : МАК=1 : 1,2 мольн.) получен сополимеризацией в двухнепрерывной двухфазной водной системе ПАА-декстран в присутствии окислительно-восстановительной иницирующей системы персульфат аммония–ТМЭД при комнатной температуре.

Сополимеры до термолиза растворимы в диметилсульфоксиде и в слабых растворах щелочи. Это позволило использовать для анализа строения основной цепи сополимеров спектроскопию ядерного магнитного резонанса ЯМР ^{13}C . Количественные расчеты проводили сравнивая между собой интегральные интенсивности сигналов углеродных атомов одного типа внутри группы сигналов. Использовали две группы: сигналы углеродов карбоксильных групп в области $\delta_{\text{C}}=176,0-180,0$ м.д. и сигналы нитрильных атомов углерода в области $\delta_{\text{C}}=120,0-123,5$ м.д. Интегральную интенсивность сигналов карбоксильных углеродов с нитрильными не сравнивали.

Сигналы углеродных атомов нитрильных групп триад КНК, КНН, ННН расположены в области 120-123 м.д. слева направо в соответствии со слабопольным сдвигом, вызванным влиянием соседней кислотной группы (рисунок 80). Сигнал в триаде КНК - самый слабопольный из группы нитрильных углеродов $\delta_{\text{C}}=123-123,5$ м.д., затем следуют сигналы углерода в триаде КНН $\delta_{\text{C}}=122-122,7$ м.д. и в триаде ННН $\delta_{\text{C}}=120,5-121,8$ м.д.

Помимо вышеуказанных триад, в сополимерах, содержащих блоки гомополимера акрилонитрила, имеется сигнал углерода нитрильной группы последовательности ННН*НН в протяженных блоках гомополимера $\delta_C = 120$ м.д. [317].

Интегральную интенсивность сигналов каждой из последовательностей КНК, КНН, ННН и ННН*НН определяли по отношению площадей лоренцевских аппроксимаций соответствующих пиков в областях S_1-S_4 к сумме площадей пиков $S_1+S_2+S_3+S_4=1$, которая соответствует мольной доле звеньев акрилонитрила в сополимере. Содержание каждой из указанных триад x_i в сополимере выраженное в мольных долях в сополимере рассчитывали по формуле 2.6:

$$x_i = \frac{S_i}{\sum_{i=1}^4 S_i} \cdot x_n \quad (2.6)$$

где x_n – мольная доля звеньев акрилонитрила в сополимере, определенная независимым методом ИК-Фурье спектроскопии.

Мультиплетный сигнал в области $\delta_C=179,5$ м.д. (рисунок 81) является суперпозицией сигналов углеродов карбоксильной группы, не связанной водородной связью, и карбонильной группы углеродного атома имидного цикла. Это продукт внутрицепной имидизации, образовавшихся в процессе синтеза сополимера. Дублет в области $\delta_C=178,7-179,5$ является суперпозицией синглетов изотактической и синдиотактической триад ККК, которые образуются почти равновероятно. Эти синглеты имеют близкие значения интегральных интенсивностей. Сигнал в области 176 м.д. соответствуют триадам НКН, а сигнал $\delta_C=177,3-177,5$ м.д.– триадам ККН соответственно. Площади пиков в соответствующих областях обозначены S_5-S_8 .

Содержание триад НКН и ККН в сополимере выраженное в мольных долях рассчитывали по формуле 2.7:

$$x_i = \frac{S_i}{\sum_{i=5}^8 S_i} \cdot (1 - x_n) \quad (2.7)$$

а содержание триад ККК и имидных фрагментов выраженное в мольных долях по формулам:

$$x_{\text{ККК}} = \frac{2 \cdot S_7}{\sum_{i=5}^8 S_i} \cdot (1 - x_n) \quad (2.8)$$

$$x_n = \frac{S_8 - S_7}{\sum_{i=5}^8 S_i} \cdot (1 - x_n) \quad (2.9)$$

Результаты расчетов приведены в таблице 36.

ПВСВИ может быть рассчитано как исходя из данных интегрирования сигналов нитрильных групп, так и сигналов карбоксильных атомов углерода. Для прогностических расчетов предпочтительно использование нитрильных сигналов, так как сигналы карбоксильных углеродных атомов хуже разрешены. Особенно это относится к частично имидизованным сополимерам, содержащим блоки полиметакриловой кислоты.

Эффективность метода проверяли сравнивая данные прогностических расчетов ПВСВИ с результатами анализа содержания амидных циклов в полиакрилимиде после исчерпывающей имидизации термолизом. Термолиз сополимеров АН-МАК и поли-2-цианакриловой кислоты проводили в до достижения максимально возможной ПСВИ, однако при температуре сключающей межмолекулярные реакции. Наряду с внутримолекулярной имидизацией при термолизе возможно образование сшитых нерастворимых продуктов межмолекулярных реакции, однако процесс сшивки становится заметным при существенно более высокой температуре. Для того, чтобы исключить одновременное протекания обоих процессов, исчерпывающий термолиз проводили при температуре, не превышающей 120 °С, что на 80 °С ниже обычной температуры отверждения акрилимидных реактопластов. В этих условиях протекает только внутримолекулярная имидизация, и образующийся

поликарлиимид сохраняет способность растворяться в апротонных растворителях [369].

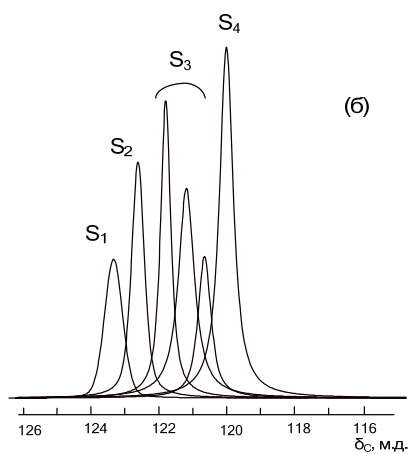
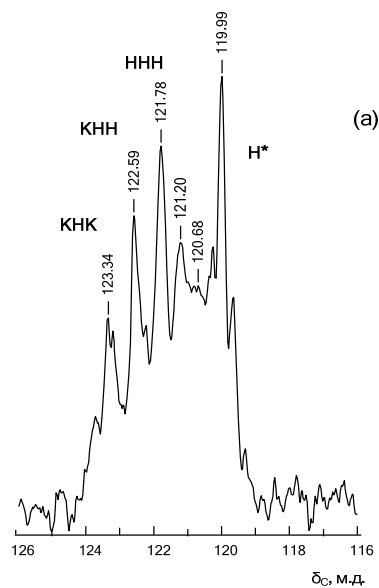


Рисунок 80 - Область сигналов атомов углерода нитрильной группы в ЯМР ^{13}C -спектре сополимера III, содержащего блоки акрилонитрильных звеньев (а); лоренцевская аппроксимация спектра (б)

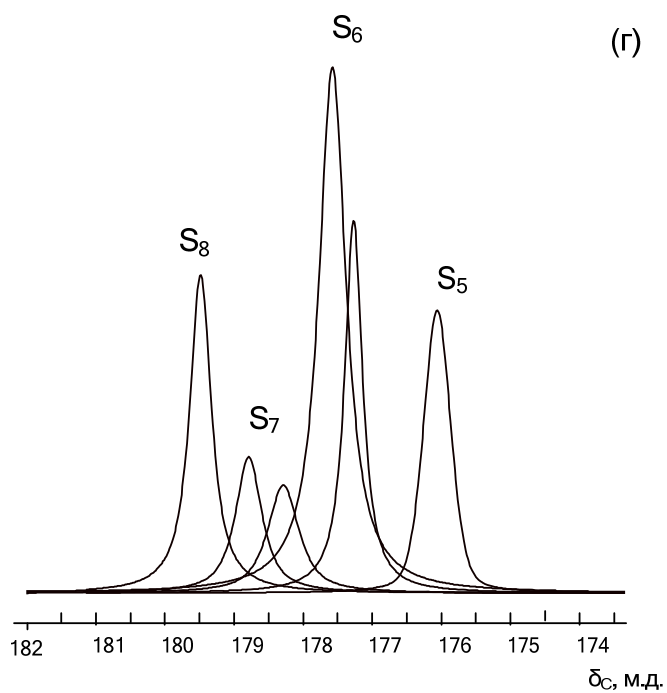
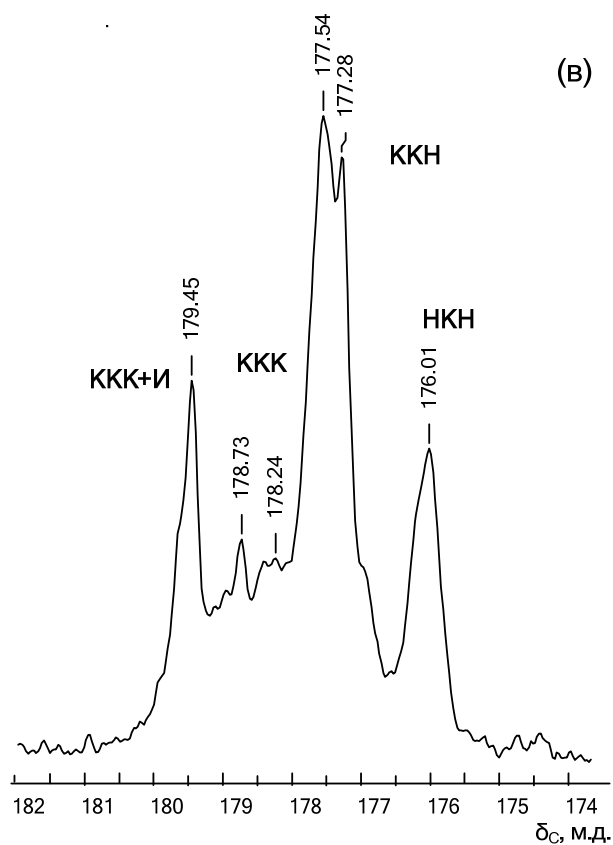


Рисунок 81 - Область сигналов атомов углерода карбоксильной группы в ЯМР ^{13}C -спектре сополимера III, содержащего блоки акрилонитрильных звеньев (в); лоренцевская аппроксимация спектра (г)

Таблица 36 - Содержание триад в основной цепи исходных сополимеров АН-МАК по результатам расчета спектров ЯМР ^{13}C

Мольное соотношение звеньев в сополимере	Последовательность Звеньев	Содержание последовательности звеньев в сополимере, мол. %
I АН : МАК=1 : 2,2	КНК КНН ННН ККН ККК НКН И	10 5 16 30 22 6 11
II АН : МАК=1 : 1,8	КНК КНН ННН ККН ККК НКН И	9 9 18 36 12 9 7
III АН : МАК=1 : 0,8	КНК КНН ННН Н* ККН ККК НКН И	6 9 25 15 23 10 7 4
IV АН : МАК=1 : 1,2	КНК КНН ННН ККН НКН ККК И	28 7 9 27 28 0 0

Примечание: И – внутримолекулярные имидные циклы

Экспериментальное определение предельной степени внутримолекулярной имидизации ПСВИ сополимера после исчерпывающего термолиза

Содержание нитрильных групп в сополимере до (x_0) и после термолиза (x_T) находили по спектрам ИК-Фурье снятым из таблеток в KBr. Значения вычисляли как отношение относительной высоты максимума поглощения групп CN (2244 см^{-1}) к относительной высоте максимума поглощения групп CH₃ (1477 см^{-1}) в спектрах записанных в шкале оптических плотностей. Деконволюцию спектров и разделение пиков проводили с применением гауссовых и лоренцевых форм описания их интенсивностей с использованием программы ACDLabs (рисунок 82).

Количество отобранных проб в каждой точке определяли из расчета попадания среднеарифметического значения показателя в доверительный интервал 5 % с вероятностью не менее 95 %.

Предельную степень внутримолекулярной имидизации ПСВИ γ_i (мол. %) рассчитывали по формуле 2.10

$$\gamma_i = 100 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n x_T / n}{\sum_{i=1}^k x_0 / k} \cdot 100\% \right) \quad (2.10)$$

Где: x_0 и x_T – содержание нитрильных групп в сополимере до и после термолиза (мольные доли); n и k – число обработанных ИК-спектров для исходного и термолизованного сополимера соответственно.

Предельную степень внутримолекулярной имидизации ПСВИ поли-2-цианакриловой кислоты определяли вычисляя отношение относительной интенсивности пика поглощения нитрильных групп ИК-Фурье спектре исходной 2-цианакриловой кислоты к относительной интенсивности пика нитрильных групп в термолизованном полимере. В качестве полосы сравнения (внутреннего стандарта) использовали интенсивность пика карбонильной группы CO (1743 см^{-1}).

Обнаружено, что предельная степень внутримолекулярной имидизации ПСВИ сополимера АН-МАК, не содержащего протяженных микроблоков

сомономеров, составляет около 30 % (таблица 37). Присутствие блоков гомополимера акрилонитрила или метакриловой кислоты уменьшает это значение до 17 и 13 % соответственно [317].

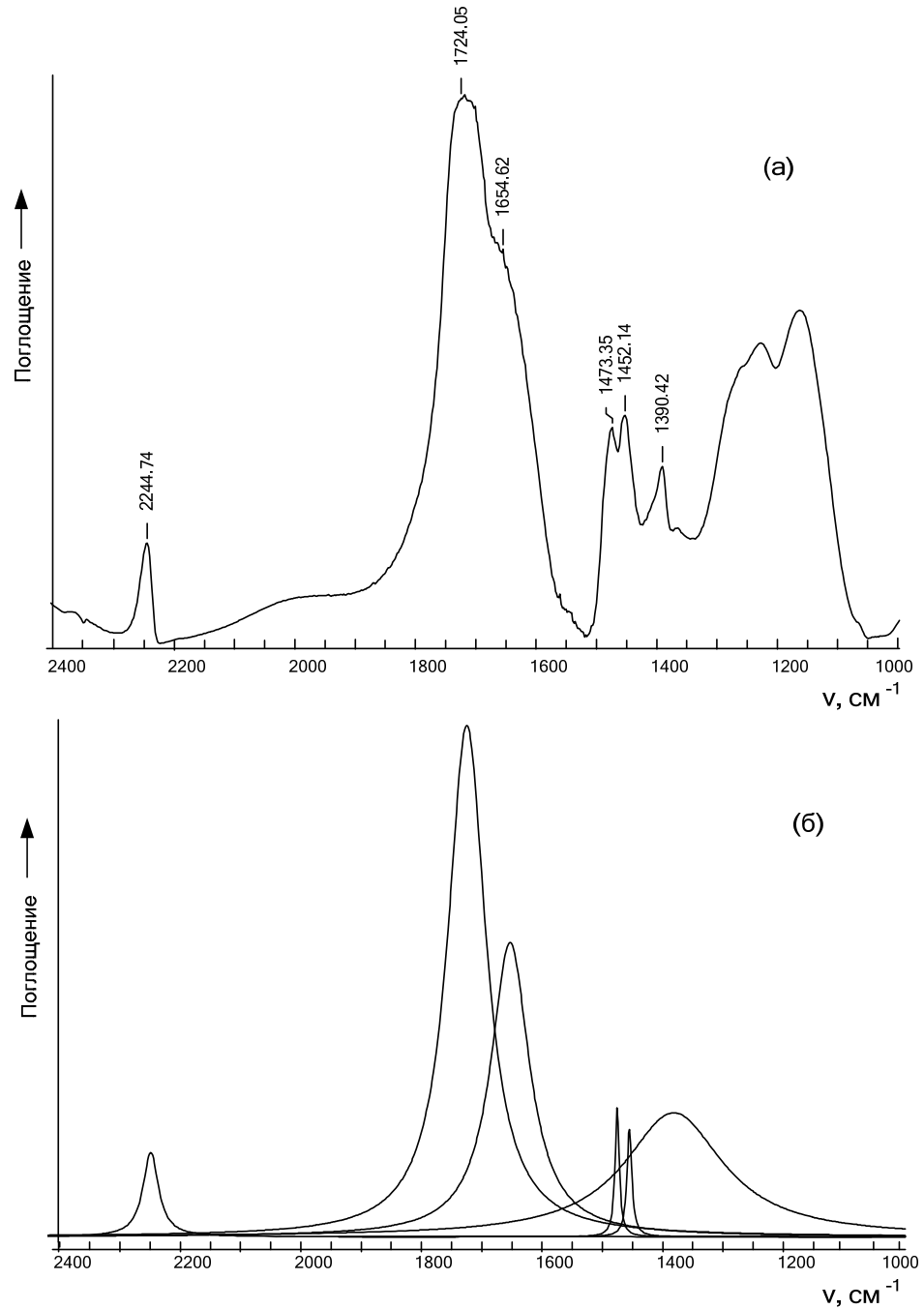


Рисунок 82 - ИК-Фурье спектр исходного сополимера АН-МАК III, содержащего блоки акрилонитрила (а); аппроксимация спектра лоренцевскими кривыми (б)

Предложенный метод оценки ПВСВИ полиакрилимидобразующих сополимеров основан на определении относительного содержания имидизующихся диад КН и неимидизующихся последовательностей триад ННН методом ЯМР ^{13}C с последующим расчетом.

Эффективность метода оценена с использованием данных ИК-Фурье спектроскопии нерастворимых продуктов исчерпывающего термолиза. Способ расчета с деконволюцией спектров позволил экспериментально определить предельную степень внутрицепной имидизации термолизированных полиакрилимидов (таблица 37) [317, 369].

Таблица 37 - Расчетные и найденные (по ИК-спектрам) значения предельной степени имидизации сополимеров после термолиза

Сополимер	ПВСВИ, мол.%	
	Найдено (ПВСВИ)	Рассчитано (ПВСВИ)
I	13	13
II	21	14
III	17	11
IV	30	32
Полицианоакриловая Кислота	38	43

2.6.2 Способы и температурные режимы внутрицепной имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров

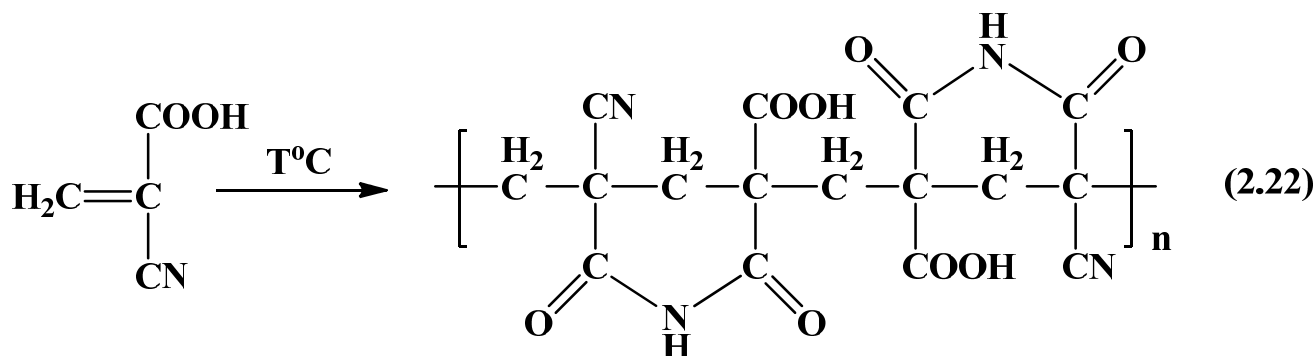
Синтез полиакрилимидов из полимеров предшественников можно проводить как в растворе, так и без растворителя. Растворные способы не нашли практического применения. Напротив, преждевременная имидизация в растворе при синтезе сополимеров нежелательна, и её следует избегать. Как и в случае ароматических полиимидов, в практических целях используется в основном

имилизация в твердой фазе при переработке и при отверждении заготовок из полиакрилимидобразующих реактопластов. Температурный режим определяется в основном типом имицизуемой пары, однако, как было показано выше, релаксационное состояние сополимера и микроструктура основной цепи так же вносят существенный вклад. В зависимости от имицизуемой пары функциональных групп и микроструктуры основной цепи сополимера процессы синтеза полиакрилимидов можно разделить на низкотемпературный при температуре менее 50 °С, среднетемпературный до 120 °С и высокотемпературный выше 140 °С [25, 317, 321, 326, 369, 370].

2.6.2.1 Низкотемпературная имилизация нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-ЦА

К этому типу полимеров относятся легко имицизуемый гомополимер поли-2-цианакриловой кислоты и сополимер 2-цианакриловой кислоты с этил-2-цианакрилатом. Их имилизация позволила получать три разных полиакрилимидов (схемы 2.22, 2.23 и 2.24).

Гомополимер поли-2-цианакриловой кислоты в основной цепи имеет два боковых заместителя карбоксильную и нитрильную группы у одного четвертичного углеродного атома. Это полностью снимает проблему блочности и позволяет повысить расчетную ПВСВИ до 43 % (схема 2.22). При этом вследствие вынужденного разворота и стерических препятствий, вторая пара заместителей COOH и CN не образует цикла.



Взаимное активирующее влияние двух электроноакцепторных заместителей карбоксильной и нитрильной групп вызывает резкое снижению температуры начала внутрицепной имидизации, которая интенсивно протекает ниже 50 °С. При 50 °С сополимеры АН-МАК, имеющими аналогичные боковые заместители, но связанные с разными углеродными атомами только начинают образовывать полиакрилимид. Этот эффект, с высокой долей вероятности, можно объяснить стабилизацией четырехчленного переходного состояния, образующегося при конденсации нитрильных и карбоксильных групп за счет оттягивания электронной плотности акцепторными заместителями при четвертичном углеродном атоме.

Имидизация начинается уже в растворе при 50 °С при синтезе поли-2-цианакриловой кислоты радикальной полимеризацией в присутствии перекиси бензоила. Полученный продукт уже частично имидизован (рисунок 83).

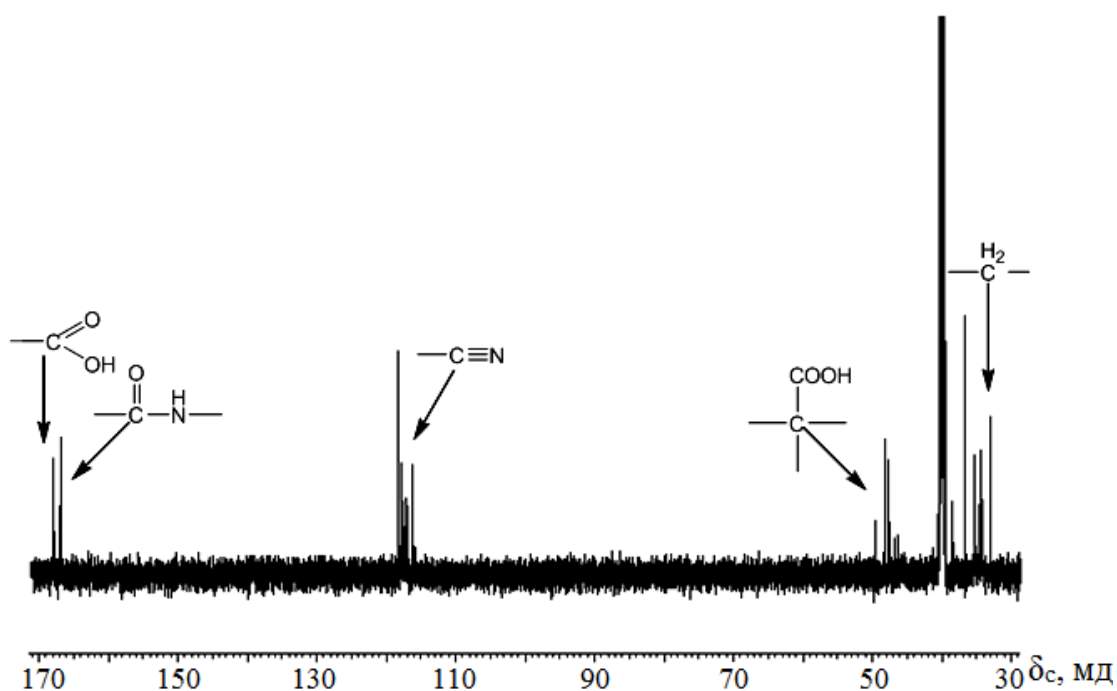
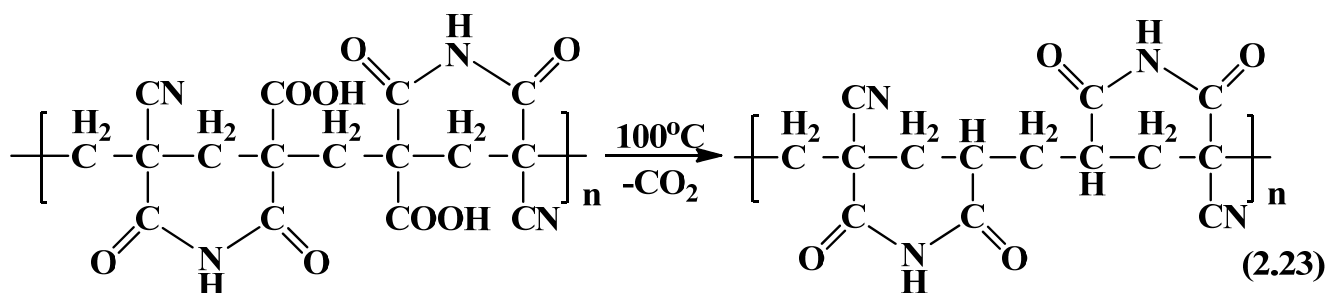


Рисунок 83 - Спектр ЯМР ^{13}C поли-2-цианакриловой кислоты

Активирующее влияние столь сильно, что повышение температуры синтеза полиакриламида из поли-2-цианакриловой кислоты приводит к интенсивному декарбоксилированию полимера без сшивки и потери растворимости. При термолитзе полимера при 100 °С в твердой фазе в спектре ЯМР ^{13}C продукта

исчезают сигналы карбоксильной группы при 168 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при карбоксильной группе при 46-48 м.д. (рисунок 84). Практически образуется полиакрилимид изображенный на схеме 2.23.



Дальнейший термолиз при температуре выше 150 °С приводит к полному декарбонилированию полимера с образованием нафтиридиноподобных структур.

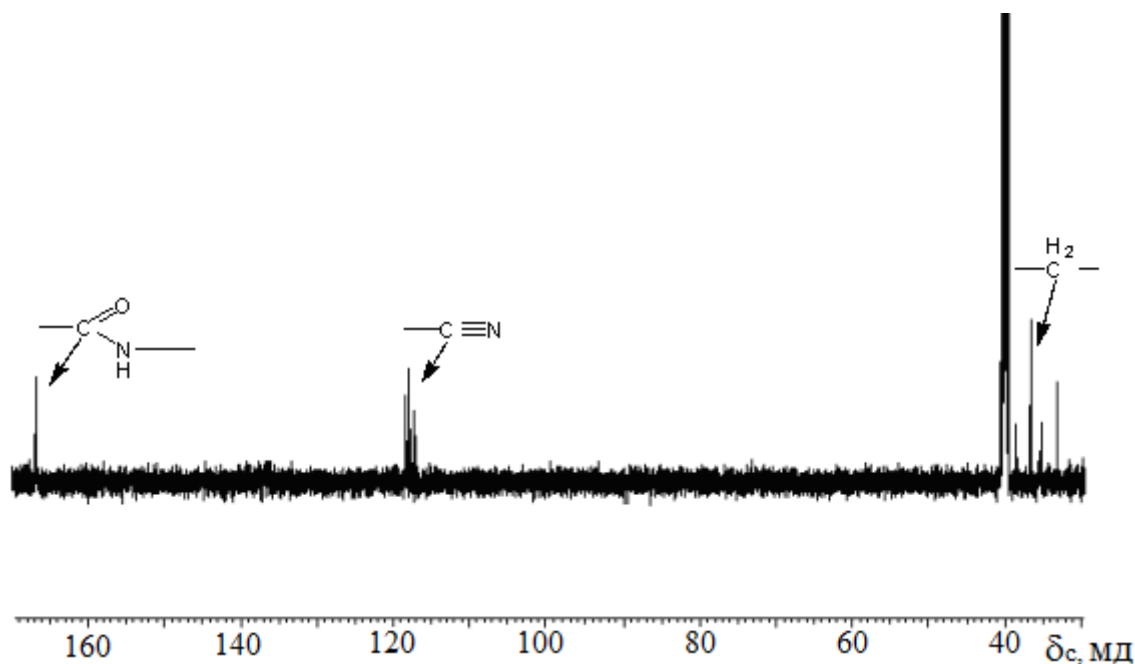
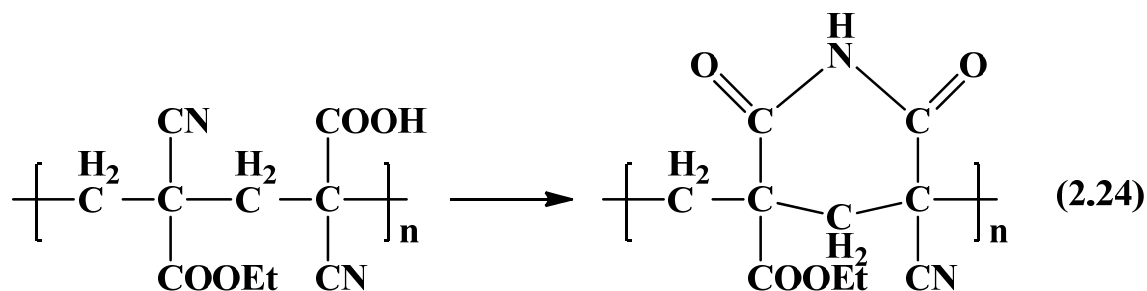


Рисунок 84 - Спектр ЯМР ^{13}C поли-2-цианакриловой кислоты после термолиза при 100 °С в течение 10 минут

Имидизация сополимеров этил-2-цианакрилата с 2-цианакриловой кислотой в соответствии со схемой 2.24 приводит к образованию полиакрилимиды нейтрального характера, содержащего изолированные циклы в основной цепи. В отличие от полиакрилимиды, полученного из поли-2-цианакриловой кислоты,

полимер имеет нейтральный характер кислотные группы в боковой цепи отсутствуют.



Наличие имидных групп в имидизованном сополимере 2-цианакриловой кислоты с этил-2-цианакрилатом подтверждено спектрами ЯМР ^{13}C (рисунок 85). На углеродном спектре сополимера (рисунок 85-2) присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы сложноэфирного фрагмента 167,2 – 167,8 м.д., сигналы углеродов карбонильной группы имидных циклов, образовавшихся с вовлечением в реакцию карбоксильной группы звеньев 2-цианакриловой кислоты при 166,7 – 166,9 м.д. Следует отметить, что сигналы углеродов карбоксильной группы неимидизованных звеньев кислоты при 167,8 – 168,1 мд отсутствуют (рисунок 85-1). Это связано с тем, что в сополимере 2-цианакриловой кислоты с этил-2-цианакрилатом нитрильные группы находятся в большом избытке и при имидизации кислотные группы исчерпываются [372].

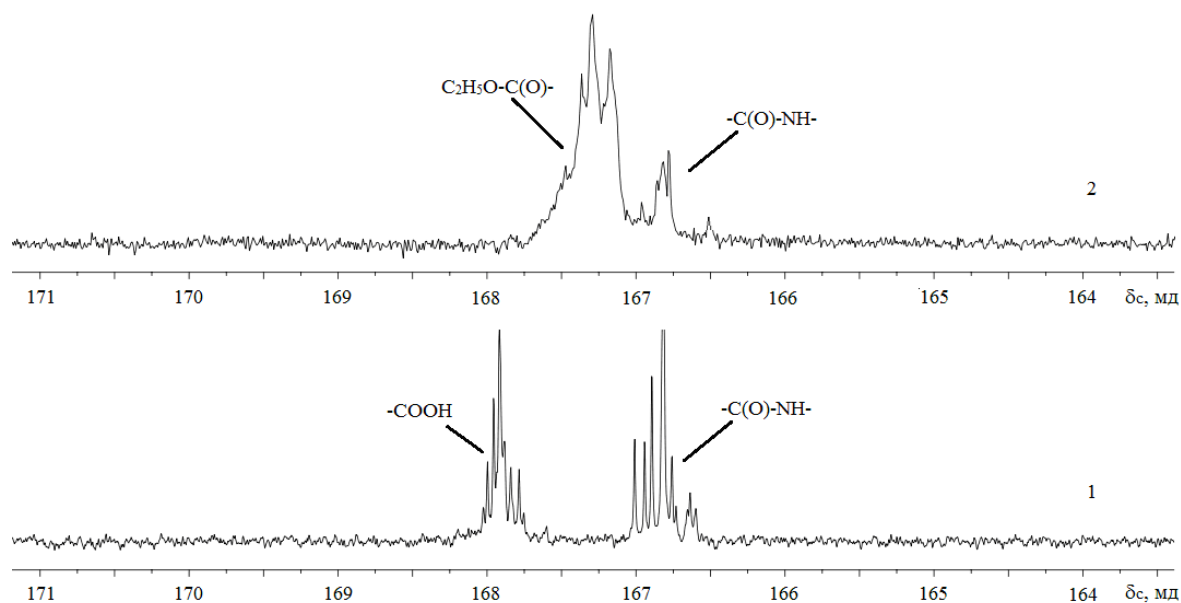
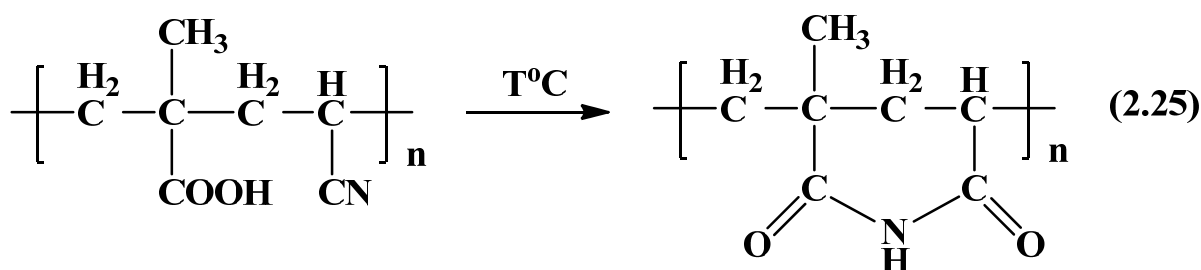


Рисунок 85 -Спектр ЯМР ^{13}C полицианакриловой кислоты (1) и сополимера ЦАК и этил-2-цианакрилата (2)

2.6.2.2 Имидизация нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КН

Синтез полиакрилимидов из сополимеров, содержащих нитрильные и кислотные группы может быть осуществлен при относительно низкой температуре. Имидизация начинается уже при температурах 50-60 °С, однако несмотря на это, для термической имидизации независимо от температуры использовали термин термолиз. Для сополимеров АН-МАК реакция протекает в соответствии со схемой 2.25 [24].



Циклизация с образованием полиакрилимида не сопровождается выделением ни каких побочных продуктов. Это позволило использовать подобные сополимеры в качестве имидизуемых добавок к органическим стеклам, повышающих их теплостойкость и прочность без ухудшения оптической прозрачности. Технология предусматривает имидизацию сополимера в твердой фазе путем кратковременного отжига акрилатных блочных стекол, содержащих СПЛ-КН ниже температуры стеклования, резко повышающий теплостойкость. Несмотря на то, что внутримолекулярная циклизация протекает и в твердой фазе, время достижения предельной степени имидизации существенно уменьшается при переходе сополимеров в высокоэластическое релаксационное состояние. Для оценки влияния релаксационного состояния и структуры основной цепи акриламидобразующего сополимера на скорость образования полиакрилимида было проведено соответствующее оценочное исследование.

*Оценка зависимости скорости образования полиакрилимиды от
микроструктуры основной цепи и от релаксационного состояния
полиакрилимидобразующего сополимера*

Оценочное исследование скорости термоллиза проводили с использованием сополимеров АН-МАК различной известной микроструктуры при 100 °С в течение 250 минут. Текущую степень имидизации СИ в каждый момент времени, вычисляли по изменению содержания нитрильных групп в сополимере до (x_0) и после термоллиза (x_T), которое определяли методом внутренних стандартов по данным ИК-Фурье спектроскопии. Содержание нитрильных групп вычисляли из отношения интенсивности полос поглощения валентных колебаний CN группы акрилонитрильного фрагмента (2244 см^{-1}) относительно полосы поглощения колебаний CH_3 группы фрагмента метакриловой кислоты (1475 см^{-1}) в спектрах исходного и термоллизованного сополимеров соответственно. Использовали хорошо охарактеризованные частично блочные сополимеры 1-3 (рисунок 88) известного состава с различным содержанием блоков гомополимеров, полученные в присутствии перекисных инициаторов и статистический сополимер 4 (кривая 4 на рисунке 88), полученный в условиях окислительно-восстановительного инициирования.

Микроблочные сополимеры получены при температуре 80 °С и уже частично имидизованы в процессе синтеза. В спектре ЯМР ^{13}C сополимера 1, присутствуют три типа сигналов карбонильных групп, которые соответствуют блокам гомополимера полиметакриловой кислоты, блокам сополимера со статистическим распределением звеньев метакриловой кислоты и карбонильным группам полиакрилимиды. В более слабом поле присутствуют сигналы углеродов нитрильных групп звеньев полиакрилимиды (рисунок 86). Спектры сополимеров 2 и 3 содержат те же группы сигналов.

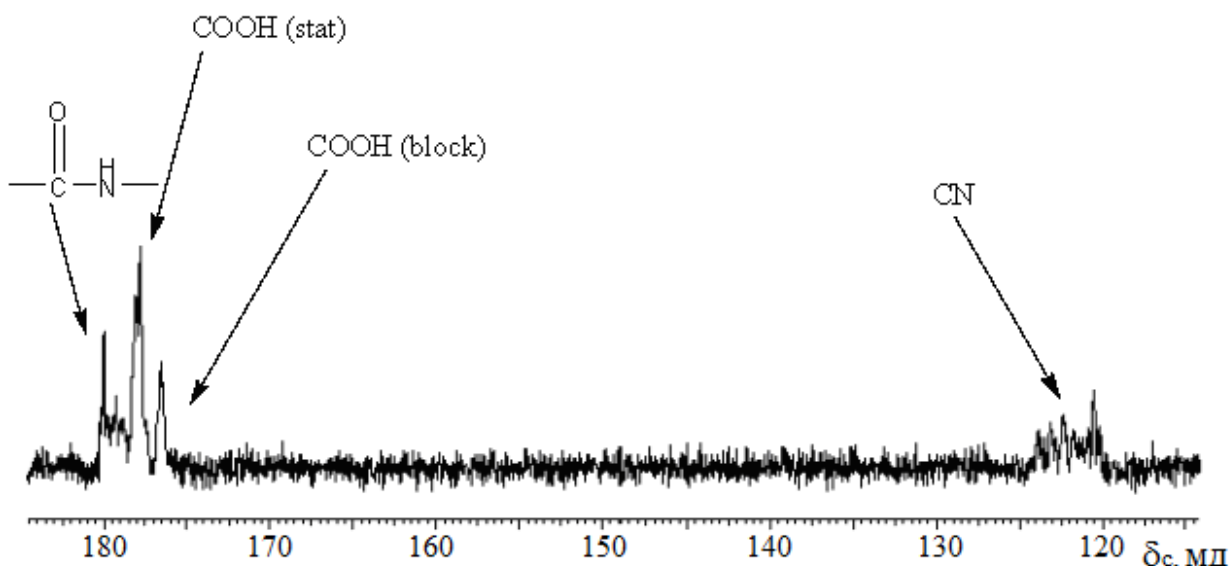


Рисунок 86 - Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C сополимера АН/МАК (инициатор ПБ)

Статистический сополимер 4, не содеожай имидных циклов получен при комнатной температуре с использованием О-В системы персульфат аммония-ТМЭД. В спектром ЯМР ^{13}C имеются сигналы углеродов карбоксильных групп гомополимера полиметакриловой кислоты и сополимера со статистическим распределением звеньев. Сигналы углеродов полиакриламида отсутствуют (рисунок 87). В области сигналов углеродов нитрильных групп присутствуют только сигналы сополимера.

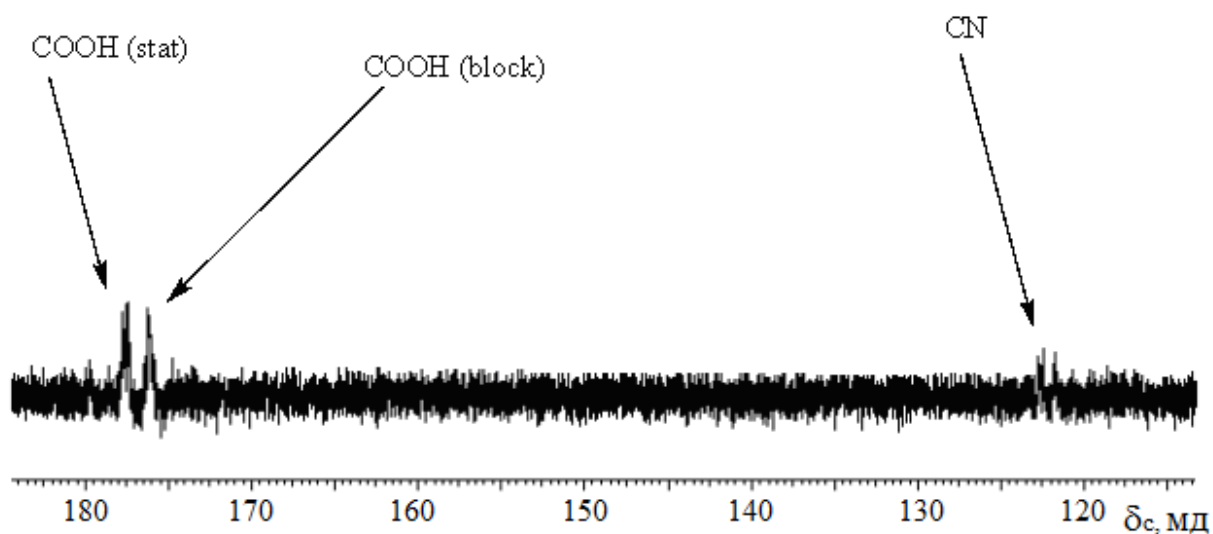


Рисунок 87 - Спектр ЯМР ^{13}C сополимера АН/МАК (инициатор - персульфат аммония-тетраметил этилен диамин)

Сополимеры 1-3 фактически являются частично имидизованными тройными сополимерами АН-МАК-АИ. При температуре имидизации 100 °С они находятся в стеклообразном релаксационном состоянии. Статистический неимидизованный двойной сополимер АН-МАК (кривая 4 рисунке 88), при этой температуре находится в высокоэластическом состоянии.

Результаты исследования показали, что скорость имидизации двойного статистического сополимера 4 существенно выше. Он полностью имидизуется за первые 15 минут термолиза (рисунок 88) [369].

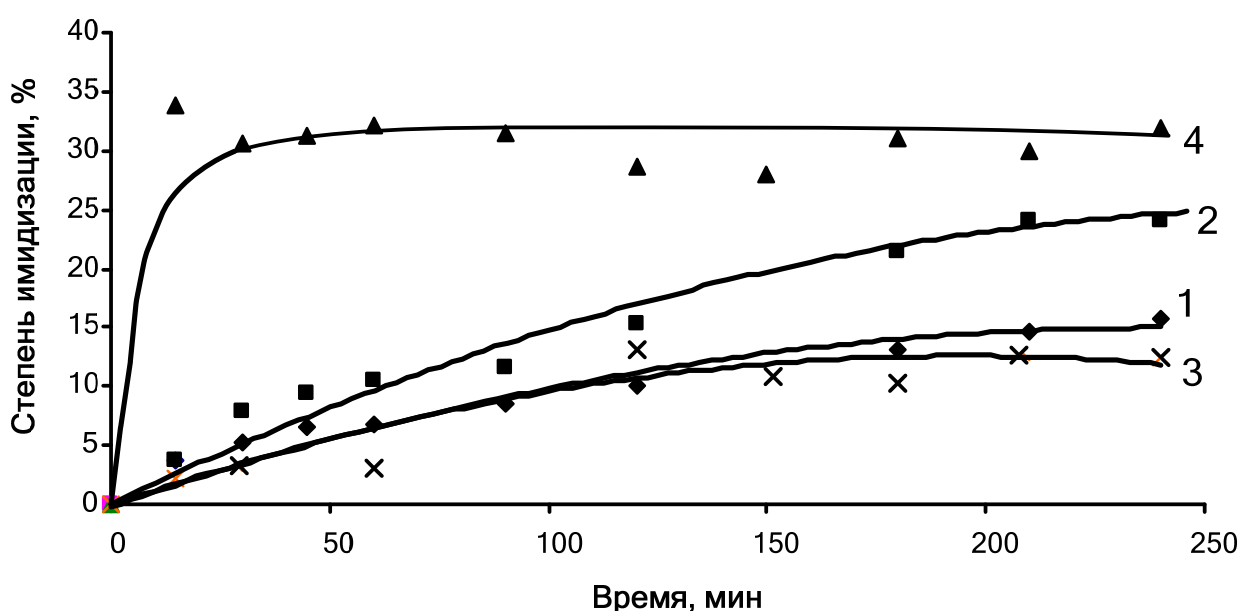


Рисунок 88 - Зависимость текущей степени имидизации СП (мол.%) от времени при 100 °С для сополимеров с разной микроструктурой (номера у кривых соответствуют сополимерам в таблицах 36 и 37).

Температуру стеклования сополимеров АН-МАК можно понизить более чем на 20 °С введением пластифицирующих добавок, из которых наиболее эффективной оказалась вода. Для подтверждения влияния релаксационного состояния на скорость имидизации сополимер 4 имидизовали в стеклообразном (непластифицированном) и высокоэластическом (пластифицированном) состояниях при одной и той же температуре. Время достижения предельной

степени имидизации существенно уменьшается при переходе сополимера в высокоэластическое релаксационное состояние (рисунок 89).

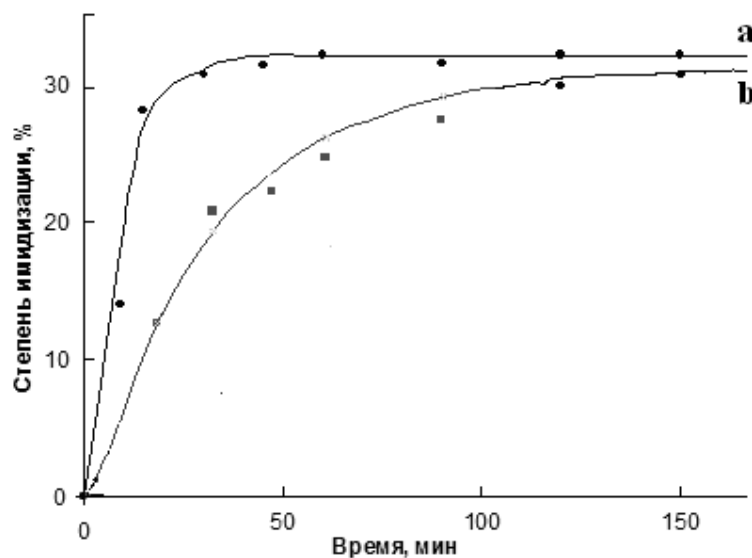


Рисунок 89 - Имидизация статистического сополимера 4 при 100 °C (а) и 80 °C (б), температура стеклования сополимера 90 °C

Сополимеры 1-3 имидизуются существенно медленнее, причем внутри этой группы скорость реакции согласуется с результатами исследования микроблочности представленными в таблицах 36 и 37. Наиболее близкий к статистическому по структуре сополимер 2 имидизуется быстрее. Медленно имидизуется сополимер с высоким содержанием блоков полиакрилонитрила (кривая 3 рисунок 90). Скорость имидизации при фиксированной температуре определяется микроструктурой основной цепи, а именно содержанием пар функциональных групп способных к циклизации. О завершенности реакции можно судить по времени достижения сополимером своей предельной степени внутримолекулярной имидизации (ПВСВИ), определяемой долей последовательностей звеньев способных к реакции. У статистических сополимеров определяющим является мольное соотношение сомономеров; присутствие в структуре микроблоков значительно снижает ПВСВИ и увеличивает время ее достижения снижая скорость имидизации. Сополимеры, содержащие протяженные блоки реагируют медленнее (рисунок 90).

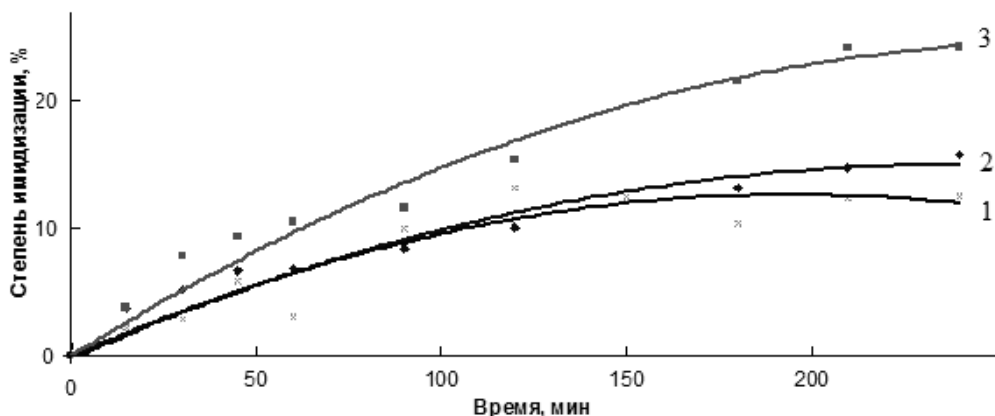


Рисунок 90 - Имидизация при 100 °С сополимеров с различным содержанием блоков АН и МАК: 1 – 10 % МАК и 25 % АН; 2 – 9 % МАК и 18 % АН; 3 – 10 % МАК и 14 % АН

Таким образом, оба фактора, и микроструктура основной цепи, и релаксационное состояние полимера оказывают влияние на скорость имидизации при термолизе, однако при прочих равных условиях определяющим остается релаксационное состояние при температуре реакции [24, 25, 321, 326, 369].

2.6.5 Высокотемпературная имидизация полиакрилимидобразующих смешанных сополимеров СПЛ-КАН и безнитрильных сополимеров СПЛ-КА

Как уже было отмечено выше высокотемпературная имидизация требует нагревания полиакрилимидобразующего сополимера до температуры 120-180 °С. При этой температуре помимо внутрицепной имидизации активизируются различные побочные процессы и процессы межмолекулярной сшивки. Образование сшитого нерастворимого полимера при термолизе сильно ослабило задачу исследования химического строения сополимеров методами ядерного магнитного резонанса. Дальнейшие исследования потребовали разработки методов с использованием ИК-Фурье спектроскопии, включая методы количественной оценки степени и скорости имидизации и других процессов, происходящих при термолизе. Уточненное отнесение полос в спектрах

потребовало использования модельных соединений, в качестве которых использовали низкомолекулярные вещества и гомополимеры полиакрилонитрила и полиметакриловой кислоты [369, 370].

2.6.5.1 ИК-Фурье методы исследования химических превращений, происходящие при термолизе сополимеров, содержащих нитрильные, кислотные, амидные и имидные функциональные группы в различных сочетаниях

Термолиз акрилимидообразующих сополимеров любого состава приводит к появлению в их структуре имидных звеньев в результате внутри- и межцепной имидизации. Однако, к сожалению, это не единственный тип звеньев образующийся при термолизе. Большинство сополимеров, получаемых сополимеризацией мономеров в блоке или в водной среде содержат в макромолекулах существенное количество блоков гомополимеров из звеньев метакриловой кислоты, образовавшихся на начальной стадии реакции и звеньев акрилонитрила на конечной стадии. Тройные сополимеры СПЛ-КАН, полученные блочной полимеризацией могут, кроме того, содержать блоки гомополимера акриламида. При изучении термолиза этих сложных систем помимо имидизации следует учитывать химические превращения в блоках гомополимеров. К ним относятся:

- ангидридизация карбоксильных групп в соседних звеньях полиметакриловой кислоты;
- декарбоксилирование;
- циклизация в блоках полиакрилонитрила с образованием нафтиридиноподобных структур;
- окислительное дегидрирование звеньев полиакрилонитрила в основной цепи с формированием фрагментов полиенового типа.

Доля этих превращений зависит от состава сополимера, его композиционной неоднородности и условий термолиза (температура, продолжительность, среда).

Изменения химической структуры основной цепи сополимера при термолизе исследовали с использованием гомополимеров, сополимера АН-МАК, а также продуктов их исчерпывающего термолиза в качестве моделей.

Сравнение ИК-Фурье спектров АН-МАК после термолиза со спектрами низкомолекулярных моделей (рисунок 91) позволяет с высокой надежностью отнести полосу поглощения 1215 см^{-1} в спектре сополимера как полосу валентных колебаний трехатомного -C-N-C- фрагмента в имидном цикле. Уширение полосы в сшитых продуктах исчерпывающего термолиза, вероятно, связано с разноразмерностью и типично для отвержденных реактопластов. Вторая полоса поглощения 1380 см^{-1} , так же относится к колебаниям имидного цикла. Это характеристическая полоса валентных колебаний шестичленного цикла. Она имеется у модельных соединений, но в сополимере выражена слабо и перекрывается с другими полосами.

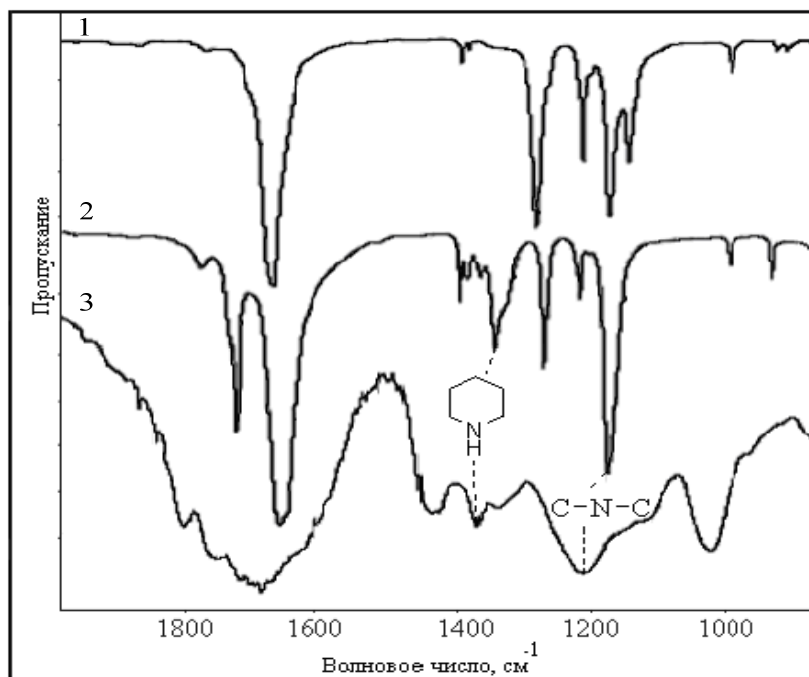
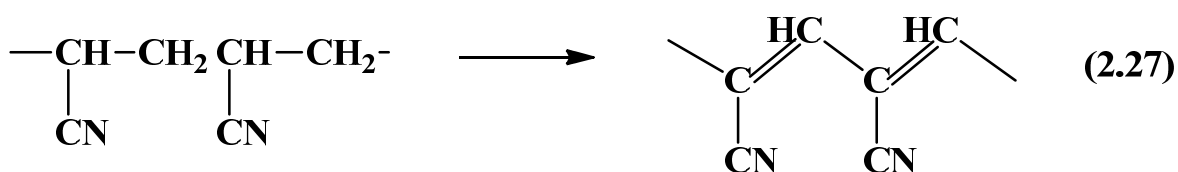
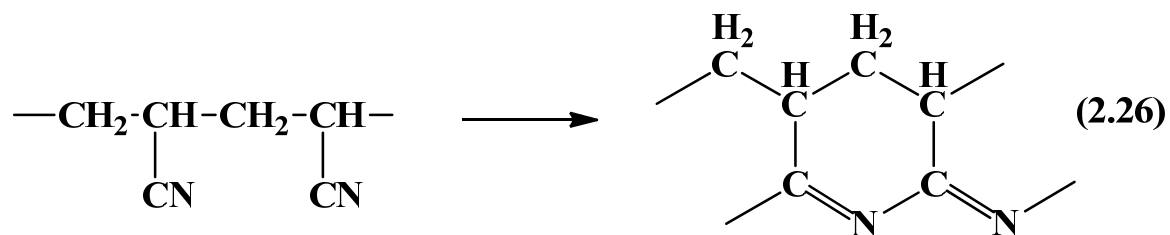


Рисунок 91 - ИК-Фурье спектры: 1 – N-бромсукцинимид, 2 – сукцинимид, 3 – сополимер АН-МАК после исчерпывающего термолиза в течение 8 ч при $180\text{ }^{\circ}\text{C}$

В качестве модели образования нафтиридиновых (2.26) и полиеновых (2.27) структур при термоллизе блоков гомополимера полиакрилонитрила в сополимере использовали собственно продукт термической циклизации полиакрилонитрила.



Образование даже небольшого количества полиеновых структур (2.27) в макромолекуле при термоллизе полиакрилонитрила приводит к исчезновению полосы поглощения CH_2 групп основной цепи скелета полимера 972 см^{-1} (рисунок 92). Эта полоса отвечает за синхронные маятниковые колебания соседних CH_2 групп во фрагментах присоединения мономера по типу «хвост к хвосту» ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). Она наиболее чувствительна к изменению структуры основной цепи. Даже частичное образование полиеновых структур нарушает синхронность колебаний и резко снижает интенсивность этой полосы. Все другие полосы поглощения CH_2 группы также претерпевают изменения. Уменьшается полоса поглощения 1451 см^{-1} - полоса деформационных колебаний CH_2 группы и полоса симметричных валентных колебаний CH_2 группы при 2852 см^{-1} . Образование нафтиридиноподобных структур при термоллизе полиакрилонитрила можно регистрировать по появлению полосы валентных колебаний $-\text{C}=\text{N}=\text{C}-$ азотсодержащего цикла в области 1580 см^{-1} . В спектре сополимера АН-МАК при длительном исчерпывающем термоллизе происходят изменения аналогичные изменениям в спектре гомополимера полиакрилонитрила, однако существенной депрессии полосы поглощения синхронных колебаний CH_2 группы не наблюдается (рисунок 92).

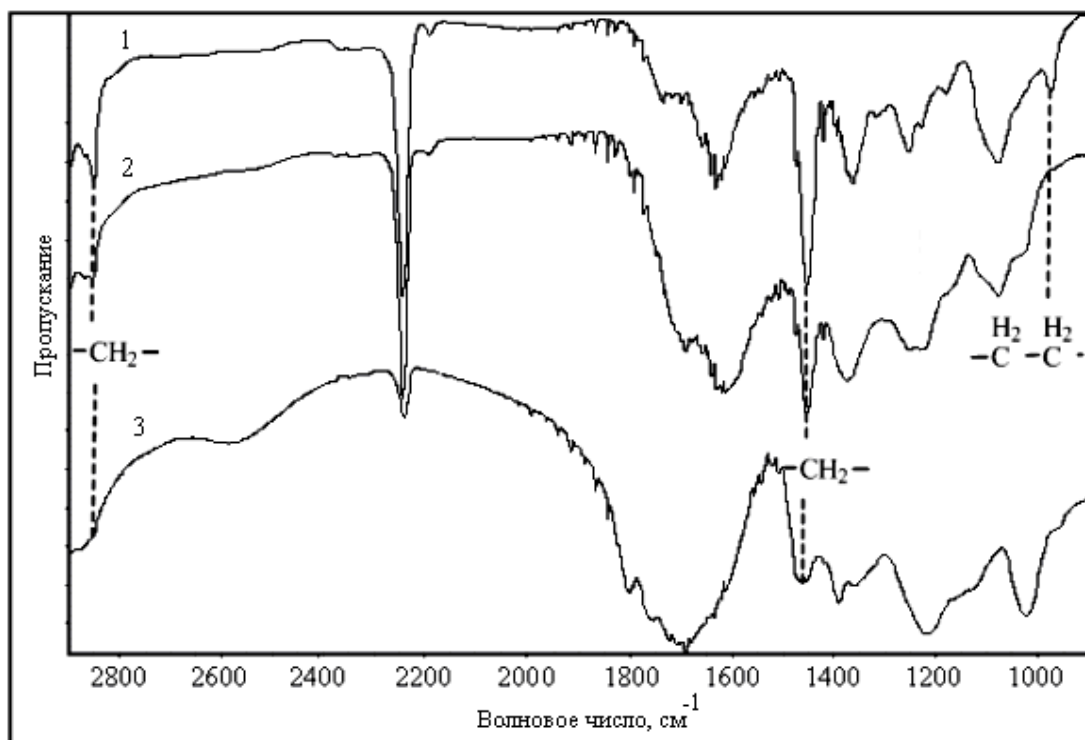
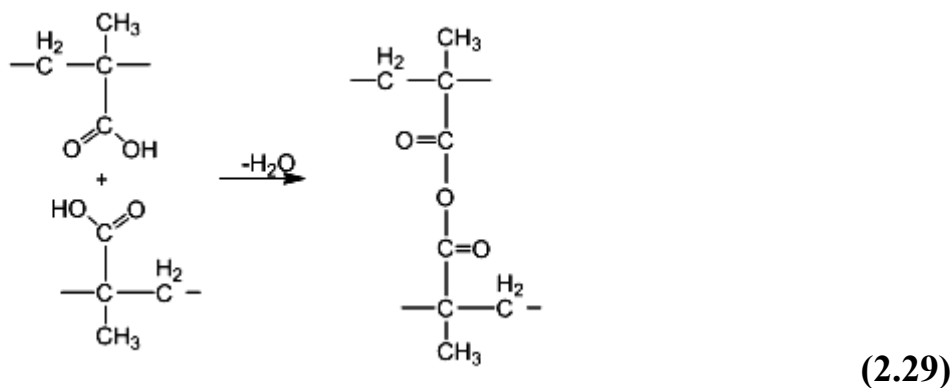
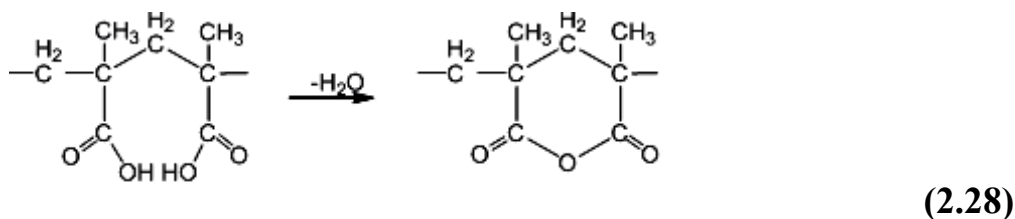
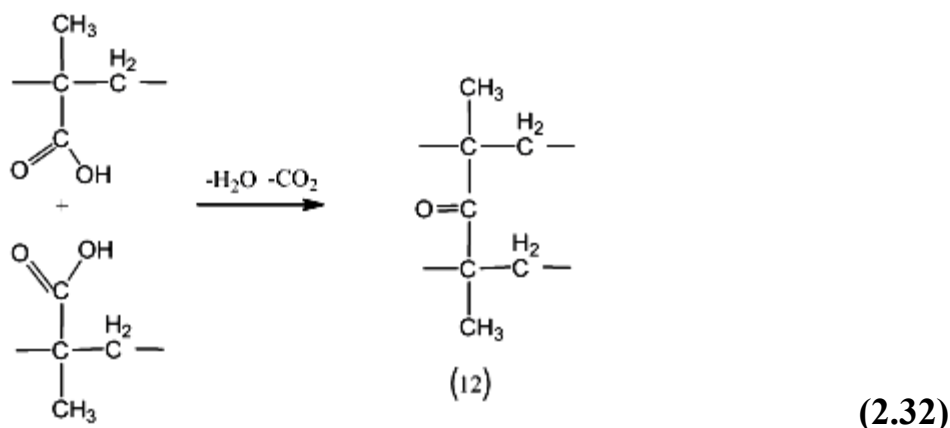
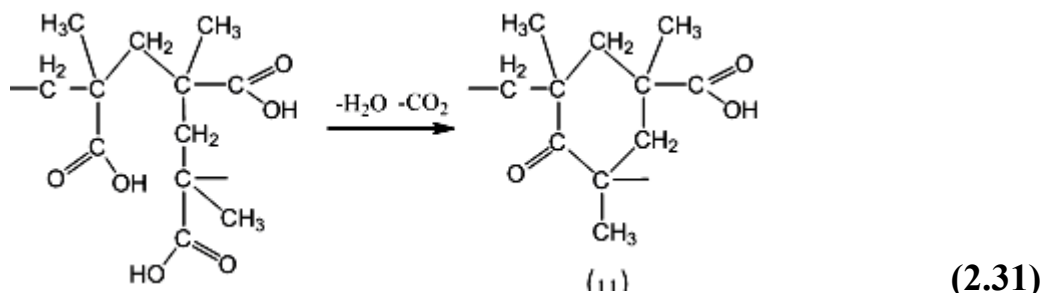
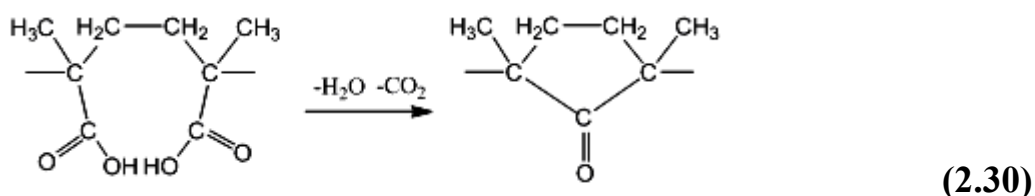


Рисунок 92 - ИК-Фурье спектры: 1- нетермолизированный полиакрилонитрил, 2, 3 – термолизированные полиакрилонитрил и сополимер АН-МАК после термообработки при 180 °С в течение 8 часов

При термолизе блоков гомополимера метакриловой кислоты возможно протекание реакций ангидризации и декарбоксилирования с образованием структур 2.28 – 2.32.





Ангидризация (2.28) является обратимой реакцией. Эти циклы возникают при термообработке и должны исчезать с образованием исходной кислоты при кипячении полимера. Кроме того, при термоллизе возможно протекание необратимых реакций декарбонирования с цепью последующих превращений (2.30 – 2.32). Эти реакции должны вызывать необратимые изменения в спектре, которые не исчезают при кипячении полимера.

В спектре гомополимера полиметакриловой кислоты после термолиза (рисунок 93) исчезает полоса валентных колебаний карбоксильной группы кислоты $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 1711 см^{-1} . Вместо нее появляются две характеристических полосы колебаний карбонильных групп $-\text{C}=\text{O}$ ангидрида. Это полоса антисимметричных валентных колебаний 1809 см^{-1} и симметричных валентных колебаний 1760 см^{-1} . Кроме этого, появляется уширенная полоса валентных колебаний $\text{C}-\text{O}$ ангидридного цикла в области 1020 см^{-1} . Такой набор полос однозначно свидетельствует о наличии в структуре термолизованного сополимера

ангидридных циклов (2.28), либо линейных межмолекулярных ангидридных мостиков (2.29). Однако часть этих полос могут относиться к колебаниям одиночных С=О групп в примесях циклических карбонильных фрагментов (2.30–2.32), образовавшихся вследствие декарбоксилирования, что потребовало дополнительного исследования с использованием модельных соединений.

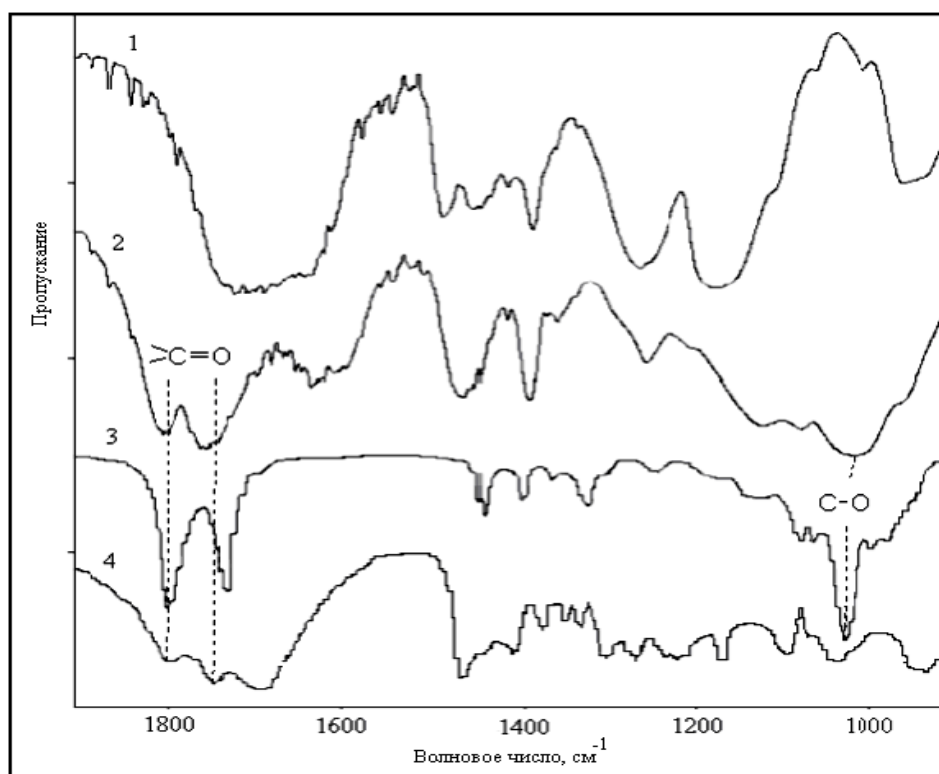


Рисунок 93 - ИК-Фурье спектры полиметакриловой кислоты (1), ее же после термолиза при 180 °С 8 часов (2), ангидрида пропионовой кислоты (3) и глутарового ангидрида (4)

Низкомолекулярной моделью внутрицепной ангидридации с образованием шестичленных ангидридных циклов в цепях макромолекул является глутаровый ангидрид. В его спектре имеются две характерные полосы в области поглощения карбонильной группы. Полоса антисимметричных валентных колебаний С=О групп 1805 см⁻¹ и симметричных колебаний С=О 1763 см⁻¹ ангидридного цикла (рисунок 93). В качестве модели линейных межмолекулярных ангидридных сшивок можно использовать ангидрид пропионовой кислоты. Он имеет также две

полосы поглощения в области валентных колебаний C=O групп 1805 и 1770 см^{-1} (рисунок 93). Сравнение ИК-Фурье спектров полиметакриловой кислоты после термолиза со спектрами низкомолекулярных моделей позволяет предположить наличие в полимере по большей части именно линейных ангидридных сшивок. В качестве подтверждения этого предположения можно привести интенсивную полосу валентных колебаний группы –C–O– 1020 см^{-1} . Эта полоса слабо выражена у циклических ангидридов и значительно сильнее у линейных (рисунок 93) [24, 369, 370].

2.6.3.2 Синтез полиакрилимидов высокотемпературной имидизацией смешанных сополимеров СПЛ-КАН

Смешанные имидизуемые сополимеры, содержащие кислотные, нитрильные и амидные группы, получали щелочным гидролизом полиакрилонитрила (сополимер АН-АК-АА) и сополимеризацией сомономеров в блоке. Такой сополимер выпускается компанией Evonik под торговой маркой Rohacell. Его получают по технологии органического стекла сополимеризацией в блоке эквимольных количеств акрилонитрила и метакриловой кислоты с добавкой акриламида. Исходный сополимер до имидизации растворим в апротонных растворителях образует высоковязкие растворы и сохраняет растворимость после нагревания до 140 °С. Строение такого сополимера можно изучать методами ЯМР ^{13}C (рисунок 95) и ИК-спектроскопии (рисунок 96). Хотя высокая вязкость и низкая концентрация раствора негативно сказываются на качестве ЯМР спектров разрешение существенно лучше, чем у аналогичных твердотельных спектров отвержденных полиакрилимидов. При более высокой температуре термолиза сополимер переходит в сшитое нерастворимое состояние, в котором его можно исследовать только с помощью ИК-спектроскопии.

Расчет состава исходного сополимера СПЛ-КАН, полученного сополимеризацией в блоке проводили с использованием комбинации данных, полученных ИК-Фурье спектроскопией и ЯМР ^{13}C с использованием программы ACDLabs 10. Оказалось, что исходный сополимер Rohacell до термолиза (рисунок 94) содержит помимо 23 % нитрильных и 37 % карбоксильных также 30 % амидных и 10 % имидных групп.

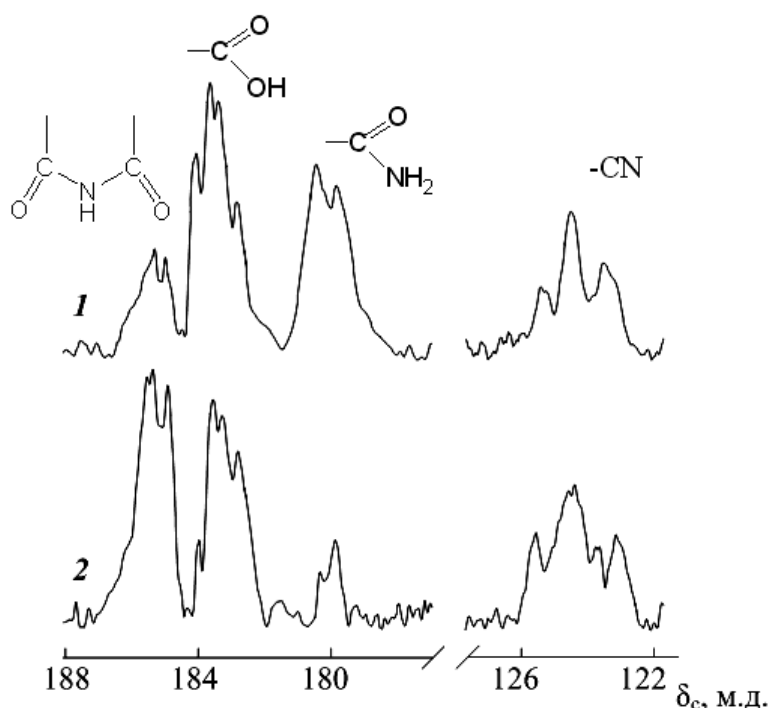
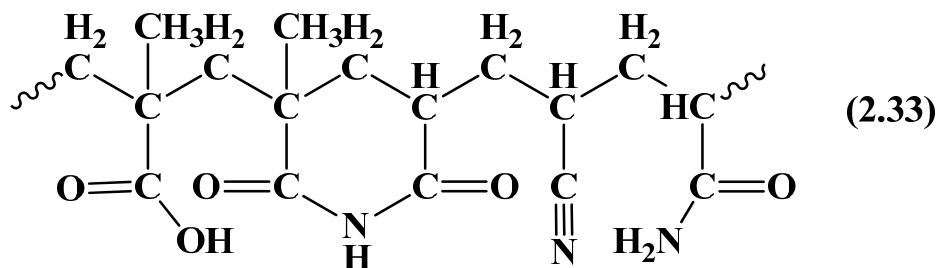


Рисунок 94 - Фрагменты спектров ЯМР ^{13}C сополимера Rohacell до (1) и после выдержки при 140 °C в течение 30 мин (2)

Фактически он является сополимером сложного состава, содержащим как минимум 4 типа звеньев: акрилонитрила, акриламида, метакриловой кислоты и акриламида (2.33):



Вероятно, образование имидных циклов в сополимере начинается еще на стадии синтеза при дополимеризации мономеров в туннельной печи с нагреванием листовой полимерной заготовки до 120 °С. Причем имидизация носит внутримолекулярный характер и происходит за счет взаимодействия нитрильных групп с карбоксильными. В пользу этого предположения свидетельствует факт отсутствия существенной межмолекулярной сшивки. Сополимер после дополимеризации сохраняет растворимость, при этом исчерпываются все последовательности удобные для конденсации; оставшиеся нитрильные группы далее практически не расходуются.

Последующий термолиз при температуре выше температуры дополимеризации 120 – 140 °С приводит к дальнейшей имидизации, которая протекает уже за счет взаимодействия амидных и карбоксильных групп. Реакция носит преимущественно внутримолекулярный характер и не приводит к сшивке. Приведенная вязкость сополимера еще более повышается и достигает значения 17 дл/г и выше (ДМФА 0.5 %), однако он не теряет способности растворяться в апротонных растворителях. После термолиза сополимер содержит 17 % нитрильных, 5 % амидных, 30 % карбоксильных и 48 % имидных групп (рисунок 95, спектр 2) [25].

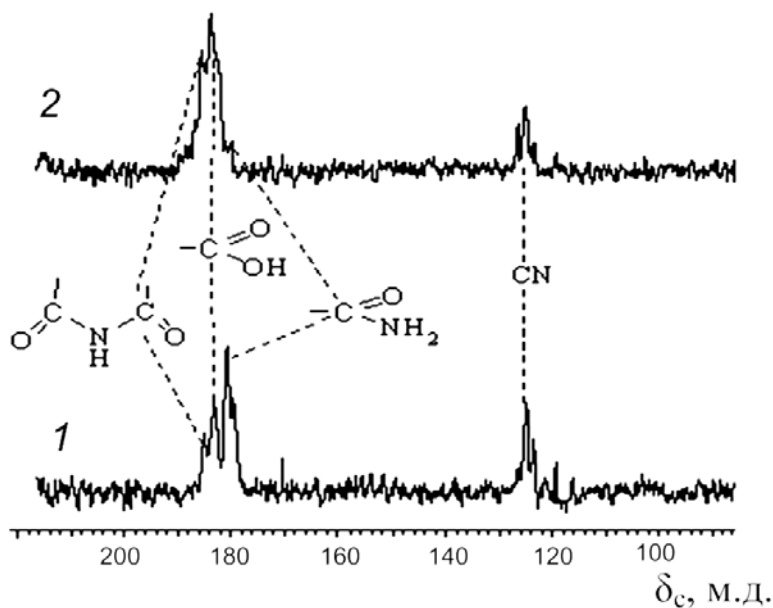


Рисунок 95 - Спектры ЯМР ^{13}C сополимера Rohacell до (1) и после термолиза при 140 °С в течение 30 мин (2)

Сополимер теряет растворимость только после термолиза при 180 °С в течение 30 минут, при этом характер ИК-спектров исходного и термолизованного сополимеров существенно не изменяется. Не уменьшается относительная интенсивность полосы поглощения нитрильной группы, интенсивность полосы имидного фрагмента при термолизе возрастает (рисунок 96). Вероятно, внутри- и межмолекулярной имидизация смешанных сополимеров СПЛ-КАН протекает преимущественно за счет взаимодействия амидных и кислотных групп.

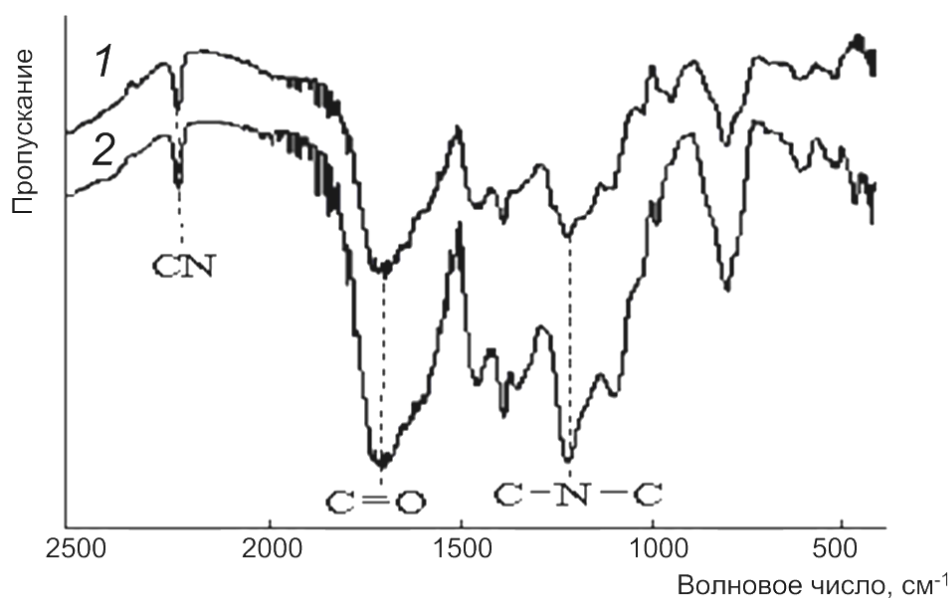


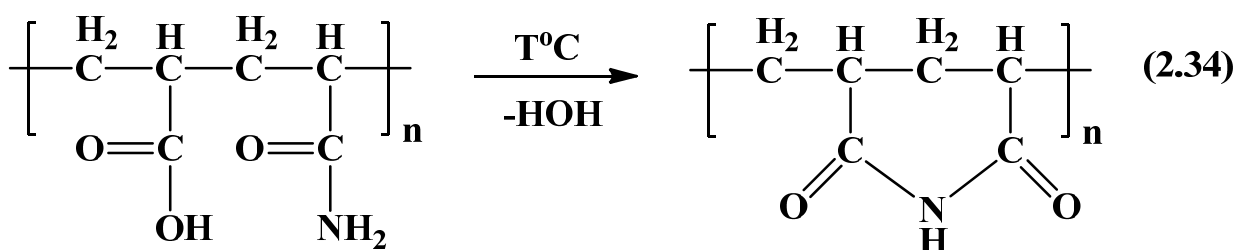
Рисунок 96 - ИК-Фурье спектры сополимера СПЛ-КАН (Rohacell) до (1) и после термолиза при 180 °С в течение 30 мин (2)

Таким образом, внутримолекулярная имидизация за счет взаимодействия нитрильных и карбоксильных групп у сополимеров СПЛ-КАН, содержащих звенья АН, АА и АК происходит при температуре ниже 120 °С, а амидных групп с карбоксильными – в интервале 120 – 140 °С. При температуре выше 140 °С начинаются процессы межцепной имидизации, приводящие к отверждению и сшивке сополимеров. При температуре 180 °С к межцепной имидизации присоединяются процессы ангидризации и декарбоксилирования [25, 370].

2.6.3.3 Особенности высокотемпературной имидизации безнитрильных сополимеров СПЛ-КА

Микроблочность нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КН, получаемых сополимеризацией мономеров остается трудноразрешимой проблемой и существенным недостатком, резко снижающим их степень имидизации. Безнитрильные сополимеры СПЛ-КА, получаемые щелочным гидролизом полимеров полиакрилонитрила ПАН и полиакриламида ПАА, полностью лишены этого недостатка.

Внутримолекулярная имидизация сополимера акриламида с акриловой кислотой АА-АК полученного щелочным гидролизом полиакрилонитрила, начинается при температуре выше 120 °С в соответствии со схемой 2.34. Процесс сопровождается выделением низкомолекулярных продуктов воды и аммиака. Так как выделение побочных продуктов в отдельную фазу резко снижает оптические характеристики полимерных материалов, использование АА-АК в качестве имидизирующих добавок к органическим стеклам и покрытиям невозможно. Однако при получении полиакрилимидных пеноматериалов газовыделение при имидизации это скорее достоинство, чем недостаток. Кроме того, сополимеры АН-МАК имеют широкий температурный интервал имидизации и сшивки. Это позволяет перерабатывать исходный полимер в пенообразующую заготовку в две стадии методами экструзии и прессования.



Исчерпывающий термолиз сополимера при 180 °С приводит к имидизации соседних амидных и кислотных групп, а также к межцепной имидизации остатка реакционноспособных групп, не участвующих во внутримолекулярной

циклизации. На фрагменте спектра ЯМР ^{13}C исходного сополимера АА-АК, снятого из твердого тела, (рисунок 97-1) присутствуют сигналы углеродных атомов карбонильных групп акриламида и акриловой кислоты при 174,5 м.д. – 175,9 м.д. и 175,9 м.д. – 176,9 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 97-2) имидизованного образца появляются сигналы карбонильных групп полиакриламида и межцепных имидных сшивок в области 173,9 м.д. – 177,1 м.д. Последующее увеличение температуры термолиза до 200 °С вызывает ангидридизацию остаточных карбоксильных групп, приводящую к окончательной сшивке полимера. В твердотельном спектре ЯМР ^{13}C сшитого нерастворимого полимера (рисунок 97-3) помимо сигнала карбонильных групп имидных фрагментов при 174,0 м.д. – 176,3 м.д. появляется сигнал углеродов карбонильных групп ангидридных фрагментов в области 176,3 м.д. – 177,0 м.д. Низкое разрешение типично для ЯМР спектров, снятых из твердого тела.

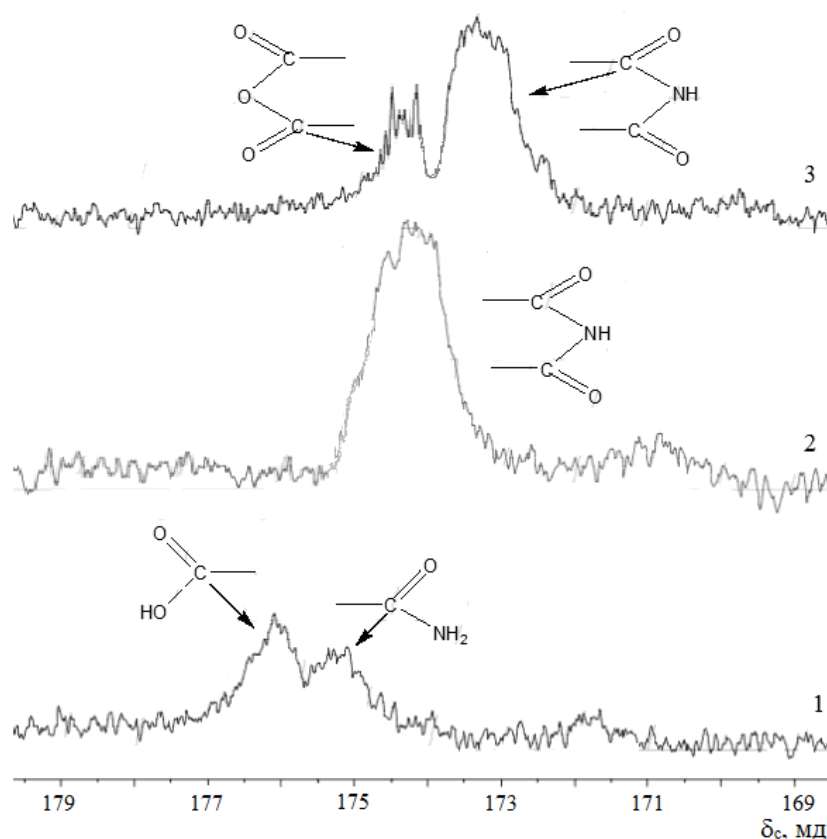


Рисунок 97 - Твердотельные спектры ЯМР ^{13}C : а - исходный сополимер АА-АК (мольное соотношение звеньев 40 : 60 % соответственно), 2, 3 - он же после термолиза в течение 30 мин при 150 °С и 200 °С соответственно

Образование имидных связей в при термоллизе безнитрильного сополимера АА-АК начинается при температуре 120 – 140 °С и протекает за счет взаимодействия амидных и карбоксильных групп. Как и в случае СПЛ-КАН реакция носит преимущественно внутримолекулярный характер и не приводит к сшивке сополимера. В ИК-Фурье спектре термоллизованного при 140 °С сополимера АА-АК появляются сигналы имидных циклов при 1220 см⁻¹, причем спектры смешанных термолизоанных сополимеров СПЛ-КАН (Rohacell) и АА-АК аналогичны, с учетом отсутствия полос поглощения нитрильных групп (рисунок 98).

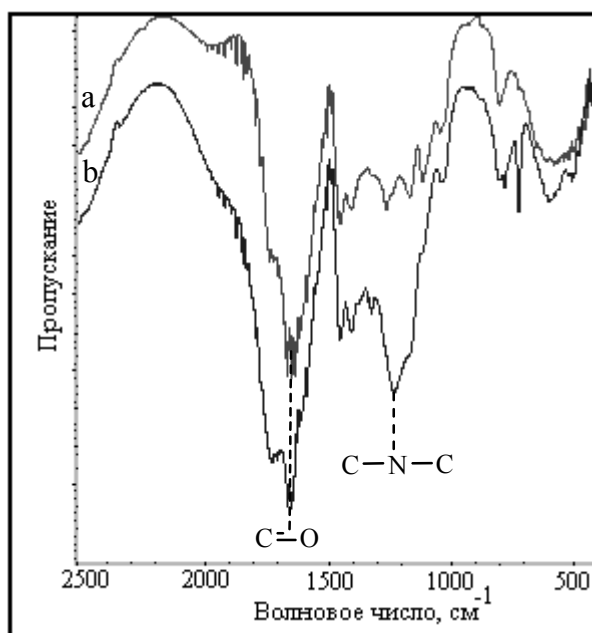


Рисунок 98 - ИК-Фурье спектры сополимера АА-АК до (а) и после термоллиза при 140 °С в течение 30 мин (b)

После термоллиза при температуре 140 °С сополимер теряет растворимость, но продолжает набухать. Это является косвенным подтверждением образования незначительного количества межмолекулярных имидных сшивок по сравнению с внутрицепными циклами. Сополимер, термолизоанный при более высокой температуре 180 °С, уже не набухает. Как и в случае СПЛ-КАН это обусловлено образованием густой сетки межмолекулярных имидных и ангидридных сшивок.

Наличие удобной для анализа изолированной полосы 1220 см^{-1} в спектре термолизованных акрилимидообразующих сополимеров позволяет использовать ИК-спектроскопию для количественного определения содержания имидных звеньев в сополимере при термолизе. Деконволюция спектра при помощи программы ACDLabs 10 (рисунок 99) позволяет повысить чувствительность метода оценки содержания циклов в сополимере до 2 мол. %.

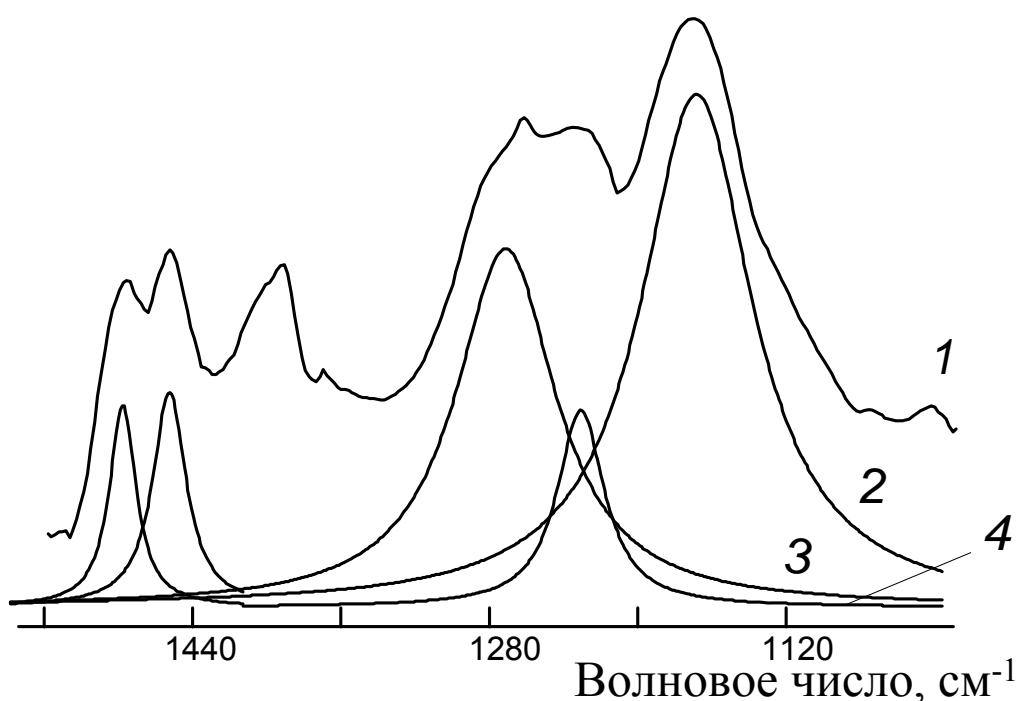


Рисунок 99 - ИК-Фурье спектр сополимера АА–АК (1) и его аппроксимация лоренцовскими кривыми в программе ACDLabs 10 (2–4)

Особенности процесса высокотемпературной термической имидизации безнитрильных полиакрилимидообразующих сополимеров СПЛ-АК изучали на примере сополимера акриламида с акриловой кислотой, полученного щелочным гидролизом полиакриламида. Нарастание общего содержания имидных групп при термолизе определяли по потере их массы в процессе термообработки сополимеров при различных температурах с параллельным контролем содержания амидных групп методом ИК-Фурье спектроскопии. Оба метода показали удовлетворительную сходимость результатов определений (рисунок 100).

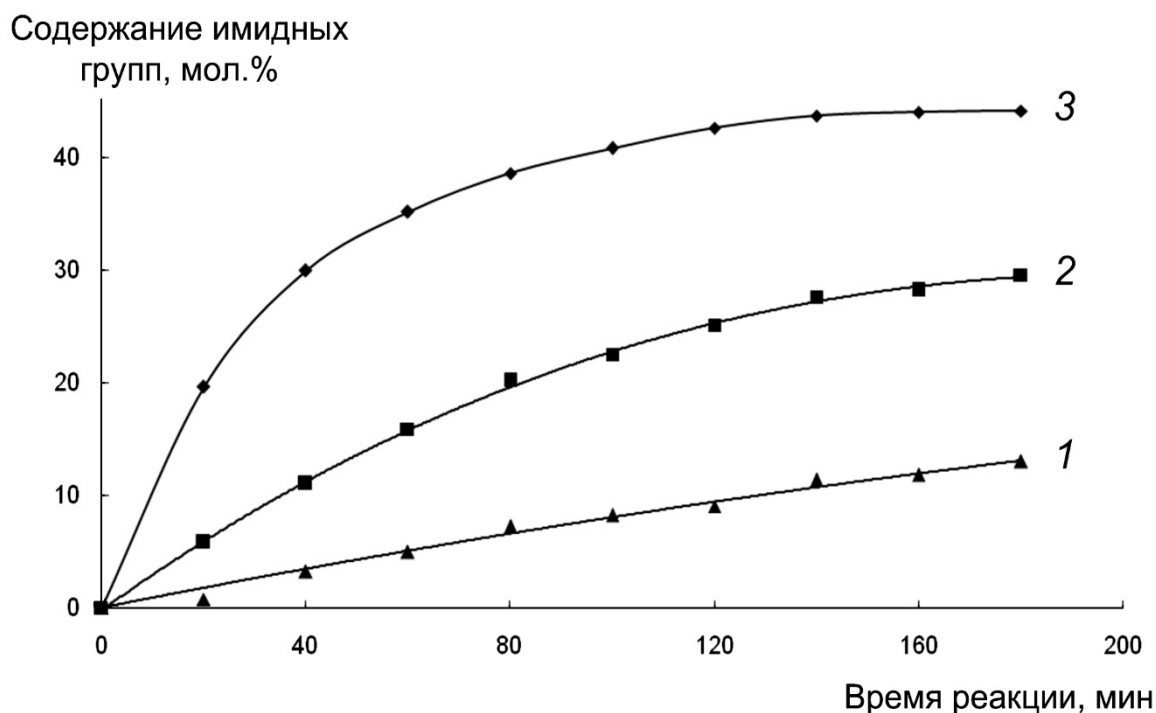


Рисунок 100 - Изменение содержания имидных групп в процессе термолиза сополимера АА-АК при температурах 140 (1), 160 (2) и 180 °С (3)

Имидизация в блоке сополимера АА-АК может протекать в результате двух основных реакций: при взаимодействии карбоксильной и амидной групп с выделением воды и при взаимодействии двух амидных групп с выделением аммиака. В условиях избытка карбоксильных групп в сополимере образующийся аммиак не выделяется из реакционной среды. В условиях термолиза при атмосферном давлении выделение аммиака не наблюдалось. Он взаимодействует с карбоксильными группами с образованием аммонийной соли, которая при дальнейшем термолизе дегидратируется с образованием имида. Таким образом, несмотря на наличие нескольких вероятных кинетических каналов протекания реакции, в конечном итоге процесс имидизации описывали как взаимодействие амидной и карбоксильной группы с выделением воды [370].

Скорость расходования амидных групп сополимера в результате внутримолекулярной и межмолекулярной имидизации описывается следующим общим уравнением 2.11:

$$-\frac{dc_{\text{CONH}_2}}{dt} = k \cdot c_{\text{COOH}} \cdot c_{\text{CONH}_2} \quad (2.11)$$

Где: c_{CONH_2} и c_{COOH} – мольные доли (мольные концентрации, мол.%) в сополимере амидных и кислотных групп соответственно в момент времени t ;

k – константа скорости реакции имидизации, 1/(мол.%·мин).

Скорость расходования карбоксильных групп в результате всех реакций при термолизе 2.12:

$$-\frac{dc_{\text{COOH}}}{dt} = k \cdot c_{\text{COOH}} \cdot c_{\text{CONH}_2} + k_a \quad (2.12)$$

Где: k_a – константа скорости реакции ангидризации, которая находится под диффузионным контролем и определяется скоростью испарения воды из блока, мол.%/мин.

При расчете кинетических параметров исходили из допущения что, ниже 180 °С реакция ангидризации не протекает с заметной скоростью и $k_a = 0$. При 180 °С $k_a = 0,0807$ мол.%/мин. Расчет k_a приведен ниже.

Содержание имдизованных звеньев в частично отвержденном сополимере рассчитывали по убыли концентрации амидных групп:

$$c_{\text{CONHCO}} = 2 \cdot (c_{\text{CONH}_2}^0 - c_{\text{CONH}_2}) \quad (2.13)$$

Где: c_{CONHCO} – текущая концентрация имидных групп (мол%);

$c_{\text{CONH}_2}^0$ и c_{CONH_2} – начальная и текущая концентрация амидных групп (мол%).

Динамика имидизации, определенная экспериментально по потере массы образца при отверждении (рисунок 100), хорошо согласуется с результатами, полученными расчетным путем.

Таким образом процесс высокотемпературной имидизации безнитрильных сополимеров СПЛ-КА, находящихся при температуре термолиза в высокоэластическом релаксационном состоянии описывается уравнением второго порядка с константами скорости 0,0004, 0,0147 и 0,0807 1/(мол.%·мин) при 140, 160 и 180 °С соответственно.

Энергия активации, определенная методом Аррениуса (рисунок 101), составляет 208 кДж/моль.

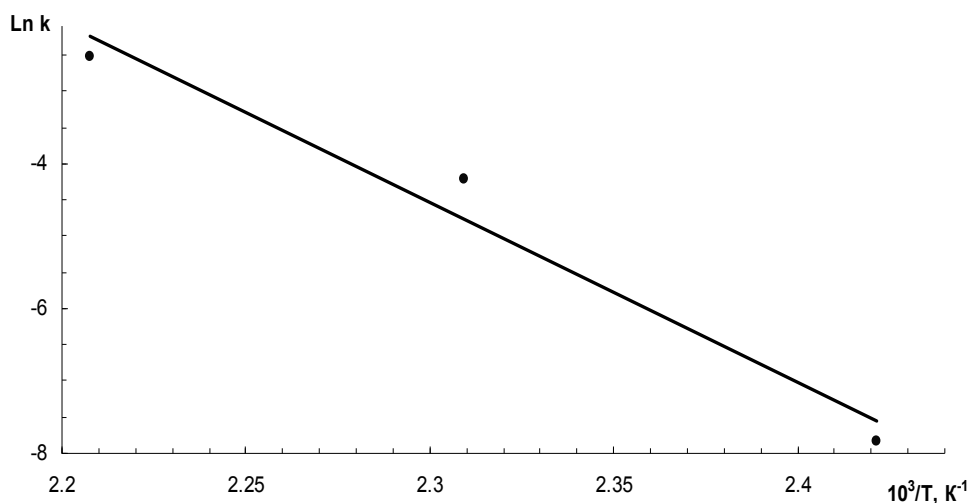


Рисунок 101 - Зависимость константы скорости реакции имидизации от температуры в аррениусовских координатах для определения энергии активации

Кроме того, следует заметить, что для правомерности расчетов процесса имидизации при 180 °С по потере массы сополимером необходимо учитывать потерю воды вследствие процесса ангидридации. Это потребовало дополнительных исследований скорости ангидридации с использованием ИК-Фурье спектроскопии термолизованных образцов. Оказалось, что характер изменения содержания ангидридных групп во времени подтверждает сделанное ранее допущение о том, что процесс ангидридации находится под диффузионным контролем, реакция обратима и ее скорость лимитируется скоростью удаления воды из сополимера (рисунок 102).

Процесс ангидридации описывается уравнением нулевого порядка с константой скорости $k_a = 0,0807$ моль%/мин.

Для частиц твердого сополимера с дисперсностью около 50 мкм:

$$c = k_a \cdot t \quad (2.14)$$

Где: c – концентрация ангидридных групп, мол.%;

k_a – константа скорости реакции образования ангидридных групп, мол.%/мин;

t – время реакции, мин.

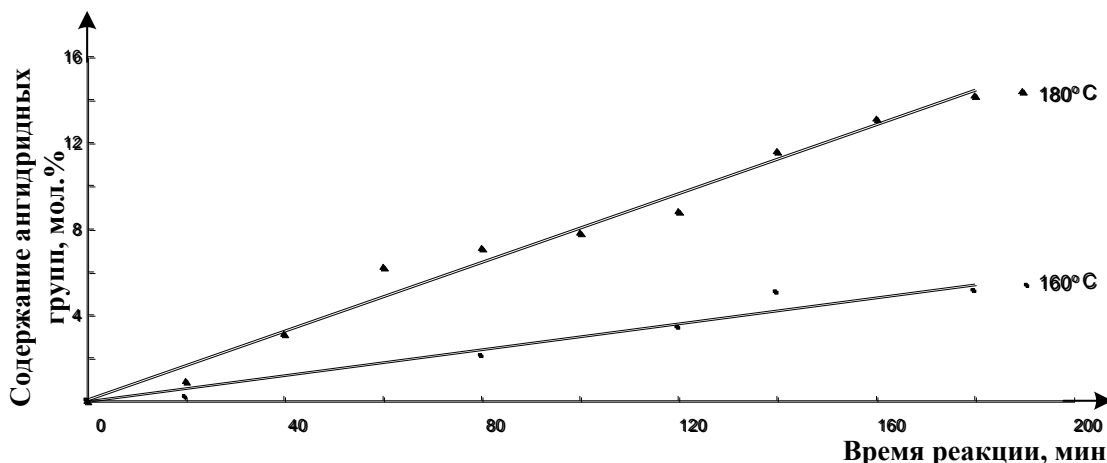


Рисунок 102 - Зависимость содержания ангидридных групп от времени реакции

Таким образом, высокотемпературная имидизация полностью статистических безнитрильных сополимеров СПЛ-КА носит в основном внутрицепной характер. Несмотря на сложный характер изменения релаксационного состояния при термолизе (сополимер АА-АК имеет две температуры стеклования) в целом реакция протекает в высокоэластическом релаксационном состоянии полимера вплоть до температуры 160 °С. Процесс носит предельный характер, реакция имеет второй эффективный порядок так же как и имидизация нитрилсодержащих сополимеров в высокоэластическом релаксационном состоянии [370].

2.7 Термомеханические характеристики акрилимидообразующих сополимеров СПЛ-КН и СПЛ-КА

Термомеханические характеристики нитрилсодержащих сополимеров сополимеров СПЛ-КН зависят от состава и степени блочности конкретного продукта. Статистические сополимеры АН-МАК равномерного состава не содержащие существенного количества имидных циклов имеют T_c близкую к 90 °С и размягчаются в интервале 90-100 °С (кривая 1 на рисунке 103). При размягчении сополимер переходит в высокоэластическое релаксационное

состояние, что подтверждается термомеханическими кривыми, снятыми в режиме с переменной нагрузкой (рисунок 104) и дифференциальным термическим анализом. Сополимер АН-МАК размягчается с разложением при температуре выше 350 °С.

Характерной особенностью низкотемпературных полиакрилимидобразующих сополимеров этого типа является их способность к внутрицепной имидизации при температурах ниже T_c . Этот процесс становится заметным уже при 60 °С и сопровождается сдвигом T_c образующегося тройного сополимера АН-МАК-АИ в область высоких температур (рисунок 103). Сдвиг температуры стеклования пропорционален предельной возможной степени внутрицепной имидизации ПВСВИ. При температурах до 160 °С преобладает внутрицепная имидизация. Образуется не сшитый тройной сополимер АН-МАК-АИ, который сохраняет растворимость и способность переходить в высокоэластическое состояние. Отверждение полиакрилимидобразующего реактопласта при этом происходит за счет сдвига температуры стеклования в высокотемпературную область. На термомеханической кривой полностью имидизованного сополимера, снятой в режиме с переменной нагрузкой, сохраняется область высокоэластической деформации несмотря на сдвиг T_c с 90 °С до 150 °С (рисунок 105).

Таким образом, отверждение нитрилсодержащих термореактивных полиакрилимидобразующих сополимеров АН-МАК является двухстадийным процессом. На первой стадии происходит потеря текучести за счет резкого роста температуры стеклования в результате внутрицепной имидизации. Полимер сохраняет растворимость и способность к высокоэластической деформации. На второй стадии при температуре выше 160 °С происходит межцепная ангидридизация с образованием сетчатой структуры и потерей полимером как текучести, так и растворимости [370].

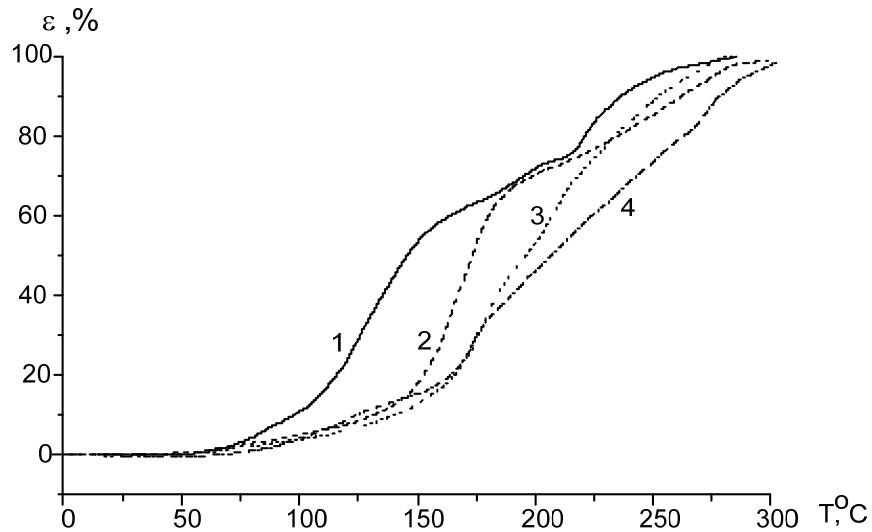


Рисунок 103 - Термомеханические кривые полиакрилимидобразующих сополимеров АН-МАК и АН-МАК-АИ с разной ПСВИ: 1 - неимидизованный сополимер; 2 - сополимер со степенью имидизации 13 мол.%; 3 - 17 мол.%; 4 - 32 мол.%; образец - прессованная таблетка, скорость нагрева 5°С/мин, нагрузка постоянная 2,0 Н

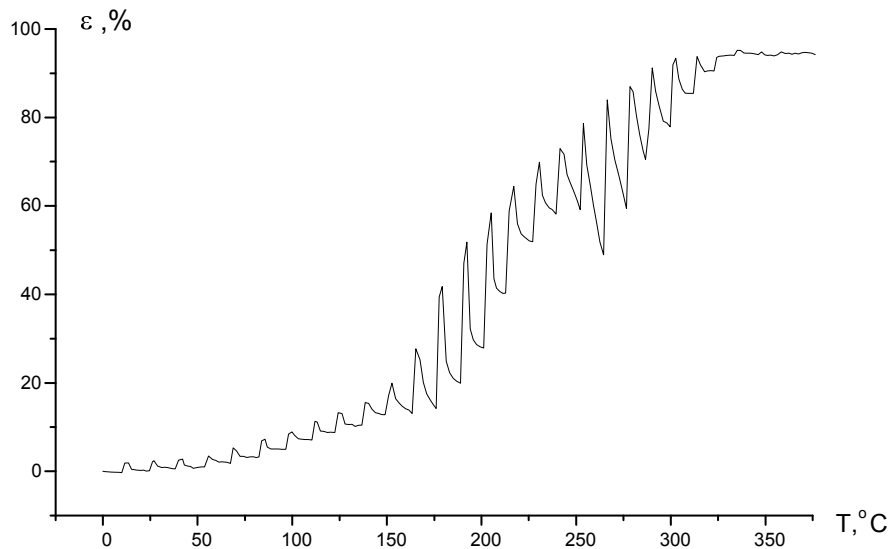


Рисунок 104 - Термомеханическая кривая сополимера АН-МАК со степенью имидизации 13 мол.%. Образец - прессованная таблетка, скорость нагрева 5°С/мин, нагрузка переменная (2,0 Н-нагрузка, 0,04 Н-отдых)

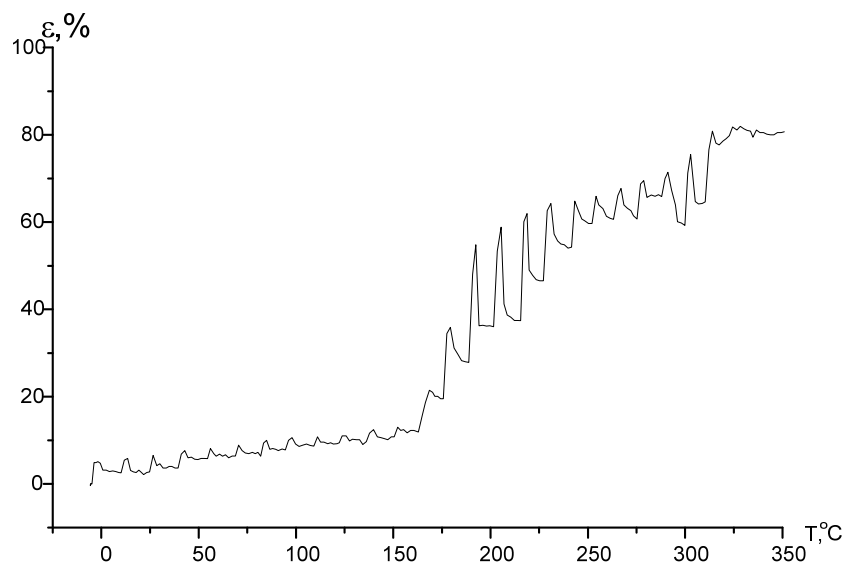


Рисунок 105 - Термомеханическая кривая сополимера АН-МАК-АИ со степенью имидизации 32 мол.%. Образец - прессованная таблетка, скорость нагрева 5°С/мин, нагрузка переменная (2,0 Н-нагрузка, 0,04 Н-отдых)

В случае безнитрильных сополимеров СПЛ-КА, имидизующихся при высокой температуре, реакция внутримолекулярной циклизации сопровождается выделением воды, которая может участвовать в обратной реакции гидролиза имидных циклов. Так же как и в случае сополимера СПЛ-КН при термоллизе при температуре ниже 160 °С происходит внутрицепная конденсация с образованием растворимого сополимера. Степень имидизации увеличивается с повышением температуры и длительности нагревания, однако она носит предельный характер и процесс не происходит, если не удалять конденсационную воду.

Остаточная влага в сополимере играет роль пластификатора, снижающего температуру стеклования. С учетом «реакционной» воды можно условно считать, что сополимер содержит два типа воды «реакционную» воду, количество которой зависит от числа последовательностей звеньев сополимера, способных к циклизации и пластификационную растворенную в сополимере. Часть воды может выделиться при более высокой температуре (180 °С) в результате ангидридации при отверждении терморектопласта, однако ее количество

незначительно и эту воду при рассмотрении стеклования несшитых сополимеров воду в расчет не принимали [370].

Сополимер АА-АК, высушенный при 100 °С в вакууме, не содержащий растворенной влаги, частично имидизованный, имеет две температуры стеклования и сохраняет растворимость. Первая температура стеклования $T_{C1} = 78$ °С соответствует блокам с неимидизованными последовательностями звеньев. По расчетным данным температура стеклования сополимера АА-АК с мольным соотношением звеньев 1 : 2 должна иметь несколько большее значение (108 °С) [373]. Вторая температура стеклования $T_{C2} = 130$ °С, по данным расчета с помощью программы Accelrys Materials Studio, относится к блокам сополимера со степенью внутрицепной имидизации 10 % (рисунок 106, кривая 1). Дальнейшее увеличение степени имидизации увеличивает T_{C2} .

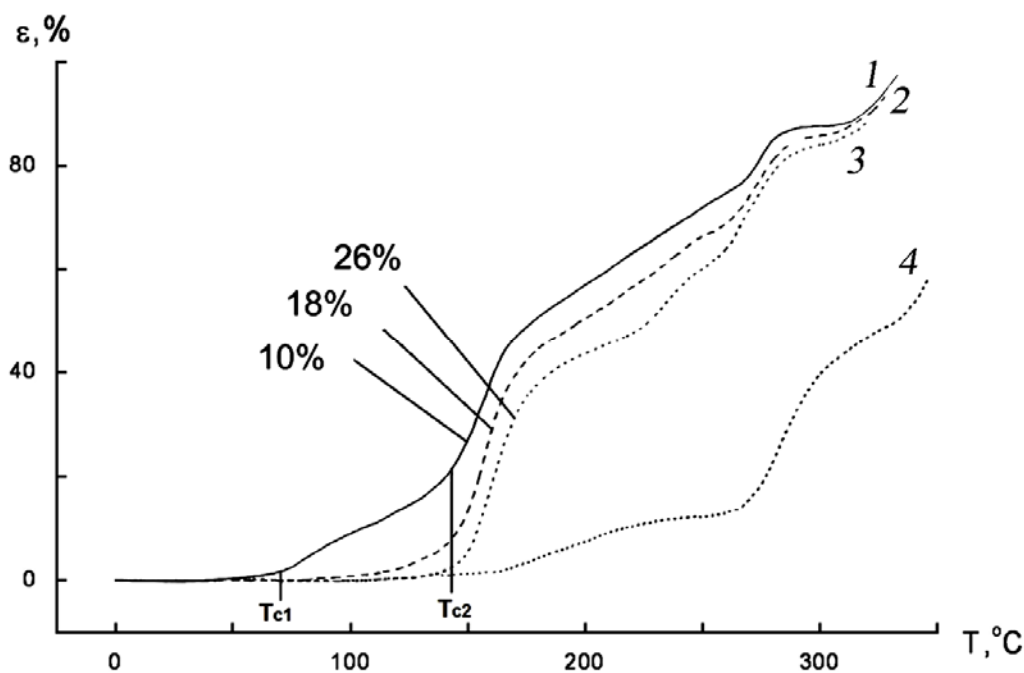


Рисунок 106 - Термомеханические кривые сополимеров АА-АК с различным содержанием имидных звеньев (цифры у кривых), термолизованных при температурах 140 (1, 2), 160 (3) и 180 °С (4)

Процесс имидизации сополимера АА-АК существенно медленнее по сравнению с имидизацией нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КН. На кривых

отчетливо видно, как повышение доли имидизованных фрагментов в сополимере уменьшает деформацию в области между T_{C1} и T_{C2} , а кроме этого, как с увеличением степени имидизации растет T_{C2} .

При термолизе двойной сополимер АА-АК постепенно переходит в тройной АА-АК-АИ с возрастающей долей имидных циклов и более высокой температурой стеклования T_{C2} . Таким образом, можно говорить о текущей температуре стеклования, которая соответствует текущей степени имидизации сополимера, отвечающей его термической предыстории температуре и длительности нагревания, количеству удаленной воды.

Таким образом, безнитрильный сополимер АА-АК имеет две температуры стеклования. При T_{C1} размораживается подвижность неимидизованных последовательностей звеньев, при более высокой температуре T_{C2} – начинает проявляться подвижность кинетических сегментов цепей, содержащих имидизованные звенья. С увеличением степени внутримолекулярной имидизации возрастает жесткость цепи, длина кинетического сегмента, а с ней повышается и температура стеклования.

2.8 Получение полиакриламидных конструкционных пеноматериалов

Существующий способ получения авиационных пен Rohacell по устаревшей технологии плексигласса чрезвычайно дорог, низкопроизводителен и требует применения большого количества ручного труда. На первой стадии сополимеризацией в блоке между двумя силикатными стеклами получают пенообразующую заготовку, которую затем вспенивают термолизом в ограниченной форме или свободно в виде листа.

Получение полиакрилимидных конструкционных пеноматериалов с использованием дешевых высокопроизводительных способов синтеза сополимеров предшественников требует разработки высокопроизводительных методов переработки полиакриамидобразующих терморектопластов в изделия.

Это возможно либо с использованием экструзии со вспениванием внутри формующей оснастки, либо по двухстадийной схеме с промежуточным прессованием монолитной пенообразующей заготовки. Для реализации обеих способов необходимо одновременное снижение степени имидизации исходного сополимера и существенное снижение скорости отверждения вызванной внутримолекулярной имидизацией при нагревании термореактопласта. Безнитрильный сополимер СПЛ-КА и смешанные сополимеры СПЛ-КАН удовлетворяют этим требованиям. Они имидизуются в две стадии, причем вторая стадия это замедленная внутрцепная циклизация с выделением воды. Обратимость реакции облегчает контроль за процессом, приводит к замедлению внутрцепной циклизации за счет обратного гидролиза образующихся имидных связей и, соответственно, понижению скорости нарастания температуры стеклования. Это облегчает переработку сополимера. Наличие нитрильных групп в сополимере СПЛ-КАН, либо добавка быстроимидизуемого СПЛ-КН к безнитрильному сополимеру СПЛ-КА позволяет контролировать релаксационное состояние сополимера в процессе переработки и вспенивания и, соответственно, устойчивость и кратность пены, а через них и прочностные характеристики газонаполненного конструкционного полиакрилимидного материала.

Процесс получения пеноматериала из полиакрилимидобразующих сополимеров можно весьма условно разделить на три физические стадии: размягчение сополимера, вспенивание и фиксация пены. Он начинается с размягчения полимера при нагревании. Затем его вспенивают в результате и разложения химического газообразователя или в результате введения физического газообразователя. При этом образуется эластичная пена, которую на третьей стадии требуется зафиксировать с образованием твердого газонаполненного композита. После этого, в случае полиакрилимидных пен, происходит дополнительное отверждение уже вспененного сформированного продукта с образованием теплостойкого сшитого газонаполненного изделия. Основные полезные свойства, теплофизические характеристики, прочностные свойства, прочность на сжатие при 10%-ной деформации и удельный вес

определяются главным образом кратностью пены, размером ячеек, прочностью и степенью сшивки полиакрилимиды. Для полиакрилимидообразующих реактопластов фиксация пены на второй стадии происходит не за счет химической сшивки полимера, а за счет сдвига T_c в высокотемпературную область при имидизации продукта без потери растворимости. Присутствие в пенообразующей композиции легко имидизуемого сополимера АН-МАК-АИ либо остаточных нитрильных групп в сополимерах типа СПЛ-КАН позволяет регулировать плотность и прочностные свойства материала на второй стадии фиксации пены и получать газонаполненные материалы повышенной прочности [370].

2.8.1 Оптимизация условий протекания последовательности процессов, происходящих при переработке и вспенивании пенообразующих композиций на основе сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КАН и СПЛ-КА

Физические стадии получения газонаполненных композиционных материалов: размягчение, вспенивание и фиксация пены не совпадают с технологическими. Предложенный лабораторный процесс получения пригодных для испытаний образцов пеноматериалов из сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КАН и СПЛ-КА в целом повторяет эти стадии, однако при его практической реализации потребовалось разработать и оптимизировать дополнительные операции и процессы [335]:

1. Совмещение компонентов исходной порошкообразной пенообразующей композиции.

В состав пенообразующей композиции входят: смесь сополимеров, химический газообразователь, нуклеатор, антипирен и пластификатор. Это минимальный набор компонентов. Совмещение компонентов производили в

растворе с последующим осаждением сополимера, содержащего добавки. Осажденную композицию сушили до остаточной влажности 5 – 7 мас.% и измельчали на ножевой мельнице.

В качестве ХГО и антипирена использовали щавелевую кислоту, в качестве временного пластификатора - остаточную воду, а в качестве нуклеатора – тальк.

2. Переработка порошкообразной композиции в пенообразующую заготовку прессованием (Формование пенообразующей заготовки).

Сначала опытным путем требуется найти оптимальную температуру и давление прессования. При этой температуре композиция должна течь, однако сополимер не должен преждевременно имидизоваться, а давление должно быть достаточным для гомогенизации композиции на всю толщину заготовки.

Относительно высокая деформация слабо имидизованного сополимера СПЛ-КА в интервале температур между T_{C1} и T_{C2} (рисунок. 106, кривая 1) позволяет перерабатывать его обычным прессованием, однако 20%-ная деформация, необходимая для полной монолитизации блока заготовки стандартной толщины, достигается при слишком высоких температурах. Следует отметить, что с увеличением температуры переработки, ускоряется внутримолекулярная имидизация и уменьшается время, за которое температура стеклования сополимера становится выше температуры переработки. Поэтому, помимо замедления скорости внутримолекулярной циклизации требуется введение пластификатора, понижающего температуру стеклования и увеличивающего время имеющееся для переработки пресс-порошка в монолитную пенообразующую заготовку.

Сополимер СПЛ-КА практически совершенно несовместим с фосфатными пластификаторами, его совместимость с высококипящими пластификаторами сложноэфирного типа колеблется в пределах от 3 до 10 % при 20 °С. Введение суберинатных, адипинатных, глутаратных, и себациннатных пластификаторов позволяет перерабатывать сополимеры из порошкообразных композиций в монолитный пенообразующий блок методом прессования, однако во всех исследованных случаях это приводит к ухудшению качества пены по сравнению с

непластифицированным сополимером. Оказалось, что чем лучше совместимость пластификатора с сополимером, тем хуже качество образующегося пеноматериала и выше его плотность при свободном вспенивании (таблица 38).

Таблица 38 - Влияние пластификаторов на плотность пен при свободном вспенивании

Пластификатор (5 мас.%)	–	Диоктил- адипинат	Диоктил- Глутарат	Диолкил- себацинат	Дибутил- целлозольв- адипинат	Дигексил- суберинат
Плотность пены, г/см ³	0,079	0,109	0,112	0,182	0,106	0,114

Негативное влияние пластификаторов на кратность и качество пены достаточно хорошо известный факт. Его связывают с облегченной диффузией газа через стенку пузырьков ячеек из пластифицированного полимера [1]. Чтобы избежать влияния пластификатора на качество пены, он должен быть достаточно летучим, временным, удаляемым из композиции сразу после окончания формирования блока пенообразующей заготовки. Таким пластификатором может быть вода оставшаяся в сополимере после сушки. Она эффективно понижает температуру размягчения сополимера и одновременно может замедлить внутрицепную имидизацию безнитрильных сополимеров. В то же время на циклизацию сополимеров СПЛ-КН она влияния не оказывает.

Эффективность пластификации оценивали по влиянию влажности сополимера СПЛ-КА на его T_{C1} . Сополимер синтезирован щелочным гидролизом полиакриламида поэтому получить полностью неимидизованный полимер, не содержащий растворенной влаги, не удастся. Его первую температуру стеклования определяли аппроксимацией T_{C1} сополимера, пластифицированного водой, к нулевой влажности. Измерение методом измерения тангенса угла механических потерь (рисунок 107).

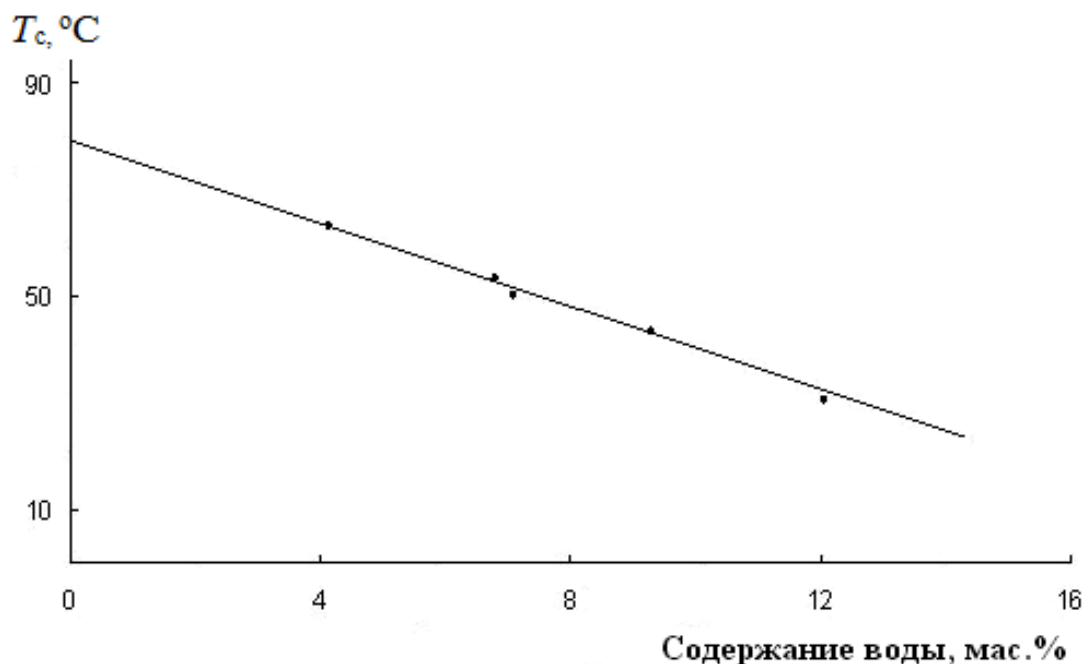


Рисунок 107 - Зависимость T_{c1} сополимера СПЛ-КА от содержания воды

Температура стеклования безводного неимидизованного сополимера СПЛ-КА найденная экстраполяцией (рисунок 107) составляет 78 °С. Вода является истинным пластификатором, подчиняющимся правилу Журкова:

$$\Delta T_c = \frac{k_1 c}{18} \quad (2.15)$$

Где: c – концентрация воды, г/л; 18 – молекулярная масса воды;

k_1 – константа, не зависящая от природы пластификатора, град × моль/л.

Константа $k_1 = 3,88$ рассчитана по графику зависимости температуры стеклования сополимера АА-АК от содержания воды (рисунок 106).

При содержании влаги 5 – 7 масс.% сополимер переходит в высокоэластическое состояние при температуре ниже температуры начала разложения химического газообразователя (температуры разложения щавелевой кислоты). В этих условиях его можно переработать в изделие по двухстадийной схеме. Сначала требуется изготовить монолитную пенообразующую заготовку прессованием при температуре 50 – 60 °С. При более высокой температуре происходит нежелательное частичное вспенивание и имидизация сополимера в

композиции. При температуре ниже температуры размягчения сополимера прессование не приводит к полной монолитизации заготовки. Безводный сополимер размягчается при 130 °С то есть при температуре выше начала разложения химического газообразователя (щавелевой кислоты) поэтому его можно переработать только по одностадийной схеме экструзией со вспениванием в формирующей головке, либо прессованием со вспениванием в прессформе.

3. Контроль за предварительной низкотемпературной внутримолекулярной имидизацией нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-КАН.

Процесс внутримолекулярной имидизации должен быть полностью завершен до начала разложения химического газообразователя. В результате образуется химически не сшитый полиакрилимид, а температура стеклования сополимера резко возрастает. Предельная степень имидизации сополимера ПСВИ и, соответственно, его T_{C2} , зависят от количества последовательностей звеньев удобных для имидизации. Их контролировали изменением состава и молекулярного строения исходного сополимера. Кроме того скорость имидизации можно регулировать изменяя содержание звеньев акриловой кислоты в сополимере. Кислота в Н-форме необходима для протонирования четырехчленного промежуточного состояния при имидизации. Сополимер, в котором все звенья акриловой кислоты находятся в виде натриевой соли, не имидизуется вовсе и не размягчается вплоть до температуры начала разложения (риунок 108). Реакция требует присутствия именно звеньев акриловой кислоты в кислотной форме. Щавелевая кислота, присутствующая в композиции в основном в виде оксалата, не участвует в протонировании и не является катализатором имидизации.

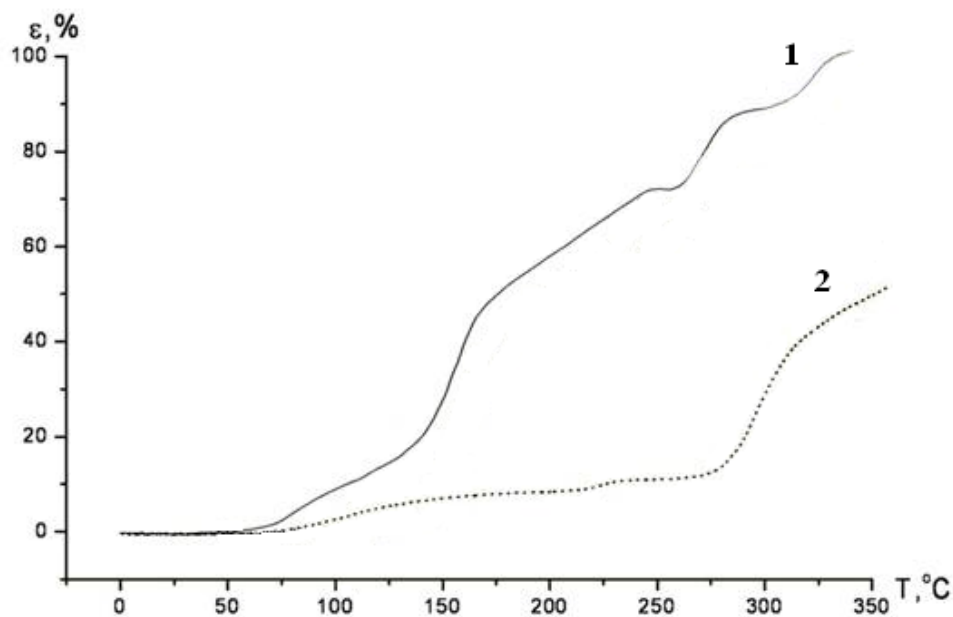


Рисунок 108 - Термомеханические кривые сополимера СПЛ-КА в кислотной форме (1) и в виде его натриевой соли (2)

1. Контроль за разложением химического газообразователя и динамикой газовыделения.

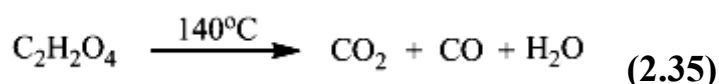
При вспенивании сополимера последовательно протекают три процесса: размягчение полимера, вспенивание расплава полимера за счет химических или физических газообразователей и термофиксация образовавшейся пены в результате внутрицепной имидизации и сдвига температуры стеклования T_{C2} в высокотемпературную область. Таким образом, температура начала газовыделения химическим или физическим газообразователем должна быть несколько выше температуры начала размягчения T_{C2} , но ниже температуры начала интенсивной имидизации.

В работе исследовано влияние 16 различных физических и химических газообразователей на качество полиакрилимидных пен (таблица 39) [321, 326, 335].

Таблица 39 - Зависимость плотности пен от типа химического газообразователя

Газообразователь (5 мас.%)	Щавелевая кислота	ЧХЗ-21 (азодикарбонамид)	КЛ-9	ДМФА	Этанол	Н-Бутанол
Плотность пены, г/см ³	0,06	0,09	0,28	0,18	0,21	не вспенилась

Оптимальным для неограниченного свободного вспенивания выбрана щавелевая кислота (схема 2.35).



При сравнении термомеханических кривых сополимера и пенообразующей композиции, содержащей щавелевую кислоту, видно, что при температуре 140 °С происходит интенсивное газовыделение и образец вспенивается с резким увеличением размеров (рисунок 109).

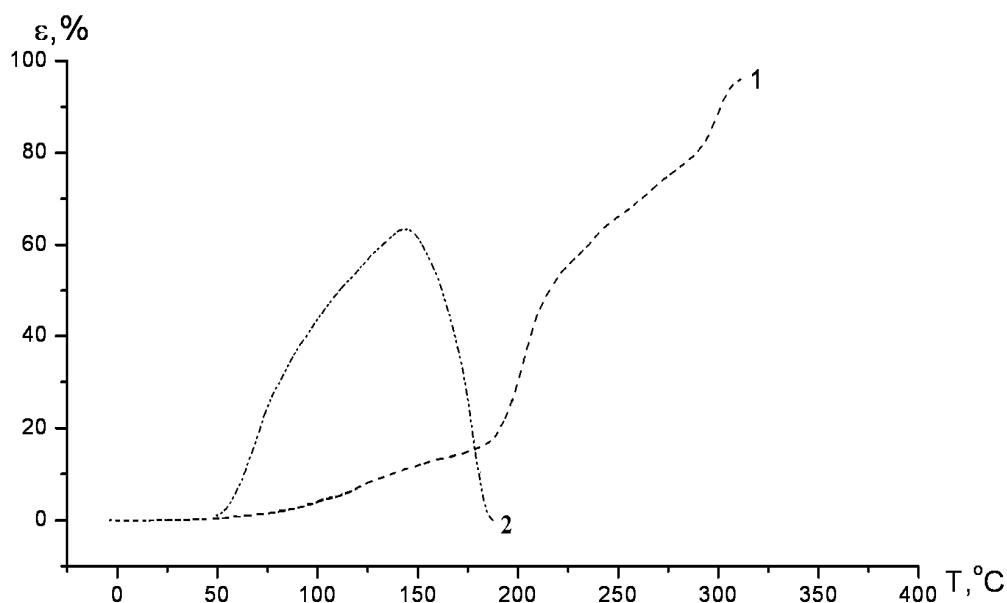


Рисунок 109 - Термомеханические кривые сополимера СКЛ-КА: 1 – без вспенивателя; 2 – со вспенивателем

Следует отметить, что температура начала интенсивного газовыделения газообразователем зависит от условий и редко совпадает с температурой кипения или разложения. В свободном состоянии щавелевая кислота возгоняется без разложения уже при температуре 120 °С. В массе полимера она «запечатана» и не может возгнаться, поэтому ее разложение при вспенивании сополимера при T_{c2} нельзя моделировать простым нагревом свободной кислоты. Именно поэтому динамику разложения щавелевой кислоты при 140 °С оценивали сравнением потери массы при термолизе полимерной пенообразующей композицией, содержащей щавелевую кислоту (1 масс.%), и чистого сополимера в аналогичных условиях. В результате этого исследования установлено, что в блоке сополимера щавелевая кислота успевает полностью разложиться за 40–50 мин термолиза при 140 °С (рисунок 110).

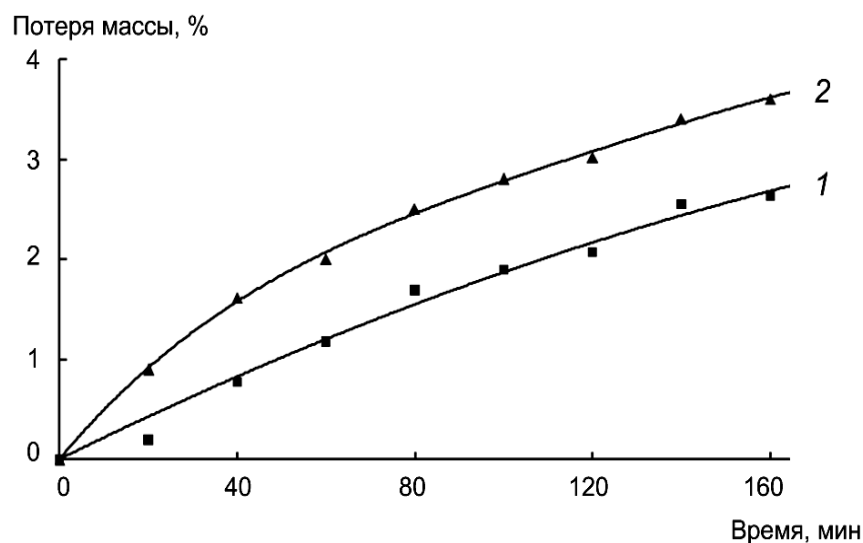


Рисунок 110 - Зависимость потери массы от времени в процессе термолиза при 140 °С сополимера СПЛ-КА (1) и его же с добавлением 1 мас.% щавелевой кислоты (2)

Зависимость плотности пены от количества газообразователя, вводимого в композицию носит предельный характер, причём нижний предел плотности зависит как от свойств сополимера, так и от условий вспенивания, скорости нагрева, температуры, типа и количества нуклеатора. Избыток газообразователя не

лияет на плотность пены, но вызывает образование открытопористых структур и интегральной пены в случае ограниченного вспенивания. Зависимость плотности пены сополимера СПЛ-КА от содержания щавелевой кислоты в композиции представлена на рисунок 111.

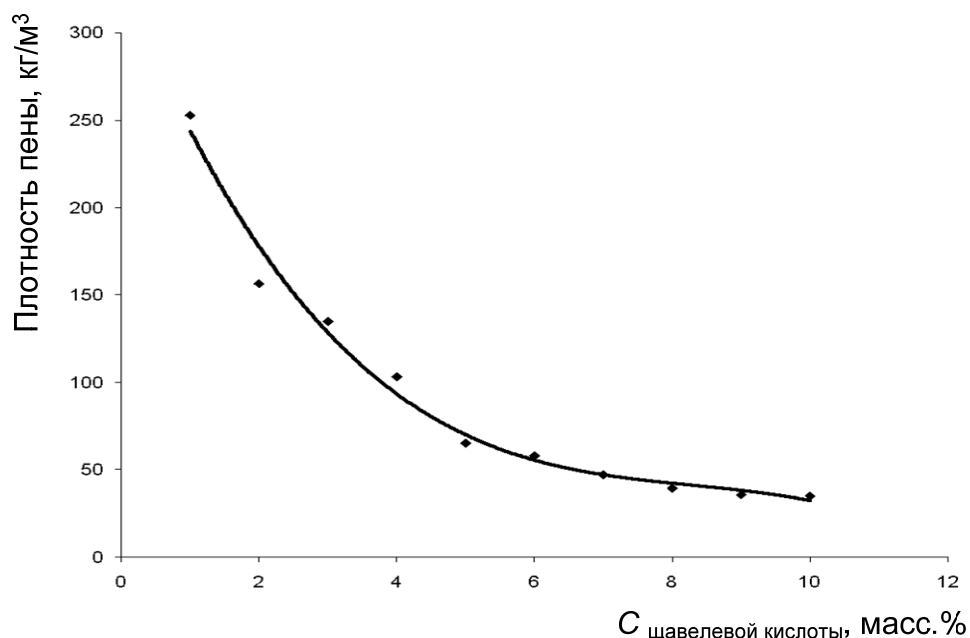


Рисунок 111 - Зависимость плотности пены сополимера СПЛ-КА от содержания щавелевой кислоты

Состав пенообразующей композиции оптимизированный для получения пен низкой плотности (меньше 100 кг/м^3), должен содержать от 4 до 8 вес.% щавелевой кислоты. Повышение содержания газообразователя в композиции не приводит к существенному снижению плотности пены и вызывает образование нежелательных открытопористых структур. Пена минимальной плотности, которую можно получить по разработанной методике имеет плотность около 20 кг/м^3 при содержании в пенообразующей композиции 10 % щавелевой кислоты. Присутствие нуклеирующего агента талька в пенообразующей композиции, не оказывает существенного влияния на плотность пеноматериала, однако улучшает однородность структуры и уменьшает размер ячеек.

5. Высокотемпературная имидизация.

Для сополимера СПЛ-КА реакция начинается при температуре 140 °С. Она носит внутримолекулярный характер и не приводит к сшивке сополимера, однако сопровождается отверждением реактопласта за счет сдвига T_{C2} в высокотемпературную область, поэтому имидизацию необходимо согласовать с разложением химического газообразователя.

По данным термомеханических исследований исходные сополимеры СПЛ-КА при температуре 140 °С способны к высокоэластической деформации (рисунок 106, кривые 1 и 2). После термолиза при температуре выше 140°С полиакрилимид теряет растворимость, но продолжает набухать и сохраняет способность к высокоэластической деформации (рисунок 106, кривая 3).

6. Окончательная фиксация пены с образованием сшитого полиакрилимиды.

Помимо внутрицепной имидизации при термолизе сополимеров СПЛ-КА выше 180 °С протекает ангидризация за счет карбоксильных групп, остающихся после имидизации. Их содержание в полиакрилимиде может достигать 40 мол.%. Наличие межмолекулярных ангидридных связей не образующих циклов подтверждает появление полос поглощения в ИК-спектрах в области 1780 и 1810 см^{-1} (валентные колебания карбонильной группы) и 1039 см^{-1} (колебания $-\text{COC}-$ связи вне циклов). Эти полосы поглощения исчезают после кипячения термолизованного сополимера в воде в течение 3 ч (рисунок 112).

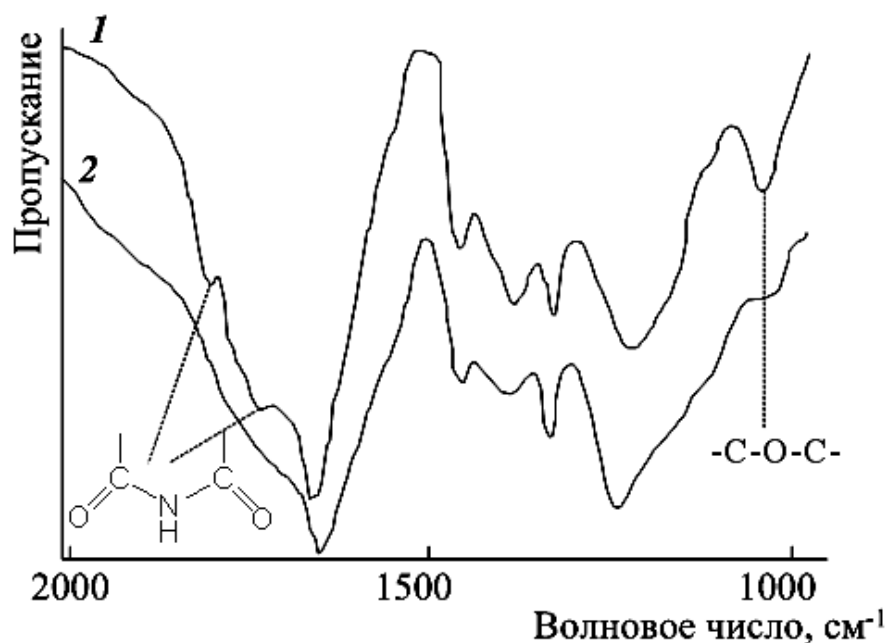


Рисунок 112 - ИК-Фурье спектры сополимера СПЛ-КА, термолизованного при 180 °С в течение 6 ч (1) и его же после кипячения в воде в течение 3 ч (2)

Изучение скорости изменения содержания ангидридных групп в сополимере при термолизе позволяет предположить, что ангидридизация является обратимой и ее скорость лимитируется скоростью удаления воды из образца.

Таким образом, установлено, что в процессе пенообразования при термолизе сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КА и СПЛ-КАН протекают три типа химических превращений: низкотемпературная внутрицепная имидизация при взаимодействии нитрильных и карбоксильных групп, ограниченная ПВСВИ сополимера, высокотемпературная внутрицепная имидизация за счет конденсации амидных и кислотных групп, приводящая к резкому возрастанию температуры стеклования и высокотемпературные реакции межцепной ангидридизации и декарбоксилирования, приводящие к отверждению за счет межцепной сшивки реактопласта. Установлено, что влага, растворенная в композиции играть роль эффективного временного пластификатора, удаляемого после формования пенообразующей заготовки. До ее удаления реакция высокотемпературной имидизации существенно ингибирована. Обнаружено, что содержащаяся в пенообразующей композиции в качестве химического газообразователя

щавелевая кислота не оказывает существенного каталитического воздействия на скорость низкотемпературной и высокотемпературной имидизации, протекающих при термоллизе сополимеров СПЛ-КН, СПЛ-КА и СПЛ-КАН [321,326].

2.8.2 Прочностные свойства конструкционных пеноматериалов на основе сополимеров СПЛ-КА, СПЛ-КАН, СПЛ-КН и их смесей в сравнении с конструкционной пеной Rohacell

Образцы для испытаний на прочность готовили свободным вспениванием пенообразующей заготовки с термоллизом при 180 °С в течение 20 минут, либо нагревом в СВЧ печи при мощности 900 Вт в течение 40 минут. Заготовку, содержащую химический газообразователь (щавелевую кислоту) и нуклеирующий агент (тальк), готовили прессованием как описано выше причем добавку вводили соосаждением полимеров из щелочного водного раствора в кислый. Из вспененного материала вырезали образец для испытаний стандартных размеров.

Прочностные характеристики пен оценивали по величине напряжения сжатия при 10%-ной деформации образцов пеноматериалов одинаковой плотности блочных заготовок с использованием стандартной методики испытаний и расчетов (таблица 40).

Таблица 40 - Напряжение сжатия пен при 10 %-ной деформации

Плотность пены ρ , кг/м ³	Напряжение сжатия, необходимое для 10%-ной деформации ($[\sigma]_{10\%}$, МПа) пен на основе сополимеров:			
	АН-АА-АК (СПЛ-1)	АА-АК (СПЛ-2)	АА-АК (СПЛ-3)	Rohacell
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

С точки зрения основных свойств пеноматериалы на основе сополимеров СПЛ-КАН и безнитрильных сополимеров СПЛ-КА являются полными аналогами пен марки Rohacell эквивалентной плотности, но оказываются прочнее, особенно в случае более плотных пен. Кроме того, введение в пенообразующую композицию мелкодисперсного оксалата натрия, обладающего свойствами сильного антипирена позволило придать пенам свойство самозатухаемости при удалении из пламени [25]. Для высокотемпературных безнитрильных сополимеров АА-АК в ряде случаев получение плотных пен затруднительно вследствие преждевременного бесконтрольного вспенивания парами воды. Контролировать плотность пен помогает введение в композицию быстроотверждающегося нитрилсодержащего сополимера СПЛ-КН плавно повышающего плотность и прочность пеноматериала. Замена в композиции половины СПЛ-КА на частично имидизованный СПЛ-КН позволяет повысить плотность пены в 10 раз и увеличить прочность на сжатие при 10 % деформации в 35 раз (таблица 41).

Таблица 41 - Напряжение сжатия пен при 10 % деформации

Состав пенообразующей композиции	Плотность пены ρ , кг/м ³	Напряжение сжатия, необходимое для 10% -ной деформации $[\sigma]_{10\%}$, МПа*
50 % соп. СПЛ-КН 50 % СПЛ-КА	300	7,3/-
25 % соп. СПЛ-КН 75 % СПЛ-КА	260	3,1/6,4
10 % соп. СПЛ-КН 90 % СПЛ-КА	30	0,08/0,2

*-в знаменателе напряжение сжатия при 10% деформации для материала Rohacell той же плотности

Полученный продукт превосходит по прочностным характеристикам коммерческий материал Rohacell, который является общепризнанным эталоном газонаполненных конструкционных материалов этого типа.

Кроме того, так как имидизация сополимеров СПЛ-КН относительно низкотемпературный процесс, не сопровождающийся выделением низкомолекулярных продуктов, и она начинается ниже температуры стеклования сополимера, его можно использовать в качестве добавки в оптически прозрачные акрилатные композиции с целью повышения их теплостойкости и улучшения прочностных характеристик [326, 369, 370].

2.9 Биомедицинское применение полиакрилимидов на основе нитрилсодержащих сополимеров СПЛ-ЦА

Поиск новых областей использования полиакрилимидов остается приоритетной задачей настоящего исследования. Выбор в качестве возможной

области применения именно наукоемкой технологии композиционных материалов биомедицинского назначения отнюдь не случаен и не является «данью моды». Эта высоко рентабельная область является хорошей «точкой входа» нового полимерного материала на уже поделенный рынок, позволяющей начать его масштабирование с относительно небольших объемов производства, остающегося, тем не менее, прибыльным.

Аномально высокая цена медицинских изделий из полимеров обусловлена их выдающимися потребительскими свойствами с одной стороны и высоко наукоемкой технологией производства с другой. Комбинация этих факторов позволяет компенсировать расходы, необходимые на их разработку, и закладывать в себестоимость затраты на создание интеллектуальной собственности. В ряде случаев удается даже частично компенсировать инвестиции в разработку научных основ создания композиционных материалов медицинского назначения, хотя в нормальной ситуации эти вложения входят в область ответственности государства и не являются коммерчески значимыми.

К счастью для исследователей, посвятивших себя разработке технологий синтеза новых медицинских полимеров, общая тенденция в этой области прямо противоположна тенденции восприятия химии, как науки, обществом в целом. Общую тенденцию можно кратко сформулировать как стремление «назад к природе» к восстанавливаемым биологическим ресурсам и биотехнологии с общим девизом «чем меньше синтетической химии, тем лучше». Напротив, исследования в области прионных и вирусных инфекций последних лет весьма остро поставили вопрос безопасности использования в хирургии материалов биологического происхождения. Настороженность, которую можно охарактеризовать как «назад к полностью синтетическим полимерам», или «чем дальше от живой природы, тем безопаснее» вызвана последними достижениями инфекционистов и генетиков. Первоначально это касалась только алогенных трансплантатов и имплантатов. Их зараженность разного рода вирусными инфекциями приближается к стопроцентной. Практически все доноры заражены теми или вирусными инфекциями, к которым относится герпес, цитомегаловирус,

вирус папилломы человека, а часто и гепатит. У донора при жизни они могут быть неактивны, но способны резко активироваться в условиях постимплантационного медикаментозного подавления реакции отторжения трансплантата у реципиента. Причем времени на лечение умершего донора сильными антибиотиками перед трансплантацией, как правило, не остается. В настоящее время и ксеногенные биоматериалы вызывают не меньшие опасения. Болезнь бешенства коров имеет прионную природу, причем у людей аналогичная медленная инфекция ассоциируется с болезнью Альцгеймера. Учитывая, что прионные инфекции устойчивы практически ко всем доступным способам стерилизации биоткани, биотрансплантаты животного происхождения запрещены к применению в США и в большинстве стран Европы. Это решение инициировало лавинообразный рост количества исследований в области синтетических полимеров для трансплантологии и восстановительной хирургии в последние 5-7 лет [336-338, 371].

К сожалению, более чем полувековые исследования в области медицинских полимеров не увенчались созданием разнообразия биосовместимых материалов для полимерных имплантатов. Их ассортимент весьма ограничен. Тем более удивительно, что полиакрилимиды никогда ранее не привлекали внимание исследователей в качестве возможной полимерной основы изделий, находящихся в контакте с тканями человека. Поэтому изучение возможности их применения в составе композиционных материалов биомедицинского назначения, выполняющих свою функцию в непосредственном контакте с кровотоком, следует рассматривать как концептуальное исследование, проводимое впервые. Вследствие этого настоящее исследование, вынужденно, состоит из двух частей. Первая часть предусматривает разработку концепции создания изделия медицинской техники (имплантатов), синтез исходных соединений (полимеров) и изучение их химических свойств и ключевых физико-химических характеристик [339, 371, 372]. Вторая часть исследования предусматривает оценку биологических свойств имплантатов в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [338-342, 371].

2.9.1 Основные принципы и технологические приемы, использованные при создании полиакрилимидных тканезамещающих материалов

Успешные исследования в области трансплантологии и восстановительной хирургии последних лет убедительно показали, что для синтетических имплантатов недостаточно одной биоинертности. Для того чтобы их можно было рассматривать как адекватную замену биопротезам и биоимплантатам полученным с использованием тканей животного происхождения они должны обладать хотя бы ограниченным набором видов биологической активности. Имплантат должен влиять на окружающие ткани и на организм в целом обеспечивая, как минимум, контроль над ранозаживлением, подавление локальных инфекций, контроль за реакцией иммунной системы, системы свертывания крови и т.д. Таким образом, для обеспечения адекватной функции он должен содержать целый набор лекарственных средств, иммобилизованных на имплантат с использованием самых разнообразных полимеров носителей и систем доставки. Настоящая глава посвящена созданию комплексного полиакрилимидного композиционного материала для замещения костной ткани, содержащего лекарственные вещества, связанные с полисахаридными и цианакрилатными полимерами носителями [339].

При создании полиакрилимидных тканезамещающих материалов использовали следующие технологические приемы:

1. Синтез физиологически активных полимеров прививочного типа на основе диальдегидполисахаридов, содержащих ковалентно связанные гормоны пептидного типа [344-352].
2. Синтез антибактериальных полимерных покрытий биопротезов содержащих ковалентно связанные антибиотики, из которых антибиотик выделяется при бактериальной атаке имплантата [346, 353-360, 364].
3. Синтез сшитых полисахаридов, содержащих протеолитический фермент и пептидный антибиотик, разделенные послойно. Такие полимеры

способны одновременно очищать некротизированную в результате воспаления поверхность от токсинов и связывать их [361-363].

4. Технология физического инкапсулирования лекарств в воднонаполненные цианакрилатные нанокapsулы [175, 176, 319, 320, 340].
5. Технология замедления скорости биodeградации полимеров в организме путем изменения их субстратной специфичности [356, 358, 359, 365].
6. Технология регулирования скорости биodeградации имплантата путем введения в его состав легко деградирующих полимеров пептидного типа [339, 341, 342].

Предложена концепция создания тканезамещающих полиакрилимидных материалов, активно участвующих в регенеративном процессе, выполняющих различную роль на разных этапах лечения. Концепция реализована на примере полностью синтетического костнозамещающего биорезорбируемого материала, содержащего физически инкапсулированные и ковалентно связанные лекарства. Из имплантата они выделяются независимо друг от друга, контролируемо, с различной скоростью [372].

При создании материала исходили из известных фактов: на первом этапе сразу после операции, от имплантата требуется активное участие в ранозаживлении. В качестве стимулятора ранозаживления использовали гормон инсулин. Одновременно начинается значительно более медленная вторая стадия замещения синтетического материала собственной костью, во время которой необходимо присутствие в системе белкового инициатора локального роста именно костной, а не какой-либо другой ткани. Такими инициаторами являются костные морфогенетические белки BMP (Bone Morphogenethisis Proteins), которые выполняют роль гормонов роста и дифференциации клеток и направляют их дальнейшее развитие по костному морфогенетическому пути. Кроме того, поверхность имплантата должна быть покрыта слоем мукополисахаридов. Ими покрыта поверхность как нативной человеческой кости, так и любого костного трансплантата животного происхождения. Фактически для своего роста клетки,

отвечающие за регенерацию кости должны закрепиться именно на полисахаридной поверхности, при этом материал имплантата должен быть остеокондуктивным, то есть позволять костной ткани и кровеносным сосудам прорасти через себя. Этим свойством обладают пеноматериалы с открыто пористой структурой и размером пор достаточным для прорастания сосудов и закрепления растущих клеток костной ткани остеобластов. И наконец, скорость резорбции протеза требуется по возможности согласовать со скоростью его замещения собственной тканью. Весь этот минимальный набор требований обязателен к исполнению, хотя и далеко не полон [371].

Морфогенетические белки BMP первоначально выделяли из костной ткани человека, в настоящее время синтезируют с использованием генно-инженерных технологий, однако, несмотря на несомненные достижения в разработке способов их получения и очистки они остаются весьма дорогостоящим препаратом. Для разработки способов синтеза полиакрилимидного костнозамещающего материала использовали значительно более дешевый модельный белок коллаген близкий BMP по физико-химическим свойствам и молекулярной массе.

В качестве стимулятора ранозаживления использовали пептидный гормон инсулин. В полиакрилимидный материал его вводили как физически инкапсулированным, так и ковалентно связанным с полимерами-носителями: диальдегиддекстраном и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой.

Мукополисахаридные модификаторы поверхности заменили близкими по структуре диальдегиддекстранами. Они являются удобными полимерами-носителями широкого круга физиологически-активных соединений, включая инсулин и аминогликозидные антибиотики, защищающие имплантат от бактериальной инфекции. Химическая структура диальдегиддекстранов, молекулярно массовые характеристики, способы связывания физиологически-активных веществ различной химической природы, и биологическая активность хорошо изучены в ряде работ [344-352, 371].

Для защиты поверхности от бактериальной инфекции разработали способ локального выделения антибиотика из защитного слоя под действием ферментов

бактерий [353-355, 357]. Антибиотик выделяется только в месте прикрепления бактерии и прекращается с ее инактивированием. Способ разработан для защиты биопротезов, находящихся в кровотоке, для тех случаев, когда требуется длительная защита и антибактериальное средство не должно быть унесено потоком крови [346, 359, 360]. Для этого использовали различные полисахаридные полимеры включая декстран, активированный эпихлоргидрином. Подобные полисахариды использовали для ферментативной очистки раневой поверхности от некротизированной ткани с одновременной афинной адсорбцией токсинов – продуктов воспалительного некроза. Способ был разработан и испытан для афинного лаважа брюшной полости при разлитом перитоните [362, 363].

При создании полиакрилимидного тканезамещающего материала широко использовали разработанные ранее технологии инкапсулирования лекарств в поли-2-цианакрилатные воднонаполненные наночапсулы, получаемые полимеризацией 2-цианакрилатов на поверхности раздела фаз в двухфазных водных системах, состоящих из несмешивающихся водных растворов полимеров [176]. Были разработаны два принципиально разных типа полых наночапсул [320, 175], а также наночастицы [319], содержащие сорбированное лекарство и не имеющие полости внутри (рисунок 113, таблица 42).

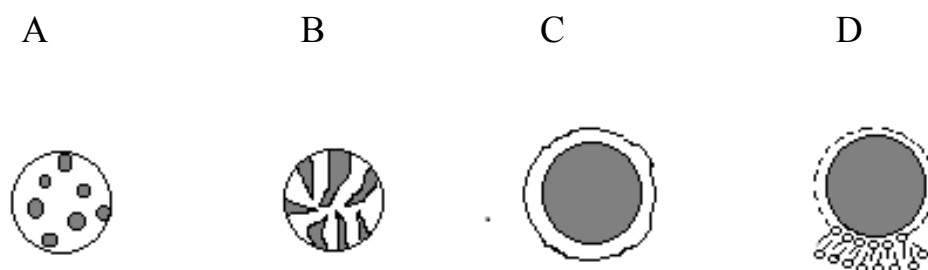


Рисунок 113 - Основные типы корпускулярных носителей лекарств: А- пористые наночастицы с закрытыми порами; В- пористые наночастицы с открытыми порами; С- полые наночапсулы; D- частично сшитые мицеллы.

Таблица 42 - Средний диаметр нанокорпускулярных носителей лекарств различного типа и их емкость (максимальная нагрузка) по лекарственному веществу, определяемая как отношение массы носителя к массе лекарства.

	Пористые наночастицы с закрытыми порами	Пористые наночастицы с открытыми порами Рат	Нанокapsулы Рат	Частично сшитые мицеллы (самоорганизующиеся нанокapsулы) Рат
d нм	200-1000	200-1000	50-800	10-200
Нагрузка носитель/вещество	10:1	10:1	1:3	1:10

Механизм их действия в организме принципиально различается и зависит как от размера, так и от типа стенки капсулы. Нанокapsулы большого диаметра ($d=50-800$ нм) имеют непрерывную стенку из полиэтил-2-цианакрилата и вместе с наночастицами эквивалентного диаметра относятся к классу фагоцитируемых корпускулярных носителей лекарств. Они поглощаются клетками за счет фагоцитоза внутрь лизосом, поэтому называются еще лизосомотропными носителями. Это позволяет доставлять физиологически-активное вещество непосредственно внутрь ограниченного числа типов клеток и избегать бесцельного наполнения организма лекарством, сохраняя общую низкую концентрацию в органах и тканях [320]. Нанокapsулы малого диаметра ($d=10-200$ нм) относятся к классу везикул с частично сшитой стенкой которая представляет собой бислойную мембрану из поверхностно активного эфира поли-2-цианакриловой кислоты. Такие носители проникают напрямую в клетку сливаясь с клеточной мембраной и минуя, таким образом фагоцитоз и атаку лизосомальными ферментами [175]. При создании полиакрилимидного тканезамещающего материала импользовали поли-2-цианакрилатные

нанокапсулы большого диаметра, которые выполняли роль полых резервуаров, содержащих пептидное лекарство, выделяемое в кровоток за счет диффузии через пористую полимерную стенку капсулы [340, 372].

Скорость биодеструкции контролировали двумя основными способами: во-первых, путем частичной контролируемой имидизация с введением имидных фрагментов не подверженных ферментативному гидролизу в основную цепь биодеструктирующих цианакрилатных сополимеров. Это позволяет резко увеличить биологическую устойчивость имплантата и контролировать таким образом скорость биоразложения имплантата. Во-вторых, путем изменения субстратной специфичности основного полимера за счет введения в эфирный фрагмент фторированных или фосфорсодержащих радикалов и за счет «маскирования» основной цепи белковых молекул в результате образования конъюгата с полисахаридом [340, 344, 345, 347-352, 356, 359, 361, 364, 365, 371]. За изменением скорости биодеградации можно следить по развитию кальцификации биоткани, которая всегда сопровождает биодеградацию [339, 341-343, 358].

Медико-биологическое применение полиакрилимидов накладывает ограничения на процесс их получения и стерилизации. Главным является термическая лабильность большинства физиологически активных веществ, используемых при получении материалов биомедицинского назначения. Практически приемлемой считается температура, не превышающая температуру денатурации белка и термической инактивации пептидных препаратов. Она примерно равна предельной физиологической температуре 40–45 °С. Это означает, что для практических целей можно использовать только легко имидизуемые сополимеры СПЛ-ЦА на основе доступных и стабильных эфиров 2-цианакриловой кислоты с температурой имидизации 45-50 °С.

Таким образом, используя различные способы иммобилизации физиологически-активных веществ в цианакрилатные и полисахаридные системы доставки, конструировали резорбируемые физиологически активные имплантаты

различных типов, из которых выделение лекарств происходит по различным механизмам:

- За счет десорбция лекарства из внутренней полости нанокапсул;
- Вследствие выделения капсул и частиц в кровоток при разрушении стенки имплантата с последующим поглощением частиц неразрушенного поли-2-цианакрилата фагоцитирующими клетками;
- За счет гидролиза основной цепи цинакрилата с медленным выделением лекарства при биоэрозии блока полимера.

Каждый способ доставки имеет свою собственную скорость и механизм выделения физиологически-активного вещества в кровоток. Таким образом реализован принцип многомодального независимого выделения лекарств в кровоток, при котором они выделяются каждое со своей скоростью на требуемом этапе взаимодействия имплантата с организмом [340, 372].

2.9.2 Синтез полимерной матрицы на основе сополимера СПЛ-ЦА для получения пористого полиакрилимидного костнозамещающего имплантата

Костнозамещающий биоразлагаемый имплантат состоит из вспененной частично имидизованной матрицы (основы) с включенными в нее полыми полиэтил-2-цианакрилатными нанокапсулами заполненными инсулином внутри. В качестве основы использовали композит на основе частично имидизованного полиэтил-2-цианакрилатного сополимера СПЛ-ЦА, содержащего ковалентно-связанный водорастворимый коллаген дермального типа. Использование двух вариантов иммобилизации физиологически активных веществ (ФАВ): ковалентное связывание с полимером носителем и физическое заполнение нанокапсул инсулином, позволяет осуществлять независимый выход ФАВ из матрицы с различной скоростью.

Полимерный материал матрицы получали анионной сополимеризацией в блоке смеси этил-2-цианакрилата, 2-цианакриловой кислоты СПЛ-ЦА с фторсодержащими сомономерами. Состав композита так же входит коллаген, ковалентно связанный с цианакрилатным носителем. Состав приведен в таблице 43, в ней также указаны основные функции сомономеров в сополимере.

Таблица 43 - Состав и функции компонентов материала матрицы пористого костнозамещающего имплантата

Загрузка	Масса, мг	Функции
Этил-2-цианакрилат	100	Основной компонент материала матрицы
2-Цианакриловая кислота	0-5	Ингибитор анионной полимеризации, имидизующий агент
Перфторфенил-2-цианакрилат	0-5	Реакционноспособный сомономер, повышающий содержание коллагена в материале
Перфторпинакол-бис-2-цианакрилат	0-5	Регулятор скорости биоразложения материала
Инсулинсодержащие нанокапсулы	0-20	Корпускулярный носитель инсулина – стимулятора ранозаживления
Коллаген, ковалентно связанный с полисахаридом, либо нативный дермальный коллаген	0-50	Модельное ФАВ, заменяющее морфогенетические белки BMP, ускоритель биodeградации
Вода	10000	Реакционная среда, вспенивающий агент

Большой избыток воды объясняется ее временной функцией в композиции в качестве дисперсионной среды и порообразователя одновременно. Она не смешивается с матрицей и в процессе получения имплантата ее удаляли лиофилизацией. Соотношение полимер матрицы - вода подобрано на основании расчетной зависимости размера пор открытопористого композита от содержания порообразователя. При лиофилизации общий объем имплантата остается неизменным. Он состоит из объема, занимаемого твердой полимерной матрицей и несмешивающийся с ней водой. Именно ее количество и определяет суммарный объем пор в имплантате после лиофилизации.

2.9.2.1 Ковалентное связывание коллагена с материалом матрицы

Для ковалентного связывания коллагена в композицию вводили реакционноспособный сомономер - перфторфенил-2-цианакрилат синтезированный в соответствии со способом, описанным выше [340,327]. Он содержит легко уходящую перфторфенильную группой в эфирной части молекулы. Взаимодействие первичных аминогрупп аминокислотных остатков коллагена со звеньями этого сомономера происходит при комнатной температуре в мягких условиях и приводит к прочному многоточечному связыванию белка с материалом матрицы (рисунок 114).

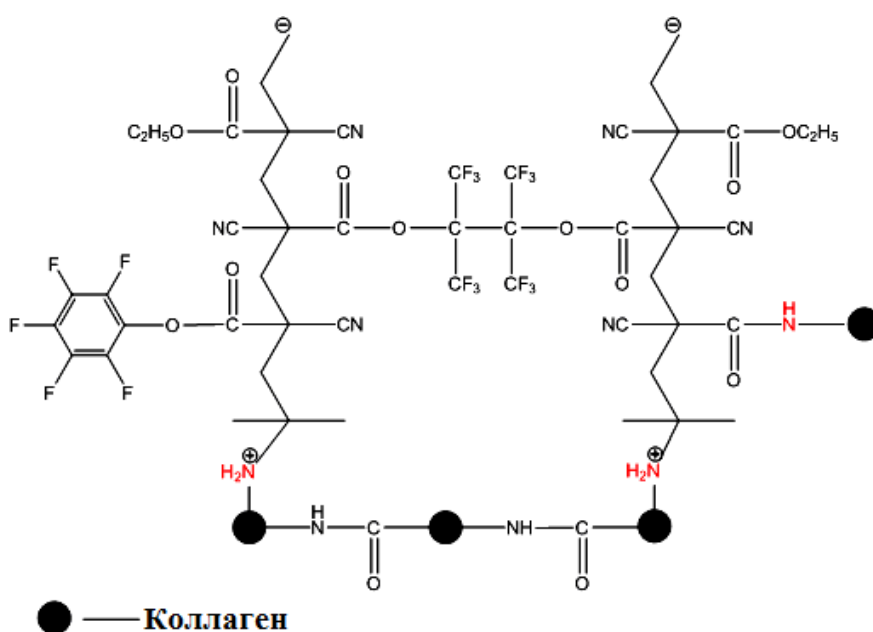


Рисунок 114 - Схематическое изображение коллагена, присоединенного к матрице полимера СПЛ-ЦА

Такой способ иммобилизации белка на полимер носитель не является новым. Перфторфениловые эфиры карбоновых кислот широко используют как промежуточные продукты для ковалентного связывания белков и пептидов с самым разнообразными носителями с образованием сложноэфирной и амидной связей. По своей реакционной способности перфторфениловые эфиры близки к хлорангидридам, однако взаимодействие происходит в водной среде и в мягких условиях. Фторированный радикал является хорошей уходящей группой в реакциях этерификации, взаимодействие протекает с количественным выходом, при комнатной температуре, и не сопровождается высоким экзотермическим эффектом. Поэтому этот способ ковалентного связывания, который является вариантом способа активированных эфиров, особенно часто используют для иммобилизации химически лабильных ФАВ пептидной природы.

Наличие перфторфенил-2-цианакрилата в составе сополимера СПЛ-ЦА позволяет регулировать в широких пределах количество белка в биомедицинской композиции. Коллаген также может связываться с концевыми группами поли-2-цианакрилата в процессе иницирования анионной полимеризации (рисунок 114), однако количество белка, присоединенного по концевым группам не столь велико

и его сложно контролировать. Содержание звеньев перфторфенил-2-цианакрилата в сополимере определяется необходимым количеством связываемого белка. Обычное весовое содержание перфторфенил-2-цианакрилата в смеси мономеров составляет 5-10 % весовых [372].

2.9.2.2 Контроль молекулярной массы полиакрилимидного сополимера матрицы и скорости ее биоразложения

В работе предложены несколько способов контроля скорости биodeградации сополимера СПЛ-ЦА, позволяющие контролировать ее в очень широких пределах (таблица 43), причем предложены как способы ускорения, так и замедления скорости биodeградации полиакрилимидов.

Разработанный способ ускорения предусматривает введение в сополимер добавок белковых либо полисахаридных компонентов, либо белково-полисахаридных конъюгатов в которых они связаны друг с другом ковалентно [356, 359, 361, 364, 365]. Каждый из этих компонентов имеет собственную скорость биodeградации, которая убывает в ряду белок>полисахарид>белково-полисахаридный конъюгат. Разработано множество вариантов, наиболее исследованными и удобными в применении можно считать конъюгаты на основе трех полисахаридов: диальдегиддекстрана, диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и эпихлоргидрин активированного декстрана, и на основе двух типов коллагенов: дермального коллагена первого типа и эластина [340]. Взаимодействие этих веществ с цианакрилатными мономерами в процессе получения полимерной матрицы приводит к образованию частично сшитого полимера, что должно было бы снижать скорость ферментативного гидролиза, однако наличие в структуре сополимера легкогидролизуемых белковых фрагментов напротив увеличивает скорость биоразложения. Белковые «вставки» гидролизуются первыми, это приводит к фрагментации блока материала с резким увеличением поверхности,

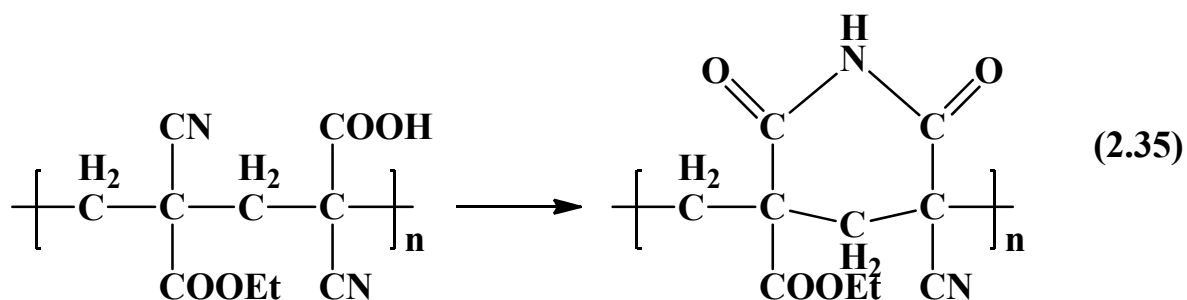
доступной для ферментативной и клеточной атаки. Результатом этих изменений является физический распад образца с последующей резорбцией фагоцитирующими клетками (таблица 43).

Способов замедления скорости биodeградации разработано несколько.

Первый предложенный способ предусматривает введение в состав сомономеров фторированного бис-2-цианакрилата синтезированного способом, описанным ранее [327, 329-331, 333]. Хорошо известно, что присутствие фторированных радикалов молекуле резко снижает общую гидрофильность полимеров, а значит и скорость гидролиза.

Кроме того, этот бифункциональный мономер позволяет повысить молекулярную массу и частично сшить сополимер СПЛ-ЦА (рисунок 114), и замедлить таким образом скорость ферментативного гидролиза, так как сшитые полимеры худшие субстраты по сравнению с растворимыми. Это второй предложенный способ. Сшить сополимер можно любым из бисцианакрилатов и смешанных акрилатов синтезированных и описанных ранее [327, 329]. Фторированный бисцианакрилат самый дорогой компонент композиции, его содержание не оптимизировано, однако, добавка даже 5 масс% этого сомономера приводит к резкому увеличению времени пребывания сополимера в организме без существенной биодеструкции.

Третий предложенный способ предусматривает частичную низкотемпературную имидизацию сополимера СПЛ-ЦА (сополимер этил-2-цианакрилата с цианакриловой кислотой и другими сомономерами) в соответствии со схемой 2.35:



Сополимер имидизуется при температуре 45 °С с образованием циклов в основной цепи. На ЯМР ¹³С спектрах сополимера СПЛ-ЦА содержащего 75

мол.% этил-2-цианакрилата и 10 мол.% 2-цианакриловой кислоты (рисунок 115-2) имеются сигналы углеродных атомов карбонильной группы этил-2-цианакрилата при 167,2 – 167,8 м.д., сигналы углеродных атомов карбонильной группы имидизованной кислоты при 166,7 – 166,9 м.д. при этом отсутствуют сигналы углеродных атомов карбонильной группы неимидизованных фрагментов цианакриловой кислоты в области при 167,8 – 168,1 м.д. (рисунок 115-1). Причиной этого является большой избыток в сополимере нитрильных групп способных к имидизации. Вследствие этого карбоксильные группы расходятся практически нацело.

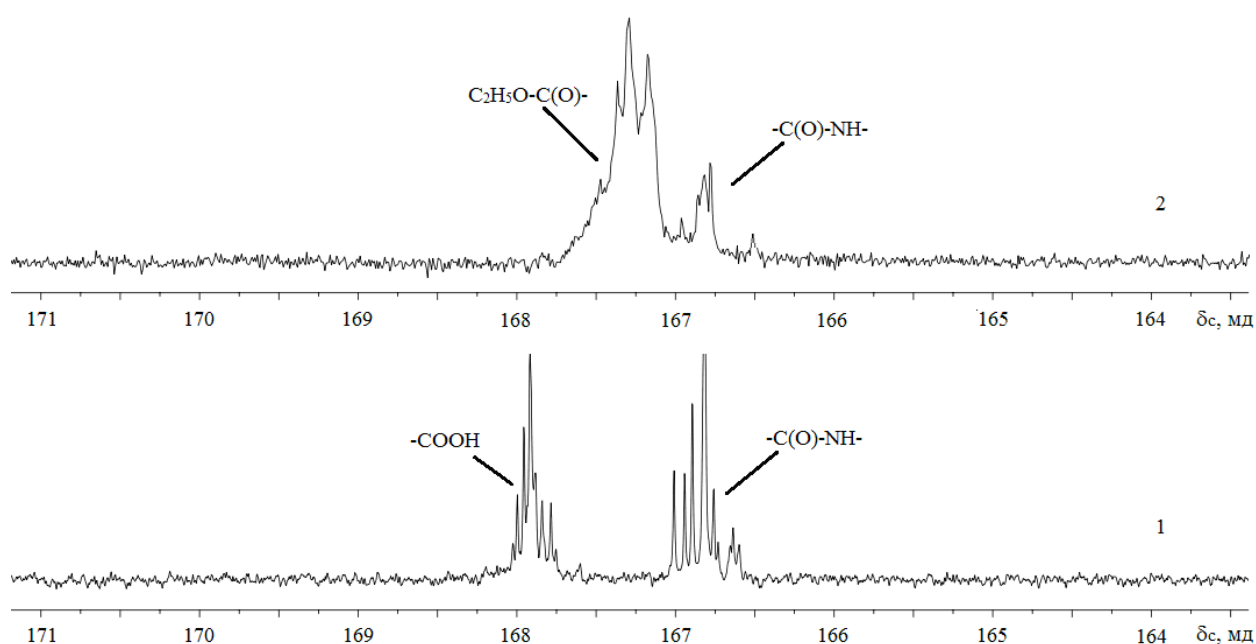


Рисунок 115 - Спектр ЯМР ^{13}C поли-2-цианакриловой кислоты (1) и сополимера СПЛ-ЦА (сополимер 2-цианакриловой кислоты с этил-2-цианакрилатом (2))

Содержание 2-цианакриловой кислоты в композиции определяется двумя факторами: требуемой скоростью полимеризации сомономеров, и степенью имидизации. Её практическое содержание колеблется от 1 до 5 масс%.

Она является эффективным замедлителем полимеризации, при этом недостаточное количество кислоты в композиции приводит к быстрому нарастанию вязкости, не позволяющему сформировать и вспенить композит.

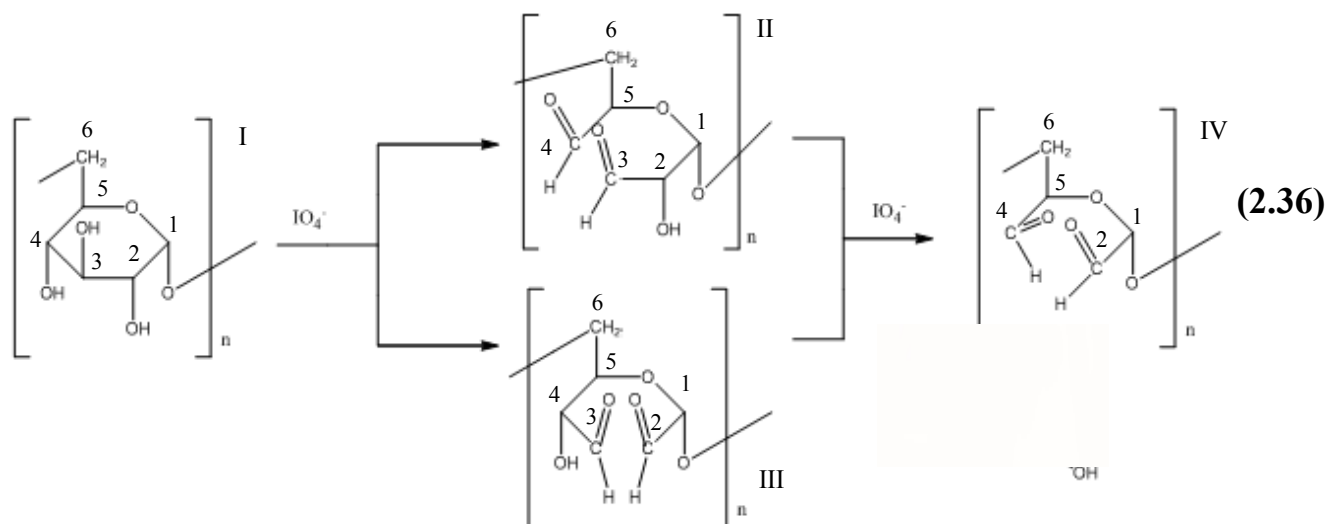
Избыток кислоты вызывает образование медленно твердеющего липкого продукта, а, главное, вызывает избыточную имидизацию.

При имидизации в условиях большого избытка звеньев эфира, циклизация двух остатков цианакриловой кислоты друг с другом маловероятна и это подтверждают ЯМР ^{13}C спектры. Поэтому каждый моль звеньев цианакриловой кислоты вовлекает в реакцию эквивалентное количество звеньев эфира и введение 5 % по весу кислоты в смесь могомеров приводит после имидизации к образованию полиакрилимиды, содержащего около 10 масс% имидных звеньев [372].

2.9.3 Синтез инсулина и коллагена, ковалентно связанных с полисахаридными полимерами носителями диальдегиддекстраном и дегидкарбоксиметилцеллюлозой

Синтез конъюгатов полипептидов с полисахаридами использовали в качестве одного из способов регулирования скорости выхода инсулина через стенку капсулы за счет увеличения размера и молекулярной массы молекулы, для замедления биodeградации коллагена и для повышения устойчивости инсулина и коллагена к денатурации с потерей активности в кислой среде очага воспаления на первой стадии сразу после имплантации.

Исходные полисахариды декстран и карбоксиметилцеллюлоза не имеют функциональных групп удобных для ковалентного связывания полипептидов и белков. Их функционализацию проводили путем гомофазного периодатного окисления по реакции Малапрада с образованием диальдегидполисахаридов. Молекула декстрана имеет три vicinalных гидроксильных групп в ангидроглюкозном звене и способна окисляться метапериодатом с разрывом двух C-C связей. В зависимости от соотношения декстран-периодат окисление может протекать в две стадии с образованием продуктов трех типов: II, III и IV (схема 2.36):



На первой стадии расходуется один моль периодата, при этом происходит окисление с разрывом связи C(3)-C(4) или C(2)-C(3) в ангидроглюкозном звене с образованием звеньев II и III соответственно. На второй стадии расходуется второй моль периодата. Происходит дальнейшее окисление образовавшегося диальдегидного звена с разрывом связи C(2)-C(3) в продукте II и C(3)-C(4) в продукте III. При этом образуется звено IV и выделяется муравьиная кислота в виде побочного продукта реакции. Известно, что скорость реакции второй стадии окисления примерно равна первой, поэтому в полученном полисахариде могут одновременно присутствовать все три типа звеньев.

При малых соотношениях (до 12 мол%) образуются только звенья II и III, и количество молей израсходованного периодата соответствует количеству образовавшихся окисленных звеньев, каждое из которых содержит две альдегидные группы. При соотношениях от 20 до 100 мол.% становится заметной реакция окисления с выделением муравьиной кислоты, при этом образуется полимер, содержащий все три типа звеньев. При соотношениях выше 100 мол.% периодата практически все звенья типа II и III доокисляются с выделением муравьиной кислоты.

Таким образом, диальдегиддекстраны со степенью окисления выше 50 содержат только звенья типа IV. В спектрах ЯМР ^{13}C полностью окисленного диальдегиддекстрана, снятых из ДМСО d_6 , водного раствора в D_2O , и из твердого образца отсутствуют сигналы углерода карбонильной группы. В целом

спектры идентичны с учетом очевидной разницы в разрешении (рисунок 116). В спектре присутствуют сигналы ацетальных углеродов C(1) – 95,59 м.д., C(2), C(4) – 91,40 м.д. и 86,76 м.д., неацетальных углеродов C(5) – 69,93; C(6) – 65,44 м.д. Оказалось, что как в твердом виде, так и в растворе окисленные звенья существуют в виде циклических полуацеталей и не содержат свободных альдегидных групп [345, 349, 351, 371].

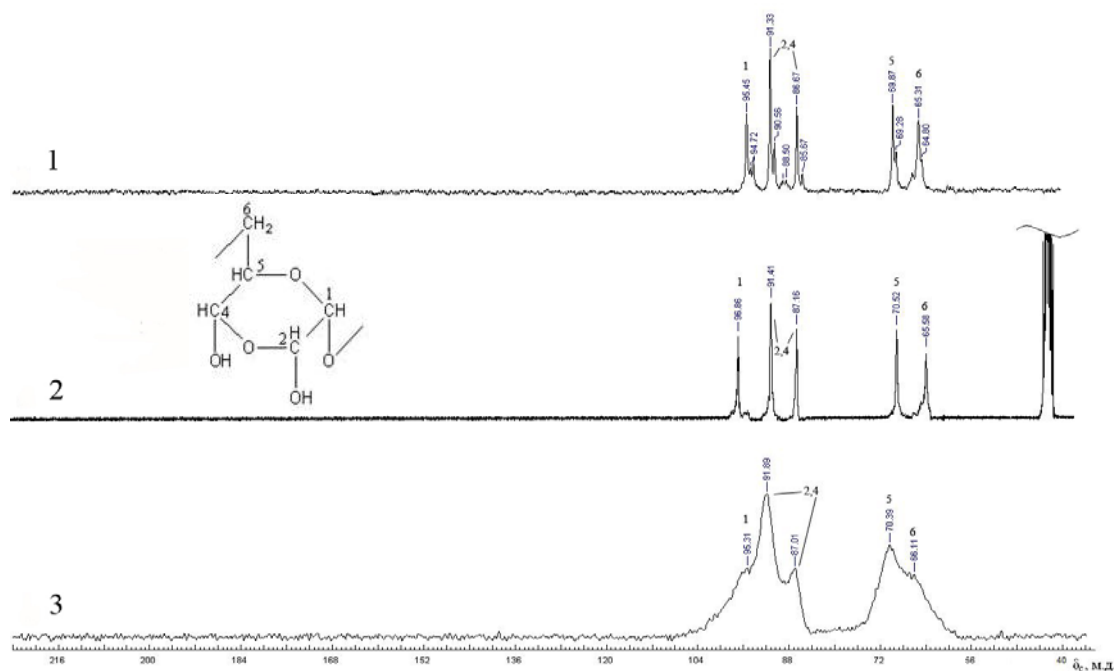


Рисунок 116 - Спектры диальдегиддекстрана, $\gamma_{\text{ок}}=95,2$ снятые: 1 - из раствора в D₂O; 2 - из раствора в ДМСО-d₆; 3 - из твердого тела

В спектрах диальдегиддекстранов низких степеней окисления так же отсутствуют сигналы карбонильных атомов углерода альдегидных групп. В их спектрах имеются четыре сигнала ацетальных углеродов окисленных звеньев: 101,1; 94,74; 89,64; 88,17 м.д., и пятый сигнал ацетального углерода ангидроглюкозного звена 65,55 м.д., а также три сигнала неацетальных углеродов окисленных звеньев: 80,80; 79,61; 65,55 м.д. (рисунок 117).

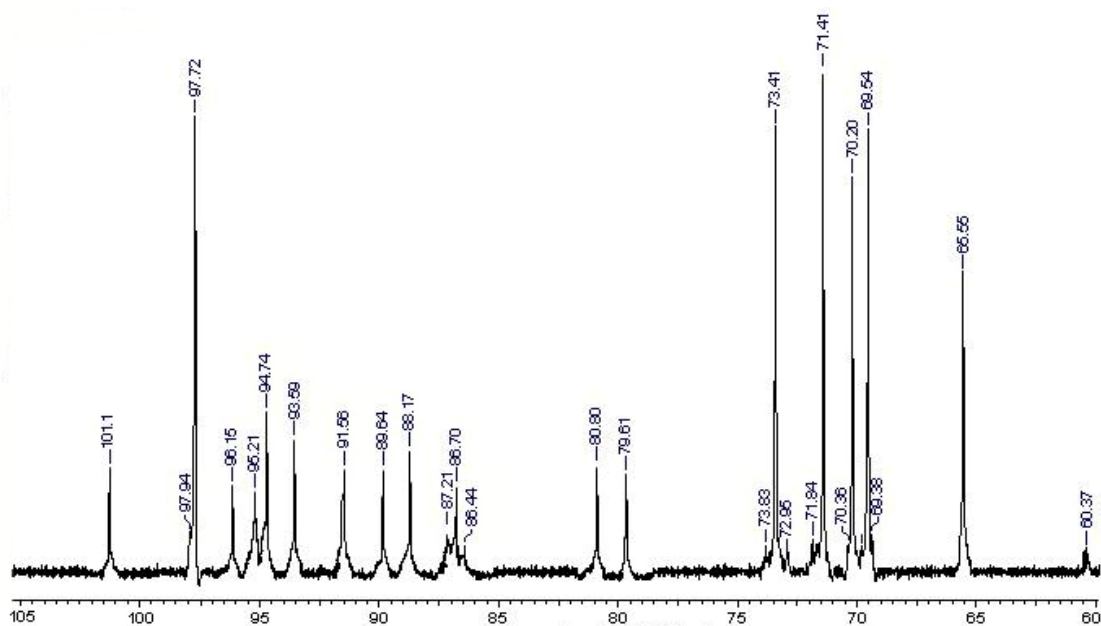
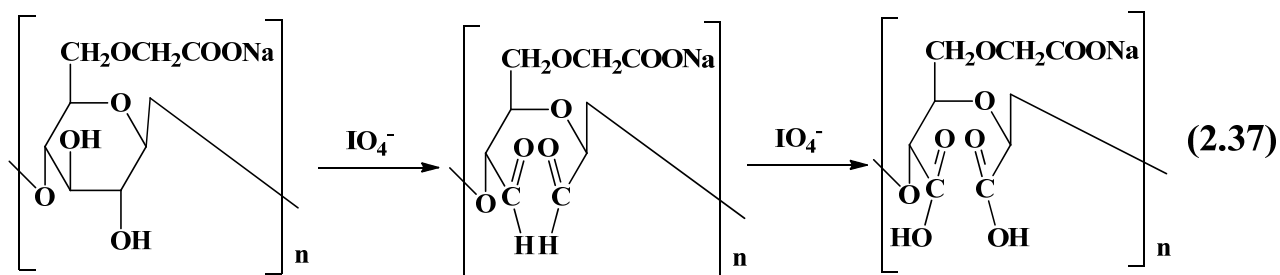


Рисунок 117 - Спектр ЯМР ^{13}C диальдегиддекстранов низких степеней окисления

В отличие от декстрана карбоксиметилцеллюлоза имеет два vicинальных гидроксильных в ангидроглюкозном звене и только одну С-С связь способную вступать в реакцию Малапрада. Периодатное окисление протекает в одну стадию с разрывом углерод-углеродной связи С(2)-С(3) и образованием единственного типа окисленных звеньев в соответствии со схемой 2.37:



При расходовании 2-го моля периодата образуется дикарбоновая кислота.

Так же как и в случае декстрана окисленные звенья существуют в виде циклических полуацеталей в ЯМР ^{13}C спектре отсутствует сигнал углерода карбонильного атома углерода альдегидной группы при 203-204 м.д., однако имеются сигналы ацетальных углеродных атомов 102,80; 102,69; 102,57; 102,37; 102,31; 102,14 м.д., а также сигналы карбонильного атома углерода карбоксил аниона при 179,21; 178,84; 178,66; 178,58; 178,40; 178,14; 178,00 м.д. Кроме того имеется сигнал углерода метиленовой группы карбоксиметильного заместителя

71,82 м.д. и сигналы неацетальных атомов углерода C(4) – 82,62; 82,53; 82,47; 82,39 м.д. Фрагменты спектров приведены на рисунках 118 и 119 [345, 349].

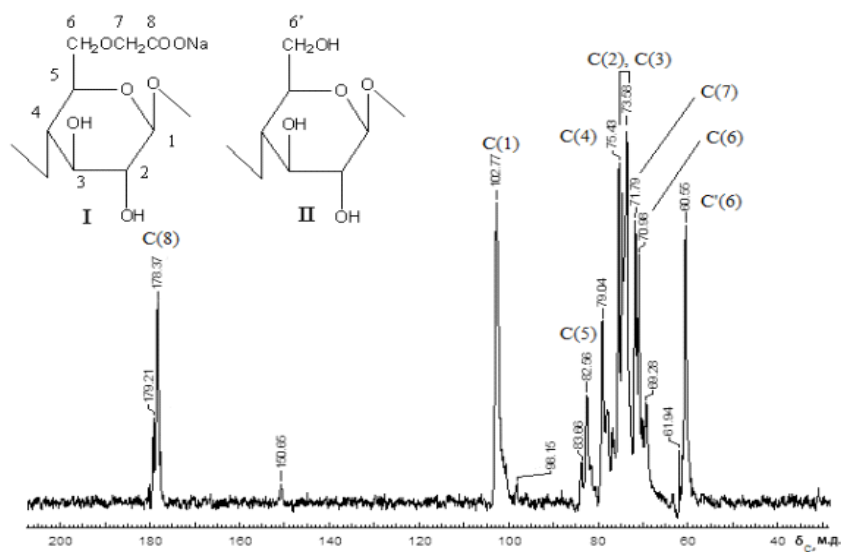


Рисунок 118 - ЯМР ^{13}C спектр исходной КМЦ до окисления

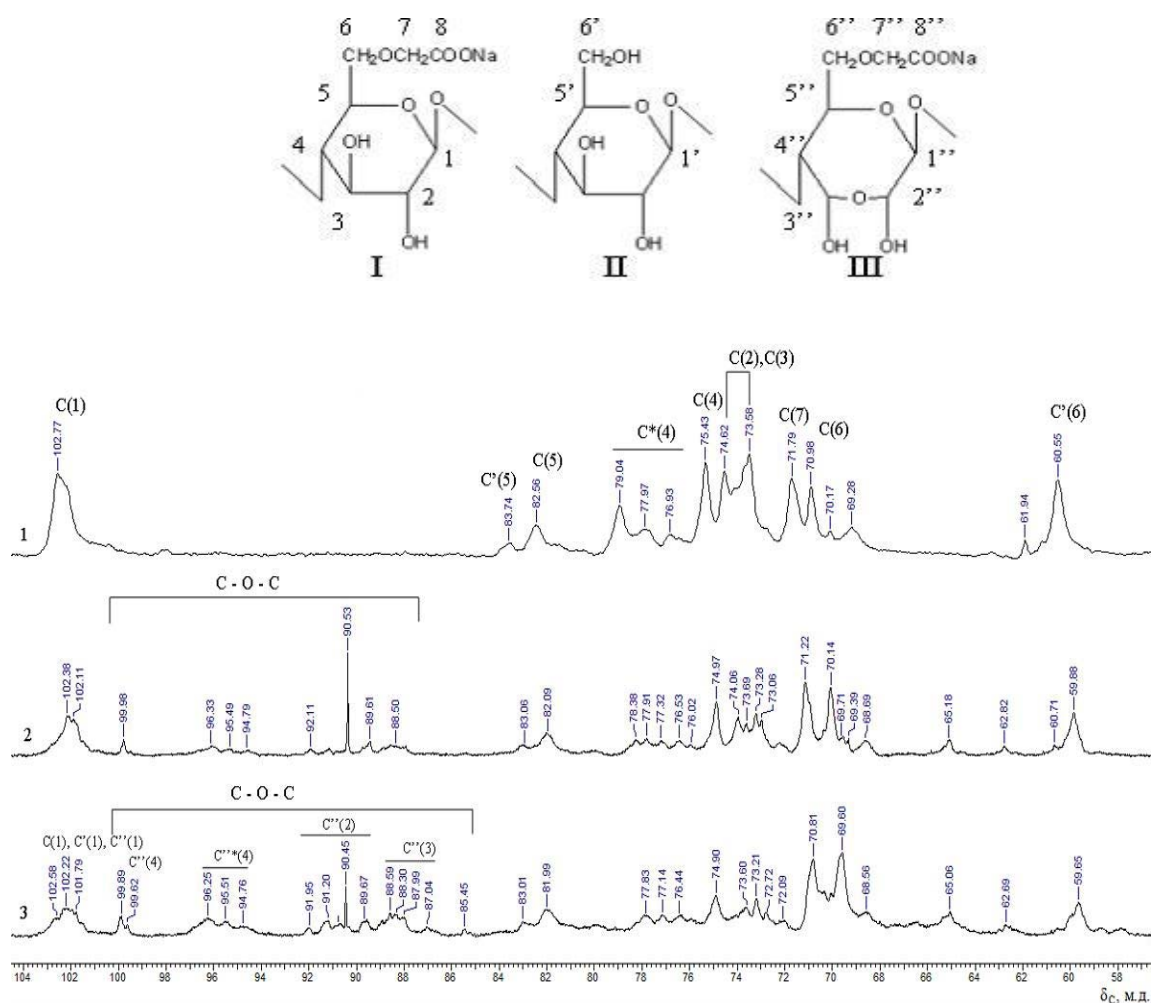


Рисунок 119 - Фрагменты ЯМР ^{13}C спектров: 1 – КМЦ; 2 – ДАКМЦ

$\gamma_{\text{OK}}=65\%$; 3 – ДАКМЦ $\gamma_{\text{OK}}=80\%$

ЯМР ^{13}C спектры диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы снятые из раствора и из твердых образцов принципиально не отличаются и не содержат сигналов углеродов свободных альдегидных групп (рисунок 120).

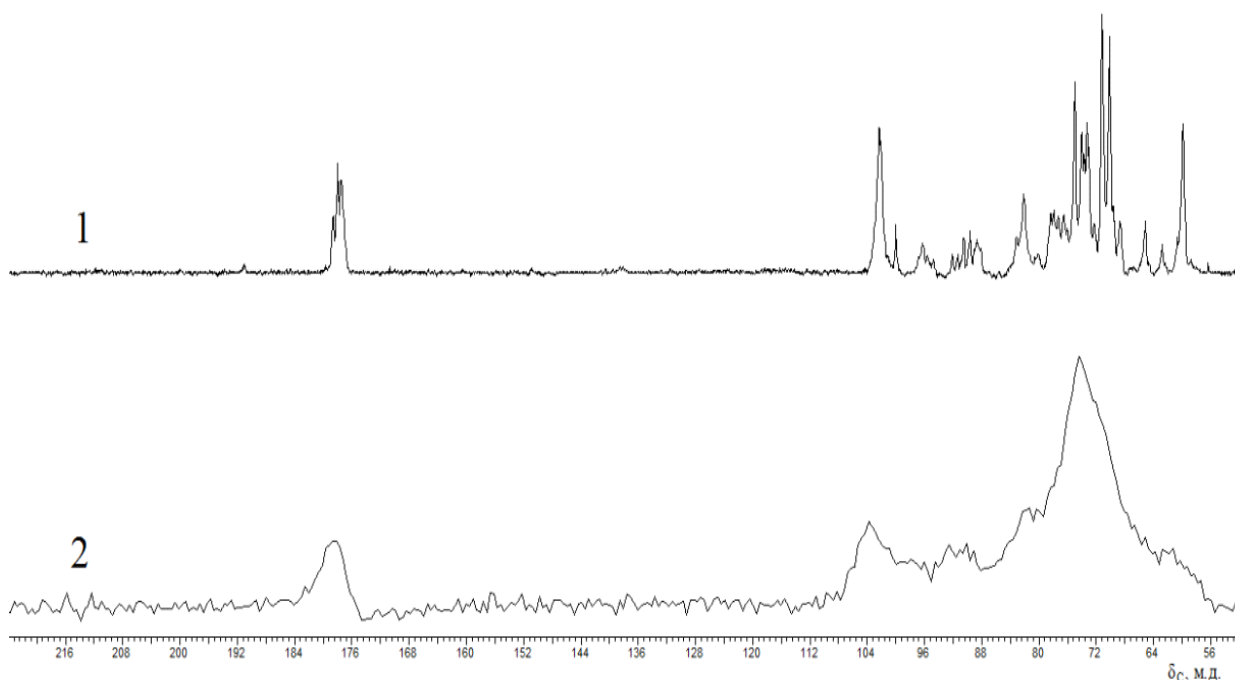
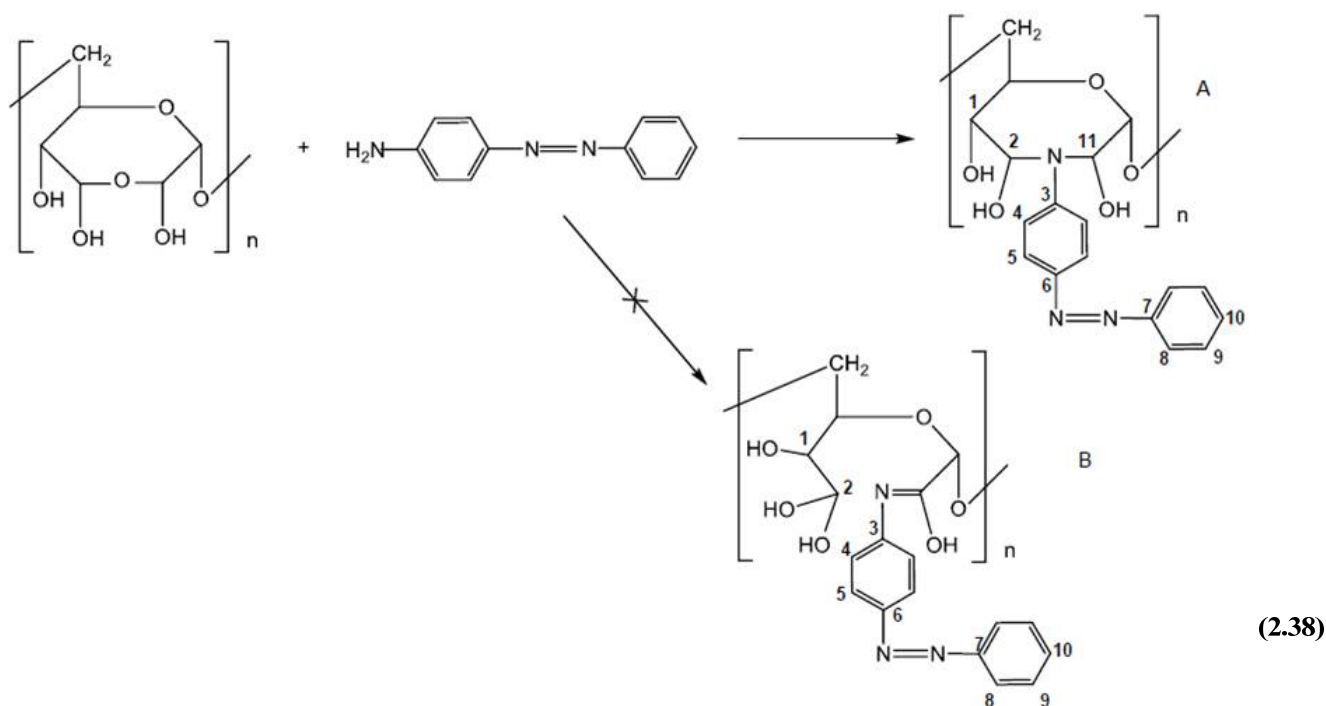


Рисунок 120 - Спектры ЯМР ^{13}C ДАКМЦ ($\gamma_{\text{ок}} = 80\%$): 1 – снятый из раствора D_2O ; 2 – снятый из твердого тела

Присоединение инсулина и коллагена к диальдегидполисахаридам происходит количественно, в мягких условиях в растворе. Несмотря на то, что окисленное звено содержит две альдегидных группы, оно присоединяет только одну молекулу первичного амина с образованием цикла (схема 2.38). Структура образующихся соединений изучена с использованием 4-диазаминобензола в качестве модели присоединения белков и полипептидов, содержащих ароматические аминогруппы.



В спектрах ЯМР ^{13}C продукта ковалентного связывания коллагена и инсулина с диальдегиддекстраном и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой имеются сигналы углеродных атомов пептидных фрагментов (рисунок 121).

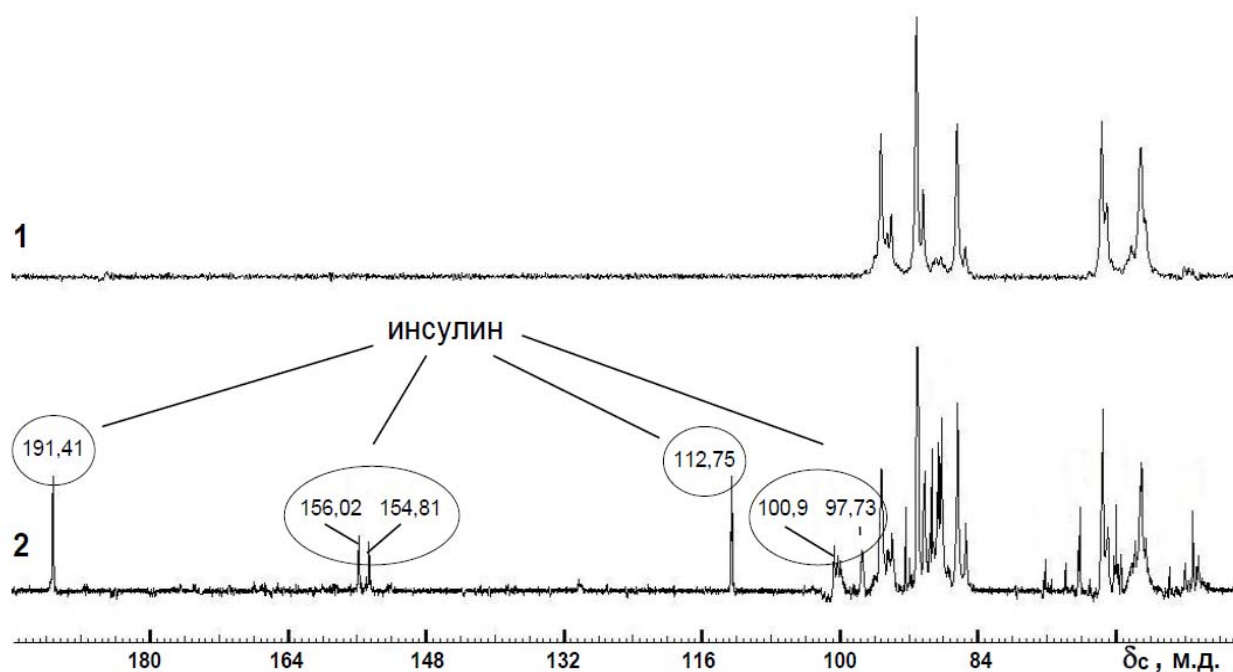


Рисунок 121 - ЯМР ^{13}C спектры: 1 – высокоокисленный диальдегиддекстран, 2 – его конъюгат с инсулином

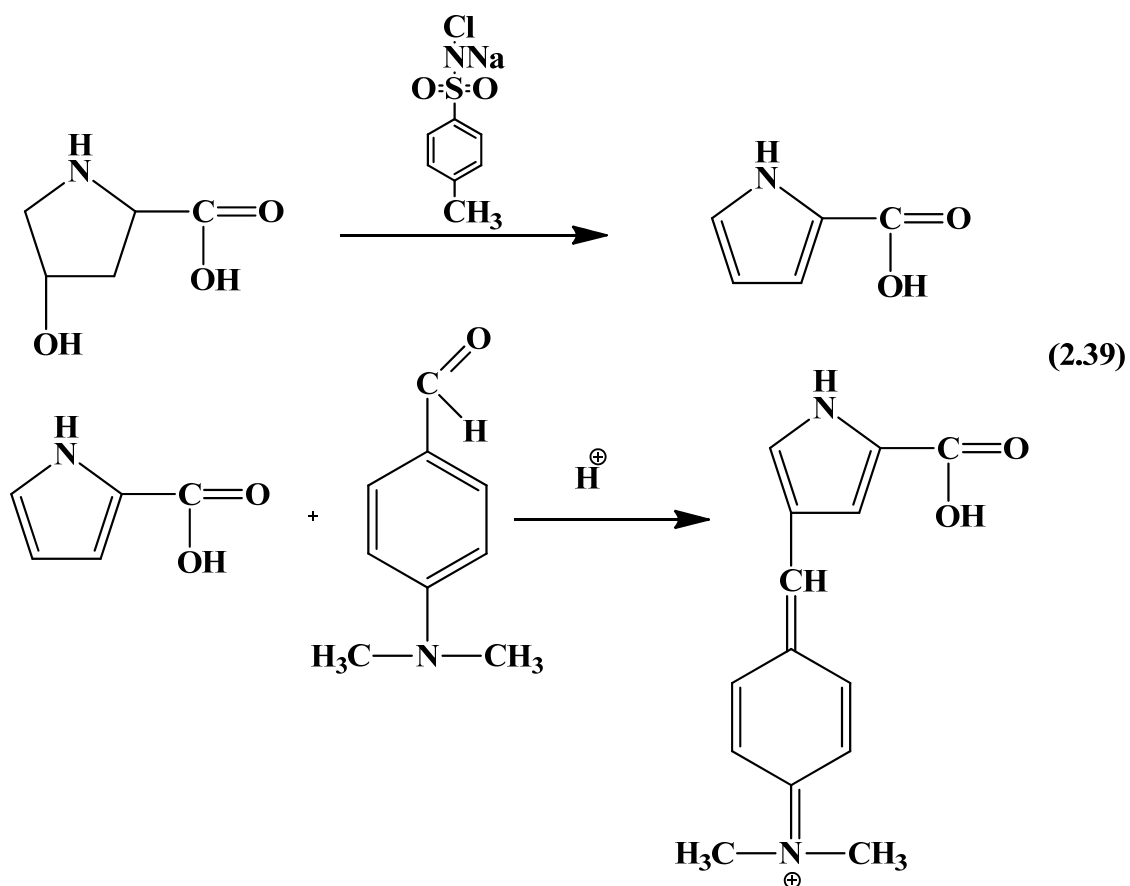
Исследование влияния химической модификации коллагена полисахаридами на скорость его биодegradации оценивали *in vitro* по скорости выхода оксипролина, а также оценочным методом *in vivo* по скорости биодegradации вспененных образцов конъюгата при подкожной имплантации крысам. Результаты биологических испытаний изложены в главе 3 [371].

2.9.3.1 Изучение в опыте *in vitro* скорости ферментативного гидролиза коллагена и продуктов его взаимодействия с диальдегидполисахаридами

Скорость биодegradации оценивали по изменению скорости гидролиза коллагена в стандартных условиях под действием специфического фермента коллагеназы в присутствии избытка кофермента – соли кальция (хлористого кальция). Скорость ферментативного гидролиза определяли как скорость выхода оксипролина из твердого образца в буферном растворе в нейтральной среде $\text{pH}=7.2$.

Оксипролин – аминокислота специфическая для коллагена. В отличие от других полипептидов в оксипролине ее содержится необычайно много, до 25 % по весу. Это свойство коллагена используют для целей количественного анализа его содержания в смеси белков и для оценки скорости биодegradации биопротезов.

Методика предусматривает количественное определение в растворе окрашенного продукта окисления оксипролина хлорамином-Г с последующим взаимодействием с п-диметиламинобензальдегидом (схема 2.39).



Максимум поглощения этого продукта находится в видимой области спектра $\lambda=558$ нм (рисунок 122).

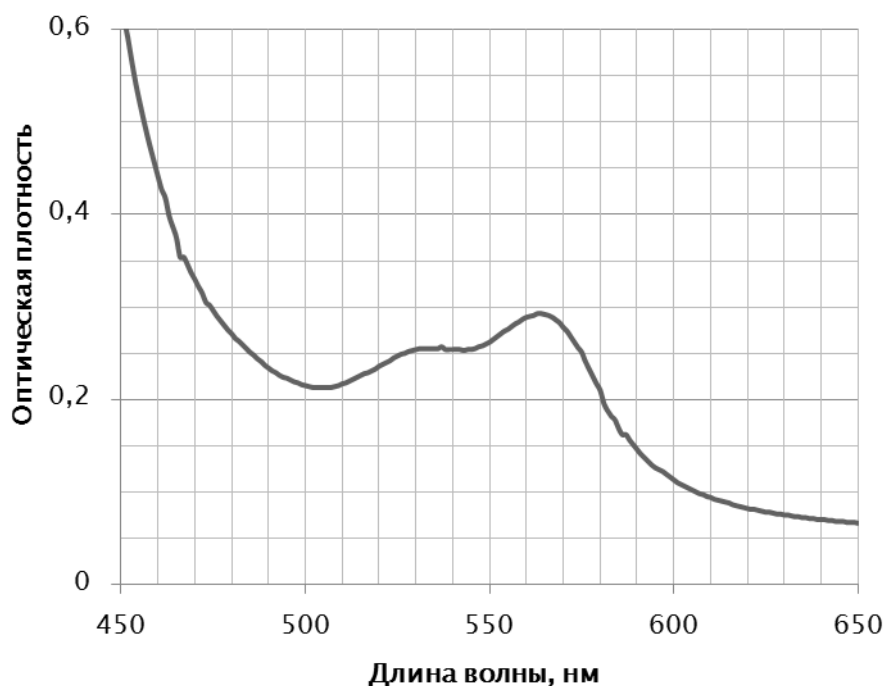


Рисунок 122 - Электронный спектр аналитического комплекса оксипролина в видимой области спектра. Аналитический максимум поглощения $\lambda=558$ нм

Валидирование метода в аналитической области концентраций проведенное весовым методом показало достаточную чувствительность и точность (рисунок 123). Сравнение скоростей ферментативного гидролиза немодифицированного коллагена с продуктами взаимодействия с диальдегидполисахаридами однозначно указывает на эффект замедления ферментативного гидролиза при химической модификации коллагена, однако троекратного уменьшения скорости в случае диальдегиддекстрана явно недостаточно для костнозамещающих материалов. Использование высокоокисленной диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы позволяет достичь лучшего результата и снизить скорость гидролиза более чем в 10 раз, использование фосфазенового ингибитора биodeградации позволяет снизить скорость выхода оксипролина более чем в 100 раз (рисунок 124) [371].

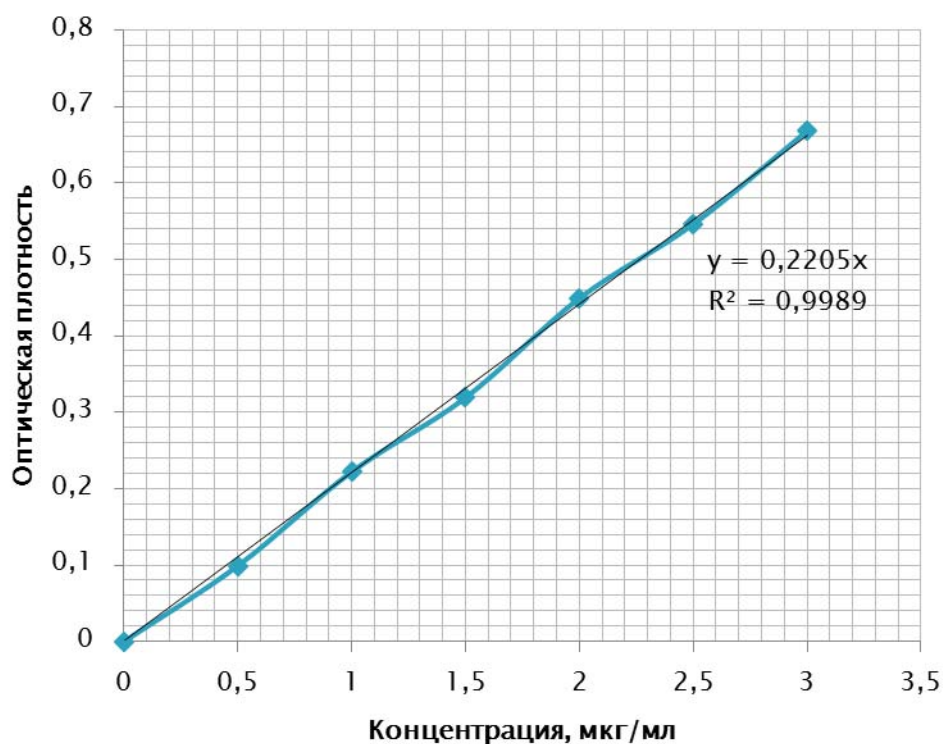


Рисунок 123 - Калибровочная прямая метода количественного определения концентрации оксипролина в растворе

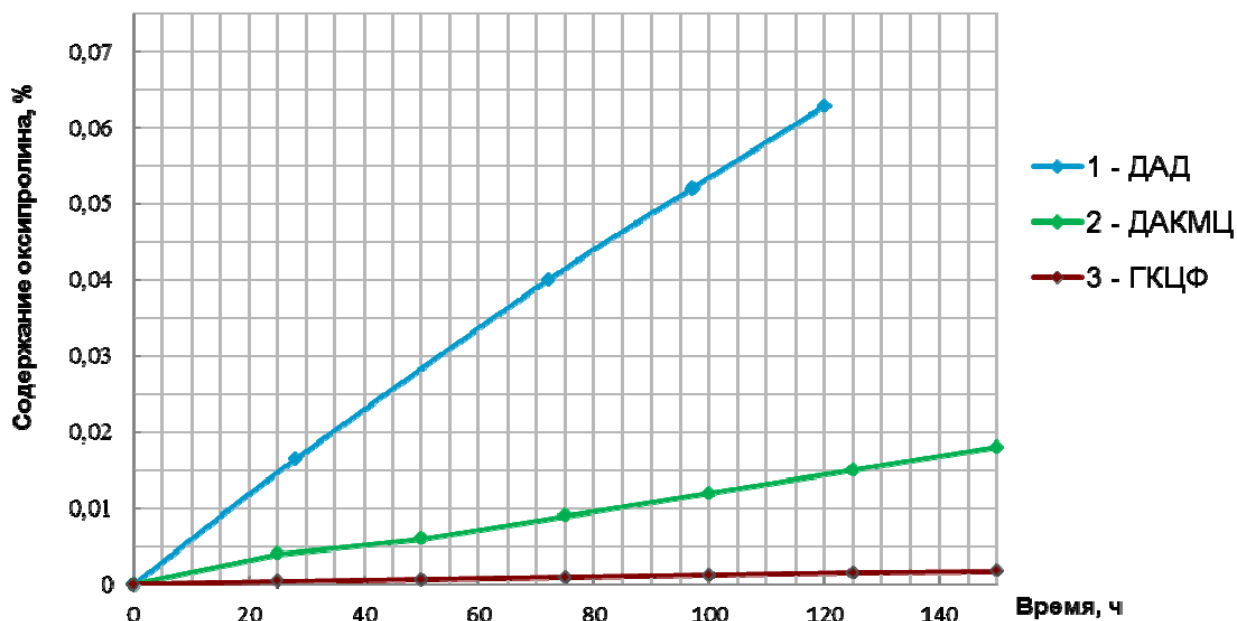


Рисунок 124 - Выход гидроксипролина из образца коллагена обработанного ингибитором биodeградации под действием коллагеназы в опыте *in vitro*: 1 - продукт ковалентного связывания коллагена с диальдегиддекстраном; 2 - продукт взаимодействия коллагена с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой; 3- коллаген обработанный гексакарбоксилциклотрифосфазеном.

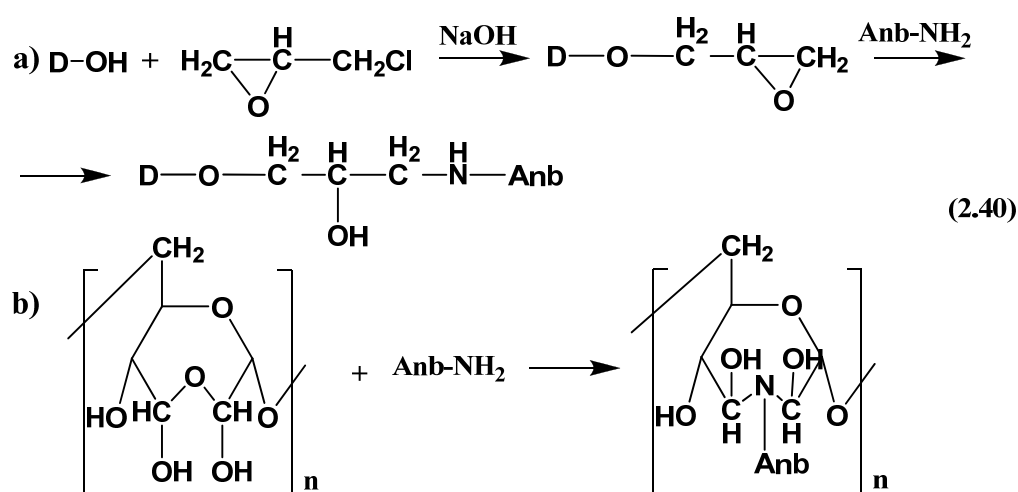
2.9.4 Синтез полимеров для биodeградирующего антибактериального гелевого слоя

Антибактериальный гелевый слой получали из полисахаридов, содержащих ковалентно связанные антибиотики. Полимеры и слои на их основе разработаны и испытаны для антибактериальной обработки поверхности имплантатов, находящихся в контакте с кровью. В частности, они эффективны для защиты биопротезов клапанов сердца от бактериальной инфекции, а также испытаны в качестве афинных сорбентов для лаважа брюшной полости при разлитом перитоните [362, 363]. В кровотоке в отсутствие бактериальной атаки слой инертен и не выделяет антибиотик в кровь. Это обусловлено химической

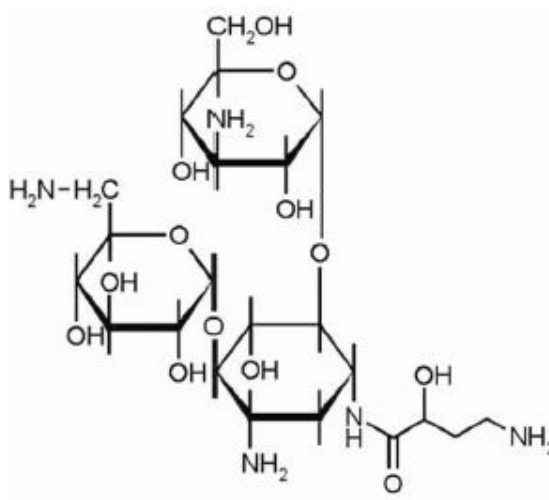
природой полисахаридного полимера носителя. В отсутствие воспаления в крови человека отсутствуют антитела против 1-6 α полигликозидов и гидролазы их расщепляющие. Кроме того, закрепление на поверхности гидрогеля клеток системы свертывания крови и фагоцитирующих уловок крови весьма затруднительно. Это позволяет слою в отсутствие инфекции длительно находиться в контакте с кровью без значительной эрозии и без бессмысленного выделения антибиотика в кровотоки. У большинства бактерий имеются гидролазы, расщепляющие полисахариды, особенно 1-6 альфа полисахариды. При адгезии бактерии на поверхности гелевого слоя она сама инициирует локальное выделение антибиотика, причем он выделяется только в случае бактериальной инфекции, только в месте инфекции и его выделение прекращается с гибелью или удалением бактерии. При этом локальная концентрация антибиотика весьма значительна и сильно превышает необходимую для уничтожения бактерии [353-355, 357].

В качестве полисахаридов в работе использовали эпихлоргидрин активированный декстран (схема 2.40 а) и диальдегиддекстран (схема 2.40 б), а в качестве антибиотиков два аминогликозидных антибиотика широкого спектра действия: амикацин и гентамицин, а также пептидный антибиотик ингибитор синтеза белка - полимиксин В.

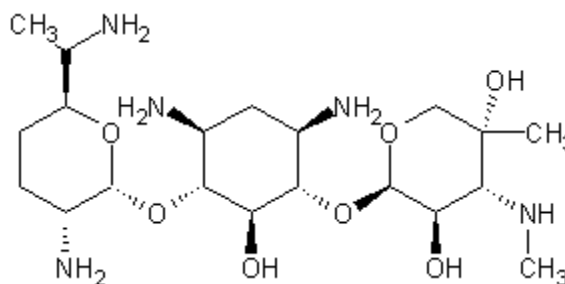
Реакцию вели в соответствии с упрощенной схемой:



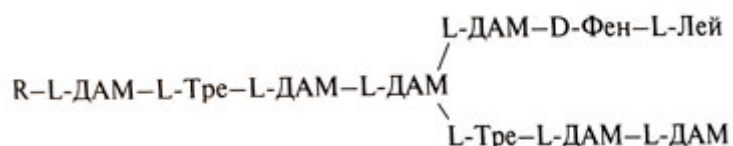
Где: D - декстран; Anb-NH₂ - антибиотик один из:
амикацин формулы:



гентамицин формулы:



или полимиксин В формулы:



Где ДАМ:

α,γ -диаминомасляная кислота.

2.9.5 Инкапсулирование инсулина в воднонаполненные нанокapsулы с использованием двухфазных водных сред

Инсулин инкапсулировали внутрь полых нанокapsулы из полиэтил-2-цианакрилата. Медленное выделение инсулина наружу обеспечивали

контролируя поразмер пор в стенке капсулы при помощи добавок в мономер, способных медленно растворяться в полимеризационной среде после формирования полимерной стенки. В работе изучен и другой способ – добавка веществ, имеющих рН зависимую растворимость, однако при создании полиакрилимидного материала для замещения костной ткани его не использовали.

Процесс инкапсулирования состоит из следующих основных стадий:

1. Приготовление двухфазной полимеризационной среды.
2. Концентрирование активного вещества внутри капель дискретной фазы.
3. Создание условий для полимеризации мономера на границе раздела фаз и ингибирование полимеризации в объеме полимеризационной среды.

Для полимеризации использовали двухфазные водные системы, образованные несмешивающимися водными растворами гидрофильных полимеров (рисунок 125а), в которых одна из фаз формирует дискретную, а вторая непрерывную фазы (рисунок 125б) [176, 369].

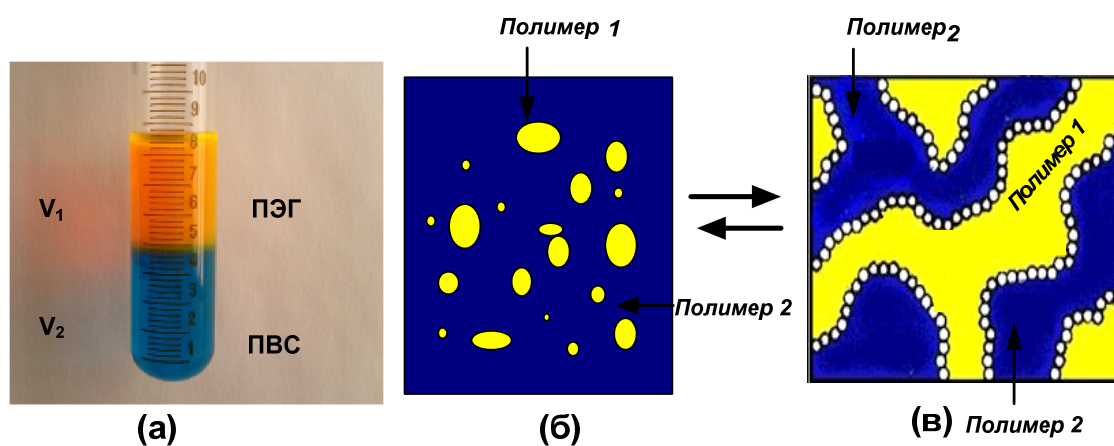


Рисунок 125 – Фазовое разделение в водных растворах гидрофильных полимеров: (а) – окрашенные несмешивающиеся водные растворы полиэтиленгликоля и поливинилового спирта; (б) – дискретная двухфазная водная система; (в) – двунепрерывная двухфазная водная система.

Изучили условия формирования дискретных полимеризационных сред из растворов следующих пар полимеров:

- Декстрансульфат / ПЭГ
- Декстрансульфат / ПВС
- Декстрансульфат / КМЦ
- Полиглюкин / ПВП
- Полиглюкин / ПВС
- Полиглюкин / ПЭГ
- Полиглюкин / фикола
- Полиглюкин / хитозан
- Полиглюкин / КМЦ

Для концентрирования инсулина внутри капле использовали три технологических приема.

Первый основан на перераспределении между фазами, которое определяется молекулярной массой вещества. При прочих равных условиях, высокомолекулярные полимеры концентрируются в фазе сформированной низкомолекулярным полимером и выталкиваются из фазы второго высокомолекулярного полимера. В системе декстран/ПЭГ инсулин концентрируется в фазе относительно низкомолекулярного декстрана с коэффициентом распределения $K_{\text{distrib}}=4.4$.

Инсулин – поликатион и второй способ основан на выталкивании инсулина из растворов поликатионов несущих одноименный заряд. В системе декстран/хитозан инсулин хуже растворим в растворе хитозана с коэффициентом распределения $K_{\text{distrib}}=11.9$.

Третий – самый эффективный способ основан на концентрировании в дискретной фазе за счет образования полиэлектролитного комплекса с полимером фазы. Коэффициент распределения инсулина в системе декстран сульфат/ПВС $K_{\text{distrib}}=124.3$.

Для того, чтобы организовать полимеризацию на границе раздела фаз необходимо сконцентрировать инициатор внутри капель и ингибировать полимеризацию в непрерывной фазе.

Ингибирование полимеризации в непрерывной фазе

Цианакрилаты мгновенно полимеризуются под воздействием следов влаги, однако кислотные ингибиторы позволяют замедлить полимеризацию на срок до 8 часов в зависимости от мономера и типа ингибитора. 2-цианакриловая кислота - один из наиболее эффективных ингибиторов.

Иницирование полимеризации на границе раздела

Некоторые нуклеофилы способны иницировать полимеризацию даже в кислой среде. К ним относятся четвертичные аммонийные основания и поверхностно активные нуклеофилы. Кроме этого в работе предложены способы с использованием поверхностно активных цианакрилатных мономеров и аддуктов, способных концентрироваться на границе раздела фаз.

Результаты инкапсулирования инсулина в различных системах представлены в таблице 44.

Таблица 44 - Инкапсулирования инсулина в различных системах

Двухфазная система	Средний диаметр капсул d, нм	Степень инкапсулирования %
Декстран/ПЭГ	309-310	95
декстран сульфат/декстран	227-234	98
декстран сульфат/ПВС	511-516	97
декстран/хитозан	415-418	73

Образуются нанокapsулы имеющие узкое распределение по размерам, это хорошо видно на микрофотографии капсул сделанной с использованием сканирующего электронного микроскопа (рисунок 126). Синтез капсул

микронного размера тоже возможен. Такая капсула представлена на снимке справа (рисунок 126) [176, 340, 372].

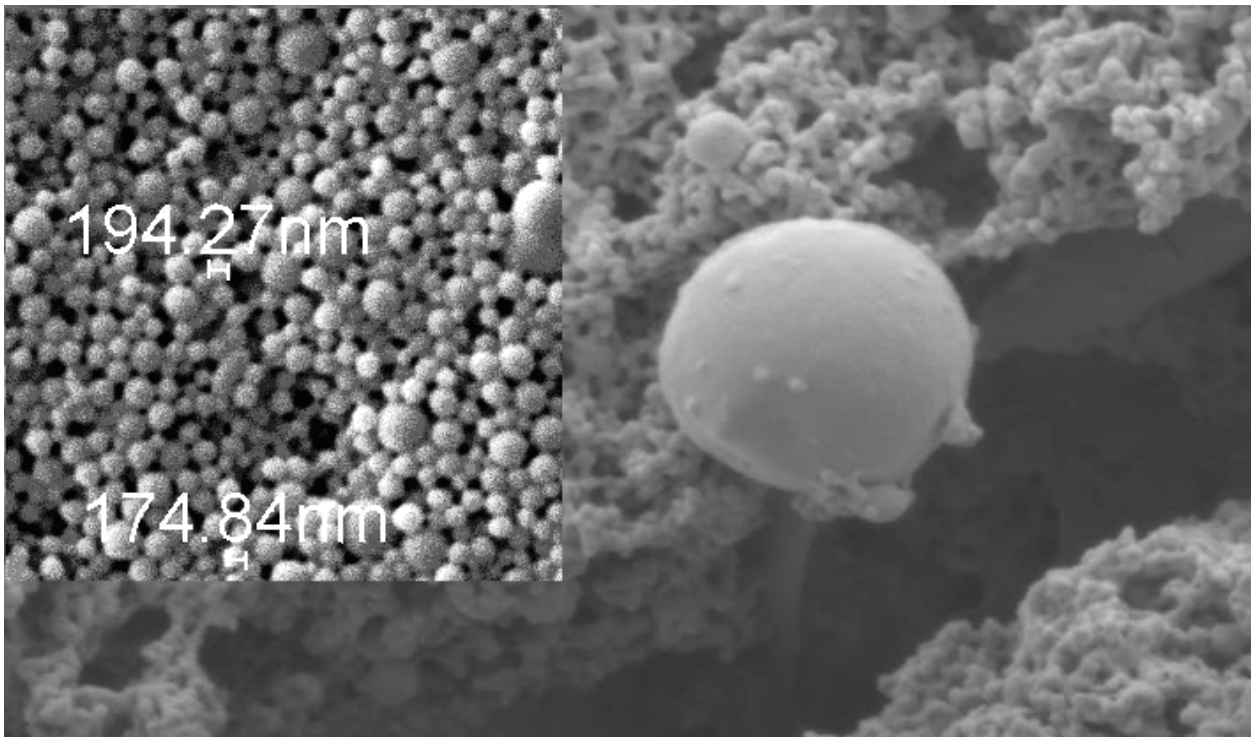


Рисунок 126 - Сканирующая электронная микрофотография инсулин-содержащих нанокапсул

2.9.6 Получение биodeградирующего открытопористого полиакрилимидного костнозамещающего материала с бимодальным выделением лекарств

Материал получали блочной анионной сополимеризацией смеси этил-2-цианакрилата с коллагеном, фторсодержащими сомономерами и предварительно полученными капсулами с последующим холодным вспениванием при лиофилизации в соответствии с блок схемой (рисунок 127):

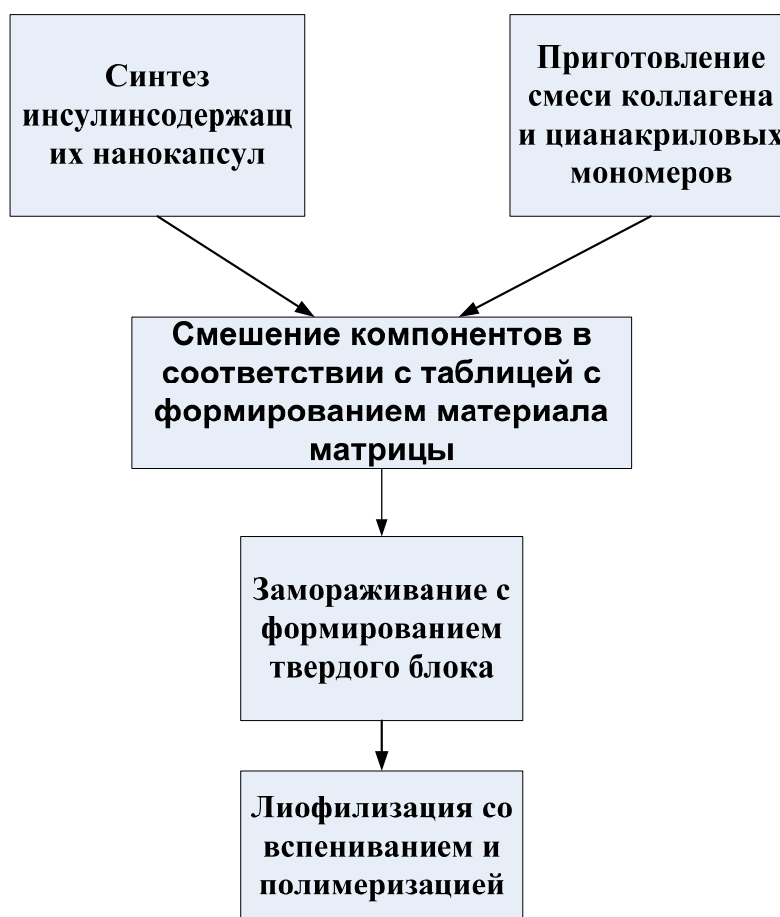


Рисунок 127 - Блок схема способа получения пористого костнозамещающего материала с бимодальным выделением лекарств

На первой стадии отдельно готовили инсулинсодержащие цианакрилатные капсулы и материал матрицы как описано выше. Высушенные нанокapsулы ресуспензировали в воде и смеси цианакрилатных мономеров. Состав и основные функции компонентов указаны в таблице 43. Кратность полученной пены контролировали изменяя соотношение этил-2-цианакрилат:вода (таблица 43).

Композит вспенивали до окончательной полимеризации этил-2-цианакрилата способом лиофилизации замороженного блока. Порообразователем при этом является вода, удаляемая в процессе лиофилизации. Образуется открытопористый материал с размером пор 50-70 мкм. Их общий объем легко поддается расчету, и его можно контролировать изменяя количество воды в замороженном блоке (рисунок 128).

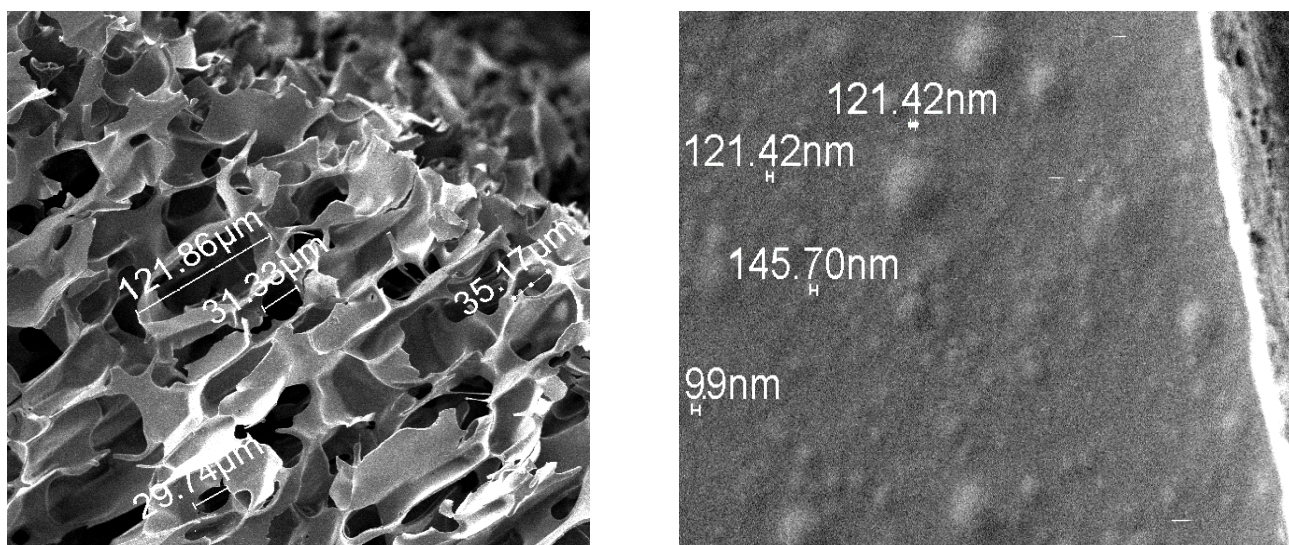


Рисунок 128 - Сканирующая электронная микрофотография 2-полицианакрилатного пеноматериала (слева) и поверхности его стенки с заключенными внутрь нанокapsулами с инсулином (справа)

На СЭМ фотографии поверхности стенки пеноматериала видны цианакрилатные капсулы, встроенные внутрь матрицы (рисунок 128). На поверхности скола стенки можно видеть, что расколотые капсулы имеют внутреннюю сферическую полость. Морфология пеноматериала предусматривает наличие системы открытых пор в виде связанных друг с другом каналов двух основных размеров. Большие каналы имеют диаметр 50-100 мк, а мелкие поры внутри стенок, которых значительно меньше, имеют диаметр 9-20 мк. Именно такая организация пеноматериала выгодна для успешного прорастания клеток костной ткани и сосудов, которые локализованы внутри каналов большего диаметра [340].

2.9.6.1 Бимодальное выделение лекарств из полиакрилимидного костнозамещающего пеноматериала

Для расчета динамики выделения инсулина и коллагена из имплантата использовали спектрофотометрический метод, регистрируя изменение оптической плотности раствора A от времени при выделении препаратов. Расчеты вели используя уравнение 2.16:

$$A = \sum_{i=1}^{i=4} a_i \cdot t^i \quad (2.16)$$

где: a_i – коэффициент пропорциональности, t – время выделения, сутки.

После дифференцирования получаем уравнение выделения инсулина (коллагена) в вес.% по дням относительно максимального значения при полном выделении 2.17:

$$r = \frac{1}{A_{\infty}} \frac{dA}{dt} \quad (2.17)$$

Где: r – скорость выделения инсулина (коллагена), вес.%/сутки;

A_{∞} - максимальное значение оптической плотности после полного выделения инсулина (коллагена).

Выделение инсулина из полиакрилимидного пористого имплантата

В опыте *in vitro* выделение инсулина полностью контролируется диффузией через стенку, описываемой уравнением Фика и заканчивается полностью за 150 часов (6 суток). При этом скорость выделения монотонно убывает (рисунок 129).

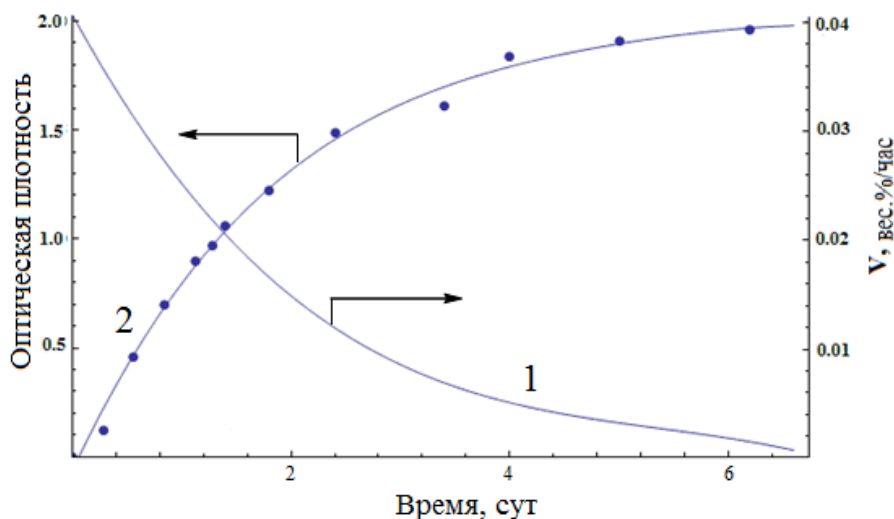


Рисунок -129 Динамика выделения инсулина из нанокapsул при 36 °C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Выделение коллагена из пористого полиакрилимидного имплантата

Динамика выделения коллагена значительно сложнее, хотя и носит типичный для биodeградирующих полимерных имплантатов характер рисунок 130.

Процесс можно условно разделить на четыре последовательные стадии. На первой стадии в течение первых дней из матрицы вымывается химически не связанный абсорбированный коллаген. Это начальный участок кривой с высокой скоростью выделения. Количество несвязанного коллагена в имплантате можно оценить как находящееся в пределах от 0,21 до 1,72 вес. %.

На второй стадии происходит выделение белка с постоянной скоростью, которая определяется скоростью биodeградации полимерной матрицы с поверхности без её фрагментирования. Выделение длится 10 суток и не сопровождается изменением площади поверхности пеноматериала. Процесс описывается уравнением нулевого порядка. Биоэрозия на третьей стадии вызывает существенный рост скорости выделения коллагена, связанный с увеличением удельной поверхности матрицы и образованием новых пор. В области максимума происходит фрагментация имплантата, затем скорость выделения падает, так как в первую очередь расходуются мелкие фрагменты с

развитой поверхностью. Эта стадия длится 25 дней и заканчивается практически полным растворением биodeградирующего материала. Константу скорости выделения коллагена первого порядка на этой стадии рассчитывали по уравнению 2.18:

$$k = r \cdot \delta \cdot \rho \cdot \varphi \quad (2.18)$$

где: δ – толщина полимерной стенки см; φ – содержание коллагена, вес%; ρ – плотность полимера, г/см³.

Константа скорости реакции равна $k = 1.18 \cdot 10^{-7}$ при 25°C и pH = 6.9-7.4.

Следует заметить, что деградация коллагена приводит к существенному закислению раствора.

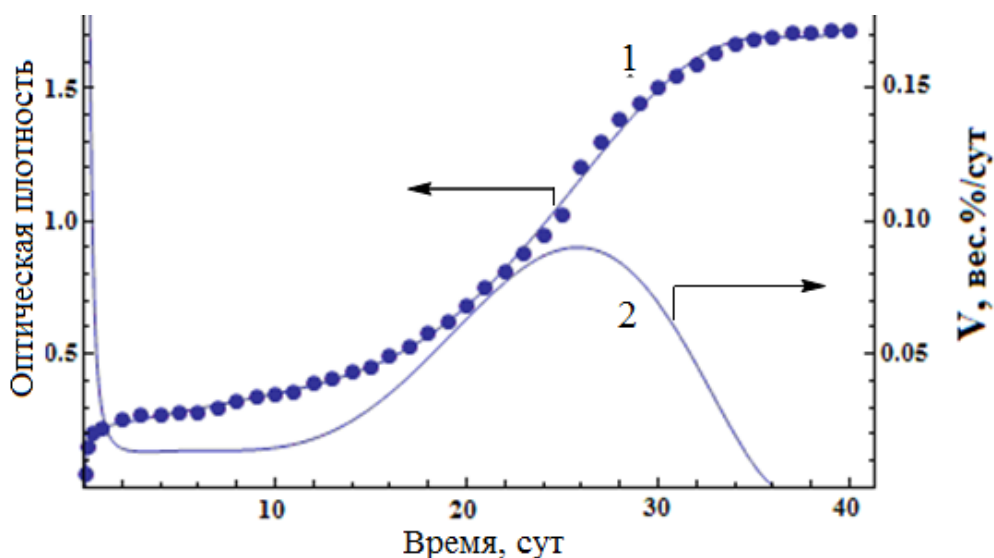


Рисунок 130 - Выделение коллагена из стенки пористого материала при 36 °С (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

2.9.6.2 Изучение токсичности и скорости биodeградации полиакрилимидного пеноматериала in Vitro по скорости падения прочности

Оценку прочности пеноматериалов проводили по стандартной методике измерения напряжения требующегося для 10 % деформации стандартного образца пеноматериала. Время биodeградации, которое требуется для 50 % потери прочности условно считали временем биodeградации, хотя эта потеря прочности

и не приводит к фрагментации пеноматериала. Результаты испытаний приведены в таблице 45.

Таблица 45 - Изменение прочностных свойств биомедицинских полиакрилимидных пеноматериалов на основе СПЛ-ЦА при биодegradации *in vitro*

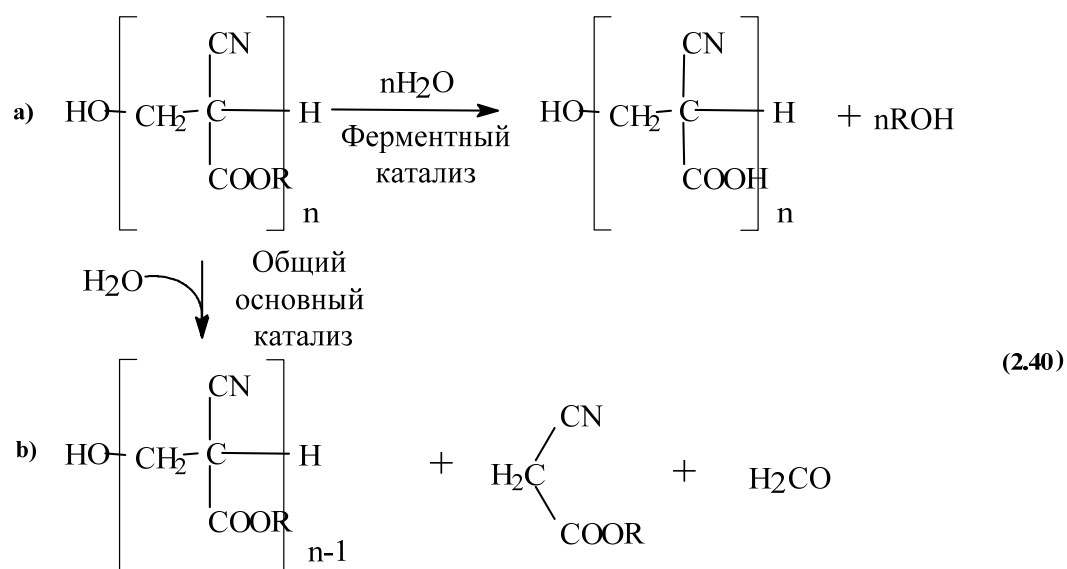
Плотность пены г/мл	Состав пеноматериала % весовых			Изменение напряжения сжатия при 10 % деформации с деградацией $[\sigma]_{10\%}$ (МПа)			Время до потери 50 % прочности (суток)**
	Мономер и капсулы	Коллаген	Ингибитор деградации А+Б*	Исходное	Через 7 Суток	Через 21 сутки	
0.05	100	-	-	0.08 ±0.01	0.06 ±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 ±0.002	0.012 ±0.002	0.008 ±0.002	20

*А - 2-цианакриловая кислота; Б - перфторпинакол-бис-2-цианакрилат

**биодegradацию оценивали по изменению прочности пеноматериала после инкубации в растворе коллагеназы с коферментом при pH=6,8-7,4.

Как видно из таблицы 45 деградацию матрицы можно существенно ускорить добавкой коллагена и замедлить введением ингибиторов. Даже небольшая добавка (3.5 масс.%) перфторпинакол-2-бис-цианакрилата увеличивает время биодеградации с 3 до 14 недель. Вторым эффективным способом уменьшения скорости биодеградации является частичная имидизация сополимера этил-2-цианакрилата с цианакриловой кислотой СПЛ-ЦА.

Общая деградация имплантата с потерей прочности начинается со «слабых» фрагментов, к которым относятся участки неимидизованных цепей полиэтил-2-цианакрилата и коллагена. Предложены два механизма биодеградации полиалкил-2-цианакрилатов. Первый ферментозависимый путь с образованием первичного спирта и водорастворимого полимера, выводящегося через почки (схема 2.40a), второй это обычный гидролиз по концевой группе с выделением формальдегида и нетоксичного этилцианацетата (схема 2.40b).



Несмотря на то, что выделение формальдегида никогда не было зафиксировано и подтверждено, с такой возможностью следует считаться. Присутствие белка в имплантате в этом случае дополнительный фактор безопасности. Он предотвращает выделение свободного формальдегида из зоны прилегающей к разлагающемуся имплантату образуя нетоксичные Шифовы основания с формальдегидом даже в том случае если он образуется.

Исследования проведенные Курвье [309] наглядно продемонстрировали, что и скорость биодegradации алкил-2-цианакрилатов и их токсичность зависят от длины цепи заместителя в эфирном радикале. Эфиры с большими заместителями разлагаются медленнее и соответственно менее токсичны, однако это относится только к гомополимерам полиметил-, полибутил-, полиизобутил-2-цианакрилатам и неприменимо к сополимерам [340].

2.9.6.3 Токсичность и безопасность цианакрилатных капсул и полиакрилимидного материала в опытах *in vitro*

Большинство моделей токсичности *in vitro* предусматривают поглощение исследуемого вещества клетками, однако механизмы поглощения нанокапсул и растворимых продуктов degradation пеноматериала принципиально разные. Скорость поглощения твердых частиц клетками тест культуры определяется скоростью фагоцитоза, в то время как он совершенно не играет никакой роли в поглощении растворимых продуктов. Это влияет на результаты испытаний и требует отдельной культуры клеток для испытания капсул и продуктов разложения пеноматериала. Для исследования обоих продуктов, нанокапсул и растворимых продуктов мы использовали универсальный метод с использованием гепатоцитов крысы предложенный в работах Курвье [309]. Результаты дополнительно проверяли с использованием изолированных макрофагов мыши в качестве тест культуры. Для наночастиц дозу вычисляли как количество частиц, приходящееся на одну клетку культуры, а для растворимых продуктов degradation использовали стандартные термины концентрации (мг/мл). В этом тесте инсулин не является инертным веществом. Для оценки токсичности капсул его заменили на неактивный пептид, сохраняющий способность нейтрализовать формальдегид. Капсулы испытывали как с пепетидом внутри, так и без него [340, 371, 372].

Таблица 46 – Токсические свойства капсул и продуктов биодegradации матрицы пеноматериалов разного состава.

Состав полимера %: %	Материал	Токсичность*		
		Суспензии Макрофаги мышей СТ ₅₀		Продукты Дегradации Матрицы пеноматериала Гепатоциты крысы СТ ₅₀ мг/мл
		Частиц на клетку	мг/мл	
Полиэтил-2- цианоакрилат	Пустые капсулы	5x10 ⁴	0.8	
	Материал матрицы СПЛ-ЦА			10
Полиэтил-2- цианоакрилат: ингибиторы биодegradации 90:10	Пустые капсулы	2x10 ⁶	2.8	
	Материал матрицы СПЛ-ЦА			>20
Полиэтил-2- цианоакрилат:коллаген 90:10	Капсулы с белком	>5x10 ⁶	>5	
	Материал матрицы СПЛ-ЦА			>20
Полиэтил-2- цианоакрилат:коллаген: ингибиторы биодegradации 62:31:7	Капсулы с белком	>5x10 ⁶	>5	
	Материал матрицы СПЛ-ЦА			>20

*Дозу вычисляли как число частиц на клетку для нанокapсул, и как концентрацию в растворе мг/мл для продуктов дегradации [310].

Тест на мутагенность (AMES TEST): не мутагенно;

Тест на гистотоксичность (HISTOTOXICITY): не гистотоксично;

Тест на тератогенность: вызывает раздражения и гиперсенсibilизации.

2.9.7 Биологические испытания полиакрилимидных костнозамещающих пеноматериалов в опытах In vivo

Все биологические испытания проведены на базе института травматологии и ортопедии им. Приорова под руководством к.м.н. В.В.Зайцева, за что автор выражает ему глубокую признательность. В испытаниях использовали линейных крыс линии Wistar. Испытывали как имплантат целиком, так и отдельные его компоненты. Особенно это касалось токсических испытаний и биодеградаци. Испытания токсичности корпускулярных носителей проведены в соответствии с требованиями нового европейского законодательства, директив ЕС и ISO стандартов [310] для изделий медицинской техники содержащих наноразмерные компоненты. Конкретные методики испытаний и полученные результаты приведены в главе «Экспериментальная часть» диссертации.

2.9.7.1 Изучение в опытах in vivo скорости биодеградаци полимерного конъюгата коллагена с диальдегидполисахаридами

Открытопористые образцы для испытаний получали способом в соответствии с блоксхемой представленной на рисунке 131.

На первой стадии растворным способом готовили конъюгат коллагена с диальдегидполисахаридами, описанный в главе 2.9.3, затем его смешивали с водой, добавками, замедляющими скорость биодеградаци, замораживали и лиофилизовали со вспениванием из замороженного блока. Размер и объем пор контролировали изменяя количество воды в блоке.

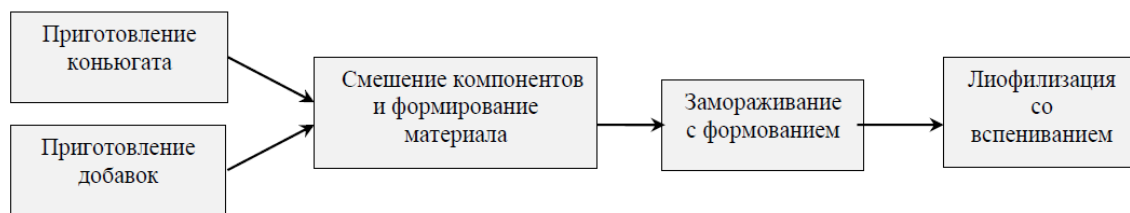


Рисунок 131 - Блок схема получения образцов конъюгата коллагена с диальдегидполисахаридами для испытаний *in vivo*.

Размер пор и поверхность блока имплантата контролировали атомно силовой микроскопией и микрофотографией (рисунки 132, 133).

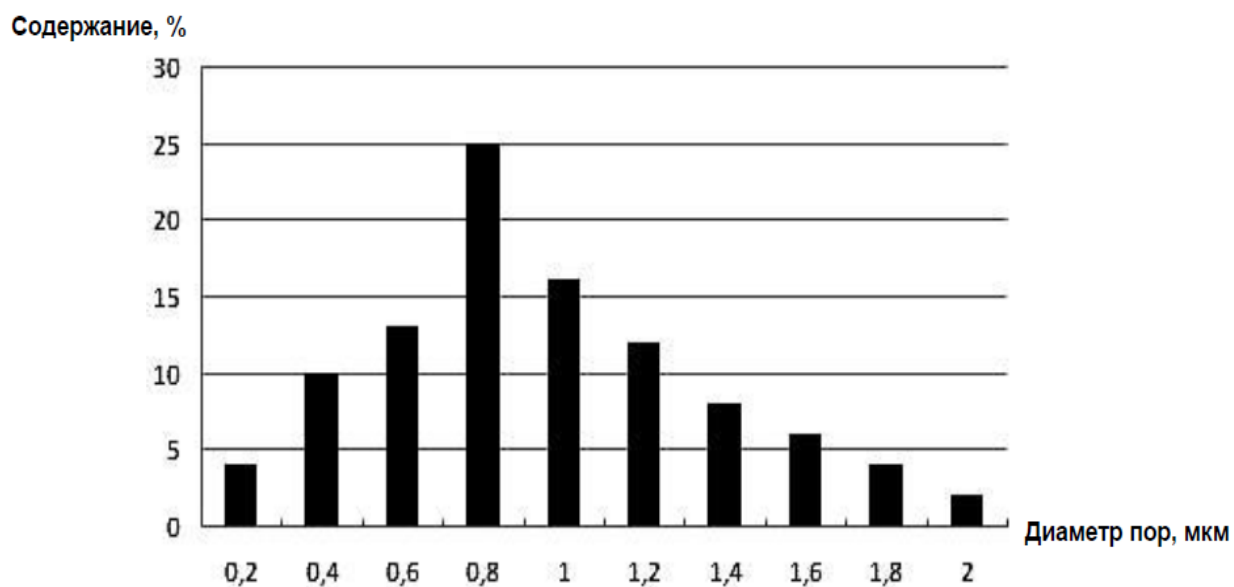


Рисунок 132 - Распределение пор по размерам в блоке имплантата

Оказалось, что в отличие от пористого имплантата из СПЛ-ЦА имеющего поры крупного размера 60-60 мкм, поры в блоке модифицированного коллагена значительно меньше. Средний размер пор около 1 мкм, такой же порядок имеют неровности поверхности блока и пор в блоке (рисунок 133).

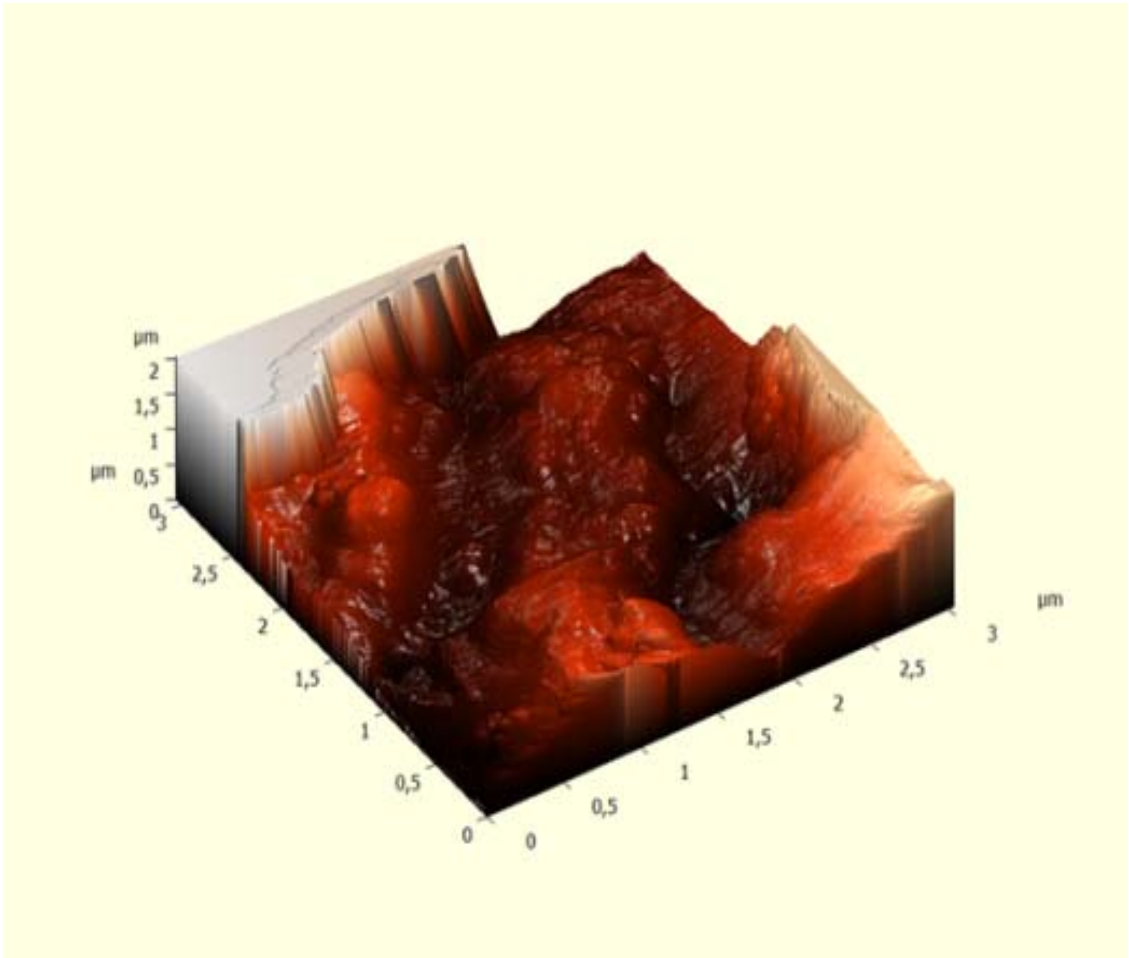
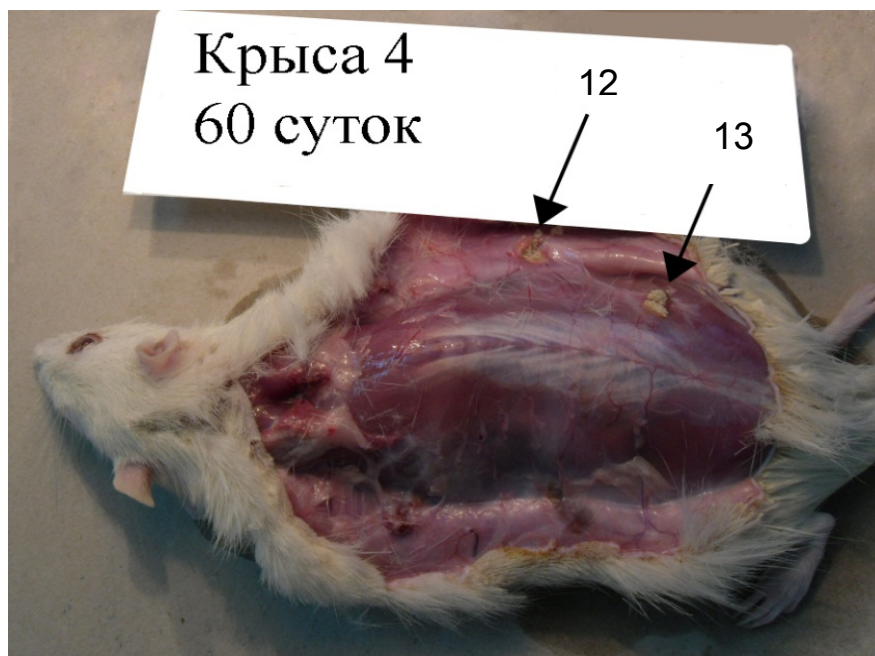


Рисунок 133 - 3D изображение поверхности пор блока имплантата сделанное при помощи атомно-силового микроскопа.

Для теста на устойчивость к биодеградации размер пор не является критичным параметром. Он весьма важен для определения остеокондуктивных свойств, в то время как при подкожной имплантации, в тесте на скорость биодеградации обычно не учитывается вовсе. Кроме того, в работе сравнивали материалы с одинаковой пористостью и использовали только сравнительные данные. Абсолютные значения методом *in vivo* получить невозможно.

Образцы подшивали под кожу спины крысы сроком на 60 суток (рисунок 134 и рисунок 158 в главе 3.8). Исследовали различные ингибиторы биодеградации, их влияние на сравнительный размер блока пористого материала после 60 дней имплантации (рисунок 134). Кроме этого, оценивали воспалительную реакцию на образец на первой стадии сразу после имплантации и

на развитие клеточной атаки макрофагов с возможным нагноением на второй стадии после развития острого воспаления. Результаты приведены в таблице 47.



Исследуемые образцы под кожей спинной области крысы после 60 дней имплантации

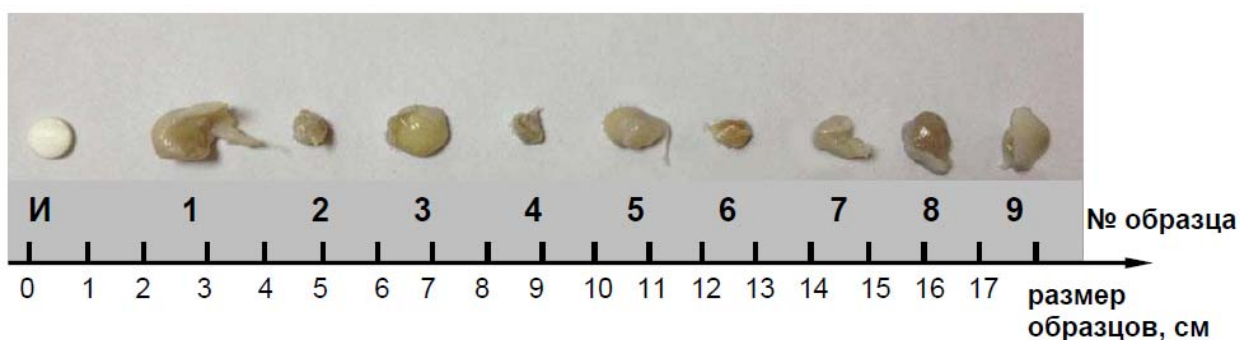


Рисунок 134 - Размер образцов блоков имплантатов после 60 дней подкожной имплантации в спинную область крысы (таблица 47)

Следует отметить, что биодegradация коллагена ковалентно связанного с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой сильно замедлена, причем в процессе имплантации не наблюдается усиления воспалительной реакции на первой стадии и нагноения на второй.

Самыми сильными ингибиторами биодegradации оказались производные олигофосфазенов, однако они вызывают весьма сильное нагноение и воспаление. Это, вероятно, связано с их кислой природой и в дальнейшем легко может быть исправлено. Путем замены на производные с замещенными кислотными группировками таблица 47.

Таблица 47 - Изменение размеров блока образцов белково полисахаридных конъюгатов при подкожной имплантации

№ образца на рисунке	Диаметр образца после эксперимента, мм	Ингибитор биодegradации и неорганический матрикс	Биодegradация, %
1	7,5	НГА	0
2	4,0	ДАД	46
3	7,9	НГА	0
4	3,8	ДАД	49
5	-	ДАД	100
6	-	ДАД	100
7	-	ДАД	100
8	-	-	100
9	6,8	ГФЦФ	8
10	4,2	ДАД	43
11	4,0	ДАД	46
12	7,0	ГФЦФ	7
13	5,5	ГКЦФ	26
13'	5,2	ДАКМЦ	30

2.9.7.2 Исследование способности имплантата вызывать рост клеток и их дифференциацию в клетки костного пути регенерации

Для оценки биологического влияния полиакрилимидного композита были использованы клетки пульпы третьих моляров (зубов мудрости) человека. По своим морфологическим и фенотипическим свойствам эти клеточные популяции аналогичны мезенхимальным стволовым клеткам человека, поскольку они обладают свойством клоногенности, способны пролиферировать как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, характеризуются мультипотентностью направлений дифференцировки, то есть могут превращаться в разные и не обязательно в костные клетки. В опытах по определению активности щелочной фосфатазы было показано, что полиакрилимидный композиционный пеноматериал активно стимулирует пролиферацию клеток Th-1. Стимулирующее воздействие (более 200% от контроля) наиболее выражено при концентрации суспензии 100 мкг/мл. Кроме того, эта концентрация способствует дифференцировке клеток Th-1 в остеогенном направлении, то есть в направлении, превращающем их в клетки, формирующие костную ткань.

Щелочная фосфатаза – специфический фермент вырабатываемый живыми мультипотентными мезенхимальными клетками предшественниками клеток костной ткани. Это индикатор их дифференцировки в остеогенном направлении. Различие в характере экспрессии щелочной фосфатазы показывает, что воздействие полиакрилимидного композита приводит к проявлению гетерогенности в популяции клеток Th-1, то есть они начинают дифференцироваться. Возрастание активности щелочной фосфатазы проявляется в тех же областях, где наблюдается формирование кальцификатов, что свидетельствует о стимуляции дифференцировки клеток именно в остеогенном направлении. Наряду с этим появляются области неокрашенных клеток, по-видимому, утративших свойство мультипотентности, но не проявляющих еще характерных признаков дифференцировки в остеогенном направлении.

Фотометрическое определение степени кальцификации клеток (рисунок 134 (1)) и уровня экспрессии щелочной фосфатазы (рисунок 134 (2)) позволило провести численное сравнение этих величин в опыте и в контроле.

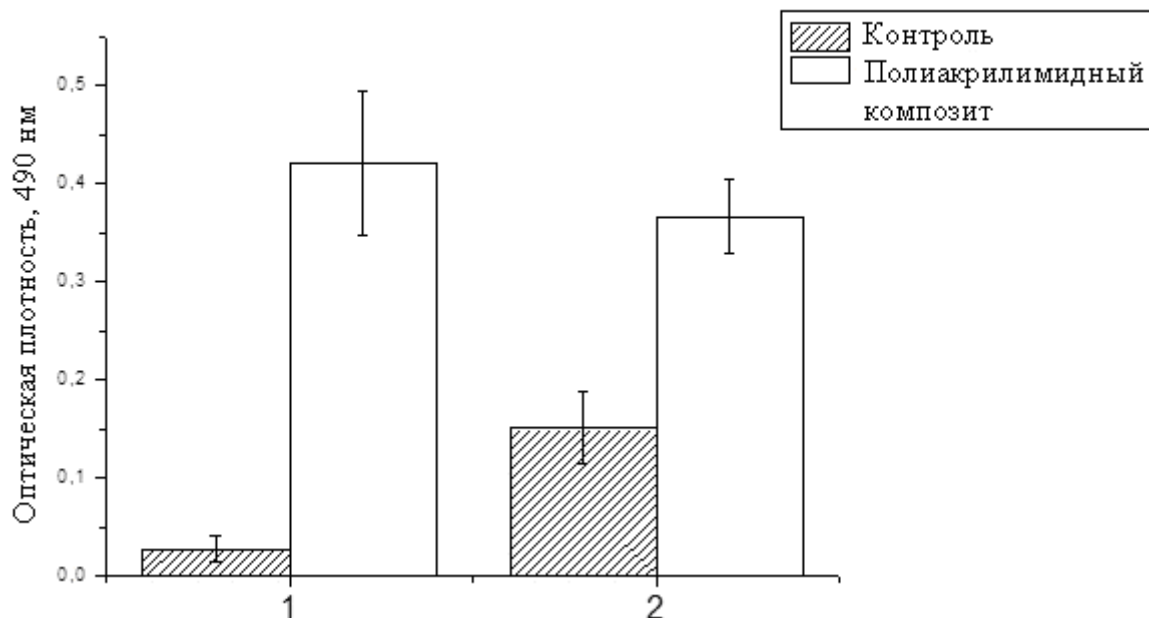


Рисунок 134 - Степень кальцификации клеток (1) и активность щелочной фосфатазы (2) в среде с полиакрилимидным композитом и в контроле

Таким образом, исследование биологической активности полиакрилимидного композита, проведенное с использованием клеток пульпы зуба человека показало, что исследуемый образец оказывает ярко выраженное стимулирующее воздействие на остеогенную дифференцировку и пролиферативную активность мультипотентных клеток мезенхимального ряда.

2.9.7.3 Способность полиакрилимидного пористого имплантата прорасти костной тканью в опыте *in vivo* (остеокондуктивные свойства)

Из полученного полиакрилимидного пеноматериала формировали микроблоки костнозамещающего материала диаметром 5 мм. Их подвергли

испытаниям на остеокондуктивность методом *in vivo*, а в качестве эталона сравнения использовали аналогичные блоки из деминерализованного костного матрикса (ДКМ).

Блок полиакрилимидного костнозамещающего материала закрепляли в трехмиллиметровый анастомоз (протяженный дефект) большеберцовой кости крысы при помощи карбонового стержня. Блок эталона сравнения закрепляли в аналогичный анастомоз на второй лапе крысы. За ранозаживлением и остеокондуктивными свойствами материала наблюдали при помощи сканирующего рентгеновского томографа марки SkyScan. При этом исследование на живом наркотизированном животном. На рисунке 135 представлена рентгеновская томография большеберцовой кости крысы в начале эксперимента.

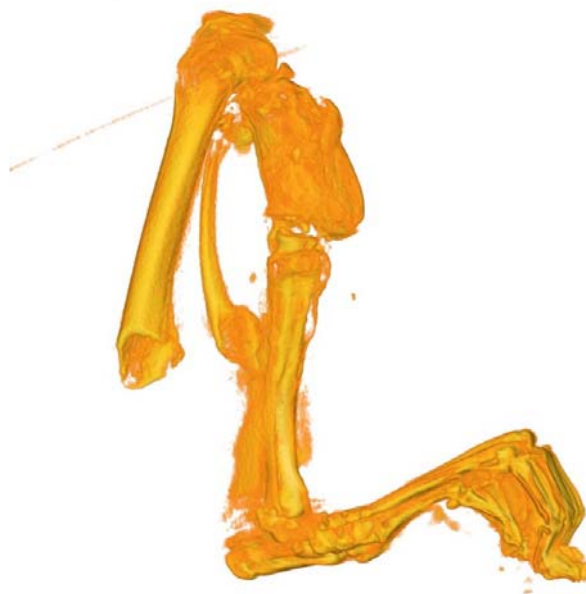


Рисунок 135 - Рентгеновская томография большеберцовой кости крысы в начале эксперимента

Томографическое исследование производили на 26 и 47 сутки эксперимента. На 60 сутки животных выводили из эксперимента и определяли остеокондуктивные свойства материала методом рентгеновской денситометрии.

Процесс воспаления завершался на седьмые сутки и через 26-30 дней материал начинал замещаться соединительной тканью с образованием тканой капсулы. Через 60 суток 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 (рисунок 136), то есть наблюдалось выраженное сращивание кости.

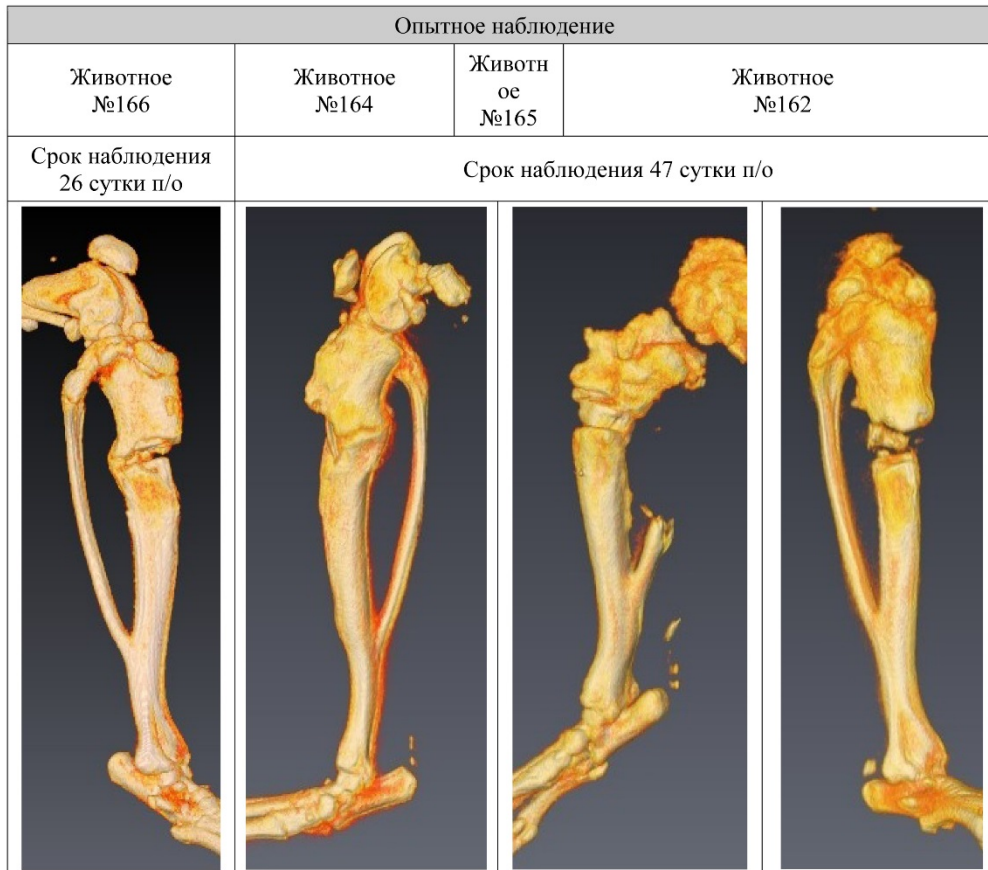


Рисунок 136 - Рентгеновская томография большеберцовой кости крыс с образцом полиакрилимидного композита в анастомозе

На образце сравнения, который содержал в анастомозе блок из диминириализованного костного матрикса ДКМ, сращения не наблюдалось (рисунок 137).




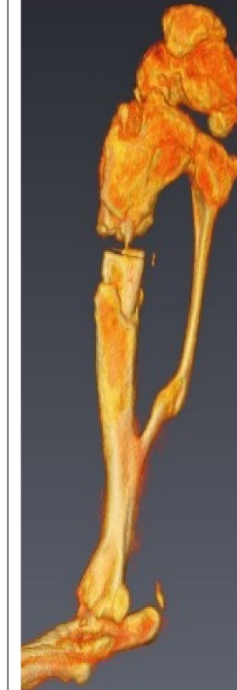
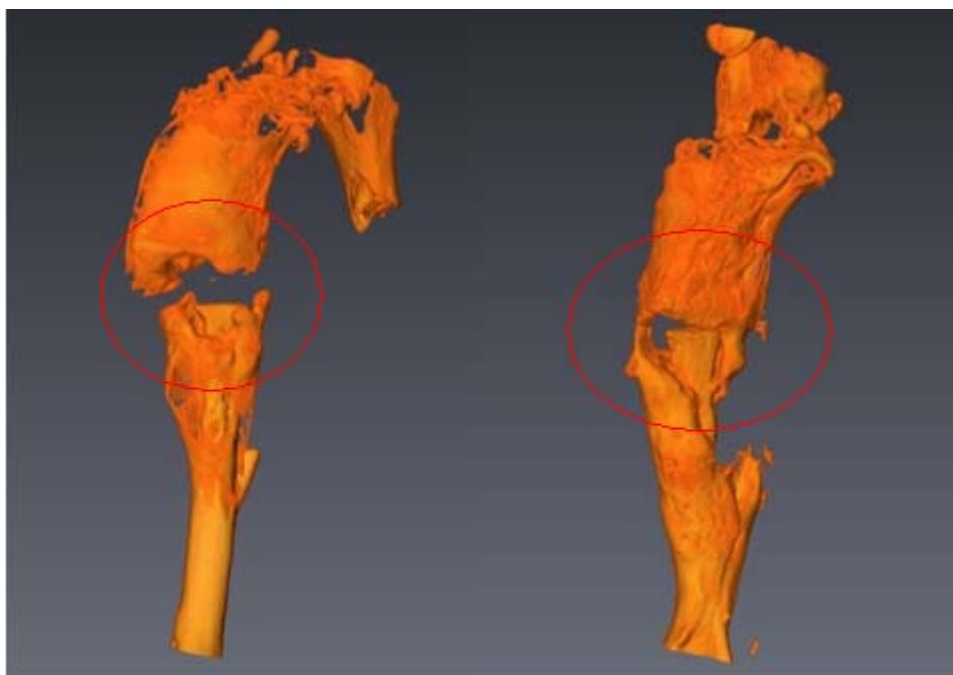
Контрольное наблюдение			
Животное №166	Животное №164	Животное №165	Животное №162
Срок наблюдения 26 суток п/о	Срок наблюдения 47 суток п/о		
			

Рисунок 137 - Рентгеновская томография большеберцовой кости крыс с образцом сравнения деминерализованным костным матриксом ДКМ в анастомозе

Аналогичные результаты получены в опытах с еще более протяженным 5 мм анастомозом и сроком наблюдения 60 суток рисунке 138.



А

Б

Рисунок 138 - Рентгеновская томография большеберцовой кости крыс срок наблюдения 60 суток, А - с образцом сравнения деминерализованным костным матриксом ДКМ в анастомозе; Б – с опытным образцом полиакрилимидного композита в анастомозе

Необходимо заметить, что как 3 мм, так и 5 мм костный анастамоз является избыточным по своим размерам и соответствует отсутствию 10 – 15 % общей длины кости. Без применения костнозамещающего материала, такой анастамоз срастись не может ни за какой срок.

Рентген-томографическая денситометрия.

«Контрольное наблюдение» имплантация ДКМ.

Измеренная рентгенографическая плотность ткани в области костного дефекта с имплантированным ДКМ менее 400 НУ. В зоне костного диастаза отсутствуют ткани с усредненной плотностью более 500 НУ, характерной для костно-хрящевого регенерата, то есть блок костного матрикса полностью деградировал, однако на его месте не выросла ни костная, ни хрящевая ткань. Дефект заполнился обычной соединительной тканью. Это первая стадия образования «ложного сустава».

«Опытное наблюдение» имплантация полиакрилимидного композита.

Во всех исследуемых образцах отмечена усредненная максимальная плотность ткани от 600 до 1200 HU, что указывает на присутствие в зоне костного диастаза ткани с характеристиками соответствующими хрящевой и вновь образованной костной тканям, которые по плотности, все же, меньше чем плотность пластинчатой костной ткани не оперированного животного (до 2600 HU), но соответствуют ей по объему (рисунок 139). Это первая стадия сращения кости.

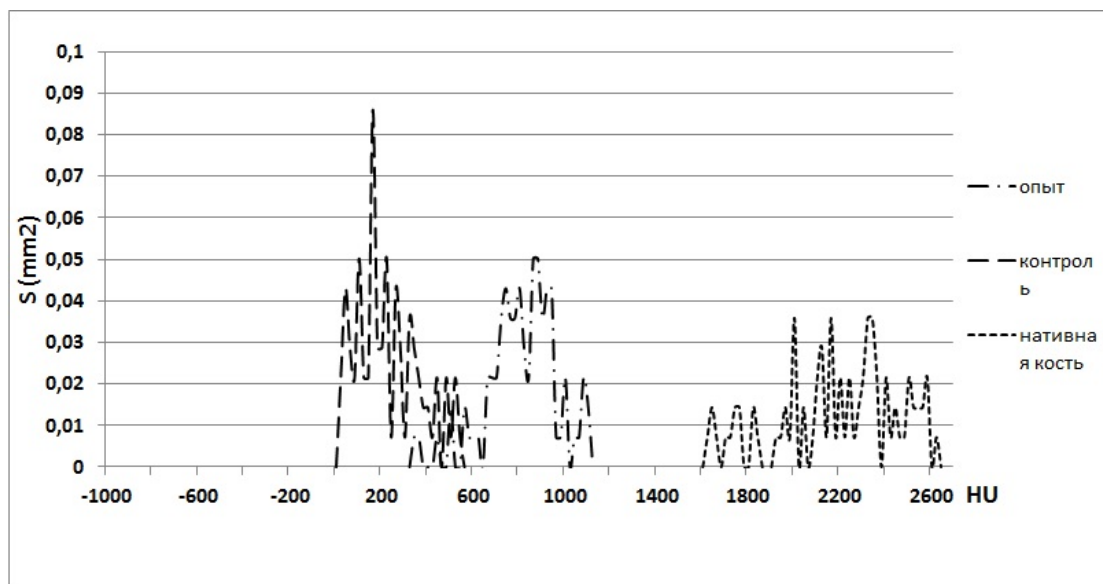


Рисунок 139 - Рентгенографическая плотность ткани в районе имплантата по сравнению со стандартами плотности костной и контрольным опытом

Таким образом, полиакрилимидный композиционный пеноматериал с бимодальным выделением лекарств является биоразлагаемым, подавляющим воспаление, вызывающим ускоренное ранозаживление. Кроме того, он обладает умеренными остеокондуктивными свойствами, то есть вызывает медленное образование надкостницы и слоя собственной кости. Следует заметить, что использованная модель не является количественной и способна дать только качественные характеристики остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств испытанных материалов. Никакого отрицательного воздействия или существенного нагноения в процессе испытаний не выявлено [340].

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Характеристики исходных соединений

Основные физические константы общеупотребимых растворителей и реагентов приведены с использованием справочников физических величин и свойств химических соединений [96, 366].

Акрилонитрил (чда, ООО «АО Реахим») – ГОСТ 11097-86. Бесцветная жидкость с характерным запахом, легко полимеризуется, неограниченно смешивается с органическими растворителями: ацетоном, метиловым и этиловым спиртами, этилацетатом, этиловым эфиром, диоксаном, бензолом, толуолом, ксилолом, ограниченно с водой. Перегоняли в атмосфере аргона газа при температуре $T = 77,1$ °С и давлении $p = 745$ мм. рт. ст. $T_{\text{кип}} = 77,3$ °С; $d^{20} = 0,81$.

Метакриловая кислота марка тех., ТУ 2431-02755856863-2003. Бесцветная жидкость с острым, раздражающим запахом, с горячей водой смешивается в любых соотношениях. Растворима в эфире, спирте и большинстве органических растворителей. Перегоняли в атмосфере аргона в вакууме, с добавкой гидрохинона, при температуре 77 °С. Чистоту контролировали с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии.

Сухой гидролизованный полиакрилонитрил, реагент ВПРГ (ЗАО завод оргсинтез ОКА) – промышленный продукт, полученный щелочным гидролизом ПАН (ТУ 2458-005-58949915-2004). Порошок или пластинки от светло-жёлтого до оранжевым цветом. Массовая доля воды в продукте не более 4,5 %. Динамическая вязкость водного раствора ВПРГ с массовой долей 1 % при $20 \pm 0,2$ °С – 17 мПа·с, рН = 11,6. Использовали без дополнительной очистки.

Перекись бензоила – бесцветные кристаллы ромбической формы. Молекулярная масса 242,24 г/моль; температура плавления 106-108 °С; вещество плохо растворимо в воде, растворимо в спирте, бензоле, эфире и других органических растворителях. Очищали перекристаллизацией из гексана, сушили в вакуум-эксикаторе над пятиокисью фосфора без нагревания.

Этиловый спирт – бесцветная летучая жидкость с характерным запахом; $T_{\text{кип}}=78,15$ °С; $d_{4}^{20}=0,789$ г/см³; $M=46,069$ г/моль. Хорошо растворим в большинстве органических растворителей и в воде. Сушили над хлористым кальцием и перегоняли.

Н-гептан – бесцветная летучая жидкость со слабым запахом; $T_{\text{кип}}=98,43$ °С; $d_{4}^{20}=0,684$ г/см³; $M=100,2$ г/моль. Хорошо растворим в большинстве органических растворителей, плохо растворим в воде. Использовали без дополнительной очистки.

Диэтиловый эфир – бесцветная, прозрачная, летучая жидкость с характерным сладковатым запахом. $M=74,12$ г/моль; $d_{4}^{20}=0,715$ г/см³; $T_{\text{кип}}=35,5$ °С. Плохо растворим в воде. Использовали без дополнительной перегонки.

Дистиллированная вода – прозрачная жидкость, не имеющая цвета, запаха и вкуса. Вода является хорошим сильнополярным растворителем. $M=18,01$ г/моль; $d_{4}^{20}=0,9982$ г/см³; $T_{\text{кип}}=99,974$ °С. Перед использованием воду дегазировали в вакууме водоструйного насоса при комнатной температуре в течение часа.

Гидроксид натрия (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 2263-79 – нелетучее бесцветное кристаллическое вещество без запаха. Хорошо растворим в воде, метаноле и этаноле, нерастворим в большинстве неполярных органических растворителей, гексане, толуоле. Раствор гидроксида натрия имеет сильнощелочную реакцию. $T_{\text{пл}}=400$ °С; $d_{4}^{20}=2,12$ г/см³. Использовали без дополнительной очистки.

Тетраметилэтилендиамин (Serva)– бесцветная жидкость с характерным аминоподобным запахом, $M=116,21$, $d_{4}^{20}=0,77$ г/см³, $T_{\text{кип}}=120-122$ °С. Использовали в качестве соинициатора радикальной полимеризации без дополнительной очистки.

Соляная кислота (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 857-95 – водный раствор хлороводорода, бесцветная, «дымящая» на воздухе, едкая жидкость. Максимальная концентрация в воде – 36 % раствор. $T_{\text{кип}}=48$ °С (36 %); $d_{4}^{20}=1,189$ [366]. Использовали без дополнительной очистки.

Щавелевая кислота (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 22180-76 – бесцветные, слабогигроскопичные кристаллы. Хорошо растворима в воде, спирте, эфирах. Принадлежит к сильным органическим кислотам. $T_{пл} = 189,5 \text{ }^\circ\text{C}$; $d^{20} = 1,36$ [366]. Возгоняется и разлагается при нагревании, использовали без дополнительной очистки.

Калий бромистый – (Merck, Germany), ВО 373307 931 – бесцветное кристаллическое вещество, растворимо в воде, не растворимо в большинстве неполярных органических растворителей. Прозрачно для ИК-излучения в широком интервале длин волн (от 0,25 мкм до 25 мкм). Использовали без дополнительной очистки при изготовлении таблеток для снятия инфракрасных спектров. $T_{пл} = 748 \text{ }^\circ\text{C}$; $d^{20} = 2,75$ [311].

Тальк – бесцветное, мелкодисперсное, кристаллическое вещество, алюмосиликат. Жирный на ощуп, рассыпчатый порошок белого цвета. Плохой проводник тепла и электричества. Не растворим в воде. Хорошо растворим в минеральных кислотах. $d^{20} = 2,7$. Использовали без дополнительной очистки.

Полиакриламид (серия АК-631, марка Н-150, «Вита Реактив») – аморфное вещество белого цвета, получаемое суспензионной полимеризацией акриламида в водной среде (ТУ 2216-010-55373366-2007), $M_n = 5000$ кДа. Использовали без дополнительной очистки.

Поливиниловый спирт (ССР, марка ВF-03) – водорастворимый термопластичный полимер с $M_w=14$ кДа полученный омылением поливинилацетата в метанольном растворе. Полимерный стабилизатор эмульсий и суспензий. Использовали без дополнительной очистки.

Полиэтиленгликоль (ЗАО «Лавернастройинжиниринг»)– полимер белого цвета, хорошо растворимый в воде, спиртах и других полярных органических растворителях с $M_w=40$ кДа. Использовали без дополнительной очистки.

Na-Карбоксиметилцеллюлоза (Ashland, марка Blanose[®] 7MF) – линейный полимер, производное целлюлозы. Используется в пищевой и фармацевтической промышленности. Порошок светло-желтого цвета. Степень карбоксиметилирования – 85 %. Использовали без дополнительной очистки.

Полиглюкин «Декстран» (ОАО «Красфарма») – 6 % раствор декстрана $M_w=50\div 70$ кДа в изотоническом 0,9 % растворе NaCl. Очищали диализом против дистиллированной воды с последующей лиофилизацией.

Поливинилпирролидон (Sigma)– синтетический полимер гамма винил-лактама N-аминомасляной кислоты. $M_w=40$ кДа. Имеет выраженную способность образовывать комплексы с различными веществами в том числе с растворимыми. Запрещен к применению в качестве внутривенного дезинтоксикатора.

Хлорид лития – бесцветные кристаллы. $M=136,3$, $T_{пл}=610$ °С, $T_{кип}=1382$ °С; плотность $2,07$ г/см³. Растворимость в воде (84,6 г в 100 г воды при 25 °С и 109,12 г при 100 °С), хорошо растворим в ацетоне, хлороформе, пиридине, сложных эфирах, других полярных растворителях. Использовали без дополнительной очистки.

Хлорид цинка – бесцветные, очень гигроскопичные кристаллы. $M=136,3$, $T_{пл}=283$ °С, плотность $2,91$ г/см³. Хорошо растворим в воде (432 г в 100 г воды при 25 °С и 614 г при 100 °С), растворим в эфире, этаноле, глицерине, ацетоне других полярных растворителях. Использовали без дополнительной очистки.

Сополимер Rohacell А компании Evonic в виде блоков использовали без дополнительной очистки. Блоки измельчали при охлаждении жидким азотом. Характеристическая вязкость в растворе 0,1М NaOH (0,05 г/дл) $[\eta] = 8,13$ дл/г.

Полиакрилонитрильное волокно – ПАН, атактический, полученный методом радикальной полимеризации АН в растворе роданида натрия, формованный в виде волокон. Полимер промывали водой до отрицательной реакции на роданид, затем спиртом и сушили в вакууме при 40 °С до постоянной массы. Характеристическая вязкость, определенная в растворе в ДМФА, $[\eta] = 1,75$ дл/г; $M_n = 51$ кДа.

Жидкий гидролизованный полиакрилонитрил, гипан-1 (ЗАО завод оргсинтез ОКА) – продукт щелочного гидролиза ПАН (ТУ 2458-005-58949915-2004). Представляет собой 10 % раствор в щелочной воде. Содержание щелочи (NaOH) 0,7 моль на 1 моль ПАН. Вязкая жидкость с характерным запахом аммиака, хорошо растворимая в воде. Использовали без дополнительной очистки.

Характеристическая вязкость в растворе 0,1М NaOH (0,05 г/дл) $[\eta] = 4,57$ дл/г [367].

Акриламид – ТУ 6-01-1049-92, (2-пропенамид), бесцветные кристаллы; $T_{пл.} = 84,5$ °С, $T_{кип.} = 215$ °С; $d^{30} = 1,122$ [366, 367]. Использовали без дополнительной очистки.

Диметилформамид (чда, ООО «АО Реахим») – бесцветная, вязкая жидкость, в чистом виде практически без запаха. Смешивается с ацетоном, водой, диэтиловым эфиром, этанолом, сероуглеродом. Является полярным апротонным растворителем с высокой точкой кипения. $T_{кип} = 153$ °С; $d^{20} = 0,9445$; $n_d^{20} = 1,4269$ [366, 367]. Примеси воды и муравьиной кислоты удаляли перемешиванием с гидроксидом калия и последующей перегонкой над СаО в вакууме в атмосфере аргона.

Толуол – метилбензол, бесцветная жидкость с ароматическим запахом, $T_{кип.} = 110$ °С, $d^{20}_4 = 0,8669$; $n_d^{20} = 1,49693$ [366]; $M = 92,14$ г/моль. Смешивается в любых соотношениях с эфирами и спиртами; практически не растворим в воде. Сушили под хлоридом кальция и перегоняли в атмосфере аргона [366, 311].

Ацетон (чда, ООО «АО Реахим») - бесцветная жидкость с характерным запахом. Неограниченно смешивается с водой и большинством органических растворителей. Ацетон хорошо растворяет многие органические вещества. $T_{кип} = 56,24$ °С; $d^{20} = 0,792$; $n_d = 1,3591$ [366, 311]. Использовали без дополнительной очистки.

Диметилсульфоксид-d6 (чда, ООО «АО Реахим») – бесцветная жидкость, почти без запаха. Важный биполярный апротонный растворитель для ЯМР спектроскопии. Весьма удобен благодаря высокой растворяющей способности, простоте собственного спектра, а также стабильности в области высоких температур. $T_{кип} = 189$ °С; $d^{20} = 1,1004$; $n_d = 1,4778$ [366, 311]. Использовали без дополнительной очистки.

Динитрила азоизомасляной кислоты (ДАК) – азобисизобутиронитрил, ТУ 113-03-365-82. Использовали без дополнительной очистки. Инициатор радикальной полимеризации и химический газообразователь при вспенивании.

Роданид калия (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 4139-75 – бесцветное гигроскопичное кристаллическое вещество. Хорошо растворимо в воде при комнатной температуре. Образует с катионами Fe^{3+} кроваво-красные комплексы. $T_{\text{пл}} = 173,2 \text{ }^\circ\text{C}$; $d^{20} = 1,886$ [311]. Использовали без дополнительной очистки.

Карбонат натрия (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 4328-77 – порошок белого цвета. Гигроскопичное вещество, на воздухе поглощает влагу и углекислоту с образованием кислой соли NaHCO_3 . При хранении на открытом воздухе слеживается. $T_{\text{пл}} = 853 \text{ }^\circ\text{C}$; $d^{20} = 2,533$; $n_d = 1,537$ [311]. Использовали без дополнительной очистки.

Персульфат аммония (чда, ООО «АО Реахим»), ГОСТ 20478-75 – бесцветные моноклинные кристаллы, хорошо растворимые в воде. В присутствии воды разлагается с выделением O_2 и O_3 . Применяли в качестве инициатора радикальной суспензионной полимеризации в водной среде. $T_{\text{разл}} = 120 \text{ }^\circ\text{C}$; $d^{20} = 1,982$ [366, 311]. Использовали без дополнительной очистки.

Перекись бензоила – белые кристаллы; $T_{\text{пл}} = 106 - 107 \text{ }^\circ\text{C}$ (с разложением). Перекисный инициатора сополимеризации. Использовали без дополнительной очистки.

С-20 – диэфир этиленгликоля и карбоновых кислот С7-С9. Использовали без дополнительной очистки.

Сульфит натрия – бесцветные кристаллы. Использовали в качестве восстанавливающего агента в окислительно-восстановительной полимеризации. Применяли без дополнительной очистки.

Персульфат калия – белое кристаллическое вещество, $d^{20} = 1,461$. Инициатор радикальной полимеризации. Использовали без дополнительной очистки [366, 311].

Na-Карбоксиметилцеллюлоза (Ashland, США) Марка “Blanose” – порошок светло-желтого цвета. Линейный полимер, производное целлюлозы. Степень карбоксиметилирования – 65 %, $M_w=2297$ кДа. Коэффициент полидисперсности (M_w/M_n) = 1,5437. Использовали без дополнительной очистки.

Коллаген косметический дермальный первого типа «СИНАП» («СИНАП») изготовлен из бычьих шкур кислотным гидролизом согласно ТУ 9158-003-18123217-05 – бесцветная вязкая слегка опалесцирующая жидкость. Кислотность раствора $pH=7,3$. Массовая доля сухого вещества – 0,8 %. Массовая доля коллагена в сухом веществе по содержанию оксипролина – 98,1 %, определенная по ГОСТ-Р 50207-92 (ИСО 3496-78). Общее микробное число - 0 клеток/г продукта. Количество дрожжевых и плесневых грибов в продукте - 0 клеток/г. Стерилизован фильтрованием через микропористую мембрану 0,2 мкм, очищен диализом против дистиллированной воды с последующей лиофилизацией или без нее.

Гидроксиапатит, химическая формула: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (SANGI CO., LTD.) – белый порошок, без запаха, химически устойчив, не горюч, может вызвать раздражение глаз или дыхательных путей. Использовали без дополнительной очистки.

Инсулин свиной лиофилизированный (ООО «Биолот») – белый порошок выделен из поджелудочной железы свиней. Гормон пептидной природы. Молекулярный вес – 5,8 кДа, pH : 2,0 – 2,2. Чистота не менее 98 %, Остаточная влажность - не более 5 %. (электрофоретическая). Выделение: кислотно-спиртовая экстракция, дальнейшая очистка – хроматографическая. Биологическая активность: 24,5 ЕД/мг. Остаточное содержание цинка – менее 0,8 %. Срок годности 1 год. Условия хранения: - 20 °С. Использовали без дополнительной очистки.

Инсулин человеческий рекомбинантный (ООО «Биолот») Серия 020410 – белый порошок. Серия 020410. Содержание цинка 0,41 % в пересчете на сухое вещество. Микробиологическая чистота – категория 1,2 Б. Биологическая активность – 29,0 МЕ/мг. Использовали без дополнительной очистки.

Амикацин (ОАО «Красфарма») Партия №4602521001052, годен до 04/12 – белый порошок. Сильный бактерицидный аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия. Использовали без дополнительной очистки.

Гекса-[п-формилфенокси]циклотрифосфазен – светло-желтые игольчатые кристаллы. Был получен в ТГФ, осажден в C_2H_5OH , высушен в сушильном шкафу при 40-50 °С. Тпл.= 156,0 °С (была определена с помощью столика Кофлера). Использовали без дополнительной очистки.

Гекса-[п-карбоксилфенокси]циклотрифосфазен – белое твердое вещество. Растворим в диметилсульфоксиде и других апротонных биполярных растворителях, в пиридине. Использовали без дополнительной очистки.

Коллагеназа – протеолитический фермент. Collagenase Sigma Cell Culture, Type IA, Sigma Aldrich. Активность CDU 207 ЕД/мг, FALGPA 0,54 ЕД/мг.

Натрий йоднокислый мета (реактив для медицинского применения, ООО «Вектон») – белый кристаллический порошок. Массовая доля основного вещества – не менее 98 %. Химическая формула: $NaIO_4$. Использовали без дополнительной очистки.

Борная кислота (х.ч., ООО «Русхим». ГОСТ 9656-75, партия 59, дата изготовления 06.2011 – белый кристаллический порошок. Использовали без дополнительной очистки.

Натрий тетраборнокислый (бура) (ч., ООО «Русхим») ГОСТ 4199-76 изм 1-2, партия 64, дата изготовления 06.2011– белый кристаллический порошок. Использовали без дополнительной очистки.

Натрия боргидрид (Acros Organics) – бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и полярных органических растворителях. Использовали без дополнительной очистки.

Инулин (NOWFOODS, 395 S. GlenEllynRd. Bloomingdale, IL 60108, США) – белый мелкодисперсный порошок. Полисахарид, использовали без дополнительной очистки.

Хондроитин сульфат (ООО Медицинский центр «Эллара») – белая, пористая, лиофилизированная, уплотненная в таблетку масса. Мукополисахарид, основа хрящевой ткани. Использовался без дополнительной очистки.

Крахмал картофельный (ООО «РЕАХИМ» ГОСТ 7699-78) – белый порошок. Линейный полисахарид. Использовали без дополнительной очистки.

Лимонная кислота (ч., ООО «Русхим») ГОСТ 3652-69 – оксикислота, белый кристаллический порошок. Использовали без дополнительной очистки.

Натрий уксуснокислый (ч., ООО «Русхим»). ГОСТ 199-78 изм 1-2 – белый кристаллический порошок. Использовали без дополнительной очистки.

Хлорамин-Т (П-толуолсульфамид натрия, 3-водный) (Ph Eur) стандарт Panreac 142323. Массовая доля основного вещества: 98,35 %. рН 5 % водного раствора – 9,76. Использовали без дополнительной очистки.

L-гидроксипролин (ч.д.а., ЗАО «Вектон») — белый кристаллический порошок, аминокислота. Использовали без дополнительной очистки.

Кислота хлорная (х.ч., ООО «Реахим»). Плотность – 1,76 г/см³. Использовали без дополнительной очистки.

Стандарт-титр натрия гидроокись 0,1н (ООО «Баум-Люкс») ТУ 2642-002-96994494-08.

Стандарт-титр йод 0,1н (ООО «Баум-Люкс») ТУ 2642-001-33813273-97. Использовали без дополнительной очистки.

Стандарт-титр натрий серноватистоокислый 0,1н (ООО «Баум-Люкс») ТУ 2642-002-96994494-08. Использовали без дополнительной очистки.

Дейтерированная вода D₂O (ООО «Астрахим») МДОВ-99,93; дата изготовления: февраль 2010 – прозрачная жидкость без цвета и запаха. Тпл. = 3,81 °С (276.97 К), Ткип. = 101,43 °С (374.55 К), $\eta = 0,00125$ Па·с (0.0125 пз) при 20 °С. Использовали без дополнительной очистки.

Диметилсульфоксид (х.ч., ООО «Лаверна») ТУ 6-09-3818-89, партия 10, дата изготовления 06.2011. Ткип = 189 °С (760 мм.рт.ст). Тпл= 18,5 °С. Перегоняли дважды в вакууме в атмосфере аргона при температуре 50 °С над молекулярными ситами [367].

Н-пропиловый спирт (х.ч., ООО «Баум-Люкс») ТУ 2632-106-4449379-07. Дата изготовления 06.2011. Коэффициент преломления $1,3855 \pm 0,0002$, плотность при 20 °С – 0,807-0,805 кг/л, температура кипения при 760 мм.рт.ст.:97-98 °С. Использовали без дополнительной очистки [311].

Изопропанол (х.ч., ООО «Лаверна») ТУ 2632-009-0020778702, температура кипения – 82 °С (760 мм.рт.ст.). Использовали без дополнительной очистки.

Трисгидроксиметиламинометан (ApliChem) Apl-A2264,0500. Для молекулярной биологии. Температура плавления 168-173 °С. Используется в биологии для приготовления буферных растворов. Использовали без дополнительной очистки [366].

3.2 Методики получения и исследования гомо и сополимеров

3.2.1 Синтез гомополимеров АН и МАК для разработки методики

количественного определения состава сополимеров ИК-спектроскопией

В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и устройством для ввода и вывода аргона загружают 25 мл толуола и при перемешивании 25 мг перекиси бензоила (0,5 масс.% от массы мономера) и 5 г мономера. Процесс ведут на масляной бане 8 часов в токе аргона. После окончания сополимеризации выпавший в осадок гомополимер отделяют, промывают на воронке Бюхнера толуолом, затем диэтиловым эфиром для удаления оставшихся мономеров, при необходимости пересаждают, промывают эфиром и сушат до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

Выход ПАН и ПМАК составил 80 % и 75 % соответственно. Приведенная вязкость 0,5 % раствора в ДМФА $\eta_{пр}=0,8$ дл/г для ПАН и $\eta_{пр}=1,0$ дл/г для ПМАК [367].

3.2.2 Синтез сополимеров АН-МАК сополимеризацией в водной среде

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником механической мешалкой и устройством для ввода и вывода аргона, загружают 51 мл дегазированной дистиллированной воды и инициатор персульфат аммония в количестве 2 масс. % от массы мономеров. К раствору при перемешивании добавляют акрилонитрил (3,8 г) и метакриловую кислоту (5,0 г) в мольном соотношении 1:0,8. Процесс ведут на водяной бане в течение 8 часов при температуре 70 °С в токе аргона.

Выпавший в виде агломерата сополимер извлекают, промывают дистиллированной водой для удаления оставшихся мономеров, пересаждают из щелочного раствора в кислый 1 % раствор соляной кислоты, промывают полимер большим избытком дистиллированной воды. Блок сополимера раскатывают в лист толщиной 5 мм, сушат на воздухе 4 суток, затем нарезают на узкие полоски, помещают в сушильный шкаф и сушат до постоянной массы при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 70 % , приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{\text{пр}}=2,0$ дл/г [367].

Сополимеризацию проводят в аналогичных условиях с разным количеством инициатора (от 1 до 8,4 масс.%) и до разной степени конверсии мономеров (от 0,5 до 10 часов).

Синтез сополимера АН-МАК в водной среде с добавлением солей металлов

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, устройством для ввода и вывода аргона и механической мешалкой загружают 51 мл дегазированной дистиллированной воды и 2 масс. % от массы мономеров персульфата аммония. После полного растворения инициатора при перемешивании добавляют хлорид лития в мольном соотношении АН:LiCl= 1:0,1 (так же 1:0,5, 1:1, 1:1,5), акрилонитрил (3,8 г) и

метакриловую кислоту (5,0 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:0,8. Процесс ведут на водяной бане при 70 °С в течение 10 часов в токе аргона.

Выпавший в виде агломерата сополимер извлекают из водного раствора и промывают дистиллированной водой для удаления оставшихся мономеров, переосаждают из щелочного раствора в кислый 1 % раствор соляной кислоты, промывают полимер большим избытком дистиллированной воды. Блок сополимера раскатывают в лист толщиной 5 мм, сушат на воздухе 4 суток, нарезают на узкие полоски, помещают в сушильный шкаф и сушат до постоянной массы при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

. Выход сополимера АН-МАК 63 % , приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{пр}=3,0$ дл/г [367].

Аналогично проводят синтез с добавлением соли хлорида цинка.

Синтез сополимера АН-МАК в системе ДМФА-вода с добавлением солей металлов

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, устройством для ввода и вывода аргона и механической мешалкой загружают предварительно дегазированную смесь дистиллированной воды и ДМФА в объемном соотношении ДМФА:вода =50:50 для образования 15 %-ного раствора мономеров и 2 масс.% от веса мономеров персульфата аммония. После полного растворения инициатора при перемешивании добавляют хлорид лития в мольном соотношении АН:LiCl=1:1,5, акрилонитрил (3,8 г) и метакриловую кислоту (5,0 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:0,8. Процесс ведут на водяной бане при 70 °С в течение 10 часов в токе аргона.

По окончании процесса гомогенный раствор сополимера высаждают в 1 %-ный раствор соляной кислоты, промывают в дистиллированной воде до нейтральной реакции, переосаждают из щелочного раствора в 1 % раствор соляной кислоты, продукт раскатывают в лист толщиной 5 мм и сушат 3 суток, затем нарезают на узкие полосы и сушат в сушильном шкафу до постоянной массы при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 86 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{пр}=0,6$ дл/г [367].

Аналогично проводят сополимеризацию без добавления соли в системе ДМФА-вода.

3.2.3 Синтез сополимера АН-МАК сополимеризацией в толуоле и

гептане

В плоскодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную механической мешалкой обратным холодильником и устройством для ввода и вывода аргона, загружают 37 мл толуола или гептана (20 % раствор мономеров), 2 масс.% от массы мономеров перекиси бензоила. После полного растворения инициатора прибавляют акрилонитрил (3,0 г) и метакриловую кислоту (5,0 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:1. Процесс ведут на масляной бане при температуре 90 °С (80 °С в случае гептана) в течение 8 часов.

Выпавший сополимер отделяют от жидкой фазы, промывают на воронке Бюхнера несколько раз сначала толуолом, затем диэтиловым эфиром для удаления оставшихся мономеров и сушат до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. При необходимости сополимер переосаждают из щелочного раствора в раствор 1 % соляной кислоты, промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод, раскатывают в лист толщиной 5 мм, сушат 3 суток, нарезают на узкие полосы и досушивают до постоянного веса при 40 °С в вакууме 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 90 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{пр}=0,6$ дл/г [367].

Аналогично проводят сополимеризацию с другим количеством инициатора от 0,5 до 2,5 масс.% и до разной степени конверсии (от 0,5 до 10 часов).

Синтез сополимера АН-МАК в толуоле при постепенном дозировании МАК

В плоскодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную механической мешалкой обратным холодильником, устройством для ввода и вывода аргона и капельной воронкой или входом перистальтического дозирующего насоса, загружают 59 мл толуола (20 % раствор мономеров), 2,5 масс. % от массы мономеров перекиси бензоила. После полного растворения инициатора прибавляют акрилонитрил (4,5 г) и 10 % общего количества метакриловой кислоты (0,7 г). Через 30 минут после начала реакции к реакционной смеси начинают прибавлять по каплям в течение 90 минут с постоянной скоростью оставшееся количество метакриловой кислоты (6,0 г). Процесс ведут на масляной бане при температуре 90 °С в течение 6 часов.

Выпавший сополимер отделяют от жидкой фазы, промывают на воронке Бюхнера несколько раз сначала толуолом, затем диэтиловым эфиром для удаления оставшихся мономеров и сушат до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. При необходимости сополимер переосаждают из щелочного раствора в раствор 1 % соляной кислоты, промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод, раскатывают в лист толщиной 5 мм, сушат 3 суток, нарезают на узкие полосы и досушивают до постоянного веса при 40 °С в вакууме 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 95 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{пр}=0,4$ дл/г [367].

3.2.4 Синтез сополимера АН-МАК в спиртовом растворе

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и устройством для ввода и вывода аргона, загружают инициатор перекись бензоила в количестве 2 масс.% от массы

мономеров; 3,0 г акрилонитрила, 5,0 метакриловой кислоты в мольном соотношении 1:1 и этиловый спирт в количестве, необходимым для образования 50 %-ного раствора мономеров. Смесь перемешивают до полного растворения перекиси бензоила, затем нагревают при перемешивании при 70 °С в течение 6 часов.

После завершения процесса раствор охлаждают, полимер осаждают в дистиллированную воду при интенсивном перемешивании. Продукт сушат при 40 °С в вакууме до постоянного веса, при необходимости пересаждают как описано выше.

Выход сополимера АН-МАК 75 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМФА $\eta_{пр}=1,0$ дл/г [367].

Аналогично проводят сополимеризацию с разным количеством инициатора (от 0,1 до 1,0 масс.%) и до разной степени конверсии (от 1 до 11 часов).

3.2.5 Синтез сополимера АН-МАК в двухфазной системе «водный раствор ПАА/водный раствор декстрана»

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и устройством для ввода и вывода аргона, загружают отдельно приготовленные дегазированные водные растворы полиакриламида (0,4 г ПАА в 20 мл воды) и декстрана (0,4 г в 5 мл воды). При интенсивном перемешивании к двухфазной водной системе добавляют акрилонитрил (1,3 г) и метакриловую кислоту (2,2 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:1. После полного растворения мономеров в систему добавляют по каплям соинициатор ТМЭД (2 мл), затем инициатор персульфат аммония (0,07 г). Сополимеризацию ведут в токе аргона при интенсивном перемешивании без нагрева 8 часов.

После завершения процесса гомогенный раствор высаждают в 5 %-ый водный раствор соляной кислоты, продукт промывают в дистиллированной воде до нейтральной реакции, сушат в сушильном шкафу до постоянной массы при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 70 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМСО $\eta_{\text{пр}}=0,9$ дл/г [367].

Синтез сополимера АН-МАК в двухфазной системе: водный раствор ПВС/водный раствор ПЭГ

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и устройством для ввода и вывода аргона, загружают отдельно приготовленные дегазированные водные растворы поливинилового спирта (1,0 г ПВС в 4 мл воды) и полиэтиленгликоля (3,0 г ПЭГ в 17 мл воды). При интенсивном перемешивании двухфазной водной системы добавляют акрилонитрил (1,3 г) и метакриловую кислоту (2,2 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:1. После полного растворения мономеров в систему добавляют по каплям соинициатор ТМЭД (2 мл), затем инициатор персульфат аммония (0,07 г). Сополимеризацию ведут в токе аргона при интенсивном перемешивании без нагрева 8 часов.

Выпавший из водного раствора сополимер растворяют в 3 %-ом водном щелочном растворе и при перемешивании высаждают в 2 %-ый водный раствор соляной кислоты, затем продукт промывают в дистиллированной воде до нейтральной реакции, сушат в сушильном шкафу до постоянной массы при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст..

Выход сополимера АН-МАК около 70 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМСО $\eta_{\text{пр}}=1,2$ дл/г [367].

Синтез сополимера АН-МАК в двухфазной системе: водный раствор КМЦ/водный раствор ПВП

В 3-х горлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и устройством для ввода и вывода аргона, загружают отдельно приготовленные дегазированные водные растворы

карбоксиметилцеллюлозы (0,06 г КМЦ в 12 мл воды) и поливинилпирролидона (14,0 г ПВП в 47 мл воды). Растворы полимеров берут в объемном соотношении КМЦ:ПВП=20:80 с тем, чтобы раствор ПВП являлся непрерывной фазой для сополимеризации. При интенсивном перемешивании двухфазной водной системы добавляют акрилонитрил (3,0 г) и метакриловую кислоту (5,0 г) в мольном соотношении АН:МАК=1:1. После полного растворения мономеров в систему добавляют по каплям соинициатор ТМЭД (0,5 мл), затем инициатор персульфат аммония (0,16 г). Сополимеризацию ведут в токе аргона при интенсивном перемешивании без нагрева 8 часов.

В результате реакции образуется устойчивая дисперсия. Выпавший продукт отделяют центрифугированием с последующей декантацией от водного раствора, растворяют в 3 %-ом водном щелочном растворе. Затем раствор при перемешивании высаждают в 2 %-ый водный раствор соляной кислоты. Продукт промывают в дистиллированной воде до нейтральной реакции, сушат в сушильном шкафу до постоянной массы при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

Выход сополимера АН-МАК около 75 %, приведенная вязкость в 0,5 % растворе ДМСО $\eta_{\text{пр}}=3,2$ дл/г [367].

Аналогично проводят сополимеризацию АН и МАК в системе, где непрерывной фазой является водный раствор КМЦ. В этом случае загружают отдельно приготовленные водные растворы карбоксиметилцеллюлозы (0,24 г КМЦ в 47 мл воды) и поливинилпирролидона (3,6 г в 12 мл воды). Растворы полимеров берут в объемном соотношении КМЦ:ПВП=80:20.

3.2.6 Синтез поли-2-цианакриловой кислоты

В трехгорную колбу на 150 мл, снабженную обратным холодильником, устройством для ввода и вывода аргона и магнитной мешалкой, загружают 0,5 г цианакриловой кислоты, добавляют 50 мл бензола и 0,005 г. перекиси бензоила,

включают перемешивание. Реакцию ведут в течение 10 ч в токе аргона при температуре 90 °С. По окончании реакции раствор высаждают при интенсивном перемешивании в диэтиловый эфир, образовавшийся порошкообразный продукт промывают эфиром и сушат до постоянной массы при 25 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст.

3.2.7 Синтез исходных гомополимеров акрилонитрила и акриламида для гидролиза

ПАН получали радикальной водной суспензионной полимеризацией АН. В четырехгорлую круглодонную колбу (1000 мл) снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и системой для ввода и вывода аргона загружали 700 мл дегазированной дистиллированной воды, и при интенсивном перемешивании растворяли 3,5 г (0,5 масс.% от массы растворителя) декстрана. После этого к смеси в токе аргона добавляли 86,85 мл (1,320 моль) АН и раствор 1,50 г (0,007 моль) персульфата аммония в 10 мл воды. Температуру реакционной смеси поднимали до 70 °С и полимеризовали при интенсивном перемешивании в течение 6 ч. По окончании синтеза нагрев выключали и охлаждали образовавшуюся суспензию в токе аргона при перемешивании до комнатной температуры. После охлаждения содержимое колбы разделяли на равные части для дальнейшего гидролиза.

Выход ПАН около 98 %. Характеристическая вязкость, определенная в растворе в ДМФА $[\eta] = 3,66$ дл/г, $M_w = 232$ кДа [367].

ПАА получали радикальной водной суспензионной полимеризацией АА. В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром загружали 20 мл воды, 150 мл толуола (вода: толуол = 1 : 7,5) и 4,5 мл С-20 (3 % к толуолу). При интенсивном перемешивании в смесь добавляли 0,029 г (0,0002 моль) сульфита натрия и

небольшими порциями 9,99 г (0,1408 моль) АА. Колбу с растворенным АА нагревали до температуры 40 °С и добавляли 0,06 г (0,0002 моль) персульфата калия. Через 4 часа отключали нагрев, охлаждали и осаждали в ацетон. Продукт полимеризации промывали и сушили в вакуумном шкафу при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. до постоянной массы. Характеристическая вязкость, определенная в воде $[\eta] = 1,66$ дл/г, $M_n = 500$ кДа [367].

3.2.8 Синтез сополимера АН-АА-АК (СПЛ-КАН) гидролизом

полиакрилонитрила водным раствором карбоната натрия

В трехгорлую колбу (500 мл), снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 15 г (0,283 моль) полиакрилонитрильного волокна, 120 г 85 %-ого водного раствора роданида калия и 150 мл воды. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и при интенсивном перемешивании механической мешалкой до полного растворения полимера. В колбу с растворенным полиакрилонитрильным волокном добавляли 60 г (0,566 моль) карбоната натрия. Через 8 ч продукт гидролиза осаждали в 400 мл 2 %-ого водного раствора соляной кислоты, фильтровали на стеклянном фильтре, промывали дистиллированной водой, сушили в вакуумном шкафу при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. до постоянной массы. Характеристическая вязкость в растворе 0,1М NaOH (концентрация 0,05 г/дл) $[\eta] = 4,88$ дл/г [367].

Для изучения особенностей гидролиза ПАН водным раствором карбоната натрия гидролиз проводили в аналогичных условиях, при этом через каждый час в течение 10 ч отбирали пробы по 20 мл. Пробы осаждали, промывали, фильтровали и сушили в соответствии с методикой синтеза сополимера СПЛ-КАН.

3.2.9 Синтез сополимера АА-АК (СПЛ-КА) гидролизом

полиакрилонитрила водным раствором щелочи

В круглодонную четырехгорлую колбу (1000 мл) снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и системой ввода и вывода аргона, загружали водную суспензию 30 г (0,566 моль) ПАН, полученного суспензионной полимеризацией с радикальным иницированием. К суспензии через капельную воронку приливали холодный раствор 22,6 г (0,566 моль) гидроксида натрия со скоростью 100 капель в минуту. После полного исчерпания гидроксида натрия, температуру смеси поднимали до 75 °С и грели с обратным холодильником в течение 10 ч. О степени завершенности гидролиза судили по нарастающей вязкости и гомогенности смеси. Образующийся продукт осаждали в 500 мл 2 %-ного водного раствора соляной кислоты, фильтровали на стеклянном фильтре, промывали дистиллированной водой, сушили в вакуумном шкафу при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. до постоянной массы. Характеристическая вязкость в растворе 0,1М NaOH (концентрация 0,05 г/дл) $[\eta] = 6,74$ дл/г [367].

Синтез сополимера АА-АК (СПЛ-КА) гидролизом полиакриламида водным раствором щелочи

В круглодонную трехгорлую колбу (1000 мл) снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником, системой ввода и вывода аргона, загружали 20 г (0,2817 моль) ПАА и 800 мл воды и через капельную воронку приливали холодный раствор 11,3 г (0,2817 моль) гидроксида натрия в 50 мл воды. О степени завершенности гидролиза судили по нарастающей вязкости и гомогенности смеси. Гидролиз ПАА проводили при 70 °С в течение 3 ч и осаждали в 500 мл 2 %-ного раствора соляной кислоты, промывали водой до нейтральной реакции, фильтровали на стеклянном фильтре, сушили в течение суток на воздухе, а затем в вакуумном шкафу при 40 °С и остаточном давлении 10 мм. рт. ст. до постоянной массы.

Для установления зависимости состава сополимера АА-АК от условий гидролиза, гидролиз проводили при трех различных температурах 50, 70 и 100 °С и отбирали пробы по 50 мл через каждый час в течение 10 ч. Продукты гидролиза осаждали, промывали и сушили в соответствии с методикой синтеза СПЛ-КАН. Характеристическая вязкость в растворе 0,1М NaOH (0,05 г/дл) $[\eta] = 7,57$ дл/г [367].

Получение сополимера АА-АК (СПЛ-КА) из промышленного гидролизованного полиакрилонитрила (Гипан).

-из раствора гидролизованного ПАН (Гипан)

1 л раствора гипана при интенсивном перемешивании медленно осаждали в 3 л 2 %-ого водного раствора соляной кислоты. За ходом реакции контролировали по рН раствора. В случае защелачивания, раствор подкисляли 2 %-м водным раствором соляной кислоты. На дне сосуда осаждалась вязкая масса набухшего в воде сополимера. Воду декантировали, полимер промывали водой дважды, сушили в течение суток на воздухе, а затем в вакуум-шкафу до постоянной массы. Соплимер измельчали на ножевой мельнице без нагревания. Выход составил 90г.

-из сухого гидролизованного ПАН

100 г реагента ВПРГ растворяли в 1,5 л воды без нагрева в колбе при интенсивном перешивании с механической мешалкой в течение 2 часов. Затем проводили осаждение в раствор соляной кислоты (2 масс.%). По ходу реакции контролировали рН раствора, который не должен превышать рН = 3. В случае защелачивания, раствор подкисляли 1 молярным раствором HCl. На дне сосуда осаждалась вязкая масса набухшего в воде сополимера. Воду декантировали, сополимер промывали дистиллированной воды дважды. Сушили в течение суток на воздухе, а затем в вакуум-шкафу до постоянной массы. Соплимер измельчали на ножевой мельнице без нагревания. Выход составил 70 г.

3.2.10 Термолиз гомополимеров и сополимеров

Для разработки методики определения количественного состава сополимеров методом ИК-спектроскопии термолиз гомополимеров и сополимеров проводили в термошкафу Binder FP 53 при 180 °С в течение 8 ч, затем их охлаждали в эксикаторе над безводным хлористым кальцием.

Термолиз сополимеров, полученных гидролизом ПАН или ПАА, для определения структур, образующихся при термообработке, методами ИК и ¹³С ЯМР-спектроскопии, а также для его термомеханических исследований проводили в термошкафу Binder FP 53 при температурах 100 °С, 140 °С и 180 °С в течение 30 мин. Температуру поддерживали с точностью ±0,2 °С.

3.2.11 Синтез диальдегидполисахаридов

Синтез диальдегиддекстрана

Навеску 1,9020 г NaIO₄ растворяли в 10 мл воды. К 200 мл раствора «Полиглюокин», содержащего 12 г декстрана, приливали раствор NaIO₄ и тщательно перемешивали. Смесь оставляли в темноте в колбе с открытым горлом при перемешивании на 24 часа. По окончании реакции смесь диализовали против дистиллированной воды с использованием диализных мешков с пределом пропускания по белку 1600 Да. Диализовали в ячейке объемом 5 литров при перемешивании, против дистиллированной воды в течение 3 суток с пятикратной сменой воды. По окончании диализа реакцию на IO₃- ион контролировали по йодкрахмальной бумаге. При положительной реакции диализ продолжали дополнительно в течение 3 суток. Диализат упаривали на роторном испарителе под вакуумом до сиропообразного состояния при температуре бани не более 45 °С либо концентрировали тангенциальным диализом. Продукт лиофилизировали без нагрева с использованием лиофильной сушилки Leybold Heraeus.

Синтез диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы

К раствору, содержащему 2 г натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) в 200 мл дистиллированной воды, добавляли раствор расчетного количества NaIO_4 в 20 мл воды. Смесь оставляли в темноте в колбе с открытым горлом при перемешивании на 96 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь диализовали против дистиллированной воды 48 часов с трехкратной сменой диализной воды до отрицательной реакции диализата на ион IO_3^- по йодкрахмальной бумаге, затем производили дополнительную четвертую смену диализной воды. Через 24 часа дополнительного диализа раствор лиофилизировали с использованием лиофильной сушилки Leybold Heraus.

Восстановление диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы

К навеске 0,2 г диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы (степень окисления $\gamma = 80,4$), растворенной в 10 мл дистиллированной воды, приливали водный раствор боргидрида натрия содержащий 5 кратный мольный избыток боргидрида в расчете на мольное содержание окисленных звеньев в полимере. Реакционную смесь титровали 0,1 н раствором HCl до $\text{pH}=8$ по универсальной индикаторной бумаге. Полученный раствор диализовали против дистиллированной воды в течение 3 часов с трехкратной сменой диализной воды. Диализат лиофилизировали.

3.2.12 Синтез ковалентных белково-полисахаридных конъюгатов -

гликопротеинов. Синтез гликопротеина на основе натриевой соли

диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и коллагена

1 г диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы растворяли в 20 мл 0,01 М раствора NaOH . 100 мл раствора коллагена фирмы «СИНАП» диализовали 4 часа против дистиллированной воды. Затем растворы диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и коллагена смешивали в массовом

соотношении ДАКМЦ:коллаген равном 1:1, 5:1 и 1:5. К каждому из полученных растворов добавляли по 5 мл 0,2 М боратного буфера pH=8,7. Полученные растворы перемешивали на магнитной мешалке 24 часа при комнатной температуре. Продукты очищали диализом, как описано выше и лиофилизовали без нагревания.

Синтез белково-полисахаридного конъюгата (гликопротеина) на основе диальдегиддекстрана и коллагена «СИНАП»

0,2 г коллагена «СИНАП» растворяли в 20 мл боратного буфера (pH=8,7). 2,6315 г диальдегиддекстрана растворяли в 50 мл H₂O. Затем растворы смешивали в различных объемных соотношениях (1:1; 1:5; 5:1) для получения конъюгатов (таблица 48).

Таблица 48 - Состав конъюгата

Объемное соотношение ДАД:коллаген	Массовое соотношение ДАД:коллаген	Загрузка
1:1	5,22:1	6,67 мл раствора коллагена+ 6,67 мл раствора ДАД
5:1	26,16:1	6,67 мл раствора коллагена+ 33,33 мл раствора ДАД
1:5	1,044:1	6,67 мл раствора коллагена+ 1,33 мл раствора ДАД

Полученные растворы перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Продукты лиофилизовали.

Синтез белково-полисахаридного конъюгата (гликопротеина) на основе диальдегиддекстрана и коллагена «СИНАП»

1,3158 г диальдегиддекстрана растворяли в 25 мл дистиллированной воды. 73 мл коллагена фирмы «СИНАП» диализовали 4 часа против

дистиллированной воды. К 73 мл диализованного коллагена прилили 40 мл боратного буфера с $\text{pH}=8,7$ и водный раствор диальдегиддекстрана. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, после чего диализовали, а потом лиофилизировали. Полученный гликопротеин имеет массовое соотношение носитель:коллаген = 3,28:1.

Синтез белково-полисахаридного конъюгата (гликопротеина) на основе низкоокисленного диальдегиддекстрана и инсулина

Готовили 2,5 % раствор инсулина. Для этого растворили 25 мг инсулина в 1 мл дистиллированной воды. Затем приготовили 5 %-ный раствор полимер-носителя диальдегиддекстрана ($\gamma_{\text{ок}} = 14,1 \%$). Для этого растворяли 250 мг ДАД в 4,8 мл дистиллированной воды. После полного растворения инсулина и диальдегиддекстрана сливали растворы, добавили 5 мл боратного буфера ($\text{pH}=8,7$) и перемешивали в течение 24 часов на магнитной мешалке при комнатной температуре. По окончании перемешивания раствор лиофилизировали. В продукте соотношение полисахарид:белок = 10:1.

Синтез белково-полисахаридного конъюгата (гликопротеина) на основе высокоокисленного диальдегиддекстрана и инсулина

Растворяли 200 мг диальдегиддекстрана ($\gamma_{\text{ок}} = 96 \%$) в 4 мл боратного буфера ($\text{pH}=8,6$). Растворяли 50 мг инсулина в 1 мл дистиллированной воды. После полного растворения веществ раствор инсулина медленно добавляли к раствору диальдегиддекстрана при перемешивании на магнитной мешалке. Реакцию вели в течение 24 часов при комнатной температуре. По окончании перемешивания продукт диализовали в течение 5-6 часов против дистиллированной воды с двукратной сменой диализного раствора. Диализованный продукт выделяли из раствора лиофилизацией.

Синтез белково-полисахаридного конъюгата (гликопротеина) на основе натриевой соли диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и инсулина

Навеску 0,05 г карбоксиметилцеллюлозы растворяли в 5 мл 0,01М раствора NaOH. Навеску 0,02 г инсулина растворяли в 5 мл дистиллированной воды. Смешивали полученные растворы и к смеси добавляли 5 мл боратного буфера

(pH=8,7), реакционную смесь перемешивали 24 ч на магнитной мешалке при комнатной температуре, раствор диализовали против дистиллированной воды, продукт выделяли лиофилизацией.

Получение смеси на основе гекса-[п-формилфенокси]циклотрифосфазена и коллагена «СИНАП»

50 мг гекса-[п-формилфенокси]циклотрифосфазена растворяли в 10 мл ДМСО. После полного растворения прикапывали 100 мл предварительно диализованного в течение 2-х часов раствора коллагена фирмы «СИНАП». Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, после чего диализовали и лиофилизовали.

3.2.13 Получение поли-2-цианакрилатных нанокapsул с инсулином

В плоскодонную колбу на 100 мл снабженной магнитной мешалкой помещают 50 мл дистиллированной воды в которой при интенсивном перемешивании и нагревании до 80 °С растворяли 10 г декстрана и 1,14 г полиэтиленгликоля. Раствор охлаждали и помещали в делительную воронку для разделения фаз. 20 мл нижней фазы и 0,2 мл верхней фазы помещали в охлаждаемый реактор для озвучивания ультразвуком. К смеси прибавляли 50 мг инсулина и после его растворения озвучивали 2 минуты при охлаждении реактора ледяной водой затем к смеси при озвучивании и охлаждении прибавляли постепенно 0,5 мл этил-2-цианакрилата стабилизированного 2-цианакриловой кислотой. Смесь озвучивали 10 минут затем продолжали перемешивать на магнитной мешалке 8 часов. Суспензию нанокapsул осаждали центрифугированием, супернатант сливали.

3.2.13.1 Приготовление пористого полиакрилимидного материала, содержащего нанокapsулы с инсулином

К выделенным нанокapsулам прибавляли раствор, содержащий 50 мг коллагена в расчетном количестве воды. Смесь ресуспендировали перемешиванием на магнитной мешалке в течение 10 минут, затем к суспензии по каплям прибавляли смесь содержащую 0,025 г 2-цианакриловой кислоты, 0,025 г пентафторфенил-2-цианопроп-2-еноата, 0,025 г 1,1,1,4,4,4-гексафтор-2,3-бис(трифторметил)бутан-2,3-диил-бис-2-цианопропил-2-еноата и 0,5 мл этил-2-цианакрилата. Смесь перемешивали интенсивно в течение 1 часа, затем быстро охлаждали жидким азотом и лиофилизировали в течение 3-7 суток. Образовавшийся пористый блок материала испытывали в соответствии с методиками, описанными ниже.

3.3 Методы количественного определения

3.3.1 Методика количественного определения состава сополимеров АН-МАК

методом просвечивающей ИК спектроскопии с преобразованием Фурье

ИК спектры снимали на Фурье ИК спектрометре Nicolet 380 в области от 400 см^{-1} до 4000 см^{-1} при комнатной температуре в режиме просвечивания из таблеток в KBr. Образцы готовили прессованием таблеток в KBr, анализ проводили методом внутренних стандартов путем сравнения интенсивности аналитических полос поглощения с полосами поглощения, являющимися стандартными. Калибровку производили по спектрам поглощения индивидуальных гомополимеров полиакрилонитрила и полиметакриловой

кислоты с использованием лоренцевских аппроксимаций полос поглощения. Таблетки диаметром 7 мм готовили прессованием на ручном прессе или на прессе Carver в вакуумной пресс форме. Смесь образца полимера с порошком KBr перетирали в агатовой ступке с охлаждением жидким азотом.

Выбор аналитических полос поглощения

Аналитические полосы поглощения определяли сравнением спектров гомополимеров акрилонитрила и метакриловой кислоты (рисунки 140, 141) с последующим отнесением полос поглощения (таблицы 49,50). Требованиям, предъявляемым к аналитическим полосам, удовлетворяют следующие полосы поглощения.

2244 см^{-1} –полоса валентных колебаний CN группы полиакрилонитрила

1182 см^{-1} –полоса валентных колебаний C-O(H) группы полиметакриловой кислоты, связанной водородной связью

535 см^{-1} –полоса валентных колебаний C-C-C группы цепи, выбранная в качестве полосы сравнения.

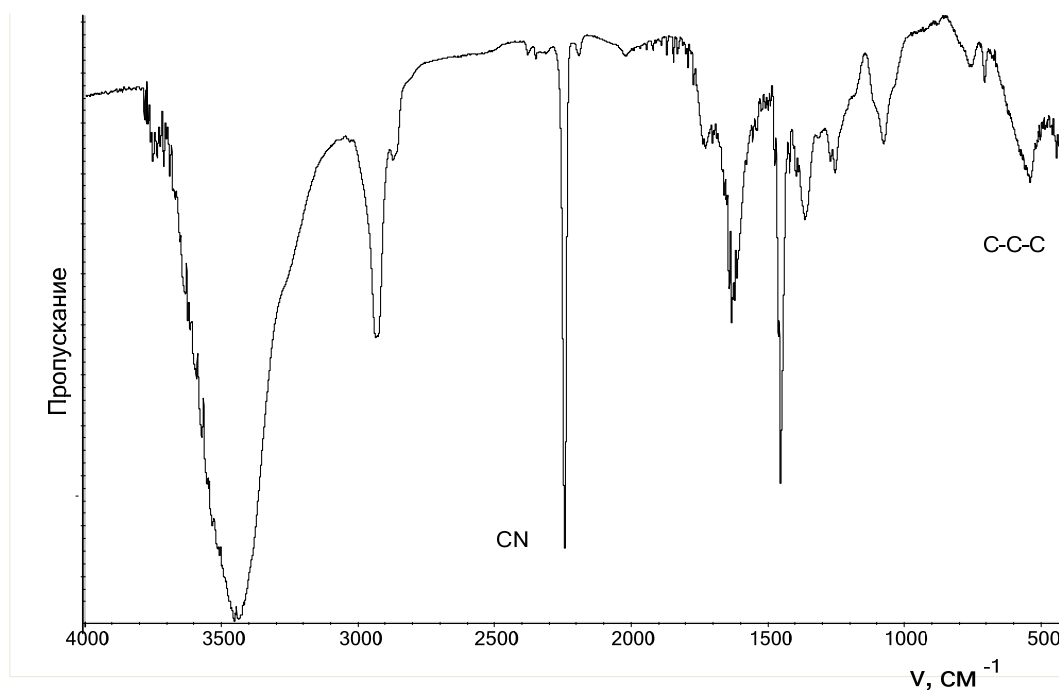


Рисунок 140 - ИК-спектр гомополимера акрилонитрила

Таблица 49 - Отнесение сигналов в спектре полиакрилонитрила

Волновое число см^{-1}	Интенсивность	Колебание, группа
2950	о.с.	$\nu_a(\text{CH}_2)$
2930	пл.	$\nu(\text{CH})$
2870	ср.	$\nu_s(\text{CH}_2)$
2239	о.сл.	$\nu(\text{CN})$
2244	о.с.	$\nu(\text{CN})$
1452	о.с.	$\delta(\text{CH}_2)$ синдио
1362	ср.	$\delta(\text{CH})$
1355	ср.	$\omega(\text{CH}_2), \nu_a(\text{C-C})$
1310	сл.	$\omega(\text{CH}_2), \delta(\text{CH})$
1247	с.	$\omega(\text{CH}), \omega(\text{CH}_2), \nu_a(\text{C-C})$
1115	пл.	$\nu_s(\text{C-C}), \delta(\text{CH})$
1074	о.с.	$\nu_s(\text{C-C}), r(\text{CH}_2), \delta(\text{C-C-CN})$
1015	пл.	$\omega(\text{CH}), \nu_a(\text{C-C})$
865	о.сл.	$r(\text{CH}_2)$
778	ср.	$\nu(\text{C-CN}), t(\text{CH}_2), r(\text{CH}_2)$
570	пл.	$\delta(\text{C-C-CN})$
537	ср.	$\delta(\text{C-C-CN})$
520	пл.	$\omega(\text{C-C-CN})$

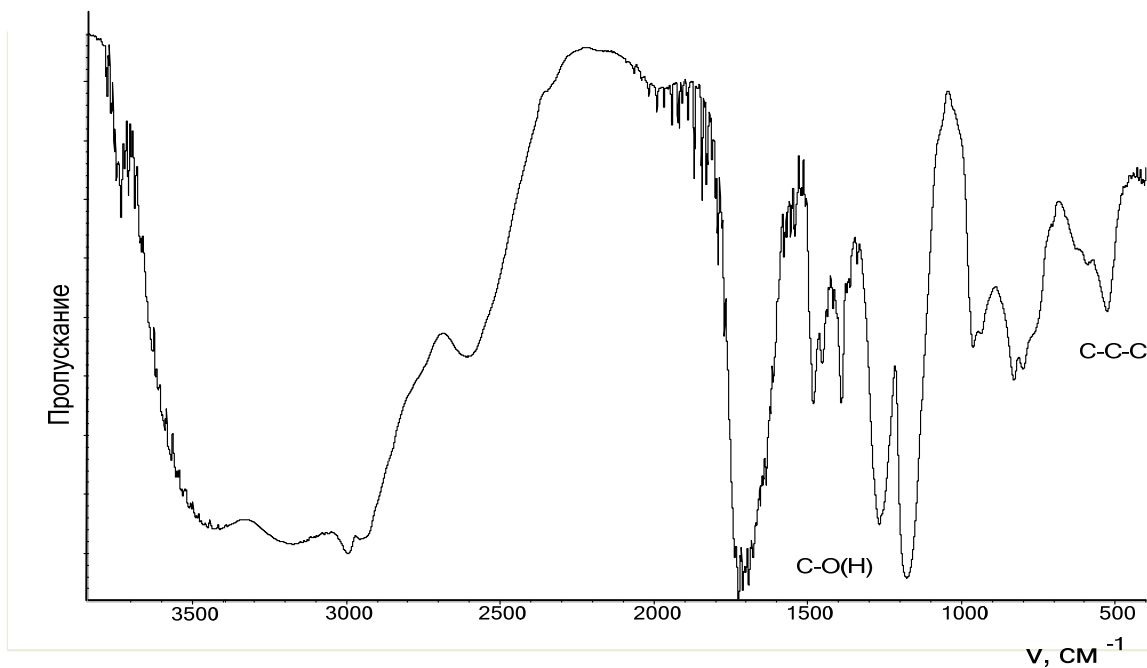


Рисунок 141 - ИК-спектр гомополимера метакриловой кислоты

Таблица 50 - Отнесение сигналов в спектрах полиметакриловой кислоты

Волновое число см ⁻¹	Интенсивность	Колебание, группа
3740-3548	ср.	ν (ОН) свободн
3452	сл.	2 X ν (C=O)
2995	ср.	ν_a (CH ₂)
2960	ср.	ν_a (CH ₃), ν_s (CH ₂)
2933	ср.	ν_s (CH ₃)
2612	ср.	ν (ОН) связ
1721-1692	о.с.	ν (C=O) моном
1653-1635	о.с.	ν (C=O) димер
1485	с.	δ_a (CH ₃)
1445	пл.	δ (CH ₂), изо
1452	с.	δ (CH ₂), синдио
1389	ср.	δ_s (CH ₃)
1272	ср.	ν_a (C-C-O), ν (C-O)
1181	ср.	ν_s (C-O), (C-C)
1008	сл.	γ_r (CH ₃), изотакт
950	о.с.	γ_r (CH ₃), синдиотакт
827	о.сл.	r (CH ₂)
800	ср.	ν (C-CO), t (CH ₂), r (CH ₂)
597	сл.	δ (C-C-CO)
537	ср.	δ (C-C-CO)

Определение относительных коэффициентов экстинкции полос поглощения относительно общей «реперной» полосы сравнения

Относительный коэффициент экстинкции E_{2244} аналитической полосы поглощения CN группы относительно реперной полосы C-C-C группы определяли из спектра поглощения гомополимера полиакрилонитрила как соотношение экстинкций этих полос в гомополимере. Коэффициент рассчитывали по формуле 3.1:

$$E_{2244} = A_{CN}/A_{CCC} = A_{2244}/A_{535} \quad (3.1)$$

Высоту каждой полосы поглощения определяли с учетом поглощения фона с коррекцией базовой линии с использованием программного обеспечения “OMNIC” компании “Thermo Scientific”. При этом спектр записывали в формате зависимости экстинкции от волнового числа $A=f(\nu)$.

$$E_{2244}=0,186/0,023=8,08$$

Относительный коэффициент экстинкции E_{1180} аналитической полосы поглощения С-О(Н) группы относительно реперной полосы С-С-С группы определяли из спектра поглощения гомополимера полиметакриловой кислоты как соотношение экстинкций этих полос в гомополимере. Коэффициент рассчитывали по формуле 3.2:

$$E_{1180} = A_{CO(H)}/A_{CCC} = A_{1180}/A_{535} \quad (3.2)$$

Измерение проводили аналогично тому, как это описано выше для гомополимера полиакрилонитрила.

$$E_{1180} = 1,21/0,24=5,04$$

Расчет мольного соотношения звеньев акрилонитрила и метакриловой кислоты в сополимере

В спектре сополимера (рисунок 142) измеряли оптическую плотность полос аналитических полос поглощения A_{2244} , A_{1180} и реперной полосы поглощения A_{535} .

Содержание акрилонитрильных звеньев, выраженное в мольных процентах вычисляли по формуле 3.3:

$$M_{CN} = 100 A_{2244} / 8,08 A_{535} \quad (3.3)$$

Содержание звеньев метакриловой кислоты, в мольных процентах вычисляли по формуле 3.4:

$$M_{CO(H)} = 100 A_{1180} / 5,04 A_{535} \quad (3.4)$$

$$M_{CN} = 100 \cdot 0,061 / 8 \cdot 0,05 = 15,25$$

$$M_{CO} = 100 \cdot 0,067 / 5 \cdot 0,05 = 26,8$$

Мольное соотношение АН:МАК=1:1,8 (36 % АН звеньев и 64 % МАК звеньев в сополимере).

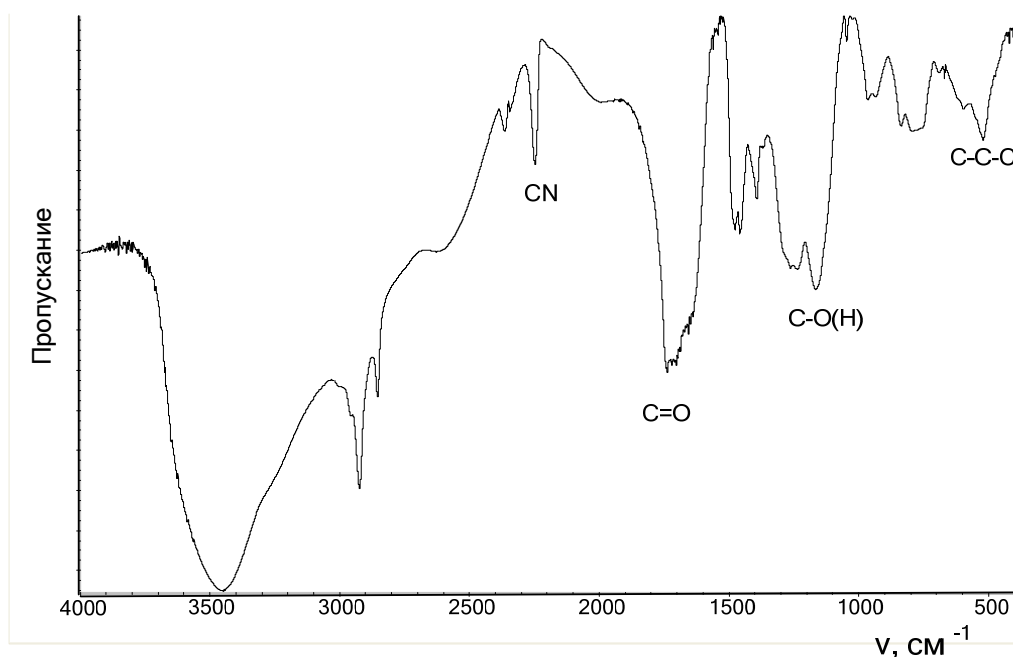


Рисунок 142 - ИК-спектр сополимера акрилонитрила с метакриловой кислотой с мольным соотношением звеньев АН:МАК=1:1,8

Оценка работоспособности метода

Для проверки состава сополимера, определенного методом ИК-спектроскопии использовали независимый метод, определение состава по элементному анализу (таблица 28). Для сополимеров, полученных при невысокой конверсии (около 20%) в спирте, состав сополимеров по данным элементного анализа рассчитывали по формуле 3.5:

$$\gamma = \frac{100M_1\%N}{14 \cdot 100 + M_2\%N} \quad (3.5)$$

где γ - мольное содержание звеньев акрилонитрила в 100 мольных процентах;

$M_1 = 86$ – молекулярная масса звена МАК;

$M_2 = 53$ – молекулярная масса звена АН;

$\%N$ – содержание азота по данным элементного анализа.

Таблица 51- Определение состава сополимеров АН-МАК методом ИК-спектроскопии и по элементному анализу

Исходное мольное соотношение мономеров АН:МАК	Найдено по элементному анализу (%)			Мольное соотношение звеньев АН:МАК в сополимере	
	С	Н	N	По элементному анализу	По ИК-спектрам
1:1,0	56,3	6,9	5,3	1:2,5	1:2,5
1:0,5	57,4	7,0	6,9	1:1,8	1:1,6
1:0,2	59,2	6,3	11,1	1:0,9	1:1,0

3.3.2 Спектрофотометрический метод определения концентрационного перераспределения мономеров по фазам в двухфазных водных системах

УФ-спектры веществ снимали в диапазоне длин волн 190-400 нм. Спектры поглощения записывали на спектрофотометре СПЕКС ССП – 715. Результаты обрабатывали с использованием программного обеспечения UV-Vis analyst и ACD/SpecManager.

Как известно оптическая плотность раствора является функцией концентрации растворенного вещества C (моль/л либо г/л), длины оптического пути в растворе L (см) и коэффициента экстинкции ε растворенного вещества при данной длине волны в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$A = \lg \frac{I}{I_0} = \varepsilon CL \quad (3.6)$$

При этом коэффициент экстинкции или просто экстинкцию определяемых веществ ε при аналитической длине волны вычисляли по формуле:

$$\varepsilon = A/C \quad (3.7),$$

Использовали весовую экстинкцию и, соответственно, весовую концентрацию определяемых веществ выраженную в единицах концентрации г/л

(мг/мл), хотя для определения относительного коэффициента перераспределения между фазами можно использовать любые способы выражения концентрации.

Двухфазная система: водный раствор полиакриламида/водный раствор декстрана

В уравнение (2) подставляли найденное по спектру значение оптической плотности при соответствующей длине волны для растворов компонентов двухфазной системы и мономеров: акрилонитрила, декстрана, полиакриламида и метакриловой кислоты. Аналитическую длину волны для определения коэффициентов экстинкции ϵ определяли, подбирая область, в которой поглощает анализируемое вещество, в то время как остальные компоненты смеси не поглощают или поглощают незначительно (рисунки 143, 144).

При длине волны 218 нм хорошо поглощает МАК, в то время как остальные компоненты: декстран и ПАА, АН не имеют существенного поглощения в рабочих концентрациях.

$$\epsilon_{МАК(218\text{нм})} = \frac{1,1 \cdot 100\%}{0,002\%} = 5,5 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\epsilon_{декст(218\text{нм})} = \frac{0,35 \cdot 100\%}{1,25\%} = 2,8 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\epsilon_{ПАА(218\text{нм})} = \frac{0,3 \cdot 100\%}{0,005\%} = 6,0 \cdot 10^3 \text{ (л/г)}$$

При длине волны 200 нм находится максимум поглощения для АН, так же в этой области поглощают МАК, декстран и ПАА.

$$\epsilon_{АН(200\text{нм})} = \frac{0,74 \cdot 100\%}{0,0008\%} = 9,3 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\epsilon_{декст(200\text{нм})} = \frac{0,75 \cdot 100\%}{1,25\%} = 6,0 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\epsilon_{ПАА(200\text{нм})} = \frac{1,05 \cdot 100\%}{0,005\%} = 2,1 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

Для определения концентрационного перераспределения акрилонитрила и метакриловой кислоты по фазам готовили отдельно 5 % раствор каждого из

мономеров в водных растворах декстрана и полиакриламида (7,5 и 2 % соответственно). Аналитические растворы для снятия готовили разбавлением исходных 5 % растворов МАК в водном полиакриламиде и декстране в 5000 раз, а АН в 2000 раз соответственно (рисунки 145, 146).

Оптические плотности растворов МАК в водном ПАА и в декстране при аналитической длине волны 218 нм отличаются на 0,05 ед. $A_{\text{МАК/ПАА}}=0,46$ и $A_{\text{МАК/дек}} 0,49$ (рисунок 145). Это объясняется различным вкладом декстрана и ПАА в поглощение аналитических растворов МАК. Поглощение декстрана совсем незначительно, а ПАА \square составляет около 10 %.

При аналитической длине волны 200 нм поглощение растворов АН в водном декстране и ПАА составляют соответственно $A_{\text{АН/дек}}=0,56$ и $A_{\text{АН/ПАА}}=0,78$ (рисунок 46). Такая разница значений связана со вкладом в поглощение раствора ПАА (0,22 ед). Для дальнейших расчетов эту разницу необходимо вычитать из поглощения аналитического раствора.

При смешении равных объемов 5 %ных растворов МАК в водном ПАА с 5%ным раствором МАК в водном декстране спустя трое суток образуется четко выраженная граница раздела фаз при этом происходит перераспределение метакриловой кислоты между фазами. Из каждой фазы (нижняя – раствор декстрана, верхняя – раствор полиакриламида) отбирали пробу 1мл и готовили растворы для УФ-спектров (рисунок 45). Разбавление отобранной пробы делали таким же образом, как и растворов до смешения, то есть в 5000 раз. Значения оптических плотностей при аналитической длине волны 218 нм составляют 1,05 и 0,5 ед. в верхней (декстрановой) и нижней (ПАА) фазах соответственно. С учетом вклада полиакриламида в поглощение раствора, второе значение поглощения МАК будет составлять 0,45 ед. Таким образом, концентрация МАК в декстрановой фазе увеличилась в 2,3 раза по сравнению с ПАА фазой. Аналогично происходит перераспределение АН по фазам при смешении равнообъемного 5 % раствора АН в водном ПАА с 5 % раствором АН в водном декстране. Из каждой фазы отбирали 1мл раствора и готовили аналитические растворы, разбавленные в 2000 раз для УФ-спектров (рисунок 146).

Оптическая плотность аналитических растворов, измеренная при 200 нм, составила для декстрановой фазы $A_{\text{АН/дек}}=0,23$ ед и для полиакриламидной фазы $A_{\text{АН/ПАА}}=0,53$ ед. С учетом вклада в поглощение АН полиакриламида второе значение составляет 0,3 ед. и, соответственно, концентрация АН в полиакриламидной фазе по сравнению с декстрановой выше в 1,3 раза.

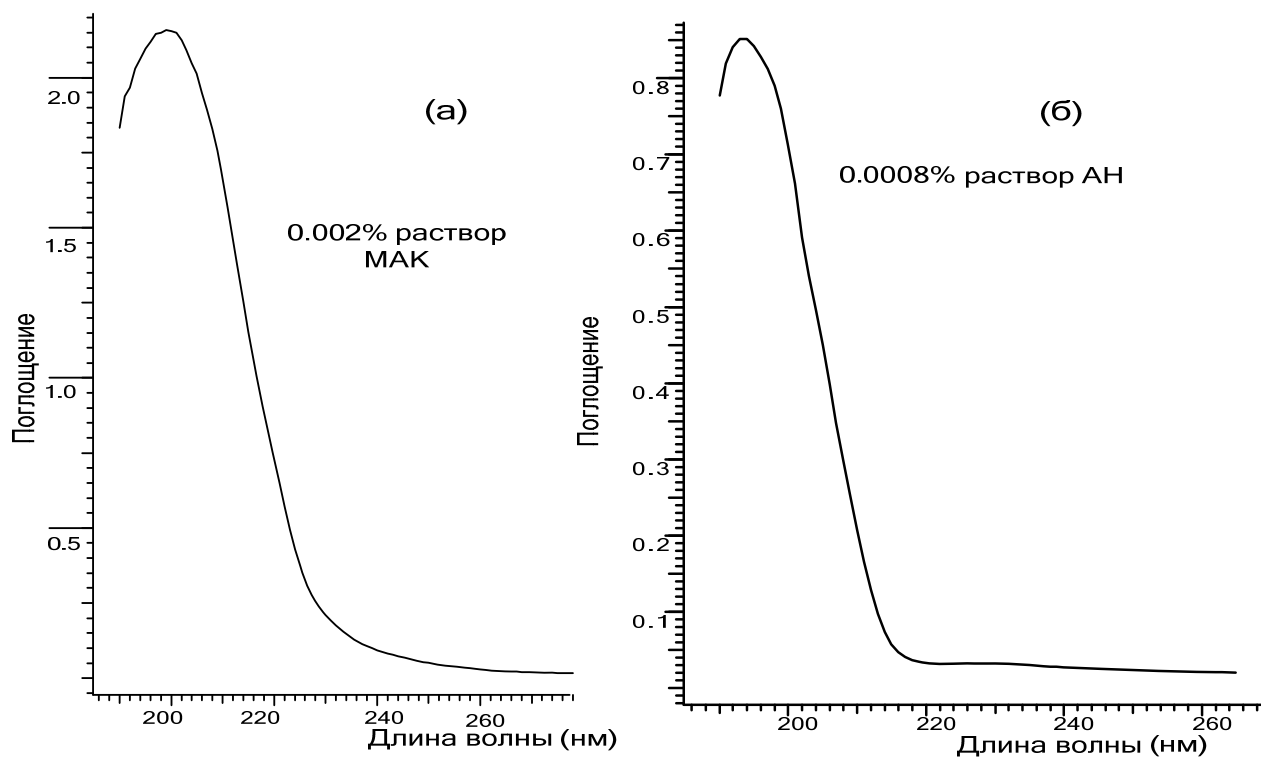


Рисунок 143 - УФ-спектры водного раствора метакриловой кислоты (а) и акрилонитрила (б)

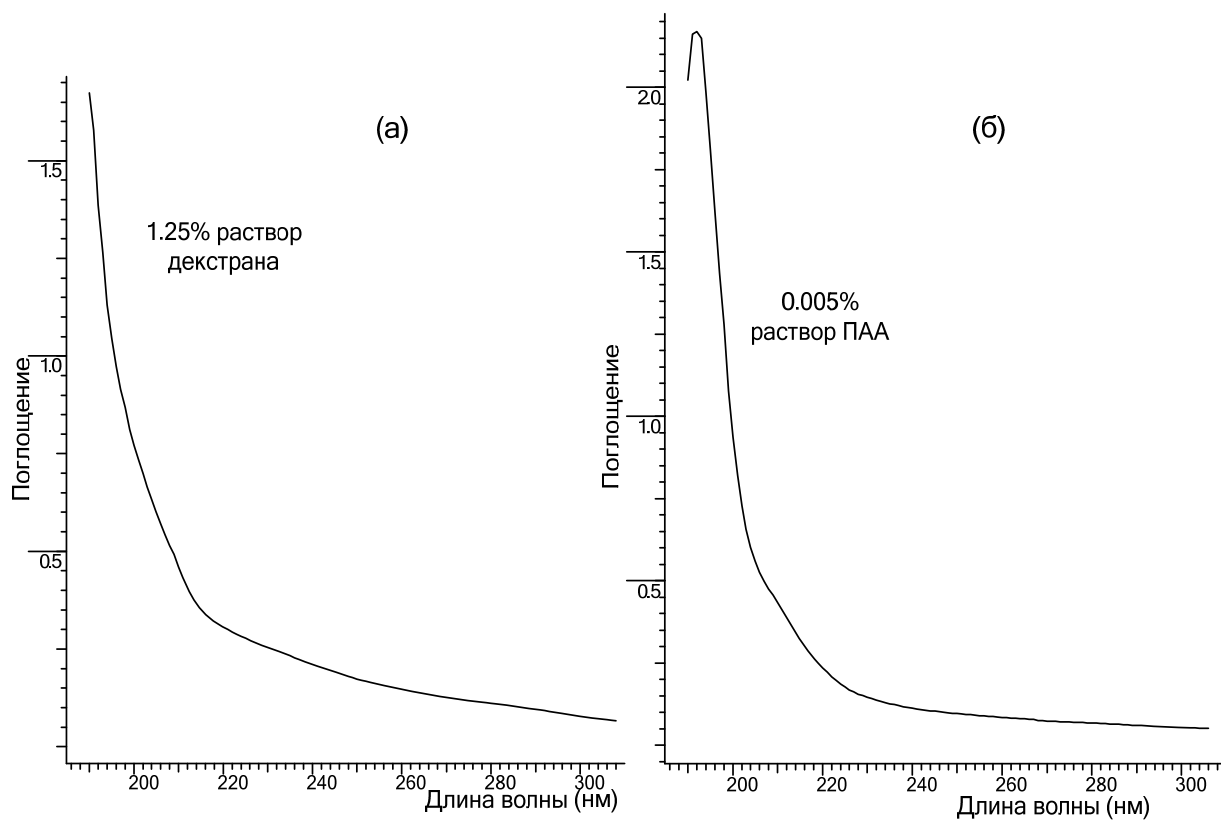


Рисунок 144 - УФ-спектры водного раствора декстрана (а) и полиакриламида (б).

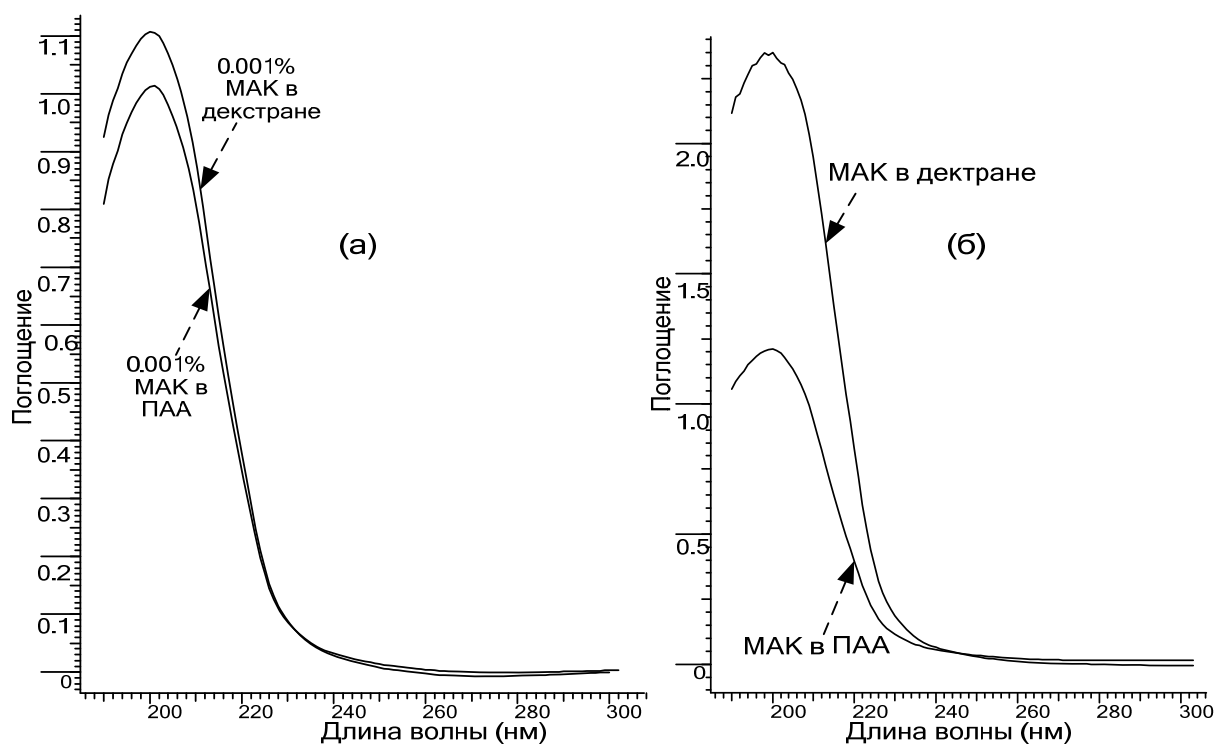


Рисунок 145 - УФ-спектры исходных растворов МАК в водных растворах декстрана и полиакриламида (а) и растворов отобранных проб после фазового разделения (б)

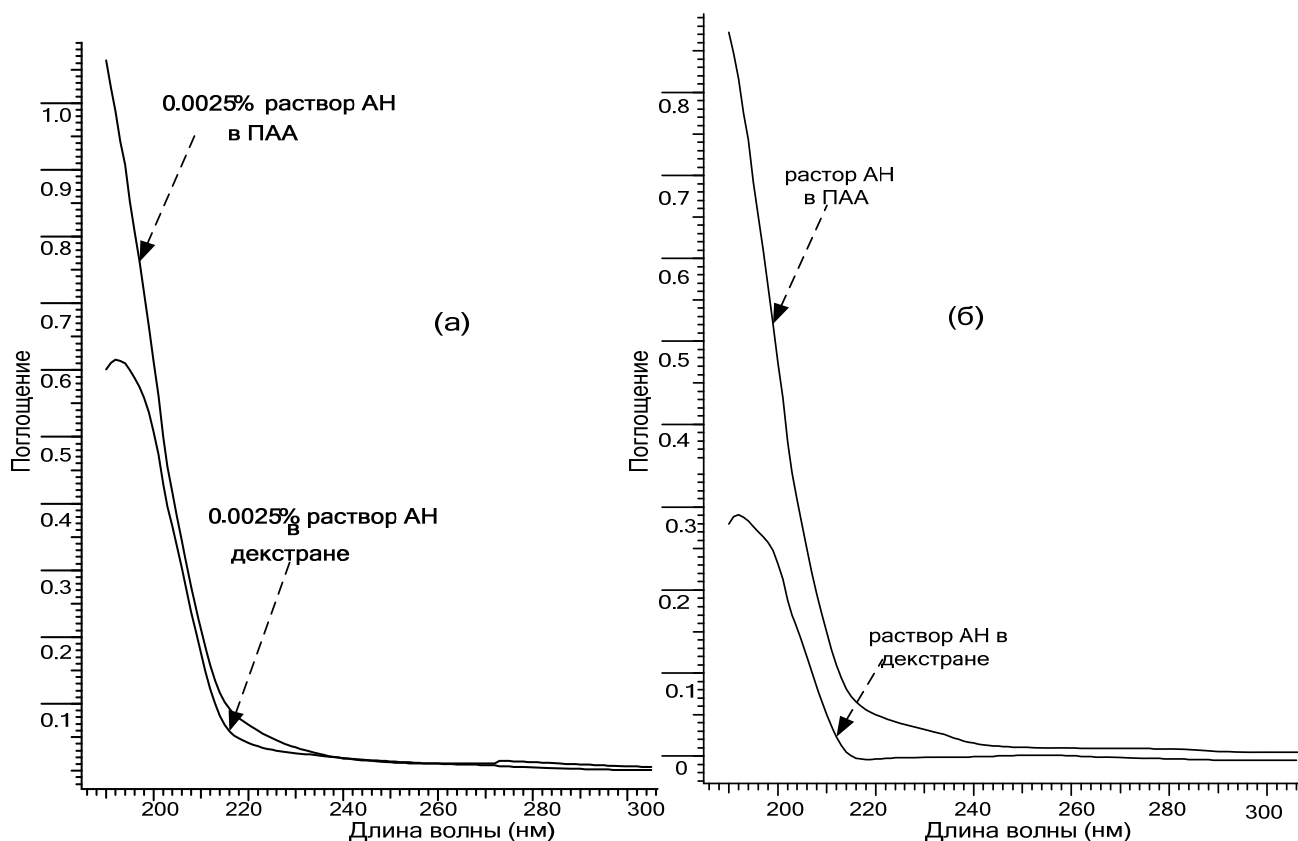


Рисунок 146 - УФ-спектры исходных растворов АН в водных растворах декстрана и полиакриламида (а) и растворов отобранных проб после фазового разделения (б)

Двухфазная система: водный раствор полиэтиленгликоля/водный раствор поливинилового спирта

Аналитическая длина волны для этой системы 218 нм . В уравнение (2) для определения коэффициентов экстинкции подставляли значения оптической плотности метакриловой кислоты, ПЭГ и ПВС при этой длине волны (рисунки 143а, 147):

$$\varepsilon_{\text{МАК}(218\text{нм})} = \frac{1.1 \cdot 100\%}{0.002\%} = 5.5 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{\text{ПЭГ}(218\text{нм})} = \frac{0.17 \cdot 100\%}{0.75} = 2.3 \cdot 10^1 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{\text{ПВС}(218\text{нм})} = \frac{0.4 \cdot 100\%}{1.0\%} = 4.0 \cdot 10^1 \text{ (л/г)}$$

Для системы акрилонитрил, ПЭГ и ПВС аналитическая длина волны 200 нм , а коэффициенты экстинкции равны соответственно (рисунки 143 б, 147):

$$\varepsilon_{АН(200\text{нм})} = \frac{0.74 \cdot 100\%}{0.0008\%} = 9.3 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{ПЭГ(200\text{нм})} = \frac{0.4 \cdot 100\%}{0.75} = 5.3 \cdot 10^1 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{ПВС(200\text{нм})} = \frac{0.8 \cdot 100\%}{1.0\%} = 8.0 \cdot 10^1 \text{ (л/г)}$$

Для определения концентрационного перераспределения акрилонитрила и метакриловой кислоты по фазам готовили отдельно 2,5 % раствор каждого из мономеров в водных растворах ПЭГ и ПВС 15 % и 20 % соответственно. Аналитические растворы для УФ спектроскопии готовили разведением исходных растворов МАК и АН в водном ПЭГ и ПВС в 2500 раз (рисунки 148, 149).

Практически не отличаются значения оптической плотности растворов МАК в водном ПВС и ПЭГ при аналитической длине волны 218 нм . $A_{МАК/ПВС}=0,402$ и $A_{МАК/ПЭГ}=0,39$. Вкладом ПВС и ПЭГ в поглощение при этой длине волны можно пренебречь.

При длине волны 200 нм оптическая плотность растворов АН в водном ПВС и ПЭГ составляет соответственно $A_{АН/ПВС}=1,28$ и $A_{АН/ПЭГ}=1,31$. И в этом случае вкладом среды можно пренебречь.

При смешении равных объемов 2,5 % раствора МАК в водном ПВС с 2,5 % раствором МАК в водном ПЭГ спустя трое суток образуется четко выраженная граница раздела фаз. Из каждой фазы (нижняя – раствор ПВС, верхняя – раствор ПЭГ) отбирали пробу раствора 1мл и готовили аналитические растворы для УФ спектроскопии (рисунок 148). Разбавление отобранной пробы эквивалентно разбавлению растворов до смешения, то есть их разбавили в 2500 раз.

В отличие от других двухфазных систем, в этой конкретной не происходит заметного перераспределения метакриловой кислоты между фазами. Значения

оптических плотностей в фазах после смешения и последующего расслоения составляют 0,23 и 0,25 ед. в ПВС фазе и в ПЭГ фазе соответственно.

Аналогично определяли перераспределение акрилонитрила. Для этого смешивали равнообъемный 2,5 % раствор АН в водном ПВС с 2,5 % раствором АН в водном ПЭГ. После фазового разделения из каждой фазы отбирали пробу раствора 1мл и готовили растворы для УФ спектроскопии (рисунок 149). Для этого отобранную пробу разбавляли в 2500 раз.

После смешения растворов выраженного перераспределения акрилонитрила по фазам не происходит. Значения оптических плотностей при аналитической длине волны 200 нм составляют 1,13 и 1,19 ед. в ПВС фазе и ПЭГ соответственно.

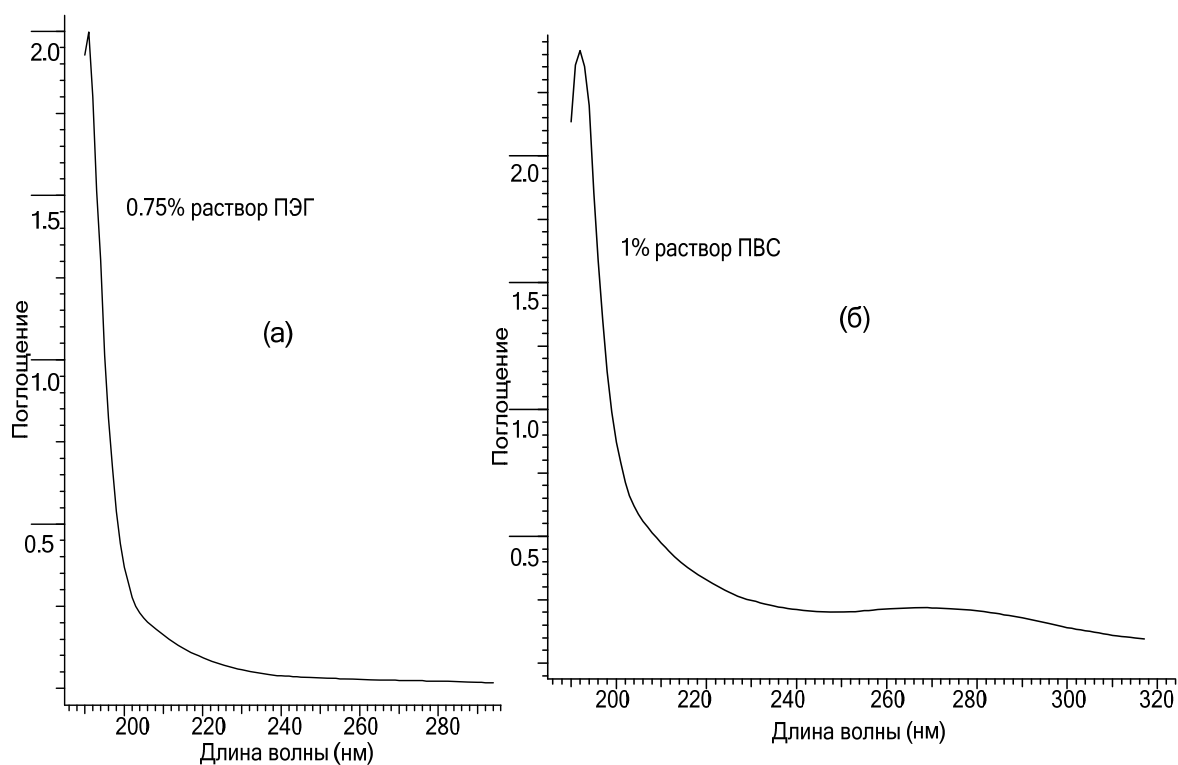


Рисунок 147 - УФ-спектры водного раствора полиэтиленгликоля (а) и поливинилового спирта (б)

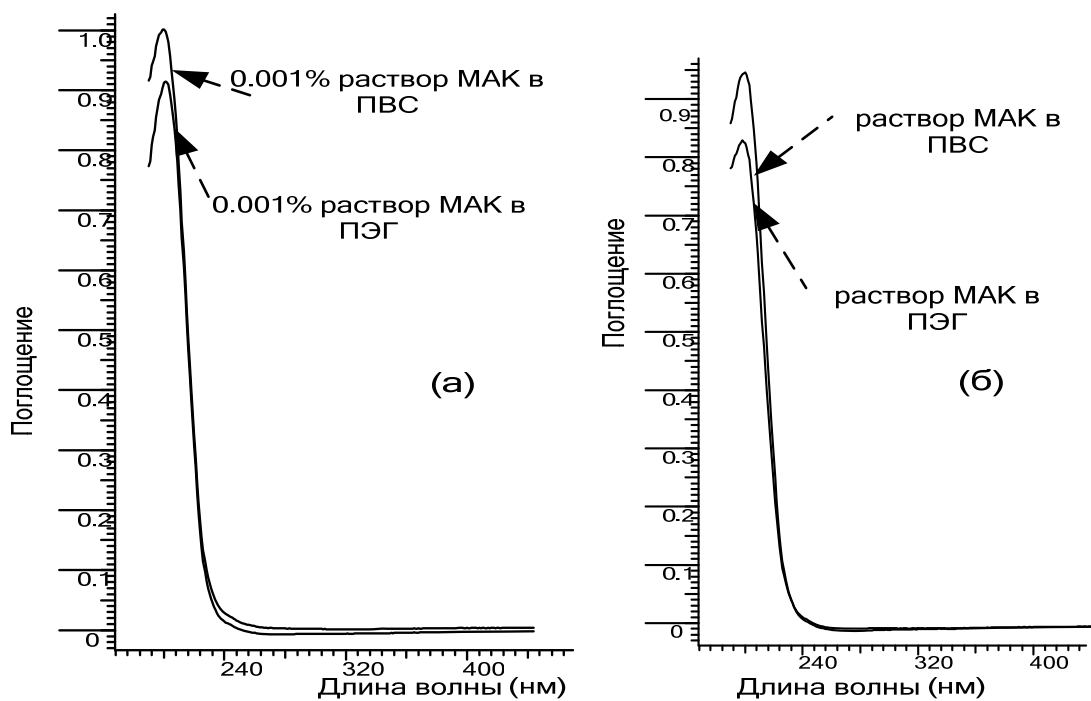


Рисунок 148 - УФ-спектры исходных растворов МАК в водных растворах ПВХ и ПЭГ (а) и растворов отобранных проб после фазового разделения (б)

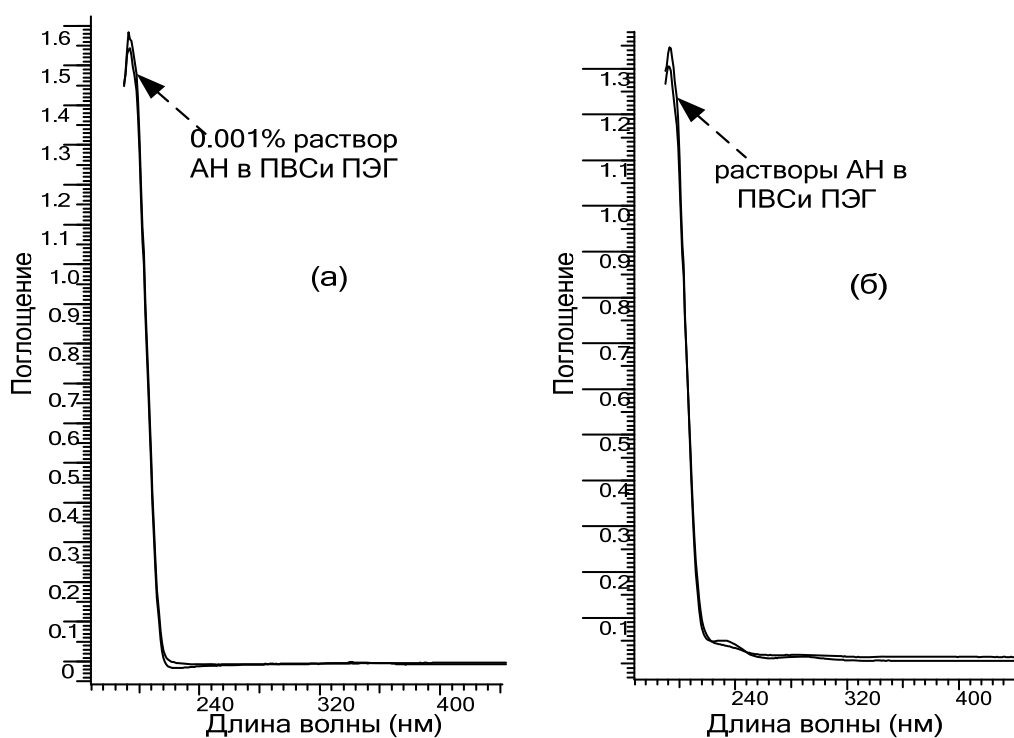


Рисунок 149 -УФ-спектры исходных растворов АН в водных растворах ПВХ и ПЭГ (а) и растворов отобранных проб после фазового разделения (б)

*Двухфазная система «водный раствор поливинилпирролидона/водный
раствор карбоксиметилцеллюлозы»*

В уравнение (2) для определения коэффициентов экстинкции подставляли значения оптической плотности при 210 нм для метакриловой кислоты, КМЦ и ПВП (рисунки 143 а, 150):

$$\varepsilon_{МАК(218нм)} = \frac{1.1 \cdot 100\%}{0.002\%} = 5.5 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{ПВП(218нм)} = \frac{0.15 \cdot 100\%}{0.002\%} = 7.5 \cdot 10^3 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{КМЦ(218нм)} = \frac{0.05 \cdot 100\%}{0.05\%} = 1.0 \cdot 10^2 \text{ (л/г)}$$

При аналитической длине волны 200 нм определяли коэффициент экстинкции ε акрилонитрила, ПВП и КМЦ (рисунки 143 б, 150):

$$\varepsilon_{АН(200нм)} = \frac{0.74 \cdot 100\%}{0.0008\%} = 9.3 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{ПВП(200нм)} = \frac{0.89 \cdot 100\%}{0.002\%} = 4.5 \cdot 10^4 \text{ (л/г)}$$

$$\varepsilon_{КМЦ(200нм)} = \frac{0.37 \cdot 100\%}{0.05\%} = 0.7 \cdot 10^3 \text{ (л/г)}$$

Для определения концентрационного перераспределения акрилонитрила и метакриловой кислоты по фазам готовили отдельно 2,5 % раствор каждого из мономеров в водных растворах ПВП и КМЦ (30 и 0,5 % соответственно). Аналитические растворы для снятия УФ спектроскопии готовили разбавлением исходных растворов мономеров в водном растворе ПВП и КМЦ в 10000 раз (рисунки 151, 152).

При аналитической длине волны 200 нм значения оптических плотностей растворов АН в водном ПВП и КМЦ составляют $A_{АН/ПВП}=1,22$ и $A_{АН/КМЦ}=0,27$ соответственно (рисунок 151). Разница в величинах связана со вкладом ПВП в поглощение аналитического раствора АН в ПВП (0,95 ед). Для дальнейших расчетов эту разницу вычитали из суммарного поглощения.

При смешении равнообъемных 2,5 % раствора АН в водном ПВП с 2,5 % раствором АН в водном КМЦ спустя трое суток образуется четко выраженная граница раздела фаз. Из каждой фазы (нижняя – раствор ПВП, верхняя – раствор КМЦ) отбирали пробу раствора 1мл и готовили растворы для УФ спектроскопии. Для этого готовили разведения. Разведение пробы делали таким же, как у растворов до смешения, то есть в 10000 раз.

После смешения растворов происходит перераспределение акрилонитрила между фазами. Значения оптических плотностей при аналитической длине волны 200 нм составляют 1,06 и 0,22 ед. в ПВП фазе и КМЦ соответственно. С учетом вклада ПВП в поглощение АН значение $A_{АН/ПВП}$ составляет 0,11ед. Таким образом, концентрация АН в КМЦ фазе в 2 раза больше, чем в ПВП фазе. Необходимо отметить, что ПВП образует нерастворимый интерполимерный комплекс с акрилонитрилом, и нижняя фаза после разделения представляла собой смесь раствора АН в ПВП и осадка интерполимерного комплекса АН с ПВП. Вследствие этого в УФ определении учитывалась только концентрация акрилонитрила в растворе, несвязанного в интерполимерный комплекс. Истинную концентрацию акрилонитрила после перераспределения между фазами вычисляли с учетом АН выпавшего в осадок. Общий коэффициент перераспределения АН составил $K_p=20$, т.е. акрилонитрил практически полностью находится в ПВП фазе в виде интерполимерного комплекса.

При аналитической длине волны 210 нм для растворов МАК в водном ПВП и КМЦ значения оптических плотностей составляют $A_{МАК/ПВП}=0,61$ и $A_{МАК/КМЦ}=0,1$ ед (рисунок 152). Это объясняется тем, что вклад ПВП в поглощение МАК составляет 0,5 ед. Из спектра раствора ПВП (разбавление в 10000 раз) видно, что $A_{ПВП}=0,51$.

При смешении равнообъемных 2,5 % раствора МАК в водном ПВП с 2,5 % раствором МАК в водном КМЦ так же, как и в других случаях, образуется граница раздела фаз, однако отбор пробы проводили только из верхней фазы КМЦ. В нижней фазе ПВП образуется нерастворимый осадок интерполимерного комплекса с метакриловой кислотой.

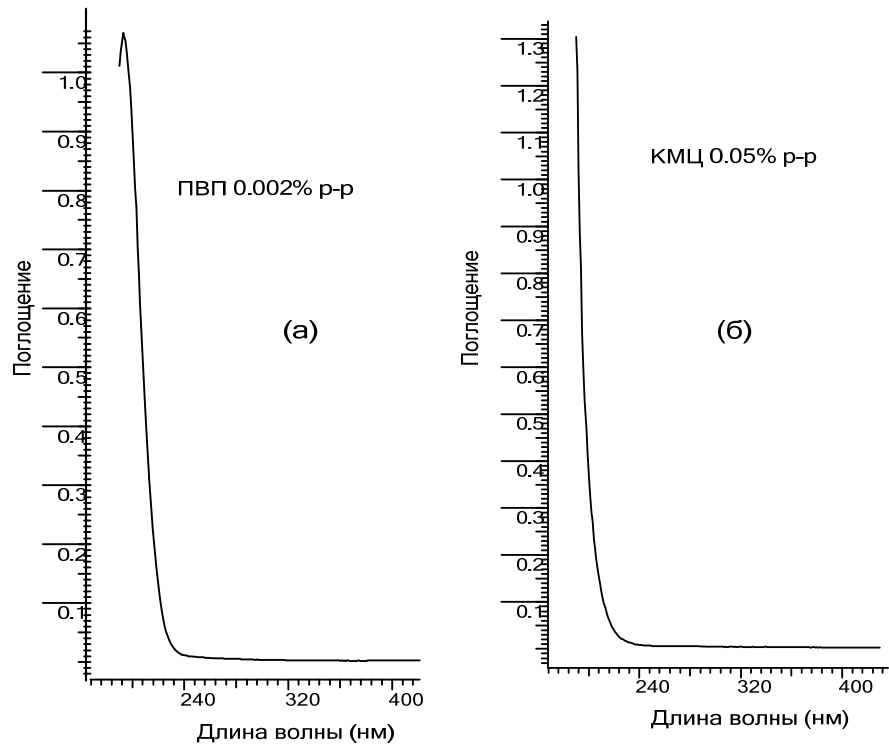


Рисунок 150 - УФ-спектры водного раствора поливинилпирролидона (а) и карбоксиметилцеллюлозы (б)

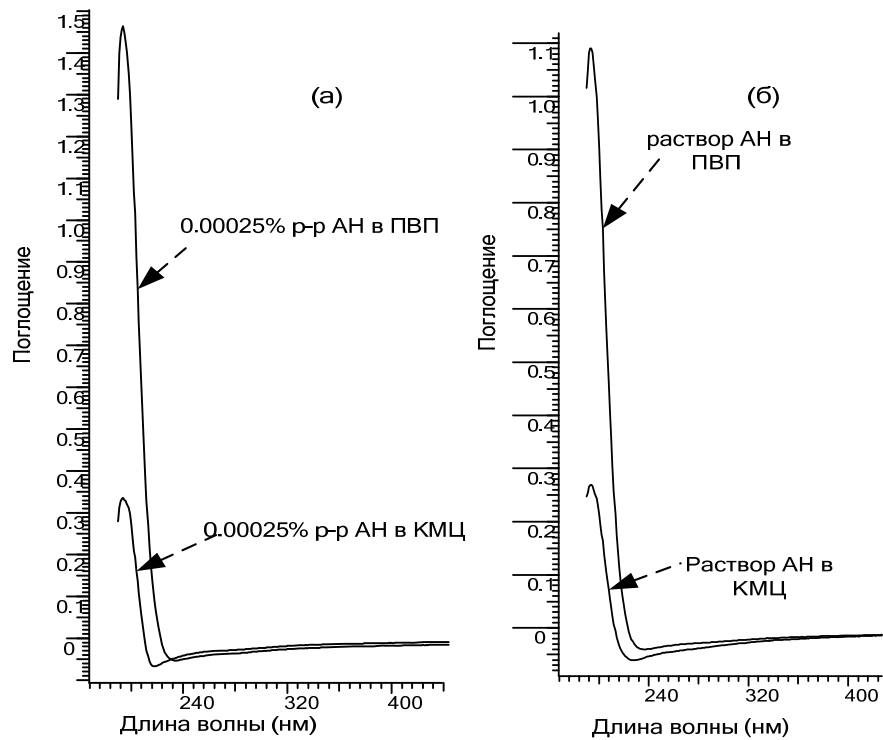


Рисунок 151 - УФ-спектры исходных растворов АН в водных растворах ПВП и КМЦ (а) и растворов отобранных проб после фазового разделения (б)

Пробу разводили в 10000 раз. При аналитической длине волны 210 нм $A_{\text{МАК/КМЦ}} = 0,13 \text{ ед.}$ С учетом содержания МАК в осадке, коэффициент распределения составил $K_p = 20$ в фазе ПВП. Таким образом, метакриловая кислота практически полностью содержится в фазу ПВП в виде интерполимерного комплекса.

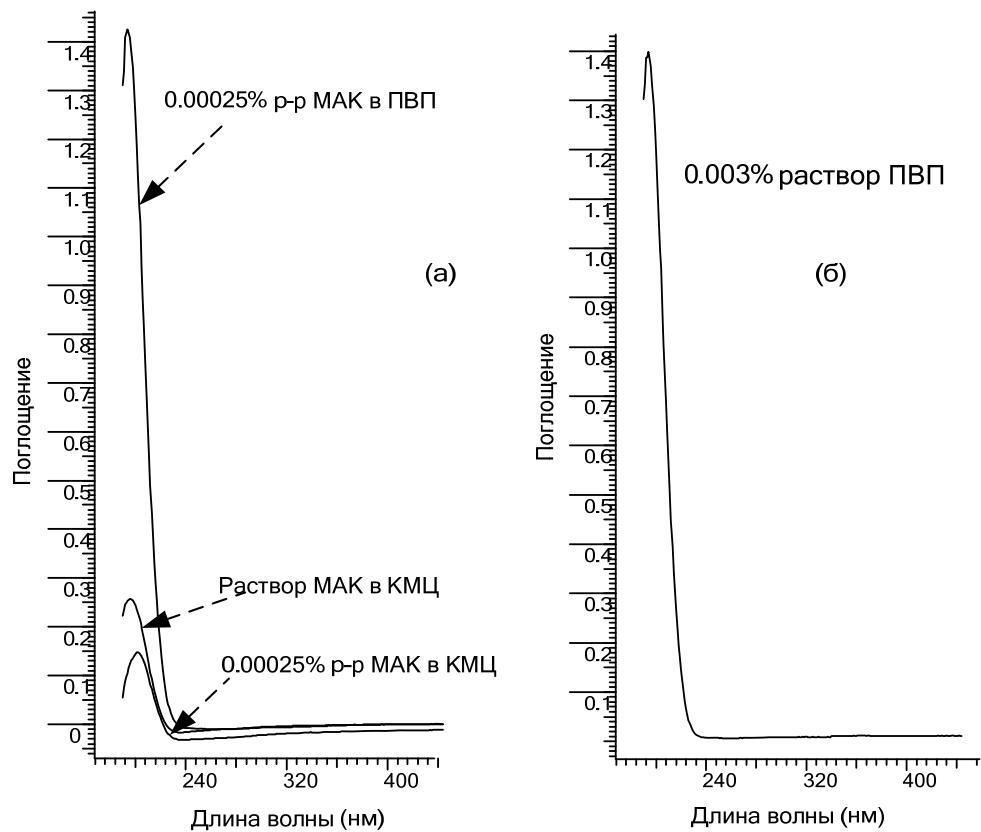


Рисунок 152 - УФ-спектры исходных растворов метакриловой кислоты в водных растворах ПВП и КМЦ, раствора отобранной пробы из фазы КМЦ (а) и 0.003% раствора ПВП (б)

3.3.3 Метод количественного определения относительного содержания

последовательностей звеньев АН, МАК и имидных звеньев в сополимере с

использованием метода ЯМР ^{13}C спектроскопии

В работе использовали спектры ЯМР ^{13}C снятые в неколичественных режимах с короткими промежутками между сканами не предусматривающими корректное интегрирование и сравнение сигналов разнородных углеродных атомов. Поэтому при количественном анализе ЯМР ^{13}C спектров этого типа исходили из допущения, что интегральная интенсивность сигналов однотипных углеродных атомов соответствует их относительному количественному содержанию в сополимере. При этом сравнивали интенсивности сигналов карбонильных углеродов $\text{C}=\text{O}$ различных последовательностей звеньев между собой, а также относительные интенсивности сигналов углеродов нитрильных групп CN между собой. Интенсивности сигналов карбонильных групп с нитрильными не сравнивали. Корректность допущения проверяли независимым методом ИК спектроскопии на модельных соединениях.

Расчет количественного содержания последовательности звеньев ННН в сополимере

По данным ИК спектроскопии состав анализируемого сополимера АН:МАК=1:1,9 (мольн.) (60 % конверсии), что соответствует мольному содержанию звеньев в сополимере 34 % АН и 66 % МАК.

Интегральные интенсивности сигналов I_i последовательностей звеньев, содержащих нитрильные группы в исследуемом сополимере представлены в таблице 52

I_1 - нормализованная интенсивность сигналов углеродов нитрильных групп относительно пика $\delta_{\text{C}}=120,6-121,7$ м.д., отвечающего последовательности ННН.

$\Sigma I = 1 + 0.69 + 2.2 = 3.89$ -общая интегральная интенсивность сигналов углеродов нитрильных групп, чему соответствует 0.34 моля нитрильных групп в сополимере.

$N_i = I_i \cdot 0.34 / \Sigma I$ - содержание последовательности звеньев КНК, КНН и ННН в мольных долях (таблица 29)

Таблица 52 - Относительное содержание триадных последовательностей звеньев с нитрильными группами в сополимере АН-МАК, полученном при 60 % конверсии в реакции

Последовательности звеньев*	δ_C , м.д.	I (усл. ед.)	I_1 (усл.ед.)	N(мольн.доля)
КНК	123,3	1,00	0,45	0,09
КНН	122,7	0,69	0,31	0,06
ННН	120,6-121,7	2,2	1,0	0,19

* обозначено на рисунке 153

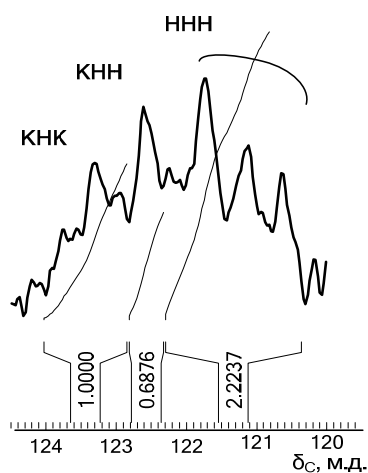


Рисунок 153 - Область сигналов атомов углерода нитрильных групп в ЯМР ^{13}C спектре сополимера АН-МАК при 60 % конверсии

*Расчет количественного содержания блоков гомополимера акрилонитрила
Н* в сополимере АН-МАК при высоких степенях конверсии*

Расчет относительного содержания блоков гомополимера АН определяли, исходя из отношения интегральных интенсивностей сигнала углерода нитрильной группы гомополимера $\delta_C=120$ м.д. к общей интегральной интенсивности последовательности всех триад в области от 120,6 до 123,7 м.д.

Определенный методом ИК спектроскопии состав сополимера, полученного при высокой конверсии (выше 85 %) АН:МАК=1:0,8(мольн.), что соответствует мольному содержанию звеньев в сополимере 56 % АН и 44 % МАК.

Интегральная интенсивность сигналов последовательностей звеньев I_i в статистическом сополимере и интенсивность сигнала блоков гомополимера акрилонитрила Н* представлены в таблице 53.

I_1 - нормализованная интенсивность сигналов углеродов относительно пика $\delta_C=121,7$ м.д., отвечающего последовательности ННН.

$\sum I = 1 + 1.15 + 2.62 + 1.94 = 6.71$ -общая интегральная интенсивность сигналов углеродов нитрильных групп, чему соответствует 0.56 моля нитрильных групп в сополимере.

$N_i = I_i * 0.56 / \sum I$ - содержание последовательности звеньев в мольных долях представлены в таблице 53.

Таблица 53 - Относительное содержание триадных последовательностей звеньев с нитрильными группами в сополимере АН-МАК полученном при высокой конверсии в реакции

Последовательности Звеньев*	δ_C , м.д.	I (усл. ед.)	I_1 (усл.ед.)	N(мольн.доля)
КНК	123,7	1,00	0,38	0,08
КНН	122,5	1,15	0,44	0,10
ННН	121,7	2,62	1,00	0,22
Н*	119,6-120,2	1,94	0,74	0,16

* обозначено на рисунке 154

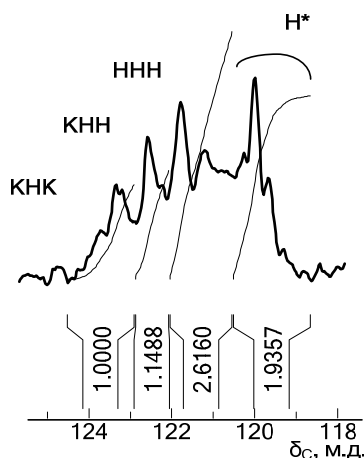


Рисунок 154 - Область сигналов атомов углерода нитрильных групп в ЯМР ^{13}C спектре сополимера АН-МАК при 85 % конверсии

Расчет количественного содержания последовательностей, содержащих карбоксильные и имидные звенья

В спектре (рисунке 155) имеется сигнал $\delta_{\text{C}}=179,5-179,9$, представляющий собой суперпозицию сигналов карбонильных углеродов имидных циклов и сигналов триад ККК в статистическом сополимере.

Для более точного отнесения положения сигналов и расчета относительного содержания имидных циклов в сополимер добавляли равновесное количество внешнего стандарта – гомополимера полиметакриловой кислоты. Добавка приводит к росту сигналов 179,12 и 179,9 м.д. В обоих спектрах, как в сополимера без стандарта, так и в спектре смеси с гомополимером полиметакриловой кислоты, сигналы $\delta_{\text{C}}=179,12$ и 179,9 м.д. нормализовали относительно интегральной интенсивности сигнала $\delta_{\text{C}}=177,7$ м.д., отвечающего последовательности ККН (таблица 54).

Сигнал 179,1 м.д. представляет собой половину дублета сигнала карбонильных групп последовательности ККК в сополимере. Вторая часть дублета перекрывается с сигналом 179,9 м.д. углеродов карбонил имидных групп. Разница интенсивности сигналов 179,9 м.д. и 179,1 м.д. соответствует интегральной интенсивности сигналов углеродов карбонильных групп имидных фрагментов. Введение в смесь внешнего стандарта – равновесного количества

гомополимера полиметакриловой кислоты не влияет на разницу интенсивностей этих сигналов (рисунок 155)

Как указано ранее, по данным ИК спектроскопии состав сополимера полученного при 60 % конверсии АН:МАК =1:1,9 (мольн.), что соответствует мольному содержанию звеньев в сополимере 34 % АН и 66 % МАК, разница сигналов $I_{1(1\text{спектр})}-I_{1(2\text{спектр})}$ нормализованных к пику $\delta_C=177,7$ м.д. составляет 0,19 и 0,18 условных единиц интегральной интенсивности. Таким образом, пик 179,9 м.д. в ЯМР ^{13}C спектре содержит 0,53 единиц имида и 0,47 единиц триады ККК кислоты.

Общая интегральная интенсивность сигналов карбонильных групп кислоты составляет $\sum I = 0.47 + 0.47 + 2.8 + 0.85 = 4.85$, чему соответствуют 0,66 моля кислотных групп в сополимере.

Содержание звеньев в сополимере в мольных долях рассчитывали по формуле $N_i = I_i \cdot 0,66 / \sum I$.

$$N_{\text{НКН}} = 0.85 \cdot 0.66 / 4.58 = 0.12$$

$$N_{\text{ККН}} = 2.8 \cdot 0.66 / 4.58 = 0.4$$

$$N_{\text{ККК}} = 0.94 \cdot 0.66 / 4.58 = 0.14$$

$$N_{\text{имид}} = 0.53 \cdot 0.66 / 4.58 = 0.076 *$$

* с учетом того, что имидное звено содержит две карбонильные группы, мольная доля имидных звеньев 0,04. Результаты расчетов представлены в таблице 54.

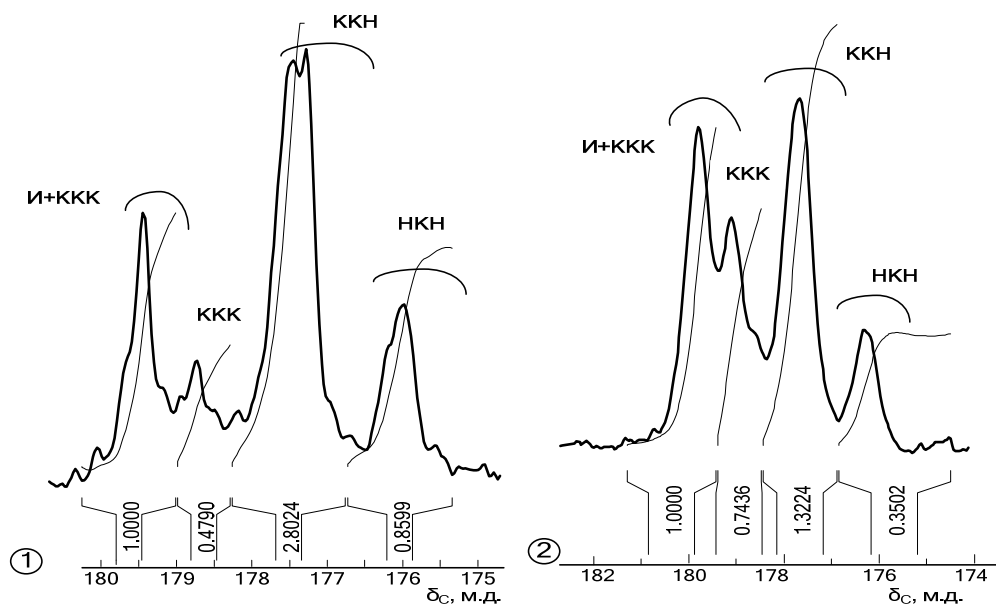


Рисунок 155 - Область сигналов атомов углерода карбоксильных групп в ЯМР ^{13}C спектре сополимера АН-МАК при 60 % конверсии—(1) и равновесовой смеси этого же сополимера с внешним стандартом □(2)

Таблица 54 - Содержание последовательностей звеньев в сополимере АН-МАК-имид

Послед. Звеньев	δ_{C} , м.д.	Интегральная интенсивность сигналов (усл. ед.)				N(мольн. доля)
		I	I ₁	I	I ₁	
		Рисунок 155 (1)		Рисунок 155 (2)		
НКН	176,2	0,68	0,30	0,35	0,26	0,12
ККН	177,7	2,80	1,00	1,32	1,00	0,40
ККК	179,2	0,48	0,17	0,74	0,57	0,14
ККК+И	179,9	1,00	0,36	1,00	0,75	0,14+0,04

И-имидное звено

3.3.4 Методика расчета предельной степени внутримолекулярной имидизации по данным ИК-спектроскопии

Метод описан на примере неимидзованного сополимера с мольным соотношением звеньев АН:МАК=1:1,2. Предварительно определяли содержание нитрильных групп в сополимере. Для этого проводили лоренцевскую аппроксимацию ИК-спектров образцов сополимера с помощью программы ACDLabs 10 (рисунок 156).

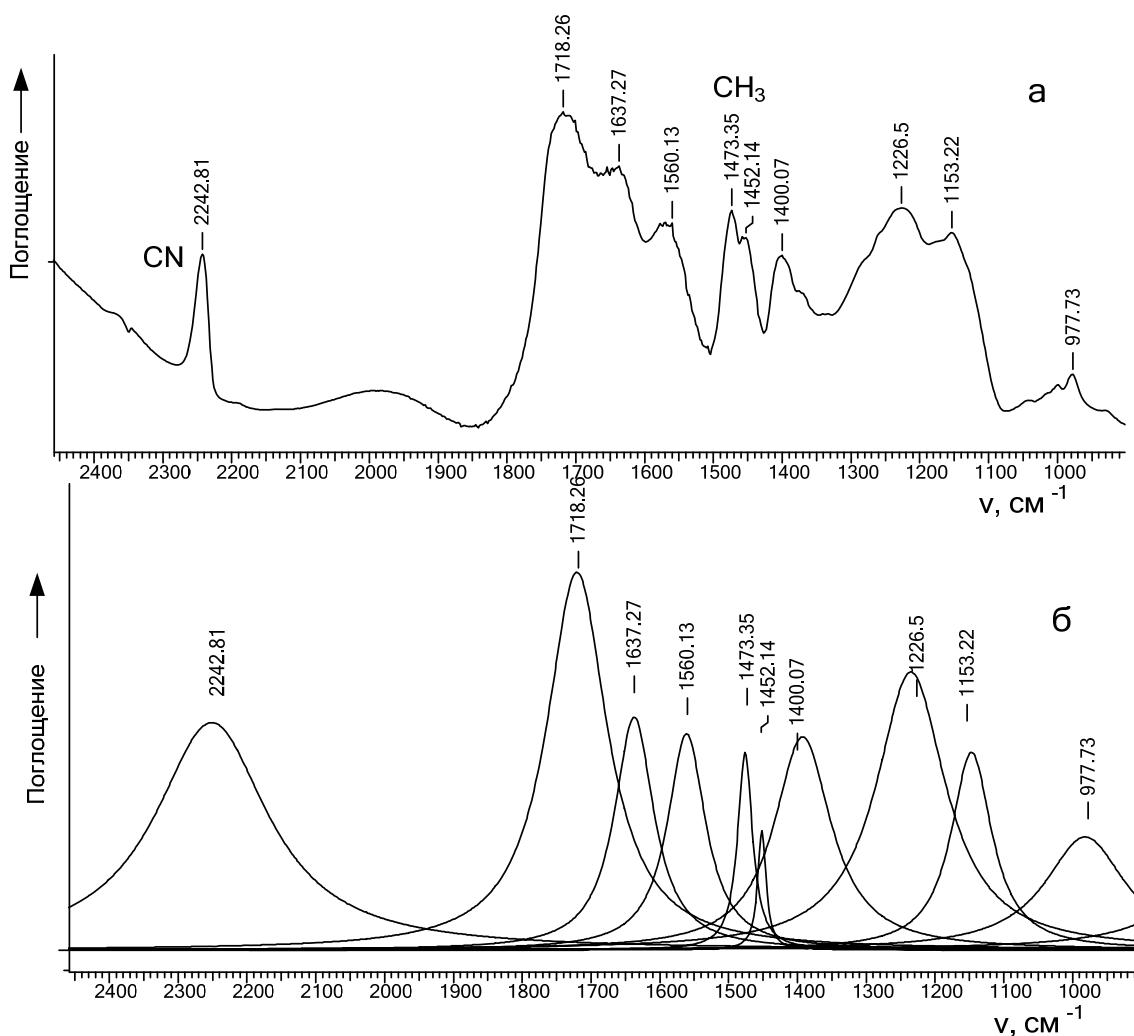


Рисунок 56 - ИК-спектр исходного неимидзованного сополимера (а) и аппроксимация спектра Лоренцевскими кривыми (б)

Содержание нитрильных групп определяли как отношение интенсивностей характеристических полос поглощения CN (2244 см^{-1}) группы акрилонитрильного фрагмента к полосе поглощения CH_3 (1477 см^{-1}) группы фрагмента метакриловой кислоты. Для этого вычисляли среднее значение содержания нитрильных групп

$$\sum_{i=1}^k \frac{x_0}{k} = 1,056 \text{ при обработке } k \text{ спектров исходного сополимера. Аналогично}$$

проводили обработку ИК-спектров сополимера после термолиза и определяли среднее значение содержания нитрильных групп в термолизованном сополимере

$$\sum_{i=1}^n \frac{x_T}{n} = 0,73.$$

Предельную степень имидизации γ_i (мол. %) определяли по формуле:

$$\gamma_i = 100 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n x_T / n}{\sum_{i=1}^k x_0 / k} \cdot 100\% \right) = 100 - (0,73 / 1,056 \cdot 100) = 31 \text{ (мол. \%)}.$$

3.3.5 Определение мольного соотношения звеньев АН:МАК в

сополимере титрометрическим методом и содержания карбоксильных групп

в сополимерах СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН

Навеску полимера (0,1 г) растворяли в 10 мл ДМФА и титровали 0,1 Н водным раствором КОН, используя в качестве индикатора фенолфталеин. Каждый образец пробы титровали до трех сходящихся результатов, далее определяли их среднее значение.

Мольное количество звеньев МАК рассчитывали по формуле:

$$n_{\text{МАК}} = N_{\text{КОН}} \cdot V_{\text{КОН}} \cdot 10^{-3}$$

Где $N_{\text{КОН}}$ и $V_{\text{КОН}}$ - нормальность раствора щелочи и средний объем щелочи, пошедший на титрование навески сополимера (мл).

Мольное количество звеньев акрилонитрила рассчитывали по формуле:

$$n_{АН} = \frac{m - n_{МАК} \cdot 86}{53} \quad (3.8)$$

Где m -масса навески сополимера (г). $M_{АН}=53$ г/моль, $M_{МАК}=86$ г/моль.

Содержание карбоксильных групп в сополимерах СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН определяли с помощью прямого титрования раствора сополимера в ДМФА.

Навеску полимера растворяли в ДМФА и титровали 0,1 Н водным раствором NaOH, используя в качестве индикатора фенолфталеин. Каждый образец пробы титровали до трех сходящихся результатов, далее определяли их среднее значение.

Содержание карбоксильных групп определяли по формуле:

$$X_{\text{-COOH}} = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot N_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{NaOH}}}{m} \quad (3.9)$$

где V_{NaOH} - средний объем щелочи, пошедший на титрование навески сополимера (мл);

N_{NaOH} – нормальность раствора щелочи;

m – масса навески полимера (г);

$M_{\text{NaOH}} = 40$ г/моль – молекулярная масса NaOH

3.3.6 Метод определения содержания имидных звеньев в

термолизованном сополимере СПЛ-КА по потере массы при термолизе

10 навесок по $1 \pm 0,001$ г исследуемого сополимера, предварительно высушенного в вакууме до постоянной массы помещали в предварительно термостатированный термошкаф в бюксах с открытыми крышками. Термолиз

проводили при 120, 140, 160 и 180 °С. Температуру поддерживали с точностью до $\pm 0,2$ °С. Через каждые 20 мин термолиза извлекали по одному образцу, охлаждали в эксикаторе и взвешивали.

Несмотря на предварительную тщательную сушку, без нагревания и риска преждевременной имидизации полностью от адсорбированной воды избавиться не удастся, поэтому удельную потерю массы за счет имидизации и ангидризации рассчитывали с учетом содержания воды в исходном сополимере по формуле:

$$\omega = \frac{\frac{\Delta m}{m_0} - \omega_b}{1 - \omega_b}, \quad (3.10)$$

где ω – удельная потеря массы при отверждении в пересчете на 1 г сухого сополимера;

Δm – потеря массы образца после отверждения, г;

m_0 – масса образца до отверждения, г;

ω_b – удельное содержание воды в сополимере из расчета на 1 г влажного вещества, (рассчитывали по массе, которую теряет 1 г влажного сополимера после сушки при 100 °С в вакууме до постоянной массы).

Для оценки степени завершенности реакции текущую концентрацию имидных звеньев c_{CONHCO} в сополимере при неполной имидизации нормализовали к их предельно возможной концентрации для данного сополимера. Размерность полученной величины c_{CONHCO} (мол. %). Её вычисляли из отношения текущей удельной потери массы к предельной при длительном исчерпывающем термолизе за вычетом ангидризации по формуле.

$$c'_{\text{CONHCO}} = \frac{\omega}{0,125}, \quad (3.11)$$

где 0,125 – максимально возможная удельная потеря массы сухим сополимером при предельной имидизации (0,125 г на 1 г сухого сополимера).

Содержание имидных звеньев в любом термолизованном сополимере c'_{CONHCO} рассчитывали по формуле:

$$c'_{CONHCO} = \frac{c_{CONHCO}}{c_{CONHCO} + 2(100 - c_{CONHCO})} \quad (3.12)$$

3.3.7 Метод количественного определения содержания нитрильных групп в сополимерах СПЛ-КАН и СПЛ-КН в процессе гидролиза

Количество остаточных нитрильных групп в процессе гидролиза полиакрилонитрила устанавливали методом просвечивающей ИК спектроскопии по соотношению относительной высоты пиков валентных колебаний нитрильных групп 2246 см^{-1} и деформационных симметричных колебаний группы CH_2 основной цепи сополимера 1453 см^{-1} . Деконволюцию спектра проводили с применением гауссовых и лоренцевских аппроксимаций пиков с использованием программы ACDLabs 10.

Содержание нитрильных групп φ в процессе гидролиза находили как отношение относительной высоты пика групп CN в данный момент времени к относительной высоте пика групп CN в исходном полимере. Количество отобранных проб в каждой точке определяли из расчета попадания среднеарифметического значения содержания нитрильных групп в доверительный интервал 5 % с вероятностью не менее 95 %. По результатам параллельных экспериментов вычисляли среднеарифметическое значение содержания нитрильных групп $\bar{\varphi}$, стандартное отклонение s , коэффициент корреляции ν , доверительный интервал при доверительной вероятности 95 % δ и относительное отклонение Δ :

$$\bar{\varphi} = \frac{\sum_{i=1}^n \varphi_i}{n} \quad (3.13)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\varphi_i - \bar{\varphi})^2}{n-1}} \quad (3.14)$$

$$v = \frac{s}{\bar{\varphi}} \quad (3.15)$$

$$\delta = \frac{t_{0,95} s}{\sqrt{n}} \quad (3.16)$$

$$\Delta = \frac{\delta}{\bar{\varphi}}, \quad (3.17)$$

где φ_i – результат единичного вычисления содержания нитрильных групп в серии параллельных определений;

$t_{0,95}$ – критерий Стьюдента при доверительной вероятности 95%;

n – объем выборки.

Перед проведением расчетов кинетики процесса проверяли статистическую неразличимость выборочных дисперсий с использованием критерия Фишера F . Критерий F для выборок значений остаточного содержания нитрильных групп в данный момент времени и их содержания в предыдущий по порядку момент времени сравнивали с табличной величиной $F_{\text{табл}}$ при данных доверительной вероятности (95 %) и объеме выборок n_1 и n_2 . При $F < F_{\text{табл}}$ нуль-гипотеза о равенстве выборочных дисперсий подтверждается:

$$F = \frac{s_m^2}{s_{m-1}^2}, \quad (3.18)$$

где s_m^2 – дисперсия значения содержания нитрильных групп в момент времени m ;

s_{m-1}^2 – дисперсия значения содержания нитрильных групп в момент времени $m-1$.

Существенность отличия в значениях содержания нитрильных групп в разные моменты времени подтверждали, выполняя проверку равенства средних

выборочных совокупностей значений содержаний нитрильных групп в момент времени гидролиза, отличный от нуля, и в следующий за ним по порядку момент времени. Для этого вычисляли величину критерия Стьюдента t для объединенной выборочной совокупности и сравнивали ее с табличным значением при заданной доверительной вероятности (95 %) и объеме объединенной выборки. При $t > t_{\text{табл}}$ нуль-гипотезу отвергали и делали вывод о том, что гидролиз происходит, при $t < t_{\text{табл}}$ нуль-гипотезу о равенстве средних подтверждали, значит дальнейший гидролиз не происходит:

$$t = \frac{|\bar{\Phi}_m - \bar{\Phi}_{m-1}|}{\bar{s}} \times \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}, \quad (3.19)$$

где $\bar{\Phi}_m$ – среднее значение остаточного содержания нитрильных групп в момент времени m ;

$\bar{\Phi}_{m-1}$ – среднее значение начального содержания нитрильных групп в момент времени $m-1$;

n_1, n_2 – объемы выборок;

\bar{s} – стандартное отклонение объединенной выборки содержания нитрильных групп.

$$\bar{s} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_{m-1}^2 + (n_2 - 1)s_m^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (3.20)$$

Далее рассчитывали кинетику гидролиза.

3.3.8 Способ определения содержания ангидридных звеньев после термолиза сополимеров СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН

Содержание ангидридных звеньев рассчитывали способом ИК-спектроскопии с использованием метода внутренних стандартов. Измеряли относительную интенсивность полос поглощения колебаний СОС групп ангидрида при 1020 см^{-1} по отношению к полосе поглощения деформационных колебаний CH_2 групп основной цепи сополимера при 1452 см^{-1} . Анализ проводили с использованием метода деконволюции спектров. Разделение пиков проводили с применением гауссовых и лоренцевых форм описания интенсивностей пиков с использованием программы ACDLabs 10 [24].

3.3.9 Способ количественного определения содержания альдегидных групп в диальдегидполисахаридах методом обратного иодометрического титрования

Степень окисления полученных диальдегидполисахаридов определяли методом обратного иодометрического титрования заместителей.

Методика титрования заместителя основана на прибавлении к анализируемому раствору избытка вспомогательного реагента, с которым определяемое вещество вступает в стехиометрическую реакцию. В результате образуется эквивалентное по отношению к анализируемому веществу количество нового соединения, которое называют заместителем. Заместитель оттитровывают прямым титрованием рабочим раствором тиосульфата натрия.

Четыре навески диальдегидполисахарида по 20 мг взвешенные с точностью до 0,1 мг растворяли в 10 мл 0,1 н NaOH каждую, перемешивали 5 минут,

прибавляли по 20 мл 0,01 н раствора I2 и перемешивали еще 30 минут, затем добавляли по 12 мл 0,1 н раствора HCl и оттитровывали 0,01 н раствором Na2S2O3 до бледно-соломенного цвета. В каждую пробу добавляли по 2 мл раствора крахмала и титровали голубой раствор до обесцвечивания [345, 349, 351].

Степень окисления $\gamma_{ок}$ рассчитывали по формуле 3.21:

$$\gamma_{ок} = \frac{V(Na_2S_2O_3) \cdot N'(Na_2S_2O_3) \cdot 24.7 \cdot 10^3}{2g} \quad (3.21)$$

Где:

$$N' = \frac{V(I_2) \cdot N(Na_2S_2O_3)}{V'(Na_2S_2O_3)_{контр}} \quad (3.22)$$

$V'(Na_2S_2O_3)_{контр}$ – поправочный коэффициент, полученный путем титрования тиосульфата натрия йодом;

$$V(Na_2S_2O_3) = V(Na_2S_2O_3)_{хол.} - V(Na_2S_2O_3)_{контр} \quad (3.23)$$

$V(Na_2S_2O_3)_{хол.}$ – объем, пошедший на титрование не окисленного полисахарида тиосульфатом натрия (холостой опыт);

$V(Na_2S_2O_3)_{контр}$ – объем, пошедший на титрование диальдегидполисахарида тиосульфатом натрия;

g – навеска полимера.

3.3.10 Метод определения скорости выхода оксипролина при

ферментативном гидролизе коллагенсодержащих полиакрилимидных

материалов

Исследования скорости биodeградации коллагенсодержащих полиакрилимидных материалов *in vitro* проводили методом, разработанным с

использованием ГОСТ 23041-78. Он основан на определении скорости выхода оксипролина из образца при его ферментативном гидролизе коллагеназой.

Построения градуировочного графика:

1. Приготовление цитрат-ацетатного буфера (рН=6,0).

50 г моногидрата лимонной кислоты, 23,6 г гидроксида натрия и 146,1 г тригидрата ацетата натрия помещали в мерную колбу, объемом 1 л и добавляли дистиллированную воду до метки.

1000 мл полученного раствора последовательно смешивали с 200 мл дистиллированной воды и 300 мл 1-пропанола. Полученный раствор устойчив при хранении в холодильнике в течение нескольких недель.

2. Приготовление раствора хлорамина-Т.

К 10 мл раствора, содержащего 1,41 г тригидрата N-хлор-п-толуолсульфамида натрия (хлорамина-Т) последовательно добавляли 10 мл 1-пропанола и 80 мл цитратно-ацетатного буферного раствора. Раствор готовили непосредственно перед использованием.

3. Приготовление цветного реактива.

10,0 г перекристаллизованного п-диметиламинобензальдегида растворяли в 35 мл 60 %-ного раствора хлорной кислоты. К полученному раствору медленно добавляли 65 мл изопропанола. Этот раствор готовили в день использования.

4. Приготовление основного раствор L-гидроксипролина для последующих разведений.

Навеску 300 ± 1 мг гидроксипролина помещали в мерную колбу на 100 мл, добавляли одну каплю раствора соляной кислоты и разбавляли водой до 100 мл. Раствор устойчив при хранении в течение 1 месяца при 4 °С.

5. Готовили разведения основного раствора и получали соответственно концентрации L-гидроксипролина 0,05; 0,1; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 и 3,0 мг/мл.

6. 4,00 мл раствора каждой концентрации (0,05; 0,1; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 и 3,0 мг/мл.) переносили в пробирки и добавляли в каждую по 2 мл реактива хлорамина-Т, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 20 ± 1 мин.

7. Добавляли в аналитические пробирки по 2,00 мл цветного реактива, тщательно перемешивали и закрывали алюминиевой фольгой.

8. Пробирки быстро переносили на водяную баню с температурой 60 ± 5 °С и нагревали в течение 20 ± 1 мин.

9. Охлаждали пробирки под струей холодной воды не менее 3 минут.

10. Измеряли оптическую плотность аналитического раствора при длине волны 558 нм не позднее, чем через 30 минут.

11. Вычитали оптическую плотность контрольного раствора и строили градуировочный график.

Определение скорости биодegradации:

12. Приготовление кальцийсодержащего трис-буфера.

2,43 г трисгидроксиметиламинометана растворяли в 100 мл воды. 25 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 100 мл, прибавляли 40 мл раствора 0,1 М HCl, 0,111 г хлорида кальция CaCl_2 и 2,34 г хлорида натрия и доводили дистиллированной воды до метки.

13. Подготовка навески образца к испытанию.

Навеску образца, содержащего около 0,1 г коллагена, помещали в плоскодонную колбу на 100 мл. Добавляли 22,5 мл кальцийсодержащего трис-буфера (рН 7,4) и оставляли на ночь. Затем к смеси добавляли 518 CDU (2,5 мг) коллагеназы, и термостатировали при 37°С в течение необходимого времени при постоянном перемешивании.

14. Через необходимое время отбирали аликвотную часть гидролизата 4 мл (концентрация оксипролина должна быть от 0,05 до 3 мг/мл), добавляли две капли ЭДТА концентрации 0,5 масс.% перемешивали, затем смесь фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

15. 4 мл полученного раствора переносили в пробирку и добавляли 2 мл реактива хлорамина-Т, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на (20 ± 1) мин.

16. Добавляли 2 мл цветного реактива, тщательно перемешивали и закрывали пробирку алюминиевой фольгой. Пробирку быстро переносили в водяную баню с

температурой 60 °С и нагревали в течение 20 мин. Охлаждали под струей воды в течение не менее 3 мин.

17. Оптическую плотность измеряли при длине волны 558 нм в кювете длиной 1 см на спектрофотометре СПЕКС ССП - 715 не позднее чем через 30 минут.

18. Вычитали оптическую плотность контрольного раствора и находили концентрацию оксипролина по калибровочному графику.

19. Приготовление контрольного раствора.

Отбирали 4 мл раствора трис-буферного раствора (рН=7,4), добавляли две капли 0,5 % раствора ЭДТА, переносили в пробирку и добавляли 2 мл реактива хлорамина-Т, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на (20±1) мин.

Добавляли 2 мл цветного реактива, тщательно перемешивали и закрывали пробирку алюминиевой фольгой. Пробирку быстро переносили в водяную баню с температурой 60 °С и нагревали в течение 20 мин. Охлаждали под струей воды не менее 3 мин. Определяли оптическую плотность.

20. Для каждой навески массовую долю оксипролина в процентах к массе продукта вычисляли по формуле (3.24):

$$w = \frac{C \cdot V_1^k \cdot V_2^k \cdot 10^{-6}}{m \cdot V_{pip}} \cdot 100\% \quad (3.24)$$

Где

C - концентрация оксипролина, найденная по градуировочному графику;

V_1^k - первоначальный объем, в котором растворяли образец;

V_2^k - объем колбы, в котором растворяли рабочий образец;

V_{pip} - объем аликвоты, отобранной для разведения до объема V_2^k .

m – масса навески, г.

3.4 Физические методы исследования сополимеров

3.4.1 Определение молекулярно-массовых характеристик полимеров

Определение молекулярной массы полимеров вискозиметрическим методом

Для оценки величины молекулярной массы получаемых полимеров использовали вискозиметрический метод, в основе которого лежит зависимость между молекулярной массой и вязкостью растворов полимеров.

Величина характеристической вязкости связана с молекулярной массой уравнением Марка-Куна-Хаувинка:

$$[\eta] = K \cdot M^a \quad (3.25)$$

Вязкость полимера определяли с помощью капиллярного вискозиметра Оствальда, измеряя продолжительность истечения определенного объема раствора полимера (с концентрацией 0,5 г/дл) под действием собственного веса через калиброванный капилляр при 25 °С.

Для каждой пробы время истечения определяли до трех сходящихся результатов, далее вычисляли среднее значение.

Измерение времени истечения растворителя.

В сухой вискозиметр заливали 10 – 15 мл растворителя (ДМФА или вода, в соответствии с растворимостью сополимера), устанавливали вискозиметр вертикально в термостате и термостатировали 10 – 15 мин, поддерживая температуру $25 \pm 0,01$ °С. Затем засасывали растворитель через капилляр в измерительный шарик на 1 см выше его верхней метки, передавливали растворитель из измерительного шарика в резервуар, снимают колпачок с трубки и по секундомеру фиксировали время истечения растворителя от верхней до нижней метки измерительного шарика; время истечения определяли не менее 3 раз, причем показания секундомера не должны различаться более чем на 0,2 с и

вычисляли среднее значение времени истечения; вискозиметр извлекали из термостата, растворитель сливали, удаляя его остатки, сушили при нагревании, охлаждали до комнатной температуры.

Измерение времени истечения раствора полимера.

Испытания осуществляли также, как и при измерении времени истечения растворителя, используя тот же вискозиметр.

Зная время истечения раствора полимера (τ) и растворителя (τ_0), вычисляли относительную вязкость полимера по формуле:

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{\tau}{\tau_0} \quad (3.26)$$

Используя таблицу [367] находили соответствующую характеристическую вязкость, и далее вычисляли молекулярную массу полимера по уравнению Марка-Куна-Хаувинка. Для ПАА уравнение имеет следующий вид:

$$[\eta] = 2,8 \cdot 10^{-4} \cdot M^{0,66} \quad (3.27)$$

Для акрилимидообразующих сополимеров СПЛ-КН определить точную молекулярную массу таким способом не представляется возможным, ввиду отсутствия значений соответствующих констант. Однако можно допустить, что константы безнитрильных неимидизованных сополимеров СПЛ-КА и сополимеров СПЛ-КАН, с низким содержанием нитрильных звеньев мало отличаются от констант для полиакриламида. Результаты определения молекулярных масс с учетом этого допущения хорошо коррелируют с данными гельпроникающей хроматографии [367].

3.4.2 Гель-проникающая хроматография гомо- и сополимеров

Гельпроникающую хроматографию использовали не только для определения молекулярно-массовых характеристик полимеров, но и для определения состава полимерсодержащих смесей, а так же для анализа фракционной неоднородности образующихся сополимеров.

Основные молекулярно-массовые характеристики и молекулярно-массовое распределение исходных и синтезированных гомо- и сополимеров определяли методом гель-проникающей хроматографии на трех приборах:

1. На жидкостном хроматографе Gilson, оборудованном двумя детекторами, соединенными последовательно. UV-Vis детектором с переменной длиной волны детектирования (модель 116) и двухканальным RI-детектором с двумя кюветами (модель 131). Использовали колонки TSKGel TSK G3000SW 15980 теоретических тарелок, TSK G3000SWG 19613 теоретических тарелок, TSK G4000PW 6952 теоретические тарелки и BioSil TSK 400 13193 теоретические тарелки. Анализ проводили при температуре 25 °С и водяным термостатированием колонок. Молекулярно-массовые характеристики рассчитывали с использованием специально разработанной программы, предусматривающей разбивку кривой ММР на 50 каналов интегрирования, ширина каждого канала заведомо меньше разрешающей способности колонки. Калибровку проводили по полиному третьей степени. В качестве калибровочных стандартов использовали наборы стандартных полимеров узкого молекулярно-массового распределения. Использовали набор полисахаридов «пулуланов» компании «Machery Nagel» и «декстранов» компании Waters.

2. На жидкостном хроматографе Agilent 1200, снабженном двумя детекторами, соединенными последовательно: рефрактометрическим детектором и ультрафиолетовым детектором с переменной длиной волны. Анализ проводили на колонках Yedrogel 2000, 1000, 500 фирмы “Waters”, при температуре колонок – 25 °С с водяным термостатированием. Элюент – 0,2М ацетатно-аммонийный буфер рН=8,4, скорость потока 0,5 мл/мин. В качестве стандартов для калибровки

колонки использовали стандартные полиакриламиды и полиэтиленоксиды узкого молекулярно-массового распределения. Калибровочные кривые аппроксимировали полиномом 3-ей степени (рисунок 157):

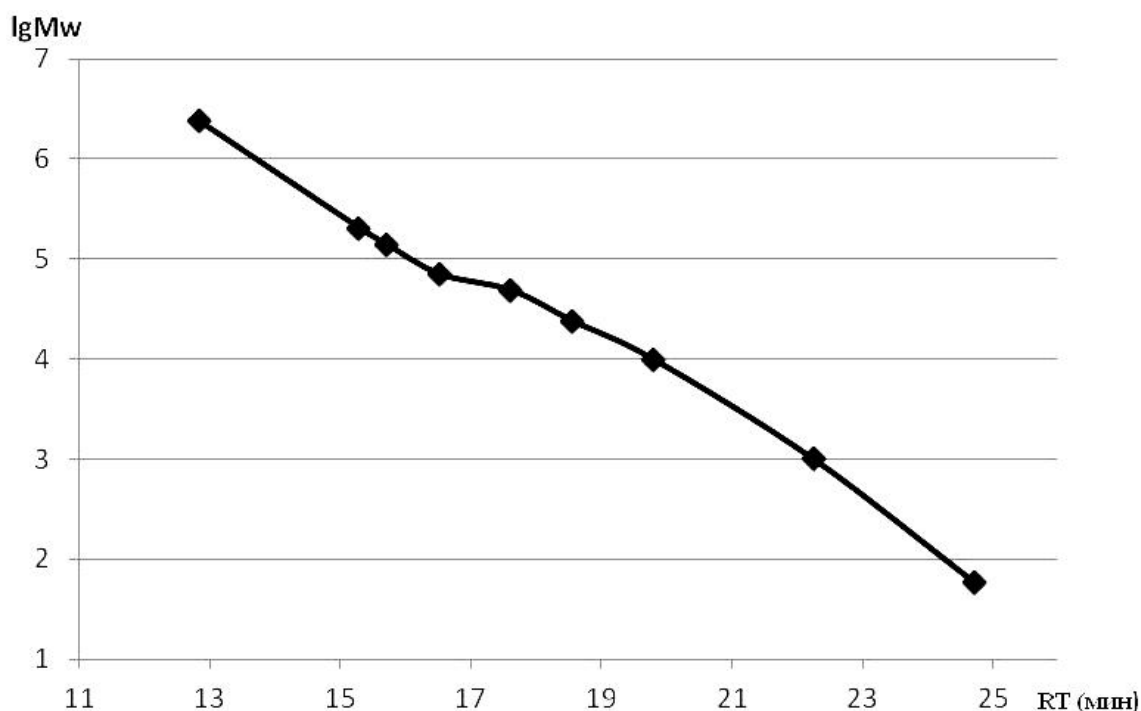


Рисунок 157 - Универсальная калибровочная кривая

Расчет полидисперсности и молекулярно массовых характеристик полимера: M_w ; M_n ; M_z ; M_{z+1} ; проводили с использованием универсальной калибровки и программного обеспечения “Millenium”.

3. Анализ содержания низкомолекулярных компонентов смесей и фракционной неоднородности сополимеров проводили на хроматографе Waters, снабженном спектрофотометрическим многоволновым детектором с диодной матрицей «Waters 2998PDA» и дифференциальным рефрактометрическим детектором «Waters 2414», соединенными последовательно.

Анализ проводили на двух последовательно соединенных колонках «Ultrahydrogel 1000» и «Ultrahydrogel 120», фирмы “Waters”, при температуре колонки 30 °С с воздушным термостатированием. Элюент – водный боратный буферный раствор (рН = 10), скорость потока 0,3 мл/мин. Регистрацию УФ спектров проводили в интервале волн от 190 до 800 нм.

Для построения универсальной калибровочной зависимости использовали стандартные образцы полиэтиленгликоля с ММ от 20,6 кДа до 106 Да и стандартные образцы декстрана с ММ от 576 кДа до 7870 Да. Обработку полученных хроматограмм проводили с использованием программы «Breeze 2» [344, 345, 347-349, 351, 352].

3.4.3 Термомеханические исследования сополимеров

Термомеханические исследования проводили на термомеханической установке УИП-70М. Испытывали образцы в виде таблеток диаметром 5 мм и толщиной 1 мм. Образцы помещали в стальные чашечки с внутренним диаметром 6 мм. Для измерений применяли полый кварцевый шток с наружным диаметром 4 мм и инваровым индентором диаметром 1,8 мм на цилиндрическом конце. Скорость нагревания 5,0 град/мин. При термомеханических испытаниях с постоянной нагрузкой давление на образец было постоянным и составляло 0,2 МПа. При испытаниях с переменной нагрузкой давление на образец чередовали: нагрузка 0,202 МПа, разгрузка при давлении 2×10^{-3} МПа [25, 321, 326].

3.4.4 Определение температуры стеклования сополимеров

Температуру стеклования сополимера определяли из тангенса угла механических потерь, рассчитанного по декременту затухания колебаний на крутильном маятнике МК-3.

Образцы сополимера в виде листа высушивали на воздухе до остаточной влажности около 15 %. Из полученных листовых образцов вырубали пластины размером 60 x 3 x 5 мм, досушивали до требуемой остаточной влажности в вакуумном шкафу при температуре 40 °С и давлении 10 Тор. Остаточную влажность определяли методом Фишера. Пластины шлифовали и испытывали на

крутильном маятнике МК-3 при 40 – 85 °С с шагом 5 °С. Показания декремента затухания колебаний маятника λ снимали через каждые 5 °С в указанном диапазоне [223, 321, 324, 326].

3.4.5 Определение содержания воды в сополимерах

Содержание воды в сополимере устанавливали весовым методом с последующим определением остаточной влажности методом Фишера.

Для определения влажности весовым методом готовили 3 образца сополимера массой 1 г, помещали их в стеклянные бюксы, доведенные до постоянной массы, или 3 образца пеноматериала размером $(50 \times 50 \times 50) \pm 0,5$ мм. Далее образцы сушили до постоянного веса при температуре 40 °С и давлении 10 мм. рт. ст. Наличие остаточной влаги в сополимере, не удаляющейся при сушке без нагревания, контролировали методом Фишера [321, 326, 335].

3.5 Спектральные методы исследования

Электронные спектры поглощения

Спектры поглощения в УФ и видимой области записывали на спектрофотометре СПЕКС ССП – 715. В ультрафиолетовой области спектра 180-400 нм и в видимой области 400-900 нм. Результаты обрабатывали с использованием программного обеспечения UV-Vis analyst и ACD/SpecManager. Кинетику периодатного окисления декстрана записывали в автоматическом режиме [344, 345].

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Спектры ЯМР ^{13}C образцов снимали из растворов полимера в ДМСО, а так же из 1 % раствора NaOH в H_2O на ЯМР-спектрометре СХР-200 в режиме тотального подавления по протонам при 50,32 МГц и 297 К.

Приготовление образцов для спектров ЯМР¹³C.

Готовили раствор сополимера максимальной концентрации в недегидрированном ДМСО или в 1 % водном растворе NaOH. Раствор помещали в ампулу диаметром 10 мм из которой снимали спектр.

Спектры ЯМР¹H снимали из растворов полимера в ДМСО-d₆, а так же из 1 % раствора NaOH в D₂O на ЯМР-спектрометре СХР-200 при 297 К.

Приготовление образцов для спектров ЯМР¹H.

Навеску 0,05 г сополимера СПЛ-КН растворяли в 0,5 мл ДМСО-d₆ или навеску 0,1 г сополимера СПЛ-КАН, СПЛ-КА растворяли в 3 мл 1 % раствора NaOH в D₂O. Полученный раствор помещали в ампулу диаметром 5 мм так, чтобы высота раствора в ампуле составляла не менее 4 см.

Анализ ЯМР спектров проводили методом сравнения интегральных интенсивностей аналитических полос функциональных групп сополимера с суммарной интегральной интенсивностью полос фрагментов АН, АК и АА, принимая ее за 100 %. Для расчета мольного состава сополимера использовали программное обеспечение ACDLabs 10.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса в твердом теле

Спектры ЯМР на ядрах углерода ¹³C регистрировали в режиме с кросс-поляризацией с вращением под магическим углом на приборе Varian Unity Inova AS 500 (Центр твердотельной ЯМР-спектроскопии ИНХС им. А.В. Топчиева РАН). Спектры снимали на рабочей частоте 125,69 МГц. Величина импульса 2,1 мкс, время накопления – 1,5 мс, интервалами между импульсами 2 секунды, контактное время 2 мс. Значение магического угла: 57о28/, частота вращения образца 15 кГц. Количество накоплений - 1600 сканов [344, 345].

ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье

Инфракрасные спектры полученных соединений снимали на ИК-Фурье-спектрометре фирмы «Nicolet» (США) «IR-380» с разрешением 2 см⁻¹ в области от 400 до 4000 см⁻¹ при комнатной температуре в режиме просвечивания из таблеток в KBr.

Приготовление образцов для ИК-спектроскопии

Таблетки диаметром 7 мм готовили прессованием на ручном прессе. Смесь образца полимера (1 мг) с порошком KBr (100 мг) перетирали в агатовой ступке с охлаждением жидким азотом.

Анализ спектров проводили методом сравнения интенсивности аналитических полос поглощения с полосами поглощения, являющимися внутренним стандартом. Калибровку производили по спектрам поглощения индивидуальных гомополимеров. Для расчета мольного состава сополимера использовали программное обеспечение «OMNIC» компании «Thermo Scientific». Для увеличения чувствительности использовали метод деконволюции пиков с аппроксимацией гауссовыми и лоренцевыми кривыми с помощью программного обеспечения ACD Labs 12,0 [24, 25, 326].

3.6 Приготовление и испытания полиакрилимидных пеноматериалов

В работе использовали несколько основных способов вспенивания.

Сополимеры медицинского назначения СПЛ-ЦА вспенивали из замороженного блока при лиофилизации. Фиксация пены происходила за счет полимеризации смеси цианакрилатных мономеров с последующей имидизацией с образованием пеноматериала с открытопористой ячеистой структурой.

Полиакрилимидобразующие сополимеры СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН вспенивали при термолизе. Пенообразование происходило вследствие разложения химического газообразователя, либо вскипания физического газообразователя. Фиксация пены обеспечивалась за счет сдвига температуры стеклования при имидизации, либо за счет химической сшивки при отверждении реактопласта. Образовавшийся пеноматериал имел закрытопористую мелкоячеистую структуру. Использовали следующие способы вспенивания:

- свободное неограниченное вспенивание пенообразующей заготовки;

- ограниченное вспенивание заготовки в замкнутой форме с охлаждением в форме;
- вспенивание в головке экструдера с получением погонажа;
- вспенивание в прессе с образованием изделия после снятия давления и последующего свободного вспенивания вне прессформы.

Для нагрева заготовки использовали как обычные способы, так и нагрев при помощи микроволнового излучения.

3.6.1 Приготовление пенообразующих композиций

Пенообразующие композиции для получения медицинских пеноматериалов из сополимеров СПЛ-ЦА готовили смешением компонентов в соответствии с описанием в главе Обсуждение Результатов.

Для приготовления пенообразующих композиций из смесей сополимеров СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН использовали растворный способ смешения. Для этого готовили растворы сополимеров в водной щелочи, растворы смешивали в требуемом объемном соотношении, перемешивали до полной гомогенизации, а затем осаждали в подкисленную воду. Выпавшую обводненную смесь полимеров тщательно промывали до нейтральной реакции промывных вод, нагревали до 70 °С и в горячую смесь вводили 5 – 10 % щавелевой кислоты и 0,5 – 1,0 % талька, доводили систему до гомогенного состояния, сушили на воздухе и измельчали на ножевой мельнице. В качестве антипирена, обеспечивающего пеноматериалу самозатухаемость использовали щавелевую кислоту, которая одновременно является и вспенивающим агентом.

В работе было исследовано 16 различных физических и химических газообразователей, которые вводили в состав композиции аналогично рассмотренному выше методу.

Для установления зависимости плотности пены от количества газообразователя было приготовлено 10 образцов с разным содержанием

газообразователя (1 – 10 %). В качестве газообразователя использовали щавелевую кислоту. В качестве нуклеирующего агента – тальк, количество которого во всех образцах составляло 1 %.

При изучении влияния пластифицирующих добавок на вспенивание в порошкообразную композицию вводили 5 масс.% пластификатора сложноэфирного или фосфатного типа.

Методики получения пенообразующих композиций, а также образцы пенообразующих композиций переданы в НИИПМ им. Петрова для возможного использования.

3.6.2 Прессование пенообразующих заготовок и их вспенивание

Пенообразующие заготовки в виде таблеток из сополимеров СПЛ-КАН, СПЛ-КА и СПЛ-КН готовили на ручном гидравлическом прессе Carver (США) в обогреваемой прессформе. Для этого в цилиндрическую прессформу диаметром 30 мм загружали 2,5 – 5,0 г порошкообразной композиции и прессовали в течение 10 мин при температуре 90 ± 5 °С и давлении 15 – 20 Мпа. Затем нагрев выключали и охлаждали прессформу с заготовкой внутри под давлением до комнатной температуры. Полученную спрессованную заготовку помещали в термощкаф и вспенивали при температуре 180 ± 5 °С в течение 30 мин. Вспенивание проводили в свободном виде и в полуограниченном объеме в цилиндрической форме диаметром 40 мм. Методики и рекомендации по прессованию и вспениванию, а также образцы пен переданы в НИИПМ им. Петрова для возможного использования.

Листовые заготовки прессовали на гидравлическом обогреваемом промышленном прессе с усилием 100 тонн в двух режимах.

Первый режим предусматривает охлаждение пенообразующей заготовки внутри прессформы под давлением. Затем сформованную пенообразующую заготовку вспенивали вне прессы свободным или ограниченным вспениванием.

Второй режим предусматривает резкий сброс давления и подъем пуансона без охлаждения заготовки. В этом случае сополимер вспенивается в прессформе после сброса давления с образованием пеноматериала в виде листа.

Удельное давление и остальные характеристика процесса аналогичны указанным выше.

3.6.3 Определение плотности пен

Сущность метода заключается в определении массы единицы объема образца [368].

Испытания образцов проводили в помещении с температурой воздуха 22 ± 5 °С и относительной влажностью 50 ± 5 % после предварительной выдержки их при этих же условиях не менее 5 ч. Отобранные образцы взвешивали и определяли их геометрические размеры. Плотность вычисляли в кг/м^3 по формуле:

$$\rho = \frac{m}{V(1+0.01W)} \quad (3.28)$$

где m – масса образца, кг;

V – объем образца, м^3 ;

W – влажность образца, %.

3.6.4 Анализ прочностных свойств пеноматериалов

Для испытаний готовили образцы пен цилиндрической формы диаметром $d=40$ мм и высотой $h=50$ мм. Рабочие поверхности выравнивали и делали строго параллельными. Образец помещали в прибор WPM Rauenstein 11/2612 и измеряли напряжение на сжатие при 10 % деформации. Скорость нагружения образца – 8,5 мм/мин; масса груза – 5,5 кг. Величину сопротивления нагрузки рассчитывали как среднюю по результатам трех измерений [368].

3.6.5 Оценка устойчивости пеноматериала к биодegradации в опытах *in vitro* по уменьшению прочности образцов при гидролизе

Испытания проводили на образцах цилиндрической формы диаметром $d=12$ мм и высотой $h=20$ мм и образцах $d=5$ мм и высотой $h=15$ мм. Определяли время гидролиза образца в растворе коллагеназы при $pH=6,8-7,2$ в буфере HEPES, в течение которого прочность образца уменьшалась в два раза. Измерение прочности оценивали по способности образца сопротивляться напряжению сжатия. Измерения проводили на приборе WPM Rauenstein 11/2612 путем измерения напряжения сжатия при 10 % деформации образца. Скорость нагружения образца – 1,0 мм/мин; масса груза – от 0,01 до 1,5 кг. Величину сопротивления нагрузки рассчитывали как среднюю по результатам пяти измерений. Образец считали потерявшим прочность если напряжение сжатия при 10 % деформации уменьшилось в два раза (на 50 % от исходной величины) [340].

3.6.6 Определение размера и характера пор в пеноматериалах

Приготовление образца для определения пористости.

Для определения пористости образца при помощи атомно-силовой микроскопии готовили таблетки диаметром $d=7,5$ мм и высотой $h=2,5$ прессованием на ручном прессе с последующей лиофилизацией, как описано выше.

Атомно-силовая микроскопия

Для определения среднего размера пор и их распределения по размерам использовали микрофотографии, которые снимали на атомно-силовом микроскопе Solver NT-MDT в контактном (теппинговом) режиме измерения. Исследования проведены в Институт Кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН.

Сканирующая электронная микроскопия

Микрофотографии поверхности пен получены на приборе Nanolab 2100 (Bausch & Lomb) при температуре 25 °С из высушенных образцов с предварительным напылением серебра на поверхность сколов. Исследования проведены в институте эпидемиологии им Н.Ф. Гамалеи.

3.7 Оценка токсичности полиакрилимидных пеноматериалов их компонентов и продуктов биодеструкции

Цитотоксичность нанокапсул определяли в тесте с фагоцитирующими клетками в соответствии с рекомендациями ЕС, концентрацию вещества выражали в единицах поглощенных частиц на клетку [310]. Использовали культуру фагоцитирующих клеток макрофагов мышей. В отдельных тестах определяли токсичность пустых капсул и капсул, наполненных инсулином. Токсичность нерастворимых продуктов разложения полиакрилимидного пеноматериала определяли в аналогичном тесте.

Для определения токсичности растворимых продуктов разложения пеноматериалов использовали тест на цитотоксичность с использованием культуры гепатоцитов печени крысы в качестве тест культуры [340].

3.8 Исследование устойчивости материалов к биодegradации в опытах

***in vivo* методом подкожной имплантации крысам**

Приготовление образцов для подкожной имплантации

Коллагенсодержащие образцы для подкожной имплантации готовили смешением 100 мг гликопротеина, приготовленного из диальдегиддекстрана

($\gamma_{\text{ок}}=14,1\%$), гидроксиапатита (ГА) и коллагена с 10 мг амикацина. Соотношение полисахарида и белка в гликопротеине задавали на стадии его приготовления. Таблетки диаметром 7,5 мм и высотой 2,5 мм прессовали на гидравлическом прессе Carver под давлением 0,1 т (таблица 55). В образцы добавляли цианакрилатное полимерное связующее, либо испытывали без связующего.

Образцы пеноматериалов, вспененных лиофилизацией готовили мокрым способом (способ смешения Ж таблица 55), который можно проиллюстрировать на примере образцов, содержащих гидроксиапатит:

100 мг конъюгата 3 мл дистиллированной воды и 100 мг гидроксиапатита и тщательно перемешивали. К суспензии прибавляли 10 мг амикацина, 100 мг стабилизированного этилцианакрилата (в часть образцов не добавляли), тщательно перемешивали, замораживали в форме таблетки и лиофилизовали, либо растирали после лиофилизации и прессовали (в случаях формования без связующего).

Так же использовали сухой способ (способ смешения Т в таблице 55):

100 мг конъюгата, 100 мг гидроксиапатита и 10 мг амикацина тщательно перетирали в агатовой ступке, добавляли раствор этилцианакрилата в ацетоне, перемешивали и формовали таблетку, либо раствор связующего не добавляли и прессовали таблетку в прессе Carver с усилием 1 т.

Таблица 55 - Состав образцов для подкожной имплантации с ДАД

№	Полимерный носитель	Соотношение носитель: Коллаген	Кол-во ГА	Тип смешения
1	ДАД	3,28:1	100	Т
2		3,28:1	100	
3		3,28:1	190	
4		26,16:1	100	
5		5,22:1	100	
6		5,22:1	190	
7		1,044:1	190	
8	-	-	100	
9			190	
10			100	
11	ДАД	26,16:1	-	
12	ГФЦФ	1:9	-	

Композиции с ДАКМЦ для подкожной имплантации готовили смешением 200 мг гликопротеина, приготовленного из диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и коллагена с 10 мг амикацина. Соотношение полисахарида и белка в гликопротеине задавали на стадии его приготовления. Таблетки диаметром 7,5 мм готовили способами, описанными выше. Заготовки использовали без связующего либо с цианакрилатным связующим.

Проведение испытаний

Образцы в виде стандартных таблеток весом 210 мг диаметром 7,5 мм и толщиной 2,5 мм имплантировали подкожно половозрелым крысам-самцам линии Wistar сроком на 60 дней. Затем исследуемые образцы извлекали и оценивали биосовместимые свойства материала по образованию тканевой капсулы, степени

воспаления и нагноения в ране, а также оценивали степень биодegradации по изменению размера образца (рисунок 158). Исследования проводили в ЦИТО им. Н.Н. Приорова [340].

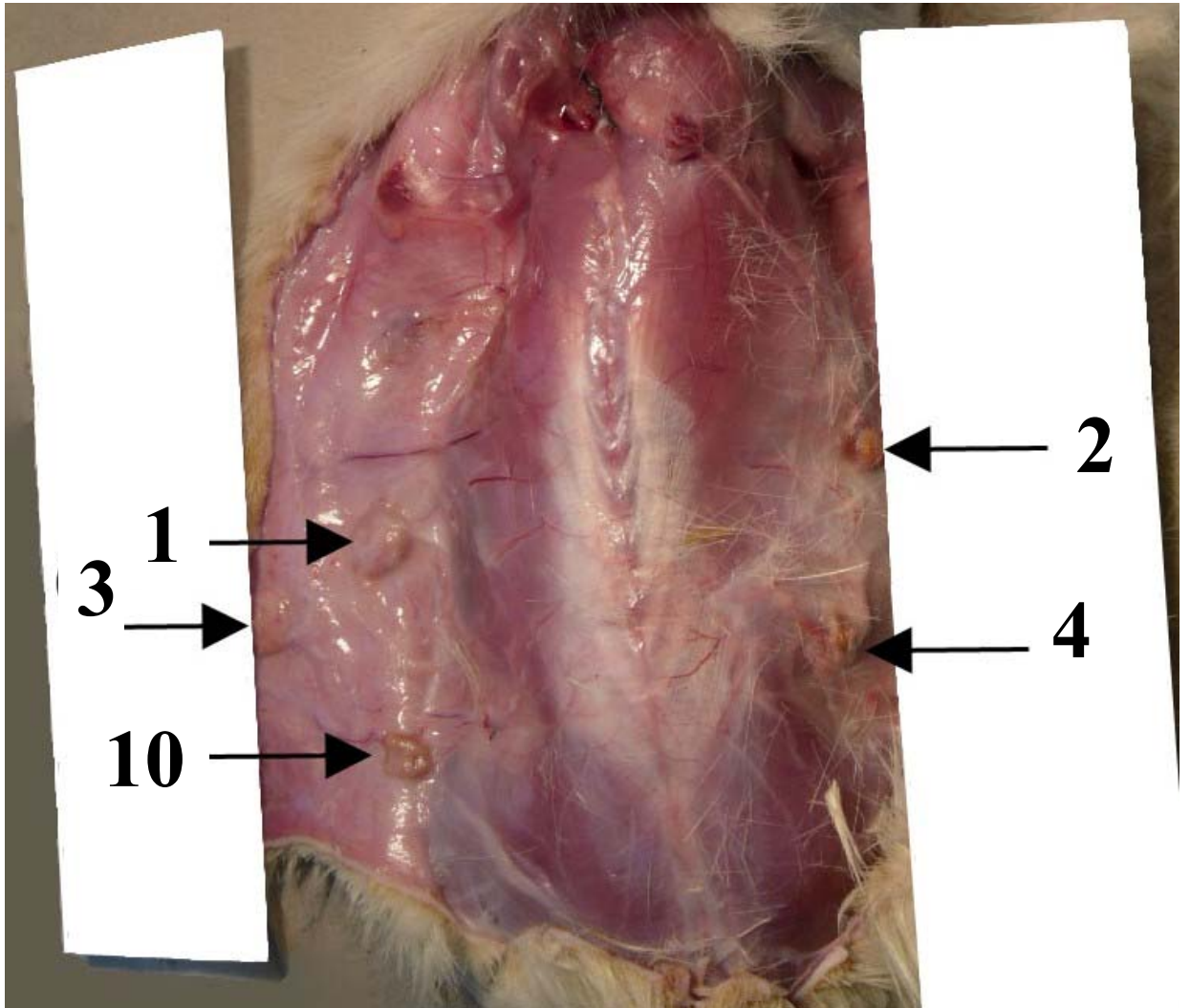


Рисунок 158 - Подкожная имплантация. 1, 2, 3, 4, 10 – номера исследуемых образцов

3.9 Исследование osteoconductive свойств материалов в опытах *in vivo*

vivo

Приготовление образцов композиций для испытания osteoconductive способности

Образцы готовили смешением всех указанных компонентов (таблица 56) с последующей лиофилизацией и обработкой фторированным эфиром цианакриловой кислоты либо без такой обработки.

Таблица 56 - Состав образцов для имплантации в диастаз с ДАД

№ образца	1	2	3	4	7	8	9	10
5 % раствор ДАД*, мл	0,5	1,0	1,5	2,0	-	-		
10 % раствор ДАД*, мл	-	-	2,0	-	-	2,5		
5 % раствора ДАКМЦ, мл							2	
5 % раствора ДАКМЦ, мл								1,0
C ₂ H ₅ ОН, мл	0,5	-	-	-	-	-		
H ₂ O, мл	0,5	-	-	-	-	-		
ДМСО, мл	-	-	-	-	0,5	-		
Коллаген фирмы «СИНАП», мл	5,5	6,0	5,5	5,0	7,5	5,5	6	7
Раствор ДАД*:инсулин= =10:1, 1,96%, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-		
5 % раствор инсулина							1,0	1,0
Амикацин, мг	10,0	10,0	10,0	10,0	-	10,0	10,0	10,0
ГФЦФ, мг	30,0	-	-	-	-	-		
ГКЦФ, мг	-	-	-	-	30,0	-		
Хондроитин сульфат, мг	-	55,0	-	-	-	-		

* - степень окисления диальдегиддекстрана составляет 14,1 %.

Проведение испытаний

Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 150-200 грамм под тиопенталовым наркозом (внутрибрюшинно из расчета

6 мг на 100 г веса) в стерильных условиях. В ходе операции после обработки операционного поля раствором йода производили разрез кожи по проекции большеберцовой кости (рисунок 159).



Рисунок 159 - Разрез кости по проекции большеберцовой кости

После обнажения средней трети большеберцовой кости с помощью электрической пилы производили сегментальную резекцию в средней трети диафиза на протяжении 0,5 см (рисунок 160).



Рисунок 160 - Создание дефекта критического размера

Исследуемый материал помещали в дефект, полностью восполняя его. Фиксирование дистального, проксимального концов кости и имплантируемого материала производилось интрамодулярно карбоновой спицей (рисунок 161).

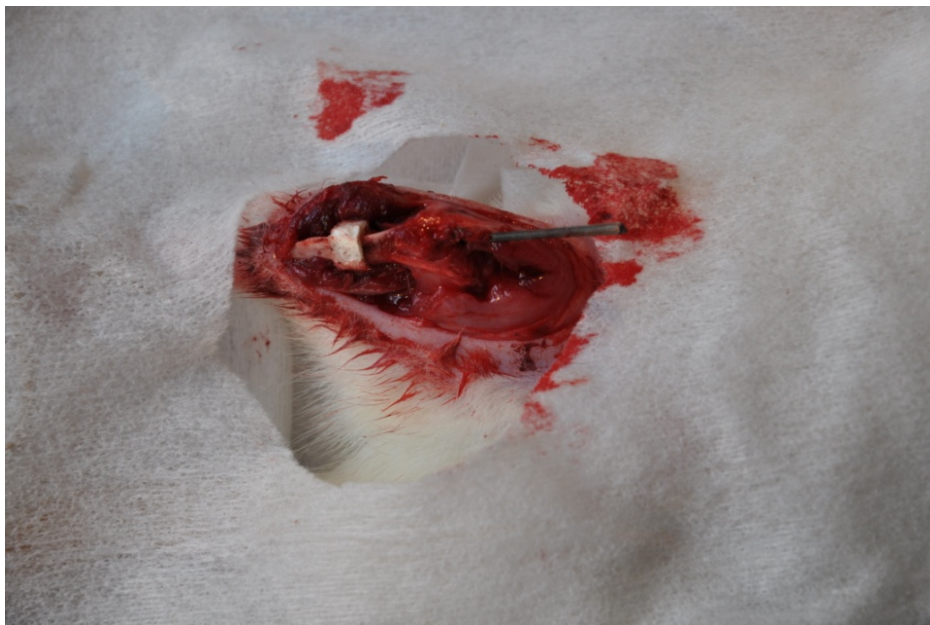


Рисунок 161 - Восполнение дефекта и фиксация карбоновой спицей

Отдельными кетгутовыми швами из местных тканей (мышцы, сухожилия и фасции средней трети предплечья) создавали футляр, удерживающий имплантат в области костного дефекта. Операция заканчивалась послойным ушиванием раны отдельными кетгутовыми швами наглухо (рисунок 162).



Рисунок 162 - Окончание операции

В течение всего послеоперационного периода проводили ежедневный визуальный контроль области операции и общего состояния крыс. Рентгенологический контроль оперированных конечностей осуществляли через 14 и 30 дней на серийном рентгеновском аппарате 12Пб.

Каждому животному был имплантирован один экспериментальный образец и один контрольный. В качестве контроля использовали деминерализованный костный матрикс бычьей кости.

Животных выводили из эксперимента, согласно приказу МЗ СССР №755 от 12 августа 1977 года, передозировкой тиопентала.

3.10 Исследование остеоиндуктивных свойств полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств в опытах *in vitro*

Остеоиндукцию оценивали по способности материала вызывать рост клеток и их дифференциацию по остеогенному пути. Исследование биологической активности полиакрилимидного костнозамещающего материала было проведено с

использованием первичной культуры клеток пульпы зуба (Th1) выделенных из зачатка третьего моляра, извлеченного по ортодонтическим показаниям у здорового пациента 16 лет. Клетки извлекли из пульпы зуба промывкой струей среды ДМЕМ/F12, содержащей 200 Ед/мл пенициллина и 200 мкг/мл стрептомицина через иглу шприца, вставленную в верхушку канала зуба. Выделенные клетки собрали центрифугированием в течение 2 минут при 1500 об/мин, подвергли обработке раствором 0,25 % трипсин-0,02 % ЭДТА в течение 30 минут при 37 °С, собрали центрифугированием и культивировали в среде ДМЕМ/F12 (1:1) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) и 100 Ед/мл пенициллин/стрептомицина в атмосфере 5 % CO₂.

Клетки переводили в суспензию используя раствор 0,25 % трипсин-0,02 % ЭДТА и высевали в лунки 96-луночного культурального планшета (NUNC) в количестве 50 тыс/см². Через 18 часов и на 4 сутки после посева клеток проводили полную замену среды в лунках на среду, содержащую 100 мкг/мл суспензии полиакрилимидного композиционного костнозамещающего материала. Дифференцировочную активность клеток оценивали через 7 суток культивирования путем окраски соединений кальция ализариновым красным и определения активности в клетках щелочной фосфатазы.

Определение степени кальцификации клеточной культуры. Оценка способности вызывать дифференциацию клеток по остеогенному пути (превращаться в клетки выращивающие кость).

Определение степени кальцификации проводили путем окрашивания отложений фосфорнокислого кальция красителем Alizarin Red (pH = 4,1). Для этого после окончания культивирования клетки были промыты 0,01 М фосфатным буфером (pH=7,4) и зафиксированы в течение 20 минут в 3,7 % растворе формальдегида в буферном растворе. После удаления фиксатора и промывки деионизованной водой клетки были окрашены 2 % раствором ализаринового красного в течение 5 минут для выявления образования минерализованного матрикса. Степень окрашивания соединений кальция определяли путем измерения оптической плотности при длине волны 490 нм с

помощью фотометра (модель 680 BIO-RAD, США). В качестве контроля фона были использованы пустые (без клеток) лунки 96 луночного планшета, обработанные по общей методике. Оценку морфологии клеток и количества кальцификатов проводили на микроскопе Axiovert 200 (Карл Цейс, Германия).

Оценка способности материала вызывать рост и деление клеток по определению активности щелочной фосфатазы в клеточной культуре.

Определение активности щелочной фосфатазы проводили с использованием набора реагентов (Alkaline phosphatase kit, Sigma 86-R) согласно инструкции производителя. Степень окрашивания клеток определяли путем измерения оптической плотности при длине волны 490 нм с помощью фотометра (модель 680 BIO-RAD, США). Оценку морфологии и окрашивания клеток проводили на микроскопе Axiovert 200 (Карл Цейс, Германия)

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Origin 8,1, за ошибку принимали среднеквадратичное отклонение от среднего значения, за достоверные принимали различия по U-критерию Манна – Уитни при $p < 0,05$.

3.10.1 Оценка результатов исследования in vitro влияния

полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным выделением лекарств на пролиферативную и дифференцировочную активность клеток

Выбор культуры клеток пульпы третьих моляров (зубов мудрости) человека для исследования биологического влияния полиакрилимидного композита обусловлен уникальным сочетанием их свойств. По своим морфологическим и фенотипическим свойствам эти клеточные популяции аналогичны мезенхимальным стволовым клеткам человека, поскольку они обладают

свойством клоногенности, способны пролиферировать как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, характеризуются мультипотентностью направлений дифференцировки, то есть могут превращаться в разные и не обязательно в костные клетки. В опытах по определению активности елочной фосфатазы было показано, что полиакрилимидный композиционный пеноматериал активно стимулирует пролиферацию клеток Th-1. Стимулирующее воздействие (более 200 % от контроля) наиболее выражено при концентрации суспензии 100 мкг/мл. Данная концентрация способствует дифференцировке клеток Th-1 в остеогенном направлении (рисунок 163).

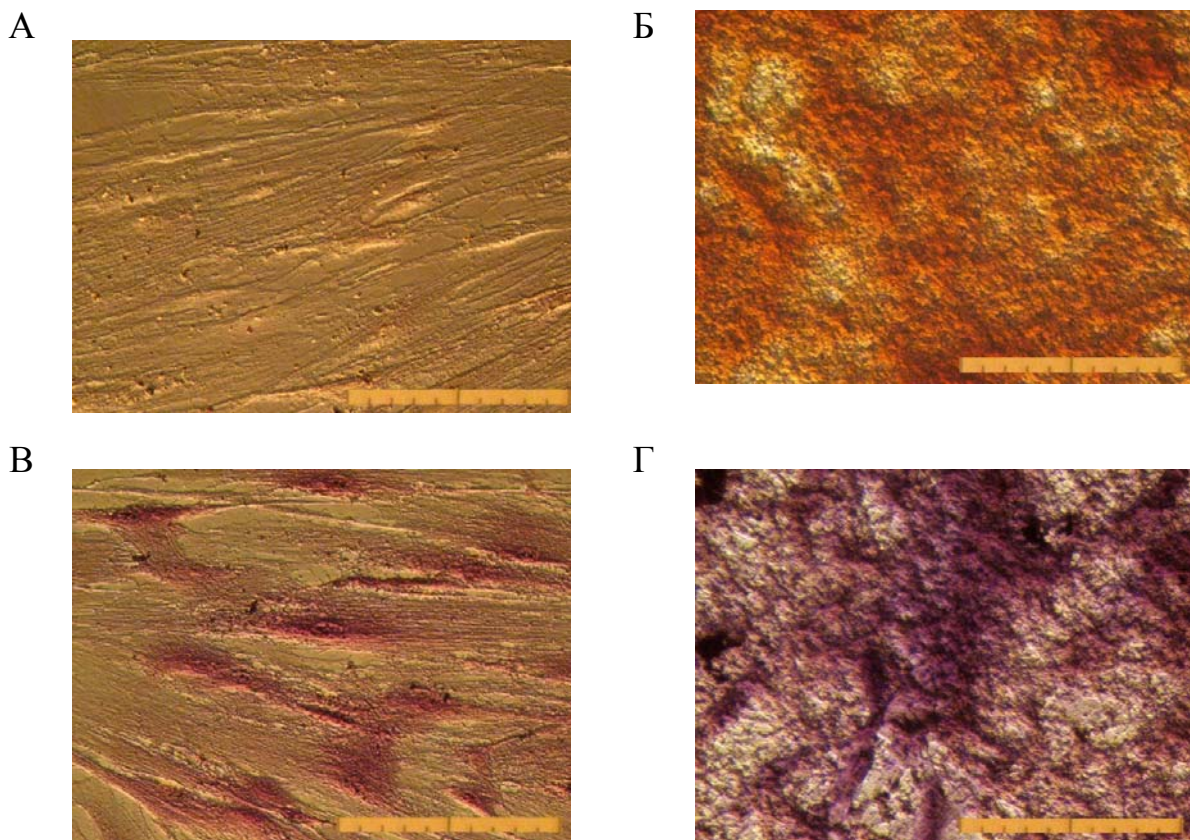


Рисунок 163 - Внешний вид дифференцированного монослоя клеток Th1 в присутствии полиакрилимидного композита (Б и Г) и в контроле (А и В)

При более низких концентрациях дифференцировочная активность клеток менее выражена, однако превосходит активность в контрольном наблюдении (результаты не представлены).

Сравнение внешнего вида клеток, инкубировавшихся в течение 7 суток в среде ДМЕМ/F12 + 10 % ЭТС в контроле (рисунок 163 А и В) и при добавлении 100 мкг/мл суспензии композита (рисунок 163 Б и Г) демонстрирует значительное возрастание плотности клеточного монослоя, свидетельствующее о стимулирующем воздействии на пролиферативную активность клеток. Наличие большого количества кальцификатов при культивировании клеток в среде, содержащей полиакрилимидный композит, свидетельствует о стимуляции дифференцировки клеток в остеогенном направлении.

Экспрессия щелочной фосфатазы является маркером мультипотентных мезенхимальных клеток и клеток, дифференцированных в остеогенном направлении. Различие в характере экспрессии щелочной фосфатазы показывает, что воздействие полиакрилимидного композита приводит к проявлению гетерогенности в популяции клеток Th-1. Возрастание активности щелочной фосфатазы проявляется в тех же областях, где наблюдается формирование кальцификатов, что свидетельствует о стимуляции дифференцировки клеток в остеогенном направлении. Наряду с этим появляются области неокрашенных клеток, по-видимому, утративших свойство мультипотентности, но не проявляющих еще характерных признаков дифференцировки в остеогенном направлении.

Фотометрическое определение степени кальцификации клеток (рис 134 (1)) и уровня экспрессии щелочной фосфатазы (рис 134 (2)) позволило провести численное сравнение этих величин в опыте и в контроле.

Таким образом, исследование биологической активности полиакрилимидного композита, проведенное с использованием клеток пульпы человека показало, что исследуемый образец оказывает ярко выраженное стимулирующее воздействие на остеогенную дифференцировку и пролиферативную активность мультипотентных клеток мезенхимального ряда.

3.11 Комплексные исследования In vivo полиакрилимидного

пеноматериала с бимодальным выделением лекарств на экспериментальной модели сегментарной резекции большеберцовой кости крысы

Эксперименты проводились на, половозрелых самцах крысы линии «Wistar», весом 180 г. Резекцию большеберцовой кости производили в асептических условиях, после кетаминowego наркоза. Диастаз формировали путем иссечения 5 мм костного сегмента с последующей имплантацией исследуемого пористого материала. Проксимальный и дистальный концы резецированной большеберцовой кости стабилизировали на одной оси с помощью титанового штифта, закрепленного в костномозговом канале. Оперативное вмешательство у одного животного производили одновременно на левой и правой большеберцовой кости.

«Контрольное наблюдение»

Остеосинтез большеберцовой кости левой задней лапы экспериментального животного, положении «на спине». В костный диастаз имплантировали ксеногенный ДКМ обработанный 1 % солянокислым гуанидином.

«Опытное наблюдение»

Остеосинтез большеберцовой кости правой задней лапы экспериментального животного, в положении «на спине». В костном диастазе фиксировали полиакрилимидный композиционный материал.

Срок имплантации исследуемых материалов составил 30 суток (одно животное) и 60 суток (3 животных).

Оценку остеоиндуктивности остеопластического полиакрилимидного материала производили путем оценки выраженности регенераторного процесса в области костной резекции с помощью рентген-томографической денситометрии, томографического и гистологического исследований на 30 и 60 сутки после оперативного вмешательства.

Рентгено-томографическая денситометрия.

Сравнительную оценку плотности вновь образованного костно-хрящевого регенерата производили с помощью рентген-томографической денситометрии, на микротомографе «SkyScan 1176» с построением графика распределения плотности по шкале Хаусфильда для опытного и контрольного образцов аутопсийного материала.

Томографическое исследование.

Томографическое исследование аутопсийного материала полученного в различные сроки после имплантации проводили с помощью микротомографа «SkyScan 1176» с последующим построением 3D моделей с использованием компьютерной программы «Avisio 7».

Гистологическое исследование.

Аутопсийный материал, полученный в различные сроки наблюдения, фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере pH 7,2-7,4. Декальцинацию проводили в 7% азотной кислоте. Полученный декальцинированный материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали парафином. Из полученных парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 7-8 мкм, с последующей окраской гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты исследовали на световом микроскопе Nikon E200 [340].

3.11.1 Оценка результатов комплексного исследования *In vivo*

биоактивности полиакрилимидного пеноматериала с бимодальным

выделением лекарств на экспериментальной модели сегментарной резекции

большеберцовой кости крысы

Результаты томографического исследования.

«Контрольное наблюдение» имплантация ДКМ.

У всех экспериментальных животных на 30 или 60 сутки после операции не отмечалось образования регенерата и костного сращения. Имплантированный контроль - деминерализованный костный матрикс (ДКМ) - полностью резорбировался (рисунок 137).

«Опытное наблюдение» имплантация полиакрилимидного композиционного материала.

У всех животных было отмечено образование костного регенерата, при сроке наблюдения 60 суток после операции костный регенерат был более выражен чем в срок 30 суток. У двух животных отмечалось хорошо различимое костное сращение между проксимальным и дистальным концом резецированной большеберцовой кости. У одного животного отмечалась выраженная кальцификация имплантированного полиакрилимидного материала (рисунок 136).

Для извлечения титанового фиксирующего штифта из костномозгового канала большеберцовой кости во всех опытных образцах требовалось значительное физическое усилие. В противоположность «Опытным» образцам в «Контрольных» образцах, у одного и того же животного, удаление титанового штифта не требовало значительных физических усилий.

Рентген-томографическая денситометрия.

«Контрольное наблюдение» - имплантация ДКМ.

Рентгенографическая плотность ткани в области костного дефекта с имплантированным ДКМ была менее 400 НУ. В зоне костного диастаза отсутствуют ткани с усредненной плотностью более 500 НУ, характерной для костно-хрящевого регенерата, кроме наблюдений у двух животных, у которых отмечаются незначительные фрагменты костной ткани, являющиеся техническими артефактами видимые в зоне диастаза как естественные неровности среза кости со стороны дистального и проксимального концов.

«Опытное наблюдение» - имплантация полиакрилимидного композита.

Во всех исследуемых образцах отмечена усредненная максимальная плотность ткани от 600 до 1200 НУ, что указывает на присутствие регенерата с характеристиками, соответствующими хрящевой и вновь образованной костной тканям, которые по плотности, все же, меньше чем плотность пластинчатой костной ткани не оперированного животного (до 2600 НУ), но соответствуют ей по объему.

Гистологическое исследование.

«Контрольное наблюдение» - имплантация ДКМ.

На 30 и 60 сутки, в области дефекта развивается первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани, представляющей, беспорядочно переплетенные коллагеновые волокна и большое количество фибробластов. В толще соединительнотканной мозоли различимы островки хрящевых клеток – хондроцитов, которые формируют на ограниченных участках слабо выраженную хрящевую ткань, однако по сравнению с «Опытным наблюдением» она весьма слабо выражена. Деминерализованный костный матрикс окружен волокнистой соединительной тканью, указывающей на инкапсуляцию имплантата. Отмечаются признаки хронического воспаления, и слабо выраженного ангиогенеза (проростания кровеносными сосудами) в толще имплантата. В образцах, взятых на 60 сутки, в пространствах между трабекулами, отмечалось присутствие гемопозитического компонента (недифференцированных клеток) (рисунок 164).

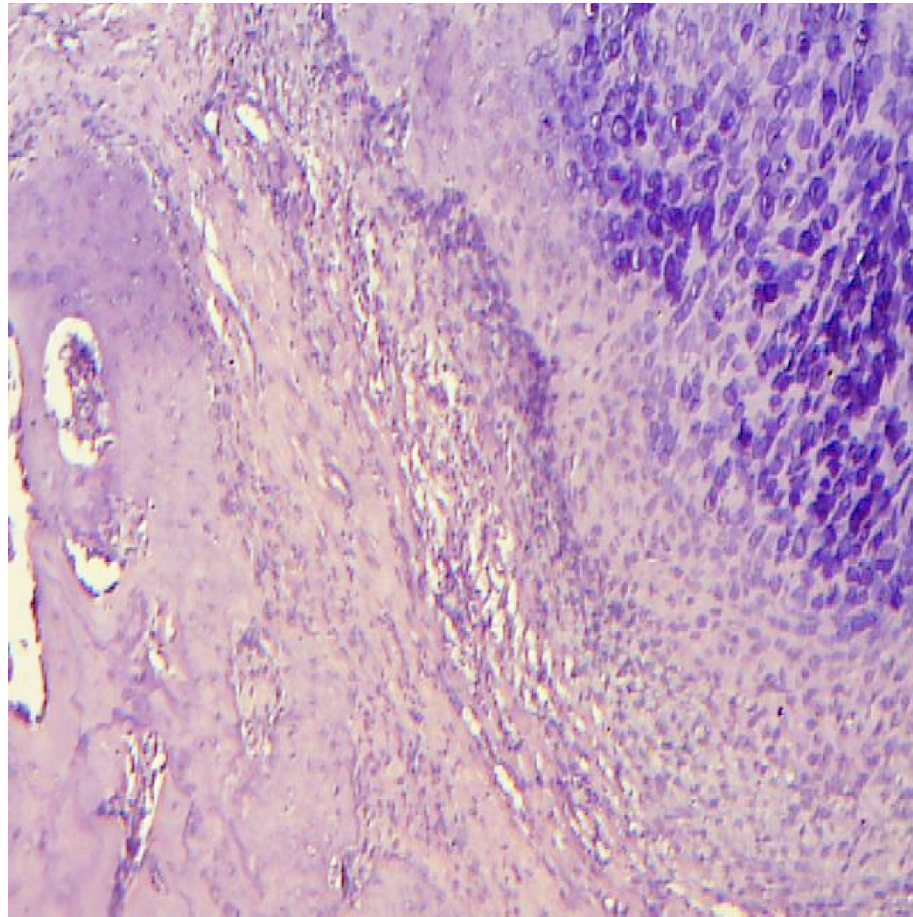


Рисунок 164 - Контроль ДКМ после имплантации 60 суток (практически полностью растворенный и заместившийся соединительной тканью)

«Опытное наблюдение» - имплантация полиакрилимидного композита

На 30 и 60 сутки после остеосинтеза на периферии исследуемого остеопластического материала располагается хрящевая ткань с крупными пузырьчатыми хондробластами. Количество хрящевой ткани больше, чем в «Контрольной» группе (имплантация ДКМ). Импантированный полиакрилимидный пеноматериал, подвергся активной ферментативной биодegradации. Отмечается прорастание новообразованных кровеносных сосудов внутри имплантата. На 60 сутки, образующиеся внутри пеноматериала костные пластинки имеют незрелый характер: беспорядочно ориентированы, на их поверхности находится большое количество фибробластов. В толще новообразованных костных трабекул содержится много остеобластов и некоторое количество остеоцитов. Между костными трабекулами и в порах пеноматериала

располагаются кроветворные островки Часть трабекул представляет собой участки незавершенного остеогенеза – виден переход от хрящевой структуры к костной.

В «Опытных наблюдениях», по сравнению с «Контрольными наблюдениями», отмечено более интенсивное и направленное вдоль длинной оси бедренной кости образование хрящевой мозоли, которая по своему строению напоминает метафизарную ростовую платинку кости. Хрящевая ткань располагается непосредственно на поверхности имплантированного полиакрилимидного пеноматериала, возможно, используя его как трехмерную матричную структуру. Гистологическая картина характерна для регенерации костной ткани, при массивных повреждениях, развивающейся по механизму непрямого энхондрального остеогенеза рисунок 165.

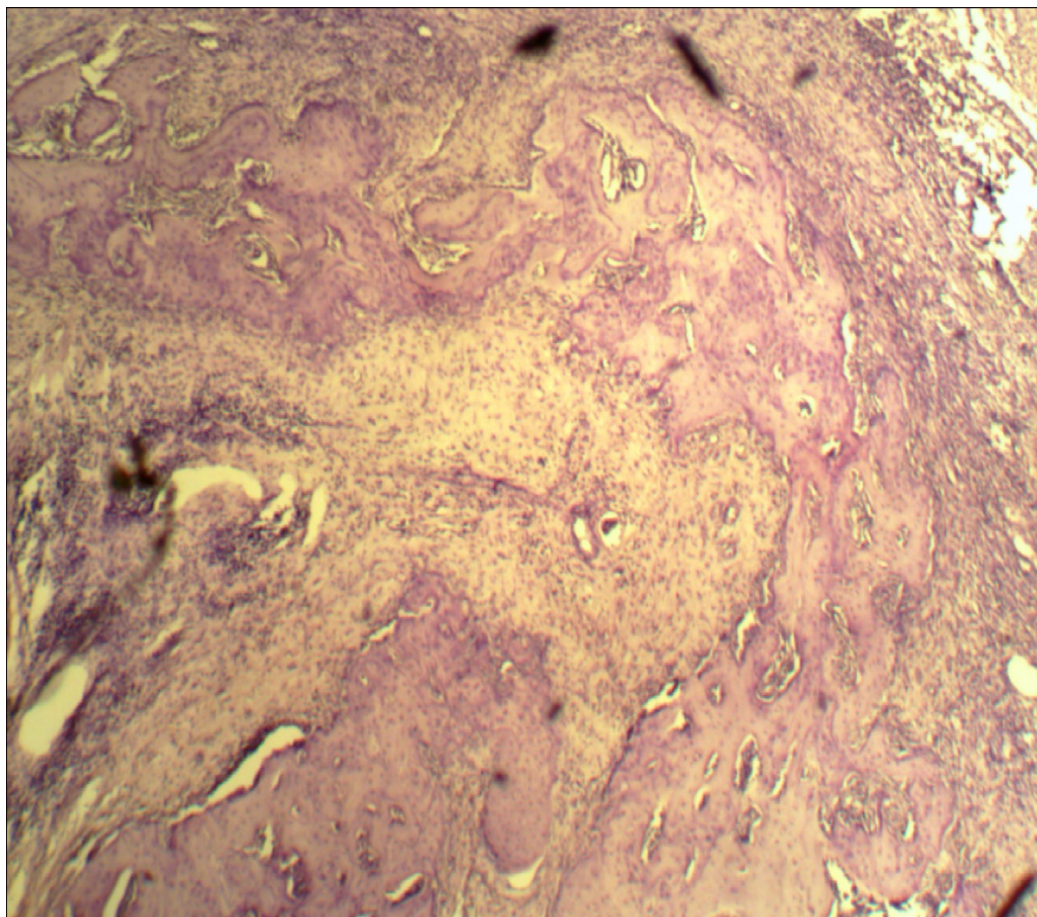


Рисунок 165 - Ткань на месте резорбируемого полиакрилимидного композита после 60 суток имплантации

Данные изменения в совокупности является характерными для выраженного процесса регенерации в зоне имплантации остеопластического материала с признаками биodeградации и начальной минерализации костного матрикса. В области имплантации рыхлая волокнистая соединительная ткань с признаками воспалительной реакции, что связано с реакцией организма на инородное тело, с развитием процесса инкапсуляции [340].

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза способных к внутримолекулярной имидизации акриловых сополимеров сополимеризацией соответствующих мономеров [акриловая (АК) и метакриловая (МАК) кислоты, акрилонитрил (АН), акриламид (АА), 2-цианакриловая кислота (ЦАК) и её производные] или полимераналогичными превращениями гомополимерных полиакрилонитрила и полиакриламида. 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 растворном режиме таких блоков не образуется. Независимо от режима процесса при синтезе в сополимере формируется от 2 до 11 мол% имидных звеньев.

3. Показана возможность использования двухфазных систем на основе несмешивающихся водных растворов полимеров в качестве полимеризационных сред. Эффективность концепции подтверждена на примере радикальной сополимеризации акриловых мономеров и анионной полимеризации 2-цианакрилатов. 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 0.5% раствора (3.4 дл/г) и распределением звеньев близким к статистическому.

4. Щелочным 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 образуются 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. Методами ИК и ЯМР спектроскопии в совокупности с термомеханическими исследованиями установлено постепенное повышение температур стеклования сополимеров вследствие увеличения 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%.

6. Установлены 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 120оС) > тройной сополимер кислота, амид, нитрил (выше 110оС) > сополимер кислоты с нитрилом (выше 60оС) > гомополимер 2-цианакриловой кислоты и сополимеры с её эфирами (выше 40оС).

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/см³ 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 первые представители 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. Впервые найдены условия получения в двухфазных водных средах воднонаполненных нанокapsул размером 100-300 нм и 20-100 нм со стенкой из сополимеров СПЛ-ЦА и лекарственными веществами внутри стенки.

11. Разработанный полностью синтетический имидизованный открытопористый композит с антибактериальным противокальцинозным 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – акриламид;

АИ – акрилимид

АК – акриловая кислота;

АН – акрилонитрил;

АЦА -алкилцианакрилат

ГО – газообразователь;

ДКМ - деминерализованный костный матрикс;

ДМАА – диметилацетамид;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ДМФА – диметилформаид;

ИК – инфракрасная спектроскопия;

КНК; КНН; ННК; ННН; НКН; ККН; НКК; ККК - последовательности звеньев сомономеров в сополимере (мет)акриловой кислоты с акрилонитрилом.

МАК – метакриловая кислота;

ММР – молекулярно-массовое распределение;

ПАА – полиакриламид;

ПАИ – полиакрилимид, полиакрилимидный;

ПАН – полиакрилонитрил;

ПВП – поливинилпирролидон;

ПВСВИ - предельно возможная степень внутримолекулярной имидизации;

ПМИ – полиметакрилимид, полиметакрилимидный;

ПСВИ - предельная степень внутримолекулярной имидизации;

СВИ - степень внутримолекулярной имидизации;

СВЧ - сверхвысокая частота;

СПЛ – сополимер;

СПЛ-КА – акриловые сополимеры, содержащие карбоксильные и нитрильные группы;

СПЛ-КАН – смешанные сополимеры содержащие карбоксильные, амидными и нитрильными группами;

СПЛ-КН – акриловые сополимеры, содержащие карбоксильные и нитрильные группы;

СПЛ-КА - акриловые сополимеры, содержащие карбоксильные и амидные группы;

СПЛ-ЦА – сополимеры 2-цианакриловой кислоты и её эфиров, содержащие нитрильные и карбоксильные группы у одного углеродного атома в составе повторяющихся звеньев;

СЭМ - сканирующая электронная микрофотография;

T_c – температура стеклования;

ФГО – физический газообразователь;

ХГО – химический газообразователь;

ЦАК – 2-цианакриловая кислота;

ЭЦАК – этил-2-цианакрилат;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клемпнер Д. Полимерные пены и технологии вспенивания: пер. с англ. / Под ред. к.т.н. А.М. Чеботаря. СПб.: Профессия, 2009. 600 с.
2. Берлин А.А., Шутов Ф.А. Пенополимеры на основе реакционноспособных олигомеров. М.: Химия, 1978. 296 с.
3. Sivertsen K. Polymer Foams // 3.036 Polymer physics, 2007.
4. Моисеев А.Л., Павлов В.В., Бородин М.Я. Пенопластмассы: сборник статей // Государственное научно-техническое издательство ОБОРОНГИЗ. М., 1960.
5. Адлова Н.А., Бессонов М.И., Лайус Л.А., Рудаков А.П. Полиимиды – новый класс термостойких полимеров. Л.: Наука, Ленингр. Отд., 1968. 211 с.
6. Чумин О., Зайберт Г. Пены на основе РМІ: высокие технологии для авиастроения // Пластикс. 2006. Т. 41-42. № 7. С. 46.
7. Самолеты легче с ROHACELL // Пластикс. 2007. № 5. С. 51.
8. ROHACELL-первый на финишной линии // Пластикс. 2006. № 7. С. 41-42.
9. 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. 2013. С. 18.
10. Немецкий патент № 1.113.308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylsaeureimiden und von mischpolymerisaten der methacrylsaeureimide. Rohm GmbH, Serial № 165354, 1961.
11. Немецкий патент № 26.52.118. Imidhaltige polymerisate und verfahren zu ihrer herstellung. Siegmund E.P., Andreas D., Rohm GmbH, Serial № 199201, 1977.
12. Немецкий патент № 1.077.872. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaeure. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W., Lanxess GmbH, Serial № 102007, 1960.
13. Британский патент № 1.045.229. Proportional meter. Westcott H.P. 1912.

14. Немецкий патент № 1.247.517. Herstellung von ueberzuegen aus polymerisaten auf methacrylimidbasis. Rohm GmbH, Serial № 456286, 1967.
15. Немецкий патент № 2.041.736. Verfahren zur herstellung von folien und fasern aus polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 457823, 1972.
16. Немецкий патент № 2.047.096. Schaeumbarer kunststoff. Rohm GmbH, Serial № 154698, 1976.
17. 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.
18. Немецкий патент № 1.077.574. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaeeure. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W., Lanxess GmbH, Serial № 102007, 1961.
19. Немецкий патент № 1.242.369. Verfahren zur herstellung von N-alkylierten polymethacrylsaeeureimiden. Rohm GmbH, Serial № 546782, 1967.
20. Британский патент № 926.629. Attachment for circular knitting machines. West H.H., Sony corp., Serial № 199809, 1939.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Гребенева Т.А., Дятлов В.А., Прудсков Б.М., Колотилова Н.В., Киреев В.В. Особенности термолиза сополимеров акрилонитрила с метакриловой кислотой. // Пластические массы. 2011. № 7. С. 16-20.
25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Патент США № 4.816.524. Process for preparing methacrylimide containing polymers. Anzai H., Sasaki I., Nishida K., Morimoto M., Mitsubishi Rayon, Serial № 857163, 1989.

29. Патент США № 4.954.575. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 458396, 1990.

30. Патент США № 5.073.606. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 684504, 1991.

31. Патент США № 5.096.976. Methacrylimide containing polymer. Sasaki I., Nishida K., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 458072, 1992.

32. Патент США № 4.989.947. Plastic optical fibers. Sasaki I., Nishida K., Morimoto M., Anzai H., Mitsubishi Rayon, Serial № 296293, 1991.

33. 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.

34. 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.

35. Патент США № 5.135.985. Homogeneous mixture of polymethacrylimide polymers. Hoess W., Vetter H., Fischer J.D., Schikowsky H., Rohm GmbH, Serial № 698291, 1992.

36. 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.
37. Патент США №2760835. Edwards W.M., I.M. Robinson, 1955.
38. 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.
39. 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.
40. Патент США № 4.246.374. Imidized acrylic polymers. Корчик R.M., Rohm GmbH, Serial № 32195
41. 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.
42. 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.
43. Баталов Э.М., Рафиков С.Р., Леплянин Г.В., Муринов Ю.И. Влияние сульфоксидных комплексов на радикальную полимеризацию. Доклады АН СССР, т. 235 №6, с.1360-1362, 1977.
44. Рафиков С.Р., Леплянин Г.В., Баталов Э.М., Муринов Ю.И. Реакционная способность сульфоксидных комплексов в реакции полимеризации в зависимости от природы сульфоксида. Высокомолекулярные соединения, т. 26 №2, с.132-134, 1984.
45. Берлин А.А. Основы производства газонаполненных пластмасс и эластомеров. М.: Госхимиздат, 1954.
46. Немецкий патент № 1494308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 451238, 1969.

47. Британский патент № 1045229. Apparatus for bonding tape to packed product in paper packing machine. Takamura Y., Fuji pack syst., Serial № 198700, 1987.
48. 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.
49. Патент США № 3708444. Foamed and foamable copolymers. Ganzler W., Schroder G., Huch P., Rohm and Haas GmbH, Serial № 145038, 1973.
50. Патент США № 3734870. Preparation of foamed bodies using a urea blowing agent. Schroeder G., Gaenzler W., Rohm GmbH, Serial № 154159, 1973.
51. Заявка на патент № 9002621. Data management information system. Tanaka I., Hozumi Y., Daiwa packs, Serial № 199500, 1997.
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, 2002.
53. Патент США № 3513112. Process for producing multicellular synthetic resin compositions. Masanori K., Norio S., Isao K., Sekisui Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha, Serial № 293883, 1970.
54. 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.
55. Европейский патент № 0532023. Expandable polyacrylates and their foams. Hisashi T., Tetsuya S., Tetsuya Y., Shigeru S., Mitsubishi Rayon, Serial № 199201, 1996.
56. Британский патент № 1183152. Acid reclaiming apparatus. Witham G.S., McEwen J.J., Serial № 66391, 1916.
57. Патент США № 3627711. Foamable synthetic resin compositions. Schroeder G., Gaenzler W., Bitsch W., Rohm and Haas GmbH, Serial № 04/884383, 1971.

58. Немецкий патент № 204173. Verfahren zur herstellung von folien und fasern aus polymethacrylimid. Rohm GmbH, Serial № 154869, 1972.
59. Британский патент № 1346676. Cash-carrier box. Pond M.A., Serial № 458732, 1940.
60. Патент США № 4139685. Method for the preparation of polyacrylimide and polymethacrylimide foams. Schroeder G., Rohm GmbH, Serial № 05/911283, 1979.
61. Патент США № 5698605. Flame-resistant polymethacrylimide foams. Manfred K., Werner G., Wolfgang P., Rohm GmbH, Serial № 08/803773, 1997.
62. Патент США № 4576971. Flame-retarded polyacrylamide or polymethacrylimide synthetic resin foam. Baumgartner E., Besecke S., Gaenzler W., Rohm GmbH, Serial № 06/683042, 1986.
63. Патент США № 4996109. Hard foam cores for laminates. Krieg M., Rau N., Ude W., Rohm GmbH, Serial № 07/387931, 1991.
64. 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.
65. Дорофеев С.П., Окунев П.А., Тараканов О.Г. Новый пеноматериал – пенополиакрилонитрил // Пластические массы. 1972. № 8. С. 52-53.
66. Дорофеев С.П., Окунев П.А., Тараканов О.Г. Пенопласты из сополимеров акрилонитрила // Пластические массы. 1972. № 8. С. 25-26.
67. Патент США № 4187353. Foamable polymer material. Schroeder G., 1980.
68. Патент № 5928459. Process for the production of polymethacrylimide foams materials. Geyer W., Seibert H., Servaty S., 1999.
69. Патент № 491810. Compositions and process for production foam plastics. Chin -Chi Kuo C., Robertson M., Kyu W. Lee., 1990.

70. Патент № 5026738. Process for the production of rigid foam comprising acrylic and/or methacrylic polymers without using fluorocarbons as a foaming agent, 1991.
71. Немецкий патент № 1113308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylsaeureimiden und von mischpolymerisaten der methacrylsaeureimide, 1961.
72. Немецкий патент № 2652118. Siegmund E.P., Andreas D. Imidhaltige polymerisate und verfahren zu ihrer herstellung, 1977.
73. Немецкий патент № 1077872. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaeure: patent, 1960.
74. Британский патент № 1045229. Westcott H.P. Proportional meter, 1912.
75. Немецкий патент № 1247517. Herstellung von ueberzuegen aus polymerisaten auf methacrylimidbasis, 1967.
76. Немецкий патент № 2041736. Verfahren zur herstellung von folien und fasern aus polymethacrylimid, 1972.
77. Немецкий патент № 2047096. Schaeumbarer kunststoff, 1976.
78. Немецкий патент № 1077574. Reinhold K., Schelhaas M., Neumann S., Zarges W. Verfahren zur herstellung stickstoff enthaltender derivate der polymethacrylsaeure, 1961.
79. Немецкий патент № 1242369. Verfahren zur herstellung von N-alkylierten polymethacrylsaeureimiden, 1967.
80. Патент США № 4816524. Anzai H., Sasaki I., Nishida K., Morimoto M. Process for preparing methacrylimide containing polymers, 1989.
81. Патент США № 4954575. Sasaki I., Nishida K., Anzai H. Methacrylimide containing polymer, 1990.
82. Патент США № 5073606. Sasaki I., Nishida K., Anzai H. Methacrylimide containing polymer, 1991.
83. Патент США № 5096976. Sasaki I., Nishida K., Anzai H. Methacrylimide containing polymer, 1992.

84. Paul M., Mayer N., Alan L., Charles H., Thayer W. Polyimides, preparation of polyimides and blends of polyimides: patent EP 216505, 1993.
85. Патент США № 5698605. Manfred K., Werner G., Wolfgang P. Flame-resistant polymethacrylimide foams, 1997.
86. Немецкий патент № 10212235 A1. Stein P., Geyer W., Barthel T. Polymethacrylimid-Schaumstoffe mit verringerter Porengröße, 2003.
87. Lee, S.T., Park, C.B. and Ramesh, N.S. Polymeric Foams, Science and Technology. s.l.: Taylor and Francis Group, 2007.
88. Khemani K.C. Polymeric foams: science and technology. ACS Symposium Series, Washington, DC: American Chemical Society, 1997. 81 p.
89. Throne J.L. Thermoplastic foam extrusion: an introduction. New York: Hanser Publishers, 2004. 143 p.
90. Gendron R., Thermoplastic foam processing: principles and development. Boca Raton, Fla: CRC Press, 2005. 299 p.
91. Патент США № 6077911. Besecke S., Deckers A., Hofmann J., Kroeger H., Ohlig H. Imidation of polymers based on esters of methacrylic acid and acrylic acid, 2000.
92. Shipsha A. Failure of sandwich structures with sub-interface damage: The dissertation. Stockholm, Sweden, 2001.
93. Патент США № 5135985. Hoess W., Vetter H., Fischer J.D., Schikowsky H. Homogeneous mixture of polymethacrylimide polymers, 1992.
94. Патент США № 5369189. Kim J.B., Hur S.Y. Process for the preparation of heat resistant and transparent acrylic resin, 1994.
95. Патент США № 5476907. Besecke S., Deckers A., Lauke H. Poly(meth)acrylimides of improved color, 1995.
96. Патент США № 4745159. Anzai H., Makino H., Sasaki I., Nishida K., Morimoto M. Methacrylate resin composition and process for its preparation, 1988.
97. Hermann F. S. Applications for PMI foams in aerospace sandwich structures. [электронный ресурс]:

<http://www.reinforcedplastics.com/view/1410/applications-for-pmi-foams-in-aerospace-sandwich-structures> (дата обращения: 20.11.2012)

98. Tie-Min Liu, Guang-Cheng Zhang, Ting Chen, Xue-Tao Shi, Cui Zhang. Mechanical properties of methacrylic acid/acrylonitrile copolymer foam // *Polymer Engineering and Science*. 2007. V.47, Issue 3. P.314 – 322.

99. Rohacell [электронный ресурс]: <http://www.rohacell.com> (дата обращения 11.02.2012).

100. CHE Ai-fu, YANG Yun-feng, WAN Ling-shu, WU Jian, XU Zhi-kang. Molecular imprinting fibrous membranes of poly (acrylonitrile-co-acrylic acid) prepared by electrospinning // *CHEM. RES. CHINESE U.* 2006. V. 22 (3). P. 390-393.

101. Cristallini C., Ciardelli G., Barbani N., Giusti P. Acrylonitrile-acrylic acid copolymer membrane imprinted with uric acid for clinical uses // *Macromol. Biosci.* 2004. V. 4. P. 31–38.

102. Гендриксон О.Д., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. Молекулярно импринтированные полимеры и их применение в биохимическом анализе // *Успехи биоорганической химии*, т. 46, 2006, с. 149–192

103. Takaomi Kobayashi, Hong Ying Wang, Nobuyuki Fujii. Molecular imprint membranes of polyacrylonitrile copolymers with different acrylic acid segments // *Analytica Chimica Acta*.1998. V. 365. P. 81-88.

104. Dima S.-O., Dobre T., Sarbu A., Ghiurea M., Bradu C. Proofs for molecular imprinting of an acrylic copolymer by phase inversion // *U.P.B. Sci. Bull., Series B*, Vol. 71, Iss. 4, 2009, p. 21-30.

105. Anasuya Sahoo, Ramasubramani K.R.T., Jassal M., Ashwini K. Effect of copolymer architecture on the response of pH sensitive fibers based on acrylonitrile and acrylic acid // *European Polymer Journal*. 2007. V.43. P.1065–1076.

106. Borbely J.D., Hill D.J.T., Lang A.P., O'Donnell J.H. Copolymerization of acrylonitrile and methacrylic acid. An assessment of the copolymerization mechanism // *Macromolecules*. 1991. V. 24. № 9. P. 2208-2211.

107. Zhao W., Sakurai Y., Ohfuji T., Sasago M., Tagawa S. Cyclization reaction in acrylonitrile-contained acrylic copolymers and its possible application for the

improvement of dry etch resistance for photoresists // *Journal of Photopolymer Science and Technology*. 1998. V. 11. № 3. P. 525-532.

108. 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.

109. 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. 1462-1469.

110. Chen T., Zhang G.C., Liu T.M. Preparation and characterization of acrylonitrile/methacrylic acid copolymer foam // *China Plast.* 2006. V. 20. № 3. P. 70-74.

111. Немецкий патент № 1494308. Verfahren zur herstellung von polymethacrylimid, 1969.

112. Британский патент № 1045229. Takamura Y. Apparatus for bonding tape to packed product in paper packing machine, 1987.

113. Benderly D., Putter S. Characterization of the shear/compression failure envelope of Rohacell foam // *Polymer Testing*. 2004. № 23. P. 51-57.

114. Патент США № 4205111. Pip W., Winter K. Laminates comprising a foamed polyimide layer, 1980.

115. Geyer W., Seibert H., Servaty S. Process for producing polymethacrylimid foams: patent EP 0874019, 1998.

116. Li Q.M., Mines R.A.W., Birch R.S. The crush behavior of Rohacell-51 WF structural foam // *International Journal of Solids and structures*. 2000. № 37. P. 6321-6341.

117. Bahrami S.H., Bajaj P., Sen K. Termal behavior of acrylonitrile carboxylic acid copolymers // *Journal of Applied Polymer Science*. 2003. V. 88. P. 685-698.

118. Catta Preta I.F., Sakata S.K., Garcia G., Zimmermann J.P., Galembeck F., Giovedi C. Thermal behavior of polyacrylonitrile polymers synthesized under different conditions and comonomer compositions // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2007. V. 87. № 3. P. 657-659.

119. Патент США № 5146535. Anzai H., Sasaki I., Nishida K., Makino H., Ohtani M., Shimada K. Light-transmitting fiber, 1992.
120. Патент США № 3673129. Norio S., Issei K., Isao K. Synthetic resin multicellular product whose main component is acrylonitrile and process for preparation thereof, 1972.
121. Зильберман Е.Н. Реакции нитрилов. М.: Химия, 1972. 256 с.
122. Киреев В.В. Высокомолекулярные соединения. М.: Высшая школа, 1992. 338с.
123. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2006. 297 с.
124. Chen Ting, Zhang Guangcheng, Zhao Xihao. Structure and properties of AN/MAA/AM copolymer foam plastics // Journal of Polymer Research. 2009. V.17. P.171–181.
125. Kornienko P. V., Shirshin K. V., and Gorelov Yu. P. Preparation and Properties of Foamed Materials Based on Acrylonitrile–Methacrylic Acid Copolymers. Russian Journal of Applied Chemistry. V. 86, No. 1. 2013. P. 87–91.
126. Патент США № 7169339 B2. Stein P., Seibert H., Maier L., Zimmermann R., Heberer W., Geyer W. Method for producing polymethacrylimide foams, 2007.
127. Odian G. Principles of polymerization. // Wiley. 2004. P. 812.
128. Choi Y.H., Choi C.M., Choi D.H., Paik Y.K., Park B.J., Joo Y.K., Kim N.J. Time dependent solid-state ^{13}C NMR study on alkaline hydrolysis of polyacrylonitrile hollow fiber ultrafiltration membranes. // Journal of Membrane Science. 2011. V. 371. № 1-2. P. 84-89.
129. Ermakov I.V., Rebrov A.I., Litmanovich D.A., Plate N.A. Alkaline hydrolysis of polyacrylonitrile, 1 Structure of the reaction products // Macromol. Chem. Phys. 2000. V. 201. P. 1415-1418.
130. Litmanovich D.A., Plate N.A. Alkaline hydrolysis of polyacrylonitrile. On the reaction mechanism. // Macromolecular Chemistry and Physics. 2000. V. 201. № 16. P. 2176-2180.

131. Kudryavtsev V., Krentsel L.B., Bondarenko G.N., Litmanovich D.A., Plate N.A., Scharpowalow S., Sackmann G. Alkaline hydrolysis of polyacrylonitrile // *Macromol. Chem. Phys.* 2000. V. 201. P. 1419-1425.
132. Sanli O. Homogeneous hydrolysis of polyacrylonitrile by potassium hydroxide. // *Eur. Polym. J.* 1990. V. 26. № 1. P. 9.
133. Мягченков В.А., Френкель С.Я. Топологические принципы анализа бинарной статистической сополимеризации // *Успехи химии.* 1978. Т. 47. № 7. С. 1261-1292.
134. Платэ Н.А., Литманович А.Д., Ноа О.В. Макромолекулярные реакции. М.: Химия, 1977. 256 с.
135. Myagchenkov V.A., Vagapova A.K., Kurenkov V.F., Frenkel S.Ya. Copolymerization of acrylamide with potassium salt of vinylamidoamber acid in homophase and heterophase conditions // *European Polymer Journal.* 1978. V. 14. № 2. P. 169-171.
136. Мягченков В.А., Френкель С.Я. Композиционная неоднородность сополимеров. Л.: Химия, 1988. 247 с.
137. Серенсон У., Кемпбел Т. Препаративные методы химии полимеров. М.: ИЛ, 1963. 399 с.
138. Куренков В.Ф. Водорастворимые полимеры акриламида // *Соросовский образовательный журнал.* 1997. № 5. с. 48-53.
139. Абрамова Л.И., Байбурдов Т.А., Григорян Э.П. и др. Полиакриламид / Под ред. Куренков В.Ф. М.: Химия, 1992. 192 с.
140. Kurenkov V.F., Hartan H.G., Lobanov F.I. Alkaline hydrolysis of polyacrylamide // *Russian Journal of Applied Chemistry.* 2001. V. 74. № 4. P. 543-554.
141. Krul L.P., Nareiko E.I., Matusevich Yu.I., Yakimtsova L.B., Matusevich V., Seeber W. Water super absorbents based on copolymers of acrylamide with sodium acrylate // *Polymer Bulletin.* 2000. № 45. P. 159-165.
142. Toroptseva A.M., Belogorskaya K.V., Bondarenko V.M. Laboratory practicum on chemisry and technology of high molecular compounds. Leningrad: Khimiya, 1972. 118 p.

143. Kurenkov V.F., Snigirev S.V., Churikov F.I., Ruchenin A.A., Lobanov F.I. Preparation of anionic flocculant by alkaline hydrolysis of polyacrylamide (Praestol 2500) in aqueous solutions and its use for water treatment purposes // Russian Journal of Applied Chemistry. 2001. V. 74. № 3. P. 445-448.
144. Schwartz T., Francois J., Weill G. Dynamic dimensions in the polyacrylamide-water system // Polymer. 1980. V. 21. № 3. P. 247-249.
145. Тенфорд Ч. Физическая химия полимеров. М.: Химия, 1965. 772 с.
146. Tripathy T., Singh R.P. High performance flocculating agent based on partially hydrolysed sodium alginate-g-polyacrylamide // European Polymer Journal. 2000. V. 36. № 7. P. 1471-1476.
147. Cai W., Huang R. Study on gelation of partially hydrolyzed polyacrylamide with titanium(IV) // European Polymer Journal. 2001. V. 37. № 8. P. 1553-1559.
148. Feng Y., Billon L., Grassl B., Khoukh A., Francois J. Hydrophobically associating polyacrylamides and their partially hydrolyzed derivatives prepared by post-modification. 1. Synthesis and characterization // Polymer. 2002. V. 43. № 7. P. 2055–2064.
149. Caulfield M.J., Hao X., Qiao G.G., Solomon D.H. Degradation on polyacrylamides. Part I. Linear polyacrylamide // Polymer. 2003. V. 44. № 5. P. 1331-1337.
150. Телешов Э.Н., Громов В.Ф. и др. Способ получения высокомолекулярного частично гидролизованного полиакриламида: патент РФ 2078772, 1997.
151. Шур А.М. Высокомолекулярные соединения. М.: Высшая школа. 1981. 656 с.
152. Manseri A., David G., Joly-Duhamel C., Boutevin B. Synthesis of Glutarimides from PMMA Copolymers, Part 3: Use of Functional Amines// Journal of Applied Polymer Science. 2010.V. 118, P. 1867–187.
153. Семчиков Ю.Д. Высокомолекулярные соединения. М.: Издательский центр «Академия». 2003. 368с.

154. Громов В.Ф. Радикальная полимеризация акриламида и его производных в присутствии комплексообразующих солей//Успехи химии.1995. Т. 1.№ 64. С.93-104.
155. Кабанов. В.А., Зубов В.П., Семчиков Ю.В. Комплексно-радикальная полимеризация. Химия, Москва.1987.
156. Fox P., Hill D., Lang A., Pomery P.. Radical formation on gamma-radiolysis of poly[(methacrylic acid)-co-acrylonitrile] // Polym Int. 2003. V.52. P. 1719–1724.
157. Tie-Min Liu, Yuan-Suo Zheng, Guang-Cheng Zhang, Ting Chen. Application of Photo Initiation Copolymerization during the Preparation of Polymethacrylimide Copolymer Foam // Journal of Applied Polymer Science. 2009. V. 112. P. 3041–3047.
158. Рябов А.В., Семчиков Ю.Д., Славинцкая Н.Н. Роль среды при гомогенной радикальной сополимеризации ненасыщенных карбоновых кислот с винильными мономерами // Высокомолекулярные соединения. 1970. Т. А 12. С.553-559.
159. Shakkthivel P., Sathiyamoorthi R., Vasudevan T. Development of acrylonitrile copolymers for scale control in cooling water systems // Desalination. 2004. V. 164. P. 111-123.
160. Bajaj P., Sreekumar T.V., Sen K. Thermal behavior of acrylonitrile copolymers having methacrylic and itaconic acid comonomers // Polymer. 2001. V.42. P. 1707–1718.
161. Kislenko V.N., Verlinskaya R.M. Kinetics of copper dissolving in the water solution of polyacrylic acid or its copolymers with acrylonitrile and hydrogen peroxide // Journal of Colloid and Interface Science.2003. V. 265. P. 129–133.
162. Tasselli F., Donato L., Drioli E. Evaluation of molecularly imprinted membranes based on different acrylic copolymers // Journal of Membrane Science. 2008. V. 320. Issues 1-2. P. 167-172.

163. Akbari S., Kish M.H., Entezami A.A. Copolymer of acrylonitrile/acrylic acid solid surface dendrigrated with citric acid - comparison between film and fiber // *Journal of Applied Polymer Science*. 2009.V. 112. P. 3041–3047.

164. Yanling Luo, Kaipu Zhang, Qingbo Wei, Zhanqing Liu, Yashao Chen. Poly(MAA-co-AN) hydrogels with improved mechanical properties for theophylline controlled delivery // *Acta Biomaterialia*. 2009.V. 5. P. 316–327.

165. Макушка Р.Ю., Усайтис А.Ю., Баерас Г.И., Сено М. Радикальная сополимеризация акрилонитрила и метакриловой кислоты в бифазных средах, инициируемая межфазным переносом//*Высокомолекулярные соединения*. 1989. Т. 31 (А). № 7. С. 1419-1424.

166. Hajir Bahrami S., Bajaj P., Sen K. Thermal behavior of acrylonitrile carboxylic acid copolymers // *Journal of Applied Polymer Science*. 2003.V. 88. P. 685–698.

167. Hajir Bahrami S., Bajaj P., Sen K. Solution polymerization of acrylonitrile with vinyl acids in Dimethylformamide // *Journal of Applied Polymer Science*.1996. V. 59. P. 1539-1550.

168. Godjevargova T., Nenkova R, Konsulov V. Immobilization of glucose oxidase by acrylonitrile copolymer coated silica supports // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*.2006. V. 38. P. 59–64.

169. Hsueh C.L., Kuo J.F., Huang Y.H., Wang C.C., Chen C.Y. Separation of ethanol–water solution by poly(acrylonitrile-co-acrylic acid) membranes // *Separation and Purification Technology*.2005.V. 41.P. 39–47.

170. Sharareh Shaari Moghadam and Hajir Bahrami S. Copolymerization of acrylonitrile-acrylic acid in DMF-water mixture // *Iranian Polymer Journal*. 2005. V.14 (12). P. 1032-1041.

171. Bajaj P., Sen K., Sreekumar T.V. Effect of reaction medium on radical copolymerization of acrylonitrile with vinyl acids // *Journal of Applied Polymer Science*. 2001. V. 79. P. 1640–1652.

172. Гальперина Н.И., Громов В.Ф., Хомиковский П.М., Абкин А.Д., Моисеев В.Д. Влияние природы растворителя на радикальную полимеризацию

акриловых кислот //Высокомолекулярные соединения. 1976. Т. 18 (Б). № 5. С. 384-387.

173. Гальперина Н.И., Громов В.Ф., Хомиковский П.М., Абкин А.Д. Полимеризация метакриловой кислоты в различных растворителях//Высокомолекулярные соединения. 1975. Т. 17 (Б). № 9. С. 674-677.

174. Alberdsson P.A. Partitition of cell particles and macromolecules//Wiley. Internaional Scientific N.Y. 1971. P. 30-37.

175. Dyatlov V., Katz G. Small diametr nanocapsules, process for their preparation and applications thereof : patent WO 94/15590, 1994.

176. Dyatlov V., Katz G. Polyalkylcyanoacrylate nanocapsules: patent WO 94/17789, 1994.

177. Чухланов В.Ю., Панов Ю.Т., А.В. Синявин, Е.В. Ермолаева Практикум по газонаполненным пластмассам: учеб. пособие // Владим. гос. ун-т. Владимир: Ред издат. комплекс ВлГУ, 2006. 130 с.

178. Берлин А.А., Шутов Ф.А. Химия и технология газонаполненных высокополимеров. М.:Наука, 1980. 503 с.

179. Аверко-Антонович Ю.И., Бикмуллин Р.Т. Методы исследования структуры и свойств полимеров: Учебное пособие. Казань: КГТУ, 2002.604 с.

180. Martini J.K., Waldman F.A., Suh N.P. Production and analysis of microcellular thermoplastics foams. Annual Technical Conference-Society of Plastics Engineers, San Francisco, 1982. P. 674-676.

181. Guo M.C., Peng Y.C. Study of shear nucleation theory in continuous microcellular foams // Polym. Test. 2003. V. 22. P. 705-709.

182. Scherble J., Geyer W, Seibert H., Maier L., Jahn T., Barthel T. Thermostable microporous polymethacrylimide foams: patent CA 02544043, 2006.

183. Комкова Ю.Ф., Костина Г.С. Вспенивающие агенты для термопластов. М.: НИИТЭхим, 1990. 24 с.

184. Braumgartner E., Besecke S., Gaenzler W. Flame-retarded polyacrylamide or polymethacrylimide synthetic resin foam: patent US 4576971, 1986.

185. Киреев В.В., Козырева Н.М. Методы получения и свойства полимерных негорючих и высокопрочных материалов // Под ред. В.В.Коршака: Учебное пособие. М., 1982. 30 с.
186. Stein P., Scherble J. et. al. Neue, schwer brennbare polymethacrylimid-schaumstoffe sowie verfahren zu deren herstellung: patent DE 10256816 A1, 2004.
187. Krieg M., Geyer H.-J., Pip W. Polymethacrylimid-Schaumstoff mit Epoxidharz als Flammschutzzusatz: patent DE 19606530A1, 1997.
188. Барштейн Р.С., Кирилович В.И., Носовский Ю.Е. Пластификаторы для полимеров. М.: Химия, 1982. 200 с.
189. Каллистер У.Д. мл., Ретвич Д. Материаловедение. От технологии к применению (металлы, керамика, полимеры): пер. с англ. / Под ред. А.Я. Малкина. СПб.:НОТ, 2011. 896 с.
190. Brehm M., Droegemueller H., Rau N., Rhein T. Method for making polymethacrylimide polymers: patent US 5324793, 1994.
191. Albizzati E., Canova L., Giannini U. Imidized acrylic polymers and process for the preparation thereof: patent EP 0315150 B1, 1994.
192. Гололобов Ю.Г., Грубер В. 2-Цианакрилаты: синтез, свойства и применение.// Успехи химии. Т. 66. № 11. 1997.
193. Патент США № 2721858. 1955.
194. Lee H. Cyanoacrylate Resins – the Instant Adhesives. // Pasadena Technology Press. Pasadena. 1981.
195. Притыкин Л.М., Кардашов Д.А., Вакула В.Л. Мономерные клеи. // Химия. Москва. 1988.
196. Okamoto Y., Klemarczyk P.T. // J. Adhes. V. 40. P. 81. 1993.
197. Yang J.Y., Garton A. // J. Appl. Polym. Science. V. 48. P. 359. 1993.
198. Трофимов Н.Н., Аронович Д.А., Этлис В.С., Пинчук Н.М. Повышение термической стабильности цианакрилатных клеев. // Пластмассы. Т. 9. С. 55. 1976.
199. Shantha K.L., Thennarasu S., Krishnamurti N. // J. Adhes. Sci. Technol. V. 3. P. 237. 1989.

200. Rooney J.M. Acrylic and Methacrylic Ester Polymers, 2-Cyanoacrylic Ester Polymers. // Polym. J. V. 3. P. 975. 1981.
201. Немецкий патент № 3415181, 1986.
202. Gololobov Yu.G., Krylova T.O. 2-Cyanoacrylates. // Het. Chem. V. 6. P. 271. 1995.
203. Гололобов Ю.Г., Коломникова Г.Д., Крылова Т.О. // Журн. общ. химии. Т. 64. С. 411. 1994.
204. Yonezawa M., Suzuki S., Ito H., Ito K. // Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi. V. 25. P. 311. 1967.
205. Chorbadjiev K.G., Novakov P.Ch. // Eur. Polym. J. V. 27. P. 439. 1991.
206. Войтекунас Ю.Б., Пириг Я.Н. Некоторые кинетические закономерности взаимодействия этилцианоацетата с формальдегидом в среде изопропилового спирта. // Кинетика и катализ. Т. 33. С. 1074. 1992.
207. Pepper D.C., Birkinshou C. Flammability, degradation and structural characterization of fibre-forming polypropylene containing nanoclay–flame retardant combinations. // Polym. Degrad. Stab. V. 16. P. 241. 1986.
208. Rooney J.M. // Br. Polym. J. V. 13. P. 160. 1981.
209. Chorbadjiev K.G., Novakov P.Ch. New flame retardant polyarylophosphate and phosphoramidate esters. // Eur. Polym. J. V. 27. P. 1009. 1991.
210. Matsumoto T., Pani K.C., Hardaway R.M., Leonard F. // Mil. Med. V. 13. P. 2515. 1967.
211. Jaffe H., Wade C.W.R., Hegyeli A.F., Rice R.M., Hodge J. // J. Biomed. Mater. Res. V. 20. P. 217. 1986.
212. Сенченя Н.Г., Сергиенко Н.В., Магер К.А., Макарова Л.И., Гусева Т.И., Жданов А.А., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. С. 949. 1993.
213. Гусева Т.И., Сенченя Н.Г., Магер К.А., Цыряпкин В.А., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. С. 646. 1994.
214. Якубович А., Разумовский В., Розенштейн С. // Ж. орг. химии. Т. 28. С. 2292. 1958.

215. Eleuterio A., Civigny T., Marc J. // *J. Organomet. Chem.* V. 339. P. 199. 1988.
216. Negulescu I.I., Calugaru E.M., Popa A.A. // *Rev. Chem.* V. 39. P. 124. 1988.
217. Kennedy J.P., Midha S., Godkari A. // *J. Macromol. Chem.* V. A28. P. 209. 1991.
218. Vijayalakshmi V., Vani J.N.R., Krishnamurti N. // *J. Adhes. Sci. Technol.* V. 4. P. 733. 1990.
219. Сенченя Н.Г., Сучкова М.Д., Магер К.А., Гусева Т.И., Гололобов Ю.Г. // *Высокомогл. Соединения.* Т. 32Б. С. 524. 1994.
220. Сенченя Н.Г., Петровский П.В., Климентова Н.В., Магер К.А., Гололобов Ю.Г. // *Высокомогл. Соединения.* Т. 39А. С. 581. 1997.
221. Suzuki S., Ito H., Ito K., Yonezawa M. // *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi.* V. 27. P. 1224. 1969.
222. Японский патент № 49-35608, 1974.
223. Японский патент № 30609, 1974.
224. Патент США № 5504252, 1996.
225. Патент США № 3463804. Preparation of α -cyanoacrylic esters. Doran Peter, 1969.
226. Giral L., Malicorne G., Montginoul C., Sagnes R. // *Ann. Pharm. Fr.* V. 43. P. 439. 1985.
227. Buck C.J. // *J. Polym. Sci.* V. 16. P. 2475. 1978.
228. Японский патент № 5931748, 1987.
229. Немецкий патент № 4419740, 1994.
230. Кандрор И.И., Лаврухин Б.Д., Брагина И.О., Галкина М.А., Гололобов Ю.Г. // *Журн. общ. химии.* Т. 60. С. 2160. 1990.
231. Сенченя Н.Г., Магер К.А., Гусева Т.И., Гололобов Ю.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* С. 1339. 1994.
232. Гололобов Ю.Г., Черноглазова И.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* С. 997. 1993.

233. Хрусталеv В.Н., Шишкин О.В., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т., Галкина М.А., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. С. 2288. 1996.
234. Патент США № 6096848, 2000.
235. Патент США 5821380, 1998.
236. Кандрор И.И., Лаврухин Б.Д., Галкина М.А., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 212. 1992.
237. Кандрор И.И., Лаврухин Б.Д., Брагина И.О., Галкина М.А., Гололобов Ю.Г. // Журн. общ. химии. Т. 60. С. 2160. 1990.
238. Коломникова Г.Д., Приходченко Д.Ю., Петровский П.В., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 1913. 1992.
239. Кандрор И.И., Брагина И.О., Галкина М.А., Гусева Т.И., Лаврухин Б.Д., Гололобов Ю.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. С. 2816. 1991.
240. Лаврухин Б.Д., Кандрор И.И., Гусева Т.И., Сенченя Н.Г., Лопатина И.В., Магер К.А., Гололобов Ю.Г. // Высокомол. соединения. Т. 32Б. С. 55. 1990.
241. Гарбузова И.А., Локшин Б.В., Коломникова Г.Д., Крылова Т.О., Гололобов Ю.Г. // Журн. общ. химии. Т. 65. С. 125. 1995.
242. Патент США № 6201088, 2001.
243. Grassie N., Scott G. Polymer degradation and stabilation. Developments in PolymerStabilization. // University press. Cambridge. P. 45. 1985.
244. Denchev Z.Z., Kabaivanov V.S. // J. Appl. Polym. Sci. V. 47. P. 1019. 1993.
245. Iwanowa M., Kozew D., Glushkow M., Nowakow P. // Plaste Kautch. V. 26. P. 220. 1979.
246. Kozew D., Iwanowa V., Nowakow P. // Plaste Kautch. V. 27. P. 461. 1980.
247. Коцев Д.Л., Кабаиванов В.С., Новаков П.К. // Докл. Болг. АН. Т. 33. С. 803. 1980.
248. Eijiro N. // J. Adhes. Soc. Jpn. V. 8. P. 89. 1972.
249. Кипарисова Е.Г., Быкова Т.А., Лебедев Б.В., Гусева Т.И., Магер К.А., Гололобов Ю.Г. // Высокомол. соединения. Т. 33А. С. 2602. 1991.

250. Kotzev D.L., Kabainov V.S., Ward T.S., Grath J.E. // Polym. Prepr. V. 21. P. 158. 1980.
251. Гололобов Ю. Г., Полякова А.М., Магер К.А., Гусева Т.И., Сенченя Н.Г., Лопатина И.В. // Вестн. машиностроения. Т. 12. С. 29. 1991.
252. Mashiko Y., Yoshoda M., Koga M. // Polymer. V. 38. P. 4757. 1997.
253. А. с. 1582638 СССР. 1991.
254. Патент СССР № 1182059. Сополимеры эфиров -цианакриловой кислоты в качестве адгезивов холодного отверждения. Полякова А. М., Гололобов Ю. Г. , Магер К.А., Сусакина Т. И., Лопатина И. В., Сучкова М. Д., Сенченя Н. Г., Климентова Н. З., Новаков И. А., Радченко С. С., 1985.
255. Гусева Т.И., Квачев Ю.П., Магер К.А., Гололобов Ю.Г. // Всесоюз. конф. "Адгезионные соединения в машиностроении" (Тез. докл.). Владимир. С. 150. 1989.
256. Guseva T.J., Kvachev Yu. P., Senchenya N.G., Gololobov Yu.G. 1,3-Phosphorus Zwitterions With Cyano-group at anion center. // Russ. Polym. News. V. 2. P. 3. 1997.
257. Dreifus D.W.,Konnor J.T.O. // Adhesion. V. 4. P. 5. 1993.
258. Европейский патент № 587457, 1994.
259. Патент США № 5288794, 1994.
260. Vijayalakshmi V., Rupavabi J.N., Krishnamurti N. // J. Appl. Polym. Sci. V. 49. P. 1387. 1993.
261. Шапиро М.С. Цианакрилатные клеи в травматологии и ортопедии. // Медицина. Москва. 1976.
262. Nelson R.A., Kram D.C., Robertson J.E. // Arch. Surg. V. 100. P. 295. 1970.
263. Хироо И. // Хэмен. Т. 29. С. 892. 1991.
264. Chuanliang R., Jinhui L., Zhaoyin Q. // Polym. Mer. Sci. Eng. V. 56. P. 216. 1987.
265. Magan J.G., Hogan M.P., Plan W., Lunney J.G. // Chemtronics. V. 4. P. 74. 1980.

266. Японский патент № 6311166, 1989.
267. Chauvierre C. [et al.]. Heparin coated poly (alkylcyanoacrylate) nanoparticles coupled to hemoglobin: a new oxygen carrier. // *Biomaterials*. V. 25. P. 3081. 2004.
268. Патент СССР № 1432063. Способ получения производного апоморфина. А. И., Захарцева Е. П., Маслова И. В., Гапанович Л. И., Гурло Т. Г., Ханина Р. Л., 1988.
269. Патент СССР № 1452830. Способ получения клеевых композиций. Акимова А. Я., Давыдов А. Б., Чигирь А. Н., 1989.
270. Японский патент № 5787404, 1983.
271. Magan J.G., Hogan M.P., Plan W., Lunney J.G. // *Chemtronics*. V. 4. P. 74. 1980.
272. Матвеева Н.К., Львов Ю.М., Магер К.А., Лопатина И.В., Сенченя Н.Г., Гусева Т.И., Гололобов Ю.Г. // *Высокомолекулярные соединения*. С. 444. 1995.
273. Заявка № 58-168674 Япония. 1984.
274. Keating D.M., Miller J.J. // *J. Foren. Sci.* V. 38. P. 197. 1997.
275. Wenz B., Oesch B., Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. // *Biomaterials* 22. P. 1599 – 1606. 2001.
276. Doerr H.W., Cinatl J., Sturmer M., Rabenau H.F. Prions and Orthopedic Surgery. // *Infection* 31. I. 3. P. 163 – 171. 2003.
277. Kastena P. [et al.]. Ectopic bone formation associated with mesenchymal stem cells in a resorbable calcium deficient hydroxyapatite carrier. // *Biomaterials* 26. P. 5879–5889. 2005.
278. Malafaya P. B., Silva G.A., Reis R.L. Natural–origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. // *Advanced Drug Delivery Reviews* 59. P. 207–233. 2007.
279. Meredith Lloyd-Evans. Regulating tissue engineering. // *Materials today*. P. 48 – 55. 2004.

280. Brown D. R. [et al.]. The cellular prion protein binds copper in vivo. // Nature 390, P. 684-687. 1997.
281. Peretz D. [et al.]. Strain-specified relative conformational stability of the scrapie prion protein. // Protein Science 10, P. 854 – 863. 2001.
282. Zhang J. Studies on the Structural Stability of Rabbit Prion Probed by Molecular Dynamics Simulations. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. V. 27. I. 2. P. 159 – 162. 2009.
283. Naira L. S., Laurencin C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. // Progress in polymer science 32. P. 762 – 798. 2007.
284. Zimmermann G., Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. // Injury 42, P. 16 – 21. 2011.
285. Kruse A., Jung R. E., Nicholls F., Zwahlen R. A., Hammerle C. H. F., Weber F. E. // Clin. Oral Impl. Res. 22, P. 506 – 511. 2011.
286. Zachman A. L. [et al.]. Pro-angiogenic and Anti-inflammatory Regulation by Functional Peptides Loaded in Polymeric Implants for Soft Tissue Regeneration. // Tissue Engineering Part A. V. 19. I. 3-4. P. 437 – 447. 2013.
287. Kaigler D. [et al.]. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. // Expert Opin. Biol. Ther. V. 11. I. 3. P. 375 – 385. 2011.
288. Tadokoro M. [et al.]. Bone morphogenetic protein-2 in biodegradable gelatin and β -tricalcium phosphate sponges enhances the in vivo bone-forming capability of bone marrow mesenchymal stem cells. // Journal of tissue engineering and regenerative medicine 6. P. 253 - 260. 2012.
289. Boerckel J.D. [et al.]. Effects of protein dose and delivery system on BMP-mediated bone regeneration. // Biomaterials 32. P. 5241 – 5251. 2011.
290. Lad S. P., Nathan J. K., Boakye M. Trends in the Use of Bone Morphogenetic Protein as a Substitute to Autologous Iliac Crest Bone Grafting for Spinal Fusion Procedures in the United States. // Spine. V. 36. I. 4. P. 274 – 281. 2011.
291. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: Any specific needs? // Injury. V. 42. P. 56 – 63. 2011.

292. Lim L. [et al.]. Demineralized Bone Matrix Around Porous Implants Promotes Rapid Gap Healing and Bone Ingrowth. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470. P. 357–365. 2012.
293. Shi L., Tang C., Yin C. Glycyrrhizin-modified O-carboxymethyl chitosan nanoparticles as drug vehicles targeting hepatocellular carcinoma. // *Biomaterials*. V. 33. I. 30. P. 7594 – 7604. 2012.
294. Hea H. [et al.]. Cell-penetrating peptides mediated encapsulation of protein therapeutics into intact red blood cells and its application. // *Journal of Controlled Release*. V. 176. P. 123-132. 2014.
295. Madhavi B. B. [et al.]. Invitro evaluation of piperine enclosed erythrocyte carriers. // *Drug Invention Today*. V. 5. I. 3. P. 169 – 174. 2013.
296. Zhang M. [et al.]. Polycation-functionalized nanoporous silicon particles for gene silencing on breast cancer cells. // *Biomaterials*. V. 35. I. 1. P. 423 – 431. 2014.
297. Prokop A. [et al.]. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants. // *Biomaterials*. V. 25. I. 2. P. 259 – 267. 2004.
298. Leiggener C. S. [et al.]. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration. // *Biomaterials*. V. 27. I. 2. P. 202 – 207. 2006.
299. Habnoui S. E. [et al.]. Toward potent antibiofilm degradable medical devices: A generic method for the antibacterial surface modification of polylactide. // *Acta Biomaterialia*. V. 9. I. 8. P. 7709 – 7718. 2013.
300. Charlier M. [et al.]. Radiolysis of lac Repressor by γ -Rays and Heavy Ions: A Two-Hit Model for Protein Inactivation. // *Biophysical Journal*. V. 82. I. 5. P. 2373 – 2382. 2002.
301. Lia H. [et al.]. Asteropsin A: An unusual cystine-crosslinked peptide from porifera enhances neuronal Ca^{2+} influx. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. V. 1830. I. 3. P. 2591 – 2599. 2013.
302. Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M. The effect of melt-processing on the degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides, polyhydroxybutyrate, and polyhydroxybutyrate-co-valerates. // *Polymer Degradation and Stability*. V. 40. I. 3. P. 313 – 322. 1993.

303. Gunning M. A. [et al.]. Mechanical and biodegradation performance of short natural fibre polyhydroxybutyrate composites. // *Polymer Testing*. V. 32. I. 8. P. 1603 – 1611. 2013.

304. Stein M., Namacher E. Degradation of polybutyl 2-11. P. 11-13. 1993.

305. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых цианакрилатных и бисцианакрилатных адгезивов для стоматологии // Менделеев-2012. Органическая химия: Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». Санкт-Петербург, 2012. С. 414-415.

306. González-Martín G. [et al.]. Allopurinol encapsulated in polycyanoacrylate nanoparticles as potential lysosomatropic carrier: preparation and trypanocidal activity. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. V. 49. I. 2. P. 137 – 142. 2000.

307. Peracchia M.T. [et al.]. Stealth PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting. // *Journal of Controlled Release*. V. 60. I. 1. P. 121 – 128. 1999.

308. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. // *Journal of Controlled Release*. V. 161. I. 2. P. 264 – 273. 2012.

309. Lherm C., Muller R., Puisieux F., Couvreur P. *International Journal of Pharmaceutics*, 1992, 84, 13.

310. Guidance on the safety assessments of nanomaterials in cosmetics. Directive 76/768/ECC, SCCS/1484/12, June 2012, Doi:10.2772/82675, ISBN978-92-79-30761-4, ND-AQ-12-011-EN-N.

311. Справочник химика. Т.2 / Под ред. Никольского Б.П. М.: Химия, 1964. 1072 с.

312. Arshady R. Suspension, emulsion, and dispersion polymerization: A methodological survey. *Journal of Colloid Polymer Science*, Vol. 270, p.p.717-732, 1992.

313. Беркович А.К., Сергеев В.Г., Медведев В.А., Малахо А.П. Синтез полимеров на основе акрилонитрила. Технология получения ПАН и углеродных волокон. Москва, 2010.

314. Zhao Ya-qi [et al.]. Property changes of powdery polyacrylonitrile synthesized by aqueous suspension polymerization during heat-treatment process under air atmosphere// Journal of colloid and Interface Science. 2009. V. 329. P. 48-53.

315. Boguslavsky L., Baruch S., Margel S. Synthesis and characterization of polyacrylonitrile nanoparticles by dispersion/emulsion polymerization process. 2005. V.289. P.71-85.

316. 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.

317. Dyatlov V.A. [et al.]. Effect of the backbone-chain structure of acrylimide-forming copolymers on the maximum degree of their thermal imidization. // Polymer Science. Series B. 2013. V. 55. I. 5-6. P. 252.

318. 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.

319. Гололобов Ю.Г. [и соавт.]. Способ получения полицианакрилатных микрочастиц. Авторское Свидетельство СССР №1512977, 1988.

320. Dyatlov V.A. [et al.]. Synthesis of polycyanoacrylic nanocapsules - drug carriers. Proceedings of 8th Union symposium on "Synthetic polymers for medical application" Kiev, 1989, p. 65.

321. Dyatlov V.A. [et al.]. Effect of the composition of polyacrylimide-forming copolymers on their processing. // Polymer Science. Series B. 2013. V. 55. I. 3-4. P. 169.

322. 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.

323. Гребенева Т.А., Белоконь О.В., Дятлов В.А. Сопряженные процессы имидизации, ангидридизации и газообразования при получении газонаполненных алифатических полиакрилимидов // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 3. С. 81-85.

324. 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.

325. Dyatlov V.A. [et al.]. Hydrolysis of polyacrylonitrile in aqueous solution of sodium carbonate. // Polymer Science. Series B. 2012. V. 54. I. 3-4. P. 161.

326. Dyatlov V. A. [et al.]. Features of the Foaming of Acrylamide–Acrylic Acid Copolymers Polymer Science, Ser. B, 2014, Vol. 56, No. 2, pp. 154–160.

327. Dyatlov V.A. [et al.]. Synthesis of 2-cyanoacryloyl chloride and its interaction with O- and S- nucleophiles. // Mendeleev Communications. 2013. V. 23. I. 6. P. 356.

328. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых фторсодержащих эфиров 2-цианакриловой кислоты // Международная конференция по химической технологии ХТ-12. Тезисы докладов. Москва, 2012. Т. 3. С. 329-331.

329. 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.

330. 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.

331. 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.

332. 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.

333. 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 ore metal hydride. Application PCT IE/ 19951000053, 1994. Int. Publication No WO96/014292, 1996.

334. 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.

335. Drobot N.F [et al.]. The Effect of the Physicochemical Properties of Activated Carbons on Sorption and Desorption of Water Vapor. Russian Journal of Physical Chemistry, A, v.75, №5, 2001, p. 796-800.

336. 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.

337. Цукерман Г.И. [и соавт.]. Перспективы дальнейшего развития проблемы биопротезирования клапанов сердца. Вестник Российской Академии Наук (Вестник АМН СССР) 1988, №12, с. 56-60.

338. Фурсов Б.А. [и соавт.]. Перспективы использования биологических тканей в сердечно-сосудистой хирургии. Грудная и Сердечно-сосудистая Хирургия, № 6, 1989 с. 80-82.

339. Мищенко Б.П. [и соавт.]. Изучение кальцификации биоткани ксенопротезов клапанов сердца в эксперименте. Экспериментальная сердечнососудистая хирургия. Глава в монографии под редакцией В.С. Чеканова. Москва, 1989 с.80-83.

340. Rustamov I.R. [et al.]. Polycyanoacrylate porous material for bone tissue substitution. Journal of Material Chemistry, B, 2014 No2, pp. 4310-4317. DOI: 10.1039/C4TB00554F.

341. Зайцев В.В., Дятлов В.А., Зайцев Л.В. Экспериментальная и клиническая апробация метода обработки биопротезов клапанов сердца, замедляющего кальцификацию. Материалы IV городской научной конференции молодых ученых на базе ВНЦХ АМН СССР. “Восстановительная и практическая хирургия“. Москва, 1987, с. 31.

342. Зайцев В.В., Дятлов В.А., Зайцев Л.В. Экспериментальный метод изучения степени кальцификации биологической ткани. Материалы V Московской городской научной конференции молодых ученых. “Хирургическое лечение заболеваний сердца и сосудов” “Восстановительная и практическая хирургия“. Москва, 1987, с. 95-96.

343. Гололобов Ю.Г. [и соавт.]. Влияние способов химической обработки на кальцификацию, гемосовместимые и иммуногенные свойства ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца. Доклады АН УССР Серия. Б, 1989, №1, 56-58.

344. Дятлов В.А. [и соавт.]. Изучение химического строения диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы, полученной периодатным окислением в различных условиях// Пластические массы. 2013. № 8. С. 6-12.

345. Гумникова В.И. [и соавт.]. Изучение химического строения диальдегиддекстранов полученных периодатным окислением в различных условиях// Пластические массы. 2013. № 6. С. 44-50.

346. Гололобов Ю.Г. [и соавт.]. 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.

347. 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.

348. 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.

349. 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.

350. Reiger V. [et al.]. Cellylosic polymer compositions. Int. Application No PCT/US 2000/003325, 2000, Int. Publication No WO/2000/047667, 2000.

351. Долгова А.А. [и соавт.]. Химическое строение диальдегиддекстранов – полимеров носителей в медицинских композициях для замещения костной ткани. Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 3 (132). С. 91-95.

352. Чапала П.П. [и соавт.]. Особенности химического строения продуктов гомогенного периодатного окисления карбоксиметилцеллюлозы. Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 4 (133). С. 123-126.

353. Дятлов В.А., Фурсов Б.А., Зайцев В.В., Гололобов Ю.Г. Новый подход к защите биопротезов от бактериальной инфекции. Доклады. АН УССР. Серия. Б 1987, №12, с.65-67.

354. Dyatlov V.A., Gololobov Yu.G., Fursov B.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.

355. Gololobov Yu.G., Dyatlov V.A., Fursov B.A., Zajtsev V.V. A New Approach to protection of bioprosthesis from bacterial infection. Proceedings of Xth International Symposium on Medicinal Chemistry Budapest, Hungary 1988. p.195.

356. Dyatlov V.A., Gololobov Yu.G. Approach to complex potection of bioprostheses from biodegradation. Proceedings of “XVII ESAO Congress“, Bologna, Italy , 1990, p. 583.

357. Gololobov Yu.G. [et al.]. Synthesis of polymeric derivatives of amikacin. Proceedings of 8th Union symposium on “Synthetic polymers for medical application” Kiev, 1989, p. 61.

358. Фурсов Б.А. [и соавт.]. Способ обработки биопротезов сосудов и клапанов сердца, предотвращающий их кальцификацию. Заявка №4230266/14(033934), 1987.

359. Фурсов Б.А. [и соавт.]. Способ предимплантационной обработки биопротезов клапанов сердца. Авторское Свидетельство СССР № 1651890, 1988.

360. Фурсов Б.А. [и соавт.]. Способ биохимической обработки биопротезов, предотвращающий их инфицирование в организме реципиента. Авторское Свидетельство СССР № 1680148, 1988.

361. Гололобов Ю.Г. [и соавт.]. Способ получения иммобилизованного окситоцина. Авторское Свидетельство СССР №1754724, БИ №30, 1992.

362. Большаков И.Н. [и соавт.]. Афинный лаваж брюшной полости при разлитом перитоните жидкими сорбентами на основе сшитых декстранов. Хирургия, 1992, №4, с. 652-654.

363. Большаков И.Н. [и соавт.]. Способ сорбционной корпоральной детоксикации. Патент российской федерации № 2104586, 1998.

364. Гололобов Ю.Г. [и соавт.]. Способ получения иммобилизованного апоморфина. Авторское Свидетельство СССР №1754725, БИ №30, 1992.

365. Мищенко Б.П. [и соавт.]. Способ подготовки ксенопротезов сосудов и клапанов сердца к трансплантации. Авторское Свидетельство СССР № 1823179 1988, БИ №32, 1993.

366. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография. «Мир», Москва 1976, 541 с.

367. Берлин А.А. Об определении характеристической вязкости растворов полимеров // Высокомолекулярные соединения. 1966. Т. 8. № 8. С. 1336-1341.

368. ГОСТ 15588-86. Плиты пенополистирольные. Технические условия. 1986

369. Тимошенко Н.В. Нитрилсодержащие имидобразующие акриловые сополимеры: дис. ... канд. хим. наук. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2013. 155 с.

370. Гребенева Т.А. Акрилимидообразующие сополимеры и пены на их основе: дис. ... канд. хим. наук. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. 137 с.

371. Гумникова В.И. Синтез диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и их химические превращения: дис. ... канд. хим. наук. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015. 136 с.

372. Рустамов И.Р. Полиакрилимидобразующие сополимеры с низкой температурой имидизации и материалы биомедицинского применения на их основе: дис. ... канд. хим. наук. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2014. 115 с.

373. Аскадский А.А., Кондращенко В.И. Компьютерное материаловедение полимеров. Т. 1. Атомно-молекулярный уровень. М.: Научный мир, 1999. 544 с.

374. K.Ito, Y.Yamashita. Copolymer and microstructure //J. Polymer Sci. A. 1965. V.3. P.2165.

375. Киреев В.В. Высокмолекулярные соединения. М.: Высшая школа. 1992. 338 с.

Автор выражает глубокую благодарность

Сотрудникам лабораторий Синтеза медицинских полимеров, Лаборатории ядерного магнитного резонанса, и других лабораторий ИНЭОС им А.Н.Несмеянова РАН в особенности д.х.н. проф А.М.Сладкову, д.х.н. А.М.Поляковой, к.х.н. К.А.Магер, к.х.н Ю.Б.Вайтекунасу, И.В.Лопатиной, В.Н.Семянцеву, д.х.н. проф Ю.Г.Гололобову, д.х.н. В.И.Малееву, д.х.н проф В.А.Васневу, к.х.н. Н.А.Васневой, И.Р.Гольдингу, к.х.н. Н.Г.Сенчене, к.х.н. Т.И.Гусевой, И.В.Черноглазовой, Е.В.Аршавской, д.х.н. И.И.Кандрору, к.х.н. М.Н.Ильиной, д.ф-м.н. В.И.Бахмутову и д.ф-м.н. А.С.Перегудову, д.х.н. В.В.Шапошниковой.

Сотруднице ВИАМ к.х.н. Т.А.Гребеневой.

Сотрудникам ВНИИ Физико-химической медицины РАМН к.м.н. И.Н. Большакову, к.м.н. Д.В.Кулаеву и к.х.н. С.М.Насибову. Сотруднице НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи к.х.н. И.Ю.Кутергиной.

Сотрудникам ИССХ им. А.Н.Бакулева, ЦИТО им. Н.Н.Приорова д.м.н. проф. Г.И.Цукерману, д.м.н. Б.А.Фурсову, к.м.н. В.В.Зайцеву, Л.В.Зайцеву.

Сотруднице НИИПМ им Г.С.Петрова к.х.н. Т.Н.Прудсковой.

Сотрудникам кафедры Химической технологии пластических масс РХТУ им. Д.И.Менделеева д.х.н. проф В.В.Кирееву, д.х.н. проф Б.М.Прудскову, д.х.н. проф Ю.Е.Дорошенко, д.х.н. проф М.И.Штильману, к.х.н. С.Н.Филатову, к.х.н. Е.М.Чистякову, к.х.н. Ю.В.Биличенко, к.х.н. Н.В.Зюкиной, к.х.н. Н.С.Бредову, к.х.н. И.С.Сиротину, Е.Ю.Шпорта, к.ф-м.н А.Б.Кудрявцеву, В.В.Полякову, к.х.н. Л.Я. Никифоровой.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Протокол биологических испытаний**

Рисунок 1

Подготовка наркотизированных экспериментальных животных

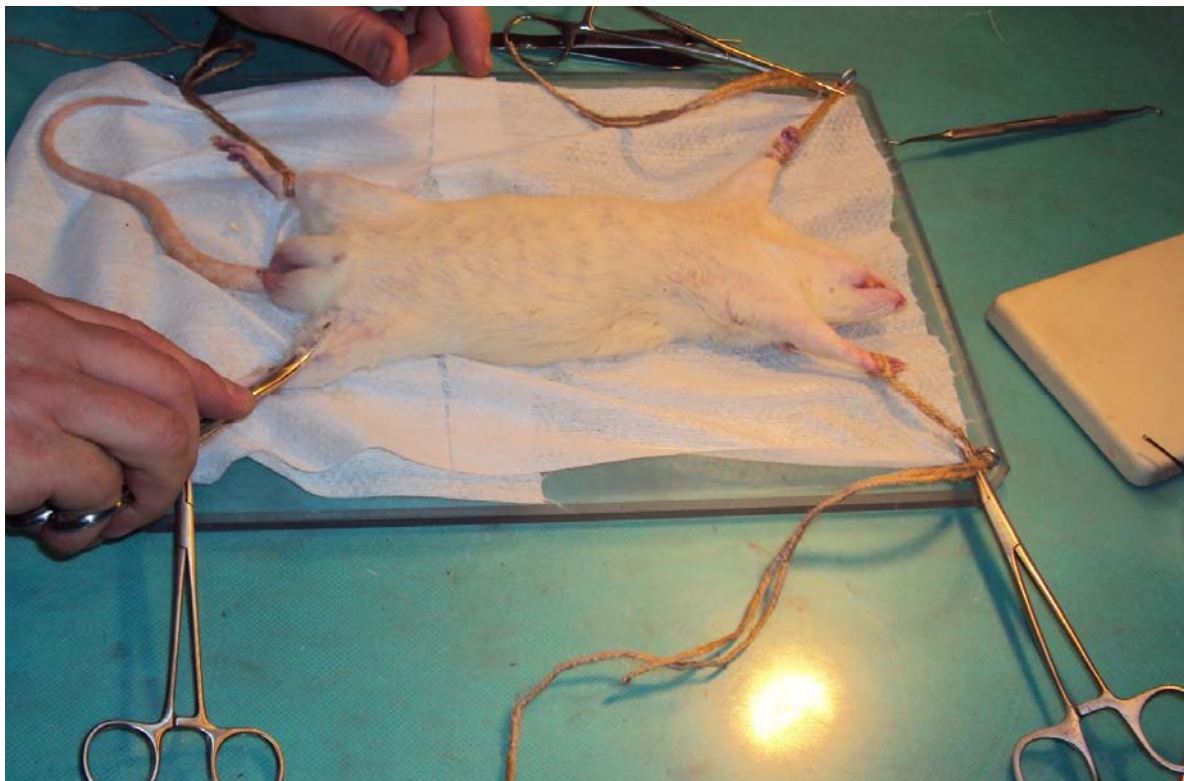


Рисунок 2

Подготовка анастомоза большеберцовой кости крысы



Рисунок 3

Создание критического дефекта большеберцовой кости крысы

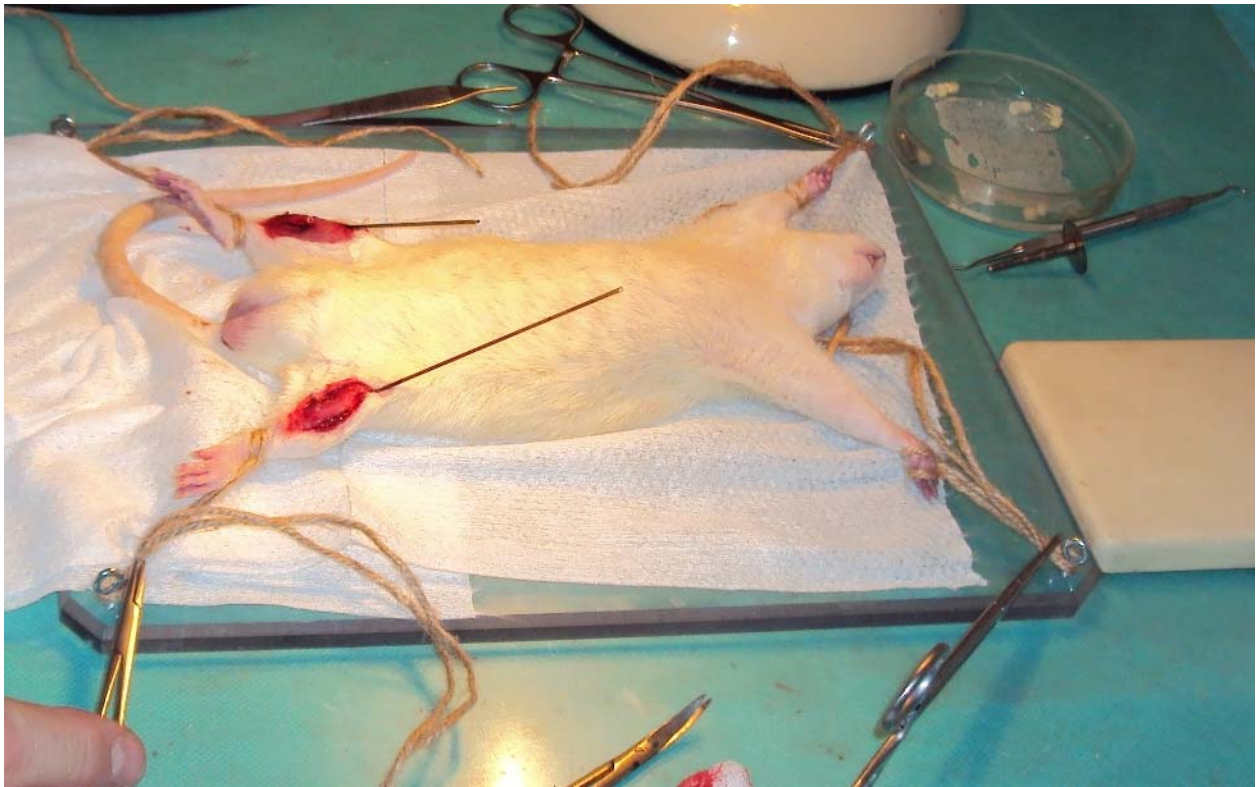


Рисунок 4

Восполнение дефекта исследуемым материалом и фиксация карбоновой спицей



Рисунки 5, 6

Ушивание операционной раны

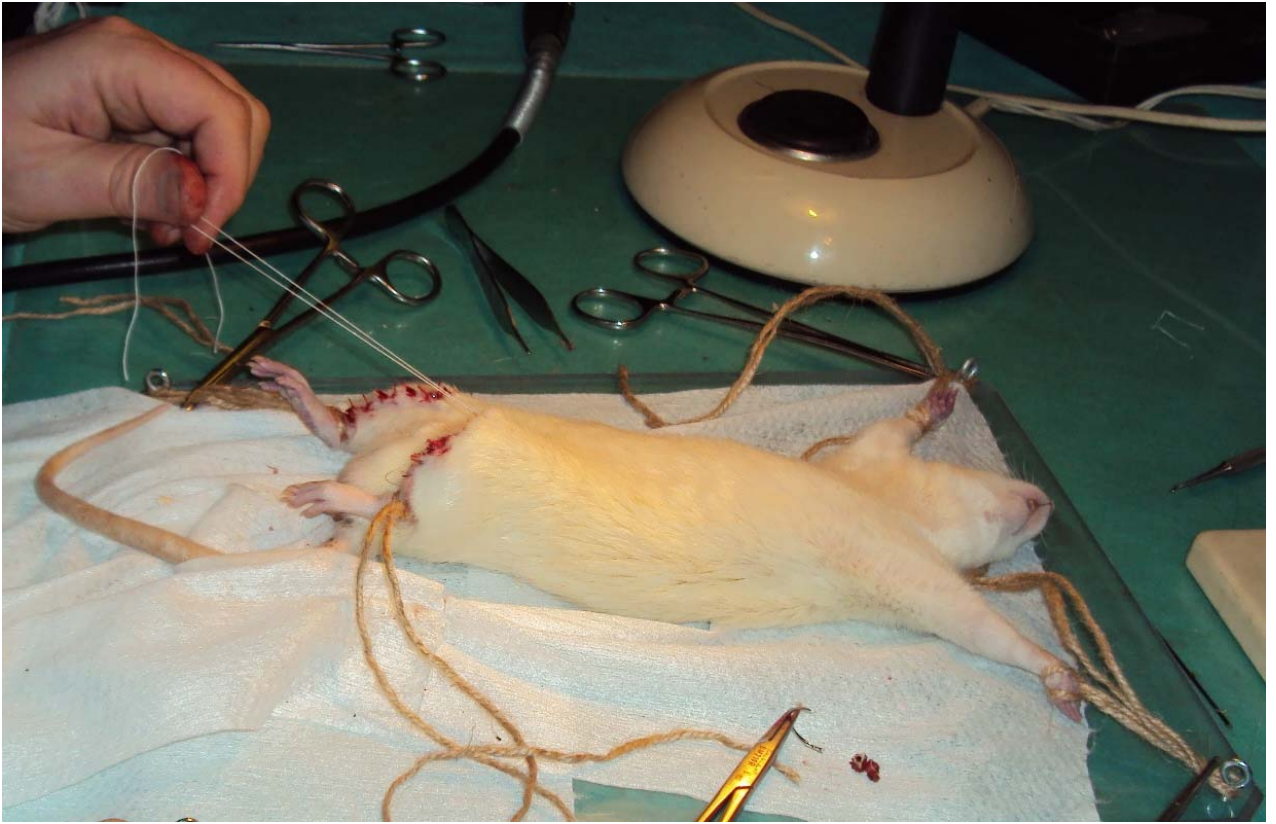


Рисунок 7

Нагноение в месте анастомоза заполненного фосфазенсодержащим материалом



Рисунки 8-11

Исследуемые образцы в сравнении с контрольными (аутопсийный материал)



