

(19)



(10) **LT 3199 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3199**

(51) Int.Cl.⁵: **C08G 69/08,
A61L 17/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP388**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **9204918.8, 1992 03 06, GB**

(72) Išradėjas:

**Jo Klaveness, NO
Keith Redford, NO
Jan Solberg, NO
Per Strande, NO**

(73) Patent savininkas:

Nycomed Imaging AS, Nycoveien 2, P O Box 4220 Torshov, N-0401 Oslo 4, NO

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Biologiškai išskaidomi neskersinio ryšio tirpūs arba visai netirpūs vandenyje polimerai

(57) Referatas:

Išradimas skirtas biologiškai išskaidomiems neskersinio ryšio mažai arba visai netirpiems vandenyje polimerams, turintiems nepolipeptidinį polimero pagrindą su šoninėmis grandinėmis, iš kurių bent kai kurios turi lipofilines dalis, sujungtas su polimero pagrindu, kur minėtos lipofilinės dalys yra biologiškai laipsniškai suskaldomos, kad duotų vandenyje tirpius polimerus; šiems polimerams, turintiems įvairių medicinos ir žemės ūkio priemonių pavidalą, šių polimerų gavimo būdams.

Šis išradimas skirtas biologiškai suskaldomiems polimerams, tiksliau, lipofiliniams polimerams, kurie yra biologiškai suskaldomi, kad sudarytų vandenyje tirpius polimerus.

5

Biologiškai suskaldomi polimerai buvo ilgai naudojami medicinoje, pvz., aprūpinti biologiškai išskaidomomis implantacinėmis medžiagomis ir uždelsto išskyrimo vaistų perdavimo sistemomis. Dabar jais labiau domimasi, įveikiant užteršimą ilgalaikėmis įpakavimo idėklų medžiagomis, namų apyvokos daiktais, valymo priemonėmis ir panašiai.

15 Taip pat yra reikalingi polimerai, kurie, visiškai arba dalinai chemiškai arba biologiškai suirę, duotų patikimai netoksiškus ir lengvai pašalinamus produktus.

Apskritai biologinis suskaldymas paprastai apima tam tikrų cheminių jungčių polimere, ypač esteryje, uretane ar amido grupėse, kurios kitais atvejais, nesant fermentų, yra stabilios, fermentinę hidrolizę; tokia hidrolizė gali papildomai arba alternatyviai būti paveikta rūgščių arba bazių dalyvavimu. Tuo būdu alifatiniai poliesteriai, tokie kaip polikaprolaktonas, polietileno adipatas ir poliglikolinė rūgštis yra kandidatai įpakavimo medžiagoms, nors polietileno tereftalatas, kuris labai plačiai naudojamas tekstilės dirbiniuose ir pluoštuose, yra atsparus biologinam suskaldymui.

30

Medicinoje rezorbuojami polimerai reikalingi siūlėms ir žaizdų užgydymui, rezorbuojamiems implantantams osteomelitų ir kitų kaulų pažeidimų gydyme, audinių sukabinimui ir tinklo tamponadai, anastomozei, taip pat vaistų perdavimo sistemoms ir diagnostikai. Šiose srityse polilaktidinė rūgštis, poliglikolio rūgštis, poli(L-laktido-ko-glikolidas), polidioksanonas, poli-

35

glikolido-ko-trimetilen karbonatas, polietilen karbo-
natas, poliiminokarbonatai, polihidroksibutiratas, po-
liamino rūgštys, poliesterio amidai, poliortoesteriai
ir polianhidridai visi buvo pasiūlyti (T. H. Barrows,
5 Clinical Materials 1 (1986), pp. 233-257), kaip ir
natūralūs produktai, tokie kaip polisacharidai. Konkre-
čiai, JAV patentas Nr. 4180646 aprašo naujus poliorto-
esterius, naudojamus labai plačioje produktų srityje.

10 Mūsų Tarptautinėje paraiškoje Nr. W092/04392, kurios
turinys čia cituojamas, mes aprašome plačią polimerų
sritį, charakterizuojamą tuo, kad šie polimerai turi
savyje pasirinktinai pakeistus metileno diesterio I
formulės vienetus

15



(kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas yra vandenilio atomas ar
prie anglies prisijungusi vienvaivė organinė grupė,
arba R^1 ir R^2 kartu sudaro prie anglies prisijungusią
20 divaivė organinę grupę). Tokie elementai yra
ypatingai greitai išskaidomi paprastais esterazės
fermentais, bet yra stabilūs, nesant fermentų. Jie gali
būti prijungti ne tik prie anglų turinčių organinių
grupių, kaip paprastuose karboksilato esteriuose, bet
25 taip pat prie -O- atomų, kaip karbonato esteriuose.

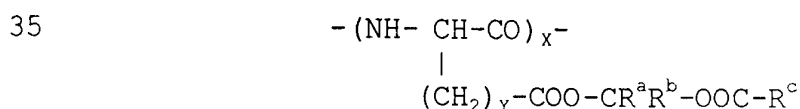
Aukščiau paminėti I formulės vienetai paprastai yra
polimero skelete arba kaip pasikartojantys elementai,
arba kaip jungiantys elementai tarp polimero dalių arba
30 yra skersinio ryšio grupėse tarp polimero grandinių.
Pastarajame kontekste galima pvz., pakeisti vandenyje
tirpią ilgą grandinės natūralią arba sintetinę biolo-
giškai nesuskaldomą arba lėtai biologiškai suskaldomą
medžiagą, pvz., proteiną, tokį kaip želatina arba
35 albuminas, polisacharidą arba oligosacharidą, arba
trumpą grandinės poliakrilamidą, į vandenyje netirpią,

bet biologiškai suskaldomą formą skersiniu ryšiu, panaudojant skersinio ryšio grupes, turinčias savyje I formulės vienetų; tai gali sumažinti produkto kainą, palyginus su polimerais, kurie turi savyje I formulės vienetus polimero skelete (pagrinde), sumažinant palyginus brangių I formulės vienetų atitinkamą turinį.

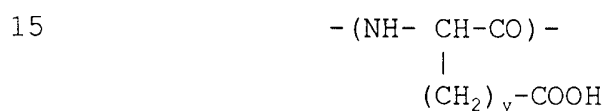
Nors tokie skersinio ryšio polimerai yra plačiai naudojami, kaip aprašyta anksčiau paminėtoje paraiškoje Nr. W092/04392, jų struktūra neišvengiamai įveda tam tikrus apribojimus polimerų apdorojimui, kadangi dėl jų skersinio ryšio prigimties jie paprastai bus netirpūs tiek organiniuose, tiek vandeniniuose tirpikliuose ir neturės termoplastinių savybių. Todėl negali būti taikomi įprasti metodai, tokie kaip liejimas iš tirpiklio ar lydymas.

Šis išradimas remiasi mūsų išradimu, kad galima paruošti iš esmės neskersinio ryšio (pvz., tiesinio) polimerus, turinčius biologiškai suskaldomas lipofilines šonines grandines, įskaitant I formulės metileno diesterio vienetus, tokiu būdu, kad šie polimerai jungia tokius pranašumus - būdami iš esmės vandenyje netirpūs (arba žymiai sumažėjusio tirpumo), nors termoplastiniai, tirpūs daugybėje organinių tirpiklių ir, būdami biologiškai suskaldomi, duoda vandenyje tirpius (ir todėl lengvai disperguojamus ir/arba pašalinamus suskaldymo produktus, atskiru atveju, vandenyje tirpų polimerą, gautą biologiniu lipofilinių šoninių grandinių suskaldymu.

Europos patente Nr. 0130935 yra aprašyti biologiškai suskaldomi esterifikuoti polipeptidai pagal formulę



(kurioje R^a ir R^b yra alkilo grupės arba vandenilio atomai ir R^c yra pasirinktinai pakeista alifatinė arba aromatinė grupė, arba R^b yra vandenilio atomas ar alkilo grupė ir R^a ir R^c kartu sudaro divalentę grupę, tokia kaip dimetilenas, vinilenas ar fenilenas grupė, y
yra 1 arba 2, x yra toks, kad polimero molekulinis svoris yra mažiausiai 5000) ir jų kopolimerai su kitomis poliamino rūgštimis, kaip uždelsto išskyrimo vaistų nešikliai, kurie gali būti sumaišyti kartu arba
įdėti į polimerą. Pirmas tokių polimerų suskaldymo etapas, kaip rašoma, turėtų būti šoninės grandinės metileno diesterio grupių suskaldymas, kad duotų polimerus, turinčius savyje formulės

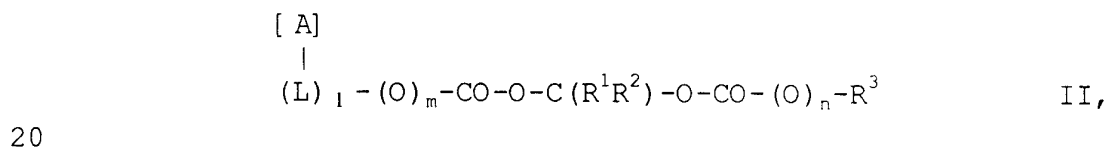


vienetus. Yra tvirtinama, kad tokie polimerai toliau bus skaldomi peptidazėmis iki jų komponentės amino rūgšties (čių), kuri gali būti absorbuota šeimininko, kuriam polimeras/vaistas buvo paskirtas. Šis suskaldymo pavyzdys gali būti priešpastatytas šio išradimo polimerams, kur polimerai, gauti lipofilą- nešančios metileno diesterio šoninės grandinės suskaldymu, yra
specialiai parenkami, kad būtų vandenyje tirpūs, taip kad juos galima būtų suskaldyti ir/arba pašalinti be reikalaujamo tolesnio suskaldymo.

Galimas polimerų, aprašytų Europos patente Nr. 0130935, trūkumas yra tas, kad didelis skaičius vandenilinių jungčių, esančių polipeptiduose, turėtų būti priežastimi palyginus aukštų lydymosi temperatūrų jog jie negalėtų būti lydomi be išskylančio pirmalaikio suskaldymo. Toliau, peptidų struktūros gali sukelti alergines reakcijas, kai jie naudojami *in vivo*.

Pagal vieną šio išradimo aspektą mes pateikiame
 biologiškai suskaldomus mažai arba visai netirpius
 vandenyje neskersinio ryšio polimerus, apimančius
 nepolipeptidinių polimero pagrindą su šoninėmis
 5 grandinėmis ir bent jau minėtų šoninių grandinių dalis,
 turinčias lipofilines dalis, sujungtas su polimero
 pagrindu per I formulės metileno diesterio vienetų
 būdu, kaip aprašyta anksčiau, kur minėtos lipofilinės
 dalys yra biologiškai suskaldomos, kad duotų vandenyje
 10 tirpų polimerą.

Kaip pažymėta anksčiau, kiekviena iš I formulės
 metileno diesterio vienetų esterio grupių gali būti
 arba karboksilato, arba karbonato grupė. Polimerai
 15 pagal šį išradimą, tuo būdu, gali būti pateikti kaip
 turintys savyje II formulės

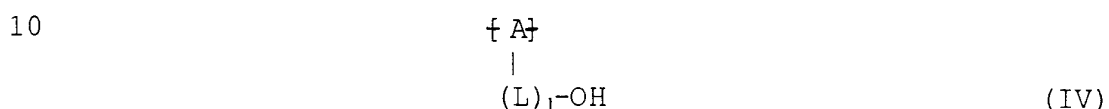


vienetus, kurioje A reiškia nepolipeptidinę polimero
 pagrindo (skeleto) grandinę; L reiškia pasirinktinai
 jungiančią grupę (t.y. 1 yra 0 arba 1), m ir n, kurie
 gali būti tie patys arba skirtingi, kiekvienas yra 0
 arba 1; R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau; R^3
 25 yra lipofilinė organinė grupė.

Metilo diesterio grupių biologinis suskaldymas poli-
 meruose, turinčiuose savyje (II) formulės vienetų,
 30 apskritai vyks jungčių, jungiančių grupę $-O-C(R^1 R^2)-O-$
 prie gretimų karbonilo grupių, fermentinės hidrolizės
 keliu normaliai duodančiu formulės R^1-CO-R^2 aldehydą
 arba ketoną. Kitų suskaldymo produktų prigimtis keisis
 priklausomai nuo to, ar m ir n yra 0, ar 1; ir taip,
 35 jei m yra nulis, paprastai susidarys karboksilo grupė
 turintis vandenyje tirpus polimeras su (III) formulės.



5 vienetais, kurioje A, L ir I yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, jei m yra 1, hipotetiškai susidaranti karboksilo rūgšties grupė paprastai išskirs anglies dioksida, ir gausime hidroksilo grupę turintį vandenyje tirpų polimerą su (IV) formulės.



15 kurioje A, L ir I yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau vienetais, tuo tarpu, kai $\text{R}^3 - \text{COOH}$ ir $\text{R} - \text{OH}$ bus panašiai sudaryti, priklausomai nuo to ar n bus 0, ar 1.

20 Faktoriai, įtakojantys polimerų suskaldymo produktų, turinčių (III) arba (IV) formulės vienetus, tirpumą vandenyje apima pasikartojančių vienetų A ir bet kurių monomero vienetų, kurie gali būti, prigimtį, jungiančios grupės L ilgį, visos polimero grandinės ilgį, kuris apskritai yra geriau toks, kad biologiškai suskaldomo polimero molekulinis svoris neviršytų apie 2 000 000. Polimerai su mažesniu molekulinio svoriu gali
25 būti naudingi pvz., taikymuose, kur reikalingas aukštas biologinio skaldymo laipsnis. Tuo būdu, pvz., galima teikti pirmenybę polimerinėms sistemoms, suprojektuotoms naudoti *in vivo*, pvz., kaip vaistų perdavimo sistemos arba diagnostinės priemonės parenteraliniam
30 paskyrimui, kurių molekulinis svoris neviršija apie 40 000.

35 Pasikartojantys vienetai A ir bet kurie monomero vienetai polimeruose pagal šį išradimą geriau yra palyginus trumpi, pvz., turintys iki 10, pvz., 1-6 anglies atomus ir su pasirinktinai įterptu vienu ar daugiau heteroatomų, parinktų iš deguonies, azoto ir

daugiau heteroatomų, parinktų iš deguonies, azoto ir sieros ir/arba pakeistų vienu ar daugiau pakaitų, turinčių tokius heteroatomus (pvz., kaip okso, hidroksilo ir amino grupės). Kur hidrofilinės grupės yra įjungiamos pasikartojančiuose vienetuose A ir/arba bet kuriuose monomero vienetuose, tų vienetų dydis neturi būti apribotas ir galimi vienetai, tuo būdu, apima polioksietileną (pvz., kaip metakrilo rūgšties polioksietileno esteriuose).

10

Bet kurios jungiančios grupės L yra geriau trumpos ir apima, pvz., C_{1-3} alkileno grupes, tokias kaip metileną, etileną arba propileną, gal būt uždaranti ir/arba (kur tinka) įterpiant, pvz., okso, karbonilo, oksikarbonilo, imino arba iminikarbonilo grupes. Kur yra poliarinės grupės, tokios kaip deguonies atomai arba imino grupės, jungiančios grupės gali būti ilgesnės, pvz., turinčios iki 10 anglies atomų be perdėtai slopinamo tirpumo vandenyje. Tinkami polimerinio suskaldymo produktai, tuo būdu apima, pvz., polivinilo alkoholi, poliakrilo rūgštį, polimetakrilo rūgštį, polihidroksialkilo akrilatus ir metakrilatus, tokius kaip poli(2-hidroksietil akrilatas), polisacharidai, poliesteriai, polieteriai, tokie kaip polioksietilenai ir polioksipropilenai, poliakrilamidai ir polimetakrilamidai, tokie kaip poli(N-hidroksialkilo) akrilamidai ir metakrilamidai (pvz., poli N-(2-hidroksipropil)metakrilamidas), poli-amidai, poliuretanai ir epoksi polimerai.

30

Apskritai polimeriniai skaldomų polimerų pagal šį išradimą skaldymo produktai dėl jų tirpumo vandenyje patys gali nebūti biologiškai suskaldomi; jie gali, tuo būdu, pvz., būti poliolefininiai. Todėl šis išradimas apima polimerus, turinčius savyje (II) formulės, kurioje A yra pasikartojantis poliolefino vienetas, pvz., etilenas arba propilenas, vienetus. Bus įvertinama tai, kad šio tipo polimerai gali būti

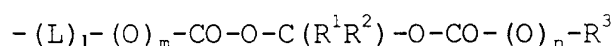
35

palyginus lengvai ir ekonomiškai, priešingai negu sudėtingesni polipeptidų sintezės metodai, reikalingi polimerų, tokių kaip aprašyti Europos patente Nr.0130935, paruošimui.

5

Biologiškai suskaldomuose polimeruose pagal šį išradimą bent dalis pasikartojančių vienetų turėtų turėti šoninės grandinės vienetus pagal formulę

10



15

kaip apibrėžta (II) formulei, prijungtas prie polimero grandinės; suprantama, kad tikslus pakeitimo lygis gali keistis, pvz., naudojant kopolimerizacijos arba dalinės esterifikacijos metodus, kaip čia toliau aprašyta smulkiau, kad modifikuotume, kaip reikia, tiek biologiškai suskaldomo polimero, tiek polimero skaldymo produkto tirpumo parametrus.

20

R^1 , R^2 (kai jie ne vandenilis) ir R^3 aukščiau pavaizduotos formulės šoninės grandinės vienetuose gali, pvz., kiekvienas būti prie anglies prisijungusi angliavandenilio arba heterociklinė grupė, pvz., turinti 1-20 anglies atomų, pvz., alifatinė grupė, tokia kaip alkilo arba alkenilo grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), cikloalkilo grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), anilalifatinė grupė, tokia kaip anilalkilo grupė (geriau turinti iki 20 anglies atomų) arba heterociklinė grupė, turinti iki 20 anglies atomų ir vienas ar daugiau heteroatomų, parinktas iš O, S ir N. Tokia angliavandenilio arba heterociklinė grupė gali turėti vieną ar daugiau funkcinų grupių, tokių kaip halogeno atomai arba grupės, turinčios formules $-NR^4R^5-$, $CONR^4R^5-$, $-OR^6-$, $-SR^6-$, ir $-COOR^7$, kur R^4 ir R^5 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomai, acilo grupės arba angliavandenilio grupės, kaip apibrėžta R^1 ir R^2

35

arba angliavandenilio grupės, kaip apibrėžta R^1 ir R^2 atveju R^6 , yra vandenilio atomas arba acilo grupė, arba grupė, kuri apibrėžta R^1 ar R^2 atveju ir R^7 yra vandenilio atomas arba grupė, apibrėžta R^1 ar R^2 atveju.
5 Kur R^1 ir R^2 yra divalentė grupė, tai gali, pvz., būti alkilidenas, alkenilidenas, alkilenas arba alkenileno grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), kuri gali turėti vieną ar daugiau funkcioninių grupių, kaip apibrėžta anksčiau. R^3 grupių anglies grandinės gali,
10 pvz., būti įterptos ir/arba baigtis heteroatomais, tokiais, kaip O, N arba S.

Esančios alifatinės grupės kaip, pvz., R^1 , R^2 arba R^3 gali būti tiesios arba šakotos, prisotintos arba
15 neprisotintos ir apimti, pvz., alkilo arba alkenilo grupės, pvz., metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, decilo arba alilo grupės. Aroalifatinės grupės apima (monokarbociklinio arolo)-alkilo grupės, pvz., benzilo grupės. Arolo grupės apima mono- arba
20 biciklines arolo grupės, pvz., fenilą, toliilą arba naftilo grupės. Heterociklinės grupės apima 5- arba 6-nares heterociklines grupės, geriau turinčias vieną heteroatomą, pvz., furilą, tienilą arba piridilą. Halogeno atomo pakaitai gali, pvz., būti chloras,
25 bromas arba jodas.

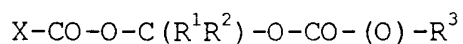
R^1 , R^2 ir R^3 prigimtis ir dydis įtakos tiek lygį, iki kurio polimerai, turintys II formulės elementus, paverčiami lipofiliniais ir tuo būdu padaromi netirpūs
30 vandenyje, ir greitį, kuriuo šoninė grandinė yra biologiškai suskaldoma. Ir taip, didelės ir/arba didelės apimties grupės bus linkusios sumažinti biologinio suskaldymo greitį per erdvines kliūtis, tuo metu, kai didins polimero lipofiliškumą. Vienoje
35 naudingoje šoninės grandinės kategorijoje R^1 ir R^2 yra kiekvienas parenkamas iš vandenilio atomų ir C_{1-4} alkilo grupių, tokių kaip metilas, ir R^3 atstovauja žemesnio

alkilo grupę, pvz., geriau turinčią 1-20 anglies atomų; tokios šoninės grandinės jungia esminius lipofiliškumo ir biologiško išskaidymo laipsnius.

5 Bus suprantama, kad ir polimerų pagal šį išradimą skeletai (pagrindinės grandinės), ir šoninės grandinės turėtų būti parinktos taip, kad jų išskaidymo produktai būtų biologiškai priimtini, konkrečiai, kad jie būtų netoksiniai. Polimerų, skirtų naudoti medicininiams
10 tikslams, išskaidymo produktai taip pat turėtų būti fiziologiškai priimtini; tuo būdu R^1 , R^2 , R^3 , A ir bet kuri jungianti grupė L turėtų būti tokie, kad junginys R^1-CO-R^2 , polimerai, turintys savyje III ar IV formulės elementus ir formulės arba R^3-OH produktai būtų
15 fiziologiškai priimtini, lengvai suskaldomi ir pašalinami geriau visi būdami tirpūs vandenyje. Anglies dioksidas, išsiskiriantis suskaldant bet kurias esamas karbonato grupes normaliai bus fiziologiškai priimtinas; jo pagaminimas gali būti funkcionaliai
20 reikalingas polimerų pagal šį išradimą tam tikruose taikymuose.

Šio išradimo polimerai gali būti paruošti bet kuriuo patogiu būdu, pvz., arba (A) briketuoto vandenyje
25 tirpaus polimero reakcija su reagentu, tarnaujančiu reikalingo lipofilinio metileno diesterio šoninės grandinės įvedimui, arba (B) funkcinio monomero, kuris neša reikalingą lipofilinę metileno diesterio šoninę grandinę, polimerizacija.

30 (A) procesas gali būti atliktas, pvz., polimero, turinčio papildomas alkoholines hidroksilo grupes (pvz., polivinilo alkoholio, polihidroksialkilo akrilato arba polisacharido), reakcija su V formulės junginiu.

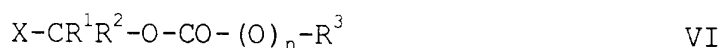


V,

(kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir n yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ir X yra atskylanti grupė, tokia kaip halogeno atomas, pvz., fluoras, chloras, bromas arba jodas. V formulės reagentai gali, pvz., būti paruošti, kaip aprašyta Folkmann and Lund, Synthesis 1990, 1159. Tokios reakcijos, kurios duos polimerus, turinčius savyje II formulės, kurioje $m=1$, vienetus, yra efektyviai atliekamos tirpale, pvz., tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant silpnai nukleofilinei bazei, tokiai kaip piridinas.

Gali taip pat būti panaudotas katalitinis tretinio amino, tokio kaip 4-dimetilaminopiridino, kiekis. Polimero hidroksilo grupių, kurios yra veikiamos, kad sudarytų reikalingas lipofilines metileno diesterio grupes, skaičius gali būti kontroliuojamas tinkamu tokių faktorių, kaip reagento kokybė, reakcijos laikas ir temperatūros, kad būtų galutinis lipofilizuoto polimero hidrofilinis-lipofilinis balansas, parinkimu. Produktas gali būti išvalytas standartiniais metodais, tokiais kaip ekstrahavimas tirpikliu ir/arba ištirpinimas/pakartotinis nusodinimas.

Alternatyviai (A) procesas gali būti atliktas polimero, turinčio papildomas karboksilo grupes (pvz., poliakrilo rūgštį arba polimetakrilo rūgštį reakcija) su VI formulės junginiu



kurioje R^1 , R^2 , R^3 , X ir n yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau. Tokios reakcijos, kurios duos polimerus, turinčius savyje II formulės, kur $m=0$, vienetus, yra patogiai atliekamos tirpale, pvz., tirpiklyje, tokiame kaip N,N-dimetilformamidas, dalyvaujant stipriai bazei, pvz., šarminio metalo alkoksidui, tokiam, kaip kalio t-

butoksidas. Katalitinis krauno eterio, tokio kaip 18-kraunas-6, kiekis taip pat gali būti panaudotas. Vėl hidrofilinis-lipofilinis balansas gali būti kontroliuojamas tinkamai parenkant reakcijos
 5 parametrus, siekiant apibrėžti karboksilo grupių, kurios yra veikiamos, skaičių, ir produktas yra išvalomas įprastiniais metodais.

VI formulės reagentai gali būti paruošti, pvz.,
 10 aldehido arba ketono pagal formulę R^1-CO-R^2 reakcija su rūgšties halogenidu arba haloformiato esteriu pagal formulę $R^3-(O)-CO-X$, pvz., dalyvaujant katalizatoriui, tokiam kaip cinko chloridas arba piridinas.

(A) procesas taip pat gali būti atliktas, pvz., polimero, turinčio funkcinės grupės, tokias kaip epoksi grupės, reakcija su reagentu, turinčiu savyje reikalingą lipofilinio metileno diesterio grupę ir turinčiu galinę grupę, reaguojančią su tokiomis
 20 funkcinėmis grupėmis; galinės grupės, reaguojančios su epoksi grupėmis, apima amino, hidroksilo ir karboksilo grupes. Panašiai pastarosios grupės gali būti pradiniam polimere ir reagentas gali turėti galinę epoksi grupę.

25 Paprastai yra priimta, kad polimero pradinės medžiagos, naudojamos (A) procese, turi ne daugiau kaip 2000000 molekulinį svorį.

(B) procesas gali būti atliktas, panaudojant bet kuriuos monomeras, kurie gali būti polimerinti arba kopolimerinti, kad sudarytų ne skersinio ryšio polimerus, kurie turi vieną ar daugiau pakaitų, kurie nedalyvauja polimerizacijoje ir kurie gali būti
 30 paversti kitais dariniais prieš polimerizaciją, kad įvestų reikalingą lipofilinę metileno diesterio grupę.

Gali būti panaudoti radikalinės kondensacijos ir joninės polimerizacijos metodai.

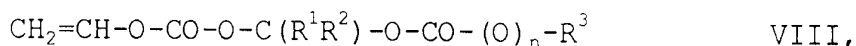
5 Laisvo radikalo inicijuojama polimerizacija gali, pvz., būti atlikta, panaudojant karboksilo grupę turinčius monomerus, tokius kaip akrilo rūgštis arba metakrilo rūgštis, paverstas dariniais reakcijoje su IV formulės junginiu arba panaudojant hidroksilo grupę turinčius monomerus, tokius kaip 2-hidroksietilakrilatas arba N-
10 (-2 hidroksipropil)metakrilamidas, paverstas dariniu reakcija su V formulės junginiu. Alternatyviai hidroksilo grupę turintys monomerai gali būti paveikti su VII formulės junginiu



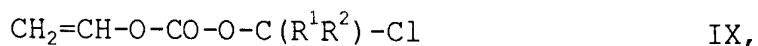
15

kurioje R^1 , R^2 ir X yra čia anksčiau apibrėžti ir gautas produktas paveiktas su tinkama karboninės rūgšties R^3 -COOH druska.

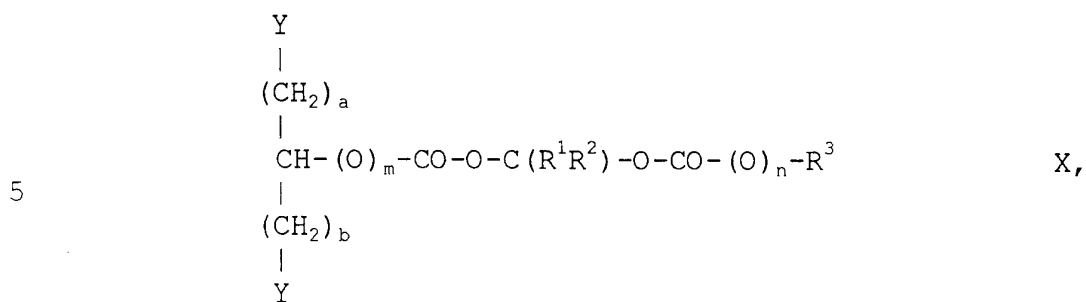
20 Laisvo radikalo polimerizacija gali taip pat būti atlikta, panaudojant vinilo karbonato esterius pagal formulę



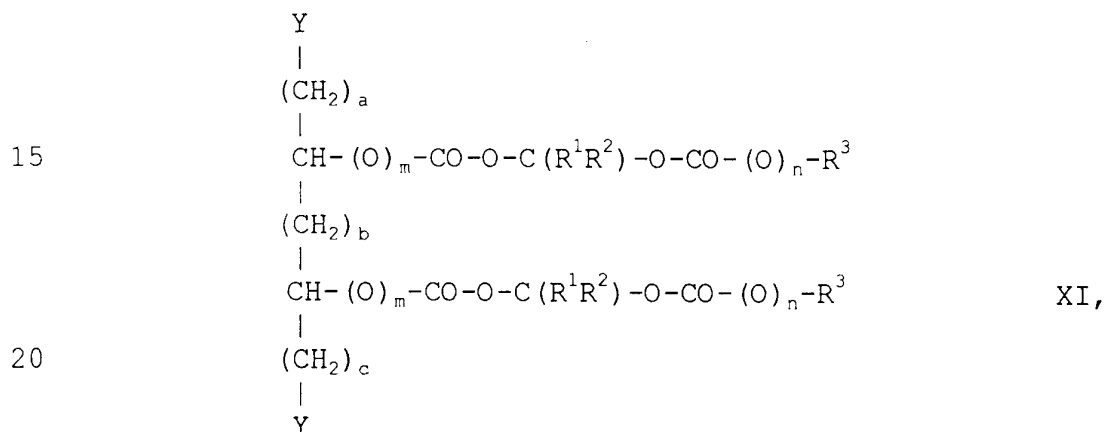
25 (kurioje n , R^1 , R^2 ir R^3 yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau). Tokie monomerai, pvz., turintys $n=0$, gali būti paruošti vinilo chloroformiato reakcija su alhedidu arba ketonu $R^1R^2C=O$, dalyvaujant katalitiniam kiekiui, pvz., piridino arba Liniso rūgšties, kad duotų
30 pasirinktinai pakeistą chlorometilvinilkarbonatą pagal IX formulę



- kurioje R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, po to reakcija su tinkama karboninės rūgšties R^3 -COOH druska, geriau dalyvaujant tinkamo krauno eterio katalitiniam kiekiui. Suprantama, kad VIII junginiai
- 5 gali formaliai būti laikomi "vinilo alkoholiu" derivatizuotu VII formulės junginiu. Polimerai, gauti iš jo turėtų atitinkamai būti fermentiškai suskaldomi į polivinilo alkoholį.
- 10 Gali būti taikomi įprasti polimerizacijos tūryje, tirpale, emulsijoje ir suspensijoje metodai. Polimerinio produkto molekulinis svoris, kuris geriau neturėtų viršyti apie 2000000 gali būti kontro-
- 15 liuojamas, panaudojant grandinės nutraukimo agentus, tokius kaip merkaptanai, iš kurių auganti polimero grandinė gali atskelti protoną grandinės užbaigimui ir sieros radikalo, kuris pradės naują polimero grandinę; molekulinis polimero svoris tuo būdu bus valdomas nutraukimo agento tipu ir koncentracija.
- 20 Tinkamiems vinilo monomerams, pvz., turintiems karbonilą prie vinilo grupės, kaip akrilo arba metakrilo esteriuose, pvz., paruošti kaip aprašyta anksčiau, gali taip pat būti taikomi joninės polimerizacijos metodai,
- 25 tiek anijoninės, tiek katijoninės; tokie metodai yra ypač tinkami gerai apibrėžto molekulinio svorio polimerų, ypač palyginus mažo molekulinio svorio medžiagų, gamybai.
- 30 Kondensacijos polimerizacija gali būti atlikta, panaudojant plačią sritį monomerų su tinkamomis funkcinėmis grupėmis, kurių pavyzdžiai gali būti pateikti X ir XI formulėmis:



10



20

kuriose R^1 , R^2 , R^3 , m ir n yra tokie, kaip apibrėžta čia
 anksčiau, Y yra reaguojanti grupė, tokia kaip
 karboksilas, hidroksilas arba epoksi grupė, tokia kaip
 2,3 epoksipropiloksilas ir a , b ir c gali kiekvienas
 būti 0 arba mažas sveikas skaičius, toks kaip 1, 2 ar
 3. XI formulėje grupės R^1 , R^2 ir R^3 , m ir n gali būti
 tie patys arba skirtingi dviejose šoninėse grandinėse.
 Tokie monomerai gali būti panaudoti įprastose konden-
 sacijos reakcijose su tinkamais reagentais, tokiais
 kaip dikarboninės rūgštys, dialkoholiai, diaminai,
 dikarboninės rūgšties chloridai, diizocianatai ir
 bisepoksi junginiai, kad duotų polimerus, tokius kaip
 poliesteriai, poliamidai, poliuretanai ir epoksi
 polimerai. Polimero produkto molekulinis svoris gali
 būti kontroliuojamas tinkamų reakcijos laiko, tempe-
 ratūrų ir t.t. ir/arba monofunkcinių grandinės
 atribotojų parinkimu.

40

Kur tinka, polimerai pagal šią išradimą gali būti paruošti, panaudojant emulsinės polimerizacijos metodus; tai gali būti labai vertinga, kur, pvz., reikia paruošti monodispersines daleles. Emulsinės polimerizacijos metodai dalelių, ypač monodispersinių dalelių, pagaminimui yra aprašyti Europos patentuose Nr. 0003905, 0091453, 0010986 ir 0106873.

Polimerai pagal šią išradimą randa pritaikymą, pvz., chirurginiuose implantuose, tokiuose kaip siūlės, minkšti audinių protezai, tamponai, juostos (pvz., dirbtinė oda) arba žaizdų perrišimo medžiaga (pvz., hidrogelio sluoksniai), lanksčios paklodžių medžiagos ir daiktai, tokie kaip konteineriai, padaryti iš to, biologiškai suskaldomos uždelsto išskyrimo priemonės vaistams arba žemės ūkio chemikalams, ir sodininkystės įrankiai, tokie kaip vandenį sulaikančios mulčiavimo paklodės ir augalų konteineriai. Tokie panaudojimai ir polimerai, suformuoti tokiems panaudojimams, turi tolesnes šio išradimo savybes. Kad būtų naudojami kaip protezai, tokie suformuoti polimerai gali naudingai pernešti hepariną, bent jau savo paviršiuje.

Kaip aptarta anksčiau, tiesinė šio išradimo polimerų prigimtis padidina jų apdorojamumą. Tuo būdu dėl jų termoplastiškumo jie gali būti lydomi standartiniais metodais, tokiais kaip įpurškimas į formas, išspaudimas, plėvelės pūtimas. Polimerų tirpalai tinkamuose organiniuose tirpikliuose gali būti panaudoti, pvz., tablečių apvilkimui, plėvelių liejimui ir siūlų verpimui.

Kur išradimo polimeras yra skirtas naudoti kaip biologiškai suskaldomas uždelsto išskyrimo agentas, aktyvi medžiaga gali būti biologiškai suskaldomo polimero apvalkale, pvz., kapsulėje ar mikrosferoje, arba ji gali būti fiziškai įjungta polimerizacijos metu

- taip, kad būtų lygiai paskirstyta polimero viduje ir išskiriama bioskilimo metu. Alternatyviai aktyvi medžiaga gali turėti savyje visas arba dalį grupių R^1 , R^2 arba R^3 ir tuo būdu būti išskirta fermentinio
- 5 suskaldymo metu. Tipiški vaistai, įjungimui į uždelsto išskyrimo priemonės, apima steroidus, kontraceptines, antibakterines priemones, narkotikus-antagonistus ir priešnavikinius vaistus.
- 10 Išradimo polimerai, kai jie yra būdingai trumpų grandinių, gali būti panaudoti kaip plastifikatoriai kitiems polimerams. Kai šio išradimo polimerai yra biologiškai suskaldomi, plastifikatorių suskaldymas tuo būdu arba sulaužo medžiagos vientisumą, arba atveria ją
- 15 fermentų poveikiui. Biologiškai suskaldomo polimero dalelės pagal šį išradimą taip pat gali būti naudingai panaudotos diagnozavimo tikslams. Tuo būdu rentgeno spindulių kontrastinis agentas, kuris normaliai bus poli-jodo aromatinis junginys, gali sudaryti visą arba
- 20 dalį grupės R^3 arba $-C(R^1R^2)-$ taip, kad jis yra išlaisvinamas ir saugiai išskiriamas iš kūno biosuskaldymo metu. Tokios dalelės gali būti panaudotos kepenų ir blužnies vizualizacijai, kadangi jos būna įterptos šių organų retikuloendotelinėse sistemose.
- 25 Rentgeno spindulių kontrastinis agentas taip pat gali paprastai būti fiziškai laikomas polimeruose, įjungiant jį polimerizacijos metu.
- Polimero dalelės pagal šį išradimą taip pat gali turėti
- 30 savyje paramagnetinių, superparamagnetinių ir feromagnetinių medžiagų, kurios yra naudojamos magnetinio rezonanso vizualizacinėje (MRV) diagnostikoje. Tuo būdu labai mažos geležies arba magnetinės geležies oksido dalelės gali būti fiziškai įjungtos į polimerus
- 35 polimerizacijos metu, kad aprūpintų feromagnetinėmis arba supermagnetinėmis dalelėmis. Paramagnetinis MRV kontrastinis agentas svarbiausia turi savyje para-

magnetinio metalo jonus, tokius kaip gadolinio jonus, chelatinio agento, kuris sulaiko išskyrimą (ir tuo būdu iš esmės panaikina jų toksiškumą). Tokie chelatiniai agentai su surištais metalo jonais gali fiziškai būti laikomi polimeruose, juos įvedant polimerizacijos metu arba grupės R^1 , R^2 ir R^3 gali turėti savyje tinkamas chelatinės grupes. Apskritai daugelis tokių chelatinų agentų yra poliamino polikarboninės rūgštys, tokios kaip dietilenotriamino pentaacto rūgštis (R.B. Lauffer, Chem. Rev. 87 (1987), p.p. 901-927).

Šio išradimo polimero dalelės gali taip pat turėti savyje ultragarso kontrastinius agentus, tokius kaip sunkios medžiagos, pvz., bario sulfatas arba jodinti junginiai, tokie kaip rentgeno kontrastiniai agentai, minėti anksčiau, kad sukurtų ultragarso kontrastinę terpę. Polimerai pagal šį išradimą gali taip pat būti panaudoti paruošti dujas turinčias akytas polimero mikrodaleles ir dujas turinčius mikrobalionus kapsulėse su polimeriniu apvalkalu, ir abu šie dalykai gali būti naudingi kaip ultragarso kontrastiniai agentai.

Toliau pateikiami pavyzdžiai vien tik kaip iliustracijos.

25

BENDROJI DALIS

Metakrilo rūgštis buvo distiliuojama, esant aukštam vakuumui, kad būtų pašalintas stabilizatorius. 2,2-Azobisisobutironitrilo (AIBN) terminis iniciatorius buvo išvalytas perkristalizuojant iš metanolio.

Visos reakcijos buvo atliekamos N_2 atmosferoje.

35 Molekulinių sietų chromatografija (Size Exclusion Chromatography) - SEC

Siurblys: Knauer HPLC siurblys 64
 Detektorius: Krauner Skirtuminis refraktometras
 Kolonėlės: Polimerų Laboratorijos PL gelio
 kolonėlės serijomis
 Porų dydžiai 10 4Å, 500Å ir 100Å,
 detalės dydis 5µm, ilgis atitinkamai 30,
 30 ir 60 cm.
 Tirpiklis: THF
 Kalibravimas: Polistireno standartai (Polimerų Labo-
 ratorijos)
 Srauto greičio Toluenas
 Žymiklis:
 Programinė
 įranga: Polimerų Laboratorijos GPC/SEC progra-
 minės įrangos versija 5.10
 M.sv.: Vidutinis pagal svorį molekulinis svoris
 M.sk.: Vidutinis pagal skaičių molekulinis
 svoris
 M.sv./M.sk.: Polidispersiškumas
 Mp.: Molekulinis svoris prie maksimalaus
 detektoriaus atsako

Sutrumpinimų sąrašas

Ts.: Stiklėjimo temperatūra
 TBA-OH: tetrabutilamonio hidroksidas
 TBA: tetrabutilamonis
 AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrilas
 SO₂Cl₂: sulfurilo chloridas
 EtSCl: etansulfenchloridas
 DBU: 1,8-diazabicyklo[5.4.0] undek-7-enas (1,5-5)
 MgSO₄: magnio sulfatas
 THF: tetrahidrofuranas
 DMF: N,N-dimetilformamidas

1 PAVYZDYS

Butilo metakriloksimetilokarbonatas

5 Į chlormetilchlorformiato (2.84 g, 22.0 mmol) ir
piridino (1.78 ml, 22.0 mmol) tirpalą metileno chloride
(24 ml) 0°C temperatūroje pridėta n-butanolio (1.84 g,
20.0 mmol). Po 30 minučių 0°C temperatūroje ir 21
10 valandos 25°C temperatūroje reakcijos mišinys išplautas
su praskiesta druskos rūgštimi (1M, 10 ml), prisotintu
natrio hidrokarbonato tirpalu vandenyje (10 ml) ir
vandeniu (10 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame
slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO₄, gauta 2.66 g
(80%) tarpinio nevalyto butilchlormetilkarbonato.

15

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.;

0.86 (CH₃-CH₂, m), 1.40 (CH₂-CH₂, m), 4.15 (CH₂-O, t), 5.63
(CH₂-Cl, s).

20

Tarpinis n-butilchlorometilkarbonatas (2.5 g 15.0 mmol)
ištirpintas dimetilformamide (80 ml) ir pridėta kalio
metakrilato (1.77 g, 15.0 mmol) kartu su katalitiniu
18-krauno-6 kiekiu (0.2 g, 7.5 mmol). Po 3 dienų 25°C
25 temperatūroje tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje,
pridėta chloroformo (30 ml) bei vandens (20 ml), ir
produktas ekstrahuotas chloroformu. Tirpiklis pašalintas
sumažintame slėgyje, išdžiovintas virš MgSO₄.
Impulsinė chromatografija davė 1.96 g (61%) butilo
30 metakriloksimetilkarbonato.

¹H BMR (300 MHz, CHCl₃); δ, m.d.:

0.99 (CH₃-CH₂, t), 1.47 (CH₂-CH₂, m), 1.72 (CH₂-CH₂, m),
35 2.01 (CH₃, s), 4.25 (CH₂-O, t), 5.74 (H-C=, m), 5.89
(OCH₂O, s), 6.27 (H-C=, m).

^{13}C BMR (75MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

13.47 (CH_3), 17.97, 18.71, 30.36 (CH_3 ir $\text{CH}_2 \times 2$), 68.46 (CH_2O), 82.07 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 127.46 ($\text{CH}_2=$), 135.05 ($\text{C}=\text{O}$),
5 153.89 ($\text{C}=\text{O}$), 165.50 ($\text{C}=\text{O}$).

2 PAVYZDYS

a) Polimeras iš butilo metakriloksimetilkarbonato

10

Monomeras butilo metakriloksimetilkarbonatas (350 mg) ištirpintas THF (2 ml). AIBN (1 mg) buvo pridėta kaip radikalinės polimerizacijos iniciatorius. Produktas nusodintas vandeniu.

15

Molekulinių sietų chromatografija

(SEC): M.sv.=165000, M.sk.=70000, M.sv./M.sk.=2.3.

20

b) Polimeras iš butilo metakriloksimetilkarbonato

Butilo metakriloksimetilkarbonato (1.0 g) tirpalas DMF šildomas iki 60°C ir pridėta AIBN (0.005 g, 0.03 mol). Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas, ir polimero
25 tirpalas sulašintas į maišomą didelį kiekį metanolio. Polimeras nufiltruotas, perplautas vandeniu, išdžio-
vintas sumažintame slėgyje

30

IR (KBr): 1763 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

35

0.90 (t, 3H, CH_3), 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.39 (m, 2H, CH_2),
1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H, CH_3), 4.20 (t, 2H, CH_2O),
5.68 (OCH_2O).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ , m.d.:

13.54 (CH_3CH_2), 18.73 (CH_2), 30.39 (CH_2), 46.26 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 69.72 (CH_2O), 83.67 ($-\text{OCH}_2\text{O}$), 153.86 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$).

5 Skirtuminis skanuojantis kalorimetras (DSC-angl.) parodė, kad pradinė skilimo temperatūra buvo 239.9°C (Tas nebuvo stebima). Terminė mechaninė analizė parodė 24.7°C stiklėjimo temperatūrą.

10 Molekulinių sietų chromatografija

(SEC): M.sv.=60000, M.sk.=29000, M.sv./M.sk.=2.1.

3 PAVYZDYS

15

Kopolimeras iš butilo metakriloksimetilkarbonato ir akrilamido

20 Monomerai butilo metakriloksimetilkarbonatas (250 g) ir akrilamidas (250 mg) ištirpinti THF (5 ml). Pridėta radikalinės polimerizacijos iniciatoriaus AIBN (1 mg). Tirpalas polimerizuojamas 60°C temperatūroje 2 valandas. Produktas buvo nusodintas vandeniu.

25 4 PAVYZDYS

Bendras chlorometilkarbonatų gavimo būdas

30 Į chlorometilchloroformiato ir pasirinkto alkoholio tirpalą metileno chloride (200 ml) pridėta piridino 0°C temperatūroje. Po 20 min., 0°C temperatūroje ir 24 valandų, 25°C temperatūroje reakcijos mišinys išplautas praskiesta druskos rūgštimi (1M, 10 ml), prisotintu natrio hidrokarbonato vandeniniu (10 ml) tirpalu ir
35 vandeniu (10 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO_4 , ir gautas nevalytas chlorometilkarbonato žaliava.

1 lentelė

Pavyzdys	Chlorometilchloroformiatas g, mmol	Alkoholis, ROH R, (g, mmol)	Piridinas g, mmol
4a	25.01, 194	CH ₃ (5.64, 176)	15.52, 194
4b	15.81, 124	CH ₃ CH ₂ (5.20, 113)	9.91, 124
4c	20.01, 155	CH ₃ (CH ₂) ₉ , (22.25, 139)	12.54, 157
4d	20.02, 155	PhCH ₂ , (15.23, 141)	12.54, 157

5 a) Metilo chlorometilkarbonatas

Junginys buvo gautas iš chlorometilchloroformiato ir metanolio.

10 ¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.85 (s, 2H, CH₂Cl).

b) Etilo chlorometilkarbonatas

15

Junginys buvo gautas iš chlorometilchloroformiato ir etanolio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

20

1.25 (t, 3H, CH₃), 4.25 (kv, 2H, CH₂), 5.70 (s, 2H, OCH₂Cl).

c) Decilo chlorometilkarbonatas

25

Junginys buvo gautas iš chlorometilchloroformiato ir decilo alkoholio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

30

0.90-1.50 (m, 19H, CH₃ ir CH₂), 4.20 (m, 2H, CH₂O), 5.75 (s, 2H, OCH₂Cl).

d) Benzilo chlorometilkarbonatas

Junginys buvo gautas iš chlorometilchloroformiato ir benzilo alkoholio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

5.20 (s, 2H, PhCH₂O), 5.70 (s, 2H, ClCH₂O), 7.32 (s, 5H, Ph).

5 PAVYZDYS

Bendras metakriloksimetilkarbonatų gavimo būdas

Kalio tret-butoksidą pridėtas į metakrilo rūgšties tirpalą DMF (200 ml). Chlorometilkarbonatas iš 4 pavyzdžio pridėtas į gautą suspensiją. Tada pridėtas 18-kraunas-6, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (30 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu (10 ml) ir vandeniu (20 ml). Organinis sluoksnis išdžiovinamas virš MgSO₄ ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje.

2 lentelė

Pavyzdys	Junginys g, mmol	Kalio metakrilatas (g, mmol)	18-kraunas-6 (g, mmol)	DMF (ml)
5a	4a, (9.67, 78)	8.71, 78	1.01, 38	350
5b	4b, (8.04, 60)	6.73, 60	0.6, 23	300
5c	4c, (30.61, 122)	13.67, 122	2.5, 94	600
5d	4d, (22.01, 110)	13.64, 110	1.5, 57	550

a) Metilo metakriloksimetilkarbonatas

Junginys buvo gautas iš metilo chlorometilkarbonato ir
5 kalio metakrilato.

IR (KBr): 1772 (C=O), 1737 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

10

1.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.64 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.80 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.16 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

15

17.95 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 55.13 (CH_3O), 82.18 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.52 ($\text{CH}_2=$), 135.02 (C=), 154.44 (C=O), 165.46 (C=O).

b) Etilo metakriloksimetilkarbonatas

20

Junginys buvo gautas iš etilo chlorometilkarbonato ir
kalio metakrilato.

IR (KBr): 1772 (C=O), 1736 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1}

25

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.27 (t, 3H, CH_3), 1.92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.23 (kv, 2H, CH_2), 5.66 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.80 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.20
30 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

35

15.70 (CH_3CH_2), 19.60 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 65.72 (CH_2O), 83.05 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.76 ($\text{CH}_2=$), 135.40 (C=), 153.82 (C=O), 165.42 (C=O).

c) Decilo metakriloksimetilkarbonatas

Junginys buvo gautas iš decilo chlorometilkarbonato ir kalio metakrilato.

5

IR (KBr): 1772 (C=O), 1763 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ , m.d.:

10 0.90 (t, 3H, CH_3), 1.28 (m, 14H, CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.21 (t, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.24 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C BMR (75MHz, CDCl_3): δ , m.d.:

15

13.78 (CH_3), 17.76 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 22.76-31.55 (CH_2), 68.60 (CH_2O), 81.90 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.28 ($\text{CH}_2=$), 134.86 (C=), 153.73 (C=O), 165.33 (C=O).

20 **d) Benzilo metakriloksimetilkarbonatas**

Junginys buvo gautas iš benzilchlorometilkarbonato ir kalio metakrilato.

25 IR (KBr): 3077 (Ph) 1772 (C=O), 1763 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

30 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.22 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.39 (s, 5H, Ph).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

35

17.96 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C=}$), 69.91 (CH_2O), 82.03 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.41 ($\text{CH}_2=$), 128.32 (Ph), 134.78 (C=), 153.58 (C=O), 165.28 (C=O).

5 6 PAVYZDYS

Polimetakriloksimetilkarbonatų gavimo būdas

Metakriloksimetilkarbonato iš 5-to pavyzdžio tirpalas
 10 DMF (8.0 g) pašildytas iki 60°C ir pridėta AIBN (0.005
 g, 0.03 mmol). Po 24 valandų reakcijos mišinys
 atšaldytas ir polimero tirpalas sulašintas į maišomą
 didelį kiekį metanolio (ne tirpiklio). Polimeras
 nufiltruotas bei išplautas metanolio ir vandeniu, ir
 15 išdžiovintas sumažintame slėgyje.

a) Polimeras iš metilo metakriloksimetilkarbonato

IR (KBr): 1763 (C=O , str.) cm^{-1}
 20 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ , m.d.:
 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H, CH_3O),
 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

25 ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ , m.d.:
 46.35 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 56.55 (CH_3O), 83.59 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 154.41
 (C=O), 175.50 (C=O).

30 Skirtuminis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad
 $T_s=59.8^\circ\text{C}$ ir pradinė skilimo temperatūra buvo 242.2°C .
 Terminė mechaninė analizė parodė 59.9°C stiklėjimo
 temperatūrą.

35 Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=100000,
 M.sk.=59000, M.sv./M.sk.=1.7.

b) Polimeras iš etilo metakriloksimetilkarbonato.

IR (KBr): 1763 (C=O, str.) cm^{-1}

5

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.00 (m, 2H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.90 (m, 3H, CH_3),
4.25 (m, 2H, CH_2O), 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

10

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

15.77 (CH_3CH_2), 46.35 (C- CH_3), 65.90 (CH_2O), 83.50 (-
 OCH_2O -), 153.69 (C=O), 175.80 (C=O).

15

Skirtuminis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad
 $T_s=35.9^\circ\text{C}$ ir pradinė skilimo temperatūra buvo 260.9°C .
Terminė mechaninė analizė parodė 31.2°C stiklėjimo
temperatūrą. Molekulinių sietų chromatografija

20

(SEC): M.sv.=34000, M.sk.=20000, M.sv./M.s.=1.7.

c) Polimeras iš decilo metakriloksimetilkarbonato.

25 IR (KBr): 1763 (C=O, str.) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

0.90 (t, 3H, CH_3), 0.90 (3H, CH_2), 1.30 (m, 14H, CH_2),
30 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, CH_2O),
5.66 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

35 13.78 (CH_3), 22.34-31.57 (CH_2), 46.26 (C- CH_2), 68.70
(CH_2O), 83.67 (- OCH_2O -), 153.55 (C=O), 175.80 (C=O).

Skirtuminis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad pradinė skilimo temperatūra buvo 232.9⁰C (Ts nebuvo stebima). Terminė mechaninė analizė parodė -3,3⁰C stiklėjimo temperatūrą. Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=160000, M.sk.=90000, M.sv./M.sk.=1.7.

d) Polimeras iš benzilo metakriloksimetilkarbonato.

IR (KBr): 3077 (Ph), 1763 (C=O, str.) cm⁻¹

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ, m.d.:

0.95 (m, 3H, CH₃), 1.90 (m, 2H), 5.25 (s, 2H, CH₂O), 5.75 (s, 2H, OCH₂O), 6.70 (s, 5h, Ph).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): δ, m.d.:

46.26 (-C-CH₃), 68.03 (-OCH₂Ph), 82.02 (-OCH₂O-), 129.45 (Ph), 153.67 (C=O), 175.80 (C=O).

Skirtuminis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad Ts=31.6⁰C ir pradinė skilimo temperatūra buvo 197.1⁰C. Terminė mechaninė analizė parodė 32.8⁰C stiklo perėjimo temperatūrą. Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=92000, M.sk.=44000, M.sv./M.sk.=2.1.

7 PAVYZDYS

Benzilo metakriloksimetilkarbonato radikalinė polimerizacija tirpale, duodanti mažo molekulinio svorio polimerą

Benzilo metakriloksimetilkarbonato (0.5 g, 2.0 mmol) iš 5d pavyzdžio tirpalas DMF (7.5 g) pašildytas iki 60⁰C ir pridėta aliilo merkaptano (0.0015 g, 0.02 mmol) kartu su AIBN (0.0025 g, 0.015 mmol). Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas ir polimero tirpalas sulašintas į

dideli kiekį metanolio (ne tirpiklio). Polimeras nufiltruotas, perplautas metanolio ir vandeniu ir išdžiovintas sumažintame slėgyje. Molekulinių sietų chromatografija

5

(SEC): M.sv.=22000, M.sk.=14000, M.sv./M.sk.=1.6.

8 PAVYZDYS

10 Etilo metakriloksietilkarbonato ir metakrilo rūgšties radikaline polimerizacija tirpale

Monomero maitinantis mišinys, sudarytas iš etilo metakriloksietilkarbonato iš 5b pavyzdžio ir metakrilo rūgšties DMF (8.0 g), pašildytas iki 60°C, pridėta AIBN (0.005 g, 0.03 mol). Po 24 valandų polimero tirpalas sulašintas į maišomą didelį kiekį chloroformo (ne tirpiklio), nufiltruotas, perplautas chloroformu ir išdžiovintas sumažintame slėgyje

20

3 lentelė

Pavyz- dys	Metakrilo rūgštis (g, mmol)	Etilo metakri- loksietilkarbona tas (g, mmol)	Molinis santykis metakrilo rūgštis: 5b
8a	0.73, 8.48	0.25, 1.33	86:14
8b	0.73, 8.48	0.17, 0.90	90:10
8c	0.73, 8.48	0.14, 0.74	92:8
8d	0.92, 10.7	0.08, 0.43	96:4

¹H BMR (200 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

25

1.10 (s, 6H, 2xCH₃), 1.27 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.90 (s, 4H, 2xCH₂), 3.52 (pl s, 1H, OH), 4.20 (m, 2H, CH₃CH₂), 5.72 (s, -OCH₂O-)

4 lentelė

Pavyzdys	Tirpumas (šaltas vanduo)	Tirpumas (karštas vanduo)
8a	Jokio	Jokio
8b	Jokio	Jokio
8c	Jokio	Nedidelis
8d	Visiškai*	Visiškai

* Visiškai ištirpsta vien tik po gana ilgo
5 tirpinimo laiko.

9 PAVYZDYS

Etilo 1-chloretilkarbonatas

10

I 1-chloroetilchloroformiato (23.16 g, 0.162 mol) ir
etanolio (7.45 g, 0.162 mol) tirpalą metileno chloride
(200 ml) pridėta piridino (12.82 g, 0.162 mol) 0°C
temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 21
15 valandos 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplau-
tas praskiesta druskos rūgštimi (100 ml), vandeniniu
prisotintu natrio hidrokarbonatu (100 ml) ir vandeniu
(100 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje
prieš tai išdžiovinus virš MgSO₄, gauta 18.5 g (74%)
20 tarpinio nevalyto etilo chloretilkarbonato.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

1.30 (t, 3H, CH₃), 1.85 (d, 3H, CH₃CH), 4.25 (kv, 2H,
25 CH₂), 6.45 (kv, 1H, CH).

10 PAVYZDYS

Etilo 1-metakriloksietilkarbonatas

30

Kalio tret.-butoksidas (37 g, 0.033 mol) pridėtas į metakrilo rūgšties (2.84 g, 0.033 mol) tirpalą DMF (100 ml). Etilo 1-chloretilkarbonatas (5.08 g, 0.033 mol) iš 9-to pavyzdžio pridėtas į gautą suspensiją. Tada
5 pridėtas 18-kraunas-6 (0.61 g, 2.3 mmol), ir reakcijos mišinys paliktas kambario temperatūroje 3 dienas, visą laiką maišant. Reakcijos mišinys nufiltruotas, tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu
10 vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu (50 ml) ir vandeniu (50 ml). Organinis sluoksnis išdžiovintas virš MgSO_4 , tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 2.50 g (38%) norimo junginio. Įvedus pataisą dėl regeneruotos pradinės
15 medžiagos išeiga buvo 75%).

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.30 (t, 3H, CH_3), 1.60 (d, 3H, CH_3CH), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$),
20 $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.20 (kv, 2H, CH_2), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.25 (kv, 1H, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O-}$), 6.90 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

11 PAVYZDYS

25 Etilo 1-metakriloksietilkarbonato radikalinė polimerizacija

AIBN (0.033 g, 0.02 mmol) pridėtas į etilo 1-metakriloksietilkarbonato (0.504 g, 2.49 mmol) iš 10 pavyzdžio tirpalą sausame THF (8 ml) 50°C temperatūroje, esant sauso azoto atmosferoje. Po 7 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C , polimeras nusodintas metanoliu (50 ml) ir tirpalas nufiltruotas.
30 Gautas polimeras ištirpintas THF, pakartotinai nusodintas metanoliu (70 ml) ir nufiltruotas, gauta
35 0.138 g baltų miltelių.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

0.90 (m, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3),
1.87 (m, 2H, CH_2), 4.15 (pl, 2H, CH_2O), 6.62 (pl s, 1H,
5 - CHCH_3).

Molekulinių siėtų chromatografija (SEC): M.sv.=26500,
M.sk.=18600, Mp=22000, M.sv./M.sk.=1.43.

10 12 PAVYZDYS

Polimeras iš etilo metakriloksimetilkarbonato emulsinės polimerizacijos

15 Natrio dodecilo sulfato (0.056 g, 0.19 mmol) tirpalas
vandenyje (20.5 ml) pašildytas iki 60°C azoto
atmosferoje, prieš įdedant etilo metakriloksi-
metilkarbonatą (5.266 g, 28.00 mmol) iš 6b pavyzdžio.
Polimerizacija inicijuota su kalio metabisulfito (53.4
20 mg, 0.24 mmol) kalio persulfato (4.38 mg, 0.02 mmol)
redoks sistema. Po 16 valandų 60°C temperatūroje
pridėta kalio persulfato (4.38 mg, 0.02 mmol), ir
polimerizacijai buvo leidžiama vykti dar 3 valandas
60 $^\circ\text{C}$ temperatūroje azoto atmosferoje prieš atšaldant
25 iki 20°C .

13 PAVYZDYS

O-Acetoksimetil-S-etilkarbonotioatas

30

O-Chlorometil-S-etilkarbonotioatas¹ (4.50 g, 0.028 mol)
DMF (20 ml) buvo pridėtas į kalio acetato (2.74 g,
0.028 mol) tirpalą THF (100 ml). Tada pridėta 18-
krauno-6 (0.22 g, 0.84 mmol), ir mišinys paliktas,
35 maišant kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcijos
mišinys nufiltruotas, tirpiklis pašalintas sumažintame
slėgyje. Likutis išgrynintas impulsine chromatografija

(silikagelis, chloroformas), gauta 4.23 g (85%) norimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

5

1.30 (t, 3H, CHH_3CH_2), 2.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 2.95 (kv, 2H, CH_2CH_3), 5.80 (s, 2H, OCH_2O).

14 PAVYZDYS

10

Acetoksimetilchloroformiatas

SO_2Cl_2 (2.43 g, 0.018 mol) pridėtas į O-acetoksimetilo S-etilkarbonotą (3.15 g, 0.018 mol) iš 13 pavyzdžio, 0-5°C temperatūroje maišant 15 minučių, paskui maišant 45 minutes kambario temperatūroje. EtSCl išgarinimas kambario temperatūroje ir 11 mmHg slėgyje davė bespalvį skystį. Išėiga: 2.44 g (89%).

20

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

2.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=OO}$), 5.76 (s, 2H, OCH_2O).

15 PAVYZDYS

25

Acetoksimetilo 2-metakriloksietilkarbonatas

Į acetoksimetilo chloroformiato (1.00 g, 0.0066 mol) ir 2-hidroksietilo metakrilato (0.86 g, 0.0066 mol) tirpalą metileno chloride (30 ml) pridėtas piridinas (0.52 g, 0.0066 mol) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 18 valandų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas praskiesta druskos rūgštimi (100 ml), prisotintu natrio hidrokarbonato tirpalu (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO_4 . Impulsinė chromatografija (silikagelis,

heksanas/etilo acetatas (3:2) davė 1.05 g (65%) norimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

5

1.95 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 4.45 (s, 4H, CH_2O), 5.55 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.75 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.05 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

10

16 PAVYZDYS

N-(2-chlorometoksikarboniloksipropilo)metakrilamidas

15 Į N-(2-hidroksipropil)metakrilamido" (2.86 g, 20 mmol) ir piridino (1.90 g, 24 mmol) tirpalą metileno chloride (100 ml) pridėtas chlorometilo chloroformiatas (3.87 g, 30 mmol) metileno chloride (120 ml) 0°C temperatūroje. Po 15 minučių 0°C temperatūroje ir valandų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas su vandeniu (5x25 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO_4 , impulsinė chromatografija (silikagelis, chloroformas) davė 3.30 g (70%) pavadinimo junginio.

25

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.42 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 2.00 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.2-4.0 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.8-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 5.60 (d, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.70 (s, 2H, CH_2Cl), 6.10-6.70 (pl s, 1H, NH).

30

17 PAVYZDYS

a) N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropilo)metakrilamidas

35

TBA acetato (1.21 g, 4 mmol) tirpalas THF, paruoštas džiovinant užšaldymu vandeninį ekvimoliarinį TBA-OH ir

acto rūgšties tirpalą, buvo pridėtas į maišomą N-(2-chlorometoksikarboniloksipropilo)metakrilamido (0.943 g, 4 mmol) iš 16 pavyzdžio tirpalą THF kambario temperatūroje. Po maišymo 5 dienas tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, likutis ištirpintas chloroforme (50 ml) ir perplautas vandeniu (5x10 ml). Organinė fazė išdžiovinta virš MgSO_4 , ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (silikagelis, heksanas/etilo acetatas (3:4) davė 0.486 g (47%) norimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.40 (d, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 2.00 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 2.2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 3.2-4.0 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.8-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 5.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.80 (s, 2H, OCH_2O), 6.10-6.70 (pl s, 1H, NH).

b) N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropilo)metakrilamidas

Į N-(2-hidroksipropilo)metakrilamido² (0.43 g, 3.0 mmol), ir piridino (0.285 g, 3.6 mmol) tirpalą metileno chloride (30 ml) pridėtas acetoksimetilo chloroformiatas iš 14 pavyzdžio (0.5 g, 3.3 mmol) metileno chloride (6 ml) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 3 dienų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas su vandeniu (100 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO_4 . Impulsinė chromatografija (silikagelis, heksanas/etilo acetatas (3:4) davė 0.40 g (51%) norimo produkto.

BMR duomenys atitinka a) duomenis.

18 PAVYZDYS

**N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropilo)metakrilamido
radikalinė polimerizacija**

5

AIBN (0.0138 g, 0.084 mmol) pridėtas į N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropilo)metakrilamido (0.519 g, 2 mmol) iš 17 pavyzdžio tirpalą sausame THF (8 ml) 50°C temperatūroje, sauso azoto atmosferoje. Po 3 dienų
10 tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, kad duotų 0.439 g baltų miltelių.

¹H BMR (200 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

15 0.8-1.2 (m, 3H, CH₃), 1.2-1.4 (m, 3H, CH₂-CH(CH₃)O),
1.6-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1 (s, 3H, CH₃CO), 2.9-3.9 (m,
2H, NH-CH₂), 4.7-5.0 (m, 1 H, CH₂CH(CH₃)-O), 6.2-7.0 (m,
1H, NH).

20 Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=5411,
M.sk.=2857, M.sv./M.sk.=1.894.

Skirtuminis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad
Ts=52.91°C.

25

19 PAVYZDYS

N-[2-(1-chloroetoksikarboniloksi)propilo]metakrilamidas

30 Į N-(2-hidroksipropilo)metakrilamido² (3.15 g, 22
mmol), ir piridino (2.088 g, 26.4 mmol) tirpalą
metileno chloride (100 ml) pridėta 1-chloroetilo
chloroformiato (4.718 g, 33 mmol) metileno chloride (20
ml) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C ir 5.5 valandų
35 25°C reakcijos mišinys perplautas vandeniu (5x40 ml).
Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai

išdžiovinus virš MgSO_4 , kad duotų 4.84 g (88%) norimo junginio.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.37 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 1.83 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-Cl}$), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.3-3.6 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.7-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 6.0-6.6 (m, 2H, $\text{NH} + \text{-Cl-CH-CH}_3$).

20 PAVYZDYS

N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propilo]metakrilamidas

TBA acetato (6.93 g, 23 mmol) tirpalas THF (100 ml), paruoštas džiovinant užšaldymu vandeninį ekvimoliarinį TBA-OH ir acto rūgšties tirpalą, buvo pridėtas į maišomą N-[2-(1-chloroetoksikarboniloksi)propilo]metakrilamido (4.736 g, 19 mmol) tirpalą THF (100 ml) kambario temperatūroje. Po maišymo 4 dienas tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas vandeniu (5x20 ml). Organinė fazė buvo išdžiovinta virš MgSO_4 ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (silikagelis, heksanas/etilo acetatas (3:4) davė 1.29 g (25%) pavadinimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.3 (d, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 1.50 (d, 3H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 2.00 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 2.1 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.3-3.6 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.7-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.4 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.7 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 6.1-6.6 (pl s, 1H, NH), 6.6-6.9 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$).

21 PAVYZDYS

N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propilo]metakrilamido radikalinė polimerizacija

5 AIBN (0.0031 g, 0.189 mmol) pridėtas į N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propilo]metakrilamido (1.23 g, 4.5 mmol) iš 20 pavyzdžio tirpalą sausame THF (18 ml) 50°C temperatūroje, sauso azoto atmosferoje. Po
10 trijų dienų tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (žingsnio gradientas, heksanas/etilo acetatas (3:4) į metanolį) davė 0.96 g baltų miltelių.

15 ¹H BMR (200 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

0.8-1.2 (m, 3H, CH₃), 1.2-1.4 (m, 3H, CH₂-CH(CH₃)O), 1.5 (d, 3H, O-CH(CH₃)-O) 1.6-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.0-2.2 (s, 3H, CH₃CO), 2.9-3.9 (m, 2H, NH-CH₂), 4.7-5.0 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)-O), 6.2-7.0 (m, 2H, NH + O-CH(CH₃)-O).

Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=1991, M.sk.=1268, M.sv./M.sk.=1.548.

25 Skirtuminis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad Ts=51.53°C.

22 PAVYZDYS

30 Metakriloksimetilbenzoatas

Kalio tret. butoksidas (10.0 g, 0.09 mol) pridėtas į metakrilo rūgšties (7.75 g, 0.09 mol) tirpalą DMF (300 ml). Chlorometilbenzoatas³ (15.0 g, 0.088 mol) pridėtas
35 į gautą suspensiją. Tada pridėtas 18-kraunas-6 (1.8 g, 6.9 mmol), ir reakcijos mišinys paliktas maišytis kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcijos mišinys

nufiltruotas ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas sočiu vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu (50 ml) ir vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta virš MgSO_4 ir tirpiklis pašalintas sumažintu slėgiu. Impulsinė chromatografija davė 15.9 g (82%) norimo junginio.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 5.65 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 6.15 (s, 2H, - OCH_2O), 6.35 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 7.50 (m, 3H, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph).

23 PAVYZDYS

Polimeras iš metakriloksimetilbenzoato

AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėtas į metakriloiloksimetilo benzoato (1.0 g, 4.55 mmol) iš 22 pavyzdžio tirpalą sausame THF (8 g) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C , tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas CH_2Cl_2 ir pakartotinai nusodintas metanoliu. Metanolis atskirtas nuo polimero filtruojant, po ko gauti balti milteliai.

^1H BMR (200 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

0.85 (m, 3H, CH_3), 1.87 (m, 2H, CH_2), 5.70 (m, 2H, - OCH_2O), 7.45 (m, 3H, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph).

Skirtuminis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_s=60.98^\circ\text{C}$.

Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=30281, M.sk.=11580, Mp=32286 M.sv./M.sk.=2.615.

24 PAVYZDYS

5

Metilochloroetilokarbonatas

Į chloroetilo chloroformiato (35.74 g, 0.25 mol) ir metanolio (8.00 g, 0.25 mol) tirpalą metileno chloride (300 ml) pridėtas piridinas (19.78 g, 0.25 mol) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir dviejų dienų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys išplautas praskiesta druskos rūgštimi (100 ml), sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, prieš tai išdžiovinus virš MgSO₄ gauta 25.5 g (74%) tarpinio nevalyto metilochlorometilokarbonato.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃); δ, m.d.:

20

2.00 (d, 3H, CH₃CH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 6.50 (kv, 1H, CH).

25 PAVYZDYS

25

Metilo 1-metakriloksietilokarbonatas

Kalio tret. butoksidas (3.7 g, 0.033 mol) buvo pridėtas į metakrilo rūgšties (2.84 g, 0.033 mol) tirpalą DMF (100 ml). Metilochloroetilo karbonatas iš 24 pavyzdžio (4.55 g, 0.033 mol) pridėtas į gautą suspensiją. Tada pridėtas 18-kraunas-6 (0.61 g, 2.3 mmol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu ir vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta

virš MgSO_4 ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 4.46 g (72%) pavadinimo produkto.

5 ^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

1.65 (d, 3H, CH_3CH), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.90 (s, 3H, CH_3O), 5.65 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.25 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.90 (kv, 1H, CHCH_3).

10

26 PAVYZDYS

Metilo 1-metakriloiloksietilo karbonato radikaline polimerizacija

15

AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėtas į metilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (1.0 g, 5.0 mmol) tirpalą sausame THF (8 g) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C , ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas CH_2Cl_2 ir pakartotinai nusodintas metanoliu. Metanolis atskirtas nuo polimero filtruojant, gauti balti milteliai.

20 ^1H BMR (200 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

0.90 (m, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3CH), 1.87 (m, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 6.65 (pls, 1H, CHCH_3).

30 **27 PAVYZDYS**

Benzilo metakriloksimetilokarbonato radikaline emulsinė homopolimerizacija

35 Natrio dodecilo sulfato (1.6×10^2 mmol) tirpalas deoksiduotame vandenyje (6.0 ml) pridėtas į 50 ml apvalaus dugno kolbą dviem kaklais su magnetiniu

maišikliu ir kondensatoriumi. Į tirpalą pridėta kalio metabisulfato (0.015 g, 6.7×10^{-2} mmol), ištirpinto deoksiduotame vandenyje, ir benzilo metakriloksimetilo-karbonato. Reakcijos mišinys pašildytas iki 60°C
5 temperatūros. Į pašildytą reakcijos mišinį pridėta kalio persulfato (1.25×10^{-3} g, 4.6×10^{-3} mmol) ir leista vykti reakcijai. Po apytikriai 5 valandų polimerizacija sustabdyta ir polimero emulsija buvo pridėta lašinant į labai gausų metanolio kiekį (ne tirpiklio). Tada
10 polimeras nufiltruotas ir išplautas metanolio ir vandenių. Ši procedūra pakartota tris kartus, kad polimeras būtų išgrynintas. Tada polimeras surinktas ir išdžiovintas vakuume, kad būtų pašalintos visos tirpiklio priemaišos. Stabilios emulsijos dalis nebuvo
15 ekstrahuota kaip anksčiau, bet buvo saugoma dalelių dydžio analizei šviesos mikroskopija. Emulsijos dalelių dydis įvertintas optine mikroskopija ir rastas diametras mažesnis už 1 μm .

20 28 PAVYZDYS

Metakriloksimetilo acetatas

Kalio tret. butoksidą (5.0 g, 0.045 mol) pridėtas į
25 metakrilo rūgšties (3.87 g, 0.045 mol) tirpalą DMF (150 ml). Chlorometilo acetatas³ (4.86 g, 0.045 mol) pridėtas į gautą suspensiją. Tada buvo pridėtas 18-kraunas-6 (0.9 g, 3.45 mmol), ir reakcijos mišinys paliktas maišytis kambario temperatūroje 4 dienas.
30 Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (50 ml) ir vandenių (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta virš MgSO_4 ir tirpiklis pašalintas
35 sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 5.19 g (75%) pavadinimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$) 2.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.85 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.25 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

5

29 PAVYZDYS

Butilo akriloksimetilokarbonatas

10 Kalio tret. butoksidas (5.84 g, 0.052 mol) pridėtas į
akrilo rūgšties (4.47 g, 0.045 mol) tirpalą DMF (220
ml). Butilo chlorometilo karbonatas (6.5 g, 0.052 mol)
DMF (150 ml) buvo pridėtas į gautą suspensiją. Tada
15 pridėtas 18-kraunas-6 (0.6 g), ir reakcijos mišinys
maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcijos
mišinys nufiltruotas ir tirpiklis pašalintas sumažin-
tame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml)
ir perplautas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (50
ml) bei vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta
20 virš MgSO_4 ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje.
Impulsinė chromatografija davė 4.57 g pavadinimo
junginio.

^1H BMR (600 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

25

0.80 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.28 (m, 2H, CH_2), 1.6 (m, 2H,
 CH_2) 4.15 (t, CH_2O), 5.78 (s, 2H, OCH_2O), 5.88 (dd, 1H,
 $\text{CH}_2=$), 6.1 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.45 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$).

30

30 PAVYZDYS

Polimeras iš metakriloksimetilo acetato

35 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėtas į metakriloil-
oksimetilo acetato (28 pavyzdys, 1.00 g, 4.55 mmol)
tirpalą sausame THF (8 g) 60°C temperatūroje sauso
azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos mišinys

atšaldytas iki 20°C tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas CH_2Cl_2 ir pakartotinai nusodintas metanoliu. Metanolis atskirtas iš polimero filtruojant, gauti balti milteliai.

5

Skirtuminis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_s=54.99^{\circ}\text{C}$.

Molekulinių sietų chromatografija (SEC): M.sv.=184678,
10 M.sk.=2446, $M_p=54732$ M.sv./M.sk.=7.56.

31 PAVYZDYS

Polimeras iš etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato,
15 emulsinė polimerizacija

Natrio dodecilsulfato (6.5 mg, 0.023 mmol) vandenyje (2.4 ml) ir kalio metabisulfato (6.3 mg, 0.028 mmol) vandenyje (0.82 ml) mišinys pašildytas 60°C temperatūroje azoto atmosferoje, po to įdėtas etilo 1-metakriloiloksietilo karbonatas (10 pavyzdys, 0.617 g, 3.1 mmol). Polimerizacija iniciuota, pridedant kalio persulfato (0.54 mg, 0.003 mmol) vandenyje (0.25 ml). Polimerizacijai leidžiama vykti 20 valandų 60°C
20 temperatūroje azoto atmosferoje, prieš atšaldant iki 20°C .
25

32 PAVYZDYS

30 1-Chloro-1-fenilmetilovinilo karbonatas

Vinilo chloroformiatas (3.0 g, 0.028 mol) ir benzaldehidas (4.14 g, 0.039 mol) ištirpintas 1,2-dichloroetane (30 ml) ir į maišomą tirpalą lašinant pridėtas piridinas. Tirpalas maišomas 1 dieną 80°C
35 temperatūroje, išplautas vandeniu (25 ml), vandens fazė ekstrahuota metileno chloridu (25 ml). Sujungtos

organinės fazės išdžiovintos virš MgSO_4 ir koncentruotos, gauta 3.0 g (50%) norimo produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

5

4.55 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$) 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.05 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 7.25 (s, 1H, $\text{CH}-\text{Ph}$), 7.40 (m, 5H, Ph).

33 PAVYZDYS

10

1-Acetoksi-1-fenilmetilovinilokarbonatas

Sidabro acetatas (2.0 g, 0.012 mol) pridėtas į 1-chloro-1-fenilmetilovinilokarbonatą iš 32 pavyzdžio (2.50 g, 0.012 mol) DMF (60 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Reakcijos mišinys filtruotas ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Likutis išgrynintas impulsine chromatografija (silikagelis, metileno chloridas), gauta 0.56 g (20%) pavadinimo junginio.

20

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

2.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) 4.60 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.00 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.50 (m, 5H, Ph), 8.00 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{Ph}$).

25

34 PAVYZDYS

1-acetoksi-1-fenilmetilovinilokarbonato radikalinė polimerizacija

30

AIBN (0.005 g, 0.03 mol) pridėtas į 1-acetoksi-1-fenilmetilovinilokarbonato iš 33 pavyzdžio (1.0 g) tirpalą sausame THF (8.0 ml) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 12 valandų tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpinamas

35

CH_2Cl_2 ir pakartotinai nusodintas tinkamame skiediklyje. Polimeras atskiriamas iš tirpiklio filtravimu, gaunant baltus miltelius.

5 **35 PAVYZDYS****O-Benzoiloksimetilo-S-etilo karbonotionatas**

O-Chlorometilo-S-etilo karbonotionatas¹ (5.73 g, 0.037 mol) DMF (20 ml) pridėtas į kalio benzoato (5.94 g, 0.037 mol) tirpalą, tada pridėtas 18-kraunas-6 (0.485 g, 185 mmol) DMF (130 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpiklis buvo pašalintas sumažintu slėgiu, išgrynintas impulsine chromatografija (silikagelis, chloroformas), gauta 7.16 g (81%) norimo produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

20 1.3 (t, 3H, CH_3) 2.9 (kv, 2H, CH_2CH_3), 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

36 PAVYZDYS25 **Benzoiloksimetilo chloroformiatas**

SO_2Sl_2 (4.03 g, 0.03 mol) pridėta į O-benzoiloksimetilo-S-etilo karbotionatą iš 35 pavyzdžio (7.16 g, 0.03 mol) 0-5°C temperatūroje maišant 15 minučių, po to 2 valandas maišant kambario temperatūroje. EtSCl išgarinimas kambario temperatūroje ir 11 mmHG davė geltoną skystį. Išeiga: 5.30 g (83%).

¹H BMR (60 MHz, CDCl_3); δ , m.d.:

35 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

37 PAVYZDYS

N-(3-aminopropil)metakrilamidas

5 Metakrilochloridas (8.0 g, 0.078 mmol) metileno
chloride (10 ml) buvo pridėtas į 1,3-diaminopropano (35
ml) tirpalą metileno chloride (200 ml) 0°C tempera-
tūroje. Po 15 minučių maišymo 0°C temperatūroje ir 16
10 valandų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys nufil-
truotas ir koncentruotas sumažintame slėgyje. Likutis
išgrynintas impulsine chromatografija (silikagelis,
chloroformas/metanolis (8:2), gauta (72%) norimo
junginio.

15

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃/d₆-acetonas); δ, m.d.:

1.70 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃C), 2.30 (s,
2H, NH₂) 2.98 (m, 2H, CH₂NH₂), 3.35 (m, 2H, NHCH₂), 5.35
20 (m, 1H, CH₂=), 5.80 (M, 1H, CH₂=), 7.45 (m, 1H, NH).

38 PAVYZDYS

N-(3-metakrilamidoilpropil)-O-(benzoiloksimetil)-
25 karbamatas

Benzoiloksimetilo chloroformiatas (1 ekviv.) buvo
pridėtas į N-(3-aminopropil)metakrilamido (2 ekviv.)
0.1 M tirpalą metileno chloride 0°C temperatūroje. Po
30 15 minučių 0°C temperatūroje ir tinkamą laiką 25°C
temperatūroje reakcijos mišinys nufiltruojamas ir kon-
centruojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Likutis
išgryninamas impulsine chromatografija, duodamas norimą
N-(3-metakrilamidoilpropil)-O-(benzoiloksimetil)
35 karbamatą.

39 PAVYZDYS**N-(3-metakrilamidoilpropil)-O-(benzoiloksimetil)-
karbamato radikalinė polimerizacija tirpale**

5

AIBN (3/100 ekviv.) pridėta į N-(3-metakrilamidoilpropil)-O-(benzoiloksimetil)-karbamato (1 ekviv.) 1M tirpalą THF 60°C temperatūroje. Po 24 valandų 60°C temperatūroje reakcijos mišinys atšaldomas iki 25°C ir koncentruojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Nevalyto produkto SEC analizė rodo polimero susidarymą.

10

40 PAVYZDYS**15 Chlorometilmorfolino-4-karboksilatas**

Morfolinas (1 ekviv.) lėtai dedamas į chlorometilo chloroformiato (10 ekviv.) 0.1 M tirpalą metileno chloride žemoje temperatūroje. Po 15 minučių žemoje temperatūroje ir tinkamo laiko 25°C temperatūroje reakcijos mišinys nufiltruojamas ir koncentruojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Likutis išgryninamas impulsine chromatografija, ir gauna chlorometilo morfolino-4-karboksilatą.

20

25

41 PAVYZDYS**Metakriloiloksimetilomorfolino-4-karboksilatas**

Chlorometilmorfolino-4-karboksilatas (1 ekviv.) pridėdamas į metakrilo rūgšties kalio druskos (1.1 ekviv.) 0.1 M tirpalą ir 18-krauną-6 (2/100 ekviv.) DMF 0°C temperatūroje. Po 15 minučių 0°C temperatūroje ir tinkamo laiko padidintoje temperatūroje reakcijos mišinys nufiltruojamas ir koncentruojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Likutis išgryninamas impulsine

35

chromatografija, ir gauna norimą metakriloksimetil-
omorfolino-4-karboksilatą.

42 PAVYZDYS

5

Metakriloksimetilomorfolino-4-karboksilato radikaline polimerizacija

AIBN (3/100 ekviv.) pridedamas į metakriloksi-
metilomorfolino-4-karboksilato (1 ekviv.) 0.5 M tirpalą
THF 0°C temperatūroje. Po 24 valandų 60°C temperatūroje
reakcijos mišinys atšaldomas iki 25°C ir koncen-
truojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Molekulinių
sietų chromatografija (SEC) rodo polimero susidarymą.

15

43 PAVYZDYS

O-Metakriloksimetil-S-etilokarbonotionatas

O-Chlorometil-S-etilokarbonotionatas¹ (1 ekviv.) sude-
damas į metakrilo rūgšties (1 ekviv.) kalio druskos 0.1
M tirpalą ir 18-krauno-6 (2/100 ekviv.) DMF 0°C
temperatūroje. Po 15 minučių 0°C ir tinkamo laiko
padidintoje temperatūroje reakcijos mišinys nufiltruo-
jamas ir koncentruojamas iki sausumo sumažintame
slėgyje. Likutis išgryninamas impulsine chromatografija
ir gauna norimą O-metakriloilksimetil-S-etilo karbo-
tionatą.

30

44 PAVYZDYS

O-metakriloksimetil-S-etilokarbonotionato radikaline polimerizacija

AIBN (3/100 ekviv.) pridedamas į O-metakriloil-
oksimetil-S-etilo karbonotionato (1 ekviv.) 0.5 M
tirpalą THF 60°C temperatūroje. Po 24 valandų 60°C

temperatūroje mišinys atšaldomas iki 25°C ir koncentruojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Molekulinių sietų chromatografija (SEC) parodo polimero susidarymą.

5

45 PAVYZDYS

N-(2-hidroksipropil)metakrilamido radikaline kopolimerizacija su N-(2-acetoksi-metoksikarboniloksipropil)metakrilamidu tirpale

10

N-(2-hidroksipropil)metakrilamidas² (0.430 g, 3.0 mmol) ir N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamidas (17 pavyzdys, 0.778 g, 3.0 mmol) ištirpinti tetrahidrofurane (10 ml) ir šildomi iki 55°C. Buvo pridėta AIBN (0.0207 g, 0.126 mmol), ir mišinys maišomas, esant 55°C temperatūrai, tris dienas iki skaidrių drebučių susidarymo. Šie ištirpinami tetrahidrofurane, tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje ir gauna baltus miltelius (1.33 g).

15

20

Molekulinių sietų chromatografija (SEC) parodė polimero susidarymą.

25

46 PAVYZDYS

Polimero iš metakriloksimetilobenzoato fermentinė-katalitinė hidrolizė

50 mg polimero pavyzdžio (23 pavyzdys) gerai susmulkintų miltelių, ir 20 ml (9%) vandeninio NaCl buvo pridėta į kiekvieną iš trijų reakcijos kolbų. Į vieną iš butelių buvo taip pat pridėta esterazės iš kiaulės kepenų 3.2 M (NH₄)₂SO₄. Panaudojant pH-statą (Radiometrą), pH kiekviename iš butelių palaikoma pastovus apie 8.0, pridedant 0.1 M NaOH. Registruojant NaOH suvartojimą, apskaičiuojami hidrolizės greičiai.

35

Po 45 valandų 37°C temperatūroje polimero hidrolizė esteraze buvo rasta 11 kartų greitesnė negu pavyzdyje su $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ be esterazės. Pavyzdyje, turinčiame polimerą 0.9% NaCl, hidrolizė nebuvo pastebėta (žiūr. pridedamą fig. 1).

Fig. 1

0.1 M NaOH suvartojimas 20-tyje ml 0.9% NaCl tirpale, turinčiame:

a) polimerą ir esterazę su 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

b) 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

c) tik polimerą

5 lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas kolboje, turinčioje polimerą ir esterazę su 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 0.9% NaCl tirpale:

Laikas (min.)	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris (ml)
0	8.00	0.000
100	8.00	0.080
220	8.00	0.142
355	8.00	0.239
2670	8.00	1.101
2710	8.00	1.105

6 lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas kolboje, turinčioje 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 ml 0.9% NaCl-tirpale:

Laikas (min.)	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris (ml)
0	8.00	0.000
120	8.00	0.012
240	8.00	0.030
4316	8.00	0.130

7 lentelė

- 5 0.1 M NaOH suvartojimas kolboje, turinčioje polimera 20-tyje ml 0.9% NaCl-tirpalo:

Laikas (min.)	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris (ml)
0	8.40	0.000
115	8.00	0.002
250	8.00	0.002
300	8.00	0.002
1600	8.00	0.002

LITERATŪRA:

10

1.Folkmann M., Lund F.J., Synthesis 1990, 1159

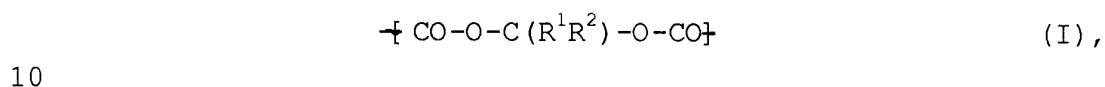
2.Stroholm J., Kopecek J., Angew. Macromol. Chemie 70, 1978, 109

15

3.Benneche T., Strande P., Wiggen U., Acta Chem. Scand. 43 1998, 74

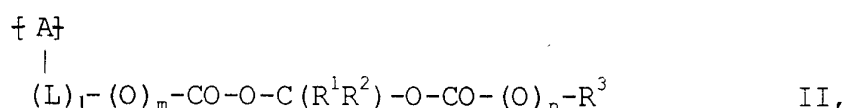
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Biologiškai išskaidomi mažai arba visai netirpūs
vandenyje nesusiūtieji polimerai, b e s i s k i -
5 r i a n t y s tuo, kad nepolipeptidinis polimero
pagrindas turi šonines grandines, iš kurių bent kai
kurios turi lipofilines dalis, sujungtas su polimero
pagrindu per I formulės metileno diesterio vienetus



kurioje R^1 ir R^2 gali būti tokie patys arba skirtingi,
kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba prie anglies
prisijungusią vienvalentę organinę grupę, arba R^1 ir R^2
kartu sudaro prie anglies prisijungusią dvivalentę
15 organinę grupę, kur minėtos lipofilinės dalys yra
biologiškai laipsniškai suskaldomos, kad duotų vande-
nyje tirpų polimerą.

2. Polimerai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
20 t y s tuo, kad turi (II) formulės vienetus:



25 kurioje A reiškia pasikartojančią nepolipeptidinio
polimero pagrindo grandį; L reiškia jungiančią grupę; l,
m ir n, kurie gali būti tie patys arba skirtingi,
kiekvienas yra 0 arba 1; R^1 ir R^2 yra tokie, kaip
apibrėžti 1 punkte ir R^3 reiškia lipofilinę organinę
30 grupę.

3. Polimerai pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad pasikartojantys vienetai A ir bet kurie
komonometro vienetai turi savyje 1-6 anglies atomų, i
35 kuriuos gali būti pasirinktinai įterptas vienas ar
daugiau heteroatomų, parinktų iš deguonies, azoto ir

sieros, ir/arba pakeistų vienu ar daugiau pakaitų, turinčių savyje tuos heteroatomus.

4. Polimerai pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t y s tuo, kad A reiškia etileną arba propileną.

5. Polimerai pagal bet kurią iš 2-4 punktų, b e s i s -
k i r i a n t y s tuo, kad L yra C_{1-3} alkileno grupė,
pasirinktinai tokia ir/arba į kurią įterpta viena ar
10 daugiau okso, karbonilo, oksikarbonilo, imino arba
iminokarbonilo grupių.

6. Polimerai pagal bet kurią iš prieš tai einančių
punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad yra
15 biologiškai suskaldomi ir duoda vandenyje tirpius
polivinilo alkoholių, poliakrilo rūgštį, polimetakrilo
rūgštį, polihidroksialkilo akrilatą ar metakrilatą,
polisacharidą, poliesterių, polieterių, poliamidą,
poliuretaną arba epoksi polimerą.

20 7. Polimerai pagal bet kurią iš 2-6 punktų, b e s i s -
k i r i a n t y s tuo, kad R^1 ir R^2 (kai jie ne
vandenilis) ir R^3 yra parenkami iš alifatinių grupių,
turinčių iki 10 anglies atomų, cikloalkilo grupių,
25 turinčių iki 10 anglies atomų, arilalifatinių grupių,
turinčių iki 20 anglies atomų, arilo grupių, turinčių
iki 20 anglies atomų, heterociklinių grupių, turinčių
iki 20 anglies atomų, ir vieną ar daugiau heteroatomų,
parinktų iš deguonies, sieros ir azoto, ir bet kurios
30 prieš tai einančių grupių su vienu ar daugiau
funkcinių pakaitų ir/arba R^3 atveju su įterptu ir/arba
ja užbaigia su heteroatomu, parinktu iš deguonies,
azoto ir sieros.

35 8. Polimerai pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad R^1 ir R^2 kiekvienas yra parenkamas iš
vandenilio atomo ir C_{1-4} alkilo grupių, ir R^3 yra

parenkamas iš žemesnio alkilo, fenilo ir žemesniuojų alkilu pakeisto fenilo.

5 9. Polimerai pagal bet kurią iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra chirurginių implantų, minkšto audinio protezų, tamponų, juostų, žaizdų perrišimo medžiagų, lanksčių paklodžių, konteinerių ir uždelsto išskyrimo priemonių vaistams ir žemės ūkio chemikalams, atskiru atveju vizualizacijos agentų ir plastifikatorių, pavidalo.

15 10. Polimero pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad apima arba a) vandenyje tirpaus polimero reakciją su reagentu, įvedančiu reikalingą lipofilinę metileno diesterio šoninę grandinę; arba b) funkcinio monomero, kuris įneša į produkto molekulę reikalingą lipofilinę metileno diesterio šoninę grandinę, polimerizaciją.

20 11. Polimero gavimo būdas pagal 10 punktą, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad polimerizacija yra radikalinė.

FIG.1.

