

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 962995 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 962995

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C08G 63/83  
C08G 63/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.01.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.07.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.07.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 13.01.1995 PCT/US1995/000583  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.01.1994 US 189015 18.11.1994 US 341808

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •The Procter & Gamble Company**, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Schechtman, Lee Arnold**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Kemper, Joseph Jay**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**beta-substituoitujen beta-propiolaktonien polymerointi initioituna alk yylisinkkialkoksiedeilla**

**Polymerisering av beta-substituerade beta-propiolaktoner initierad med alkylzinkalkoxider**

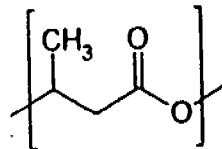
**$\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktonien polymerointi initioituna alkyylisinkkialkoksidoilla**

**Teknillinen alue**

5 Tämä keksintö koskee menetelmää  $\beta$ -laktonien polymeroimiseksi organometallisen initiaattorin läsnä ollessa. Erityisemmin tämä keksintö koskee menetelmää ainakin yhden  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polymeroimiseksi alkyylisinkkialkoksidin läsnä ollessa.

10 **Tausta**

Laaja valikoima bakteereja valmistaa  $\beta$ -substituoituja  $\beta$ -propiolaktonipolymeerejä toimimaan sekä energian että hiilen lähteinä. Kenties parhaiten tunnettu näistä bakteereiden tuottamista polyestereistä on poly- $\beta$ -hydroksibutyraatti (PHB), jolle on tunnusomainen rakenne, jossa on toistuva yksikkö jonka kaava on



Bakteereiden tuottama poly- $\beta$ -hydroksibutyraatin muoto on erittäin kiteistä, optisesti aktiivista ja täydellisen isotaktista polyesteriä.

25  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -laktonien renkaanavauspolymeeri organometallisten katalyyttien läsnä ollessa  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktonipolymeerien tuottamiseksi on tunnettua. Alkyylialumiini-vesi-pohjaisia polymerointi-initiaattoreita tai -katalyyttejä ovat kuvanneet Benvenuti ja Lenz US-patentissa 5 023 316 ja muut (ks. esim. Agostini, D.E., Lando, J.B.; Shelton, J.R., J. POLYM. SCI., PART A-1, 1971, 9[A], 2775 - 2587 ja 2789 - 2799; Gross, R.A.; Zhang, Y.; Konrad, G.; Lenz, R.W., MACROMOLECULES, 1988, 21, 2657 - 2668).  $\beta$ -butyrolaktonin polymerointia alumiini-porfyyriineillä ovat kuvanneet Aida, T.; Maekawa, S.A. ja Inoue, S., MACROMOLECULES, 1988, 21, 1195 - 1202. Organo-

35

tinayhdisteistä johdettujen polymerointi-initiaattoreiden käyttöä ovat kuvanneet Kemnizer, J.E.; McCarthy, S.P.; Gross, R.A., MACROMOLECULES 1993, 26, 1221 - 1229 ja Hori, Y.; Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, A.; Nishishita, T., MACROMOLECULES 1993, 26, 5533 - 5534. Organosinkki-vesi-pohjaisten initiaattoreiden käyttöä  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -laktonien polymeroinnissa ovat kuvanneet Zhang, Y.; Gross, R.A.; ja Lenz, R.W., MACROMOLECULES 1990, 23, 3206 - 32-12 ja Tanahashi, N; Doi, Y, MACROMOLECULES 1991, 24, 5732 - 5733. Le Borgne, A. ja Spassky, N., POLYMER 1989, 30, 2312 - 2319, kuvaavat kiraalisen alkyylisinkki-alkoksidi-initiaattorin käyttöä raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin polymeroinnissa. Kungai, Y., ja Doi, Y., J. ENVIRON. POLYM. DEGRADN., 1993, 1, 81 - 87, kuvaavat sinkki-vesi-polymeerisen alkoholi-initiaattorin käyttöä tämän saman monomeerin polymerointiin.

Kunkin edellä mainituista järjestelmistä  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktonien polymeroimiseksi polyesteereiksi haittapuolena on se, että kukin järjestelmä, joko vaatii pitkät reaktioajat, tuottaa matalan polymeerisaanon, rajoittuu matalan moolimassan polyesterituotteisiin, tuottaa leveät moolimassajakautumat, tuottaa seoksia isotaktisesta, ataktisesta ja/tai syndiotaktisesta polymeeristä, tai yhdistelmät näistä haittapuolista.

Edellä mainituista alkyylialumiini-vesi-järjestelmistä käytetään yleisesti nimitystä "aluminoksaani"-katalyytit tai -initiaattorit.  $\beta$ -substituoiduista  $\beta$ -propiolaktonista tuotetun polyesterin saanto näitä initiaattoreita käytettäessä on yleensä alueella 20 - 60 % raakasaantoa 7 - 14 vuorokauden jälkeen, ja tuotteella on moolimassajakautuma tai polydispersiteetti, painokeskimääräinen moolimassa ( $M_w$ ) jaettuna lukukeskimääräisellä moolimassalla ( $M_n$ ), noin 15 (ks. Gross, R.A.; Zhang, Y.; Konrad, G.; Lenz, R.W., MACROMOLECULES, 1988, 21, 2657-2668). Alumiiniporfyyriini-initiaattoreiden käyttö (ks. Aida, T.;

Maekawa, S.A. ja Inoue, S., MACROMOLECULES, 1988, 21, 1195 - 1202) tuottaa poly- $\beta$ -butyrolaktonia  $\beta$ -butyrolaktonista olennaiselta osin kvantitatiivisilla saannoilla ja erittäin kapealla polydispersiteetillä (1,08 - 1,16), mutta polyesterin korkeimmat ilmoitetut moolimassat ovat alle 10 000 ja tarvittavat reaktioajat ovat 5 - 20 vuorokautta.

Distannoksaani-initiaattoreiden käyttö (ks. Hori, Y.; Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, A.; Nishishita, T., MACROMOLECULES 1993, 26, 5533 - 5534) on käyttökelpoista raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin, [S]- $\beta$ -butyrolaktonin tai [R]- $\beta$ -butyrolaktonin polymeroimiseksi korkean moolimassan polymeeriksi ( $M_w > 100\ 000$ ) lähes kvantitatiivisella saannolla 4 tunnissa 100 °C:ssa. Näin tuotetun poly- $\beta$ -butyrolaktonin polydispersiteetti on tyypillisesti 1,7 - 2,7. Syndiotaktista poly- $\beta$ -butyrolaktonia muodostuu, kun käytetään tributyylitinametoksidia initioimaan raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin polymerointia (ks. Kemnizer, J.E.; McCarthy, S.P.; Gross, R.A., MACROMOLECULES 1993, 26, 1221 - 1229). Polyesterin saannot ovat 24 - 69 % 13 - 18 vuorokauden jälkeen ja moolimassat alle 10 000 ja polydispersiteetit ovat tyypillisesti 1,04 - 1,12.

$\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktonien polymerointi dialkyylisinkki-vesi-initiaattoreilla vaatii 5 - 7 vuorokautta (ks. Zhang, Y.; Gross, R.A.; ja Lenz, R.W., MACROMOLECULES 1990, 23, 3206 - 3212 ja Tanahashi, N; Doi, Y, MACROMOLECULES 1991, 24, 5732 - 5733). Polymeerin saannot ovat yleensä 57 - 84 %, mutta ne voivat saavuttaa 100 % raseemisella  $\beta$ -butyrolaktonilla. Polyesterin moolimassoja on ilmoitettu 50 000 saakka, polydispersiteettien tyypillisesti ollessa välillä 1,1 - 1,5. Valitettavasti initiaattorin luonnetta ei ole määritelty tarkasti ja todellinen käytetty monomeeri-initiaattorisuhde on vaikea määrittää.

Dietyylisinkki-[R]-(-)-3,3-dimetyyli-1,2-butaanidiolin käyttäminen raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin polymeroin-

tiin tuottaa polyesteriä, jolla on kohonnut isotaktisuus (ks. Le Borgne, A. ja Spassky, N., POLYMER 1989, 30, 2312 - 2319). Reaktion ajat ovat lyhyitä, 2,5 - 15 h, ja saanto voi olla niinkin korkea kuin 84 %. Tuotteen moolimassa, erityisesti korkeamman saannon reaktiossa, on kuitenkin erittäin matala (< 3 000).

Muiden laktoneiden kuin  $\beta$ -propiolaktoneiden renkaanavauspolymerointi alkyylisinkkialkoksidoilla on tunnettua.  $\epsilon$ -kaprolaktonin ja laktidien polymerointi on esitetty kirjallisuudessa (ks. Barakat, I.; DuBois, Ph.; Jerome, R.; ja Teyssie, Ph., MACROMOLECULES 1991, 24, 6542 - 6545). Erityisesti etyyllisinkki-isopropoksidin käyttö on esitetty polymeroitaessa  $\epsilon$ -kaprolaktonia ja L,L-laktidia (ks. Bero, M.; Kasperczyk, J.; ja Adamus, G., MACROMOL. CHEM. 1993, 194, 907 - 912 ja 913 - 925). Näiden kopolyestereiden moolimassat ovat yli 100 000 polydispersiteetillä 1,4, ja saannot ovat alueella 60 - 89 %. Nämä polymeroinnit vaativat 2,5 - 21 vuorokautta lämpötiloissa välillä 50 - 100 °C. Näissä tutkimuksissa havaittiin myös, että yli 50 °C:ssa sinkki-initiaattorit ovat myös tehokkaita transesteröintikatalyyttejä.

Kiraalisen dioli-etyyllisinkki-initiaattorin käyttöä on kuvattu raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin polymeroinnissa, kuten edellä esitettiin (Le Borgne, A. ja Spassky, N., POLYMER 1989, 30, 2312 - 2319).

Aiemmat yritykset  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktoneiden polymeroimiseksi erilaisten initiaattoreiden läsnä ollessa ovat yleensä tuottaneet tuloksena optimia pienemmät tuotteen saannot ja pitkät reaktioajat.

Edellä esitettyyn perustuen on olemassa tarve tuottaa menetelmä  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktoneiden polymeroimiseksi sellaisen initiaattorin läsnä ollessa, joka tuottaa paremman halutun polymeerin saannon ja/tai parantuneen reaktioajan.

### Yhteenveto

Tämä keksintö koskee menetelmää polyesterin valmistamiseksi, koostuen ainakin yhden  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polymeroimisesta initioivan määrän alkyyli-  
5 sinkkialkoksidia läsnä ollessa massapolymerointina tai liuoksessa sellaisen reaktioajan ja sellaisessa lämpötilassa, jotka ovat riittävät mainitun polyesterin muodostumiseksi.

### Yksityiskohtainen kuvaus

10 Tässä käytettynä "alkyyli" tarkoittaa tyydyttynyttä hiilipitoista ketjua, joka voi olla suora tai haaroittunut; ja substituoitu (mono- tai poly-) tai substituimatton.

15 Tässä käytettynä "aryyli" tarkoittaa aromaattia; substituoitua (mono- tai poly-) tai substituimatonta, edullisesti substituimatonta. Edullisia aryylejä ovat fenyyli ja naftyyli; edullisempi on fenyyli.

Tässä käytettynä "aralkyyli" tarkoittaa alkyyliä, joka on substituoitu aryylillä (esim. bentsyyllillä).

20 Tässä käytettynä "alkaryyli" tarkoittaa aryyliä, joka on substituoitu alkyyllillä (esim. 4-metyylifenyyli).

25 Tässä käytettynä "alkenylyli" tarkoittaa hiilipitoista ketjua, joka voi olla monotyydyttymätön (eli ketjussa on yksi kaksoissidos) tai polytyydyttymätön (eli ketjussa on kaksi tai useampia kaksoissidoksia); suora tai haaroittunut; ja substituoitu (mono- tai poly-) tai substituimatton.

Tässä käytettynä "sykloalkyyli" tarkoittaa syklistä alkyyliä (esim. sykloheksyyli).

30 Tässä käytettynä "koostuu" tarkoittaa, että muita vaihteita ja muita ainesosia, jotka eivät vaikuta lopputulokseen, voidaan lisätä. Tämä termi sisältää termit "muodostuu" ja "muodostuu olennaiselta osin".

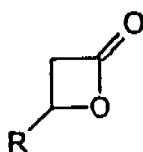
35 Tässä käytettynä "initiaattori" tarkoittaa ainetta, jota käytetään monomeerin polymeroitumisen aloittamiseen.

Tässä käytettynä "initioiva määrä" tarkoittaa riittävä määrä initiaattoria aiheuttamaan polymerointiin tarvittava kemiallinen reaktio. Edullisessa suoritusmuodossa initioiva määrä tämän keksinnön mukaista initiaattoria tämän keksinnön mukaisen polymerointireaktion suorittamiseksi on välillä noin 0,005 mol-% - noin 1 mol-%; edullisemmin noin 0,01 mol-% - noin 0,5 mol-%.

Tässä käytettynä "massapolymerointi" tarkoittaa polymerointiin ilman lisättyä liuotinta.

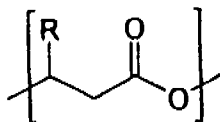
Tämä keksintö vastaa tarpeeseen parannetusta menetelmästä  $\beta$ -substituoitujen  $\beta$ -propiolaktonipolymeerien valmistamiseksi. Tämä keksintö koskee menetelmää polyesterin valmistamiseksi, käsittäen ainakin yhden  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polymeroimisen initioivan määrän alkyylisinkkialkoksidia läsnä ollessa massapolymerointina tai liuoksessa sellaisen reaktioajan ja sellaisessa lämpötilassa, jotka ovat riittävät tuottamaan mainitun polyesterin.

$\beta$ -propiolaktoni on substituoitu  $\beta$ -asemaan millä tahansa tavanomaisella ei-häiritsevällä substituentilla. Sopivia substituentteja ovat orgaaniset jäämät, halogeenit, nitro ja vastaavat. Sopivia orgaanisia jäämiä ovat hiilivetyjäämät, joko substituoidut tai substituomattomat, sopivia substituentteja tällaiselle substituoiduille hiilivetyjäämille ovat halogeenit ja nitro, happi- tai rikkiptoiset orgaaniset jäämät kuten eetterijäämä tai karboalkoksiryhmä (-COOR'), jossa R' on alkyyli. Sopivia hiilivetyjäämiä ovat alkyyli, alkenyyli, aryyli, aralkyyli, alkyryyli ja sykloalkyyli. Substituentit, jotka sisältävät korkeintaan 19 hiiliatomia, erityisesti hiilivetysubstituentit, ovat edullisia.  $\beta$ -substituoituja  $\beta$ -propiolaktonia esittää rakennekaava:



jossa R on ei-häiritsevä substituentti.  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polyesterissä, joka on tuotettu kyseisellä menetelmällä on toistuva yksikkö, jonka kaava on:

5



jossa R on ei-häiritsevä substituentti.

Tässä kuvatulla menetelmällä valmistetut polyestereit ovat käyttökelpoisia biohajoavina ja yleisesti termoplastisina materiaaleina, esimerkiksi bioyhteesopivina materiaaleina lääketieteellisissä sovelluksissa ja lääkeaineiden annostelujärjestelmissä lääkeaineiden vapauttamisessa kontrolloidusti kehoon. Tässä kuvatulla menetelmällä muodostetuilla biohajoavilla polyestereillä on edullisesti pääasiassa [R]-konfiguraatio.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä käsittää ainakin yhden  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polymeroimisen initioivan määrän yksinkertaista alkyylisinkkialkoksidia läsnä ollessa massapolymerointina tai  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin (-laktonien) ja initiaattorin liuottimessa sellaisen ajan ja sellaisessa lämpötilassa, jotka ovat riittävät polyesterin muodostumiseksi.

Tässä keksinnössä käyttökelpoinen alkyylisinkkialkoksidi-initiaattori on tunnettu. Initiaattorin rakenteella on kaava:



jossa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat kumpikin erikseen  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ -,  $C_7$ -,  $C_8$ -,  $C_9$ - tai  $C_{10}$ -alkyylijä.

Tämän keksinnön edullisessa suoritusmuodossa initiaattori on ei-kiraalinen alkyylisinkkialkoksidi; edullisemmin initiaattori on etyylisinkki-isopropoksidi, metyyllisinkki-isopropoksidi, etyylisinkkietoksidi tai etyyli-

sinkkimetoksidi; vielä edullisemmin etyyllisinkki-isopropoksidi.

5 Kun polymerointi suoritetaan initiaattorin ja  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin (-laktonien) liuottimes-  
sa, on liuotin edullisesti aryylihiilivety, joka sisältää  
noin 6 - noin 15 hiiltä tai alkyylihiilivety, joka sisäl-  
tää noin 5 - noin 18 hiiltä; edullisemmin tolueeni tai  
ksyleeni.

10 Samalla tavalla kuin on kuvattu useissa julkaisuis-  
sa (ks. Le Borgne, A. ja Spassky, N., POLYMER 1989, 30,  
2312 - 2319; Barakat, I.; DuBois, Ph.; Jerome, R.; ja  
Teyssie, Ph., MACROMOLECULES 1991, 24, 6542 - 6545 tai  
Herold, R.J.; Aggarwal, S.L.; ja Neff, V., CANADIAN J.  
15 CHEM., 1963, 41, 1368 - 1380), initiaattori alkyylisinkki-  
alkoksidi valmistetaan lisäämällä hitaasti alkoholia dial-  
kyylisinkin liuokseen alifaattisessa hiilivetyliuottimessa  
kuten heksaanissa tai aromaattisissa hiilivedyissä kuten  
tolueenissa. Sitten initiaattoriliuos voidaan käyttää suo-  
raan tai initiaattori voidaan eristää liuottimesta kiinto-  
20 aineena.

Kaikki tässä kuvatut initiaattorien valmistukset  
suoritettiin lasitarvikkeissa, jotka oli liekkikuivattu  
samalla huuhdellen niitä argonilla ja lopuksi ne pidettiin  
positiivisen argonpaineen alaisena. Initiaattoriliuosten  
25 siirrot suoritettiin joko lasiputkilla tai ruiskuilla, ar-  
gonkaasun alaisena. Initiaattorijauheiden siirrot suori-  
tettiin kuivakaapissa inertin kaasun alaisena. Initiaatto-  
rin valmistusta varten käytetty alkoholi kuivattiin tyy-  
pillisesti palautusjäähdytyskeitolle natriummetallin yllä,  
30 mitä seurasi tislauksen alaisena. Initiaattorin  
valmistuksessa käytetty dietyylisinkki saatiin liuoksena  
hiilivetyliuottimessa, heksaanissa tai tolueenissa, ja si-  
tä käytettiin tässä liuottimessa.

35 Kussakin seuraavista esimerkeistä käytettiin poly-  
meerin valmistukseen seuraavaa perusmenettelyä, ellei toi-

sin ole huomautettu. Polymeroinnissa käytettävät ampullit korkitettiin septumilla ja liekkikuivattiin samalla huuhdellen niitä argonilla. Kaikki ampulleihin lisätyt reagenssit siirrettiin ruiskulla argonkaasun alaisina. Kaikki

5  $\beta$ -substituoidut  $\beta$ -propiolaktonimonomeerit kuivattiin ennen käyttöä useilla tislauksilla kalsiumhydridin yltä alipaineessa. Enantiomeerisesti puhdasta [S]- $\beta$ -butyrolaktonia syntetisoitiin Seebachin menetelmällä (ks. Müller, J.-M.; Seebach, D., ANGEW. CHEM. INT. ED. ENGL., 1993, 32, 477 -

10 502; Breitschuh, R.; Seebach, D., CHIMIA 1990, 44, 216 - 218; Züger, M.; Seebach, D., HELV. CHIM., 1982, 49, 495 - 503; ja Griesbeck, A.; Seebach, D., HELV. CHIM., 1982, 70, 1320 - 1325). [R]- $\beta$ -butyrolaktonia voidaan saada aikaan useilla julkaistuilla menetelmillä (ks. Pommier, A.; Pons, J.-M., Synthesis 1993, (5), 441 - 459; Ohta, T.; Miyake, T.; Takaya, H., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 1725 -

15 26). Monomeeri puhdistettiin fraktionaalisisilla ja pyörivän kaistan tislauksilla alipaineen alaisena ennen tislausta kalsiumhydridiltä. Oikeaa monomeeriä siirrettiin ampulli-

20 liin. Mikäli käytettiin liuotinta, se lisättiin ampulliin ja sitten lisättiin initiaattori. Polymerointireaktiot ampulleissa suoritettiin kuten on esitetty välillä 20 - 100 °C ajanjaksoina, jotka vaihtelivat välillä 3 tuntia - 10 päivää, edullisemmin noin 3 tuntia - noin 4 päivää, ho-

25 mopolymeroinneilla ja kopolymeroinneilla. Raakatuotteet olivat kirkkaita, värittömiä viskooseja nesteitä tai valkoisia kiintoaineita riippuen siitä käytettiinkö raseemisia vai enantiomeerisesti rikastettuja monomeerejä. Ampullit avattiin polymerointireaktiojaksojen lopussa ja bulk-

30 kireaktion tuotteet kerättiin kloroformiin ja otettiin talteen saostamalla eetteri-heksaani (3:1) seoksesta. Polymeeri kuivattiin alipaineessa.

Riippuen monomeerin lähteestä ja monomeerin halutusta moolimassasta, saatetaan haluta ottaa lisäaskeleita

35 monomeerin puhdistamiseksi edelleen. Esimerkiksi raseemis-

ta  $\beta$ -butyrolaktonia voidaan puhdistaa lisää seuraavalla tavalla. Raseeminen  $\beta$ -butyrolaktoni tislataan useita kertoja  $\text{CaH}_2$ :lta alennetussa paineessa lopullisen tislauksen tapahtuessa neutraalille alumiinioksidille (aktiivisuus I), jota on liekitetty alipaineessa ennen tislausta, ja monomeeriä säilytetään tämän alumiinioksidin yllä. Juuri ennen polymerointia, riippuen siitä tapahtuuko polymerointi massapolymerointina vai liuoksessa, joko pelkkää monomeeriä tai monomeerin liuosta syötetään läpi alumiinioksidikolonista kuivan argonin alaisena suoraan polymerointiasiaan.

Enantiomeerisesti rikastettua monomeeriä (eli [R]- $\beta$ -butyrolaktonia tai [S]- $\beta$ -butyrolaktonia) voidaan puhdistaa edelleen seuraavalla tavalla. Monomeeri tislataan  $\text{CaH}_2$ :lta. Sitten se kromatografoidaan neutraalista alumiinioksidista (aktiivisuus I) käyttäen eluenttina pentaania. Fraktioiden puhtaus analysoitiin kaasukromatografilla ja keskimmäiset jakeet yhdistettiin ja tislattiin  $\text{CaH}_2$ :lta alumiinioksidille, varastoitiin alumiinioksidilla ja syötettiin läpi alumiinioksidikolonista kuten edellä kuvattiin raseemiselle monomeerille.

Valituille näytteille on esitetty moolimassat ja sulamislämpötila ( $T_m$ ). Sulamislämpötilat määritettiin differentiaalipyyhkäisykalorimetrialla (DSC). Moolimassan määritykset tehtiin geelipermeaatiokromatografialla (GPC) ja moolimassat on ilmoitettu lukukeskimääräisinä ( $M_n$ ) ja painokeskimääräisinä ( $M_w$ ) moolimassoina. Polydispersiteetit tai  $M_w$ :n suhde  $M_n$ :aan on myös ilmoitettu.  $^1\text{H}$ - ja  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrit saatiin useista tuotteista auttamaan rakenteiden määrityksessä mittaamalla stereosäännöllisyys- ja taktisuusvaikutukset tuotetuista polymeereistä. Kopolymeerien tapauksessa  $^1\text{H}$ -NMR-spektri on hyödyllinen kopolymeeri-koostumusten määrittämisessä. Eri tuotteiden saannot on myös ilmoitettu taulukoissa, jotka on esitetty esimerkkien jälkeen.

Kaikki taulukoissa esitetyt moolimassatulokset on saatu GPC:llä käyttäen kolmea lineaarista 5  $\mu$ m:n joko Phenogel- tai Ultrastyragel-kolonnia (yksi 50 x 7,8 mm ja kaksi 300 x 7,8 mm) sarjassa. Käytettiin taitekerroindetektoria. Näytteet valmistettiin 0,2-%:siksi  $\text{CHCl}_3$ :een, joka oli myös liikkuva faasi (1,00 ml/min). Kalibrointi suoritettiin kapeilla polystyreenistandardeilla ja tulokset analysoitiin käyttäen Waters Expert Ease-ohjelmistoa. NMR-spektrit tallennettiin joko General Electric QE-300- tai Bruker AC-300-laitteella (300 MHz:lla  $^1\text{H}$ -spektrien tapauksessa) deuteriokloroformissa. Kemialliset siirtymät on ilmoitettu ppm:inä sisäisestä TMS-standardista.  $^{13}\text{C}$ -NMR-määritykset tallennettiin 75,4 MHz:llä. Kaikki spektrit ajettiin 25 - 30 °C:ssa ja  $\text{CDCl}_3$ :a ja tetrametyylisilaania (TMS) käytettiin vastaavasti sisäisinä standardeina  $^{13}\text{C}$ - ja  $^1\text{H}$ -spektreissä.

Sulamislämpötilat ( $T_m$ ) polymeerinäytteille määritettiin Mettler T3000-järjestelmällä ja tulokset käsiteltiin Mettler GraphWare TA72-ohjelmistolla. Näytettä lämmitettiin 10 °C/min. Sulamislämpötila ( $T_m$ ) ilmoitetaan pikin maksimina, ja lasiutumislämpötila ( $T_g$ ) ilmoitetaan siirtymän keskikohtana.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa käyttäen monomeerinä (monomeereinä) yhtä  $\beta$ -substituoitua  $\beta$ -propiolaktonia homopolymeerin valmistamiseksi tai seosta erilaisista  $\beta$ -substituoiduista  $\beta$ -propiolaktoneista kopolymerin valmistamiseksi. Sinkin moolisuhde monomeereihin alkuperäisessä reaktioliuoksessa on alueella 0,00005 - 0,05, edullisemmin välillä 0,0005 - 0,01. Tuotteen saanto yleensä kasvaa kun reaktioseoksessa on suuremmat määrät initiaattoria. Monomeerin lähtöpitoisuus liuotuksessa voi vaihdella laajalti. Noin samanlaisten tilavuuksien liuotinta ja monomeeriä käyttäminen on sopivaa, mutta liuotin, lukuunottamatta sitä, joka mahdollisesti syötetään initiaattorin kanssa, ei ole välttämätöntä.

Reaktiolämpötila on edullisesti alueella 20 - 80 °C, edullisemmin välillä noin 40 - noin 80 °C, edullisemmin noin 45 - noin 60 °C. Haluttaessa lyhyempi reaktio-  
 5 aika on lämpötila edullisesti noin 70 - noin 80 °C, edullisemmin noin 75 °C. Reaktioaika on tyyppillisesti alueella 17 - 48 tuntia sekä homopolymerointi- että kopolymerointireaktioille. Aika voi kuitenkin olla niinkin lyhyt kuin 3 tuntia ja niinkin pitkä kuin 10 vuorokautta tai pitempi.

Kussakin esimerkeistä 1 - 6 ja 10, käytetty monomeeri on raseeminen [R,S]- $\beta$ -butyrolaktoni (BL) ja initiaattori on etyyllisinkki-isopropoksidi, jota käytetään ilmoitettu määrä. Esimerkeissä 7 ja 8 käytettiin [S]- $\beta$ -butyrolaktonia. Esimerkki 9 on [S]- $\beta$ -butyrolaktonin ja [S]- $\beta$ -pentyyli- $\beta$ -propiolaktonin kopolymerointi. Esimerkissä 11 käytettiin [R]- $\beta$ -butyrolaktonia. Esimerkki 12 on [R]- $\beta$ -butyrolaktonin ja [R]- $\beta$ -pentadekyyli- $\beta$ -propiolaktonin kopolymerointi. Reaktio suoritettiin massapolymerointina ilman liuotinta, lukuunottamatta sitä pientä määrää, joka lisättiin initiaattorin kanssa, tai liuoksessa.

#### 20 Esimerkki 1

Uunikuivattuun ja sen jälkeen liekitettyyn, kuivala argonilla huuhdeltuun pyrex-putkeen (16 x 150 mm), joka oli korkitettu septumilla, panostettiin ruiskulla 9,77 g (114 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia. Etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (205  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,225 mmol) lisättiin ruiskulla. Reaktion annettiin edetä 50 °C:ssa 40 tunnin ajan. Tuote, kumi, jäähdytettiin ja liuotettiin CHCl<sub>3</sub>:iin ja otettiin talteen saostamalla voimakkaasti sekoitetussa eetteri-heksaaniseoksessa (3:1 v/v). Tuloksena oleva kumi erotettiin suodattamalla tai yksinkertaisesti dekantoimalla neste laskeutuksen jälkeen, ja kuivattiin alipaineessa huoneen lämpötilassa.

#### Esimerkki 2

Seurattiin esimerkissä 1 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 5,72 g (66,5 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolakto-

nia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (180  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,198 mmol). Polymerointi suoritettiin 50 °C:ssa 17 tunnin ajan.

**Esimerkki 3**

5 Seurattiin esimerkissä 1 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 10,67 g (124,1 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (335  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,369 mmol). Polymerointi suoritettiin 20 °C:ssa 46 tunnin ajan.

10 **Esimerkki 4**

Seurattiin esimerkissä 1 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 7,76 g (90,2 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (406  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,447 mmol). Polymerointi suoritettiin 15 50 °C:ssa 17 tunnin ajan.

**Esimerkki 5**

Seurattiin esimerkissä 1 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 10,25 g (119 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (536  $\mu$ l 20 1,1 M liuosta, 0,590 mmol). Polymerointi suoritettiin 20 °C:ssa 46 tunnin ajan.

**Esimerkki 6**

Seurattiin esimerkissä 1 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 4,84 g (56,3 mmol) raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (501  $\mu$ l 25 1,1 M liuosta, 0,551 mmol). Polymerointi suoritettiin 50 °C:ssa 17 tunnin ajan.

**Esimerkki 7**

30 Uunikuivattuun ja sen jälkeen liekitettyyn, kuivala argonilla huuhdeltuun pyrex-putkeen (16 x 150 mm), joka oli korkitettu septumilla, panostettiin ruiskulla 2,39 g (27,8 mmol) [S]- $\beta$ -butyrolaktonia. Etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (51  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,056 mmol) lisättiin ruiskulla. Reaktion annettiin edetä 50 °C:ssa 21 tunnin ajan. Tämän ajan kuluessa neste putkessa oli kiintey-

35

tynyt valkoiseksi massaksi. Tämä kiintoaine liuotettiin  $\text{CHCl}_3$ :iin ja otettiin talteen saostamalla voimakkaasti sekoitetussa eetteri-heksaaniseoksessa (3:1 v/v). Tuloksena oleva kiintoaine erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa huoneen lämpötilassa (2,02 g).

#### Esimerkki 8

Seurattiin esimerkissä 7 kuvattua perusmenettelytapaa käyttäen 2,09 g (24,3 mmol) [S]- $\beta$ -butyrolaktonia ja etyyllisinkki-isopropoksidia tolueenissa (109  $\mu\text{l}$  1,1 M liuosta, 0,12 mmol). Polymerointi suoritettiin 20 °C:ssa 48 tunnin ajan.

#### Esimerkki 9

Kopolymeeri [S]- $\beta$ -butyrolaktonista ja [S]- $\beta$ -pentyyli- $\beta$ -propiolaktonista valmistettiin kuten homopolymeerille kuvattiin, käyttäen 2,07 g (24,0 mmol)  $\beta$ -butyrolaktonia ja 0,187 g (1,32 mmol)  $\beta$ -pentyyli- $\beta$ -propiolaktonia etyyllisinkki-isopropoksidin kanssa (114  $\mu\text{l}$ , 1,1 M liuos, 0,13 mmol) 20 °C:ssa 93 tunnin ajan.

#### Esimerkki 10

Homopolymeeri raseemisesta  $\beta$ -butyrolaktonista valmistettiin seuraavasti. Raseemista  $\beta$ -butyrolaktonia (12,9 g tislattuna  $\text{CaH}_2$ :lta ja varastoitu neutraalilla alumiinioksidilla) sekoitettiin tolueeniin (79,0 g tislattuna natriummetallilta) kuivassa, septumilla suljetussa kolvis-  
sa. Seos siirrettiin lasiputkella liekitettyyn, argonilla huuhdeltuun alumiinioksidikolonnein ja sitten suoraan reaktiokolviin kolonnin ruiskuneulakärjestä sen jälkeen kun ensimmäiset usea millilitra kolonnista ulos tulevaa liuosta oli heitetty pois. Monomeeriliuos (79,5 g liuosta, 11,2 g monomeeriä, 0,13 mol) initioitiin etyyllisinkki-isopropoksidilla tolueenissa (24  $\mu\text{l}$  1,1 M liuosta, 0,026 mmol). Reaktion annettiin edetä 75 °C:ssa 64 tunnin ajan. Sitten liuos laimennettiin  $\text{CHCl}_3$ :lla ja tuote otettiin talteen ja kuivattiin kuten esimerkissä 1 kuvattiin.

**Esimerkki 11**

Homopolymeeri [R]- $\beta$ -butyrolaktonista valmistettiin seuraavasti. Uunikuivattuun ja sen jälkeen liekitettyyn, kuivalla argonilla huuhdeltuun pyrex-putkeen (16 x 150 mm), joka oli korkitettu septumilla, panostettiin alumiinioksidikolonnin (neutraali, aktiivisuus I) läpi 5,21 g (60,5 mmol) [R]- $\beta$ -butyrolaktonia. Etyylisinkki-isopropoksidia tolueenissa (33  $\mu$ l 1,1 M liuosta, 0,036 mmol) lisättiin ruiskulla. Reaktioon annettiin edetä 75 °C:ssa 24 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin ja erotettiin kuten esimerkissä 7 kuvattiin.

**Esimerkki 12**

Kopolymeeri [R]- $\beta$ -butyrolaktonista ja [R]- $\beta$ -penta-dekyyli- $\beta$ -propiolaktonista valmistettiin kuten kuvattiin ataktiselle homopolymeerille esimerkissä 10, käyttäen monomeeriseosta, joka syötettiin tolueeniliuoksena alumiinioksidikolonnin läpi siten, että lisättiin 8,72 g (0,101 mol) [R]- $\beta$ -butyrolaktonia, 1,47 g (0,0052 mol) [R]- $\beta$ -penta-dekyyli- $\beta$ -propiolaktonia ja 65,5 g tolueenia. Polymerointi initioitiin ettyylisinkki-isopropoksidilla (48  $\mu$ l, 1,1 M liuosta, 0,053 mmol) ja reaktio suoritettiin 75 °C:ssa 42 tunnin ajan.

Polymerointiolosuhteet ja saannot esimerkeissä 1 - 6 ja 10 on esitetty taulukossa I ja esimerkeissä 7 - 9 ja 11 - 12 taulukossa II. Moolimassat ( $M_w$  ja  $M_n$ ) esimerkeissä 1 - 6 ja 10 on esitetty taulukossa III ja esimerkeissä 7 - 9 ja 11 - 12 taulukossa IV. Taulukoissa III ja IV on ilmoitettu myös sulamislämpötilahuiput ( $T_m$  °C) isotaktisille polymeereille, jotka valmistettiin [S]- $\beta$ -substituoiduista  $\beta$ -propiolaktoneista ja [R]- $\beta$ -substituoiduista  $\beta$ -propiolaktoneista.

**Taulukko I**  
**Polymerointiolosuhteet raseemisen  $\beta$ -butyrolaktonin**  
**homopolymeroinnissa**

	<b>Esimerkki</b>	<b>Lämpötila</b> °C	<b>Aika</b> h	<b>Zn/monomeeri</b> mol-%	<b>Saanto</b> %
5	1	50	40	0,2	94
	2	50	17	0,3	90
	3	20	46	0,3	87
10	4	50	17	0,5	100
	5	20	46	0,5	94
	6	50	17	1,0	90
	10	75	64	0,02	95

15

**Taulukko II**  
**Polymerointiolosuhteet [S]- $\beta$ -butyrolaktonin tai**  
**[R]- $\beta$ -butyrolaktonin homopolymeroinneissa ja kopolymeroin-**  
**neissa**

20

	<b>Esimerkki</b>	<b>Lämpötila</b> °C	<b>Aika</b> h	<b>Zn/monomeeri</b> mol-%	<b>Saanto</b> %
	7	50	21	0,2	85
	8	20	48	0,5	54
25	9	20	93	0,5	75
	11	75	24	0,06	84
	12	75	42	0,05	97

30

**Taulukko III**  
**Tuotteiden ominaisuudet taulukon I esimerkeissä**

	<b>Esimerkki</b>	<b>Moolimassat</b>		
		<b>Mn</b>	<b>Mw</b>	<b>Mw/Mn</b>
35	1	45 900	49 100	1,07
	2	29 800	32 900	1,06
	3	31 400	34 800	1,11
	4	23 700	25 200	1,10
	5	22 200	23 400	1,06
40	6	12 700	14 300	1,13
	10	218 000	345 000	1,58

## Taulukko IV

## Tuotteiden ominaisuudet taulukon I esimerkeissä

	Esimerkki	Moolimassat			T <sub>m</sub>
		M <sub>n</sub>	M <sub>w</sub>	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	°C
5	7	36 600	49 900	1,36	179
	8	3 470	5 240	1,51	160
	9	5 150	5 150	1,62	140
10	11	116 000	226 000	1,94	-
	12	146 000	210 000	1,43	145

Kopolymerin koostumus esimerkin 9 tuotteessa oli sama kuin monomeerisyötössä (95:5, β-butyrolaktoni:β-pentyyli-β-propiolaktoni) <sup>1</sup>H-NMR:n perusteella. <sup>13</sup>C-NMR-spektrin karbonyylihiilialueen tutkiminen osoitti, että käytettäessä raseemista monomeeriä saatiin ataktista polymeeriä, kun taas käytettäessä korkean enantiomeerisen puhtauden monomeeriä, saatiin polymeeriä, jonka isotaktisuus oli erittäin korkeasta täydelliseen.

Tämän keksinnön etuja ovat hyvä moolimassan hallinta ja korkeat saannot suhteellisen lyhyillä reaktioajoilla verrattuna edellä esitettyihin alan aikaisempiin saavutuksiin. Myös alkyylisinkki-isopropoksidi-initiaattoreilla tuotetun polyesterin taktisuutta voidaan hallita käytettävien monomeerien optisen puhtauden avulla.

Kaikki edellä mainitut julkaisut sisällytetään tähän kokonaisuudessaan viitteiksi.

Edellytetään, että tässä kuvatut esimerkit ja suoritusmuodot ovat ainoastaan kuvaavaan tarkoitukseen, ja että alan tuntija voi niiden valossa esittää monia muutoksia tai muunnelmia, jotka kuitenkin sisällytetään tämän patenttihakemuksen henkeen ja sisältöön, sekä liitteenä olevien patenttivaatimusten suojapiiriin.

**Patenttivaatimukset**

1. Menetelmä ainakin polyesterin valmistamiseksi,  
t u n n e t t u siitä, että se käsittää ainakin yhden  
5  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin polymeroimisen initioivan  
määrän alkyylisinkkialkoksidia läsnä ollessa sellaisen  
reaktioajan ja sellaisessa lämpötilassa, jotka ovat riit-  
tävät tuottamaan polyesterin; alkyylisinkkialkoksidi on  
edullisesti ei-kiraalinen;  $\beta$ -substituoitu  $\beta$ -propiolaktoni  
10 koostuu edullisesti raseemisesta  $\beta$ -butyrolaktonista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että polymerointi suoritetaan ei-  
kiraalisen alkyylisinkkialkoksidin ja  $\beta$ -substituoidun  
 $\beta$ -propiolaktonin liuottimessa; liuotin on edullisesti  
15 aryyli- tai alkyylihiilivety; edullisemmin liuotin on to-  
lueni tai ksyleeni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää kahden  
erilaisen  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin kopolymeroinnin  
20 kopolyesterin tuottamiseksi; edullisesti nämä erilaiset  $\beta$ -  
substituoidut  $\beta$ -propiolaktonit koostuvat [S]- $\beta$ -butyrolak-  
tonista ja [S]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktonista, jossa [S]- $\beta$ -  
alkyyli- $\beta$ -propiolaktoni sisältää alkyyliryhmän, jossa on  
kaksi tai useampia hiiliä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
25 t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää kahden  
erilaisen  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin kopolymeroinnin  
kopolyesterin tuottamiseksi; edullisesti nämä erilaiset  $\beta$ -  
substituoidut  $\beta$ -propiolaktonit koostuvat [R]- $\beta$ -butyrolak-  
30 tonista ja [R]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktonista, jossa [R]- $\beta$ -  
alkyyli- $\beta$ -propiolaktoni sisältää alkyyliryhmän, jossa on  
kaksi tai useampia hiiliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
35 t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää kahden  
erilaisen  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin kopolymeroinnin

kopolyesterin tuottamiseksi; edullisesti nämä erilaiset  $\beta$ -substituoidut  $\beta$ -propiolaktonit koostuvat [R]- $\beta$ -butyrolaktonista ja [S]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktonista, jossa [S]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktoni sisältää alkyyli-ryhmän, jossa on  
5 kaksi tai useampia hiiliä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että menetelmä käsittää kahden erilaisen  $\beta$ -substituoidun  $\beta$ -propiolaktonin kopolymeroinnin kopolyesterin tuottamiseksi; edullisesti nämä erilaiset  
10  $\beta$ -substituoidut  $\beta$ -propiolaktonit koostuvat [S]- $\beta$ -butyrolaktonista ja [R]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktonista, jossa [R]- $\beta$ -alkyyli- $\beta$ -propiolaktoni sisältää alkyyli-ryhmän, jossa on kaksi tai useampia hiiliä.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ei-kiraalinen alkyylisinkkialkoksidi on etyylisinkki-isopropoksidi, metyyli-  
15 etyyli-  
sinty-  
lisinkki-isopropoksidi, etyyli-  
sinty-  
lisinkkietoksidi tai etyyli-  
sinty-  
lisinkkimetoksidi; edullisesti etyyli-  
sinty-  
lisinkkimetoksidi.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktioaika on 3 - 100 tuntia.  
20

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että alkyyli-  
25 sinkkialkoksidi on läsnä määränä, joka tuottaa Zn:n mooliprosenttiosuuden  $\beta$ -substituoiduista  $\beta$ -propiolaktonimonomeereistä välillä 0,005 - 1.

10. Polyesteri, joka on tunnettu siitä, että se on valmistettu minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaisella menetelmällä.