



## ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 08 G 63/00

C 08 K 5/10

A 61 K 47/30

A 61 L 15/22

A 61 L 17/00

A 61 L 27/00

## ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 97499

(22) Заявено на 05.03.93

(24) Начало на действие  
на патента от: 07.09.91

Приоритетни данни

(31) 9019650 (32) 07.09.90 (33)GB

(31) 9114678 (32) 08.07.91 (33)GB

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 2 на 24.03.94

(45) Отпечатано на 31.07.97

(46) Публикувано в бюлетин № 4  
на 30.04.97

(56) Информационни източници:

US 4180646; US 2341334; DD 95108;  
DE 1104700; US 2839572; FR 2119697;  
EP 0052946; US 3293220; EP 0003905;  
EP 0092453; EP 0010986; EP 0106873

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприетател(и):

NYCOMED IMAGING AS, OSLO (NO)

(72) Изобретател(и):

JO KLAVENESS  
PER STRANDE, OSLO  
UNNI NORDBY WIGGEN,  
RASTA (NO)(74) Представител по индустриална  
собственост:Фани Владимирова Божинова, 1000  
София, ул. "Кърниградска" 17(86) № и дата на РСТ заявка:  
PCT/EP91/01751, 07.09.91(87) № и дата на РСТ публикация:  
WO92/04392, 19.03.92

## (54) ПОЛИМЕРИ, СЪДЪРЖАЩИ ДИЕСТЕРНИ МОНОМЕРНИ ЕДИНИЦИ

(57) Изобретението се отнася до полимери, които съдържат диестерни мономерни единици с обща формула



в която  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  поотделно и независимо един от друг означават водороден атом или свързана с въглерод едновалентна органична група или  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  заедно образуват свързана с въглерод двувалентна органична група, при условие, че когато такива единици са свързани от двете страни на въглеродните атоми и полимерите са полиолефинови, тогава полимерите са биоразграждащи се и/или набъбващи във вода, и/или са свързани с биологично активно или диагностично вещество.

12 претенции

**(54) ПОЛИМЕРИ, СЪДЪРЖАЩИ ДИЕСТЕРНИ МОНОМЕРНИ ЕДИНИЦИ**

Изобретението се отнася до полимери, съдържащи незадължително заместени метилен диестерни мономерни единици, които имат способността да се разграждат биологически, тъй като са нестабилни по отношение на обикновените ензими естераза, макар че в много от случаите полимерът може да остане частично или изцяло незасегнат.

Известно е, че в медицината отдавна се използват биоразграждащи се полимери, например при производството на биоразграждащи се материали, предназначени за имплантиране, или при производството на системи за контролирано дозиране на лекарствени средства. Следователно производството на такива полимерни материали би разрешило проблема със замърсяването на околната среда с опаковки, които имат дълъг живот, различни домакински артикули, детергенти и други подобни.

Съществува необходимост и от полимери, които при частичното си или пълното си разграждане отделят напълно нетоксични вещества.

Биоразграждането обикновено представлява ензимна хидролиза на определени химични връзки в полимера, по-специално засяга естерни, уретанови или амидни групи, които при други условия и в отсъствието на ензими са стабилни. Така алифатните полиестери, например поликапролактон, полиетиленов адипат и полигликолова киселина, са подходящи химични съединения за производството на опаковъчни материали, въпреки че полиетиленовият терефталат, който широко се използва при производството на тъкани и влакна, е устойчив на биологично разграждане.

От медицинска гледна точка резорбиращите се полимери намират приложение за хирургически шевове и затваряне на рани, за резорбиращи се имплантанти при лечение на остеомиелити и други костни увреждания, засяване на тъкани и тампониране с цел спиране на кръвенето, анастомози, както и за системи за освобождаване на лекарствени вещества и при диагностика. В тези области на приложение са предложени полимлечна киселина, полигликолова киселина, поли(L-лактид-съгликолид), полидиоксанон, поли(гликолид-съ-

триметиленов естер на въглеродната киселина), поли(етиленов естер на въглеродната киселина), поли(иминокарбонати), полихидроксипутират, поли-(аминокиселини), поли(естерамиди), поли(ортоестери) и поли(анхидриди) /виж.лит.източник /1/, както и полизахаридите, които са природни продукти.

Известни са и новите полиортоестери), които се използват много широко /виж.лит.-източник /2/.

Известните полимери за медицинско или общо приложение имат един или повече недостатъци. Ето защо е необходимо да се създадат алтернативни разработки, по-специално полимери, които съдържат лесно разграждащи се биологично мономерни единици (групи). В основата на изобретението лежи концепцията, че диестерните мономерни единици с формула



в която  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имат посочените, по-долу значения, се разграждат особено бързо от обикновените ензими естераза, докато в отсъствие на ензими същите са стабилни.

Много полимери, съдържащи посочените единици, са описани в литературата. Така например в лит.източник /3/ е описана съполимеризацията на мономерни, например метилиден или етилиден диметакрилат с етиленови мономерни, например, винил ацетат, метилметакрилат или стирол. Посочва се, че получените съполимери имат по-висока точка на омекване, от тази на немодифицираните хомополимери на етиленовия мономер и могат да се използват за производство на лятни предмети.

В литературните източници /4/ и /5/ също се описва съполимеризацията на различни алкилиден диакрилатни естери с акрилни мономерни, при което се получават съполимери с модифицирани физични свойства.

Голям брой алкилиден диакрилатни естери са разкрити в лит.източник /6/ като мономерни, които могат да бъдат хомополимеризирани или съполимеризирани със съединения, например винилхлорид, при което се получават смоли, намиращи приложение като защитни покрития.

В лит.източник /7/ е описано приложението на пропилиден триметакрилат като омрежващо вещество при получаването на по-

лиметилметакрилат - за облицовка на зъби в стоматологията с цел подобряване на устойчивостта им на изтриване.

В лит.източници /8/ и /9/ са описани хомополимери на стилиден, алилиден и бензилиден диметакрилат, които обикновено съдържат твърди стъкловидни вещества.

В лит.източник /10/ се разкрива приложението на някои полиакрилати за стабилизиране на полихидроксимаслената киселина. Единственият полиакрилат, който съдържа повече от една акрилоилоксигрупи, прикрепени към един въглероден атом, е пентаеритритил монохидроксипентаакрилат, от които, благодарение на много налични ненаситени с двойни връзки места, се очаква да образува комплексна смес от присъединителни полимери с полихидроксимаслена киселина.

В лит.източник /11/ е описано приложението на алдехиддикарбоксилати за стабилизиране на полиоксиметилен полимери чрез ацилиране на крайните хидроксилни групи. Не се споменава за омрежване или включване на алдехиддикарбоксилатни остатъци в полимерните вериги.

Съгласно цитираните по-горе литературни източници диестерните групи с обща формула /I/ се въвеждат в полимерите чрез полимеризация на алкилиден диакрилатен или диметакрилатен мономер по свободно радикаловия механизъм, като олефиновите връзки полимеризират, при което се образуват полиолефинови вериги. Към тези вериги диестерните групи се прикрепват като странични вериги или като групи с напречни връзки. Във всички случаи в диестерните групи съгласно обща формула /I/ и двете карбонилни групи са свързани директно с въглероден атом, т.е. нито една от естерните групи не може да означава прост естер на карбоксилова киселина.

Нито един от известните литературни източници не разкрива биоразграждащи се диестерни групи; наистина, обикновено се счита, че с въвеждането на групи с напречни връзки от вида съгласно обща формула /I/, по-горе се увеличава твърдостта или устойчивостта.

С настоящото изобретение се установява, че е възможно да се получат нови диестерни полимери, които съдържат връзки съгласно обща формула /I/, дадена по-горе, и които проявяват висока устойчивост в отсъствието на ензими. Тези връзки могат да се раз-

граждат от естераза както в естествена среда, например под въздействие на бактерии, така и в човешкото или животинско тяло, при което образуват нетоксични продукти даже тогава, когато структурните елементи на полимера, например основните му вериги, запазват своята цялост.

Обратно на описаните в нивото на техниката полиолефинови полимери, съдържащи диестери, които обикновено са устойчиво омрежени, полимерите съгласно изобретението могат да набъбват във вода даже когато са полиолефинови. Това води до много предимства, например подпомага проникването на ензими, които съществуват във водна среда, в полимерната структура, чрез което се улеснява биоразграждането. Набъбващите във вода полимери могат също така да се обработват с водни или хидрофилни разтвори, например на биологичноактивни или диагностични вещества, като тези вещества се вграждат в полимерната структура. В някои примерни изпълнения съгласно изобретението такива вещества могат физически да се вградят в диестерните полимери по време на полимеризацията или могат да се свържат ковалентно или с подходящи мономерни, които след това се полимеризират или с вече получени полимери.

Така съгласно изобретението са разкрити полимери, съдържащи диестерни единици с обща формула /I/, в която  $R_1$  и  $R_2$  означават поотделно и независимо водороден атом или едновалентна органична група, свързана с въглероден атом, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват двувалентна органична група, свързана с въглероден атом, при условие че, когато тези единици са свързани с двете страни на въглеродния атом и полимерите са полиолефинови, тогава полимерите са от биоразграждащ се вид и/или могат да набъбват във вода, и/или са свързани с биологично активно или диагностично вещество.

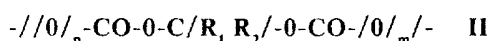
Обикновено се предпочитат биоразграждащите се полимери.

Полиолефиновите полимери имат големия недостатък, че имат въглерод-въглерод главни вериги, които не могат лесно да бъдат разградени, макар че тези полимери могат да бъдат от вида "набъбващи във вода" и/или могат да съдържат биологично активни или диагностични вещества, и/или полимерните главни вериги могат да бъдат разтворими във вода

или да бъдат диспергируеми, например след разграждането на диестерните omрежващи групи.

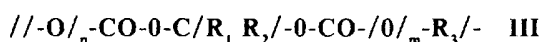
Използваният в описанието термин "диестер" означава присъствието на две -CO-0- групи в единиците с обща формула /I/. Тези групи могат да бъдат свързани не само със свързани с въглерод органични групи, както е при простите естери на карбоксилни киселини, но и с -O- атомите, както е при карбонатните естери.

По този начин полимерите съгласно изобретението могат да бъдат представени като полимери, съдържащи единици с обща формула /II/.



в която  $R_{1}$  и  $R_{2}$  имат значенията, посочени по-горе а  $m$  и  $n$ , които могат да бъдат еднакви при различни, означават поотделно 0 или 1.

Най-общо полимерите съгласно изобретението съдържат единици с обща формула

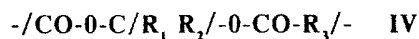


в която  $R_{1}, R_{2}, m$  и  $n$  имат посочените по-горе значения, а  $R_{3}$  означава двувалентна органична група, свързана с въглероден атом.

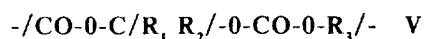
Едно предимство на полимерите съгласно изобретението е това, че те могат да имат относително ниска молекулна маса, тъй като това подпомага както биоразграждането, така и диспергирането на подлежащите на разграждане продукти. Ето защо терминът "полимер", използван тук във връзка с изобретението, включва веществата с ниска молекулна маса, например олигомери.

Полимерите съгласно изобретението могат да съдържат множество единици с обща формула /III/, в която значенията на  $m, n, R_{1}, R_{2}$  и  $R_{3}$  са различни, например като блок- или присадени съполимери. Диестерните връзки могат да бъдат разположени на интервали в полимерната структура, например като omрежващи групи или между отделните секции на съполимера, в който случай  $R_{3}$  означава полимерна група. Като алтернативен вариант връзките могат да бъдат разположени по цялата структура на полимера, в който случай  $R_{3}$  за предпочитане означава нискомолекулна група.

От значение са тези единици с обща формула /III/, в които  $n$  означава 0, а  $m$  означава 0 или 1, т.е. дикарбоксилатните единици с обща формула



или карбоксилат - карбонатните единици с обща формула



Последните представляват особен интерес и досега не са били описвани в полимери от какъвто и да са вид.

Групите  $R_{1}$  и  $R_{2}$  могат, например да означават всяка една поотделно водород или свързана с въглероден атом хидрокарбилна или хетероциклена група, например с 1-20 въглеродни атома, например алифатна група, като алкилна или алкенилна група /за предпочитане с до 10 въглеродни атома/, циклоалкилна група /за предпочитане с до 10 въглеродни атома/, арилифатна група, като аралкилна група /за предпочитане с до 20 въглеродни атома/, арилна група /за предпочитане с до 20 въглеродни атома/ или хетероциклена група с до 20 въглеродни атома и един или повече хетероатома избрани от O, S и N. Такива хидрокарбилни или хетероцикленни групи могат да съдържат в себе си една или повече функционални групи, например, халогенни атоми или групи с формулите:

$-NR_{4}R_{5}$ ,  $-CONR_{4}R_{5}$ ,  $-OR_{6}$ ,  $-SR_{6}$  и  $-COOR_{7}$ , в които  $R_{4}$  и  $R_{5}$ , които могат да бъдат еднакви или различни, означават водородни атоми, ацилни групи или хидрокарбилни групи, както е посочено за  $R_{1}$  и  $R_{2}$ ;  $R_{6}$  означава водороден атом или ацилна група или група, както е посочено за  $R_{1}$  или  $R_{2}$ ; и  $R_{7}$  означава водороден атом или група, както е посочено за  $R_{1}$  или  $R_{2}$ . Когато  $R_{1}$  и  $R_{2}$  означават двувалентна група, същата може да бъде алкилиденова, алкенилиденова, алкиленова или алкениленова група /за предпочитане до 10 въглеродни атома/, които групи могат да включват една или повече функционални групи, както е посочено по-горе.

Както е посочено по-горе, диестерните групи с обща формула /I/ могат да бъдат разделени от много различни групи. Когато е желателно полимерът да се разрушава на отно-

сително къси секции, за да се осъществи биоразгреждането, групата  $R_3$ , която разделя диестерните единици с обща формула /II/, може да бъде например, алкиленова или алкениленова група /например такава, която съдържа до 20, за предпочитане до 10 въглеродни атома/, циклоалкиленова група /за предпочитане съдържаща до 10 въглеродни атома/, арилена група /съдържаща един или повече ароматни пръстена и за предпочитане с до 20 въглеродни атома/, аралкиленова група /за предпочитане с до 20 въглеродни атома. Тази група може да бъде свързана чрез арилна и/или алкилна част - такива аралкилни групи са например две арилни групи, съединени чрез алкиленова верига /или хетероциклена група с 1 или повече хетероатома, избрани от O, S и N /за предпочитане с до 20 въглеродни атома/. Групата  $R_3$  може да включва в себе си функционални групи, например изброените по-горе за  $R_1$  и  $R_2$ , и/или заместители, например оксогрупи; въглеродните вериги на  $R_3$  групите могат да бъдат прекъсвани от хетероатоми, като например O, N или S, заедно с оксозаместители, за да се образуват връзки, при което се получава естерна, тиоестерна или амидна група.

Там, където  $R_3$  като група включва полимерна групировка, това може да бъде например, поли/аминокиселина/, например полипептид или може да бъде група, избрана от полиамид, поли/хидрокси киселина/, полиестер, поликарбонат, полизахарид, полиоксиетилен, поливинилов алкохол или поливинилов етер/алкохолна група.

Широкият обхват от възможности за значението на групите  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  позволява хидрофобността или хидрофилността на полимера да бъде пригодена според необходимостта. Така например полимерите могат да бъдат водоразтворими или водонеразтворими.

Присъстващите алифатни групи, например  $R_1$  и  $R_2$ , могат да бъдат с нормални или разклонени вериги, наситени или ненаситени и представляват, например алкилови и алкенилови групи, например метил, етил, изопропил, бутил или алилна група. Аралифатните групи могат да бъдат /едносновна карбоксиллова арилна/-алкилна група, например бензилна група. Арилните групи могат да бъдат моно- или бициклени арилни групи, например фенилна, толилна или нафтилна група. Хетероциклените групи включ-

ват 5- или 6-членни хетероциклени групи с един хетероатом /за предпочитане/, например фурилна, тиенилна или пиридилна група. Халогенните атоми, които са заместители, могат да бъдат например хлорен, бромнен или йоден.

Полимерите съгласно изобретението, които включват функционални групи или двойни връзки, могат да служат като вещества за последващо ковалентно свързване на биологично активни вещества, например лекарствени средства /например антибактериални или антинеопластични вещества/, стероиди, и други хормони, и агрохимикали, например хербициди и пестициди, или диагностични средства /например контрастни вещества за X-лъчи и за изображения на вътрешни човешки органи, получени по метода на магнитния резонанс/ и могат да бъдат продавани в този вид на потребители, които ще ги използват за прикрепване на активни вещества. Изобретението се отнася също и до полимери, които съдържат единици с обща формула /III/, в която  $R_1$ ,  $R_2$  и/или  $R_3$  са свързани ковалентно с биологично активно или диагностично средство. Подходящите активни вещества са изброени изчерпателно в лит.източник /2/, по-горе.

Най-общо, биологичното разграждане на диестерните групи с обща формула /I/ става чрез ензимно хидролитично разкъсване на връзките, свързвайки групата  $-O-C/R_1 R_2/-O-$  със съседните карбонилни групи, като обикновено се получава алдехид или кетон с общата формула  $R_1-CO-R_2$ . Секциите, които са подложени на интервенция, типично представени с формулата  $-CO-/O/_{m}-R_3-/O/_{n}-CO-$  в полимерите с обща формула /III/, образуват различни продукти, в зависимост от това дали  $m$  или  $n$  означават 0 или 1. Когато  $m$  или  $n$  са 0, след хидролитичното разкъсване обикновено се получава карбоксилна група; когато  $m$  или  $n$  са 1, се образува хипотетична карбоновокисела група  $-R_3-O-COOH$ , като с това се елиминира възможността на въглеродният двуокис да образува групата  $-R_3-OH$ . Това може да бъде полезно, когато физиологично или функционално е желателно освобождаването на въглеродния двуокис.

Полимери, които се използват за медицински цели, трябва да образуват нетоксични физиологично приемливи продукти от

разлагането. Ето защо групите  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  трябва така да бъдат подбрани, че съединенията, които се разлагат, например съединенията  $R_1$ -CO- $R_2$  и съединенията HOOC- $R_3$ -COOH, HO- $R_3$ -COOH или HO- $R_3$ -OH, да бъдат физиологично приемливи и да могат лесно да се диспергират. За предпочитане е да бъдат водоразтворими. Въглеродният двуокис, който се освобождава при разкъсването на карбонатните групи, е физиологично приемлив.

Както е посочено по-горе, единиците с обща формула /III/ могат да бъдат различни в структурата на един и същи полимер, т.е. полимерите могат да бъдат съполимери, например блок- или присадени съполимери. Полимерите могат да бъдат съполимери, получени от мономери, които не се разграждат биологически. Неразграждащите се биологично фрагменти, оставащи след ензимното разкъсване /или по друг начин/, имат приемлива големина, за да бъде осигурена тяхната разтворимост във вода или тяхната диспергируемост във вода и по този начин да се улесни тяхното разпръскване или отстраняване. Има основание да се счита, че такива неразграждащи се биологически фрагменти са част от групите  $R_3$  във формула /III/, които всъщност свързват заедно биоразграждащите се групи с обща формула /II/.

Полимерите могат да бъдат с нормална или разклонена верига и омрежени. В омрежените полимери или тези, с разклонените вериги се използват обикновено функционалните групи или двойните връзки в съответните  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  групи в техните мономери. Получените омрежени или с разклонени вериги полимери следователно ще съдържат единици с формула /III/, в която  $R_1$ ,  $R_2$  и/или  $R_3$  са заместени с вериги с разклонена структура или такива с напречни връзки. От особено значение е групата  $R_3$  да бъде аминокиселина, която е нетоксична и след разкъсването - разтворима. За получаване на полимери, съдържащи -CO- $R_3$ -CO- единици, могат да се използват дикарбоксилни киселини, например глутаминова или аспарагинова киселина, а за получаване на полимери, съдържащи -CO-0- $R_3$ -CO- групи, се използват хидроксиамино киселини, например серин или треонин.  $\alpha$ -амино групата на аминокиселината съдържа функционален аминокиселинен заместител при  $R_3$  или при точката на свързване на разклонената верига или веригата с

напречни връзки. Омрежаващите вещества могат да бъдат например с дву- или полифункционални молекули, например диоли /за свързване на карбоксилни групи/ или двуосновни киселини или диизоцианати /за свързване на хидроксилни групи или аминогрупи/.

Когато въглеродните атоми, свързващи групите  $R_3$  с групите с обща формула /II/, са хирални, хиралността е за предпочитане да бъде такава, каквато се среща в природните продукти, тъй като разграждащите ензими обикновено действат по-ефикасно при такива структури. Ето защо се предпочита L- конфигурацията на единиците, представляващи аминокиселини. D-изомерите обаче имат също склонност към разцепване и в много случаи може да се окаже по-удобно да се използва изомерната смес, вместо вещество, което има само хирален център. Възможно е да се използват различни степени на ензимна хидролиза на D- и L-изомерите, за да се контролира степента на разграждане.

Установено е, че при омрежените биоразграждащи се полимери, фрагментите с напречни връзки се разграждат най-напред, като по този начин излагат останалата част от създадената мрежа на ензимна хидролиза. Следователно е особено полезно в омрежените вериги на полимера да има групи с обща формула /II/. По този начин има възможност да се превърнат натурални или синтетични водоразтворими вещества с дълги вериги, които не могат да се разградят биологически или бавно се разграждат /например протеин, като желатин или албумин, полизахарид или олигозахарид, или полиакриламид с къса верига/ във водонеразтворима форма чрез омрежаване с омрежаващи единици, които съдържат групи с обща формула /II/. Това може да намали разходите по получаването на крайния продукт чрез намаляване на количеството на относително скъпите биоразграждащи се единици с обща формула /II/.

Блоксъполимерите могат да имат например следната структура

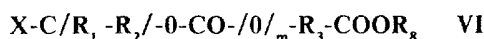
$$-//0/_n\text{-CO-0-C/R}_1\text{ R}_2\text{-0-CO-}/0/_m\text{-R}_3\text{/}^A\text{/}0/_n\text{-CO-0-C/R}_1\text{ R}_2\text{-0-CO-}/0/_m\text{-R}_3\text{/}^B\text{/}^g\text{-,}$$

в която съответните значения на  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$  и  $n$  са така подбрани, че повтарящите се единици в блоковете A и B са различни, а  $q$  и  $g$  са цели числа, например, от 10 до 20. Един или повече блокове могат да

бъдат присъединени към тези, показани по-горе.

Полимерите съгласно изобретението могат да се получат по всеки подходящ начин, например по методите, описани по-нататък.

А. Синтез на хомополимер, съдържащ единици с обща формула /III/, в която  $n$  означава 0, а  $m$  означава 0 или 1, чрез кондензационна полимеризация на съединение с обща формула



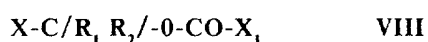
в която  $R_8$  означава метален йон, например сребро, натрий, калий или литий,  $X$  означава подвижна група, например хлор, бром, йод или хидрокарбилсулфонилокси група, например мезилокси или тосилокси група,  $m$  означава 0 или 1 и  $R_1, R_2$  и  $R_3$  имат значенията, посочени по-горе.

Съединението с обща формула /VI/ може да се получи чрез взаимодействие на съответната киселина, в която  $R_8$  означава водород, с подходяща база, като полимеризацията става *in situ*.

Киселината с обща формула /VI/, в която  $R_8$  означава водород, а  $m$  е 1, може да се получи чрез кондензация на съединение с обща формула



със съединение с обща формула



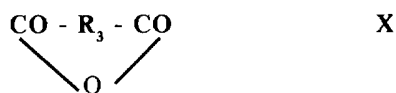
в която  $X_1$  означава хлорен, бромнен или йоден атом, а  $R_1, R_2, R_3$  и  $X$  имат посочените по-горе значения. Взаимодействието се извършва, за предпочитане в присъствието на слаба нуклеофилна база, например пиридин в среда от разтворител за реагентите, например халогениран въглеродород, например хлороформ.

Киселината с обща формула /VI/, в която  $R_8$  означава водород, а  $m$  има стойност 0, може да се получи чрез взаимодействие на съединение с обща формула

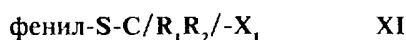
Фенил-S-C/R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/-O-CO-R<sub>3</sub>-COOH IX  
/в която  $R_1, R_2$  и  $R_3$  имат посочените по-горе значения/ с халогенирано вещество, нап-

имер сулфонил хлорид в среда от халогениран въглеродороден разтворител, например дихлорметан.

Съединението с обща формула /IX/ се получава чрез взаимодействие на съединение с обща формула

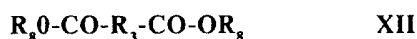


със съединение с обща формула



в която  $R_1, R_2, R_3$  и  $X_1$  имат посочените по-горе значения, в среда от халогениран разтворител, като например, диметилформаид.

Б. Синтез на хомополимер, съдържащ единици с обща формула /III/, в която  $m$  и  $n$  имат стойност 0, чрез кондензация на съединение с обща формула



в която  $R_8$  означава метален йон, както е посочено по-горе, а  $R_3$  има посочените по-горе значения, със съединение с обща формула



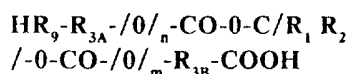
в която групите  $X$ , които могат да бъдат еднакви или различни, имат посочените по-горе значения, като се предпочитат хлорът, бромът или йодът, и  $R_1$  и  $R_2$  имат посочените по-горе значения.

Съединението с обща формула /XIII/ може да се получи от съответната киселина, в която  $R_8$  означава водород, чрез взаимодействие с подходяща база, като полимеризацията се извършва *in situ*.

Киселината с обща формула /XIII/, в която  $R_8$  означава водород, а  $m$  има стойност 0, може да се получи като се отстрани защитната група от съответното съединение с обща формула /XIII/, в която  $R_8$  означава карбоксилна защитна група, например лесно хидролизирана група, като трет.-бутил. Тя може да бъде отстранена чрез прибавяне на база, например натриев или калиев хидроксид, при което директно се получава съединението /XIII/,

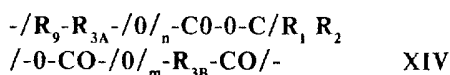
с което се иницира полимеризацията.

В. С кондензационна полимеризация на съединение с обща формула



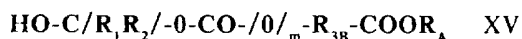
в която  $R_1, R_2, m$  и  $n$  имат посочените по-горе значения,  $R_{3A}$  и  $R_{3B}$

поотделно и независимо имат посочените по-горе значения за  $R_3$  и  $R_9$  е 0 или  $\text{NR}_4$ / като  $R_4$  означава водороден атом, ацилна група или хидрокарбилна група, както е посочено за  $R_1$ /, се получава полимер с повтарящи се единици с формула

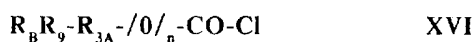


Такъв полимер може да се получи, като се прилагат конвенционалните условия при кондензацията на полиестери или полиамиди. Тези повтарящи се единици с формула /XVI/ съответстват на единицата с формула /III/, в която  $R_3$  съдържа групата  $-\text{R}_3\text{B-CO-R}_9\text{-R}_{3A}$ .

Изходното съединение може да се получи чрез отстраняване на защитата на съответното съединение, в което има защитена карбоксилна и/или  $-\text{R}_9\text{H}$  група. Второто може да бъде синтезирано чрез взаимодействие на съединение с формула



в която  $R_1, R_2, R_{3B}$  и  $m$  имат посочените по-горе значения, а  $R_A$  е защитна група, със съединение

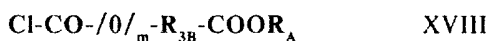


в която  $R_{3A}, R_9$  и  $n$  имат посочените по-горе значения, а  $R_B$  е защитна група.

Съединението /XV/ може да се получи чрез свързване на съединение с формула



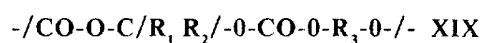
със съединение с формула



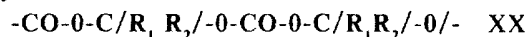
в които формули  $R_1, R_2, R_{3B}, R_A$  и  $m$  имат

посочените по-горе значения, а  $R_C$  означава защитна група, която след това се отстранява. Съединението с обща формула /XVII/ може да се получи чрез взаимодействие на съединението с формула  $R_1\text{-CO-R}_2$ , както е определено по-горе, с алкохол с формула  $R_C\text{OH}$ , при което се получава полуацетал.

Г. При взаимодействие на съединение с формула  $R_1\text{-CO-R}_2$ , незадължително съвместно със съединение с формула  $\text{HO-R}_3\text{-OH}$ , с фосген в присъствието на база, например пиридин, се получава продукт, съдържащ единици с обща формула

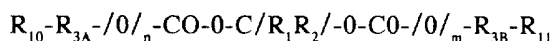


Могат да бъдат получени единици с формула



но трябва да бъде отбелязано, че дефиницията за  $R_3$ , дадена по-горе, включва  $-\text{C/R}_1\text{R}_2\text{/}$ , така че последните се включват в дефиницията за формула /III/. Хомополимери, съдържащи такива единици, могат също така да бъдат получени чрез взаимодействие на съединението  $R_1\text{-CO-R}_2$  с фосген в присъствието на база, например пиридин.

Д. При взаимодействие на съединение с формула



XXI

в която  $R_1, R_2, R_{3A}, R_{3B}, m$  и  $n$  имат посочените по-горе значения, и  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , които могат да бъдат еднакви или различни, незадължително съвместно с групите  $R_{3A}$  и  $R_{3B}$ , с които те са свързани, означават реактивоспособни функционални групи/ с двуфункционално съединение с формула



XXII

в която  $R_{3C}$  означава група, като тези, посочени за  $R_3$ , а  $R_{12}$  и  $R_{13}$ , които могат да бъдат еднакви или различни, означават реактивоспособни функционални групи, които могат да взаимодействат с  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , се получава полимер съгласно изобретението, или  $R_{12}$  и  $R_{13}$ , заедно или поотделно образуват полимеризираща се група или групи, които могат да вза-

имодействат с  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , например така, че да се получи друг вид полимеризирано съединение-разновидност на съединение с формула /XXII/, съдържащо групи с напречни връзки, получени от съединение с формула /XXI/.

Функционалните групи  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могат да бъдат например, подвижни групи, като халогенни атоми, т.е. хлорен или бромнен атом /например в халоалкилни групи;  $\alpha$ -халометили естерни групи;  $\alpha$ -халометил кетогрупи; или халокарбонилни или халосулфонилни групи, например алканойл или сулфонил халогениди/ или сулфонат естерни групи, например алкил сулфонатестери, например мезилокси групи и ароматни сулфонатни естери, като тозилксигрупи; или активирани карбоксилни групи, например симетрични или смесени анхидриди; или активирани хидроксилни групи; или заедно с  $R_{3A}$  и/или  $R_{3B}$  образуват активирани алкани, например,  $\alpha, \beta$ -ненаситени кетони и естери, епоксигрупи; или алдехидни и кетогрупи и ацетил, както и техни кетали.

Съединенията с формула /XXII/ могат например да бъдат двувалентен мономер с относително къса верига или предварително получен полимер, от който след това се получава съполимер, или поливалентни природни или синтетични полимерни вещества, например протеин или въглехидрат, който може да бъде омержен с реагент с обща формула /XXI/. В този случай групите  $R_{12}$  и  $R_{13}$  могат да бъдат нуклеофилни групи, например хидроксилна или аминогрупа, които обикновено се срещат в природните полимери, като въглехидрати и протеини и които могат да взаимодействат с групите  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , посочени по-горе. Предимство е това, че  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могат еднакво да бъдат групи, като хидроксилна или аминогрупа, докато  $R_{12}$  и  $R_{13}$  са групи, които взаимодействат с тези групи, които са изброени за значения на  $R_{10}$  и  $R_{11}$ .

Полимеризиращи се съединения с обща формула /XXII/ са тези, в които  $R_{12}$  и  $R_{13}$  образуват незадължително заместена ненаситена /с стилонови връзки/ група, например винилна група. Такива съединения включват следователно винилни мономерни, например винилацетат и стирол и акрилови и метакрилови мономерни, например акрилова киселина, метакрилова киселина, метилакрилат, метил метакрилат, акриламид, метакриламид,

акрилонитрил, метакрилонитрил, хидроксиетил метакрилат и хидроксипропил метакрилат. Съединения от този тип могат да бъдат полимеризирани със съединения с обща формула /XXI/, в която  $R_{10}$  и  $R_{11}$  съдържат/етиленови/ ненаситени групи, които например при условията на провеждане на свободна радикалова полимеризация дават подходящите омержени полимери.

Реагентите с обща формула /XXI/ са нови и влизат в обхвата на настоящото изобретение.

В съответствие с изобретението могат, например да се получат полимери с еднофазово разтваряне. При това се получава маса от неразтворимо полимерно вещество; след отстраняване на разтворителя от това вещество чрез формоване могат да се произвеждат различни артикули, например полимер във вид на листа, влакна, частици или артикули, например хирургически имплантанти. Неомрежените полимери съгласно изобретението са термопластични и следователно могат да се формоват /например чрез персоване, изтегляне или стапяне/ при повишена температура, за да се получи конкретният желан продукт. Филмови материали съгласно изобретението могат, например да се получат чрез леене с разтворители.

Полимери могат също така да бъдат получени чрез емулсионна полимеризация, при което се получават частици от полимерния материал; разтвор на мономер/и/ във водонесмесваем органичен разтворител може да се диспергира във водна фаза, след което се иницира полимеризацията. така например в реакциите А и Б по-горе, в които образуването на сол иницира полимеризацията, киселината с формула /VI/ в реакцията А или киселината /XII/ със защитена функционална група в реакцията Б могат да бъдат разтворени в органичен разтворител, например халогениран въглеродород, и да се емулгират, например чрез обработка със звукови вълни. Прибавянето на база, например натриев хидроксид, към водната фаза, незадължително в присъствието на вещество за фазово превръщане, ще иницира полимеризацията. Нагриването ускорява процеса на полимеризация. В лит.източници 12,13,14 и 15 са описани методи за емулсионна полимеризация, при която се получават полимерни частички.

Полимери съгласно изобретението, например съдържащи единици с обща формула / III/, описани по-горе намират приложение като хирургически имплантанти, протези за меки тъкани, гъби, филмови материали /например изкуствена кожа/ или превръзки за рани/ хидрогелни материали/, гъвкави листови материали и артикули, например контейнери. Тези полимери имат предимството, че се разграждат биологически. Биоразграждащите се полимери намират също така приложение, например за производство на биоразграждащи се формулировки със забавено освобождаване на лекарственото средство или на агрохимикала, и за градинарски цели - например за задържащи водата настилки /заместващи сламата, която се поставя примерно около разсада, за да задържа водата/ и за контейнери за растения. Такова приложение на полимерите също е включено в обхвата на изобретението. Когато се използват за протези, формованите полимери могат да се напояват поне на повърхността с херапин.

Когато полимер, получен съгласно изобретението, трябва да бъде използван като биоразграждащо се вещество със забавено освобождаване на активното вещество, то последното може да се включи в корпус от биоразграждащия се полимер, например под формата на капсула или микросфера, или активното вещество може да бъде включено по време на полимеризацията така, че то да се разпредели равномерно в полимерната структура и да бъде освобождавано по време на биологичното разграждане. Като алтернативен вариант активното вещество може да съдържа всички или част от групите  $R_1$ ,  $R_2$  или  $R_3$  и по този начин да бъде освобождавано чрез ензимното разкъсване. Типичните лекарствени средства, които могат да бъдат включвани във формулировки със забавено освобождаване, са стероиди, контрацептиви, антибактериални, антагонисти на наркотици, антитуморни лекарствени средства.

Полимери съгласно изобретението, когато са с подходящо къси вериги, могат да се използват като пластификатори при получаване на други полимери. Когато полимерите съгласно изобретението са от биоразграждащ се тип, разграждането на пластификатора води или до нарушаване целостта на материала или го прави достъпен на атаката на ензими.

Частици от биоразграждащ се полимер съгласно изобретението могат да бъдат използвани за диагностични цели. Така контрастно вещество за X-лъчи, което обикновено представлява поли-йодо ароматно съединение, може да съдържа всички или част от групите  $R_3$  или  $-C/R_1R_2-$ , така че същото се освобождава и безопасно се отделя от тялото при биоразграждането. Тези частици могат да бъдат използвани за да се получи видимо изображение на черния дроб или на далака, тъй като те се задържат от ретикуло-ендотелната система на тези органи. Контрастните вещества за X-лъчите могат просто да бъдат физически включени в полимерите по време на полимеризацията.

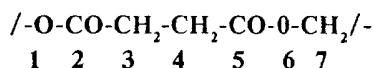
Полимерните частици съгласно изобретението могат също така да съдържат парамагнитни, суперпарамагнитни или феромагнитни вещества, които се използват за получаване на изображения на вътрешните човешки органи на метода на магнитния резонанс /с цел диагностика/. Следователно, за да се получат феромагнитни или суперпарамагнитни частици, в полимерите по време на полимеризацията физически се включват микрочастици от желязо или магнетит. Парамагнитните контрастни вещества за получаване на изображения по метода на магнитния резонанс по принцип съдържат парамагнитни метални йони, например, йони на гадолиний, свързани с хелатообразуващо вещество, което предпазва тези йони от отделянето им /по този начин практически елиминира тяхната токсичност/. Такива хелатообразуващи вещества с комплексни метални йони могат физически да бъдат включени по време на полимеризацията или групите  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  могат да съдържат подходящи хелатообразуващи групи. Най-общо казано много такива хелатообразуващи вещества представляват поли-амионполи-карбоксилни киселини, например диетилен триамин пентаоцетна киселина /16/.

Полимерните частици съгласно настоящото изобретение могат също така да съдържат и ултразвукви контрастни вещества, например такива с голяма молекулна маса, например бариев сулфат или йодирани съединения, като контрастните вещества за X-лъчи /избросни по-горе/, за да се получи ултразвукова контрастна среда.

Изобретението се пояснява със следните примери.

Пример 1. Поли/1,6-диокса-2,5-диоксохептилен/

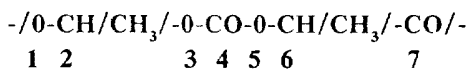
Към смес на натриев сукцинат /1,0 еквивалента/ с подходящо количество диметилформамид се прибавя диодметан/ 1,0 еквивалента/. Реакционната смес се разбърква при температурата на околната среда, докато основното количество от реагентите се изразходи, диализира се за да се отстранят нискомолекулните вещества, и се изпарява, при което се получава двойният естерен полимер, който има повтарящи се мономерни единици със следната формула



т.е. единици /II/, в които  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = -CH_2-CH_2-$  и  $m = n = 0$ .

Пример 2. Поли/2,6-диметил-4,7-диоксо-1,3,5-триоксахептилен/

Към смес на 1-хлоретил хлорформиат /1,1 тегл.части/ и /S/ -2-хидроксипропионова киселина /1,0 тегл.части/ в подходящо количество диметилформамид се прибавя на капки пиридин /1,0 еквивалента/ при температура, по-ниска от 12°C. Реакционната смес се разбърква при температура на околната среда, докато основната част от реагентите се изразходи, диализира се, за да се отстранят веществата с ниско молекулно тегло, и се изпарява, при което се получава карбонатният естерен полимер с повтарящи се мономерни единици с формула



т.е. единици /II/, в които  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH/CH_3/$ ,  $m = 1$  и  $n = 0$ .

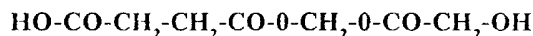
Пример 3. а) Моно-гликоилоксиметил сукцинат

Към смес на натриев гликолат /1,0 еквивалент/ с подходящо количество диметилформамид се прибавя на капки бензилхлорметил сукцинат /1,0 еквивалент/, получен в съответствие с

Benneche, Strande и Wiggen, Acta Chem. Scand. 43 (1988), p.74-77,

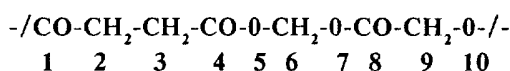
в диметилформамид при температурата

на околната среда. Сместа се разбърква при температура 50°C, докато основното количество от реагентите са изразходи, концентрира се и се екстрахира с хлороформ/разтвор на натриев карбонат. Органичната фаза се суши и изпарява, при което се получава бензиловият естер съгласно заглавието. Бензиловата група се отстранява чрез каталитично хидриране по обичайните начин. Получава се продуктът със следната формула



б/ Поли /5,7-10-триокса-1,4,8-триоксодецилен/

Смес на моно-гликоилоксиметил сукцинат и каталитично количество р-толуолсулфонова киселина в сух толуол се кипи под обратен хладник в азотна атмосфера, докато престане да се отделя вода. Разтворителят се отстранява при температура 200°C и налягане 0,1 mm жив.стълб. Получава се полимерът с повтарящи се мономерни единици със следната формула



т.е. единици /II/, в които  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = -CH_2-O-CO-CH_2-CH_2-$  и  $m = n = 0$ .

Пример 4.

а/ Метилен диметакрилат

Разтвор на калиев хидроксид /1,00 M, 40,00 ml/ се прибавя към метакрилова киселина /3,44 g, 40,00 mmol/ при температура 0°C и разтворът се суши чрез замразяване за 16 h.

Прибавя се сух диметилформамид /230 ml/ и получената суспензия се нагрява до 60°C в атмосфера на сух азот. Прибавя се диодметан /1,61 ml, 20,00 mmol/ на две порции в продължение на 10 min и реакционната смес се оставя да престои 4 дни при температура 60°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане /0,05 mm жив.стълб/, след което се прибавят диетилов етер /140 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/ и вода /50 ml/. Водният слой се екстрахира с диетилов етер /6 x 60 ml/ и смесените етерни екстракти се промиват с вода /4 x 50 ml/, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява, при което се получават 2,63 g /72%/

от съединението.  $^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,97 (2 x  $\text{CH}_3$ , m), 5,63 (2 x  $\text{H-C=}$ , m), 5,88 ( $\text{CH}_2$ , s), 6,18 (2 x  $\text{H-C=}$ , m). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2987 (W), 2962 (W), 2930 (W), 1732 (str), 1638 (W), 1454 (W), 1315 (W), 1295 (W), 1158 (W), 1100 (str), 1012 (m), 989 (m).

б/ Метилендиакрилат

Към акрилова киселина /2,88 g, 40,00 mmol/ се прибавя разтвор на калиев хидроксид /1,00 M, 40,00 ml) при температура  $0^\circ\text{C}$  и разтворът се суши чрез замразяване в продължение на 16 h. Прибавя се сух диметилформамид /200 ml/ и получената суспензия се нагрива при температура  $60^\circ\text{C}$  в атмосфера на сух азот. Прибавя се диодометан /1,61 ml, 20, 00 mmol/ на две порции в продължение на 10 min и реакционната смес се оставя да престои 4 дни при температура  $60^\circ\text{C}$ . Разтворителят се отстранява при понижено налягане /0,05 mm жив. стълб/, след което се прибавят диетилов етер /140 ml/ наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/ и вода /50 ml/. Водният слой се екстрахира с диетилов етер /6 x 60 ml/ и смесените етерни екстракти се промиват с вода /4 x 50 ml/, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява при което се получава 1,06 g /34%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81-6,61 (2 x  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ , m), 5,84 ( $\text{CH}_2$ , s).

в/ Хлорметил /2-метакрилоилокси/ етил карбонат

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на хлорметил хлорформиат /0,89 ml, 11,00 mmol/ и 2-хидроксиетил метакрилат /1,22 ml, 10,00 mmol/ в дихлорметан /12 ml/ при температура  $0^\circ\text{C}$  в атмосфера на сух азот. След 21 h и при температура  $20^\circ\text{C}$  реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане /10 mm жив.стълб/, при което се получава 1,97 g /88%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,88 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J=2$  Hz), 4,35 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O, m), 5,47 (H-C=, m), 5,63 ( $\text{CH}_2$ -Cl, s), 6,00 (H-C=, m).

г/ /2-метакрилоилокси/ етил метакрилоилоксиметил карбонат

Разтвор на калиев хидроксид /1,00 M, 5,00 ml/ се прибавя към метакрилова киселина

/0,43 g, 5,00 mmol/ при температура  $0^\circ\text{C}$  и разтворът се суши чрез замразяване в продължение на 16 h. Прибавя се сух диметилформамид /50 ml/ и към получената суспензия се прибавя хлорметил /2-метакрилоилокси/етил карбонат /1,11 g, 5,00 mmol/. Прибавя се като катализатор 18-краун-6 /0,066 g, 0,25 mmol/ и реакционната смес се оставя да престои в атмосфера на сух азот. След 24 h престой при  $20^\circ\text{C}$  и 6 дни при  $4^\circ\text{C}$  разтворителят се отстранява при понижено налягане /0,05 mm жив.стълб/ и се прибавят диетилов етер /30 ml/ и вода /20 ml/. Водният слой се екстрахира с диетилов етер /3 x 20 ml/ и смесените етерни екстракти се промиват с вода /20 ml/, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват, при което се получава 1,26 g /93%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,97 (2 x  $\text{CH}_3$ , m), 4,38 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O, m), 5,53 (2 x H-C=, m), 5,77 ( $\text{CH}_2$ , s), 6,07 (2 x H-C=, m).

д/ Етилен ди/хлорметил карбонат/

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на хлорметил хлорформиат /1,32 ml, 14,83 mmol/ и етиленгликол /0,28 ml, 5,00 mmol/ в дихлорметан /10 ml/ при температура  $7^\circ\text{C}$  и добро разбъркване в атмосфера на сух азот. След престояване 15 min при  $7^\circ\text{C}$  и 6 h при  $20^\circ\text{C}$ , реакционната смес се прехвърля в делителна фуния с помощта на дихлорметан /10 ml/. Реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане при което се получава 1,12 g /90%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,48 (s, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O), 5,75 (s, 2 x Cl- $\text{CH}_2$ -O).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65,8 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O), 72,2 (2 x Cl- $\text{CH}_2$ -O), 153,0 (2 x C=O).

е/ Бис/2-хлорметоксикарбонилоксиетил/етер

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на хлорметил хлорформиат /1,32 ml, 14,83 mmol/ и диетилен гликол /0,47 ml, 5,00 mmol/ в дихлорметан /10 ml/ при температура  $7^\circ\text{C}$  с добро разбъркване и в атмосфера на сух азот. След престой 10 min при  $7^\circ\text{C}$  и 6 h при  $20^\circ\text{C}$ , реакционната

смес се прехвърля в делителна фуния с помощта на дихлорметан /10 ml/. Реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане /10 mm жив.стълб/, при което се получава 1,26 g /86%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,72 (m, 2 x  $\text{CH}_2$ -0), 4,34 (m, 2 x  $\text{CH}_2$ -0-C=O), 5,71 (s, 2 x Cl- $\text{CH}_2$ -=).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 67,6 (2 x  $\text{CH}_2$ -0), 68,5 (2 x  $\text{CH}_2$ -0-C=O), 72,1 (2 x Cl- $\text{CH}_2$ -0), 153,2 (2 x C=O).

ж/ 1-хлоретил 2-метакрилоилоксиетил карбонат

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на 1-хлоретил хлороформиат /1,20 ml, 11,00 mmol/ и 2-хидроксиетил метакрилат /1,22 ml, 10,00 mmol/ в дихлорметан /12 ml/ при температура 3°C в атмосфера на сух азот. След престой 15 min при 3°C и 17 h при 20°C, реакционната смес се прехвърля в делителна фуния с помощта на дихлорметан /10 ml/. Реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /2 x 10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане, при което се получава 1,76 g /74%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85 (3 H, d, J=6 Hz,  $\text{CH}_3$ -CH), 1,96 (3 H, d, J=2 Hz,  $\text{CH}_3$ -C=), 5,55 (1 H, m, CH=), 6,10 (1 H, m, CH=), 6,38 (1H, k, J=6 Hz, CH- $\text{CH}_3$ ).

з/ Хлорметил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на хлорметил хлороформиат /0,98 ml, 11,00 mmol/ и 4-хидроксибутил акрилат /1,38 ml, 10,00 mmol/ в дихлорметан /12 ml/ при температура 3°C и в атмосфера на сух азот. След престой 15 min при 3°C и 17 h при 20°C реакционната смес се прехвърля в делителна фуния с помощта на дихлорметан /10 ml/. Реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /2 x 10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане, при

което се получава 1,76 g /74 %/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,82 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 4,27 (4 H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ -0), 5,77 (2 H, s, Cl- $\text{CH}_2$ -0), 5,8-6,7 (3 H, m, CH= $\text{CH}_2$ ). и/ 1-хлоретил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Пиридин /0,89 ml, 11,00 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на 1-хлоретил хлороформиат /1,20 ml, 11,00 mmol/ и 4-хидроксибутилакрилат /1,38 ml, 10,00 mmol/ в дихлорметан /12 ml/ при температура 3°C в атмосфера на сух азот. След престой 15 min при 3°C и 17 h при 20°C, реакционната смес се прехвърля в делителна фуния с помощта на дихлорметан /10 ml/. Реакционната смес се промива със солна киселина /1,00 M, 10 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /10 ml/ и вода /2 x 10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява при понижено налягане, като се получават 2,26 g /90%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,80 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1,86 (3H, d, J=5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,24 (4 H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ -0), 5,7-6,6 (4H, m, CH= $\text{CH}_2$  и CH).

й/ 1-метакрилоилоксиетил 2-метакрилоилоксиетил карбонат

1-хлоретил 2-метакрилоилоксиетил карбонат /1,183 g, 5,00 mmol/ се прибавя към суспензия на сушен чрез замразяване калиев метакрилат /0,683 g, 5,50 mmol/ и 18-круан-6/0,066 g, 0,25 mmol в диметилформамид (50 ml) в атмосфера на сух азот. След 5-дневен престой при 20°C, разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите, водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 30 ml/ и смесените органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява при понижено налягане, като се получава 1,10 g /77%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,63 (3 H, d, J=5 Hz,  $\text{CH}_3$ -CH), 1,98 (6 H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 4,42 (4H, s, 0- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -0), 5,62 (2 H, m, CH=), 6,15 (2 H, m, CH=), 6,84 (1H, k, J=5 Hz, CH- $\text{CH}_3$ ).

к/ Акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Хлорметил 4-акрилоилоксибутил карбо-

нат /1,183 g, 5,00 mmol/ се прибавя към суспензия на сушен чрез замразяване на калиев акрилат /0,606 g, 5,50 mmol/ и 18-краун-6 /0,066, 0,25 mmol/ в диметилформаид /50 ml/ в атмосфера на сух азот. След 5-дневен престой при 20°C, разтворителят се отстранява при понижено налягане, а остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 30 ml/ и смесените органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат а разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получава се 1,24 g /91% / от съединението.

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,82 (4 H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,23 (4 H, m, 2 x CH<sub>2</sub>-O), 5,88 (2H, s, 0-CH<sub>2</sub>-O), 5,7-6,8 (6 H, 2 x CH=CH<sub>2</sub>).

л/ Метилен ди/р-акрилоилоксиетил 4-акрилоилокси-бутил карбонат

1-хлоретил 4-акрилоилоксибутил карбонат /1,253 g, 5,00 mmol/ се прибавя към суспензия на сушен чрез замразяване калиев акрилат /0,606 g, 5,50 mmol/ и 18-краун-6 /0,066 g, 0,25 mmol/ в диметилформаид /50 ml/ в атмосфера на сух азот. След 5-дневно престояване при 20°C разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 30 ml/ и смесените органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява при понижено налягане, след което се получава 1,28 g /89% / от съединението.

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (3 H, d, J=5 Hz, CH<sub>3</sub>-CH), 1,80 (4 H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,24 (4 H, m, 2 x CH<sub>2</sub>-O), 5,7-6,7 (6 H, m, 2 x CH=CH<sub>2</sub>), 6,87 (1H, k J=5 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

м/ Метилен ди/р-винилбензоат/

Дийодметан /0,20 ml, 2,50 mmol/ се прибавя към разтвор на сушен чрез замразяване калиев р-винилбензоат /0,931 g, 5,00 mmol/, 18-краун-6 /0,040 g, 0,25 mmol/ и хидрохинон /0,011 g, 0,10 mmol/ в диметилформаид /35 ml/ в атмосфера на сух азот и реакционната смес се оставя да престои 2,5 дни при температура 60°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане, а остатъкът се разтваря

чрез прибавяне на дистилов етер /20 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /5 ml/ и вода /10 ml/. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с дистилов етер /6 x 10 ml/ и смесените органични фази се промиват с вода /5 x 10 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, а разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получават се 0,64 g /83% / от съединението.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,39 (2H, d, J=10 Hz, 2 x CH=), 5,86 (2 H, d, J=17,6 Hz, 2 x CH=), 6,24 (2 H, s, 0-CH<sub>2</sub>-O), 6,73 (2H, dd, J=11,0, 17,6, 2 x CH=), 7,45 (4H, 2 x d, J=6,8 Hz, Ar), 8,05 (2 H, d, J=6,6 Hz, Ar).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 79,8 (0-CH<sub>2</sub>-O), 116,8 (2 x CH=), 126,0, 130,2 (C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>', C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>'), 127,8, 142,5 (C<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>', C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>'), 135,7 (2 x CH=), 164,9 (2 x C=O).

н/ Метилен ди/р-бромбензоат/

Дийодметан /0,60 ml, 7,50 mmol/ се прибавя към разтвор на сушен чрез замразяване калиев р-бромбензоат /3,587 g, 15,00 mmol/ и 18-краун-6 /0,198 g, 0,75 mmol/ в диметилформаид /100 ml/ в атмосфера на сух азот и реакционната смес се оставя да престои 4 дни при температура 60°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане, а остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 30 ml/ и смесените органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /50 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, а разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получават се 2,62 g /84% / от съединението.

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,29 (2 H, s, 0-CH<sub>2</sub>-O), 7,63 (4 H, d, J=9 Hz, Ar), 8,00 (4 H, d, J=9 Hz, Ar).

о/ Метилен ди/р-хидроксибензоат/

Дийодметан /0,40 ml, 5,00 mmol/ се прибавя към разтвор на сушен чрез замразяване калиев р-хидроксибензоат /1,762 g, 10,00 mmol/ в диметилформаид /60 ml/ в атмосфера на сух азот и реакционната смес се оставя да престои 4 дни при температура 60°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане, а остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 30 ml/ и

смесените органични фази се промиват със сол-ен разтвор /50 ml/. Органичната фаза се су-ни над магнезиев сулфат, а разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получава се 0,94 g /65%/ от съединението.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  1:2):  $\delta$  4,92 (2 H, s, 2 x OH), 6,18 (2 H, s, 0- $\text{CH}_2$ -0), 6,88 (4H, d, J=9 Hz, Ar), 7,96 (4H, d, J=9 Hz, Ar

p/ Метилен бис /p-/хидроксиметилети-нил/бензоат/

Бис/трифенилфосфин/паладиев дихло-рид /17,0 mg, 0,02 mmol/ и купройодид /2,0 mg, 0,01 mmol/ се прибавят към суспензия на метилен бис /p-бромбензоат/, получен съглас-но описания в пример 4/н/ метод /0,500 g, 1,21 mmol/, и пропаргилов алкохол /0,16 ml, 2,66 mmol/ в триетиламин /10 ml/ при добро разбъркване, температура 20°C и в атмосфера на сух азот. След 10 дневно престояване при 20°C триетиламинът се отстранява при пони-жено налягане, прибавя се вода /20 ml/ и смес-та се екстрахира с дихлорметан /3 x 15 ml/. Дихлорметановите фази се промиват със сол-на киселина /0,5 M, 10 ml/, сушат се над магнезиев сулфат и дихлорметанът се отстра-нява при понижено налягане. Получава се 0,37 g /85%/ от суровия продукт.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,67 (2 H, s, OH), 4,47 (4 H, s,  $\text{CH}_2$ -0), 6,18 (2H, s, 0- $\text{CH}_2$ -0), 7,2-7,5 (4 H, Ar), 7,8-8,0 (-H, Ar).

p/ Бис 1-хлоретиллов естер на адипино-вата киселина

Безводен цинков хлорид /10,0 mg, 0,07 mmol) се прибавя към адипоилхлорид /2,92 ml, 20, 00 mmol/ при температура 20°C в атмос-фера на сух азот. Към реакционната смес при температура -5°C се прибавя на капки аце-талдехид /2,26 g, 40,00 mmol/. Реакционната смес се поддържа при температура в интерва-ла от -5°C до 0°C и се прибавя дихлорметан / 20 ml/. Катализаторът /цинков хлорид/ се отстранява, като се прекарва реакционната смес през хроматографска колона, съдържаща алуминиев оксид /Fluka 0,6290, тип 5016 A основен, 20 g/ при температура 5°C, като се използва дихлорметан за разтворител. Разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получават се 3,64 g /67%/ суров продукт.

$^1\text{H NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,9 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1,77 (6 H, d, J=6 Hz, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2,1-2,5 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ -0), 6,49 (2 H, k,

J=6 Hz, 2 x Cl-CH-0).

Пример 5.

a/ Акриламиден полимер на прах, ом-режен с 5%-ен метилендиметакрилат

5 Метилендиметакрилат, получен съглас-но пример 4/a/ /0,50 g, 2,72 mmol/, разтво-рен в диметилформаид /2 ml/, се прибавя към разтвор на акриламид /10,00 g, 140,70 mmol/ и азобисизобутиронитрил /0,02 g, 0,86 mmol/ в диметилформаид и реакционната смес се нагрява до температура 60°C в атмосфера на сух азот. Приблизително след 50 min бист-рата реакционна смес се превръща в бяло оц-ветена суспензия. Реакционната смес се дър-жи при 60°C в продължение на два часа за завършване на реакцията. След охлаждане до 20°C реакционната смес се филтрира, твърди-ят продукт се промива няколко пъти с диме-тилформаид и се суши под вакуум, при ко-ето се получава съединението съгласно загла-вието под формата на прах. Продуктът е не-разтворим във вода за разлика от неомреже-ния полиакриламид, получен по същия метод.

25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3379 (broad, str), 3199 (str), 2932 (w), 1739 (m), 1662 (str), 1616 (str), 1451 (m), 1415 (m), 1348 (w), 1320 (w), 1102 (w), 976 (w), 610 (broad, m).

От спектъра на полиакриламида, полу-чен по същата процедура, както е описано по-горе, т.е. от омрежен полиакриламид, се вижда, че има следните пикове, дължащи се на вклю-ченото омрежващо вещество

1740 (str), 1471 (w), 1387 (w), 1152 (m), 1084 (str), 963 (str).

35 б/ Акриламид-полимер под формата на гел, омрежен с 5% метилен диметакрилат

40 Азобисизобутиронитрил /0,01 g, 0,43 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид / 5,00 g, 70,34 mmol/ и метилендиметакрилат, получен по описания в пример 4/a/ начин / 0,250 g, 1,36 mmol/ във вода/диметилсулфо-ксид /90:10,20 ml/ при 60°C, в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. Приблизително след 25 min реакционната смес се превръща в гел, след което същата се дър-жи при 60°C в продължение на два часа, за да се завърши реакцията. Полученият гел е не-разтворим във вода, докато съответният акри-ламиден хомополимер е разтворим.

50 в/ Акриламиден полимер, омрежен с 2,6% метилен диметакрилат

Азобисизобутиронитрил /0,01 g, 0,43 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/ метилен диметакрилат, получен съгласно описания в пример 4/а/ начин /0,131 g, 0,709 mmol/ във вода/диметилсулфоксид /90:10, 20 ml/ при температура 60°C и в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. Приблизително след 25 min реакционната смес се превръща в гел и се държи при температура 60°C в продължение на два часа, за да се завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим във вода, докато съответният акриламиден хомополимер в разтворим.

г/ Акриламиден полимер, омержен с 1,3% метилендиметакрилат

Азобисизобутиронитрил /0,01 g, 0,43 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/ и метилендиметакрилат, получен съгласно описания в пример 4/а/ начин /0,065 g, 0,035 mmol/ във вода/диметилсулфоксид /90:10, 20 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. Приблизително след 25 min реакционната смес се превръща в гел и се държи при 60°C в продължение на два часа, за да завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим във вода, докато съответният акриламиден хомополимер е разтворим.

Степента на набъбване на акриламид - метилен диметакрилатния съполимер във вид на гел/получен съгласно това примерно изпълнение/ е обратно пропорционална на степента на омержаване, която се определя от процента на използвания метилендиметакрилат.

Пример 6. Метилакрилатен полимер, омержен с 2% метиленакрилат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на метилакрилат /3,029 g, 35,20 mmol/ и метиленакрилат, получен съгласно пример 4/б/ /0,110 g, 0,70 mmol/ в диметилформамид /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. Приблизително след 50 min бистрата реакционна смес се превръща в гел. Реакционната смес се държи при 60°C в продължение на два часа, за да завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим в тетраhydroфуран, докато полиметилакрилатът е разтворим. Това доказва, че гелът е омержен.

Пример 7. Полимер на база акрилова киселина, омержен с 2% метиленакрилат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03

mmol/ се прибавя към разтвор на акрилова киселина /2,534 g, 35,20 mmol/ и метиленакрилат, получен съгласно пример 4/б/ /0,110 g, 0,70 mmol/ в диметилформамид /10 ml/ при 60°C атмосфера на сух азот. Приблизително след 60 min чистата реакционна смес се превръща в гел. Реакционната смес се държи при 60°C в продължение на два часа, за да завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим в диметилформамид, докато полиакриловата киселина е разтворима. Това доказва, че гелът е омержен.

Пример 8. Акриламиден полимер, омержен с 0,5% метилен диакрилат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/, разтворен в тетраhydroфуран /2 ml/, се прибавя към разтвор на акриламид /2,500 g 35,17 mmol/ и метиленакрилат, получен съгласно пример 4 /б/ 0,027 g, 0,18 mmol/, в тетраhydroфуран /10 ml/ при 60°C в атмосфера на сух азот. Приблизително след два часа не се наблюдава никаква видима промяна в реакционната смес. След това се прибавя азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/. Тогава полимерът започва да се утаява от реакционната смес и след 5 h реакционната смес се охлажда и филтрира. Полимерът се промива няколко пъти с тетраhydroфуран и се суши при понижено налягане. Полученият полимер е неразтворим във вода, докато полиакриламидът е разтворим. Това доказва, че се е образувал омержен полимер. ИЧ спектър на полимера потвърждава тази структура. ИЧ спектърът на полиакриламида, получен по същата процедура, както е описано по-горе, потвърждава включването на омержаващото вещество. Обаче концентрацията на омержаващото вещество /0,5%/ е твърда ниска, за да се получи точният спектър.

Пример 9. Акриламиден полимер, омержен с 0,5% 2-метакрилоилоксиметил метакрилоилоксиметил карбонат.

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид /2,500 g, 35,20 mmol/ и 2-метакрилоилоксиметил метакрилоилоксиметил карбонат, получен съгласно пример 4/г/ /0,048 g, 0,18 mmol/ в тетраhydroфуран /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. След два часа в реакционната смес не се наблюдават видими промени. Тогава се прибавя азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/, разтворен в

тетраhydroфуран /2 ml/. Тогава полимерът започва да се утаява от реакционната смес и след 4 h реакционната смес се охлажда и филтрира. Полимерът се промива няколко пъти с тетраhydroфуран и се суши при понижено налягане.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (broad, m), 3198 (m), 2933 (w), 1659 (str), 1617 (m), 1450 (w), 1420 (w).

Полимерът е разтворим във вода, като дава вискозен разтвор и следователно-ниска степен на omрежване.

Пример 10. 2-хидроксиетил метакрилатен полимер, omрежен с 0,5% 2-метакрилоилоксиетил метакрилоилоксиметил карбонат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на 2-хидроксиетил метакрилат /4,578 g, 35,20 mmol/ и 2-метакрилоилоксиетил метакрилоилоксиметил карбонат, получен съгласно пример 4/г/ /0,0479 g, 0,18 mmol/, в тетраhydroфуран /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. След 1 h се прибавя тетраhydroфуран /10 ml/ и реакционната смес се превръща в гел. Реакционната смес се държи при 60°C в продължение на два часа, за да се завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим в дихлорметан, докато поли 2-хидроксиетил метакрилатът е разтворим. Това доказва, че гелът е omрежен.

Пример 11. Метилметакрилатен полимер, omрежен с 2% акрилоилокси-етил 4-акрилоилоксибутил карбонат.

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на метилакрилат /3,029 g, 35,20 mmol/ и акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/к/ /0,192 g, 0,70 mmol/, в диметилформаид /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. След 1 h бистратата реакционна смес се превръща в гел. Реакционната смес се държи при 60°C в продължение на 2 h, за да се завърши реакцията. Полученият гел е неразтворим в тетраhydroфуран, докато полиметилметакрилат е разтворим. Това доказва, че гелът е omрежен.

Пример 12. Акриламиден полимер, omрежен с 2% акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид /

2,502 g, 35,20 mmol/ и акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/к/ /0,202 g, 0,74 mmol/ в диметилформаид /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. Приблизително след 40 min реакционната смес става бяла и полимерът започва да се утаява. Реакционната смес се охлажда и филтрира след 2 h при 60°C. Полимерът се промива няколко пъти с диметилформаид и се суши при понижено налягане.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3387 (broad, m), 3195 (m), 2932 (w), 2360 (w), 1661 (str), 1611 (m), 1451 (w), 1415 (w).

Полимерният продукт е неразтворим във вода, докато полиакриламидът е разтворим. Това доказва, че полимерът е omрежен.

Пример 13. Акриламиден полимер, omрежен с 2% 1-акрилоилоксиетил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Азобисизобутиронитрил /0,005 g, 0,03 mmol/ се прибавя към разтвор на акриламид /2,502 g, 35,20 mmol/ и 1-акрилоилоксиетил акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/л/ /0,202 g, 0,70 mmol/, в диметилформаид /10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот. Приблизително след 30 min полимерът започва да се утаява от реакционната смес. Реакционната смес се охлажда и филтрира след 2 h при 60°C. Полимерът се промива няколко пъти с диметилформаид и се суши при понижено налягане.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 (broad, m), 3197 (m) 2933 (w), 1661 (str), 1611 (m), 1452 (w), 1415 (w). Полимерният продукт е неразтворим във вода, докато полиакриламидът е разтворим. Това доказва, че полимерът е omрежен.

Пример 14. Поли/метилентерефталат/

Разтвор на калиев хидроксид /1,00 M, 10,00 ml/ се прибавя към терефталова киселина /0,83 g, 5,00 mmol/ при температура 0°C и разтворът се суши чрез замразяване в продължение на 16 h. Прибавя се сух диметилформаид /50 ml/ и суспензията се нагрива до температура 70°C в атмосфера на сух азот. Прибавят се диодметан /1,61 ml, 2,00 mmol/ и /8-краун-6/р 0,066 g, 0,25 mmol/ и реакционната смес се държи в продължение на 3 дни при температура 70°C и 3 дни - при температура 100°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане /0,05 mm жив.стълб/, след което се прибавят дистилов етер /30 ml/ и во-

да /30 ml/. рН на водната суспензия се регулира до рН 9 с натриев хидроксид /1,00 M/, след което се промива с диетилов етер /3 x 30 ml/. Водната суспензия се центрофугира, течността се декантира и твърдият продукт се суспендира отново в абсолютен етилов алкохол. Центрофугирането и декантирането се повтарят, след което твърдият продукт се суши под вакуум. Получава се 0,29 g /32%/ от продукта под формата на прах.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (w,broad), 1732 (str), 1600 (w), 1558 (w), 1456 (w), 1400 (w), 1288 (m), 1256, (m), 1244 (m), 1158 (w), 1118 (w), 1053 (str), 1014 (m), 978 (m), 727 (m).

Свойството на разтворимост на продукта показва, че се е получил полимер.

Пример 15. Полимер на база етилен ди/хлорметилкарбонат/ и терефталова киселина

Етилен ди/хлорметилкарбонат/, получен съгласно пример 4/д/ /0,489 g, 1,90 mmol/, се прибавя към суспензия на изсушен чрез замразяване ди-калиев терефталат /0,480 g, 1,98 mmol/ и 18-краун-6 /0,027 g, 0,10 mmol/ в диметилформамид /20 ml/. Сместа се държи в 2 дни при температура 20°C, след което се нагрява до 60°C и се държи така в продължение на 3 седмици. Разтворителят се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разтваря чрез прибавяне на дихлорметан /60 ml/ и вода /30 ml/. След разделяне на фазите дихлорметановата фаза се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /30 ml/ и солен разтвор /30 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, а разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получава се 0,35 g /53%/ от продукта.

$^1\text{H NMR}$  (60 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,47 (4 H,s,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$ ), 6,02 (4 H,s, 2 x  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 8,12 (4 H,s,Ar).

Високотемпературната хроматография /с филтриране на гел/ показва, че фракциите от получения продукт имат молекулно тегло над 20 000 в сравнение с поли /етиленгликол/, взет за сравнение.

Пример 16. Полиестер на база метилен ди/р-хидроксибензоат/ и адипоилхлорид

Пиридин /0,560 ml, 6,94 mmol/ се прибавя на капки към разтвор на метилен ди/р-хидроксибензоат/, получен съгласно пример 4/о/ /1,00 g, 3,47 mmol/ и адипоил хлорид /0,635 g, 3,47 mmol/ в сух дихлорметан /30 ml/ при температура 20°C в атмосфера на сух азот. След

18-часов престой при 20°C, към реакционната смес се прибавя вода /10 ml/ и фазите се разделят. Водният слой се екстрахира с дихлорметан /3 x 10 ml/ и смесените органични фази се промиват с вода /3 x 20 ml/. До 250 ml се долива обемът на органичната фаза с дихлорметан. Получената органична фаза се суши над магнезиев сулфат, след което разтворителят се изпарява при понижено налягане /0,1 mm жив.стълб/. Получава се 0,93 g /67%/ продукт.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,76 /4 H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2,59 (4 H,m, 2 x  $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ ), 6,20 (2 H,s,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 7,16 (4 H,Ar), 8,06 (4H,Ar).

Високотемпературната хроматография /с филтриране на гел/ показва, че фракциите от получения продукт имат молекулно тегло над 20 000 в сравнение с поли/етиленгликол/, взет за сравнение.

Пример 17. Полимер на база бис/2-хлорметоксикарбонилоксиетил/ етер и ди-калиев фумарат

Бис/2-хлорметоксикарбонилоксиетил/ етер, получен съгласно пример 4/е/ /1,456 g, 5,00 mmol/ се прибавя към суспензия на ди-калиев фумарат /0,961 g, 5,00 mmol/ и 18-краун-6 /0,039 g, 0,15 mmol/ в диметилформамид /50 ml/ и реакционната смес се нагрява до температура 60°C в атмосфера на сух азот. След 11-дневен престой при 60°C разтворителят се отстранява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя хлороформ /40 ml/ и органичният слой се промива с вода /3 x 30 ml/. Смесените промивни води се екстрахират с хлороформ /3 x 20 ml/. Смесените органични фази се концентрират във вакуум, при което се получава 1,57 g /94%/ кафяво оцветен маслообразен продукт.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 40°C):  $\delta$  3,78 (4 H, m, 2 x  $\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4,38 (4 H,m, 2 x  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 5,94 (4H, s, 2 x  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 6,98 (2 H,s,  $\text{CH}=\text{CH}$ ).

Високотемпературната хроматография /с филтриране на гел/ показва, че фракциите от получения продукт имат молекулно тегло над 20 000 в сравнение с поли/етиленгликол/, взет за сравнение.

Пример 18. Метилен бис /р-/2,3-епокси-1-пропилокси/бензоат/

Калиев трет. бутоксид /1,347 g, 12,00 mmol/се прибавя към разтвор на метилен ди/р-хидроксибензоат/, получен съгласно пример

4/о/ /1,728 g, 6,00 mmol/ в диметилформа-  
мид /75 ml/ в атмосфера на сух азот. Прибавя се  
спихлорхидрин /2,22 g, 24,00 mmol/ и след 24  
h престой при 20°C, разтворителят се отстра-  
нява при понижено налягане. Остатъкът се раз-  
тваря чрез прибавяне на дихлорметан /75 ml/  
и вода /30 ml/ и рН се регулира до неутрална  
стойност със солна киселина /1 M/. След раз-  
деляне на фазите дихлорметановият слой се  
промива с вода /3 x 30 ml/. Органичната фаза  
се суши над безводен магнезиев сулфат и раз-  
творителят се отстранява при понижено  
налягане. Получава се 1,22 g /51%/ от про-  
дукта под формата на безцветно масло.

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,8 (4H, m, 2  
x ероху-CH<sub>2</sub>), 3,3 (2H, m, 2 x ероху-CH), 4,05  
(2H, dd, J=22, 11 Hz, 2 x O-CH-H), 4,12 (2H, dd,  
J=22, 11 Hz, 2 x O-CH-H), 6,14 (2 H, s, O-CH<sub>2</sub>-  
O), 6,9 (4H, m, 2 x Ar), 7,9 (4H, m, 2 x Ar).

Пример 19. Хексаметилен ди/хлорметил  
карбонат/

Пиридин /1,77 ml, 22,00 mmol/ се при-  
бавя на капки към разтвор на хлорметил хлор-  
формиат /2,61 ml, 29,70 mmol/ и 1,6-хексан-  
диол /1,182 g, 10,00 mmol/ в дихлорметан /40  
ml/ при температура 7°C с добро разбъркване  
в атмосфера на сух азот. След 15-минутен  
престой при температура 7°C и 6 h - при тем-  
пература 20°C, реакционната смес се прехвърля  
в делителна фуния с помощта на дихлорметан  
/2 x 10 ml/. Реакционната смес се промива  
със солна киселина /1,00 M, 20 ml/, наситен  
воден разтвор на натриев бикарбонат /20 ml/  
и вода /20 ml/. Към органичната фаза се при-  
бавя етилацетат, за да се получи бистър  
разтвор. Този разтвор се суши над магнезиев  
сулфат и разтворителят се изпарява при по-  
нижено налягане. Получава се 2,76 g /99%/  
продукт.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2-2,0/8  
H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>/, 4,22 /4 H, t, J=6 Hz, 2 x (CH<sub>2</sub>-  
O)/, 5,73 /4 H, s, 2 x Cl-CH<sub>2</sub>-O)/.

Пример 20. Полимер на база бис 1-хло-  
ретиллов естер на адипиновата киселина и ди-  
калиев терефталат

Калиев трет. бутоксид /1,122 g, 10,00  
mmol/ се прибавя към разтвор на терефталова  
киселина /0,831 g, 5,00 mmol/ в диметилфор-  
мамид /50 ml/ при 20°C в атмосфера на сух  
азот. Към получената суспензия се прибавя  
бис 1-хлоретиллов естер на адипиновата  
киселина, получен съгласно пример 4/р/ /

1,356 g, 5,00 mmol/ и реакционната смес се  
нагрива до температура 60°C. След 1 h при  
температура 60°C се прибавя 18-краун-6 /0,066  
g, 0,25 mmol/. Разтворителят се отстранява при  
понижено налягане след 8 дни при температу-  
ра 60°C и остатъкът се разтваря чрез прибавя-  
не на хлороформ /60 ml/, етилацетат /30 ml/  
и воден разтвор на натриев хидроксид /1M,  
50 ml/. След разделяне на фазите водната фа-  
за се екстрахира с хлороформ /3 x 25 ml/.  
Смесените органични слоеве се промиват с вода  
/2 x 50 ml/ и се сушат над магнезиев сулфат.  
Разтворителят се отстранява при понижено  
налягане, при което се получава 0,238 g /13%/  
от суровия продукт.

Пример 21. Полимер на база на бис 1-  
хлоретиллов естер на адипиновата киселина и  
ди-калиев фумарат

Калиев трет. бутоксид /1,122 g, 10,00  
mmol/ се прибавя към разтвор на фумарова  
киселина /0,580 g, 5,00 mmol/ в диметилфор-  
мамид /50 ml/ при температура 20°C и в ат-  
мосфера на сух азот. Бис 1-хлоретиллов естер  
на адипиновата киселина, получен съгласно  
пример 4/р/ /1,356 g, 5,00 mmol/ се прибавя  
към получената суспензия и реакционната смес  
се нагрива до температура 60°C.

След едночасов престой при температу-  
ра 60°C се прибавя 18-краун-6 /0,066 g, 0,25  
mmol/. Разтворителят се отстранява при по-  
нижено налягане след 8 дни при 60°C, а оста-  
тъкът се разтваря чрез прибавяне на хлоро-  
форм /60 ml/, етилацетат /30 ml/ и воден раз-  
твор на натриев хидроксид /1M, 50 ml/. След  
разделяне на фазата водната фаза се екстра-  
хира с хлороформ /3 x 25 ml/. Смесените ор-  
ганични слоеве се промиват с вода /2 x 50 ml/  
и се сушат над магнезиев сулфат. След отст-  
раняване на разтворителя при понижено на-  
лягане се получават 0,276 g /18%/ от суро-  
вия продукт.

Пример 22. Поли/метилен адипоат/

Към разтвор на адипинова киселина /  
0,731 g, 5,00 mmol/ в диметилформа-  
мид /50 ml/ се прибавя калиев трет. бутоксид /1,122  
g, 10,00 mmol/ при температура 20°C в атмо-  
сфера на сух азот. Към получената суспензия  
се прибавя бис хлорметиллов естер на адипи-  
новата киселина /получена съгласно: Rosnati;  
Bovet. Rend. Ist. super Sanita 15 (1951), 473,  
486/ /1,215 g, 5,00 mmol/ и реакционната смес  
се нагрива до температура 60°C. След 1-часов

престой при 60°C се прибавя 18-краун-6 /0,066 , 0,25 mmol/. Разтворителят се отстранява при понижено налягане след 8 дни при 60°C, а остатъкът се разтваря чрез прибавяне на хлороформ /60 ml/, етилацетат /30 ml/ и воден разтвор на натриев хидроксид /1M, 50 ml/. След разделяне на фазите водната фаза се екстрахира с хлороформ /3 x 25 ml/. Смесените органични слоеве се промиват с вода /2 x 50 ml/ и се сушат над магнезиев сулфат. 10

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,67 (4 H, m, broad, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,37 (4 H, m, broad, 2 x 15 CH<sub>2</sub>-O), 5,77 (2 H, s, O-CH<sub>2</sub>-O).

Пример 23. Полимер на база хексаметилен ди/хлорметил карбонат/ и ди-калиев терефталат

Към разтвор на терефталова киселина / 20 0,595 g, 3,58 mmol/ в диметилформаид /40 ml/ се прибавя калиев трет.бутоксид /0,804 g 7,16 mmol/ при температура 20°C в атмосфера на сух азот. Към получената суспензия се прибавят хексаметилен ди/хлорметил карбонат/, 25 получен съгласно пример 19/1,00 g, 3,58 mmol/ и 18-краун-6 /0,047 g, 0,179 mmol/ и реакционната смес се нагрява до температура 60°C. След 6 дни разтворителят се отстранява при понижено налягане при температура 60°C. 30

Остатъкът е неразтворим в дихлорметан и натриев хидроксид /1 M/, което показва образуването на полимера.

Пример 24. Метилен ди/3,3-диметоксипропионат

Към сух диметилформаид /11 ml/ се прибавя цезиев 3,3-диметоксипропионат /19,95 g, 75 mmol/. Към суспензията се прибавя ди-йодометан /10,04 g, 37,5 mmol/ и реакционната смес се разбърква в продължение на 2 дни 40 при 60°C в атмосфера на сух азот. Диметилформаидът се отстранява при понижено налягане /0,01 mm жив. стълб/. Към остатъка се прибавя диетилов естер /500 ml/, промива се с наситен воден разтвор на натриев 45 бикарбонат /250 ml/. Водният слой се екстрахира с диетилов естер /5 x 75 ml/. Смесените естерни екстракти се промиват с вода / 2 x 100 ml/, сушат се над магнезиев сулфат и след изпаряване се получават 7,1 g /72%/ от продукта. 50

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,61 (CH<sub>2</sub>,d), 3,26 (CH<sub>3</sub>,s), 4,76 (CH,t), 5,70

(CH<sub>2</sub>,s). <sup>13</sup>CNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 38,52 (CH<sub>2</sub>), 53,37 (CH<sub>3</sub>O), 79,02 (OCH<sub>2</sub>O), 168,32 (C=O).

Пример 25. Епоксисмола на база метилен бис/р-2,3-епокси-1-пропилокси/бензоат/ и алифатен полиамин

Проба от метилен бис/р-/2,3-епокси-1-пропилокси/бензоат/, получен съгласно пример 18, се смесва с равно количество по тегло от алифатен полиамин, използван като втвърдител /намира се в търговската мрежа/. Тази смес се използва като адхизив за прилепване на две стъклени плочки една към друга при стайна температура. За по-малко от 24 h след смесването се наблюдава втвърдяване на смолата и добро свързване.

Пример 26. Полимерен гел на водна основа, получен чрез омрежване на воден разтвор на поли/винилов алкохол/ с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/

а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли /винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средно молекулно тегло 126 000,98% хидролизиран/се регулира до рН = 0,8 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавя 0,10 g /0,35 mmol/ метилен-ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и разтворът се смесва добре. Вискозитетът на разтвора след 24 h престой при стайна температура става по-висок от първоначалния, а след 48 h при стайна температура разтворът образува относително здрав гел. Гелът се промива добре с много вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98,5 обемни %.

б/ рН-стойността на 5 g воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,3 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавя 0,10 g /0,35 mmol/ метилен-ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и разтворът се смесва добре. След 6 h разтворът образува гел, а след 48 h се наблюдава синерезис. Гелът старателно се промива с голямо количество вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушава-

нето му. Съдържанието на вода на този гел е 95,5 обемни %.

в/ рН-стойността на 5 g воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран /се регулира до рН = 0,8 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, в 1 ml вода и разтворът се разбърква добре. След 3-часов престой при температура 50°C от разтвора се получава гел. Гелът се промива добре с много вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Този гел съдържа вода 98 обемни %.

г/ рН-стойността на 5g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,8 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавя 0,1 g /0,35 mmol/ метилен-ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и разтворът се разбърква добре. След 3-часов престой при температура 50°C разтворът се превръща в гел. Гелът старателно се промива с много вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 обемни %.

д/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,8 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, в 1 ml вода и разтворът се разбърква добре. След 40 минутен престой при температура 80°C от разтвора се получава гел. Гелът старателно се промива с излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 обемни %.

е/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000,

98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,8 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавя 0,1 g /0,35 mmol/ метилен-ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и разтворът се разбърква добре. След 40-минутен престой при температура 80°C от разтвора се образува гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 обемни %.

ж/ рН стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, в 1 ml вода и разтворът се разбърква добре. След 40 минутен престой при температура 80°C от разтвора се образува гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода на този гел е 98 об. %.

з/ рН стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g /0,35 mmol/ метилен-ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и разтворът се смесва добре. След 40-минутен престой при температура 80°C от разтвора се образува гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 обемни %.

Пример 27. Полимерен гел, съдържащ хлорамфеникол, получен чрез радикалова полимеризация на разтвор на лекарственото средство във вода/-диметилсулфоксид /90:10/, акриламид и метилен диметакрилат

Към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/, метилендиметакрилат, получен съгласно пример 4/а/ /0,250 g, 1,36 mmol/ и хлорам-

феникол /0,051 g, 0,157 mmol/ във вода/диметилсулфоксид /90:10, 20 ml/ се прибавя азобисизобутиронитрил /0,010 g, 0,061 mmol/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот при добро разбъркване. След 1,5 h отново се прибавя азобисизобутиронитрил /0,010 g, 0,061 mmol/. След 3 h реакционната смес се охлажда до температура 20°C. Тогава се проверява дали реакционната смес се е превърнала в мек гел. Гелът не се разтваря във вода дори и след 7 дни, докато съответният акриламиден хомополимер е водоразтворим.

Пример 28. Полимерен гел, съдържащ тестостерон, получен чрез радикалова полимеризация на разтвор на лекарственото средство във вода/-диметилсулфоксид /90:10/, акриламид и метилен диакрилат.

Към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/, метилendiакрилат, получен съгласно пример 4/б/ /0,212 g, 1,36 mmol/ и тестостерон /0,050 g, 0,173 mmol/ във вода/диметилсулфоксид /90:10, 20 ml/ се прибавя азобисизобутиронитрил /0,010 g, 0,061 mmol/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. След 40-минутен престой реакционната смес се превръща в гел. За да се завърши реакцията, реакционната смес се държи в продължение на 2 h при температура 60°C. След охлаждане до 20°C тестостеронът изкрystalизира в гел. Гелът не се разтваря във вода, докато съответният акриламиден хомополимер е водоразтворим.

Пример 29. Полимерен гел, съдържащ 5-флуороурацил, получен чрез радикалова полимеризация на разтвор на лекарственото средство във вода/диметилсулфоксид /14:1/, акриламид и метилendiакрилат

Към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/ и метилendiакрилат, получен съгласно пример 4 /б/ /0,212 g, 1,36 mmol/ във вода/диметилсулфоксид /90:10, 10 ml/ се прибавя воден разтвор на 5-флуороурацил /5,00 ml, 250 mg/10 ml, 0,961 mmol/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. След това се прибавя азобисизобутиронитрил /0,010 g, 0,061 mmol/ и след 35 min реакционната смес се превръща в гел. Реакционната смес се държи 2 h при температура 60°C, за да завърши реакцията. Полученият гел не се разтваря във вода, докато съответният акриламиден хомополимер е водоразтворим.

Пример 30. Полимерен гел, съдържащ сулфадиазин, получен чрез суспендиране на лекарственото средство във воден разтвор на поли/винилов алкохол/ и последващо омрежване с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/ а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен -ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, в 1 ml вода и 0,20 g/0,8 mmol/ сулфадиазин и дисперсията се разбърква добре. След 40 -минутен престой при температура 80°C от разтвора се образува гел, като прахът е суспендиран в него. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 обемни %.

б/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g /0,35 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и 0,20 g /0,8 mmol/ сулфадиазин, суспензията се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C полимерът се превръща в гел, като прахът е суспендиран в него. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 об.%.

Пример 31. Полимерен гел, съдържащ прогестерон, получен чрез суспендиране на лекарственото средство във воден разтвор на поли/винилов алкохол/ и последващо омрежване с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/ а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6

mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат, получен съгласно пример 24 в 1 ml вода и 0,07 g /0,2 mmol/ прогестерон и дисперсията се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C от полимера се образува гел, в който прахът е суспендиран. Гелът се промива старателно в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 об. %.

б/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g /0,35 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и 0,07 g /0,2 mmol/ прогестерон и суспензията се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C от полимера се образува гел, в който прахът е суспендиран. Гелът се промива старателно в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 об. %.

Пример 32. Полимерен гел, съдържащ 5-флуороурацил, получен чрез разтваряне на лекарственото средство във воден разтвор на поли/винилов алкохол/ и последващо омрежване с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/

а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24 в 1 ml вода, и 13 mg /0,1 mmol/ от 5-флуороурацил, разтворен в 0,5 ml вода, и разтворът се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C от разтвора се получава гел. Гелът се промива старателно в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 об. %.

б/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g /0,35 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и 13 mg /0,1 mmol/ 5-флуороурацил, разтворен в 0,5 ml вода, след което разтворът се разбърква добре. След 40 минутно престояване при температура 80°C от разтвора се получава гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването ум. Съдържанието на вода в този гел е 95 об. %.

Пример 33. Полимерен гел, съдържащ омнипак™, получен чрез разтваряне на диагностичното средство във воден разтвор на поли/винилов алкохол/ и последващо омрежване с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/

а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg /0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24 в 1 ml вода, и 1 ml омнипак™ /3 mg I /ml/ и разтворът се разбърква добре. След 4-минутно престояване при температура 80°C от разтвора се получава гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 об. %.

б/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до рН=0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g /0,35 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и 1 ml омнипак™ /300 mg I /ml/ и разтворът се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C от разтвора се получава гел. Гелът старателно се промива в излишък от вода

в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 95 об. %.

Пример 34. Полимерен гел, съдържащ магнитни микросфери с нишесте, получен чрез суспендиране на материала във воден разтвор на поли/винилов алкохол/ и последващо омрежаване с метилен ди/3,3-диметоксипропионат/

а/ стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до pH = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 19,6 mg / 0,07 mmol/ метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24 в 1 ml вода, и 0,5 ml суспензия, съдържаща магнитни микросфери от нишесте, получена съгласно РСТ № 85/02772 /7,5 mg Fe/ml, 0,9% натриев хлорид, 0,5% глицерин/ и суспензията се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C от полимера се получава гел, като магнитният материал е суспендиран в него. Гелът старателно се промива в излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 обемни %.

б/ pH-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл. % във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до pH = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавят 0,1 g / 0,35 mmol/ метилен/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24, и 0,5 ml суспензия, съдържаща магнитни микросфери на основната на нишесте, получени съгласно РСТ № 85/02772 /7,5 mg Fe/ml, 0,9% натриев хлорид, 0,5% глицерин/ и суспензията се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C полимерът се превръща в гел, като магнитният материал е суспендиран в него. Гелът старателно се промива с излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му.

Съдържанието на вода в този гел е 97 об. %.

Пример 35. Хомополимеризация на метилен диметакрилат

0,5 g / 2,7 mmol/ метилендиметакрилат, получен съгласно пример 4/а/, се смесва с 2,5 mg / 15 μmol/ азобисизобутиронитрил. След двучасово престояване при температура 70°C мономерът се превръща в твърдо вещество. Този полимер е неразтворим, което показва, че има уплътнена мрежеста структура.

Пример 36. Хомополимеризация на /2-метакрилоилокси/ етил метакрилоил оксиметил карбонат

0,4340 g / 1,6 mmol/ от /2-метакрилоилокси/ етилметакрилоил оксиметил карбонат, получен съгласно пример 4 /г/ с смесват с 22,0 mg / 13,2 μmol/ азобисизобутиронитрил. След двучасово престояване при 70°C мономерът се превръща в твърд продукт. Този полимер е неразтворим, което показва, че има уплътнена омрежена структура.

Пример 37. Емулсионна съполимеризация на метилендиметакрилат и метилметакрилат

50 ml от 1 %-ен /тегло/обем/разтвор на натриев додецил сулфат във вода се нагряват предварително до температура 60°C в атмосфера на азот. При интензивно разбъркване се прибавят 0,20 g / 1,09 mmol/ метилен диметакрилат, получен съгласно пример 4/а/, и 9,80 g / 0,098 mol/ метилметакрилатен мономер. Полимеризацията се иницира с метабисулфит/персулфат редокси система, съдържаща 1,6 mg / 7,2 μmol/ калиев метабисулфит и 0,08 mg / 0,3 μmol/ калиев персулфат. Полимеризацията продължава 8 h, след което сместа се охлажда до стайна температура. Получената емулсия има съдържание на твърдо вещество 11,1 %, което съответства на 66 % степен на превръщане. Полученият полимер е неразтворим в тетраhydroфуран, добър разтворител за поли/метил метакрилат/, което показва, че полимерът е омрежен.

Пример 38. Емулсионна съполимеризация на метилен диметакрилат и стирол

50 ml 1 %-ен /тегло/обем/ разтвор на натриев додецилсулфат във вода се нагряват предварително до 60°C в атмосфера на азот. При интензивно разбъркване се прибавят 0,20 g / 1,09 mmol/ метилен диметакрилат, получен съгласно пример 4/а/, и 9,80 g / 0,094 mol/ стиролов мономер. Полимеризацията се иницира с метабисулфит/персулфат редокси

система, съдържаща 1,6 mg /7,2  $\mu$ mol/ калиев метабисулфит и 0,08 mg /0,3  $\mu$ mol/ калиев персулфат. Полимеризацията продължава 8 h, след което сместа се охлажда до стайна температура. Получената емулсия има съдържание на твърдо вещество 11,2%, което отговаря на 68% степен на превръщане. Полученият полимер е неразтворим в тетраhydroфуран, добър разтворител за полистирол, което показва, че полимерът е omрежен.

Пример 39. Емулсионна съполимеризация на акрилоилоксиметил 4-акрилоил оксибутил карбонат и метил метакрилат

50 ml 1%-ен /тегло/обем/разтвор на натриев додецил сулфат във вода се нагрява предварително до 60°C в азотна атмосфера. При интензивно разбъркване се прибавят 0,20 g /0,74 mmol/ акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/k/, и 9,80 g /0,098 mol/ метил метакрилатен мономер. Полимеризацията се иницира с метабисулфит/персулфат редокси система, съдържаща 1,6 mg /7,2  $\mu$ mol/ калиев метабисулфит и 0,08 mg /0,3  $\mu$ mol/ калиев персулфат. Полимеризацията продължава 8 h, след което сместа се охлажда до стайна температура. Получената емулсия има 11,2% съдържание на твърдо вещество, което съответства на 67% степен на превръщане. Полученият полимер е неразтворим в тетраhydroфуран и добър разтворител за полиметил метакрилат/, което показва, че полимерът е omрежен.

Пример 40. Емулсионна съполимеризация на акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат и стирол

50 ml 1%-ен /тегло/обем/ разтвор на натриев додецил сулфат във вода се нагрява предварително до температура 60°C в азотна атмосфера. При интензивно разбъркване се прибавят 0,20 g /0,74 mmol/ акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/k/, и 9,80 g /0,094 mol/ стиролов мономер. Полимеризацията се иницира с метабисулфит/персулфат редокси система, съдържаща 1,6 mg /7,2  $\mu$ mol/ калиев метабисулфит и 0,08 mg /0,3  $\mu$ mol/ калиев персулфат. Полимеризацията продължава 8 h, след което сместа се охлажда до стайна температура. Получената емулсия има 12% съдържание на твърдо вещество, което съответства на 72% степен на превръщане.

Полученият полимер е неразтворим в тетраhydroфуран, добър разтворител за полистирол, което показва, че полимерът е omрежен.

5 Пример 41. Полимерен гел, съдържащ магнитни нишестени микросфери, който се получава чрез радикалова полимеризация на суспензия на магнитни нишестени микросфери, съдържащи акриламид и 1-акрилоилоксиетил 4-акрилоилоксибутил карбонат, във вода/диметилсулфоксид /90:10/

10 Водна суспензия на магнитни нишестени микросфери, получена съгласно РСТ № 85/02722 /0,50 ml от разтвора съдържа 7,5 mg Fe/ml, 0,9% натриев хлорид и 0,5% глицерин/ се прибавя към разтвор на акриламид /5,00 g, 70,34 mmol/ и 1-акрилоилоксиетил 4-акрилоилоксибутил карбонат, получен съгласно пример 4/l/ /0,359 g, 1,36 mmol/ във вода/ диметилсулфоксид /90:10, 10 ml/ при температура 60°C в атмосфера на сух азот и при добро разбъркване. След това се прибавя азобисизобутиронитрил /0,010 g, 0,061 mmol/ и приблизително след 40 min реакционната смес се превръща в гел. Реакционната смес престо-  
25 ява при 60°C в продължение на 2 h, за да се завърши реакцията. Гелът не се разтваря във вода, докато съответният акриламиден хомополимер е водоразтворим.

30 Пример 42. Полимер от хексаметилен ди/хлорметил карбонат/ и 2,3,5,6-тетрайодотерефталова киселина

Разтвор на хексаметилен ди/хлорметил карбонат/, получен съгласно пример 19 /0,61 g, 2 mmol/ в сух диметилформамид /2 ml/ се прибавя на капки към суспензия на ди-калиев 2,3,5,6-тетрайодотерефталат /1,49 g, 2 mmol/ и 18-краун-6 /0,03 g, 0,1 mmol/ в сух диметилформамид /18 ml/ в азотна атмосфера. След 4-дневно престояване при 60°C разтворителят се отстранява при понижено налягане /0,5 mm жив.стълб/. Остатъкът се разтваря в хлороформ /400 ml/ и се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /3 x 200 ml/ и вода /2 x 200 ml/. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и след изпаряване се получават 1,16 g от продукта.

50  $^1$ H NMR (300 MHz):  $\delta$  1,38-1,45 (m, area = 0,24), 1,65-1,76 (m, area = 0,24), 4,18-4,25 (m, area = 0,23), 5,73 (s, area = 0,01), 5,99 (s, area = 0,21).

Съотношението между зоните между сигнала при  $\delta$  5,73 от о-хлорметиленовата група на алифатния мономер и сигнала при  $\delta$  5,99 от метиленовата диестерна група доказва, че полимерът е образуван.

Пример 43. Ковалентно свързване на 2-метил-4-хлор-фенокси оцетна киселина с 2-хидроксиетил метакрилатен полимер, омрежен с 0,5% 2-метакрилоилоксиетил метакрилоилоксиметил карбонат

Гелът, описан в пример 10/2,0 g/ се оставя да набъбва в 20 ml сух диметилсулфоксид. Гелната суспензия се прибавя към разтвор на 2-метил-4-хлор-фенокси оцетна киселина /2,0 g, 10 mmol/, N-етил-N'-/3-/N"-диметиламино/пропил/карбодимид и 4-пирролидинопиридин /160 mg, 1 mmol/ 30 ml сух диметилсулфоксид в атмосфера на сух азот. Суспензията се разклаща в продължение на 24 h при стайна температура, гелът се промива отначало с диметилсулфоксид, а след това с вода и след изсушаване във вакуум се получава продуктът. Полученият суспендируем във вода гел съдържа високо разтворимия във вода хербицид 2-метил-4-хлор-фенокси оцетна киселина, ковалентно свързана с гела, и може контролирано да освобождава химикала за земеделски нужди.

Пример 44. Ковалентно свързване на 5-ацетиламино-3-/N-метилацетиламино/-2,4,6-трийодобензоена киселина /изопак/ с 2-хидроксиетил метакрилатен полимер, омрежен с 0,5% 2-метакрилоилоксиетил метакрилоилоксиметил карбонат

а/ Изопак-амид на  $\beta$ -аланин-0-бензилов естер

Към разтвор на N- $\beta$ -аланин-0-бензилов естер /1,76 g, 5 mmol/ в сух диметилформамид /50 ml/ се прибавя калиев карбонат /0,69 g, 5 mmol/ при температура 0°C. След 10-минутно престояване при температурата на околната среда към суспензията се прибавя на капки 5-ацетиламино-3-/N-метилацетиламино/-2,4,6-трийодобензоил хлорид /изопак кисел хлорид/ /3,23 g, 5 mmol/, разтворен в сух диметилформамид /20 ml/ при температура 0°C в азотна атмосфера. Реакционната смес се нагрява до температура 50°C. След 24 h разтворителят се отстранява при понижено налягане и се прибавят хлороформ /500 ml/ и вода /200 ml/. Органичната фаза се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /100 ml/, 0,01 M солна киселина /100 ml/ и вода /2 x

100 ml/. След изсушаване на органичната фаза и изпаряване на разтворителя се получават 3,10 g от продукта /79%/.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz):  $\delta$  1,72-1,83 (m), 2,15-2,23 (m), 2,72-2,81 (m), 3,0-3,09 (m), 3,67-3,78 (m), 5,05-5,20 (m), 6,6-7,0 (m), 7,31-7,35 (m), 8,5-8,9 (m).

б/ Дебензилиране на изопак-амида на  $\beta$ -аланин-0-бензилов естер

15 Изопак амидът на  $\beta$ -аланин-0-бензиловия естер, получен съгласно пример 4/а/ по-горе /1,578 g, 2 mmol/, се разтваря в сух метанол /50 ml/. Прибавя се палладий върху въглен /10%, 0,4 g/ на една порция и при разбъркване на реакционната смес. През разтвора в продължение на 2 h се барботира водород-газ, след което реакционната смес се разбърква още 2 h. След филтриране и изпаряване на разтворителя се получава оцветен в жълто остатък, който се пречиства върху слаба катионообменна смола за получаване на крайния продукт.

25 в/ Свързване на 5-ацетиламино-3-/N-метилацетиламино/-2,4,6-трийодобензоена киселина /изопак/ с полимерен гел

Карбоксилната киселина съгласно /6/ по-горе се свързва с гела, получен съгласно пример 10, като се използва методът, описан в пример 43.

30 Пример 45. Метилен ди/3-метоксипропеноат/

Към толуол /250 ml/ се прибавя метилен ди/3,3-диметоксипропионат/, получен съгласно пример 24 /14,01 g, 50 mmol/ и каталитично количество от p-толуол сулфонова киселина. Метанолът се отстранява чрез затопляне на реакционната смес под азотна атмосфера. Когато реакцията завърши, толуолът се отдестилира при понижено налягане. Прибавя се диетилов етер /250 ml/ и реакционната смес се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /5 x 50 ml/ и вода /3 x 50 ml/. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и след изпаряване се получават 8,52 g /79%/ от продукта.

40 Пример 46. Воден полимерен гел, получен чрез омреждане на воден разтвор на поли/винилов алкохол/ с метилен ди/3-метоксипропеноат/

50 а/ рН-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономер-

ните единици, средно молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до pH= 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-ен разтвор/. Към този разтвор се прибавя 55 mg /0,23 mmol/ метилен-ди/3-метоксипропеноат/ , получен съгласно пример 45, в 1 ml диоксан/ вода /50:50/ и разтворът се смесва добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C разтворът се превръща в гел. Гелът старателно се промива с излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 98 об. %.

б/ pH-стойността на 5 g от воден разтвор на поли/винилов алкохол/ /6,25 тегл.% във вода, 7,0 mmol по отношение на мономерните единици, средна молекулна маса 126 000, 98% хидролизиран/ се регулира до pH = 0,4 чрез прибавяне на солна киселина /18%-разтвор/. Към този разтвор се прибавят 110 mg/ 0,56 mmol/ метилен ди/3-метоксипропеноат/, получен съгласно пример 45, в 2 ml диоксан/ вода /50:50/, след което разтворът се разбърква добре. След 40-минутно престояване при температура 80°C разтворът се превръща в гел. Гелът старателно се промива с излишък от вода в продължение на 1 ден и се съхранява под вода, за да се избегне изсушаването му. Съдържанието на вода в този гел е 97 об. %.

#### Пример 47.

а/ Метилен бис/10-ундецеаноат/

10 - ундециленова киселина /12,75 g, 75 mmol/ се разтваря в 100 ml вода. Към сместа се прибавя цезиев карбонат /13,04 g, 40 mmol/. Водата се отстранява при понижено налягане и солта се суши в продължение на 2 h във вакуум. Цезиевата сол се смесва със 150 ml диметилформамид и към разтвора се прибавя дийодометан. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 дни в азотна атмосфера при температура 60°C. След това при понижено налягане се отделя диметилформамида. Остатъкът се пречиства през силикагел с хексан/етил ацетат /8:2/, като елюент. Разтворителят се изпарява и се получават 7,18 g /54%/ от продукта.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2-1,4 (10 x CH<sub>2</sub>,m), 1,6 (2 x CH<sub>2</sub>,m), 2,0 (2 x CH<sub>2</sub>,m), 2,19 (2 x CH<sub>2</sub>, t), 4,9 (2 x H<sub>2</sub>C=,m), 5,88 (O-CH<sub>2</sub>-0,s), 5,9 (2 x HC=, m). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24,92-33,98 (8 x CH<sub>2</sub>), 79,04 (O-CH<sub>2</sub>-0), 114,18 (=CH<sub>2</sub>), 139,11 (=CH), 172,48 (C=O).

б/ Метилен бис/10,11-епоксиундеcanoат/

Към метилен хлорид се прибавя метилен бис/10-ундецеаноат/ /8,8 g, 25 mmol/ в азотна атмосфера и се охлажда до температура 0°C. Към метиленхлорид /150 ml/ се прибавя метахлорпербензоена киселина 55% /15,75 g, 50 mmol/ и органичният слой се отделя и суши над магнезиев сулфат. След това към диестера се прибавя на капки метахлорпербензоената киселина. След като завърши прибавянето, температурата се повишава до 25°C. Сместа се промива с наситен воден разтвор на натриев сулфит /75 ml/ и наситен воден разтвор на натриев биокarbonат /2 x 75 ml/. Органичният слой се пречиства върху неутрален алуминиев оксид. Разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получават се 8,45 g /82%/ от продукта. <sup>1</sup>H NMR 9300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2-1,7 (14 x CH<sub>2</sub>,m), 2,35 (2 x CH<sub>2</sub>CO,t), 2,45 (2 x CH,q), 2,75 (2 x CH,q), 2,90 (2 x CH,m), 5,75 (O-CH<sub>2</sub>-0). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,58 (CH<sub>2</sub>), 25,99 (CH<sub>2</sub>), 28,94 (CH<sub>2</sub>), 29,09 (CH<sub>2</sub>), 29,32 (2 x CH<sub>2</sub>), 32,45 (CH<sub>2</sub>), 33,92 (CH<sub>2</sub>), 47,06 (CH<sub>2</sub>-0), 52,36 (CH-0), 79,06 (O-CH<sub>2</sub>-0), 172,2 (C=O).

#### Пример 48.

а/ Метилен дибензилоксиацетат

Бензилоксиоцетна киселина /49,8 g, 300 mmol/ се разтваря в 500 ml смес от вода и MeOH /60:40/, след което към разтвора се прибавя цезиев карбонат /48,9 g, 150 mmol/. Разтворителят се изпарява при понижено налягане и остатъчната вода се отстранява ацетотропно с бензол. Солта се разтваря в 1500 ml диметилформамид и дийодометан /40,2 g, 150 mmol/ се прибавя към така получения разтвор. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 дни при температура 60°C и в азотна атмосфера. Диметилформамидът се отстранява при понижено налягане и остатъкът се разтваря в етер /250 ml/ и се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /250 ml/ и вода /3 x 75 ml/, след което се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява, а остатъкът се пречиства през силикагел с хексан/етилацетат /7:3/, като елюент. Получават се 23,6 g /46%/ от продукта. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,1 (2 x CH<sub>2</sub>,s), 4,6 (2 x CH<sub>2</sub>,s), 5,9 (O-CH<sub>2</sub>-0, s) 7,35 (2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,m).

б/ Метилен дихидроксиацетат

Метилен дибензилоксиацетат /0,52 g, 1,5 mmol/ и паладий върху въглен /100 mg, 10%/ се прибавят към сух етанол /100 ml/. В реакционната смес се въвежда водород /1 атмосфера/ и след 16 h реакцията се завършва при 5 стайна температура, след което реакционната смес се филтрира, а разтворителят се изпарява при понижено налягане /0,01 mm жив.стълб/. Получава се 0,23 g /95%/ от продукта. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOH):  $\delta$  4,2 (CH<sub>2</sub>,s), 4,9 (OH), 5,9 (OCH<sub>2</sub>O,s). Този продукт може да бъде използван за получаване на полиестери с ди- или поли-киселини, както и да се получат полиуретани с изоцианати.

Пример 49. Хомополимеризация на метилен диенпоксипропионат 15

Безводен трет. бутилхидропероксид /3,3 ml, 3 M/ и бутиллитий /6,7 ml, 1,5 M/ се разтварят в 30 ml студен /-78°C/ тетраhydroфуран. Разтворът се разбърква в продължение на 5 min, след което към него се прибавя метиленакрилат /0,78 g, 5 mmol/. Реакцията се осъществява в азотна атмосфера с времетраене 1 h. Студената смес се филтрира през неутрален алуминиев оксид и след изпаряване се получава прозрачен полимер. Свойствата на разтворимост на продукта показват, че същият е наистина полимер.

Пример 50. Хомополимеризация на 1-акрилоилоксиетил 4-акрилоилоксибутил карбонат. 30

Полученият съгласно пример 4/л/ 348,2 mg /1,22 mmol/ 1-акрилоилоксиетил 4-акрилоилоксибутил карбонат се смесва с 1,7 mg /10,2  $\mu$ mol / азобисизобутиронитрил. След 2 h при 70°C мономерът се превръща в твърд продукт. 35 Този полимер е неразтворим, което показва, че неговата структура е плътно мрежеста.

Пример 51. Епоксисмола на основата на метилен бис/10,11-епоксиундецениоат/ и алифатен полиамин 40

Проба от метилен бис/10,11-епоксиундецениоат/, получен съгласно пример 47, се смесва с еквивалентно тегловно количество втвърдител на база алифатен полиамин /продаван в търговската мрежа/. Тази смес се втвърдява върху повърхността на стъклена плочка при температура 70°C. След 2 h от смесването се наблюдава втвърдяване и добро свързване на смолата.

Пример 52. Полимер на база 1,6-диизоцианатохексан и метилен ди/р-хидроксибензоат/ 50

Към разтвор на метилен ди/р-хидроксибензоат/, получен съгласно пример 4/о/ 1,588 g, 5,51 mmol/, в диметилформамид /15 ml/, в атмосфера на сух азот се прибавя 1,6-диизоцианатохексан /0,927 g, 5,51 mmol/. Реакционната смес се нагрява в продължение на 3 дни при 100°C, след което разтворителят се отстранява при понижено налягане при температура 50°C. След охлаждане до температура 20°C продуктът се превръща във вещество, подобно на каучук, което практически е неразтворимо в смес от хлороформ и диметилсулфоксид /1:1/, което показва образуването на полимер.

Пример 53. Характеристика на размера на полимерите, получени съгласно примерите 37,38,39 и 40.

Характеристиките се снемат на апарат на Malvern PS/MW 4700, като се използват клетки на Bissard. Всяка една проба се разрежда до получаването на непрозрачен разтвор. Преди анализа се темперира при 25°C. Използва се вода с вискозитет 0,891 сантипоаза. Параметрите са следните: слаба мощност = 70 mw, РМ-отвор = 200 m, ъгъл на разсейване = 90°, начин = ръчно, серийна конфигурация, време за анализ = 4 s, продължителност на експеримента = 90 s, начин за пресмятане = независим, грешката - минимизирана. За получаване на резултати за разпределение на масата се използва коефициентът за пречупване на частици = 1,45. Всяка проба се анализира трикратно.

Средната стойност на хидродинамичния диаметър на частиците /Дх/ и стандартното отклонение за разпределението /СО/ за всяка една проба са посочени в следната таблица. Експерименталните стойности СО са показани в скоби.

Таблица

Пример №	Дх, в nm	СО-разпределение, в nm
37	57,5 / $\pm$ 1,5/	11,2 / $\pm$ 1,7/
38	58,7 / $\pm$ 0,9/	12,1 / $\pm$ 1,3/
39	56,7 / $\pm$ 0,7/	16,6 / $\pm$ 1,2/
40	62,1 / $\pm$ 1,6/	14,0 / $\pm$ 2,6/

## Пример 54.

а/ Ензимно-катализирана хидролиза на акриламиден полимер, омержен с 2% акрилоилоксиметил 4-акрилоилоксибутил карбонат

Поотделно в два реакционни флакона се поставят по 432 mg проби от полимер, получен съгласно пример 12, и по 50 ml 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид /стерилен, продукт на Hydro Pharma /. В един от флаконите се прибавя и 1000  $\mu$ l естераза /Sigma, E-2138, 2530 U/.

Стойността на рН е 8,4 и във всеки един от флаконите се поддържа постоянна чрез прибавяне на 0,10 М натриева основа. Скоростта на хидролизата се изчислява, като се записва консумирането на натриевата основа. Установява се, че в продължение на 21 h скоростта на хидролизата на полимера с естераза е 8,5 пъти по-висока от тази на контролната проба без естераза.

б/ Ензимно-катализирана хидролиза на акриламиден полимер, омержен с 2% метилен диметакрилат, сравнена с хидролиза на контролен полиестер

Във флакон се прибавя 500 mg акриламиден полимер, омержен с 2% метилен диметакрилат, получен съгласно пример 5 /40 ml/ 0,16 М, рН 7,4/ фосфатен буфер и 800  $\mu$ l естераза /Sigma, E-2138, 2024 U/.

Във втори флакон като контрола се прибавя 50 mg акриламиден полимер, омержен с 2% етилен диметакрилат /получен съгласно пример 5/а/, но като се използва етилен диметакрилат вместо метилен диметакрилат/, 40 ml /0,16 М, рН 7,4/ фосфатен буфер 800  $\mu$ l естераза /Sigma, E-2138, 2024 U/.

рН на буфера за контролния полиестер намалява от 7,1 до 6,9 в продължение на 200 h, докато рН на буферния разтвор, съдържащ акриламиден полимер, омержен с метилен диметакрилат, намалява от 7,1 до 6,4 в продължение на 24 h, което показва, че киселите метаболитни процеси стават по-бързо при метиленовия диметакрилатен полимер, отколкото при контролния полиестер.

Пример 55. Полимер на база нишесте, омержено с метилен бис/10,11-епоксиундеканоат/

Към разтвор на метилен бис/10,11-епоксиундеканоат/, получен съгласно пример 47 /1,0 g, 2,6 mmol/, и нишесте /1,0 g/ в сух диметилсулфоксид /50 ml/ се прибавя титанов /IV/ изопропиоксид /1,11 g, 3,9 mmol/.

Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 h при температурата на околната среда. Прибавя се хлороформ/-стер /250 ml, 1:1/, маслообразното вещество се разтваря във вода и се екстрахира с хлороформ /2 x 50 ml/. Водната фаза се подлага на диализа или гелно филтриране, при което се получава полимерът.

Пример 56. Полимер на база декстран 70000, омержен с метилен бис/10,11-епоксиундеканоат/

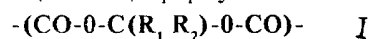
Към разтвор на метилен бис/10,11-епоксиундеканоат/, получен съгласно пример 47 /1,0 g, 2,6 mmol/, и декстран 7000 в сух диметилсулфоксид /50 ml/ се прибавя титанов /IV/ изопропанат/1,11 g, 3,9 mmol/. Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 h при температурата на околната среда. Прибавя се хлороформ, етер /250 ml, 1:1/, маслообразното вещество се разтваря във вода и се екстрахира с хлороформ /2 x 50 ml/. Водната фаза се подлага на диализа или гелно филтриране, при което се получава полимерът.

Пример 57. Полимер на база протеин, омержен с метилен бис/10,11-епоксиундеканоат/

Метилен бис /10,11-епоксиундеканоат/, получен съгласно пример 47 /1,0 g, 2,6 mmol/, се прибавя към разтвор на албумин от човешки серум /1,0 g/ в буфер /50 ml/. Реакционната смес се разбърква в продължение на цяла нощ при температурата на околната среда и се изпарява. Полимерът се промива няколко пъти с тетраhydroфуран и се суши при понижено налягане.

### Патентни претенции

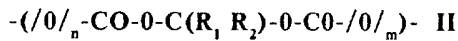
1. Полимери, съдържащи диестерни мономерни единици с обща формула



в която  $R_1$  и  $R_2$  поотделно и независимо един от друг означават водороден атом или свързана с въглерод едновалентна органична група или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват свързана с въглерод двувалентна органична група, при условие, че когато такива единици са свързани от двете страни на въглеродните атоми и полимерите са полиолефинови, тогава полимерите са биоразграждащи се и/или разбъбващи във вода, и/или са свързани с биологично

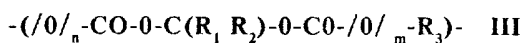
активно или диагностично вещество.

2. Полимери съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че съдържат диестерни мономерни единици с обща формула



в която  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имат значенията, посочени в обща формула I, а  $m$  и  $n$ , които могат да бъдат еднакви или различни, означават поотделно и независимо 0 или 1.

3. Полимери съгласно претенция 2, характеризиращи се с това, че съдържат мономерни единици с обща формула



в която  $m, n, \text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имат значенията, посочени в претенция 2, а  $\text{R}_3$  означава свързана с въглерод двувалентна органична група.

4. Полимери съгласно претенция 2 или 3, характеризиращи се с това, че  $n$  има стойност 0, а  $m$  има стойност 1.

5. Полимери съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризиращи се с това, че  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  поотделно и независимо означават водород или свързана с въглерод хидрокарбилна или хетероциклена група.

6. Полимери съгласно претенция 5, характеризиращи се с това, че  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  означават поотделно и независимо водород или алифатна група с до 10 въглеродни атома, циклоалкилна група с до 10 въглеродни атома, арилифатна група с до 20 въглеродни атома, арилна група с до 20 въглеродни атома или хетероциклена група с до 20 въглеродни атома и един или повече хетероатома, избрани от O, S и N, като групите могат да включват един или повече функционални заместители.

7. Полимери съгласно всяка от претенциите от 3 до 6, характеризиращи се с това, че  $\text{R}_3$  означава алкиленова или алкениленова група с до 20 въглеродни атома, циклоалкиленова група с до 10 въглеродни атома, аралкиленова група с до 20 въглеродни атома, ариленова група с до 20 въглеродни атома или хетероциклена група с до 20 въглеродни атома и един или повече хетероатома, избрани от O, S и N, като групите могат да включват функционални заместители и/или техните въглеродни вериги могат да бъдат прекъснати с един или повече хетероатоми.

8. Полимери съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, характеризиращи се с това, че диестерните единици са омрежени полимерни вериги.

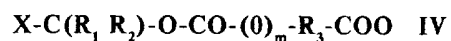
9. Полимери съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, характеризиращи се с това, че същите представляват блокови или присадени съполимери.

10. Полимери съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризиращи се с това, че същите се разграждат биологически.

11. Полимери съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризиращи се с това, че се използват при изработването на хирургически имплантанти, меки протези за тъкани, гъби, филми, превръзки за рани, еластични листови материали, контейнери и готови лекарствени форми за продължително освобождаване на лекарствени средства и химикали за селското стопанство, пластификатори.

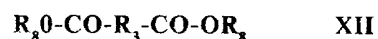
12. Метод за получаване на полимер съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

-Синтез на хомополимер, съдържащ единици с обща формула III, определена в претенция 3, като  $n$  има стойност 0, а  $m$  има стойности 0 или 1, чрез кондензационна полимеризация на съединение с обща формула



в която  $\text{R}_3$  означава метален йон, X означава подвижна група,  $m$  има стойности 0 или 1 и  $\text{R}_1, \text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  имат значенията, посочени в претенция 3;

-Синтез на хомополимер, съдържащ единици с обща формула III, определена в претенция 3, като  $m$  и  $n$  имат стойност 0, чрез кондензация на съединение с обща формула



в която  $\text{R}_8$  означава метален йон, така както е определено по-горе, а  $\text{R}_3$  има значенията, посочени в претенция 3, със съединение с обща формула

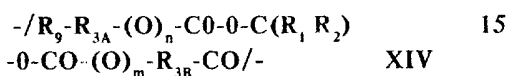


в която групите X, които могат да бъдат еднакви или различни, имат значенията, по-

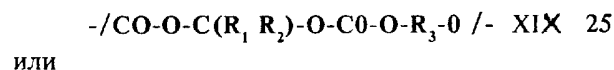
сочени по-горе, а  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, посочени в претенция 3;

-Кондензационна полимеризация на съединение с обща формула

$HR_9-R_{3A}-(O)_n-CO-O-C(R_1 R_2)-O-CO-$  5  
 $(O)_m-R_{3B}-COOH$ , в която  $R_1, R_2, m$  и  $n$  имат значенията, посочени в претенция 3,  $R_{3A}$  и  $R_{3B}$  имат значенията, посочени за  $R_3$  в претенция 3, и  $R_9$  означава 0 или  $NR_4$ , като  $R_4$  означава водороден атом, ацилна група или хидрокарбилна група, свързана с въглероден атом, при което се получава полимер с повтарящи се единици с обща формула

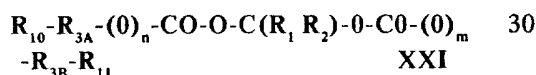


-Взаимодействие на съединение  $R_1-CO-R_2$ , като  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, посочени в претенция 3, незадължително съвместно със съединението  $HO-R_3-OH$ , като  $R_3$  има значенията, посочени в претенция 3, с фосген в присъствието на база, при което се получава продукт, съдържащ единици с обща формула



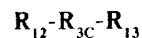
или

-Взаимодействие на съединение с обща формула



(в която  $R_1, R_2, R_{3A}, R_{3B}, m$  и  $n$  имат значенията, посочени по-горе и  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , които могат да бъдат еднакви или различни, не-

задължително съвместно с групите  $R_{3A}$  и  $R_{3B}$ , към които те могат да бъдат прикрепени, са реактивни функционални групи) с двуфункционално съединение с обща формула



в която  $R_{3C}$  означава група, която има значенията, определени за  $R_3$  в претенция 3,  $R_{12}$  и  $R_{13}$ , които могат да бъдат еднакви или различни, са реактивоспособни функционални групи, които могат да взаимодействат с  $R_{10}$  и  $R_{11}$ , при което се получава полимер съгласно изобретението, или  $R_{12}$  и  $R_{13}$  поотделно или заедно образуват полимеризираща се група или групи, които могат да взаимодействат с  $R_{10}$  и  $R_{11}$ .

Литература

1. T.H.Barrows, *Clinical Materials* 1 (1986), pp. 233-257.
2. US 4,180,646.
3. US 2,341,334.
4. DD 95 108.
5. DE 1,104,700.
6. US 2,839,572.
7. Kimura H., *J.Osaka Univ. Dent. Sch.* 20 (1980), pp. 43-49.
8. FR 2,119,697.
9. Arbutova A. et al., *Zh.Obshch.Khim.* 26 (1956), pp.1275-1277.
10. EP 0 052 946.
11. US 3,293,220.
12. EP 0 003 905.
13. EP 0 091 453.
14. EP 0 010 986.
15. EP 0 106 873.
16. R.V.Lauffer, *Chem.Rev.* 87 (1987), pp. 901-927.

Издание на Патентното ведомство на Република България

София - 1113, бул. "Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: В.Алтаванова

Пор. 38441

Тираж: 40 СК