

4. Коршак В. В., Грибова П. Н., Балыкова Т. Н., Комарова Л. Г., Бекасова Н. И. Высокомолек. соед. А, 1972, т. 14, № 7, с. 1557.
5. Коршак В. В., Бекасова Н. И., Комарова Л. Г. Высокомолек. соед. А, 1982, т. 23, № 11, с. 2424.
6. Коломоец Г. А., Комарова Л. И., Блюменфельд А. Б., Голубенкова Л. И., Коварская Б. М., Валецкий П. М., Виноградова С. В., Коршак В. В. Высокомолек. соед. А, 1976, т. 18, № 6, с. 1386.
7. Станко В. И., Братцева В. А., Овсянников Н. Н., Климова Т. П. Журн. общ. химии, 1974, т. 44, № 11, с. 2482.
8. Кардашев Д. А., Петрова А. Н. Полимерные клей. М.: Химия, 1983, с. 45.

Государственный научно-исследовательский  
институт химии и технологии элементоорга-  
нических соединений

Поступила в редакцию  
20.VIII.1985

УДК 541.64 : 542.954

## СИНТЕЗ ПОЛИАМИДОВ НА ОСНОВЕ АСПАРАГИНОВОЙ И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТ

Кацарава Р. Д., Харадзе Д. П., Авалишвили Л. М.,  
Омиадзе Т. Н., Заалишвили М. М.

Непептидные гетероцепные полимеры (ГЦП) на основе природных аминокислот привлекают внимание как «активные» (т. е. способные асимилироваться в организме) биосовместимые материалы медицинского назначения [1–6]. Ранее были получены различные непептидные ГЦП на основе природных диаминокарбоновых кислот — полиамиды [1], полиамидокислоты [2], полиуретаны [3]; синтезированы также полимочевины на основе указанных аминокислот [4, 5]. Взаимодействием бисазлактонов с диаминами были получены ПА, содержащие ферментативно расщепляемые связи в основных цепях макромолекул [6].

В настоящем сообщении описан синтез ПА на основе аминодикарбоновых кислот — аспарагиновой (АК) и глутаминовой (ГК). Указанные аминокислоты могут производиться в крупных промышленных масштабах [7] и представляют практический интерес в качестве исходных мономеров для синтеза активных биосовместимых ГЦП.

О синтезе непептидных ГЦП на основе АК и ГК в литературе имеются лишь ограниченные сведения. Термической сополиконденсацией АК с  $\alpha$ -оксикислотами были получены биодеградируемые полиэфиры [8]. Описаны также низкомолекулярные полиэфиры на основе диолов и ГК [9] или ее эфиров [10]. Сополиконденсацией ГК с  $\varepsilon$ -капролактом синтезированы олигомеры, перспективные для получения сополиамидоэфиров [11].

Были описаны ПА, синтезированные взаимодействием N-фталил-ГК с дизоцианатами [12], имеющие невысокие вязкостные характеристики, что, возможно, связано с неоднозначным протеканием реакции карбоксильных групп с изоцианатами [13]. Взаимодействием ГК с дизоцианатами были получены полиамидомочевины и полигидантоны на их основе [14]. ПА на основе ГК синтезировали также межфазной поликонденсацией дихлорангидрида N-тозил-ГК с диаминами [15]. Синтезированные таким образом ПА имели невысокие вязкостные характеристики, что можно связать с конкурентной реакцией гидролиза дихлорангидридных групп. К обрыву цепей могут привести также реакции лактамизации и имидизации. Отметим, что дихлорангидридный метод вообще неприменим к N-ацилприводным АК и ГК, поскольку соответствующие дихлорангидриды легко превращаются в гидрохлориды азлактонов [16], трудно поддающиеся очистке [17]. Таким образом, дизоцианатный и дихлорангидридные методы синтеза непептидных ПА применительно к производным АК и ГК имеют существенные ограничения и приводят к синтезу низкомолекулярных ПА, не представляющих интереса с практической точки зрения. Более перспективными мономерами для синтеза ПА на основе аминодикарбоновых кислот нам представлялись соответствующие активированные диэфиры (АЭ), которые хорошо зарекомендовали себя в качестве поликонденсационных мономеров для синтеза высокомолекулярных ПА [18–22], в том числе и на основе склонной к побочной реакции имидизации янтарной кислоты [21].

Таблица 1

Синтез и свойства активированных диэфиров общей формулы  
 $X-O-CO-CH-(CH_2)_m-CO-O-X^*$

NRR'

Диэфир, №	R, R'	X	m	Метод синтеза	Реакционная среда	Выход сырого продук- та <sup>a</sup>	Растворите- ли для пере- кристаллизации	$T_{\text{пл}}$ °	ИК-спектр, $\text{cm}^{-1}$ (в нуходоле)	Элементный анализ (найдено/вычислено), %			
										C	H	N	Cl
1	H, CO-	-	1	A	XБ : ДЭ=3:7	90	ЭА+Г **	176–177	1640 (амид) 1780 (эфир) 3300 (NH)	57,38 57,62	3,53 3,55	8,63 8,77	—
2		-	1	A	XБ : ДЭ=3:7	85	ЭА+Г	203–204	1640 (амид) 1780 (эфир) 3300 (NH)	48,32 48,51	3,38 2,64	12,26 12,30	—
3		O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> Cl <sub>5</sub>	1	A	БЗ	92	ДО+Г **	197–198	1635 (амид) 1780 (эфир) 3300 (NH)	37,54 37,60	4,12 1,23	1,64 1,91	48,11 48,36
4			1	A	БЗ	89	БС+БЗ	234–235	1640 (амид) 1700 1748 } имид 1780 } + 1810 } эфир 3350 (NH)	52,76 52,90	3,87 3,94	9,54 9,74	—
5	H, OSC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	2	A B	XБ : ДЭ=3:7 П	78 70	БС+БЗ	123–124	1660 (амид) 1750 } (эфир) 1770 }	52,82 52,90	3,74 3,94	9,67 9,74	—
6		C <sub>6</sub> Cl <sub>5</sub>	2	Г A	XБ : ДЭ=3:7	64 87	ДХ+БЗ **	178–179	3300 (NH) 1660 (амид) 1770 (эфир) 3260 (NH)	33,20 33,24	1,26 1,31	1,98 2,04	51,60 51,74
7	H, CO-	-	2	A Б В	XБ : ДЭ=3:7 ДМФА П	85 43 79	ДХ+Г **	143–144	1650 (амид) 1775 (эфир) 3300 (NH)	58,34 58,42	3,67 3,85	8,34 8,52	—
8		-	2	Г А	XБ БЗ	67 82	ЭА+Г	201–203	1640 (амид) 1780 (эфир) 3300 (NH)	48,86 49,40	3,14 2,92	11,71 12,00	—

Продолжение таблицы

Номер Дифенола	R, R'	X	m	Метод синтеза	Реакционная среда	Выход сырого продукта, %	Растворите- ли для пере- кристализа- ции	$T_{\text{пл}}$ °	ИК-спектр, см $^{-1}$ (в нujоле)	Элементный анализ (найдено/вычислено), %			
										C	H	N	Cl
9			2	А Б	ХБ : ДО = 3 : 7 ДМФА	81 59	БС+БЗ	166–167	1640 (амид) 1770 (эфир) 3300 (НИ)	47,65 47,21	2,36 2,46	2,02 2,30	34,28 34,92
10			2	А	БЗ	83	ХБ **	199–200	1640 (амид) 1770 (эфир) 3300 (НИ)	38,26 38,50	1,35 1,47	1,84 1,87	46,95 47,46
11			2	А	ХБ : ДО = 3 : 7	86	БС+БЗ	144–145	1635 (амид) 1725 (эфир) 1800 3300 (НИ)	49,26 49,40	1,54 1,89	2,28 2,40	—
12	R + R' = CO —		2	А Б В Г П ХБ	ХБ : ДЭ = 3 : 7 ДМФА	89 60 60 80 80 65	ЭА+Г ** ДХ+Г	129–130 81–82	1710 } (эфир 1755 } + 1775 } имид) (плючо)	57,58 57,80	3,42 3,28	7,88 8,09	—
13			2	А	БЗ	82	БС+БЗ	198–199	1710 } (эфир 1770 } + 1810 } имид)	57,55 57,80	3,42 3,28	8,31 8,09	—
14			2	А Б Г ХБ	БЗ ДМФА ХБ	78 55 55 63	ЭА+Г **	199–200	1705 } (эфир 1770 } + 1810 } имид)	49,03 49,26	2,41 2,46	11,38 11,49	—
15			2	А Б	ХБ : ДО = 3 : 7 ДМФА	78 41	ХБ+Г **	200–201	1720 } (эфир 1775 } + 1720 } имид) 1740 } (эфир 1775 } + 1810 } имид)	38,54 38,75	0,96 1,16	1,64 1,81	45,24 45,87
16			2	А Б	БЗ ДМФА	80 58	БС+БЗ	200–201	1720 } (эфир 1740 } + 1775 } имид) 1810 }	53,38 53,50	3,36 3,61	8,87 8,91	—

\* m=1 (АК), m=2 (ГК); ХБ — хлорбензол, БЗ — бензол, ДЭ — диэтиловый эфир, П — пиридин, ЭА — этилацетат, Г — гексан, ДО — диоксан, БС — изобутиловый спирт, ДХ — дихлорэтан.

\*\* Или экстракция холодным БС.

**Синтез мономеров — активированных эфиров АК и ГК.** В качестве исходных соединений для синтеза активированных диэфиров использовали рацемические АК и ГК, в качестве N-защитных групп — ацетильную, бензоильную и фтаильную. Активированные диэфиры синтезировали прямой этерификацией соответствующих дикарбоновых кислот с помощью пяти различных методов: А) трифторацетатного, Б) дициклогексилкарбодиимидного, В) фосфитного, Г) гарбонатного, Д) оксалатного. В качестве активирующих групп использовали различные кислые фенолы, а также N-оксисукцинимид, простой и удобный метод синтеза которого был предложен ранее [21]. Использованные уходящие группы, условия синтеза АЭ и результаты приведены в табл. 1. Наиболее универсальным среди

Таблица 2

**Условия синтеза и свойства ПА, полученных поликонденсацией АЭ  
N-защищенных природных  $\alpha$ -аминодикарбоновых кислот с ГМДА  
в среде ГМФА**

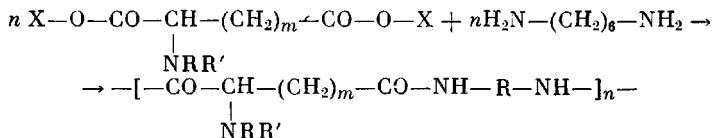
(Продолжительность реакции 8 ч,  $c=0,6$  моль/л (по диамину);  
соотношение мономеров эквимольное)

Диэфир, № (из табл. 1)	Температура реакции, °С	Катализатор	Выход, %	$\eta_{\text{пр}}$ (ГМФА, $c=0,5$ ), дл/г
1	25	—	73	0,21
2	25	—	67	0,10
3	80	$(C_2H_5)_3N$	75	0,26
4	25	—	74	0,24
5	25	—	91	0,62
6	80	$(C_2H_5)_3N$	79	0,30
7	25	—	92	0,68
8	25	—	68	0,11
9	25	—	93	0,71
10	80	$(C_2H_5)_3N$	80	0,32
11	25	—	94	0,85
12	25	—	94	0,82
13	25	—	91	0,60
14	25	—	68	0,12
15	80	$(C_2H_5)_3N$	95	0,92
16	25	—	88	0,50

выбранных методов синтеза активированных диэфиров, как и следовало ожидать [23], оказался трифторацетатный метод, позволяющий вводить в молекулу диэфира любую уходящую группу и получать АЭ с высокими выходами. Большинство синтезированных АЭ являются кристаллическими соединениями, устойчивыми при комнатной температуре и сравнительно легкоочищаемы обычной перекристаллизацией. В ряде случаев (табл. 1), однако, лучшим методом очистки является промывка сырого продукта реакции холодным изобутиловым спиртом, что заметно снижает потери. Отметим, что значительно легче получаются и очищаются АЭ на основе производных ГК. Сравнительно легкодоступны АЭ N-бензоил-АК. Диэфиры N-ацетил-АК получаются в виде трудноочищаемых, некристаллизующихся масел.

Было найдено, что бис-*n*-нитрофениловый эфир N-фтаили-ГК образует полиморфные формы с т. пл. 81–82° и 129–130°. В реакциях поликонденсации использовали высокоплавкую форму АЭ.

**Синтез полимеров.** Поликонденсацию АЭ проводили с гексаметилендиамином (ГМДА) в среде ГМФА



( $m=1$  (АК), 2 (ГК); X, R, R' — табл. 1).

Условия реакции и полученные результаты приведены в табл. 2. Как следует из данных табл. 2, во многих случаях были получены ПА, значительно превосходящие по вязкостным характеристикам синтезированные ранее через дихлорангидрид N-тозил-ГК [15]. Отметим, что диэфиры с различными уходящими группами приводят к переменному успеху в зависимости от строения остатка дикарбоновой кислоты. Так, например, пентахлорфениловая уходящая группа хорошо «работает» в случае N-фталил-ГК, в то время как бис-пентахлорфениловые эфиры N-ацил-глутаминовых кислот приводят к ПА со значительно более низкими выходами и вязкостными характеристиками; в последнем случае лучшей является *n*-нитрофеноксидная уходящая группа. На основе АЭ N-бензоил-АК были получены ПА со сравнительно низкими вязкостными характеристиками, независимо от строения уходящей группы. Такие результаты, по-видимому, связаны с трудностью очистки соответствующих АЭ.

Синтезированные ПА хорошо растворяются в растворителях амидного типа и кислотах, а ПА на основе ГМДА и N-ацетил-ГК растворим в воде.

Таким образом, согласно полученным данным, АЭ N-зашщщенных аминодикарбоновых кислот успешно могут быть использованы в качестве мономеров для получения высокомолекулярных ПА. Возникающие в ряде случаев трудности, связанные с очисткой диэфиров, легко могут быть устранены путем подбора подходящей уходящей группы.

Все исходные вещества и реагенты очищали по стандартным методикам.  
N-Оксисукцинимид синтезировали и очищали как ранее [21].

*Bis*-2,4-динитрофенилоксалат – реагент для синтеза АЭ по методу Д – получали аналогично методике [23]; выход 75%, т. пл. 191–193° (из ДХ). Найдено (вычисление), %: С 39,65 (39,81), Н 1,56 (1,42), N 13,14 (13,27).

N-ацетиламинокислоты получали как в работе [24] взаимодействием аминокислот с уксусным ангидридом в среде горячей воды. Продукт перекристаллизовывали из воды. Выход N-ацетил-АК 72%, т. пл. 143–145° (по лит. данным [24] т. пл. 143–144°); выход N-ацетил-ГК 75%, т. пл. 183–184°.

N-Бензоиламинокислоты синтезировали по методике [16], обрабатывая охлажденный до 0° щелочной раствор аминокислоты бензоилхлоридом. Продукты перекристаллизовывали из водного этанола. Выход N-бензоил-АК 78%, т. пл. 162–163° (по лит. данным т. пл. 164–165°). Выход N-бензоил-ГК 80%, т. пл. 154–156° (по лит. данным т. пл. 155–157°).

N-Фталил-ГК получали как в работе [16] сплавлением фталевого ангидрида с глутаминовой кислотой при 145–150° в течение 30 мин. После перекристаллизации из водного метанола выход 85%, т. пл. 189–190° (по лит. данным т. пл. 189–190°).

Синтез АЭ N-замещенных аминокислот по методам А, Б, В, Г и Д осуществляли как было описано ранее для адипиновой кислоты [23]. Реакционная среда и характеристики диэфиров приведены в табл. 1.

Полиамиды синтезировали по общей методике. К раствору 0,004 моля диамина в 6,7 мл ГМФА добавляли 0,004 моля АЭ (под аргоном). Условия поликонденсации даны в табл. 2. В ряде случаев при поликонденсации *n*-нитрофениловых эфиров N-зашщщенных ГК наблюдалось гелеобразование. В таких случаях с целью сохранения растворимости полимера к реакционному раствору до гелеобразования (начало резкого увеличения вязкости) добавляли несколько капель уксусного ангидрида и перемешивали 30 мин. Полимеры выделяли осаждением в этилацетат, отфильтровывали, экстрагировали этилацетатом в аппарате Сокслета (24 ч) и сушили в вакууме при комнатной температуре.

Приведенную вязкость полимеров определяли в ГМФА при 25°,  $c=0,5$  г/дл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Katsarava R. D., Kharadze D. P., Japaridze N. Sh., Omidadze T. N., Avalishvili L. M., Zaalishvili M. M. Makromolek. Chem. 1985, B. 186, № 5, S. 939.
2. Кацарава Р. Д., Харадзе Д. П., Авалишвили Л. М., Заалишвили М. М. Известия АН Гр.ССР. Сер. хим., 1984, т. 10, № 2, с. 156.
3. Кацарава Р. Д., Картвелишвили Т. М., Заалишвили М. М. Докл. АН СССР, 1985, т. 281, № 3, с. 591.
4. Сенцова Т. Н., Бугаева В. И., Давидович Ю. А., Рогожин С. В., Коршак В. В. Докл. АН СССР, 1977, т. 232, № 2, с. 335.
5. Кацарава Р. Д., Картвелишвили Т. М., Заалишвили М. М. Сообщения АН Гр.ССР, 1984, т. 113, с. 533.
6. Кацарава Р. Д., Харадзе Д. П., Кирмелашивили Л. И., Заалишвили М. М. Acta Polym. 1985, т. 36, № 1, с. 29.

7. Скирстымонский И. И. Производство глутаминовой кислоты и ацидина. М.: Пиц. пром-сть, 1968.
8. Jain G. L., Ray A. R. Makromolek. Chem., 1981, B. 182, № 10, S. 2557.
9. Fontan J., Babe S. G. Rev. Plast. Mod. 1970, v. 21, № 173, p. 927.
10. Santi E., Babe S. G., Fontan J. Rev. Plast. Mod., 1971, v. 22, № 183, p. 1343.
11. Данилко Г. В., Данилова Г. П., Инсарова А. В., Строкань А. П., Анохин В. В. Укр. хим. журн., 1980, т. 46, № 12, с. 1290.
12. Santi E., Babe S. G., Fontan J. Rev. Plast Mod., 1971, v. 22, № 184, p. 1521.
13. Саундерс Дж. Х., Фриш К. К. Химия полиуретанов. М.: Химия, 1968, с. 91.
14. Santi S., Babe S. G., Fontan J. J. Polymer Sci. Polymer Symp., 1973, № 42, p. 39.
15. Hashihima J., Shono T., Murakami T., Eguchi M., Takada M. J. Chem. Soc. Japan Industr. Chem. Sec., 1963, v. 66, № 8, p. 1511.
16. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965.
17. Clever C. S., Pratt B. C. J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 3, p. 1544.
18. Overberger C. G., Sebenda J. J. Polymer Sci. A-1, 1969, v. 7, № 10, p. 2875.
19. Ogata N., Sanui K., Iijima K. J. Polymer Sci. Polymer Chem. Ed., 1973, v. 7, № 5, p. 1095.
20. Ueda M., Okada K., Imai Y. J. Polymer Sci. Polymer Chem. Ed., 1976, v. 14, № 11, p. 2665.
21. Кацарава Р. Д., Харадзе Д. П., Авадишвили Л. М., Заалишвили М. М. Высокомолек. соед. А, 1984, т. 26, № 7, с. 1489.
22. Katsarava R. D., Kharadze D. P., Avashvili L. M., Zaalishvili M. M. Makromolek. Chem. Rapid Commun., 1984, B. 5, № 9, S. 585.
23. Кацарава Р. Д., Харадзе Д. П., Авадишвили Л. М., Заалишвили М. М. Известия АН Гр. ССР. Сер. хим., 1982, т. 8, № 2, с. 102.
24. Barcer C. C. J. Chem. Soc., 1953, № 2, p. 453.

Институт молекулярной  
биологии и биологической  
физики АН ГССР

Поступила в редакцию  
20.VIII.1985

УДК 541.64 : 547.39

## СИНТЕЗ СОПОЛИМЕРОВ 2-МЕТИЛ-5-ВИНИЛПИРИДИНА С МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ И ИХ НЕОДНОРОДНОСТЬ ПО СОСТАВУ

Курмаева А. И., Аввакумова Н. И., Бутовецкая В. И.,  
Потапова М. В., Барабанов В. П., Кузнецов Е. В.

В настоящей работе исследовано влияние природы реакционной среды и соотношения исходных компонентов системы метакриловая кислота — 2-метил-5-винилпиримидин (МАК — МВП) на структуру и состав сополимеров, полученных в массе и в различных растворителях: ацетоне, хлороформе, бензоле, толуоле. Синтез и состав сополимеров осуществляли согласно методике [1]. Поли-2-метил-5-винилпиримидин и полиметакриловую кислоту получали аналогично [1, 2]. ММ, определенные вискозиметрически, составили соответственно  $2,8 \cdot 10^5$  и  $3,0 \cdot 10^5$ . Кинетику сополимеризации изучали гравиметрическим методом. Во всех растворителях до 9%-ной степени конверсии при всех соотношениях исходных мономеров процесс был гомофазен.

Как видно из рис. 1, среда оказывает сильное влияние на состав образующихся сополимеров. При сополимеризации в среде растворителей сополимер более обогащен кислотным компонентом по сравнению с сополимеризацией в массе. Сополимеры, полученные в среде толуола, будут более композиционно однородными, чем синтезированные в других растворителях, так как кривая 1 (рис. 1) менее всего удалена от азеотропной линии. Значения эффективных констант сополимеризации, рассчитанных по дифференциальному уравнению Майо и Льюиса, представлены в табл. 1. При полимеризации в среде ненаполярных растворителей по сравнению с полимеризацией в массе активность МАК возрастает, о чем свидетельствует увеличение эффективного значения  $r$ , с 0,48 до 0,76 (табл. 1). Это, по-види-